

小细胞肺癌经安罗替尼治疗后的特殊影像学评价^{*}王宁军,高业博,马银杰,薛 鹏,高 音,周 磊,朱世杰[△]

(中国中医科学院望京医院肿瘤科,北京 100102)

[摘要] **目的** 观察小细胞肺癌接受盐酸安罗替尼治疗后的影像学特殊变化并探讨其发生机制。**方法** 选取 2018 年 6 月至 2020 年 9 月该院肿瘤科住院治疗的广泛期小细胞肺癌患者 36 例,在一线治疗进展后接受盐酸安罗替尼进行二线治疗。观察接受盐酸安罗替尼二线治疗后的疗效,以及肺部肿瘤在大小、形态及瘤体内部密度的变化情况。**结果** 36 例患者接受盐酸安罗替尼二线治疗后部分缓解 10 例,疾病稳定 11 例。部分缓解患者中肿瘤缩小 6 例,瘤体内部出现空洞 4 例;疾病稳定患者肺部肿瘤内部 CT 值较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 空洞形成是服用安罗替尼治疗后的特殊影像学改变。

[关键词] 小细胞肺癌;盐酸安罗替尼;影像

[中图法分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)01-0041-04

Special imageologic evaluation of small cell lung cancer
after treatment by anlotinib hydrochloride^{*}WANG Ningjun,GAO Yebo,MA Yinjie,XUE Peng,GAO Yin,ZHOU Lei,ZHU Shijie[△](Department of Oncology,Wangjing Hospital of China Academy of Chinese
Medical Science,Beijing 100102,China)

[Abstract] **Objective** To observe the imageologic special changes of small cell lung cancer (SCLC) after treatment by anlotinib hydrochloride, and to explore its pathogenesis. **Methods** Thirty-six inpatients with extensive stage SCLC in the oncology department of this hospital from June 2018 to September 2020 were selected and conducted the second-line treatment by anlotinib hydrochloride after progress by the first-line treatment. The efficacy of second-line treatment by anlotinib hydrochloride was observed and the changes in the size, shape and interior density of tumor lump were also observed. **Results** After the second-line treatment of anlotinib hydrochloride, 10 cases had the partial response (PR) and 11 cases had the stable disease (SD). Among partial patients with PR, 6 cases had tumor shrinkage and 4 cases appeared the cavity inside the tumor. In the patients with stable stage, the CT values inside the lung tumors were significantly decreased compared with those before treatment, and the difference statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The cavity formation is a special imageologic change after anlotinib treatment.

[Key words] small cell lung cancer; anlotinib hydrochloride; image

肺癌是世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1]。在肺癌的各种亚型中小细胞肺癌占 15%~20%^[2]。化疗目前仍是小细胞肺癌的一线治疗方式。小细胞肺癌一线治疗后具有易复发的特点,需接受二线治疗,但二线治疗存在有效率低、不良反应重等缺点。因此,小细胞肺癌的二线治疗是目前研究的重点。在众多的二线方案中,抗血管生成药物是研究的热点之一,治疗药物包括大分子单克隆抗体如贝伐珠单抗和小分子络氨酸激酶抑制剂如安罗替尼。小细胞肺癌接受抗血管生成治疗后在评估疗效时,影像学检查仍是最重要的方法。因抗血管生成药物与化疗

药物具有不同的作用机制,因而其治疗后影像学表现与化疗后比较会出现不同形式的变化。本研究观察了小细胞肺癌患者接受抗血管生成药物——安罗替尼治疗后肺部肿瘤在影像学方面的不同表现形式,并探讨了其发生机制,旨在为精准评价安罗替尼的疗效提供影像学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2020 年 9 月在本院肿瘤科住院治疗的广泛期小细胞肺癌患者 36 例作为研究对象,其中男 20 例,女 16 例;年龄: >70 岁 22 例, ≤70

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573915)。 作者简介:王宁军(1973—),副主任医师,硕士,主要从事恶性肿瘤的中医及微创治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhushj@hotmail.com。

岁 14 例;功能状态评分(PS 评分):0 分 6 例;1 分 22 例,2 分 8 例;肿瘤直径: >5 cm 22 例, ≤ 5 cm 14 例;复发类型:难治性 6 例,敏感性 17 例,耐药性 13 例;吸烟 26 例,脑转移 9 例。纳入标准:(1)经组织学或细胞学病理检查诊断为广泛期小细胞肺癌,一线治疗后出现进展者;(2)有影像学可评估的病灶;(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分小于或等于 2 分;(4)预计生存期大于 3 个月;(5)不合并其他肿瘤,无明显器官功能障碍;(6)签署本研究知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、脑、肝、肾疾病,有症状的脑转移者;(2)伴上腔静脉综合征,需行放疗缓解症状者;(3)伴难治性高血压、活动性出血等;(4)ECOG 评分大于 2 分;(5)合并其他癌症。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

36 例患者均接受盐酸安罗替尼胶囊(江苏正大天晴药业公司)口服进行二线治疗。初次服用盐酸安罗替尼选用每粒 10 mg 剂型口服,观察患者服药后耐受性。若耐受性好可改为每粒 12 mg 剂型口服;若耐受性差、不良反应重可改为每粒 8 mg 剂型口服;若仍不能耐受每粒 8 mg 剂型者则停药。具体服药方法:餐前 1 h 或餐后 2 h 口服,每天服药时间固定,连续用药 2 周,停药 1 周,3 周为 1 个周期。盐酸安罗替尼治疗前行 CT 扫描作为基线资料,2 个治疗周期后行胸部 CT 扫描评估疗效。疗效评估参照 RECIST1.1 标准,病灶与治疗前比较缩小或稳定且能耐受药物不良反应者继续使用,病灶进展或不能耐受不良反应者停用。胸部 CT 检查扫描采用 Siemens 128 排螺旋 CT 机。扫描体位采用仰卧位,双臂上举,扫描范围从肺尖至肺底,扫描时屏住呼吸。扫描顺序为先行平扫,再行增强扫描;增强对比剂选用碘海醇注射液(350 mgI/mL),总量 80~100 mL,由高压注射器经肘静脉注射后行增强扫描,注射速度为 2.5 mL/s。扫描时相包括动脉期和静脉期。

1.2.2 图像分析

由 2 名主治医师或以上专业技术职务医师在治疗前后分别独立观察图像并记录相关数值。记录内容包括病灶部位、数量、大小、形态、密度(CT 值)、增强后 CT 值变化情况等。治疗前后测量数值均取 2 名医师测量的平均值。

1.2.3 疗效评估

根据 RECIST1.1 标准进行疗效评价:(1)完全缓解(complete response,CR):所有目标病灶完全消失,目标结节缩小至正常大小(短轴小于 10 mm);(2)部分缓解(partial response,PR):所有可测量目标病灶直径总和低于基线 30%及以上,目标结节总和短径,而所有其他目标病灶的总和最长直径;(3)疾病进展(progressive disease,PD):以入组病例中所有测量的靶病灶直径之和的最小值作为参照,直径和相

对增加至少 20%(如基线测量值最小就以基线值作为参照),此外必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm(出现 1 个或多个新病灶也视为 PD);(4)疾病稳定(stable disease,SD):靶病灶减小程度没达到 PR,增加程度也没达到 PD 水平,介于二者之间,研究时可以直径之和的最小值作为参考。36 例患者 2 个用药周期后进行影像学检查,评价病灶变化情况。疗效评估后计算客观有效率(ORR)和疾病控制率(DCR), $ORR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$, $DCR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数} + SD \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.2.4 随访

36 例患者均获定期随访,随访起始日期为开始口服安罗替尼时间,2021 年 3 月 31 日为最后随访日期,未出现失访病例。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

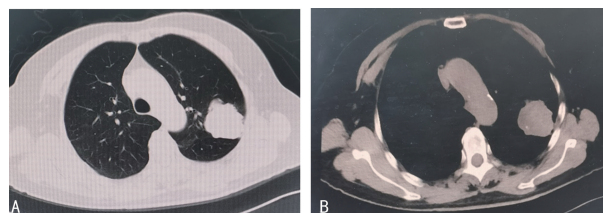
2 结 果

2.1 疗效评价

36 例患者中 CR 0 例(0%),PR 10 例(27.78%),SD 11 例(30.56%),PD 15 例(41.67%)。ORR 为 27.78%,DCR 为 58.33%。

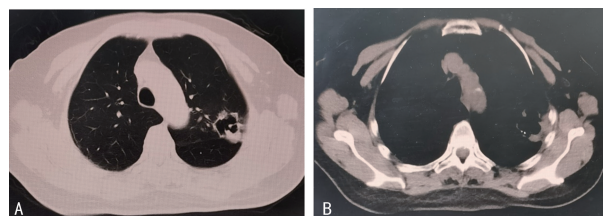
2.2 肺部肿瘤影像学变化

PR 患者中影像学改变表现为肿瘤缩小 6 例,肿瘤内部形成空洞 4 例,见图 1、2;SD 患者中按 RECIST1.1 标准肿瘤大小既没有达到 PR 标准也没有达到 PD 标准,但治疗前后肿瘤内部密度(CT 值)有明显变化。11 例 SD 患者治疗前肺部肿瘤平均 CT 值为 (36.94 ± 4.89) Hu,治疗后同一病灶内部平均 CT 值为 (32.17 ± 5.05) Hu,治疗前后 CT 值比较,差异有统计学意义($t = 3.05, P = 0.02$),见图 3。15 例 PD 患者中表现为病灶直径增大 11 例,达到 PD 标准;病灶直径稳定 4 例,但出现新发病灶。



A: 治疗前(肺窗);B: 治疗前(纵隔窗)。

图 1 治疗前图像



A: 治疗后(肺窗);B: 治疗后(纵隔窗)。

图 2 口服安罗替尼治疗 2 周期后图像

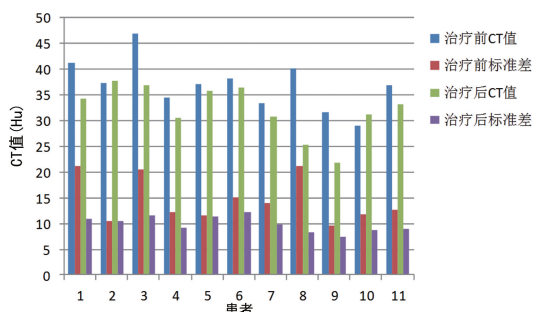


图3 SD患者治疗前后CT值比较

3 讨论

肺癌是我国发病率居第1位的肿瘤。在肺癌的病理分型中小细胞肺癌是一种较为独特的病理亚型,其生物学特点是恶性程度高、侵袭性强、病情进展快、早期即可出现远处转移^[3-4]。迄今为止,化疗仍是小细胞肺癌的首选治疗方法^[5]。依托泊苷联合铂类化疗是小细胞肺癌的一线标准治疗方案^[6-7]。虽然初期小细胞肺癌患者对放化疗敏感,但大部分患者会在2年内出现复发或转移而导致死亡,因而小细胞肺癌的二线及后线治疗也是能否延长患者生存期的重点所在。因此,研发新的后线治疗药物是复发性或难治性小细胞肺癌患者的迫切需求。

血管生成是恶性肿瘤的重要特征之一。新生的肿瘤血管不仅可以为肿瘤细胞的生长提供营养,而且可以分泌各种生长因子促进肿瘤细胞增殖,对肿瘤的生长、侵袭和转移具有重要作用^[8-9]。阻断肿瘤的血供,不仅可以切断肿瘤生长所必需的营养物质,同时还可以减少促进肿瘤生长的各种生物因子的分泌,促进肿瘤的凋亡。因此,抗血管生成治疗小细胞肺癌也一直是研究的方向之一。盐酸安罗替尼是我国制药企业自主研发的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用^[10-11]。安罗替尼的抗肿瘤血管生成机制主要为该药物能进入细胞内通过与血管内皮生长因子受体2和原癌基因(c-Kit)激酶结合,阻断与血管生成相关的信号通路,最终抑制肿瘤血管生成^[12]。安罗替尼还能通过抑制c-Kit激酶阻断其介导的Janus激酶(JAK)/信号传导及转录激活蛋白(STAT)、磷酸肌醇-3激酶/蛋白激酶B、鼠肉瘤病毒子代基因(Ras)-细胞外调节蛋白激酶(Erk)等信号通路,使肿瘤生长信号无法传至细胞核内,从而抑制肿瘤增殖和侵袭。通过以上2种作用机制,安罗替尼最终能够引起肿瘤细胞凋亡,减少肿瘤细胞数量,降低肿瘤负荷。

国内开展了大量安罗替尼治疗小细胞肺癌的临床研究。ALTER 1202研究是安罗替尼对照安慰剂治疗小细胞肺癌的随机、双盲、多中心Ⅱ期临床试验。该试验结果显示,与安慰剂比较,安罗替尼能明显延长小细胞肺癌患者的无进展生存期(分别为4.1、0.7个月),降低PD风险(危害比=0.19, $P=0.0001$),提高DCR(分别为71%、13%)。杨琳^[13]、李丽等^[14]

和王微等^[15]研究也表明,安罗替尼在小细胞肺癌二线以后的治疗中可取得良好疗效。

基于前述研究结果,本研究选择盐酸安罗替尼作为小细胞肺癌的二线治疗药物,取得了27.78%的ORR和58.33%的DCR,再次验证了安罗替尼在小细胞肺癌中的良好疗效。在本研究实施过程中观察到,由于安罗替尼独特的作用机制,小细胞肺癌患者的肺部肿块在治疗后所表现出来的影像学变化与化疗药物治疗后的影像学变化不尽相同。这些差异主要体现在2个方面:(1)治疗后肿瘤负荷减小的形式不同,不仅可以表现为肿瘤瘤体缩小,还可以表现为瘤体内部空洞形成;(2)治疗后部分肿瘤瘤体内部的密度发生变化,具体表现为瘤体CT值较治疗前明显降低。本研究10例患者肺部病灶经治疗后依据RECIST 1.1标准可评价为PR。在这10例PR患者中有6例患者肺部肿块表现为瘤体缩小并达到PR标准,与化疗后瘤体缩小具有相同的影像学表现;有4例患者肺部病灶经治疗后瘤体直径在缩小的同时还伴有瘤体内部较大范围的空洞形成(图2),残留肿瘤负荷较治疗前明显减少。治疗后瘤体内部出现空洞这种变化在以往的化疗时并非完全不会出现,但出现的概率非常低,主要见于瘤体较大或肿瘤合并感染的病例;同时化疗后肿瘤内部所形成的空洞多位于瘤体中心,范围较小,外周残留肿瘤较多,为厚壁空洞。本研究中4例患者形成空洞的瘤体直径均未超过5cm,瘤体内部所呈现的空洞范围均较大,几乎达肿瘤边缘,所形成的空洞为薄壁空洞,外周残留肿瘤较少。从形态学上比较,安罗替尼治疗后所形成的薄壁空洞与化疗后所形成的厚壁空洞具有明显的区别,在影像上非常容易鉴别。本研究中10例PR患者中有4例患者瘤体内部形成空洞,发生率为40.0%,与以往化疗后瘤体内出现空洞的概率比较,发生率明显升高。对这种空洞形成的病灶进行疗效评价时测量方法非常重要,既要测量目标病灶的直径总和,也要测量残余病灶直径总和。目标病灶的直径总和是包括空洞在内的整个病灶的直径之和,残余病灶直径总和则是空洞壁最大直径之和。只要目标病灶的直径总和或残余病灶直径总和减少值符合RECIST1.1标准,即可评价为PR。

本研究中有11例患者治疗后依据RECIST 1.1标准评价为SD。在测量患者肺部病灶内部的CT值时发现,与治疗前比较,治疗后瘤体内部CT值较治疗前明显减低,治疗前后CT值比较,差异有统计学意义($t=3.05, P=0.02$)。11例患者中有3例患者治疗后再接受了正电子发射断层扫描/电子计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)检查,结果显示,患者肺内病灶标准摄取值(SUV值)均有不同程度的下降。11例患者治疗后复查肿瘤标志物——神经元特异性烯醇

化酶和胃泌素释放肽前体,其中 10 例患者 2 种肿瘤标志物均呈不同程度下降,仅 1 例患者 2 种肿瘤标志物较前升高,但其 PET/CT 检查显示病灶内 SUV 值较前下降。综合以上影像学及实验室检查结果,作者认为,11 例患者接受安罗替尼治疗后肺部病灶也得到一定程度的控制,肿瘤负荷减小,应考虑为治疗有效,可以继续接受安罗替尼治疗。本研究中 15 例 PD 患者治疗后瘤体内部 CT 值也呈不同程度下降,但因其被 RECIST 1.1 标准评估为 PD,此时治疗前后 CT 值变化的评估作用则退居次要地位,仅作为综合评估因素供参考。

小细胞肺癌经安罗替尼治疗后有效的患者可表现为病灶内出现空洞,也可表现为病灶内部 CT 值减低。治疗后病灶是表现为空洞形成,还是表现为病灶内部 CT 值减低主要与以下两方面因素有关:(1)病灶内部血供情况,主要体现在 CT 值的大小。CT 值是反映肿瘤病灶内密度的 1 个指标,除与肿瘤的质地有关外,还与肿瘤内部微血管密度有关,微血管密度越高,CT 值也越高。病灶内部微血管密度在影像学上主要体现在增强后病灶内部 CT 值的升高程度:增强后 CT 值升高的程度越高提示病灶内部血供越丰富。而微血管密度高的病灶在接受抗血管生成治疗后瘤体内血供减少的程度也就越重。本研究中治疗后病灶内出现空洞的患者,其基线资料显示增强扫描时肿瘤病灶内部强化程度较高。(2)影响治疗后影像学变化的另一个因素是安罗替尼的 2 种作用机制在抗肿瘤过程中的强度差异。如安罗替尼抑制肿瘤血管生成作用和抑制肿瘤的增殖作用均很强,则治疗后所表现出来的结果就是肿瘤缩小或空洞形成。如安罗替尼抑制肿瘤血管生成作用和抑制肿瘤的增殖作用较弱,则治疗后所表现出来的结果就是肿瘤密度减小,即肿瘤病灶内部 CT 值降低。体现安罗替尼 3 种作用机制强度的指标为口服剂量值。本研究中治疗后病灶内出现空洞的患者服用安罗替尼的剂量均为 12 mg,提示安罗替尼高剂量给药时,其抗血管和抑制肿瘤增殖的作用均很强,可形成病灶内部空洞这一特殊影像学表现。而治疗后病灶内部 CT 值降低的患者,其服用安罗替尼的剂量则以 10 mg 居多,11 例患者中有 9 例患者服用的是 10 mg 剂型,提示降低安罗替尼给药剂量时,其抗血管和抑制肿瘤增殖的作用也减弱,影像学检查主要以病灶内部密度减低为主要表现。

目前,针对实体肿瘤疗效评价应用最广泛的是 RECIST 1.1 标准,在评价肿瘤靶向治疗疗效时似乎不够全面。这是因为靶向药物主要是通过抑制肿瘤细胞各种信号传导通路引起肿瘤细胞凋亡,因而疗效不仅表现为肿瘤大小的改变,还包括形态和密度的变化。本研究 10 例 CR 患者中有 4 例患者病灶内出现

空洞,与以往化疗后出现的影像学变化具有明显的差异,提示空洞是服用安罗替尼治疗后的特殊影像学改变。本研究不足之处在于入组病例数较少,在今后的研究中可继续扩大样本量,进一步观察和总结空洞形成这一特殊的影像学改变在安罗替尼治疗中出现的概率和规律,为精准评估靶向治疗的疗效提供依据。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] KALEMKERIAN G P, SCHNEIDER B J. Advances in small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1): 143-156.
- [3] PESCH B, KENDZIA B, GUSTAVSSON P, et al. Cigarette smoking and lung cancer-related risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case control studies[J]. Int J Cancer, 2012, 131(5): 1210-1219.
- [4] VARGHESE A M, ZAKOWSKI M F, YU H A, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(6): 892-896.
- [5] ROSSI A, DI MAIO M, CHIODINI P, et al. Carboplatin-or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1692-1698.
- [6] SPIGEL D R, TOWNLEY P M, WATERHOUSE D M, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(16): 2215-2222.
- [7] CHENG Y, FAN Y, LIU X, et al. Randomized controlled trial of lobaplatin plus etoposide versus cisplatin plus etoposide as the first-line therapy in patients with extensive stage small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 17(5): 4701-4709.
- [8] SHEN G, ZHENG F, REN D, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 120.

(下转第 49 页)

究对患者血液中应激因子的检测在分子水平也证明了肋间神经阻滞的良好镇痛效果。

综上所述,超声引导肋间神经阻滞可有效减轻腹腔镜肝部分切除术患者术后疼痛,减少围术期阿片类药物的应用,降低了相关并发症发生率,降低了疼痛引起的炎症应激反应,加速了患者康复。

参考文献

- [1] SUN J X, BAI K Y, LIU Y F, et al. Effect of local wound infiltration with ropivacaine on postoperative pain relief and stress response reduction after open hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(36): 6733-6740.
- [2] NIMMO S M, FOO I T H, PATERSON H M. Enhanced recovery after surgery: Pain management[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 16(5): 583-591.
- [3] 刘婷婷, 曾诗颖, 奚凯雯, 等. 食管癌术后不同镇痛方式的效果和安全性的 meta 分析[J]. *解放军护理杂志*, 2018, 35(22): 7-12.
- [4] CHOI J B, SHIM Y H, LEE Y W, et al. Incidence and risk factors of postoperative nausea and vomiting in patients with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia and single antiemetic prophylaxis[J]. *Yonsei Med J*,

2014, 55(5): 1430-1535.

- [5] ERLLENWEIN J, EMONS M, PETZKE F, et al. The effectiveness of an oral opioid rescue medication algorithm for postoperative pain management compared to PCIA: a cohort analysis[J]. *Der Anaesthetist*, 2020, 69(9): 639-648.
- [6] ERNÁNDEZ MARTÍN M T, LÓPEZ ÁLVAREZ S, MOZO HERRERA G, et al. Ultrasound-guided cutaneous intercostal branches nerves block: a good analgesic alternative for gallbladder open surgery[J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2015, 62(10): 580-584.
- [7] 田州, 张建淮. 甲胎蛋白诊断和筛查原发性肝癌的阈值分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(11): 2352-2355.
- [8] MORIS D, VERNADAKIS S. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the opportunities, the challenges, and the limitations[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(1): e16.
- [9] MCPHAIL M J, SCIBELLI T, ABDELAZIZ M, et al. Laparoscopic versus open left lateral hepatectomy[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3(4): 345-351.

(收稿日期: 2021-04-12 修回日期: 2021-09-17)

(上接第 44 页)

- [9] HAN B, LI K, WANG Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575.
- [10] XIE C, WAN X, QUAN H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1207-1219.
- [11] LIN B, SONG X, YANG D, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1[J]. *Gene*, 2018, 654(6): 77-86.

- [12] ABBASOOUR BABAEI M, KAMALIDEHGHAN B, SALEEM M, et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 2443-2459.
- [13] 杨琳. 安罗替尼维持治疗广泛期小细胞肺癌的疗效及安全性观察[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [14] 李丽, 王羽超. 安罗替尼治疗三线小细胞肺癌临床安全性和有效性观察[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(99): 5-6.
- [15] 王微, 王建华, 叶军辉, 等. 安罗替尼联合替吉奥胶囊治疗复发性或难治性小细胞肺癌的近期疗效及安全性[J]. *浙江医学*, 2019, 41(23): 2536-2539.

(收稿日期: 2021-04-18 修回日期: 2021-10-22)