

• 临床研究 •

阿帕替尼联合紫杉醇化疗方案治疗紫杉醇耐药的晚期胃癌的
临床研究

福建省肿瘤医院 福建医科大学附属肿瘤医院腹部肿瘤科 (福州 350014) 赵 珧 范南峰 李 惠 刘 捷
俞嘉青 林榕波¹

【摘 要】 目的 评价阿帕替尼联合紫杉醇化疗方案在紫杉醇耐药的晚期胃癌患者中的疗效及安全性。**方法** 选取 7 例紫杉醇耐药的晚期胃癌患者进行回顾性研究, 其中 4 例给予 850 mg 阿帕替尼靶向治疗同时联合单药紫杉醇化疗, 3 例给予 850 mg 阿帕替尼靶向治疗联合紫杉醇+奥沙利铂+氟尿嘧啶 (POF) 方案全身化疗。**结果** 在到达研究截止时间时, 6 位患者死亡, 中位无进展生存期 (PFS) 4.4 个月 [95% 可信区间: (2.1, 6.7) 个月]; 中位总生存期 (OS) 6.9 个月 [95% 可信区间: (1.8, 12.0) 个月]。7 例患者中, 6 例行肿瘤反应的评估, 其中 2 例患者部分缓解 (PR), 4 例患者疾病稳定 (SD), 客观反应率 28.6% [95% 可信区间: (8.2%, 64.1%)] , 疾病控制率 87.5% [95% 可信区间: (48.7%, 97.4%)]。大多数的不良反应轻或可控制。**结论** 对于紫杉醇耐药的晚期胃癌患者, 阿帕替尼联合含紫杉醇的化疗方案, 可延长患者 PFS 并获得较好的 OS, 不良反应均为可耐受的。因此, 这一方案有望成为紫杉醇耐药晚期胃癌患者的治疗选择。

【关键词】 胃癌; 阿帕替尼; 耐药性逆转; 含紫杉醇化疗

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2020)01-0016-04

Clinical study of apatinib combined with paclitaxel chemotherapy in the treatment of paclitaxel-resistant advanced gastric cancer

ZHAO Shen, FAN Nanfeng, LI Hui, LIU Jie, YU Jiaqing, LIN Rongbo. Department of Abdominal Oncology, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou, Fujian 350014, China

【Abstract】 Objective The present study aimed to investigate the efficacy and safety of apatinib combined with paclitaxel-contained regimens in patients with advanced gastric cancer who experienced paclitaxel-contained treatment failure. **Methods** We retrospectively reviewed the medical records of seven patients with heavily pretreated advanced gastric cancer. These patients had progressive disease after prior treatment including paclitaxel-contained treatment. Apatinib was given to patients in combination with POF regimens or paclitaxel alone. Four of seven patients were treated with apatinib daily at initial dose of 850 mg combined with paclitaxel alone and three patients received apatinib combined with POF. **Results** At the time of data cutoff, six patients died, with median progression-free survival (PFS) of 4.4 months [95%CI: (2.1, 6.7) months], and median overall survival (OS) of 6.9 months [95%CI: (1.8, 12.0) months]. Six of seven patients were evaluable for tumor response evaluation; two patients achieved partial remission (PR) and four patients achieved stable disease (SD), with an objective response rate of 28.6% [95%CI: (8.2%, 64.1%)] and a disease control rate of 87.5% [95%CI: (48.7%, 97.4%)] . Most adverse events were mild and manageable. **Conclusion** The combination therapy of apatinib with paclitaxel-contained therapy could be a treatment option for patients with advanced or metastatic gastric cancer who experience paclitaxel-based treatment failure, with acceptable toxicity.

【Key words】 gastric cancer; apatinib; reversal of multidrug resistance; paclitaxel-contained regimens

胃癌发病率高, 且大多数患者在诊断初期即为晚期, 即使有机会行手术切除, 仍有大量的患者出现复发, 因此, 化疗在胃癌治疗中的地位显得尤其重要^[1]。紫杉醇、奥沙利铂、氟尿嘧啶被推荐作为晚期胃癌的一线治疗方案已经被广泛应用于临床, 然而, 在一线化疗后, 多于一半的患者不能从中获益^[2], 而获益的患者大部分在几个月后也会出现病情进展^[3]。导致这一现象的主要原因之一就是肿瘤细胞对多种化疗药物产生耐药^[4]。

关于多药耐药的机制目前仍没有完全明确, 有研究认为

三磷酸腺苷结合盒式蛋白 (adenosine triphosphate-binding cassette transporter, ABC) 在多药耐药发生发展过程中发挥重要作用^[5]。ABC 具有细胞膜药泵作用, 能将细胞内药物泵出细胞外, 降低肿瘤细胞内化疗药物的浓度, 从而产生耐药^[6]。在 ABC 诸多亚单位中, B1 亚单位 (ABCB1) 及 G2 亚单位 (ABCG2) 分别在紫杉醇耐药及胃癌肿瘤细胞耐药中起着关键作用^[7-8]。因此, 选择性阻断或失活 ABCB1、ABCG2 亚单位成为解决肿瘤耐药问题的重要方向。

阿帕替尼是我国自主研发的一种小分子抗血管生成受体

基金项目: 福建省医学创新课题 (2016-CX-12)

¹ 通信作者, Email: rongbo_lin@163.com

酪氨酸激酶抑制剂^[9]。临床前研究表明,阿帕替尼能通过抑制 ABCB1、ABCG2 亚单位的转运功能来逆转由其介导的肿瘤耐药性^[10-11]。另外,阿帕替尼应用于二、三线化疗耐药的晚期胃癌患者带来生存获益也有报道^[12]。然而,阿帕替尼在紫杉醇耐药的晚期胃癌患者中的临床应用情况却少有报道。因此,本研究拟回顾性地评价阿帕替尼联合紫杉醇化疗方案在紫杉醇耐药的晚期胃癌患者中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象:2015 年 8 月至 2016 年 3 月经组织学及影像学确诊的无法完全手术切除的 7 例晚期胃或食管胃结合部腺癌患者。最后一次给予紫杉醇类药物 6 个月内出现疾病进展。其余入选标准包括:年龄 18~70 岁,美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分 0~2 分,预期寿命超过 3 个月,至少一处基于实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版本可测量的实体病变,良好的骨髓、肝、肾功能。主要排除标准:难以控制的并发症,血压控制不佳 [$>140/90$ mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)],出血倾向及无法吞咽、慢性腹泻、肠梗阻等不良临床表现。该研究方案获福建省肿瘤医院伦理委员会批准,研究方案符合国际协调会议临床试验管理规范及赫尔辛基宣言。

1.2 给药方法:所有患者接受阿帕替尼 850 mg qd 口服联合单药紫杉醇或紫杉醇+奥沙利铂+氟尿嘧啶 (POF) 方案。POF 方案指疗程第 1 日给予紫杉醇 135 mg/m² 加奥沙

利铂 85 mg/m² 加亚叶酸 400 mg/m²,而后 5-氟尿嘧啶 2 400 mg/m² 46 h 连续输注,每 2 周为一周期;紫杉醇单用指在疗程的第 1、8、15 日给予紫杉醇 80 mg/m²,每 4 周为一个周期。具体化疗方案的选择根据患者一般状况及药物耐受程度由临床医师量裁。记录无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 及总生存期 (overall survival, OS)。方案实施后患者一直接受该方案治疗,除非出现疾病进展、不能耐受的细胞毒性及撤回化疗同意书。根据患者耐受情况予以化疗剂量修正及终止,但若患者在同一疗程内剂量修正连续 14 d 以上或 2 次以上则停止该方案。

1.3 疗效及毒性评估:每 2 周对每位患者进行一次常规评估,评估内容包括体格检查,生命体征监测,ECOG 活动状态评估,血常规、生化检测及不良事件记录。每 4 周一次使用计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 或磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 根据 RECIST1.1 评估肿瘤对药物反应情况。根据 NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.03 对毒性情况进行评估和分级。

1.4 统计分析:采用 Kaplan-Meier 法计算 PFS 及 OS 的生存曲线,所有统计分析均通过 SAS 9.2 统计软件计算,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料:7 例患者基本临床资料见表 1。

表 1 7 例患者基本临床资料

病例	性别	年龄	ECOG 评分	原发灶部位	Lauren's 分型	既往是否行胃切除术	肿瘤转移部位	既往化疗情况 (线)
1	男	42	1	胃窦	弥漫	是	腹膜及腹壁	5
2	女	44	1	胃体	弥漫	是	淋巴结、腹膜及腹壁	4
3	男	59	0	胃窦	壁间	是	腹膜及淋巴结	3
4	男	46	1	胃体	弥漫	是	腹膜及胃	3
5	男	59	1	胃体	壁间	否	腹膜及淋巴结	3
6	男	67	1	胃窦	壁间	是	肝、淋巴液及腹膜	2
7	女	45	1	胃体	弥漫	是	骨及淋巴结	2

2.2 治疗历史及有效性:治疗历史及有效性情况见表 2。7 例患者中,1 例患者因为死亡未行肿瘤反应性评估,6 例做了肿瘤反应性评估,其中 3 位接受了阿帕替尼联合 POF 方案化疗,3 位接受了阿帕替尼联合紫杉醇化疗。2 例患者部分缓解 (partial response, PR),4 例患者疾病稳定 (stable disease, SD),客观反应率 (objective response rate, ORR)

28.6% [95% 可信区间: (8.2%, 64.1%)] ,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 87.5% [95% 可信区间: (48.7%, 97.4%)]。中位 PFS 4.4 个月 [95% 可信区间: (2.1, 6.7) 个月,图 1a];中位 OS 6.9 个月 [95% 可信区间: (1.8, 12.0) 个月,图 1b]。

表 2 7 例患者治疗历史及疗效

病例	辅助治疗	一线	维持	二线	三线	四线	五线	疗程	方案	反应性	PFS/月
1	TF	FOLFOX	S-1	FOLFOX	FOLFIRI	DOC/RAL	阿帕替尼	8	POF	PR	5.1
2	POF/DDP (ip)	5-FU/LV/EPI		POF	S-1	阿帕替尼		6	POF	PR	9.4
3	SOX	DOC/OXA/S-1		DOC/DDP	阿帕替尼			4.5	PAC	SD	6.8
4		FOLFOXIRI		PAC/S-1	RAL/阿帕替尼			2	POF	SD	4.4
5		POF	S-1	FOLFIRI	CAP			0.5	PAC	SD	3.5
6		POF		IRI/DDP				0.5	PAC	SD	2.7
7	S-1	POF		PAC				0.5	PAC	死亡	1.2

注: TF, 紫杉醇/5-氟尿嘧啶/亚叶酸; FOLFOX, 奥沙利铂/5-氟尿嘧啶/亚叶酸; S-1, 替吉奥; FOLFIRI, 伊立替康/5-氟尿嘧啶/亚叶酸; DOC, 多烯紫杉醇; RAL, 雷替曲塞; DDP, 顺铂; POF: 紫杉醇/奥沙利铂/5-氟尿嘧啶; LV, 亚叶酸; EPI, 表阿霉素; SOX, 奥沙利铂/替吉奥; OXA, 奥沙利铂; FOLFOXIRI, 奥沙利铂/伊立替康/5-氟尿嘧啶/亚叶酸; CAP, 卡培他滨; IRI, 伊立替康。PFS, 无进展生存期; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定。

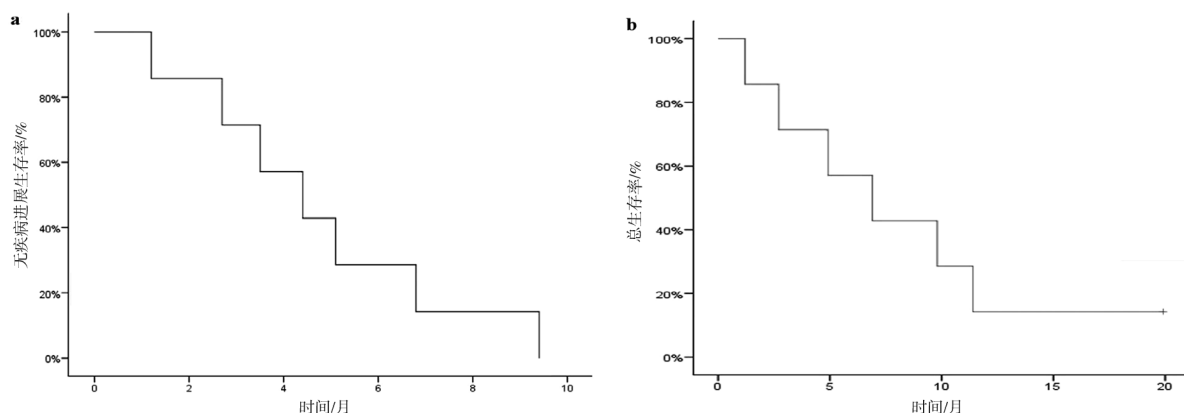


图 1 Kaplan-Meier 曲线 (患者无病生存率及总生存率)

2.3 毒性评价: 阿帕替尼联合含紫杉醇化疗方案毒性评价情况见表 3。平均疗程为 2 个疗程 (0.5~8 个疗程)。出现 3/4 等级的不良事件包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、高血压、疲乏、神经病变、口腔炎及腹部疼痛。3 例患者出现脸部为著的全身色素沉着。死亡患者是因为疾病迅速进展导致的完全性肠梗阻。

表 3 7 例患者化疗方案毒性评价 [例 (%)]

不良事件	总不良反应	3/4 不良反应
白细胞减少	3 (42.9)	1 (14.3)
中性粒细胞减少	3 (42.9)	1 (14.3)
贫血	2 (28.6)	1 (14.3)
蛋白尿	2 (28.6)	0
高血压	3 (42.9)	1 (14.3)
手-足综合征	1 (14.3)	0
转氨酶升高	1 (14.3)	0
高胆红素血症	1 (14.3)	0
疲乏	2 (28.6)	1 (14.3)
神经病变	4 (57.1)	2 (28.6)
口腔炎	3 (42.9)	1 (14.3)
恶心	3 (42.9)	0
呕吐	2 (28.6)	0
腹部疼痛	3 (42.9)	1 (14.3)
食欲不振	3 (42.9)	0
腹泻	3 (42.9)	0
低色素沉着	3 (42.9)	0

3 讨论

全身化疗是晚期胃癌患者最主要的治疗方式,而大多数患者在治疗后会出现药物耐药,随即发生疾病进展。其中 ABC 转运蛋白过表达是药物耐药最多且最常见的原因。

阿帕替尼自问世以来,其在逆转 ABC 转运蛋白介导的化疗药物耐药方面的作用机制受到广泛关注。Mi 及 Li

等^[11-12]研究团队发现阿帕替尼能够影响 ABCB1 及 ABCG2 的转运功能,从而增加肿瘤细胞内的化疗药物浓度。而 Zhu 等^[13]证明阿帕替尼可以通过阻断丝氨酸/苏氨酸激酶-细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路而降低 ABCB1 及 ABCG2 的表达,从而发挥逆转肿瘤耐药的作用。本研究中,在紫杉醇耐药的患者中,我们重新使用含有紫杉醇的方案并联合阿帕替尼,显示出较好的临床效果,ORR 28.6%,DCR 85.7%,中位 PFS、OS 分别为 4.4 个月和 6.9 个月,而这个结果与使用单药阿帕替尼结果相较 (ORR 1.7%,DCR 31.8%,PFS、OS 分别为 2.6 个月和 6.5 个月)^[1],疾病反应率更高,表明阿帕替尼可以成功逆转肿瘤对紫杉醇类药物的耐药性,联合紫杉醇可以更好地抑制肿瘤生长。

既往在阿帕替尼治疗胃癌 III 期临床实验中,阿帕替尼组的不良事件发生率高于对照组^[12]。最常见的非血液系统 3/4 级的不良事件包括高血压、蛋白尿、手-足综合征及转氨酶升高,而血液系统的不良事件包括贫血和中性粒细胞减少^[12]。在本研究中也观察到相似的不良反应,这些不良反应均是可控的,且无药物相关性的死亡。值得注意的是,在本研究中,2 例使用阿帕替尼加 POF 方案的患者,在治疗前即有疲乏及腹痛,ECOG 评分 1 分,治疗后肿瘤明显缩小,疲乏及腹痛消失,ECOG 评分改善为 0 分;而当肿瘤再度进展时,ECOG 评分恶化,疲乏及腹痛再次出现。这一结果提示,治疗过程中的不良反应,可能来自于肿瘤的进展,而非药物相关性。

前期临床研究表明阿帕替尼逆转药物多药耐药的作用是剂量相关性的^[12-14]。本研究采用的阿帕替尼剂量为 850 mg/d,这一剂量与阿帕替尼的 III 期临床研究一致。但阿帕替尼的血药浓度则因为患者个体差异变化很大^[14]。因此,根据不同肿瘤类型及不同患者情况制订最合适的治疗剂量也是很有必要的。

综上所述,对于紫杉醇耐药的晚期胃癌患者,阿帕替尼联合含紫杉醇的化疗方案,可以取得良好的疗效,且不良反

应为可耐受的。这为临床治疗提供了一种新的治疗方法。但本研究的样本量较小,未设置对照组,且为单中心回顾性研究,故结论仍需大样本多中心的前瞻性随机对照研究来证实。

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] Van Cutsem E, Haller D, Ohtsu A. The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2002, 5 (Suppl 1): 17-22.
- [3] Lin R, Fan N, Wu G, et al. A phase 2 study of fluorouracil/leucovorin in combination with paclitaxel and oxaliplatin as a salvage treatment in patients with refractory or relapsed advanced gastric cancer [J]. J Chemother, 2015, 27 (1): 52-56.
- [4] Vasan N, Baselga J, Hyman D M. A view on drug resistance in cancer [J]. Nature, 2019, 575 (7782): 299-309.
- [5] Kathawala R J, Gupta P, Ashby C R Jr, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade [J]. Drug Resist Updat, 2015, 18: 1-17.
- [6] Chen Y, Scully M, Petralia G, et al. Binding and inhibition of drug transport proteins by heparin: a potential drug transporter modulator capable of reducing multidrug resistance in human cancer cells [J]. Cancer biology & therapy, 2014, 15 (1): 135-145.
- [7] Wang J Q, Wang B, Lei Z N, et al. Derivative of 5-cyano-6-phenylpyrimidin antagonizes ABCB1- and ABCG2-mediated multidrug resistance [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 863, 172611.
- [8] Li J, Zhao X, Chen L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 529.
- [9] Tong X Z, Wang F, Liang S, et al. Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs in side population cells and ABCB1-over expressing leukemia cells [J]. Biochemical pharmacology, 2012, 83 (5): 586-597.
- [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 the Stomach or Gastroesophageal Junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (13): 1448-1454.
- [11] Mi Y J, Liang Y J, Huang H B, et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters [J]. Cancer Res, 2010, 70 (20): 7981-7991.
- [12] 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.
- [13] Zhu J, Li X, Xie C H, et al. Apatinib, a New Small Molecular VEGFR2 inhibitor, suppresses the activity of lung cancer stem cells [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12 (suppl 1): s1279.
- [14] Yu M, Gao Z, Dai X, et al. Population pharmacokinetic and covariate analysis of apatinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in healthy volunteers and patients with solid tumors [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56 (1): 65-76.

• 临床研究 •

舌下含服标准化尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的疗效及机制研究

福建医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科 (泉州 362000) 王佳蓉 邱连升¹ 陈翊民 陈敏云

【摘要】目的 探讨舌下含服标准化尘螨滴剂特异性免疫 (SLIT) 治疗儿童变应性鼻炎 (AR) 的疗效和可能机制。**方法** 选取我院确诊为持续性变应性鼻炎的患儿 80 例,根据患儿家属意愿分为标准化尘螨滴剂舌下含服特异性免疫治疗组 (观察组) 与常规药物治疗 (对照组),每组 40 例。采用症状视觉模拟量表评分 (VAS)、用药评分法评定疗效,比较治疗前与治疗 1 年后的 VAS 评分与用药评分。采用流体细胞技术检测治疗前、治疗 1 年后外周血辅助性 T 细胞 17 (Th17)、调节性 T 细胞 (Treg) 的细胞比例。**结果** 观察组治疗 1 年后 VAS 评分及用药评分分别为 (2.70±1.08)、(1.05±0.81),较治疗前的 (7.65±1.23)、(3.58±0.96) 明显下降,差异均有统计学意义 ($t=31.35$, $t=13.83$; 均 $P<0.05$)。对照组治疗 1 年后 VAS 评分为 (3.34±1.22),较治疗前的 (7.35±1.03) 下降,差异有统计学意义 ($t=14.64$, $P<0.05$); 对照组治疗前后用药评分差异无统计学意义 ($t=0.80$, $P=0.43$)。观察组治疗 1 年后外周血 Treg 细胞比例显著增高, Th17 细胞比例降低,差异有统计学意义 ($t_{Treg}=20.28$, $t_{Th17}=9.41$, 均 $P<0.05$), 而对照组治疗前后 Treg 和 Th17 细胞比例差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** 两组均能改善 AR 患者症状,而 SLIT 能减少患儿药物用量,其疗效优于常规药物治疗。SLIT 治疗 AR 的机制可能是能够诱导 Treg 细胞的产生,抑制 Th17 细胞增殖,上调 Treg/Th17 比例,使 Treg 和 Th17 细胞

基金项目:福建省自然科学基金资助项目 (2016J01521)

¹ 通信作者, Email: bear443@163.com