

小剂量阿帕替尼联合同步放化疗治疗老年食管癌的安全性评价及近期疗效

黄锐, 张允清*, 张伟

蚌埠医学院附属阜阳医院 放疗科, 安徽 阜阳 236000

【摘要】 目的 探索小剂量阿帕替尼联合同步放化疗治疗老年食管癌的安全性及近期疗效。方法 选取2019年8月至2021年7月蚌埠医学院附属阜阳医院初治的11例~A期的老年食管癌患者,治疗方案为小剂量阿帕替尼(放疗期间250 mg口服,每天1次)联合同步放化疗,化疗方案为雷替曲塞3 mg/m²,第1天+奈达铂75 mg/m²,第2天,放疗方法为调强放疗(95%PGTV 60Gy/30f/6w),观察治疗过程中的不良反应,评价近期疗效。结果 11例患者治疗过程中,1例因放射性肺炎伴肺部感染而终止治疗,完成治疗的10例患者根据CTCAE5.0版标准及RTOG分级标准评价不良反应,其中血液系统毒副作用有白细胞减少7例(70%)、中性粒细胞减少5例(50%)、血红蛋白减少3例(30%);非血液毒性有高血压1例(10%)、转氨酶升高1例(10%)、胆红素升高1例(10%)、皮疹1例(10%)、放射性食管炎7例(70%)、放射性肺炎1例(10%),3级不良反应仅为白细胞减少1例,其余不良反应均为1~2级,所有不良反应予以对症处理后均好转,无4级不良反应,无药物相关死亡;根据RECIST1.1标准评价近期疗效,10例患者完全缓解(CR)3例(30%),部分缓解(PR)6例(60%),疾病稳定(SD)1例(10%),客观缓解率为90%,疾病控制率为100%。结论 小剂量阿帕替尼联合同步放化疗在老年食管癌治疗中显示出良好的疗效和较高的安全性。

【关键词】 阿帕替尼; 食管癌; 同步放化疗; 疗效

Safety and short-term efficacy of low-dose apatinib combined with concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with esophageal carcinoma

Huang Rui, Zhang Yunqing*, Zhang Wei

Department of Radiation Oncology, Fuyang Hospital Affiliated to Bengbu Medical College, Fuyang 236000, Anhui, China

Correspondence author: Zhang Yunqing, E-mail: 973289704@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the safety and short-term efficacy of low-dose apatinib combined with concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with esophageal carcinoma. **Method** A total of 11 patients with stage - A esophageal cancer were enrolled from August 2019 to July 2021. The treatment regimen was low dose apatinib (250 mg po qd) combined with concurrent chemoradiotherapy, the chemotherapy regimen was raltitrexed 3 mg/m² d1+ nedaplatin 75 mg/m² d2. The intensity modulated radiation (95% PGTV 60Gy/30f/6w) was used to observe the adverse reactions and evaluate the short-term efficacy. **Result** During the treatment of 11 patients, 1 patient was terminated due to radiation pneumonitis with pulmonary infection, and 10 patients completed the treatment according to CTCAE5.0 and RTOG were used to evaluate the adverse reactions, including leukopenia in 7 cases (70%), neutrophil reduction in 5 cases (50%) and hemoglobin reduction in 3 cases (30%). Non-hematotoxicity included hypertension in 1 case (10%), transaminase in 1 case (10%), bilirubin in 1 case (10%), skin rash in 1 case (10%), radiation esophagitis in 7 cases (70%) and radiation pneumonitis in 1 case (10%), grade 3 adverse reaction was leukopenia in 1 case, and the other adverse reactions were grade 1-2. All adverse reactions were improved after symptomatic treatment, no grade 4 adverse reaction and no drug-related death. The short-term efficacy was evaluated by standard. 3 patients

基金项目:阜阳市卫健委科研课题(FY2019-019)

*通信作者:张允清, E-mail:973289704@qq.com

had complete remission (CR)(30%), 6 patients had partial remission (PR)(60%), 1 patient had stable disease (SD)(10%), the objective remission (ORR) was 90%, and the disease control (DCR) was 100%.

Conclusion Low-dose apatinib combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of elderly esophageal cancer shows good efficacy and high safety, it is worth to expand the sample size for further study.

【Key words】 Apatinib; Esophageal cancer; Concurrent radiotherapy and chemotherapy; Efficacy

食管癌组织学分型以鳞癌最为常见,患者就诊时临床分期大部分是局部晚期无手术指征;对于这类人群同步放化疗是首选^[1]。5-氟尿嘧啶+顺铂(5-fluorouracil+cisplatin,FP)是标准的同步化疗方案,但该方案毒副作用较大^[2],大多数老年患者无法耐受同步放化疗。因此,有必要寻找适用于老年患者能提高对同步放化疗耐受性的化疗药物。雷替曲塞为抗代谢类化疗药物,对食管鳞癌有放疗增敏作用,并且较氟尿嘧啶心脏毒性小^[3-4];奈达铂的肾毒性较小,且消化道反应较顺铂轻^[5-6]。有研究表明在食管癌治疗中以雷替曲塞+奈达铂作为同步化疗方案有较好的疗效并且不良反应可控,值得在老年食管癌中进一步研究^[7-8]。大多数实体瘤处于乏氧状态,对放化疗有抵抗^[9],这是影响食管癌放化疗疗效的重要原因之一。阿帕替尼是一种抗血管生成的靶向药物,其分子靶点为血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2,VEGFR-2)已有基础研究表明低剂量阿帕替尼具有诱导肿瘤血管正常化,改善肿瘤乏氧的作用^[10-11]。基于以上理论我们设计了该临床研究,探究小剂量阿帕替尼联合雷替曲塞+奈达铂联合放疗治疗老年食管癌的安全性及有效性,希望能为提高老年食管癌患者的疗效提供新的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年8月至2021年7月蚌埠医学院附属阜阳医院(阜阳市人民医院)病理确诊的11例初治的~A期老年食管鳞癌患者作为研究对象。其中有男性6例和女性5例;年龄70~82岁,平均(73.45±3.70)岁;临床分期:期3例、期6例、A期2例(AJCC第8版);病变不同部位:胸上段5例、胸中段4例、胸下段2例。本研究已获得我院伦理委员会批准,所有患者均知情同意、配合随访并且签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①活检病理诊断为食管鳞癌;

②不愿意手术或不能手术的局部晚期患者;③年龄70~85岁,性别不限;④美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分0~2分;⑤计算机断层扫描(computed tomography, CT)可检测病灶大小;⑥患者无放化疗禁忌证。

1.2.2 排除标准 ①无活检病理结果;②有食管瘘及食管穿孔者;③患者有高血压(降压药物不能降至正常水平);④患者因食管严重狭窄无法吞咽;⑤凝血功能异常、有肾脏疾病导致患者出现蛋白尿;⑥研究人员认为不适宜纳入的其他条件。

1.3 治疗方法

1.3.1 靶向药物 患者在放疗期间每日口服250 mg阿帕替尼(甲磺酸阿帕替尼:片剂,250 mg/粒,江苏恒瑞制药有限公司)。

1.3.2 化疗方案 患者在放疗期间同步接受1周期化疗,化疗方案为雷替曲塞3 mg/m²,第1天+奈达铂75 mg/m²,第2天(雷替曲塞:针剂,2 mg/支,南京正大天晴制药有限公司;奈达铂:冻干粉剂,10 mg/支,江苏先声药业有限公司)。

1.3.3 其他药物 可以使用止吐等对症药物,余抗肿瘤药物不得使用。

1.3.4 放疗计划 采用瑞典医科达公司生产的Synergy直线加速器,选用6-MV X射线进行调强放射治疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)。放疗靶区定义:肿瘤区(GTV):影像学检查结果可见的肿瘤病灶,包括肿瘤原发灶、转移性淋巴结。CT成像(纵隔窗和肺窗)显示原发肿瘤的左右前后大小为GTV-G。CT成像显示的肿大淋巴结远离原发灶和/或触诊可确定的转移淋巴结部位(如锁骨上淋巴结,气管旁淋巴结)为GTVnd。临床靶体积(CTV):包含GTV、肿瘤可能侵犯的范围及区域淋巴结。放射治疗剂量:95%PGTV 60Gy/30f(2Gy/次)。

1.4 安全性评价 至少每周完成血常规、肝肾功能、凝血功能、尿常规等实验室检查并进行血压监测,治疗期间主要观察是否出现与抗肿瘤药物、放疗相关的各种不良反应,患者治疗过程出现的

不良反应依据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版和 RTOG 分级标准进行评判,当患者出现治疗相关不良反应,记录不良反应的类型及分级并及时予以对症处理,必要时根据患者耐受性终止治疗。

1.5 治疗后的疗效评价 患者治疗结束后采用实体瘤的疗效评定标准(RECIST)1.1进行近期评价疗效。分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、病情稳定(stable disease,SD)和病情进展(progressive disease,PD);客观缓解率(objective response rate,ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(disease control rate,DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25 统计学软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布的采用 *t* 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗期间不良反应 11例患者治疗过程中,1例因放射性肺炎伴肺部感染而终止治疗,完成治疗的10例患者根据CTCAE5.0版标准及RTOG分级标准评价不良反应,其中血液系统毒副作用有白细胞减少7例、中性粒细胞减少5例、血红蛋白减少3例;非血液毒性有高血压1例、转氨酶升高1例、胆红素升高1例、皮疹1例、放射性食管炎7例、放射性肺炎1例,3级不良反应仅为白细胞减少1例,其余不良反应均为1~2级,所有不良反应予以对症处理后均好转,无4级不良反应,无药物相关死亡(表1)。

2.2 近期疗效评价 放疗结束后患者通过复查胸部CT、食管造影等检查,根据RECIST1.1标准进行评价疗效,10例患者CR3例,PR6例,SD1例,ORR 90%,DCR 100%。

1例患者治疗后,疗效评价为CR,患者治疗前后食管造影和胸部CT具体见图1、2。患者,男性,75岁,胸上段食管鳞癌,临床分期 $T_3N_0M_0$ 期;患者放疗期间口服阿帕替尼250mg(每日1次),放疗期间同步化疗1个周期,具体方案:雷替曲塞 $3\text{mg}/\text{m}^2$,第1天+奈达铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$,第2天,放疗方法为调强放疗(95%PGTV 60Gy/30f/6w)。

3 讨论

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,其发病率及死亡率均较高^[12],并且发病风险随着年龄的增

表1 阿帕替尼联合同步放化疗治疗期间的不良反应(例)

不良反应	例数	1级	2级	3级
白细胞减少	7	3	3	1
粒细胞减少	5	3	2	0
血红蛋白减少	3	2	1	0
高血压	1	1	0	0
转氨酶升高	1	1	0	0
胆红素升高	1	0	1	0
皮疹	1	1	0	0
放射性食管炎	7	4	3	0
放射性肺炎	1	1	0	0

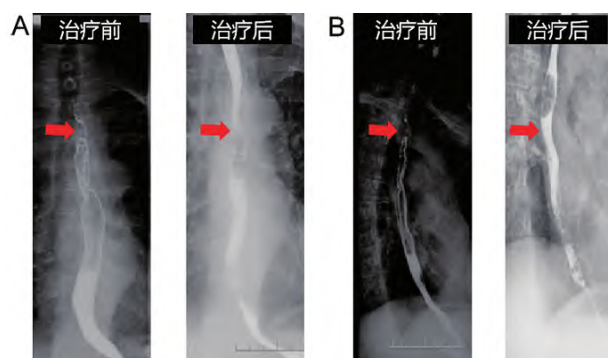


图1 食管造影对比治疗前后肿瘤退缩情况
注:A,治疗前、后食管造影(正位,箭头);B,治疗前、后食管造影(侧位,箭头)。红色箭头指示肿瘤位置。

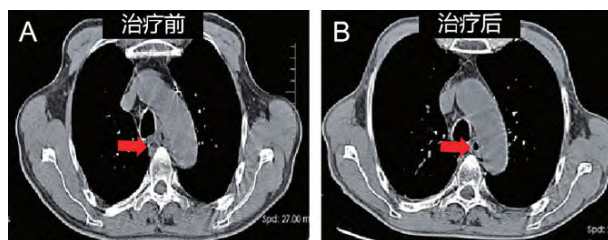


图2 胸部CT对比治疗前后肿瘤退缩情况
注:A,治疗前胸部CT(纵隔窗);B,治疗后胸部CT(纵隔窗)。红色箭头指示肿瘤位置。

加而增加,目前我国人口老龄化,老年食管癌患者的比例逐渐升高。由于早期患者无明显症状,大部分老年患者在出现逐渐加重的吞咽困难等症状时才就诊,临床分期多为局部晚期,此时食管肿瘤突破浆膜层发生外侵、淋巴结多发转移而无法行手术治疗,还有部分老年患者因身体状况不佳无法耐受手术。对于这类老年人群,放化疗、综合治疗或单纯放疗是目前常用的治疗模式。有研究报道无论是紫杉醇联合氟尿嘧啶还是FOLFOX作为同步化疗方案与FP方案相比均未明显提高食管癌的疗效,FP方案仍然是食管癌放疗常用的同步化疗方法,但老年患者很多不能耐受该同步化疗方

案所带来的毒副作用^[13-14]。我国的一项多中心、期临床试验表明优化同步化疗方案后提高了老年患者对同步放化疗的耐受性,随访结果显示同步放化疗在老年食管癌非手术治疗中的疗效要优于单纯放疗。因此有必要探索针对老年食管癌患者更有效且可耐受的同步化疗方案^[15]。

雷替曲塞主要用于晚期结直肠癌的姑息性治疗,也可提高食管鳞癌对放疗的敏感性,并且较氟尿嘧啶毒副作用低;奈达铂对肾脏的毒性较顺铂小,消化道反应也没有顺铂强烈,近年来在食管癌非手术治疗中应用雷替曲塞+奈达铂联合放疗的临床研究不在少数,此化疗方案有望能进一步提高食管癌的疗效和减少放化疗所带来的不良反应^[3-8],值得在老年食管癌患者中开展探索研究。由于肿瘤血管结构异常且呈现出杂乱、扭曲等形态异常的特点,血管通透性增加,导致渗漏,从而引起肿瘤组织间压力升高,这些改变不仅降低了化疗药物进入肿瘤组织的浓度还会导致肿瘤细胞处于乏氧状态^[16-17],处于乏氧状态的肿瘤细胞会对放化疗产生抵抗,进而影响食管癌同步放化疗的疗效。若能在优化化疗方案的同时,改善食管肿瘤乏氧状态,有望进一步提高老年食管癌同步放化疗的疗效。有学者提出了“肿瘤血管正常化”的理论,抗血管生成药物不再是传统观点认为的抑制肿瘤血管生成,其还可以使肿瘤紊乱血管正常化^[16],可以改善肿瘤乏氧并提高放疗氧效应,降低对化疗药物的抵抗且能提高化疗药物进入肿瘤组织中的浓度,这是抗血管生成治疗联合放化疗的重要机制。抗血管生成靶向药物可分为单克隆抗体类如雷莫芦单抗、贝伐珠单抗等和小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)类如安罗替尼、索拉菲尼等,阿帕替尼是分子靶点为VEGFR-2的抗血管生成的小分子TKI类药物。有研究表明低剂量阿帕替尼可以修剪肿瘤紊乱的血管使其在一定时间窗内趋于正常化,而大剂量阿帕替尼反而破坏了血管结构^[10-11]。体外基础研究表明阿帕替尼对食管鳞癌细胞及其干性细胞有增加放疗敏感性的作用,还具有抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡的作用,并且250 mg较500 mg对于肿瘤细胞的抑制率更高^[18-20]。并且阿帕替尼联合同步放化疗的治疗模式在多种肿瘤的临床研究中均取得了较好的治疗效果^[21-22]。基于以上理论,考虑老年患者身体耐受性,患者放疗期

间应用雷替曲塞+奈达铂同步化疗1个周期,每日服用小剂量阿帕替尼250 mg,来修剪肿瘤紊乱的血管改善肿瘤乏氧并发挥对肿瘤细胞抑制增殖和促进凋亡的作用从而提高放化疗的疗效。

本研究结果显示,11例患者治疗过程中,1例因放射性肺炎伴肺部感染而终止治疗,完成治疗的10例患者根据CTCAE5.0版标准及RTOG分级标准评价不良反应,其中血液系统毒副作用有白细胞减少7例、中性粒细胞减少5例、血红蛋白减少3例;非血液毒性有高血压1例、转氨酶升高1例、胆红素升高1例、皮疹1例、放射性食管炎7例、放射性肺炎1例,3级不良反应仅为白细胞减少1例,其余不良反应均为1~2级,所有不良反应予以对症处理后均好转。高血压、蛋白尿及手足综合征是阿帕替尼常见不良反应,有研究表明低剂量阿帕替尼不良反应发生率降低,本研究仅出现1例血压升高,无蛋白尿及手足综合征发生,可能与使用阿帕替尼剂量较小有关,另外,全组患者未出现消化道出血、食管穿孔等严重不良反应,进一步说明了该方案有较好的安全性^[23]。近期疗效评价,10例患者CR 3例,PR 6例,SD 1例,ORR 90%,DCR 100%。

目前抗血管生成药物无论是联合化疗、放疗还是免疫治疗的研究越来越多,并且也取得了一定进展。本研究目的主要为了探索研究小剂量阿帕替尼联合雷替曲塞+奈达铂联合放疗治疗老年食管癌非手术治疗中的安全性及近期疗效,由于入组患者较少故未进行随机对照,且阿帕替尼加入的最佳时机及疗程目前尚无明确定论,尽管本研究的初步结果显示该方案具有较高的安全性及良好的近期疗效,仍需要进一步扩大样本量继续探索研究,为今后进一步提高老年食管癌患者的疗效提供新的治疗方法。

参考文献

- [1] LI C, WANG X, WANG L, et al. Clinical practice and outcome of radiotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma between 2002 and 2018 in China: the multi-center 3JECROG Survey [J]. Acta Oncologica, 2021, 60(5): 627-634.
- [2] COOPER JS, GUO MD, HERSKOVIC A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. [J]. JAMA, 1999, 281(17): 1623-1627.
- [3] DING WX, LIU S, MA JX, et al. Raltitrexed increases radiation

- sensitivity of esophageal squamous carcinoma cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 1-12.
- [4] D RANSOM, K WILSON, M FOURNIER, et al. Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1):117-121.
- [5] 魏长江, 茅怡铭, 秦元, 等. 顺铂、奥沙利铂或奈达铂在食管癌新辅助化疗疗效中的对比研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(1):57-60.
- [6] 张涛, 毕楠, 周宗玖, 等. 局部晚期非小细胞肺癌奈达铂和顺铂为主双药同步放化疗结果比较[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(5):334-338.
- [7] QIU X, LI J, ZHOU H, et al. Concurrent chemoradiotherapy with raltitrexed and nedaplatin regimen for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Medicine*, 2020, 99(4):e18732.
- [8] 弋振营, 徐志巧, 申凤乾, 等. 雷替曲塞联合奈达铂同步调强放疗治疗局部晚期食管癌的临床疗效[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(1):98-100.
- [9] HORSMAN MR, SØRENSEN BS, BUSK M, et al. Therapeutic modification of hypoxia[J]. *Clin Oncol*, 2021, 33(11): e492-e509.
- [10] ZHOU K, ZHANG J, WANG Q, et al. Apatinib, a selective VEGFR2 inhibitor, improves the delivery of chemotherapeutic agents to tumors by normalizing tumor vessels in LoVo colon cancer xenograft mice[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2019, 40(4): 556-562.
- [11] LIU M, LI H, WANG X, et al. Experimental study of the vascular normalization window for tumors treated with apatinib and the efficacy of sequential chemotherapy with apatinib in lung cancer bearing mice and patients[J]. *Can Med*, 2020, 9(8): 2660-2673.
- [12] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [13] CHEN Y, YE J, ZHU Z, et al. Comparing Paclitaxel Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Fluorouracil in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20):1695-1703.
- [14] CONROY T, GALAIS MP, RAOUL JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): Final results of a randomised, phase 2/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3):305-314.
- [15] JI Y, DU X, ZHU W, et al. Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy With S-1 vs Radiotherapy Alone for Older Patients With Esophageal Cancer: A Multicenter Randomized Phase 3 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): 1459-1466.
- [16] LI Z, DI C, LI S, et al. Smart Nanotherapeutic Targeting of Tumor Vasculature [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(9):2703-2712.
- [17] JAIN RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia [J]. *Cancer cell*, 2014, 26(5): 605-622.
- [18] 周梦耘, 孙志强, 汪建林, 等. 阿帕替尼联合照射对人食管癌裸鼠移植瘤生长和肿瘤血管生成的影响 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(3):309-311.
- [19] 孔泽, 汪建林, 孙志强, 等. 阿帕替尼对食管鳞癌 ECA-109 细胞及其干性细胞辐射敏感性的影响及机制探讨 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2018, 38(3):161-167.
- [20] 封悦, 周梦耘, 孙菲, 等. 甲磺酸阿帕替尼调控 Ras/Raf/MEK/ERK 和 JAK2/STAT3 信号通路影响食管癌细胞增殖迁移凋亡和荷瘤鼠移植瘤生长的机制 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(4):263-275.
- [21] 尹雪, 胡宗涛, 徐秀理, 等. 阿帕替尼联合放化疗治疗非小细胞肺癌脑转移患者的近期疗效与安全性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(6):658-663.
- [22] 徐洋, 肖华, 姜山山, 等. 阿帕替尼联合放化疗对中晚期宫颈癌患者临床治疗的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(9): 1165-1168.
- [23] HU X, ZHANG J, XU B, 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 Can*, 2014, 135(8):1961-1969.