

甲磺酸阿帕替尼治疗转移性结直肠癌的临床观察

陈竹¹, 刘艳¹, 高丽花¹, 陈不尤², 唐爱华³, 刘军^{1*}

(南通大学附属医院 1. 肿瘤化疗科; 2. 肿瘤放疗科; 3. 儿内科, 江苏南通 226001)

摘要:目的 评价含甲磺酸阿帕替尼方案治疗转移性结直肠癌(mCRC)的疗效和安全性。方法 回顾性分析65例含甲磺酸阿帕替尼方案治疗的mCRC患者临床资料,评估影响患者近期有效率、无进展生存时间(PFS)和不良反应等因素。结果 63例可评估疗效患者疾病控制率为69.9%。一线、二线和三线及以上治疗患者的中位PFS分别为9.3个月、5.8个月和3.3个月($P<0.001$)。三线及以上治疗患者中阿帕替尼组和阿帕替尼联合化疗组PFS分别为2.9个月和3.3个月。肝转移患者治疗前后血清胆碱酯酶和白蛋白浓度无明显差异。不良反应主要为1~2级高血压、蛋白尿、骨髓抑制和手足综合征。结论 阿帕替尼是mCRC的有效治疗方案,对肝脏储备功能影响小,毒性可控。

关键词: 肠道肿瘤;甲磺酸阿帕替尼;临床疗效;安全性

中图分类号:R73 文献标志码:A

Clinical observation of apatinib in the treatment of metastatic colorectal cancer

CHEN Zhu¹, LIU Yan¹, GAO Li-hua¹, CHEN Bu-you², TANG Ai-hua³, LIU Jun^{1*}

(1. Department of Chemotherapy; 2. Department of Radiotherapy; 3. Department of Pediatrics,
the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of apatinib in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). **Methods** Sixty-five patients with mCRC treated with apatinib were enrolled in this study for retrospective analysis. The factors affecting the recent effective, progression-free survival (PFS) and adverse reactions were evaluated. **Results** The disease control rate in 63 evaluable patients was 69.9%. The median PFS for patients received first-line, second-line, and third-line and above apatinib treatment were 9.3 months, 5.8 months, and 3.3 months, respectively($P<0.001$). The PFS in the apatinib group and the apatinib/chemotherapy combination group in the third-line and above treatment were 2.9 months and 3.3 months, respectively. There was no significant difference in serum cholinesterase and albumin concentrations between patients with liver metastasis before and after treatment. Adverse reactions were mainly grade 1 to 2 hypertension, proteinuria, myelosuppression and hand-foot syndrome. **Conclusions** Apatinib is an effective treatment with controllable toxicity for mCRC, which has mild adverse effect on liver reserve function.

Key words: intestinal neoplasms; apatinib; clinical efficacy; safety

收稿日期:2020-09-09 修回日期:2020-12-20

基金项目:南通市科技计划项目(MS12017017-6)

*通信作者(corresponding author):liujun11301@hotmail.com

中国的结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 发病人数逐年上升^[1]。对于转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者化疗和分子靶向治疗是其主要的治疗手段。持续性新生血管形成是肿瘤的一个重要特征^[2]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 是最重要的促血管生成因素,也是重要的治疗靶点。贝伐珠单抗(一种 VEGF 单抗)大幅度提高了 mCRC 治疗的效果,已被各大指南广泛推荐一线和跨线使用。近年来小分子抗血管生成药物也陆续应用于 mCRC 的后线治疗并取得一定的疗效^[3-4]。

甲磺酸阿帕替尼是一种新型 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂。相比贝伐珠单抗,阿帕替尼具有更多样化的抗肿瘤机制。除了可以高度选择性地阻断 VEGF 信号通路发挥强烈的抗血管生成作用外,还可以通过抑制 PDGFR、c-Kit、c-Src 等发挥直接的肿瘤抑制作用^[5]。近年来发现阿帕替尼还具有促使肿瘤血管正常化^[6]、诱导肿瘤细胞和肿瘤干细胞凋亡^[7-8]、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、逆转多药耐药等作用^[5]。基础研究发现阿帕替尼对肠癌细胞系具有一定的抑制作用^[7],但对其在 mCRC 中的治疗作用缺乏深入研究。本研究回顾性分析南通大学附属医院近年来使用阿帕替尼治疗 mCRC 的情况。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 7 月至 2019 年 7 月南通大学附属医院收治的服用阿帕替尼大于 3 周的 mCRC 患者 65 例。所有患者都经病理证实, ECOG 评分 ≤ 2 分, 中位年龄 65 岁, 预期生存期大于 3 个月, 无不可控制的高血压、心力衰竭及活动性出血, 尿蛋白 $\leq (+)$ 或 24 h 尿蛋白定量 < 1 g。有 53 例患者联合全身化疗(表 1)。所有患者在治疗前都签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

口服甲磺酸阿帕替尼(江苏恒瑞医药有限公司) 500 mg, 每日一次^[9]。当患者出现与阿帕替尼相关 3/4 级不良反应(高血压、蛋白尿、头痛、手足综合征等)时, 允许两次剂量调整, 分别为 375 mg/d 和 250 mg/d。本研究中有 53 例患者联合化疗, 化

表 1 患者基线临床病理特征

Table 1 Baseline clinical characteristics of patients

item	n (%)
gender	
male	37(56.9)
female	28(43.1)
age	
≤ 60 years	17(26.2)
>60 years	48(73.8)
primary location of tumor	
rectum	15(23.1)
left hemicolon	20(30.8)
right hemicolon	30(46.2)
treatment lines	
first line	3(4.6)
second line	35(53.8)
third line and above	27(41.5)
concurrent chemotherapy	
yes	53(81.5)
no	12(18.5)
hepatic metastasis	
yes	17(26.2)
no	48(73.8)
performance-status score	
1	47(72.3)
2	18(27.7)
RAS gene mutation	
yes	5(7.7)
no	8(12.3)
unknown	52(80.0)
previous targeted therapy	
bevacizumab	5(7.7)
cetuximab	4(6.2)
none	56(86.2)

疗方案有 FOLFOX、FOLFIRI、伊立替康、替吉奥或卡培他滨。在合并化疗患者中, 出现 III $^\circ$ ~IV $^\circ$, 除高血压、蛋白尿和头痛之外的不良反应时, 化疗药物和阿帕替尼同时减量。患者治疗 3 周后即可评估不良反应, 治疗 6~8 周后可评估疗效。

1.3 疗效和不良反应评价

疗效评估采用 RECIST1.1 标准, 分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD)。以 CR+PR 计算客观缓解率 (overall response rate, ORR), CR+PR+SD 计算疾

病控制率(disease control rate, DCR)。无进展时间(progression-free survival, PFS)定义为从阿帕替尼治疗开始到疾病进展或死亡时间。不良反应的分级参照美国国立癌症研究院常见毒性反应分级标准 4.0 版(CTCAE 4.0)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件处理数据。治疗前后血清胆碱酯酶和白蛋白浓度改变采用配对 *t* 检验, 近期疗效比较采用 K 个独立样本非参数秩和检验(Kruskal-Wallis 检验), 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, log-rank 检验。

2 结果

2.1 治疗情况

随访至 2019 年 7 月 31 日, 65 例患者皆可评估不良反应, 其中有 63 例可评估疗效。2 例不能评估疗效者为 1 例高龄患者因服药不到 6 周失访, 1 例因便血改用其他治疗。

2.2 疗效评价情况

63 例可评估疗效患者中 ORR 为 14.3%, DCR

为 69.9%。一线、二线和三线及以上治疗患者在近期有效率上有明显差异($P < 0.01$) (表 2)。

患者中位 PFS 为 5.2 月。单因素生存分析显示不同年龄、性别、肿瘤部位、肝脏转移各亚组间 PFS 无差异, PS 评分 1 分、合并化疗和既往治疗次数较少的患者 PFS 更长($P < 0.05$)。在三线及以上治疗患者中, 阿帕替尼单药和联合治疗组之间中位 PFS 无统计学差异(图 1, 表 3)。

2.3 不良反应

65 例可评估不良反应患者中, 14 例患者减量至 375 mg/d, 2 例患者减量至 250 mg/d, 1 例患者因便血停药。不良反应大多为 1~2 级, 主要为高血压、蛋白尿、手足综合征、血液学毒性和肝功能损害。10 例患者出现 3~4 级粒细胞和血小板减少, 全部为合并化疗患者, 经药物减量 and 对症治疗后缓解。2 例合并使用卡培他滨患者出现 3 级手足综合征。1 例直肠癌患者出现便血, 停药及对症处理后出血停止, 另 2 例为牙龈渗血。2 例合并使用氟尿嘧啶患者出现心电图改变, 1 例新出现房性早搏, 1 例为 ST 段改变。17 例伴有肝脏转移患者在治疗前及给药后 6~

表 2 患者近期疗效评估

Table 2 Best response to the treatment [n (%)]

treatment lines	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
first line	3	0(0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0)	1(33.3)*	3(100)*
second line	34	0(0)	7(20.6)	17(50.0)	10(29.4)	7(20.6)*	24(70.6)*
third line and above	26	0(0)	1(3.8)	16(61.5)	9(34.6)	1(3.8)*	17(65.4)*
total	63	0(0)	9(14.3)	35(55.6)	19(30.2)	9(14.3)*	44(69.9)*

* $P < 0.01$ compared with among subgroups.

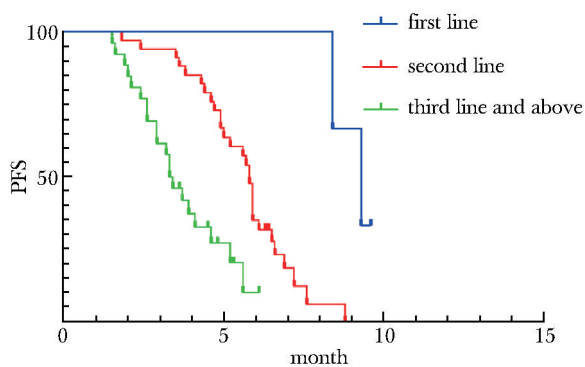


图 1 患者无进展生存率曲线

Fig 1 Kaplan-Meier curves for progression-free survival

8 周的血清胆碱酯酶[(6.15±2.34)kU/L vs. (5.63±2.19)kU/L] 和白蛋白[(39.28±5.26)g/L vs. (37.34±6.63)g/L] 浓度无明显降低。

3 讨论

抗血管生成治疗是 mCRC 最重要的靶向治疗手段之一。临床研究发现抗血管生成药物和化疗药物具有协同作用。在本研究当中, 二线治疗患者(全部为化疗和阿帕替尼联合治疗)的 ORR、DCR 和 PFS 分别为 20.6%、70.6% 和 5.8 个月, 高于既往研究中 FOLFOX/FOLFIRI 方案二线化疗最高 15%、

表3 影响患者 PFS 的单因素生存分析

Table 3 Univariate analysis of progression-free survival

item	mPFS month
age	
≤60 years	5.7
>60 years	5.0
gender	
male	5.6
female	4.9
primary location of tumor	
rectum	3.8
left hemicolon	6.1
right hemicolon	4.6
hepatic metastasis	
yes	5.9
no	4.9
performance-status score *	
1	5.8
2	3.8
concurrent chemotherapy *	
yes	5.7
no	2.9
third-line and above patients	
target therapy	2.9
concurrent target and chemical therapy	3.3
treatment line *	
first line	9.3
second line	5.8
third line and above	3.3

* $P < 0.05$ compared between groups.

63%和4.2个月的结果^[10],与VELOUR研究中阿帕替尼联合化疗的结果^[11]相似,提示阿帕替尼在mCRC二线治疗中与化疗可能存在协同作用,这和动物实验的结果^[12]一致,但还需要进一步随机对照研究加以证实。

全组患者中联合化疗组PFS要优于单独靶向治疗组,但本研究中联合治疗组相比阿帕替尼单药

组患者体能状况更好,且更多为一线和二线治疗,故尚不能认为联合化疗比阿帕替尼单药有更多生存获益。小分子VEGFR-TKI除了能够抑制新生血管外,对于肿瘤细胞的增殖也有抑制作用,因此在三线及以上治疗中可以单药用于恶性肿瘤的治疗。瑞格菲尼和呋喹替尼单药在mCRC三线及以上治疗中将患者的中位PFS分别延长到3.2个月和3.71个月^[3-4]。本研究中,阿帕替尼在三线及以上治疗患者(其中44.4%为阿帕替尼单药)的PFS为3.3个月,与瑞格菲尼和呋喹替尼的结果类似。进一步分层分析发现在三线及以上治疗患者中,阿帕替尼单药组和联合化疗组之间PFS并无明显差异。这和既往一项回顾性研究结果^[13]一致,但具体机制尚不清楚。在mCRC的后线治疗中,联合化疗能否带来额外的生存获益尚需要进一步研究以明确。

阿帕替尼剂量相关不良反应一直是临床关注的热点。本研究采用500 mg/d的起始剂量,其中81.5%的患者联合化疗。结果显示除粒细胞减少外,其他3~4级的不良反应发生率低于5%,患者总体耐受性良好。本研究中患者高血压、蛋白尿的发生率低于既往单药治疗的相关研究^[14-15],考虑可能与本研究的设计有关,即当出现化疗药物相关毒性反应时,化疗药物和阿帕替尼同时减量。发生3级手足综合征的患者都同时口服卡培他滨,提示两者存在皮肤毒性叠加的风险。

血清胆碱酯酶和白蛋白浓度是反映肝脏合成功能的重要指标,反映了肝脏的储备功能。本研究分析了17例肝脏转移患者治疗前后血清胆碱酯酶和白蛋白浓度的变化,结果显示治疗前后两组之间的差异并不显著。提示对于有转化治疗需求的患者,短期使用阿帕替尼可能不会带来额外的肝脏储备功能损害风险。

综上所述,阿帕替尼是治疗mCRC的有效方案,患者耐受性良好,对肝转移患者肝脏储备功能影响较小。联合化疗能否带来更多的生存获益,仍有待随机对照研究证实。

参考文献:

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41: 19-28.

[2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144: 646-674.

- [3] Li J, Qin S, Xu RH, *et al.* Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319: 2486-2496.
- [4] Li J, Qin S, Xu R, *et al.* Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 619-629.
- [5] Scott LJ. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers [J]. *Drugs*, 2018, 78: 747-758.
- [6] Zhou K, Zhang JW, Wang QZ, *et al.* Apatinib, a selective VEGFR2 inhibitor, improves the delivery of chemotherapeutic agents to tumors by normalizing tumor vessels in LoVo colon cancer xenograft mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40: 556-562.
- [7] 殷亮, 王苾, 黄凤昌, 等. 甲磺酸阿帕替尼对结肠癌 HCT-116 细胞增殖的抑制作用及其机制[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37: 367-372.
- [8] Zhu JY, Yang X, Chen Y, *et al.* Curcumin suppresses lung cancer stem cells via inhibiting Wnt/beta-catenin and sonic Hedgehog pathways[J]. *Phytother Res*, 2017, 31: 680-688.
- [9] Liao X, Li H, Liu Z, *et al.* Clinical efficacy and safety of apatinib in patients with advanced colorectal cancer as the late-line treatment[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e13635. doi:10.1097/MD.00000000000013635.
- [10] Tournigand C, Andre T, Achille E, *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 229-237.
- [11] Tabernero J, Van CE, Lakomy R, *et al.* Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50: 320-331.
- [12] Xin M, Xie Q, Ma L, *et al.* Synergistic anti-tumour effects of Clostridium butyricum in combination with apatinib in CT26 colorectal tumour-bearing mice [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2019, 30: 991-997.
- [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: 453-457.
- [14] Gou M, Si H, Zhang Y, *et al.* Efficacy and safety of apatinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a real-world retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 4602. doi: 10.1038/s41598-018-22302-z.
- [15] Chen X, Qiu T, Zhu Y, *et al.* A single-arm, phase II study of apatinib in refractory metastatic colorectal cancer [J]. *Oncologist*, 2019, 24: 883-e407. doi: 10.1038/s41598-018-22302-z.