

· 论著 ·

安罗替尼与阿帕替尼分别联合替吉奥治疗晚期食管癌的效果比较

闫睿^{1,*} 闫桂芳²

1. 济源市肿瘤医院肿瘤内科(河南 济源 459000)

2. 济源市第二人民医院内二科(河南 济源 459000)

【摘要】目的 探讨安罗替尼与阿帕替尼分别联合替吉奥治疗晚期食管癌的临床效果。**方法** 选取2020年10月~2021年10月本院收治的126例晚期食管癌患者作为研究对象,按随机数字表法分为两组。对照组63例给予阿帕替尼联合替吉奥治疗,观察组63例给予安罗替尼联合替吉奥治疗。对比两组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、中位总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、治疗期间不良反应发生情况;另比较两组治疗前后Karnofsky功能状态(KPS)评分和食管癌专用量表(QLQ-OES24)评分。**结果** 观察组ORR、DCR均高于对照组(30.16%比14.29%、76.19%比58.73%, $P<0.05$);观察组患者的OS、PFS均长于对照组[(7.23±1.32)个月比(6.43±1.22)个月、(3.67±0.69)个月比(3.23±0.58)个月, $P<0.05$];两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组KPS、QLQ-OES24评分均升高($P<0.05$),且观察组均高于对照组($P<0.05$)。**结论** 安罗替尼与阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期食管癌均有一定的治疗效果,但相较于阿帕替尼联合替吉奥,安罗替尼联合替吉奥治疗更有利于延长患者无进展生存时间和中位总生存期,提高近期疗效,改善患者生活质量,且安全性良好。

【关键词】 安罗替尼;阿帕替尼;替吉奥;食管癌**【中图分类号】** R735.1**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.019

Comparison of Efficacy of Anlotinib and Apatinib Combined with Tegafur in the Treatment of Advanced Esophageal Cancer

YAN Rui^{1,*}, YAN Gui-fang².

1. Department of Oncology, Jiyuan Cancer Hospital, Jiyuan 459000, Henan Province, China

2. Department of Internal Medicine, Jiyuan Second People's Hospital, Jiyuan 459000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of anlotinib and alpatinib combined with tegafur in the treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** 126 patients with advanced esophageal cancer admitted to our hospital from October 2020 to October 2021 were selected as research objects, and they were divided into two groups according to random number table. 63 cases in the control group were treated with alpatinib combined with tegafur, while 63 cases in the observation group were treated with anlotinib combined with tegafur. Response rate (ORR), disease control rate (DCR), median total survival (OS), progression free survival (PFS) and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. In addition, Karnofsky functional status (KPS) scores and esophageal cancer specific scale (QLQ-OES24) scores were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The ORR and DCR in the observation group were higher than those in the control group (30.16% vs. 14.29%, 76.19% vs. 58.73%, $P<0.05$). OS and PFS of patients in the observation group were longer than those in the control group [(7.23±1.32) months vs. (6.43±1.22) months, (3.67±0.69) months vs. (3.23±0.58) months, $P<0.05$]. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After treatment, KPS and QLQ-OES24 scores of the two groups increased ($P<0.05$), and the scores of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Both anlotinib and alpatinib combined with tegafur have certain therapeutic effect in the treatment of advanced esophageal cancer. Compared with alpatinib combined with tegafur, the combination of anlotinib and tegafur is more beneficial to prolong the progression-free survival time and median overall survival, improve short-term efficacy, improve patients' quality of life, and has good safety.

Keywords: Anlotinib; Alpatinib; Tegafur; Esophageal Cancer

食管癌被列为全球第八大癌症,典型症状为进行性吞咽困难,由最初吞咽固体食物困难发展为液体也难以吞咽,多数患者发现时已为晚期,常常预后较差^[1]。目前临床有手术及替吉奥、卡培他滨等化疗药物治疗,但疗效均不甚理想,患者总体5年生存率仅在20%左右^[2]。近年来随着医学技术的进步,分子靶向药物治疗在晚期食管癌患者中的应用越来越广泛,通过作用于特异性细胞受体实现抑制肿瘤细胞生长的抗肿瘤作用,进而改善患者预后^[3]。阿帕替尼与安罗替尼均为抗血管生成靶向药,可抗肿瘤血管生成,延长癌症患者生存期,在肺癌、多种肉瘤等疾病中均有确切疗效^[4]。有研究报道^[5],安罗替尼联合替吉奥治疗可提高复发转移性食管鳞癌患者近期疗效,且毒副作用基本耐受,可作为临床治疗的一个选择;另有研究显示^[6],对晚期食管癌患者给予阿帕替尼联合替吉奥治疗可提高临床疗效,改善患者生活质量,但关于两种靶向药物在晚期食管癌中的疗效对比鲜有文献报道。基于此,本研究将比较安罗替尼与阿帕替尼分别联合替吉奥治疗

晚期食管癌的治疗效果,以期临床选择更优的治疗方案提高理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 经医院伦理委员会审批后,选取2020年10月~2021年10月本院收治的126例晚期食管癌患者,按随机数字表分为两组。对照组63例,男35例,女28例;年龄41~70岁,平均(59.54±5.28)岁;部位:食管上段5例,食管中段36例,食管下段22例;病理组织类型:鳞癌51例,腺癌12例;分化程度:高分化18例,中低分化45例。观察组63例,男33例,女30例;年龄40~69岁,平均(59.21±5.20)岁;部位:食管上段4例,食管中段38例,食管下段21例;病理组织类型:鳞癌54例,腺癌9例;分化程度:高分化16例,中低分化47例。两组一般资料具有可比性($P>0.05$)。

【第一作者】 闫睿,女,主治医师,主要研究方向:肿瘤的免疫治疗。E-mail: yanrui8105@163.com**【通讯作者】** 闫睿

纳入标准：均经病理学检查证实为食管癌；预计生存期均在3个月以上；影像学显示至少1处可测量病灶；美国东部肿瘤协作组评分均为0~2分；临床分期均为Ⅳ期；均对本研究知情同意。排除标准：合并其他恶性肿瘤者；患精神疾病、凝血功能异常者；对研究药物过敏者；存在消化道梗阻或出血者；顽固性高血压患者；心、肝、肾功能不全者；

1.2 方法 对照组给予甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药, 国药准字H20140103, 规格: 0.25g×10片)每日1次, 每日剂量为850mg, 饭后服用, 持续给药, 3周为1个疗程; 替吉奥片(福州海王福药制药, 国药准字H20140020, 规格: 14s)每日2次, 剂量根据体表面积而定, 体表面积小于1.25m²者每次40mg, 体表面积1.25m²~1.5m²者每次50mg, 体表面积大于1.5m²者每次60mg, 饭后服用, 连服2周后停药1周, 3周为1个疗程。

观察组给予盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业, 国药准字H20180004, 规格: 12mg×7粒)每日1次, 每次12mg, 餐前服用, 连续服药2周后停药1周, 3周为1个疗程。替吉奥片用法用量同对照组。

患者持续用药至疾病进展、不能耐受化疗为止, 在服药过程中密切关注不良反应, 根据不良反应程度, 遵医嘱调整药物剂量, 嘱咐患者首次服药两个疗程后来院接受复查CT评价近期疗效, 并进行随访了解患者病情及生活情况, 嘱咐患者每周至少量1次血压, 每3周测1次血常规、心电图、肝肾功能等。

1.3 观察指标 (1)对比两组近期疗效: 治疗2个疗程后根据实体瘤疗效评定标准评价近期疗效^[7], 临床症状、肿块均消失为完全缓解(CR); 症状改善明显, 肿块缩小1/3以上为部分缓解(PR); 症状有所缓解, 肿块缩小在1/5和1/3之间为疾病稳定(SD); 症状未改善, 肿块缩小在1/5以下为疾病进展(PD)。其中客观缓解率(ORR)=(PR+CR)例数/总例数×100%, 疾病控制率(DCR)=(SD+PR+CR)例数/总例数×100%。(2)对比两组患者中位总生存期(OS)、无进展生存期(PFS): OS为患者自服用研究药物开始至患者死亡、末次随访或失访时间; PFS为患者自服用研究药物开始至患者第一次发生疾病进展或任何原因造成死亡的时间, 以2022年6月30日作为随访截点, 统计两组患者OS和PFS。(3)对比两组治疗期间不良反应发生情况: 甲磺酸阿帕替尼片常见不良反应有蛋白尿、血压升高、胃肠道反应、手足综合征等; 替吉奥片常见不良反应有血小板减少、恶心、呕吐、皮疹等; 盐酸安罗替尼胶囊常见不良反应有乏力、心动过速、骨髓抑制、腹泻、头痛等。不良反应情况评价参照世界卫生组织抗肿瘤药物不良反应评分标准, 按严重程度分为Ⅰ~Ⅳ级。(4)对比两组治疗前、治疗2个疗程后Karnofsky功能状态(KPS)、食管癌专用量表(QLQ-OES24)评分变化: KPS评分总分为0~100分, 分数越高, 说明功能状态越好^[8]; 食管癌专用量表(QLQ-OES24)^[9]包括躯体、认知、社会、情感、角色5个方面, 总分0~100分, 分数越高, 表明生活质量越好。

1.4 统计学分析 以SPSS 26.0软件对, 计量资料以“($\bar{x} \pm s$)”形式表示, 两组间均数比较采用独立样本t检验; 计数资料以“n/%”形式表示, 采用检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比两组近期疗效 观察组ORR、DCR均高于对照组(P<0.05), 见表1。

2.2 对比两组患者OS、PFS 两组患者均无失访病例, 中位随访时间为7.5个月(3.2个月, 9.5个月)。观察组患者的OS、PFS均长于对照组(P<0.05), 见表2。

2.3 两组治疗期间不良反应发生情况 观察组有14例乏力、8例骨髓抑制、4例腹泻, 不良反应总发生率为41.27%(26/63); 对照组有17例高血压、10例蛋白尿、6例胃肠道反应、2例手足综合征, 不良反应总发生率为55.56%(35/63); 两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.574$, P=0.109)。

两组不良反应均为Ⅰ~Ⅱ级, 患者可耐受或经对症处理后(下调药物剂量、暂停用药等)均明显缓解, 未出现严重不良反应或治

疗相关性死亡。

2.4 两组治疗前后KPS、QLQ-OES24评分 治疗后两组KPS、QLQ-OES24评分均升高(P<0.05), 且观察组均高于对照组(P<0.05), 见表3。

表1 两组近期疗效对比[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	63	1(1.59)	18(28.57)	29(46.03)	15(23.81)	19(30.16)	48(76.19)
对照组	63	0(0.00)	9(14.29)	28(44.44)	26(41.27)	9(14.29)	37(58.73)
χ^2 值						4.592	4.375
P值						0.032	0.036

表2 两组患者的OS、PFS(个月)

组别	n	OS	PFS
观察组	63	7.23±1.32	3.67±0.69
对照组	63	6.43±1.22	3.23±0.58
t值		3.533	3.874
P值		0.001	<0.001

表3 两组治疗前后KPS、QLQ-OES24评分(分)

组别	n	KPS		QLQ-OES24	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	60.63±5.79	69.37±6.24a	61.22±5.08	71.13±6.62a
对照组	63	60.32±5.63	64.02±6.16a	61.14±5.10	65.20±6.57a
t值		0.305	4.843	0.198	5.047
P值		0.761	<0.001	0.843	<0.001

注: a与治疗前相比, P<0.05。

3 讨论

食管癌是我国发病率和死亡率均较高的消化道恶性肿瘤, 相关调查数据显示^[10], 全球每年有20万左右的人死于食管癌, 对人们的生命和健康构成巨大的危害。化疗是该病主要的治疗手段, 可一定程度上延长患者生存周期, 但由于晚期食管癌患者体质多较差, 对于高强度的化疗存在难以耐受的情况, 整体疗效欠佳。近年来, 靶向治疗的应用越来越多, 化疗药物联合抗肿瘤血管生成药物治疗晚期食管癌也成为目前临床研究的热点。

本研究结果显示, 观察组ORR、DCR均高于对照组, OS、PFS均长于对照组, 提示相较于阿帕替尼联合替吉奥, 安罗替尼联合替吉奥治疗更能提高临床疗效、延长中位总生存期和无进展生存期。肿瘤血管的形成与肿瘤的发生、生长密不可分, 肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等促血管生成细胞因子, 诱发内皮细胞迁移, 改变血管通透性, 加速肿瘤的生长、转移等^[11]。阿帕替尼是我国独立研发的血管生成抑制剂, 可高度选择细胞内VEGFR2的ATP结合位点, 从而阻断下游信号传导。Qin S等^[12]研究显示, 与给予安慰剂的对照组相比, 阿帕替尼药物可提高经预处理的晚期肝细胞癌患者的总生存率, 有确切临床疗效。而安罗替尼为多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 相较于阿帕替尼而言, 其对VEGF、PDGF、FGF相关的多个受体和MET激酶的活性均有抑制作用, 通过阻断肿瘤细胞增殖的相关信号通路, 起到抑制肿瘤新生血管形成的作用^[13]。刘艳华等^[14]研究报道, 在晚期肺鳞癌患者口服阿帕替尼耐药后应用安罗替尼, 病灶再次缩小, 有效延长了患者生存期。Gao Y等^[15]研究结果显示, 安罗替尼单独使用或联合化疗对多种癌症类型的人异种转移瘤模型均有强大的抑制作用, 可明显改善患者OS、ORR、DCR, 临床疗效可观。以上研究均表明安罗替尼可为晚期食管癌患者提供一定的生存效益, 很有可能为临床治疗各种实体肿瘤提供新的研究方向。本研究结果还显示, 治疗后两组KPS、QLQ-OES24评分均升高, 且观察组

均高于对照组,提示相较于阿帕替尼联合替吉奥,安罗替尼联合替吉奥治疗更能提高患者生活质量。安罗替尼是临床抗癌谱较广的靶向药物,靶点多,且同时具有抑制肿瘤细胞生成和抗肿瘤血管生成的特点,临床常用于食管鳞癌、肺癌等疾病的后线治疗中^[16]。陈国华等^[17]研究指出,安罗替尼对于VEGFR2的半抑制浓度更低,与其作用靶点的亲和力更高,对于阿帕替尼用药疾病进展的晚期肺腺癌患者更换为安罗替尼后病情可得以控制,提高了患者生活质量,进一步说明在控制疾病发展,改善生活质量方面,安罗替尼较于阿帕替尼而言作用更明显。此外,本研究结果还发现,两组不良反应总发生率差异无统计学意义,且均可耐受,说明安罗替尼联合替吉奥在治疗晚期食管癌患者中不会产生严重毒副反应,安全性良好。

综上所述,安罗替尼与阿帕替尼分别联合替吉奥治疗晚期食管癌均有一定疗效,但相较于阿帕替尼联合替吉奥,安罗替尼联合替吉奥治疗临床效果更优,在延长无进展生存期、中位总生存期、提高患者生活质量等方面更显著,且安全性良好,值得临床推广。

参考文献

- [1] Li S, Chen H, Man J, et al. Changing trends in the disease burden of esophageal cancer in China from 1990 to 2017 and its predicted level in 25 years[J]. Cancer Med, 2021, 10 (5): 1889-1899.
- [2] Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50 (1): 12-20.
- [3] Pan Y, Wang R, Hu D, et al. Comparative safety and efficacy of molecular-targeted drugs, immune checkpoint inhibitors, hepatic arterial infusion chemotherapy and their combinations in advanced hepatocellular carcinoma: findings from advances in landmark trials[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26 (10): 873-881.
- [4] 张晓智. 盐酸安罗替尼或甲磺酸阿帕替尼治疗晚期实体恶性肿瘤疗效及对患者凝血功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50 (7): 871-874.
- [5] 孙魏, 邹玺, 张微, 等. 安罗替尼联合替吉奥二线治疗复发转移性食管鳞癌的临床疗

- 效[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41 (2): 250-255.
- [6] 陈金虹, 张燕, 鲁小敏. 阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期食管癌的有效性和安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35 (9): 1475-1477.
- [7] Armato SG 3rd, Nowak AK. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (Version 1.1) [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13 (7): 1012-1021.
- [8] Hsieh HY, Hsu CP, Yeh HL, et al. Definite intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy more than 4 cycles improved survival for patients with locally-advanced or inoperable esophageal squamous cell carcinoma[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34 (5): 281-289.
- [9] Noordman BJ, Verdam MGE, Lagarde SM, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in long-term survivors of esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29 (2): 445-451.
- [10] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13 (6): 1010-1021.
- [11] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77 (9): 1745-1770.
- [12] Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6 (7): 559-568.
- [13] Song F, Hu B, Cheng JW, et al. Anlotinib suppresses tumor progression via blocking the VEGFR2/PI3K/AKT cascade in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Cell Death Dis, 2020, 11 (7): 573.
- [14] 刘艳华, 张有为, 李劲松, 等. 安罗替尼治疗无敏感突变型晚期肺鳞癌一例[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41 (6): 447-448.
- [15] Gao Y, Liu P, Shi R. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors [J]. Oncol Lett, 2020, 20 (2): 1001-1014.
- [16] Li D, Chi Y, Chen X, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: A randomized, double-blind phase IIB trial [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27 (13): 3567-3575.
- [17] 陈国华, 杨鑫, 李宁, 等. 安罗替尼治疗阿帕替尼用药进展后的晚期肺腺癌1例[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25 (15): 2561-2562.

(收稿日期: 2023-05-25)

(校对编辑: 赵望淇)

(上接第41页)

let-7为人体内第一个被发现的miRNA, let-7a1、let-7c属于其成员之一, 临床研究发现, let-7在多种肿瘤细胞内均呈异常低表达状态, 其可作为癌基因或者是抑癌基因参与肿瘤的发生与发展。但本研究结果所纳入的样本量较少, 临床还需扩充样本量, 开展更深入的分析, 由此更全面的明晰PD-1、PD-L1、let-7a1、let-7c在NSCLC患者体内的表达意义, 为临床提供更加良好的参考, 保障患者可取得良好的预后。

综上所述, PD-1、PD-L1在NSCLC患者体内呈高表达, let-7a1、let-7c呈低表达, 四者与肿瘤的发生、发展、转移存在紧密联系。

参考文献

- [1] 梁飞扬, 牛文霞, 吴胤琪, 等. PD-L1、MDM2在EGFR罕见突变NSCLC患者中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (6): 1061-1068.
- [2] Wang J, Tian Y, Yu M, et al. Overexpression of the long noncoding RNA HIF2PUT inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion through HIF-2α pathway[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2023, 38 (5): 275-281.
- [3] 刘越, 姜文容, 廖应新, 等. 老年非小细胞肺癌患者中EGFR突变、PD-L1、Ki-67表达及其与临床特征的相关性[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45 (3): 234-239.
- [4] Anvarnia A, Panahizadeh R, Zarredar H, et al. Down-regulation and clinic-pathological correlation of SIK-1 and SIK-1-LNC in non-small cell lung cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24 (4): 1407-1411.
- [5] 梁乐乐, 王鹏, 刘俊霞, 等. 非小细胞肺癌组织中T细胞免疫球蛋白区黏蛋白-3、程序性死亡因子-1及程序性因子配体1的表达分析[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50 (10): 1227-1230.
- [6] 伍锦凤, 何杰. 非小细胞肺癌中EGFR、ALK、ROS1基因突变和PD-L1表达及临床意义

- [J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38 (9): 1133-1136.
- [7] 王星, 李小忠, 宁峰, 等. 非小细胞肺癌组织中NF-κB p65与PD-1、PD-L1表达的相关性以及对预后的预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23 (2): 313-317.
- [8] 李洁, 伍锦凤, 叶庆, 等. 非小细胞肺癌中EGFR、ALK、KRAS基因突变及PD-L1表达的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37 (9): 1108-1112.
- [9] 邓晓旭, 杨向红. 非小细胞肺癌组织中PD-1/PD-L1的表达与EGFR突变的关系及其对预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (21): 3963-3967.
- [10] 周转, 陶旭秀, 周沛军, 等. PD-L1联合Ki67对非小细胞肺癌不同基因突变情况下分期、预后的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (4): 804-808.
- [11] Liu KX, Sierra-Davidson K, Tyan K, et al. Surgical complications and clinical outcomes after dose-escalated trimodality therapy for non-small cell lung cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2021, 165: 44-51.
- [12] 张砾, 邵佳康, 闫文姬, 等. PD-L1抑制剂治疗小细胞肺癌的有效性和安全性分析[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (5): 524-530.
- [13] 张栋伟, 张亚玲, 于立杰. 血浆外泌体PD-L1监测非小细胞肺癌新辅助免疫治疗联合化疗疗效的临床研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2023, 36 (6): 467-475.
- [14] 李殿明, 柳兆飞, 宁国兰. let-7a1和let-7c在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46 (3): 285-290.
- [15] 杨佳, 李娅娴, 王莹莹, 等. 云南汉族人群 mircoRNA-149、mircoRNA-219、mircoRNA-let-7基因多态性与非小细胞肺癌发生和发展的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42 (10): 22-28.

(收稿日期: 2024-04-25)

(校对编辑: 赵望淇)