

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research安罗替尼联合标准化疗方案治疗复发转移性
宫颈癌患者的临床研究Clinical trial of anlotinib combined with standard chemotherapy regimen
in the treatment of patients with recurrent and metastatic cervical cancer孔守芳^a, 蔡怡园^a, 徐向前^b,
袁 汇^a(青岛大学 附属青岛市海慈医院/青岛市中医医院
a. 妇科; b. 泌尿外科, 山东 青岛 266033)KONG Shou-fang^a, CAI Yi-yuan^a,
XU Xiang-qian^b, YUAN Hui^a(a. Department of Gynaecology; b.
Department of Urology Surgery, Qingdao
Hiser Hospital Affiliated of Qingdao
University/Qingdao Traditional Chinese
Medicine Hospital, Qingdao 266033,
Shandong Province, China)基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金
资助项目(2016WS0303); 青岛市医药
科研指导计划基金资助项目(2018 -
WJZD041)作者简介: 孔守芳(1980 -), 女, 副主任医师,
主要从事妇科肿瘤方面的临床工作
和研究

通信作者: 袁汇, 副主任医师

MP: 13605326658

E-mail: kongshoufang2023@163.com

摘要:目的 观察安罗替尼胶囊联合标准化疗(顺铂冻干粉针剂+紫杉醇注射液)方案治疗复发转移性宫颈癌患者的临床疗效及安全性。方法 将复发转移性宫颈癌患者按照治疗方法分为试验组和对照组。对照组静脉滴注紫杉醇注射液($175\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 3 h内滴注完毕)和顺铂冻干粉针剂(滴注时间 $\geq 1\text{ h}$); 试验组在对照组的基础上口服盐酸安罗替尼胶囊(12 mg qd), 均连续治疗4个疗程。比较2组的临床疗效、肿瘤标志物水平、肿瘤血管生成相关指标、生存质量和近期预后, 并进行安全性评价。结果 本研究共纳入125例, 其中对照组64例, 试验组61例。治疗后, 对照组和试验组疾病控制率分别为67.19% (43例/64例)和83.61% (51例/61例), 客观缓解率分别为23.44% (15例/64例)和40.98% (25例/61例), 中位无进展生存期分别为6.40和11.31个月, 中位总生存期分别为10.22和16.13个月; 2组上述指标比较在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后, 对照组和试验组的鳞状细胞癌抗原分别为(2.80 ± 0.53)和(2.56 ± 0.47) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 癌胚抗原分别为(3.09 ± 0.62)和(2.85 ± 0.45) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 糖类抗原19-9分别为(21.08 ± 3.04)和(19.59 ± 2.72) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 细胞角蛋白19片段抗原21-1分别为(26.09 ± 3.44)和(24.63 ± 3.01) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血管内皮生长因子受体分别为(461.93 ± 97.86)和(415.74 ± 101.87) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 血小板衍生生长因子受体分别为(69.68 ± 12.15)和(64.87 ± 11.39) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 生理状况评分分别为(18.66 ± 4.04)和(21.49 ± 4.15)分, 社会/家庭状况评分分别为(17.16 ± 4.03)和(19.57 ± 4.15)分, 功能状况评分分别为(14.64 ± 2.99)和(16.36 ± 3.81)分, 情感状况评分分别为(16.89 ± 3.32)和(18.46 ± 5.19)分, 2组上述指标比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2组的药物不良反应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 安罗替尼胶囊联合标准化疗方案治疗复发转移性宫颈癌患者疗效显著, 可以降低患者体内肿瘤标志物水平, 抑制肿瘤血管生成, 提升其生活质量和近期预后, 且安全性较高。

关键词: 安罗替尼胶囊; 顺铂冻干粉针剂; 紫杉醇注射液; 复发转移性宫颈癌; 疗效

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.004

中图分类号: R737.33 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)23-3321-07

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of anlotinib hydrochloride capsules combined with standard chemotherapy (cisplatin for injection + paclitaxel injection) in the treatment of patients with recurrent and metastatic cervical cancer. **Methods** The patients with recurrent and metastatic cervical cancer were divided into treatment group and control group according to the treatment methods. In control group, paclitaxel injection ($175\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, infused within 3 hours) and

cisplatin for injection (infusion time ≥ 1 h) were intravenously infused. In treatment group, based on the treatment in control group, anlotinib hydrochloride capsules (12 mg *qd*) were orally administered. Both groups were continuously treated for 4 courses. The clinical efficacy, tumor marker levels, tumor angiogenesis – related indicators, quality of life, short – term prognosis of the two groups were compared, and the safety was evaluated. **Results** The patients ($n = 125$) were divided into control group ($n = 64$) and treatment group ($n = 61$). After treatment, the disease control rate (DCR) was 67.19% (43 cases/64 cases) in control group and 83.61% (51 cases /61 cases) in treatment group; the objective response rate (ORR) were 23.44% (15 cases /64 cases) and 40.98% (25 cases /61 cases), respectively; the median progression – free survival (PFS) were 6.40 and 11.31 months, respectively; and the median overall survival (OS) were 10.22 and 16.13 months, respectively. All the aforementioned indicators in treatment group were statistically significantly different from those in control group (all $P < 0.05$). After treatment, the squamous cell carcinoma antigen levels in control group and treatment group were (2.80 ± 0.53) and (2.56 ± 0.47) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the carcinoembryonic antigen levels were (3.09 ± 0.62) and (2.85 ± 0.45) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the carbohydrate antigen 19 – 9 levels were (21.08 ± 3.04) and (19.59 ± 2.72) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the cytokeratin 19 fragment antigen 21 – 1 levels were (26.09 ± 3.44) and (24.63 ± 3.01) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the vascular endothelial growth factor receptor levels were (461.93 ± 97.86) and (415.74 ± 101.87) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the platelet – derived growth factor receptor levels were (69.68 ± 12.15) and (64.87 ± 11.39) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the physiological condition scores were (18.66 ± 4.04) and (21.49 ± 4.15) points, respectively; the social/family situation scores were (17.16 ± 4.03) and (19.57 ± 4.15) points, respectively; the functional status scores were (14.64 ± 2.99) and (16.36 ± 3.81) points, respectively; and the emotional state scores were (16.89 ± 3.32) and (18.46 ± 5.19) points, respectively. All the above – mentioned indicators in treatment group had statistically significant differences from those in control group (all $P < 0.05$). No statistical significant difference in adverse drug reactions was observed between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Anlotinib combined with the standard chemotherapy regimen has a remarkable efficacy in treating patients with recurrent and metastatic cervical cancer. It can reduce the levels of tumor markers in patients, inhibit tumor angiogenesis, improve their quality of life and short – term prognosis, and is highly safe.

Key words: anlotinib hydrochloride capsule; cisplatin for injection; paclitaxel injection; recurrent and metastatic cervical cancer; efficacy

宫颈癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤,由子宫颈部位发生病变所致,早期症状不明显,中、晚期易错失最佳治疗时机,常危及患者生命安全^[1]。根治术为宫颈癌治疗首选,但术后复发转移率高,报道显示,对于复发转移性宫颈癌缺乏有效的二线治疗方法,积极探寻合理有效的新治疗方案具有重要意义^[2]。传统的化疗方案为紫杉醇类、铂类、吉西他滨单药或者联合使用,铂类 + 紫杉醇类化疗方案能在一定程度上延长患者的生存时间,但另一方面患者常出现耐药现象,因此中位生存期仍较短^[3]。安罗替尼是一种新型酪氨酸激酶抑制剂,能够靶向作用肿瘤,抑制肿瘤增殖、血管系统和肿瘤微环境等,研究发现其与化疗联用可以增强疗效^[4]。本研究旨在探讨安罗替尼联合标准化疗(顺铂 + 紫杉醇)方案在治疗复发转移性宫颈癌患者的临床疗效和安全性。

材料、对象与方法

1 研究对象

2022年2月至2024年2月以我院接受治疗的复发转移性宫颈癌患者纳入为研究对象。本研究经青岛市中医医院伦理委员会批准(伦理批号:2025HC03LS001),已豁免患者知情同意。

诊断与入选标准 ①符合《2020年NCCN(美国国立综合癌症网络)宫颈癌临床实践指南》^[5]中关于宫颈癌的确诊标准,初治后出现阴道出血、排液、疼痛、盆腔不适等临床表现,血清肿瘤标志物水平升高,经影像学发现宫颈癌存在复发、转移,阴道镜取出组织进行组织病理学检测诊断为宫颈癌复发;②至少有1个可测量病灶者;③年龄 ≥ 18 岁;④东部肿瘤协作组体能状态评分1~2级^[6];⑤临床资料完整。

排除标准 ①初次确诊为宫颈癌者;②既往6个月内使用过安罗替尼或抗血管生成单抗药物者;③合并其他种类的恶性肿瘤者;④有心、肝、肾功能严重损害者;⑤合并严重感染性疾病、免疫系统疾病者;⑥凝血功能异常者;⑦合并认知障碍和精神类疾病者。

2 药品、试剂与仪器

紫杉醇注射液,规格:每支10 mL,批号:20231204,批准文号:国药准字H20083578,湖北欧立制药有限公司生产;盐酸安罗替尼胶囊,规格:每粒12 mg,批号:FTZ36921,批准文号:国药准字H20180002,正大天晴药业有限公司生产;注射用顺铂,规格:每瓶10 mg,批号:EA4A077B,批准文号:国药准字H21020213,锦州九泰药业有限公司生产;鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)与癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),均由武汉菲恩与南京欧凯生物科技有限公司生产;糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1),均由上海将来实业股份有限公司生产;血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR),均由上海研生实业与杭州联科生物公司生产。

MAGLUMI X6全自动化学发光免疫分析系统,深圳市新产业生物公司产品;iD5酶标仪,上海美谷分子仪器有限公司产品。

3 分组与治疗方法

将复发转移性宫颈癌患者根据治疗方法分为对照组与试验组。2组患者均接受止吐、止痛、升白细胞等对症处理,并在治疗期间复查血象,安排补血等处理。对照组在常规治疗方案基础上用紫杉醇辅助顺铂方案治疗,静脉滴注紫杉醇注射液 $175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,3 h内滴注完毕,静脉滴注 $70\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 顺铂冻干粉针剂,滴注时间 $\geq 1\text{ h}$,滴注后继续滴注生理盐水1 000 mL,每3周滴注1次,连续治疗4个疗程。试验组基于对照组早餐前口服盐酸安罗替尼胶囊每次12 mg qd,持续服药2周,停药1周,3周为1个疗程,连续治疗4个疗程。服药过程中密切监测药物不良反应,并根据不良反应情况进行调整,首次剂量:10 mg qd,第2次调整剂量:8 mg qd,连续服药2周,停药1周。

4 观察指标与疗效判定

肿瘤标志物水平^[7] 治疗前后,分别采集2组患

者空腹外周静脉血,室温下静置后以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min,取上层清液,用化学发光法检测血清SCCA、CEA、CA19-9和CYFRA21-1浓度。

肿瘤血管生成相关指标^[8] 治疗前后,分别采集2组患者空腹外周静脉血,室温下静置后以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min,取上清液,按照试剂盒说明书要求,用酶联免疫吸附实验法检测PDGFR和VEGFR。

生存质量^[9] 治疗前、后用癌症患者生命质量测定量表(functional assessment of cancer therapy-general, FACT-G)评估2组患者生存质量,涉及4个维度,共27个条目,每条目0~4分,总分0~108分,分值越高则表示生存质量越好。

近期预后^[10] 以电话、门诊、住院等方式进行随访,以首次治疗日期为随访开始时间,随访截止至2024年10月31日,随访时间8~32个月,中位随访时间20个月,前6个月每个月随访1次,此后每3个月随访1次,分析各组无进展生存期(progress free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。PFS为从入组至肿瘤进展的时间;OS为从入组第一次用药至死亡或末次随访时间。

临床疗效评价^[11] 参照实体瘤判定标准RECIST1.1版:完全缓解(complete response, CR)指病灶(除结节性疾病)完全消失且症状缓解 ≥ 4 周;部分缓解(partial response, PR)指病灶缩小 $\geq 30\%$ 且症状改善 ≥ 4 周;疾病稳定(stable disease, SD)指病灶缩小未达30%;进展(progressive disease, PD)指病灶增大 $\geq 20\%$ 或有新病灶。疾病控制率(disease control rate, DCR) = (SD例数 + CR例数 + PR例数)/总例数 $\times 100\%$,客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR例数 + PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价^[12] 观察并记录治疗期间2组患者中性粒细胞减少、咯血、贫血、乏力、感染、恶心、呕吐、手足综合征、关节疼痛、血尿素氮升高等药物不良反应情况。

5 统计学处理

用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,用独立样本 t 检验和配对 t 检验进行组间、组内前后差异比较;计数资料用率(%)表示,比较用Fisher确切概率法或 χ^2 检验。生存曲线用Kaplan-Meier法,组间比较通过Log-rank检验。用Cox比例风险回归模型分析联合治疗对疾病进展风险、死亡风险的影响,计算风险比(hazard ratio, HR)及95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 152 例,治疗前,符合纳入与排除标准共 125 例,其中对照组 64 例,试验组 61 例。2 组患者的年龄、体质量指数、心率、收缩压、舒张压、病理类型等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肿瘤标志物水平的比较

治疗后,2 组患者的 CA19-9、CEA、CYFRA21-1 和 SCCA 水平均显著下降,且试验组水平均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者 VEGFR 和 PDGFR 水平的比较

治疗后,2 组患者的 PDGFR 和 VEGFR 水平均显著降低,且试验组均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患者生存质量的比较

治疗后,2 组患者 FACT-G 量表各维度评分均显著上升,且试验组均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

5 2 组患者的临床疗效评价

试验组患者的 ORR 和 DCR 均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Control ($n = 64$)	Treatment ($n = 61$)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	43.44 $\pm$ 5.76	44.33 $\pm$ 7.43
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	23.04 $\pm$ 1.68	22.83 $\pm$ 1.72
Heart rate (times $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	75.72 $\pm$ 7.61	74.02 $\pm$ 7.76
Systolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	124.22 $\pm$ 7.74	125.67 $\pm$ 8.48
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	71.17 $\pm$ 7.21	71.18 $\pm$ 6.14
Pathological type ($n, \%$)		
Squamous carcinoma	39 (60.94)	35 (57.38)
Adenocarcinoma	25 (39.06)	26 (42.62)
Clinical stage ($n, \%$)		
Stage II	24 (37.50)	27 (44.26)
Stage III	40 (62.50)	34 (55.74)
Metastasis status ($n, \%$)		
Pelvic cavity	47 (73.44)	50 (81.97)
Outside the pelvic cavity	17 (26.56)	11 (18.03)
Eastern cooperative oncology group score ($n, \%$)		
Grade 1	43 (67.19)	45 (73.77)
Grade 2	21 (32.81)	16 (26.23)
Human papillomavirus infection ($n, \%$)		
Positive	49 (76.56)	45 (73.77)
Negative	15 (23.44)	16 (26.23)
HPV genotype (for positive patients only) ($n, \%$)		
HPV16	31 (63.27)	27 (60.00)
HPV18	8 (16.33)	7 (15.56)
Other high-risk types	10 (20.41)	11 (24.44)
Previous treatment ($n, \%$)		
Surgery, radiotherapy and chemotherapy	29 (45.31)	26 (42.62)
Radiotherapy and chemotherapy	35 (54.69)	35 (57.38)

HPV, Human papillomavirus; Control; Paclitaxel and cisplatin; Treatment; Anlotinib, cisplatin and paclitaxel.

表 2 2 组患者肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumor marker levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 64$)		Treatment ($n = 61$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SCCA ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	7.12 $\pm$ 1.18	2.80 $\pm$ 0.53 ^{###}	6.94 $\pm$ 1.10	2.56 $\pm$ 0.47 ^{###*}
CEA ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.32 $\pm$ 1.54	3.09 $\pm$ 0.62 ^{###}	8.31 $\pm$ 1.43	2.85 $\pm$ 0.45 ^{###}
CA19-9 ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	38.43 $\pm$ 6.05	21.08 $\pm$ 3.04 ^{###}	37.76 $\pm$ 5.84	19.59 $\pm$ 2.72 ^{###*}
CYFRA21-1 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	31.52 $\pm$ 4.37	26.09 $\pm$ 3.44 ^{###}	30.98 $\pm$ 4.46	24.63 $\pm$ 3.01 ^{###}

SCCA; Squamous cell carcinoma antigen; CEA; Carcinoembryonic antigen; CA19-9; Carbohydrate antigen 19-9; CYFRA21-1; Cytokeratin 19 fragment antigen 21-1; Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with before treatment, ^{###} $P < 0.001$.

表 3 2 组患者血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)水平的比较($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR) and platelet-derived growth factor receptor(PDGFR) levels between two groups($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 64$)		Treatment ($n = 61$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VEGFR	637.54 $\pm$ 121.61	461.93 $\pm$ 97.86 ^{###}	627.46 $\pm$ 124.18	415.74 $\pm$ 101.87 ^{###*}
PDGFR	81.31 $\pm$ 14.74	69.68 $\pm$ 12.15 ^{###}	80.68 $\pm$ 14.72	64.87 $\pm$ 11.39 ^{###*}

Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

表 4 2 组患者癌症患者生命质量测定量表 (FACT - G) 自评量表评分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores on the functional assessment of cancer therapy - general (FACT - G) self - assessment scale between two groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 64)		Treatment (n = 61)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Physiological condition	14.95 ± 3.28	18.66 ± 4.04 ^{###}	15.05 ± 3.53	21.49 ± 4.15 ^{###*}
Social/family situation	14.98 ± 3.23	17.16 ± 4.03 ^{###}	15.11 ± 3.74	19.57 ± 4.15 ^{###*}
Functional status	12.33 ± 2.74	14.64 ± 2.99 ^{###}	12.11 ± 2.78	16.36 ± 3.81 ^{###*}
Emotional state	14.88 ± 2.97	16.89 ± 3.32 ^{##}	14.33 ± 4.79	18.46 ± 5.19 ^{###**}

Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$.

6 安全性评价

对照组发生药物不良反应 25 例,总发生率 39.06% (25 例/64 例),分别为中性粒细胞减少症 5 例、贫血 3 例、恶心 4 例、呕吐 2 例、感染 1 例、关节痛 2 例、疲劳 3 例、骨髓抑制 3 例、血尿素氮升高 2 例。试验组发生药物不良反应 27 例,总发生率 44.26% (27 例/61 例),分别为中性粒细胞减少症 4 例、咯血 1 例、咳嗽 1 例、恶心 3 例、呕吐 1 例、感染 2 例、疲劳 4 例、口腔黏膜炎 3 例、手足综合征 2 例、骨髓抑制 3 例、血尿素氮升高 3 例。2 组患者总药物不良反应发生率在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

7 2 组患者近期预后的比较

随访时间 8 ~ 32 个月,中位随访时间 20 个月。对照组中位 PFS 为 6.40 个月,试验组中位 PFS 为 11.31 个月,在统计学上差异有统计学意义 ($\text{Log} - \text{rank } \chi^2 = 22.42, P < 0.001$);Cox 比例风险模型分析提示,试验组相对于对照组的 HR 为 0.399 (95% CI: 0.26 ~ 0.60)。对照组中位 OS 为 10.22 个月,试验组

中位 OS 为 16.13 个月,在统计学上差异有统计学意义 ($\text{Log} - \text{rank } \chi^2 = 19.46, P < 0.001$);进一步 Cox 比例风险模型分析显示:试验组相对于对照组的 HR 为 0.398 (95% CI: 0.26 ~ 0.62),见图 1。

表 5 2 组患者临床疗效的比较 (n, %)

Table 5 Comparison of clinical efficacy between two groups (n, %)

Item	Control (n = 64)	Treatment (n = 61)
CR	0 (0.00)	0 (0.00)
PR	15 (23.44)	25 (40.98)
SD	28 (43.75)	26 (42.62)
PD	21 (32.81)	10 (16.39)
DCR	43 (67.19)	51 (83.61) *
ORR	15 (23.44)	25 (40.98) *

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; DCR: Disease control rate; ORR: Objective response rate; Compared with control group, * $P < 0.05$.

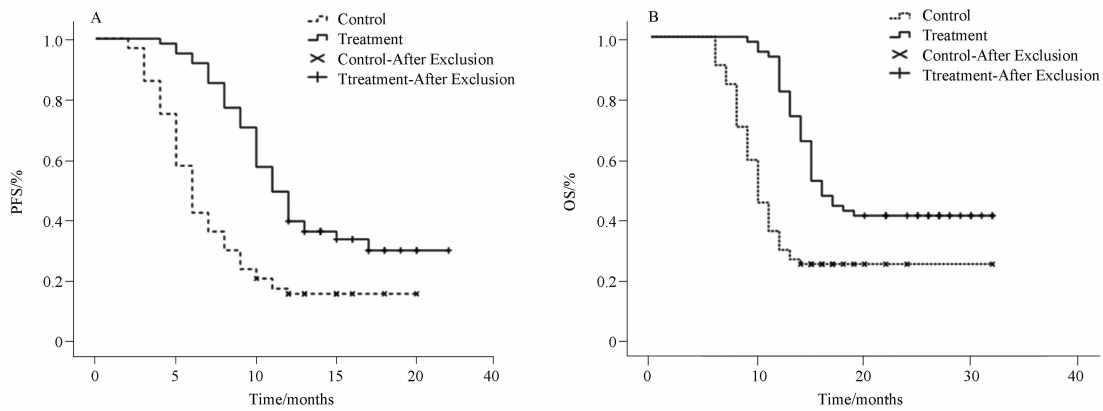


图 1 2 组患者无进展生存 (PFS) 及总体生存期 (OS) Kaplan - Meier 生存曲线比较

Figure 1 Comparison of progress free survival (PFS) and overall survival (OS) Kaplan - Meier survival curves between two groups

A: Depicts the Kaplan - Meier survival curves of PFS in the two groups; B: Depicts the Kaplan - Meier survival curves of OS in the two groups.

讨 论

紫杉醇联合顺铂是治疗转移、复发或顽固性宫颈癌的一线化疗方案,2种药物联合可阻止宫颈癌肿瘤细胞转移和扩散,减少肿瘤负荷,延缓病情进展,但仍有30%~50%的患者未达理想效果^[13-14]。安罗替尼作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂,在卵巢癌、子宫内膜癌和子宫内膜肉瘤患者中耐受性良好^[15]。本研究将安罗替尼与标准化疗联合用于复发转移性宫颈癌患者,相较于单一使用标准化疗方案,试验组患者的DCR和ORR均显著升高,PFS及OS改善更为明显,提示安罗替尼联合标准化疗的临床疗效较好,可显著改善患者近期预后,与梁华等^[16]研究结果相似。

肿瘤标志物是诊断肿瘤发生、转移、化疗耐药以及预后评估的重要指标^[17]。CEA是一种复杂的可溶性糖蛋白,其敏感性高,但特异性较低;CYFRA 21-1在上皮来源的恶性肿瘤中高表达^[18];血清SCCA在宫颈癌的诊断、分类和分期中起着重要的作用;CA19-9是一种细胞膜相关的糖蛋白,在晚期宫颈癌患者中呈现升高趋势^[19]。本研究发现,安罗替尼联合标准化疗方案可以进一步降低上述肿瘤标志物水平。分析其原因为紫杉醇直接和游离微管蛋白结合,促进游离微管蛋白向稳定微管转变,抑制肿瘤细胞动态再生微管系统,最终使肿瘤细胞凋亡;顺铂与肿瘤细胞的脱氧核糖核酸的稳定结合可破坏肿瘤组织脱氧核糖核酸的正常功能,遏制肿瘤细胞的分裂与增殖^[20]。安罗替尼在此基础上进入肿瘤细胞后能直接作用于表皮生长因子受体的胞内催化区,抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与迁移,诱导肿瘤细胞启动凋亡程序,削弱肿瘤细胞的活性,肿瘤标志物水平进而随之降低^[21]。但本研究中,2组治疗后CYFRA 21-1下降幅度较小,可能与复发转移的宫颈癌患者肿瘤细胞凋亡速率相对平缓有关^[22],进而使得肿瘤细胞脱落、溶解速率相关的CYFRA 21-1的降幅不如SCCA等高特异性标志物。虽然下降趋势较小,但从组间差异来看,试验组的CYFRA 21-1仍低于对照组,这提示该指标仍可作为评估疗效获益的辅助依据。

研究发现,子宫颈癌抗血管生成药物的作用通路主要集中在血管内皮生长因子-VEGFR,其中VEGFR激活的胞内段活化,是启动血管新生的关

键事件,抑制VEGFR-2能同时抑制酪氨酸激酶如血小板源性生长因子/受体的作用,从而抗肿瘤,达到治疗作用^[23-24]。既往研究发现,血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子受体4和PDGFR与肿瘤患者的不良预后存在关联^[25]。在本研究中,紫杉醇、顺铂联合安罗替尼化疗后患者的VEGFR和PDGFR水平均显著降低,提示3种药物联合化疗方案能够抑制肿瘤血管生成。其原因主要是口服酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼能够直接靶向VEGFR和PDGFR,通过抑制酪氨酸激酶受体(VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3)磷酸化有效抑制肿瘤血管生成、转移和生长^[26]。但本研究中,2组治疗后PDGFR下降幅度不如VEGFR,其原因是PDGFR水平不仅受肿瘤细胞表达影响,还与患者外周血小板活性、炎症状态等有关^[27]。但治疗后,PDGFR组间差异明显,表明其仍是复发转移性宫颈癌患者评估血管新生的潜在生物标志物。

本研究发现,试验组患者化疗后FACT-G自评量表各维度评分,提示联合方案可提升患者生活质量,此与联合方案对复发转移性宫颈癌患者疗效确切密切相关。在本研究中,试验组药物不良反应总发生率略高于对照组,但在统计学上差异无统计学意义。2组药物不良反应均以轻中度事件如恶心乏力、口腔黏膜溃疡等为主,未出现严重药物不良反应。试验组的咯血、咳嗽等均为个例,并未中断治疗,考虑为联合方案的预期性叠加效果,不会对整体安全性造成影响。

本研究提示:安罗替尼联合标准化疗方案治疗复发转移性宫颈癌疗效显著,可以降低患者体内肿瘤标志物水平,抑制肿瘤血管的生成,提高其生活质量与近期预后,且安全性良好。

参考文献:

- [1] 赵向荣,牛广旭,张小辉,等. 益气养阴方对宫颈癌大鼠免疫功能及癌组织的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(12): 1739—1742, 1746.
- [2] 周英,王立群. 基于肿瘤因子、炎症状态探究紫杉醇白蛋白辅助铂类化疗治疗复发转移性宫颈癌的疗效及安全性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2): 164—170.
- [3] 齐曼,李萌,杨方凝,等. 白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼在晚期宫颈癌治疗中的临床效果研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2143—2147.
- [4] 申宇翔,张超,韩秀鑫,等. 安罗替尼联合阿霉素和异环磷酰胺治疗软组织肉瘤肺转移的疗效及安全性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(3): 117—124.
- [5] ABU - RUSTUM N R, YASHAR C M, BEAN S, et al. NCCN guidelines insights: Cervical cancer, version 1. 2020 [J]. J Natl

- Compr Canc Netw*, 2020, 18(6): 660—666.
- [6] OKEN M M, CREECH R H, TORMEY D C, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Am J Clin Oncol*. 1982, 5(6): 649—655.
- [7] 张群, 刘振昌, 赵亮, 等. 安罗替尼胶囊联合培美曲塞注射液和顺铂注射液治疗非鳞状非小细胞肺癌患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 932—935.
- [8] 高敏, 孟晓静, 李翔, 等. 神经胶质瘤病人症状群评估工具研究进展 [J]. 护理研究, 2023, 37(4): 645—649.
- [9] 张贤雨, 马欢, 席强, 等. 西黄胶囊辅助体外延伸野放疗对老年宫颈癌生存周期及血清 *miR* - 155、*miR* - 24 水平的作用 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 233—236.
- [10] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 同步放化疗期间应用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子中国专家共识 (2023 版) [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(6): 333—340.
- [11] 白碧莹, 张文清, 姜继勇, 等. 纳米炭在早期宫颈癌前哨淋巴结活检中的应用价值及检出率的影响因素 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(9): 1530—1534.
- [12] 贾冬丽, 王慧芬, 张清伟. 安罗替尼联合紫杉醇 + 奈达铂治疗复发宫颈癌的疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. 癌症进展, 2025, 23(2): 199—201.
- [13] KRISHNA A, SATHYA M, MUKESH S, *et al.* Efficacy and safety of EGFR inhibitor gefitinib in recurrent or metastatic cervical cancer: A preliminary report [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(7): 203.
- [14] XIAO Y, CHENG H, WANG L, *et al.* Clinical response and safety of apatinib monotherapy in recurrent, metastatic cervical cancer after failure of chemotherapy: A retrospective study [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(1): e2.
- [15] 邱天竹, 周羽璇, 陈晓锋, 等. 安罗替尼三线及以上治疗晚期妇科肿瘤的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(11): 1018—1021.
- [16] 梁华, 葛明珠, 李新, 等. 老年局部晚期食管癌卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇序贯放疗的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(20): 1495—1499.
- [17] 彭佳欣, 张自辉, 洪莉. m6A 修饰在卵巢癌中的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39(12): 1577—1583.
- [18] MOLYNEAUX P L, FAHY W A, BYRNE A J, *et al.* CYFRA 21 - 1 predicts progression in idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective longitudinal analysis of the PROFILE cohort [J]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022, 205(12): 1440—1448.
- [19] LI M, JIANG F, XUE L, *et al.* Recent progress in biosensors for detection of tumor biomarkers [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7327.
- [20] 刘志霞, 祝婧, 王晓娟. 紫杉醇联合顺铂治疗宫颈癌的临床效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(2): 248—252.
- [21] 杨光霞, 程云涛, 刘琳琳, 等. 安罗替尼联合厄洛替尼治疗表皮生长因子受体突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(20): 2905—2909.
- [22] 陈娟, 朱凤婷, 冯冬婵, 等. 抗癌祛毒方对中晚期宫颈癌患者肿瘤标志物, 免疫功能影响及机制探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 89—92.
- [23] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会, 李晶, 林仲秋. 子宫颈癌抗血管生成药物临床应用指南 (2023 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(12): 1201—1209.
- [24] 吴彬. 不同放疗方式对老年宫颈癌患者睡眠质量的影响 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(10): 1367—1368.
- [25] 朱兴书, 陈鹏飞, 张萌帆, 等. 125I 腔内照射联合仑伐替尼治疗进展期肝外胆管癌的效果和安全性分析. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2406—2412.
- [26] 傅钰, 全纯涛, 王岳, 等. 靶向 A 型红细胞生成素肝配蛋白受体 - 2 治疗肿瘤的研究进展 [J]. 生命科学, 2023, 35(12): 1660—1668.
- [27] 张永强, 丁从珠, 孙玥. 青藤碱抑制 PDGF/PDGFR 信号通路在 NETs 诱导 RA - FLS 迁移作用中的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(7): 1947—1955.

(收稿日期 2025 - 05 - 08)