

甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌疗效及安全性观察

廖景升, 刘琦, 黎焕君, 贾筠

(东莞市人民医院肿瘤内科一区, 广东 东莞 523000)

【摘要】 目的 观察甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌的疗效及安全性。方法 选择我院肿瘤科 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的原发性肝癌患者 60 例作为研究对象, 按随机数表法分为观察组和对照组, 每组 30 例。观察组患者口服甲磺酸阿帕替尼治疗, 对照组应用安慰剂及最佳支持治疗, 比较两组患者的临床缓解率、生存期及不良反应发生率。结果 观察组患者的临床缓解率为 60.0%, 高于对照组患者的 33.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者的生存期为 (7.2±1.6) 个月, 长于对照组的 (4.4±1.3) 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者的不良反应总发生率为 86.7%, 其中 3、4 级不良反应总发生率为 30.0%, 对照组患者的不良反应总发生率为 70.0%, 其中 3、4 级不良反应总发生率为 20.0%, 观察组患者的不良反应发生率略高于对照组, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 晚期原发性肝癌患者应用甲磺酸阿帕替尼有利于强化临床疗效, 可延长患者生存期, 且安全性高, 值得临床推广应用。

【关键词】 原发性肝癌; 晚期; 甲磺酸阿帕替尼; 疗效; 不良反应

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)05-0714-03

Effects and safety of Apatinib mesylate in the treatment of advanced primary liver cancer. LIAO Jing-sheng, LIU Qi, LI Huan-jun, JIA Yun. First Department of Internal Medicine-Oncology, the People's Hospital of Dongguan City, Dongguan 523000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the effects and safety of Apatinib mesylate in the treatment of advanced primary liver cancer. **Methods** Sixty patients with advanced primary liver cancer treated in the Department of Oncology in our hospital between January 2014 and December 2015 were selected as the study subjects. By random number table method, the subjects were divided into the observation group and control group, with 30 cases in each group. Patients in the observation group were treated with oral administration of Apatinib mesylate, while patients in the control group were treated with placebo and the best supportive therapy. The clinical remission rate, survival time and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical remission rate in observation group was significantly higher than that in control group (60.0% vs 33.3%, $P < 0.05$). The survival time of observation group was significantly longer than that of control group, (7.2±1.6) months vs (4.4±1.3) months, $P < 0.05$. The total incidence rates of adverse reactions and grade 3 and 4 adverse reactions in the observation group (86.7%, 30.0%) were higher than those in the control group (70.0%, 20.0%), but with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of Apatinib mesylate in patients with advanced primary liver cancer is conducive to enhancing the clinical efficacy and prolonging the survival time of patients, with high safety. It is worthy of clinical promotion and application.

【Key words】 Liver cancer; Advanced; Apatinib mesylate; Efficacy; Adverse reaction

通讯作者: 廖景升。E-mail: 70097791@qq.com

- chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2013, 58(1): 201.
- [4] Takkenberg RB, Jansen L, de Niet A, et al. Baseline hepatitis B surface antigen (HBsAg) as predictor of sustained HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon- α 2a and adefovir [J]. Antivir Ther, 2013, 18(7): 895-904.
- [5] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 134-144.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[S]. 中华临床感染病杂志, 2015, 28(6): 321-340.
- [7] Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2006, 44(3): 675-684.
- [8] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2001, 121(1): 101-109.
- [9] Zhang X, Zoulim F, Habersetzer F, et al. Analysis of hepatitis B virus genotypes and precore region variability during interferon treatment of Hbe antigen negative chronic hepatitis B [J]. J Med Virol, 1996, 48(1): 8-16.
- [10] Lopez-Alcorocho JM, Bartolome J, Cotonat T, et al. Efficacy of prolonged interferon-alfa treatment in chronic hepatitis B patients with HBeAb: comparison between 6 and 12 months of therapy [J]. J Viral Hepat, 1997, 1: 27-32.
- [11] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a [J]. Gastroenterology. 2009, 136(7): 2169-2179.
- [12] Chen X, Cao Z, Liu Y, et al. Potent hepatitis B surface antigen response to treatment of hepatitis-B-e-antigen-positive chronic hepatitis B with α -interferon plus a nucleos(t)ide analog [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 481-486.
- [13] Tatulli I, Francavilla R, Rizzo G, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2001, 35(6): 805-810.

(收稿日期: 2016-08-08)

原发性肝癌为常见恶性肿瘤之一,我国肝癌患者占全球总人数的55%左右,死亡率居全球第二^[1]。原发性肝癌发病隐匿,恶性程度高,患者确诊时往往已处于中晚期,预后极差。大量研究显示,原发性肝癌属典型富血管肿瘤,对传统细胞毒类化疗药物敏感性不高,治疗过程中抗肿瘤血管生成非常关键^[2-3]。阿帕替尼为新型口服小分子抗血管生成制剂,可通过抑制血管内皮细胞生长因子受体-2而抑制肿瘤生长^[4]。目前,阿帕替尼已被证实具有良好抗血管生成作用,但有关其用于Ⅲ期原发性肝癌的报道还相对较少。本文旨在观察甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌的疗效及安全性,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院肿瘤科2014年1月至2015年12月收治的原发性肝癌患者60例作为研究对象,按随机数表法分为观察组和对照组,每组30例。观察组患者中男性18例,女性12例;年龄39~68岁,平均(58.5±7.2)岁;肿瘤直径3~9 cm,平均(6.1±1.1) cm;甲胎蛋白(AFP)水平为15~36 μg/L,平均(24.2±5.0) μg/L。对照组患者中男性17例,女性13例;年龄42~66岁,平均(58.2±6.6)岁;肿瘤直径3~10 cm,平均(6.3±1.3) cm;甲胎蛋白(AFP)水平为12~38 μg/L,平均(24.0±4.7) μg/L。两组患者的性别、年龄、肿瘤直径、AFP水平等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:①经腹部B超、CT、DSA造影确诊肝内占位;②Karnofsky评分>70分;③年龄18~70岁;④临床分期为Ⅲ期;⑤患者对研究知情且签署知情同意书。(2)排除标准:①合并急性心梗、窦性心动过缓、Ⅱ°及以上房室阻滞等严重心脏病者;②合并主要脏器功能障碍者;③合并化脓性或慢性感染性伤口迁延不愈者;④有精神病史者;⑤入组前1个月内接受过放疗、化疗、生物治疗者;⑥存在化疗禁忌证者;⑦孕妇或哺乳期女性。

1.3 治疗方法 观察组患者口服甲磺酸阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批准文号:国药准字H20140105,规格:0.425 g×7片)治疗:850 mg/次、1次/d,以温开水送服。出现3级以上毒副作用时予以停药(不超过2周)及对症处理,待好转之后继续减量予425 mg/次,服用至疾病进展或出现不可耐受的毒副作用。对照组患者则予安慰剂及最佳支持治疗。

1.4 观察指标 ①临床疗效:参照《实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南1.1版》^[5]中疗效标准:肿瘤消失且持续4周以上,为完全缓解(CR);肿瘤体积缩小50%以上且持续4周以上,为部分缓解(PR);肿瘤缩小不到50%,为稳定(SD);肿瘤增大25%以上,为恶化(PD)。临床缓解率=(CR+PR)/总例数×100%。②生存

期(OS):对两组患者进行随访,终点为死亡或随访末期。③统计不良反应发生率。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效 观察组患者的临床缓解率为60.0%,明显高于对照组33.3%,差异有统计学意义($\chi^2=4.256, P=0.038$),见表1。

表1 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	临床缓解率(%)
观察组	30	5	13	12	0	60.0
对照组	30	3	7	18	2	33.3

2.2 两组患者的生存期比较 两组各有2例患者脱落,观察组患者的平均生存期为(7.2±1.6)个月,对照组平均为(4.4±1.3)个月,观察组生存期更长,差异有统计学意义($t=7.187, P<0.05$)。

2.3 两组患者的不良反应比较 观察组患者共有26例出现不良反应,其中蛋白尿11例、高血压9例、手足综合征7例、白细胞减少7例、出血6例、粒细胞减少5例、乏力4例、血小板减少4例、腹泻2例。对照组共有21例出现不良反应,其中出血7例、蛋白尿5例、高血压2例、手足综合征2例、白细胞减少3例、粒细胞减少3例、乏力2例、血小板减少2例、腹泻1例。观察组和对照组患者的不良反应总发生率分别为86.7%和70.0%,差异无统计学意义($\chi^2=2.455, P>0.05$)。其中观察组中9例不良反应为3、4级(30.0%),对照组有6例(20.0%),差异无统计学意义($\chi^2=0.800, P>0.05$)。

3 讨论

大量研究发现,肿瘤的进展与新生血管生成有直接关系,一方面新生血管生成可为肿瘤提供养份;另一方面,肿瘤通过新生血管发生转移^[6-7]。因此,肿瘤的临床治疗过程中,抗血管生成对于控制肿瘤增殖、延缓病情意义重大。有研究认为,肿瘤血管的生成是多步骤的动态过程,主要表现在肿瘤血管生成因子增多、抑制因子减少,致使动态平衡被破坏^[8];血管内皮的基底膜被降解,导致其屏障作用减弱或丧失;血管内皮细胞增殖速度加快并向肿瘤组织周围迁移。可见,肿瘤血管的生成过程复杂,粘附分子、蛋白水解酶、血管内皮生成因子、抗血管内皮生成因子等同时参与其中。

甲磺酸阿帕替尼片为我国自主研发的小分子抗血管生成靶向药物,目前多用于胃癌的临床治疗^[9-10]。有文献报道,甲磺酸阿帕替尼片的应用可有效延长经标准化化疗失败的晚期胃癌患者生存期^[11-12]。甲磺酸

阿帕替尼片可对血管内皮生长因子受体-2 进行抑制,使该受体与酪氨酸激酶 ATP 结合失败而致酪氨酸激酶无法被激活,通路的血管内皮生长因子生成减少,最终抑制肿瘤血管生成。本研究中,观察组观察组临床缓解率为 60.0%,高于对照组的 33.3%;生存期为 (8.6±1.6)个月,长于对照组的(6.4±1.3)个月,可见甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期原发性肝癌有利于提高临床疗效,考虑到与该药物有抗血管生成作用、可抑制肿瘤进展有关。

用药安全性也是临床关注重点。本研究中,观察组不良反应总发生率为 86.7%,略高于对照组的 70.0%,但差异无统计学意义($P>0.05$),提示甲磺酸阿帕替尼片与常规治疗的安全性无异。有研究指出,甲磺酸阿帕替尼片不良反应发生率低于安慰剂组^[13],本研究结果与其不符,可能与研究范围、对照治疗方案等差异有关,还有待进一步分析。观察组不良反应主要为高血压、蛋白尿、手足综合征,其中高血压主要为抗血管作用下血管退化致使外周阻力增大引起,多在用药 2 周左右出现。有研究表明,预防性降压治疗并无法有效避免高血压不良反应的出现,用药期间需戒烟戒酒、限盐并积极监测血压^[14-15]。蛋白尿与手足综合征多在用药 3 周后出现,蛋白尿一般无明显症状,用药患者需积极检测尿常规及肾功能,且 3 期肾功能不全患者需慎用该药。手足综合征的预防需做好皮肤护理,避免皮肤受到刺激与摩擦。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌可有效强化临床,延长患者生存期,且安全性高。

参考文献

[1] 王永刚, 吴金术, 蒋波, 等. 解剖性肝切除治疗肝硬化原发性肝癌的近期疗效分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2013, 10(4): 78-80, 88.

- [2] 来炳岩, 李芬. CT 与 B 超在原发性肝癌首诊中应用价值对比[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(4): 71-73.
- [3] 首志雄. 原发性肝癌的多学科治疗进展[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(5): 103-106.
- [4] 朱军, 营跃勇, 黄勇, 等. 影响原发性肝癌 TACE 疗效的客观预后因素分析[J]. 西部医学, 2011, 23(11): 2195-2197.
- [5] 刘秋华, 林榕波. 实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版[C]//第十二届全国临床肿瘤大会暨 2009 年 CSCO 学术年会论文集. 2009: 451-451.
- [6] Zhou B, Yuan T, Liu M, et al. Overexpression of the structural maintenance of chromosome 4 protein is associated with tumor de-differentiation, advanced stage and vascular invasion of primary liver cancer [J]. Oncol Rep, 2012, 28(4): 1263-1268.
- [7] 吴孟超. 原发性肝癌在中国的治疗和研究现状[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(2): 161-162.
- [8] 张宝南, 魏治鹏. 恩度联合肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌血管内皮生长因子表达的影响[J]. 海南医学, 2010, 21(19): 9-11.
- [9] 赵建宏, 徐婷, 马磊. 甲磺酸阿帕替尼的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(5): 449-452.
- [10] 李旭, 张翠翠, 谭红叶, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 91-93.
- [11] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.
- [12] Wimmer H, Gundacker NC, Griss J, et al. Introducing the CPL/MUW proteome database: interpretation of human liver and liver cancer proteome profiles by referring to isolated primary cells [J]. Electrophoresis, 2009, 30(12): 2076-2089.
- [13] Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, et al. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer [J]. J Hepatol, 2014, 60(2): 325-330.
- [14] 涂艳, 彭枫. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 545-548.
- [15] 李四新, 李尚富, 谭可. 高强度聚焦超声联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌[J]. 医学临床研究, 2010, 27(7): 1352-1353.

(收稿日期:2016-08-16)