

阿帕替尼在治疗消化系统恶性肿瘤中的研究进展

陈潇雅* 冯昱宁 刘启家 卢楚湘 姜寅瑞
武警后勤学院学兵二大队, 天津 300300

摘要: 对于消化系统恶性肿瘤患者而言, 其肿瘤内部新生血管网为肿瘤的转移、浸润、生长提供了营养支持。近几年临床在治疗恶性肿瘤的过程中, 抗血管生成靶向药物获得了广泛应用, 其作用机制为抑制血管内皮生长因子(VEGFR)及其受体。阿帕替尼作为一种抗血管生成靶向药物, 其可对VEGFR-2酪氨酸激酶活性进行高度选择性抑制。本文即详细阐述了在治疗消化系统恶性肿瘤中阿帕替尼的研究进展。

关键词: 消化系统; 恶性肿瘤; 阿帕替尼; 研究进展

一、前言

在临床上, 消化系统恶性肿瘤较为常见, 其内部新生血管为肿瘤组织生长提供了营养支持, 一旦其内部出现缺血, 则肿瘤会发生坏死、液化, 如常见的溃疡型即为该原因所致。对于恶性肿瘤患者而言, 该结果的发现提供了新的治疗思路, 但不干扰人体非肿瘤组织血供, 并靶向抑制肿瘤组织血管生成成为了难点。作为一种口服小分子血管生成抑制剂, 甲磺酸阿帕替尼是一种新型药物, 其由我国自主研发, 可归为VEGF (Vascular endothelial growth factor) 类, 其可对VEGFR-2产生特异性作用, 从而发挥对肿瘤组织血管生成产生靶向抑制的作用, 进而对肿瘤组织发展进行抑制。本文特将阿帕替尼在治疗消化系统恶性肿瘤中的研究进展作如下综述。

二、恶性肿瘤血管新生机制

对于恶性肿瘤患者, 有研究提出其肿瘤细胞发展的过程中, 主要营养物质和氧气供给来源于新生血管, 且肿瘤组织血供途径不断清洗。目前大量研究表明, 肿瘤组织的新生血管与恶性肿瘤细胞的转移和生长存在密切关系。在肿瘤组织血管生成的过程中, VEGF及其受体VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor) 的信号转导通路是最为关键的缓解, 这也为靶向治疗恶性肿瘤患者提供了新的思路。在VEGF家族中, 已有研究表明其主要包括胎盘生长因子、血管内皮生长因子A至E; VEGFR家族则包括VEGFR共受体神经毡蛋白1、2和VEGFR-1、2、3等。其中VEGF通畅指的是血管内皮生长因子A, 其在新生血管形成的过程中发挥着重要作用, 而在血管内皮细胞和淋巴管中, VEGFR-2存在重要表达, 其于新生血管存在十分密切的关系。肿瘤组织在调控新生血管形成的过程中, VEGF和VEGFR-2信号通路是关键环节, 当其发生要结合后, 则会在一定程度上引起酪氨酸激酶发生自磷酸化, 从而造成后续传导通路失活。因此在治疗在治疗恶性肿瘤患者的过程中, 抗血管新生则是一个值得探索的领域。

三、阿帕替尼的药代动力学和抗肿瘤机制

(一) 药代动力学

有研究表明, 在人体内阿帕替尼可通过多种代谢途径如O-葡糖醛酸化、吡啶基-25-N-氧化、N-脱烷基化、E/Z-环戊基-3-羟基化等生成无活性的产物, 如 E-3-羟基-阿帕替尼-O-葡糖苷酸、阿帕替尼-25-N-氧化物、Z-3-羟基-阿帕替尼、E-3-羟基-阿帕替尼等。采用750 mg阿帕替尼口服, 96 h后体内药物76.8%可被排泄, 其中以原型排出占59.0%, 表明该药物可基本被完全代谢, 且不会发生蓄积^[1]。

(二) 抗肿瘤机制

我国自主研发的甲磺酸阿帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其可与VEGFR-2的三磷酸腺苷(ATP)位点进行高度选择性结合, 并导致VEGFR-2自磷酸化失效, 这样即可对肿瘤内部新生血管形成进行抑制, 可将肿瘤细胞营养支持和氧供减少, 从而对肿瘤组织恶性行为起到靶向抑制的作用。有研究表明, 常规化疗药物与阿帕替尼联合使用, 可延缓前者耐药性, 可将药物效用最大程度发挥出来, 所以其可安全有效抑制新生儿血管。

*通讯作者: 陈潇雅, 1997年7月, 女, 汉, 安徽舒城人, 现为武警后勤学院学兵二大队学员, 学士。研究方向: 临床医学。

四、消化系统恶性肿瘤治疗中阿帕替尼的应用进展

在消化系统恶性肿瘤中,肿瘤组织新生血管形成中VEGF及其受体VEGFR的信号转导通路是最关键的环节,因此在治疗此类患者是,靶向药物治疗成为了新的思路。而阿帕替尼是一种小分子血管生成抑制剂,其可对VEGF及其受体进行高度选择性抑制,从而发挥一定的抗肿瘤作用。

(一) 食管癌

临床为了研究食管癌患者采用阿帕替尼治疗的毒性反应和疗效,一项选择62例晚期食管鳞状细胞癌患者的试验中,患者均经二线及以上治疗失败,之后采用阿帕替尼口服,500 mg/qd,给药期间因发生不良反应3/4级,则将用量降低为了250 mg/qd,结果显示患者疾病控制率74.2%,客观缓解率24.2%,中位无进展生存115 d,中位总生存期209 d,3/4级不良反应率59.7%,但与无不良反应者相比,3/4级不良反应者的中位无进展生存期有所延长(63 d vs. 136 d, $P = 0.044$)。这表明此类患者二线及以上治疗失败之后采用阿帕替尼治疗效果确切,且以蛋白尿、手足综合征、高血压为常见毒性反应^[2]。

(二) 胃食管结合部腺癌或晚期胃癌

在临床开展的一系列胃食管结合部腺癌及胃癌采用阿帕替尼治疗中,I期临床试验表明,人体最大耐受阿帕替尼的剂量为850 mg/d,但推荐用量为750 mg/d,其目的在于尽可能减少副反应。有研究选择二线化疗失败患者144例,随机分三组,其中安慰剂治疗A组,阿帕替尼治疗B组(850 mg/qd)和C组(425 mg/bid),结果显示,三组中位无进展生存期分别为1.4、3.67、3.2个月,中位总生存期为2.5、4.83、4.27个月,其中B、C组与A组相比均存在显著差异,这表明胃癌及胃食管结合部腺癌中,单独使用阿帕替尼可达到良好效果^[3]。

(三) 结直肠癌

有研究选择78例晚期结直肠癌患者,其术前、术后常规放化疗均出现进展,经随机分组后,其中对照组40例采取中药治疗,另治疗组38例采取阿帕替尼口服,结果显示二者中位无进展生存期分别为1.47、2.25个月,中位总生存期4.22、5.28个月,客观缓解率分别为2.5%、15.8%,二者各项数据对比差异显著。说明进展期结直肠癌患者采用阿帕替尼治疗可延缓肿瘤进展,可将生存时间有效延长,且不良反应可耐受。另有一项回顾性研究难治性转移性结直肠癌36例中,患者服用阿帕替尼后中位总生存期和中位无进展生存期分别为10.1、4.8个月,患者疾病控制率和客观缓解率分别为77.8%、11.1%,说明在此类患者治疗中,阿帕替尼可发挥良好效果,且不良反应可耐受,患者受益较好^[4]。

(四) 肝癌

既往在胃癌及结直肠癌临床试验中,采用阿帕替尼治疗取得了良好成果。而为了研究其在肝癌中的疗效,有研究报道选择晚期原发性肝癌患者60例,并随机分组,以阿帕替尼初始剂量850 mg/q治疗研究组,采用安慰剂治疗对照组,结果发现3个月后,对照组和研究组的客观缓解率分别为16.7%、36.7%,差异显著;而随访1年后,二者生存期分别为(2.64±0.76) vs. (7.65±1.52)。差异显著;但两组不良反应率方面无显著差异。这表明在原发性肝癌患者治疗中阿帕替尼的效果较好,且不良反应较少^[5]。

(五) 其他恶性肿瘤

在临床上,对于一些预后极差、发病率偏低的肿瘤类型,为了提升患者生存质量和生存时间,亟待有效治疗方法加以解决。对于胃肠道间质瘤患者,有研究发现其肿瘤组织中VEGF的表达率为66.13%,这为临床治疗胃肠道间质瘤采用阿帕替尼这一小分子靶向药物提供了理论依据。在一项晚期恶性肿瘤I期研究中,37例患者的部分缓解率为18.9%(7/37),而缓解的患者中,有1例即为胃肠道间质瘤,该例患者经口服阿帕替尼后,其部分缓解率持续24个月左右,且期间未出现疾病进展。这表明扎起治疗胃肠道间质瘤患者时,采用阿帕替尼可发挥一定效果^[6]。

五、讨论

综上所述,大量基础研究证实,作为一种小分子靶向药物,阿帕替尼以VEGF-VEGFR2通路为作用靶点。在多种消化系统肿瘤,阿帕替尼无论是单独或联合用药,均具有良好的应用效果,特别是对于胃食管结合部腺癌或晚期胃癌患者而言,其可促使其生存获益,且获得了III期临床实验的验证。但对晚期恶性肿瘤患者而言,阿帕替尼在延长其生存时间上缺乏优质佐证研究,因此还需进一步深入研究。

参考文献:

[1]朱平胜,时依,项武军,辛振,葛思堂,张宗兵,左芦根,宋国磊,姜从桥.阿帕替尼在治疗消化系统恶性肿瘤中的研究进

展[J].包头医学院学报,2019,35(02):115-118.

[2] 窦佳,邢旌,苏乌云.阿帕替尼临床应用的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(72):97-99+101.

[3] 冯久桓,秦叔逵,王琳.甲磺酸阿帕替尼的研究现状与进展[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(04):345-356.

[4] 彭秋霞,范娟,韩云炜.阿帕替尼治疗恶性肿瘤的研究进展[J].西南军医,2017,19(02):176-179.

[5] 石瑶瑶.阿帕替尼治疗恶性肿瘤不良反应的单中心观察性研究[D].山东大学,2017.

[6] 陈佳印.晚期消化系统肿瘤治疗又添新方案 我国自主研发全球首个胃癌靶向药物口服制剂——阿帕替尼获国际认可[J].首都食品与医药,2016,23(05):42.