

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.041

◇ 药物与临床 ◇

甲磺酸阿帕替尼片单药治疗多线化疗失败后晚期卵巢癌 1 例

杨丽姝, 刘丽珠, 韩波

作者单位: 哈尔滨医科大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者: 韩波, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为恶性肿瘤的放化疗及综合治疗, E-mail: Bohan1964@163.com

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题(2018257)

摘要:目的 观察甲磺酸阿帕替尼片(简称阿帕替尼)治疗多线化疗失败后晚期卵巢癌的疗效及安全性。方法 报告 1 例在哈尔滨医科大学附属第一医院 2016 年 8 月至 2017 年 7 月采用阿帕替尼治疗经多线以铂类为基础联合化疗失败的晚期卵巢癌的用法、疗效及安全性。结果 阿帕替尼单药多线治疗晚期卵巢癌生存时间达到 13 个月。主要不良反应为高血压及胸背疼痛, 通过药物减量及对症治疗后得到控制。结论 阿帕替尼多线治疗该例晚期卵巢癌有肯定的疗效, 不良反应可耐受。需要大样本前瞻性的随机对照实验进一步确定阿帕替尼单药治疗卵巢癌的疗效及安全性。

关键词: 卵巢肿瘤; 阿帕替尼; 受体蛋白质酪氨酸激酶类; 抗肿瘤联合化疗方案; 血管生成抑制剂

Treatment with apatinib mesylate for advanced ovarian neoplasms after failure of multiline chemotherapy: a report of 1 case

YANG Lishu, LIU Lizhu, HAN Bo

Author Affiliation: Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced ovarian neoplasms after the failure of multiline chemotherapy. **Methods** The usage, efficacy and safety of apatinib were recorded and analyzed in the treatment of one patient in First Affiliated Hospital of Harbin Medical University from August 2016 to July 2017 with advanced ovarian cancer failed in multi-line platinum based chemotherapy. **Results** For the patient with advanced ovarian neoplasms, apatinib as a multiline drug showed 13 months overall survival (OS). The major adverse reactions were hypertension and chest and back pain, which could be controlled by drug reduction and symptomatic treatment. **Conclusion** Apatinib is effective in multiline treatment of advanced ovarian neoplasms, and the adverse effects are tolerable. However, the efficacy and safety of apatinib in the treatment of ovarian neoplasms need to be further confirmed by large sample size prospective randomized controlled trials.

Key words: Ovarian neoplasms; Apatinib; Receptor protein-tyrosine kinases; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Angiogenesis inhibitors

目前, 卵巢癌的病死率居妇科恶性肿瘤的首位。2015 年中国卵巢癌死亡病例数约 22 500 例^[1]。对于复发或出现转移的卵巢癌的一线治疗首选铂类联合紫杉类药物化疗^[2-3]。虽然以铂类为基础的化疗能够得到很好的疗效, 但是仍然有许多病人再次复发。在二线化疗之后, 尚没有建立标准的化疗方案。抗血管生成是治疗卵巢癌的一个靶点, 而贝伐单抗是唯一在复发性卵巢癌中取得了肯定疗效的抗血管生成药物^[4-8], 在一线应用时需要与化疗药物联合。对于复发的卵巢癌病人是否还有其它可行的选择呢? 阿帕替尼(恒瑞制药有限公司)是一种以血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR-2)为靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 对于化疗难

治性晚期胃癌的疗效和安全性已经得到证实^[9-10]。在此, 我们报告 1 例阿帕替尼单药多线治疗晚期卵巢癌的病例, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求并已经取得病人直系亲属同意并签署知情同意书。

1 病例资料

女, 54 岁, 于 2010 年 8 月 9 日无明显诱因出现腰痛, 辅助检查考虑为卵巢癌后在外院行“肿瘤细胞减灭术, 切除全子宫双附件、大网膜、阑尾”。术后病理:“(1)双侧卵巢浆液性乳头状癌(右侧卵巢表面可见癌组织)。左输卵管、左侧宫旁、大网组织、子宫浆膜下靠近子宫颈处见癌浸润。阑尾、右侧输卵管、右宫旁、右髂总、髂外、髂内、闭孔、腹股沟深,

左髂总、髂外、髂内、闭孔、腹股沟深淋巴结未见癌浸润及转移;(2)增值型宫内膜;(3)子宫浆膜下平滑肌瘤伴粘液变性;(4)慢性宫颈炎,鳞状上皮增生;(5)腹水内见大量红细胞,未见异性细胞”。术后诊断为卵巢癌ⅢA期。术后病人行紫杉醇联合顺铂辅助化疗六周期。术后定期复查。2014年6月,复查发现糖类抗原125(CA125)持续升高,全身CT检查未见转移灶,诊断为卵巢癌ⅢA期术后生化复发。病人于2014年6—8月期间行紫杉醇联合卡铂化疗四周期(一线化疗),CA125降至正常范围。定期复查CA125,至2015年3月再次升高,再次行紫杉醇联合卡铂化疗四周期(二线化疗),CA125再次降至正常。2015年12月CA125再次升高,行吉西他滨联合奥沙利铂化疗三周期(三线化疗),CA125下降但并未降至正常范围内,化疗后出现了严重的血小板降低,并输注血小板。之后再次行紫杉醇联合顺铂化疗2周期(四线化疗),CA125继续上升。病人于2016年3—8月期间放弃西医治疗。2016年8月3日,病人以“左下腹隐痛二周”为主诉就诊于我科。病人既往18岁患肺结核,规范治疗后痊愈,青霉素过敏。查体卡氏评分90分,除腹壁陈旧术后瘢痕未见其它阳性体征。正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查显示,腹腔及盆腔内腹膜不均匀增厚,PET于相应部位见异常放射性核素浓聚,考虑转移,腹腔盆腔积液。胃窦后壁见局限性放射性核素浓聚,CT于相应部位见软组织影向外突出,考虑转移(图1)。胃镜检查可见胃体窦交界及胃窦后壁分别见一隆起性病变,大小约1.5 cm×1.5 cm,表面黏膜光滑,考虑外压性改变可能性较大。实验室检查CA125为27 042 U/mL,心电图及其他实验室检查正常。诊断为“卵巢癌ⅢA术后影像学复发”。由于病人表示坚决拒绝化疗,也无力负担贝伐株单抗的费用,我们决定给病人应用阿帕替尼单药治疗。

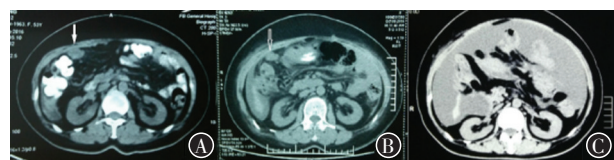


图1 晚期卵巢癌CT图:A为口服阿帕替尼前,可见腹腔转移灶(实心箭头);B为口服阿帕替尼后2月,腹腔转移灶大小稳定(空心箭头),出现少量腹水;C为口服阿帕替尼后8个月,腹水增多,未能找到原有腹腔实性病灶

2 结果

2.1 疗效评价 病人于2016年8月9日开始口服阿帕替尼500 mg每日1次,7 d后加量最高至675 mg,后因为副反应最终调整剂量至每日425 mg。在服药

后131~150 d,病人由于办理赠药资料不齐全的问题,曾停药20 d,之后恢复425 mg的剂量。服药第6个月时,病人腹水增多,出现腹胀,间断腹痛等症状,给予腹腔穿刺置管,引流出淡黄色腹水,每日约1 500 mL,10日后行洛铂50 mg腹腔灌注。至第11月时停药,接受最佳支持治疗,于第13个月死亡。

血清CA125水平:病人的血清CA125水平在用药前是27 042 U/mL,口服阿帕替尼后,逐渐下降,至8.5个月时下降至最低值7 398 U/mL,第11个月时再次上升至26 861 U/mL后停药;可测量病灶:从PET-CT和CT上可以看到用药后2个月,腹腔转移灶稳定,第6个月复查全腹部CT,由于出现大量腹水,无法确认原来的转移灶的位置并进行对比,但是未见明确的增大的实体病灶(图1);腹水情况:服药后2个月复查全腹部CT,可见腹水少量增多,服药后6个月出现大量腹水,腹水的增加和血清CA125水平下降呈现难以解释的相反趋势。

2.2 毒副作用及对策 病人于服药后无明显食欲下降,出现轻度乏力,轻度手足皮肤干燥及色素沉着,未给予特殊处置。病人在服药第3日出现胸背疼痛,由于尚可耐受未给予特殊处置,第6日病人胸背痛自行缓解。第10日再次出现胸背痛并伴有头痛,第14日病人胸背痛、头痛加重并出现恶心,呕吐胃内容物1次,第17日缓解。病人服药前基础血压为115/75 mmHg,服药第6日血压升至135/80 mmHg(正常血压高值),未给予降压药物并将阿帕替尼剂量增至675 mg,第10日血压升至177/87 mmHg(2级),给予病人口服缬沙坦80 mg每日1次,血压控制不佳,第14天血压升至最高点205/110 mmHg(3级),停阿帕替尼2 d,并开始口服硝苯地平控释片(拜新同,德国拜耳医药保健公司)30 mg每日1次,第17日血压降至160/91 mmHg,胸背痛和头痛缓解,继续口服阿帕替尼,药物剂量减至425 mg每日1次。病人的血常规于用药的前6个月都处在正常范围内。在腹腔灌注洛铂后,血红蛋白和血小板均有不同程度降低分别为1度和2度,应用促红素、血小板生成素后恢复正常。病人在用药第2周后出现一过性转氨酶轻度升高,很快恢复正常。尿蛋白在用药前后没有变化,均为1+,肾功未见异常。

3 讨论

该病人在发生生化复发时一线选择铂类联合紫杉类药物,再次复发后二线化疗仍然选择铂类联合紫杉类药物化疗。在多线化疗后并且出现铂类耐药后,单药化疗的反应率普遍不令人满意,拓扑替康20%^[11],吉西他滨19%^[12],脂质体阿霉素

26%^[12]。中位无进展期吉西他滨 2.8~5.0 个月^[13]、脂质体阿霉素 3.5 个月^[14]，二期临床试验显示紫杉醇单药无进展生存时间为 3.49 个月，联合帕唑帕尼后可提高至 6.35 个月^[15]。该病人已经接受 13 周期化疗，疾病仍继续进展，继续化疗获益的可能性极小，病人的依从性和耐受情况都不容乐观。内分泌治疗毒副反应较轻，但客观反应率较低。PARP 抑制剂奥拉帕尼可用于治疗乳腺癌易感基因(BRCA)突变的卵巢癌^[16]，2014 年 12 月美国食品药品监督管理局(FDA)批准其应用于治疗至少接受过三线以上化疗的 BRCA 突变阳性的晚期卵巢癌，但是国内在当时还没有上市。基于二期临床试验，美国国立综合癌症网络(NCCN)认为抗血管生成抑制剂贝伐株单抗可作为复发卵巢癌治疗的一个选择，单药反应率为 20% 左右^[17]，临床三期试验显示对于复发的卵巢癌，贝伐株单抗与化疗联合中位生存时间可达 16.6 个月，明显高于单纯化疗的 13.3 个月^[6-7,18]。阿帕替尼是一种小分子 TKI，高度选择性结合并强烈抑制 VEGFR-2，减少 VEGF 介导的内皮细胞迁移、增殖和肿瘤微血管形成，已被证明对于各种类型肿瘤是一种新的治疗选择^[10]。近年来，阿帕替尼的临床应用日渐广泛，阿帕替尼联合化疗用于卵巢癌三线治疗屡见报道，在一项招募了 38 例铂类耐药或铂类难治卵巢癌病人的单臂、前瞻性 II 期临床研究中，阿帕替尼联合依托泊苷口服方案的客观反应率在有意向治疗病人中达到 54%，在严格遵从研究方案治疗的病人中达到 61%，疗效可期，毒性可控^[19]。

该病人应用阿帕替尼单药治疗维持了 13 个月的生存期，与联合化疗的中位生存期相当。阿帕替尼口服用药方便，便于调整剂量，副作用小，价格相对经济，可以考虑对于复发的卵巢癌多线化疗后难以耐受化疗的病人单药应用阿帕替尼治疗，或者单药阿帕替尼系统治疗联合局部化疗的临床研究。

在一项 I 期研究中，阿帕替尼在年龄范围为 18~70 岁的实体瘤病人中剂量从 250 mg 增加到 1 000 mg，研究表明每天 1 次的最大耐受剂量为 850 mg。最常见的药物相关不良反应是高血压(69.5%)、蛋白尿(47.8%)和手足综合征(45.6%)^[20]。本研究的病人出现一些常见的不良事件，如轻度乏力和手足综合征，不需要因此减少剂量或停止治疗。较为严重的毒副反应为高血压、头痛和胸背痛，不排除血压升高是头痛和胸背痛的直接原因。血压升高也直接导致了停药和减量恢复用药。这提示我们阿帕替尼的给药剂量可以考虑采取个体化剂量滴定的方式，从而在肿瘤消退和毒副反应之

间找到一个平衡剂量。

病人在用药期间由于非医疗原因导致的用药中断对于耐药是否有促进的作用目前尚无理论支持。另外，病人服药后在血清 CA125 明显下降，腹腔病灶稳定的情况下出现腹水逐渐生成并增多的现象，依据现有的理论也难以解释，需要我们在腹水生成机制、阿帕替尼对于腹水的作用方面进行更加深入的研究。

综上所述，本例病人应用阿帕替尼表现出较好的疗效，阿帕替尼可作为晚期卵巢癌化疗耐药后的另一治疗选择，尚需要大样本前瞻性的随机对照实验进一步确定阿帕替尼单药治疗晚期卵巢癌的有效性和安全性。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] STUART GC, KITCHENER H, BACON M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the fourth ovarian cancer consensus conference [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(4): 750-755.
- [3] JAYSON GC, KOHN EC, KITCHENER HC, et al. Ovarian cancer [J]. Lancet, 2014, 384(9951): 1376-1388.
- [4] PERREN TJ, SWART AM, PFISTERER J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2484-2496.
- [5] BURGER RA, BRADY MF, BOOKMAN MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2473-2483.
- [6] AGHAJANIAN C, BLANK SV, GOFF BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2039-2045.
- [7] PUJADE-LAURAIN E, HILPERT F, WEBER B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1302-1308.
- [8] OZA AM, COOK AD, PFISTERER J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 928-936.
- [9] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26): 3219-3225.
- [10] 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, 34(13): 1448-

- 1454.
- [11] GORDON AN, TONDA M, SUN S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(1):1-8.
- [12] FERRANDINA G, LUDOVISI M, LORUSSO D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6):890-896.
- [13] TAKEI Y, TAKAHASHI Y, MACHIDA S, et al. Response to and toxicity of gemcitabine for recurrent ovarian cancer according to number of previous chemotherapy regimens[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(2):358-364.
- [14] BRUCKER J, MAYER C, GEBAUER G, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin for patients with recurrent ovarian cancer: a multicentric phase II trial[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2):1211-1215.
- [15] PIGNATA S, LORUSSO D, SCAMBIA G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):561-568.
- [16] LU KH, DANIELS M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention[J]. *Fam Cancer*, 2013, 12(2):273-277.
- [17] HALL M, GOURLEY C, MCNEISH I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(2):250-258.
- [18] STOCKLER MR, HILPERT F, FRIEDLANDER M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13):1309-1316.
- [19] LAN CY, WANG Y, XIONG Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single-arm, prospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):1239-1246.
- [20] LI J, ZHAO X, CHEN L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:529.

(收稿日期:2019-07-05, 修回日期:2019-07-26)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.042

◇ 药物与临床 ◇

阿司匹林联合阿仑膦酸钠在骨质疏松治疗中的有效性及对病人骨密度的影响

郭萍^a, 张廷^b, 王俊红^c, 李敏敏^a作者单位:¹西安交通大学第二附属医院,^a健康管理部,^b骨科,^c内分泌科,陕西 西安 710004

通信作者:张廷,男,副主任医师,研究方向为骨科,E-mail:xjtumed1@163.com

摘要: **目的** 探讨在骨质疏松症病人中应用阿司匹林联合阿仑膦酸钠的效果及对病人骨密度的影响。 **方法** 将2017年1月至2018年6月西安交通大学第二附属医院收治的骨质疏松症病人92例按照随机数字表法分为观察组及对照组。两组病人均接受钙尔奇D片及阿法骨化醇软胶囊治疗,对照组病人在此基础上接受阿仑膦酸钠治疗,观察组病人在对照组病人治疗方案的基础上加服阿司匹林。比较两组病人治疗前及治疗后腰椎L2-L4、股骨颈、股骨大转子、Wards三角区骨密度及疼痛视觉模拟量表VAS得分;比较两组病人治疗前后中段骨钙素(N-MID),I型胶原C端肽(β -CTX)、骨保护蛋白(OPG)及骨形态发生蛋白-2(BMP-2)水平;比较两组病人治疗后的疗效。 **结果** 治疗后,观察组病人腰椎L2-L4、股骨颈、股骨大转子及Wards三角区骨密度均分别较治疗前升高[(0.726±0.083)比(0.605±0.067)g/cm², (0.773±0.088)比(0.692±0.065)g/cm², (0.658±0.049)比(0.559±0.038)g/cm², (0.505±0.045)比(0.445±0.058)g/cm², $P < 0.05$],且均高于对照组病人($P < 0.05$);疼痛VAS得分较治疗前降低[(1.59±0.54)比(7.13±1.48)分, $P < 0.05$],且低于对照组病人($P < 0.01$);N-MID及 β -CTX水平均分别较治疗前降低[(14.91±5.20)比(23.06±8.83)ng/mL, (0.34±0.04)比(0.58±0.04)ng/mL, $P < 0.05$],且均低于对照组病人($P < 0.05$);OPG及BMP-2水平均分别较治疗前升高[(248.50±56.88)比(177.39±47.45)pg/mL, (80.76±14.89)比(58.94±10.22)pg/mL, $P < 0.05$],且均高于对照组病人($P < 0.01$);观察组病人总有效率(95.7%)高于对照组病人(82.6%)($P < 0.05$)。 **结论** 在骨质疏松症病人中应用阿司匹林联合阿仑膦酸钠的效果显著。联合用药能够显著提高病人腰椎L2-L4、股骨颈、股骨大转子及Wards三角区骨密度,缓解病人的疼痛,有效抑制骨吸收、加快骨形成。

关键词: 骨质疏松/药物疗法; 阿司匹林; 阿仑膦酸盐; 骨密度