

• 论 著 •

安罗替尼联合卡培他滨/替莫唑胺方案后线治疗 SCLC 脑转移患者的疗效和安全性研究*

陈 智^{1,2}, 杨镇洲^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆 400072; 2. 成都市龙泉驿区

第一人民医院肿瘤血液科, 四川 成都 610100)

[摘要] 目的 评价安罗替尼(Anlotinib)联合卡培他滨/替莫唑胺(CAPTEM)方案在晚期小细胞肺癌(SCLC)脑转移患者后线治疗中的疗效及安全性。方法 纳入 2018 年 8 月至 2021 年 8 月在成都市龙泉驿区第一人民医院二线化疗后进展脑转移的 SCLC 患者 23 例, 后线治疗方案予 Anlotinib 靶向治疗联合 CAPTEM 方案抗肿瘤治疗。观察患者的无进展生存时间(PFS)、颅内无进展生存时间(iPFS)、客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、颅内客观缓解率(iORR), 并进行单因素分析; 采用 COX 多因素回归分析纳入患者的 PFS 和 iPFS; 采用 Kaplan-Meier 法进行相关数据的生存分析, 评估该联合方案对晚期 SCLC 脑转移患者后线治疗的疗效及安全性。结果 疗效分析: 23 例患者中完全缓解 0 例, 部分缓解 10 例, 病情稳定 10 例, 疾病进展 3 例; ORR 为 43.47%, DCR 为 86.95%。脑转移评估: 23 例患者中完全缓解 0 例, 部分缓解 11 例, 病情稳定 10 例, 疾病进展 2 例, iORR 为 47.82%。患者中位 PFS 为 6.4(5.4, 7.0)个月, iPFS 为 6.5(5.5, 7.4)个月。单因素分析: 吸烟等不良生活方式、体力状况美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准评分、同步颅内转移灶放疗对患者的 PFS 有一定影响($P < 0.05$), 而体力状况 ECOG 评分、同步颅内转移灶放疗与患者的 iPFS 有关($P < 0.05$)。多因素分析: 体力状况 ECOG 评分对患者的 PFS 及 iPFS 均具有显著影响($P < 0.01$)。23 例患者未出现 4 级不良反应事件, 发生常见不良反应为手足综合征[30.43%(7/23)]、口腔黏膜炎[17.39%(4/23)]、高血压[26.08%(6/23)]、胃肠道反应[30.43%(7/23)]、食欲减退[21.73%(5/23)]、腹泻[13.04%(3/23)]等, 均为 1~2 级; 1 例患者出现高血压 3 级不良事件, 予高血压药物后控制良好, 调整剂量后反应良好; 所有患者无咯血、颅内出血等严重不良反应发生。结论 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案使 SCLC 脑转移患者在后线治疗中的疗效获益, 同时具有较好的安全性。

[关键词] 小细胞肺癌; 神经内分泌肿瘤; 脑转移; 安罗替尼; 卡培他滨; 替莫唑胺; 多线治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.003

中图法分类号: R734

文章编号: 1009-5519(2024)05-0735-06

文献标识码: A

Efficacy and safety of Anlotinib combined with Capecitabine/Temozolomide in posterior line treatment of small cell lung cancer patients with brain metastasis*

CHEN Zhi^{1,2}, YANG Zhenzhou^{1△}

(1. Tumor Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400072, China; 2. Department of Tumor Hematology, the First People's Hospital of Longquanyi District Chengdu, Chengdu, Sichuan 610100, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Anlotinib combined with Capecitabine/Temozolomide in the treatment of advanced SCLC brain metastasis after multi-line therapy. **Methods** A total of 23 SCLC patients who developed brain metastases after second-line chemotherapy in the First People's Hospital of Longquanyi District Chengdu from August 2018 to August 2021 were included, and the posterior treatment regimen was given Anlotinib targeted therapy combined with CAPTEM antitumor therapy. The progression-free survival time (PFS), intracranial progression-free survival time (iPFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and intracranial objective response rate (iORR) were observed, and univariate analysis was performed. The PFS and iPFS of the patients were included by COX multivariate regression analysis. Kaplan-Meier method was used for survival analysis of relevant data to evaluate the efficacy and safety of

* 基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.2022-17-4)。

作者简介: 陈智(1991-), 硕士研究生, 主治医师, 主要从事临床肿瘤内科、放射治疗等相关研究。△ 通信作者, E-mail: yangzhenzhou@sohu.com。

the combined regimen for the posterior line treatment of advanced SCLC brain metastases. **Results** Curative effect analysis: Among the 23 patients, 0 cases had complete remission, 10 cases had partial remission, 10 cases had stable disease, and three cases had disease progression. The ORR was 43.47% and the DCR was 86.95%. Brain metastasis evaluation: of the 23 patients, 0 were in complete remission, 11 were in partial remission, 10 were in stable condition, and two were in disease progression, with an iORR of 47.82%. The median PFS was 6.4 (5.4, 7.0) months and iPFS was 6.5 (5.5, 7.4) months. Univariate analysis: Smoking and other adverse lifestyle, physical status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score and brain radiotherapy had some effects on PFS ($P < 0.05$), while physical status ECOG score and simultaneous intracranial metastatic radiotherapy were associated with iPFS ($P < 0.05$). Polyfactor analysis: physical status ECOG score of body dynamics had significant effects on PFS and iPFS of patients ($P < 0.01$). There were no grade four adverse events in 23 patients, and the common adverse reactions were hand-foot syndrome [30.43% (7/23)], oral mucositis [17.39% (4/23)], hypertension [26.08% (6/23)], gastrointestinal reactions [30.43% (7/23)], and loss of appetite [21.73% (5/23)], diarrhea [13.04% (3/23)], all of which were grade one to two; one patient developed grade three hypertensive adverse events, which were well controlled after prescribed hypertension drugs and responded well after dose adjustment. No severe adverse reactions such as hemoptysis and intracranial hemorrhage occurred in all patients. **Conclusion** Anlotinib combined with CAPTEM can benefit SCLC patients with brain metastases in the after-line treatment, and has a good safety.

[Key words] Small-cell lung cancer; Neuroendocrine tumors; Brain metastasis; Anlotinib; Temozolomide; Capecitabine; Multi-line therapy

小细胞肺癌(SCLC)是一种起源于支气管黏膜上皮嗜银细胞(Kulchitsky 细胞)的神经内分泌肿瘤(NETs),其在肺癌中是最具侵袭性的亚型,发生率占肺癌的 15%~20%^[1-2]。因此,SCLC 对比非小细胞肺癌(NSCLC)有着不同的分子、病理及临床特点;临床中观察到 SCLC 具有疾病进展快、自然病程短、早期易出现转移、放化疗有效率高、易复发、预后差等特点。有研究数据表明,SCLC 初诊即伴远处转移广泛期的患者约占 70%,SCLC 多数确诊时即出现广泛转移,往往 SCLC 被认为是难以治愈的癌症^[3]。较其他类型的肺癌,初期 SCLC 患者对放化疗特别敏感,但是大部分患者会在 2 年内因复发或转移而死亡;同时 SCLC 缺乏新型的全身治疗药物^[4],因此,在肿瘤复发、进展的后线抗肿瘤治疗方案的选择上相对有限。随着临床对肿瘤分子机制及信号通路的研究深入,研究分子靶标抗肿瘤药物成为临床抗肿瘤治疗的主要方向^[5]。安罗替尼(Anlotinib)是新型的小分子多靶点的抗血管靶向药物,有学者开展了一项关于 Anlotinib 三线及以上治疗 SCLC 的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验(ALTER 1202 研究),结果显示患者治疗获益^[6]。基于上述研究,中国国家药品监督管理局(NMPA)在 2019 年 8 月批准了 Anlotinib 扩展适应证^[7],由此奠定了 Anlotinib 用于三线及以上治疗 SCLC 的基础治疗地位。但在实际临床治疗中观察到广泛期 SCLC 常伴随脑转移^[8],在三线及以上治疗后脑转移进展往往是治疗失败的原因;相关研究表明,卡培他滨/替莫唑胺(TMZ)即 CAPTEM 方案,对 SCLC 有着良好的安全性及疗效,同时其中 TMZ 具有广谱抗肿瘤活性、可通过血-脑屏障发挥作用、生

物利用度接近 100%等特点^[9-10]。为了分析 SCLC 脑转移患者后线治疗的脑转移客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR),本研究在纳入的 SCLC 脑转移患者后线治疗中使用 Anlotinib 靶向治疗联合 CAPTEM 方案抗肿瘤治疗,观察分析其疗效、安全性及生存情况,为 SCLC 的后线治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 纳入 2018 年 8 月至 2021 年 8 月在成都市龙泉驿区第一人民医院二线化疗后进展脑转移的 SCLC 患者 23 例,后线治疗方案予 Anlotinib 靶向治疗联合 CAPTEM 方案抗肿瘤治疗。其中男 14 例,女 9 例,年龄 40~75 岁,平均(59.39±10.24)岁;体力状况美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准 0~1 分 21 例,≥2 分 2 例(均为脑转移占位效应明显者,经甘露醇等脱水治疗,体力状况 ECOG 评分降至小于或等于 1 分后即予联合方案治疗);吸烟等不良生活习惯者 15 例,不吸烟者 8 例;后线治疗期间有症状脑转移患者 8 例,予同步颅内病灶全脑放疗;无症状脑转移患者 15 例[其中后线治疗后疗效评估疾病稳定(SD)者 10 例,予序贯颅内病灶全脑放疗;后线治疗后颅病灶经磁共振成像(MRI)评估病灶部分缓解(PR)或接近完全缓解(CR)者 5 例,未再行颅内病灶全脑放疗]。

1.1.2 纳入标准 (1)病理及临床确诊 SCLC 广泛期伴脑转移;(2)经 2 种系统性化疗方案治疗后肿瘤疾病进展(PD),同时接受上述后线联合治疗方案并签署治疗同意书;(3)依据 ECIST1.1 实体瘤疗效评价标准,至少有 1 个可测量病灶存在;(4)脑转移病灶均

予增强 MRI 检查行基线及治疗间歇期的疗效评估,头颈胸腹部病灶予增强 CT 行基线及治疗间歇期的疗效评估;(5)体力状况 ECOG 评分为 0~2 分。

1.1.3 排除标准 (1)复发/转移阶段接受过免疫或其他抗血管靶向药物;(2)初诊局限期 SCLC 系统抗肿瘤放疗化疗结束到发现复发/转移的时间间隔大于 6 个月;(3)空洞型 SCLC 伴咯血;(4)高血压未严格控制;(5)合并凝血异常的相关疾病;(6)不可控制精神障碍等相关病史。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)CAPTEM 方案抗肿瘤治疗:患者在第 1~14 天以 600 mg/m^2 的剂量口服卡培他滨,每天 2 次,28 d 周期中的第 10~14 天,每天分 2 次服用 $150\sim 200 \text{ mg/m}^2$ 剂量的 TMZ。(2)靶向治疗:予口服 Anlotinib 12 mg 每天 1 次,用药 2 周,停药 1 周;用药期间每周检测患者血常规、生化等指标;依照《WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准》,治疗期间出现 1~2 级不良反应,按计划用药,并予以对症支持治疗;如不良反应评估为 3~4 级,应暂停药物使用,待不良反应恢复调整剂量后继续用药,如仍出现 3~4 级不良反应,应考虑停药。Anlotinib 联合 CAPTEM 方案治疗每 2 个周期(56 d)为间歇期,予患者颅内 MRI、头颈胸腹部 CT 评估肿瘤疗效。(3)放疗:有 18 例患者予全脑三维适形放射治疗。采用螺旋 CT 定位,进行 CT 图像的三维重建,勾画靶区和危机器官,制定放疗计划。全脑放疗剂量为 DT 每次 40 Gy (4 周 20 次)^[11]。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 肿瘤疗效评估 依据 ECIST1.1 进行 SCLC 疗效及颅内脑转移病灶疗效评估,分别为 CR、PR、SD、PD。关于肿瘤疗效相关的统计分析指标:ORR=(CR 例数+PR 例数)/纳入总例数 $\times 100\%$;DCR=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/纳入总例数 $\times 100\%$;颅内脑转移客观缓解率(iORR)=脑转移病灶的 CR 率+PR 率。

1.2.2.2 生存情况分析 研究的主要终点为患者无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及颅内无进展生存期(iPFS);OS 为纳入患者从联合治疗方案开始,至因肿瘤进展致死亡时间,OS 末次随访时间:2023 年 1 月 31 日。

1.2.2.3 安全性 采用《WHO 抗癌药物毒性反应分级标准》来评价患者药物相关不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 以 Excel 建立数据库,采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。单因素分析中,将年龄等计量资料转化为二分类计数资料;计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验;体力状况 ECOG 评分为等级资料,以构成比表示,采用秩和检验。多因素分析采用

COX 回归模型分析;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并绘制 PFS、iPFS、OS 生存曲线图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案后线治疗 SCLC 脑转移患者的疗效 疗效评估:23 例患者中 CR 0 例,PR 10 例,SD 10 例,PD 3 例;ORR 为 43.47%,DCR 为 86.95%。脑转移评估:23 例患者中 CR 0 例,PR 11 例,SD 10 例,PD 2 例;iORR 为 47.82%。患者中位 PFS 为 6.4(5.4,7.0)个月,iPFS 为 6.5(5.5,7.4)个月,OS 为 17(15.6,18.4)个月。生存曲线见图 1~3。

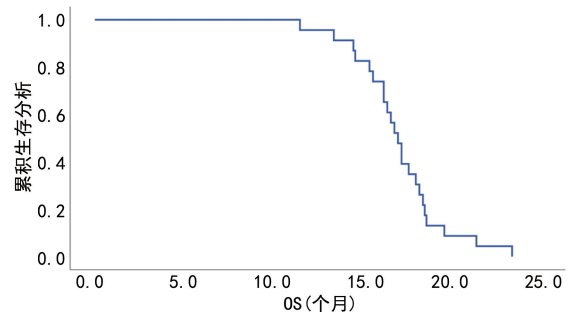


图 1 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案后线治疗 SCLC 脑转移患者的 OS 生存曲线

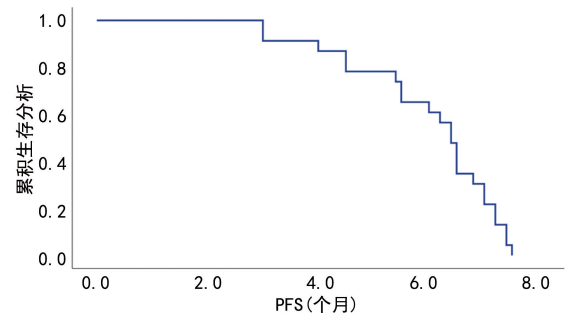


图 2 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案后线治疗 SCLC 脑转移患者的 PFS 生存曲线

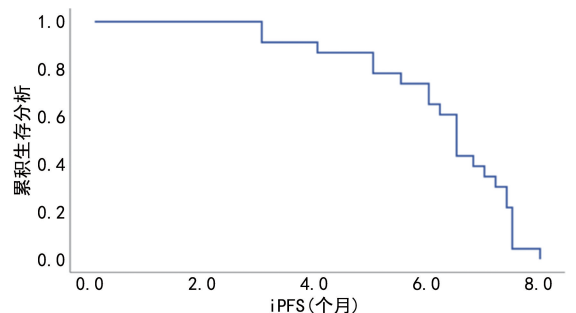


图 3 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案后线治疗 SCLC 脑转移患者的 iPFS 生存曲线

2.2 影响 SCLC 脑转移患者后线治疗的 PFS、iPFS 单因素分析 吸烟等不良生活方式、体力状况 ECOG 评分、同步颅内转移灶放疗对患者的 PFS 有一定影响($P < 0.05$),而体力状况 ECOG 评分、同步颅内转移灶放疗与患者的 iPFS 有关($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 影响 SCLC 脑转移患者后线治疗的 PFS、iPFS

多因素分析 体力状况 ECOG 评分对患者 PFS、iPFS 均有显著影响($P < 0.01$)。见表 2、3。

2.4 不良反应 23 例患者未出现 4 级不良反应事件,发生常见不良反应为手足综合征[30.43%(7/23)]、高血压[26.08%(6/23)]、胃肠道反应[30.43%

(7/23)]、食欲减退[21.73%(5/23)]、口腔黏膜炎[17.39%(4/23)]、腹泻[13.04%(3/23)]等,均为 1~2 级;1 例出现高血压 3 级不良反应事件,对症予高血压药物控制良好,调整剂量后使用反应良好。所有患者无咯血、颅内出血等严重不良反应发生。

表 1 影响 SCLC 脑转移患者后线治疗的 PFS、iPFS 单因素分析[n(%)]

相关因素	n	PFS				iPFS			
		<6 个月	≥6 个月	χ^2/Z	P	<6 个月	≥6 个月	χ^2/Z	P
年龄(岁)				1.174	0.278			0.374	0.541
18~65	17	7(41.2)	10(58.8)			5(29.4)	12(70.6)		
>65	6	1(16.7)	5(83.3)			1(16.7)	5(83.3)		
性别				1.028	0.311			1.720	0.190
男	14	6(42.9)	8(57.1)			5(35.7)	9(64.3)		
女	9	2(22.2)	7(77.8)			1(11.1)	8(88.9)		
吸烟等不良生活习惯				4.154	0.042			0.829	0.363
有	15	3(20.0)	12(80.0)			3(20.0)	12(80.0)		
无	8	5(62.5)	3(37.5)			3(37.5)	5(62.5)		
合并基础疾病				1.174	0.278			0.374	0.541
有	17	7(41.2)	10(58.8)			5(29.4)	12(70.6)		
无	6	1(16.7)	5(83.3)			1(16.7)	5(83.3)		
体力状况 ECOG 评分(分)				10.977	0.004			9.799	0.007
0	10	0	10(100.0)			0	10(100.0)		
1	11	6(54.5)	5(45.5)			4(36.4)	7(63.6)		
2	2	2(100.0)	0			2(100.0)	0		
同步颅内转移灶放疗				8.746	0.003			8.435	0.004
否	15	2(13.3)	13(86.7)			1(6.7)	14(93.3)		
是	8	6(75.0)	2(25.0)			5(62.5)	3(37.5)		

表 2 影响 SCLC 脑转移患者后线治疗的 PFS 多因素回归分析

变量	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
吸烟等不良生活习惯(1=有,2=无)	-0.357	0.558	0.409	0.522	0.700(0.234~2.089)
体力状况 ECOG 评分	2.001	0.616	10.553	0.001	7.399(2.212~24.750)
同步颅内转移灶放疗(0=无,1=有)	1.160	0.635	3.340	0.068	3.190(0.919~11.065)

注: β 为回归系数;S. E. 为标准误;OR 为比值比;95%CI 为 95%可信区间。

表 3 影响 SCLC 脑转移患者后线治疗的 iPFS 多因素回归分析

变量	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
体力状况 ECOG 评分	2.743	0.794	11.928	0.001	15.533(3.275~73.666)
同步颅内转移灶放疗(0=无,1=有)	0.906	0.573	2.503	0.114	2.475(0.805~7.609)

3 讨 论

3.1 SCLC 进展后线治疗面临的困难 相关研究表明,SCLC 初诊脑转移发生率约为 18%,同时确诊 2 年后的 SCLC 患者累积脑转移发生率高达 60%~80%。SCLC 在整个治疗周期脑转移的发生率较高,特别是三线及以上治疗的 SCLC 患者有较高的脑转移发生率^[12-13]。SCLC 患者一旦出现脑转移,其预后和生活质量均会较差;其次,SCLC 缺乏新型的全身治

疗药物,后线治疗中可选择的治疗方案有限;在临床工作中,三线及以上抗肿瘤治疗方案失败很大比例在于脑转移灶的控制及颅外病变的进展。因此,如何更好地控制 SCLC 的 PD 和选择后线治疗的方案也是临床工作中的难点。目前,SCLC 患者二线治疗后的进展尚无标准的后线治疗方案。基于 ALTER1202 研究^[6]亚组分析结果显示,对于基线合并脑转移 SCLC 患者,相比于安慰剂,Anlotinib 治疗后患者中

位 PFS 和 OS 分别延长 3.0 个月和 3.5 个月。虽然 Anlotinib 在 SCLC 的后线治疗中取得了一定的效果,但整体 PFS 及 OS 的获益仍未能让人满意。针对三线及以上治疗的 SCLC 脑转移患者,如何更安全有效地控制全身及脑转移病灶成为亟待解决的问题。

3.2 SCLC 后线治疗的探索性治疗 AL-TOUBAH 等^[14]对 2008 年 1 月至 2019 年 6 月在莫菲特癌症中心接受 CAPTEM 方案治疗的晚期 NETs 患者进行回顾性研究,结果显示,CAPTEM 方案对包括 SCLC 在内的 NETs 有一定的疗效和较好的安全性。国内也有相关学者在 NETs 治疗上予 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案治疗,但国内针对在 SCLC 后线治疗中予 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案却鲜有报道^[15-17]。基于相关研究,作者探索性在 SCLC 脑转移患者予 Anlotinib 后线治疗的基础上联合 CAPTEM 化疗方案抗肿瘤治疗,观察该方案治疗的临床疗效及安全性。本研究中,患者中位 PFS 达 6.4(5.4,7.0)个月,相较于 ALTER1202 研究^[6]中三线治疗 SCLC 患者(单药予 Anlotinib 治疗组)的中位 PFS(4.3 个月)有一定提高,其 DCR 也明显提高(86.95% vs. 71.6%)。结果差异可能与本研究纳入的病例数较少有关,后期作者会持续纳入病例进行分析。

在脑转移控制方面,本研究中患者脑转移病灶疗效评估显示,PR 11 例,SD 10 例,PD 2 例,iORR 达 47.82%,中位 iPFS 为 6.5(5.5,7.4)个月。18 例(78.3%)患者接受同步颅内转移灶及序贯颅内转移灶全脑放疗,考虑 iPFS 获益为 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案治疗的效果。

在同步颅内转移灶放疗时机的选择方面,本研究中,15 例患者的颅内病灶均小于或等于 3 个,且占位效应不明显,均无明显脑转移症状。对于这部分 SCLC 患者,综合考虑同步颅内转移灶放疗对神经认知功能的损害及患者体能状况,对患者进行充分知情告知后,选择后线予 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案治疗,治疗间歇期 MRI 评估脑转移疗效,再选择是否行序贯全脑放疗。结果显示,该组患者后线治疗后疗效评价 SD 者 10 例,予序贯全脑放疗,后线治疗后经 MRI 评估,颅内病灶 PR 或接近 CR 者 5 例,则未再行全脑放疗。提示 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案在 SCLC 脑转移的控制上有一定疗效。

本研究对影响患者 iPFS 的单因素分析结果显示,同步颅内转移灶放疗与 iPFS 相关($P < 0.05$)。因此,在患者体能状况允许的情况下,后线治疗时建议行同步全脑放疗^[18]。本研究纳入病例数较少,同时患者体能状况不同及患者对放疗所导致的神经认知功能损伤存在担忧,纳入患者并未统一进行后线治疗联合全脑放疗,研究结果可能存在偏倚。

本研究单因素分析结果显示,体力状况 ECOG 评分、同步颅内转移灶放疗可能对 SCLC 脑转移患者的

PFS 和 iPFS 产生影响($P < 0.05$)。多因素回归分析结果显示,体力状况 ECOG 评分对 SCLC 脑转移患者的 PFS 及 iPFS 均具有显著影响($P < 0.01$)。体力状况 ECOG 评分越低,相对反映了患者的一般健康状况及对抗肿瘤治疗耐受越好。

本研究纳入患者均已达死亡结局,其最长生存期达 23.4 个月、中位 OS 为 17(15.6,18.4)个月;RECK 等^[19]研究结果显示,广泛期 SCLC 患者的生存期为 8~13 个月,2 年生存率不到 5%,5 年生存率为 1%~2%,治疗尚未满足需求。结合本研究数据,说明 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案对于 SCLC 脑转移患者的后线治疗有一定价值。

在安全性方面,本研究结果显示,Anlotinib 联合 CAPTEM 方案治疗后,23 例患者未出现 4 级不良反应,不良反应多见手足综合征、胃肠道反应及高血压等 1~2 级不良反应。说明 SCLC 脑转移患者后线治疗选择 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案有较好的安全性,与国内关于 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案治疗的研究结果相符^[20-22]。

综上所述,SCLC 作为 NETs 的一种,属于肺癌中的少数部分,在临床医生及患者之间均常常被认为是难以治愈的癌症。尽管随着多学科诊疗模式的实施及免疫等新型药物的可及性提高,SCLC 的治愈率也得到了一定提升。但对于 SCLC 治疗后进展的患者如何更好地控制肿瘤病情、延长患者生存期仍然是一个巨大挑战。作者通过回顾性分析及复习相关研究,对 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案后线治疗 SCLC 脑转移患者的临床效果和不良反应进行验证,本研究结果显示该方案有相当满意的抗肿瘤疗效及安全性。但本研究局限性在于纳入病例数较少,研究结果可能存在偏倚,后续作者将继续纳入病例进行分析,以进一步明确 Anlotinib 联合 CAPTEM 方案治疗 SCLC 的疗效及安全性,为临床工作提供指导。

参考文献

- [1] SALTOS A, SHAFIQUE M, CHIAPPORI A. Update on the biology, management, and treatment of small cell lung cancer (SCLC) [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1074.
- [2] 崔晓霞, 宋鹏, 张力. 小细胞肺癌诊疗新进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(6): 355-362.
- [3] 孟晓丹, 卜丽, 向国卿, 等. 小细胞肺癌的构成及远处转移特征分析 [J]. *中国医刊*, 2017, 52(2): 29-32.
- [4] 吴霜. 伊立替康联合安罗替尼二线治疗小细胞肺癌的疗效及安全性分析 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [5] 崔广华, 杨宇. 安罗替尼在晚期恶性肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(16):

3032-3036.

- [6] CHENG Y, WANG Q M, 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.
- [7] 金晨星, 赵翌, 刘基巍. 安罗替尼在肺癌治疗中的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(5):460-466.
- [8] 朱立建, 宋文灿, 鲍瑜, 等. 安罗替尼单药治疗多线治疗进展后晚期肺癌伴脑转移的疗效、安全性观察及 Kaplan-Meier 生存分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(10):1042-1045.
- [9] 王伟, 刘娟. 三维适形放疗联合替莫唑胺化疗对恶性脑胶质瘤患者术后不良反应发生率及生存质量的影响[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(10):1183.
- [10] 连好瑾, 宋丽杰, 杨闵洁, 等. 卡培他滨联合替莫唑胺治疗晚期神经内分泌肿瘤的临床分析[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(12):862-864.
- [11] 朱正飞, 郑明英. 预防性脑放疗不能延长广泛期小细胞肺癌患者的总生存期[J]. *循证医学*, 2017, 17(4):218-221.
- [12] 周建西, 孙云川, 肖丽, 等. 局限期小细胞肺癌完全切除预后及脑转移高危因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2023, 32(3):207-214.
- [13] 王静怡, 董量, 付浩宇, 等. 安罗替尼二三线治疗的广泛期小细胞肺癌患者预后分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(1):38-41.
- [14] AL-TOUBAH T, PELLE E, VALONE T, et al. Efficacy and toxicity analysis of capecitabine and temozolomide in neuroendocrine neoplasms[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 20(1):29-36.
- [15] 任玉莲, 王磊, 孙建光. 替莫唑胺联合安罗替尼化疗后肝损伤 1 例并文献复习[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(18):176-178.
- [16] 祁清华, 王银华. 安罗替尼联合替莫唑胺治疗复发性胶质母细胞瘤 1 例[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(24):1291-1292.
- [17] 王朝杰, 阴明妹, 赵正, 等. 安罗替尼联合替莫唑胺治疗复发性高级别脑胶质瘤疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(9):942-946.
- [18] 吕雪彤. 局限期小细胞肺癌预防性脑照射对生存影响的回顾性分析[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [19] RECK M, MOK T S K, MANSFIELD A, et al. Brief report: Exploratory analysis of maintenance therapy in patients with Extensive-Stage SCLC treated first line with atezolizumab plus carboplatin and etoposide[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9):1122-1129.
- [20] 王朝杰, 阴明妹, 赵正, 等. 安罗替尼联合替莫唑胺治疗复发性高级别脑胶质瘤疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(9):942-946.
- [21] 孙新苑, 何超然, 娄安琦, 等. 安罗替尼三线治疗晚期肺癌的临床疗效及安全性分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(4):54-57.
- [22] 卢美君, 赵燕仪, 康马飞. 影响安罗替尼临床疗效和预后的多因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(10):1831-1835.

(收稿日期:2023-08-26 修回日期:2024-01-22)

(上接第 734 页)

- [23] 王霞, 桑飞, 郭鑫, 等. 赤芍总苷对慢性盆腔炎大鼠炎症抑制作用及 NF- κ B 通路的调节作用研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(6):805-809.
- [24] SHARMA A, GUPTA S, CHAUHAN S, et al. ASTILBIN: A promising unexplored compound with multidimensional medicinal and health benefits[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158:104894.
- [25] DI T T, RUAN Z T, ZHAO J X, et al. Astilbin inhibits Th17 cell differentiation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice via Jak3/Stat3 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32:32-38.
- [26] 付杰, 李慧慧, 郝云云. 红藤汤加减保留灌肠联合甲硝唑、左氧氟沙星对湿热瘀结型慢性盆腔炎患者血液流变学及免疫功能的影响[J]. *妇儿健康导刊*, 2023, 2(22):38-40.
- [27] 杨崇一, 戴希望, 刘杰, 等. 除湿活血化痰方治疗慢性盆腔炎的疗效观察及对血液流变学、CRP 水平的影响[J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(6):1159-1161.
- [28] 周芳怡, 孙莉, 单建学, 等. 金英胶囊联合阿奇霉素对慢性盆腔炎患者盆腔血流动力学、炎症细胞因子和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(13):2578-2581.

(收稿日期:2024-01-28 修回日期:2024-02-21)