

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230711.1833.002\(2023-07-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230711.1833.002(2023-07-12))

阿帕替尼三线治疗广泛期小细胞肺癌的有效性与安全性研究^{*}

李铁钢¹, 崔志强²

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院肿瘤科, 石家庄 050082;
2. 河北工程大学附属医院乳腺外一科, 河北邯郸 056000)

[摘要] **目的** 探讨阿帕替尼三线治疗广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)的有效性及安全性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的 50 例 ES-SCLC 患者为研究对象,根据治疗药物的不同分为阿帕替尼组(试验组,27 例)和安慰剂组(对照组,23 例)。试验组给予阿帕替尼 250 mg/d 口服,直至疾病进展或不良反应不可耐受,对照组给予安慰剂治疗。观察中位无进展生存(PFS)、客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及不良反应发生率。**结果** 试验组治疗时间 1.5~12.0 个月,完全缓解 0 例,部分缓解 4 例,疾病稳定 13 例,疾病进展 10 例,中位 PFS 为 4.0 个月,ORR 为 14.8%,DCR 为 63.0%。试验组较对照组 PFS(0.9 个月)延长了 3.1 个月,疾病进展或死亡风险下降 62%($HR=0.38, 95\%CI:0.20\sim0.73, P<0.05$)。试验组治疗期间不良反应主要为高血压、蛋白尿、手足综合征,均为 1~2 级,予以对症治疗可耐受。**结论** 阿帕替尼三线治疗 ES-SCLC 有效、安全。

[关键词] 小细胞肺癌;神经内分泌癌;抗血管生成;阿帕替尼;分子靶向治疗
[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)17-2606-04

Efficacy and safety of apatinib in the third-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer^{*}

LI Tiegang¹, CUI Zhiqiang²

(1. Department of Oncology, the 980th Hospital of Chinese PLA Joint Logistics Support Forces, Shijiazhuang, Hebei 050082, China; 2. The First Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan, Hebei 056000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of apatinib in the third-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). **Methods** A total of 50 patients with ES-SCLC in this hospital from January 2020 to January 2021 were collected, and were divided into the apatinib group (the experimental group, 27 cases) and the placebo group (the control group, 23 cases) according to different therapeutic drugs. The experimental group was given apatinib 250 mg/d orally until the disease progressed or adverse reactions became intolerable, while the control group was given placebo. The median progression-free survival (PFS), the objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and adverse reactions were observed. **Results** The treatment time of experimental group was 1.5–12.0 months, there were 0 cases of complete remission, 4 cases of partial remission, 13 cases of stable disease and 10 cases of progressive disease. The median PFS was 4.0 months, the ORR and DCR were 14.8% and 63.0%, respectively. The median PFS in the experimental group was 3.1 months longer than that in the control group (0.9 months), and the risk of disease progression or death was reduced by 62% ($HR=0.38, 95\%CI:0.20-0.73, P<0.05$). During the treatment, the common adverse reactions in the experimental group were hypertension, proteinuria and hand-foot syndrome, which were all level 1–2 and could be tolerated by symptomatic treatment. **Conclusion** Apatinib is safe and effective in the third-line treatment of ES-SCLC.

[Key words] small-cell lung cancer; neuroendocrine carcinoma; anti-angiogenesis; apatinib; molecular targeted therapy

^{*} 基金项目:河北省石家庄市科学技术研究与发展计划项目(201200643)。 作者简介:李铁钢(1983—),主治医师,硕士,主要从事神经内分泌肿瘤内科治疗研究。

小细胞肺癌(SCLC)是一种高侵袭性神经内分泌肿瘤,约占所有肺癌的 15%。其生物学特点是侵袭性强、进展快,2/3 以上患者首诊时便为广泛期 SCLC(ES-SCLC),未接受积极治疗的患者平均生存期仅 2~4 个月^[1-3]。血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子受体(VEGFR)之间相互作用,刺激内皮细胞的增殖、分化、迁移和新血管的形成,在肿瘤的发生、增殖和转移过程中发挥重要作用^[4]。血管生成同样是 SCLC 进展过程中的重要因素,阻断 VEGF 和 VEGFR 之间的相互作用可以有效抑制 SCLC 生长。

阿帕替尼是一种选择性靶向 VEGFR2 的新型口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过与 VEGFR2 结合达到抑制肿瘤血管生成的作用,进而抑制肿瘤增殖与转移^[5-7]。目前批准用于晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌患者三线及以上治疗或既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者。此外,多种癌症临床试验正在开展,包括非 SCLC、肉瘤、乳腺癌、结直肠癌、甲状腺癌及食管鳞癌等,研究结果表明阿帕替尼对多种晚期恶性肿瘤具有较强抑制作用。为此,本课题组开展了一项阿帕替尼三线治疗 ES-SCLC 的单中心、双臂、开放标签的前瞻性临床研究,探讨靶向药物阿帕替尼治疗 ES-SCLC 的可行性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的 50 例 ES-SCLC 患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)病理学和影像学检查确诊为 ES-SCLC;(3)主要器官功能良好;(4)根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST1.1 版),二线治疗后肿瘤评估为疾病进展,均有可测量病灶;(5)预期寿命≥3 个月;(6)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)严重器官功能障碍;(2)凝血功能障碍或有出血倾向;(3)高血压患者经降压药物治疗,血压仍控制不佳;(4)患者依从性差或不能配合随访;(5)研究者判断的其他不符合入组要求的条件。根据治疗药物的不同分为阿帕替尼组(试验组,27 例)和安慰剂组(对照组,23 例)。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式

试验组每天早餐后 30 min 口服阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20140103,生产批号 191028KF)250 mg,治疗持续到疾病进展(PD)、患者退出、不可接受的毒性或死亡发生,如出现不能耐受的不良反应需要停药。通过影像学检查(CT 或磁共振成像)进行肿瘤评估,基线肿瘤评估至少包括胸部、腹部和骨盆的增强 CT 及脑部的增强磁共振成

像,第 6 周进行 CT 检查评价疗效,以后每 6 周进行 CT 检查评价疗效,如出现 PD 则停药行最佳支持治疗。对照组给予安慰剂及对症支持治疗,根据病情需要随时行影像学检查。

治疗期间持续监测生存情况,每日监测血压 1 次,每 2 周查血常规、尿常规、肝肾功能、心电图,随访截至 2021 年 6 月 30 日,采用电话及门诊随访。

1.2.2 观察指标

研究的主要终点为中位无进展生存(PFS),次要终点包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及不良反应发生率。(1)PFS 定义为从患者入组到 PD 或任何原因导致死亡的时间,以先发生者为准。(2)根据 RECIST1.1 版进行疗效评价,分别判定为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和 PD。 $ORR = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$, $DCR = (CR + PR + SD) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$ 。(3)采用不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE)v4.0 版评价不良反应,分级 1~5 级。观察两组治疗期间不良反应发生情况,包括高血压、蛋白尿、手足综合征等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 法评估并绘制生存曲线图,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

50 例研究对象血尿便常规、肝肾功能及心电图等均正常,有高血压病史 5 例,均无心肌梗死、卒中病史。两组一般资料见表 1。

表 1 两组一般资料比较[n(%)]

项目	试验组(n=27)	对照组(n=23)	χ^2	P
性别			0.013	0.908
男	16(59.26)	14(60.87)		
女	11(40.74)	9(39.13)		
ECOG 评分			9.396	0.009
1 分	10(37.04)	12(52.17)		
2 分	8(29.63)	11(47.83)		
3 分	9(33.33)	0		
转移部位			1.232	0.873
脑	3(11.11)	4(17.39)		
肝	6(22.22)	8(34.78)		
骨	7(25.93)	5(21.74)		
淋巴结	11(40.74)	12(52.17)		
≥2 个部位	19(70.37)	15(65.22)		

2.2 疗效评估

试验组治疗时间 1.5~12.0 个月,CR 0 例,PR 4

例,SD 13 例,PD 10 例,中位 PFS 为 4.0 个月,ORR 为 14.8%(4/27),DCR 为 63.0%(17/27)。对照组中位 PFS 为 0.9 个月。试验组较对照组 PFS 延长了 3.1 个月,PD 或死亡风险下降 62%($HR=0.38,95\%CI:0.20\sim0.73,P<0.001$),见图 1。

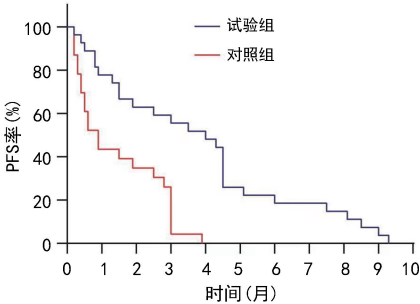


图 1 两组 PFS 曲线

2.3 试验组不良反应发生情况

试验组治疗期间不良反应均为 1~2 级,予以对症治

表 2 试验组不良反应发生情况(n=27)			
项目	1 级(n)	2 级(n)	合计[n(%)]
高血压	6	3	9(33.3)
蛋白尿	2	1	3(11.1)
手足综合征	1	1	2(7.4)
乏力	1	0	1(3.7)
口腔黏膜炎	1	0	1(3.7)
恶心	1	0	1(3.7)
白细胞减少	1	0	1(3.7)
血小板减少	1	0	1(3.7)

3 讨论

ES-SCLC 失去了手术机会,目前主要以化疗、放疗、小分子酪氨酸激酶抑制剂及免疫检查点抑制剂治疗为主。过去,虽然 EP/IP 方案一线化疗有效率较高,但绝大部分患者会短期内复发并对进一步化疗产生耐药,导致生存期缩短,预后极差^[8-9]。尽管初始铂类化疗的反应率很高,但几乎所有 ES-SCLC 患者随后会短期复发,拓扑替康是唯一获批的标准二线治疗药物。据报道,在一线化疗后,拓扑替康在 SCLC 患者中的反应率为 5%~17%。免疫治疗时代,程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂已经改写了 ES-SCLC 一线治疗的历史。2019 年 IMpower133 研究结果公布,阿替利珠单抗获批用于 ES-SCLC 一线治疗。2020 年 CASPIAN 研究结果奠定了度伐利尤单抗一线治疗的地位。程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂纳武利尤单抗的单药治疗仍然具有一定的挑战性^[10],目前在后线治疗具有一席之地。2022 年 5 月 27 日美国临床肿瘤学会(ASCO)公布了 ASTRUM-005 研究结果,国产新药斯鲁单抗获批 ES-SCLC 的一线治疗^[11-13]。免疫联合化疗虽然已经成为一线治疗,但治疗费用昂

贵,且患者总生存期仅延长 2 个月,后线治疗仍然存在未满足的医学需求。

新生血管是恶性肿瘤发生进展、转移、侵袭的重要基础,VEGF 可激活肿瘤干细胞,促进肿瘤生长^[14],抗血管生成治疗已经在很多实体肿瘤治疗上取得了突破。PASSION 研究中将卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼作为 SCLC 二线治疗,中位 PFS 为 3.6 个月,中位总生存期为 8.4 个月,提示了血管生成抑制剂治疗 SCLC 的有效性^[15]。还有文献报道 SCLC 是高度血管化的肿瘤,高表达 VEGFR2 和 VEGFR3,是促进肿瘤生长与转移的重要因素^[16]。近年来,抗血管靶向治疗在 SCLC 开展了很多临床试验并取得一些阳性结果。国产药物安罗替尼的三线治疗研究结果显示,相较于安慰剂,安罗替尼治疗既往接受过二线上化疗的 SCLC 患者,PFS 延长了 3.4 个月^[17-18]。

阿帕替尼片是小分子 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂,它可以结合 VEGFR2 细胞内的三磷酸腺苷,抑制其磷酸化,从而阻断下游信号传导,达到抑制肿瘤血管生成的作用,发挥抗肿瘤作用,在多种实体瘤治疗中效果明显,不良反应可以耐受^[19-23]。研究发现,与其他同种类型的小分子酪氨酸激酶抑制剂比较,阿帕替尼在很低的浓度即能有效抑制 VEGFR,选择性抑制 VEGFR2 的作用更强^[24-25]。本研究结果显示,阿帕替尼三线治疗 ES-SCLC 的中位 PFS 为 4.0 个月,ORR 为 14.8%,DCR 为 63.0%,较对照组 PFS 延长了 3.1 个月,PD 或死亡风险下降 62%,不良反应主要为高血压、蛋白尿、手足综合征,均未超过 2 级。

综上所述,阿帕替尼三线治疗 ES-SCLC 有效、安全,其可作为高龄、体力状态差、不耐受化疗、拒绝化疗及后线治疗患者的一种有效、安全的方案。

参考文献

[1] IAMS W T,PORTER J,HORN L. Immunotherapeutic approaches for small cell lung cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol,2020,17(5):300-312.

[2] ZUGAZAGOITIA J,PAZ -ARES L. Extensive stage small cell lung cancer: first-line and second-line treatment options [J]. J Clin Oncol, 2022,40(6):671-680.

[3] HUANG Y,CHO H J,STRANGER B E,et al. Sex dimorphism in response to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer patients: a narrative review [J]. Transl Lung Cancer Res,2022,11(5):920-934.

[4] 窦妍,姜达. 小分子抗血管生成药物在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志,2021,24(1):56-62.

[5] 况春丽,李明,郑泰浩. 阿帕替尼治疗晚期非小细

- 胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(8): 70-77.
- [6] 谢莉. 阿帕替尼联合紫杉醇及顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌 PFS 及 T 细胞亚群的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(3): 96-97.
- [7] 金兵, 王俊, 冉凤鸣, 等. 阿帕替尼逆转阿法替尼耐药治疗 EGFR20 外显子插入突变晚期非小细胞肺癌 1 例[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(6): 1041-1043.
- [8] LI Z, LI M, WANG D, et al. Posttranslational modifications of EZH2 in cancer[J]. Cell Biosci, 2020, 10: 143.
- [9] 罗皓, 戴楠, 杨博, 等. 阿帕替尼用于广泛期小细胞肺癌的疗效和生存分析[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(15): 2550-2555.
- [10] SPIGEL D R, VICENTE D, CIULEANU T E, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: checkmate331[J]. Ann Oncol, 2021, 32(5): 631-641.
- [11] SHAO T H, ZHAO M Y, LIANG L Y, et al. Serplulimab plus chemotherapy vs chemotherapy for treatment of US and Chinese patients with extensive-stage small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis to inform drug pricing[J]. Bio Drugs, 2023, 37(3): 421-432.
- [12] CHENG Y, HAN L, WU L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 328(12): 1223-1232.
- [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 小细胞肺癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 17-25.
- [14] CHENG K, LIU C F, RAO G W. Anti-angiogenic agents: a review on vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) inhibitors[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(13): 2540-2564.
- [15] FAN Y, ZHAO J, WANG Q, et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage SCLC (PASSION): a multicenter, two-stage, phase 2 trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(2): 299-309.
- [16] SONG P F, XU N, LI Q. Efficacy and safety of anlotinib for elderly patients with previously treated extensive-stage SCLC and the prognostic significance of common adverse reactions [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 11133-11143.
- [17] WU D, NIE J, HU W, et al. A phase II study of anlotinib in 45 patients with relapsed small cell lung cancer [J]. Int J Cancer, 2020, 147(12): 3453-3460.
- [18] CHENG Y, WANG Q, LI K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study[J]. Br J Cancer, 2021, 125(3): 366-371.
- [19] XIE C, ZHOU X, LIANG C, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT 3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 266.
- [20] 鲁丁瑜, 李娜, 李志平. 多靶点抗肿瘤新药阿帕替尼的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(1): 104-108.
- [21] 朱彩云, 陈彦亮, 刘敏. 阿帕替尼单药治疗晚期恶性肿瘤的疗效及不良反应分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(20): 3649-3653.
- [22] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1003-1011.
- [23] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as firstline therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(11): 3069-3078.
- [24] 陶云霞, 李泳澄, 王翔, 等. 低剂量甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌疗效与安全性[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(2): 141-145.
- [25] 吴印涛. 甲磺酸阿帕替尼联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期原发性肝癌的效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(90): 209-210.

(收稿日期: 2022-12-28 修回日期: 2023-04-28)

(编辑: 袁皓伟)