安罗替尼联合热化疗用于广泛期小细胞肺癌二线治疗的有效性及安全性

王薇薇，王大庆，曹双清*
（河北省衡水市哈励逊国际和平医院肿瘤内科，河北衡水 053000）

摘要：目的 观察安罗替尼联合热化疗用于广泛期小细胞肺癌（extensive-stage small cell lung cancer，ES-SCLC）患者二线治疗的有效性及安全性。**方法** 选择2020年2月至2022年6月哈励逊国际和平医院收治的经一线治疗后复发的ES-SCLC患者40例，随机分为观察组及对照组，每组20例。对照组接受伊立替康热化疗，观察组在此基础上联合安罗替尼治疗（连服2周，停药1周），每3周为1个周期。比较两组疗效及不良反应。**结果** 化疗2个周期后，观察组实体肿瘤总有效率、肿瘤的疾病控制率、无进展生存期（progression-free survival，PFS）及总生存期（overall survival，OS）均高于对照组（$P<0.05$），观察组血清癌胚抗原、糖类抗原125、细胞角蛋白19片段抗原21-1、胃泌素释放肽前体及神经元特异性烯醇化酶均高于对照组（$P<0.05$）。两组化疗期间不良反应比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。观察组血清血管内皮生长因子和血管生成素2均高于对照组（$P<0.05$）。**结论** 安罗替尼联合热化疗用于ES-SCLC患者的二线治疗，可提高近期疗效，降低血清肿瘤标志物水平，抑制肿瘤新生血管生成，延长PFS及OS，安全可靠。

关键词：安罗替尼；热化疗；广泛期小细胞肺癌；二线治疗；临床疗效；安全性
中图分类号：R979.1^{+}9；R734.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）09-1130-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.009

Effectiveness and safety of anlotinib combined with hyperthermia chemotherapy in the second-line treatment of patients with extensive-stage small cell lung cancer

WANG Weiwei, WANG Daqing, CAO Shuangqing*
(*Department of Oncology, Harrison Internatioanal Peace Hospital, Hengshui 053000, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effectiveness and safety of anlotinib combined with hyperthermia chemotherapy in the second-line treatment of patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). ***Methods*** A total of 40 patients with ES-SCLC who had relapsed after the first-line treatment admitted to Harrison international peace hospital from February 2020 to June 2022 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 20 cases in each group. The patients in the control group received hyperthermia chemotherapy with irinotecan and the patients in the observation group were treated with anlotinib based on the control group (took it for 2 weeks and stopped for 1 week). Every 3 weeks was a cycle. The efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. ***Results*** After 2 cycles of chemotherapy, total effective rate for solid tumors, disease control rate of tumors, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The serum levels of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 125, cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, pro-gastrin-releasing peptide, neuron-specific enolase of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups during chemotherapy ($P>0.05$). The serum levels of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Anlotinib combined with hyperthermia chemotherapy in the second-line treatment

收稿日期：2021-12-13；**修回日期：**2022-08-04
作者简介：王薇薇，住院医师，研究方向：肿瘤内科诊疗。
通信作者：曹双清，副主任医师，党委副书记、院长，研究方向：肺部疾病的诊治。
基金项目：衡水市科技计划项目（2020014062Z）

of patients with ES-SCLC can improve the short-term efficacy, reduce the level of serum tumor markers, inhibit tumor angiogenesis, prolong PFS and OS, and it is safe and reliable.

Key words: anlotinib; hyperthermia chemotherapy; extensive-stage small cell lung cancer; second-line trestment; clinical efficacy; safety

肺癌是国内乃至全球最常见的恶性肿瘤，其中小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）占比达 13% ～ 17%[1]。SCLC 生长迅速，早期即发生广泛转移，恶性程度极高，超过 70% 的 SCLC 患者在确诊时已进入广泛期，即广泛期 SCLC（extensive-stage small cell lung cancer，ES-SCLC）[2]。化疗是 ES-SCLC 的主要治疗措施，依托泊苷联合铂类是其标准一线化疗方案，80% 的 ES-SCLC 患者能够临床获益。但根据既往数据，ES-SCLC 患者在接受一线化疗后复发率高，复发后易出现继发性耐药，预后差，5 年生存率不足 2%[3]。因此，探索新的治疗方向以延长 ES-SCLC 一线治疗后复发的患者生存时间、改善生存质量具有重要意义。

近年来，分子靶向治疗迅速发展并应用于临床，安罗替尼是新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），能够有效抑制血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）、血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor，PDGFR）、c-Kit 及成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）等多个靶点激酶活性，抗肿瘤新生血管生成，阻断内部血供，起到抑瘤甚至消灭瘤体的作用，经国家药品监督管理局审批获准用于晚期非 SCLC（non-small cell lung cancer，NSCLC）及 SCLC 患者的三线治疗。临床研究证实，安罗替尼能够有效提高临床疗效，延长患者生存期，且无显著不良反应[4]。此外，安罗替尼在胃肠道肿瘤、肾癌、软组织肉瘤及甲状腺癌等多种恶性肿瘤中亦取得良好疗效，这为 ES-SCLC 的治疗提供了新的思路。本研究旨在探讨安罗替尼用于 ES-SCLC 二线治疗的有效性及安全性，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用 2 个样本率比较的分析计算研究所需最小样本量[5]，公式如下 $n_1 = n_2 = 1/2[(\mu_\alpha + \mu_\beta)/\sin^{-1}\sqrt{P_1} - \sin^{-1}\sqrt{P_2})]^2$，经初步观察显示，观察组实体肿瘤总有效率（overall response rate，ORR）约为 80%，对照组 ORR 约为 35%，设 $\alpha = 0.05$，$\beta = 0.01$，$\mu_{0.05/2} = 1.96$，$\mu_{0.1} = 1.282$，代入公式得 $n_1 = n_2 = 1/2[(1.96 + 1.282)/\sin^{-1}\sqrt{0.8} - \sin^{-1}\sqrt{0.4})]^2$，$n_1 = n_2 = 19$，每组至少需 19 例。选取 2020 年 2 月至 2022 年 6 月衡水市哈里逊国际和平医院肿瘤内科收治的 40 例经一线治疗后复发的 ES-SCLC 患者。纳入标准：①年龄≥ 18 岁。②经病理学检查，ES-SCLC 诊断明确，肿瘤分期Ⅲ b ～Ⅳ期，预期生存期＞ 3 个月。③耐受本次研究所用药物，美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分≤ 3 分[6]。④一线治疗后复发，表皮生长因子受体基因突变检测呈阴性，且未曾接受安罗替尼等抗血管生成药物治疗。⑤距离上次一线治疗间隔时间＞ 2 个月。⑥患者知情同意本次研究所用治疗方案，并签署知情同意书。排除标准：①存在化疗禁忌证。②合并中枢神经系统转移。③神志异常或出血性脑卒中活动期。④合并严重的心肺基础疾病或重要脏器功能衰竭。⑤存在活动性出血或凝血功能异常。⑥未完成至少 2 个周期综合治疗而出现病情进展。⑦合并其他恶性肿瘤。

所有患者通过随机数字表法分为观察组及对照组，每组各 20 例。本研究经医院伦理委员会审核通过（2020-1-033）。

1.2 研究药物

注射用盐酸伊立替康（5 ml ： 0.1 g，江苏恒瑞

医药股份有限公司，190409AL），盐酸安罗替尼胶囊（按安罗替尼计 12 mg，正大天晴药业集团股份有限公司，200115283）。

1.3 方法

两组在化疗前均进行预防呕吐治疗，常规给予患者保肝、护胃及补液等对症支持治疗；对于出现≥ 3 级骨髓抑制的患者皮下注射重组人粒细胞刺激因子。对照组于 D1 及 D8 按 60 mg/m^2 剂量静脉滴注伊立替康，每 3 周为 1 个周期。化疗同时联合深部热疗增敏，即患者在输注 1/3 伊立替康后使用微波治疗机（上海华源热疗技术有限公司，WB-1）对患者进行局部热疗，加温 60 ～ 90 min，同时给予持续吸氧，以及心电图、血压、指脉氧监测。通过体外测温监测患者体温变化，电脑自动描绘温度 - 功率 - 时间曲线图，计算肿瘤内部温度，保证肿瘤内部温度维持在 42 ℃以上，从而提高微波热疗效果。观察组在对照组基础上，给予安罗替尼抗血管生成治疗，一日 1 次，每次 12 mg，早餐前口服，连续服用 2 周，停药 1 周，每 3 周为 1 个周期。治疗期间患者的主诉得到保证，患者治疗的安全性可控。每 2 个治疗周期评估疗效，观察药物不良反应发生情况。两组均完成至少 2 个周期治疗，最长为 6 个周期。

1.4 疗效观察

1.4.1 主要观察指标

在化疗 2 个周期后，根据实体瘤疗效评价标准判定近期疗效[7]，分为完全缓解（complete remission，CR）、部分缓解（particular response，PR）、稳定（stable disease，SD）和进展（progressive disease，PD）。ORR ＝（CR ＋ PR）/ 总例数 ×100%，肿瘤疾病控制率（disease control rate，DCR）＝（CR 例数 ＋ PR 例数＋ SD 例数）/ 总例数 ×100%。

1.4.2 次要观察指标

1.4.2.1 血清肿瘤标志物水平

在化疗前及化疗 2 个周期后，抽取患者空腹肘静脉血，经离心后得血清，采用酶联免疫吸附试剂盒（上海酶联生物科技有限公司）检测血清癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、糖类抗原（carbohydrate antigen，CA）125、细胞角蛋白 19 片段抗原（cytokeratin 19 fragment antigen，CYFRA）21-1、胃泌素释放肽前体（pro-gastrin releasing peptide，ProGRP）和神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）等指标水平，并进行比较。

1.4.2.2 不良反应

依据美国国立癌症研究所不良反应标准[8]，记录两组化疗期间Ⅲ级及以上肝功能损伤［谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）增高、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）增高］、肾功能损伤（尿蛋白、血肌酐水平增高）、胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻）、骨髓抑制（血红蛋白减少、粒细胞减少、血小板减少）、高血压、皮疹甲沟炎等不良反应发生情况，并进行比较。

1.4.2.3 血管生成指标

在化疗前及化疗 2 个周期后，抽取患者空腹肘静脉血，经离心后得血清，采用酶联免疫吸附试剂盒（天津华裕生物科技有限公司）检测血清 VEGF 及血管生成素 2（angiopoietin-2，Ang-2）水平。

1.4.2.4 预后随访

采用复诊、电话、微信及电子邮箱等方式进行随访，随访时间至少 12 个月。统计并比较两组无进展生存期（progression-free survival，PFS）及总生存期（overall survival，OS）。PFS：入组开始至疾病第 1 次发生进展或死亡时间；OS：入组开始至死亡时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学处理。本研究所有计量资料均符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，治疗前后组内比较采用配对 t 检验；计数资料以 n(%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验；采用 GraphPadPrism8.0 软件绘制生存曲线，log-rank 法进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组年龄、性别、吸烟史及 ECOG 评分等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

表 1 两组一般资料比较［n(%)］

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups［n(%)］

指标		观察组（n=20）	对照组（n=20）	χ^2值	P值
年龄/岁	≤60	7(35.00)	10(50.00)	0.921	0.337
	>60	13(65.00)	10(50.00)		
性别	男	17(85.00)	16(80.00)	0.173	0.677
	女	3(15.00)	4(20.00)		
吸烟史	有	10(50.00)	9(45.00)	0.100	0.752
	无	10(50.00)	11(55.00)		
ECOG 评分/分	0～1	13(65.00)	11(55.00)	0.417	0.519
	2～3	7(35.00)	9(45.00)		

2.2 两组近期疗效比较

治疗 2 个周期后，观察组 ORR 及 DCR 均高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组近期疗效比较［n(%)］

Table 2 Comparison of short-term efficacy between the two groups［n(%)］

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组（n=20）	2(10.00)	13(65.00)	4(20.00)	1(5.00)	15(75.00)	19(95.00)
对照组（n=20）	1(5.00)	7(35.00)	6(30.00)	6(30.00)	8(40.00)	14(70.00)
χ^2值					5.013	-*
P值					0.025	0.046

注：* 为 Fisher 精确检验

Note: *Fisher's exact test

2.3 两组化疗前后血清肿瘤标志物水平比较

化疗前，两组血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。化疗 2 个周期后，两组各指标较化疗前均降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 不良反应

在化疗期间，两组均出现肝功能损伤、肾功能损伤、胃肠道反应、骨髓抑制、高血压和皮疹甲沟炎等不良发应，对所有出现不良反应的患者均及时给予对症治疗，两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

2.5 两组化疗前后血管生成指标比较

化疗前，两组血清 VEGF 及 Ang-2 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。化疗 2 个周期后，两组血清 VEGF 及 Ang-2 水平均较化疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

2.6 两组 PFS 及 OS 比较

对照组中位 PFS 为 4.5 个月，中位 OS 为 7 个月；观察组中位 PFS 为 7 个月，中位 OS 为 9 个月。观察组 PFS（$\chi^2 = 9.03$，$P = 0.00$）及 OS（$\chi^2 = 5.06$，$P = 0.02$）均高于对照组，差异具有统计学意义，见图 1。

3 讨论

近年来，SCLC 发病率呈升高趋势，其中 ES-SCLC 患者占绝大多数。ES-SCLC 对放疗及化疗敏感，以铂类药物联合依托泊苷作为一线化疗方案，初治缓解率高，但具有易复发、复发后易耐药、进展快等特点，并且复发后二线治疗效果不理想，患者中位生存期多数低于 6 个月[9]。随着小分子抗血管治疗药物、免疫治疗及新化疗药物等领域研究进展，为 ES-SCLC 的治疗带来新的希望。异常血管生成是 ES-SCLC 特征之一，肿瘤组织分泌大量 VEGF，通过与内皮细胞 VEGFR 结合，促进新生血管生成，加快肿瘤侵袭、转移。抗血管生成治疗则是通过抑制内皮细胞 VEGFR，从而阻断 VEGF 效应，并且对 FGFR、PDGFR 发挥抑制效应，从而减少血管生成，抑制肿瘤生长、侵袭[10]。在诸多实体肿瘤中，SCLC 肿瘤突变负荷高，免疫原性强，故 SCLC 免疫治疗逐渐兴起。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原

表 3 两组化疗前后血清肿瘤标志物水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of serum tumor marker levels before and after chemotherapy between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		观察组（n=20）	对照组（n=20）	t值	P值
CEA/μg·L^{-1}	化疗前	68.91±8.62	69.14±9.12	0.082	0.936
	化疗后	25.27±4.64	36.59±6.13	6.585	0.000
	t值	156.053	137.476	–	–
	P值	0.000	0.000	–	–
CA125/U·ml^{-1}	化疗前	103.61±11.47	103.75±12.84	0.036	0.971
	化疗后	44.32±5.57	68.59±8.34	10.823	0.000
	t值	201.727	19.055	–	–
	P值	0.000	0.000	–	–
CYFRA21-1/μg·L^{-1}	化疗前	26.52±4.75	26.44±4.49	0.055	0.957
	化疗后	10.61±2.79	15.59±3.25	5.200	0.000
	t值	81.274	53.864	–	–
	P值	0.000	0.000	–	–
ProGRP/ng·ml^{-1}	化疗前	35.65±4.59	35.99±5.04	0.223	0.826
	化疗后	25.36±4.05	30.15±4.35	3.604	0.002
	t值	10.500	6.050	–	–
	P值	0.000	0.000	–	–
NSE/ng·ml^{-1}	化疗前	19.35±4.21	20.34±4.36	0.731	0.474
	化疗后	10.24±3.54	15.21±3.21	4.651	0.000
	t值	9.465	5.423	–	–
	P值	0.000	0.000	–	–

表 4 两组化疗期间不良反应发生情况比较［n（%）］

Table 4 Comparison of adverse reactions during chemotherapy between the two groups［n（%）］

指标		观察组（n=20）	对照组（n=20）	χ^2值	P值
肝功能损伤	ALT增高	2（10.00）	1（5.00）	–*	0.500
	AST增高	2（10.00）	2（10.00）	–*	0.698
肾功能损伤	蛋白尿	2（10.00）	1（5.00）	–*	0.500
	血肌酐增高	1（5.00）	1（5.00）	–*	0.756
胃肠道反应	恶心呕吐	4（20.00）	4（20.00）	–*	0.653
	腹泻	5（40.00）	4（20.00）	–*	0.500
骨髓抑制	血红蛋白减少	11（55.00）	9（45.00）	0.400	0.527
	血小板减少	9（45.00）	8（40.00）	0.102	0.749
	粒细胞减少	8（40.00）	7（35.00）	0.107	0.744
高血压		3（15.00）	0（0.00）	–*	0.115
皮疹甲沟炎		2（10.00）	1（5.00）	–*	0.500

注：*为 Fisher 精确检验

Note: *Fisher's exact test

4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4，CTLA-4）抑制剂及程序性死亡 1（programmed death-1，PD-1）抑制剂等是目前 SCLC 的主要免疫检查点抑制剂，其中 CTLA-4 抑制剂能够阻断 CTLA-4 结合 CD80/CD86，减轻其结合所致的免疫抑制效应，恢复 T 淋巴细胞抗肿瘤能力[11]。PD-1 是重要免疫抑

表 5 两组化疗前后血管生成指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of angiogenesis indexes before and after chemotherapy between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		观察组（n=20）	对照组（n=20）	t值	P值
VEGF/ng·L^{-1}	化疗前	664.24±132.51	658.71±156.33	0.121	0.905
	化疗后	375.86±128.17	489.65±144.92	2.630	0.016
	t值	86.520	51.263	–	–
	P值	0.000	0.000	–	–
Ang-2/U·ml^{-1}	化疗前	1 203.73±219.94	1 221.65±212.36	0.262	0.796
	化疗后	496.11±118.65	734.89±164.93	5.256	0.000
	t值	129.113	108.557	–	–
	P值	0.000	0.000	–	–

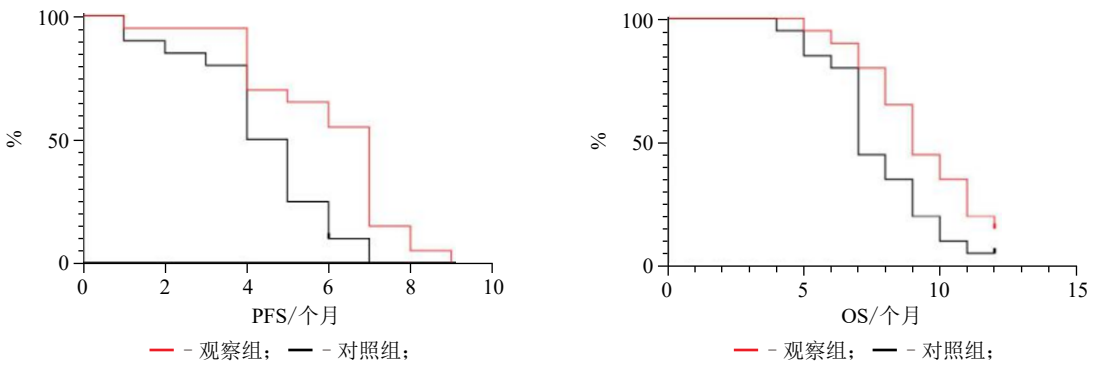


图 1 两组 PFS 及 OS 比较

Figure 1 Comparison of PFS and OS between the two groups

制分子，肿瘤细胞通过过表达 PD-1、程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1），招募免疫抑制细胞因子及免疫抑制细胞大量聚集，致使肿瘤微环境发生免疫抑制，逃避免疫系统清除。PD-1/PD-L1 抑制剂能够改善肿瘤免疫抑制微环境，增强机体免疫系统对肿瘤细胞的清除能力，为患者带来生存获益[12]。此外，随着拓扑替康及鲁比卡丁等新化疗药物的问世，亦为 SCLC 患者的治疗带来新的希望。

血管生成是恶性肿瘤特征之一，不仅提供营养以促进肿瘤生长，还能分泌生长因子促进肿瘤细胞增殖。在血管生成过程中，VEGF/VEGFR 起关键作用，亦是现今血管靶向药物的主要作用靶点。安罗替尼是新型口服小分子多靶点 TKI，以 VEGFR 为主要作用靶点，其抑制效应强于其他 TKI，抑制效应分别是舒尼替尼和索拉非尼的 20 及 500 倍，因此抑制血管生成及肿瘤生长的效果更强[13]。此外，研究显示，在肿瘤血管生成中，FGF/FGFR 通过参与细胞增殖、分化、迁移和凋亡过程发挥重要的抗肿瘤效应。FGF 由 22 个配体组成，其中 18 个配体通过 4 个高度保守的跨膜酪氨酸激酶受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）发挥作用，而安罗替尼对 FGFR 的灭活效应显著强于索拉非尼，另外安罗替尼可有效抑制并阻断酪氨酸激酶受体蛋白家族 c-Kit 相关通路，抑制肿瘤进展或复发[14]。自应用于临床以来，安罗替尼在肺癌、肾癌及食管癌等多种恶性肿瘤的治疗中发挥显著效果。康燕等[15]对 NSCLC 患者开展研究发现，在顺铂治疗基础上联合应用安罗替尼 2 个疗程后，患者血清 CEA 及 CA125 等肿瘤标志物水平显著降低，肿瘤体积缩小，近期治疗总有效率提高。

Sun 等[16]对 21 例晚期难治性实体瘤患者开展安罗替尼抗肿瘤效应研究，3 例患者 PR，14 例 SD（12 例患者肿瘤体积缩小），主要不良反应为高血压及甲状腺功能减退等。杨晓利等[17]对晚期食管腺鳞癌患者开展安罗替尼联合紫杉醇、顺铂一线治疗，结果显示，联合应用安罗替尼后，患者 ORR（53.84% *vs* 83.33%）及 DCR（96.15% *vs* 100%）均显著提高，PFS（9.1 个月 *vs* 10.6 个月）及 OS（11.8 个月 *vs* 13.4 个月）显著延长。

本研究参考安罗替尼应用于其他肿瘤二线治疗及其他安罗替尼用于 SCLC 一线化疗后维持治疗的临床研究[18-19]，将安罗替尼与热化疗联合用于 ES-SCLC 的二线治疗。热化疗是在化疗基础上联合热疗增敏，可明显增强化疗效果，降低耐药发生率，减少药物的不良反应。本研究结果显示，观察组 ORR 及 DCR 均显著高于对照组。CEA、CA125、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 是常见的肺癌肿瘤标志物，对患者的预后、转归具有重要预测价值。本研究显示，经化疗后两组血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、ProGRP 及 NSE 水平明显下降，且观察组各指标水平低于对照组。VEGF 及 Ang-2 是常用血管生成评价指标，VEGF 在血管内皮细胞迁移、增殖及诱导血管形成中发挥重要作用，是诱导恶性肿瘤血管生成的最强细胞因子。Ang-2 在血管重建及血管内膜去稳定化过程中过表达，调节血管通透性、稳定性及肿瘤血管化。本研究显示，化疗后两组血清 VEGF 及 Ang-2 水平均降低，且观察组效应更强。在不良反应方面，两组均发生肝肾功能损伤、骨髓抑制等化疗常见不良反应，组间比较差异无统计学意义，其中观察组出现 3 级高血压等安罗替尼常见不良反应，经对症处理后好转。此外，本次研究对两组 PFS 及 OS 进行比较，结果显示，观察组 PFS 及 OS 均高于对照组，上述结果表明，在伊立替康热化疗基础上联合应用安罗替尼，能够进一步提高疗效，降低血清肿瘤标志物水平，抑制血管生成，延长患者 PFS 及 OS，且不增加严重不良反应的发生风险。

本研究仍存在局限性，本研究为单中心研究，样本量有限，随访时间短，安罗替尼用于二线治疗的远期效果难以评估，因此期待更多大样本量、随访时间延长的研究证实以上结论，为更多 ES-SCLC 患者带来福音。

4 结论

安罗替尼联合热化疗应用于 ES-SCLC 患者的二线治疗近期疗效理想，为患者带来临床获益，治疗风险未增加，可延长 PFS 及 OS。

参考文献：

[1] Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, *et al*. *EGFR*-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(4): 278-285.

[2] 苏月婷, 夏建国, 胡剑峰, 等. 小细胞肺癌的CT分型与影像特征分析[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(2): 351-354.

[3] Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, *et al*. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 883-895.

[4] 王芳, 李真, 滕影, 等. 安罗替尼治疗晚期肺癌疗效及短期预后影响因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(3): 475-479.

[5] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[6] 刘东雷, 吴恺, 吉浩哲, 等. 血清肿瘤标志物水平及美国东部肿瘤协作组评分在评估非小细胞肺癌根治手术后的预后价值[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(10): 1896.

[7] 冯奉仪. 实体瘤新的疗效评价标准(解读1.1版RECIST标准)[C]//. 第三届中国肿瘤内科大会论文集, 2009: 123-125.

[8] Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, *et al*. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials: measuring symptomatic adverse events with the national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016, 35: 67-73.

[9] 张爽, 程颖. 小细胞肺癌治疗新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(10): 501-505.

[10] 王晶, 李凯. 小细胞肺癌治疗中的抗血管生成药物研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(8): 624-628.

[11] 李慧, 刘岩, 柳影, 等. CTLA-4、PD-1和PD-L1在小细胞肺癌外周血中的分布及临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(11): 755-760.
[12] 邱鲁鹏, 赵晓, 孙胜杰, 等. PD-1/PD-L1抑制剂治疗复发小细胞肺癌的真实世界研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(1): 34-41.
[13] 闻艺璇, 梁利军, 陈婷, 等. 安罗替尼临床应用研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(14): 979-985.
[14] 沈娟, 陈雪琴, 马胜林. 安罗替尼抗肿瘤作用研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(23): 2556-2560.
[15] 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-β1、MMP-2的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(1): 105-112.
[16] Sun Y, Niu W, Du F, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 105.
[17] 杨晓利, 王彩玲, 夏金, 等. 安罗替尼联合紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管鳞癌的疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(7): 719-722.
[18] 王乐乐, 白玉勤, 季洪波, 等. 安罗替尼联合依托泊苷二线治疗铂类耐药型晚期卵巢癌的临床研究[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(6): 361-366.
[19] 梁雪峰, 安玉姬, 张卫华, 等. 广泛期小细胞肺癌一线化疗后安罗替尼维持治疗的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12): 1121-1124.

(编辑：王　佳)

(上接第1123页)

[16] 黄卫彬, 刘羽, 洪琳. 盐酸埃克替尼片联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床效果分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(1): 119-120.
[17] 鄢丽敏, 张志勇, 闫继东, 等. 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与血清肿瘤标志物的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(7): 1056-1058.
[18] 宋春青, 卢桂龙, 郝玮, 等. EGFR-TKI靶向治疗肺癌的临床效果及对患者肿瘤标志物水平、肺功能指标的影响[J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1184-1186.

(编辑：王　佳)