

## 曲拉西利联合免疫联合化疗治疗晚期食管癌 1 例及文献分析

严京泽, 陈 慧, 葛小林, 夏晓洁

(江苏省人民医院放射肿瘤科, 南京 232100)

**[摘要]** 免疫联合化疗已成为晚期食管癌一线治疗标准方案。骨髓抑制(CIM)是肿瘤化疗最常见的毒副作用,严重的骨髓抑制常导致化疗周期的延长和化疗剂量的减少,进而降低化疗强度和抗肿瘤疗效。目前,临床上使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)刺激骨髓造血祖细胞分化治疗化疗引起的骨髓抑制。曲拉西利是一种短效、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)抑制剂,可从源头保护骨髓造血功能。曲拉西利已于 2022 年 7 月获批用于广泛期小细胞肺癌骨髓抑制的预防治疗。然而,曲拉西利尚未在临床上广泛应用于预防化疗引起的骨髓抑制。本文报道 1 例经治的晚期食管癌患者应用曲拉西利预防化疗引起的骨髓抑制的病例,以供同行参考。

**[关键词]** 食管癌;化疗;曲拉西利;骨髓抑制;骨髓保护

**[中图分类号]** R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2370-05

## Trilaciclib combined with immunotherapy and chemotherapy for treatment of advanced esophageal cancer: a case report and literature review

YAN Jing-ze, CHEN Hui, GE Xiao-lin, XIA Xiao-jie

(Department of Radiation Oncology, Jiangsu Province Hospital and Nanjing Medical University First Affiliated Hospital, Nanjing 232100, China)

**[Abstract]** Immunotherapy combined with chemotherapy has been established as the standard first-line treatment in advanced esophageal cancer (EC). Myelosuppression is the most common side effects of chemotherapy, and severe myelosuppression often leads to prolonged cycles of chemotherapy and reduced doses of chemotherapy, thereby reducing the intensity and potential anti-tumor efficacy of chemotherapy. At present, granulocyte-stimulating factor (G-CSF) is widely used to stimulate the differentiation of bone marrow hematopoietic progenitor cells to treat chemotherapy-induced myelosuppression (CIM). Trilaciclib is a short-acting and reversible CDK4/6 inhibitor, which can provide systemic protection of bone marrow hematopoiesis, and was approved by NMPA in July 2022 for the prophylactic treatment of myelosuppression in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). However, trilaciclib has not been widely used in clinical practice. Therefore, this paper reports a case of one patient with advanced EC who was treated by trilaciclib to prevent CIM in our department, aiming to provide further reference and basis for further investigation.

**[Key words]** esophageal cancer; chemotherapy; trilaciclib; myelosuppression; bone marrow protection

食管癌是全球发病率第 8、死亡率第 6 的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。中国是食管癌高发国家,我国食管癌的发病率居世界之首,发病率和死亡率均占世界的一半

以上<sup>[2]</sup>。由于其起病隐匿,食管癌患者就诊时往往分期较晚,约 30% 的患者诊断时即为晚期,伴有肝脏、肺部、骨、脑或非区域淋巴结转移<sup>[3]</sup>。针对晚期食管癌患者,目前国内外指南主要推荐进行化疗、免疫治疗或支持治疗。骨髓抑制是化疗最常见的毒副作用,表现为中性粒细胞减少、贫血和血小板减少。临床上主要靠生长因子治疗骨髓抑制,但其仅针对单一谱系血细胞,且用药持续时间长、起效慢,有发

**[作者简介]** 严京泽,男,硕士研究生,主要从事肿瘤相关治疗及研究。E-mail: yjz2022121090@163.com。

**[通讯作者]** 夏晓洁,女,主治医师,主要从事胸部肿瘤治疗及研究。E-mail: xiaxiaojie202@163.com。

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<sup>[4]</sup>。

曲拉西利是一种高效、选择性、短暂可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂,于 2021 年 2 月被美国 FDA 批准用于降低成人患者化疗后骨髓抑制的发生率<sup>[5]</sup>。2022 年 7 月,曲拉西利在中国获批上市,首个适应证为广泛期小细胞肺癌患者在化疗前使用,以降低化疗引起的骨髓抑制发生率。一项纳入小细胞肺癌、乳腺癌相关 4 项随机对照临床研究的 Meta 分析表明,曲拉西利可全面保护骨髓造血功能,安全且不会拮抗化疗的疗效<sup>[6]</sup>。然而,国内暂无晚期食管癌患者抗肿瘤治疗中应用曲拉西利预防骨髓抑制的临床报道。本文报道 1 例曲拉西利联合免疫联合化疗一线治疗晚期食管癌的病例,具体如下。

## 1 病例资料

患者,男性,62 岁,2022 年 9 月出现进食哽咽感,未予重视,后症状进行性加重。2023 年 2 月 15 日于洪泽区中医院查胃镜:距门齿达 23~25 cm 处黏膜见不规则溃疡隆起,周围环堤状,中间凹陷,覆灰白苔,血管网清晰,扩张好。2023 年 2 月 17 日病

理结果显示:食管 23~25 cm,中分化鳞癌。2023 年 2 月 22 日行多排 CT(胸部+全腹部)直接增强:食管上段管壁增厚伴管腔狭窄,考虑食管癌,建议内镜检查。右侧胸廓入口处气管旁肿块,考虑转移性淋巴结可能,与右侧甲状腺及气管壁关系密切,随诊复查。左侧第 7 肋骨及左侧股骨头高密度影,随诊复查。2023 年 2 月 24 日行正电子发射断层显像(PET)-CT(肿瘤全身断层显像组套)检查见图 1。食管胸上段管壁环形增厚氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢增高,管腔狭窄;右侧胸廓入口处气管右旁不规则软组织肿块 FDG 代谢增高,与右侧甲状腺及气管壁关系密切;纵隔内第 4R 组淋巴结稍增大,FDG 代谢增高;左侧第 7 前肋 FDG 代谢增高、溶骨性改变,考虑食管癌伴淋巴结转移、肋骨转移。2023 年 3 月 1 日钡餐:钡剂通过食管上段见不规则充盈缺损,黏膜破坏,上下径范围约 5.7 cm,管腔狭窄,较窄处约 0.8 cm,造影剂通过尚可。入院诊断:食管癌 IV 期(cT3N1M1,胸上段)。既往史:体健。吸烟饮酒史:吸烟 40 年,20 支·d<sup>-1</sup>,无饮酒史。ECOG 评分:1 分。查体浅表淋巴结未及肿大。双肺呼吸音清,未及干湿性啰音。

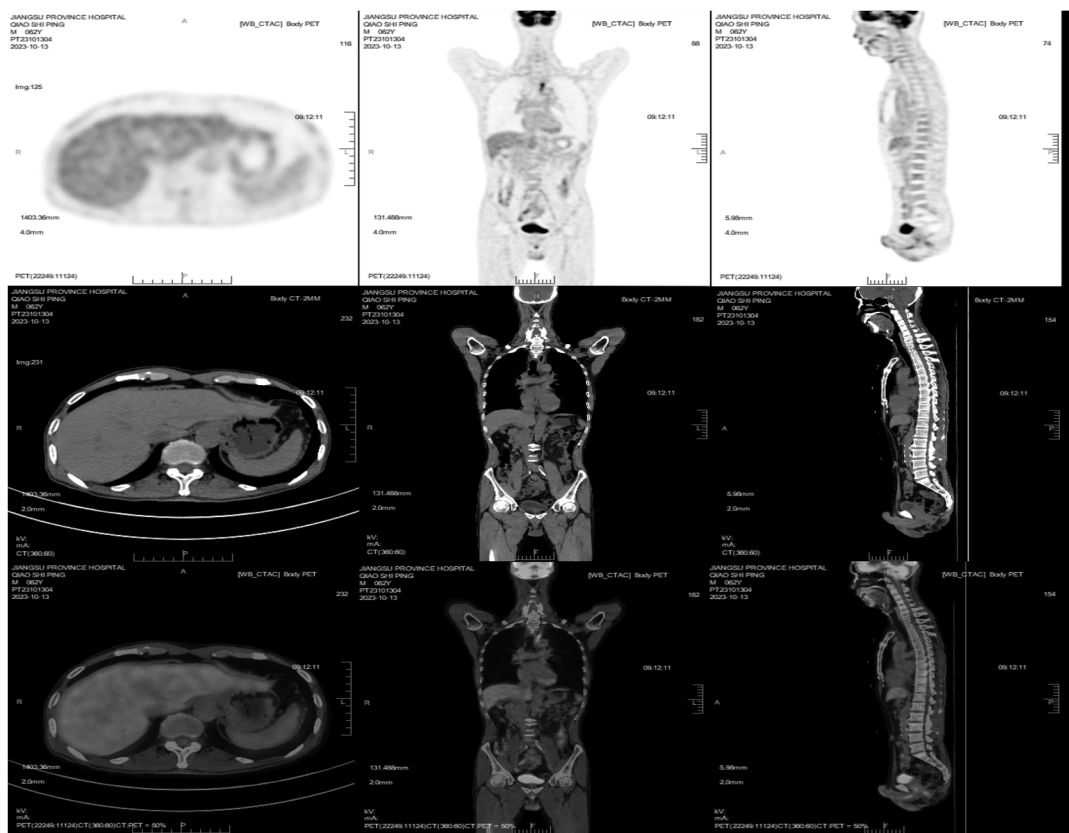


图 1 患者 PET-CT 检查结果

入院后完善相关检查,经多学科会诊(MDT)后,建议患者行化疗联合免疫治疗,患者食管梗阻症状明显,局部联合食管放疗。排除治疗禁忌,2023年3月2日行第1周期全身化疗联合免疫治疗,具体方案为:2023年3月2日注射用紫杉醇脂质体(力扑素,210 mg, d 1, 静脉滴注3 h内完成)+奈达铂(40 mg, d 1~d 3)+信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)。不良反应:肝酶升高[最高点2023年3月7日,谷丙转氨酶(ALT)为149.8 U·L<sup>-1</sup>,谷草转氨酶(AST)为77.6 U·L<sup>-1</sup>],IV度骨髓抑制,给予保肝治疗、粒细胞刺激因子对症治疗后好转。2023年4月1日起注射用紫杉醇脂质体(210 mg, d 1, 静脉滴注3 h内完成)+奈达铂(60 mg, d 1~d 2)+信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)行第2周期化疗联合免疫治疗,辅助用药:化疗前曲拉西利(300 mg, d 1~d 2),化疗后2023年4月7日,皮下注射聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF, 6 mg),预防骨髓抑制。不良反应:肝酶升高(2023年4月7日,

ALT为126.8 U·L<sup>-1</sup>,AST为86.2 U·L<sup>-1</sup>),无骨髓抑制,给予保肝处理。用药后疗效评价:部分进展(PR)。2023年4月27日起针对食管原发灶及淋巴引流区行根治性放疗,95% PTV 50Gy/25F, 2Gy/F, 2023年6月1日放疗结束。放疗期间于2023年5月2日、2023年6月1日予患者注射用紫杉醇脂质体(210 mg, d 1, 静脉滴注3 h内完成)+奈达铂(60 mg, d 1~d 2)+信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)行第3~4周期同步治疗。辅助用药:化疗前用曲拉西利(300 mg, d 1~d 2)。化疗后分别于2023年5月11日和6月8日皮下注射PEG-rhG-CSF 6和3 mg,预防骨髓抑制。不良反应:肝酶升高(2023年5月11日ALT为61.9 U·L<sup>-1</sup>,AST为44.1 U·L<sup>-1</sup>),2度骨髓抑制,给予保肝治疗、粒细胞刺激因子处理后好转。用药后疗效评价:持续PR。现予患者信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)维持免疫治疗。治疗期间疗效及不良反应见表1,4周期后检查结果见图2、图3和图4,骨髓抑制相关结果见图5。

表1 患者疗效与不良反应

周期(时间)	用药	疗效	骨髓抑制
第1周期 (2023-03-02)	注射用紫杉醇脂质体(210 mg, d 1)+奈达铂(40 mg, d 1~d 3)+信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)	—	4度粒细胞减少,1度贫血
第2周期 (2023-04-01)	注射用紫杉醇脂质体(210 mg, d 1)+奈达铂(60 mg, d 1~d 2)+信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)+曲拉西利(300 mg, d 1~d 2)	PR	1度贫血
第3周期 (2023-05-02)	注射用紫杉醇脂质体(210 mg, d 1)+奈达铂(60 mg, d 1~d 2)+信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)+曲拉西利(300 mg, d 1~d 2)	—	2度粒细胞减少,1度贫血
第4周期 (2023-06-01)	注射用紫杉醇脂质体(210 mg, d 1)+奈达铂(60 mg, d 1~d 2)+信迪利单抗(200 mg, d 1, 3周1次)+曲拉西利(300 mg, d 1~d 2)	PR	1度贫血



图2 患者化疗4周期后上消化道造影检查结果

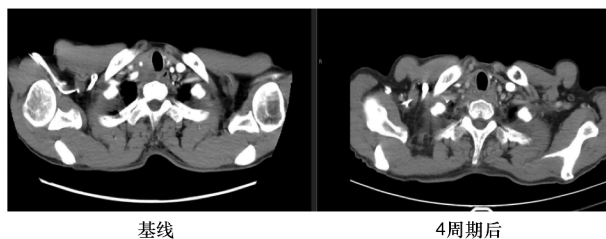


图3 患者化疗4周期后食道病灶截面图

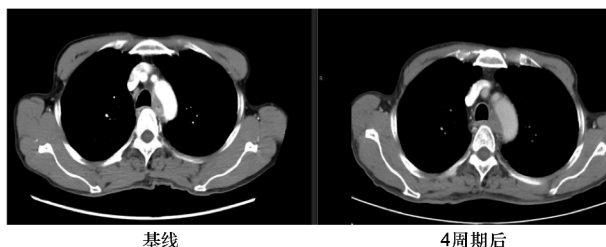


图4 患者化疗4周期后4R区淋巴结截面图

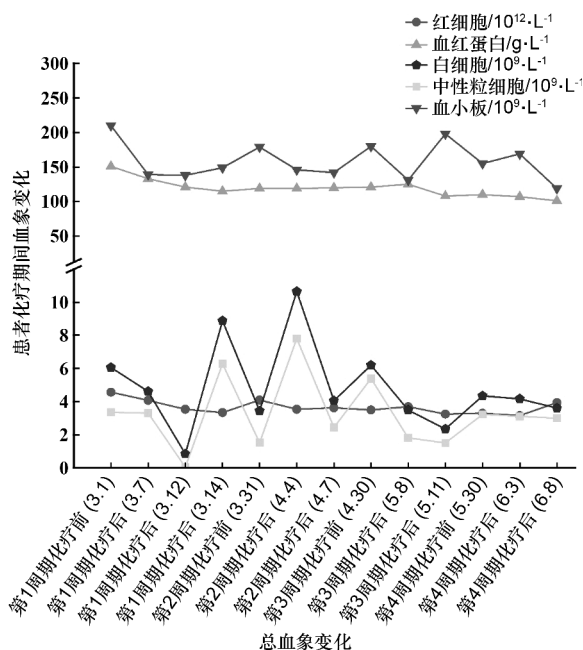


图5 患者骨髓抑制相关结果

## 2 讨论

食管癌是一种常见的恶性肿瘤,每年约有50万新发病例。中国食管癌的发病和病死人数均约占全世界的50%,且大多数患者就诊时已处于中晚期,失去手术机会。5-氟尿嘧啶、铂类或紫杉烷类组成的双药联合化疗是局部晚期或转移性食管癌的主要治疗方案<sup>[7]</sup>。然而,标准化疗方案常常会导致患者不同程度的骨髓抑制,这不仅会影响化疗的整体疗效,还可能出现危及患者生命的并发症,如继发性感

染、贫血和出血等。本例食管癌患者曲拉西利的使用经验也初步证实了其对骨髓造血功能的保护作用安全有效。

目前,化疗引起的骨髓抑制主要通过延迟化疗周期,减少药物剂量,给予粒细胞集落刺激因子、重组人血小板生成素、重组人促红细胞生成素、铁剂、叶酸、维生素B12的补充以及红细胞或血小板输注来控制,以上治疗手段也可能给患者带来不良反应,如促红细胞生成素易导致血栓形成<sup>[8]</sup>,粒细胞集落刺激因子易引起患者的发热和骨痛<sup>[9]</sup>。严重的骨髓抑制不仅影响了化疗的疗效,而且给患者和医疗系统带来了沉重的经济负担。现有化疗导致骨髓抑制的治疗策略仅针对单一谱系血细胞,用药时间长且起效慢,并有发生药物及输血相关不良反应的风险,反复动员骨髓造血干细胞可导致骨髓耗竭。骨髓造血功能的改变可影响机体对治疗的耐受力,不利于肿瘤患者的预后和全程治疗管理<sup>[10]</sup>。

曲拉西利是一种高效、选择性、短暂可逆的CDK4/6抑制剂,于2021年2月被美国FDA批准为第一类骨髓保护剂。正常的细胞周期包括G1期(DNA合成前期)、S期(DNA合成期)、G2期(DNA合成后期)和M期(有丝分裂期),目前细胞周期特异性的化疗药物主要对S期、G2期以及M期的细胞造成损伤,如使细胞停滞在G1期可减低因化疗导致的细胞损伤,而G1期过渡到S期的关键调节因子是CDK4/6。

化疗前静脉注射曲拉西利可以使CDK4/6依赖性的造血干/祖细胞(HSPCs)和淋巴细胞暂时停滞在G1期,防止细胞因暴露于化疗药物而导致的DNA损伤和凋亡<sup>[11]</sup>。多项临床研究表明,曲拉西利在不影响化疗疗效和患者生存获益的同时,保护了广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者的多谱系髓细胞,并大幅减少治疗后支持性护理干预的需求,改善了患者的生活质量,为患者提供了显著的临床获益<sup>[12-13]</sup>。曲拉西利联合化疗治疗转移性三阴性乳腺癌的随机、对照Ⅱ期临床研究结果表明,吉西他滨联合卡铂化疗前静脉注射曲拉西利可增强化疗的抗肿瘤疗效,并显著改善总生存期(OS)<sup>[14]</sup>。进一步对程序性死亡配体1(PD-L1)表达进行分层分析显示,PD-L1阳性患者获益显著优于PD-L1阴性患者。研究表明,SCLC患者使用曲拉西利联合EP(依托泊苷联合顺铂)治疗后,可提高患者的T细胞克隆扩增数量,提示曲拉西利可增强T细胞活化<sup>[15]</sup>。T细

胞活性增强后,其抗原呈递能力上调,并提高细胞对免疫检查点抑制剂的敏感性,提示曲拉西利具有潜在的免疫调节作用,可增强抗肿瘤反应<sup>[16]</sup>。

一项纳入4项随机对照试验包含345例小细胞肺癌或乳腺癌患者的荟萃分析结果显示,化疗前使用曲拉西利可显著减少中性粒细胞减少症(19.3% vs 42.2%, OR = 0.31)、发热伴中性粒细胞减少症(3.22% vs 6.72%, OR = 0.47)、贫血(20.5% vs 38.2%, OR = 0.38)的发生率,缩短重度中性粒细胞减少症的持续时间<sup>[16]</sup>。同时,两组的客观缓解率、总生存期和无进展生存期相同,未发现曲拉西利对化疗结果的负面影响。化疗前静脉输注曲拉西利能预防造血干/祖细胞损伤,减轻骨髓耗竭,减少髓系偏移,保存淋巴细胞。

曲拉西利是第一款也是目前唯一获得美国FDA批准的骨髓保护剂,其目前尚未在临床中广泛应用,在ES-SCLC之外瘤种中的使用经验更少。本例食管癌晚期患者在第1周期足剂量化疗后就出现重度骨髓抑制,第2~4周期化疗前使用曲拉西利,显著改善因化疗导致骨髓抑制的发生,确保患者有充足的骨髓细胞储量进行足周期、足剂量的化疗药物治疗,并取得了不错的疗效,为曲拉西利在除ES-SCLC之外瘤种中的使用提供了一定的借鉴。本例食管癌患者使用曲拉西利后取得的较好骨髓保护效果为后续临床使用提供了参考,值得进一步探讨。

#### [参 考 文 献]

[1] MORGAN E, SOERJOMATARAM I, RUMGAY H, *et al.* The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3):649-658.

[2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

[3] AI D, ZHU H, REN W, *et al.* Patterns of distant organ metastases in esophageal cancer: a population-based study[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9):3023-3030.

[4] EPSTEIN RS, AAPRO MS, BASU ROY UK, *et al.* Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosuppression: results from an online survey of patients with solid tumors[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(8):3606-3618.

[5] DHILLON S. Trilaciclib: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(7):867-874.

[6] QIU J, SHENG D, LIN F, *et al.* The efficacy and safety of trilaciclib in preventing chemotherapy-induced myelosuppression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1157251.

[7] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.

[8] MARTO JP, STRAMBO D, LIVIO F, *et al.* Drugs associated with ischemic stroke: a review for clinicians[J]. *Stroke*, 2021, 52(10):e646-e659.

[9] 单瑞睿. 重组人粒细胞集落刺激因子不良反应的文献分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(16):165-168.

[10] 范奎, 代良敏, 伍振峰, 等. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展. 中华中医药杂志, 2017, 32(1):210-214.

[11] HE S, 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.

[12] DANIEL D, KUCHAVA V, BONDARENKO I, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy and atezolizumab in patients with newly diagnosed extensive-stage small cell lung cancer: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II trial[J]. *Int J Cancer*, 2020, 148(10):2557-2570.

[13] 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.

[14] TAN AR, WRIGHT GS, THUMMALA AR, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer: final efficacy and subgroup analysis from a randomized phase II study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4):629-636.

[15] 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.

[16] SORRENTINO JA, LAI AY, STRUM JC, *et al.* Abstract 5628: Trilaciclib (G1T28), a CDK4/6 inhibitor, enhances the efficacy of combination chemotherapy and immune checkpoint inhibitor treatment in preclinical models[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Suppl):5628.

编辑:杨青/接受日期:2023-09-20