

单用吉奥及阿帕替尼二线治疗晚期胃癌伴肝转移临床对比研究

宁泽, 陈睿*, 陈柯宏, 杨永胜

(重庆市红十字会医院 肿瘤血液科, 重庆 400020)

【摘要】目的:探讨单用替吉奥与阿帕替尼二线治疗晚期胃癌伴肝转移临床疗效及安全性差异。**方法:**研究对象选取晚期胃癌伴肝转移规范一线化疗失败后患者共130例,以随机数字表法分为对照组(65例)和观察组(65例),分别行单用替吉奥和阿帕替尼进行二线治疗;比较2组客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)、中位总生存期(overall survival, OS)、治疗前后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)水平及不良反应发生率。**结果:**观察组ORR和DCR均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组中位PFS和OS均显著长于对照组($P < 0.05$);观察组治疗后VEGF和MMP-9水平均显著低于对照组和治疗前($P < 0.05$);观察组治疗后WBC和PLT水平均显著高于对照组($P < 0.05$);2组恶心呕吐发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组I~II级腹泻、皮肤过敏及口腔炎发生率均显著低于对照组($P < 0.05$);但观察组I~II级手足综合征和血压异常升高发生率均显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**与替吉奥相比,阿帕替尼单用二线治疗晚期胃癌伴肝转移可有效延缓病情进展,提高生存率,降低MMP-9和VEGF水平,减轻骨髓抑制程度,并有助于避免腹泻、皮肤过敏及口腔炎发生,但也可能导致手足综合征和血压异常升高。

【关键词】替吉奥;阿帕替尼;胃癌;肝转移

【中图分类号】R979.1; R735.2

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)08-0061-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.015

Clinical comparative study of tegio and apatinib for second-line monotherapy regimens in the treatment of patients with advanced gastric cancer combined with liver metastases

NING Ze, CHEN Rui*, CHEN Ke-hong, YANG Yong-sheng

(Department of Oncology and Hematology, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical effects and safety of tegio and apatinib second-line monotherapy regimens in the treatment of advanced gastric cancer patients with liver metastases. **Methods:** Totally 130 advanced gastric cancer patients with liver metastases after failure of standard first-line chemotherapy were selected and randomly divided into control group (65 cases) and experimental group (65 cases). Tigeo and apatinib were used for second-line treatment respectively. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progressive-free survival (PFS), overall survival (OS), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT) before and after treatment, the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The ORR and DCR of experimental group were significantly higher than control group ($P < 0.05$). The median PFS and OS of experimental group were significantly longer than control group ($P < 0.05$). The levels of MMP-9 and VEGF levels after treatment in experimental groups were significantly lower than control group and before treatment ($P < 0.05$). The levels of WBC and PLT after treatment in experimental groups were significantly higher than control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of nausea and vomiting between the two groups ($P > 0.05$); the incidence of grade I-II diarrhea, skin allergy and stomatitis in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); but the

[收稿日期] 2019-01-31

[作者简介] 宁泽,男,大学本科,副主任医师;研究方向:肿瘤综合治疗;Tel: 13896575656; E-mail: ningze73@126.com

[通信作者] *陈睿,男,硕士,主治医师;研究方向:肿瘤综合治疗; E-mail: rosechenrui@sina.com

incidence of grade I-II hand-foot syndrome and abnormal elevation of blood pressure in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with tegio, apatinib alone can effectively delay the progression of advanced gastric cancer patients with liver metastasis, improve survival rate, reduce the levels of MMP-9 and VEGF, reduce the degree of bone marrow suppression, and help to avoid diarrhea, skin allergies and stomatitis, but it may also lead to hand-foot syndrome and abnormal blood pressure rise.

【Key words】 tegio; apatinib; gastric cancer; liver metastasis

流行病学报道显示,世界范围内每年新发胃癌患者人数可达120万,其中约70%~85%在首次诊断时即已进入晚期,难以实现手术根治切除^[1]。以往对于晚期胃癌患者多采用铂类、紫杉类、氟尿嘧啶等化疗为基础综合药物方案进行一线治疗,但一线治疗失败后选择何种挽救方案国内外仍无定论^[2]。近年来血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂阿帕替尼被逐渐应用于胃癌挽救治疗,其中三线治疗已被证实较常规化疗具有明显优势,且部分报道提示其在二线挽救治疗应用方面亦可增加生存受益^[3]。本研究旨在探讨替吉奥与阿帕替尼单用二线治疗晚期胃癌伴肝转移临床疗效及安全性差异,为标准二线化疗方案制定积累更多循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取重庆市红十字会医院2015年4月至2017年4月收治的晚期胃癌伴肝转移规范一线化疗失败后130例患者为研究对象。纳入标准:①根据临床症状、影像学及消化内镜活检病理确诊晚期胃癌^[4];②合并肝转移;HER-2免疫组化或FISH检测(-);③PS评分0~1分;规范一线化疗(氟尿嘧啶/卡培他滨+顺铂化疗)失败;④预计生存时间>3个月。排除标准:①既往曾使用过氟尿嘧啶类化疗药物;②存在恶病质;③合并其他系统恶性肿瘤;④消化系统出血;⑤心脑肝肾功能障碍;⑥血液系统疾病;⑦免疫系统疾病;⑧难以耐受化疗。本研究经伦理委员会批准,且患者或家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 共纳入130例患者,以随机数字表法分为对照组和观察组,观察组与对照组各65例。

1.2.2 治疗方法 对照组口服替吉奥(生产厂商:

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 批准文号:国药准字H20130816,规格:20 mg)治疗,用药剂量为体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ 者每次40 mg,体表面积 $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$ 者每次50 mg,体表面积 $> 1.5 \text{ m}^2$ 者每次60 mg,早晚餐后服用,第1~14天平均化疗强度为每周 $(538.42 \pm 94.06) \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$;观察组口服阿帕替尼(生产厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20140105,规格:0.375 g),用药剂量为 $0.85 \text{ g} \cdot \text{次}^{-1}$,早餐后服用,出现I~II级不良反应调整剂量为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,出现III~IV级不良反应则调整剂量为 $0.25 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$;2组均以21 d为一个疗程,共4个疗程。

1.2.3 观察指标^[5] ①无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS):记录患者PFS和OS计算中位值;②血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶9(MMP-9):VEGF和MMP-9水平检测采用ELISA法,试剂盒由中山金桥生物技术有限公司提供;③不良反应评价:依据常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)4.0标准,包括白细胞(white blood cell, WBC)计数下降、血小板(blood platelet, PLT)计数下降、恶心呕吐、腹泻、皮肤过敏、口腔炎、手足综合征、血压异常升高及蛋白尿,其中以血压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)作为血压异常升高判定标准。

1.2.4 疗效判定标准 疗效评价依据实体肿瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1^[5],包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD);其中客观缓解率(objective response rate, ORR) = CR + PR;疾病控制率(disease control rate, DCR) = CR + PR + SD。

1.3 统计分析

数据分析采用SPSS 22.0软件;其中计量资料

采用 t 检验, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示; 计数资料采用 χ^2 检验和秩和检验, 等级资料采用秩和检验, 以 % 表示; 生存时间比较采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验; 检验水平为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

对照组和观察组各 65 例; 对照组中男性 39 例, 女性 26 例, 平均年龄为 (54.92 ± 6.45) 岁, 平均体重为 (68.33 ± 5.87) kg, 依据病理分型划分, 腺癌 51 例, 黏液癌 12 例, 印戒细胞癌 2 例, 依据肿瘤位置划分, 胃窦 15 例, 胃体 33 例, 胃底 17 例; 观察组中男性 37 例, 女性 28 例, 平均年龄为 (55.24 ± 6.51) 岁, 平均体重为 (68.04 ± 5.84) kg, 依据病理分型划分, 腺癌 50 例, 黏液癌 14 例, 印戒细胞癌 1 例, 依据肿瘤位置划分, 胃窦 14 例, 胃体 34 例, 胃底 17 例; 2 组一般资料比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.2 2 组患者 ORR 和 DCR 情况

观察组 ORR 和 DCR 均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者 ORR 和 DCR 比较 ($n = 65$)

组别	CR	PR	SD	PD	ORR (%)	DCR (%)
对照组	0(0.00)	11(16.92)	38(58.46)	16(24.62)	11(16.92)	49(75.38)
观察组	0(0.00)	19(29.23)	38(58.46)	8(12.31)	19(29.23)*	57(87.69*)

注: * 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后 2 组患者 MMP-9 和 VEGF 水平比较 ($n = 65, \bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9 (ng · mL ⁻¹)		VEGF (pg · mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	136.48 ± 24.19	86.70 ± 15.52 [△]	151.68 ± 26.41	84.56 ± 12.31 [△]
观察组	138.15 ± 25.30	52.53 ± 10.80 ^{△*}	149.71 ± 25.70	45.04 ± 6.84 ^{△*}

注: * 与对照组比较, $P < 0.05$; [△] 与治疗前比较, $P < 0.05$

表 3 治疗前后 2 组 WBC 和 PLT 水平比较 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) ($n = 65, \bar{x} \pm s$)

组别	WBC		PLT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.57 ± 1.25	3.92 ± 0.60 [△]	171.57 ± 35.87	84.09 ± 15.35 [△]
观察组	7.65 ± 1.28	4.70 ± 0.84 ^{△*}	173.06 ± 36.40	105.92 ± 21.07 ^{△*}

注: * 与对照组比较, $P < 0.05$; [△] 与治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 2 组患者中位 PFS 和 OS 情况

对照组中位 PFS 和 OS 分别为 3.2 个月和 5.8 个月; 观察组中位 PFS 和 OS 分别为 4.7 个月和 9.5 个月; 观察组中位 PFS 和 OS 均显著长于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 治疗前后 2 组患者 MMP-9 和 VEGF 水平

观察组治疗后 VEGF 和 MMP-9 水平均显著低于对照组和治疗前, 差异具有统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.5 2 组患者不良反应发生情况

观察组治疗后 WBC 和 PLT 水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3; 观察组和对照组恶心呕吐发生率比较无显著性差异, 不具有统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 I ~ II 腹泻、皮肤过敏及口腔炎发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但观察组 I ~ II 级手足综合征和血压异常升高发生率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中观察组中出现蛋白尿 17 例, 经有效对症干预或减量后均缓解, 未导致治疗中断, 见表 4。

表4 2组不良反应发生率比较[$n=65, n(\%)$]

组别	恶心呕吐		腹泻		皮肤过敏		口腔炎		手足综合征		血压异常升高	
	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级
对照组	21(32.31)	6(9.23)	21(32.31)	3(4.62)	12(18.46)	1(1.54)	14(21.54)	1(1.54)	3(4.62)	0(0.00)	5(7.69)	0(0.00)
观察组	20(30.77)	4(6.15)	14(21.54)*	2(3.08)	5(7.69)*	0(0.00)	6(9.23)*	0(0.00)	9(0.00)*	2(3.08)	14(0.00)*	2(3.08)

注: * 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

国内外指南对于晚期胃癌二线挽救化疗并无统一推荐方案, 且已有方案效果均难以令人满意; 国外回顾性报道证实, 紫杉类或氟尿嘧啶类化疗药物二线应用于晚期胃癌患者总体有效率仅为 10%~16%, 中位 PFS 均在 4 个月以内, 而中位 OS 亦仅不足 10 个月^[5]; 此外相当部分晚期胃癌患者行一线化疗后机体耐受力下降明显, 行常规后线化疗后往往无法坚持, 亦造成临床收益明显下降^[7]; 故寻找选择更为有效晚期胃癌二线治疗方案以延长生存时间越来越受到医学界的关注。

目前大部分证据支持^[8-9], 晚期胃癌患者二线化疗较支持干预在提高生存率方面具有优势; 其中口服抗肿瘤药物替吉奥近年来在晚期胃癌二线治疗中得到广泛应用, 其组成成分中替加氟经代谢后可形成 5-氟尿嘧啶而抑制肿瘤细胞增殖; 吉美嘧啶能够延缓氟尿嘧啶磷酸化进程, 延长抗肿瘤效应维持时间; 而奥替拉西钾则主要通过调节氟尿嘧啶体内分布进行调节, 减轻化疗不良反应。但部分学者报道显示^[10], 替吉奥单药治疗晚期胃癌客观缓解率仅为 8%~15%, 且主要研究人群集中于日本。

分子靶向药物是近年来恶性肿瘤临床治疗热点领域, 且包括表皮生长因子受体、血管内皮生长因子在内多种药物亦被逐渐用于晚期胃癌治疗。国外胃癌诊疗指南认为二线雷莫芦单抗单药或与紫杉类化疗联合治疗晚期胃癌更有助于提高患者临床受益, 可延长中位 OS 达 9 个月, 但其因并未在国内上市导致可及性较差^[11]。阿帕替尼是一类具有独立知识产权国产小分子抗 VEGF 药物, 其主要抗肿瘤机制为结合肿瘤细胞内酪氨酸激酶受体, 拮抗 VEGF 相关信号通路传导, 影响肿瘤新生血管合成, 从而达到抗肿瘤效应^[12]。大量临床报道提示^[13],

血管内皮生长因子是影响肿瘤细胞增殖能力关键因素, 故针对新生血管合成相关因子进行靶向抑制, 有效阻断肿瘤血供, 刺激病灶组织坏死萎缩, 这对于缩小肿瘤体积和延缓病情进展具有重要意义; 本研究结果中, 观察组 ORR 和 DCR 均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组中位 PFS 和 OS 均显著长于对照组 ($P < 0.05$), 证实阿帕替尼单药二线治疗晚期胃癌伴肝转移有助于促进肿瘤组织消退, 缩短生存时间; 这一优势形成可能与阿帕替尼所具有阻断 VEGF 与血管 VEGF 受体-2 结合, 拮抗后续磷酸化进程及抑制肿瘤细胞内线粒体活性等效应密切相关^[14]。2017 年 ASCO Asia 上解放军总医院戴广海教授团队报告的阿帕替尼联合多西他赛在晚期胃癌二线治疗中的临床应用研究, 中期汇总分析发现, 相比单纯化疗, 阿帕替尼联合多西他赛能显著提高 ORR (43.8% vs. 13.8%) 和 DCR (60% vs. 31%), 亦显示阿帕替尼在胃癌二线治疗方面广阔前景。

血清 MMP-9 水平和胃癌侵袭、远期转移复发风险间相关性已被广泛认可; 而 VEGF 作为已知作用最强和特异性最高血管生成诱导因子之一, 其表达亦与恶性肿瘤患者远期预后密切相关^[15]。本研究结果中, 观察组治疗后 VEGF 和 MMP-9 水平均显著低于对照组、治疗前 ($P > 0.05$), 表明阿帕替尼单药用于晚期胃癌伴肝转移患者治疗在下调 VEGF 和 MMP-9 水平表达方面较替吉奥具有优势, 而这一现象可能是该方案临床疗效重要机制所在。

在安全性方面, 观察组治疗后 WBC 和 PLT 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组腹泻、皮肤过敏及口腔炎发生率均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 但观察组手足综合征和血压异常升高发生率均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 提示晚期胃癌伴肝转移患者给予阿帕替尼单药口服相较于替吉奥在保护骨髓造血功能, 降低腹泻、皮肤过敏及口腔炎

发生风险方面具有优势,但可能增加手足综合征和血压异常升高发生率,与以往研究中安全性结果基本抑制^[16];同时笔者观察到观察组中手足综合征和血压异常升高经对症干预后均有效缓解,未导致用药中断。

综上所述,与替吉奥相比,阿帕替尼单用二线治疗晚期胃癌伴肝转移可有效延缓病情进展,提高生存率,降低MMP-9和VEGF水平,减轻骨髓抑制程度,并有助于避免腹泻、皮肤过敏及口腔炎发生,但可能导致手足综合征和血压异常升高发生风险上升。

【参考文献】

- [1] Zhang M,Deng W,Cao X,et al. Concurrent apatinib and local radiation therapy for advanced gastric cancer;a case report and review of the literature [J]. Medicine,2017,96(9):e6241.
- [2] Scott L J. Apatinib; A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers [J]. Drugs,2018(12):1-12.
- [3] Zhao T T,Xu H,Xu H M,et al. The efficacy and safety of targeted therapy with or without chemotherapy in advanced gastric cancer treatment;a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials [J]. Gastric Cancer,2018,23(6):1-11.
- [4] 赫捷. 临床肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2016:43-44.
- [5] 徐瑞华,姜文奇,管忠震. 临床肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2014:107-108,111.
- [6] Roviello G,Roviello F,Polom K,et al. Apatinib in metastatic gastric cancer;can paclitaxel make the difference[J]. Anticancer Drugs,2016,27(8):809.
- [7] Mieno H,Yamashita K,Hosoda K,et al. Conversion surgery after combination chemotherapy of docetaxel,cisplatin and S-1(DCS) for far-advanced gastric cancer [J]. Surg Today,2017,47(10):1249-1258.
- [8] Young K,Chau I. Targeted therapies for advanced oesophagogastric cancer; recent progress and future directions [J]. Drugs,2016,76(1):13-26.
- [9] Digkila A,Wagner A D. Advanced gastric cancer;current treatment landscape and future perspectives [J]. World J Gastroenterol,2016,22(8):2403-2414.
- [10] He Q,Ma L,Li Y,et al. A pilot study of an individualized comprehensive treatment for advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis [J]. BMC Gastroenterol,2016,16(1):8.
- [11] Mahlberg R,Lorenzen S,Thuss-Patience P,et al. New perspectives in the treatment of advanced gastric cancer;s-1 as a novel oral 5-fu therapy in combination with cisplatin [J]. Chemotherapy,2017,19(5):62-70.
- [12] Bando H,Yamada Y,Tanabe S,et al. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer [J]. Gastric Cancer,2016,19(3):919-926.
- [13] Zhao T T,Xu H,Xu H M,et al. The efficacy and safety of targeted therapy with or without chemotherapy in advanced gastric cancer treatment;a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials [J]. Gastric Cancer,2018,21(3):361-371.
- [14] Brower V. Apatinib in treatment of refractory gastric cancer [J]. Lancet Oncol,2016,17(4):e137-e137.
- [15] Huang L,Wei Y,Shen S,et al. Therapeutic effect of apatinib on overall survival is mediated by prolonged progression-free survival in advanced gastric cancer patients [J]. Oncotarget,2016,8(17):29346-29354.
- [16] de Mello R A,De O J,Antoniou G. Angiogenesis and apatinib;a new hope for patients with advanced gastric cancer [J]. Future Oncol,2017,13(4):295-298.

(本文编辑:盛伟)