

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.023

阿帕替尼联合替吉奥一线治疗晚期胃癌临床研究*

鲍瑜, 钱江, 宋文灿, 潘明

(安徽省池州市人民医院肿瘤科, 安徽 池州 247000)

摘要:目的 探讨阿帕替尼联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的疗效及对血清细胞因子的影响。方法 选择医院2014年2月至2016年12月收治的晚期胃癌患者97例,按随机数字表法分为观察组(49例)和对照组(48例),两组患者均给予抑酸和止吐及保肝和保肾等常规治疗。对照组患者给予替吉奥治疗,观察组患者在对照组患者治疗基础上加用阿帕替尼,均以4周为1个疗程,治疗2个疗程。结果 观察组有效率为48.98%,疾病控制率为81.63%,均明显高于对照组的27.08%和62.50% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的肿瘤特异性生长因子(TSGF)、糖类抗原199(CA199)及癌胚抗原(CEA)水平均低于对照组 ($P < 0.05$), γ -干扰素($IFN-\gamma$)和肿瘤坏死因子- α ($TNF-\alpha$)水平均高于对照组 ($P < 0.05$),白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素10(IL-10)水平均低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者的中位进展时间和中位生存期均明显长于对照组 ($P < 0.05$),6个月生存率和1年生存率均明显高于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 阿帕替尼联合替吉奥对晚期胃癌患者实施一线治疗的疗效和安全性较好,可降低血清肿瘤标志物水平,改善 Th_1 和 Th_2 类细胞因子的表达及患者的生存预后。

关键词:阿帕替尼;替吉奥;晚期胃癌;一线治疗;疗效;血清细胞因子

中图分类号:R969.4;R979.1+4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0074-04

Clinical Study on Apatinib Combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium in the First-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer

BAO Yu, QIAN Jiang, SONG Wencan, PAN Ming

(Department of Oncology, Anhui Chizhou People's Hospital, Chizhou, Anhui, China 247000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of apatinib combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in the first-line treatment of advanced gastric cancer and its effect on serum cytokines. **Methods** Totally 97 patients with advanced gastric cancer admitted to our hospital from February 2014 to December 2016 were selected and divided into the observation group (49 cases) and the control group (48 cases) according to the random number table method. The patients in the two groups were given routine treatment such as acid suppression, antiemetic, liver protection and kidney protection. The patients in the control group were treated with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules, on this basis, the patients in the observation group were treated with apatinib. 4 weeks as a course of treatment, both groups were treated for 2 courses. **Results** The effective rate was 48.98% and the disease control rate was 81.63% of the observation group, which were significantly higher than 27.08% and 62.50% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor-specific growth factor (TSGF), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), the levels of interferon- γ ($IFN-\gamma$) and tumor necrosis factor- α ($TNF-\alpha$) in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), the levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The median progression time and median survival time of the patients in the observation group were significantly longer than those in the control group ($P < 0.05$), and the 6-month survival rate and 1-year survival rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Apatinib combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules are effective and safe in the treatment of advanced gastric cancer, which can reduce the level of serum tumor markers and improve the expression of Th_1 and Th_2 cytokines and survival prognosis of patients.

Key words: apatinib; tegafur; gimeracil and oteracil potassium; advanced gastric cancer; first-line treatment; curative effect; serum cytokines

我国每年的胃癌新增病例多达42万例,对患者及其家庭、社会带来了巨大的压力^[1]。晚期胃癌患者已无法通过手术进行治疗,目前主要采用以化学治疗(简称化疗)方案为主的综合性疗法。一线治疗常以控制病情

为治疗目的,通常选择抗肿瘤药物进行联合治疗。替吉奥为临床应用广泛的具有多种抗肿瘤效果的复合性药物,主要由所含替加氟代谢而成的5-氟尿嘧啶(5-FU)和抑制分解的药物吉美嘧啶,以及优化药物分布区域的

*基金项目:安徽省自然科学基金项目(面上项目)[1408085MG146]。

第一作者:鲍瑜,男,大学本科,主治医师,研究方向为恶性肿瘤的综合治疗,(电子信箱)hmm19881027@163.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	病理类型(例)				临床分期(例)	
				低分化腺癌	中分化腺癌	黏液细胞癌	印戒细胞癌	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组($n=49$)	27/22	52.64 $\pm$ 2.94	64.87 $\pm$ 2.05	25	14	7	3	26	23
对照组($n=48$)	30/18	52.57 $\pm$ 2.88	65.01 $\pm$ 2.11	26	12	6	4	27	21
χ^2/t 值	0.548	0.118	0.331	0.096	0.158	0.067	0.177	0.099	0.099
P 值	0.459	0.906	0.741	0.756	0.691	0.796	0.674	0.752	0.752

奥替拉西等共同产生较好的抗癌作用,但单用的疗效仍可进一步提升^[2]。阿帕替尼作为我国自主研发的口服型小分子化疗药物,最重要的作用靶点为血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)-2,已被用于治疗消化道肿瘤^[3]。为了获得疗效更佳的综合化疗方案,本研究中采用阿帕替尼联合替吉奥一线治疗晚期胃癌,探讨了改善晚期胃癌患者的生存预后的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:均符合《胃癌规范化诊疗指南》中关于晚期胃癌的诊断标准^[4];经病理组织学检查确诊;卡氏评分不低于80分;预计生存期超过2个月;年龄不小于30岁;本研究经医院医学伦理委员会通过,患者及其家属知情并签署同意书。

排除标准:无法耐受化疗;存在其他恶性肿瘤;血液疾病;心、肝、肾等严重功能障碍。

病例选择与分组:选取医院2014年2月至2016年12月收治的晚期胃癌患者97例,按随机数字表法分为观察组(49例)和对照组(48例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均给予抑酸和止吐,以及保肝和保肾等常规治疗。对照组患者给予替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,国药准字H20080803,规格为每粒含25mg替加氟、7.25mg吉美嘧啶、24.5mg奥替拉西钾)治疗,按患者体表面积给药,体表面积小于1.25m²者每次40mg,1.25~1.50m²者早晨每次40mg、夜晚每次60mg,>1.50m²者早晚分别服药1次、每次60mg,服药2周,再停药2周。观察组在对照组基础上加用甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份公司,国药准字H20140103,规格为每片0.25g)治疗,初始剂量为每次500mg,视患者耐受情况逐渐增至每次850mg,每日1次。两组均以4周为1个疗程,治疗2个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[5]

观察指标:血清肿瘤标志物,包括肿瘤特异性生长因子(TSGF)、糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA);Th₁类细胞因子,包括 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因

子- α (TNF- α);Th₂类细胞因子,包括白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)。抽取患者晨间空腹静脉血6mL,以14cm的离心半径、3000r/min的转速离心15min后分离血清。采用Elecsys 2010型全自动电化学发光仪(日本日立公司)及电化学发光免疫法测定TSGF、CEA、CA199水平,试剂盒均购自美国罗氏公司。采用酶联免疫吸附法测定IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10水平,试剂盒购自武汉博士德公司。检测时均严格按说明书步骤实施操作。观察患者生存情况,包括中位进展时间、中位生存期、6个月生存率、1年生存率。进展时间是指化疗开始至肿瘤进展的时间,生存期是指化疗开始至最终随访或死亡的时间。

疗效判定标准^[5]:完全缓解,临床症状全部消失;部分缓解,瘤灶直径减小不低于1/3,且临床症状明显改善;稳定,瘤灶直径减小1/5~1/3,且临床症状有所改善;进展,瘤灶直径减小低于1/5,且临床症状无好转,抑或是加重。前两者合计为有效,前三者合计为疾病控制。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行LSD- t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效	疾病控制
观察组($n=49$)	1(2.04)	23(46.94)	16(32.65)	9(18.37)	24(48.98)	40(81.63)
对照组($n=48$)	0(0)	13(27.08)	17(35.42)	18(37.50)	13(27.08)	30(62.50)
χ^2 值	0.990	4.096	0.083	4.49	4.927	4.419
P 值	0.320	0.043	0.774	0.036	0.026	0.036

3 讨论

胃癌早期通常不会表现出明显的特异性症状,仅有上腹不适或嗝气等与胃炎或胃溃疡类似的临床症状,常易误诊或漏诊,多数患者就诊时已进入晚期,丧失了手术治疗机会,通常仅可通过化疗药物治疗^[6]。但患者对化疗药物的耐受性有差异,且此类药物普遍有毒副反应,科学合理地选择疗效和安全性最佳的化疗方案非常重要。目前,临床针对晚期胃癌应用较多的化疗药物替吉奥的远期生存率仍有较大的提升空间^[7]。阿帕替尼属新型靶

表3 两组患者Th₁和Th₂类细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL)

组别	IFN- γ		TNF- α		IL-6		IL-10	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=49$)	7.18 $\pm$ 1.31	13.98 $\pm$ 2.08*	4.11 $\pm$ 0.36	6.84 $\pm$ 0.29*	18.75 $\pm$ 2.33	8.54 $\pm$ 2.10*	21.95 $\pm$ 3.18	8.63 $\pm$ 1.72*
对照组($n=48$)	7.21 $\pm$ 1.24	9.57 $\pm$ 2.49*	4.10 $\pm$ 0.33	5.23 $\pm$ 0.47*	18.69 $\pm$ 3.02	12.38 $\pm$ 2.96*	22.02 $\pm$ 2.79	10.94 $\pm$ 1.85*
t 值	0.116	9.474	0.143	20.349	0.110	7.381	0.115	6.371
P 值	0.908	0.000	0.887	0.000	0.913	0.000	0.909	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4同。

表4 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	TSGF(U/mL)		CA199(U/mL)		CEA(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=49$)	81.69 $\pm$ 11.35	53.76 $\pm$ 9.81*	38.27 $\pm$ 6.84	4.68 $\pm$ 1.35*	4.29 $\pm$ 0.47	1.97 $\pm$ 0.33*
对照组($n=48$)	82.03 $\pm$ 10.67	70.24 $\pm$ 8.27*	38.55 $\pm$ 7.20	8.24 $\pm$ 2.38*	4.31 $\pm$ 0.50	2.68 $\pm$ 0.79*
t 值	0.152	8.936	0.196	9.085	0.203	5.797
P 值	0.880	0.000	0.845	0.000	0.840	0.000

表5 两组患者生存情况比较

组别	中位进展时间 ($\bar{X} \pm s$, 个月)	中位生存期 ($\bar{X} \pm s$, 个月)	6个月生存 率[例(%)]	1年生存 率[例(%)]
观察组($n=49$)	7.20 $\pm$ 0.88	9.37 $\pm$ 1.34	45(91.84)	43(87.76)
对照组($n=48$)	5.13 $\pm$ 0.62	5.29 $\pm$ 1.25	36(75.00)	32(66.67)
χ^2 值	13.415	15.499	4.990	6.149
P 值	0.000	0.000	0.025	0.013

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	胃肠道反应	脱发	中性粒细胞减少	血小板下降	手足综合征
观察组($n=49$)	15(30.61)	8(16.33)	16(32.65)	11(22.45)	5(10.20)
对照组($n=48$)	13(27.08)	5(10.42)	12(25.00)	10(20.83)	7(14.58)
χ^2 值	0.147	0.730	0.692	0.037	0.429
P 值	0.701	0.393	0.406	0.847	0.513

向药物,为小分子抗血管形成类药物,两药联用治疗晚期胃癌,疗效较好。

本研究结果显示,观察组总有效率和疾病控制率均明显高于对照组($P<0.05$),提示观察组化疗疗效明显更佳。可能与阿帕替尼与替吉奥的药理作用机制等因素有关^[8]。阿帕替尼作为酪氨酸激酶的抑制剂,可竞争性地结合有关受体的胞内酪氨酸的F6位点,并可高度选择性地抑制机体内VEGFR-2的酶活性,进而阻断VEGF同VEGFR-2发生结合时的有关信号传导通路,并降低了VEGF的表达,最终抑制了瘤灶区血管的形成,从而发挥抗肿瘤作用^[9]。替吉奥作为5-FU前体药,成分主要包括替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾,口服后能迅速被机体吸收,产生较高的血药浓度,并被代谢成5-FU而发挥较好的抗肿瘤作用^[10]。由于5-FU可伴随时间延长而受到二氢嘧啶脱氢酶在体内分解的影响而逐渐丧失抗肿瘤活性,此时替吉奥中含有的吉美嘧啶能特异性地对此种分解过程产生抑制,进一步提升替吉

奥对瘤灶的作用时间。因此,阿帕替尼联合替吉奥通过协同增效的作用治疗晚期胃癌疗效明显更好。TSGF, CA199, CEA均为胃癌诊断的重要肿瘤标志物。CA199属糖脂类抗原,在血清中常以黏蛋白的形式而存在,同胃癌等消化道肿瘤的关系十分密切^[11];CEA属糖蛋白,是重要的消化道肿瘤相关型抗原,对于胃癌的诊断具有一定的作用;TSGF主要是在肿瘤产生及生长初期时在瘤灶区域及周围毛细血管形成过程中发挥作用的血管内皮型生长因子,对于胃癌等恶性肿瘤的诊断有较明显的鉴别意义。本研究结果显示,治疗后观察组的TSGF, CA199, CEA水平均低于对照组($P<0.05$),提示联合治疗方案可有效降低TSGF, CA199, CEA水平。阿帕替尼通过瘤灶组织中血管内皮生长因子同VEGFR发生结合的作用,较好地阻断了丝裂原活化型蛋白激酶有关信号通路,进而拮抗了血管形成,控制了肿瘤进展,从而明显降低TSGF, CA199, CEA水平。

人体中Th₁细胞通常由Th₁和Th₂亚群所构成。IFN- γ 和TNF- α 属Th₁类细胞因子,可发挥杀伤肿瘤细胞等细胞免疫反应的作用;而IL-6和IL-10属Th₂类细胞因子,可参与机体的体液免疫过程,并协助B细胞不断分泌抗体分泌细胞而发挥体液免疫作用。本研究结果显示,治疗后观察组的IFN- γ 和TNF- α 水平均高于对照组,IL-6和IL-10水平均低于对照组($P<0.05$)。这可能是因为阿帕替尼可干预肿瘤细胞中线粒体的功能,进而诱导了肿瘤细胞的凋亡,发挥了较好的抗肿瘤作用。同时,阿帕替尼能使其靶向功能特异性地与VEGFR-2产生作用,进一步诱导肿瘤细胞凋亡,促进了机体内细胞免疫及体液免疫的作用效果,最终使IFN- γ 和TNF- α 水平升高,使IL-6和IL-10水平下降。本研究结果显示,观察组患者的中位进展时间和中位生存期均明显长于对照组,6个月生存率和1年生存率均明显高于对照组($P<0.05$)。阿帕替尼的靶向性较强、疗效更明显,可有效缓解病情,控制癌症进展,延长生存期,与文献[12]结果相近。本研究结果显示,两组不良反应相比,差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合化疗方案安全性较高,不会加剧毒副作用。阿帕替尼为靶向性较强的药物,靶向作用不会明显增加不良反