

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0043-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.010



安罗替尼联合 IP 方案治疗进展 / 复发小细胞肺癌临床研究*

王磊, 徐淑娜, 田甜, 韩蕃頔[△]

(山东第一医科大学附属人民医院, 山东 济南 271199)

摘要:目的 探讨安罗替尼联合 IP 方案(伊立替康+顺铂)治疗进展/复发小细胞肺癌(SCLC)的临床效果及其作用机制。方法 选取医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的进展/复发 SCLC 患者 97 例,按随机数字表法分为对照组(48 例)和观察组(49 例),两组患者均予 IP 方案治疗,观察组患者加服盐酸安罗替尼胶囊。两组均以 28 d 为 1 个周期,连续治疗 2 个周期,随访 20 个月。结果 观察组患者的疾病控制率显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者治疗后的血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)水平及肿瘤代谢体积(MTV)、血容量(BV)、血流量(BF)均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者中位无进展生存期(PFS)显著长于对照组(7.5 个月比 5.5 个月, $P < 0.05$);两组患者的不同等级不良反应发生率、生存率均无显著差异($P > 0.05$)。结论 安罗替尼联合 IP 方案治疗进展/复发 SCLC,可降低患者的肿瘤负荷,延长 PFS,机制可能与调节肿瘤标志物和改善血流灌注指标有关。

关键词:安罗替尼;小细胞肺癌;复发;进展;肿瘤负荷;肿瘤标志物;无进展生存期

Clinical Observation of Anlotinib Combined with IP Regimen in the Treatment of Progressive / Recurrent Small Cell Lung Cancer

WANG Lei, XU Shuna, TIAN Tian, HAN Fanjie

(The Affiliated People's Hospital of Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China 271199)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and mechanism of anlotinib combined with IP regimen (irinotecan + cisplatin) in the treatment of progressive / recurrent small cell lung cancer (SCLC). **Methods** A total of 97 patients with progressive / recurrent SCLC admitted to the hospital from June 2019 to June 2021 were selected and divided into the control group (48 cases) and the observation group (49 cases) by the random number table method. The patients in the two groups were treated with IP regimen, on this basis, the patients in the observation group were treated with Anlotinib Hydrochloride Capsules orally. Both groups were treated continuously for two cycles with 28 d as one cycle and followed up for 20 months. **Results** The disease control rate (DCR) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE) and cytokeratin 19 fragment (Cyfra21-1) levels, metabolic tumor volume (MTV), blood volume (BV) and blood flow (BF) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The median progression-free survival (PFS) in the observation group was significantly longer than that in the control group (7.5 months vs. 5.5 months, $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions of different levels and survival rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Anlotinib combined with IP regimen in the treatment of progressive / recurrent SCLC can reduce the tumor burden and prolong the PFS of patients. The mechanism may be related to the regulation of tumor markers and improvement of blood perfusion-related indexes.

Key words: anlotinib; small cell lung cancer; recurrence; progression; tumor burden; tumor marker; progression-free survival

小细胞肺癌(SCLC)发病率占原发性肺癌的 15%~20%,具有恶性程度高、远处转移早、预后差等特点^[1-2]。EP 方案(依托泊苷+顺铂)是 SCLC 一线化学药物治疗(简称化疗)方案,但治疗后短期内病情进展,且明显增加复发转移风险。研究表明,单纯 IP 方案(伊立替康+顺铂)治疗进展/复发 SCLC 效果有限^[3]。安罗替尼具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用,适用于肝癌、肺癌等实体肿瘤的治疗。肿瘤代谢体积(MTV)是反映肿瘤负荷最直接、客观的指标,肿瘤负荷越大,MTV 越高^[4]。CT 灌注成像有机结合了组织形态学和功能成像技术,可定量分析组织血流灌注,评估肿瘤病灶血管

新生状况,为肺癌病情及预后的评估提供了依据。本研究尝试从 CT 灌注成像参数、肿瘤负荷、肿瘤标志物等方面分析安罗替尼联合 IP 方案治疗进展/复发 SCLC 的临床疗效,以期指导后续治疗。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:符合进展/复发 SCLC 诊断标准^[5],经病理学检查确诊,且 EP 方案治疗后 6 个月进展/复发,至少具备 1 个影像学可评估病灶。

纳入标准:预计生存期限 ≥ 3 个月;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分为 0 分或 1 分。本研究经

*基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金[BS2020SW1011]。

第一作者:王磊,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)taishanwangl@163.com。

医院医学伦理委员会批准(审批号20190000092),患者及家属签署知情同意书。

排除标准:凝血功能异常;其他恶性肿瘤(肝癌、胃癌、卵巢癌);肝、肾功能异常;治疗依从性差;对本研究中的拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2019年6月至2021年6月收治的进展/复发SCLC患者97例,按随机数字表法分为观察组(49例)和对照组(48例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	观察组(n=49)	对照组(n=48)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女,例)	25/24	28/20	0.523	0.470
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	45.96 \pm 5.32	47.01 \pm 4.01	1.096	0.276
体质量指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	21.12 \pm 1.21	20.87 \pm 1.43	0.930	0.355
ECOG评分				
0分	19(38.78)	15(31.25)	0.603	0.437
[例(%)]	1分	30(61.22)		
疾病分期				
局限期	9(18.37)	6(12.50)	0.638	0.424
[例(%)]	广泛期	40(81.63)		
吸烟史[例(%)]	21(42.86)	18(37.50)	0.290	0.591

1.2 方法

两组患者均予IP方案,第1,8,15天,静脉滴注注射用盐酸伊立替康[江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20040711,规格为每瓶100 mg(以C₃₃H₃₈N₄O₆·HCl计)]60 mg/m²;第1天至3天,静脉滴注顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20040813,规格为每瓶6 mL:30 mg)60 mg/m²。观察组患者加服盐酸安罗替尼胶囊[正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20180004,规格为每粒12 mg(按C₂₃H₂₂FN₃O₃计)],每次12 mg,每天1次。两组患者均以28 d为1个周期,连续治疗2个周期,随访20个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)采集患者治疗前后的空腹静脉血各3 mL,2 500 r/min离心15 min,取上清液。采用化学发光法测定血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE),采用放射免疫法测定细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)。2)应用RevolutionACE型64排螺旋CT仪(美国GE公司)检测血容量(BV)、血流量(BF)指标并以100 g脑组织为基数计数,应用Discovery ST型PET/CT仪(美国GE公司)检查MTV。

疗效判定:根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)[6]评估,分为进展(PD)、稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)。疾病控制(DC) = CR + PR + SD。无进展生存期(PFS)定义为自接受治疗日起至病情进展的时间。

安全性:参照美国国立综合癌症研究不良反应分级标准(4.0版本)[7]评价不良反应发生情况,包括肝功能异常、

高血压、消化道反应、皮疹等,均分为0, I, II, III, IV级。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。观察组失访3例,中位PFS为7.5个月,35例进展(76.09%),16例生存(34.78%);对照组失访5例,中位PFS为5.5个月,38例进展(88.37%),13例生存(30.23%)。观察组中位PFS显著长于对照组($t = 7.920$, $P < 0.01$),但两组患者生存率相当($\chi^2 = 0.159$, $P = 0.690$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	DC
观察组(n=49)	2(4.08)	14(28.57)	22(44.90)	11(22.45)	38(77.55)
对照组(n=48)	0(0)	9(18.75)	19(39.58)	20(41.67)	28(58.33)
χ^2 值					4.118
P值					0.042

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	CEA(μ g/L)		NSE(ng/mL)		Cyfra21-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=49)	9.55 \pm 1.31	4.35 \pm 0.66'	73.22 \pm 6.62	45.88 \pm 4.32'	6.51 \pm 0.89	3.31 \pm 0.53'
对照组(n=48)	9.43 \pm 1.50	5.28 \pm 0.84'	74.18 \pm 5.35	54.42 \pm 4.14'	6.60 \pm 0.74	4.56 \pm 0.61'
t值	0.420	6.070	0.785	9.937	0.541	10.780
P值	0.676	0.000	0.435	0.000	0.590	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者MTV,BV,BF水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of MTV,BV and BF levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	MTV(cm ²)		BF(mL/min)		BV(mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=49)	45.85 \pm 5.55	34.47 \pm 4.04'	50.08 \pm 4.46	43.15 \pm 5.13'	44.38 \pm 5.36	38.62 \pm 3.25'
对照组(n=48)	47.02 \pm 4.13	38.62 \pm 4.58'	47.95 \pm 5.99	45.68 \pm 4.35'	44.50 \pm 5.03	40.43 \pm 4.81'
t值	1.176	4.735	1.989	2.617	0.114	2.176
P值	0.243	0.000	0.050	0.000	0.910	0.032

3 讨论

SCLC分为局限期和广泛期,5年生存率分别为6.8%~11.0%和1.9%,积极有效的治疗是提高生存率、延长生存期的关键[8-9]。该病初始治疗以EP方案为主,但研究发现,70%~80%的患者治疗数月后出现进

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	肝功能异常		消化道反应		高血压		皮疹	
	I - II级	III - IV级	I - II级	III - IV级	I - II级	III - IV级	I - II级	III - IV级
观察组(n = 49)	4(8.16)	1(2.04)	8(16.33)	4(8.16)	3(6.12)	0(0)	5(10.20)	2(4.08)
对照组(n = 48)	8(16.67)	4(8.33)	13(27.08)	7(14.58)	6(12.50)	3(6.25)	9(18.75)	6(12.50)
χ^2 值	1.617	1.430	1.654	0.994	0.536	1.420	1.434	1.295
P值	0.204	0.232	0.198	0.320	0.464	0.234	0.231	0.255

展/复发,需二线方案辅助治疗^[10]。

IP方案是近年应用较广的复发/进展SCLC的二线治疗方案,其中顺铂可破坏DNA,抑制肿瘤生长,伊立替康可结合拓扑异构酶I及DNA,破坏DNA单链,干扰DNA复制及RNA合成,产生抗肿瘤作用^[11]。刘喜婷等^[12]指出,IP方案治疗复发、耐药型SCLC的疾病控制率(DCR)为68.63%,提示其有利于延缓疾病进程,但疗效仍有提升空间。有研究发现,新生血管可促进SCLC的发生、发展^[13]。安罗替尼属多靶点抗血管生成药物,可全面抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)信号转导通路,阻碍肿瘤血管生成,还可特异性结合并抑制c-Met, Ret等靶点,阻断下游相关信号转导通路,抑制肿瘤细胞增殖、分化,从而达到杀灭肿瘤细胞的目的^[14]。丰富血流灌注是促肿瘤血管生成的重要机制,CT灌注参数如BV反映病灶血管系统容量,BF为病灶单位时间内血流量,两者均与血流灌注速率呈正相关^[15-16]。本研究中,观察组患者治疗后的BV和BF低于对照组,考虑与安罗替尼具有抗新生血管生成活性有关,从而可减少病灶血流灌注,阻碍新生血管形成,延缓进展/复发SCLC患者的病情。MTV、肿瘤标志物均是评价恶性肿瘤负荷的重要指标,其中MTV值与肿瘤负荷呈显著正相关;肿瘤标志物涉及CEA, NSE, Cyfra21-1, NSE是神经内分泌肿瘤标志物,LU等^[17]指出,上述肿瘤标志物在SCLC患者的血清中呈过表达。Cyfra21-1是鉴别诊断肺癌的主要标志物,诊断特异度达89%^[18]。CEA为广谱肿瘤标志物,一旦肿瘤转移、复发,血清CEA水平会升高,但其在SCLC中的敏感性低,需与其他肿瘤标志物联合检测,增加疾病判断的准确性。本研究中,观察组患者治疗后的血清CEA, NSE, Cyfra21-1水平及MTV均低于对照组,表明化疗方案可协同减轻肿瘤负荷,提高抗肿瘤的效果。

姬颖华等^[19]报道,安罗替尼联合伊立替康治疗难治复发SCLC的客观缓解率为65.00%,DCR为100.00%,PFS为(4.7 ± 2.3)个月。吕艺华等^[20]则发现该方案治疗SCLC的DCR为87.80%,中位PFS为5个月。本研究中采用安罗替尼联合IP方案治疗进展/复发SCLC的DCR为77.55%,与上述研究结果有一定差异,考虑与

治疗周期、患者异质性有关。同时发现观察组患者的中位PFS(7.5个月)明显长于上述研究结果,表明联合化疗方案有利于延长进展/复发SCLC患者的生存周期,推测与两者联用具有协同抗肿瘤作用有关。本研究中,肝功能异常、消化道反应、高血压等不良反应均较轻(以I - II级为主),经对症治疗后均缓解。

综上所述,安罗替尼联合IP方案治疗进展/复发SCLC,可降低患者的肿瘤负荷,延长PFS,其作用机制可能与调节肿瘤标志物及血流灌注有关。受限于实际情况,本研究为单中心研究,日后需多中心、多渠道选取样本,扩大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] WANG Y, ZOU S, ZHAO Z, et al. New insights into small - cell lung cancer development and therapy [J]. Cell Biol Int, 2020, 44(8):1564 - 1576.
- [2] 王欢欢, 刘丹. 复方苦参注射液联合EP方案治疗小细胞肺癌的近期疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(22): 3886 - 3888.
- [3] TRIGO J, SUBBIAH V, BESSE B, et al. Lurbinectedin as second - line treatment for patients with small - cell lung cancer: a single - arm, open - label, phase 2 basket trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5):645 - 654.
- [4] 田春燕, 程刚. ¹⁸F - 氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描代谢体积分数在非小细胞肺癌中的应用进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(14):1417 - 1420.
- [5] 中国抗癌协会, 肿瘤微创治疗专业委员会肺癌微创治疗分会. 热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤专家共识(2017年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(7):433 - 445.
- [6] 杨全良, 曾冬香, 凌扬, 等. 紫杉醇联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(4): 359 - 361.
- [7] 安林静, 郝丽燕, 张昕, 等. 索拉非尼治疗肝细胞癌患者的不良反应及其对预后的影响[J]. 解放军护理杂志, 2011, 28(17):8 - 11.
- [8] DINGEMANS AC, FRÜH M, ARDIZZONI A, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. small - cell lung cancer: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow - up [J]. Ann Oncol, 2021, 32(7):839 - 853.
- [9] ABDELHAMID K, KAKOUROU A, DEGRAUWE N, et al. Small - cell lung cancer: management and novelties [J]. Rev