

阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识

中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会 秦叔逵¹, 李 进² 执笔

【摘要】 甲磺酸阿帕替尼片是口服小分子抗血管生成抑制剂新药,主要通过高度选择性地抑制血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)酪氨酸激酶的活性,阻断血管内皮生长因子(VEGF)与其受体结合后的信号转导通路,从而强效抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用。上市前的一系列临床研究表明阿帕替尼具有一定的客观有效性和明显的生存获益,严重不良反应的发生率低,患者耐受性良好,已于 2014 年 10 月 17 日经国家食品药品管理监督总局(CFDA)批准作为国家 1.1 类新药上市,用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗。为了更好地指导临床上合理、有效地应用阿帕替尼,中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物安全管理专家委员会组织了相关领域的多学科专家学者,根据阿帕替尼上市前、后的国内用药情况,参考其他抗血管生成抑制剂的使用经验,共同讨论,多次修改,最终形成了本共识,以供临床医师参考。

【关键词】 阿帕替尼; 晚期胃癌; 靶向治疗; 合理应用; 安全管理

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2015)09-0841-07

1 概述

1.1 胃癌 胃癌是全球性常见的恶性肿瘤。2015 年,美国癌症学会(ACS)主办的权威期刊 *CA Cancer J Clin* 新发表的癌症统计报告^[1]显示,2012 年度全世界胃癌新发病例超过 95 万例,仅次于肺癌、乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌,其中在东亚地区最为高发;死亡病例约 73 万例,仅次于肺癌和肝癌。世界卫生组织(WHO)公布的《全球癌症报告 2014》^[2]数据表明,2012 年中国胃癌的新增病例和死亡人数均占全球的 40% 以上。据全国肿瘤登记中心公布的《2015 年中国肿瘤登记年报》^[3],我国胃癌年新发病例超过 42 万例,发病率为 22.7/10 万和死亡率为 17.9/10 万,均位居各种癌症的第 3 位,严重地威胁全国人民健康和生命。

由于早期症状不典型,普查不及时,目前在我国早期胃癌的诊断率不足 10%,约有 65%~70% 的胃癌患者在就诊时已经达到中晚期,5 年生存率较低,仅为 27.4%^[3-5]。尽管已有多种化疗药物用于晚期胃癌标准一线或二线治疗,但是在二线治疗失败后缺乏公认的标准治疗方案^[6],而相当一部分患者的体质状况良好,能够耐受进一步治疗,同时迫切需求安全有效的治疗来改善其生活质量和延长

带瘤生存时间。

1.2 阿帕替尼 甲磺酸阿帕替尼片(Apatinib,艾坦®)是新一代小分子血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,曾经获得国家“十一·五”和“十二·五”计划重大新药创制专项基金的支持,其主要作用机制是竞争性结合该受体胞内酪氨酸 ATP 结合位点,高度选择性地抑制 VEGFR-2 酪氨酸激酶活性,阻断血管内皮生长因子(VEGF)结合后的信号传导,从而强效抑制肿瘤血管生成。国外公司同期研发的雷莫芦单抗,是针对 VEGFR-2 的大分子肿瘤血管生成抑制剂,以优先审评产品已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准上市,且收入 2015 年 NCCN 临床实践指南作为晚期胃癌二线治疗方案^[6],也进一步证明了采用抗血管生成治疗胃癌,特别是以 VEGFR-2 作为治疗靶点的有效性和可行性。

一系列的临床研究业已证明,阿帕替尼用于国人晚期胃癌三线及三线以上治疗是有效和安全的。在 II 期临床研究^[7]中,共纳入 141 例二线及以上化疗失败后的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者,随机分为安慰剂对照组、阿帕替尼 850 mg qd 组和阿帕替尼 425 mg bid 组共 3 组。采取全分析集(FAS),与对照组相比,阿帕替尼不仅拥有一定的客观有效率(ORR),同时具有生存获益。阿帕替尼

1 210002 解放军八一医院全军肿瘤中心

2 200331 上海同济大学附属天佑医院

850 mg qd 组的 ORR 为 6.38%, 阿帕替尼 425 mg bid 组为 13%; 阿帕替尼 850 mg qd 组的中位无进展生存期(mPFS)为 3.7 个月, 阿帕替尼 425 mg bid 组为 3.2 个月, 与对照组的 1.4 个月相比均有显著差异。因此, 推荐阿帕替尼 III 期临床研究的剂量为 850 mg qd。在 III 期临床研究^[8]中, 纳入二线及以上化疗失败后的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者共 273 例, 随机分入安慰剂对照组和阿帕替尼 850 mg qd 组。在 FAS 中, 阿帕替尼 850 mg qd 组的中位总生存期(mOS)为 6.5 个月, 较对照组延长了 1.8 个月($P=0.0149$), 死亡风险降低约 30%; 阿帕替尼 850 mg qd 组与对照组的 mPFS 分别为 2.6 个月和 1.8 个月($P<0.0001$), ORR 分别为 2.84% 和 0($P=0.1695$), 而疾病控制率(DCR)分别为 42.05% 和 8.79%($P<0.0001$); 两组的生活质量评分(QoL)变化比较未见明显差异($P>0.05$)。

在安全性方面, II 期和 III 期临床研究中, 不良事件(AE)的类型和发生率基本一致, 亦与已上市的其他同类药物相类似^[9]。常见的 AE 包括白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板下降、高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、乏力、食欲减退和腹泻, 未出现非预期的 AE。多数不良反应均可通过暂停给药、剂量下调及对症处理实现控制和逆转。

基于以上系列研究, 国家食品药品监督管理总局(CFDA)已于 2014 年 10 月 17 日正式批准阿帕替尼作为国家 1.1 类新药上市, 用于治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌。鉴于阿帕替尼新近上市, 同时, 临床医师缺乏阿帕替尼应用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌的经验, 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物安全管理专家委员会组织多位专家学者共同讨论和反复修改, 制定了本专家共识, 作为临床上有效、安全地应用阿帕替尼的重要参考。

2 阿帕替尼治疗晚期胃癌的应用

2.1 适应证 阿帕替尼适用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者三线及三线以上治疗, 且患者接受阿帕替尼治疗时一般状况良好。

2.2 推荐剂量用法 阿帕替尼 850 mg qd, 口服, 餐后半小时以温开水送服。

2.3 注意事项 重视患者教育, 履行全面告知。对于体力状态评分 ECOG ≥ 2 、四线化疗以后、胃部原发癌灶没有切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者, 为了确保患者的安全性和提高依从

性, 可以适当降低起始剂量, 先从 500 mg qd 开始服药, 服用 1~2 周后再酌情增加剂量。

3 阿帕替尼治疗胃癌安全管理建议

3.1 不良反应概述 阿帕替尼治疗胃癌与药物相关的常见不良反应(发生率 $\geq 5\%$)包括血液学毒性(白细胞减少、粒细胞减少和血小板减少等)和非血液学毒性(高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、乏力及腹泻等)。多数不良反应均可通过暂停给药、下调剂量及对症处理得以控制和逆转。

对于常见不良反应, 建议按照剂量调整原则进行药物暂停或剂量调整(表 1); 如果剂量调整至 250 mg 后患者仍不能耐受, 则应暂停或者终止用药。一般情况下, 对于血液学毒性, 可以参照化疗药物引起骨髓抑制的原则进行处理; 而非血液学毒性中, 对于高血压、蛋白尿、手足皮肤反应和可能的出血倾向, 需要特别关注。

表 1 阿帕替尼治疗晚期胃癌的不良反应与剂量调整原则

分类	NCI 分级	剂量调整原则
血液学	1~2 级	维持原剂量水平
不良反应	3~4 级	暂停用药, 待不良反应恢复到 ≤ 1 级, 下调一个剂量后继续用药 ^a
非血液学	1~2 级	维持原剂量水平
不良反应	3~4 级	暂停用药, 待不良反应恢复到 ≤ 1 级, 下调一个剂量后继续用药 ^a

注:^a 第 1 次剂量调整为 750 mg qd, 第 2 次剂量调整为 500 mg qd

3.2 一般不良反应

3.2.1 乏力 乏力常常与肿瘤的疾病本身以及肿瘤的治疗相关。阿帕替尼 II/III 期临床研究中, 乏力的发生率为 17.94%, 其中 3~4 级乏力的发生率为 2.69%。建议观察记录患者乏力的状况, 注意监测严重乏力的出现。对于 1~2 级乏力, 无需剂量调整; 而 3~4 级乏力则需进行积极对症处理和剂量调整。若无黄疸、血栓及妊娠等情况, 可以使用孕酮类药物(如甲地孕酮)以及多种维生素, 有助于减轻乏力, 改善体力状况。需要提醒的是患者的乏力也可能是继发于甲状腺功能减退、抑郁、贫血或疼痛等原因, 应予鉴别诊断和相应处理。

3.2.2 腹泻 阿帕替尼 II/III 期临床研究中, 腹泻的发生率为 10.31%, 其中 3~4 级腹泻发生率为 1.35%。腹泻影响患者的消化功能和水电平衡, 还可能影响药物的吸收, 宜尽早治疗。通常腹泻发生

比较早,服药后数日即可发生。对于 1~2 级腹泻,一般无需调整阿帕替尼的剂量,可以建议患者:调节饮食及习惯,嘱多饮水和进食清淡、易消化、富含维生素的食物,去除有关诱因或相关因素,包括避免摄入可导泻的饮食(如油腻、辛辣食物和咖啡等)或服用胃肠动力药和大便软化剂,增加纤维素摄入和应用微生物药物(如双歧杆菌三联活菌散)等;其中 2 级腹泻时,可以酌情给予洛哌丁胺、复方地芬诺酯(苯乙哌啶)、胃肠道黏膜保护剂(如八面蒙脱石散)及黄连素等治疗。对于 3~4 级腹泻,应该积极止泻和支持对症治疗,注意补充水和电解质,维持水电平衡和防止酸碱紊乱,并补足营养;及时停用阿帕替尼,直至腹泻明显减轻或停止;再恢复用药时需要适当降低阿帕替尼的剂量。

3.3 特别关注的不良反应

3.3.1 高血压

3.3.1.1 发生情况 高血压是抗血管生成抑制剂,特别是 VEGF/VEGFR 抑制剂最常见的不良反应之一,可以引起继发性高血压或使原有的高血压病情加重^[10-12]。阿帕替尼 II/III 期临床研究中,高血压的发生率为 36.32%,其中 3 级高血压发生率为 5.38%,未见 4 级血压升高。原有高血压病患者血压控制不佳(>150/100 mmHg),或有高血压合并血栓病史,需要长期服用抗凝药物的患者应该慎用阿帕替尼。血压升高大多出现在阿帕替尼服药后 2 周左右,多数为轻至中度增高,一般通过应用降压药可使血压得到良好控制。

抗血管生成抑制剂导致高血压的具体机制尚不明确。内皮细胞/血小板分泌 NO/PGI₂ 下降、血管密度异常(小血管及毛细血管)、血管僵硬、内皮素功能紊乱等因素都可能导致高血压^[13-15]。此外,晚期肿瘤患者承担的心理、精神压力增加,可以导

致交感神经活性亢进、血浆儿茶酚胺浓度增高及小动脉收缩等,也往往是发生高血压的不良因素,因此还需要注意心理疏导。

3.3.1.2 防治建议 美国国立癌症研究所(NCI)心血管毒性小组推荐^[16],在使用 VEGF/VEGFR 抑制剂治疗开始前,应当明确患者的基线血压;在治疗过程中,保持血压稳定和尽可能<140/90 mmHg。血压监测应当从用药前就开始,贯穿于整个治疗过程,尤其是治疗初期的 2 周内,要求进行每日监测^[17]。因此,对于原有高血压病的患者,在给予阿帕替尼前,必须遵循个体化的原则应用降压药,预先使血压得以良好控制(<140/90 mmHg);但是对于血压正常的患者,不推荐预防性降压治疗。应充分告知患者,当血压>140/90 mmHg 或出现与血压升高相关的症状时(如明显头痛、头晕、视觉障碍等),立即联系经治医师,获得指导^[18-19]。

降压药物的选择,建议遵循《中国高血压防治指南 2010》^[20],并且参考患者的心血管事件风险而酌定。对于合并有蛋白尿的患者,一般推荐使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)^[20-21]。在药物选择时需要提醒注意的是,阿帕替尼主要由肝脏 CYP3A4 酶进行代谢,非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如维拉帕米和地尔硫卓)能够抑制 CYP3A4 系统,因此不建议采用该类药物控制血压^[10]。

如果发生 3~4 级血压升高,应在心血管专科医师的指导下,积极进行降压治疗,严密观察和/或调整阿帕替尼剂量;如果高血压仍持续控制不力,建议停药。对于高血压危象的患者,必须立即和永久停药^[9,22]。

关于阿帕替尼相关高血压的防治建议参见表 2。

表 2 高血压分级标准(NCI-CTC AE 4.0)和防治建议

分级	定义	防治建议
1 级	收缩压 120~139 mmHg,或舒张压 80~89 mmHg	严密监测血压;限盐,戒烟酒;继续服用阿帕替尼,无需剂量调整
2 级	收缩压 140~159 mmHg,或舒张压 90~99 mmHg	严密监测血压;继续服用阿帕替尼,一般无需剂量调整;应采用降压药治疗,且不得随意停药
3 级	收缩压 ≥160 mmHg,或舒张压 ≥100 mmHg	暂停服用阿帕替尼;单药控制不良的高血压,应考虑联合用药;请心血管专科医师会诊和治疗;严密监测血压;如血压控制良好,可降低剂量后继续服用阿帕替尼
4 级	危及生命(恶性高血压或持久性神经损伤,高血压危象)	立即和永久停用阿帕替尼;请心血管专科医师会诊,积极处理高血压,且严密监测血压和其他生命体征
5 级	死亡	-

3.3.2 蛋白尿

3.3.2.1 发生情况 在阿帕替尼的 II/III 期临床研究中,蛋白尿的发生率为 44.36%,其中 3 级蛋白尿发生率为 1.79%。蛋白尿一般在阿帕替尼服药后 3 周左右发生,通常无症状,系可逆性的,可以通过暂停给药或剂量下调而缓解,无严重的肾脏损伤发生,一般不需特殊处理。多篇文献报道其他抗血管生成抑制剂类药物也有增加蛋白尿的风险^[23-25]。对于具有潜在的肾功能疾病,肾切除手术后,既往有高血压病、肾脏疾病以及糖尿病病史的患者,需要慎用阿帕替尼和严密观察随访。

已有研究表明 VEGF/VEGFR 信号转导通路与肾小球内皮细胞的正常结构和功能,特别是与血管通透性的调节密切相关^[26]。VEGF/VEGFR 信号转导抑制剂可能破坏肾小球内皮细胞和上皮细胞(足细胞),导致肾小球滤过膜通透性增高,使肾小球滤液中的蛋白质增多,超过肾小管重吸收能力和/或导致肾小管上皮细胞内所含的蛋白水解酶丢失,继而引起肾小管功能障碍,重吸收能力降低,导致了肾性蛋白尿。

3.3.2.2 防治建议 目前尚无阿帕替尼是否影响肾功能的确切数据。对于肾功能不全的患者,服用阿帕替尼时需要谨慎和密切监测,特别是肾功能不全 3 期或以上患者应慎用(表 3)^[27]。建议定期检查患者的尿常规,动态监测血压、肾功能和蛋白尿

情况,在最初 2 个月内每 2 周检查 1 次尿常规和/或 24 小时尿蛋白定量,之后每 4 周检查 1 次,发生蛋白尿时要及时就医。

表 3 美国慢性肾功能不全(chronic kidney disease, CKD)分期

分期	定义	GFR 指标 (ml/min;1.73 m ²)
1 期	GFR 正常或升高,伴肾脏损害	GFR>90
2 期	轻度 GFR 下降,伴肾脏损害	GFR:60~89
3 期	中度 GFR 下降	GFR:30~59
4 期	重度 GFR 下降	GFR:15~29
5 期	肾衰竭	GFR<15 或透析

如果发生>2 级的蛋白尿,建议暂停阿帕替尼用药,等待恢复正常。如果恢复用药后再次出现>2 级的蛋白尿,可以下调 1 个剂量单元后继续阿帕替尼用药;如果蛋白尿仍然持续存在和加重,则建议停药(表 1)。一旦出现肾功能损伤或者肾病综合征,必须立即停药,并且积极进行支持对症治疗^[28-29]。

对于抗血管生成抑制剂诱发的蛋白尿,目前尚无明确的治疗方法,但是基于 ACEI 及 ARB 类药物可以降低肾小管内压力,进而减轻蛋白尿,同时降低可能的不良心脏事件,可以酌情使用。

关于阿帕替尼相关蛋白尿防治建议参见表 4。

表 4 蛋白尿分级标准(NCI-CTC AE 4.0)和防治建议

分级	定义	防治建议
1 级	尿蛋白(+)或 24 小时尿蛋白定量<1.0 g	继续服用阿帕替尼,无需剂量调整;注意观察
2 级	尿蛋白(++)或 24 小时尿蛋白定量 1.0~3.4 g	继续服用阿帕替尼,一般无需剂量调整;应考虑进行药物干预;监测 24 小时尿常规和 24 小时尿蛋白定量
3 级	24 小时尿蛋白定量>3.4 g	暂停服用阿帕替尼;请肾脏内科专科医师会诊;进行药物干预;蛋白尿恢复至≤2 级后,可降低剂量服用阿帕替尼;如果 2 次减量后仍然发生 3 级蛋白尿,则应该永久终止阿帕替尼治疗

3.3.3 手足皮肤反应

3.3.3.1 发生情况 手足皮肤反应(HFSR)是抗肿瘤分子靶向药物在临床上最常见的皮肤毒性之一,主要表现为手足的麻木感、烧灼感、红斑肿胀、皮肤变硬、起疱、皲裂以及脱屑,具有手指或足趾弯曲部位皮肤角化的特征,通常为双侧性,症状常常同时或接连发生,主要发生在手掌和足底,受力区往往症状更为显著。重症者发生皮肤红肿、剥脱或形成溃疡,疼痛难忍,影响正常工作或日常活动^[30]。

在阿帕替尼 II/III 期临床研究中,HFSR 的发生率为 27.35%,其中 3 级的发生率为 7.62%,未见 4 级 HFSR,发生情况与同类药物相似^[31-32]。阿帕替尼引起的 HFSR 多在服药后 2~3 周发生,支持对症治疗常可减轻或缓解。

HFSR 的发生机制尚不清晰,可能与阻断 VEGF/VEGFR 通路损害了真皮的血管及其修复过程,导致过量的药物残留在皮肤组织中发生毒性有关^[33];因此,阿帕替尼引起的 HFSR 往往与用药的

剂量有相关性。

3.3.3.2 防治建议 教育患者在服用阿帕替尼期间应该避免手掌和足底的机械性损伤和摩擦,例如穿着宽松透气的鞋子、柔软的全棉手套和线袜,使用凝胶鞋垫,避免压力式剧烈运动。手足都应避免接触高热和直接日晒,使用保湿、含有羊毛脂或尿素成分的护肤品来保护皮肤;避免进食辛辣、刺激性食物^[34]。

如果发生中度的 HFSR,可以采取一些必要的支持对症治疗,包括加强皮肤护理,保持皮肤清洁湿润,避免继发感染、压力或摩擦,使用温和的润肤霜或润滑剂;可局部外用去角质化的药物,如含尿素软膏或尿素霜、5%水杨酸制剂和皮质类固醇成分的乳液或润滑剂等^[35],必要时采取硫酸镁溶于温水中,

浸泡患处皮肤;局部使用抗真菌或抗生素治疗;适当服用 B 族维生素(B1、B6 和核黄素)以及塞来昔布等。如果有过度角化,足部皮肤持续增厚或起茧,可请足疗师帮助修剪治疗,防止继续加重;且足疗后立即使用保湿软膏。在整个治疗过程中,一般来讲随着时间的延长,HFSR 会逐渐减轻。如果连续出现 3 次>2 级的 HFSR 且有加重趋势者,建议暂停用药,等待恢复正常或 1 级后再恢复用药;如果 HFSR 不再发生,可以考虑逐步增加阿帕替尼的剂量,直至标准剂量。如果恢复用药后又再次出现>2 级的 HFSR,宜下调 1 个剂量单元后继续用药(表 1);如果 3 级 HFSR 仍持续存在或加重,则建议永久终止阿帕替尼用药。

关于阿帕替尼相关 HFSR 防治建议参见表 5。

表 5 手足皮肤反应分级标准(NCI-CTC AE 4.0)和防治建议

分级	定义	防治建议
1 级	轻微皮肤改变或皮肤炎(局部红斑、水肿、角化过度、无痛),但不影响日常生活	继续服用阿帕替尼,一般无需剂量调整;症状初现时局部用药治疗
2 级	皮肤改变明显(剥落、水泡、出血、肿胀、角化过度),疼痛,影响日常生活和活动	继续服用阿帕替尼,可适当调整剂量;局部用药;口服 B 族维生素和塞来昔布,可联合抗炎症或抗感染药物
3 级	重度皮肤改变(剥落、水泡、溃疡、出血、水肿、角化过度),疼痛明显,个人自理能力受限	暂停服用阿帕替尼;镇痛处理和局部用药治疗;联合抗炎症或抗感染用药;如果症状缓解,可降低剂量服用阿帕替尼;如持续存在和加重,应终止服用阿帕替尼

3.3.4 出血

3.3.4.1 发生情况 在阿帕替尼治疗晚期胃癌的 II/III 期临床研究中,试验组和对照组中消化道出血的发生率分别为 2.24% 和 3.60%,没有明显差异,其中 3、4 级消化道出血的发生率分别为 1.35% 和 2.88%;而大便潜血的发生率分别为 8.97% 和 7.91%,一般在服药后第 1 周期内发生。因此,尚未发现阿帕替尼能够明显增加出血倾向,但是根据阿帕替尼的作用机制以及其他抗血管生成药物的应用经验^[36-40],必须高度关注临床上可能存在的出血风险;特别是正在接受溶栓或抗凝治疗的患者需要慎用。

抗血管生成药物容易引起出血的机制尚不清楚。一般认为 VEGF 具有刺激血管内皮细胞增殖的作用,可以促进内皮细胞存活和维持血管的完整性,以保证凝血功能的正常调节作用;而抑制 VEGF/VEGFR 转导通路,可以降低血管内皮细胞的再生能力,使基质下的促凝血磷脂暴露和引起血小板功能障碍,从而导致出血或血栓形成^[10]。

3.3.4.2 防治建议 对于具有高出血风险的患者,应该慎用阿帕替尼,包括:(1)胃部存在活动性消化溃疡病灶,且大便潜血(+++)者;(2)对于大便潜血(+),且原发性胃肿瘤病灶未能进行手术切除的,建议进行胃镜检查,若为溃疡型胃癌,且经治医师认为有可能引起瘤灶出血者;(3)3 个月内有黑便和/或呕血病史者;(4)凝血功能异常,具有出血倾向者。同时,在阿帕替尼用药期间应严密监测凝血酶原时间(PT)和国际标准化比率(INR),关注患者是否发生出血倾向及其有关症状;一旦出现严重异常(3~4 级),建议停药。如果发生上消化道大出血,必须立即停用阿帕替尼,并且按照临床常规积极治疗出血。

另外,尽管缺乏数据,对于曾经发生动脉血栓、心肌梗死、心脏骤停、脑血管意外以及胃肠道穿孔病史的患者,目前不推荐服用阿帕替尼;如果在服用阿帕替尼过程中需要进行某种手术,应在预定手术前中断用药直至伤口完全愈合。

4 结 语

一系列的临床研究证明,采用阿帕替尼治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌疗效确切,具有一定的客观疗效和明显的生存获益;同时,在获得 CFDA 批准上市之后,也初步积累了一定的用药经验;但是在新药注册研究时限定了多项严格的纳入与排除标准,不能够全面、准确地反映广泛胃癌人群中阿帕替尼的治疗反应。本共识结合了阿帕替尼治疗晚期胃癌 II/III 期临床研究的数据、上市后临床用药情况、专家学者的实践经验以及其他抗血管生成靶向药物的使用情况,对于如何合理、安全有效地应用阿帕替尼提出了意见和建议,提供给临床医师作为用药参考。由于上市时间还比较短,前瞻性的 IV 期临床研究和非干预研究正在进行之中,有关阿帕替尼的最佳给药方法、剂量强度、用药终点的探索、不良反应的类型和程度以及有关防治措施等,都需要进一步密切观察和积累证据,以完善用药细节和注意事项,我们将据此对本共识及时进行更新和补充。

共识专家(按姓氏拼音排序)

白春梅	戴广海	樊青霞	房澍名	冯继峰
胡冰	华东	梁军	刘平	刘天舒
刘云鹏	马冬	马须春	马学真	茅国新
欧阳学农	潘宏铭	邱文生	沈琳	王理伟
魏红梅	吴穷	徐建明	徐农	徐瑞华
杨建伟	于丁	于壮	臧爱民	张俊
张小田	张艳桥	郑磊贞	周爱萍	朱波

学术秘书

杨帆 黄敏 王文慧

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.

[2] World Health Organization. Health statistics and information systems; WHO mortality database[EB/OL]. 2014[2015-08-10]. http://who.int/healthinfo/mortality_data/en/.

[3] 中国肿瘤登记中心. 2015 年中国肿瘤登记年报[EB/OL]. 2015 [2015-08-10]. <http://www.huaxia.com/sp/xwss/dlxw/2015/04/4355225.html>.

[4] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见[J]. 胃肠病

学, 2014, 19(7):408-427.

[5] 国家卫生部. 胃癌诊疗规范(2011 年版)[EB/OL]. 2011-02-16 [2015-08-10]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s3585u/201103/96ce9016858d416f83da688df45e3f2e.shtml>.

[6] National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Gastric cancer (Version 2. 2015)[EB/OL]. 2015[2015-08-10]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

[7] 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.

[8] Qin SK. Phase III study of Apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[C]. J Clin Oncol, 2014, 32(15 Suppl): a4003.

[9] 缪建华, 束永前. 肿瘤内科相关事件临床处理策略[M]. 南京:东南大学出版社, 2015:368-398.

[10] Mariette H, Joep H, Stefan S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects[J]. J Hypertens, 2009, 27(12):2297-2309.

[11] Rini BI. Biomarkers: Hypertension following anti-angiogenesis therapy[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(6):415-416.

[12] Kostas N, Eleni K, Paraskevi B, et al. Bevacizumab-induced hypertension pathogenesis and management[J]. Bio Drugs, 2011, 25(3):159-169.

[13] Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway[J]. Curr Clin Pharmacol, 2008, 3(2):132-143.

[14] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(11):1129-1136.

[15] Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(1):135-145.

[16] Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(9):596-604.

[17] Ivanyi P, Winkler T, Ganser A, et al. Novel therapies in advanced renal cell carcinoma; Management of adverse events from sorafenib and sunitinib[J]. Dtsch Arztebl Int, 2008, 105(13):232-237.

[18] Larochelle P, Kollmannsberger C, Feldman R, et al. Hypertension management in patients with renal cell cancer treated with anti-angiogenic agents[J]. Curr Oncol, 2012, 19(4):202-208.

[19] Cohen RB, Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma; management of treatment-related toxicities [J]. Invest New Drugs, 2012, 30(5):2066-2079.

- [20] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8):701-741.
- [21] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2011 版)[J]. 中国医学前沿杂志, 2012, 4(2):31-39.
- [22] 贾守微, 刘 韬, 黄红兵. 分子靶向抗肿瘤药物的不良反应及其处理对策[J]. 肿瘤药学, 2014, 34(1):2-9.
- [23] 方 勇, 刘丽莉. 分子靶向药物的不良反应及处理方法[J/OL]. 临床肿瘤学论坛, 2015 [2015-08-10]. <http://cancer.cmt.com.cn/detail/746299.html>.
- [24] Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor; systematic review and metaanalysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 9(2):186-193.
- [25] 刘 巍, 王 龙, 刘端祺. 靶向药物不良反应的认识与思考[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2011, 32(2):19-24.
- [26] Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF- α signaling pathway in the glomerulus; evidence for crosstalk between components of the lomerular filtration barrier[J]. Nephron Physiol, 2007, 106(2):32-37.
- [27] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (2 Suppl 1):1-266.
- [28] Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy[J]. Urology, 2008, 72(4):864-868.
- [29] 刘淑英, 王晓稼. 贝伐单抗在肿瘤治疗中相关毒副反应[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(12):1133-1135.
- [30] Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8):894-900.
- [31] McLellan B, Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib[J]. Dermatol Ther, 2011, 24(4):396-400.
- [32] 国 虹, 刘卫东, 董桂兰, 等. 分子靶向药物索拉非尼不良反应的防治[J]. 中国临床医生, 2010, 38(5):33-34.
- [33] Zuo RC, Apolo AB, DiGiovanna JJ, et al. Cutaneous adverse effects associated with the tyrosine-kinase inhibitor cabozantinib[J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(2):170-177.
- [34] Porta C, Paglino C, Imarisio I, et al. Uncovering pandora'svase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib[J]. Clin Exp Med, 2007, 7(4):127-134.
- [35] Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction; viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse [J]. J Support Oncol, 2011, 9(1):13-23.
- [36] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2):125-134.
- [37] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferonalfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2):115-124.
- [38] Bollèe G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2):682-685.
- [39] Kane RC, Farrell AT, Saber H, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(24):7271-7278.
- [40] 礼来公司. 注射用 Cymruza(雷莫芦单抗[ramucirumab])使用说明书 2014 年 4 月第一版 [EB/OL]. 2014-04-21 [2015-08-20]. http://blog.sina.cn/dpool/blog/s/blog_5948305d0101170-r.html?vt=4.

收稿日期:2015-08-25