

帕博利珠单抗联合阿帕替尼对晚期胃癌化疗患者疾病缓解率及生存情况的影响[△]

林 锋^{1*}, 黎 爱², 何丽云², 黄建鹏¹ (1. 海南西部中心医院药学部, 海南 儋州 571700; 2. 儋州市第三人民医院药剂科, 海南 儋州 571799)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)12-1454-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.009



摘要 目的: 观察帕博利珠单抗联合阿帕替尼对晚期胃癌化疗患者疾病缓解率及生存情况的影响, 探讨晚期胃癌治疗方案的选择。方法: 回顾性分析 2018 年 8 月至 2021 年 1 月海南西部中心医院收治的 107 例晚期胃癌患者病例资料, 根据不同治疗方案将患者分为观察组 52 例 (帕博利珠单抗+阿帕替尼+化疗) 和对照组 55 例 (单纯化疗+阿帕替尼)。统计两组患者治疗 3 个周期时的客观缓解率 (ORR), 以 2023 年 1 月 31 日为随访终点, 统计两组患者的总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS), 统计治疗期间的不良反应。结果: 观察组患者的 ORR 为 59.62% (31/52), 高于对照组的 36.36% (20/55), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的疾病控制率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者的 OS、PFS 均长于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者消化道反应发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者其他不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 帕博利珠单抗联合阿帕替尼作为三线治疗方案能够提高晚期胃癌化疗患者的疾病缓解率, 延长患者生存时间, 长期应用会对患者消化功能造成一定影响, 但并未增加其他不良反应的发生。

关键词 晚期胃癌; 帕博利珠单抗; 阿帕替尼; 疾病缓解率; 生存时间

Effects of pabolistumab Combined with Apatinib on Remission Rate and Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer Undergoing Chemotherapy[△]

LIN Feng¹, LI Ai², HE Liyun², HUANG Jianpeng¹ (1. Dept. of Pharmacy, Hainan West Central Hospital, Hainan Danzhou 571700, China; 2. Dept. of Pharmacy, Danzhou Third People's Hospital, Hainan Danzhou 571799, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of pabolistumab combined with apatinib on remission rate and survival in patients with advanced gastric cancer undergoing chemotherapy, and to probe into the selection of treatment for advanced gastric cancer. **METHODS:** Clinical data of 107 patients with advanced gastric cancer admitted into Hainan West Central Hospital from Aug. 2018 to Jan. 2021 were retrospectively analyzed. All patients were divided into 52 cases in the observation group (pabolistumab + apatinib + chemotherapy) and 55 cases in the control group (chemotherapy alone + apatinib) according to different treatment regimens. The objective response rate (ORR) of two groups at 3 cycles of treatment was calculated. With Jan. 31st, 2023 as the follow-up end point, the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of two groups were calculated, and the adverse reactions of two groups during treatment was recorded. **RESULTS:** The ORR of observation group was 59.62% (31/52), higher than 36.36% (20/55) of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in disease control rate between two groups ($P > 0.05$). The OS and PFS in the observation group were longer than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The incidence of digestive tract reaction in the observation group was higher than that in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of other adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Pabolistumab combined with apatinib as the third line treatment regimens can improve the disease remission rate of patients with advanced gastric cancer undergoing chemotherapy, prolong the survival time of patients. Prolonged application may have some effect on patients' digestive function, yet

[△] 基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目 (No. 18A200148)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: aurora8890@sina.com

does not increase the occurrence of other adverse reactions.

KEYWORDS Advanced gastric cancer; Pabolistumab; Apatinib; Disease remission rate; Survival time

据调查,胃癌初诊时晚期患者的比例>20%,而合并远处转移患者的比例接近 12%,这些患者往往失去根治性手术机会,通常选择以化疗为主的综合治疗^[1]。即使目前多数化疗药已被用于晚期胃癌的一线和二线治疗,然而二线治疗失败后的挽救性方案仍缺少公认的标准,导致临床对治疗方案的选择欠缺指导,总体疗效不满意^[2]。阿帕替尼是 2014 年在国内被批准用于治疗晚期胃/胃食管结合部腺癌的一种靶向药物,目前被作为晚期胃癌三线首选方案^[3]。近年来,研究相继报道阿帕替尼在晚期胃癌二线挽救及一线治疗中辅助应用可对患者带来一定的生存获益优势^[4-5]。帕博利珠单抗是一种免疫治疗药物,已获得美国食品药品监督管理局批准用于治疗细胞程序性死亡受体配体 1(PD-L1)阳性肿瘤,对肿瘤缓解率及生存期均有一定的改善效果^[6]。帕博利珠单抗联合阿帕替尼已被批准用于晚期肾癌的一线治疗,但在晚期胃癌治疗中的相关研究较少。本研究对近年来接受帕博利珠单抗联合阿帕替尼治疗的晚期胃癌化疗患者的病例资料进行回顾性分

析,通过观察缓解率和生存期等相关结局指标,评价联合治疗在晚期胃癌中的应用价值,探讨晚期胃癌的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析 2018 年 8 月至 2021 年 1 月海南西部中心医院(以下简称“我院”)收治的 107 例晚期胃癌患者的病例资料,研究经过我院伦理委员会批准同意后实施(批准号:20210206),符合《赫尔辛基宣言》原则。纳入标准:胃癌符合《内科学》(第 9 版)^[7]中的诊断依据;年龄>60 岁;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分≤1 分^[8];卡诺夫斯凯计分(KPS)≥70 分^[9];有完整的病例随访资料。排除标准:治疗或随访期间全因死亡者;任何原因没有完成治疗者;合并其他系统原发性恶性肿瘤者;既往有自身免疫缺陷者;既往有程序性死亡受体 1(PD-1)、PD-L1 药物治疗史者。根据治疗方法将患者分为对照组 55 例、观察组 52 例。两组患者一般资料具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病理类型 (腺癌/其他)/例	ECGO 评分/ [$M(P_{25},P_{75})$,分]	KPS 评分/ ($\bar{x}\pm s$,分)	TNM 分期(ⅣA 期/ ⅣB 期)/例	既往治疗 (一线/二线)/例
观察组($n=52$)	42/10	71.42±5.14	44/8	1.00(0.00,1.00)	78.15±3.19	17/35	21/31
对照组($n=55$)	40/15	72.80±4.59	51/4	0.00(0.00,1.00)	77.31±3.47	12/43	17/38
$t/Z/\chi^2$	0.965	1.463	1.766	1.273	1.309	1.600	1.048
P	0.326	0.146	0.184	0.203	0.193	0.206	0.306

1.2 方法

两组患者均采用晚期胃癌的三线治疗,其中阿帕替尼是晚期胃癌的二线挽救药物,帕博利珠单抗是晚期胃癌的三线药物,FOLFOX 方案是晚期胃癌的二线或二线挽救方案。(1)对照组患者使用阿帕替尼+FOLFOX 方案化疗:注射用奥沙利铂(规格:50 mg)85~100 mg/m²,静脉滴注,第 1 日;注射用亚叶酸钙[规格:100 mg(以亚叶酸计)]200 mg/m²,静脉滴注,第 1、2 日;氟尿嘧啶注射液(规格:10 mL:0.25 g)400 mg/m²,静脉注射,第 1、2 日;连续静脉输注氟尿嘧啶注射液(规格同上)600 mg/m²,第 1、2 日。甲磺酸阿帕替尼片(规格:0.25 g)850 mg,餐后 30 min 服用。(2)观察组患者在对照组治疗方案的基础上使用帕博利珠单抗注射液(规格:4 mL:100 mg)2 mg/kg,静脉滴注,滴注时间>30 min,每 3 周给药 1 次。两组患者均以 28 d 为 1 个治疗周期,治疗 3 个周期时进行效果评价。

1.3 观察指标

(1)生存时间:随访时间截至 2023 年 1 月 31 日,以门诊复查或住院形式随访。总生存期(OS)为自入院治疗起至随访终点患者的生存时间。无进展生存期(PFS)为自评估为疾病缓解情况时至随访终点的生存时间。(2)不良反应:统计两组患者治疗期间的不良反应。

1.4 疗效评定标准

参照实体肿瘤疗效评价标准评估疗效:完全缓解(CR),全部靶病灶消失,病理淋巴结直径减少至≤10 mm;部分缓解(PR),靶病灶最大径之和较治疗前减少>30%,且维持 4 周;疾病稳定(SD),靶病灶最大径之和较治疗前减少≤30%,或增加>20%;疾病进展(PD),靶病灶最大径之和较治疗前增加>20%,或出现新病灶^[10]。客观缓解率(ORR)=(CR 病例数+PR 病例数)/总病例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR 病例数+PR 病例数+SD 病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

研究数据使用 SPSS 25.0 软件处理,计数资料使用率(%)表示,使用 χ^2 检验,期望值<5 的数据使用连续修正 χ^2 检验;使用 Shapiro-Wilk 检验计量资料,服从正态分布的数据使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验;偏态分布数据使用 [$M(P_{25},P_{75})$]表示,使用非参数 Mann-Whitney U 检验;使用 Kaplan-Meier 绘制晚期胃癌患者生存曲线;双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

观察组患者的 ORR 为 59.62%,高于对照组的 36.36%,差异有统计学意义($\chi^2=5.793,P=0.016$);两组患者的 DCR 比

较,差异无统计学意义($\chi^2=3.531,P=0.060$),见表2。

表 2 两组患者的临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%(例)	DCR/%(例)
观察组($n=52$)	0	31	9	12	59.62(31)	76.92(40)
对照组($n=55$)	0	20	13	22	36.36(20)	60.00(33)

2.2 两组患者的生存时间比较

观察组患者的 OS、PFS 均长于对照组,差异无统计学意义($P<0.05$),见表3、图1—2。

表 3 两组患者的生存时间比较[$M(P_{25},P_{75})$,月]

Tab 3 Comparison of survival time between two groups [$M(P_{25},P_{75})$,month]

组别	OS	PFS
观察组($n=52$)	15.50(13.00,24.00)	12.00(8.00,17.50)
对照组($n=55$)	12.00(10.00,17.00)	8.00(6.00,14.00)
Z	2.982	2.153
P	0.003	0.031

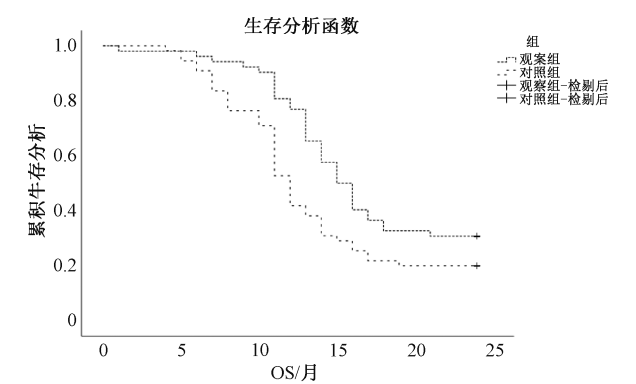


图 1 两组患者的 OS 分析

Fig 1 Analysis of OS in two groups

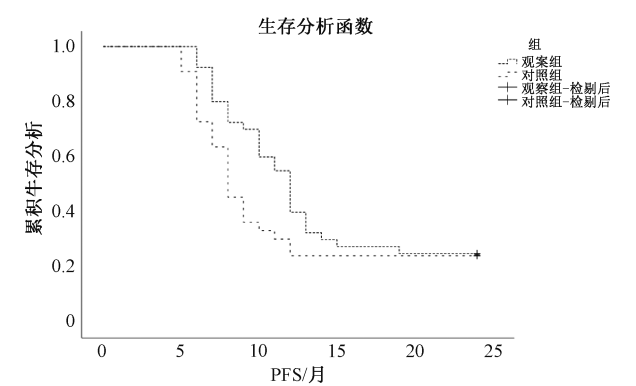


图 2 两组患者的 PFS 分析

Fig 2 Analysis of PFS in two groups

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者消化道反应的发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者其他不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

3 讨论

近年来,随着晚期胃癌个体化精准治疗的发展,除传统放

表 4 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse reactions between two groups [cases (%)]

组别	骨髓抑制	肝肾损伤	消化道反应	贫血	血压升高
观察组($n=52$)	17(32.69)	14(26.92)	34(65.38)	8(15.38)	4(7.69)
对照组($n=55$)	13(23.64)	12(21.82)	22(40.00)	3(5.45)	0(0)
χ^2	1.086	0.379	6.905	2.858	2.517
P	0.297	0.538	0.009	0.091	0.113

化疗外,靶向治疗、免疫治疗等其他治疗方案成为研究热点^[11]。靶向药物联合免疫治疗作为晚期胃癌的三线治疗方案,仅有少量研究在探讨其实际应用价值,治疗获益不明确。考虑到晚期胃癌三线治疗困难,且临床中未形成统一方案,本研究探讨了晚期胃癌的靶向药物联合免疫治疗方案,为最佳治疗方案选择积累循证依据。

胃癌靶向药物的选择比较有限,在我国获批的仅有阿帕替尼和曲妥珠单抗。阿帕替尼作为一款国产的抗血管生成靶向药物,用于晚期胃癌标准化治疗失败后的患者,能够明显延长其生存期。阿帕替尼能够与血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)-2胞内酪氨酸ATP位点竞争性结合,选择性抑制VEGFR-2酪氨酸激酶活性,阻断血管内皮生长因子(VEGF)与其受体结合后的信号传导,从而抑制血管生成,减少肿瘤血供,抑制肿瘤生长^[12]。Li等^[13]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。但由于Li等^[13]的研究是单药治疗,中位OS和PFS仍不够令人满意。丁利芳等^[14]的研究中,观察组48例患者接受阿帕替尼+SOX方案(替吉奥+奥沙利铂)治疗后,中位OS、PFS分别为13.05、11.55个月,表明阿帕替尼+SOX方案能够作为一线治疗失败的晚期胃癌的挽救性方案。本研究中,对照组患者接受阿帕替尼+FOLFOX方案治疗后,中位OS、PFS分别为12、8个月,短于丁利芳等^[14]的研究结果,这可能因为本研究中均为Ⅳ期患者,且患者年龄段大于上述研究。但从本研究数据来看,阿帕替尼联合化疗仍能提高晚期胃癌疾病缓解率,延长患者生存期。

帕博利珠单抗是一种免疫检查点抑制剂,2015年被美国食品药品监督管理局批准上市,美国国立综合癌症网络指南将其推荐为治疗晚期胃癌的三线药物^[15]。帕博利珠单抗通过与免疫细胞表面PD-1结合,可阻断PD-1/PD-L1的相互作用,并保留宿主T细胞活性,促使T细胞对肿瘤细胞产生攻击行为,从而抑制肿瘤细胞生长^[16]。为研究帕博利珠单抗对二线治疗后晚期胃癌的疗效,Fuchs等^[17]在一项单臂试验中纳入259例患者,结果显示,帕博利珠单抗的ORR为11.6%,CR率为2.36%,PFS为8.4个月,研究数据证实了帕博利珠单抗对晚期胃癌的有效性。然而2019年美国临床肿瘤学会公布的一项研究结果却不尽人意,该研究中帕博利珠单抗单药或联合化疗对进展的晚期胃癌疗效均不明显,中位OS分别为10.6和11.1个月^[18]。这一结果为帕博利珠单抗的选择带来了更多

思考,如采用免疫治疗与其他治疗结合的可能性。

本研究中,观察组患者接受帕博利珠单抗+阿帕替尼治疗后,ORR 为 59.62%,中位 OS、PFS 分别为 15、12 个月,均长于对照组,说明帕博利珠单抗与阿帕替尼联合应用能够作为晚期胃癌的挽救性方案。VEGF 能够下调内皮细胞之间的黏附性,抑制 T 细胞向肿瘤间质迁移,影响抗肿瘤免疫应答;还能够诱导肿瘤血管结构异常,增加肿瘤内应激,影响 T 细胞浸润^[19]。而阿帕替尼可通过抑制 VEGF 表达的途径减少肿瘤血管生长,降低肿瘤内压力,有助于免疫细胞向肿瘤组织浸润,辅助免疫治疗药物发挥抗肿瘤活性。上述机制也为抗血管靶向药物与免疫治疗的应用提供了理论依据。因此,帕博利珠单抗联合阿帕替尼用于晚期胃癌患者,能够协同发挥抗肿瘤作用,有助于提高疾病缓解率,改善患者生存情况。

抗肿瘤治疗的不良反应是影响患者依从性和生活质量的重要原因。本研究方案由于用药种类繁多,不良反应应得到临床重视。本研究中,观察组患者的消化道反应发生率明显高于对照组,因为帕博利珠单抗与阿帕替尼的常见不良反应中均含有消化道症状,联合应用必然会导致消化道症状风险增加,但其他不良反应并未增加。提示在帕博利珠单抗联合阿帕替尼治疗期间,应考虑给予质子泵抑制剂,以减少胃酸分泌,保护胃黏膜。

在我国,帕博利珠单抗于 2018 年上市,临床应用有效性和安全性的数据相对匮乏。本研究以回顾性资料分析的方式评估帕博利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期化疗胃癌的有效性和安全性,研究结果对晚期胃癌治疗方案的选择积累了一定的临床经验。但由于本研究为回顾性研究,在病例纳入的严格性方面有所欠缺,且本研究属于小样本研究,研究结果代表性不足,此为本研究的局限性,今后将开展更多的前瞻性研究证实本研究结果。

综上所述,帕博利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期胃癌化疗患者,能够提高 ORR,延长中位 OS、PFS。但联合治疗时,需重视保护患者的胃肠功能,以减少消化道反应的发生。

参考文献

[1] SIEBENHÜNER A R, DE DOSSO S, HELBLING D, et al. Advanced gastric cancer; current treatment landscape and a future outlook for sequential and personalized guide; Swiss expert statement article[J]. *Oncol Res Treat*, 2021, 44(9): 485-494.

[2] 张力苹, 赵媛媛, 余锡贺, 等. 晚期胃癌不同一线及后线治疗方案的疗效对比分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(22): 4113-4119.

[3] 周建红, 陈海辉, 黄海欣, 等. 阿帕替尼在晚期胃癌真实世界治疗中的疗效及安全性分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(2): 264-267.

[4] 殷国庆, 王忠, 周峰, 等. 阿帕替尼辅助标准化疗对晚期胃癌合并肝转移病人疗效及安全性的影响[J]. *安徽医药*, 2020, 24(8): 1628-1631.

[5] 姚忠强, 王斐斐, 马建梅, 等. 阿帕替尼对二线治疗失败的ⅢB期和Ⅳ期胃癌患者免疫细胞的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*,

2021, 26(5): 610-613.

[6] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.

[7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 364-367.

[8] OKEN M M, CREECH R H, TORMEY D C, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group[J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6): 649-655.

[9] FRIENDLANDER A H, ETTINGER R L. Karnofsky performance status scale[J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.

[10] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.

[11] HACKER U, HOFFMEISTER A, LORDICK F. Gastric cancer: diagnosis and current treatment strategies [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021, 146(23): 1533-1537.

[12] 张颖, 王觉, 王萌. 阿帕替尼对乳腺癌 MCF-7 细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达水平和 VEGF 自分泌作用的研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2020, 23(2): 118-122.

[13] LI J, QIN S K, XU J M, 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, 34(13): 1448-1454.

[14] 丁利芳, 张惠洁. 阿帕替尼联合 SOX 方案对晚期胃癌患者疗效的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(5): 653-657.

[15] AJANI J A, D' AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 167-192.

[16] HOMŠEK A, RADOSAVLJEVIĆ D, MILETIĆ N, et al. Review of the clinical pharmacokinetics, efficacy and safety of pembrolizumab [J]. *Curr Drug Metab*, 2022, 23(6): 460-472.

[17] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013.

[18] LEE K W, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. Association of tumor mutational burden with efficacy of pembrolizumab ± chemotherapy as first-line therapy for gastric cancer in the phase III KEYNOTE-062 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16): 3489-3498.

[19] 崔蕾, 杨峥, 林娜, 等. 血管内皮生长因子-C 对裸小鼠再生淋巴结免疫微环境的影响[J]. *中华整形外科杂志*, 2020, 36(6): 672-678.

(收稿日期:2023-04-19 修回日期:2023-08-15)