

# 安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌的疗效及安全性观察

邵岚 王文娟 宋正波 姜广媛 古翠萍 石志永 张沂平

**【摘要】目的** 探讨安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌的疗效及安全性。**方法** 22 例复发转移性食管鳞癌患者均接受安罗替尼治疗,分析其近期疗效、生存情况及不良反应。**结果** 安罗替尼治疗的客观缓解率(ORR)为 9.1%,疾病控制率(DCR)为 77.3%;中位无进展生存期(PFS)为 4.13 个月。体力活动状态(PS)评分 0~1 分患者中位 PFS(4.43 个月)明显长于 2~3 分的患者(1.50 个月),生存率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );无肝转移患者中位 PFS(4.43 个月)明显长于肝转移患者(3.53 个月),但生存率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Cox 比例风险回归模型分析结果显示,PS 评分( $HR=0.100$ )、肝转移( $HR=0.139$ )是安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌患者 PFS 的独立影响因素。安罗替尼治疗的常见不良反应有乏力、高血压、食欲下降、体重下降等,均为 I~II 级不良反应,经对症治疗后改善或恢复正常。**结论** 安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌有效,患者耐受性良好,不良反应相对较小。

**【关键词】** 食管鳞癌 安罗替尼 疗效 生存分析 不良反应

Efficacy and safety of anlotinib treatment of recurrent and metastatic esophageal squamous cell carcinoma SHAO Lan, WANG Wenxian, SONG Zhengbo, et al. Department of Thoracic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

**【Abstract】Objective** To investigate the efficacy and safety of anlotinib in treatment of recurrent and metastatic esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** Twenty two patients with recurrent and metastatic esophageal squamous cell carcinoma received anlotinib treatment, the efficacy, survival and adverse reactions were analyzed. **Results** In this group of patients the objective response rate (ORR) was 9.1%, disease control rate (DCR) was 77.3%, the median progression-free survival (PFS) were 4.13 months, respectively. The mPFS of patients with performance status (PS) 0-1 was significantly longer than that of patients with PS 2-3 (4.43 months vs. 1.50 months,  $P<0.05$ ), while there was no significant difference in mPFS between patients without and with liver metastasis (4.43 months vs. 3.53 months,  $P>0.05$ ). Cox proportional risk regression analysis showed that PS score ( $HR=0.100$ ,  $P<0.05$ ) and liver metastasis ( $HR=0.139$ ,  $P<0.05$ ) were independent influencing factors of PFS in patients treated with anlotinib treatment. The common adverse reactions were fatigue, hypertension, decreased appetite, weight loss, proteinuria, abnormal liver function, hand-foot syndrome and so on, all were grade I ~ II and reversible after proper treatment. **Conclusion** Anlotinib is effective in the treatment of recurrent and metastatic esophageal squamous cell carcinoma, and the patient was well tolerated and had few adverse reactions.

**【Key words】** Esophageal neoplasms Anlotinib Efficacy Survival analysis Adverse reaction

最新 GLOBOCAN 研究显示<sup>[1]</sup>,2018 年有 57.2 万例患者新诊断为食管癌。根据 2018 年中国癌症报告,我国食管癌新发病例数为 25.8 万,其发病率在恶性肿瘤中排第六位<sup>[2]</sup>。根据病理类型,食管癌分为鳞癌和腺癌。腺癌为欧美国家的主流类型,而鳞癌在亚洲、非洲国家多见。中国 95%以上食管癌为鳞状细胞癌<sup>[3]</sup>,主要危险因素为饮酒、吸烟和炎症引起的慢性刺激。近年来食管癌

诊疗技术有所进步,但总体疗效仍不理想,5 年生存率仅 30%左右<sup>[4]</sup>。目前治疗食管癌的主要方法有手术、化疗和放疗等。2019 年中国临床肿瘤学会食管癌诊疗指南更新了复发转移性食管癌二线及以上治疗策略,对于体力活动状态(PS)评分 0~1 分的患者,安罗替尼、阿帕替尼等抗血管生成药物均可作为 II 级推荐药物应用,其中安罗替尼仅用于食管鳞癌患者。安罗替尼是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能抑制血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体等激酶,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用<sup>[5]</sup>。目前在肺癌、食管癌、软组织肉瘤、甲状腺髓样

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-2200

作者单位:310022 杭州,中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)胸部肿瘤内科

通信作者:张沂平, E-mail: zhangyiping1678@163.com

癌等实体瘤中都表现出抗肿瘤治疗的价值,本文就安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌的疗效及安全性作一探讨,现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析 2018 年 6 月至 2019 年 4 月在本院胸部肿瘤内科接受安罗替尼治疗的 22 例复发转移性食管鳞癌患者的临床资料。其中男 20 例,女 2 例;年龄 54~83[64(61.5,69.0)]岁, <65 岁 12 例, ≥65 岁 10 例;PS 评分 0~1 分 14 例, 2~3 分 8 例;疾病分期ⅢB 期 2 例,Ⅳ期 20 例;病理分化程度:低分化 4 例,高中分化 7 例;未明确分化 11 例;远处转移 20 例,转移部位包括肺、骨、肝等;安罗替尼二线治疗 9 例,三线及以上治疗 13 例。

## 1.2 方法

**1.2.1 给药方法** 所有患者予盐酸安罗替尼胶囊(12mg/粒,国药准字 H20180004,正大天晴药业集团股份有限公司)12mg 口服,1 次/d,若不能耐受则下调剂量至 10mg/d。服药 2 周停药 1 周,以 3 周为 1 个疗程。

**1.2.2 近期疗效评价** 1 个疗程后评估近期疗效,对于疗效稳定或有效的患者,每 2 个疗程复查 1 次 CT 及其他影像学检查。疗效评估参照实体瘤疗效评价标准(RECIST v1.1),评定结果包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)<sup>[6]</sup>。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

**1.2.3 随访及生存分析** 采用门诊随访或电话随访的方式,末次随访时间为 2019 年 7 月 5 日。总生存期(OS)为患者自安罗替尼治疗开始至死亡或末次随访的时间。无进展生存期(PFS)为患者自安罗替尼治疗开始至明确为 PD 的时间。

**1.2.4 不良反应评价** 根据美国国立癌症研究院通用毒性标准 4.0 评价不良反应。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率比较采用 log-rank 检验;采用 Cox 比例风险回归模型分析安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌患者 PFS 的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同临床特征患者近期疗效比较** 22 例接受安罗替尼治疗的患者中,ORR 为 9.1%(2/22),DCR 为 77.3%

(17/22)。不同性别、年龄、PS 评分、病理分化程度、安罗替尼治疗线数以及是否远处转移、肝转移、手术、放疗的患者 ORR 比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。在 DCR 方面,PS 评分 0~1 分的患者明显高于 2~3 分的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与其他临床特征无关,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 不同临床特征患者近期疗效比较[例(%)]

| 临床特征     | n  | ORR     | P 值   | DCR      | P 值   |
|----------|----|---------|-------|----------|-------|
| 性别       |    |         |       |          |       |
| 男        | 20 | 2(10.0) | >0.05 | 15(75.0) | >0.05 |
| 女        | 2  | 0(0.0)  |       | 2(100.0) |       |
| 年龄       |    |         |       |          |       |
| <65 岁    | 12 | 2(16.7) | >0.05 | 10(83.3) | >0.05 |
| ≥65 岁    | 10 | 0(0.0)  |       | 7(70.0)  |       |
| PS 评分    |    |         |       |          |       |
| 0~1 分    | 14 | 2(14.3) | >0.05 | 13(92.9) | <0.05 |
| 2~3 分    | 8  | 0(0.0)  |       | 4(50.0)  |       |
| 病理分化程度   |    |         |       |          |       |
| 低分化      | 4  | 0(0.0)  | >0.05 | 4(100.0) | >0.05 |
| 高中分化     | 7  | 0(0.0)  |       | 6(85.7)  |       |
| 未明确分化    | 11 | 2(18.2) |       | 7(63.6)  |       |
| 远处转移     |    |         |       |          |       |
| 是        | 20 | 2(41.4) | >0.05 | 16(80.0) | >0.05 |
| 否        | 2  | 0(0.0)  |       | 1(50.0)  |       |
| 肝转移      |    |         |       |          |       |
| 是        | 7  | 1(14.3) | >0.05 | 5(71.4)  | >0.05 |
| 否        | 15 | 1(6.7)  |       | 12(80.0) |       |
| 安罗替尼治疗线数 |    |         |       |          |       |
| 二线       | 9  | 0(0.0)  | >0.05 | 4(100.0) | >0.05 |
| 三线及以上    | 13 | 2(25.4) |       | 12(92.4) |       |
| 手术       |    |         |       |          |       |
| 是        | 10 | 0(0.0)  | >0.05 | 8(80.0)  | >0.05 |
| 否        | 12 | 2(16.7) |       | 9(75.0)  |       |
| 放疗       |    |         |       |          |       |
| 是        | 4  | 0(0.0)  | >0.05 | 3(75.0)  | >0.05 |
| 否        | 18 | 2(11.1) |       | 14(77.8) |       |

**2.2 生存分析** 22 例患者中位 PFS 为 4.13 个月(95% CI:3.54~4.73),见图 1。进一步分析不同 PS 评分、是否肝转移患者的 PFS,发现 PS 评分 0~1 分患者中位 PFS(4.43 个月)明显长于 2~3 分的患者(1.50 个月),生存率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 2;无肝转移患者中位 PFS(4.43 个月)明显长于肝转移患者(3.53 个月),但生存率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 3。Cox 比例风险回归模型分析结果显示,PS 评分、肝转移是安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌患者 PFS 的独立影响因素,见表 2。

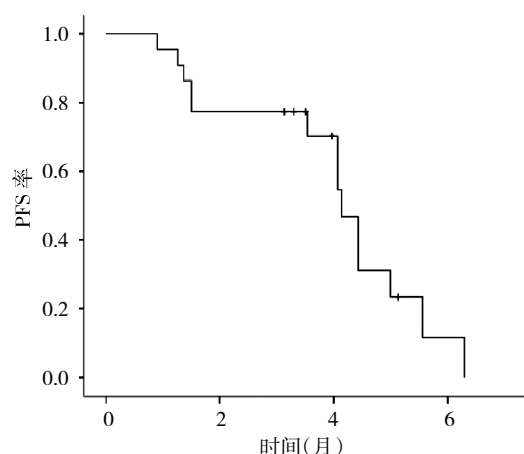


图1 安罗替尼治疗食管鳞癌患者的 PFS 曲线

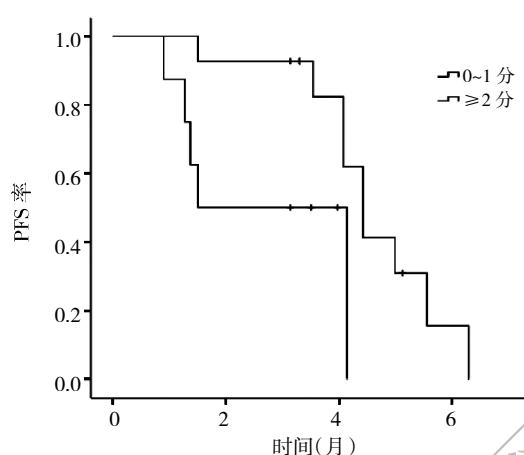


图2 安罗替尼治疗不同 PS 评分食管鳞癌患者的 PFS 曲线

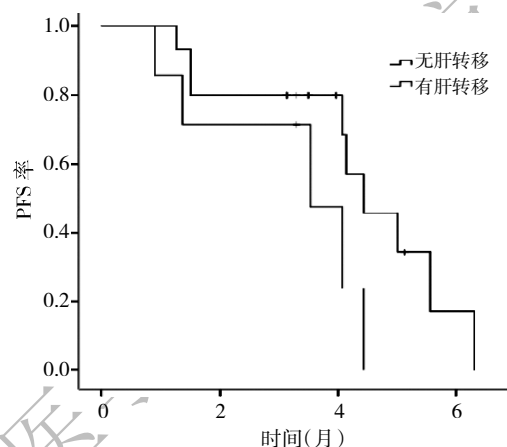


图3 安罗替尼治疗是否肝转移食管鳞癌患者的 PFS 曲线

表2 影响安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌患者 PFS 的 Cox 比例风险回归模型分析

| 因素    | HR(95%CI)          | P 值   |
|-------|--------------------|-------|
| PS 评分 | 0.100(0.017~0.593) | <0.05 |
| 肝转移   | 0.139(0.029~0.661) | <0.05 |
| 手术    | 0.740(0.178~3.082) | >0.05 |
| 放疗    | 0.522(0.099~2.755) | >0.05 |

2.3 不良反应 安罗替尼治疗的常见不良反应有乏力、高血压、食欲下降、体重下降等,均为 I~II 级不良反应,经对症治疗后改善或恢复正常,见表 3。其中 1 例患者因高血压、1 例患者因乏力和食欲下降不能耐受而下调安罗替尼剂量至 10mg 后耐受良好。

表3 22 例复发转移性食管鳞癌患者安罗替尼治疗常见不良反应(例)

| 不良反应  | I 级 | II 级 | III 级 | IV 级 | 合计 |
|-------|-----|------|-------|------|----|
| 乏力    | 8   | 1    | 0     | 0    | 9  |
| 高血压   | 5   | 2    | 0     | 0    | 7  |
| 食欲下降  | 4   | 1    | 0     | 0    | 5  |
| 体重下降  | 3   | 1    | 0     | 0    | 4  |
| 蛋白尿   | 3   | 0    | 0     | 0    | 3  |
| 肝功能异常 | 2   | 1    | 0     | 0    | 3  |
| 手足综合征 | 2   | 1    | 0     | 0    | 3  |
| 恶心    | 2   | 0    | 0     | 0    | 2  |
| 腹泻    | 1   | 0    | 0     | 0    | 1  |
| 口腔炎   | 1   | 0    | 0     | 0    | 1  |

### 3 讨论

安罗替尼作为一种新型的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,在抗血管生成、抑制肿瘤细胞增殖和转移等方面具有良好的疗效。目前已在多种实体瘤中开展临床研究,包括非小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺髓样癌、食管鳞癌等。基于 ALTER 0303 的研究结果<sup>[7]</sup>,2018 年 5 月 9 日,中国食品药品监督管理局正式批准单药安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌患者的三线及以上治疗。对化疗后出现进展的晚期食管鳞癌患者,目前临床上尚缺乏的标准治疗方案。

安罗替尼治疗二线及以上晚期食管鳞癌的 ALTER1102 研究在 2019 年美国临床肿瘤学会会议上公布了研究数据,这是一项随机、双盲、多中心、安慰剂平行对照的 II 期临床试验,主要评估安罗替尼作为单药治疗在中国二线及以上晚期食管鳞癌患者中的疗效及安全性<sup>[8]</sup>。该研究共入组 165 例患者,其中安罗替尼组 110 例,安慰剂组 55 例,1 例未服药;结果显示安罗替尼组中位 PFS 较安慰剂组延长 1.61 个月(3.02 个月比 1.41 个月, $HR=0.46, P<0.01$ ),达到了主要研究终点;ORR 分别为 7%和 4%( $P>0.05$ ),DCR 分别为 64%和 18%( $P<0.01$ )。而本研究罗替尼治疗的 ORR 为 9.1%,DCR 为 77.3%,中位 PFS 为 4.43 个月,较 ALTER1102 研究结果长一些,可能与临床实践中复查时间相对不严格而造成进展评估时间往后延迟有关。本研究有 3 例患者在二线

安罗替尼治疗中联合了其他药物治疗,1 例联合替吉奥,1 例联合雷替曲塞,1 例联合可瑞达免疫治疗,但这 3 例患者的疗效仅为 SD,耐受性均良好。本研究亚组分析发现,PS 评分 0~1 分、无肝转移的患者应用安罗替尼治疗的 PFS 要长一些。但由于样本量较少,仍需要进一步研究证实。在安全性方面,本研究患者在接受安罗替尼治疗中未出现Ⅲ级及以上的不良反应,仅 2 例患者因不能耐受而下调剂量至 10mg。本研究患者出现的不良反应主要有乏力、高血压、食欲下降、体重下降等。ALTER1102 研究结果显示,安罗替尼组Ⅲ级以上不良反应发生率为 39%,主要有高血压(16%)、食欲下降(6%)和低钠血症(4%)。目前看来,安罗替尼在食管癌治疗中的安全性尚好,但需要特别注意抗血管靶向药物相关的不良反应。

目前关于食管癌靶向治疗的研究不多,除了安罗替尼,主要的靶向药物还有阿帕替尼、吉非替尼、西妥昔单抗。食管癌的重要通路包括 VEGF 通路和 EGFR 通路。食管鳞癌患者 EGFR 高表达,但是抗 VEGF 通路的靶向药物(如吉非替尼、西妥昔单抗等)均未取得成功<sup>[9-10]</sup>。阿帕替尼是抗 VEGF 靶向药物,小样本单臂研究结果显示,62 例食管鳞癌患者阿帕替尼治疗的 ORR 为 24.2%,DCR 为 74.2%;中位 PFS 和 OS 分别为 115、209d;Ⅲ、Ⅳ级不良反应发生率为 59.7%<sup>[11]</sup>。该研究结果表明了阿帕替尼在食管鳞癌中应用的疗效,但由于样本量小、不良反应较大,目前中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会指南上仅以 2B 类证据推荐阿帕替尼用于晚期食管鳞癌的二线及以上治疗。免疫治疗是当前热点,近年来有不少研究在食管癌中应用 PD-1 抑制剂治疗,并取得了较好的疗效。KEYNOTE-028 研究纳入 23 例 PD-L1 阳性的食管癌患者并给予帕博利珠单抗单药治疗,总 ORR 为 30%,其中鳞癌、腺癌患者的 ORR 分别为 29% 和 40%<sup>[12]</sup>。在其他食管癌免疫治疗的研究中,纳武利尤单抗<sup>[13]</sup>、国产的抗 PD-1 单抗卡瑞利珠单抗等均展现了食管癌免疫治疗的前景。

综上所述,安罗替尼治疗复发转移性食管鳞癌有效,患者耐受性良好且不良反应相对较小。

#### 4 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1):1-12. DOI:10.3322/caac.21492.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [4] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):e555-e567. DOI:10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [5] Shen G, Zheng F, Ren D, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):120. DOI:10.1186/s13045-018-0664-7.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45:228-247.
- [7] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of Anlotinib as a Third-Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11):1569-1575. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [8] Huang J, Xiao J, Fang W, et al. Anlotinib in chemotherapy-refractory metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): A randomized, double-blind, multicenter phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl4):95.
- [9] Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8):894-904. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70024-5.
- [10] Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7):627-637. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70136-0.
- [11] Li J, Wang L. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:3965-3969. DOI:10.2147/OTT.S132756.
- [12] Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(4):318-327. DOI:10.1200/JCO.2018.78.2276.
- [13] Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(5):631-639. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30181-X.

(收稿日期:2019-07-24)

(本文编辑:陈丹)