

【临床研究】

通信作者:张景航(1976-),男,河南滑县人,博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事肿瘤病理及临床转化工作;E-mail:zhangjing-hang1116@163.com。

control rate was 100.0% (20/20). The PFS of the 20 patients was (4.7 ± 2.3) months, the PFS of 13 patients with ORR was (5.7 ± 2.9) months, the PFS of 7 patients with brain metastases was (2.9 ± 1.3) months. A total of 12 patients in the 20 patients received third-line chemotherapy after treatment failure or recurrence and metastasis. Among the 20 patients, there were 12 cases (60.0%) of fatigue, 5 cases (25.0%) of anorexia, 10 cases (50.0%) of hypertension, 4 cases (20.0%) of hand-foot syndrome, 2 cases (10.0%) of diarrhea, 10 cases (50.0%) of leukopenia in, 9 cases (45.0%) of thrombocytopenia and 2 cases (10.0%) of urinary protein. and proteinuria [10.0% (2/20)]. No treatment-related deaths occurred. The levels of plasma TNF- β_1 , VEGF and MMP2 in patients after 2 cycles of treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Irinotecan combined with anlotinib has a definite short-term effect in the second-line treatment of patients with advanced relapsed and refractory SCLC, and the adverse reactions are tolerable.

Key words: small cell lung cancer; irinotecan; anlotinib; clinical efficacy

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC) 约占所有肺癌的 15%, 患者预后较差, 5 a 生存率几乎为 0, 拒绝接受治疗的患者的平均生存期仅 2 ~ 4 个月^[1]。针对广泛期 SCLC 患者, 目前的一线治疗方案主要以含铂双药化学治疗为主, 泊昔联合顺铂/卡铂以及伊立替康联合顺铂/卡铂为临床治疗广泛期 SCLC 患者的常用方案^[2]。虽然 SCLC 对放射治疗、化学治疗非常敏感, 但多数患者会在初次治疗后出现复发转移。因此, 研究临床上对复发难治性 SCLC 有效的二线治疗药物十分必要。拓扑替康是用于 SCLC 二线治疗的首选药物, 但其在亚洲人群中应用导致的骨髓抑制等不良反应明显, 因此我国 SCLC 二线治疗方案多首选伊立替康、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨等药物^[3-4]。目前已有研究显示, 单独二线方案化学治疗复发难治性 SCLC 疗效有限^[5-6]。化学治疗联合抗血管生成治疗是近年来临床关于复发难治性 SCLC 治疗的研究热点。盐酸安罗替尼是我国自主研发的一类口服新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine-kinase inhibitor, TKI), 能够有效抑制血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor, VEGFR) 等激酶, 具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用^[7]。本研究对安罗替尼联合伊立替康治疗复发难治性 SCLC 的近期疗效和安全性进行观察, 旨在为临床复发难治性 SCLC 的二线治疗提供依据; 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月新乡医学院第一附属医院收治的晚期复发难治性 SCLC 患者为研究对象。病例纳入标准: (1) 病理学检查证实为 SCLC, 经一线依托泊苷加顺铂方案化学治疗失败, 距离末次化学治疗时间 < 90 d, 至少具备 1 个影像学可评估病灶 [CT 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)]^[8]; (2) 美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 体力状况评分 0 ~ 1 分, 预计生存期 > 3 个月; (3) 无化学治疗禁忌证, 无安罗替尼应用禁忌证; (4) 中性细胞

绝对计数 $> 2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血小板 $> 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白 $> 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿肌酐 $< 133 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素 $< 17.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 丙氨酸转氨酶 $< 100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 $< 100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; (5) 接受了 2 个周期以上的化学治疗且有完整的影像评估; (6) 患者知情同意并签署知情同意书。病例排除标准: (1) 既往使用过安罗替尼、阿帕替尼、贝伐珠单抗等抗血管生成药物; (2) 具有已知中枢神经系统转移和/ (或) 癌性脑膜炎的受试者; (3) 受试者 5 a 内既往或同时患有其他恶性肿瘤; (4) 不能控制的反复引流的胸腔积液、心包积液或腹水; (5) 影像学 (CT 或 MRI) 显示肿瘤侵犯大血管或与大血管分界不清; (6) 首次给药前 2 个月内, 具有出血倾向证据或病史, 首次用药 2 周内, 有咯血病史, 或存在未愈合创口、溃疡或骨折; (7) 先前治疗引起的不良事件 (脱发除外) 未恢复至 \leq 常见不良事件评价标准 (evaluation criteria for common adverse events, CTCAE) 1 级的受试者; (8) 入组前 28 d 内接受了重大外科治疗或明显创伤性损伤; (9) 入组前 6 个月内发生过动/静脉血栓事件; (10) 具有精神类药物滥用史且无法戒除或有精神障碍者; (11) 有严重危害受试者安全或影响患者完成研究的伴随疾病者。本研究最终纳入 20 例晚期复发难治性 SCLC 患者, 其中, 男 14 例, 女 6 例; 年龄 46 ~ 71 (56.32 ± 3.85) 岁; 脑转移 7 例, 无脑转移 13 例; ECOG 评分 0 分 2 例, 1 分 18 例; ≥ 70 岁 2 例, < 70 岁 18 例。本研究获得医院医学伦理委员会的批准。

1.2 治疗方法 患者均给予伊立替康 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20061276) $65 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注, 第 1、7 天; 口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 H20180002) 12 mg, 每日 1 次, 第 1 ~ 14 天。每 21 d 为 1 个治疗周期。如出现 III ~ IV 度不良反应 (高血压、白细胞下降、疲乏等), 下一周期化学治疗药物可适当延期 (1 ~ 7 d) 或剂量减少 25%, 安罗替尼可下调至 10 mg。4 ~ 6 个周期后停用化学治疗, 单用盐酸安罗替尼 (12 mg, 每日 1 次, 口服) 维持。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:依据实体瘤疗效评价标准 1.1 版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1)^[9]评价疗效,每 2 个周期评价疗效 1 次。分为完全缓解(complete response, CR):影像学检查示肿瘤病灶不可见,并且 1 个月后复查结果不变;部分缓解(partial remission, PR):治疗开始后记录到的最小靶病灶长径总和缩小≤30%;疾病稳定(stable disease, SD):基线病灶长径总和与有缩小但未达部分缓解或有增加但未达病情进展;疾病进展(progressive disease, PD):治疗后,基线肿瘤病灶长径之和增加≥20%以上,甚至出现新病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR 病例数+PR 病例数)/总病例数×100%,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR 病例数+PR 病例数+SD 病例数)/总病例数×100%。(2)无进展生存期(progression-free survival, PFS):对患者进行为期 2 a 的随访(随访方式以门诊复查或电话随访为主),随访截止时间 2021 年 1 月,记录患者治疗后 PFS(PFS 指患者开始接受治疗到观察疾病发展或因肿瘤增大、转移死亡时间)。(3)不良反应:根据美国国家癌症研究所(national cancer institute, NCI)毒性分级标准进行不良反应评价^[10]。(4)血浆转化生长因子-β₁(transforming growth factor-β₁, TNF-β₁)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)水平:分别于治疗前、治疗 2 个周期后,抽取患者空腹静脉血 5 mL,用含 0.109 mol·L⁻¹枸橼酸 1:9 抗凝,3 500 r·min⁻¹离心 10 min 分离血浆,采用酶联免疫吸附法检测血浆 TNF-β₁、VEGF、MMP2 水平,试剂盒购自武汉贝茵莱生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书步骤进行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行数据统计与分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 *t* 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 20 例患者接受平均 5.12 个周期(4~6 个周期)的治疗。RECIST 最佳疗效评价 PR 13 例,SD 7 例,ORR 为 65.0%(13/20),DCR 为 100.0%(20/20)。

2.2 生存情况 20 例患者 PFS 为(4.7±2.3)个月,其中 13 例 ORR 患者的 PFS 为(5.7±2.9)个月,7 例脑转移患者 PFS 为(2.9±1.3)个月。20 例患者中有 12 例在治疗失败或复发转移后接受了三线化学治疗。

2.3 不良反应 20 例患者发生疲乏 12 例(60.0%)、厌食 5 例(25.0%)、高血压 10 例(50.0%)、手足综合征 4 例(20.0%)、腹泻 2 例(10.0%)、白细胞下降 10 例(50.0%)、血小板减少 9 例(45.0%)、尿蛋白 2 例(10.0%),其中 3 级不良反应 8 例(40.0%),包括高血压 3 例、白细胞下降 3 例、疲乏 2 例;其余不良反应均为 2 级以下。无治疗相关性死亡发生。

2.4 治疗前后患者肿瘤相关因子水平比较 结果见表 2。晚期复发难治性 SCLC 患者治疗 2 个周期后血浆 TNF-β₁、VEGF、MMP2 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 晚期复发难治性 SCLC 患者治疗前后血浆 TNF-β₁、VEGF、MMP2 水平的比较

Tab.1 Comparison of the levels of plasma TNF-β ₁ , VEGF, MMP2 of patients with advanced relapsed or refractory SCLC before and after treatment			
(x̄ ± s)			
检测时间	TNF-β ₁ /(μg·L ⁻¹)	VEGF/(μg·L ⁻¹)	MMP/(μg·L ⁻¹)
治疗前	43.65 ± 4.89	37.89 ± 6.47	178.65 ± 19.58
治疗 2 个周期后	20.33 ± 3.15	17.85 ± 4.23	58.65 ± 10.25
<i>t</i>	17.929	11.594	24.282
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

目前系统性化学治疗仍是二线治疗 SCLC 的最主要手段,但目前已有研究证实,单药化学治疗药物治疗复发 SCLC 的疗效不理想。一项 II 期临床研究(SWOG 0435)观察了索拉非尼单药二线治疗广泛期 SCLC 的有效性及安全性,结果显示,铂类敏感组 ORR 为 11%,铂类耐药组仅为 2%^[5]。NKOKE 等^[6]研究结果显示,单药伊立替康治疗 46 例复发 SCLC 患者中位 PFS 为 2.8 个月。因此,化学治疗联合抗血管生成药物治疗成为近年来临床关于复发难治性 SCLC 治疗的研究热点。贝伐珠单抗是一个重组的人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,可与 VEGF 结合,起到抗新生血管的作用,以抑制癌细胞增殖、生长。国外学者开展的一项紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗复发难治性 SCLC 患者的研究结果显示,ORR 为 36.7%,其中 1 例患者达到完全缓解(1/30),中位 PFS 为 2.7 个月,中位 OS 为 6.3 个月,证实紫杉醇联合贝伐珠单抗可以作为不能耐受细胞毒反应的复发难治性 SCLC 患者的治疗方案之一^[11]。有研究报道,复发转移的 SCLC 患者接受伊立替康进一步化学治疗后的中位 PFS 仅为 4~5 个月^[12]。临床研究显示,安罗替尼用于 SCLC 二线及以上治疗的 ORR 为 4.9%,中位 PFS 为 4.1 个月^[13]。本研究使用伊立替康联合盐酸安罗替尼治疗难治复发 SCLC 患者,结果显示,ECIST 最佳疗效评价 PR 13 例,SD

7例,ORR为65.0%(13/20),DCR为100.0%(20/20),PFS为(4.7±2.3)个月,其中13例ORR患者的PFS为(5.7±2.9)个月,7例脑转移患者PFS为(2.9±1.3)个月,说明伊立替康联合盐酸安罗替尼用药可有效提高SCLC二线及以上患者的缓解率,显著提高DCR,延长患者的生存期,对预后较差的脑转移患者仍有显著疗效。

不良反应一直以来都是影响复发SCLC患者治疗依从性的重要因素。DUGO等^[14]对50例复发SCLC患者予以口服拓扑替康联合贝伐珠单抗治疗,结果显示,有29例(58.0%)患者出现3~4级不良反应,5例患者出现非疾病相关死亡,大部分患者因进展或不能耐受不良反应而终止治疗。在ALTER 1202研究中,3级及以上药物不良反应发生率为35.8%^[15]。本研究结果显示,采用安罗替尼联合伊立替康治疗2个周期后,出现高血压、白细胞下降、乏力等3级不良反应共8例(40.0%),其余均为2级以下不良反应,且无治疗相关性死亡发生,说明安罗替尼联合伊立替康治疗未明显增加严重不良反应,证实伊立替康联合盐酸安罗替尼可以作为难治复发SCLC患者的安全性较高的有效治疗方案之一。

肿瘤细胞过度的增殖及侵袭不仅涉及相应调控基因的异常表达,新生血管亦是恶性肿瘤进展的基础。TGF-β₁是由Treg细胞分泌产生的细胞因子,它通过参与多种免疫细胞的调控作用下调机体免疫应答反应,并抑制细胞增殖;VEGF是一种特异性作用于内皮细胞的生长因子,具有诱导实体瘤扩散和淋巴管增生作用;MMP2作为锌依赖性酶,能够切割细胞外基质的成分和参与信号转导的分子,其表达水平上调会促进新生血管形成^[16-18]。有文献指出,TNF-β₁、VEGF、MMP2是重要促血管生成因子,与肿瘤生长、转移及肿瘤血管生成密切相关,三者异常表达均会促进癌细胞生长、增殖、转移^[19]。因此,抑制TNF-β₁、VEGF、MMP2分泌,降低其表达水平,可抑制肿瘤细胞的增殖、新生血管的生成以及肿瘤的浸润、转移,从而有效缓解病情。本研究结果显示,晚期复发难治性SCLC患者使用安罗替尼联合伊立替康治疗2个周期后,其血浆TNF-β₁、VEGF、MMP2水平均显著显著低于治疗前,说明安罗替尼联合伊立替康可通过抑制TNF-β₁、VEGF、MMP2表达有效抑制肿瘤细胞增殖、肿瘤新生血管生成,拮抗抗肿瘤生长和转移,抑制患者病情进展。

综上所述,安罗替尼联合伊立替康二线治疗晚期复发难治性SCLC的短期疗效显著,不良反应可耐受,可作为晚期复发难治性SCLC患者的有效治疗方案;但是安罗替尼联合伊立替康对晚期复发难治性SCLC患者的远期治疗效果还有待进一步随访观察。

参考文献:

[1] 斯晓燕,王汉萍,张晓彤,等.安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌16例临床分析[J].中华内科杂志,2018,57(11):830-834.

[2] EGAWA-TAKATA T,YOSHINO K,HIRAMATSU K,et al. Small cell carcinomas of the uterine cervix and lung:proteomics reveals similar protein expression profiles[J].Int J Gynecol Cancer,2018,28(9):1751-1757.

[3] 李鹏,常玉喜,王慧娟,等.程序性死亡受体配体1和E3泛素连接酶Cbl-b在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义[J].新乡医学院学报,2019,36(1):50-54.

[4] 毛爱芹,李保奇,苏爱江,等.不同二线化疗方案治疗敏感复发小细胞肺癌的安全性和有效性研究[J].癌症进展,2018,16(7):850-853.

[5] LEI D,RE PEREZ,CHASTAIN P D,et al. JMJD2 promotes acquired cisplatin resistance in non-small cell lung carcinoma cells[J].Oncogenesis,2019,38(28):5643-5657.

[6] NKOKE C,NOUBIAP J,DZUDIE A,et al. Epidemiology of hypertensive crisis in the Buea Regional Hospital,Cameroon[J].J Clin Hypertens,2020,15(22):87-92.

[7] RIM T H,TEO A W J,YANG H H S,et al. Retinal vascular signs and cerebrovascular diseases[J].J Neuro-ophthalmol,2020,40(1):44-59.

[8] GEORGIANOU E,GEORGIANOS P I,PETIDIS K,et al. Anti-hypertensive therapy in acute ischemic stroke:where do we stand[J].J Hum Hypertens,2018,32(23):985-990.

[9] 赵论,张浩然,石默晗,等.安罗替尼联合多西他赛二线治疗无驱动基因晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].中华全科医学,2020,17(4):87-92.

[10] 金振兴,杜秀平.盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].临床与病理杂志,2020,40(4):905-912.

[11] REZNIK M E,FAKHRI N,MOODY S,et al. Arrival blood pressure in hypertensive and non-hypertensive spontaneous intracerebral hemorrhage[J].J Neurol Sci,2020,4(16):117-122.

[12] 韩英,庞林荣,黄佳,等.安罗替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J].中国医刊,2020,55(11):56-59.

[13] 高红杰,代珊珊,杨欢.安罗替尼治疗二线化疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].癌症进展,2020,18(10):57-60.

[14] DUGO E,BARISON A,TODIERE G,et al. Cardiac magnetic resonance in cocaine-induced myocardial damage:cocaine,heart, and magnetic resonance[J].Heart Fail Rev,2020,33(5):67-71.

[15] PENG M,WANG J,ZHANG D,et al. PHLPP2 stabilization by p27 mediates its inhibition of bladder cancer invasion by promoting autophagic degradation of MMP2 protein[J].Oncogene,2018,14(19):52-55.

[16] YANG C,YU H,CHEN R,et al. CXCL1 stimulates migration and invasion in ER-negative breast cancer cells via activation of the ERK/MMP2/9 signaling axis[J].Internat J Oncol,2019,55(3):58-61.

[17] 王毅,张念旭,魏东.恩度冲击量输注联合化疗对小细胞肺癌患者血清VEGF,循环内皮细胞,内皮抑素水平的影响[J].中国医师杂志,2018,20(10):133-135.

[18] 张家豪.基质金属蛋白酶2和9在角膜新生血管调节机制中的作用研究进展[J].中华实验眼科杂志,2020,38(10):900-904.

[19] 郑轩,胡毅.晚期非小细胞肺癌患者抗PD-1治疗前后血清TNF-α水平变化与疗效的关系[J].解放军医学院学报,2019,10(3):37-40.

(本文编辑:周二强)