

Clinical Effect Observation of Apatinib Combined Xeloda for Patients with Advanced Gastric Cancer

Yafeng Xing

Department of Oncology, Anguo City Hospital, Anguo Hebei
Email: wangyang197610@163.com

Received: Oct. 26th, 2018; accepted: Nov. 13th, 2018; published: Nov. 20th, 2018

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of apatinib combined xeloda for patients with advanced gastric cancer. **Method:** 60 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into two groups. The treatment group was administrated with apatinib combined xeloda; The control group was administrated with single xeloda. **Result:** The Disease control rate (DCR) was 66.7%, with 0 cases (0%) CR, 26.7% PR, 40.0% SD, in the treatment group, and the Disease control rate (DCR) was 26.6%, with 0 cases (0%) CR, 13.3% PR, 13.3% SD, in control group. **Results:** There was statistically significant difference between the treatment group and the control group in Disease control rate (66.7% versus 26.6%) ($P < 0.05$). **Adverse Reaction:** There were significant differences in stomatitis, hand and foot syndrome between the two groups ($P < 0.05$), but in leukopenia, anemia, thrombocytopenia, diarrhea, nausea and vomiting, abnormal liver function, peripheral nerve injury. There was no significant difference in between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Apatinib combined with Xeloda still has better disease control, less adverse reactions and better clinical value in advanced gastric cancer chemotherapy.

Keywords

Advanced Gastric Cancer, Apatinib Xeloda

阿帕替尼联合希罗达治疗晚期胃癌的临床疗效观察

邢亚峰

安国市医院肿瘤内科, 河北 安国
Email: wangyang197610@163.com

摘要

目的：探讨甲磺酸阿帕替尼靶向治疗联合希罗达口服化疗在晚期胃癌治疗临床作用。**方法：**将60例晚期二线化疗或二线化疗失败的胃癌随机分为两组，研究组30例，使用甲磺酸阿帕替尼联合希罗达，对照组30例，采用单药希罗达口服化疗方案。**结果：**入组病例均可进行有价值的临床疗效评价。研究组完全缓解率(CR) 0%，部分缓解率(PR8例) 26.7%，稳定(SD10例) 40.0%，疾病控制率(DCR)，66.7%，对照组完全缓解率(CR) 0%，部分缓解率(PR2例) 13.3%，稳定2例，疾病控制率(DCR) 26.6%，研究组有效率高于对照组，两组间比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应：两组口腔炎、手足综合征方面有统计学意义($P < 0.05$)，而在白细胞减少、贫血、血小板减少、腹泻、恶心呕吐、肝功能异常方面、周围神经损伤两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论：**探讨甲磺酸阿帕替尼联合希罗达在晚期胃癌化疗中仍有较好的疾病控制，不良反应较少可控，有较好的临床价值。

关键词

晚期胃癌，阿帕替尼希罗达

Copyright © 2018 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一，发病率占消化道恶性肿瘤的第一位，其发病情况在不同国家、不同地区相当悬殊。估计全球每年约有逾1,000,000例新发病例，每年约有807,000人因胃癌死亡，位居癌症发病率的第2位，死亡率占第3位[1]。晚期胃癌的治疗是临床上的治疗难点。目前无标准治疗方案，由于早期缺乏特异性，我国早期胃癌的诊断率不足10%，约有65%~70%的胃癌患者在就诊时已经达到中晚期，无手术指征，通常采用以化疗为主的综合治疗，以延长患者的生存期。5年生存率较低，仅为27.4% [2] [3]，但由于化疗的副作用，很多胃癌晚期病人不能坚持。近年来，胃癌的靶向治疗探索越来越多[4]。而阿帕替尼作为我国研制成小分子血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂的新型靶向药物，目前国内对其较深入的报道相对较少。本研究通过对2015年1月至2018年6月安国市医院肿瘤内科接受阿帕替尼用于治疗的二线及二线以上治疗失败的60例晚期胃癌患者的临床资料进行回顾性分析，探讨阿帕替尼的临床疗效、耐受性及不良反应。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究共纳入2015年1月至2018年6月安国市医院肿瘤内科曾接受过二线及二线以上治疗失败的60例晚期胃癌患者，纳入标准：既往均接受二线及二线以上治疗失败、疾病进展(progressive disease, PD)或者复发的患者，年龄 ≥ 18 岁，根据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

评分 0~2 分, 预计生存期 ≥ 3 个月。临床分期均为 IV 期。根据 RECIST 实体瘤的疗效评定标准有可测量的靶病灶。排除靶病灶经过放疗的患者。阿帕替尼, 甲磺酸阿帕替尼片, 商品名: 艾坦, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20140105; 规格: 425 mg \times 7 片, 2 板/盒。研究组和对照组在性别、年龄、病理类型等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。纳入病例的性别、年龄、病灶部位、病理类型、TNM 分期等基线资料的分布, 具体见表 1。

Table 1. General data distribution

表 1. 一般资料分布情况

项目	例数	构成比
性别	男	38 63.3%
	女	22 36.7%
年龄	≤ 40 岁	8 13.3%
	40~60岁	27 45.0%
	> 60 岁	25 41.7%
病位	贲门	19 31.6%
	胃体	12 20.0%
	胃窦	20 33.3%
	全胃	9 15.0%
病理类型	低分化腺癌	13 21.6%
	粘液腺癌	6 10.0%
	中分化癌	22 36.6%
	高分化癌	8 15.0%
	印戒细胞癌	4 0.06%
	其他	7 11.6%
临床分期	IVa期	44 73.4%
	IVb期	16 26.6%

2.2. 方法

两组病人均为我科住院患者, 随机分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组给予阿帕替尼口服 850 mg/d, 希罗达 1.5 早晚饭后半小时口服直至疾病进展, 对照组单纯给予希罗达 1.5 早晚饭后半小时口服。观察临床疗效及不良反应发生情况。期间常规给以托烷司琼止吐, 奥美拉唑抑酸, 复方甘草酸苷保肝及复查血常规, 出现骨髓抑制后予重组人粒细胞集落刺激因子(瑞白)升白及白介素-11 (巨和粒)升血小板治疗。两个周期进行胸腹部 CT 等评价疗效。

2.3. 疗效评价和不良反应评价

采用实体瘤的疗效评定标准(RECIST)评价临床疗效, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)总缓解率(RR) = CR + PR; 疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD。不良反应评价标准按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分为 0~IV 度。

2.4. 统计学处理方法

采用 SPSS 18.0 统计软件包处理数据, 计数资料采用卡方 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组近期疗效

两组近期疗效比较见表 2。

Table 2. Comparison of short-term efficacy between study group and control group

表 2. 研究组和对照组的近期疗效比较

组别	例(%)			
	CR	PR	SD	PD
研究组 (n = 31)	0 (0.0)	8 (26.7)	10 (40.0)	12 (33.3)
对照组 (n = 33)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	26 (63.4)

从表中可以看出, 研究组中完全缓解(CR)病例 0 例, 部分缓解(PR) 8 例, 疾病稳定(SD) 10 例, 疾病控制率(DCR) 66.7%; 对照组完全缓解(CR)病例 0 例, 部分缓解(PR) 2 例, 疾病稳定(SD) 2 例, DCR 26.6%。研究组和对照组近期疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2. 两组不良反应

两组不良反应比较见表 3。

Table 3. Comparison of adverse reactions between study group and control group

表 3. 研究组和对照组的不良反应比较

组别	分度	白细胞减少	腹泻	恶心呕吐	贫血	血小板减少	肝功能异常	肾功能异常	口腔炎	周围神经损伤	手足综合征
研究组 (n = 30)	0 度	18	16	16	21	22	22	30	14	25	18
	I 度	9	10	13	5	5	5	0	10	3	7
	II 度	2	3	1	4	3	1	0	4	2	1
	III 度	1	1		0	1	1	0	1	0	3
	IV 度	0	0		0	0	1	0	1	0	1
对照组 (n = 30)	0 度	20	18	19	20	25	23	30	26	27	25
	I 度	8	9	10	6	4	6	2	3	1	1
	II 度	1	3	1	4	0	3	1	1	1	1
	III 度	1	0		0	1	1	0	1	1	1
	IV 度	0	0		0	0	0	0	0	0	1

从表中可以看出, 研究组与对照组相比, 阿帕替尼联合希罗达研究组出现不良反应口腔炎、手足综合征等方面有统计学意义($P < 0.05$); 而不良反应中白细胞减少、贫血、血小板减少、腹泻、恶心呕吐、肝功能异常方面及周围神经损伤两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 讨论

过去 20 年间,一线化疗被认为是延长晚期胃癌患者生存时间的有效治疗方案。临床证据表明,与最佳支持治疗方案相比,二线治疗的挽救化疗可能具有生存优势。但二线化疗失败后继续治疗的结果不佳,缓解率极低,而且没有可延长患者生存期的证据。因此,为达到生存获益的目的,目前亟需更加有效的新治疗手段。肿瘤在发生、发展以及转移的过程中都离不开新生血管的形成,因此抑制新生血管的生成是肿瘤治疗的关键。阿帕替尼是最新批准用于治疗晚期肿瘤的一种新型小分子靶向药物[5]。阿帕替尼是一种抑制 VEGFR-2 的小分子 TKI,可与血管内皮生长因子 VEGFR-2 等配体结合,阻断下游信号传导,抑制肿瘤新生血管的形成。

一系列的临床研究证明,采用阿帕替尼治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌疗效确切,具有一定的客观疗效和明显的生存获益[6]。钱祥云、戈伟等临床报告观察组阿帕替尼患者客观缓解率(20.59%)、疾病控制率(73.53%)高于对照组(4.76%、47.62%) ($P < 0.05$);观察组高血压(35.29%)、蛋白尿发生率(17.65%)高于对照组(0、0) ($P < 0.05$),骨髓抑制、恶心呕吐、口腔黏膜炎及肝功能损害(5.88%)发生率与对照组比较差异无统计学意义[7]。杨欣怡、李宁等采用阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌结果发现观察组和对照组患者总缓解率分、疾病控制率、两组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者无进展生存时间和总生存时间均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$) [8]。

在本文的多个胃癌晚期案例中,尽管患者二线化疗失败,但使用小分子酪氨酸激酶抑制剂中的阿帕替尼还是初步体现出良好的治疗效果。仍有较好的疾病控制及生存获益,本研究结果显示研究组完全缓解率(CR) 0%,部分缓解率(PR 8 例) 26.7%,稳定(SD 10 例) 40.0%,有效率(RR), 66.7%,对照组完全缓解率(CR) 0%,部分缓解率(PR 2 例) 13.3%,稳定 2 例有效率(RR) 13.3%。有效率(RR) 26.6%,研究组有效率高于对照组,两组间比较,差异有统计学意义。不良反应及,安全性方面,两组口腔炎、手足综合征方面有统计学意义($P < 0.05$),而在白细胞减少、贫血、血小板减少、腹泻、恶心呕吐、肝功能异常方面、周围神经损伤两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)治疗毒性均可耐受或可临床控制。副作用主要包括血液学毒性和非血液学毒性两种,最常见的 3 至 4 及不良事件为手足综合征及口腔黏膜反应。大部分的不良反应可以通过暂停用药或药物减量可控。

5. 结论

综上所述,阿帕替尼联合希罗达能够显著提高晚期胃癌患者的疾病控制率,耐受性较好,且能够带来临床获益,值得推广应用。但本研究样本量较少,仍然需要大样本的随机、对照前瞻性临床实验来研究。

参考文献

- [1] 卢钺. 临床肿瘤学[M]. 成都: 四川大学出版社, 2009, 3: 62.
- [2] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见[J]. 胃肠病学, 2014, 19(7): 408-427.
- [3] Kadokawa, Y., Sonoda, K., Nakajima, S., Kawabe, A. and Egawa, H. (2010) [Advanced Gastric Cancer in an Elderly Woman Showing Histopathologic CR after a Course of S-1 and CDDP Combination Therapy]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy*, **37**, 711-713.
- [4] 邓薇, 沈琳. 胃癌靶向药物治疗进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(17): 1531-1538.
- [5] 赵鹏飞, 曹邦伟. 晚期胃癌分子靶向治疗研究现状. 临床与病理杂志, 2015, 35(8): 1570-1578.
- [6] Li, J., Zhao, X., Chen, L., Guo, H., Lv, F., Jia, K., Yv, K., Wang, F., Li, C. and Qian, J. (2010) Safety and Pharmaco-

kinetics of Novel Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor YN968D1 in Patients with Advanced Malignancies. *BMC Cancer*, **10**, 529. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-529>

- [7] 钱祥云, 戈伟. 阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(12): 1222-1224.
- [8] 杨欣怡, 李宁, 等. 阿帕替尼联合替吉奥与阿帕替尼二线治疗晚期胃癌的临床效比较[J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(6): 483.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acm@hanspub.org