

曲拉西利联合免疫联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌 1 例及文献分析

任冠颖, 宋子正, 王小磊, 胡 玲, 宋 瑾

(河北大学附属医院肿瘤内科/河北省肿瘤放化疗机制与规程研究重点实验室, 保定 071000)

[摘要] 小细胞肺癌是肺癌中恶性程度最高的一种分型, 病情进展迅速, 预后差, 是临床上最难治愈的疾病之一。目前, 含铂化疗仍然是广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)的一线标准治疗方案。足剂量化疗是获得最佳疗效的保证, 一线治疗有效率达 60% ~ 80% (足剂量情况下), 但化疗带来的骨髓抑制仍然是阻碍化疗的主要原因。目前, 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)在临床上常用于预防性升白治疗, 但这种传统治疗手段可能造成骨髓造血储备功能耗竭, 对患者正常骨髓造血功能产生损害。目前, 曲拉西利已获批用于 ES-SCLC 骨髓抑制的预防治疗, 能够从源头上保护造血干细胞/祖细胞(HSPCs)而起到保护骨髓的作用。本文特报道 1 例我科经治的 ES-SCLC 患者应用曲拉西利联合化疗进行骨髓保护的病例, 以期提供进一步临床参考及依据。

[关键词] 广泛期小细胞肺癌; 骨髓抑制; 曲拉西利; 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2366-04

First-line trilaciclib combined with immunotherapy plus chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a case report and literature review

REN Guan-ying, SONG Zi-zheng, WANG Xiao-lei, HU Ling, SONG Jin

(Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Hebei University/Hebei Key Laboratory of Cancer Radiotherapy and Chemotherapy, Baoding 071000, China)

[Abstract] Small-cell lung cancer (SCLC) is one of the most malignant subtypes of lung cancer with rapid tumor progression and a poor prognosis, and also one of the malignancies most difficult to cure in clinical practice. Currently, platinum-based chemotherapy remains the first-line standard treatment for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Full-dose chemotherapy is warranted for the best efficacy, and the effective rate of first-line treatment is 60% ~ 80% (full-dose), while chemotherapy-induced myelosuppression (CIM) is the main reason hindering adequate chemotherapy. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is commonly used to deal with neutropenia in clinical practice, while this traditional treatment may even cause the depletion of bone marrow hematopoietic reserve function and damage to the normal bone marrow hematopoietic function of patients. Currently, trilaciclib has been approved for the prevention of myelosuppression in ES-SCLC, which can protect hematopoietic stem cells/progenitor cells (HSPCs) fundamentally. In this paper, we report a case of a patient with ES-SCLC treated in our department receiving bone marrow protection with trilaciclib combined with chemotherapy, aiming to provide reference and basis for further research.

[Key words] extensive-stage small cell lung cancer; myelosuppression; trilaciclib; CDK4/6 inhibitor

肺癌是目前发病率最高的癌种, 其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占肺癌总数的

15% ~ 20%, 然而大约 70% 的 SCLC 患者在确诊时已为广泛期(extensive-stage, ES)^[1]。铂类化疗药物目前仍然是广泛期小细胞肺癌(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)患者的主要治疗手段之一。骨髓抑制是 SCLC 化疗治疗最常见的不良反应, 主要表现为中性粒细胞、血小板及红细胞减少, 3

[作者简介] 任冠颖, 女, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科治疗。

E-mail: renguanying1982@126.com。

[通讯作者] 宋瑾, 女, 主管护师, 主要从事肿瘤内科护理。E-mail:

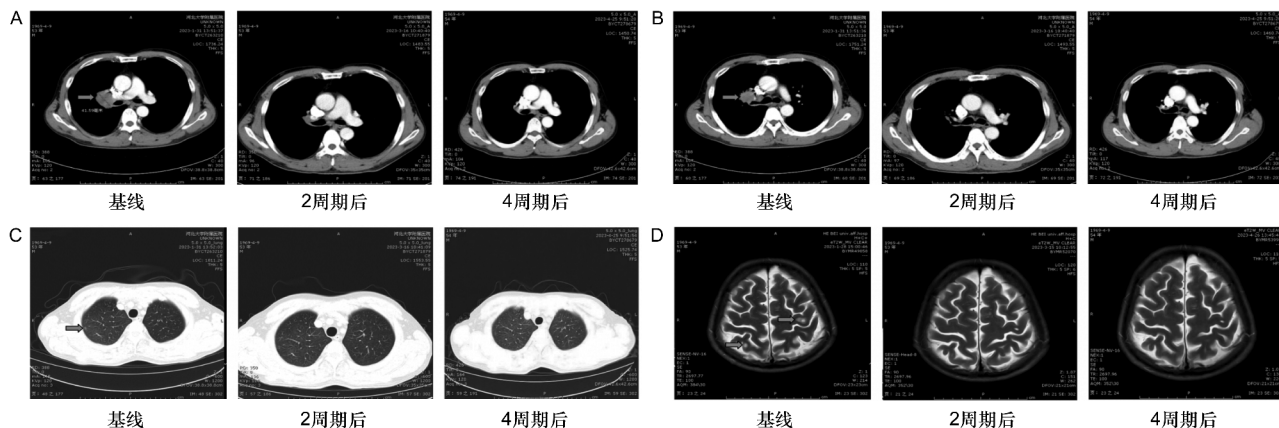
2705251562@qq.com。

级及以上发生率分别为 68%、12%、15%^[2]。目前,粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)应用于中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)的一级预防越来越普遍,但 G-CSF 仅针对中性粒细胞系,且多次应用容易造成骨髓造血干细胞耗竭,并不能有效解决骨髓造血功能问题,最终影响患者生存预后^[3]。曲拉西利是一种用于骨髓保护的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂,在化疗前给药,可以从源头保护骨髓细胞,有望成为临床上的有效选择^[4]。目前曲拉西利的临床案例报道较少,本文特报道我科 1 例化疗联合曲拉西利一线治疗 ES-SCLC 的案例。

1 病例资料

患者,方某,男性,53 岁。2022 年 10 月出现咳嗽、咳痰,伴痰中带血,为暗红色血丝,伴活动后气短、发憋。于 2022 年 12 月 19 日就诊于保定市第二医院,查胸部 CT 提示右肺占位。2022 年 12 月 28 日就诊于北京大学肿瘤医院,查胸部增强 CT:右肺上叶肺门旁占位,考虑中央型肺癌可能;右肺上叶胸膜下结节,追查;双肺炎症可能,复查;纵膈多发小淋巴结,追查。支气管镜:右肺上叶前段肿物。病理(右肺上叶前段 X1 块)活检:形态结合免疫表型,符合 SCLC。免疫组化结果:CD56(+),CK(+),Ki-67(+90%),P53(强+95%,提示突变型),pan-TRK(-),Syn(+),TTF-1(+),NapsinA(-)。于 2023 年 1 月 28 日入住我院后,查血肿瘤标志物:神经元特异性烯醇化酶(NSE)19.9 ng·mL⁻¹,高于正常值。血细胞分析示:白细胞计数(WBC)6.29 × 10⁹·L⁻¹,红细胞计数(RBC)4.78 × 10¹²·L⁻¹,血红蛋白(HGB)155 g·L⁻¹,血小板计数(PLT)200 × 10⁹·L⁻¹,中性粒

细胞(N)4.47 × 10⁹·L⁻¹。入院后查颈胸腹盆腔增强 CT 显示:① 右肺上叶占位,中央型肺癌可能。② 双肺多发磨玻璃结节。③ 右肺上叶前段炎性索条,双肺间质性改变。④ 双侧腋窝多发小淋巴结。⑤ 腹部 CT 检查未见异常。头颅核磁增强显示:① 右侧顶叶、左侧额叶结节占位,考虑转移瘤。② 部分空蝶鞍。浅表淋巴结彩超未见异常。心脏彩超:二、三尖瓣少量返流。全身骨显像未见异常。诊断:右肺上叶癌小细胞癌,广泛期 cT₄N₂M_{1c},第 IV 期 b 级(IVB)期,纵膈淋巴结转移,双肺多发转移,颅内多发转移。SCLC 一线治疗以含铂化疗为基础手段,但单纯的化疗方案耐药快,易复发。基于该患者已是广泛期,多发转移,经由我院多学科诊疗模式(MDT)会诊讨论,确定免疫(PD-1 抑制剂,斯鲁利单抗)联合化疗作为治疗方案,该方案已在大型 III 期临床试验中取得阳性结果,并纳入指南推荐。于 2023 年 2 月 2 日、2023 年 2 月 23 日予以患者 2 周期免疫联合化疗治疗(患者体表面积 1.91 m²,予以足量化疗):斯鲁利单抗(d 1) + 依托泊苷 190 mg(d 1~3) + 卡铂 500 mg(d 1, q21d)。辅助用药:曲拉西利 300 mg(d 1~3,化疗前给药)。每 2 周期进行 1 次疗效评估。不良反应:骨髓抑制 0 度,消化道反应 1 度,用药 2 周期后疗效评价:部分缓解(PR)。于 2023 年 3 月 17 日、2023 年 4 月 7 日予以上述方案 2 周期,无剂量减量。不良反应:骨髓抑制 1 度(白细胞下降,自行恢复正常),消化道反应 1 度,用药 4 周期后疗效评价:持续 PR。如下图所示,4 周期用药结束后,可明显看到原发灶(见图 1A)及纵膈淋巴结(见图 1B)、右肺部转移(见图 1C)、脑转移病灶(见图 1D)的病灶缩小。

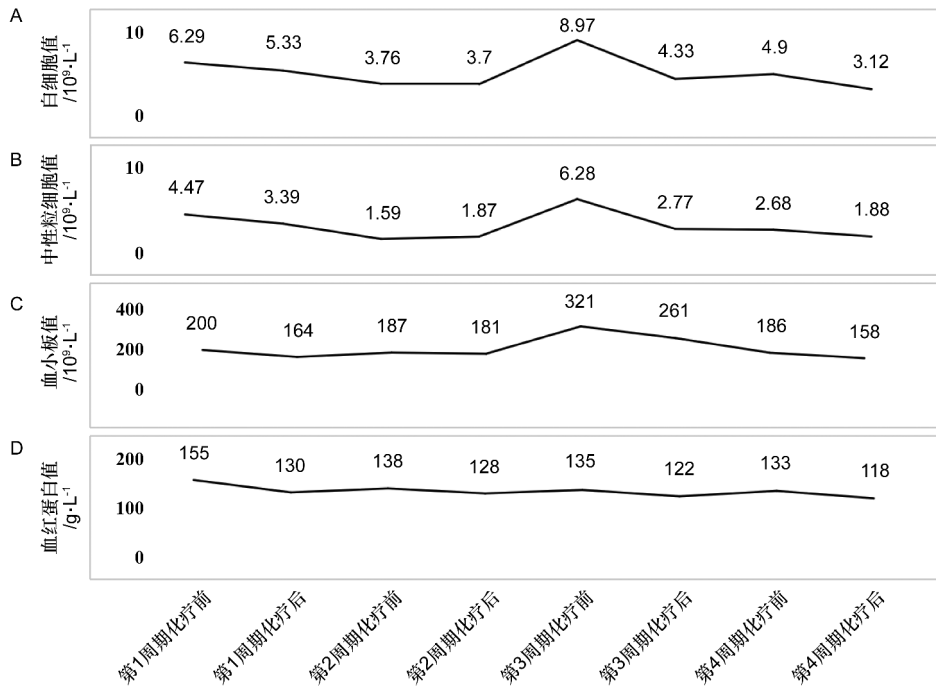


在用药 4 周期后,可见原发灶及转移灶明显缓解,疗效评价 PR;A 原发灶;B 纵膈淋巴结转移;C 有肺转移;D 脑转移病灶

图 1 患者疗效评价图

2023年4月28日予以上述方案第5周期,无剂量减量。不良反应:骨髓抑制0度,消化道反应1度,截至行文时暂无疗效评价数据。该例患者在4周期治疗过程中,进行了多次血相检测,未出现严重血液学毒性(见图2)。在ASTRUM-005研究报道

中,该免疫联合化疗方案的血液学毒性发生率为56.1%^[5]。在本例患者应用过程中,已进行5周期治疗,仅在4周期用药后出现1度骨髓抑制,并自行恢复。曲拉西利表现出良好的骨髓保护作用,且患者疗效持续PR,曲拉西利的应用未表现出疗效拮抗。



患者4周期内,血相变化图示,未出现严重血液学毒性;A:白细胞值,正常值 $(4 \sim 10) \times 10^9 \cdot L^{-1}$;B:中性粒细胞值,正常值 $(1.8 \sim 6.3) \times 10^9 \cdot L^{-1}$;C:血小板值,正常值 $(100 \sim 400) \times 10^9 \cdot L^{-1}$;D:血红蛋白值,正常值 $(120 \sim 160) g \cdot L^{-1}$

图2 患者血相变化图

2 讨论

目前,化疗仍然是肿瘤的主要治疗手段之一。SCLC已经从单纯化疗阶段变革为免疫联合化疗,但仍有很高的复发率。SCLC细胞恶性程度高,预后差,基于化疗的一线治疗容易看到疗效,但足剂量及按时给药成为获得疗效的关键因素^[6]。化疗药物分为细胞周期特异性药物和细胞周期非特异性药物。细胞周期非特异性药物对增殖细胞群各期以及G₀期细胞都有杀伤作用^[7]。SCLC标准化疗方案中依托泊苷属于S期特异性药物,铂类属于细胞周期非特异性药物,经常会引起严重的骨髓抑制,导致化疗延迟或减量,最终影响患者生存获益。以往对于骨髓抑制积极的治疗方法:FN高风险患者预防性使用G-CSF以及治疗性用药缓解血小板、红细胞的降低,甚至输血治疗。以上手段局限性明显,仅仅针对单一谱系血细胞,且均在化疗后被动处理并动

员相应细胞谱系生成,容易造成骨髓造血功能耗竭^[8]。肿瘤综合治疗在关注肿瘤局部的同时要顾全整体机能,骨髓功能改变影响机体对治疗耐受能力,影响总生存,不利于肿瘤患者全程治疗管理^[9]。曲拉西利是一款短效、选择性、可逆的CDK4/6抑制剂,可以诱导骨髓造血干细胞/祖细胞(HSPCs)暂时停滞在G₁期。CDK4/6被认为是驱动细胞分裂的关键调节因子,它通过与一类名为细胞周期蛋白D(cyclin D)的蛋白结合,磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(Rb),释放转录因子E2F,进而促进细胞周期相关基因的转录,使细胞周期从DNA合成前期(G₁期)进入到DNA复制期(S₁期)^[10]。化疗前使用曲拉西利可使HSPCs短暂阻滞在G₁期,从而避免化疗药物的损伤,保护骨髓造血功能。相比传统治疗方法,曲拉西利从源头出发,可全系保护骨髓造血功能,且可在给药28h后,血细胞开始恢复,不会影响

化疗后正常血液系统功能。

该患者入院后,依据指南推荐,选用免疫联合化疗治疗,同期予以曲拉西利进行骨髓保护。目前已经过5个周期治疗,期间仅在4周期后出现1度骨髓抑制,并自行缓解,未出现FN。患者未出现药物不耐受毒性,未出现化疗剂量减低及延期。在2/4周期治疗结束后,进行2次疗效评估,患者原发灶及多发转移灶均可看到明显缓解。曲拉西利的加入保证了足量化疗,确保患者可以获得足够治疗获益。

目前曲拉西利已获批在SCLC化疗前给药,预防化疗引起的骨髓抑制。其在三阴性乳腺癌(TNBC)的临床数据也显示出可以延长患者生存周期的积极疗效。此外,其前期临床研究发现,除了骨髓保护作用以外,曲拉西利还可以正向调节肿瘤微环境中T细胞亚群的增殖,增强免疫应答^[11-12]。免疫检查点抑制剂的应用在实体瘤中得到越来越广泛的应用^[13-16],曲拉西利联合免疫治疗还没有临床数据的披露,未来可能是一个值得探索的方向。

[参 考 文 献]

- [1] FARAGO AF, KEANE FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(1): 69-79.
- [2] SCHMITTEL A, SEBASTIAN M, FISCHER VON WEIKERSTHAL L, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1798-1804.
- [3] YOU GJ, ZHANG M, BIAN ZL, et al. Decoding lymphomyeloid divergence and immune hyporesponsiveness in G-CSF-primed human bone marrow by single-cell RNA-seq[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 59.
- [4] BISI JE, SORRENTINO JA, ROBERTS PJ, et al. Preclinical characterization of G1T28: a novel CDK4/6 inhibitor for reduction of chemotherapy-induced myelosuppression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 783-793.
- [5] CHENG Y, HAN L, WU L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(12): 1223-1232.
- [6] 史艳侠,邢锴元,张俊,等. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(17): 869-875.
- [7] 叶勇,翁金森,林艳,等. 恶性肿瘤患者化疗后发生骨髓抑制的影响因素[J]. *医学新知杂志*, 2019, 29(5): 560-561.
- [8] HE SH, ROBERTS PJ, SORRENTINO JA, et al. Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(387): eaal3986.
- [9] 范奎,代良敏,伍振峰,等. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1): 210-214.
- [10] 惠雪,于百莹,李洪滨,等. CDK4/6 抑制剂耐药机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(17): 3225-3230.
- [11] DENG JH, WANG ES, JENKINS RW, et al. CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 216-233.
- [12] LAI AY, SORRENTINO JA, DRAGNEV KH, et al. CDK4/6 inhibition enhances antitumor efficacy of chemotherapy and immune checkpoint inhibitor combinations in preclinical models and enhances T-cell activation in patients with SCLC receiving chemotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000847.
- [13] 唐浩淳,孟珺,夏铮铮. 非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂相关性肺炎的研究进展[J]. *今日药学*, 2023, 33(9): 648-651.
- [14] 植丽敏,雷宇. PD-(L)1/TGF- β 双特异性抗体的临床研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(11): 1115-1120.
- [15] 荣晨,刘冉佳,徐焯,等. 免疫检查点抑制剂治疗晚期肝细胞癌的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(24): 2492-2497.
- [16] 刘涛,于鼎,杨安琪,等. 免疫检查点抑制剂在晚期肝细胞癌治疗中的临床研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(16): 1483-1488.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-09-11