



探究阿帕替尼结合化疗治疗晚期胃癌的临床效果

唐卫星, 乔丹, 张兴中

(沐阳广济医院, 江苏 宿迁 223600)

摘要: **目的** 分析晚期胃癌患者在化疗基础上联合阿帕替尼的临床疗效。**方法** 纳入我院肿瘤科明确诊断为晚期胃癌且接受医治的30例患者开展分组研究, 时间为2020年4月至2022年4月。参考治疗方法差异将全体患者分成两组, 其中开展单纯化疗(SOX方案)患者归为对照组, 15例; 另外在此基础上联合阿帕替尼治疗患者归为观察组, 15例。两组患者均治疗2个化疗周期, 从实验室指标、生存周期、治疗效果生存质量以及不良反应各项指标评价两组患者间的差异。**结果** 从血清低氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的变化情况来看, 治疗前, 两组患者之间比较差异不大, 不存在统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后相比于组内治疗前都出现了不同程度的下降($P<0.05$); 而治疗后两组患者之间比较观察组则要降低更为明显, 差异存在统计学意义($P<0.05$)。从总缓解率、疾病控制率统计结果来看, 两组患者之间比较观察组则要提高更为明显, 差异存在统计学意义($P<0.05$)。治疗后随访1年, 从无病进展生存时间、总生存时间情况来看, 两组患者之间比较观察组则要提高更为明显, 差异存在统计学意义($P<0.05$)。从胃癌患者生活质量测定量表(QLQ-STO22)评分情况来看, 治疗前, 两组患者之间比较差异不大, 不存在统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后相比于组内治疗前都出现了不同程度的下降($P<0.05$); 而治疗后两组患者之间比较观察组则要降低更为明显, 差异存在统计学意义($P<0.05$)。从治疗常见不良反应包括高血压病、肝功能受损、胃肠道反应、血小板减少、皮肤粘膜反应、骨髓抑制、血小板减少等, 从发生率情况来看, 两组患者之间比较差异不大, 不存在统计学意义($P>0.05$)。**结论** 晚期胃癌患者在化疗基础上联合阿帕替尼具有理想的临床治疗效果, 可促进血清HIF-2 α 、VEGF水平下降, 控制疾病进一步发展, 增加整体生存周期, 改善生存质量, 安全性较高, 值得临床大力推广。

关键词: 晚期胃癌; 化疗; 阿帕替尼

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.93.011

0 引言

胃癌属于临床比较多发的消化系统恶性肿瘤之一, 主要发生在胃黏膜上皮^[1]。目前, 在我国所有恶性肿瘤中, 男性胃癌患者发病率高达第二位, 女性胃癌患者发病率高达第五位^[2]。同时胃癌在我国发病率由于地域不同也有所差异, 其中相比于南方地区而言, 东部沿海以及西北地区患病率显著更高, 同时男性患者数量是女性的2倍左右, 多集中在50岁以上中老年群体^[3]。伴随人们生活方式的大幅转变, 长期承受较大的工作压力, 加上饮食不规律、不健康等因素的影响, 导致胃癌患者数量持续增多, 并且表现出了明显的年轻化趋势。在临床医疗技术飞速发展进步的背景之下, 胃癌患者五年

生存率得到显著提升, 特别是早期接受手术治疗的胃癌患者五年生存率可达90%以上^[4]。然而由于胃癌通常发病比较隐匿, 早期阶段很少出现典型症状, 导致大量患者在疾病得到诊断时也发展到了中晚期, 此时易错过手术治疗时机, 更多的采取化疗延长生存时间。现阶段, 包含替吉奥和奥沙利铂的SOX方案是临床治疗晚期胃癌患者的一线化疗方案, 可在一定程度上减轻症状, 控制病情的持续进展, 体现了良好的近期疗效。但是长期实践发现, 单一化疗的疗效仍不理想, 因此在患者能够耐受的范围内有必要和其他药物相结合进一步提升效果。目前小分子靶向药物联合化疗治疗晚期肺癌在临床受到较多关注, 阿帕替尼是临床使用较多的一种小分子靶向治疗药物, 具有抗血

管生成的效果,在胃癌中也有良好的效果^[5]。基于此,本文主要探究晚期胃癌患者在化疗基础上联合阿帕替尼的临床疗效,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究病例均选自于2020年4月至2022年4月我院肿瘤科明确诊断为晚期胃癌且接受医治的患者,数量共有30例。参考治疗方法差异将全体患者分成两组,其中开展单纯化疗患者归为对照组,15例;另外在此基础上联合阿帕替尼治疗患者归为观察组,15例。对照组内男、女各占9例、6例;最小及最大年龄分别为53岁、70岁,平均(61.28±4.52)岁;卡氏功能状态评分平均(82.19±2.34)分;肿瘤部位包括胃底、胃体、胃窦,数量分别有7例、4例、4例;分化程度包括低分化、中低分化、中分化,数量分别有3例、7例、5例。观察组内男、女各占8例、7例;最小及最大年龄分别为50岁、69岁,平均(61.44±4.36)岁;卡氏功能状态评分平均(82.02±2.56)分;肿瘤部位包括胃底、胃体、胃窦,数量分别有8例、4例、3例;分化程度包括低分化、中低分化、中分化,数量分别有4例、7例、4例。从患者各项资料来看,两组间比较差异不大($P>0.05$),可比性成立。本院伦理委员会审批研究的进行。

纳入标准:(1)晚期胃癌在本院接受消化道钡餐造影、超声胃镜、X线、病理组织活检等得到证实;(2)在本院实施DCF和SOX治疗方案失效,存在病情进展或复发;(3)年龄>18岁;(4)临床预计生存时间>3个月;(5)不存在视力听力障碍,了解研究目的并配合完成调查随访;(6)患者对研究方案全部了解,同时在协议书上签字。

排除标准:(1)合并其他脏器恶性肿瘤;(2)前期化疗所致不良反应仍未恢复;(3)对本研究所用药物过敏或者禁忌证;(4)患有

精神性疾病,认知功能障碍。

1.2 方法

对照组患者接受单纯化疗,采取SOX方案,在化疗周期首日服用替吉奥(生产厂家:齐鲁制药有限公司;国药准字:0B0853E28),初始剂量按照成人体表面积进行计算,对于体表面积在1.25 m²以下的患者,每次口服40 mg,对于体表面积在1.25~1.50 m²的患者,每次口服50 mg,对于体表面积在1.50 m²以上的患者,每次口服60 mg。每天服用2次,均在早餐及晚餐后口服。连续服用2周后停药1周。同时在每个化疗周期的第1天,按照体表面积予以奥沙利铂注射液(生产厂家:江苏奥赛康药业有限公司;国药准字:E2001022),将130 mg/m²的奥沙利铂注射液和250~500 mL/m²的葡萄糖溶液充分混合静脉滴注,滴注时间2~6 h,21 d为1个治疗周期。

观察组在以上化疗基础之上,予以观察组患者阿帕替尼(生产厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司;国药准字:191225KF)治疗,每次口服0.75 g,饭后半小时内服用,每天服用1次,21 d为1个治疗周期。

两组患者全部治疗2个周期。

1.3 观察指标

共治疗2个周期后对两组患者开展调查评价。(1)对比在血清标志物水平变化情况方面两组患者存在的差异,在治疗前1 d和治疗6个周期后,空腹状态下采集患者外周静脉血样本5 mL,密封保存由本院检验科进行检验。对血液标本进行离心处理(离心速度3000 r/min,离心时间10 min,离心半径8 cm),分离得到血清,放置在冰箱内保存待检。检验指标包括血清低氧诱导因子-2 α (Hypoxia Inducible Factor, HIF-2 α)、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF),均通过双抗体夹心免疫酶联法进行测定,试剂盒来源于上海酶联生物公司,相关检验操作全部按照试剂盒说明书严格执行。(2)对比在

生存周期方面两组患者存在的差异，其中患者从接受6个周期治疗后开始直到肿瘤生长进展的时间，至随访终点无进展的计12个月，表示无病进展生存时间。同时患者从接受6个周期治疗后开始直到死亡，至随访终点生存的计12个月，表示总生存时间。（3）对比在临床治疗效果方面两组患者存在的差异，参考实体瘤（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST）标准，其中患者在接受治疗后肿瘤全部消失，并连续保持时间在4周以上，则表示为完全缓解；患者在接受治疗后肿瘤病灶体积减少30%及以上，并连续保持时间在4周以上，则表示为部分缓解；患者在接受治疗后肿瘤病灶体积减少30%以下或者扩大20%以下，并连续保持时间在4周以上，则表示为疾病稳定；患者在接受治疗后肿瘤病灶体积扩大25%及以上，则表示疾病进展。总缓解率等于完全缓解率和部分缓解率相加之和，疾病控制率等于完全缓解率、部分缓解率、疾病稳定率相加之和。（4）对比在生存质量方面两组患者存在的差异，评价依据参考欧洲癌症治疗研究组织制定的胃癌患者生命质量测定量表（Quality of Life Questionnaire-Stomach Cancer, QLQ-STO22），该量表共含有吞咽困难、疼痛、焦虑、味道改变、反流症状、脱发、躯体形象、进食受限、口干共9个领域22个小项，每个项目分为没有、有一点、较多、很多4个程度，赋予相应分值1、2、3、4分，各领域相加得到总分，所得分值越低也表示存在更高的生存质量。（5）对比在治疗不良反应情况

方面两组患者存在的差异，治疗期间全部定期接受血常规、肝肾功能、骨ECT、CT等检查，记录不良反应发生例数，治疗常见不良反应包括高血压病、肝功能受损、胃肠道反应、血小板减少、皮肤粘膜反应、骨髓抑制、血小板减少等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据行统计分析，符合正态分布的计量资料用（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用t对组间数据进行检验，计数资料用（%）表示，采用 χ^2 对组间数据进行检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比在血清标志物水平方面两组患者存在的差异

从血清HIF-2 α 、VEGF水平的变化情况来看，治疗前，两组患者之间比较差异不大，不存在统计学意义（ $P > 0.05$ ）。两组患者治疗后相比于组内治疗前都出现了不同程度的下降（ $P < 0.05$ ）；而治疗后两组患者之间比较观察组则要降低更为明显，差异存在统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 在临床治疗效果方面两组患者存在的差异对比

从总缓解率、疾病控制率统计结果来看，两组患者之间比较观察组则要提高更为明显，差异存在统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

表 1 对比在血清标志物水平方面两组患者存在的差异（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	HIF-2 α （ $\mu\text{g/L}$ ）		VEGF（ pg/mL ）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（ $n=15$ ）	221.28 \pm 37.37	180.27 \pm 28.46*	258.38 \pm 16.48	237.47 \pm 12.56*
观察组（ $n=15$ ）	210.32 \pm 38.02	128.96 \pm 22.46*	257.97 \pm 17.12	215.67 \pm 11.26*
<i>t</i>	0.796	5.481	0.067	5.005
<i>P</i>	0.433	0.000	0.947	0.000

注：和组内治疗前相比，* $P < 0.05$ 。

表2 在临床治疗效果方面两组患者存在的差异对比 [n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总缓解	疾病控制率
对照组 (n=15)	0 (0)	4 (26.67)	3 (20.00)	8 (53.33)	4 (26.67)	7 (46.67)
观察组 (n=15)	0 (0)	7 (46.67)	5 (33.33)	3 (20.00)	7 (46.67)	12 (80.00)
χ^2					8.612	23.919
P					0.003	0.000

2.3 在生存周期方面两组患者存在的差异对比
治疗后,随访1年,从无病进展生存时间、总生存时间情况来看,两组患者之间比较观察组则要提高更为明显,差异存在统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

表3 生存周期方面两组患者存在的差异对比 ($\bar{x} \pm s$, 月)

组别	无病进展生存时间	总生存时间
对照组 (n=15)	6.26 ± 1.23	8.28 ± 1.32
观察组 (n=15)	7.76 ± 1.41	9.87 ± 1.46
t	3.105	3.129
P	0.004	0.004

2.4 在生存质量方面两组患者存在的差异对比
从QLQ-STO22评分情况来看,治疗前两组患者之间比较差异不大,不存在统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者治疗后相比于组内治疗前都出现了不同程度的下降 ($P<0.05$);而治疗后两组患者之间比较观察组则要降低更为明显,差异存在统计学意义 ($P<0.05$),见表4。

表4 在生存质量方面两组患者存在的差异对比 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	QLQ-STO22 评分	
	治疗前	治疗后
对照组 (n=15)	41.38 ± 5.23	32.26 ± 2.73*
观察组 (n=15)	40.87 ± 5.92	24.26 ± 1.92*
t	0.250	9.283
P	0.804	0.000

注:和组内治疗前相比,* $P<0.05$ 。

2.5 在治疗不良反应情况方面两组患者存在的差异对比

从高血压病、肝功能受损、胃肠道反应、血小板减少、皮肤粘膜反应、骨髓抑制、血小板减少等并发症的发生率情况来看,两组

患者之间比较差异不大,不存在统计学意义 ($P>0.05$),见表5。

3 讨论

胃癌在消化系统恶性肿瘤中最为常见,引起该病发生的因素多种多样,目前普遍认为和胃黏膜组织长时间出现慢性炎症病变具有密切的联系^[6]。近些年由于人们生活水平的逐渐改善,饮食结构大幅调整,加上外部环境以及遗传等因素的交织作用下,导致胃癌在我国发病率始终处于较高水平^[7]。从2018年国家癌症中心调查数据可以看到,胃癌在我国所有恶性肿瘤中的发病率及病死率分别位居第二位和第三位,较世界其他国家明显更高^[8]。手术切除是治疗胃癌的一种手段之一,但并不适用于晚期胃癌患者,术后复发风险较高^[9]。目前化疗已成为治疗晚期胃癌的主要手段之一,本研究采取的SOX方案在胃癌治疗中应用广泛,由替吉奥和奥沙利铂构成^[10]。其中替吉奥属于替加氟、吉美嘧啶以及奥替拉西钾的共同体,替加氟能够在身体中转化成氟尿嘧啶,同时氟尿嘧啶又在体内通过相关反应转变为氟尿嘧啶脱氧核苷酸,可以对DNA合成产生抑制,干扰RNA翻译为蛋白质,继而起到减少肿瘤细胞生长的作用^[11]。吉美嘧啶和奥替拉西钾可以与氟尿嘧啶产生协同增效作用,提高抗肿瘤效果。而奥沙利铂可以和DNA相互交叉融合,减少DNA的形成^[12]。

近年来化疗联合靶向治疗药物已成为临床治疗恶性肿瘤的新方向,可以进一步的延长患者生存时间,促进预后质量改善。阿帕替尼属

表 5 在治疗不良反应情况方面两组患者存在的差异对比 [n(%)]

组别	高血压病	肝功能受损	胃肠道反应	血小板减少	皮肤粘膜反应	骨髓抑制	血小板减少
对照组 (n=15)	2 (13.33)	1 (6.67)	3 (20.00)	1 (6.67)	3 (20.00)	1 (6.67)	1 (6.67)
观察组 (n=15)	3 (20.00)	1 (6.67)	4 (26.67)	2 (13.33)	3 (20.00)	2 (13.33)	1 (6.67)
χ^2	1.602	0.000	1.243	2.464	0.000	2.464	0.000
P	0.206	1.000	0.265	0.116	1.000	0.116	1.000

于我国自主研发的一种康血管生成靶向治疗药物,该药主要是作为血管内皮生长因子受体-2的酪氨酸酶拮抗剂,可以竞争性的与这一受体细胞中ATP结合位点相结合,延缓磷酸化进程,促进酪氨酸激酶活性的下降,切断AEGF结合后的信号传导,最终达到抑制肿瘤血管生长的作用^[13]。血管内皮生长因子受体-2以及VEGF所导致的血管生长、信号传导均是导致胃癌发展的重要机制之一,所以阿帕替尼在晚期胃癌治疗中具有明显的优势^[14]。从本次研究结果可以看出,观察组患者在采取阿帕替尼联合化疗治疗后,其总缓解率、疾病控制率较对照组组要明显提高($P<0.05$)同时,在无病进展生存时间、总生存时间方面,也要较对照组明显增加($P<0.05$)。丁利芳等^[15]学者纳入96例晚期胃癌患者,分别给予单一SOX方案(对照组)以及联合阿帕替尼治疗(观察组),结果显示观察组无疾病进展生存时间和总生存时间明显高于对照组。潘妍等^[16]学者研究中观察了晚期胃癌患者分别接受化疗以及阿帕替尼联合化疗的疗效,结果可知观察组总缓解率、疾病控制率较对照组显著更高;随访1年显示观察组无病进展生存时间和总生存时间也要大幅多于对照组。上述研究和本研究结果基本一致,由此证明了晚期胃癌患者在化疗基础上联合阿帕替尼具有理想的临床治疗效果,可控制疾病进一步发展,增加整体生存周期。分析其原因,可能与因为阿帕替尼能够抑制肿瘤新生血管形成,减少病灶生长的血液供应,有效延缓病灶的增长扩散,减少远处转移有关^[17]。

HIF- α 与VEGF均是目前临床治疗消化内科病症的常见靶点,研究发现在胃癌以及结

肠癌等恶性肿瘤中其水平明显上升^[18]。在正常生理状况下,泛素蛋白酶体系会将HIF- α 进行降解,使其在机体中持续低表达^[19]。一旦机体组织氧浓度下降至一定范围后,HIF- α 降解将会减慢,导致HIF- α 呈高表达。而恶性肿瘤细胞的生长易引起组织氧浓度下降,因此胃癌患者将会导致体内HIF- α 含量大幅升高^[20]。同时,HIF- α 还会加快VEGF转录,随着VEGF含量的上升将进一步导致血管组织生成以及肿瘤远处转移,使组织氧浓度下降,产生恶性循环^[21]。本研究结果显示,观察组治疗后的HIF-2 α 、VEGF水平较对照组降低更为明显($P<0.05$)。提示阿帕替尼联合化疗可以有效降低晚期胃癌患者HIF-2 α 、VEGF水平。而这也和阿帕替尼自身作为抗血管生成靶向药物所具备的抑制VEGF生成作用有关。阿帕替尼应用在胃癌治疗中常见不良反应包括高血压、手足皮肤反应等。本研究结果显示,观察组高血压病、肝功能受损、胃肠道反应、血小板减少、皮肤粘膜反应、骨髓抑制、血小板减少等并发症的发生率和对照组并未明显差异($P>0.05$),也提示阿帕替尼联合化疗不会明显增加不良反应出现,具备理想的安全性。除此之外,本研究也显示,观察组治疗后QLQ-STO22评分较对照组降低更为明显($P<0.05$),提示阿帕替尼联合化疗可有效改善晚期胃癌患者生存质量。通过该方案治疗,使生存时间得到延长,疾病症状得到改善,恢复日常活动,身心状态更为舒适,从而提升了生存质量。

综上所述,在化疗基础上联合阿帕替尼对于晚期胃癌的治疗效果明显,能够有效降低血

清HIF-2 α 、VEGF水平,增加整体生存周期,改善生存质量,安全性较高,具备较高临床推广价值。

参考文献

- [1] 唐琳,翟晓阳,彭洁琼,等.PD-1抑制剂联合阿帕替尼及化疗治疗HER2阴性晚期胃癌的临床疗效和安全性分析[J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(9):674-680,686.
- [2] 赛福丁·柯尤木,王斌,唐勇.42例甲磺酸阿帕替尼治疗多线化疗失败的晚期胃癌的疗效研究[J].中国全科医学,2019,22(32):4002-4005.
- [3] 袁高峰,李丽,高玉杰.低剂量阿帕替尼联合化疗二线方案治疗晚期胃癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(6):719-722.
- [4] 刘登湘,王娜,何莉莉,等.康莱特注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究[J].川北医学院学报,2021,36(1):38-41.
- [5] 陶丽丽,徐东升.甲磺酸阿帕替尼治疗多线化疗失败后晚期胃癌患者的临床效果分析[J].世界临床药物,2020,41(12):978-982,992.
- [6] 殷国庆,王忠,周峰,等.阿帕替尼辅助标准化疗对晚期胃癌合并肝转移病人疗效及安全性的影响[J].安徽医药,2020,24(8):1628-1631.
- [7] 刘跃辉,郑春红,李倩,等.二甲双胍联合阿帕替尼治疗中晚期胃癌患者的疗效及对肠道菌群的影响[J].国际消化病杂志,2020,40(1):36-40.
- [8] 胡鹏,朱小鹏.阿帕替尼治疗一线化疗失败后晚期胃癌的临床效果及预后分析[J].中国中西医结合外科杂志,2020,26(2):308-312.
- [9] 王旋,崔立春,党升强.阿帕替尼联合放化疗对晚期胃癌疗效及肿瘤标志物的影响[J].国际肿瘤学杂志,2021,48(10):602-607.
- [10] 黄志荣,曹齐生,杜成荣,等.甲磺酸阿帕替尼联合化疗在晚期胃癌中临床研究[J].临床和实验医学杂志,2020,19(22):2407-2410.
- [11] 丁平安,杨沛刚,田园,等.腹腔热灌注紫杉醇联合阿帕替尼、替吉奥化疗对单纯脱落细胞学阳性胃癌患者转化治疗效果[J].实用医学杂志,2021,37(4):486-492.
- [12] 吴国志,高诗静,徐佳,等.阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及对血清MMP-2、REGIV和SRF水平的影响[J].现代肿瘤医学,2022,30(11):2008-2011.
- [13] 李磊,王韬,曾俊琳,等.伊立替康联合阿帕替尼治疗术后转移性胃癌患者临床疗效和安全性分析[J].现代生物医学进展,2021,21(12):2293-2297.
- [14] 杨尊敬,杜先玲,杜先艳.阿帕替尼联合放疗治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性分析[J].实用癌症杂志,2019,34(1):122-124.
- [15] 丁利芳,张惠洁.阿帕替尼联合SOX方案对晚期胃癌患者疗效的影响[J].中国现代应用药学,2022,39(5):653-657.
- [16] 潘妍,施育鹏.阿帕替尼联合化疗对于晚期胃癌患者生存周期及血清sIL-2R、VEGF水平的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(2):111-115.
- [17] 徐寿华,薛正权,姚长东,等.阿帕替尼治疗晚期化疗耐药胃癌的临床效果观察[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(3):168-171.
- [18] 陶丽丽,徐东升.甲磺酸阿帕替尼治疗多线化疗失败后晚期胃癌患者的临床效果分析[J].世界临床药物,2020,41(12):978-982,992.
- [19] 华高艳,朱益平,程亮,等.阿帕替尼联合紫杉醇二线治疗Her-2阴性晚期胃癌临床分析[J].皖南医学院学报,2019,38(1):35-38.
- [20] 张斌忠,董来荣,何春华,等.阿帕替尼联合替吉奥化疗对照SOX方案一线治疗晚期胃癌的临床研究[J].外科理论与实践,2020,25(4):341-343.
- [21] 梁鹏飞,许软成,朱纪彬,等.阿帕替尼联合多西他赛二线治疗晚期胃癌临床疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2021,28(7):835-838.