

[文章编号] 1007-7669(2024)10-0779-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.10.09

安罗替尼联合吉西他滨和多西他赛二线及以上治疗骨肉瘤肺转移的临床疗效

杨玉欢¹, 孙星星², 李洪涛², 周梅香², 田聪², 朱洪玲², 陈庆宇², 宋欢欢¹, 沈赞², 闵大六², 韩坤², 李柏林¹

(1. 上海海洋大学食品学院, 上海 201306; 2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院 肿瘤内科, 上海 200233)

[关键词] 骨肉瘤; 肿瘤转移; 安罗替尼; 抗肿瘤联合化疗方案

[摘要] 目的 评估安罗替尼联合吉西他滨+多西他赛二线及以上治疗骨肉瘤肺转移患者的疗效与安全性。方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2022 年 12 月上海市第六人民医院肿瘤内科接受安罗替尼联合吉西他滨+多西他赛二线及以上治疗的 23 例骨肉瘤肺转移患者的病例资料。主要研究终点为无进展生存期 (PFS), 次要研究终点包括客观缓解率、疾病控制率 (DCR) 以及不良反应发生情况。结果 23 例骨肉瘤肺转移患者中疾病稳定 17 例 (74%), 疾病进展 6 例 (26%), DCR 为 74%, 中位 PFS 为 10.8 个月 (95% CI: 1.4~20.2 个月)。23 例患者均发生不良反应, 3~4 级不良反应包括血小板减少 (17%)、甲状腺功能减退 (9%)、高血压 (4%)、手足综合征 (4%)、乏力 (4%)、腹泻 (4%)、白细胞减少 (4%) 以及气胸 (4%)。结论 安罗替尼联合吉西他滨+多西他赛二线及以上治疗骨肉瘤肺转移具有一定的疗效, 耐受性较好。

[中图分类号] R738.1

[文献标志码] A

Clinical effects of anlotinib combined with gemcitabine and docetaxel as second-line or later therapy in patients with lung metastasis of osteosarcoma

YANG Yu-huan¹, SUN Xing-xing², LI Hong-tao², ZHOU Mei-xiang², TIAN Cong², ZHU Hong-ling², CHEN Qing-yu², SONG Huan-huan¹, SHEN Zan², MIN Da-liu², HAN Kun², LI Bai-lin¹

(1. College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, SHANGHAI 201306, China; 2. Department of Oncology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, SHANGHAI 200233, China)

[KEY WORDS] osteosarcoma; neoplasm metastasis; anlotinib; antineoplastic combined chemotherapy protocols

[ABSTRACT] AIM To evaluate the efficacy and safety of anlotinib combined with gemcitabine + docetaxel as second-line or later therapy in patients with lung metastasis of osteosarcoma. METHODS Case data of 23 patients with lung metastasis of osteosarcoma received anlotinib combined with gemcitabine + docetaxel as second-line or later therapy

[收稿日期] 2023-06-30 [接受日期] 2024-06-28

[基金项目] 国家自然科学基金 (81703751); 上海市科委自然科学基金项目 (21ZR1449000); 上海市第六人民医院东院临床研究重点专项 (DYZD201802)

[作者简介] 杨玉欢, 女, 硕士在读, 主要从事骨肉瘤耐药临床及分子机制的研究, E-mail: yangyuhuan2021@163.com

[责任作者] 韩坤, E-mail: doctor_hankun@163.com。李柏林, E-mail: blli@shou.edu.cn

in the department of oncology of Shanghai Sixth People's Hospital from January 2016 to December 2022 were analysed retrospectively. The primary endpoint was progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included objective response rate, disease control rate (DCR) and safety. RESULTS In the 23 patients with lung metastasis of osteosarcoma, 17 patients (74%) achieved stable disease and 6 patients (26%) achieved progress disease, with DCR 74%. Median PFS was 10.8 months (95% CI: 1.4 to 20.2 months). All 23 patients experienced adverse reactions. Grade 3 or 4 adverse reactions included thrombocytopenia (17%), hypothyroidism (9%), hypertension (4%), hand-foot reaction (4%), fatigue (4%), diarrhea (4%), leukopenia (4%), and pneumothorax (4%). CONCLUSION Anlotinib combined with gemcitabine + docetaxel as second-line or later therapy can be used as an effective treatment with manageable toxicities for patients with lung metastasis of osteosarcoma.

骨肉瘤 (osteosarcoma) 是一种起源于间叶组织的原发性恶性骨肿瘤, 常见于 20 岁以下的青少年及儿童, 好发于长骨的干骺端, 如股骨远端及胫骨近端等^[1]。新辅助化疗 - 手术 - 辅助化疗综合治疗模式极大地提高了骨肉瘤患者的 5 年生存率和保肢率^[2]。然而, 有 30%~40% 的骨肉瘤患者在接受标准治疗后出现复发或转移, 最常见的转移部位是肺^[3]。在既往三十年临床实践中, 伴有肺转移、综合治疗后复发或伴有多重耐药的骨肉瘤患者的生存期一直未得到显著提升, 5 年生存率仅为 20%^[4]。一线化疗药物主要有甲氨蝶呤、多柔比星、顺铂以及异环磷酰胺。目前骨肉瘤一线化疗失败后的二线治疗选择还没有标准化的治疗方案。中国临床肿瘤学会《经典型骨肉瘤诊疗指南》推荐的二线药物治疗备选方案包括吉西他滨联合多西他赛、依托泊苷联合异环磷酰胺、索拉非尼等。

安罗替尼 (anlotinib) 是一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 通过作用于血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)、血小板源生长因子受体 (PDGFR)、c-kit 等多个靶点, 抑制肿瘤新生血管形成, 进而发挥抑制肿瘤生长的作用。临床前研究结果显示安罗替尼作用于 VEGFR2 以及间质上皮细胞转化因子 (MET), 从而抑制了骨肉瘤的生长与转移^[5]。TANG 等^[6]报道的一项 II 期临床试验对 29 例复发或转移性骨肉瘤患者给予安罗替尼治疗, 发现 2 例患者达部分缓解 (PR), 疾病控制率 (DCR) 为 75.86%, 中位无进展生存期 (PFS) 为 4.8 个月, 取得一定的临床疗效。因此, 本研究旨在评价安罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛二线及以上治疗骨肉瘤肺转移患者的疗效及安全性。

资料与方法

研究对象 研究设计为回顾性分析, 纳入自 2016 年

1 月至 2022 年 12 月在上海市第六人民医院肿瘤内科接受安罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛治疗的骨肉瘤肺转移患者。入选标准: (1) 病理学证实为骨肉瘤; (2) 经骨肉瘤的标准方案治疗后出现疾病进展 (PD), 包括多柔比星、顺铂、大剂量甲氨蝶呤、异环磷酰胺以及依托泊苷; (3) 有基于实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1 版) 可测量病灶; (4) 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 ≤ 2 ; (5) 所有治疗方案均获得患者知情同意。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能障碍; (2) 严重的器质性疾病, 包括活动性感染或心血管疾病; (3) 同时合并有其他恶性肿瘤。

一般资料 上海市第六人民医院肿瘤内科在 2016 年 1 月至 2022 年 12 月之间共收治 365 例骨肉瘤肺转移患者。经骨肉瘤的标准方案治疗后有 92 例出现 PD, 标准治疗失败后有 27 例患者接受安罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛二线及以上治疗, 其中 4 例合并了严重的合并症。最终共纳入 23 例患者, 男性 13 例, 女性 10 例; 年龄 8~57 岁, 中位年龄 16 岁。原发部位为上肢 4 例, 下肢 18 例, 中轴骨 1 例; 曾行术前新辅助化疗 20 例, 未行术前新辅助化疗 3 例; 首诊伴转移 5 例, 首诊局部病灶 18 例; 病灶仅远处转移 20 例, 病灶局部复发伴远处转移 3 例; 转移病灶已行手术切除 7 例, 转移病灶未行手术切除 16 例。

治疗方案 23 例患者均接受安罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛二线及以上治疗, 直至 PD 或不良反应无法耐受。具体用药方案: 安罗替尼 (正大天晴药业集团, 规格为每粒 12 mg、10 mg 和 8 mg, 批准文号: 国药准字 H20180004、H20180003 和 H20180002) 初始剂量为 12 mg, 每日 1 次, 连续服药 14 d, 停药 7 d, 每 21 日为一个治疗周期。患者在安罗替尼起始剂量 12 mg 治疗下若出现不可耐受或不可控的药物不良反应时, 剂量减少至 10 mg; 患者若再次发生不可耐受或不可控的药物不良反应时, 安罗替尼的剂量减少至 8 mg。第 1、8 日静脉滴注吉西他滨 (江苏

豪森药业股份有限公司, 规格: 1.0 g、0.2 g) 675 mg · m⁻², 第 1 日静脉滴注多西他赛 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格 0.5 mL : 20 mg) 100 mg · m⁻², 每 21 d 为一个治疗周期。

23 例患者中, 14 例患者为吉西他滨 + 多西他赛方案化疗及安罗替尼靶向治疗同时进行; 2 例患者在安罗替尼治疗的第 2 个周期开始接受吉西他滨 + 多西他赛方案化疗, 1 例在第 8 个周期; 2 例患者在吉西他滨 + 多西他赛方案化疗的第 2 个周期开始接受安罗替尼治疗, 2 例在第 3 个周期, 1 例在第 4 个周期, 1 例在第 6 个周期。

观察指标 主要研究终点为 PFS, 次要研究终点包括客观缓解率 (ORR)、DCR 以及不良反应发生情况。PFS 指安罗替尼用药开始至患者 PD 或死亡的时间。根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST1.1 版), 肿瘤反应分为完全缓解 (CR)、PR、疾病稳定 (SD) 或 PD。ORR 为 CR+PR 所占比例, DCR 为 CR+PR+SD 所占比例。不良反应参考常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版, 分为 1~5 级。1 级: 轻度。2 级: 中度。3 级: 严重或者有重要医学意义但不会立即危及生命。4 级: 危及生命。5 级: 与不良反应相关的死亡。

统计学分析 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以频数和率 (%) 表示。应用 Kaplan-Meier 法计算 PFS, 并绘制 PFS 生存曲线及肿瘤退缩瀑布图。

结 果

疗效及生存 23 例患者中, 17 例 (74%) SD, 6 例 (26%) PD, DCR 为 74%。截至 2023 年 5 月 6 日, 中位 PFS 为 10.8 个月 (95% CI: 1.4~20.2 个月), 见图 1。在 10 例 (43%) 患者中观察到肿瘤明显缩小, 见图 2。4 例患者发生了肿瘤多器官转移, 其中 2 例患者 PFS 分别为 2.7、4.2 个月, 后者存在原发灶复发, 另外 2 例患者 PFS 分别为 6.8、14.9 个月, 前者存在原发灶复发。

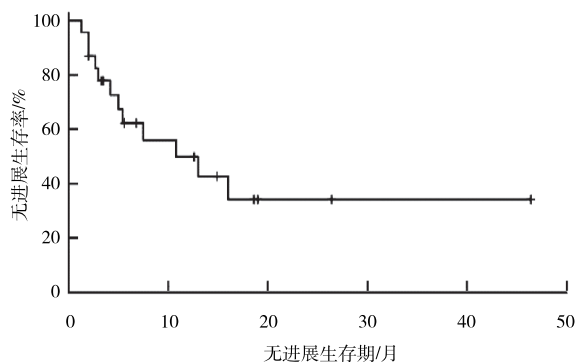


图 1 23 例骨肉瘤肺转移患者无进展生存曲线

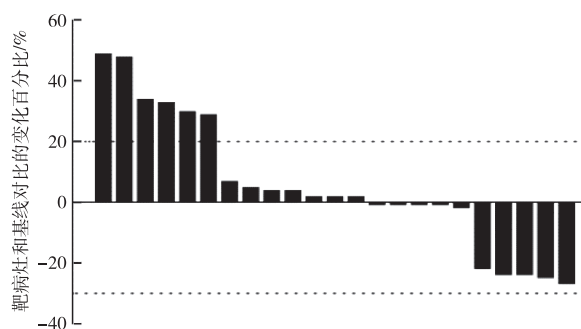


图 2 23 例骨肉瘤肺转移患者靶病灶 (直径总和) 的最大变化瀑布图

不良反应 23 例患者 (100%) 均发生不良反应。常见的不良反应为乏力、白细胞减少、高血压、手足综合征、血小板减少、甲状腺功能减退、腹泻、转氨酶升高、贫血、甘油三酯升高、蛋白尿以及气胸。出现的 3~4 级不良反应包括血小板减少 (17%)、甲状腺功能减退 (9%)、高血压 (4%)、手足综合征 (4%)、乏力 (4%)、腹泻 (4%)、白细胞减少 (4%) 以及气胸 (4%)。4 例 (17%) 患者因无法耐受毒副反应而减量用药, 1 例 (4%) 患者因气胸暂停安罗替尼治疗, 治疗期间未出现 5 级不良反应。见表 1。

表 1 23 例骨肉瘤肺转移患者的不良反应发生情况 例 (%)

不良反应	所有分级	3~4 级
高血压	10 (43)	1 (4)
手足综合征	9 (39)	1 (4)
乏力	15 (65)	1 (4)
腹泻	7 (30)	1 (4)
白细胞减少	15 (65)	1 (4)
贫血	11 (48)	0
血小板减少	8 (38)	4 (17)
转氨酶升高	6 (26)	0
甲状腺功能减退	9 (39)	2 (9)
甘油三酯升高	2 (9)	0
蛋白尿	1 (4)	0
气胸	1 (4)	1 (4)

讨 论

骨肉瘤患者易发生肺转移, 这也是制约骨肉瘤患者预后的主要原因。然而, 对于一线化疗失败出现肺转移的患者, 目前国际上没有公认的二线治疗方案。已有临床试验应用依托泊苷、拓扑异构酶 I 抑制剂托泊替康以及培美曲塞等药物治疗骨肉瘤肺转移患者。一项 II 期临床试验应用托泊替康治疗转移性骨肉瘤, 疗效不甚理想, 仅 1 例达 PR^[7]。一项 I / II 期临床试验观察了依托泊苷 + 多柔比星 + 异环磷酰胺 + 甲氨蝶呤在 13 例转移性骨肉瘤患者中的疗效及安全性^[8],

发现 7 例患者可评估疗效中的 ORR 为 45% ; 56% 患者因不良反应而减量用药, 以骨髓抑制为主, 化疗周期中有 48% 的患者出现了 3~4 级不良反应, 且难以耐受。在一项 II 期临床试验中, 晚期骨肉瘤患者接受依托泊苷联合大剂量异环磷酰胺化疗后, 2 年无进展生存率为 43%, ORR 为 59%, 但其不良反应应予以重视, 4 级骨髓抑制发生率超过 80%^[9]。对于晚期骨肉瘤的治疗方案, 目前缺乏有力的循证医学证据支持。

在肿瘤环境中, 促血管生成因子与其受体结合促进新血管生成, 包括 VEGF、PDGF 以及 FGF, 而新血管生成在恶性肿瘤的发生发展中发挥着关键作用^[10]。在临床前研究中, 与正常组织相比, 肿瘤组织的 VEGF-A 与 FGF2 均显著高表达^[11]。研究人员进一步研究了上述结果的临床意义, 结果显示, 与局限期相比, 转移性骨肉瘤标本的 VEGF-A 与 FGF2 表达水平均更高。目前抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂在骨肉瘤临床应用中日益广泛, 如瑞戈非尼、阿帕替尼以及安罗替尼等, 并取得了较好的治疗效果, 耐受性良好^[12]。一项随机、双盲的 II 期临床试验报道了瑞戈非尼在既往标准治疗失败的转移性骨肉瘤中的疗效及安全性^[13], 发现瑞戈非尼治疗 2 个月无进展生存率较安慰剂组显著提高 (65% vs. 0), 中位 PFS 较安慰剂组明显延长 (4.1 个月 vs. 1 个月), 瑞戈非尼组 PR 率为 7.7%, 该研究达到主要研究终点。一项 II 期临床试验应用阿帕替尼治疗经标准治疗失败后的进展期骨肉瘤患者, 共纳入 37 例患者, 结果发现其 ORR 为 43%, 4 个月 PFS 率为 57%, 中位 PFS 为 4.5 个月^[14]。

临床前研究发现酪氨酸激酶抑制剂等抗血管生成药物能促进肿瘤血管正常化从而增加肿瘤化疗的疗效^[15, 16]。一项纳入 35 例晚期骨肉瘤患者的 I / II 期临床试验中, 患者接受仑伐替尼联合化疗后, 中位 PFS 为 8.7 个月, 4 个月无进展生存率为 51%, 显示出较好的抗肿瘤活性^[17]。本研究共纳入 23 例转移性骨肉瘤患者, 接受安罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛二线及以上治疗, 对其进行疗效评估, 结果显示, 23 例患者中 17 例 (74%) SD, 6 例 (26%) PD, DCR 为 74%。在数据截止日期时, 中位 PFS 为 10.8 个月, 11 例 (48%) 患者 PFS>6 个月, 8 例 (35%) 患者 PFS>12 个月。对于转移性骨肉瘤患者来讲, 安罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛二线及以上治疗方案显示出较好的疗效。

在安罗替尼单药治疗包括骨肉瘤在内的复发或难治性骨原发恶性肿瘤的 II 期临床试验中, 3~4 级不良反应包括高血压 (19.1%)、高甘油三酯血症 (9.5%)、手足综合征 (17.1%)、蛋白尿 (4.8%)、血小板减少

(4.8%) 及气胸 (2.4%) 等^[6]。抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂联合化疗相较于单纯靶向药物或化学药物治疗增加了不良反应。在仑伐替尼联合异环磷酰胺 + 依托泊苷治疗晚期骨肉瘤的 II 期临床试验中, 3~4 级毒副反应包括血小板减少 (71%)、贫血 (54%)、白细胞减少 (14%)、腹泻 (11%)、气胸 (6%)、蛋白尿 (3%) 及高血压 (3%) 等^[17]。本研究中 3~4 级不良事件发生率为 48%, 17% 的患者因无法耐受毒副反应而减量用药, 4% 的患者因气胸暂停安罗替尼治疗。本研究对患者出现的不良反应均予以对症处理, 不良反应可控。

本研究尚存在一些不足: 首先, 研究样本量小, 对研究对象的选择存在偏倚; 其次, 影像学检查评估肿瘤病灶的时间不完全一致; 再者, 患者在接受罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛二线及以上治疗时给药时间及方式不完全一致; 最后, 患者随访时间不完全一致也会在一定程度上影响研究结果。

综上所述, 安罗替尼联合吉西他滨 + 多西他赛二线及以上治疗转移性骨肉瘤疗效明显, 具有良好的耐受性。但本研究是小样本的回顾性分析, 且骨肉瘤具有发病率低、病理亚型种类多、异质性强等特点, 尚需要前瞻性、随机对照的大样本临床试验进一步证实。

[参考文献]

- [1] HU Z, WEN S, HUO Z, *et al.* Current status and prospects of targeted therapy for osteosarcoma [J] . *Cells*, 2022, 11 (21) : 3507.
- [2] ARGENZIANO M, TORTORA C, POTA E, *et al.* Osteosarcoma in children: not only chemotherapy [J] . *Pharmaceuticals*, 2021, 14 (9) : 923.
- [3] ASSI T, WATSON S, SAMRA B, *et al.* Targeting the VEGF pathway in osteosarcoma [J] . *Cells*, 2021, 10 (5) : 1240.
- [4] HARRIS MA, HAWKINS CJ. Recent and ongoing research into metastatic osteosarcoma treatments [J] . *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (7) : 3817.
- [5] WANG G, SUN M, JIANG Y, *et al.* Anlotinib, a novel small molecular tyrosine kinase inhibitor, suppresses growth and metastasis via dual blockade of VEGFR2 and MET in osteosarcoma [J] . *Int J Cancer*, 2019, 145 (4) : 979–993.
- [6] TANG L, NIU X, WANG Z, *et al.* Anlotinib for recurrent or metastatic primary malignant bone tumor: a multicenter, single-arm trial [J] . *Front Oncol*, 2022, 12 : 811687.
- [7] SEIBEL NL, KRAILO M, CHEN Z, *et al.* Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma: Children's Cancer Group (CCG) 7943 [J] . *Cancer*, 2007, 109 (8) : 1646–1653.
- [8] MCTIERNAN A, MEYER T, MICHELAGNOLI MP, *et al.* A

- phase I/II study of doxorubicin, ifosfamide, etoposide and interval methotrexate in patients with poor prognosis osteosarcoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46 (3): 345–350.
- [9] GOORIN AM, HARRIS MB, BERNSTEIN M, *et al.* Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (2): 426–433.
- [10] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 646–674.
- [11] DOPPELTFLIKSHTAIN O, YOUNIS A, TAMARI T, *et al.* Endothelial progenitor cells promote osteosarcoma progression and invasiveness via AKT/PI3K signaling [J]. *Cancers*, 2023, 15 (6): 1818.
- [12] LIU Y, HUANG N, LIAO S, *et al.* Current research progress in targeted anti-angiogenesis therapy for osteosarcoma [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 (9): e13102.
- [13] DUFFAUD F, MIR O, BOUDOUROUQUETTE P, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 120–133.
- [14] XIE L, XU J, SUN X, *et al.* Apatinib for advanced osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an open label phase II clinical trial [J]. *Oncologist*, 2019, 24 (7): e542–e550.
- [15] GOEL S, WONG AH, JAIN RK. Vascular normalization as a therapeutic strategy for malignant and nonmalignant disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2 (3): a006486.
- [16] YONUCU S, YIOTALMAZ D, PHIPPS C, *et al.* Quantifying the effects of antiangiogenic and chemotherapy drug combinations on drug delivery and treatment efficacy [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13 (9): e1005724.
- [17] GASPAR N, VENKATRAMANI R, HECKERNOLTING S, *et al.* Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (9): 1312–1321.