

阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌伴顽固性癌性腹水的疗效

江苏省盐城市建湖县人民医院 仇建玲* 朱正峰 俞进友, 盐城建湖 224700

摘要 目的:观察阿帕替尼联合替吉奥对晚期胃癌伴顽固性癌性腹水的临床疗效。方法:选择胃癌伴发顽固性癌性腹水的患者30例,随机分为2组,各15例。实验组患者采用阿帕替尼联合替吉奥进行治疗,对照组患者采用常规的顺铂方案进行化疗。评价2组患者临床疗效及生活质量,并统计2组患者治疗后腹水深度、腹水引流次数、腹水控制时间、毒副作用情况。结果:实验组患者完全缓解率(13.33%)、部分缓解率(26.67%)、有效率(53.33%)及疾病控制率(80.00%)均高于对照组(6.67%、20.00%、33.33%、66.67%),但差异均不显著(均 $P>0.05$),治疗后实验组生活质量评分显著改善率(20.00%)、改善率(33.33%)及总改善率(80.00%)均高于对照组(13.33%、20.00%、60.00%),降低率(20.00%)低于对照组(40.00%),但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),实验组患者在治疗后腹水深度及腹水引流次数均低于对照组,而腹水控制时间要长于对照组,完全缓解率(13.33%)、部分缓解率(40.00%)均高于对照组(均 $P<0.05$),治疗后完全缓解、部分缓解、病情稳定和疾病进展方面相比较,差异均不显著(均 $P>0.05$),实验组患者在治疗后恶心、呕吐(40.00%)、腹泻(26.67%)、肾功能异常(40.00%)、肝功能异常(26.67%)、口腔溃疡(20.00%)、血小板减少(26.67%)、中性粒细胞减少(13.33%)等发生率均低于对照组,但两组相比较差异均不显著(均 $P>0.05$)。结论:阿帕替尼联合替吉奥对晚期胃癌伴顽固性癌性腹水具有良好的临床疗效和较少的并发症。

关键词 阿帕替尼; 替吉奥; 胃癌; 顽固性癌性腹水

中图分类号 R735.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180514

Curative effectiveness of apatinib combined with tiggitio in treatment of advanced gastric cancer with refractory ascites QIU Jian-ling*, ZHU Zheng-feng, YU Jin-you. Jianhu County People's Hospital, Yancheng 224700, China

Abstract Objective: To observe the clinical effect of apatinib (Apa) combined with tiggitio in the treatment of advanced gastric cancer with refractory ascites. Methods: Thirty cases of gastric cancer with refractory cancerous ascites were randomly divided into two groups. The patients in test group were treated with Apa plus tiggitio, and those in control group were given the cisplatin regimen. The clinical treatment effect and quality of life in the two groups were evaluated. The depth of ascites, the times of ascites drainage, the time of ascites control, and the side effects were analyzed. Results: In the test group, the complete remission (13.33%), partial remission (26.67%), effective rate (53.33%) and disease control rate (80.00%) were higher than those in the control group (6.67%, 20.00%, 33.33% and 66.67%), but there was no significant difference between two groups ($P>0.05$ for all). After treatment, there was no significant difference in complete remission rate, partial remission rate, effective rate and disease control rate ($P=0.362$; $P=0.663$; $P=0.269$; and $P=0.409$, respectively). The quality of life scores in the test group were significantly improved after treatment (20.00%), the improvement rate (33.33%) and the total improvement rate (80.00%) were higher than in the control group (13.33%; 20.00%; 60.00%), and the rate of decrease (20.00%) was lower than in the control group (40.00%). The quality of life was significantly improved after treatment in both groups, with no significant difference in significant improvement, stabilization, reduction and improvement rate. The ascites depth and the times of ascites drainage in the test group were significantly decreased as compared with those in the control group. The time of ascites control was longer in the test group than in the control group, and complete remission rate (13.33%) and partial remission rate (40.00%) in the test group were higher than those in the control group (all $P>0.05$). There was no significant difference in complete remission, partial remission, stable disease and disease progression after treatment (all $P>0.05$). In the test group, the incidence of nausea

* 通信作者:仇建玲, E-mail: jianling198@163.com

and vomiting (40.00%), diarrhea (26.67%), renal dysfunction (40.00%), abnormal liver function (26.67%), oral ulcer (20.00%), thrombocytopenia (26.67%) and neutropenia (13.33%) was lower than in the control group, but there was no significant difference between the two groups (all $P > 0.05$). Conclusion: Apa combined with tiggio has a good clinical effect and less complications on advanced gastric cancer with refractory cancerous ascites.

Key words Apocidine; Tiggio; Gastric cancer; Refractory cancerous ascites

目前,胃癌的发病率呈现逐年上升的趋势,中国每年约有 50 万胃癌患者,而大多数患者在就诊时已经处于中晚期,给治疗增加了难度^[1],癌性腹水是晚期胃癌主要并发症之一^[2]。新型靶向药物阿帕替尼是一种小分子血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂^[3]。替吉奥是新一代氟尿嘧啶类口服制剂,由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成^[4]。本研究使用阿帕替尼联合替吉奥进行治疗胃癌伴发顽固性癌性腹水的患者 30 例,观察疗效及毒副作用,现报道如下。

资料与方法

一般资料 选择 2015 年 6 月~2016 年 6 月江苏省盐城市建湖县人民医院肿瘤科确诊的胃癌伴发顽固性癌性腹水患者 30 例(男 19,女 11),年龄 25~75 岁,平均年龄(56.4 ± 7.6)岁。

纳入与排除标准 纳入标准:①经影像学、病理学及细胞学检查诊断为胃癌;②胃癌晚期;③伴发顽固性癌性腹水;④预计生存期 > 3 个月;⑤ ECOG 评分为 0~2 分;⑥无化疗禁忌证。排除标准:并发其他严重疾病;存在复发转移;吸收功能不全或不能口服药物者;年龄 < 25 岁或 > 75 岁。本研究经过医学伦理委员会同意,患者及家属知情并签署同意书。

分组 采用随机数字表法将 30 例患者随机分为 2 组,实验组 15 例患者采用阿帕替尼联合替吉奥进行治疗;对照组 15 例患者采用常规的顺铂方案进行化疗。

治疗 实验组患者每天服用阿帕替尼 500 mg,1 次/d(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字: H20040817),根据患者的耐受情况逐渐增加至 800 mg/d,每间隔 3 d 给药 4 d,28 d 为 1 个治疗周期。根据患者的体表面积给予替吉奥(山东新时代药业,国药准字: H20080802),2 次/d,当患者体表面积 < 1.25 m^2 ,则每次 40 mg,若患者体表面积为 $1.25 \sim 1.50 \text{ m}^2$,则第 1 次给予 40 mg,第 2 次 60 mg,若患者体表面积 > 1.50 m^2 ,则每次给予患者 60 mg。

对照组患者采用顺铂进行治疗,根据患者的体表面积,剂量为 75 mg/m^2 ,每间隔 4 d 给药 3 d,28 d

为 1 个治疗周期。在给药期间给予患者 5-HT₃ 受体拮抗剂及地塞米松止吐。

化疗前、后检测 2 组患者血常规、肝肾功能,并给予 IL-2 和 IL-11 支持治疗。

疗效评价 采用实体瘤疗效评定标准 1.1 (RECIST)^[5]对 2 组患者临床疗效进行评价,包括完全缓解(complete relief, CR)、部分缓解(partial relief, PR)、病情稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progress disease, PD)4 个等级。有效率(RR) = $(\text{CR} + \text{PR}) / n \times 100\%$,疾病控制率(DCR) = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / n \times 100\%$ 。

观察并检测患者治疗前、后腹水深度,治疗期间腹水引流次数,腹水控制时间,并对腹水治疗效果进行评价,包括 CR、PR、SD、PD 4 个等级^[6]。并采用行为状态量表(Karnofsky performance status, KPS)对患者化疗前及化疗后 6 个月的生活质量进行评分,化疗后评分增加 ≥ 20 分为显著改善;增加 ≥ 10 分为改善;增加 < 10 分为稳定;若减少 ≥ 10 分则为降低。生活质量改善率 = $(\text{显著改善例数} + \text{改善例数} + \text{稳定例数}) / n \times 100\%$ ^[7]。

不良反应评价 采用世界卫生组织(WHO)抗肿瘤药物不良反应评价标准^[6]进行评价,不良反应程度分为 0~IV 级,评价时间为用药物后的 8 个月时间。并统计出现恶心、呕吐、腹泻、肾功能异常、肝功能异常、口腔溃疡、血小板减少及中性粒细胞减少等毒副作用情况。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基本资料 2 组患者在性别、平均年龄、病变部位、病灶数量、分期方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

疗效 实验组患者 CR、PR、RR 及 DCR 均高于对照组,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

生活质量评分 实验组显著改善率、改善率及总改善率均高于对照组,降低的例数低于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

腹水疗效 治疗后实验组患者腹水深度及腹水引流次数均低于对照组,而腹水控制时间要长于对照组(均 $P<0.05$)。治疗后 CR、PR、SD 和 PD 方面相比较差异均不显著(均 $P>0.05$),见表 4。

不良反应 治疗后实验组患者恶心、呕吐、腹泻、肾功能异常、肝功能异常、口腔溃疡、血小板减少、中性粒细胞减少等比例均低于对照组,但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 5。

讨 论

肿瘤细胞分泌的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是患者出现癌性腹水的主要原因,所以针对 VEGF 及其受体进行靶向治疗有可能会达到良好的治疗效果^[8~10]。阿替帕

尼是一种分子靶向抗肿瘤药物,是一种具有抑制 VEGFR-2 的小分子药物,因其可以与 VEGF 等配体相结合,抑制静脉血管内皮细胞的增殖、迁移,从而抑制肿瘤新生血管的生成^[11,12]。并且经过临床验证显示,其对晚期胃癌或食管结合部腺癌均有良好的疗效,且不良反应较少^[13]。

替吉奥是第四代氟尿嘧啶类衍生药物,其由替加氟(Tegafur, FT-207)、吉美嘧啶(Gimeracil, CDHP)、奥替拉西钾(Oteracil Potassium, OXO)3 种组分组成^[14]。替加氟进入人体后可以被肝细胞中的色素酶体系修饰后转为氟尿嘧啶,从而发挥抵抗肿瘤细胞的作用,而吉美嘧啶可以延长氟尿嘧啶的作用时间,奥替拉西钾可以抑制氟尿嘧啶的磷酸化,并降低对患者胃肠道的损伤^[15,16]。

采用阿替帕尼对肿瘤模型大鼠进行治疗,显示阿替帕尼能够明显抑制乳腺癌、结肠癌等癌细胞的跨膜转运^[17]。Park 等^[18]使用替吉奥联合奥沙利铂

表 1 基本资料

组别	例	性别(例)		平均年龄 (岁)	病变部位(例)						
		男	女		贲门	胃底	胃角	胃体	胃窦	胃小弯	胃大弯
实验组	15	10	5	57.03 ± 6.92	4	2	1	2	2	3	1
对照组	15	9	6	56.32 ± 7.64	3	2	2	1	2	3	2

组别	例	病灶数量(例)			T 分期(例)				N 分期(例)			
		1	2	>2	T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3
实验组	15	7	5	3	2	6	5	2	2	4	6	3
对照组	15	8	4	3	2	6	6	1	2	4	7	2

表 2 2 组患者疗效比较

[例(%)]

组别	例	CR	PR	SD	PD	死亡	有效率(%)	DCR(%)
实验组	15	2(13.33)	4(26.67)	4(26.67)	2(13.33)	3(20.00)	6(40.00)	10(66.67)
对照组	15	1(6.67)	3(20.00)	3(20.00)	3(20.00)	5(33.33)	4(26.67)	7(46.67)

表 3 2 组患者生活质量评分比较

[例(%)]

组别	例	显著改善	改善	稳定	降低	改善率
实验组	15	3(20.00)	5(33.33)	4(26.67)	3(20.00)	12(80.00)
对照组	15	2(13.33)	3(20.00)	4(26.67)	6(40.00)	9(60.00)

表 4 2 组患者腹水疗效比较

组别	例	腹水深度 (mm)	腹水控制时间 (月)	腹水引流次数	CR [例(%)]	PR [例(%)]	SD [例(%)]	PD [例(%)]
实验组	15	59.67 ± 5.42 *	5.32 ± 0.27 *	1.32 ± 0.34 *	2(13.33)	6(40.00)	3(20.00)	4(26.67)
对照组	15	98.51 ± 8.34	3.29 ± 0.35	3.17 ± 0.43	0(0.00)	4(26.67)	5(33.33)	6(40.00)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 5 2 组患者不良反应情况

[例(%)]

组别	例	恶心、呕吐	腹泻	肾功能异常	肝功能异常	口腔溃疡	血小板减少	中性粒细胞减少
实验组	15	6(40.00)	4(26.67)	6(40.00)	4(26.67)	3(20.00)	4(26.67)	2(13.33)
对照组	15	11(73.33)	7(46.67)	9(60.00)	5(33.33)	8(53.33)	5(33.33)	3(20.00)

对晚期胃癌患者进行 I / II 期临床研究, II 期临床患者中位无进展生存期(progression-free survival, PFS) 为 6.6 个月, 中位总生存率(overall survival, OS) 为 12.5 个月, RR 可以达到 61.0%, 而毒副作用为血小板和中性粒细胞减少。使用替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌患者, 中位 PFS 为 6.5 个月, RR 可以达到 59.0%, 并且只存在 3 级以下的毒副反应, 主要包括乏力和中性粒细胞减少, 并且发生率较低^[19]。Liu 等^[20]采用替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌患者, 中位 OS 为可以达到 11.8 个月, RR 为 41.0%。

本研究中采用阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌伴顽固性癌性腹水的患者, 治疗后生活质量与采用普通化疗药物顺铂治疗的患者相比较, 明显改善, 但差异无统计学意义, 可能因为样本量较少, 晚期胃癌伴顽固性癌性腹水的患者在身体方面及精神方面均具有严重的压力, 患者机体本身的免疫力也存在不同程度的下降, 即使出现改善也是在一定范围内。

参考文献

- 1 H Zhang. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2015, 11(9): 6075-6081.
- 2 王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(5): 759-764.
- 3 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.
- 4 Nadine S, Matthias PE, Nicolai H. Gastric Cancer: New Drugs- New Strategies[J]. Gastrointest Tumors, 2014, 1(4): 180-194.
- 5 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 49(2): 228-247.
- 6 尚红娟, 黄龙璋, 邓泽锋, 等. 替吉奥联合腹腔化疗方案治疗胃癌腹水的临床效果观察[J]. 2014, 21(25): 99-101.
- 7 樊鑫鑫, 吕慧芳, 陈贝贝, 等. 替吉奥联合阿帕替尼一线治疗晚期胃癌的临床效果观察并文献复习[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(2): 63-67.
- 8 Iacovelli R, Pietrantonio F, Maggi C, et al. Combination or single-agent chemotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of published trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 98: 24-28.
- 9 Kang BW, Kwon OK, Chung HY, et al. Taxanes in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Molecules, 2016, 21(5): 651-651.
- 10 Li K, Li J. Current molecular targeted therapy in advanced gastric cancer: a comprehensive review of therapeutic mechanism, clinical trials, and practical application[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016.
- 11 Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(1): 117-122.
- 12 Roviello G, Ravelli A, Polom K, et al. Apatinib: a novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 372(2): 187-191.
- 13 Wang Z, Dabrosin C, Yin X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy C[J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35: S224-S243.
- 14 张勤, 王鹏, 王遵义. 阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌 1 例[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(12): 620.
- 15 井小会. 阿帕替尼联合替吉奥一线治疗老年晚期胃癌[J]. 中国实用医刊, 2016, (10): 37-39.
- 16 秦淑奎, 李进. 甲磺酸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): 841-846.
- 17 Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- 18 Park I, Lee JL, Ryu MH, et al. Phase I / II and pharmacokinetic study of S-1 and oxaliplatin in previously untreated advanced gastric cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 65(3): 473-480.
- 19 赵芯, 任贵, 刘志国, 等. 早期胃癌黏膜下侵犯判断与识别[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(1): 10-13.
- 20 Liu B, Ying J, Luo C, et al. S-1 combined with oxaliplatin as first line chemotherapy for chinese advanced gastric cancer patients[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(114): 649-653.

(2017-05-30 收稿 2018-03-22 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部重要通知

尊敬的作者和读者:

感谢你们一直以来对本刊的支持和厚爱!

本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 已开始使用新的投稿采编系统平台, 此系统已正式运行, 但为避免遗漏稿件资料和相关信息, 本编辑部将同时使用采编系统和邮箱与作者进行收发稿和联系。

因此, 在此期间, 请广大读者和作者朋友均使用以下 2 种方式与本刊联系:

网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>

邮箱: nkjwzzzz@163.com

非常感谢您对本编辑部的支持!

本刊编辑部