

曲拉西利联合拓扑替康二线治疗广泛期小细胞肺癌 1 例及文献分析

袁 静, 卢卫平, 肖国栋, 樊慧杰

(郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052)

[摘要] 小细胞肺癌(SCLC)恶性程度高、预后差,约 2/3 的患者在确诊时已发生远处转移,疾病进展迅速,复发率高。目前,以拓扑替康为主的化疗方案仍然是 SCLC 二线治疗的标准方案,但疾病缓解时间短,受益于其疗效的患者不足 1/4。骨髓抑制(CIM)是肿瘤化疗中最常见的毒副反应,严重的骨髓抑制会降低化疗的剂量强度和抗肿瘤疗效。曲拉西利是一种短效、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂,2022 年 7 月已获批用于 SCLC 化疗所致骨髓抑制的预防治疗。已有研究表明,曲拉西利具有较好的骨髓保护作用,其抗肿瘤作用仍需进一步探讨。本文报道 1 例伴有多发转移的晚期 SCLC 患者采用“曲拉西利联合拓扑替康二线治疗方案”获得超过 1 年无进展生存时间的病例。

[关键词] 小细胞肺癌;化疗;骨髓抑制;曲拉西利

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2360-06

Trilaciclib combined with topotecan as second-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: a case report and literature review

YUAN Jing, LU Wei-ping, XIAO Guo-dong, FAN Hui-jie

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] Small cell lung cancer (SCLC) is characterized by a high degree of malignancy, with poor prognosis and high-growth fraction. About two-thirds of patients have developed distant metastasis at the time of diagnosis with rapid disease progression and high recurrence rates. Currently, topotecan-based chemotherapy remains the standard second-line treatment of SCLC with unfavorable disease remission, and less than one-fourth of patients have benefited from its efficacy. Chemotherapy-induced myelosuppression (CIM) is the most common toxicity in cancer chemotherapy, and severe CIM will reduce the dose intensity and anti-tumor efficacy of chemotherapy. Trilaciclib is a short-acting intravenous cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor administered prior to chemotherapy to preserve hematopoietic stem and progenitor cells and immune system function during chemotherapy, which has been approved by NMPA for prevention of CIM in SCLC in July 2022. Previous results showed that trilaciclib yielded favorable bone marrow protection during chemotherapy, but its anti-tumor effects in second-line treatment of SCLC have not been determined. This paper reports a case of a patient with advanced small-cell lung cancer with multiple metastases who obtained progression-free survival time of more than 1 year using trilaciclib combined with topotecan as second-line treatment.

[Key words] small-cell lung cancer; chemotherapy; myelosuppression; trilaciclib

肺癌是世界范围内新发病率第 2 及死亡率最高的癌种,约占新发癌症病例的 11.4%,死亡率 18%,居于首位。中国肺癌发病数和死亡数分别占全球的

37.0% 和 39.8%^[1]。小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 是一种侵袭性神经内分泌肿瘤,虽然仅占有所有肺癌的 15% 左右,但其生长快、转移早、预后差,一线治疗后很快复发。拓扑替康是 SCLC 二线治疗的标准治疗方案,二线治疗有效率不高,致其生存时间明显短于非小细胞肺癌^[2]。骨髓抑制 (chemotherapy-induced myelosuppression, CIM) 是化疗最常见的毒副反应,表现为中性粒细胞减少、贫血

[作者简介] 袁静,女,副主任医师,主要从事恶性肿瘤及肺癌的治疗及研究。E-mail: 157135235@qq.com。

[通讯作者] 樊慧杰,女,主任医师,主要从事肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、泌尿生殖系统及骨与软组织肿瘤等多种恶性肿瘤的诊断及治疗。E-mail: doctor_huijiefan@163.com。

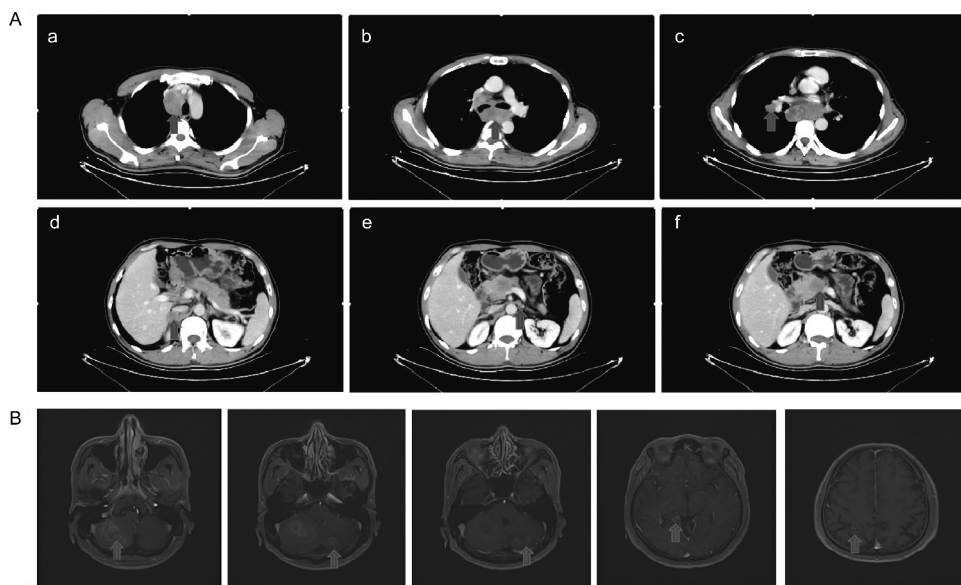
和血小板减少。拓扑替康最常见的不良反应主要表现为中性粒细胞减少^[3-4]。目前,CIM 的治疗方法仅针对单一谱系血细胞,且用药持续时间长、起效慢,有发生药物和输血相关不良反应的风险,且反复动员骨髓造血干细胞可导致骨髓耗竭,因此亟需找到新的治疗药物。

曲拉西利是一种短效、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂,能够减轻化疗对患者的免疫功能和造血干细胞、祖细胞的损害。曲拉西利联合化疗治疗初治及经治广泛期小细胞肺癌的多项随机对照临床研究均显示出了良好的骨髓保护特性^[5-7]。2022 年 7 月,曲拉西利在中国获批上市,首个适应证为未接受过系统性化疗的广泛期小细胞肺癌患者,在接受含铂类药物联合依托泊苷方案治疗前给药,以降低化疗引起的骨髓抑制发生率。小细胞肺癌二线治疗缓解期短,化疗药物骨髓毒性大,化疗剂量常常受到限制,亟需有效的治疗药物。曲拉西利能够保护骨髓,保证化疗剂量强度的同时,是否会改善患者的疗效,尚需要进一步验证。目前,该药在广泛期小细胞肺癌的二线适应证尚未获批,现有一项小样本的 II 期临床研究^[5],试验组采用的是“曲拉西利联合拓扑替康”方案,研究结果表明,拓扑替康治疗前接受曲拉西利能显著降低第 1 周期严重中性粒细胞减少的持续时间。然而,曲拉西利联合化疗是否能够提升近期疗效以及延长小细胞肺癌的生存期仍需进一步探究。本文报道 1 例广泛期小细胞

肺癌二线应用曲拉西利联合拓扑替康方案获得长无疾病进展生存时间的病例,具体报道如下。

1 病例资料

患者,男性,48 岁。2020 年初发现左侧颈部一直径 3 cm 包块,未诊治。2021 年 1 月进食肉汤后出现中上腹疼痛,后自行缓解。2 d 后腹痛加重,行胸腹部 CT 及上腹部核磁共振(MRI),检查提示:纵隔内多发肿大淋巴结,右侧肾上腺及胰腺占位,腹膜后肿大淋巴结,考虑为“急性胰腺炎”,对症治疗后好转。既往患者无吸烟及饮酒史,无其他慢性疾病史,家族无肿瘤遗传史。为进一步诊治于 2021 年 2 月 4 日到郑州大学第一附属医院就诊,2021 年 2 月 5 日超声发现胰腺体积增大并弥漫性回声改变,主胰管扩张。2021 年 2 月 5 日进行颈胸全腹增强 CT 提示纵隔及右肺门多发肿大淋巴结影,转移可能,胰腺多发占位,右侧肾上腺占位,腹膜后多发淋巴结肿大(见图 1A)。2021 年 2 月 19 日进行脑 MRI 检查发现双侧小脑半球、右侧枕顶叶多发异常信号,结合病史考虑转移(见图 1B)。2021 年 2 月 19 日实验室检查结果显示:淀粉酶 $1\ 899\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,NSE $40.5\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。进行左颈部 V 区肿大淋巴结穿刺活检,病理显示:转移性高级别神经内分泌癌,形态学符合小细胞癌。2021 年 3 月 5 日至 2021 年 5 月 29 日进行“EP”方案化疗 6 周期,并同步规律进行脑姑息性放疗,6 周期化疗后开始口服安罗替尼靶向治疗至 2021 年 10 月 11 日停药,一线化疗疗效评价为部分缓解(PR),见图 2。



A: 颈胸全腹增强 CT; B: 脑 MRI

图 1 患者初诊时的影像学检查结果

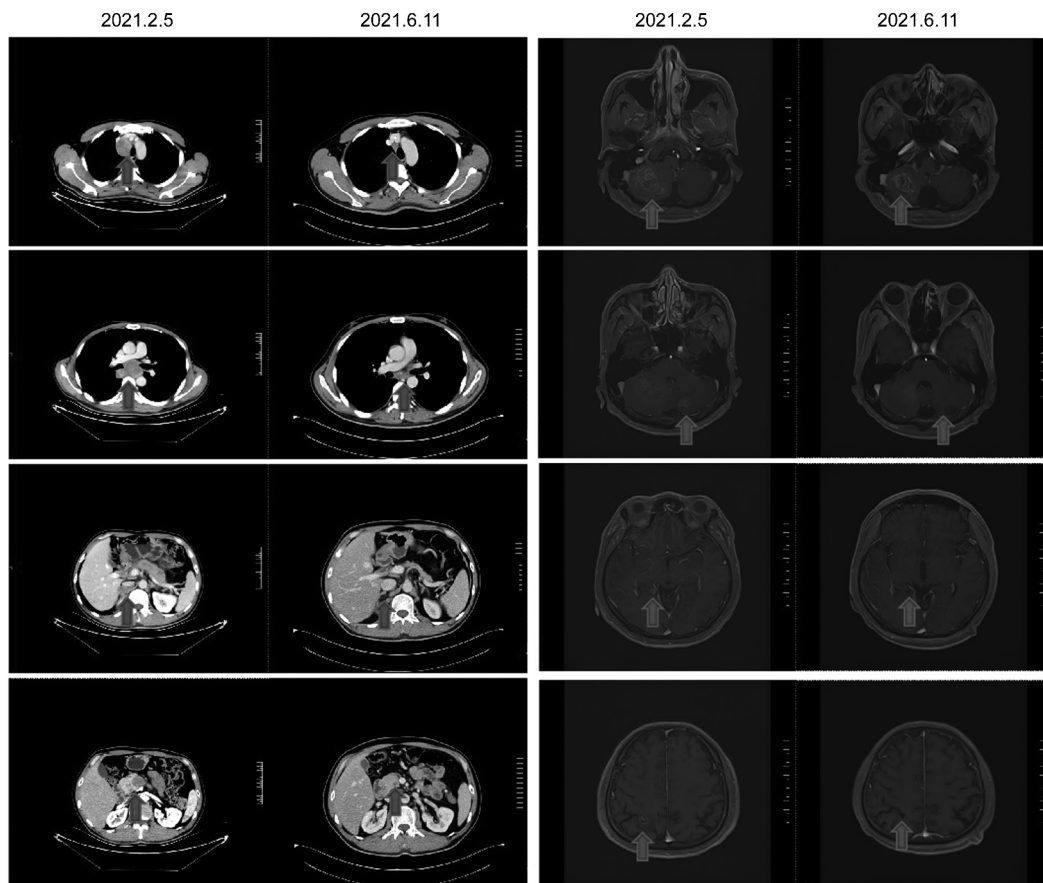


图 2 患者治疗前影像与一线采用“EP”方案化疗 6 周期后影像学检查结果对比

2021 年 8 月下旬出现饱餐后上腹部疼痛,疼痛评分 8 分,口服奥美拉唑、清胰利胆颗粒后稍减轻。2021 年 10 月 9 日复查 CT 提示胰头头部占位较前稍增大,肿大淋巴结考虑,评估疾病为进展。经评估符合“trilaciclib-广泛期小细胞肺癌 III 期临床研究 (B02B00801-TRILA-301 项目)”入组标准,签署知情同意书,排除用药禁忌,于 2021 年 10 月 29 日至 2022 年 11 月 19 日给予 trilaciclib $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1 ~ d5 +

拓扑替康 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1 ~ d5, q21d 治疗 18 周期(治疗期间拓扑替康均足量应用)。期间胰头转移病灶最佳疗效出现在用药 30 周,瘤体缩小达到 27.3%,疗效评价为病情稳定(SD),其余肺门、纵隔、腹膜后淋巴结及肾上腺病灶在治疗过程中均变化并不明显,见表 1。2022 年 12 月 26 日胰头头部病灶再次进展,同时发现新发脑室壁转移(见图 3)。

表 1 肿瘤疗效评估表

评估项目	肿瘤部位	基线期 (2021 年 10 月 9 日)	第 30 周 (2022 年 5 月 21 日)	第 60 周 (2022 年 12 月 26 日)
靶病灶	胰头区转移灶	22.75mm	16.55 mm	33.48 mm
靶病灶评价		—	SD(↓27.3%)	PD(↑102.3%)
非靶病灶	纵隔淋巴结	存在	存在	存在
	右肺门淋巴结	存在	存在	存在
	肝门区淋巴结	存在	存在	存在
	腹膜后淋巴结	存在	存在	存在
	右肾上腺转移灶	存在	存在	存在
	脑转移灶(双侧小脑,右侧顶枕叶)	存在	存在	存在

评估项目	肿瘤部位	基线期	第 30 周	第 60 周
		(2021 年 10 月 9 日)	(2022 年 5 月 21 日)	(2022 年 12 月 26 日)
非靶病灶评价		非 CR/非 PD	非 CR/非 PD	非 CR/非 PD
新发病灶		无	无	脑(右侧额叶、大脑镰旁、双侧脑室内壁异常信号)
整体评价		—	SD	PD

PD: 疾病进展; CR: 完全缓解; SD: 疾病稳定

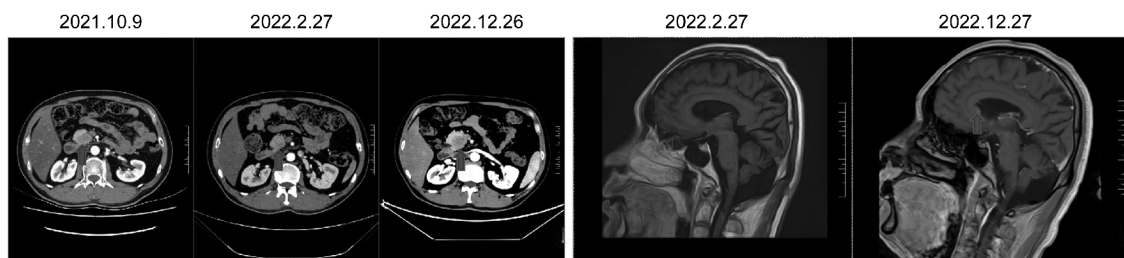
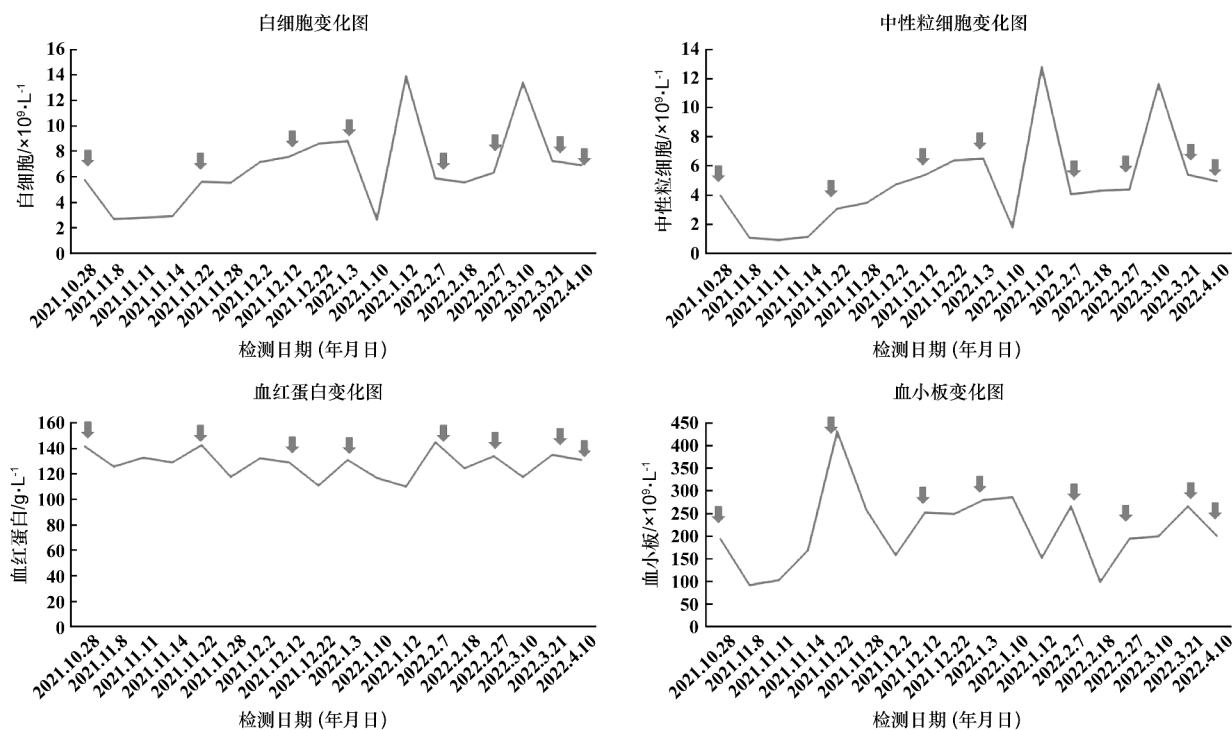


图 3 左侧 CT 及右侧脑 MRI 影像学结果

治疗期间出现的不良反应有:贫血 1 级,血小板计数减少 1 级,白细胞减少 1 级,中性粒细胞计数减少 3 级,丙氨酸氨基转移酶升高 1 级,高胆固醇血症 1 级,血糖升高 1 级,除血糖升高持续外,其余不良反应均恢复,见图 4。中性粒细胞减少及白细胞减

少发生在化疗第 1~4 周期治疗过程中,第 2 周期开始每次化疗后、与化疗间隔 24 h 给予聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 3 mg·周期⁻¹,预防粒细胞减少,第 5 周期开始至治疗结束未再发生骨髓相关不良反应。



箭头所示为每周化疗起始时间点

图 4 化疗期间血象变化图



2 讨论

SCLC 是一种高度恶性的肿瘤,常规化疗的中位生存时间仅 10 个月左右^[8-9]。近年来,SCLC 一线治疗采用免疫检查点抑制剂联合化疗的方案取得了重大的进展。Liu 等^[10]报道的 IMPOWER133 研究中,阿替利珠单抗联合依托泊苷/卡铂方案使得广泛期小细胞肺癌中位总生存时间(OS)达到了 12.3 个月。Paz-ares 等^[11]报道的 CASPIAN 研究中,度伐利尤单抗联合依托泊苷/卡铂(顺铂)方案 OS 达到 13.0 个月。紧随其后的 ASTRUM-005 研究^[12]及 CAPSTONE-1 研究^[13]中更是使 OS 超过了 15 个月。但是,二线治疗仍然是临床医生面临的难题。

二线治疗药物当前主要以化疗为主,一线治疗 3 个月后复发可再次尝试一线含铂双药方案,其他优选参加临床研究。而其他可选药物中,拓扑替康作为常用药物,其无进展生存期(PFS)仅 3.0~4.2 个月^[5,14-16],卢比替定治疗一线治疗后进展的广泛期小细胞肺癌的 PFS 为 3.5 个月,OS 为 9.3 个月^[17],ATLANTIS 研究中“卢比替定联合多柔比星”对比拓扑替康单药或者 CAV(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱)方案二线治疗广泛期小细胞肺癌,OS 分别为 8.6 和 7.6 个月(HR=0.97),生存未获优势^[18]。

细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂作为靶向 CDK4/6 ATP 结合位点的小分子抑制剂,能抑制 CDK4/6 与 cyclin D 形成复合物,阻断 ATP 结合,从而切断上游生长信号,阻止细胞 G1 期至 S 期的转换^[19-20]。曲拉西利作为一种静脉给药的短效 CDK4/6 抑制剂,在化疗期间可以保护造血细胞和免疫系统功能,此外对 CDK4/6 非依赖性肿瘤显示出了协同抗肿瘤作用,判断是否为 CDK4/6 依赖性肿瘤,主要是基于肿瘤遗传学和这些肿瘤在临床前研究中对 CDK4/6 抑制剂治疗的反应^[21-22]。SCLC 和三阴性乳腺癌都被认为是 CDK4/6 非依赖性肿瘤。在转移性三阴性乳腺癌患者中,曲拉西利联合 GC(吉西他滨联合卡铂)方案化疗(曲拉西利分别在吉西他滨/卡铂 d1 和 d8 给药前用药)较单用 GC 方案化疗明显延长了中位无进展生存时间(5.7 vs 9.4 个月)和中位生存时间(12.6 vs 20.1 个月)^[23]。

拓扑替康是 SCLC 二线治疗的常用药物,但其骨髓抑制毒性较“依托泊苷+卡铂”联合化疗方案的毒性还要明显^[3]。本例患者通过联合应用曲拉西利和拓扑替康使得治疗周期数达到了 18 周期,期

间未出现 3 级以上的或持续不易恢复的骨髓毒性,安全性较好。另外,该患者的分期较晚,伴有包括脑转移在内的全身多发转移,预计生存期较短,然而应用曲拉西利和拓扑替康方案后,腹痛症状完全缓解,PFS 接近 14 个月,远远超过了既往研究报道,这可能是因为一方面在曲拉西利的骨髓保护作用下,该患者的治疗能够按时足量足疗程给药,保证了化疗的剂量强度;另一方面,化疗可以在多个点影响 CDK 相关信号通路^[24],二者可能存在药物相互作用,从而增进疗效。

总体而言,广泛期小细胞肺癌一线治疗进展后缺乏有效的治疗方案,本例报道发现,曲拉西利与化疗联合应用二线治疗 SCLC 不仅保护了患者的骨髓细胞,提高了化疗的耐受性,还表现出了对患者疾病缓解时间的显著改善,提示未来有必要通过大型随机对照研究进一步探索曲拉西利与化疗的协同作用关系。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] RUDIN CM, POIRIER JT. Small-cell lung cancer in 2016: shining light on novel targets and therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(2): 75-76.
- [3] BAIZE N, MONNET I, GREILLIER L, *et al.* Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1224-1233.
- [4] MARKMAN M. Topotecan as second-line therapy for ovarian cancer: dosage versus toxicity[J]. *Oncologist*, 2005, 10(9): 695-697.
- [5] HART LL, FERRAROTTO R, ANDRIC ZG, *et al.* Myelopreservation with trilaciclib in patients receiving topotecan for small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 350-365.
- [6] WEISS JM, CSOSZI T, MAGLAKELIDZE M, *et al.* Myelopreservation with the CDK4/6 inhibitor trilaciclib in patients with small-cell lung cancer receiving first-line chemotherapy: a phase Ib/randomized phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1613-1621.
- [7] WEISS J, GOLDSCHMIDT J, ANDRIC Z, *et al.* Effects of trilaciclib on chemotherapy-induced myelosuppression and patient-reported outcomes in patients with extensive-stage small cell lung cancer: pooled results from three phase II randomized, double-blind, placebo-controlled studies[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(5): 449-460.
- [8] LARA PN Jr, NATALE R, CROWLEY J, *et al.* Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 2530-2535.
- [9] ROSSI A, DI MAIO M, CHIODINI P, *et al.* Carboplatin- or cis-

- platin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer; the COCIS meta-analysis of individual patient data [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1692 - 1698.
- [10] LIU SV, RECK M, MANSFIELD AS, *et al.* Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6): 619 - 630.
- [11] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN YB, *et al.* Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929 - 1939.
- [12] 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.
- [13] WANG J, ZHOU CC, YAO WX, *et al.* Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 739 - 747.
- [14] ECKARDT JR, VON PAWEL J, PUJOL JL, *et al.* Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 2086 - 2092.
- [15] VON PAWEL J, JOTTE R, SPIGEL DR, *et al.* Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35): 4012 - 4019.
- [16] EVANS TL, CHO BC, UDUD K, *et al.* Cabazitaxel versus topotecan in patients with small-cell lung cancer with progressive disease during or after first-line platinum-based chemotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(8): 1221 - 1228.
- [17] TRIGO J, SUBBIAH V, BESSE B, *et al.* Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer; a single-arm, open-label, phase 2 basket trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 645 - 654.
- [18] AIX SP, CIULEANU TE, NAVARRO A, *et al.* Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(1): 74 - 86.
- [19] GEORGE MA, QURESHI S, OMENE C, *et al.* Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 693104.
- [20] SCHONINGER SF, BLAIN SW. The ongoing search for biomarkers of CDK4/6 inhibitor responsiveness in breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(1): 3 - 12.
- [21] PATNAIK A, ROSEN LS, TOLANEY SM, *et al.* Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): 740 - 753.
- [22] WITKIEWICZ AK, KNUDSEN ES. Retinoblastoma tumor suppressor pathway in breast cancer: prognosis, precision medicine, and therapeutic interventions[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3): 207.
- [23] TAN AR, WRIGHT GS, THUMMALA AR, *et al.* Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1587 - 1601.
- [24] CAO J, ZHU Z, WANG H, *et al.* Combining CDK4/6 inhibition with taxanes enhances anti-tumor efficacy by sustained impairment of pRB-E2F pathways in squamous cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(21): 4125 - 4141.

编辑:杨青/接受日期:2023-09-18