

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.008

· 临床研究(专题) ·

阿帕替尼与多西他赛联合顺铂化疗对晚期胃癌的近期疗效及毒副反应

高世乐^{1a}, 芦东徽^{1aΔ}, 刘美琴^{1a}, 王崇^{1b}, 魏磊^{1c}, 徐鹏^{1c}, 刘演^{1a}, 唐正中^{1c}, 胡宗涛²[1. 中国人民解放军联勤保障部队第901医院(原解放军第105医院) a. 肿瘤四科; b. 肿瘤一科; c. 肿瘤五科, 安徽合肥 230031; 2. 中国科学院合肥肿瘤医院放疗部, 安徽合肥 230031]

[摘要] **目的:** 观察阿帕替尼单药与多西他赛联合顺铂对晚期胃癌患者的近期疗效及毒副反应。 **方法:** 按纳入和排除标准, 选取解放军第105医院晚期胃癌患者108例, 按随机表分组法分为A组54例、B组54例。A组患者持续阿帕替尼单药口服, B组患者给予多西他赛联合顺铂化疗, 化疗3周为1个周期, 4个周期为1个疗程, 疗程结束后3个月评价疗效及毒副反应。 **结果:** A组CR 4例、PR 25例、SD 18例、PD 7例, ORR为53.7%, DCR为87.0%; B组CR 2例、PR 19例、SD 21例、PD 12例, ORR为38.9%, DCR为77.8%。A组患者ORR及DCR明显优于B组(均 $P<0.05$)。所有患者主要不良反应为胃肠反应、骨髓抑制、高血压、手足综合征, 均为1~2级; A组患者骨髓抑制及胃肠反应发生率低于B组($P<0.05$), B组患者手足综合征及高血压发生率低于A组($P<0.01$)。 **结论:** 阿帕替尼单药靶向治疗近期有效率高于多西他赛联合顺铂化疗, 两种治疗方案毒副反应均可控; 阿帕替尼可作为晚期胃癌患者首选治疗方案。

[关键词] 阿帕替尼; 多西他赛; 顺铂; 晚期胃癌; 疗效; 毒副反应

[中图分类号] R730.51; R735.2 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2018)11-1131-04

Short term efficacy and toxicity of apatinib and docetaxel combined with cisplatin chemotherapy for advanced gastric cancer

GAO Shile^{1a}, LU Donghui^{1aΔ}, LIU Meiqin^{1a}, WANG Chong^{1b}, WEI Lei^{1c}, XU Peng^{1c}, LIU Yan^{1a}, TANG Zhengzhong^{1c}, HU Zongtao² (1. Four Families of Tumor; One Families of Tumor; Five Families of tumor; The 901st Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force [Primary the 105th Hospital of PLA], Hefei 230031, Anhui, China; 2. Department of Radiotherapy, HeFei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the short-term efficacy and toxicity of apatinib monotherapy as well as docetaxel plus cisplatin in advanced gastric cancer. **Method:** According to inclusion and exclusion criteria, 108 patients with advanced gastric cancer in the 105th Hospital of PLA were selected. According to random table grouping method, there were 54 cases in group A and 54 cases in group B. Patients in group A received continuous oral administration of apatinib alone, while group B received docetaxel plus cisplatin chemotherapy, with 3 weeks as a cycle and 4 cycles for a course. The efficacy and side effects were evaluated 3 months later. **Results:** In group A, there were 4 cases of CR, 25 cases of PR, 18 cases of SD and 7 cases of PD; the ORR was 53.7% and DCR was 87%. In group B, there were 2 cases of CR, 19 cases of PR, 21 cases of SD and 12 cases of PD; the ORR was 38.9% and DCR was 77.8%. The ORR and DCR in group A were significantly better than those in group B ($P<0.05$). The main adverse reactions were gastrointestinal reaction, myelosuppression, hypertension and hand-foot syndrome, all of which were grade 1 to 2; The incidence of bone marrow suppression and gastrointestinal reaction in group A was lower than that in group B ($P<0.05$), while the incidence of hand-foot syndrome and hypertension in group B was lower than that in group A ($P<0.01$). **Conclusion:** The short-term efficacy of targeted therapy of apatinib alone was better than that of docetaxel combined with cisplatin chemotherapy, and the toxicity and side effects of both regimens were controllable; Apatinib can be used as the primary regimen for the treatment of advanced gastric cancer.

[Key words] apatinib; docetaxel; cisplatin; advanced gastric cancer; efficacy; toxic and side effects

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1131-1134. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.008]

[基金项目] 安徽省自然科学基金资助项目(No. 1808085MH239)。Project supported by the Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 1808085MH239)

[作者简介] 高世乐(1982-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤临床研究, E-mail: gslhf0551@163.com

[通信作者] 胡宗涛(HU Zongtao, corresponding author), 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤靶向治疗研究, E-mail: huxuyan@163.com; 芦东徽(LU Donghui, co-corresponding author), 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤个体化治疗研究, E-mail: 18909696223@yeah.net.

Δ 共同通信作者

胃癌是全球第四常见恶性肿瘤,也是全球癌症死亡第二大原因^[1]。我国是消化系统肿瘤高发国家,截至2014年,消化系统肿瘤占恶性肿瘤总数一半以上,其中胃癌居第2位^[2]。全国胃癌死亡率为22.13/10万(男性29.85/10万,女性14.03/10万)^[3],大部分胃癌就诊时处于中晚期,5年生存率为5%^[4]。胃癌早期表现多无特异性,可有进食后上腹部饱胀不适、腹痛、纳差、消瘦、乏力、贫血等症状,易被误诊为胃炎或其他胃良性疾病^[5],多失去手术机会,预后较差。晚期胃癌以全身化疗为主^[6],但毒副反应较重,多数患者不能耐受。近年来,随着胃癌的发生发展机制(包括信号通路、相关基因表达及突变等)研究的不断深入,相应研发的靶向药物逐渐运用到临床并取得可喜成就,因疗效良好、毒副反应较轻,便于患者接受。本文就我院2016年12月1日至2018年2月1日确诊的晚期胃癌患者,选择靶向治疗和联合化疗两种不同治疗方案,探讨其临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

纳入标准:(1)胃癌腺癌病理诊断明确,上腹部增强CT有可测量病灶,按照多学科会诊无手术指征;(2)均为初治患者;(3)预计生存期>6个月;(4)KPS评分≥70分;(5)年龄在18~70岁之间;(6)未进行手术、放疗、中药、免疫治疗等抗肿瘤治疗;(7)治疗前有知情同意书,并经医学伦理委员会审查批准。排除标准:(1)有远处转移灶和腹水患者;(2)严重心脑肝肾功能不全及不可控制的高血压患者;(3)有精神疾病不能配合者;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)合并其他恶性肿瘤者;(6)消化道溃疡出血、穿孔、肠梗阻患者。

1.2 研究对象一般资料

选取我院肿瘤内科2016年12月1日至2018年2月1日收治的108例晚期胃癌患者为研究对象,均经胃镜病理、上腹部增强CT、肿瘤标志物检测确诊为胃腺癌,按照国际抗癌联盟及美国癌症联合会(UICC/AJCC)诊疗规范确诊^[7]。按随机表分组法分为A组54例和B组54例。两组患者的性别、年龄、发病部位、肿瘤标志物等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者一般临床资料比较(n)

Tab.1 Comparison of the general clinical data between two groups (n)

Group	Case (N)	Sex		Age (t/a)	Site			CEA [$\rho_b/(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$]	CA199 [$\rho_b/(\text{U} \cdot \text{ml}^{-1})$]	CA72-4 [$\rho_b/(\text{U} \cdot \text{ml}^{-1})$]
		Male	Female		Fundus+Cardia	Body	Antrum			
A	54	31	23	50.2±7.5	23	18	13	26.5±6.3	62.9±8.5	19.1±3.8
B	54	29	25	48.7±6.2	20	19	15	25.4±7.3	59.9±7.2	21.5±4.7

1.3 药品

甲磺酸阿帕替尼片,规格0.25 g/片,国药准字H20140103,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;多西他赛注射液,规格20 mg/0.5 ml,国药准字H20020543,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;顺铂注射液,规格30 mg/6 ml,江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20040813。

1.4 分组及治疗方法

(1)两组患者治疗前有完整常规心电图、血常规、肝肾功能与电解质、肿瘤标志物、胸片、胃镜、上消化道造影、上腹部增强CT等资料。(2)A组患者持续口服阿帕替尼,剂量500 mg/次,早餐后0.5 h温水送服,1/d;B组患者给予多西他赛(75 mg/m², d1)联合顺铂(20 mg/m², d1~5)。化疗前地塞米松、异丙嗪、西咪替丁常规预处理,化疗当时常规使用止吐、抑酸药和补液,每3周时间为1个治疗周期,共行4个周期。(3)每个化疗周期结束后复查血常规、肝肾功能,3个月后复查上腹部增强CT、肿瘤标志物,评价疗效和毒副反应情况。

1.5 观察指标和疗效判定

按实体瘤疗效标准(RECIST)1.1^[8]分为4级:(1)完全缓解(CR),肿瘤完全消失至少维持1个月;(2)部分缓解(PR),肿瘤体积缩小30%以上至少维持1个月;(3)疾病稳定(SD),肿瘤体积缩小不到30%或进展在25%以下;(4)疾病进展(PD),肿瘤体积增大25%以上或出现新发病灶。由上述指标计算客观有效率(ORR)为CR+PR;疾病控制率(DCR)为CR+PR+SD。

1.6 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行分析,计量资料采用t检验,计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 检验,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

所有患者治疗3个月后复查上腹部增强CT,A组患者CR、PR、SD、PD分别为4、25、18和7例,ORR、DCR分别为53.7%及87.0%;B组患者CR、PR、SD、

PD 分别为2、19、21和12例, ORR、DCR 分别为38.9%及77.8%。结果提示,阿帕替尼单药靶向治疗近期疗效优于多西他赛联合顺铂两药联合化疗($P<0.05$),见表2。

2.2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较

治疗后血清肿瘤标志物CEA、CA199、CA72-4对比,两组患者治疗后较治疗前均值明显下降(均 $P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者毒副反应比较

两组患者治疗期间主要毒副反应为胃肠反应、

骨髓抑制、高血压、手足综合征,按照美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)和美国NCI-生物医学信息学和信息技术中心(Center for Biomedical Informatics and Information Technology, CBITT)通用不良事件术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE)4.0版^[9]标准评价多为1~2级,经对症处理后缓解,不影响原有疾病按期治疗,无严重致死病例。A组患者胃肠反应及患骨髓抑制发生率低于B组($P<0.05$);B组患者高血压及手足综合征发生率低于A组($P<0.01$),见表4。

表2 两组患者近期疗效对比(n)

Tab.2 Comparison of the short-term efficacy between two groups of patients (n)

Group	Case (N)	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	DCR(%)
A	54	4	25	18	7	53.7	87.0
B	54	2	19	21	12	38.9	77.8
t						6.549	6.128
P						0.025	0.043

表3 两组患者血清肿瘤标志物对比

Tab.3 Contrast of serum tumor markers in two groups of patients

Group	Case (N)	A			B		
		CEA [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1})$]	CA199 [$\rho_B/(\text{U}\cdot\text{ml}^{-1})$]	CA72-4 [$\rho_B/(\text{U}\cdot\text{ml}^{-1})$]	CEA [$\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1})$]	CA199 [$\rho_B/(\text{U}\cdot\text{ml}^{-1})$]	CA72-4 [$\rho_B/(\text{U}\cdot\text{ml}^{-1})$]
Before treatment	54	26.5±6.3	62.9±8.5	19.1±3.8	25.4±7.3	59.9±7.2	21.5±4.7
After treatment	54	15.6±4.1	30.9±7.0	10.5±2.5	13.2±4.3	32.8±5.9	12.5±5.2
t		4.231	5.782	6.591	4.605	5.309	6.891
P		0.043	0.035	0.037	0.042	0.031	0.039

表4 两组患者治疗期间毒副反应对比(%)

Tab.4 Comparison of toxic and side effects between two groups of patients during the treatment (%)

Group	Case (N)	Gastrointestinal reaction	Myelosuppression	Hypertension	Hand-food syndrome
A	54	13.0	9.2	20.4	46.3
B	54	38.9	33.3	3.7	5.6
t		6.695	5.006	8.291	7.026
P		0.032	0.014	0.002	0.003

3 讨论

胃癌为全球常见恶性肿瘤之一,在我国发病率和死亡率仅次于肺癌,晚期胃癌治疗以化疗、靶向药物治疗为主,目前尚无标准方案^[10]。随着肿瘤分子生物学的发展,晚期胃癌的治疗取得重大进展^[11]。目前胃癌的治疗靶点有HER-2、VEGF、mTOR、CLDN18.2等^[12]。其中抗血管生成抑制剂药物已成为许多实体瘤患者的标准治疗,抗VEGF治疗不仅可以促进血管生成和提高血管通透性,还可以结合肿瘤表面的受

体激活下游信号通路,参与肿瘤干细胞的形成、发生和迁移。VEGF抑制剂包括贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、阿帕替尼等^[13]。有研究^[14]报道,贝伐单抗治疗胃癌, PFS从5.3个月增加到6.7个月, ORR从37%提高到46%, OS并没有获益,治疗价值值得进一步研究。雷莫芦单抗是第二个被批准用于晚期胃癌的靶向药物,联合紫杉醇可以使OS增加2.2个月,但是只限于二线治疗^[15]。阿帕替尼是我国自主研发的小分子抗血管生成药物,可选择性结合并抑制VEGFR-2,从而阻断VEGF与VEGFR结合后的信号转导通路,达到

抑制肿瘤血管生成控制肿瘤生长的目的^[16-17]。该药早在2014年10月被CFDA批准用于晚期胃腺癌及胃-食管结合部腺癌治疗^[18]。阿帕替尼在二线及多线化疗失败的晚期胃癌和胃食管结合部腺癌患者中PFS为6.5个月, ORR及DCR分别为2.84%和42.05%, 明显优于安慰剂, 证实阿帕替尼可有效控制胃癌进展^[19]。

那么在晚期胃癌一线治疗疗效如何, 本课题对确诊为晚期胃癌患者采用阿帕替尼靶向治疗及多西他赛联合顺铂化疗进行对比研究, 两组经不同方案治疗3个月后, 阿帕替尼组与联合化疗组ORR、DCR分别为53.7%、87.0%和38.9%、77.8%, 临床疗效前者优于后者。另外, 两组患者治疗前肿瘤标志物CEA、CA199、CA72-4在治疗后均明显下降, 说明靶向药物与化疗药物均可以减轻肿瘤负荷。除了近期疗效可观外, 本研究同时观察两组不同治疗方案的毒副作用, 主要表现为胃肠反应、骨髓抑制、高血压、手足综合征, 阿帕替尼的高血压及手足综合征发生率高于联合化疗组, 其骨髓抑制及胃肠反应发生率低于联合化疗组。进一步对比分析, 阿帕替尼组不良反应发生率分别为13.0%、9.2%、20.4%、40.3%, 联合化疗组不良反应发生率分别为38.9%、33.3%、3.7%、5.6%, 所有患者毒副作用均在1~2级, 经对症处理后缓解, 不影响既定治疗方案执行。

总之, 阿帕替尼在晚期胃癌中疗效确切、毒副作用较轻, 本研究结果为晚期胃癌治疗提供新的思路, 值得临床推广。那么晚期胃癌患者靶向治疗与化疗的顺序如何选择, 一线治疗选择单药靶向还是靶向联合化疗, 目前尚无定论, 是下一步需要研究的任务, 期待能有更多的病例参与和能得到更多的数据以积累经验。

[参考文献]

- [1] 张小兵, 杨庭松, 宋振顺. 肿瘤相关成纤维细胞在胃癌发生发展中的作用研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(8): 1350-1352. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.08.041.
- [2] 熊刚, 刘焰. 长链非编码RNA在胃癌中的作用机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(7): 799-804. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.07.017.
- [3] 张思维, 杨之洵, 郑荣寿, 等. 2013年中国胃癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(7): 547-552. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.07.015.
- [4] 闵丛丛, 张静, 丁士刚. 胃癌淋巴结转移分子标志物的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(1): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.01.018.
- [5] 李厚雷, 赵昕辉, 刘俊, 等. 胃癌组织中G9a表达的预后意义及其对胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(8): 797-802. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.08.008.
- [6] 韩光峰. 晚期胃癌的内科治疗现状和进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(6): 569-574. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2017.06.021.
- [7] 唐磊. 国际抗癌联盟及美国癌症联合会胃癌TNM分期系统(第8版)影像相关更新解读[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(8): 636-637. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.08.020.
- [8] 李一林, 彭智, 张小田, 等. 外周血循环肿瘤细胞及人表皮生长因子受体2胞外区表达在进展期胃癌治疗疗效评估中的价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(11): 1293-1299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.11.017.
- [9] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良术语标准4.0版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013.
- [10] 高宏. 多西他赛或奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(21): 2365-2367. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.21.032.
- [11] 朱小鹏. 胸腺肽联合化疗对胃癌患者血清Th1和Th2类细胞因子的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(2): 135-136. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.02.012.
- [12] 耿方, 尹航, 李哲, 等. 胃癌靶向治疗的临床进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(2): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.001.
- [13] 樊梦娇, 千年松, 戴广海. 胃癌靶向治疗与免疫治疗的新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(11): 1832-1836. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.11.045.
- [14] OHTSU A, SHAH M A, Van CUTSEM E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(30): 3968-3976. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236. Epub 2011 Aug 15.
- [15] LIGUIGLI W, TOMASELLO G, TOPPO L, et al. Ramucirumab for metastatic gastric or gastro esophageal junction cancer: results and implications of the REGARD trial[J]. Future Inco, 2014, 10(9): 1549-1557. DOI: 10.2217/fo.14.106.
- [16] ZHANG H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9(11): 6075-6081. DOI: 10.2147/DDDT.S97235.
- [17] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学志, 2015, 20(9): 841-846. DOI: 1009-0460(2015)09-0841-07.
- [18] 涂艳, 彭枫. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 545-548. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.12.304.
- [19] LI J, QIN S, XU J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro esophageal junction[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995. Epub 2016 Feb 16.

[收稿日期] 2018-08-01

[修回日期] 2018-09-25

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭