

小细胞肺癌实施安罗替尼联合伊立替康二线治疗的临床效果分析

辛影 孙茹茹 张蕊

(吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内一科, 吉林 长春, 130000)

摘要:目的 探究小细胞肺癌患者实施安罗替尼联合伊立替康二线治疗的临床效果。方法 选择 2019 年 7 月 ~ 2021 年 7 月吉林省肿瘤医院收治的小细胞肺癌患者 84 例, 通过抽签法将患者分为对照组与观察组, 每组 42 例。对照组患者实施伊立替康治疗, 观察组患者实施安罗替尼联合伊立替康治疗, 比较两组患者临床指标、临床疗效及不良反应。**结果** 观察组患者神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(VEGF)等临床指标变化较于对照组更加趋近于正常值范围, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者厌食乏力、胃肠道反应、肝功能损伤、血小板减少、粒细胞减少等不良反应发生率均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 小细胞肺癌患者实施安罗替尼联合伊立替康二线治疗效果确切, 可显著改善患者临床指标水平、提高临床治疗效果、降低不良反应发生率, 安全性较好, 选择优越性较高。

关键词: 小细胞肺癌; 安罗替尼; 伊立替康; 二线治疗; 炎症因子; 不良反应

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-8011(2022)-13-0050-03

小细胞肺癌是源于腺体或支气管黏膜的高度恶性肿瘤, 其发病率占据男性恶性肿瘤首位, 女性患者发病率仅次于乳腺癌^[1-2]。目前, 临床对于小细胞肺癌发病机制尚未完全明确, 仅能确定其发病主要病因, 为致癌物诱导患者肺部上皮细胞出现损伤, 致使支气管黏膜等生长分化^[3-4]。目前, 临床上针对该病的一线治疗方案主要采取放射联合化学治疗, 虽多数患者首次治疗后效果较为显著, 但后期也容易出现复发和转移, 故针对复发性的小细胞肺癌患者实施二线药物治疗较为关键^[5]。我国二线治疗方案中药物大多选择伊立替康、紫杉醇等药物, 但其因药物作用容易损伤患者胃肠、肝肾等功能, 同时带来乏力、呕吐等不良反应^[6]。而安罗替尼作为我国自主研发的新型口服抑制剂, 具有较高的抑制肿瘤生长等作用。本研究选择 2019 年 7 月 ~ 2021 年 7 月来吉林省肿瘤医院就诊且符合标准的 84 例小细胞肺癌患者作为研究对象, 现就治疗效果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 7 月 ~ 2021 年 7 月吉林省肿瘤医院收治的小细胞肺癌患者 84 例, 通过抽签法将患者分为对照组与观察组, 每组 42 例。对照组患者, 男 28 例, 女 14 例; 年龄 56 ~ 78 岁, 平均年龄(62.64 ± 4.36)岁; 疾病类型: 中间细胞型 13 例、燕麦细胞型 14 例、复合燕麦细胞型 6 例、神经内分

泌型 9 例。观察组患者, 男 27 例, 女 15 例; 年龄 55 ~ 79 岁, 平均年龄(62.65 ± 4.35)岁; 疾病类型: 中间细胞型 12 例、燕麦细胞型 11 例、复合燕麦细胞型 8 例、神经内分泌型 11 例, 两组患者年龄、性别、疾病类型等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者及家属治疗前均已获悉本次治疗方案以及治疗过程中可能出现的不良反应等, 且均已经同意本次研究, 并签署知情同意书。本研究通过吉林省肿瘤医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①经影像学及病理学检查等确诊为小细胞肺癌, 符合诊断标准^[7], 经一线治疗失败后患者, 且一线治疗未使用安罗替尼及伊立替康药物进行干预治疗, 距离一线末次治疗时间 < 90 d; ②胸部 CT 扫描至少存在一个可测量病灶 (CT 扫描长径 ≥ 10 mm); ③预估生存期 > 3 个月, 且接受过化学治疗、无安罗替尼及伊立替康药品过敏或禁忌证者; ④心肝肾等其他器官功能正常, 精神系统、认知功能、沟通能力正常, 无传染病者。⑤ 18 岁 $<$ 年龄 < 80 岁且临床及随访资料完整者。

排除标准: ①影像学显示患者肿瘤直径过大, 已开始侵犯大血管或与大血管界限模糊者; ②接受本次治疗研究前接受过外科手术或存在创伤性损伤、动静脉血栓等不良事件。③需要借助医学手段帮助完成胸腔积液、心包积液引流等; ④合并凝血功能障碍、出血倾向、咯血病史或癌症细胞扩散至全身者; ⑤一线治疗后依旧存在不良反应现象者 (脱发、虚

作者简介: 辛影 (1981.3-), 女, 汉族, 籍贯: 吉林省长春市, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤内科学。

弱无力及疾病正常临床症状者除外)。

1.3 方法

1.3.1 对照组

对照组患者实施伊立替康治疗,执行药物治疗前对患者实施止吐及胃肠黏膜常规保护后给予伊立替康(生产企业:四川汇宇制药股份有限公司,国药准字 H20213206,规格:5 mL:100 mg 按 $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ 计)治疗,第 1 天和第 8 天静脉滴注 60 mg/m^2 。21 d 为一个治疗周期,42 d 可进行效果评价。检查工具可采用血常规、生化、胸部 CT 等实验室和影像学完成检测,共计划治疗 6 个周期后综合评估患者具体情况。

1.3.2 观察组

观察组患者在对照组治疗基础上实施安罗替尼治疗,治疗流程如下:患者每日口服安罗替尼(生产企业:正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20180004,规格:12 mg 按 $C_{23}H_{22}FN_3O_3$ 计),1 次/d,12 mg/次,以温水送服,连续服用 2 周后,停药 1 周。初始服药时患者如出现不良反应(乏力、贫血、血小板及粒细胞下降等)情况,可结合患者实际情况降低每日服用剂量,保障患者所服用药量,延长治疗时间。治疗后期及检查手段等流程均与对照组患者相同。

1.4 观察指标

临床指标:神经元特异性烯醇化酶(NSE)正常值范围 $0 \sim 15 \mu\text{g/L}$;癌胚抗原(CEA)正常值范围 $0 \sim 2.5 \text{ ng/mL}$ (非吸烟者), $0 \sim 5 \text{ ng/mL}$ (吸烟者),当 $\text{CEA} > 100 \text{ ng/mL}$ 时表示风险较高;细胞角蛋白(CYFRA21-1)正常值范围 $0 \sim 3.3 \text{ ng/mL}$;血管内皮生长因子(VEGF)正常值范围 $0 \sim 284.4 \text{ pg/mL}$,当 $> 426.6 \text{ pg/mL}$ 时属高风险情况。

临床疗效:完全缓解(CR)代表肿瘤完全消失,维持超过 1 个月时间无任何病灶新发;部分缓解(PR)为 1 个月时间内肿瘤最大直径减少 30%;稳定(SD)为肿瘤最大直径减少 $< \text{PR}$ 与肿瘤最大直径增加 $< \text{PD}$;进展(PD)为肿瘤直径增加 $\geq 20\%$;客观缓解率(ORR) = $(\text{CR} + \text{PR}) \text{ 例数} / \text{总例数} \times 100\%$;疾病控制率(DCR) = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) \text{ 例数} / \text{总例数} \times 100\%$ 。

不良反应:详细记录两组患者出现厌食乏力、胃肠道反应、肝功能损伤、血小板减少、粒细胞减少等不良反应发生率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 对数据进行处理,符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标变化比较

观察组患者 NSE、CEA、CYFRA21-1、VEGF 等临床指标变化较于对照组更加趋近于正常值范围值,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者 ORR、DCR 显著高于对照组,差异有统计学

意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床指标变化比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	NSE($\mu\text{g/L}$)	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
对照组	47.41 ± 3.67	185.97 ± 17.83	10.95 ± 2.98	589.56 ± 86.53
观察组	41.56 ± 3.81	150.08 ± 16.54	7.43 ± 2.71	546.72 ± 88.91
t	7.167	9.564	5.663	2.238
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.028

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	0(0.00)	6(14.29)	19(45.24)	17(40.48)	6(14.29)	25(59.52)
观察组	1(2.38)	14(33.33)	23(54.76)	4(9.52)	15(35.71)	38(90.48)
χ^2					5.143	10.730
P					0.023	< 0.001

2.3 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者厌食、乏力、胃肠道反应、肝功能损伤、血小板减少、粒细胞减少等不良反应发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 $[n(\%)]$

组别	厌食乏力	胃肠道反应	肝功能损伤	血小板减少	粒细胞减少
对照组	31(73.81)	25(59.52)	17(40.48)	13(30.95)	14(33.33)
观察组	21(50.00)	14(33.33)	8(19.05)	5(11.90)	6(14.29)
χ^2	5.048	5.791	4.613	4.525	4.200
P	0.025	0.016	0.032	0.033	0.040

3 讨论

小细胞肺癌较于其他肺部恶性肿瘤病症来说,恶性程度更高、侵袭性更强、生长速度更快,若不及时采取有效治疗措施,大部分患者从确诊到死亡预估时间将不会超过 6 个月,该病治愈率较为低下^[8]。诱发小细胞肺癌的基本病因为吸烟、环境污染、电离辐射、遗传和免疫系统因素等。以光学显微镜下细胞形态及组织类型进行疾病分型,可将其规划为中间型、燕麦细胞型、复合燕麦细胞型等,其临床表现与肿瘤所在部位、大小、类型等并无直接关系。小细胞肺癌临床表现为刺激性干咳、伴有痰液,活动后、晚间等经常出现胸闷、气促、呼吸不均、胸部钝痛等症状,其中以中心型和周围型呼吸道症状更具明显特异性^[9]。虽然小细胞肺癌对于放疗和化疗等治疗手段具备高度敏感,但由于该病特点导致大部分患者后期均会出现复发和转移,甚至高达 99% 的患者最终都会呈全身扩散的趋向^[10]。因此,对于一线手术、放疗化疗等治疗效果不佳者积极开展二线治疗是延长患者生存周期的关键。既往二线治疗大多使用伊立替康等药物治疗,但单独使用无论从治疗效果还是安全性来说均无法满足临床治疗需求^[11]。而安罗替尼为新型小分子抑制剂,现已被广泛投入于甲状腺等多种实体瘤临床治疗中。

本研究发现,观察组患者 NSE、CEA、CYFRA21-1、VEGF 等临床指标变化较于对照组更加趋近于正常值范围,差异有统计学意义($P < 0.05$); ORR、DCR 显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者厌食乏力、胃肠道反应、肝功能损伤、血小板减少、粒细胞减少等不良反应发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与吕艺华等的《安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性》中研究组 DCR 治愈率 36(87.80%)显著高于对照组 28(68.29%)的研究结果相一致^[12]。伊立替康中主要成分提取于喜树植物,也为抗肿瘤生物碱喜树碱的水溶性衍生物,借助干扰拓扑异构酶 1 β 酶可加速癌细胞死亡。同时,还可以干扰癌细胞复制链,终止其 DNA 的复制和 RNA 的无限合成,从而达到细胞异化生长和杀死癌细胞的目的^[13]。安罗替尼是我国新型自主研发的一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,其药效发挥途径为借助肝细胞色素 P450 和 3A5/4,而后发生转化,较于其他同品类药物来说患者出现不良反应发生率较低^[14]。其作用机制为抑制患者 VEGF、成纤维细胞生长因子、血小板衍生因子等辅助癌细胞生长扩散的物质以及原癌基因等多个靶点,同时切断肿瘤营养供给,明显降低肿瘤细胞株的复制和增殖^[15]。因此,说明安罗替尼具有阻断癌细胞生长和抑制肿瘤血管生成的双重作用。而 NSE 是一种糖酵解酶,在小细胞肺癌中含量极高,可能为正常肺部细胞的 3~35 倍,与 CYFRA21-1 均是人类目前公认的肺癌标志物^[16-18]。CEA 为人类胚胎抗原决定簇的酸性蛋白,是最为常用监测治疗效果的肿瘤标志物,同时有研究发现 VEGF 与肿瘤生长和发展存在直接关联^[19-21]。本文研究数据比较发现,上述的临床指标均发生显著降低,说明了安罗替尼联合伊立替康的治疗效果。

综上所述,针对小细胞肺癌患者实施两种治疗方式的比较之下,安罗替尼联合伊立替康二线治疗效果更加理想,可显著降低患者机体炎症因子水平、提高治疗效果,缓解患者出现的各种不良反应,可作为小细胞肺癌患者临床治疗的参考方案。由于本研究选取样本数量有限,还存在一定局限性和偶然性,尚需要增加样本量再次实施研究。

参考文献

- [1] 杜敏娟,徐晓光.吉非替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者血清标志物的影响及临床疗效[J].中国老年学杂志,2020,40(22):4754-4757.
- [2] 臧焕平,谢强,钟爱虹,等.安罗替尼联合多西他赛二线治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌的疗效和安全性[J].华中科技大学学报(医学版),2020,49(5):591-596.
- [3] 康燕,高景,宋蒙蒙,等.安罗替尼联合顺铂对非小细胞肺癌患者 NSE、TGF- β 1、MMP-2 的影响[J].重庆医学,2021,50(1):105-112,117.
- [4] 刘细帮,朱林芝,焦德敏,等.安罗替尼联合氯唑促进人非小细胞肺癌细胞系 H1299 凋亡[J].基础医学与临床,2021,41(7):1018-1023.
- [5] 严一杰,张军,王硕,等.125I 粒子植入联合盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].国际生物医学工程杂志,2021,44(4):277-280,285.
- [6] 程丽,莫永生.阿帕替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床观察[J].中国现代药物应用,2020,14(24):189-191.
- [7] 张新.《2020 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南》解读[J].临床内科杂志,2020,37(11):820-822.
- [8] 徐珊珊,施联善,王强强,等.安罗替尼联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)二线治疗晚期驱动基因阴性非小细胞肺癌的效果及安全性分析[J].中国医药,2021,16(6):841-844.
- [9] 许伦,李英,尤玮.GC 化疗方案联合安罗替尼胶囊对晚期非小细胞肺癌患者生存状况的影响及其机制研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(1):51-56.
- [10] 解华,刘宏杰,舒桂君.安罗替尼胶囊联合长春瑞滨软胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].蚌埠医学院学报,2021,46(8):1045-1049,1053.
- [11] 田鲜艳,刘冬英,李艳文,等.伊立替康联合奈达铂双周方案二线治疗小细胞肺癌的临床效果观察[J].吉林医学,2019,40(8):1816-1817.
- [12] 吕艺华,赵子龙,黄革红,等.安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J].天津医药,2021,49(4):436-440.
- [13] 邢贺,张洁,葛凤娟,等.伊立替康二线治疗难治性复发小细胞肺癌的疗效分析[J].中国肺癌杂志,2021,24(3):167-172.
- [14] 姬颖华,杨晓煜,王瑾,等.安罗替尼联合伊立替康方案二线治疗晚期复发难治性小细胞肺癌的临床疗效观察[J].新乡医学院学报,2021,38(4):328-331.
- [15] 田甜,何森,吴飞,等.安罗替尼治疗非小细胞肺癌的近期疗效及对血清肿瘤标志物 CTC VEGF 水平和毒副作用的影响[J].河北医学,2021,27(11):1908-1912.
- [16] 张良,刘显红,柳影,等.三药联合化疗和单药拓扑替康二线治疗小细胞肺癌的疗效和安全性比较[J].中国肿瘤临床,2019,46(3):133-137.
- [17] 张智显,顾后,林劫,等.阿帕替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效[J].昆明医科大学学报,2019,40(7):111-115.
- [18] 后俊豪,杨双宁,李楠,等.安罗替尼联合化疗二线治疗小细胞肺癌的效果[J].河南医学研究,2021,30(3):406-409.
- [19] 冯继,潘娜,胡中舟,等.安罗替尼联合多西他赛二线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J].癌症进展,2020,18(11):1141-1151.
- [20] 赵慧娟,丁美钱,陈文婷.安罗替尼联合伊立替康三线治疗转移性食管癌的临床研究[J].国际肿瘤学杂志,2021,48(8):479-483.
- [21] 潘腾莉,刘彭坤,李古郡,等.安罗替尼联合多西紫杉醇二线治疗进展期非小细胞肺癌临床分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2021,14(6):767-769.