

肿瘤临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002592

不同剂量阿帕替尼联合 SIB-IMRT 在局部复发性老年食管癌患者中的疗效及疗效预测

徐彦¹, 杨巍娜², 赵世恩¹, 于昌徐¹, 黄悦¹

(1. 河西学院附属张掖人民医院放疗科, 张掖 734000; 2. 张掖市第二人民医院药剂科, 张掖 734000)

【摘要】目的:探讨不同剂量阿帕替尼联合全程局部同期推量调强放疗(simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB-IMRT)在局部复发性老年食管癌患者中的临床疗效, 以及与血清血管内皮细胞生长因子受体-2(vascular endothelial cell growth factor receptor-2, VEGFR-2)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的相关性。**方法:**选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月河西学院附属张掖人民医院放疗科收治的局部复发性老年食管癌患者 126 例, 随机数字表法分为替吉奥组、阿帕替尼组(0.25 g)、阿帕替尼组(0.5 g), 每组 42 例。所有患者给予食管癌局部复发病灶 SIB-IMRT, 放疗第 1 天给予对应药物治疗。主要研究终点:无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS);次要研究终点:客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、血清标志物 VEGFR-2 和 bFGF 变化、药物不良反应发生率。**结果:**阿帕替尼组(0.5 g)1 例患者因高血压不能耐受, 退出临床试验。与替吉奥组相比, 阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)ORR、DCR 明显升高($P<0.05$), 血清 VEGFR-2、bFGF 水平明显下降($P<0.05$), 骨髓抑制、胃肠反应、乏力发生率明显下降($P<0.05$), 高血压、手足综合征、蛋白尿、口腔黏膜反应发生率明显升高($P<0.05$), PFS、OS 明显延长($P<0.05$), 差异均具有统计学意义。阿帕替尼组(0.5 g)乏力、高血压、手足综合征、口腔黏膜反应发生率明显高于阿帕替尼组(0.25 g) ($P<0.05$), 差异具有统计学意义;阿帕替尼组(0.5 g)与阿帕替尼组(0.25 g)在 ORR、DCR、VEGFR-2、bFGF-6、OS 等指标相比较($P>0.05$), 差异不具有统计学意义。**结论:**与替吉奥组相比较, 小剂量阿帕替尼(0.25 g)联合 SIB-IMRT 在局部复发性老年食管癌患者中可提高生存期, 安全性好;血清标志物 VEGFR-2、bFGF 可能为疗效预测潜在标志物。

【关键词】阿帕替尼;同期推量;局部复发性;老年;食管癌;临床疗效;相关性

【中图分类号】R735.1;R730.55

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-27

Efficacy and prediction of different doses of apatinib combined with SIB-IMRT in elderly patients with locally recurrent esophageal cancer

Xu Yan¹, Yang Weina², Zhao Shien¹, Yu Changxu¹, Huang Yue¹

(1. Department of Radiotherapy, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University;

2. Department of Pharmacy, Zhangye Second People's Hospital)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of different doses of apatinib combined with simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy(SIB-IMRT) in elderly patients with locally recurrent esophageal cancer, and its correlation with serum vascular endothelial cell growth factor receptor-2(VEGFR-2) and basic fibroblast growth factor(bFGF). **Methods:** A total of 126 elderly patients with locally recurrent esophageal cancer admitted to the Department of Radiotherapy of Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University from January 2017 to January 2019 were randomly divided into the S-1 group, the apatinib group(0.25 g), and the apatinib group(0.5 g), with 42 patients in each group. All patients were given SIB-IMRT on a locally recurrent lesion of esophageal cancer, and the corresponding drug was given on the first day of radiotherapy. Primary study endpoints: progression-free survival(PFS), overall survival(OS); secondary study endpoints: objective response rate(ORR), disease control rate(DCR), changes in

作者介绍:徐彦, Email: sunny150916@163.com,

研究方向: 食管癌精确放疗。

通信作者:杨巍娜, Email: cammile2056@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200708.1446.019.html>

(2020-07-08)

serum markers VEGFR-2 and bFGF, and incidence of adverse drug reactions. **Results:** One patient in the apatinib group(0.5 g) dropped out of the clinical trial due to intolerance of hypertension. Compared with the S-1 group, the ORR and DCR of the apatinib

group(0.25 g) and the apatinib group(0.5 g) were significantly increased ($P<0.05$), the levels of serum VEGFR-2 and bFGF were significantly decreased ($P<0.05$), the incidence of myelosuppression, gastrointestinal reactions, and fatigue decreased significantly ($P<0.05$), the incidence of adverse reactions to hypertension, hand-foot syndrome, proteinuria, and oral mucosal reactions significantly increased ($P<0.05$), and PFS and OS were significantly prolonged ($P<0.05$). The differences were statistically significant. The incidence of fatigue, hypertension, hand-foot syndrome, and oral mucosal reactions in the apatinib group(0.5 g) was significantly higher than that in the apatinib group(0.25 g) ($P<0.05$), with statistical significance. There was no significant difference in the ORR, DCR, VEGFR-2, bFGF-6, OS, and other indicators between the apatinib group(0.5 g) and the apatinib group(0.25 g) ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with the S-1 group, low-dose apatinib(0.25 g) combined with SIB-IMRT can improve survival and safety of elderly patients with locally recurrent esophageal cancer. Serum markers VEGFR-2 and bFGF may be potential markers for predicting therapeutic efficacy.

[Key words] apatinib; simultaneous boost; locally recurrent; elderly; esophageal cancer; clinical efficacy; correlation

我国食管癌发病人数约占全球的 50%, 位居恶性肿瘤死亡原因第 4 位^[1]。随年龄增高, 发病率增加, 70 岁以上老年食管癌患者发病率为 98.57/10 万人, 中位年龄 67 岁, 80~84 岁达高峰^[2]。食管癌发病率高、恶性程度高、治疗效果差, 根治性治疗手段仍为外科手术切除^[3]。但多数患者确诊时即为中晚期, 失去手术机会, 部分患者术后仍易复发进展, 局部复发是常见复发部位, 达 61.2%, 老年原发灶复发和其他年龄患者一致或更高^[4], 此时需选择放疗、化疗、靶向治疗等综合治疗。随着放射治疗技术的不断提高, 如三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)、容积弧形调强放疗(volume modulated radiation therapy, VMRT)、后程缩野加量调强放疗(late course field constriction plus intensity modulated radiation therapy, LCB-IMRT)、全程局部同期推量调强放疗(simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB-IMRT)等新技术的逐步推广, 对正常器官放射线受量控制水平的提高, 以及新的药物问世, 给老年复发患者带来新的希望^[5]。放化疗已成为晚期食管癌的主要治疗手段, 但疗效仍不尽如人意, 中位总生存期(overall survival, OS)为 5~10 个月, 难以突破治疗瓶颈, 且老年患者对化疗毒副反应难以耐受, 依从性差, 因此需要寻找新的药物治疗。阿帕替尼是全球第一个胃癌口服靶向治疗药物, 主要通过高度选择性竞争血清血管内皮细胞生长因子受体-2(vascular endothelial cell growth factor receptor-2, VEGFR-2)表面的 ATP 结合位点, 阻断细胞下游信号通路, 抑

制肿瘤组织内新生血管, 达到抗癌作用, 目前在非小细胞肺癌、肝癌、直肠癌、乳腺癌、食管癌等多种恶性肿瘤中取得一定疗效^[6]。本研究选择河西学院附属张掖人民医院放疗科确诊的局部复发性老年食管癌患者给予阿帕替尼联合 SIB-IMRT, 观察其临床疗效及不良反应, 并预测疗效相关性, 旨在为临床诊疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月河西学院附属张掖人民医院放疗科收治的局部复发性老年食管癌患者 126 例, 采用前瞻性研究, 随机数字表法分为替吉奥组、阿帕替尼组(0.25 g)、阿帕替尼组(0.5 g), 每组 42 例。其中男 71 例, 女 55 例; 年龄 65~84 岁, 平均年龄(74.5 ± 8.6)岁; 56 例有饮酒史; 肿瘤位置: 食管上段 23 例, 食管中段 75 例, 食管下段 28 例; 病灶长度: <5 cm 31 例; 5~6.9 cm 71 例; ≥ 7 cm 24 例。3 组患者性别、平均年龄、饮酒史、肿瘤位置、病灶长度等一般资料无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性(表 1)。

入组标准: ①病理诊断明确, 为食管鳞癌; ②有胃镜、胸部增强 CT、食管 X 线钡餐、腹部超声等完整病史资料; ③原发灶和(或)区域淋巴结复发, 影像学至少一处可测量病灶; ④ ECOG 评分 <2 分; ⑤年龄 65~85 岁; ⑥预计生存期 >3 个月; ⑦治疗前有知情同意书和医学伦理委员会批准。排除标准: ①远处转移者; ②合并二重癌者; ③严重心、肺、脑、肝、肾功能不全者; ④精神疾病不能合作者; ⑤不可控制的高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死等内科基础疾病者; ⑥药物过敏史者; ⑦出血倾向者; ⑧既往已行替吉奥或阿帕替尼治疗者; ⑨1 个月内行抗肿瘤治疗者。

表 1 3 组患者一般资料相比较

组别	性别		平均年龄/岁	饮酒史		肿瘤位置			病灶长度/cm		
	男	女		有	无	上段	中段	下段	<5	5~	7~
替吉奥组($n=42$)	25	17	74.9 $\pm$ 8.5	17	25	6	27	9	11	24	7
阿帕替尼组(0.25 g)($n=42$)	24	18	75.1 $\pm$ 9.2	19	23	9	23	10	9	25	8
阿帕替尼组(0.50 g)($n=42$)	22	20	73.6 $\pm$ 8.8	20	22	8	25	9	11	22	9
χ^2 值	4.691		4.720	4.251		5.127			4.862		
P 值	0.015		0.013	0.026		0.009			0.012		

1.2 首次治疗及复发时间

治疗方式:单纯根治性手术治疗 22 例,术后辅助放疗 10 例,术后辅助化疗 18 例,术后辅助放化疗 37 例,根治性放疗 5 例,根治性放化疗 34 例。放疗方案:共 86 例接受放疗,其中 3D-CRT 39 例,VMRT 27 例,LCB-IMRT 20 例。放疗剂量:54 Gy 7 例,58 Gy 10 例,60 Gy 58 例,64 Gy 11 例。化疗方案:共 89 例接受化疗,其中顺铂联合氟尿嘧啶 29 例,紫杉醇/多西紫杉醇联合顺铂 32 例,紫杉醇/多西紫杉醇联合奈达铂 21 例,紫杉醇/多西紫杉醇联合顺铂和氟尿嘧啶 3 例,其他方案 4 例。化疗周期:1~6 个周期,平均(4.5 $\pm$ 0.6)个周期。复发时间:4~45 个月,中位时间(18.8 $\pm$ 2.5)个月。

1.3 研究方法

治疗前 1 周内影像学检查、病理诊断、心脏超声、肺功能、血常规、肝肾功能、血糖、血压、VEGFR 和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)等病史资料完整。放疗计划^①:所有入组患者给予 SIB-IMRT 治疗(德国 SIEMENS 公司生产的 PRIMUS 双光子/6 档电子线高能直线加速器),放疗前水解塑料体模固定,平静呼吸状态下薄层增强 CT 扫描,层厚 3 mm,由主治以上医师勾画靶区,副主任以上医师审核,3 年以上物理剂量师制定放疗计划。常规勾画两肺、脊髓、心脏等危及器官,两肺 $V_{20}\leq 25\%\sim 30\%$, $V_{30}\leq 18\%$,心脏 $avg\leq 20\sim 30$ Gy,脊髓 $max\leq 45$ Gy。处方剂量:95%计划靶体积(planning target volume,PTV)50.4 Gy/28F,原发肿瘤计划靶区(planning gross tumor volume,PGTV)60.2~61.6 Gy/28F,每周一至周五放疗,每天 1 次,每周 5 次。药物治疗:放疗第 1 天开始,替吉奥组:替吉奥胶囊(规格 20 mg/片、25 mg/片,国药准字 H20100150、H20100151,江苏恒瑞医药股份有限公司)按照体表面积 50~60 mg/次,每天 2 次,口服 14 d,停药 7 d,21 d 为一个周期;阿帕替尼组(0.25 g):甲磺酸阿帕替尼片(规格 0.25g/片,国药准字 H20140103,江苏恒瑞医药股份有限公司)0.25 g/次,每天 1 次,持续口服,21 d 为一个周期;阿帕替尼组(0.5 g)用法同前,用量为 0.5 g/次,所有患者治疗 3 个周期(放疗结束后 3 周)后评价疗效。

1.4 观察指标

疗效评价:按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)1.1 版^⑦分为:完全缓解

(complete remission,CR)、部分缓解(partial responses,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD),客观缓解率(objective response rate,ORR)=CR+PR,疾病控制率(disease control rate,DCR)=CR+PR+SD。药物治疗相关不良反应^⑧:按照通用不良反应术语标准 4.0 版(common terminology criteria adverse events version 4.0,CACTE v4.0)分为 1~5 级,数字越大,不良反应越重。血清标志物:酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清 VEGFR-2、bFGF 水平,按照试剂盒说明书配置样品和试剂,分别加入标准品和待测样品,封板,摇床孵育 2 h,洗板 4 次;加入酶标试剂,封闭,摇床孵育 2 h,洗板;加入显色剂 A 和 B,避光孵育 2 h,终止液终止反应,450 nm 波长测量各孔光密度(optical density,OD)值,绘制标准曲线,计算样品浓度。

1.5 随访

治疗结束后由专人随访,前 6 个月每月复查 1 次,6 个月后每 2 个月复查 1 次,替吉奥组共化疗 6 个周期,阿帕替尼组持续口服,病情变化者更换治疗方案或入组其他临床试验或最佳支持治疗。总生存期(overall survival,OS)为随机分组之日起至死亡时间,无进展生存期(progression-free survival,PFS)为随机分组之日起至肿瘤进展、失访或死亡时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 法;定性资料以率(%)表示,采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组患者治疗后疗效评价

替吉奥组、阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)达 ORR 分别为 47.62%、57.14%和 58.54%,达 DCR 分别为 69.05%、83.33%和 87.80%。阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)ORR、DCR 明显高于替吉奥组,差异具有统计学意义($P<0.05$);阿帕替尼组(0.5 g)ORR、DCR 虽高于阿帕替尼组(0.25 g),差异不具有统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 血清标志物 VEGFR-2、bFGF 变化

治疗前替吉奥组、阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)血清 VEGFR-2、bFGF 水平相比较,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。治疗后阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)血清 VEGFR-2、bFGF 水平明显低于替吉奥组,差异具有统计学意义($P<0.05$);阿帕替尼组(0.5 g)血清 VEGFR-2、bFGF 水平虽低于阿帕替尼组(0.25 g),差异不具有统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 药物不良反应比较

替吉奥组发生 3 级骨髓抑制 3 例,阿帕替尼组(0.25 g)发生 3 级高血压 2 例、3 级手足综合征 1 例、3 级口腔黏膜反应 3 例,阿帕替尼组(0.5 g)发生 3 级高血压 2 例、3 级手足综合征 2 例、口腔黏膜反应 4 例;阿帕替尼组(0.5 g)发生 4 级高血压 1 例,其余患者药物不良反应均集中在 1~2 级。阿

帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)在骨髓抑制、胃肠反应、乏力发生率明显低于替吉奥组,在高血压、手足综合征、蛋白尿、口腔黏膜反应发生率明显高于替吉奥组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。阿帕替尼组(0.5 g)在乏力、高血压、手足综合征、口腔黏膜反应不良反应发生率明显高于阿帕替尼组(0.25 g),差异具有统计学意义($P<0.05$);阿帕替尼组(0.5 g)在骨髓抑制、胃肠反应、蛋白尿不良发生率虽高于阿帕替尼组(0.25 g),差异不具有统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4 随访结果

随访截至 2020 年 1 月 31 日,无失联病例,随访时间 4.2~27.6 个月,中位时间(13.5 ± 2.4)个月。替吉奥组 PFS、OS 分别为 8.6 个月、10.3 个月,阿帕替尼组(0.25 g)PFS、OS 分别为 11.2 个月、13.7 个月,阿帕替尼组(0.5 g)PFS、OS 分别为 12.8

表 2 3 组患者临床疗效评价

组别	CR	PR	SD	PD	ORR (n, %)	DCR (n, %)
替吉奥组(n=42)	1	19	9	13	20 (47.62)	29 (69.05)
阿帕替尼组(0.25 g)(n=42)	2	22	11	7	24 (57.14)	35 (83.33)
阿帕替尼组(0.50 g)(n=41)	2	22	12	5	24 (58.54)	36 (87.80)
χ^2/P_1 值					6.720/0.018	5.028/0.021
χ^2/P_2 值					6.851/0.016	6.639/0.019
χ^2/P_3 值					3.102/0.073	3.834/0.065

注: χ^2_1 、 P_1 为替吉奥组、阿帕替尼组(0.25 g)之间比较; χ^2_2 、 P_2 为替吉奥组、阿帕替尼组(0.5 g)之间比较; χ^2_3 、 P_3 为阿帕替尼组(0.25 g)、阿帕替尼组(0.5 g)之间比较

表 3 3 组患者治疗前后血清 VEGFR-2、bFGF-6 对比 ($\bar{x} \pm s$; pg/mL)

组别	VEGFR-2		bFGF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
替吉奥组(n=42)	684.65 $\pm$ 92.22	456.73 $\pm$ 76.83	73.25 $\pm$ 8.94	46.78 $\pm$ 6.54
阿帕替尼组(0.25 g)(n=42)	655.09 $\pm$ 86.83	364.27 $\pm$ 65.42	69.83 $\pm$ 7.36	31.77 $\pm$ 5.03
阿帕替尼组(0.50 g)(n=41)	674.12 $\pm$ 85.69	350.05 $\pm$ 68.25	75.17 $\pm$ 8.52	29.48 $\pm$ 4.63
SNK- q_1/P_1 值	3.715/0.071	8.019/0.023	3.243/0.085	6.741/0.022
SNK- q_2/P_2 值	3.250/0.083	8.206/0.016	2.971/0.094	8.018/0.012
SNK- q_3/P_3 值	3.463/0.075	0.078/3.585	3.401/0.077	3.535/0.069

注:SNK- q_1 、 P_1 为替吉奥组、阿帕替尼组(0.25 g)之间比较;SNK- q_2 、 P_2 为替吉奥组、阿帕替尼组(0.50 g)之间比较;SNK- q_3 、 P_3 为阿帕替尼组(0.25 g)、阿帕替尼组(0.50 g)之间比较

表 4 3 组患者药物不良反应发生率比较 (n, %)

组别	骨髓抑制	胃肠反应	乏力	高血压	手足综合征	蛋白尿	口腔黏膜反应
替吉奥组(n=42)	23(54.76)	15(35.71)	9(21.42)	1(2.38)	3(7.31)	1(2.38)	4(9.52)
阿帕替尼组(0.25 g)(n=42)	5(11.90)	6(14.29)	4(9.52)	10(23.81)	12(28.57)	3(7.31)	11(26.19)
阿帕替尼组(0.50 g)(n=41)	6(14.63)	6(14.63)	7(17.07)	13(31.71)	19(46.34)	4(9.76)	16(39.02)
χ^2_1/P_1	8.092/0.006	7.575/0.008	7.024/0.017	8.642/0.005	7.163/0.012	6.572/0.029	6.741/0.025
χ^2_2/P_2	7.142/0.009	7.105/0.010	5.764/0.033	9.875/0.003	7.938/0.007	8.157/0.016	7.018/0.022
χ^2_3/P_3	1.543/0.065	1.322/0.067	6.582/0.028	6.899/0.024	7.130/0.013	1.502/0.065	6.132/0.037

注: χ^2_1 、 P_1 为替吉奥组、阿帕替尼组(0.25 g)之间比较; χ^2_2 、 P_2 为替吉奥组、阿帕替尼组(0.50 g)之间比较; χ^2_3 、 P_3 为阿帕替尼组(0.25 g)、阿帕替尼组(0.50 g)之间比较

个月、13.9 个月。阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g) PFS、OS 较替吉奥组明显延长($P<0.05$),阿帕替尼组(0.5 g) PFS 较阿帕替尼组(0.25 g)延长($P<0.05$),但 2 组间 OS 差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

食管癌早期临床症状不明显,确诊时多为晚期,5 年生存率为 15%~20%^[9]。老年食管癌患者常合并高血压、冠心病、脑梗死、糖尿病等慢性疾病,治疗手段局限,放射治疗为局部治疗最常见选择;对于局部复发性老年患者,临床研究报道较少。本组研究采用 SIB-IMRT 技术局部复发灶放疗,与传统 LCB-IMRT 相比,同期加量调强放疗可以实现不同靶区在相同时间接受不同剂量增加放疗强度和效率,缩短住院时间;其次,从放射生物学角度,肿瘤靶区单次剂量提高,可以提高等效生物剂量,减少正常组织放射性损伤,且同期加量照射疗效优于后期推量,同时降低出血、穿孔、食管狭窄发生率^[10],尤其适用于老年、体弱、再程放疗患者,这是本组研究理论依据之一。

全身治疗选择上,老年复发性食管癌患者多经过全身化疗,再次进展,体质难以耐受高强度化疗方案^[11]。食管癌在病情进展过程,肿瘤新生血管为癌细胞提供营养成分和侵袭路径,VEGF 是已知最强的促血管生成因子,食管癌组织中 VEGF 高表达已成共识^[12]。阿帕替尼为小分子酪氨酸激酶抑制剂,可高度选择性与 VEGFR-2 结合,竞争性抑制 VEGF 与 VEGFR-2 结合及 VEGFR-2 磷酸化,减少细胞内皮迁移、增殖,降低肿瘤微血管密度,控制肿瘤进展^[13]。bFGF 不仅促进肿瘤血管增生,还促进癌细胞有丝分裂,与肿瘤转移、复发进展密切相关,抑制 bFGF 生成同样可控制肿瘤进展^[14],这是本组研究理论依据之二。

众所周知,放射线作用于肿瘤细胞原理是诱导 DNA 双链断裂,DNA 双链断裂修复缺陷可增加放疗敏感性;抑制 VEGF 信号通路可减缓肿瘤细胞对 DNA 双链断裂修复作用,阿帕替尼则通过抑制 VEGF 信号干扰 DNA 双链断裂修复,从而起放疗增敏作用^[15],这是本组研究理论依据之三。

阿帕替尼治疗剂量目前尚无统一标准,日剂量

有 0.25 g、0.425 g、0.5 g、0.75 g、0.85 g 不等^[16]。有文献报道,减少给药剂量,药物不良反应减少,但并不影响疗效^[17]。国内学者李丹等^[18]对阿帕替尼上市后上述不同剂量进行回顾性分析,得出给药剂量越高,年龄越大,不良反应发生率越大。本着老年患者药物、剂量选择遵循低毒高效、个体化治疗原则,本研究选择 0.25 g、0.5 g 相对较小剂量给药。

阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)治疗后 ORR、DCR 明显高于替吉奥组,说明阿帕替尼联合 SIB-IMRT 控制瘤体大小,减轻肿瘤负荷优于传统化疗药物替吉奥。进一步分析发现,阿帕替尼组(0.5 g)ORR、DCR 虽高于阿帕替尼组(0.25 g),但 2 组间不具有统计学差异,说明小剂量阿帕替尼(0.25 g)可达到同样疗效。阿帕替尼(0.25 g 组)和阿帕替尼组(0.5 g)血清 VEGFR-2、bFGF 水平明显低于替吉奥组,从实验室检查说明阿帕替尼作为抗肿瘤血管生成靶向治疗药物可有效抑制血管新生,血清标志物下调,疗效优于替吉奥组;阿帕替尼组(0.5 g)与阿帕替尼组(0.25 g)患者对血清 VEGFR-2、bFGF-6 水平抑制无明显差异,再次说明小剂量阿帕替尼(0.25 g)可起到等同抗血管生成作用。药物不良反应按照 CACTE V4.0 分级多在 1~2 级,3 级不良反应中,替吉奥组共 3 例,阿帕替尼组(0.25 g)共 6 例,阿帕替尼组(0.5 g)共 8 例,替吉奥主要不良反应为骨髓抑制(中性粒细胞减少),给予重组人粒细胞集落刺激因子升白治疗后好转,继续治疗;阿帕替尼不良反应主要为口腔黏膜反应、手足综合征、高血压等,为靶向治疗药物常见不良反应,给予贝那普利或氨氯地平片稳定血压、尿素软膏除菌抗炎、0.02%呋喃西林溶液或氯己定含漱液预防口腔感染后好转。阿帕替尼组(0.5 g)发生 4 级高血压 1 例,血压控制平稳后,给予减量为 0.25 g 口服再次发生 4 级高血压,永久停药,退出临床实验,所有患者无不良反应致死病例。说明阿帕替尼随治疗剂量增加,药物不良反应发生率也增加。随访发现,阿帕替尼组(0.25 g)和阿帕替尼组(0.5 g)PFS、OS 较替吉奥组明显延长,说明阿帕替尼联合 SIB-IMRT 较替吉奥在局部控制疗效增加基础上,有效延长生存期;但增加阿帕替尼剂量仅改善 PFS(11.2 个月 vs. 12.8 个月),OS(13.7 个月 vs. 13.9 个月)无获益。

综上所述,与替吉奥组相比较,小剂量阿帕替尼(0.25 g)联合 SIB-IMRT 在局部复发性老年食管癌中疗效肯定,有效延长患者生存期,安全性可靠;血清标志物 VEGFR-2、bFGF 可能为预后判定潜在标志物,为临床治疗、判定预后提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] 魏洁,王军,吕星旺. 80 岁以上高龄食管癌放射治疗的疗效及预后影响因素[J]. 中国老年学杂志,2019,39(7):1587-1590.
- Wei J, Wang J, Lü XW. Efficacy and prognostic factors of radiotherapy for esophageal cancer in the elderly over 80 years old[J]. Chin J Gerontol, 2019,39(7):1587-1590.
- [2] 章文成,庞青松. 老年食管癌的放射治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(24):1272-1276.
- Zhang WC, Pang QS. Progress in radiotherapy for esophageal carcinoma in elderly patients[J]. Chin J Clin Oncol, 2018,45(24):1272-1276.
- [3] Zhao Q, Yu JM, Meng X. A good start of immunotherapy in esophageal cancer[J]. Cancer Med, 2019,8(10):4519-4526.
- [4] 吴刚,赵于天. 75 岁以上胸段食管癌调强放疗后复发模式的临床研究[J]. 医药前沿,2017,7(35):77-79.
- Wu G, Zhao YT. Clinical study on recurrence pattern of thoracic esophageal cancer after intensity-modulated radiotherapy in patients over 75 years old[J]. Medical Frontier, 2017,7(35):77-79.
- [5] Xi M, Lin SH. Recent advances in intensity modulated radiotherapy and proton therapy for esophageal cancer[J]. Expert Rev Anticanc, 2017,17(7):635-646.
- [6] 胡猛,刘星,刘静,等. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤研究进展[J]. 中国老年学杂志,2018,38(19):4858-4861.
- Hu M, Liu X, Liu J, et al. Research progress of apatinib in the treatment of malignant tumors[J]. Chin J Gerontol, 2018,38(19):4858-4861.
- [7] 杨燕,李建成,王胜强,等. 同步放化疗与序贯放化疗治疗中晚期食管癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2018,23(3):251-254.
- Yang Y, Li JC, Wang SQ, et al. Clinical observation of concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy in the treatment of advanced esophageal carcinoma[J]. Chin Clin Oncol, 2018,23(3):251-254.
- [8] 刘鹤飞,胡小龙,刘志飞,等. 髓母细胞瘤全脑全脊髓螺旋断层放疗急性不良反应观察[J]. 肿瘤研究与临床,2019,31(7):461-464.
- Liu HF, Hu XL, Liu ZF, et al. Acute adverse reactions observation of craniospinal irradiation with helical tomotherapy in patients with medulloblastoma[J]. Cancer Res Clin, 2019,31(7):461-464.
- [9] 马国军,李涛,杜可,等. 阿帕替尼治疗老年晚期食管癌的临床疗效及安全性[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(4):412-415.
- Ma GJ, Li T, Du K, et al. Clinical efficacy and safety of apatinib in the treatment of advanced esophageal cancer in elderly patients[J]. Chin J Geriatr, 2019,38(4):412-415.
- [10] 邓文钊, Mamady Keita, 李曙光, 等. 食管癌调强放疗同期加量与序贯加量的研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2018,27(10):900-905.
- Deng WZ, Keita M, Li SG, et al. Comparative study between simultaneous integrated and sequential boost using intensity-modulated radiotherapy for esophageal carcinoma[J]. Chin J Radiat Oncol, 2018,27(10):900-905.
- [11] Bollschweiler E, Plum P, Mönig SP, et al. Current and future treatment options for esophageal cancer in the elderly[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017,18(10):1001-1010.
- [12] 李永辉,李婷婷,郭强,等. 食管癌组织中 VEGF-C 表达量与淋巴管新生及肿瘤组织生长的相关性[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(22):44-48.
- Li YH, Li TT, Guo Q, et al. Correlation of VEGF-C expression with lymph vessel regeneration and tumor growth in esophageal carcinoma[J]. China J Mod Med, 2018,28(22):44-48.
- [13] Wu XY, Wang HW, Wu Y, et al. Efficacy of apatinib on multiple advanced-stage nongastric cancers[J]. J Cancer Res Ther, 2019,15(4):836-841.
- [14] 陈暑波,吴福林,杭猛,等. 三维适形放疗联合阿帕替尼治疗晚期原发性肝细胞癌的疗效[J]. 肿瘤药,2019,9(2):275-279.
- Chen SB, Wu FL, Hang M, et al. Effects of three-dimensional conformal radiotherapy combined with apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Anti Tumor Pharm, 2019,9(2):275-279.
- [15] Gu JP, Shu D, Su F, et al. Analysis of metabolome changes in the HepG2 cells of apatinib treatment by using the NMR-based metabolomics[J]. J Cell Biochem, 2019,120(11):19137-19146.
- [16] Li JQ, Wang LF. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017,10:3965-3969.
- [17] Hu XC, Zhang J, Xu BH, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. Int J Cancer, 2014,135(8):1961-1969.
- [18] 李丹,孙焱,曹雯,等. 甲磺酸阿帕替尼上市后不良反应文献回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(16):1659-1664.
- Li D, Sun Y, Cao W, et al. Analysis of adverse drug reaction of apatinib: a retrospective study and review of the literature[J]. Chin J Hosp Pharm, 2019,39(16):1659-1664.

(责任编辑:周一青)