

阿帕替尼对不同血供晚期胃癌患者的临床疗效和安全性

陈琦^{1,2}, 胡长路¹, 魏欣², 王丹², 刘家佳², 朱奇志², 徐维平^{2,3}

(1 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院肿瘤内科, 合肥 230031; 2 中国科学技术大学, 合肥 230026; 3 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院老年医学科/安徽省老年医学研究所, 合肥 230001)

[摘要] **目的:**探讨阿帕替尼对不同血供晚期胃癌患者的临床疗效和安全性。**方法:**回顾性分析 45 例阿帕替尼治疗的不同血供晚期胃癌患者的临床资料, 将同层面动脉期与平扫期 CT 值的差值 ≥ 40 HU 纳入 A 组, ≥ 20 HU 且 < 40 HU 纳入 B 组, < 20 HU 纳入 C 组, 比较 3 组患者的治疗效果、血清癌胚抗原 (CEA)、血清糖类抗原 199 (CA199)、生存情况、安全性之间的差异。**结果:**A 组患者的客观缓解率、疾病控制率显著高于 B 组以及 C 组, 差异存在统计学意义 ($P < 0.05$); 经过治疗后, 3 组患者的 CEA 及 CA199 均显著下降, 且通过两两比较, 3 组患者的 CEA 和 CA199 从高到低依次为 C, B, A 组, 3 组患者的无进展生存期 (PFS) 之间的差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 经过两两比较, 3 组患者的 PFS 从高到低依次为 A, B, C 组; 3 组患者的不良事件 (AE) 之间的差异不存在统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**阿帕替尼在富血供晚期胃癌中临床疗效优于乏血供晚期胃癌, 在富血供晚期胃癌和乏血供晚期胃癌中治疗安全性相同。

[关键词] 阿帕替尼; 不同血供; 晚期胃癌; 临床疗效; 安全性

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1546-06

Clinical efficacy and safety of apatinib in advanced gastric cancer with different blood supply

CHEN Qi^{1,2}, HU Chang-lu¹, WEI Xin², WANG Dan², LIU Jia-jia², ZHU Qi-zhi², XU Wei-ping^{2,3}

(1 Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of USTC/Anhui Provincial Hospital, Hefei 230031, China; 2 University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China; 3 Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of USTC/Anhui Provincial Hospital/Gerontology Institute of Anhui Province, Hefei 230001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of apatinib in advanced gastric cancer with different blood supply. **Methods:** The clinical data of 45 patients with advanced gastric cancer with different blood supply treated with apatinib were analyzed retrospectively. The patients with the difference of CT values between arterial phase and plain scan at the same level ≥ 40 HU were included in group A, ≥ 20 HU and < 40 HU in group B, and < 20 HU in group C. The therapeutic effects, serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), survival and safety of the three groups were compared. **Results:** The objective remission rate and disease control rate of group A were significantly higher than those of group B and group C ($P < 0.05$). After treatment, the CEA and CA199 of the three groups decreased significantly, and through pairwise comparison, the CEA and CA199 of the three groups ranked C, B and A from high to low. There was significant difference in PFS among the three groups ($P < 0.05$). After pairwise comparison, the PFS of the three groups ranked A, B and C from high to low. The difference of adverse events among the three groups was not statistically significant ($P >$

[作者简介] 陈琦, 女, 博士研究生, 研究方向: 肿瘤医药以及生物物理与技术。E-mail: qiqichen421@sina.com。

[通讯作者] 徐维平, 男, 主任药师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 生物医药以及纳米材料合成与检测应用等方面。E-mail: xwp5606@163.com。

0.05)。 **Conclusion:** The clinical efficacy of apatinib in rich blood supply advanced gastric cancer is better than that in lack of blood supply advanced gastric cancer. It has the same safety in rich blood supply advanced gastric cancer and lack of blood supply advanced gastric cancer.

[Key words] apatinib; different blood supply; advanced gastric cancer; clinical efficacy; safety

在我国肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌是最常见的前5种癌症,肺癌、肝癌、胃癌、食道癌和结直肠癌是导致死亡的前5种癌症^[1],因此胃癌同时具有高发生率和高致死率,其研究和诊治是一个基于我国国情的难题。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平与胃癌的浸润、转移存在正相关^[2]。血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)是VEGF的主要受体,主要表达在血管内皮细胞,VEGF/VEGFR-2是诱导血管生成的最主要通路^[3]。阿帕替尼作为一种小分子酪氨酸激酶抑制剂能选择性地结合VEGFR-2,通过抑制VEGFR-2达到抑制肿瘤新生血管的形成、切断肿瘤细胞组织营养供给的目的,从而抑制肿瘤^[4]。阿帕替尼适应证是晚期胃或胃食管结合部腺癌患者的三线及三线以上治疗^[5],由于阿帕替尼对经标准化疗失败后的晚期胃癌患者有显著疗效^[6-7],因此在实际临床工作中,阿帕替尼单药或联合治疗被广泛用于三线以前的晚期胃癌^[8-9],表现出不同的临床疗效和较好的安全性。

肿瘤血管生成是在现有的内皮细胞中形成新生血管,为肿瘤的生长提供其所需要的氧气和营养,并向远处扩散肿瘤细胞并形成新的转移灶,因此血供对于肿瘤的生长及转移十分重要^[10]。单源双能CT中碘(水)浓度值可反映被检组织的血液供应状态^[11],多层螺旋CT检查在增强扫描时,会充分显示有功能的血管,计算同层面动脉期与平扫期CT值的差值可以判断肿瘤的血供状态,医学影像学一般定义当该差值 ≥ 20 HU时为富血供,低于20 HU为

乏血供^[12-14]。为了明确抗血管生成靶向药物阿帕替尼和晚期胃癌血供有无治疗相关性,本研究通过回顾本院近4年收治的经阿帕替尼治疗的晚期胃癌患者的临床资料,对其临床疗效、安全性进行了具体分析,现报道如下。

资料与方法

1 研究对象

本院2019年8月—2022年10月收治的经阿帕替尼治疗的晚期胃癌患者45例。入选标准:①经病理组织学和/或细胞学检查证实的胃癌患者。②年龄28~80岁。③美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~2分。④预计生存期 > 3 个月。⑤至少有1个可测量的肿瘤客观病灶[实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)],螺旋CT最大直径 ≥ 1 cm,淋巴结病灶短径 ≥ 1.5 cm。⑥可计算靶病灶同层面动脉期与平扫期CT值的差值。⑦经患者知情同意后选择阿帕替尼单药或联合抗肿瘤标准内科治疗(化疗和/或PD-1抑制剂治疗方案符合NCCN/CSCO指南推荐,不包含贝伐珠单抗等其他抗肿瘤血管治疗方案)。

排除标准:①存在精神疾病和意识障碍者。②活动性感染者。③心肝肾等主要脏器功能衰竭者。④对阿帕替尼和/或相关抗肿瘤标准内科治疗药物过敏者。

根据肿瘤的不同血供状态分为3组,具体如下:同层面动脉期与平扫期CT值的差值 ≥ 40 HU纳入A组($n = 15$); ≥ 20 HU且 < 40 HU纳入B组($n = 15$); < 20 HU纳入C组($n = 15$)。3组患者一般资料的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。所有患者均签署知情同意书。

表1 3组患者的一般资料比较

组别	性别(男/女)	年龄/岁	体表面积/ m^2	ECOG评分/分	一线治疗	二线治疗	三线治疗	四线治疗
A组($n = 15$)	10/5	59.33 \pm 2.02	1.57 \pm 0.19	1.07 \pm 0.02	3	8	2	2
B组($n = 15$)	9/6	58.93 \pm 2.84	1.62 \pm 0.29	1.07 \pm 0.03	3	7	3	2
C组($n = 15$)	10/5	59.80 \pm 2.77	1.64 \pm 0.22	0.93 \pm 0.05	3	8	3	1
χ^2/F	0.618	0.114	1.971	0.752	0.225	0.365	0.241	0.269
P	0.727	0.910	0.083	0.447	0.567	0.496	0.575	0.663

2 研究方法

所有患者均采取阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20140105,250 mg·片⁻¹)口服治疗, *qd*,每次 1 片,餐后 0.5 h 服用(每日服药的时间应尽可能相同),疗程中漏服阿帕替尼的剂量不能补充。连续治疗,21 d 为 1 个周期,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。可以联合或不联合抗肿瘤标准内科治疗(化疗和/或 PD-1 抑制剂治疗方案符合 NCCN/CSCO 指南推荐,不包含贝伐珠单抗等其他抗肿瘤血管治疗方案)。每个周期结束后进行血常规、肝肾功能等指标检查,并根据不良反应发生情况和患者耐受情况采取干预措施。3 组均治疗 2 个周期后观察疗效,如果发生疾病进展或出现不可耐受的不良反应,则停止原方案治疗,且疗效评价以此为准;反之则继续完成 4 周期治疗,并以 4 周期治疗后疗效评价为准。血清癌胚抗原(CEA)、血清糖类抗原 199(CA199)的数据采集方式与疗效评价相同。

3 观察指标

3.1 3 组患者疗效比较 分别在我院对 3 组患者治疗前后进行靶病灶多层螺旋 CT 检查,疗效评价标准依据 RECIST 1.1 评估疗效。完全缓解(CR):靶病灶完全消失,病理淋巴结短径 < 1 cm;部分缓解(PR):靶病灶长径总和减小 > 30%;疾病进展(PD):靶病灶长径总和增大 > 20%,增大绝对值 > 5 mm,或出现新病灶;疾病稳定(SD):病灶直径变化在 PR,PD 所述标准之间。客观缓解率(ORR)为 CR 率加上 PR 率,疾病控制率(DCR)为 CR 率加上 PR 率和 SD 率。

3.2 3 组患者治疗前后的 CEA,CA199 水平比较

分别对 3 组患者治疗前以及治疗后进行静脉采血 4 mL,送我院或当地医院检验科,12 000 r·min⁻¹离

心后,取上清液,采用酶联免疫法对患者的 CEA 和 CA199 水平进行检测。

3.3 3 组患者的生存情况比较 分别对 3 组患者的无进展生存期(PFS)进行记录,以患者的 PD 作为观察终点。PFS 指患者从治疗开始到出现疾病进展的时间。

3.4 安全性观察指标 采用不良事件通用术语标准 5.0 版(Version 5.0 of Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE v5.0)评估不良反应(AE),分为 5 个级别(0 级~IV 级),级别越高表示患者不良反应程度越重,针对最常见的高血压、蛋白尿、骨髓抑制反应等进行评级统计。

4 统计学方法

数据均录入 SPSS 20.0 软件进行统计处理,分类变量以百分率的形式描述,无序分类变量组间比较根据理论频数所处范围,对应选用 Pearson 卡方检验、连续性校正卡方检验或 Fisher 精确概率检验,有序分类变量采取 Mann-Whitney U 检验;连续变量先实施方差齐性与正态性检验,具备方差齐性且近似服从正态分布变量以平均值 ± 标准差的形式描述,前者组间同期比较采取独立样本 *t* 检验,组内不同时间比较采取配对样本 *t* 检验;生存分析以 Kaplan-Meier 曲线描述,组间生存期比较采取 Log Rank 检验;上述检验均采用双侧检验法,无特殊说明均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 3 组患者的疗效比较

A 组患者的客观缓解率、疾病控制率显著高于 B 组及 C 组,差异存在统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 3 组患者的疗效比较

组别	CR	PR	SD	PD	ORR/ <i>n</i> (%)	DCR/ <i>n</i> (%)
A 组(<i>n</i> = 15)	1	5	8	1	6(40.00)	14(93.33)
B 组(<i>n</i> = 15)	0	4	7	4	4(26.67)	11(73.33)
C 组(<i>n</i> = 15)	0	0	3	12	0(00.00)	3(20.00)
<i>F</i>					6.923	4.821
<i>P</i>					0.032	0.034

2 3 组患者治疗前后的 CEA 和 CA199 水平比较

治疗前,3 组患者的 CEA 和 CA199 之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),经过治疗后,3 组患者的

CEA 和 CA199 均显著下降,且通过两两比较,3 组患者的 CEA,CA199 从高到低依次为 C,B,A 组,详见表 3。

表3 3组患者的CEA和CA199水平比较

组别	CEA/ng·mL ⁻¹		CA199/u·mL ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组(n=15)	74.03±5.15	5.78±2.43	818.75±12.15	10.18±13.62
B组(n=15)	76.35±2.46	15.69±2.07	819.09±11.93	367.88±12.52
C组(n=15)	101.09±10.97	68.21±10.69	1241.01±20.02	774.65±17.57
F	0.179	17.345	0.032	10.275
P	0.859	0.001	0.974	0.002
LSD-t(A vs B)	—	12.599	—	11.859
P	—	0.003	—	0.001
LSD-t(A vs C)	—	11.587	—	11.477
P	—	0.001	—	0.001
LSD-t(C vs B)	—	10.022	—	9.552
P	—	0.002	—	0.001

3 3组患者的生存情况比较

3组患者的PFS之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过两两比较,3组患者的PFS从高到低依次为A,B,C组,详见图1和表4。其中A组1例患者为胃癌术后伴腹腔淋巴结转移,达到影像学CR,随访2年无PFS数据,给予剔除。

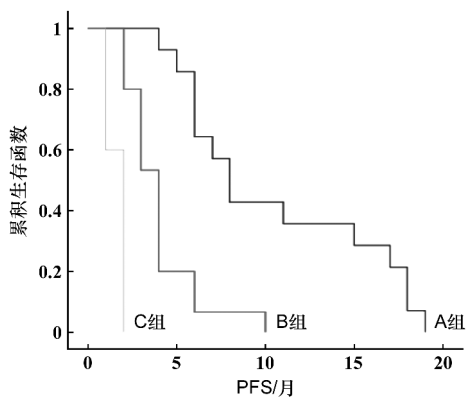


图1 3组患者的PFS生存分析

表4 3组患者的PFS生存情况比较

组别	PFS/月
A组(n=14)	10.57±2.68
B组(n=15)	4.00±1.54
C组(n=15)	1.60±1.93
F	15.750
P	0.001
LSD-t(A vs B)	12.391
P	0.003
LSD-t(A vs C)	7.204
P	0.001
LSD-t(C vs B)	17.319
P	0.011

4 安全性观察指标

3组患者的不良反应之间差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 3组患者的不良反应比较

不良反应	高血压		蛋白尿		骨髓抑制反应	
	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级
A组(n=15)	2(13.33)	1(6.67)	2(13.33)	0(0.00)	3(20.00)	2(13.33)
B组(n=15)	2(13.33)	1(6.67)	3(20.00)	2(13.33)	5(33.33)	1(6.67)
C组(n=15)	3(20.00)	1(6.67)	2(13.33)	2(12.33)	6(40.00)	4(26.67)
χ^2	0.741	0.421	1.451	2.071	1.181	2.171
P	0.691	0.809	0.484	0.355	0.553	0.338

讨 论

IARC 数据库 GLOBOCAN 2020 表明,胃癌占全球癌症总发生率的 5.6%,占全球癌症总死亡率的 7.7%,属于较常见和死亡率较高的癌症,这可能与发现晚及其预后较差有关^[15],因此三级预防、及早诊断、精准治疗这三方面均十分重要。

原国家食品药品监督管理局早在 2014 年 10 月批准阿帕替尼用于治疗既往至少受过二线化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者^[16]。在真实世界里,阿帕替尼被广泛用于各种治疗线数的晚期胃癌,其临床疗效不尽相同,因此如何达到精准治疗极其关键。我们发现在实际运用中,血供不同对于药物的循环作用和临床疗效是具有个体差异性的。

本研究通过对患者的临床疗效评价,A 组患者的疗效显著优于其他 2 组,同时通过对患者的血清学肿瘤标志物的分析,A 组患者经过治疗后的 CEA 和 CA199 水平呈显著的下降趋势。阿帕替尼在富血供胃癌中临床疗效优于乏血供胃癌的结果提示以下三方面:首先,局部病灶部位的肿瘤组织在阿帕替尼单药或联合抗肿瘤标准内科治疗下,其肿瘤新生血管可以得到有效抑制,肿瘤细胞的增殖会显著降低。其次,肿瘤细胞新生血管与机体本身正常组织血管的屏障作用不同,随着肿瘤局部病灶血液供应的提升,药物浓度达到有效浓度的时间可能会缩短,对于肿瘤可能具有更显著抑制作用。最后,VEGF 促进紊乱的肿瘤新生血管的形成,下调选择素和黏附分子的表达,还上调血管内皮上的 Fas 配体(FasL),促进相互作用 T 细胞的死亡^[17-19],因此以 VEGF 为靶点的抗肿瘤药物不仅可以清除肿瘤生长和转移所必需的血管,还可以重塑肿瘤免疫微环境。本研究结果提示 VEGF 在胃癌病灶富血供状态下被抑制的作用更加突出,可能涉及肿瘤免疫微环境的重塑,这将是下一步研究的重要方向。目前虽然尚无肿瘤血供与抗肿瘤血管生成药物治疗相关性临床研究,但对肿瘤血管进行栓塞从而达到切断肿瘤供给目标的肝脏肿瘤介入手术已经非常成熟,既往有对肝内恶性肿瘤 TACE 治疗中的研究发现富血供肿瘤疗效显著优于乏血供肿瘤,与本研究结果一致^[20]。但本研究是回顾性分析,还存在一定的局限性,在临床推广还需要大样本的前瞻性研究来进一步验证。在治疗安全性方面,富血供胃癌和乏血供胃癌治疗中最常

见的高血压、蛋白尿、骨髓抑制反应等不良反应均无统计学差异。其中骨髓抑制反应包括白细胞减少、贫血和血小板减少,为血液毒性反应,常常由化疗药物引起,高血压和蛋白尿等非血液毒性反应则由阿帕替尼引起。既往国内外研究中关于阿帕替尼单药或联合化疗在晚期胃癌的治疗均表现出较好的安全性^[21-24],本研究和这些既往研究结果是一致的。

综上所述,阿帕替尼在富血供晚期胃癌中临床疗效优于乏血供晚期胃癌,其治疗安全性相同,为临床医生更精准地使用阿帕替尼提供了参考。

[参 考 文 献]

- [1] XIA CF, DONG XS, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 沈源, 保丽玲, 吴桂霞, 等. 淋巴管密度、微血管密度与 VEGF 在胃癌中的生物学意义[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2018, 39(3): 223-228.
- [3] 耿海云, 陈映霞. VEGF/VEGFR 信号通路抑制剂疗效预测的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9): 842-849.
- [4] 李琳, 蔡晓军. 阿帕替尼联合紫杉醇二线治疗晚期食管癌的临床研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(3): 241-244.
- [5] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3): 118-144.
- [6] 李晟, 仲悦娇, 滕悦, 等. 阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及预后观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(1): 44-46.
- [7] 吴志伟, 蔡俊, 陆网坤, 等. 阿帕替尼联合替吉奥二线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国当代医药, 2017, 24(23): 69-71, 75.
- [8] 何春华, 张斌忠, 王胤达, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗胃癌的药代/药效动力学研究[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(10): 1976-1979.
- [9] HUANG LH, WEI YY, SHEN SP, *et al.* Therapeutic effect of apatinib on overall survival is mediated by prolonged progression-free survival in advanced gastric cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29346-29354.
- [10] LI M, ZHANG FR, SU YJ, *et al.* Nanoparticles designed to regulate tumor microenvironment for cancer therapy[J]. *Life Sci*, 2018, 201(10): 37-44.
- [11] 刘爱连, 沈云, 董越, 等. 能谱 CT 临床应用图谱[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 1-336.
- [12] ZHANG H, PAN ZL, DU LJ, *et al.* Advanced gastric cancer and perfusion imaging using a multidetector row computed tomography: correlation with prognostic determinants[J]. *Korean J Radiol*, 2008, 9(2): 119-127.
- [13] YAO J, YANG ZG, CHEN HJ, *et al.* Gastric adenocarcinoma: can perfusion CT help to noninvasively evaluate tumor angiogenesis? [J]. *Abdom Imaging*, 2011, 36(1): 15-21.
- [14] SILVA AC, MORSE BG, HARA AK, *et al.* Dual-energy (spectral) CT: applications in abdominal imaging[J]. *Radiographics*, 2011, 31(4): 1031-1050.
- [15] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statis-

- tics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [16] 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.
- [17] BUTCHER EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity[J]. *Cell*, 1991, 67(6): 1033 - 1036.
- [18] SPRINGER TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm[J]. *Cell*, 1994, 76(2): 301 - 314.
- [19] MOTZ GT, SANTORO SP, WANG LP, *et al.* Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 607 - 615.
- [20] 梁洪享, 徐菊娣, 黄燕, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合高能聚焦超声治疗肝内乏血供肿瘤的临床研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(22): 6837 - 6838.
- [21] 葛昕, 王平安, 陈媛媛. 甲磺酸阿帕替尼结合替吉奥治疗晚期胃癌疗效及对患者肿瘤标志物、生存期影响研究[J]. *转化医学杂志*, 2022, 11(2): 105 - 109.
- [22] LI J, QIN SK, XU JM, *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.
- [23] 董俊刚, 崔国宁, 刘喜平, 等. 基于骨髓间充质干细胞与外泌体的胃癌研究进展[J]. *今日药学*, 2021, 31(2): 91 - 94.
- [24] 白慧霞, 于德东, 武云, 等. 甲磺酸阿帕替尼片致双下肢及背部疼痛 1 例[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(15): 2026 - 2027.

编辑: 杨青/接受日期: 2023 - 05 - 10