



甲磺酸阿帕替尼联合XELOX方案一线应用于晚期胃癌的疗效与安全性评价

章海斌, 丁晓娇, 王练, 王子安

引用本文:

章海斌, 丁晓娇, 王练, 王子安. 甲磺酸阿帕替尼联合XELOX方案一线应用于晚期胃癌的疗效与安全性评价[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(2): 170–173.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.02.007>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

甲磺酸阿帕替尼治疗复发转移性乳腺癌的临床观察

The clinical efficacy of apatinib mesylate in the treatment of recurrent metastatic breast cancer

蚌埠医学院学报. 2020, 45(5): 609–612 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.05.014>

阿帕替尼联合替吉奥用于初始治疗失败后晚期肝癌的疗效及安全性分析

Efficacy and safety of apatinib combined with tegafur in the treatment of liver cancer after the failure of initial treatment

蚌埠医学院学报. 2020, 45(7): 917–920 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.07.020>

安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性评价

Evaluation of the efficacy and safety of amlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(5): 623–626 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.016>

安罗替尼联合多西他赛三线治疗晚期肺鳞癌的临床研究

Clinical study on anlotinib combined with docetaxel in the third-line treatment of advanced squamous cell lung carcinoma

蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1220–1223, 1227 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.021>

替吉奥单药与XELOX方案一线治疗老年晚期胃癌的疗效比较

Comparison of the curative effect of tegafur with XELOX program in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer

蚌埠医学院学报. 2017, 42(2): 185–188 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.015>

甲磺酸阿帕替尼联合 XELOX 方案 一线应用于晚期胃癌的疗效与安全性评价

章海斌¹, 丁晓娇¹, 王 练², 王子安¹

[摘要] **目的:**对比 XELOX 方案联合或不联合甲磺酸阿帕替尼在晚期胃癌一线治疗中的疗效与安全性差异。**方法:**回顾性分析 65 例不可切除的晚期胃癌病人的临床病例资料,其中 35 例一线接受甲磺酸阿帕替尼联合 XELOX 方案化疗的病人纳入阿帕替尼联合化疗组,30 例一线接受 XELOX 方案化疗的病人纳入化疗组。在治疗开始前及经过 2 周期治疗结束后,评估疗效,统计病人生存时间及不良反应情况。**结果:**阿帕替尼联合化疗组的近期疗效客观缓解率(60.00% vs 23.33%)、疾病控制率(88.57% vs 50.00%)均优于化疗组($P < 0.01$)。截至随访时间,阿帕替尼联合化疗组的中位无进展生存时间为 8.9 个月(95% CI :0.679 ~ 2.382),中位总生存时间为 15 个月(95% CI :0.689 ~ 2.699)。化疗组的中位无进展生存时间为 7 个月(95% CI :0.420 ~ 1.474),中位总生存时间为 11 个月(95% CI :0.371 ~ 1.451),阿帕替尼联合化疗组的生存时间优于化疗组($P < 0.05$)。2 组不良反应相似,阿帕替尼联合化疗组任意级别不良反应发生率与化疗组的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**甲磺酸阿帕替尼联合 XELOX 方案是晚期胃癌一线治疗安全有效的选择。

[关键词] 胃肿瘤;甲磺酸阿帕替尼;XELOX 方案;一线治疗

[中图分类号] R 735.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.02.007

Evaluation of the efficacy and safety of apatinib mesylate combined with XELOX regimen in the first-line treatment of advanced gastric cancer

ZHANG Hai-bin¹, DING Xiao-jiao¹, WANG Lian², WANG Zi-an¹

(1. Department of Oncology, 2. Department of Traditional Chinese Medicine,

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the efficacy and safety of XELOX regimen with or without apatinib mesylate in the first-line treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** The clinical data of 65 patients with unresectable advanced gastric cancer were retrospectively analyzed. Thirty-five patients who received first-line chemotherapy with apatinib mesylate combined with XELOX regimen were included in the apatinib combined chemotherapy group, and 30 patients who received first-line chemotherapy with XELOX regimen were included in the chemotherapy group. Before the start of treatment and after the end of two cycles of treatment, the curative effect was evaluated, and the survival time and adverse reactions of patients were counted. **Results:** The short-term objective response rate (60.00% vs 23.33%) and disease control rate (88.57% vs 50.00%) of the apatinib combined chemotherapy group were better than those of the chemotherapy group ($P < 0.01$). By the time of follow-up, the median progression free survival was 8.9 months (95% CI : 0.679 – 2.382) and the median overall survival was 15 months (95% CI : 0.689 – 2.699) in the apatinib combined chemotherapy group. The median progression free survival was 7 months (95% CI : 0.420 – 1.474) and the median overall survival was 11 months (95% CI : 0.371 – 1.451) in the chemotherapy group. The survival time of apatinib combined with chemotherapy group was better than that of chemotherapy group ($P < 0.05$). The adverse reactions of the two groups were similar. There was no significant difference in the incidence of any level of adverse reactions between the apatinib combined chemotherapy group and the chemotherapy group ($P > 0.05$). **Conclusions:** Apatinib mesylate combined with XELOX is a safe and effective option for the first-line treatment of advanced gastric cancer.

[Key words] gastric neoplasms; apatinib mesylate; XELOX regimen; first-line treatment

胃癌发病率很高,早期胃癌可通过外科手术、新

辅助化疗及放疗等综合治疗手段,取得较好的疗效。对于局部晚期或已发生远处转移的晚期胃癌病人,化疗仍是当前主要的治疗手段,然而生存期并不理想。如何提高晚期胃癌病人的远期生存率,引起更多的关注和思考。XELOX 方案作为胃癌治疗的标准方案,不论在术前新辅助治疗、术后辅助化疗及晚期一线治疗选择中均为优先推荐^[1]。甲磺酸阿帕

[收稿日期] 2020-08-31 [修回日期] 2021-05-05

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 1. 肿瘤内科, 2. 中医科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 章海斌(1991-),女,硕士,医师。

[通信作者] 王子安,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: wangzian118@sina.com

替尼是小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过特异性与血管内皮生长因子受体(VEGFR-2)的 ATP 位点结合从而达到抑制肿瘤血管生成与生长的目的。当前甲磺酸阿帕替尼已被批准应用于晚期胃癌及胃食管结合部腺癌的三线和后线治疗,以及晚期肝癌的二线治疗^[2]。本研究拟通过回顾性分析甲磺酸阿帕替尼联合XELOX方案对比XELOX方案一线应用于晚期胃癌的疗效及安全性,为晚期胃癌病人选择个体化一线治疗方案提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年8月至2019年12月于蚌埠医学院第一附属医院就诊并接受治疗,且经检查证实为不可切除的晚期胃癌病人资料。纳入标准:通过细胞学检查或组织学检查确诊为晚期胃癌,且无手术指征;一线接受甲磺酸阿帕替尼抗血管生成治疗联合XELOX方案化疗或XELOX方案化疗且疗效可评价;预期生存时间超过3个月;所有病人均签署用药知情同意书。排除标准:未取得明确的病理结果;具备姑息性手术治疗指征的病人。从电子病历系统内采集病人年龄、性别、ECOG评分、临床分期、转移部位等基本特征及临床记录。

1.2 分组及治疗方法 根据病人用药情况,一线采用甲磺酸阿帕替尼抗血管生成治疗联合XELOX方案化疗的病人纳入阿帕替尼联合化疗组,具体用药为:甲磺酸阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司)2片(500 mg)口服,一天1次,餐后半小时服用;奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司)130 mg/m²,静脉滴注,第1天;卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司)1 000 mg/m²口服,一天2次,第1~14天。一线采用XELOX方案化疗的病人纳入化疗组,奥

沙利铂与卡培他滨用药同阿帕替尼联合化疗组。3周为一个治疗周期,每2个治疗周期后进行疗效评估,并记录不良反应,如病人出现不可耐受的不良反应或经证实疾病进展,则终止治疗。

1.3 观察指标 在治疗开始前及2周期治疗结束后,进行影像学检查,根据实体瘤评价标准疗效判断及不良反应评价。(1)疗效判断:评价标准依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版,其中疾病未控制包括疾病进展(PD),疾病控制分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)及疾病稳定(SD)。其中客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%。(2)生存时间:对所有病人生存时间进行随访统计,包括疾病治疗的终点(任何导致疾病死亡的时间)为总生存时间(OS);病人开始接受治疗直至出现疾病进展或死亡的时间为无进展生存时间(PFS);失访、随访截止时仍存活及未发生病情进展的病人进行数据的删失处理。(3)不良反应:评价标准采用不良反应术语标准(CTCAE)4.0版。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验、Wilcoxon秩和检验、Kaplan-Meier生存曲线法和Log-rank检验。

2 结果

2.1 2组病人基本资料特征比较 本研究共纳入一线接受甲磺酸阿帕替尼抗血管生成治疗联合XELOX方案化疗的晚期胃癌病人35例,一线接受XELOX方案化疗的晚期胃癌病人30例。2组年龄、性别、ECOG评分、肿瘤分期及转移部位等基线特征差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

表1 2组病人基线特征比较[*n*;构成比(%)]

分组	<i>n</i>	年龄 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]/岁	男	女	ECOG评分			肿瘤分期		转移灶	
					0分	1分	2分	ⅢB期	Ⅳ期	肝脏	腹腔淋巴结
阿帕替尼联合化疗组	35	53(33,73)	16(45.71)	19(54.29)	10(28.57)	17(48.57)	8(22.86)	6(17.14)	29(82.86)	13(40.63)	19(59.38)
化疗组	30	59(41,70)	17(56.67)	13(43.33)	11(36.67)	13(43.33)	6(20.00)	9(30.00)	21(70.00)	17(60.71)	11(39.29)
χ^2	—	1.00*	0.78		0.49			1.50		2.41	
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05		>0.05			>0.05		>0.05	

*示*Z*值

2.2 2组近期疗效比较 经2周期治疗后,阿帕替尼联合化疗组ORR为60.00%、DCR为88.57%,均高于化疗组的23.33%和50.00%($P<0.01$)(见表2)。

2.3 2组间生存情况比较 随访截至2020年8

月,阿帕替尼联合化疗组的中位PFS 8.9个月(95%CI:0.679~2.382),中位OS为15个月(95%CI:0.689~2.699);化疗组的中位PFS为7个月(95%CI:0.420~1.474)($P<0.05$),中位OS为11个月(95%CI:0.371~1.451)($P<0.05$)。阿帕替尼联

合化疗组的中位 PFS 及中位 OS 均优于化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图 1、2)。

表 2 2 组近期疗效比较[n ;构成比(%)]

分组	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
阿帕替尼联合化疗组	35	0(0.00)	21(60.00)	10(28.57)	4(11.43)	21(60.00)	31(88.57)
化疗组	30	0(0.00)	7(23.33)	8(26.67)	15(50.00)	7(23.33)	15(50.00)
χ^2	—	—	8.86	0.03	9.83	8.86	11.62
P	—	—	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 2 组不良反应发生情况比较 2 组不良反应主要表现为手足皮肤反应、骨髓抑制、乏力、高血压、蛋白尿及腹泻等,3~4 级不良反应发生情况见表 3。阿帕替尼联合化疗组各类任意级别不良反应发生率与化疗组差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 4)。2 组均未发生任何致死性不良反应,所有病人均表现出较好的耐受性及安全性。

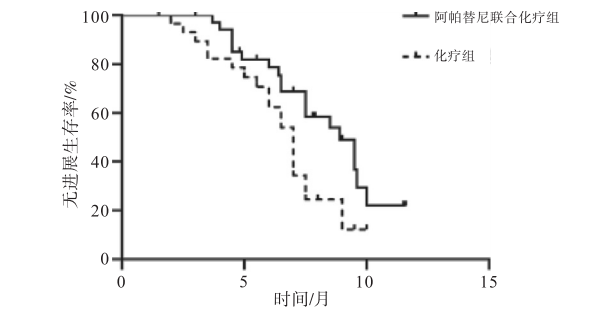


图 1 Kaplan-Meier生存曲线比较2组间PFS差异

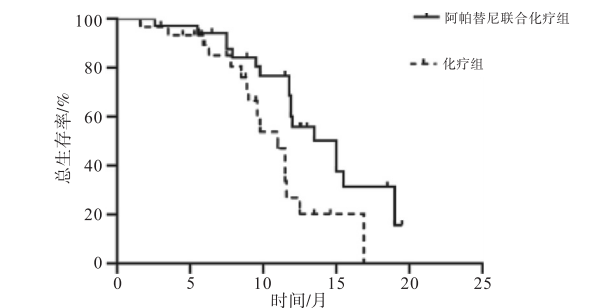


图 2 Kaplan-Meier生存曲线比较2组间OS差异

表 3 2 组 3~4 级不良反应发生情况

分组	n	骨髓抑制	手足皮肤反应	乏力	高血压	蛋白尿	腹泻
阿帕替尼联合化疗组	35	2	3	2	3	1	2
化疗组	30	1	2	1	0	0	1

3 讨论

胃癌相关死亡率在恶性肿瘤中位居第三^[3]。因起病隐匿,早期症状不典型,超过 90% 的病人在就诊时已局部晚期或已发生远处转移,丧失手术治疗机会。当前化疗仍是晚期胃癌主要的治疗手段^[4]。随着精准医学的发展,分子靶向治疗及免疫治疗是当今胃癌综合治疗的研究热点。本研究发现,阿帕替尼联合化疗组中 ORR 为 60.00%、DCR 为 88.57%,对比化疗组的 ORR 23.3% 和 DCR 50.00%,在近期疗效上具有优势;同时,阿帕替尼联合化疗组的中位 PFS 8.9 个月,中位 OS 为 15 个月;对比化疗组的中位 PFS 为 7 个月,中位 OS 为 11 个月,在生存分析中具有明显优越性。且阿帕替尼联合化疗组相关不良反应并未明显增加,任意级别不良反应发生率与化疗组相比差异均无统计学意义,未发生任何致死性不良反应,所有病人均表现出较好的耐受性。

血管是肿瘤生长的必须,为肿瘤生长提供能量及营养。因此,机体内血管内皮生长因子(VEGF)表达升高,选择性地与 VEGFR 结合后,激活下游信号通路,促进血管内皮细胞增殖分化,从而促进血管生成,为肿瘤的增殖、侵袭和转移创造条件^[5]。基于这一过程,抗血管生成治疗成为肿瘤治疗的重要手段之一。甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的小分子 VEGFR 抑制剂,特异性结合 VEGFR-2 上的 ATP 结合位点,阻断下游信号通路,抑制肿瘤新生血管生成。2014 年 10 月由国家食品药品监督管理局批准上市用于进展期胃癌的三线及三线以后治疗^[6]。

表 4 2 组不良反应比较[n ;百分率(%)]

分组	n	骨髓抑制	手足皮肤反应	乏力	高血压	蛋白尿	腹泻
阿帕替尼联合化疗组	35	13(37.14)	21(60.00)	14(40.00)	7(20.00)	8(22.86)	16(45.71)
化疗组	30	9(30.00)	11(36.67)	9(30.00)	2(6.67)	4(13.33)	7(23.33)
χ^2	—	0.37	3.52	3.79	1.42	0.97	3.54
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

阿帕替尼作为晚期胃癌三线用药,在接受过两次或多次化疗后失败并进展的转移性胃癌病人中显

示出良好的优越性^[7-8]。亦有多项临床研究^[9-12]证实,甲磺酸阿帕替尼三线治疗转移性胃癌明显提

高了生存质量,延长了生存时间,不良反应可耐受,为二线治疗失败后进展的晚期胃癌病人提供了新的希望。

随着阿帕替尼三线用于进展期胃癌的疗效得到证实,是否能将阿帕替尼应用于二线甚至一线的进展期胃癌得到更多的关注。ZHANG 等^[13] 回顾性分析了 23 例经一线治疗失败后进展期的胃癌病人,二线治疗方案选择阿帕替尼单药治疗,结果示中位 PFS 达 4.43 个月,中位 OS 达 9.11 个月,疾病控制率为 69.6%,客观缓解率为 8.7%,疗效确切,不良反应可控。但受单中心及样本量影响,阿帕替尼是否能应用于二线甚至一线治疗进展期胃癌,有待更进一步探讨。

抗血管生成治疗是胃癌治疗重视的研究方向,其中阿帕替尼作为代表药物,在晚期胃癌三线治疗中显示出比较确切的疗效。在二线、一线用药治疗进展期胃癌是否安全有效尚不明确,相关临床试验也在积极进行中。

[参 考 文 献]

- [1] 何广思,蒋宗惠,章敢. 替吉奥单药与 XELOX 方案一线治疗老年晚期胃癌的疗效比较[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(2):185.
- [2] 赵灵颖,张文青,李存玺,等. 阿帕替尼抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(1):7.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,

2018,68(6):394.

- [4] WAGNER AD, SYN NL, MOEHLER M, *et al.* Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8; Cd004064.
- [5] FERRARA N, GERBER HP, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. Nat Med, 2003, 9(6):669.
- [6] ORDITURA M, GALIZIA G, LIETO E, *et al.* Treatment of esophagogastric junction carcinoma: an unsolved debate [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15):4427.
- [7] 何捷. 阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(11):1882.
- [8] 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.
- [9] 刘朝敏,王少龙,姜鹤群,等. 阿帕替尼对二线化疗失败的晚期胃癌患者预后的影响[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(2):158.
- [10] 朱海峰,李峰. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效及安全性分析[J]. 承德医学院学报, 2019, 36(5):383.
- [11] 王凤霞. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效及安全性研究[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(62):74.
- [12] 金珊,蒋莹. 甲磺酸阿帕替尼三线治疗晚期胃癌的疗效和安全性分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(50):55.
- [13] ZHANG Y, GOU M, HAN C, *et al.* Efficacy and safety of apatinib as second-line therapy for advanced gastric cancer: a single-center observational study[J]. Anticancer Drugs, 2018, 29(2):184.

(本文编辑 周洋)