

阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期结直肠癌疗效与安全性研究

卢嘉勇, 施可夫, 许丽莎

汕尾市人民医院, 广东汕尾 516600

【摘要】目的: 分析阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床疗效及安全性。**方法:** 回顾性分析2019年6月至2020年6月我院40例一线及二线化疗失败的晚期结直肠癌患者的临床资料, 均采用阿帕替尼联合替吉奥进行三线治疗, 总结其治疗效果、患者肿瘤进展时间、总生存时间以及化疗毒副反应发生情况。**结果:** 40例患者中部分缓解18例, 无变化或稳定16例, 进展6例, 临床有效率45.00%, 临床受益率85.00%。40例肿瘤进展时间平均(5.18±0.96)个月, 总生存时间平均(7.98±2.66)个月。化疗相关毒副反应为乏力(30.0%)、恶心呕吐(27.50%)、骨髓抑制(22.50%)、贫血(15.0%)、高血压(7.50%)、手足综合征(5.0%)、口腔黏膜炎(2.50%)、腹泻(7.50%)、食欲下降(32.50%), 上述均属于1-2级毒副反应, 无3-4级毒副反应发生。**结论:** 阿帕替尼联合替吉奥三线治疗晚期结直肠癌效果良好, 且患者对不良反应可耐受, 可以作为晚期结直肠癌三线治疗的选择。

【关键词】 晚期结直肠癌; 三线治疗; 替吉奥; 阿帕替尼; 靶向治疗; 联合化疗

【基金项目】 汕尾市科技计划项目“阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期结直肠癌疗效与安全性研究”(2019C007)

Efficacy and Safety of Apatinib Combined with Tegafur in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer

LU Jia-yong, SHI Ke-fu, XU Li-sha

Shanwei People's Hospital, Shanwei Guangdong 516600, China

【Abstract】Objective: To analyze the clinical efficacy and safety of apatinib combined with tegafur in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods:** The clinical data of 40 cases of patients with advanced colorectal cancer who failed first-line and second-line chemotherapy from June 2019 to June 2020 were retrospectively analyzed. All patients were treated with apatinib combined with tegafur for the third line treatment. The patient's treatment effect, time to tumor progression, overall survival time, and occurrence of side effects of chemotherapy were summarized. **Results:** Among the 40 patients, 18 had partial remission, 16 had no change or stability, and 6 had progressed. The clinical effective rate was 45.00% and the clinical benefit rate was 85.00%. The average tumor progression time of 40 patients was (5.18±0.96) months, and the average overall survival time was (7.98±2.66) months. The side effects of chemotherapy were fatigue (30.0%), nausea and vomiting (27.50%), myelosuppression (22.50%), anemia (15.0%), hypertension (7.50%), hand foot syndrome (5.0%), oral mucositis (2.50%), diarrhea (7.50%), and loss of appetite (32.50%). All of the above were grade 1-2 toxicities, and no grade 3-4 side effects occurred. **Conclusion:** Apatinib combined with tegafur in the third line treatment of advanced colorectal cancer has good effect, and the patients can tolerate adverse reactions, so it can be used as the third line treatment of advanced colorectal cancer.

【Key words】 Advanced Colorectal Cancer; Tegafur; Apatinib; Targeted Therapy; Combination Chemotherapy

结直肠癌为临床发病率较高的消化道恶性肿瘤, 近年随着医疗水平不断进步, 以氟尿嘧啶类为基础的联合化疗或联合靶向药物成为临床治疗晚期结直肠癌的标准方案, 能够显著延长患者的生存期^[1]。在临床上, 有2/3晚期结直肠癌患者经一线、二线标准治疗后身体状况良好, 生存愿望强烈, 会选择进行三线治疗, 但现阶段并没有一致的标准三线治疗方案。有研究发现^[2], 结直肠癌的转移及不良预后与密集的新生血管有关。因此, 抗肿瘤化疗药替吉奥及抑制肿瘤血管生成的靶向药物成为三线治疗的选择。本研究回顾性分析40例采用阿帕替尼联合替吉奥组三线治疗的晚期结直肠癌患者

临床资料, 探讨此治疗方案治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性, 具体报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析2019年6月至2020年6月我院40例一线及二线化疗失败的晚期结直肠癌患者的临床资料, 其中有24例男, 16例女; 年龄48~74岁, 平均(58.51±9.09)岁; 肿瘤类型: 15例直肠癌, 25例结肠癌; 病理分型: 7例低分化腺癌, 30例中分化腺癌, 3例黏液腺癌; 转移部位(29例多处转移): 18例肺转移, 24例腹腔淋巴结转移, 27例肝转移。纳入标准: ①经病理学证实晚期结直肠癌患者, 且

经MRI、CT检查确诊转移；②年龄20~75岁；③身体状况评分ECOG^[3]：0~2分，预计生存期≥3个月；④无主要器官的功能障碍，肝功能：Child：A或B级。白细胞计数≥ $3.0 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白≥100g/L，血小板计数≥ $60 \times 10^{12}/L$ ，白蛋白≥30g/L，总胆红素<34mmol/L，谷丙转氨酶<80U；⑤既往接受一线、二线化疗，疗效欠佳；⑥患者能理解本研究的情况并签署知情同意书。排除标准：①入组前1个月接受过其他方法抗肿瘤治疗；②有严重心脏病、慢性肾病、或蛋白尿合并低蛋白血症；③多原发癌患者。本研究获得本院医学伦理委员会审批同意。

1.2 治疗方法

40例患者均采用甲磺酸阿帕替尼片(商品名艾坦, 国药准字H20140103, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格250mg/粒)联合替吉奥胶囊(国药准字H20080802, 山东新时代药业, 规格20mg/粒)口服治疗。替吉奥胶囊40mg/m², 分早、晚餐后各1次口服, 连服2周, 休息1周, 共计3周为1个治疗周期, 共进行4~6个周期(具体根据患者情况而定)。同时口服阿帕替尼片250mg, 每日1次餐后半小时服用, 直至患者疾病进展、不能耐受或自动放弃治疗。在患者治疗期间每周期须定时抽血复查血常规、肝肾功能及电解质以评估替吉奥化疗对患者身体的影响, 发现异常时根据患者病情进行适当调整治疗方案。

1.3 观察指标

①观察40例患者的治疗效果。根据RECIST实体瘤的近期疗效评价标准分为^[4]：完全缓解(CR)：所有癌灶消失，部分缓解(PR)：癌灶最大直径较治疗前缩小≥30%，无变化或稳定(SD)：癌灶较治疗前缩小<30%，或病灶增大<20%，进展(PD)：癌灶最大直径较治疗前增大≥20%，或有新发病灶。其中，临床有效率=CR+PR/总例数×100%，临床受益率：CR+PR+SD/总例数×100%。②记录40例患者的肿瘤进展时间、总生存时间。肿瘤进展时间是指患者入组给药时至任何有记录的病变进展之日或任何原因引起的死亡之日的日期。总生存时间是指入组用药开始至算至死亡或末次随访时间。③记录40例患者治疗相关毒副作用发生情况，包括恶心、呕吐、血压、腹泻、乏力、纳差、口腔黏膜炎、贫血、手足综合征、骨髓抑制等，其毒副反应分级标准参考美国国立癌症研究所制定药物毒性评价标准^[5]。

2 结果

从2019年6月随访至2020年12月，每2个月

随访1次，40例患者中36例生存，4例死亡，总生存时间在5个月~13个月，平均(7.98±2.66)个月；肿瘤进展时间3~7个月，平均(5.18±0.96)个月。其中部分缓解18例(45.00%)，无变化或稳定16例(40.00%)，进展6例(15.00%)，临床有效率45.00%(18/40)，临床受益率85.00%(34/40)。

在治疗相关毒副反应方面，化疗相关毒副反应主要表现为乏力、恶心呕吐、骨髓抑制、贫血、高血压、手足综合征、口腔黏膜炎、腹泻、食欲下降，而且均属于I-II级毒副反应，无3-4级毒副反应发生，见表1。

表1 40例患者治疗相关毒副反应[n(%)]

毒副反应	例数	I级	II级
乏力	12(30.0)	8(20.00)	4(10.00)
恶心呕吐	11(27.50)	6(15.00)	5(12.50)
骨髓抑制	9(22.50)	6(15.00)	3(7.50)
贫血	6(15.00)	3(7.50)	3(7.50)
高血压	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)
手足综合征	2(5.00)	2(5.00)	0
口腔黏膜炎	1(2.50)	1(2.50)	0
腹泻	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)
食欲下降	13(32.50)	6(15.00)	7(17.50)

3 讨论

目前在临床上，单纯化疗或化疗+靶向药物为晚期结直肠癌治疗的主要手段。实际上晚期癌症患者经过一线、二线标准治疗后其在三线治疗阶段可选择的药物是有限的，且无标准的治疗方案。晚期结肠癌三线治疗常用的化疗药物有替吉奥、卡培他滨、雷替曲塞等；靶向药物有小分子酪氨酸激酶(VEGF)抑制剂阿帕替尼、多激酶抑制剂瑞戈非尼、大分子酪氨酸激酶(VEGF)抗体贝伐珠单抗等。有学者指出^[6]，临床中大部分晚期结直肠癌患者二线治疗失败后身体功能状态评分(PS)较低，故制定治疗方案是需谨慎，尽量做到既可以控制癌细胞进展，延长患者生存时间，又是毒副反应较少，用药方便的，易被患者所接受。

氟尿嘧啶类药物为结直肠癌化疗的核心药物，替吉奥(S-1)是一种新型氟尿嘧啶类口服制剂，能够在体内转化为5-氟尿嘧啶(5-Fu)，直接作用于肿瘤细胞而阻止肿瘤细胞DNA复制，同时还可以抑制肿瘤细胞新生血管形成，进而发挥抗肿瘤作用^[7]。此外，有研究报道^[8]，替吉奥服用后能够维持长时间的较高血药浓度，使其保持较高的抗癌活性，更大程度降低药物的毒性。陈永昌^[9]的研究报

道替吉奥胶囊三线治疗奥沙利铂、伊立替康化疗失败后的晚期结直肠癌患者，其总有效率是29.6%，疾病控制率55.5%，肿瘤进展时间中位数91d，而且只有2例病人出现II血液学毒副反应，提示替吉奥在晚期结直肠癌三线治疗中有一定的治疗效果。

随着学者对恶性肿瘤的研究不断深入，越来越多研究报道肿瘤细胞的增殖分化和转移主要依靠血管新生，而血管的新生又与血管内皮生长因子信号通路被激活有关^[10]。因此，抗肿瘤血管生成药物成为临床治疗晚期结直肠癌的新方向。甲磺酸阿帕替尼(艾坦)是我国自主研发的一种新型口服小分子抗血管生成制剂，可通过结合并抑制血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2)的活性，阻断下游信号通路传导，从而抑制肿瘤血管生成^[11]。与此同时，甲磺酸阿帕替尼能够降低s-*Src*、c-*Kit*酪氨酸激酶的活性，达到抑制肿瘤生长的目的^[12]。实际上在我国阿帕替尼于2014年11月上市，其临床应用时间相对较短，用药经验相对缺乏，尚需大量临床资料证实此药的有效性和安全性。阿帕替尼被批准用于晚期胃癌三线治疗中，而在其他癌症治疗中并未批准应用，但也有学者对此药在肠癌、肺癌患者开展临床试验研究^[13]。一项临床I期试验研究发现，晚期肠癌肺转移病人经阿帕替尼治疗后转以病灶较治疗前显著缩小^[14]。另有研究报道^[15]，阿帕替尼联合其他化疗药物能够有效提高抗肿瘤的效果。参考此种治疗方案，我科将其应用于晚期结直肠癌三线治疗中国，结果显示，40例患者的临床有效率57.50%，临床受益率87.50%，肿瘤进展时间平均(5.18±0.96)个月，总生存时间平均(7.98±2.66)个月。而且在治疗不良反应方面均属于1-2级毒副反应，提示阿帕替尼联合替吉奥三线治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性良好。

综上，阿帕替尼联合替吉奥三线治疗晚期结直肠癌效果良好，患者对不良反应可耐受，而且两药均为口服，患者在家即可接受治疗，接受度较高，故其应用于晚期结直肠癌三线治疗中的价值较高。但受本次研究样本量较少、随访时间较短等影响，尚需进一步扩大病例数开展多中心对照研究以论证。

参考文献

[1] REACT研究协作组. 贝伐珠单抗联合含氟尿嘧啶类化疗方案治疗晚期转移性结直肠癌的前瞻性、非干预性、全国多中心临床研究(REACT)[J]. 临床肿瘤学杂志,

2016, 21(10): 865-873.

[2] 龙美玲, 陈倩文, 刘璐, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞与结直肠癌预后关系的研究进展[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 102-107.

[3] 梁秀婷, 吴洁. ECOG评分量表在肺癌化疗患者分级护理中的应用[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(4): 125-125.

[4] 李娜, 黄琦, 张明军, 等. 安罗替尼三线治疗晚期转移性结直肠癌疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(36): 2844-2847.

[5] 陈希, 姜明燕, 蔡爽. 两种治疗大肠癌方案的药品不良反应及生活质量研究[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(5): 406-408.

[6] 方琳, 刘超, 张纯慧, 等. 转移性结直肠癌维持治疗的研究现状与治疗策略[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(2): 173-178.

[7] 林文雪, 赵挺, 胡晓清, 等. 替吉奥结合规范化辅助治疗在III期结直肠癌患者临床治疗中的应用[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(1): 165-168.

[8] 周易, 王兰君, 李萍, 等. 替吉奥维持治疗晚期结直肠癌的临床效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(14): 96-99.

[9] 陈永昌, 安欣, 张乐, 等. 奥沙利铂辅助化疗失败后一线再引入治疗晚期结直肠癌的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(13): 927-931.

[10] 侯鸿发, 苏永辉, 卜巨源, 等. EZH2表达与结直肠癌肿瘤细胞增殖和血管生成及预后的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(6): 866-872.

[11] 刘丹, 赵峻峰, 史晓宇, 等. 新型抗血管生成药阿帕替尼在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2017, 33(10): 42-45, 57.

[12] 张香梅, 何明, 陈新, 等. 阿帕替尼在进展期恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 广东医学, 2017, 38(S1): 168-170, 173.

[13] 王珊珊, 汪海岩, 武斌, 等. 甲磺酸阿帕替尼在多线治疗失败的晚期结肠癌中的近期临床疗效与安全性观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(5): 453-457.

[14] 麻国新, 甄书漫. 阿帕替尼治疗直肠癌术后放疗后肺转移1例[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(23): 1068-1068.

[15] 武姗, 花瞻, 李建晨, 等. 阿帕替尼联合其他方法治疗肺癌的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(03): 275-280.

收稿日期: 2020年11月17日

出刊日期: 2021年1月10日

引用本文: 卢嘉勇, 施可夫, 许丽莎. 阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期结直肠癌疗效与安全性研究[J]. 当代介入医学, 2021, 1(01): 68-70. DOI: 10.12208/j.ddjryx.2021.0029

Copyright: © 2021 by author(s) and Open Access Journal Research Center.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0). <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS