

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2019) 01-0035-04

阿帕替尼联合紫杉醇二线治疗 Her-2 阴性晚期胃癌临床分析

华高艳¹ 朱益平² 程 亮¹ 郑中显¹ 潘 明¹

(1.池州市人民医院 肿瘤科,安徽 池州 247100; 2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨阿帕替尼联合紫杉醇二线治疗 Her-2 阴性晚期胃癌的疗效与安全性。方法: 回顾性分析 2015 年 1 月~2017 年 6 月在我院诊治的 Her-2 阴性复发转移晚期胃癌经铂类联合氟尿嘧啶类一线化疗后病情进展 30 例患者, 根据二线治疗给药方案不同分组, 阿帕替尼联合紫杉醇治疗 15 例为观察组, 单药紫杉醇化疗 15 例为对照组, 分析两组临床疗效及不良反应。结果: 观察组与对照组 RR 无统计学差异(20. 0% vs. 13. 3% $P>0. 05$); 观察组较对照组延长中位无进展生存时间(mPFS) (5. 1 个月 vs. 3. 6 个月 $P<0. 05$); 中位生存时间(mOS) 比较差异无统计学意义(8. 3 个月 vs. 6. 4 个月 $P>0. 05$)。不良反应以 I~II 度为主, III~IV 度少见, 观察组乏力、高血压发生率较对照组高($P<0. 05$) , 均经治疗后好转。结论: Her-2 阴性晚期胃癌二线应用阿帕替尼联合紫杉醇方案疗效优于单药紫杉醇, 不良反应易控, 安全性高。

【关键词】阿帕替尼; 紫杉醇; 人表皮生长因子受体 2; 晚期胃癌; 二线治疗

【中图分类号】R 735.2; R 979.1; R 285 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.01.010

Clinical analysis of apatinib with paclitaxel as the second-line chemotherapy of Her-2 negative advanced gastric cancer

HUA Gaoyan, ZHU Yiping, CHENG Liang, ZHENG Zhongxian, PAN Ming

Department of Oncology, The People's Hospital of Chizhou, Chizhou 247100, China

【Abstract】Objective: To observe the efficacy and safety of apatinib combined with paclitaxel as the second-line chemotherapy for Her-2 negative advanced gastric cancer. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 30 cases of Her-2 negative advanced recurrent gastric cancer with metastasis diagnosed and treated in our hospital from January 2015 to June 2017 after the first-line chemotherapy on platinum with fluorouracil basis. The cases were equally divided into observational group(apatinib+paclitaxel) and control group(simple paclitaxel) by the therapy protocol, and the two groups were analyzed regarding clinical efficacy and adverse reactions. **Results:** The two groups were not significantly different concerning the objective efficiency(RR) (20% vs. 13.3% $P>0.05$) and median survival time(mOS) (8.3 months vs. 6.4 months $P>0.05$), yet patients in the observational group had prolonged median progression free survival(mPFS) than those in the control group(5.1 months vs. 3.6 months $P<0.05$). Adverse reactions were primarily in I-II degree, and III-IV degree was rare. Patients in the observational group had higher incidence of fatigue and hypertension than those in the control group ($P<0.05$), which were improved after treatment. **Conclusion:** Apatinib combined with paclitaxel may be superior to simple paclitaxel as the second-line chemotherapy for Her-2 negative advanced gastric cancer. Adverse reactions associated with the therapy can be easy to control and the safety is higher.

【Key words】apatinib; paclitaxel; Her-2; advanced gastric cancer; second-line therapy

我国是胃癌高发区, 发病率及病死率均较高, 中国癌症统计数据 2015 年报道胃癌发病率及病死率均居恶性肿瘤第 2 位^[1]。由于胃癌早期症状不典型及我国普查措施的缺乏和不均衡, 约 70% 确诊时已为中晚期, 已无根治手术机会, 细胞毒药化疗是主要治疗方法, 但生存期多不超过 1 年^[2]。曲妥珠单抗联合化疗与单纯化疗治疗 HER2 阳性的进展性胃或

胃食管交界癌临床研究(ToGA) 人表皮生长因子受体 2(Her-2) 阳性晚期胃癌一线曲妥珠单抗联合化疗延长中位生存时间(median survival time, mOS) 达 13.8 个月, 取得了令人瞩目的疗效。II 期临床研究评估了 Her-2 阳性胃癌二线曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西他赛治疗取得较长的中位无进展生存时间(median progression free survival, mPFS) (5.1~6.8

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2017A262)

收稿日期: 2018-06-19

作者简介: 华高艳(1983-) , 男, 主治医师, (电话) 15339668897, (电子信箱) huagaoyan@163.com。

个月)及mOS(16.0~16.8个月)^[3],但我国胃癌大多数表达Her-2阴性,二线治疗指南推荐单药紫杉醇类或伊立替康化疗,mOS约6个月左右。目前抗血管生成靶向药物研究进展给Her-2阴性晚期胃癌带来新的希望,小分子VEGFR-2酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼,多个临床研究显示可延长晚期胃癌生存期^[4]。本研究探讨阿帕替尼联合紫杉醇二线治疗Her-2阴性晚期胃癌的疗效与不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2015年1月~2017年6月在池州市人民医院诊治的Her-2阴性晚期胃癌经SOX、XELOX或mFOLFOX6方案一线化疗后病情进展患者30例,均符合以下标准:①经影像和病理确诊为复发转移晚期胃癌,IHC及FISH检测Her-2为阴性;②ECOG 1~2分,预计生存期>3个月;③根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1),可测靶病灶≥1个;④无化疗禁忌症及合并症;⑤经医院伦理委员会批准及签署知情同意书。观察组15例,中位年龄68岁;对照组15例,中位年龄67岁,两组患者临床资料具有可比性,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较[n(%)]

患者资料	观察组	对照组	P
性别			
男	9(60.0)	10(66.7)	1.000
女	6(40.0)	5(33.3)	
年龄/岁			
≥60	11(73.3)	9(60.0)	0.700
<60	4(26.7)	6(40.0)	
ECOG评分			
0~1分	9(60.0)	10(66.7)	1.000
2分	6(40.0)	5(33.3)	
肿瘤部位			
近端	9(60.0)	11(73.3)	0.700
远端	6(40.0)	4(26.7)	
病理类型			
腺癌	9(60.0)	10(66.7)	0.762
黏液腺癌	2(13.3)	3(20.0)	
印戒细胞癌	4(26.7)	2(13.3)	
既往手术			
有	10(66.7)	9(60.0)	1.000
无	5(33.3)	6(40.0)	
转移部位			
肝	1(6.7)	1(6.7)	1.000
肺	1(6.7)	1(6.7)	
腹腔淋巴结	1(6.7)	1(6.7)	
腹膜	0	1(6.7)	
≥2个部位	12(80.0)	11(73.3)	

注:采用Fisher确切概率法。

1.2 方法及随访 观察组:阿帕替尼500mg餐后30min口服,1次/日,持续至病情进展;同时联合紫杉醇化疗,紫杉醇135mg/m²,滴注3h,第1天,地塞米松、茶苯海明预防过敏反应,21d为1周期。对照组:单药紫杉醇化疗,剂量及方法同观察组。均完成2个周期以上治疗,最多完成6个周期。采取电话、门诊及住院方式随访,随访至2018年5月31日或死亡,中位随访时间为20个月。每8周行CT/MR检查评估疗效,同时随访血常规、肝肾功能、心电图及血压变化。

1.3 评价标准 二线治疗开始时靶病灶CT/MR为观察基线,RECIST 1.1标准评估疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)^[5]。

近期疗效:客观有效率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

远期疗效:mPFS指二线治疗开始至病情进展的时间;mOS指二线治疗开始至死亡或随访结束时间。

不良反应采用NCI-CTC 3.0药物毒性评价标准进行分度,分为0~IV度^[5]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,计数资料以百分率表示,组间采用Fisher确切概率法,并采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 近期疗效:观察组RR(20.0%)与对照组(13.3%)比较无统计学意义($P>0.05$);观察组DCR(66.7%)略高于对照组(46.7%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。远期疗效:观察组与对照组mPFS分别为5.1个月(95%CI:3.9~5.6个月)和3.6个月(95%CI:2.6~4.5个月),差异有统计学意义($Z=3.488, P=0.000$);mOS分别为8.3个月(95%CI:6.0~11.81个月)和6.4个月(95%CI:4.76~8.04个月),差异无统计学意义($Z=1.619, P=0.105$)。见表2图1、2。

2.2 不良反应 两组不良反应主要为乏力、高血压、白细胞减少、肝功能损伤及恶心呕吐,以I~II度不良反应为主,III~IV度少见。观察组乏力、高血压较对照组高($P<0.05$),均经治疗后好转,没有因药物毒副反应而停止治疗及死亡病例。见表3。

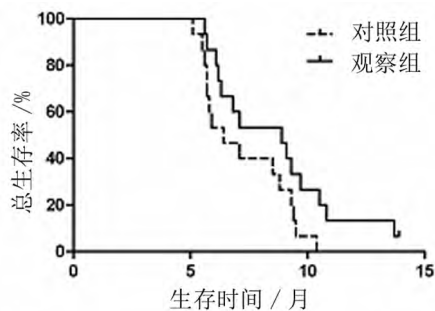


图1 总生存时间比较

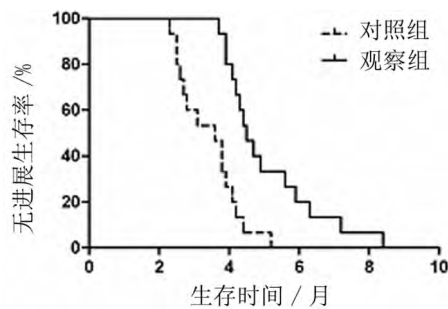


图2 无进展生存时间比较

表2 两组患者近期疗效比较 [n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR/%	DCR/%
观察组	15	0(0.0)	3(20.0)	7(46.7)	5(33.3)	20.0	66.7
对照组	15	0(0.0)	2(13.3)	5(33.3)	8(53.3)	13.3	46.7
P						1.000	0.462

注: 采用 Fisher 确切概率法。

表3 两组患者不良反应比较 [n(%)]

不良反应	观察组	对照组	P
乏力			
I ~ II 度	9(60.0)	2(13.3)	0.008
III ~ IV 度	1(6.7)	0(0.0)	
血小板减少			
I ~ II 度	3(20.0)	2(13.3)	1.000
III ~ IV 度	0(0.0)	0(0.0)	
白细胞减少			
I ~ II 度	9(60.0)	6(40.0)	0.466
III ~ IV 度	0(0.0)	0(0.0)	
恶心、呕吐			
I ~ II 度	5(33.3)	3(20.0)	0.682
III ~ IV 度	0(0.0)	0(0.0)	
蛋白尿			
I ~ II 度	4(26.7)	0(0.0)	0.100
III ~ IV 度	0(0.0)	0(0.0)	
肝功能异常			
I ~ II 度	3(20.0)	2(13.3)	1.000
III ~ IV 度	0(0.0)	0(0.0)	
手足综合征			
I ~ II 度	4(26.7)	0(0.0)	0.100
III ~ IV 度	0(0.0)	0(0.0)	
高血压			
I ~ II 度	6(40.0)	0(0.0)	0.006
III ~ IV 度	1(6.6)	0(0.0)	

注: 采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,占全球胃癌发病率 48%,有一半以上在确诊时因局部晚期或

远处转移而无法行根治性手术,化疗是晚期胃癌最有效的手段之一^[6]。ToGA 研究中亚组分析中国的 Her-2 阳性胃癌可从曲妥珠单抗联合化疗中获益^[7], 而我国患者 Her-2 阳性率约 12% ~ 13%^[8], 需要临床探讨 Her-2 阴性晚期胃癌新的治疗方法。目前抗肿瘤血管生成靶向药物在晚期胃癌治疗中取得新的进展,其中雷莫芦单抗是 VEGFR-2 拮抗剂,RAINBOW 研究^[9]证实了雷莫芦单抗联合紫杉醇二线治疗晚期胃癌优于紫杉醇单药,雷莫芦单抗可使 mOS 延长约 2 个月(9.63 个月 vs. 7.36 个月, P = 0.0169), 基于此研究 NCCN 指南推荐其为转移性胃癌二线治疗,也说明 VEGFR-2 信号是晚期胃癌治疗一个重要靶点。

阿帕替尼是我国自主研发的口服小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,阻断介导肿瘤生长和血管生成信号通路,抑制肿瘤血管生成而发挥抗肿瘤作用。III 期临床研究纳入二线化疗失败的胃癌及食管结合部腺癌共 273 例,阿帕替尼组与安慰剂组 mPFS 分别为 2.6 个月和 1.8 个月(P < 0.0001), 不良反应轻^[10]。赵鑫^[11]报道晚期 Her-2 阴性胃癌一线治疗失败后紫杉醇联合阿帕替尼治疗较紫杉醇联合顺铂延长 mPFS(9.63 个月 vs. 7.36 个月, P < 0.05)。本研究中,Her-2 阴性晚期胃癌一线铂类联合氟尿嘧啶类化疗失败后阿帕替尼联合紫杉醇治疗较单药紫杉醇延长 mPFS(5.1 个月 vs. 3.6 个月, P < 0.05), 分析发现两组患者 RR 及 DCR 差异无统计学意义,但 mPFS 有获益,根据寻琛等^[12]报道阿帕替尼治疗晚期胃癌部分患者 CT 影像上出现肿瘤密

度减低和空洞生成,按照 RECIST 标准体积上无改善,但患者持续临床获益,与其他抗血管生成靶向药物相似,故在评估临床疗效时需考虑肿瘤密度变化。不良反应多为 I ~ II 度,III ~ IV 度少见,观察组乏力、高血压发生率高,均经对症治疗后好转,不良反应易控,安全性高。

综上所述,Her-2 阴性晚期胃癌二线应用阿帕替尼联合紫杉醇方案较单药紫杉醇治疗延长中位无进展生存期,不良反应较轻。由于本研究样本量较小,需扩大样本量进一步研究,为 Her-2 阴性晚期胃癌二线治疗提供新的选择。

【参考文献】

[1] 王瑛,段和力,袁鹤立.胃癌综合治疗的研究进展[J].临床合理用药杂志,2018,11(3):168-169.
 [2] 张耕源,杜恒锐,王振江,多西他赛在胃癌治疗中的研究进展[J].中南大学学报(医学版),2018,43(2):216-221.
 [3] 季加孚,周志伟,秦叔逵,等.HRE-2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗中国专家共识(2016)[J].临床肿瘤学杂志,2016(9):831-839.
 [4] 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.
 [5] 丁婕,戴旭,孟宪运,等.实体瘤疗效评价标准的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(9):1150-1152.

[6] 宋杰,陈风格,赵伟,等.胃癌的发病率现状与治疗研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(9):704-707.
 [7] BANG YJ,VAN CUTSEM E,FEYEREISLOVA A,et al.Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastroesophageal junction(ToGA): a phase3,open-label,randomized controlled trial [J].Lan-cet,2010,376(9742):687-697.
 [8] SHENG WQ,HUANG D,YING JM,et al.HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance [J].Ann Oncol,2013,24(9):2360-2364.
 [9] WIKE H,MURO K,VAN CUTSEM E,et al.Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma(RAINBOW): a double-blind,randomized phase 3 trail [J].Lancet Oncol,2014,15(11):1224-1235.
 [10] 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 stomach or gastroesophageal junction [J].J Clin Oncol,2016,34(13):1448-1454.
 [11] 赵鑫.阿帕替尼联合紫杉醇治疗晚期化疗耐药 HER-2 阴性胃癌的临床效果评价[J].中外医疗,2017,36(35):127-129.
 [12] 寻琛,王琳,秦叔逵,等.阿帕替尼治疗甲胎蛋白阳性晚期胃癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(10):924-928.

(上接第 34 页)

[3] VEIT-RUBIN N,DUBUISSON JB,GAYET-AGERON A,et al.Patient satisfaction after laparoscopic lateral suspension with mesh for pelvic organ prolapse: outcome report of a continuous series of 417 patients [J].Int Urogynecol J,2017,28(11):1685-1693.
 [4] 陈健,张宏,颜登国.结直肠癌患者围手术期死亡风险评估[J].中华普通外科杂志,2014,29(9):708-711.
 [5] SLANKAMENAC K,SLANKAMENAC M,SCHLEGEL A,et al.Impact of postoperative complications on readmission and long-term survival in patients following surgery for colorectal cancer [J].Int J Colorectal Dis,2017,32(6):805-811.
 [6] ZHANG W,LOU Z,LIU Q,et al.Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after middle and low rectal cancer resection without diverting stoma: a retrospective study of 319 consecutive patients [J].Int J Colorectal Dis,2017,32(10):1431-1437.

[7] 吴泽生,高华,张文斌,等.结直肠癌患者术后非计划再手术的危险因素分析[J].中华胃肠外科杂志,2015,18(5):483-486.
 [8] 曹飞龙,颜登国.结直肠癌非计划再次手术影响因素分析[J].中国肛肠病杂志,2017,37(10):11-14.
 [9] FERLAY J,SOERJOMATARAM I,DIKSHIT R,et al.Cancer incidence and mortality worldwide: sources,methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J].Int J Cancer,2015,136(5):359-386.
 [10] SMITH TO,ABOELMAGD T,HING CB,et al.Does bariatric surgery prior to total hip or knee arthroplasty reduce post-operative complications and improve clinical outcomes for obese patients? Systematic review and meta-analysis [J].Bone Joint J,2016,98(9):1160-1166.
 [11] 张勇,郭子健,曹华祥,等.低位直肠癌保肛中预防性造口的临床应用分析[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2016,10(2):133-136.