

## 阿帕替尼联合化疗治疗晚期小细胞肺癌1例报告及文献复习

### A case report and literature review of apatinib combined with chemotherapy for treatment on advanced small cell lung cancer

曲范杰, 于韦韦, 张捷(大连市第三人民医院 肿瘤内科, 辽宁 大连 116037)

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)恶性程度高, 倍增时间短, 极易发生继发性耐药。对于复发性SCLC目前尚无有效的治疗方法。针对SCLC的靶向治疗也面临着巨大的挑战, 目前尚未找到SCLC的有效靶点。血管生成是细胞生长, 尤其是肿瘤形成的重要基础, 既往一些抗血管生成治疗联合化疗的方案在晚期SCLC中表现出一定的疗效<sup>[1-5]</sup>。甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的新型抗肿瘤血管生成药物, III期临床试验数据<sup>[6]</sup>显示阿帕替尼(850 mg/d)显著延长二线治疗失败后的晚期胃癌患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS), 提高疾病控制率(DCR)。除胃癌外, 阿帕替尼在乳腺癌、肺癌、肝癌等也取得不俗的治疗效果<sup>[7]</sup>。现结合大连市第三人民医院肿瘤内科经治的一例SCLC患者, 探讨阿帕替尼对晚期多线治疗后耐药的SCLC的疗效。

#### 1 病例资料

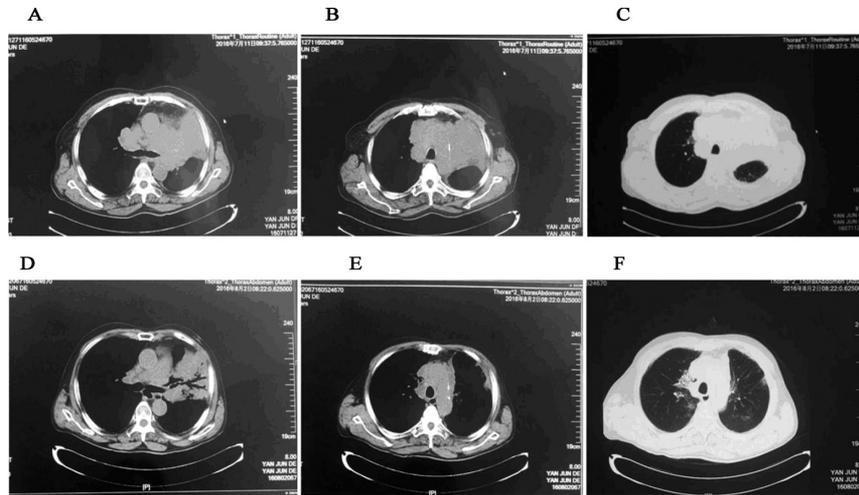
患者, 男, 72岁。2014年6月因咳嗽、咳痰症状在外院就诊, CT提示左肺癌并纵隔淋巴结转移, 行纵隔镜淋巴结活检及免疫组化病理确诊为SCLC。2014年7月至2014年11月7日在该院行紫杉醇联合洛铂一线化疗6周期, 评效部分缓解(PR), 未行放疗。2015年1月因咳嗽气短加重就诊笔者医院, 胸部CT提示左肺癌纵隔淋巴结转移进展, 并新发左肺胸膜下占位(考虑转移), 诊断为左肺SCLC广泛期。2015年1月21日至2015年6月10日行二线EP方案化疗6周期, 咳嗽、气短缓解, 前4周期评效PR, 继续2周期病情稳定(SD)。化疗停止1个月后复查CT病灶有所增大, 并出现双侧锁骨上淋巴结转移, 自行中药治疗。因再次出现气短加重于2015年10月至2016年2月给予三线伊立替康单药化疗5周期, 症状减轻, CT评效为SD。患者于化疗停止1个月后复查CT病灶再次出现肿块增大表现, 因自觉体力差选择中药治疗。2016年6月15日出现明显呼吸困难并伴有颜面浮肿, 逐渐加重。2016年6月20日CT提示: 左肺门占位9.4 cm×6.9 cm大小, 与大血管分界不清, 左主支气管狭窄并左肺上叶肺不张, 纵隔多发淋巴

结肿大、互相融合, 最大7.7 cm, 左胸腔及心包积液。患者当时ECOG评分2分。2016年6月23日行四线单药多西他赛化疗, 同时给予平喘、利尿支持对症治疗, 考虑存在上腔静脉综合征等多种静脉血栓栓塞症危险因素, 给予预防性抗凝。化疗1周期后自觉症状继续加重。2016年7月11日复查CT(图1A、B、C)见病灶稳定。3 d后行第2周期多西他赛化疗, 并开始口服甲磺酸阿帕替尼(500 mg/d)。联合用药第3天, 患者自觉气短明显减轻, 颜面浮肿情况基本消失。用药期间监测血压, 没有高血压发生。口服阿帕替尼第20天, 于2016年8月2日复查CT(图1D、E、F)见左肺门占位及纵隔淋巴结均明显缩小, 左肺上叶不张明显减轻, 疗效为PR。化验提示: 轻度贫血, 肝肾功能正常, 无尿蛋白。患者自觉乏力感不明显, 且气短症状及颜面浮肿基本缓解, 故拒绝继续化疗。考虑到近期肿瘤退缩太快, 于次日阿帕替尼减量至250 mg/d继续服用。2016年8月17日因突发呼吸困难加重1 d急诊入院。查体: ECOG评分4分, 面色苍白, 精神萎靡, 喘憋明显, 口唇及四肢末梢紫绀, 双肺满布干湿啰音, 心律不齐, 心音强弱不等, 心律110~130次/min。心电图提示心律失常, 快速房颤。血常规: 白细胞总数 $12.23 \times 10^9/L$ , 血红蛋白117 g/L, 血小板 $197 \times 10^9/L$ , 中性粒百分比88.5%; 生化: 尿素氮肌酐及肝脏酶学大致正常, 血清白蛋白29.6 g/L, 血清总胆红素 $34.2 \mu\text{mol/L}$ , 血清直接胆红素 $17.6 \mu\text{mol/L}$ , 血清丙氨酸氨基转移酶46 U/L, 血液天门冬氨酸氨基转移酶98 U/L, 钠测定119 mmol/L, 乳酸脱氢酶669 U/L; 细胞血气分析: pH值7.20, 氧分压37 mmHg, 二氧化碳分压20 mmHg, 标准碱剩余-20.2 mmol/L, 乳酸测定15.0 mmol/L, 血浆D-二聚体测定7.02 mg/L, 血清肌钙蛋白T测定阴性, 血液肌酸激酶测定380 U/L, 血液肌酸激酶-MB同工酶49 U/L, 尿蛋白测定阴性。入院后停用阿帕替尼, 予以吸氧、抗心律失常、纠正心衰呼衰等积极支持对症治疗, 抢救无

[作者简介] 曲范杰(1970-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤的内科治疗, E-mail: [wyb960419@163.com](mailto:wyb960419@163.com)

[通信作者] 曲范杰(QU Fanjie, corresponding author), E-mail: [wyb960419@163.com](mailto:wyb960419@163.com)

效,于2016年8月18日临床死亡。



A、B、C: 治疗前(2016.07.11);D、E、F: 治疗后(2016.08.02)

图1 阿帕替尼治疗小细胞肺癌前后的CT表现

## 2 讨论

联合化疗目前仍然是SCLC的主要治疗手段,可以使中位生存期延长至8~10个月。虽然化疗有较高的缓解率,但是多数缓解的患者在90 d内病情再次出现进展。对于复发性SCLC,目前能尚无推荐的有效治疗方法。研究者<sup>[8]</sup>曾尝试开发不同的化疗药物并采用不同的方法对治疗方案加以改良,如增加剂量强度、治疗周期数、不同药物联合等等,以试图找到更有效、更安全的化疗药物及治疗方案,但是似乎都收效甚微。针对SCLC的靶向治疗也面临着巨大的挑战,尽管开展了大量的临床试验,但尚未找到SCLC的有效靶点。研究<sup>[9]</sup>认为,有前景的靶向药物单药治疗并都未能给SCLC患者带来获益,所以目前大多数的研究均是在化疗的基础上给予靶向药物,以期得到更好的疗效。

血管生成是细胞生长特别是肿瘤形成重要的基础<sup>[10]</sup>。VEGF是最重要的促血管生成因子,参与病理性血管生成如肿瘤生成等。鉴于抗血管生成治疗目前已经在很多其他瘤种包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)显示出卓越疗效<sup>[11]</sup>,研究者也希望SCLC患者也能从中获益。在NSCLC的治疗中,化疗联合贝伐单抗可以带来生存获益<sup>[1-2]</sup>。但是在SCLC的治疗中,抗血管生成治疗药物仍存在争议。E3501、SALUTE和CALGB 30306研究结果均显示贝伐单抗联合一线化疗广泛期SCLC可改善PFS,但不能改善OS;也有贝伐单抗联合二线化疗广泛期SCLC的研究<sup>[12]</sup>,贝伐单抗的加入对PFS有延长的趋势。但以上均为II期研究。在2016年的ASCO年会上报道了意大利的一项多中心、随机III期

临床研究<sup>[3]</sup>显示,在EP方案基础上联合贝伐单抗一线治疗广泛期SCLC患者PFS延长,OS有延长趋势。

有研究<sup>[4]</sup>报道,重组人血管内皮抑素联合化疗治疗复发转移性SCLC,尤其是三线或三线以上治疗失败的患者具有较好的近期疗效及耐受性。舒尼替尼是小分子多靶点TKI,可抑制VEGFR1-3、PDGFR和KIT,既往II期随机、双盲、安慰剂对照研究CALGB30504(ALLIANCE)<sup>[5]</sup>显示,舒尼替尼维持治疗使PFS得到改善。

甲磺酸阿帕替尼是中国自主研发的新型抗肿瘤血管生成药物,高度选择性地结合VEGFR-2位点,阻断下游信号转导,具有强效抗肿瘤血管生成作用。III期临床数据<sup>[6]</sup>显示,阿帕替尼(850 mg/d)显著延长二线治疗失败后的晚期胃癌患者的OS和PFS,提高DCR。2014年10月17日经国家食品药品管理总局(CFDA)批准作为国家1.1类新药上市,用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗。主要不良反应为皮肤反应、白细胞降低、高血压、蛋白尿和胆红素升高等。近年来,除了胃癌领域,阿帕替尼在肺癌、肝癌等其他肿瘤领域的探索也在积极开展。在周彩存等<sup>[13]</sup>的1项开放、单臂、前瞻性研究中,阿帕替尼对于经多线治疗失败、不适合当前标准治疗的晚期NSCLC患者的疗效和安全性已得到证实。有关阿帕替尼在SCLC的探索,洪卫等<sup>[4]</sup>在2016WCLC中首次报道了阿帕替尼治疗二线或三线化疗失败后广泛期SCLC的单中心回顾性研究,对11例患者进行疗效和安全性评价,这些患者大部分属于耐药复发伴多药耐药的复杂类型,结果却令人惊喜,有效率达18.2%(2/11),DCR达81.8%(9/11),中位PFS 2.8月。目前有关阿帕替尼联合化疗治疗

SCLC的研究尚无报道。

本研究采用低于推荐剂量的阿帕替尼联合化疗治疗晚期多线治疗后的广泛期SCLC 1例,患者症状改善迅速,肿瘤病灶缩小明显,且对本药物耐受性较好。由于治疗前对不良反应有一定了解,治疗开始后定期监测血压及皮肤反应等,但本例病例未观察到与阿帕替尼明确相关的不良反应。

本例选择阿帕替尼作为尝试,主要归于以下几个原因:(1)阿帕替尼作为抗血管生成药物,主要机制是通过阻断肿瘤血供,最终因营养供给不足而引起肿瘤细胞凋亡。因此,推测阿帕替尼治疗各种肿瘤的疗效可能无明显差异。(2)多种抗血管生成药物在SCLC领域尝试使用,似乎总体疗效无明显差异。对中国患者来说,进口药物价格昂贵,阿帕替尼作为国产药物,价格远远低于进口抗血管生成药物,能够很大程度上减轻患者的经济负担。(3)对于晚期多线治疗后的SCLC患者,目前无推荐的有效方案,该患者的体质尚好,求生愿望强烈,迫切需要新的治疗策略和药物改善症状,受多种抗血管药物在SCLC临床研究的启发,充分地 与患者及家属沟通后,谨慎选择。

虽然阿帕替尼治疗肺癌患者疗效确切,但临床应用中关键是要选择合适的患者,不要选择PS评分差、一般情况差患者,这类患者应用此类药物是有风险的。本例患者在治疗后疗效显著,症状一度缓解,遗憾的是在服用阿帕替尼35 d时突发快速房颤、心力衰竭及I型呼吸衰竭,结合患者病情,经多学科会诊考虑为心包受侵袭诱发心律失常所致。虽然最终死因基本除外与阿帕替尼的相关性,但也提示笔者在今后的临床应用中需考虑药物的安全性,要选择那些血压控制良好、肾功能良好、没有明显心脏病的肺癌患者。若与化疗联合使用,可适当地降低阿帕替尼的剂量。

对于多线治疗后耐药的SCLC患者,能获得PR实属不易,阿帕替尼联合化疗是一个可以考虑的联合应用方案。鉴于本研究只观察了1例SCLC患者,临床数据十分有限,还需要深入的观察和积累更多的经验。

[关键词] 阿帕替尼;化疗;晚期小细胞肺癌

[中图分类号] R730.58; R734.2 [文献标识码] B

[文章编号] 1007-385X(2017)08-0923-03

#### [参考文献]

- [1] CRINO L, DANSIN E, GARRIDO P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer(SAiL,MO19390):a phase4 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 733-740. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70151-0.
- [2] COHEN M H, GOOTENBERG J, KEEGAN P, et al. FDA drug ap-

proval summary: bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2007, 12(6): 713-718. DOI:10.1634/theoncologist.12-6-713.

- [3] TISEO M, BONI L, AMBROSIO F, et al. Italian, Multicenter, phase III, randomized study of cisplatin plus etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive-disease small-cell lung cancer: the GOIRC-AIFA FARM6PMFJM trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1281-1287. DOI:10.1200/JCO.2016.69.4844.
- [4] 方蓉,刘秀峰,秦叔逵,等.重组人血管内皮抑素联合化疗治疗复发性小细胞肺癌3例[J]. *肿瘤研究与临床*, 2013, 25(1): 47-49. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-98012013.01.015.
- [5] READY N E, PANG H H, GU L, et al. Chemotherapy with or without maintenance sunitinib for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study-CALGB 30504 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1660-1665. DOI:10.1200/JCO.2014.57.3105.
- [6] LI J, QIN S K, XU J M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI:10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [7] 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]. *华西药理学杂志*, 2017, 32(1): 104-108.
- [8] KLASA R, MURRAY N, COLDMAN A. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung[J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9: 499-508. DOI:10.1200/JCO.1991.9.3.499.
- [9] 刘冰,刘晓晴.小细胞肺癌分子靶向治疗研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2009, 36(7): 524-527. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2009.07.016.
- [10] FOLKMAN J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease[J]. *Nat Med*, 1995, 1(1): 27-30.
- [11] FONTANELLA C, ONGARO E, BOLZONELLO S, et al. Clinical advances in the development of novel VEGFR2 inhibitors[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(2): 123. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.14.
- [12] MOUNTZIOS G, EMMANOUILIDIS C, VARDAKIS N, et al. Paclitaxel plus bevacizumab in patients with chemoresistant relapsed small cell lung cancer as salvage treatment :a phase II multicenter study of the hellenic oncology research group[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(1):146-150. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.02.002.
- [13] WU F Y, ZHANGS J, REN S X, et al. Safety and efficacy of apatinib in patients with previously heavily treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer(P3.02c-025)[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): S1286-1287[2017-06-01]. [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)33061-1/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)33061-1/pdf). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.1820>.
- [14] HONG W, LI H, JIN X Y, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory extensive stage SCLC: results from a single-center retrospective study (P1.07-053) [J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: S729 [2017-06-01]. [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)32206-7/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)32206-7/pdf). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.965>.

[收稿日期] 2017-06-02

[修回日期] 2017-07-07

[本文编辑] 党瑞山