

## 阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应及其影响因素

乐凯迪<sup>1</sup>, 田春华<sup>2</sup>, 闫加庆<sup>1</sup>, 马颖林<sup>1</sup>, 王涛<sup>2</sup>, 刘敏<sup>1\*</sup>, 李国辉<sup>1\*</sup>

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科, 北京 100021; 2. 国家药品监督管理局 药品评价中心, 北京 100022

**【摘要】目的** 评估中国医学科学院肿瘤医院使用阿帕替尼治疗卵巢癌患者的安全性, 并分析患者的临床特征与不良反应的相关性, 为临床合理用药提供参考。**方法** 回顾性分析2016年1月至2019年12月在该院接受阿帕替尼治疗的54例卵巢癌患者临床资料, 利用医院HIS系统检索并记录患者病历资料, 采用美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(NCI-CTCAE)5.0版评价安全性; 患者的临床特征与阿帕替尼的不良反应相关性采用logistic回归分析。**结果** 54例患者中, 共有31例(57.41%)患者发生不良反应, 常见的不良反应为高血压(38.89%)、蛋白尿(22.22%)和手足综合征(22.22%)。多因素logistic回归分析显示, 联合化疗和多线化疗是阿帕替尼致不良反应的影响因素( $P<0.05$ ); 超重(体质指数 $>25\text{ kg/m}^2$ )和存在过敏史是阿帕替尼致高血压的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** 阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应较轻, 多为1~2级, 联合化疗和多线化疗是阿帕替尼致不良反应的影响因素, 过敏史和超重是阿帕替尼致高血压的影响因素。

**【关键词】** 阿帕替尼; 卵巢癌; 不良反应; 影响因素

**【中图分类号】** R737.31; R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2021)06-0064-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.007

## Influencing factors of adverse drug reaction induced by ovarian cancer treated with Apatinib

LE Kai-di<sup>1</sup>, TIAN Chun-hua<sup>2</sup>, YAN Jia-qing<sup>1</sup>, MA Ying-lin<sup>1</sup>, WANG Tao<sup>2</sup>, LIU Min<sup>1\*</sup>, LI Guo-hui<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Center for Drug Reevaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**【Abstract】Objective** To evaluate the safety of Apatinib treatment for ovarian cancer, and analyze the correlation between characteristics and adverse drug reactions in order to provide references for clinical application. **Methods** Medical records of 54 cases with advanced ovarian cancer treated with Apatinib from January 2016 to December 2019 were analyzed retrospectively. The safety was evaluated according to National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0. Logistic regression analysis was applied to investigate the correlation between characteristics and adverse drug reactions (ADRs). **Results** Of the 54 patients, 31 (57.41%) had ADRs. The most common adverse events were hypertension (38.89%), proteinuria (22.22%) and hand-foot syndrome (22.22%). Multivariate logistic regression showed that combination chemotherapy and multi-line chemotherapy were associated with the occurrence of ADR induced by Apatinib ( $P<0.05$ ), overweight (body mass index $>25\text{ kg/m}^2$ ) and allergic history were influencing factors for hypertension ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The treatment of advanced ovarian cancer with Apatinib has lower toxicity, most were grade 1 to 2. Combination chemotherapy and multi-line chemotherapy are influencing factors for ADRs in patients treated with Apatinib. Overweight and allergic history were influencing factors for hypertension.

**【Key words】** Apatinib; ovarian cancer; adverse drug reaction; influencing factor

**基金项目:** 基于真实世界的甲磺酸阿帕替尼片安全性研究(20183X002); 国家药品监督管理局中国药品监管科学研究行动计划重点项目(CDRZ20193027)

\*通信作者: 刘敏, E-mail: liumin2608@163.com; 李国辉, E-mail: lgh0603@126.com

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一。数据显示,2019年美国卵巢癌估计新增病例22 530例,死亡病例13 980例,居于女性癌症死亡原因的第5位<sup>[1]</sup>。2015年我国卵巢癌新增病例52 100例,死亡病例22 500例<sup>[2]</sup>。外科手术与含铂类化疗联合是目前卵巢癌关键而有效的治疗手段<sup>[3]</sup>。研究表明,抗血管生成药物可改善铂类耐药卵巢癌的预后,阿帕替尼是一种小分子血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,可抑制肿瘤血管生成<sup>[4]</sup>。阿帕替尼最早作为胃腺癌或胃食管结合部腺癌的有效治疗药物,在随后的一系列临床研究证明,该药在多个瘤种的治疗中也表现出明显的生存获益,且安全性良好<sup>[5-6]</sup>,其中也包括针对卵巢癌的研究,但大多数研究均对患者入组标准进行了严格设定。有研究表明,在真实世界中患者的病情更加严重,有39%的患者不符合随机对照试验的纳入标准,因此需要更广泛的纳入标准指导临床实践<sup>[7]</sup>。本研究通过回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院使用阿帕替尼治疗卵巢癌患者的临床资料,评估该药在真实世界中使用的安全性,分析该药发生药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的规律及影响因素,为临床合理使用该药提供更多证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2016年1月至2019年12月在该院接受阿帕替尼治疗的54例晚期卵巢癌患者临床资料。

纳入标准:接受阿帕替尼治疗的晚期卵巢癌患者,不限定是否为首次使用阿帕替尼,阿帕替尼由医师依据临床医疗实践合理处方。排除标准:病历资料或随访资料不完整的患者。

### 1.2 方法

基于该院电子病历系统,收集入组患者的下列信息。①基本人口学信息:包括性别、年龄、民族、吸烟史、饮酒史、体质指数(body mass index, BMI)、卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分、高血压病史及过敏史;②疾病信息:原发肿瘤(纳入卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌<sup>[8]</sup>)、组织学分类、既往肿瘤治疗史(手术史、放疗史、化疗史及其他治疗史)、国际

妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)临床分期;③用药信息:包括阿帕替尼初始给药剂量、给药频次、给药时间、合并用药情况(化疗、其他辅助用药以及其他并发症使用药物)及治疗线数;④ADR:来源于患者门诊咨询,并查阅病历进行补充完善,依据美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)5.0版记录ADR信息。包括ADR名称、相关检查结果、诱因、发生时间、持续时间、发展过程、严重程度、处理措施、转归结局及与研究用药的关系。按照我国《药品不良反应报告和监测工作手册》分为“肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价”6个级别,对ADR与阿帕替尼关联性作出评估,“肯定、很可能、可能”判断为与阿帕替尼相关。

数据采集的持续时间为从患者完成常规检查并处方阿帕替尼片后至最后1次用药结束后30 d, 3~4周为1个给药周期。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示,计数资料以百分比表示。单因素分析采用卡方检验,将单因素分析中有统计学意义的自变量进行多因素logistic回归分析,确定ADR和高血压的影响因素。以是否发生ADR和高血压为因变量,自变量包括年龄、BMI、KPS评分、高血压病史、过敏史、FIGO分期、无铂化疗间歇期、是否联合化疗及化疗线数。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

研究期间共收集60例患者的病历资料,其中纳入患者54例,6例患者因缺乏完整的病历资料被排除。纳入患者均为女性,年龄范围为24~82岁,平均年龄为(58±10)岁;主要为卵巢癌Ⅲ期、Ⅳ期患者,阿帕替尼单药治疗患者17例(31.48%),联合化疗患者37例(68.52%),治疗方案以阿帕替尼联合依托泊苷(21例)居多,其次为阿帕替尼联合紫杉醇和铂类(6例)。见表1。

表1 患者一般资料( $n=54$ )

项目	例数	构成比(%)
临床诊断		
卵巢癌	50	92.59
输卵管癌	4	7.41
组织学分类		
浆液性肿瘤	42	77.78
纤维上皮肿瘤	2	3.70
性索间质肿瘤	2	3.70
未分类	8	14.81
FIGO分期		
II期	2	3.70
III期	32	59.26
IV期	17	31.48
不详	3	5.56
治疗		
单药治疗	17	31.48
联合化疗	37	68.52
初始服药剂量(mg)		
250	52	96.30
500	1	1.85
850	1	1.85

注:FIGO表示国际妇产科联盟

表2 阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应发生情况( $n=54$ )

不良反应类型	例数(%)	≥3级例数(%)
一般状况		
乏力	8(14.81)	0(0.00)
四肢痛	3(5.56)	0(0.00)
精神及神经系统		
头晕/头痛	2(3.70)	0(0.00)
消化系统		
腹泻	7(12.96)	1(1.85)
口腔黏膜炎	6(11.11)	0(0.00)
食欲减退	4(7.41)	0(0.00)
消化道出血	2(3.70)	0(0.00)
腹痛	2(3.70)	0(0.00)
胃肠道反应(未分类)	2(3.70)	0(0.00)
恶心	2(3.70)	0(0.00)
呕吐	2(3.70)	0(0.00)
心血管系统		
血压升高	21(38.89)	2(3.70)
皮肤和皮下组织系统		
手足综合征	12(22.22)	1(1.85)
肾脏和泌尿系统		
蛋白尿	12(22.22)	1(1.85)

## 2.2 阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应发生情况

54例患者中,共有31例(57.41%)患者发生ADR,大多数ADR为1~2级,最常见的ADR为高血压(38.89%,≥3级3.70%)、蛋白尿(22.22%,≥3级1.85%)及手足综合征(22.22%,≥3级1.85%)。见表2。

## 2.3 阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应影响因素分析

单因素分析显示,年龄、KPS评分、是否联合化疗及化疗线数与ADR发生有关( $P<0.05$ );过敏史及BMI与发生高血压有关( $P<0.05$ )。见表3。

多因素 logistic 回归分析显示,联合化疗( $OR=4.118, 95\%CI: 0.985\sim 17.211, P=0.048$ )和多线化疗( $OR=4.466, 95\%CI: 1.150\sim 17.352, P=0.031$ )是发生ADR的影响因素;超重( $BMI>25\text{ kg/m}^2$ )( $OR=1.157, 95\%CI: 1.388\sim 19.160, P=0.014$ )和存在过敏史( $OR=7.176, 95\%CI: 1.581\sim 32.565, P=0.011$ )是发生高血压的影响因素。见表4和5。

## 3 讨论

血管生成是包括恶性肿瘤生长在内的多种病理

过程的限速步骤<sup>[9]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是调控血管生成的主要生长因子<sup>[10]</sup>,贝伐珠单抗作为一种抗VEGF的单克隆抗体(monoclonal antibody, MoAb),是目前研究最多的靶向药物之一,在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)中被推荐用于卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的一线治疗<sup>[11]</sup>。小分子酪氨酸激酶抑制剂在多种恶性肿瘤中已显示出较有明显的抗肿瘤活性。与贝伐珠单抗相比,酪氨酸激酶抑制剂具有口服生物利用度方面的优势,无需住院和输液治疗,这意味着该治疗方案在一定程度上提高了患者的依从性,并降低治疗费用。阿帕替尼作为全球第1个在晚期胃癌治疗中被证实安全有效的小分子抗血管生成靶向药物,也是晚期胃癌标准化疗失败后,明显延长生存期的单药,已被多项研究证明单药或联合化疗可以改善卵巢癌的预后<sup>[12-14]</sup>。

本研究作为一项阿帕替尼的真实世界研究,与既往一项阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂类耐药的卵巢

表3 阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应单因素分析[n(%)]

项目	总例数	不良反应例数(%)	P值*	高血压例数(%)	P值**
年龄(岁)			0.032*		0.386
<70	48	30(62.50)		20(41.67)	
≥70	6	1(16.67)		1(16.67)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )			0.363		0.017*
<25(正常)	29	16(55.17)		9(31.03)	
≥25(超重)	25	15(60.00)		12(48.00)	
KPS评分			0.025*		0.862
100	43	23(53.49)		17(39.53)	
90	9	6(66.67)		3(33.33)	
80	2	2(100.00)		1(50.00)	
既往高血压病			0.545		0.723
是	14	9(64.29)		6(42.86)	
否	40	22(55.00)		15(37.50)	
过敏史			0.322		0.01*
是	13	9(69.23)		9(69.23)	
否	41	22(53.66)		12(29.27)	
无铂化疗间歇期			0.846		0.554
<6个月(铂耐药)	36	21(58.33)		15(41.67)	
≥6个月(铂敏感)	18	10(55.56)		6(33.33)	
是否联合化疗			0.026*		0.117
是	37	22(59.46)		14(37.84)	
否	17	9(52.94)		7(41.18)	
化疗线数			0.014*		0.801
1~3线	32	15(46.88)		13(40.63)	
3线以上	22	16(72.73)		8(36.36)	

注:\*表示组间比较, $P<0.05$ ;#表示阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应单因素分析;\*\*表示阿帕替尼治疗卵巢癌致高血压的单因素分析;BMI表示体质指数;KPS表示卡氏功能状态评分

表4 阿帕替尼治疗卵巢癌的不良反应多因素 logistic 分析

影响因素	OR (95%CI)值	P值
年龄	14.896(0.909~243.959)	0.058
KPS评分	8.565(0.846~86.711)	0.191
联合化疗	4.118(0.985~17.211)	0.048
化疗线数	4.466(1.150~17.352)	0.031

注:KPS表示卡氏功能状态评分

表5 阿帕替尼治疗卵巢癌致高血压的多因素 logistic 分析

影响因素	OR (95%CI)值	P值
BMI	5.157(1.388~19.160)	0.014
过敏史	7.176(1.581~32.565)	0.011

注:BMI表示体质指数

癌患者的Ⅱ期临床研究<sup>[12]</sup>相比,ADR的发生率更低(本研究:57.41%,既往研究:100%),高血压、蛋白尿和手足综合征是阿帕替尼最常见的ADR,发生率分别为38.89%、22.22%和22.22%,多为1~2级,3级以上ADR的发生率较低,未出现新的ADR。2项研究中阿帕替尼剂量的差异可能是本研究患者ADR发生率较低和严重程度较轻的原因,上述Ⅱ期临床试验中的用法用量为500 mg 每日1次,而本研究中大多数患者(96.30%)使用剂量为250 mg 每日1次。多因素logistic回归分析显示,联合化疗和多线化疗是发生ADR的影响因素,与阿帕替尼单药治疗相比,联合化疗ADR的发生率是单药治疗的4.118倍,多线化疗(3线以上)的ADR发生率是1~3线化疗的4.466倍。多线化疗的患者大部分为卵巢癌复发患者,疾病或之前多线化疗的原因可能导致患者本身机体状况不良,骨髓功能储备差,发生ADR的风险可能更高。超重和存在过敏史是发生高血压的影响因素,超重患者高血压的发生率是BMI正常患者的5.157倍,存在过敏史患者高血压发生率是无过敏史患者的7.176倍。高血压是抗血管生成治疗常见的ADR之一,VEGF调控具有血管舒张作用的一氧化氮的生成,并且产生新的血管而降低血管阻力,进行维持血管的稳态<sup>[15]</sup>,抗VEGF治疗抑制VEGF信号传导,使血压升高。已有研究证明,超重与抗VEGF治疗引起的血压升高风险增加独立相关<sup>[16]</sup>。在阿帕替尼使用过程中,对存在危险因素的患者应加强监护,规避患者的用药风险,从而提高患者的用药依从性,改善患者的临床用药结局。

阿帕替尼说明书推荐剂量为850 mg,每日1次。田春艳等<sup>[17]</sup>探讨阿帕替尼不同起始剂量治疗晚期胃癌的ADR及疗效发现,小剂量(250 mg/d)组递增型给药至治疗剂量,疾病控制率、症状改善率和生存质量改善率高于500 mg/d组和850 mg/d组( $P<0.05$ ),ADR发生率低于500 mg/d组和850 mg/d组。此外,对非小细胞肺癌<sup>[18]</sup>、乳腺癌<sup>[19]</sup>及骨肉瘤<sup>[20]</sup>等进行低剂量治疗的研究发现,阿帕替尼250 mg/d治疗,抗肿瘤活性良好且ADR可耐受。同样,在本研究中纳入的大多数患者(96.30%)使用低剂量(250 mg)作为初始剂量,低于标准剂量,ADR多为1~2级,患者可耐受。尽管缺乏数据支持,但临床上常用的初始剂量是250~500 mg,每日1次,对于阿帕替尼的服药剂量还



需进一步探索。

本研究存在一定的局限性。由于纳入的患者大多数为门诊患者,导致一些患者(6例)因缺乏完整的病历资料而被排除,此外本研究纳入的病例数有限,对于阿帕替尼治疗卵巢癌患者的安全性评估,还需要扩大样本量进一步验证。

综上所述,阿帕替尼治疗卵巢癌的ADR较轻,多为1~2级,联合化疗和多线化疗是阿帕替尼致ADR的影响因素,过敏史和超重是阿帕替尼致高血压的影响因素。

### 【参考文献】

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2016: 499-509.
- [4] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(13):1302-1308.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Mitchell A P, Harrison M R, Walker M S, et al. Clinical trial participants with metastatic renal cell carcinoma differ from patients treated in real-world practice[J]. J Oncol Pract, 2015, 11(6):491-497.
- [8] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 125(2):97-98.
- [9] Dvorak H F, Brown L F, Detmar M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis[J]. Am J Pathol, 1995, 146(5):1029-1039.
- [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.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2020[EB/OL]. (2020-01-10)[2020-03-11]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
- [12] Lan C, Wang Y, Xiong Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AERO): a phase 2, single-arm, prospective study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19:1239-1246.
- [13] Yang M, Liu X, Zhang C, et al. A study of efficacy and safety with apatinib or apatinib combined with chemotherapy in recurrent/advanced ovarian cancer patients[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:8869-8876.
- [14] Miao M, Deng G, Luo S, et al. A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2018, 148(2):286-290.
- [15] Robinson E S, Khankin E V, Choueiri T K, et al. Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors[J]. Hypertension, 2010, 56(6):1131-1136.
- [16] Hamnvik O P, Choueiri T K, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway[J]. Cancer, 2015, 121(2):311-319.
- [17] 田春艳, 彭仁, 白婷婷, 等. 阿帕替尼不同起始剂量治疗晚期胃癌不良反应及疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(1):66-69.
- [18] Zhou T, Wu C, Zhang C, et al. A retrospective study of low-dose apatinib combined with S-1 in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5):1831-1837.
- [19] Li T, Wang S B, Lei K J, et al. Significant response of low-dose apatinib monotherapy in brain metastases of triple-negative breast cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(4):e14182.
- [20] Tian Z, Gu Z, Wang X, et al. Efficacy and safety of apatinib in treatment of osteosarcoma after failed standard multimodal therapy: an observational study[J]. Medicine, 2019, 98(19):e15650.

收稿日期:2020-09-16 本文编辑:任洁