

阿帕替尼联合替吉奥对老年晚期胃癌的疗效

杨宁娟, 殷常春, 潘守杰, 马瑞

连云港市中医医院肿瘤科, 江苏 连云港 222004

摘要: **目的** 探讨阿帕替尼联合替吉奥对老年晚期胃癌疗效预测及预后影响。**方法** 选取 2016 年 3 月到 2018 年 3 月收治的 48 例老年晚期胃癌患者为研究对象, 采用随机数字法分为对照组 ($n=24$) 和观察组 ($n=24$)。对照组患者接受单一替吉奥治疗, 观察组患者接受阿帕替尼联合替吉奥治疗。比较两组患者的临床疗效和不良反应, 同时比较两组治疗前后辅助性 T 细胞 (Th)1 [肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、干扰素 (IFN)- γ] 和 Th2 [白细胞介素 (IL)-4、IL-19] 类细胞因子水平变化, 并统计两组患者的总体生存期 (OS) 和肿瘤进展时间 (TTP)。**结果** 对照组和观察组疾病控制率分别为 45.83% 和 75.00%, 观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 及 IL-19 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组 TNF- α 、IFN- γ 水平较治疗前有所上升, IL-4、IL-19 水平较治疗前有所下降, 且观察组 TNF- α 、IFN- γ 水平显著高于对照组, IL-4、IL-19 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗前两组缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 及血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均无统计学差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组 HIF-1 α 及 VEGF 水平均较治疗前有所下降, 且观察组 HIF-1 α 及 VEGF 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组的 TTP 和 OS 均显著长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间两组均无死亡病例, 且两组各不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 阿帕替尼联合替吉奥治疗能提高老年晚期胃癌的治疗疗效, 且安全性可靠, 可延长患者生存期。

关键词: 阿帕替尼; 替吉奥; 老年; 晚期胃癌; 预后

中图分类号: R 735.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)02-0162-04

Efficacy of apatinib combined with S-1 for the treatment of advanced gastric cancer in elderly patients

YANG Ning-juan, YIN Chang-chun, PAN Shou-jie, MA Rui

Department of Oncology, Lianyungang City Traditional Chinese Medicine Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222004, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of apatinib combined with tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) for the treatment of advanced gastric cancer in elderly patients. **Methods** Forty-eight elderly patients with advanced gastric cancer from March 2016 to March 2018 were selected as research objects. The patients were divided into control group ($n=24$) and observation group ($n=24$) according to random numbers. S-1 therapy alone was used in control group, and apatinib plus S-1 therapies were used in observation group. Clinical efficacy and adverse reactions, the changes of cytokine levels of helper T cell 1 (Th1) type including tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) and helper T cell 2 (Th2) type including interleukin (IL)-4 and IL-19 before and after treatment, and overall survival (OS) time and tumor progression time (TTP) were compared in two groups. **Results** Total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (45.83% vs 75.00%, $P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of TNF- α , IFN- γ , IL-4 and IL-19 before treatment between two groups (all $P > 0.05$). Compared with pre-treatment, the levels of TNF- α and IFN- γ after treatment increased in two groups, while they in observation group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.01$). Compared with pre-treatment, the levels of IL-4 and IL-19 after treatment decreased in two groups, while they in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). There were no significant differences in the levels of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) before treatment between two groups (all $P > 0.05$). Compared with pre-treatment, the levels of HIF-1 α and VEGF after treatment decreased in two groups, while they in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). The time to tumor progression (TTP) and overall survival (OS) time in observation group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.01$). No death cases were found in both two groups during

treatment. There was no significant difference in incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion**

Apatinib combined with S-1 can improve the curative effect of advanced gastric cancer in the elderly patients and has the advantages of safe, reliable and prolongation of patients' survival time.

Key words: Apatinib; Tegafur/gimeracil/oteracil; Elderly advanced gastric cancer; Therapeutic effect; Prognosis

Fund program: Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Commission of Health and Family Planning (B201614014)

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,在我国各类肿瘤发病率和死亡率居首位。相关数据显示,目前胃癌新增患者已超过 40 万^[1]。胃癌早期临床症状不典型,加之国内对于肿瘤的早期诊断的重视度较低,大部分患者就诊时已至中晚期^[2],已错过手术治疗的佳时期。目前治疗晚期胃癌主要手段为化疗,具有较高的化疗敏感性,但目前国内尚无标准治疗方案。替吉奥是一种新型氟尿嘧啶类药物,阿帕替尼近期上市临床用于治疗晚期胃癌的三线化疗药物,相关研究报道阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌具有较高的临床疗效及安全性^[3]。但目前关于两者联合治疗老年晚期胃癌的效果及预后分析的报道仍比较少。笔者就此展开报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月到 2018 年 3 月本院收治的 48 例老年晚期胃癌患者为研究对象,纳入标准:(1)经影像学及病理学诊断确诊为晚期胃癌;(2)无心脏病、肝肾功能不全等重大疾病史;(3)预计生存期均大于 3 个月;(4)签订知情同意书,愿意接受研究;(5)患者及家属拒绝静脉化疗。排除标准:(1)对本研究涉及的阿帕替尼及替吉奥过敏;(2)合并肝癌、肺癌等其他恶性肿瘤。采用随机数字法将所有患者分为对照组(24 例)和观察组(24 例),其中对照组患者年龄 62~85(72.03±6.94)岁;男 13 例,女 11 例;高、中分化腺癌 6 例,低分化腺癌 10 例,黏液腺癌 3 例,印戒细胞癌 5 例。观察组患者年龄 61~84(73.13±6.88)岁;男 14 例,女 10 例;高、中分化腺癌 7 例,低分化腺癌 9 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 4 例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,且本研究经院内伦理委员会审核批准。

1.2 方法 对照组患者接受单一替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药,国药准字 H20100135,20 mg×14 s×3 板)治疗,给药剂量依据体表面积,若患者体表面积 < 1.25 m²,给药剂量为 40 mg/次;若患者体表面积 > 1.25~1.50 m²,给药剂量 50 mg/次;若患者体表面积 > 1.50 m²,给药剂量为 60 mg/次。嘱患者早晚餐后

30 min 各口服 1 次。1 个疗程为 28 d,连续治疗 14 d,停药 14 d。观察组患者在对照组基础上接受阿帕替尼(江苏恒瑞医药,国药准字 H20140105,250 mg×10 s)治疗。给药剂量依据患者耐受情况,以 500 mg/次为起始剂量,若患者不能耐受,减至 250 mg/次,1 次/d,1 个疗程为 28 d。住院用药期间,患者若出现呕吐、反酸、肝肾功能或胃黏膜受损等症状给予支持治疗。两组患者均给予至少 2 个疗程的化疗后进行疗效评价。

1.3 观察指标 (1)比较两组患者的治疗疗效;(2)比较两组治疗前后辅助性 T 细胞(Th)1[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ]和 Th2[白细胞介素(IL)-4、IL-19]类细胞因子水平变化;(3)比较两组总体生存期(OS)和肿瘤时展时间(TTP);(4)比较两组不良反应发生率。

1.4 疗效标准及检测方法 疗效标准:依照实体瘤的疗效标准:(1)完全缓解(CR):肿瘤所有病灶及临床症状已完全消失,且维持超过 4 周;(2)部分缓解(PR):患者临床症状有明显缓解,肿瘤直径缩小范围为 1/3 以上;(3)稳定(SD):患者临床症状稍微缓解,肿瘤直径缩小范围为 1/5~1/3;(4)进展(PD):患者临床症状及肿瘤大小无改变或加重。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总数×100%。远期疗效:肿瘤进展时间(TTP)指开始化疗至肿瘤进展的时间;总体生存期(OS)指开始化疗至死亡或末次随访的时间。不良反应^[4]:依据美国国立癌症研究所制定的分级标准和毒性表现评价毒副反应,其级别分为 0~IV 度。检测方法:分别于治疗前及治疗后清晨抽取患者外周静脉血 10 ml,3 000 r/min,离心 15 min 分离血清,进行血常规检测,同时用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-19、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 及血管内皮生长因子(VEGF)水平,所用试剂盒购自罗氏公司,所有步骤均按照试剂盒操作说明书进行。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验,计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 对照组和观察组 DCR 分别为 45.83% 和 75.00%, 观察组 DCR 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后 Th1 和 Th2 类细胞因子水平比较 治疗前两组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 及 IL-19 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组 TNF- α 、IFN- γ 水平较治疗前有所上升, IL-4、IL-19 水平较治疗前有所下降, 且观察组 TNF- α 、IFN- γ 水平显著高于对照组, IL-4 及 IL-19 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者 HIF-1 α 及 VEGF 水平比较 治疗前两组 HIF-1 α 及 VEGF 水平均无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后两组 HIF-1 α 及 VEGF 水平均较治疗前

有所下降, 且观察组 HIF-1 α 及 VEGF 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组患者的 TTP 和 OS 比较 观察组的 TTP 和 OS 均显著长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患者的不良反应发生率比较 治疗期间两组均无死亡病例, 且两组各不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 1 两组患者疗效比较 ($n = 24$, 例)

组别	CR	PR	SD	PD	DCR (%)
对照组	0	7	4	13	45.83
观察组	1	10	7	6	75.00
χ^2 值					4.27
P 值					0.04

表 2 两组治疗前后 Th1 和 Th2 类细胞因子水平比较 ($n = 24, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/ml)		IFN- γ (pg/ml)		IL-4 (pg/ml)		IL-19 (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.09 \pm 0.84	4.50 \pm 0.92	7.58 \pm 1.16	9.77 \pm 1.69	8.41 \pm 1.28	5.25 \pm 1.65	23.08 \pm 3.59	12.43 \pm 2.38
观察组	4.05 \pm 0.80	6.14 \pm 1.48	7.37 \pm 1.26	12.28 \pm 1.99	8.65 \pm 1.47	3.17 \pm 1.15	22.17 \pm 3.99	8.77 \pm 2.06
t 值	0.17	4.61	0.60	4.80	0.60	5.07	0.83	5.70
P 值	0.87	0.00	0.55	0.00	0.55	0.00	0.41	0.00

表 3 两组患者 HIF-1 α 及 VEGF 水平比较

($n = 24, \bar{x} \pm s$)

组别	HIF-1 α (μ g/L)		VEGF (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	217.66 \pm 45.86	189.50 \pm 36.92	356.58 \pm 128.16	242.77 \pm 24.69
观察组	218.14 \pm 45.96	136.14 \pm 27.48	355.37 \pm 126.23	128.28 \pm 19.99
t 值	0.04	5.70	0.03	17.66
P 值	0.97	0.00	0.97	0.00

表 4 两组患者 TTP 和 OS 比较

(月, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OS	TTP
对照组	24	9.41 \pm 2.91	6.97 \pm 1.57
观察组	24	12.46 \pm 2.43	8.20 \pm 1.42
t 值		3.94	2.85
P 值		0.00	0.00

表 5 两组患者不良反应发生率比较 ($n = 24$, 例)

不良反应	观察组/对照组					总发生率 (%)
	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	
白细胞减少	17/16	5/4	2/3	0/1	0/0	29.17/33.33
血红蛋白减少	18/17	3/4	2/1	1/2	0/0	25.00/29.17
红细胞减少	18/15	2/3	3/4	1/2	0/0	25.00/37.50
肝功能损害	21/19	2/3	1/1	0/1	0/0	12.50/20.83
恶性呕吐	17/17	3/2	3/4	1/1	0/0	29.17/29.17
骨髓抑制	19/17	3/3	2/3	0/1	0/0	20.83/29.17
神经毒性	22/21	1/2	1/1	0/0	0/0	8.33/12.50
手足综合征	21/20	1/2	2/2	0/0	0/0	12.50/16.67
脱发	21/22	1/1	1/1	1/0	0/0	12.50/ 8.33
口腔黏膜炎	18/17	2/3	3/2	1/1	0/1	25.00/29.17

3 讨论

目前胃癌已成为世界高发肿瘤, 近年来国内外关于胃癌的治疗方式的研究日益增多, 但其病死率仍较高。在我国胃癌早期诊断率较低, 患者就诊时已进展为晚期胃癌, 40% ~ 50% 的患者已失去手术治疗的机会^[5-6]。目前化疗已成为无法实施手术切除或存在淋巴结及远处转移的晚期胃癌患者的最佳治疗手段, 相关研究报道, 化疗可有效减缓肿瘤进展, 延长中位 OS, 改善患者生活质量^[7]。目前临床多采用的化疗药物有紫杉醇类、蒽环类、铂类及氟尿嘧啶类, 但至今仍无法确定标准的化疗方案。近年来随着靶向治疗的兴起, 以靶向药物为辅助的化疗方案已成为研究热点, 合理联合靶向化疗药物且提高治疗效果和降低副作用具有重要意义。

研究显示, HIF- α 是目前消化内科领域备受关注的治疗靶点^[8-9], 其已被证实存在于胃癌、肝癌及结肠癌等肿瘤组织中呈现高水平表达, 在正常机体组织细胞中, HIF- α 会持续被血清中泛素蛋白酶体系降解, 当组织氧浓度降低至一定水平后, HIF- α 稳定性显著增加表达水平增高, 而组织氧浓度降低又与恶性增殖的肿瘤细胞密切相关, 普遍认为, 不断增殖的肿瘤细胞会加速组织耗氧, 促进 HIF- α 的升高^[10]。机体高 HIF- α 水平能够诱导机体 VEGF 的转录, 促进后者的

表达,刺激肿瘤组织血管壁的形成,增加血管通透性,加速肿瘤转移及增殖,进一步降低组织氧浓度,形成恶性循环^[11]。此外机体免疫功能在胃癌进展中的重要作用也逐渐被人们重视,其中 Th 细胞及其亚类对机体免疫功能具有重要意义。Th 细胞亚群中主要包含 Th1 及 Th2,前者可参与机体细胞免疫,通过 B 细胞及自然杀伤(NK)细胞的介导作用分泌包括 INF- γ 及 TNF- α 等重要细胞免疫因子,发挥杀伤肿瘤细胞的作用。而 Th2 细胞能够诱导 B 细胞分泌 IL-4 及 IL-10 等因子^[12],在肿瘤患者体内,由于 Th1 细胞介导的免疫因子能直接发挥抗肿瘤作用,故 Th2 细胞分泌的细胞因子含量相对较多,称之为 Th1/Th2 偏移,多数学者认为,该现象与肿瘤恶性程度及预后关系密切^[13-14]。有国外研究显示,通过抗肿瘤治疗能够使机体 Th1/Th2 偏移得到一定程度扭转,其主要机制为大多数抗肿瘤药物在直接杀伤肿瘤细胞及机体正常免疫细胞后,一定程度上降低了 Th1 介导的细胞免疫过程,而随着机体各项正常细胞的不断分裂,使得 Th1/Th2 偏移得到扭转^[15]。

替吉奥是一种氟尿嘧啶衍生物,其包含奥替拉西钾(Oxo)、吉美嘧啶(CDHP)及替加氟(FT),其中 FT 为氟尿嘧啶的前体药物,其口服利用度高,可在体内转化为氟尿嘧啶。CDHP 对二氢嘧啶脱氢酶生物具有抑制作用,近而二氢嘧啶脱氢酶生物以致肿瘤组织维持的较高的血药浓度,从而其抗癌活性得以增强。随着目前靶向治疗的兴起,联合靶向治疗药物不仅能够获得更好的近期治疗效果,且远期疗效也较好^[16-17]。作为一种新型靶向治疗药物,阿帕替尼是一种血管生长因子受体(VEGFR)-2 的酪氨酸酶抑制剂,该药物能够显著竞争癌细胞内酪氨酸酶 ATP 结合位点,进而抑制其磷酸化进程,对促血管生成因子的表达产生显著下调作用^[18-19]。此外有研究指出,阿帕替尼还能作用于 c-kit 及血小板生成因子- β ,发挥抗肿瘤及抗血管生成的作用^[20]。目前阿帕替尼在晚期非小细胞肺癌患者的治疗中取得良好效果。本研究中,观察组 DCR 为 75%,显著高于对照组的 45.83%;治疗后观察组 TNF- α 、INF- γ 水平显著高于对照组,IL-4 及 IL-19 水平显著低于对照组;观察组 HIF-1 α 及 VEGF 水平显著低于对照组;观察组患者的 TTP 和 OS 显著长于对照组。两组患者治疗期间均无死亡病例,所有患者不良反应主要集中在血液系统和消化系统,但两组患者的各不良反应发生率比较无统计学差异。提示阿帕替尼联合替吉奥治疗能提高老年晚期胃癌的治疗疗效,可有效提高 TNF- α 、INF- γ 水平和降低 IL-4、IL-19、HIF-1 α 及 VEGF 水平,

延长生存期且未增加不良反应。

综上所述,阿帕替尼联合替吉奥治疗能提高老年晚期胃癌的治疗疗效且安全性可靠,延长患者生存期。

参考文献

- [1] 赵鹏飞,曹邦伟.晚期胃癌分子靶向治疗研究现状[J].临床与病理杂志,2015,35(8):1570-1578.
- [2] 巴一,周礼鲲.晚期胃癌的化疗选择[J].中国肿瘤临床,2016,43(1):21-26.
- [3] 吴福道,张小静,蔡辉,等.替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].重庆医学,2015,44(13):1835-1837.
- [4] 谢小街.奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2015,30(11):1660-1662.
- [5] 施英瑛,王伟,冯睿,等.不同化疗方案在晚期胃癌患者中的疗效对比[J].癌症进展,2016,14(4):372-374.
- [6] 高金平,韩涛,朴瑛,等.阿帕替尼联合替吉奥治疗老年或瘦弱患者晚期胃癌临床研究[J].临床军医杂志,2017,45(1):9-12.
- [7] 赵青芳,关露露,吕慧芳.阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效预测和预后分析[J].中国癌症杂志,2018,28(3):203-209.
- [8] 吴友亮,胡玲娜,郑成德,等.缺氧诱导因子 1 α 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J].中华医学杂志,2016,96(18):1418-1423.
- [9] 马丽,于淑霞,秦旭.HIF-1 α 与 HIF-2 α 在胃癌中的表达及临床意义[J].现代肿瘤医学,2017,25(22):3635-3639.
- [10] 闫晓红,赵亚宁,汪华,等.阿帕替尼联合奥沙利铂+替吉奥治疗晚期胃癌效果观察[J].肿瘤研究与临床,2017,29(11):761.
- [11] 高金平,韩涛,朴瑛,等.阿帕替尼联合替吉奥治疗老年或瘦弱患者晚期胃癌临床研究[J].临床军医杂志,2017,45(1):9.
- [12] 侯敏,王凯国.Th1/Th2 偏移与胃癌关系的研究进展[J].山东医药,2016,56(1):96-98.
- [13] 文峰,向燕,王雷.阿帕替尼片治疗晚期胃癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(7):589-591.
- [14] 杨燕峰,董雪伟.阿帕替尼治疗中晚期胃癌的临床疗效及预后影响因素[J].实用癌症杂志,2017,32(08):1318-1320.
- [15] 姚志玮,何义富,胡冰,等.阿帕替尼治疗晚期胃癌临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(6):389-393.
- [16] 宋仲洁.替吉奥联合奥沙利铂化疗方案治疗老年晚期胃癌的临床研究[J].癌症进展,2016,14(2):162-164.
- [17] 杨宝玉,林小燕,王新利.阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌效果观察[J].肿瘤研究与临床,2017,29(9):630-633.
- [18] 阮寒光,王红,董俊林,等.甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的疗效及影响因素分析[J].现代医药卫生,2017,33(19):2932-2936.
- [19] 文峰,向燕,王雷.阿帕替尼片治疗晚期胃癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(7):589-591.
- [20] 黄毅超,刘云军,何宛谦,等.阿帕替尼与替吉奥联合治疗晚期胃癌疗效分析及对相关细胞因子的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):252-255.

收稿日期:2018-07-25 修回日期:2018-08-22 编辑:王国品