

• 消化系统疾病专题

阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌的效果分析

王建平

(金湖县中医院肿瘤内科, 江苏 淮安 211600)

【摘要】目的 研究阿帕替尼联合化疗对晚期胃癌的疗效及对患者癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、肿瘤特异性生长因子 (TSGF) 水平的影响。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2021 年 4 月期间金湖县中医院收治的晚期胃癌患者 64 例, 参照随机数字表法将其分为两组。对照组 (32 例) 患者接受奥沙利铂 + 替吉奥进行常规化疗, 观察组 (32 例) 患者在奥沙利铂 + 替吉奥常规化疗基础上加用阿帕替尼治疗, 两组均以 4 周为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。将两组患者总有效率, 治疗前后肿瘤标志物 (CEA、CA199、TSGF) 水平、生活质量, 以及治疗期间不良反应总发生率进行比较。**结果** 观察组患者的临床总缓解率较对照组显著升高; 治疗后两组患者血清 CEA、CA199、TSGF 水平与治疗前相比均显著降低, 生活质量各项评分与治疗前相比均显著升高, 观察组患者血清 CEA、CA199、TSGF 水平显著低于对照组, 生活质量各项评分显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者治疗期间骨髓抑制、上消化道出血、肝功能受损及高血压等不良反应的发生率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 晚期胃癌患者接受阿帕替尼联合化疗可在不增加不良反应的前提下, 有效增强抗肿瘤效果, 抑制血清 CEA、CA199、TSGF 的释放, 从而提升疗效, 进一步改善患者的生活质量。

【关键词】 晚期胃癌; 阿帕替尼; 化疗; 肿瘤标志物; 生活质量

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.04.0001.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.04.001

胃癌是临床常见的消化道肿瘤, 常起源于胃黏膜细胞, 早期患者多无明显症状, 随疾病进展可出现上腹痛、体质量下降, 其发生率位居我国恶性肿瘤的第 2 位^[1]。目前, 晚期胃癌患者由于没有手术指征, 因此, 常以化疗作为临床治疗的重点。一线治疗常以多种抗肿瘤药物联合为主, 奥沙利铂 + 替吉奥作为临床常用二线化疗方案, 对晚期胃癌症状改善具有一定效果, 且可一定程度上延长患者的生存期限, 但随化疗周期的增加, 患者的不良反应也逐渐增多^[2]。随着近年来小分子靶向药物在晚期胃癌中的应用, 其联合化疗的优势凸显, 由我国自主研发的小分子酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼在临床应用逐渐增多, 其抑制肿瘤血管生成的机制是通过阻断血管内皮生长因子结合的信号传导通路, 致使增殖的癌细胞受到抑制, 控制病情发展^[3]。基于此, 本研究将阿帕替尼用于临床晚期胃癌的常规化疗, 旨在进一步探讨其疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将金湖县中医院在 2018 年 4 月至 2021 年 4 月期间收治的 64 例晚期胃癌患者, 以随机数字表法分组进行前瞻研究。对照组 (32 例) 患者中男性 17 例, 女性 15 例; 年龄 45~75 岁, 平均 (63.62 ± 3.89) 岁。观察组 (32 例) 患者中男性 19 例, 女性 13 例; 年龄 44~76

岁, 平均 (62.19 ± 4.62) 岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间有可比性。纳入标准: 符合《肿瘤疾病诊断与治疗》^[4] 相关诊断标准者; 临床分期^[5] 为 IV 期, 且预计生存时间 > 3 个月者; 一线治疗失败的晚期胃癌患者等。排除标准: 对本研究药物过敏史者; 存在化疗禁忌证者; 靶灶经过放疗者等。本研究所纳入患者或其家属均已签署知情同意书, 且金湖县中医院医学伦理委员会已批准该研究。

1.2 研究方法 对照组患者在化疗第 1 天, 静脉滴注 130 mg/m² 注射用奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000337, 规格: 50 mg/支), 同时于化疗第 1 天至第 14 天使用替吉奥胶囊 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20100150, 规格: 替加氟 20 mg, 吉美嘧啶 5.8 mg, 奥替拉西钾 19.6 mg) 口服, 对于 <1.25 m² 的患者 40 mg/次; 1.25~1.5 m² 的患者 50 mg/次; >1.5 m² 的患者 60 mg/次, 所有患者均为 2 次/d。

观察组患者在对照组基础上于餐后半时口服甲磺酸阿帕替尼片 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20140105, 规格: 0.425 g/片) 治疗, 0.85 g/次, 1 次/d。两组均以 4 周为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。化疗期间所有患者均进行护肝、防止呕吐及常规胃黏膜保护等药物治疗。

1.3 观察指标 ①对比两组患者治疗后的临床疗效,根据实体瘤 RECIST 标准^[6]进行评估,分为完全缓解:病灶完全消失,且消失时间超过 4 周;部分缓解:病灶最大径缩小 $\geq 30\%$ 并能维持 4 周及以上;病情稳定:病灶最大径缩小 $<30\%$ 或增大幅度 $\leq 20\%$;疾病进展:病灶增大 $>20\%$ 或有新病灶产生。总缓解率=完全缓解率+部分缓解率。②分别于治疗前后采集所有患者的空腹静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min 取血清,用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)水平。③对比两组患者治疗前后健康调查简表(SF-36)^[7]评分,该量表包含 5 个维度,各维度分值均为 0~100 分,分数与患者的生活质量呈正相关。④对比两组患者化疗期间骨髓抑制、上消化道出血、肝功能受损及高血压等的发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料均符合正态分布且方差齐,以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验。

以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床总缓解率(56.25%)较对照组(21.87%)显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较 与治疗前比,治疗后两组患者肿瘤标志物水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者生活质量评分比较 与治疗前比,治疗后两组患者 SF-36 量表中各维度评分均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 经比较,两组患者骨髓抑制、上消化道出血、肝功能受损及高血压等不良反应的发生率,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展	总缓解
对照组	32	0(0.00)	7(21.87)	12(37.50)	13(40.62)	7(21.87)
观察组	32	0(0.00)	18(56.25)	10(31.25)	4(12.50)	18(56.25)
χ^2 值						7.943
<i>P</i> 值						<0.05

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CEA(ng/mL)		CA199(U/mL)		TSGF(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	8.21 \pm 2.42	7.29 \pm 0.76*	41.33 \pm 4.52	27.23 \pm 0.71*	66.46 \pm 2.75	56.28 \pm 1.08*
观察组	32	8.06 \pm 2.35	5.21 \pm 1.21*	40.34 \pm 5.32	14.31 \pm 0.42*	67.53 \pm 3.46	42.46 \pm 1.32*
<i>t</i> 值		0.252	8.235	0.802	88.598	1.370	45.838
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。CEA:癌胚抗原;CA199:糖类抗原 199;TSGF:肿瘤特异性生长因子。

表 3 两组患者生活质量评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	生理职能		躯体疼痛		精神健康	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	56.54 \pm 4.32	62.34 \pm 4.57*	58.76 \pm 5.68	62.35 \pm 5.46*	52.34 \pm 4.57	68.94 \pm 6.14*
观察组	32	56.74 \pm 5.43	77.65 \pm 6.53*	58.73 \pm 5.48	79.65 \pm 4.32*	52.53 \pm 4.58	74.54 \pm 4.56*
<i>t</i> 值		0.163	10.866	0.022	14.056	0.166	4.142
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	社会功能		总体健康	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	54.56 \pm 4.57	68.87 \pm 5.86*	58.76 \pm 3.21	68.75 \pm 3.46*
观察组	32	54.57 \pm 4.89	77.65 \pm 4.76*	58.75 \pm 4.32	79.54 \pm 5.64*
<i>t</i> 值		0.008	6.579	0.011	9.225
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	骨髓抑制	上消化道出血	肝功能受损	高血压
对照组	32	6(18.75)	4(12.50)	6(18.75)	7(21.87)
观察组	32	5(15.62)	5(15.62)	4(12.50)	5(15.62)
χ^2 值		0.110	0.000	0.474	0.410
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

目前,胃癌的发病率与病死率仍居于我国各种恶性肿瘤之前列,由于其临床表现的特殊性,多数患者早期症状不典型,且大部分患者初诊时已为晚期或发生其他器官、淋巴结的转移,从而错失最佳手术机会,主要治疗只能依靠化疗。奥沙利铂作为第 3 类铂类抗癌药,主要通过抑制 DNA 的复制和转录来发挥抗肿瘤效果;而替吉奥由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾 3 种成分组成,具有生物利用率高的优势,口服后进入血液,可维持较长时间和较高的血药浓度,从而提高抗癌效果^[8]。

阿帕替尼可高度选择性地竞争细胞内血管内皮细胞的腺苷三磷酸,对肿瘤组织血管的再生产生抑制,进而阻断肿瘤转移;同时,其还可通过调节免疫微环境来增强疗效,且可通过抑制 P-糖蛋白、三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2 抗体介导的外排泵作用,从而逆转多种耐药的实体瘤细胞^[9]。目前,针对该药物,有研究将其用于晚期胃癌患者的临床二线化疗治疗中,结果发现,加用阿帕替尼后可提高其临床疗效,延长患者的生存期限^[10]。而在本研究中同样发现,经过 2 个周期的治疗,观察组患者临床总缓解率较对照组显著升高,从而说明阿帕替尼联合化疗对晚期胃癌患者的有效性与可行性。

肿瘤血管生成受多种血管生成因子诱导,当血管内皮生长因子与其受体 2 结合后,可发生自动磷酸化,激活下游信号通路,引发级联信号反应,而这些反应又可刺激内皮细胞大量分裂繁殖,形成毛细血管,增加毛细血管通透性。CEA 是一种存在于消化道系统的特异性糖蛋白抗原,属于常见的一种肿瘤标志物,对恶性肿瘤的诊断、监测及疗效评价具有重要价值;CA199 在血清中以黏蛋白形式存在,与消化道肿瘤关系密切;TSGF 可在胃癌形成早期测出,通过对促血管生成因子分泌、肿瘤血管生成产生刺激,促进肿瘤血管增生^[11]。本研究中,治疗后观察组患者各项肿瘤标志物水平均较对照组显著降低,说明加用阿帕替尼可增强抗肿瘤效果,从而抑制血清 CEA、CA199、TSGF 水平的释放。血管的持续生成是肿瘤生长、发展、转移的重要条件,血管内皮生长因子是控制血管生成的主要因素,而阿帕替尼作为口服小分子抗血管生成药物,能特异性抑制酪氨酸激酶的活性,阻断下游信号的传导,从而对肿瘤

新生血管的生成产生抑制作用,阻断对肿瘤的营养供应,进而促进肿瘤细胞凋亡。此外,本研究治疗后观察组患者生活质量评分较对照组显著升高,且两组患者各项不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义,表明加用阿帕替尼治疗晚期胃癌,不会增加患者临床治疗的不良反应,更有利于生活质量的提升。这可能是与阿帕替尼在体内代谢速度快有关,有研究对其代谢速度进行观察发现,小部分通过尿液形式排出体外,大部分通过肠道排出体外,且在用药 4 d 后体内药物仅残余 23.3%,故不会增加对肝功能的损害^[12]。

综上,晚期胃癌患者采取阿帕替尼联合化疗方式治疗,可在不增加不良反应的前提下,有效增强抗肿瘤效果,抑制血清 CEA、CA199、TSGF 水平的释放,从而提升疗效,改善患者的生活质量,值得临床的大力推广。

参考文献

[1] 李昌峰. 胃癌肿瘤微环境靶向治疗的研究进展 [J]. 武警医学, 2022, 33(7): 640-644.

[2] 樊卫飞, 王峻, 孟丽娟, 等. 替吉奥联合奥沙利铂对比替吉奥联合顺铂方案一线治疗老年晚期胃癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(1): 50-53.

[3] 骆杨, 霍亮, 许家亮, 等. 阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥在局部晚期胃癌新辅助化疗中的应用效果 [J]. 肿瘤基础与临床, 2019, 32(2): 154-156.

[4] 王长宏, 闫宇涛, 马金国. 肿瘤疾病诊断与治疗 [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 2018: 109-114.

[5] 胡祥. 胃癌的临床分期及其重要意义 [J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(8): 652-656.

[6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 90, 111.

[7] 黄俊婷. 阿帕替尼联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌临床观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(5): 416-418.

[8] 张瑜, 倪婷婷, 张汉群, 等. 替吉奥联合奥沙利铂与替吉奥单药治疗老年晚期胃癌的临床比较研究 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(2): 108-110.

[9] 李鹏, 李成浩. 晚期胃癌治疗中阿帕替尼片联合奥沙利铂注射液和替吉奥胶囊的临床疗效及安全性对比分析 [J]. 河北医学, 2017, 23(11): 1923-1926.

[10] 王鹏远, 尚娜娜, 刘志, 等. 应用阿帕替尼和替吉奥对晚期胃癌进行二线治疗的临床研究 [J]. 泰山医学院学报, 2016, 37(8): 919-920.

[11] 朱勇. 血清 TSGF、CEA、AFP、CA72-4、CA199 联合检测在胃癌诊断中的价值 [J]. 山东医药, 2011, 51(14): 45-46.

[12] 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): 761-764.