

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.06.004
文章编号: 1005-8982 (2023) 06-0020-05

上消化道疾病专题·论著

小剂量阿帕替尼联合一线化疗方案在 晚期胃癌转化治疗中的价值*

邓文霞¹, 汪金云², 施学兵¹

(铜陵市人民医院 1.胸部肿瘤病区, 2.腹部肿瘤病区, 安徽 铜陵 244099)

摘要: **目的** 分析小剂量阿帕替尼联合一线化疗方案在晚期胃癌转化治疗中的效果。**方法** 选取2018年2月—2020年1月铜陵市人民医院收治的晚期胃癌患者158例, 并随机分为对照组和研究组, 每组79例。对照组给予奥沙利铂、替吉奥治疗, 研究组在对照组基础上口服甲磺酸阿帕替尼片。两组均行6疗程转化治疗后评价效果, 并自治疗起随访1年。比较两组抗肿瘤疗效、肿瘤标志物的变化及药物不良反应发生情况, 统计两组手术切除及1年生存情况。**结果** 治疗期间共脱落9例。研究组客观缓解率、临床控制率高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后细胞增殖抗原(PCNA)、环氧合酶-2(COX-2)、血管内皮生长因子(VEGF)的差值高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗期间白细胞减少、中性粒细胞减少、乏力、贫血、手足综合征、蛋白尿、口腔炎、血压升高发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组R0切除率高于对照组($P < 0.05$)。研究组1年生存曲线优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小剂量阿帕替尼联合一线化疗方案用于晚期胃癌转化治疗可提高抗肿瘤疗效, 降低肿瘤标志物水平, 提高R0切除率及近期生存率, 且安全性良好。

关键词: 胃癌; 转化治疗; 阿帕替尼; 奥沙利铂; 替吉奥; 效果

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Value of low-dose apatinib combined with first-line chemotherapy in the conversion therapy of advanced gastric cancer*

Deng Wen-xia¹, Wang Jin-yun², Shi Xue-bing¹

(1. Thoracic Tumor Ward, 2. Abdominal Tumor Ward, Tongling People's Hospital,
Tongling, Anhui 244099, China)

Abstract: **Objective** To analyze the therapeutic efficacy of low-dose apatinib combined with first-line chemotherapy in the conversion therapy of advanced gastric cancer. **Methods** A total of 158 patients with advanced gastric cancer admitted to our hospital from February 2018 to January 2020 were randomly divided into control group and study group, with 79 cases in each group. The control group was given oxaliplatin and Tegafur/Gimeracil/Oteracil, and the study group was additionally given apatinib. Both groups received 6 courses of conversion therapy and were followed up for 1 year. The anti-tumor efficacy, the changes of tumor markers and the occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups. The surgical outcome and 1-year survival of the two groups were compared. **Results** Nine cases were lost to the follow-up during the treatment period. The objective response rate and disease control rate of the study group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The differences of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cyclooxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) before and after the treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of leukopenia, neutropenia, fatigue, anemia, hand-

收稿日期: 2022-10-20

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No: 1908085MH260)

foot syndrome, proteinuria, stomatitis and elevated blood pressure between two groups during the treatment ($P > 0.05$). The R0 resection rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). Besides, the 1-year overall survival rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Low-dose apatinib combined with first-line chemotherapy as the conversion therapy for advanced gastric cancer can enhance anti-tumor efficacy, reduce the levels of tumor markers, and improve R0 resection rate and short-term survival rate with few safety concerns.

Keywords: gastric cancer; conversion therapy; apatinib; oxaliplatin; Tegafur/Gimeracil/Oteracil; efficacy

目前胃癌仍是影响全球健康的重要难题,是全球第5大癌症和第3大癌症相关死亡原因^[1]。2020年,胃癌居我国恶性肿瘤发病率第3位,新增患者47.9万^[2]。早期胃癌多无明显体征,多数患者就诊时已进展至晚期,晚期胃癌治疗方案受限,以姑息化疗为主,接受标准一线化疗方案的晚期胃癌患者生存收益仍不理想^[3]。转化治疗是晚期胃癌新的治疗理念,术前高效的转化治疗,可使胃癌转移患者原发癌灶降期,使不可切除的晚期胃癌转化为可切除病灶,获得R0手术切除机会^[4]。分子靶向药物是晚期胃癌的重要治疗手段之一。目前我国胃癌靶向药物选择有限,抗血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)——阿帕替尼是国内获批的2种靶向药物之一,可抑制肿瘤血管形成^[5-6],但该药在晚期胃癌转化治疗方面的价

值尚缺乏报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2018年2月—2020年1月铜陵市人民医院收治的晚期胃癌患者158例,并随机分为对照组、研究组,每组79例。研究组因未完成全疗程治疗脱落3例、自然失访脱落1例;对照组因未完成全疗程治疗脱落4例、自然失访脱落1例;最终对照组、研究组分别纳入75例和74例。两组患者性别构成、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、心率、收缩压、舒张压、Karnofsky功能状态评分、不可切除因素、病理类型、肿瘤部位比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

表1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	心率/(次/min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	Karnofsky 功能状态 评分 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	74	40/34	60.67 ± 9.25	23.11 ± 1.75	80.02 ± 4.74	123.85 ± 13.97	82.14 ± 8.69	75.21 ± 8.47
研究组	75	42/33	61.18 ± 9.47	23.23 ± 1.84	79.21 ± 4.49	125.04 ± 12.86	83.02 ± 8.78	73.98 ± 8.25
<i>t</i> / χ^2 值		0.057	0.332	0.408	1.071	0.541	0.615	0.898
<i>P</i> 值		0.811	0.740	0.684	0.286	0.589	0.540	0.371

组别	不可切除因素/例				病理类型/例		肿瘤部位/例		
	腹膜转移	卵巢转移	cN3广泛核聚变	侵犯周围器官	腺癌	印戒细胞癌	胃体	胃窦	贲门
对照组	30	11	29	4	58	16	20	41	13
研究组	32	13	25	5	53	22	21	43	11
<i>t</i> / χ^2 值			0.632			1.166		0.232	
<i>P</i> 值			0.889			0.280		0.890	

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合2016年V3版《NCCN胃癌临床实践指南》^[7]晚期胃癌诊断标准;②首次诊疗且预计生存期>3个月;③至少有1个可测量病灶;④肿瘤TNM分期Ⅳ期;⑤表皮生长因子受体2阴性;⑥年龄>18岁。

1.2.2 排除标准 ①严重心脑血管疾病;②重要脏器功能障碍;③医患沟通障碍及远处转移至除肝外的肺、脑、骨骼;④伴有严重内科疾病;⑤妊娠、哺乳期女性及过敏体质者;⑥既往有药物滥用史、吸毒史;⑦合并消化道梗阻或伴有出血、出血倾向,及无法经口进食;⑧已行手术治疗;⑨无法耐受本研究

治疗方案,依从性差、失访者。

1.3 方法

对照组第 1 天静脉滴注奥沙利铂(规格:50 mg,批准文号:国药准字 H20000337,江苏恒瑞医药股份有限公司)130 mg/m²;口服替吉奥胶囊(规格:替加氟 25 mg、吉美嘧啶 725 mg、奥替拉西钾 245 mg,批准文号:国药准字 H20113281,江苏恒瑞医药股份有限公司),60 mg/次,2 次/d。研究组在对照组的基础上口服甲磺酸阿帕替尼片(规格:0.425 g,批准文号:国药准字 H20140105,江苏恒瑞医药股份有限公司),250 mg/次,1 次/d。21 d 为 1 疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 近期抗肿瘤疗效 参照世界卫生组织实体瘤疗效评价标准 1.1 版^[8]评价 6 个疗程转化治疗效果,包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stability disease, SD)、疾病进展(progression disease, PD)。客观缓解率=(CR+PR)/总例数×100%,临床控制率=(CR + PR + SD)/总例数×100%。

1.4.2 肿瘤标志物 治疗前、治疗后(6 个疗程转化治疗后),采集两组空腹静脉血 3 mL,3 800 r/min 离心 10 min,收集血清,用酶联免疫吸附试验测定细胞增殖抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、环氧合酶-2(Cylooxygenase-2, COX-2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,试剂盒购自美国 BD 公司。

1.4.3 药物安全性 记录治疗期间患者白细胞减少、中性粒细胞减少、乏力、贫血、口腔炎、手足综合征、蛋白尿、血压升高情况^[9]。

1.4.4 手术切除情况 近期抗肿瘤疗效达到临床控制患者(结合患者意愿),建议行手术治疗,根据个体情况制订手术方案^[7]:首选 D2 根治性切除,其次为姑息性切除和/或消化道短路手术。统计两组近远端、环周肿瘤病灶手术切除情况,包括 R0 切除(显微镜下距离切缘近、远端边缘 1 mm 内未检出残留的癌细胞)、R1 切除(显微镜下能见癌细胞残留)、R2 切除(肉眼直视下见癌灶残留)。

1.4.5 随访情况 两组自治疗起随访 1 年,每个月以电话、门诊、住院等方式随访 1 次,出现癌因死亡终止随访。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期抗肿瘤疗效比较

对照组与研究组患者客观缓解率、临床控制率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($\chi^2=6.453$ 和 3.980, *P* = 0.011 和 0.046),研究组客观缓解率、临床控制率高于对照组。见表 2。

表 2 两组患者近期抗肿瘤疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	临床控制率
对照组	74	0(0.00)	29(39.19)	16(21.62)	29(39.19)	29(39.19)	45(60.81)
研究组	75	0(0.00)	45(60.00)	12(16.00)	18(24.00)	45(60.00)	57(76.00)

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的变化

对照组与研究组患者治疗前后 PCNA、COX-2、VEGF 的差值比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义(*P* < 0.05),研究组治疗前后 PCNA、COX-2、VEGF 的差值高于对照组。见表 3。

2.3 两组患者药物安全性比较

对照组患者治疗期间白细胞减少、中性粒细胞减少、乏力、贫血、手足综合征、蛋白尿、口腔炎、血压升高发生率分别为 39.19%、50.00%、54.05%、

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCNA 差值/ (ng/L)	COX-2 差值/ (pg/mL)	VEGF 差值/ (pg/mL)
对照组	74	121.32 ± 18.65	31.77 ± 3.08	58.75 ± 6.73
研究组	75	167.85 ± 20.74	36.21 ± 3.45	74.13 ± 8.29
<i>t</i> 值		14.393	8.283	12.423
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

29.73%、25.68%、24.32%、18.92% 和 6.76%,研究组治疗期间白细胞减少、中性粒细胞减少、乏力、贫血、

手足综合征、蛋白尿、口腔炎、血压升高发生率分别为 42.67%、52.00%、56.00%、32.00%、28.00%、26.67%、20.00% 和 10.67%, 经 χ^2 检验, 差异均无统计

学意义 ($\chi^2=0.186$ 、 0.060 、 0.057 、 0.090 、 0.102 、 0.108 、 0.028 和 0.715 , $P=0.666$ 、 0.807 、 0.811 、 0.764 、 0.749 、 0.743 、 0.868 和 0.398)。见表 4。

表 4 两组患者药物不良反应发生情况 例

组别	n	白细胞减少		中性粒细胞减少		乏力		贫血		手足综合征		蛋白尿		口腔炎		血压升高	
		I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV	I、II	III、IV
对照组	74	29	0	37	0	40	0	22	0	19	0	18	0	14	0	5	0
研究组	75	32	0	38	1	41	1	24	0	20	1	20	0	15	0	7	1

2.4 两组患者手术切除情况

治疗后, 研究组和对照组达到临床控制的患者分别有 57 例和 45 例, 均行手术切除治疗。

对照组与研究组患者 R0 切除率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 研究组 R0 切除率高于对照组。对照组与研究组患者 R1 切除率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者手术切除情况比较 例(%)

组别	n	R0 切除率	R1 切除率
对照组	74	31(41.89)	14(18.92)
研究组	75	46(61.33)	11(14.67)
χ^2 值		5.638	0.482
P 值		0.018	0.487

2.5 两组患者生存情况

截止随访结束, 研究组 2 例失访, 对照组 3 例失访。研究组 73 例患者存活 48 例, 对照组 71 例患者存活 32 例。对照组与研究组 1 年生存曲线比较, 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.701$, $P=0.003$), 研究组 1 年生存曲线优于对照组。见图 1。

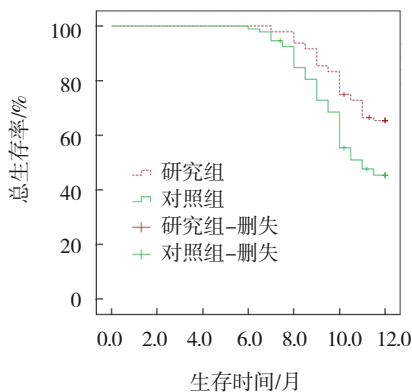


图 1 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

具有 2 种细胞毒性药物的一线化疗方案是晚期胃癌患者的首选, 氟尿嘧啶类联合奥沙利铂或顺铂是 HER2 阴性晚期转移性胃癌的首选一线治疗方案^[2]。奥沙利铂的毒性通常低于顺铂^[10]。有研究指出, 与基于顺铂的治疗方案比较, 基于奥沙利铂的治疗方案可明显提高胃癌患者客观缓解率及 1 年总生存率^[11]。阿帕替尼是晚期胃癌靶向药物中唯一一个口服制剂, 2014 年我国自主研发的用于治疗晚期胃癌的小分子靶向药物——甲磺酸阿帕替尼片获批上市。目前国内已有阿帕替尼联合化疗转化治疗不可切除晚期胃癌的报道, 但此类报道多为单臂、回顾性研究, 且样本量较少 (少于 80 例)^[12-13]。与单使用一线化疗方案相比, 联合小剂量阿帕替尼是否在晚期胃癌转化治疗中效果更佳尚缺乏报道。

本研究结果显示, 治疗后研究组客观缓解率、临床控制率明显高于对照组, 说明研究组转化治疗可提高近期抗肿瘤疗效。叶再生等^[13]回顾性分析甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥、奥沙利铂转化治疗 27 例晚期胃癌的单臂研究资料, 其客观缓解率、临床控制率分别为 69.2% 和 80.8%, 高于本研究中研究组客观缓解率、临床控制率, 笔者推测可能是由于样本量差异所致。两组治疗后 PCNA、COX-2、VEGF 均降低, 研究组治疗前后 PCNA、COX-2、VEGF 的差值高于对照组。提示小剂量阿帕替尼联合一线化疗方案可降低肿瘤标志物水平。阿帕替尼可通过抑制酪氨酸激酶活性, 阻止酪氨酸自磷酸化信号向下游号传递, 抑制肿瘤细胞增殖、分化, 促进肿瘤细胞凋亡^[14]。拉帕替尼联合一线化疗方案 (奥沙利铂、替吉奥) 用于晚期胃癌转化治疗发挥协同增敏作用, 从而提高抗肿瘤效果。ZHAO 等^[15]研究还指出, 阿帕替尼可通过抑制转录因子 Sterol 调节元件结合蛋白-1a 介导的谷胱甘肽

过氧化物酶,诱导脂质过氧化,进而负向调控胃癌细胞,诱导胃癌铁死亡。

本研究结果表明,研究组和对照组分别有56例、45例行手术切除,研究组R0切除率(61.33%)高于对照组(41.89%),说明小剂量阿帕替尼联合一线化疗方案可提高转化率,为R0切除提供有利条件,也与研究组近期抗肿瘤疗效更佳相互印证。两组治疗期间药物不良反应多为Ⅰ、Ⅱ级,患者耐受性良好,对症治疗后好转,未出现停止用药情况,安全性良好。一项研究结果显示,低剂量阿帕替尼(500 mg/d或250 mg/d)用于747例成年晚期胃癌治疗,在阿帕替尼治疗期间未观察到与治疗相关的死亡,患者可耐受,药物毒性可控^[16]。截止随访结束,研究组2例失访,对照组3例失访,研究组73例患者存活48例,对照组71例患者存活32例,研究组1年生存曲线优于对照组,说明拉帕替尼联合一线化疗方案可提高近期生存率。阿帕替尼可通过抗血管生成发挥抗癌活性,且可诱导与致死性脂质过氧化相关的胃癌铁死亡,可进一步提高抗肿瘤作用^[17-18]。

综上所述,小剂量阿帕替尼联合一线化疗方案(奥沙利铂、替吉奥)用于晚期胃癌转化治疗可提高抗肿瘤疗效,降低肿瘤标志物水平,提高R0切除率及近期生存率,安全性良好。后期仍需多中心研究数据进一步佐证本研究结论。

参 考 文 献:

- [1] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(16): 1169-1189.
- [3] RYU H R, LEE D W, CHOI H J, et al. Scalp metastasis of advanced gastric cancer[J]. Arch Craniofac Surg, 2021, 22(3): 157-160.
- [4] OHNUMA H, SATO Y, ONOYAMA N, et al. Survival benefit of conversion surgery after intensive chemotherapy for unresectable metastatic gastric cancer: a propensity score-matching analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(8): 2385-2396.
- [5] QIN S K, LI Q, GU S Z, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 559-568.
- [6] 杨牡丹, 高峻, 刘晓玲, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合多西他赛二线治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 594-597.
- [7] AJANI J A, D'AMICO T A, ALMHANNA K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(10): 1286-1312.
- [8] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] DUECK A C, MENDOZA T R, MITCHELL S A, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [10] TESSOULIN B, CHIRON D, THIEBLEMONT C, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(7): 1700-1709.
- [11] KANG Y K, CHIN K, CHUNG H C, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): 1045-1056.
- [12] 蔡明志, 王学军, 刘勇, 等. 以替吉奥为基础联合阿帕替尼的三药方案在不可切除晚期胃癌转化治疗中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2): 179-184.
- [13] 叶再生, 曾奕, 魏晟宏, 等. 阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥在胃癌腹膜转移转化治疗中的安全性及近期疗效观察[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(3): 240-247.
- [14] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(11): 3069-3078.
- [15] ZHAO L Y, PENG Y M, HE S X, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(3): 642-654.
- [16] DU Y Y, CAO Q S, JIANG C Q, et al. Effectiveness and safety of low-dose apatinib in advanced gastric cancer: a real-world study[J]. Cancer Med, 2020, 9(14): 5008-5014.
- [17] 丁平安, 杨沛刚, 田园, 等. 腹腔热灌注化疗联合全身系统化疗及阿帕替尼转化治疗对胃癌腹膜转移的疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(8): 409-414.
- [18] 唐琳, 翟晓阳, 彭洁琼, 等. PD-1抑制剂联合阿帕替尼及化疗治疗HER2阴性晚期胃癌的临床疗效和安全性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(9): 674-680.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 邓文霞, 汪金云, 施学兵. 小剂量阿帕替尼联合一线化疗方案在晚期胃癌转化治疗中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(6): 20-24.

Cite this article as: DENG W X, WANG J Y, SHI X B. Value of low-dose apatinib combined with first-line chemotherapy in the conversion therapy of advanced gastric cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(6): 20-24.