

卵巢癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002815

阿帕替尼用于铂耐药复发卵巢癌二线以上化疗后
维持治疗的临床观察

马丽芳, 邹冬玲, 李 蓉

(重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心, 重庆 400030)

【摘要】目的:观察阿帕替尼用于铂耐药复发上皮性卵巢癌患者二线以上化疗后维持治疗的临床疗效和安全性。**方法:**36 例确诊为铂耐药复发上皮性卵巢癌的患者,接受非铂类二线以上药物化疗至少 4 疗程,并已获得临床缓解或稳定后,给予口服阿帕替尼维持治疗,初始剂量均为 500 mg, qd,直至疾病进展或毒副作用不能耐受。采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.0 版和 CA125、HE4 两个指标综合评价疗效,按照美国国家癌症研究院(National Cancer Institute, NCI)的常见毒性标准 3.0 版对药物的不良反应进行分级。**结果:**36 例患者客观缓解率(objective response rate, ORR)为 52.2%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 69.4%。在 19 例获得部分缓解的患者中,中位缓解持续时间为 8.1(2.5~23.1)个月,其中 12 例患者(63.2%)的缓解持续时间 ≥ 6 个月,6 例获得疾病稳定评价的患者中,中位稳定持续时间为 5.85(3.2~9.3)个月,其中 3 例患者(50%)的疾病稳定状态持续时间 ≥ 6 个月。阿帕替尼每天 250 mg 剂量,患者可以很好耐受。**结论:**阿帕替尼对铂耐药复发上皮性卵巢癌患者二线以上化疗后的维持治疗是安全、有效的。

【关键词】阿帕替尼;铂耐药型;复发性卵巢癌;维持治疗

【中图分类号】R737.31

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-01-06

Clinical observation of apatinib in the maintenance treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer after second-line chemotherapy

Ma Lifang, Zou Dongling, Li Rong

(Gynecological Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital)

【Abstract】Objective: To observe the clinical efficacy and safety of apatinib in the maintenance treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer after second-line chemotherapy. **Methods:** This study collected 36 patients diagnosed with platinum-resistant recurrent ovarian cancer, and who had received at least 4 courses of non-platinum second-line chemotherapy and had achieved clinical remission or stabilization. Then they were given apatinib with initial dose of 500 mg every day for maintenance treatment until disease progressed or toxic side effects were intolerable. In combination with the response evaluation criteria in solid tumors(RECIST) 1.0 and CA125 and HE4 two measures as the synthesis evaluation of curative effect, according to the National Cancer Institute(NCI) of the common toxic standard version 3.0 of BEV, the paclitaxel and platinum drug adverse reaction of chemotherapy were graded. **Results:** The objective response rate(ORR) of 36 patients was 52.2%, and the disease control rate(DCR) was 69.4%. Among 19 patients who achieved partial remission, the median duration of remission was 8.1 months(2.5~23.1), of which 12 patients(63.2%) had a remission duration equal to or greater than 6 months. Among the 6 patients with stable disease evaluation, the median stable duration was 5.85 months, and 3 patients had stable disease duration of 6 months or longer. Patients who orally took apatinib 250 mg daily could be well tolerated. **Conclusion:** Apatinib in the maintenance treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer after second-line chemotherapy is safe and effective.

【Key words】 apatinib; platinum-resistant; recurrent ovarian cancer; maintenance treatment

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,据 2014 年 WHO 最新数据统计,全球卵巢癌的发病率位居妇科

作者介绍:马丽芳, Email: 15909393941@163.com,

研究方向:卵巢癌多药耐药及妇科肿瘤外科研究。

通信作者:李 蓉, Email: lsl4b@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1716.036.html>

(2021-05-16)

恶性肿瘤第二位,仅次于宫颈癌,其中 75% 的患者就诊时已属晚期。国内外资料显示,长期以来尽管一些新的、有效的化疗药物的出现给卵巢癌的治疗带来了一线希望,但其 5 年生存率并没有多大提高,仍然徘徊在 30%~40%。究其原因,除了早期诊断困难外,治疗后复发是一个重要因素。即使已达

到临床治愈的患者在停止治疗后仍有 70%将在近期或远期出现复发转移^[1-3]。本文旨在通过对 36 例铂耐药复发上皮性卵巢癌患者二线化疗以后采用阿帕替尼维持治疗,以观察其临床疗效及安全性,在临床上对铂耐药复发上皮性卵巢癌的科学合理用药及治疗策略提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取重庆大学附属肿瘤医院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 36 例铂耐药复发上皮性卵巢癌患者,年龄 35~70 岁,平均年龄 54.2 岁。纳入标准:①接受非铂类二线以上药物化疗至少 4 疗程,并已获得临床部分缓解或稳定,经组织病理学证实或影像学提供证据为复发上皮性卵巢癌患者;②距前次化疗停止时间间隔小于 6 个月;③病灶是 CT、MRI 等影像学检查能够客观测量的实体性肿瘤;④预计生存期大于 3 个月;⑤患者生活质量 ECOG 体力评分均在 0~1 分;⑥无肿瘤相关出血病史;⑦无严重肝肾功能不全及严重心肺疾病。

1.2 方法

所有入组患者化疗结束后给予口服阿帕替尼维持治疗,初始剂量均为 500 mg,qd,直至疾病进展或毒副作用不能耐受。治疗期间对患者每天进行血压监测,每 2~4 周进行血常规、肝肾功能检测等,所有患者用药前均签署知情同意书。

1.3 评价标准

1.3.1 评价阿帕替尼的安全性及耐受性 按照美国国家癌症研究院(National Cancer Institute,NCI)的常见毒性标准 3.0 版对阿帕替尼的不良反应进行分级。在接受阿帕替尼治疗后的每个周期,患者均接受其毒副作用评价。用监测血压和心电图检查来判断心血管毒性,用血常规检查来判断血液学毒性,用肝功能检查来判断肝脏毒性,用尿常规和肾功能检查来评判泌尿系统的毒性。毒性分为 0~4 级。

1.3.2 阿帕替尼维持治疗的短期疗效评价 在口服阿帕替尼治疗后每周进行主观症状评价,每 1~2 个月行 CT 或 MRI 检查,采用 RECIST1.0 版和 CA125、HE4 两个指标结合的综合法判断,分为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)。客观缓解率(objective response rate,ORR)=CR(%) + PR(%),疾病控制率(disease control rate,DCR)=CR(%) + PR(%) + SD(%)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析。近期疗效和不良反应评价采用卡方检验和 Fisher's 精确检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 临床观察结果

2.1 患者基线信息

入组患者 36 例,年龄 35~70 岁,平均年龄 54.2 岁;

ECOG 评分 0 分 19 人(52.8%),1 分 17 人(47.2%);FIGO 分期 I 期 5 人(13%),II 期 3 人(8.8%),III 期 23 人(65.2%),IV 期 5 人(13%);使用前序化疗方案,二线方案者 11 人(30.4%),使用二线以上化疗方案者 25 人(69.6%);化疗效果达 PR 者 17 人(47.8%),SD 者 19 人(52.2%)。

2.2 疗效

36 例患者中,疗效为 PR 者 19 人(52.2%);SD 者 6 人(17.4%);PD 者 11 人(30.4%);ORR 为 52.2%;DCR 为 69.4%。

2.3 临床疗效评价

在 19 例获得部分缓解的患者中,中位缓解持续时间为 8.1(2.5~23.1)个月,其中 12 例患者(63.2%)的缓解持续时间 ≥ 6 个月,6 例获得疾病稳定评价的患者中,中位稳定持续时间为 5.85(3.2~9.3)个月,其中 3 例患者(50%)的疾病稳定状态持续时间 ≥ 6 个月。

36 例患者初始服药剂量均为 500 mg,qd,其中 22 例患者因毒副作用不能忍受减量至每天 250 mg;4 例患者减量至每天 375 mg;6 例患者为阿帕替尼联合依托泊苷 100 mg,qd $\times$ 14 d,每 4 周为 1 疗程,其中 5 例阿帕替尼减量为每天 250 mg,1 例未减量。

2.4 生活质量评定量表

本研究对所有入组患者每月进行一次生活质量问卷调查 EORTC(QLQ-C30),该量表共 30 个条目,分为 15 个领域,包括 5 个功能领域(躯体、角色、认知、情绪和社会功能)、3 个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1 个总体健康状况生命质量领域和 6 个单一条目。功能领域和总体健康状况领域得分越高说明功能状况和生命质量越好,症状领域得分越高表明症状或问题越多(生命质量越差)。通过该量表评分情况能更客观地反映患者生活质量和能力,对患者调整药物剂量提供了客观依据。

2.5 安全性评价

本研究观察到不良事件发生率为 88.9%,其中 3/4 级不良事件发生率为 61.1%,致药物减量;主要不良事件为手足皮肤反应、高血压、胃肠道反应、蛋白尿及白细胞减少(表 1)。

表 1 主要不良事件汇总(n,%)

不良事件	1/2级	3/4级	共计
手足皮肤反应	9(25.0)	5(13.9)	14(38.9)
高血压	4(11.1)	2(5.6)	6(16.7)
恶心、呕吐	14(38.9)	8(22.2)	22(61.1)
蛋白尿	10(27.8)	6(16.7)	16(44.4)
转氨酶升高	6(16.7)		6(16.7)
腹泻	2(5.6)		2(5.6)
白细胞减少	13(36.1)	1(2.8)	14(38.9)
血小板减少	8(22.2)		8(22.2)
乏力	6(16.7)		6(16.7)
头晕、头痛	2(5.6)		2(5.6)

3 讨论

对于复发上皮性卵巢癌的治疗,目前虽有多种非铂类化疗药物出现,但总的有效率不高,总有效率仅 10%~20%,疗效有限且维持时间短,尤其是对复发耐药和难治性卵巢癌的疗效更低。因此,寻求新的、有效的药物已成为妇科肿瘤界的研究热点。阿帕替尼是一种选择性抑制 VEGFR-2 的酪氨酸激酶抑制剂,是全球首个经国家食品和药物管理局批准上市的晚期胃癌口服抗血管生成药物,对 VEGFR-2 具有高度选择性,竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点,能够阻断下游信号转导,从而抑制肿瘤组织新血管生成^[4-5]。

目前较多的临床研究支持抗血管生成药物治疗晚期实体肿瘤能够得到临床获益。其中阿帕替尼单药或联合其他化疗药物用于其他恶性实体瘤,如肺癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤的治疗已有很多研究报道,均显示阿帕替尼具有良好的抗肿瘤疗效,不良反应耐受性较好,为恶性肿瘤的治疗提供了新的选择。国家癌症中心的徐建平教授在 *Journal of Clinical Oncology* 上发表的研究结果显示,阿帕替尼 (500 mg/d) 治疗一线/二线治疗失败的进展期 NSCLC,中位 PFS 为 5.17 个月,ORR 为 8.0%,DCR 为 68.0%^[6]。复旦大学肿瘤医院胡夕春教授在 *BMC Cancer* 上报导了阿帕替尼单药用于多线治疗失败的非三阴转移性乳腺癌的多中心、单臂、开放的临床研究治疗结果。在 38 例患者的中位无进展生存期为 4.0 个月,中位 OS 为 10.3 个月,ORR 患者占比 16.7%,DCR 占比 66.7%,常见不良反应主要为高血压、手足综合征、蛋白尿,经过降低剂量或者停药,并对症治疗均能缓解^[7]。这证明阿帕替尼对多重早期治疗后的转移性非三阴乳腺癌疗效得到肯定且毒性可耐受,能够延长患者的无疾病生存期。湘雅医学院唐洁发表在 *Gynecologic Oncology* 的报道显示,阿帕替尼末线治疗多线治疗失败的卵巢上皮癌中位 PFS 为 5.1 个月,中位 OS 为 14.5 个月,DCR 为 68.9%,作为晚期卵巢癌维持治疗药物效果明显^[8]。研究显示,阿帕替尼对铂耐药复发卵巢癌患者多线化疗后的维持治疗,可以延长患者无铂间期,因时间仓促,尚未进行远期疗效及总生存期统计。目前入组患者已死亡 7 人,其余 29 人仍在治疗、随访期。

本研究中阿帕替尼相关的不良反应主要为胃肠道反应、蛋白尿、白细胞减少、手足综合征、血小板减少、高血压、乏力、转氨酶升高、头晕、头痛等。本研究显示,无论单药阿帕替尼或联合依托泊苷治疗,阿帕替尼每天 250 mg 患者可以很好耐受。另外,对本研究 36 例患者进行基因检测,仅 4 例患者 BRCA1/2(+),其中 2 例达 PR,2 例达 PD;另有 2 例患者 VEGF(+),其中 1 例达 PR,1 例达 PD。因例数较少,尚无法统计阿帕替尼疗效与 BRCA、VEGF 基因突变是否相关。

4 结论

阿帕替尼对铂耐药复发卵巢癌患者多线化疗后的维持治疗是安全、有效的。作为口服制剂,阿帕替尼可为铂耐药复发卵巢癌患者延长无铂间期及生存时间,提高生存质量,成为治疗的新选择。

参考文献

- [1] Rauh-Hain JA, Krivak TC, Del Carmen MG, et al. Ovarian cancer screening and early detection in the general population[J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2011,4(1):15-21.
- [2] Hu X,Zhang J, Xu B, et al. Multicenter phase II study of apatinib,a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Int J Cancer*,2014,135(8):1961-1969.
- [3] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized,double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016(3):35-38.
- [4] Chu JS,Ge FJ,Zhang B,et al. Expression and prognostic value of VEGFR-2,PDGFR- β ,and c-Met in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2013,32(1):16.
- [5] Cataldo VD,Gibbons DL,Pérez-Soler R,et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. *Engl J Med*,2011,364(10):947-955.
- [6] Xu J,Liu X,Yang S,et al. Clinical response to apatinib monotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017,14(3):264.
- [7] Hu X,Cao J,Hu W,et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*,2014,14(1):820.
- [8] Miao M,Deng G,Luo S,et al. A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2018,148(2):286-290.

(责任编辑:唐秋姗)