

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.009

· 临床研究(专题) ·

阿帕替尼联合化疗用于一线及以上化疗失败后晚期胃癌的临床疗效

李静, 贾永旭, 秦艳茹(郑州大学第一附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的:**观察阿帕替尼联合化疗用于一线及以上化疗失败后晚期胃癌的临床疗效及生存分析。**方法:**按照制定的患者纳入和排除标准收集自2016年3月至2017年4月郑州大学第一附属医院肿瘤内科72例胃癌晚期患者,随机分为单纯化疗组、阿帕替尼单药组、阿帕替尼联合化疗组,分析比较三组患者的临床疗效及预后影响因素分析。**结果:**单纯化疗组、阿帕替尼单药组、阿帕替尼联合化疗组的疾病控制率(DCR)分别为48.3%、61.1%和72.0%($P>0.05$),客观缓解率(ORR)分别为13.8%、16.7%和28.0%($P>0.05$)。3~4级不良反应发生率分别为17.1%、16.8%和24.0%($P>0.05$)。以单纯化疗组为对照,其他两组患者中位无进展生存期(mPFS)分别为93、117($P>0.05$)、160 d($P=0.001$)。经单因素和多因素COX分析发现,有无腹水($P=0.041$)、TNM分期($P=0.036$)及治疗方案($P=0.001$)是mPFS的独立影响因素。**结论:**阿帕替尼联合化疗用于一线及以上化疗失败的晚期胃癌的缓解率较高,不良反应可控,安全性较好,有可观的生存获益。

[关键词] 晚期胃癌;阿帕替尼;靶向治疗;血管生成;化学治疗

[中图分类号] R730.51;R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1135-05

Clinical effect of apatinib combined with chemotherapy for advanced gastric cancer as second-line and above treatment

LI Jing, JIA Yongxu, QIN Yanru (Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of apatinib combined with chemotherapy for advanced gastric cancer as second-line and above treatment, and to analyze the survival of patients. **Methods:** Seventy-two patients with advanced gastric cancer that treated at Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2016 to April 2017 were included in this study according to the inclusion and exclusion criteria; patients were randomly divided into chemotherapy group, apatinib group, apatinib combined with chemotherapy group. And the clinical efficacy and the survival of patients were investigated. **Results:** For chemotherapy group, apatinib group, apatinib combined with chemotherapy group, the disease control rate (DCR) and objective response rate (ORR) were 48.3%, 61.1%, 72.0% ($P>0.05$) and 13.8%, 16.7%, 28.0% ($P>0.05$), respectively; and the incidence rate of adverse reaction at grade three-four was 17.1%, 16.8% and 24.0% ($P>0.05$), respectively. Compared with the chemotherapy group (93 d), the median progress-free survival (mPFS) time in the apatinib group and apatinib combined with chemotherapy group was 117 d ($P=0.128$) and 160 d ($P=0.001$). Furthermore, univariate and multivariate analyses showed that TNM staging ($P=0.036$), ascites ($P=0.041$) and treatment regimen ($P=0.001$) were the independent factors affecting PFS. **Conclusion:** As the second-line or above treatment in advanced gastric cancer, compared with single chemotherapy and single apatinib group, apatinib combined with chemotherapy displays more satisfactory achievement in remission rate, accompanied by controllable adverse reactions and considerable survival benefit.

[Key words] advanced gastric cancer; apatinib; targeted therapy; angiogenesis; chemotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1135-1139. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.009]

胃癌是全球第四常见的恶性肿瘤,也是癌症死亡的第二主要原因^[1]。由于胃癌早期临床症状不典型,多数患者初诊为胃癌中晚期,丧失早期手术治疗的机会,且胃癌本身易复发转移,目前的标准化疗疗效欠佳。靶向治疗成为近些年研究热点,血管内皮生长因子的深入研究和血管生成抑制剂的研发为癌症患者提供了新的治疗途径。甲磺酸阿帕替尼片是中国自主研发的口服小分子血管内皮生长因子受体-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81472605)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81472605)

[作者简介] 李静(1991-)女,硕士,住院医师,主要从事消化道肿瘤的临床与基础研究,E-mail: lijingder@163.com

[通信作者] 秦艳茹(QIN Yanru, corresponding author),博士后,教授,博士生导师,主要从事消化道肿瘤的临床与基础研究,E-mail: yanruqin@163.com

2(vascular endothelial cell growth factor receptor, VEGFR-2)络氨酸激酶抑制剂,可选择性地结合 VEGFR-2,抑制 VEGF 刺激内皮细胞的增殖和迁移并降低肿瘤微血管密度^[2]。阿帕替尼在多种恶性肿瘤临床试验中显示出良好的临床获益,如胃腺癌^[3]、肝癌^[4]、非小细胞肺癌^[5]、乳腺癌^[6]等。于2014年被CFDA批准用于晚期胃癌三线及三线以上治疗。但是目前关于阿帕替尼联合化疗用于胃癌治疗的报道较少。本课题就阿帕替尼联合化疗作为二线及以上治疗晚期胃癌的临床疗效及生存情况进行了探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集自2016年3月至2017年4月郑州大学第一附属医院肿瘤科72例胃癌晚期患者,根据随机数字表法将患者分为单纯化疗组(A组)、阿帕替尼单药组(B组)、阿帕替尼联合化疗组(C组)。纳入标准:经组织病理学证实符合胃癌晚期的诊断标准,且至少有1个可测量或评估病灶;年龄 ≥ 35 岁者;预计生存期 ≥ 3 个月者;ECOG评分 ≤ 1 分。

排除标准:严重心、肝、肾等功能不全和不能耐受化疗者;年龄 ≥ 75 岁者;患有高血压且血压控制不佳者或有消化道出血风险及服用抗凝药物无法停药者;怀孕或哺乳期妇女。

三组患者基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。所有患者及家属签署知情同意书,本研究经过我院伦理委员会批准。患者一般临床特征见表1。

1.2 治疗方案、延迟给药和剂量调整

本研究为回顾性临床研究,旨在观察分析阿帕替尼联合化疗治疗一线及以上化疗失败的晚期胃癌患者的近期疗效、安全性及生存情况。

A组予二线或二线以上化疗药物应用,21 d为一个治疗周期;B组予阿帕替尼片,500 mg/d,口服给药,28 d为一个治疗周期;C组予阿帕替尼用法用量同B组,并给予二线或二线以上化疗药物同A组。直至疾病进展或不良反应不可耐受。二线化疗药物主要为替吉奥、卡培他滨、多西他赛、紫杉醇、伊立替康、氟尿嘧啶及铂类。观察患者不良反应发生情况,积极给予对症处理。根据专家共识^[7]调整药物剂量。

1.3 疗效评价

根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观反应率(ORR)为CR+PR所占的比例;疾病控制率(DCR)为CR+PR+SD所占的比例。

1.4 不良反应评价

根据美国国立癌症研究所常见毒性分级标准4.0版(common terminology criteria for adverse events, CTCAE 4.0)对治疗相关不良反应进行统计分级(I~IV级)。

1.5 随访

应用阿帕替尼28 d或化疗每2个周期复查CT进行疗效评价,评价为CR、PR或SD者可继续治疗,最多行6周期化疗。本研究的主要终点为无进展生存期(PFS),次要终点为DCR、ORR及安全性。采用来院复查及电话访谈方式进行随访,末次随访时间为2018年5月16日。

1.6 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,计数资料采用卡方检验或Fisher精确检验,生存分析采用Kaplan-Meier法。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

72例患者均进行系统疗效评价,其中A组和B组均无CR,C组共1例CR。3组ORR分别为13.8%、16.7%、28.0%($P > 0.05$);DCR为48.3%、61.1%、72.0%($P > 0.05$),差异均无统计学意义,见表2。

2.2 一般不良反应

72例患者均可评价不良反应,研究中无治疗相关死亡。常见的不良反应(AEs)为骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、蛋白尿、手足综合征、乏力、消化道出血。在A组、B组、C组中,III~IV级AEs的发生率分别为17.1%、16.8%和24.0%,差异无统计学意义($P = 0.805$)。A组2例因无法耐受胃肠道反应更换其他方案,1例因IV级骨髓抑制停止用药;C组3例患者分别因消化道出血、手足综合征、III级蛋白尿停止用药,1例患者因高血压控制不佳减量至250 mg/d。见表3。

2.3 生存分析

A、B与C组mPFS分别为93 d(75.657~110.343)、117 d(84.377~149.623)、160 d(101.665~218.335)。B组vs A组, $P = 0.128$,提示单纯阿帕替尼治疗与单纯化疗相比,PFS虽有所延长,但没有统计学意义。C组vs A组, $P = 0.001$ 、C组vs B组, $P = 0.096$,与单纯化疗及单纯阿帕替尼治疗组相比,阿帕替尼联合化疗组明显延长了晚期胃癌患者的PFS,具有明显的统计学意义,对于一线化疗失败的晚期胃癌患者来说,具有可观的临床获益(图1)。

2.4 晚期胃癌患者影响PFS的危险因素

COX多因素回归分析显示,性别、年龄、ECOG

评分、分化程度与晚期胃癌患者的mPFS无明显相关。但是,TNM分期($P=0.036$)、有无腹水($P=0.041$)及治疗方案($P=0.001$)均显示出明显的统计学意义,是影响mPFS的独立危险因素。这些结果提示,对于一线化疗失败的晚期胃癌患者来说,较早的TNM分期、没有腹水及阿帕替尼联合化疗的治疗可能会延长生存时间。见表4。

3 讨论

2015年,在中国超过67万例胃癌新发病例中有近50万例死亡病例,胃癌的年龄标准化发病率达到27.10/10万人,年龄标准化死亡率为16.64/10万人,严重威胁人类的生命健康^[8]。目前晚期胃癌的标准化疗临床获益欠佳,总体不良反应较大,急需新的治疗方案。

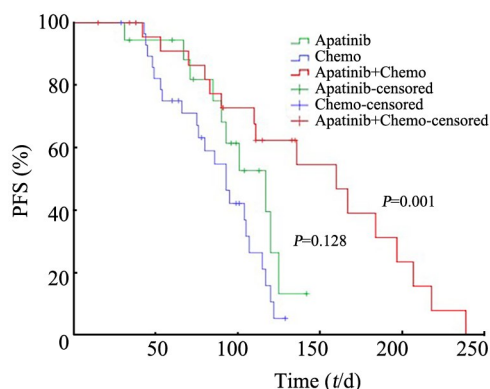


图1 3组胃癌患者的PFS曲线

Fig.1 The PFS curves between the three groups with advanced gastric cancer

表1 3组患者临床特征 [n (%)]

Tab. 1 Clinical features of patients with different treatment regimens in three groups [n (%)]

Characteristics	N	Apatinib	Chemo	Apatinib+Chemo	P
Gender					0.347
Female	19	3	7	9	
Male	53	15	22	16	
Age (t/a)		57.22(51.21-63.23)	62.79(59.12-66.46)	62.56 (59.16-65.96)	0.134
ECOG score					0.755
0	35	10	14	11	
1	37	8	15	14	
TNM staging					0.795
IIIa	15	5	5	5	
IIIb	5	1	2	2	
IIIc	7	3	3	1	
IV	45	9	19	17	
Differentiation					0.928
Moderate	21	5	8	8	
Poor	51	13	21	17	
Treatment cycle					0.583
Second-line	47	12	17	18	
Third-line	25	6	12	7	
Ascites					0.999
Yes	20	5	8	7	
No	52	13	21	18	

表2 3组的近期疗效比较 [n (%)]

Tab. 2 Comparison of the short term effect in three groups [n (%)]

Group	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Apatinib	18	0	3	8	7	3(16.7)	11(61.1)
Chemo	29	0	4	10	15	4(13.8)	14(48.3)
Apatinib+Chemo	25	1	6	11	7	7(28.0)	18(72.0)

表3 3组不同治疗方案组不良反应比较[n (%)]
Tab. 3 The toxicities comparison among three different treatment groups [n (%)]

Toxicity	Apatinib (N=18)		Chemo (N=29)		Apatinib +Chemo (N=25)	
	I-II	III-IV	I-II	III-IV	I-II	III-IV
Neutropenia	4(22.2)	0(0)	9(31.0)	1(3.4)	7(28.0)	1(4.0)
Thrombocytopenia	3(16.7)	1(5.6)	11(37.9)	1(3.4)	10(40.0)	0(0)
Anemia	8(44.4)	1(5.6)	13(65.5)	2(6.9)	8(32.0)	0(0.0)
Hypertension	6(33.3)	1(5.6)	5(17.2)	0(0)	8(32.0)	1(4.0)
Proteinuria	3(16.7)	0(0)	1(3.4)	0(0)	5(20.0)	1(4.0)
Hand-foot syndrome	2(11.1)	0(0)	2(6.9)	0(0)	3(12.0)	1(4.0)
Vomiting/Diarrhea	6(33.3)	0(0)	7(24.1)	1(3.4)	7(28.0)	1(4.0)
Fatigue	4(22.2)	0(0)	4(13.8)	0(0)	6(24.0)	0(0.0)
Gastrointestinal hemorrhage	1(5.6)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0)	1(4.0)

表4 关于PFS的COX单因素和多因素分析
Tab. 4 COX univariate and multivariate analysis about PFS

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Gender	1.925(1.062-3.489)	0.031*	1.343(0.718-2.512)	0.355
Age	0.997(0.964-1.031)	0.866	1.007(0.972-1.044)	0.699
TNM Staging	1.259(0.948-1.674)	0.112	1.404(1.022-1.928)	0.036*
ECOG score	1.429(0.788-2.591)	0.240	1.259(0.654-2.425)	0.491
Differentiation	2.126(1.053-4.291)	0.035*	1.751(0.796-3.851)	0.164
Treatment cycle	1.851(1.033-3.319)	0.039*	1.482(0.786-2.793)	0.224
Ascites	2.003(1.080-3.715)	0.028*	2.084(1.032-4.208)	0.041*
Treatment regimens	0.512(0.347-0.757)	0.001*	0.518(0.350-0.767)	0.001*

血管新成在实体肿瘤发生发展过程中扮演着不可或缺的角色,因此,靶向肿瘤血管生成可作为研究及治疗的热点。VEGFR-2被认为是其家族中与血管生成关系比较密切的受体^[9],阿帕替尼可高度选择性的与VEGFR-2ATP位点结合,抑制其自动磷酸化及后续的信号通路,有效抑制肿瘤血管生长、增殖、迁移^[10-11]。

在胃癌的III期临床试验^[12],与安慰剂组相比,阿帕替尼组明显延长了mPFS(2.6个月 vs 1.8个月, $P < 0.001$);最常见的不良反应为手足综合征、高血压、蛋白尿、转氨酶升高、贫血、出血、乏力等。TONG^[13]等在鼠异种移植瘤研究中发现阿帕替尼可显著增强紫杉醇的疗效。WILKE^[14]等在晚期胃癌研究中发现VEGFR-2拮抗剂雷莫芦单抗联合紫杉醇较安慰剂联合紫杉醇明显延长了mPFS(5.5个月 vs 2.8个月, $P < 0.001$)。本研究中,阿帕替尼组较单纯化疗组的mPFS稍有所延长,但未见明显统计学意义(117 vs 93d, $P = 0.128$)。与单纯化疗组和阿帕替尼组相比,阿帕替尼联合化疗组的mPFS均延长(160 vs 93d, $P =$

0.001; 160 vs 117d, $P = 0.096$)。本研究数据较其他研究稍高,可能与本试验样本量较少、二线化疗占比较高、患者一般状态较好等有关。主要的III-IV级不良反应为骨髓抑制、高血压、手足综合征、蛋白尿、乏力等,大多数对症处理后可缓解,部分患者因无法耐受而停药。另外,除了治疗方案的选择,本文发现腹水及TNM分期较晚可能是影响阿帕替尼联合化疗治疗胃癌预后不良的因素,但由于本研究样本量较小,需要扩大样本量深入研究。

综上所述,对于一线化疗失败的晚期胃癌患者,阿帕替尼联合化疗缓解率较高,不良反应可控,有可观的临床获益,可临床推广应用。但汤井娇^[15]等人总结了国内外试验证实抗血管生成药物的长期使用可促使肿瘤转移的产生,可能限制阿帕替尼应用。

[参考文献]

[1] VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer[J]. The Lancet, 2016, 388(10060): 2654-2664. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30354-3.

- [2] LI J, ZHAO X, CHEN L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 529. DOI: 10.1186/1471-2407-10-529.
- [3] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8585.
- [4] YU W, ZHANG K, CHEN S, et al. Efficacy and Safety of apatinib in patients with intermediate/advanced hepatocellular carcinoma: a prospective observation study[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9704 [2018-07-16]. https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/01190/Efficacy_and_Safety_of_apatinib_in_patients_with.60.aspx. DOI: 10.1097/MD.00000000000009704.
- [5] WU D, LIANG L, NIE L, et al. Efficacy, safety and predictive indicators of apatinib after multilines treatment in advanced nonsquamous nonsmall cell lung cancer: apatinib treatment in nonsquamous NSCLC[J/OL]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018: 1-7[2018-07-16]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajco.12870>. DOI: 10.1111/ajco.12870.
- [6] HU X, CAO J, HU W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 820. DOI: 10.1186/1471-2407-14-820.
- [7] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9): 841-847.
- [8] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [9] FERRARA N, GERBER H, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
- [10] HICKLIN D J, ELLIS L M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 1011-1027. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.081.
- [11] TIAN S, QUAN H, XIE C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7): 1374-1380. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01939.x.
- [12] 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 gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [13] TONG X Z, WANG F, LIANG S, et al. Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs in side population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(5): 586-597. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.007.
- [14] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(11): 1224-1235. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70420-6.
- [15] 汤井娇, 蒋晓东. 抗血管生成药物长期治疗致肿瘤侵袭转移相关机制的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(7): 310-313. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.07.150.

[收稿日期] 2018-05-30

[修回日期] 2018-09-15

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭