

• 论 著 •

甲磺酸阿帕替尼联合 IMRT 治疗局部晚期胰腺癌的疗效及对 CA19-9、细胞免疫功能的影响

王 珏, 孙岩岩, 徐晓燕, 韩 震, 李 卉[△]

内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 内蒙古呼和浩特 010017

摘 要:目的 探讨甲磺酸阿帕替尼(简称阿帕替尼)联合调强放疗(IMRT)治疗局部晚期胰腺癌的疗效及对糖类抗原(CA)19-9、免疫功能的影响。方法 选择 2018 年 6 月至 2019 年 6 月该院收治的 60 例局部晚期胰腺癌患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组采用 IMRT 联合阿帕替尼治疗,对照组采用 IMRT 治疗,观察并比较两组患者的疗效、CA19-9 水平、免疫功能和不良反应发生情况。结果 观察组的疾病控制率明显高于对照组(76.67% vs. 33.33%, $P < 0.05$);治疗后 4 周两组患者的 CA19-9 水平均下降,且观察组明显低于对照组[(395.60 ± 22.50) U/mL vs. (579.33 ± 48.23) U/mL, $P < 0.05$];治疗后 4 周观察组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显高于对照组($P < 0.05$),CD8⁺ 水平明显低于对照组($P < 0.05$);两组患者白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、高血压、蛋白尿等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 阿帕替尼联合 IMRT 治疗局部晚期胰腺癌可改善患者免疫功能,提升疗效,且安全可靠。

关键词:甲磺酸阿帕替尼; 调强放疗; 胰腺癌; 糖类抗原 19-9; 免疫功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.021

中图法分类号:R735.9

文章编号:1673-4130(2021)15-1890-04

文献标志码:A

Effect of apatinib mesylate combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of locally advanced pancreatic cancer and its influence on CA19-9 and cellular immune function

WANG Jue, SUN Yanyan, XU Xiaoyan, HAN Zhen, LI Hui[△]

Department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital,
Hohhot, Inner Mongolia 010017, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of apatinib mesylate (apatinib) combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) in treating locally advanced pancreatic cancer and its effect on CA19-9 and immune function. **Methods** Sixty patients with locally advanced pancreatic cancer admitted to this hospital from June 2018 to June 2019 were selected as the study subjects and randomly divided into the observation group and control group according to the random number table method, 30 cases in each group. The observation group adopted apatinib combined with IMRT, while the control group was treated with IMRT. The efficacy, CA19-9 level, immune function and occurrence situation of adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results** The disease control rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (76.67% vs. 33.33%, $P < 0.05$). The CA19-9 level after 4-week treatment in the two groups was decreased, moreover the observation group was significantly lower than the control group [(395.60 ± 22.50) U/mL vs. (579.33 ± 48.23) U/mL, $P < 0.05$]; the CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels after 4 week treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the CD8⁺ level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the incidence rates of leucopenia, thrombocytopenia, vomiting and nausea, hypertension and proteinuria had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Apatinib combined with IMRT for treating local advanced pancreatic cancer can improve the immune function and increase the curative effects with safety and

作者简介:王珏,女,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的基础及临床研究。 [△] **通信作者,** E-mail: lihui2329@163.com。

本文引用格式:王珏,孙岩岩,徐晓燕,等. 甲磺酸阿帕替尼联合 IMRT 治疗局部晚期胰腺癌的疗效及对 CA19-9、细胞免疫功能的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(15): 1890-1893.

reliability.

Key words:apatinib mesylate; intensity modulated radiotherapy; pancreatic cancer; CA19-9; immune function

2017 年美国癌症数据显示,美国胰腺癌的病死率位居恶性肿瘤第 4 位^[1]。2016 年中国癌症中心统计数据也显示,胰腺癌发病率呈快速上升趋势^[2]。胰腺癌恶性程度高,根治性切除(R0)是最有效的方法,但对于局部晚期胰腺癌患者,手术切除应用受限,同步放化疗成为主要的治疗方法^[3-5]。甲磺酸阿帕替尼(简称阿帕替尼)是一类小分子抗血管生成剂,可通过选择性阻断血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2 信号通路发挥抗肿瘤作用,已获批用于晚期胃癌或胃食管癌结合部腺癌的二线及以上治疗^[6]。前期机制研究证实,阿帕替尼可有效抑制胰腺癌 AsPC-1 细胞的增殖、迁移,并诱导其凋亡^[7]。目前,临床医师对胰腺癌的用药经验尚不丰富,国内外开展类似的研究较少。鉴于此,本研究拟开展阿帕替尼联合调强放疗(IMRT)的探索性研究,以初步了解阿帕替尼与 IMRT 联合治疗局部晚期胰腺癌患者的有效性和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月至 2019 年 6 月本院收治的 60 例局部晚期胰腺癌患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 30 例。纳入标准:(1)年龄≥18 岁,男女不限;(2)经病理学确诊的局部晚期胰腺癌;(3)不能进行手术治疗的局部晚期、复发或一线化疗失败的胰腺癌(接受过含吉西他滨的方案);(4)研究者判断继续化疗不可耐受的患者;(5)美国东部协作肿瘤组(ECOG)体能状况(PS)评分 0~1 分;(6)预计生存期≥3 个月。排除标准:(1)已证实对研究药物过敏者;(2)凝血功能异常,有出血倾向者;(3)伴远处转移的患者;(4)接受过 VEGFR 抑制剂者。患者均知情同意,本研究经医院伦理委员会审查通过。两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、发病部位等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女	年龄	BMI	发病部位(n)		
		(n/n)	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	胰头	胰体	胰尾
观察组	30	19/11	57.20±5.04	31.74±3.34	16	10	4
对照组	30	18/12	56.61±4.32	30.08±3.67	16	9	5
χ^2/t		0.03	0.49	1.83	0.16		
P		0.87	0.63	0.07	0.69		

1.2 方法 对照组:给予 IMRT,总剂量 60 Gy(30 次)。观察组:给予 IMRT,总剂量同对照组。从放疗的第 1 天午餐后 30 min 口服阿帕替尼片(恒瑞医药,国药准字 H20140103)500 mg,1 次/天,至少服用 4 周。放疗操作:所有患者均采用热塑体膜固定。患者取仰卧位,双手抱肘置于前额,在治疗体位下进行 CT 定位扫描,呼气位,扫描范围自膈顶上 2 cm 至第 4 椎体下缘。扫描层厚为 0.5 厘米/层。将定位图像输送到 Pinnacle9.6 计划系统进行图像重建,由医师勾画靶区和重要器官如肝、十二指肠、小肠、肾脏、胃和脊髓。采用共面照射和多叶光栏技术,尽量避开十二指肠、小肠、肾脏、胃等重要脏器。采用剂量体积直方图、云图等确定最佳的治疗计划,90%的等剂量曲线包绕计划靶区(PTV),采用医科达直线加速器 6MV-X 线照射,2 Gy/fx,5 瓦特/次,计划总剂量为 60 Gy(30 次)。直径较大肿瘤首先给予 40 Gy/20 fx,复查后再采用缩野推量放疗至 60 Gy。

1.3 观察指标 (1)采用全自动电化学发光免疫分析仪于检测两组患者治疗前及治疗后 4 周血清糖类抗原(CA)19-9 水平。(2)采用流式细胞仪检测两组患者治疗前及治疗后 4 周的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等免疫功能指标水平变化情况。(3)比较两组患者的疗效。(4)比较两组患者的不良反应发生情况。

1.4 判定标准

1.4.1 疗效评价 治疗后 4 周对患者进行 X 线、增强 CT 和(或)MRI 检查。由同一位影像科医师根据实体瘤疗效反应的评价标准(RECIST)进行判断,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%,疾病控制率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。

1.4.2 不良反应评价 根据美国国立癌症研究所的抗癌药物不良反应判断标准(CTCAE)V3.0^[8]对不良反应进行评价。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计数资料以率或例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较 观察组的有效率略高于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组的疾病

控制率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血清 CA19-9 水平比较 治疗前两组患者的血清 CA19-9 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 4 周两组患者 CA19-9 水平下降,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者的疗效比较							
组别	<i>n</i>	CR (<i>n</i>)	PR (<i>n</i>)	SD (<i>n</i>)	PD (<i>n</i>)	有效率 (%)	疾病控制率 (%)
观察组	30	0	14	9	7	46.67	76.67
对照组	30	0	8	2	20	26.67	33.33
χ^2						2.58	11.38
<i>P</i>						0.11	<0.001

2.3 两组患者的免疫功能比较 治疗后 4 周观察组

的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前明显上升,而 CD8⁺ 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平略有上升,但明显低于观察组($P<0.05$),CD8⁺ 水平略有下降,但明显高于观察组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者的不良反应发生情况比较 两组患者白细胞减少、血小板减少、恶性呕吐、高血压、蛋白尿等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者治疗前后血清 CA19-9 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, U/mL)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	30	780.37±41.60	395.60±22.50	44.56	<0.001
对照组	30	768.35±53.66	579.33±48.23	14.35	<0.001
<i>t</i>		0.97	18.91		
<i>P</i>		0.34	<0.001		

表 4 两组患者的免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周
观察组	30	63.38±5.52	69.48±7.28* [#]	31.21±5.05	35.88±5.50* [#]	32.49±4.50	27.22±5.68* [#]	1.46±0.18	1.72±0.34* [#]
对照组	30	64.40±5.44	65.51±7.02	31.22±4.38	32.53±4.91	32.21±5.03	31.26±5.85	1.40±0.12	1.50±0.28
<i>t</i>		0.72	2.15	0.01	2.49	0.23	2.71	1.52	2.73
<i>P</i>		0.47	0.04	0.99	0.02	0.82	<0.001	0.13	0.01

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后相比,[#] $P<0.05$ 。

表 5 两组患者的不良反应发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	高血压	蛋白尿	手足皮肤反应
观察组	30	7(23.3)	4(13.3)	6(20.0)	2(6.67)	3(10.0)	3(10.0)
对照组	30	5(16.7)	3(10.0)	6(20.0)	1(3.3)	1(3.3)	0(0.0)

3 讨 论

胰腺癌是消化系统常见肿瘤,恶性程度高,无法手术切除的局部晚期胰腺癌患者人数约占初诊患者的 1/3,中位生存期仅为 9 个月^[9]。胰腺癌对一线化疗药物并不十分敏感,因此放疗是大多数进展期胰腺癌患者的主要治疗手段^[10]。随着人们对肿瘤发生、发展和转移过程中分子生物学、分子病理学研究的深入,分子靶向治疗逐渐成为继手术、化疗、放疗后的一种新的治疗手段^[11]。晚期肿瘤患者对阿帕替尼的耐受性良好,阿帕替尼联合放疗治疗晚期肺癌、胃癌的研究均已展开^[12-13]。目前,国内外较少开展阿帕替尼联合 IMRT 治疗局部晚期胰腺癌的研究。对于发病率高、恶性程度高、进展快、预后差的胰腺癌,单靠任何一种治疗手段均不能取得满意的效果,多种治疗手

段的联合应用是治疗发展的必然趋势。

本研究发现,阿帕替尼联合 IMRT 可明显改善患者的疾病控制率($P<0.05$)。这说明阿帕替尼联合 IMRT 可使局部晚期胰腺癌患者获益。IMRT 减少了放射性不良反应的发生,故近年来逐渐应用于局部晚期胰腺癌的治疗^[14]。但在实际应用中,IMRT 治疗的患者存在腹痛症状明显、饮食差等问题,故其最大剂量仍未达成共识。阿帕替尼可抑制 VEGFR 酪氨酸激酶活性,阻断 VEGF 结合后的信号传导,导致肿瘤血管生成抑制,从而增强胰腺癌对高剂量放疗的敏感性,故观察组的疾病控制率更佳^[15]。此外,笔者也观察到对照组的有效率略低于观察组,但差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与样本量较少有关。

CA19-9 是一种酸性糖蛋白,其水平变化远早于

影像学结果与临床症状,故早在 1979 年就被研究用于胰腺癌的诊断。既往研究证实,血清 CA19-9 水平的高低是患者的重要预后因素^[16]。本研究发现,治疗后 4 周,两组患者的 CA19-9 水平均下降,且观察组明显低于对照组,证实帕替尼联合 IMRT 能有改善患者血清 CA19-9 水平,对局部晚期胰腺癌患者的预后可能具有积极促进作用。此外,本研究也探讨了患者免疫功能的变化,结果发现,治疗后 4 周,两组患者的免疫功能均有所改善,且阿帕替尼联合 IMRT 治疗的患者免疫功能更强。阿帕替尼的抗肿瘤血管生成作用能够改善肿瘤微环境,特别是 T 淋巴细胞的比例和功能,从而改善患者的免疫功能^[17]。

最后,本研究关注并分析了阿帕替尼联合 IMRT 的安全性,结果证实两组患者的血液学毒性相似,但观察组的高血压、蛋白尿和手足皮肤反应发生率稍高,这主要与阿帕替尼的抗血管生成作用有关^[18]。研究过程中未出现新的不良反应,证实阿帕替尼联合 IMRT 治疗局部晚期胰腺癌患者不会增加不良反应的发生风险,安全可靠。

综上所述,阿帕替尼联合 IMRT 治疗局部晚期胰腺癌患者可改善患者免疫功能,提升疗效,且安全可靠,值得进一步探讨、研究。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 281-293.
- [4] TEMPERO M A, MALAFA M P, AL-HAWARY M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(8): 1028-1061.
- [5] MOORE M J, GOLDSTEIN D, HAMM J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(15): 1960-1966.

- [6] 冯久恒, 秦叔逵, 王琳, 等. 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(4): 345-356.
- [7] 顾晓霞, 李洁, 吴梅红, 等. 阿帕替尼对胰腺癌细胞株 As-PC-1 增殖、迁移和凋亡的影响[J]. 中华胰腺病杂志, 2017, 17(1): 12-14.
- [8] 蒋三亚. 恩度联合新辅助化疗用于局部晚期直肠癌的近期疗效和安全性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [9] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON R C, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(43): 16-31.
- [10] 王瑞芝, 王小林. 胰腺癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(1): 77-86.
- [11] 许涛, 景红霞, 李林均, 等. 调强放疗联合卡培他滨同步化疗及 HIFU 治疗非手术老年胰腺癌患者疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(1): 48-52.
- [12] 张涛, 徐海亭, 王强, 等. 大分割调强放疗联合阿帕替尼治疗合并上腔静脉综合征非小细胞肺癌老年患者临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(5): 320-323.
- [13] 梁小芳, 刘煌, 江健, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合调强放疗对晚期胃癌的疗效研究[J]. 临床医药实践, 2020, 47(8): 589-591.
- [14] 邱艳芳, 杨雯娟, 刘志刚, 等. 同期整合推量调强放射治疗在肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(6): 523-527.
- [15] XUE J M, ASTÈRE M, ZHONG M X, et al. Efficacy and safety of apatinib treatment for gastric cancer, hepatocellular carcinoma and non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 6119-6128.
- [16] CHEN Y, GAO S G, CHEN J M, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are biomarkers for the efficacy and prognosis of cryoablation in pancreatic cancer patients[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1287-1291.
- [17] 毛爱芹, 张育荣, 李宝奇, 等. CA19-9、CA72-4 和 CEA 在阿帕替尼治疗胃癌患者中的变化及意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(5): 71-74.
- [18] SCOTT L J. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers[J]. Drugs, 2018, 78(12): 1-12.

(收稿日期: 2020-10-11 修回日期: 2021-04-20)