

# 阿帕替尼单药或联合SOX方案及PD-1单抗治疗晚期胃癌的临床进展

刘晓萍<sup>1</sup>, 李瑜英<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月13日; 录用日期: 2024年3月20日; 发布日期: 2024年6月11日

## 摘要

我国胃癌负担极为沉重, 具有分期晚、肿瘤负荷大、异质性强及预后差等特点, 大多数患者确诊时已经处于晚期。晚期胃癌患者既往一线标准化疗带来的生存获益非常有限, 随着抗肿瘤靶向药物的发展, 抗血管靶向药物倍受关注。血管内皮生长因子受体抑制剂阿帕替尼, 可靶向胃癌组织的新生血管, 延缓其生长速度, 从而抑制晚期胃癌的进一步恶化。本文将对阿帕替尼单药或联合SOX方案及PD-1单抗治疗晚期胃癌的临床进展作一综述。

## 关键词

阿帕替尼, SOX方案, PD-1单抗, 晚期胃癌

# Clinical Progress of Apatinib Monotherapy or Combination with SOX Regimen and PD-1 Monoclonal Antibody in the Treatment of Advanced Gastric Cancer

Xiaoping Liu<sup>1</sup>, Yuying Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 13<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 20<sup>th</sup>, 2024; published: Jun. 11<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 刘晓萍, 李瑜英. 阿帕替尼单药或联合SOX方案及PD-1单抗治疗晚期胃癌的临床进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 280-284. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32041

## Abstract

The burden of gastric cancer in China is extremely heavy, with the characteristics of late staging, large tumor burden, strong heterogeneity and poor prognosis, and most patients are already at an advanced stage when they are diagnosed. The survival benefit of the previous first-line standard chemotherapy in patients with advanced gastric cancer is very limited, and with the development of anti-tumor targeted drugs, anti-vascular targeted drugs have attracted much attention. Apatinib, a vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, can target the new blood vessels of gastric cancer tissues, delay their growth rate, and thus inhibit the further progression of advanced gastric cancer. This article reviews the clinical progress of apatinib monotherapy or combination with SOX regimen and PD-1 monoclonal antibody in the treatment of advanced gastric cancer.

## Keywords

Apatinib, SOX Regimen, PD-1 Monoclonal Antibody, Advanced Gastric Cancer

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

中国的胃癌负担尤其沉重, 2022 年胃癌新发病例约为 50.9 万, 死亡人数约为 40 万, 居全球首位[1]。我国胃癌具有发病率、死亡率、初诊晚期及转移比例较高的诊疗特点, 5 年生存率仅有 35.1%, IV 期胃癌 5 年生存率不足 10%。肿瘤的发生发展需要血液供应, 以满足其生长需要。抗血管靶向治疗为晚期胃癌治疗提供了新的思路[2]。靶向抗血管生成药物阿帕替尼自 2014 年开始已用于三线及以上的晚期或转移性胃癌, 或食管胃结合部腺癌的治疗(无论 HER2 表达情况), 临床使用经验丰富、疗效确切且安全性良好。本文对阿帕替尼单药或联合 SOX 方案及 PD-1 单抗治疗晚期胃癌的临床进展综述如下。

## 2. 阿帕替尼的作用机制

VEGF 是一种促血管内皮细胞生长因子, 具有高度特异性, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用[3]。目前所知, 血管内皮生长因子(VEGF)作为肿瘤血管生成的关键性细胞因子, 在许多肿瘤中有着相对可靠的高表达。VEGF 和 VEGFR 介导的信号通路构成了肿瘤血管生成的关键环节。当 VEGF 与 VEGFR 成功结合时, 它们能激发细胞的持续分化及扩增, 并提高血管通透性。因此, 阻断 VEGF-VEGFR 介导的信号通路, 能有效遏制肿瘤组织血管生成, 从而起到控制肿瘤发展的效果[4]。阿帕替尼通过诱导细胞凋亡与自噬调控细胞周期, 从而有效阻断胃癌细胞的繁殖, 并降低其侵袭和迁移能力[5]。阿帕替尼是一种新型的特异性强、效果显著的口服小分子血管内皮生长因子受体-2 抑制剂, 能够竞争性结合血管内皮生长因子受体-2 的 ATP 结合位点, 高度特异性地抑制其活性, 阻断其结合后的信号传导, 从而高效减缓胃癌的血管生成及远处转移。其独特的设计使其选择性更高, 达到了更低的脱靶毒性、更高的耐受性及对靶点更加稳定的覆盖。

### 3. 临床进展

#### 3.1. 阿帕替尼单药

阿帕替尼具有显著的抗血管生成作用,从而抑制肿瘤生长,既往研究已证实阿帕替尼可有效延长晚期胃癌患者的 OS 和无进展生存期(PFS)。一针对转移性胃癌的研究发现,试验组采用口服阿帕替尼治疗,而对照组则口服替吉奥。结果显示,试验组及对照组的反应率相差较大。在不良反应方面,试验组较对照组发生率大幅下降。试验组无进展生存期(PFS)为 $(1.23 \pm 0.23)$ 年,对照组 PFS 为 $(0.74 \pm 0.12)$ 年;试验组 3 年总生存率达 44.87%,对照组 3 年总生存率为 19.61%。相比之下,实验组的 PFS 和三年总生存率显著优于对照组( $P < 0.001$ ) [6]。Li 等[7]在一项 III 期随机对照研究中纳入 267 例晚期胃癌患者,其中阿帕替尼单药组有明显疗效获益,中位 OS 为 6.5 个月,中位 PFS 为 2.6 个月,且安全性处于可接受范围。在由李进教授和秦叔逵教授主导的随机对照 III 期试验中,在常规治疗无效的晚期胃癌病例中,将患者以 2:1 的比例随机分组,分别采用阿帕替尼(850 mg/天)或安慰剂对三线及以上的治疗进行试验。实验报告显示,阿帕替尼能使晚期胃癌患者的中位总生存期延长 1.8 个月。符合方案集患者的中位 OS 延长 2.6 个月,并在全分析方案集和符合方案集中均获得 1 个月左右的中位 PFS 延长。同时阿帕替尼显示出良好安全性,各 3~4 级不良事件(AE)的发生率均不足 10%。因此,阿帕替尼成为第一个在中国获批的胃癌三线标准治疗药物。

#### 3.2. 阿帕替尼联合 SOX 方案

SOX 方案,作为临床常用的化疗手段,主要由替吉奥及奥沙利铂两种药物构成。替吉奥包含替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾。替加氟在体内代谢转化为氟尿嘧啶,进一步生成氟尿嘧啶脱氧核苷酸,此过程中能加入 RNA,最后抑制 DNA 的合成,阻止癌细胞增殖。吉美嘧啶能抑制二氢嘧啶脱氢酶的生成,从而提高氟尿嘧啶在肿瘤细胞中的浓度。奥替拉西钾则可降低氟尿嘧啶在消化道的毒性代谢物,减轻不良反应,增强患者的化疗耐受性。然而单一 SOX 方案的总体效果并不理想,因此临床上更倾向于联合治疗 [8]。2016 年瑞金医院研究将阿帕替尼与 SOX 方案作为新辅助化疗策略,应用于局部进展期胃癌的治疗。结果显示,30 名患者中有 24 人完成 3 周期治疗,客观缓解率为 75%,疾病控制率达到 95.8%。其中,23 人实施了根治性手术,术后病理检测显示,平均肿瘤消退率高达 85%,此治疗方案展现出阿帕替尼联合 SOX 方案在胃癌治疗中的可行性 [9]。郑州大学第一附属医院关于阿帕替尼与 SOX 方案联用对老年晚期胃癌治疗的研究结果显示,研究组的客观缓解率及疾病控制率均优于对照组 [10]。采用阿帕替尼和 SOX 组合疗法能通过多种作用机制改善晚期胃癌的治疗效果,增强对癌细胞的清除作用。

#### 3.3. 阿帕替尼联合 PD-1 单抗

PD-1 是一种重要的免疫抑制分子,能通过在恶性肿瘤中过表达,影响肿瘤微环境和肿瘤特异性 T 细胞免疫反应,帮助肿瘤细胞发生免疫逃逸 [11]。PD-1 单抗是一种表达于活化 T 淋巴细胞表面的受体,可调节 T 淋巴细胞的增殖和活化能力。程序性死亡受体-1 (PD-1)抑制剂为一类免疫检查点抑制剂,其能特异性地与免疫细胞上的 PD-1 受体结合,阻止 PD-1 受体与肿瘤细胞表面的程序性死亡蛋白配体(PDL-1)特异性结合,从而减轻抑制性 T 细胞凋亡,提高 T 细胞对肿瘤细胞的识别和清除功效,进而抑制肿瘤的免疫逃逸 [12]。PD-1 单抗与抗血管生成药物联用展现出更为显著的抗癌效果,与免疫检查点的激活、T 淋巴细胞对肿瘤细胞攻击的恢复以及免疫抑制的减轻密切相关 [13]。在晚期胃癌治疗中,阿帕替尼和 PD-1 单抗联用能够发挥互补作用,阿帕替尼能降低组织缺氧,抑制胃癌新生血管生成及引导扭曲血管正常化,以此来优化胃癌微环境,增强 T 细胞浸润,降低 PD-1 表达并延缓肿瘤增长,进而削减胃癌细胞

的远处侵袭转移能力, 发挥靶向免疫协同抗肿瘤作用, 促进胃癌细胞凋亡。

### 3.4. 阿帕替尼联合 SOX 方案及 PD-1 单抗

从阿帕替尼单药到“阿帕替尼 + 免疫 ± 化疗”治疗模式, 晚期胃癌治疗的临床探索不断给患者带来新的希望。前期大量基础研究已证实, 抗血管生成及免疫治疗具有良好的协同增效作用, 调节肿瘤微环境, 进一步增加对肿瘤的杀伤。有研究发现, 卡瑞利珠单抗(PD-1 单抗)联合化疗(SOX 方案)先后序贯卡瑞利珠单抗结合阿帕替尼, 作为一线治疗晚期 GC/GEJC 的 2 期临床研究。在 46 例可评估患者中, ORR 和 DCR 分别达到 58.7%和 78.3%, 显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性, 且安全性可控[14]。此发现为阿帕替尼和 PD-1 单抗联合化疗在晚期胃癌中的联合应用提供了理论基础。在近期落幕的欧洲肿瘤内科学会(ESMO) 2023 年会上, 全球首个探究胃癌围术期靶向 + 免疫 + 化疗疗效的 III 期临床研究 DRAGON-IV/AHEAD-G208 强势亮相, 表明可手术患者应用阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 + SOX 方案可进一步提升根治度, 为患者长期生存获益提供保障。阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗加化疗模式疗效明确, 安全性好, 患者依从性高, 可作为一线治疗晚期胃癌患者的新选择。在 SOX 化疗基础上联合靶向免疫治疗, 能够进一步提高肿瘤退缩程度, 从而获得根治手术机会, 最终改善患者的长期生存。

### 4. 阿帕替尼致相关不良反应

研究揭示, 阿帕替尼的相关不良反应与其疗效的增强可能存在一定的关系[15]。相关的临床不良反应可通过减少剂量及对症处理得以有效控制, 不良反应大多为中度。秦叔逵报道[16]在阿帕替尼作为晚期胃癌的独立治疗手段的临床试验中, 统计出高血压的发生率是 36.32%, 其中 3 级高血压占比为 5.38%, 未观察到 4 级高血压现象。阿帕替尼的常见副作用之一为高血压, 于服药约 2 周后起始显现为原发或继发性高血压增高, 同时伴或不伴头昏、头痛等不适, 直至用药期间始终存在[17]。高血压和肾功能不全患者易发蛋白尿, 鉴于蛋白尿在 3 周内出现, 建议定期进行尿常规检查。如出现 3 级蛋白尿需停止用药; 原则上, 低于 3 级的蛋白尿, 可通过口服金水宝胶囊及雷公藤多苷片来对症处理[18]。口服阿帕替尼时出现的最常见的皮肤不良反应称为手足皮肤反应, 主要表现为肢体麻痹、热痛、皮肤肿胀、红斑、脱屑、水泡、开裂等。严重者会出现局部皮肤红肿、脱落或形成溃疡, 疼痛剧烈, 对工作和生活造成严重影响[19]。此时可通过涂抹保湿乳霜、温水浸泡、防晒、禁食辛辣刺激食物等改善症状。在阿帕替尼 III 期临床试验中, 每日口服 850 mg 阿帕替尼可以引起转氨酶、碱性磷酸酶、c-谷氨酰转移酶及乳酸脱氢酶等肝功能指标异常[20]。故患者口服阿帕替尼后, 需监测其肝功能, 发现异常需及时停药或保肝治疗。其他诸如白细胞下降、血小板下降、贫血、恶心、呕吐、乏力等不良反应, 用药时积极给予对症处理, 患者一般情况下可耐受。

### 5. 小结

抗血管靶向治疗药阿帕替尼是一种有前途的治疗晚期胃癌的药物, 其单药靶向治疗已获批胃癌三线标准治疗药物, 与化疗及免疫治疗联用, 可协同增效杀灭胃癌细胞, 具有巨大的应用潜力, 希望阿帕替尼单药或联合 SOX 方案及 PD-1 单抗的治疗方案能为晚期胃癌患者带来更多获益。

### 参考文献

- [1] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中国医师协会外科医师分会消化外科医师委员会, 中国人群健康风险管理协作组-胃癌专业组. 中国人群胃癌风险管理公众指南(2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(36): 2837-2849.
- [2] Macedo, F., Kátia, L., Longatto-Filho, A., et al. (2017) Gastric Cancer and Angiogenesis: Is VEGF a Useful Biomarker to Assess Progression and Remission? *Journal of Gastric Cancer*, 17, 1-10. <https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e1>

- [3] 杜京涛, 许新华. 血管内皮生长因子在肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(2): 162-165.  
<https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2009.02.023>
- [4] 陈淑慧, 阳帆帆, 何君, 等. 胃癌靶向治疗研究最新进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(8): 950-955.
- [5] Liu, X., Zheng, Q., Yu, Q., *et al.* (2020) Apatinib Regulates the Growth of Gastric Cancer Cells by Modulating Apoptosis and Autophagy. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **394**, 1009-1018.
- [6] Chen, R., Chen, Q.T. and Dong, Y.H. (2019) Clinical Efficacy of Apatinib in Treating Metastatic Gastric Cancer and Its Effect on IL17. *Oncology Letters*, **17**, 5447-5452. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10270>
- [7] Li, J., Qin, S., Xu, J., *et al.* (2016) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 1448-1454. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5995>
- [8] 张鹏. 阿帕替尼联合 SOX 方案对晚期胃癌患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 及血常规指标的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(1): 31-33+37. <https://doi.org/10.16096/j.cnki.nmgxyzz.2023.55.01.009>
- [9] Zheng, Y., Yang, X., Shi, H., *et al.* (2018) A Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy Using Apatinib plus SOX Regimen in Locally Advanced Gastric Cancer: Updated Results. *Annals of Oncology*, **29**, 226-227.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.057>
- [10] 王璐, 鲁培, 王朝杰, 等. 阿帕替尼联合 SOX 方案治疗老年晚期胃癌的临床观察[J]. 河南医学研究, 2018, 27(23): 4245-4247.
- [11] Xu, J.M., Zhang, Y., Jia, R., *et al.* (2019) Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 Combined with Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma, Gastric, or Esophagogastric Junction Cancer: An Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study. *Clinical Cancer Research*, **25**, 515-523. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2484>
- [12] 李元元, 刘海鹏, 沈亦敏, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂联合化疗在晚期胃癌中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2023, 36(9): 1342-1347. <https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2023.09.013>
- [13] Kawazoe, A., *et al.* (2020) Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Advanced Gastric Cancer in the First-Line or Second-Line Setting (EPOC1706): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 1057-1065.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30271-0)
- [14] Wang, K.X., Cui, T.Y., Yang, X.D., Wang, G.Q., Jiang, Q.S., Sun, H., *et al.* (2021) Study on Efficacy and Safety of Low-Dose Apatinib Combined with Camrelizumab and SOX Regimen as First-Line Treatment of Locally Advanced and Unresectable Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: A Protocol for an Open-Label, Dose Escalation and Extension Phase Ib Clinical Trial. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 4859-4865. <https://doi.org/10.2147/OTT.S316288>
- [15] Lee, H.J., Moon, J.Y. and Baek, S.W. (2016) Is Treatment-Emergent Toxicity a Biomarker of Efficacy of Apatinib in Gastric Cancer? *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3823-3823. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.8663>
- [16] 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.
- [17] 唐琳, 刘波. 阿帕替尼单药或联合其他方式治疗晚期胃癌的临床研究进展[J]. 社区医学杂志, 2022, 20(10): 586-590. <https://doi.org/10.19790/j.cnki.JCM.2022.10.13>
- [18] 李丽丽, 孟宪萍, 王贵娣, 等. 应用甲磺酸阿帕替尼治疗转移性胃癌患者不良反应的护理[J]. 解放军护理杂志, 2016, 33(23): 64-66.
- [19] Ren, Z., Zhu, K., Kang, H., *et al.* (2015) Randomized Controlled Trial of the Prophylactic Effect of Urea-Based Cream on Sorafenib-Associated Hand-Foot Skin Reactions in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 894-900. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.9651>
- [20] Zhang, M., Deng, W., Cao, X., *et al.* (2017) Concurrent Apatinib and Local Radiation Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **96**, e6241.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006241>