

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20211229.1714.004.html\(2021-12-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20211229.1714.004.html(2021-12-30))

# 安罗替尼后线治疗抗 PD-1 免疫治疗失败的 晚期食管鳞癌的临床疗效观察\*

刘良忠<sup>1</sup>, 李小红<sup>2</sup>, 张 军<sup>1</sup>, 张 力<sup>1△</sup>

(1. 重庆大学附属三峡医院肿瘤内科消化病区/重庆三峡消化系肿瘤防治研究所 404000;

2. 重庆大学附属三峡医院护理部 404000)

**[摘要]** **目的** 观察晚期食管鳞癌抗 PD-1 免疫治疗失败后使用安罗替尼挽救治疗的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析重庆大学附属三峡医院 2017 年 1 月至 2020 年 6 月一线或二线使用抗 PD-1 免疫治疗失败的晚期食管鳞癌患者, 后线采用安罗替尼挽救治疗, 观察疗效及相关的不良反应。**结果** 总共纳入 35 例患者, 安罗替尼在抗 PD-1 免疫治疗失败后客观效率为 22.86%, 疾病控制率为 80.00%, 中位无进展生存期 4.32 个月, 中位总生存期 9.85 个月。安罗替尼作为二线或三线治疗的近远期疗效差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 安罗替尼使用后发生率 $>40\%$ 的不良反应包括高血压、乏力、甲状腺功能减退、高血糖症。**结论** 安罗替尼对抗 PD-1 免疫治疗失败后的晚期食管鳞癌具有一定的疗效, 其安全性及耐受性良好, 可考虑用于晚期食管鳞癌的后线挽救治疗。

**[关键词]** 晚期食管鳞癌; 抗 PD-1 免疫治疗; 安罗替尼; 后线治疗**[中图法分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0276-05

## Observation on clinical efficacy of anlotinib posterior line treatment of advanced esophageal squamous carcinoma after anti-PD-1 immunotherapy failure\*

LIU Liangzhong<sup>1</sup>, LI Xiaohong<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1△</sup>

(1. Digestive Wards, Department of Oncology/Three Gorges Institute for Prevention and Treatment of Digestive Tumors; 2. Department of Nursing, Affiliated Three Gorges Hospital of Chongqing University, Chongqing 404000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the efficacy and safety of anlotinib in the salvage treatment of the patients with advanced esophageal squamous carcinoma after anti-PD-1 immunotherapy failure. **Methods** The retrospective analysis was performed on the patients with advanced esophageal carcinoma after the first line or second line anti-PD-1 immunotherapy failure in this hospital from January 2017 to June 2020. The posterior line adopted the anlotinib salvage treatment. Then the therapeutic efficacy and related adverse reactions were observed. **Results** A total of 35 cases were included, the effective rate of anlotinib after anti-PD-1 treatment failure was 22.86%, the disease control rate (DCR) was 80.00%, the median progression-free survival (mPFS) was 4.32 months and the median overall survival (mOS) was 9.85 months. Anlotinib served as the second-line or third-line treatment, there was no statistically significant difference in the short-term and long-term efficacy ( $P>0.05$ ). The adverse reactions with an incidence rate of more than 40% included hypertension, fatigue, hypothyroidism and hyperglycemia. **Conclusion** Anlotinib has a certain effect in the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma after anti-PD-1 immunotherapy failure, and its safety and tolerability are good, which may be considered as a salvage treatment of advanced esophageal carcinoma.

**[Key words]** advanced esophageal squamous carcinoma; anti-PD-1 immunotherapy; antinib; posterior line therapy

随着基础研究的深入与临床研究的不断推进, 免疫治疗已成为多种晚期恶性肿瘤治疗不可或缺的重

\* 基金项目: 重庆市区域医学重点学科建设项目(ZDXK201919); 重庆市万州区科技计划项目(wzstc-2018003)。 作者简介: 刘良忠(1984—), 主治医师, 硕士, 主要从事消化系统恶性肿瘤临床与基础研究。 △ 通信作者, E-mail: 297183074@qq.com。

要组成部分<sup>[1]</sup>。KEYNOTE-181<sup>[2]</sup>、ATTRACTION-3<sup>[3]</sup>等多项临床研究充分证实食管癌是抗 PD-1 单抗免疫治疗获益的瘤种,ESMO 指南、NCCN 指南、CSCO 指南等<sup>[4-5]</sup>均推荐免疫检查点抑制剂可用于晚期食管癌二线以上抗肿瘤治疗。因此,以免疫治疗为基础的食管癌抗肿瘤治疗在临床使用也越来越广泛;当免疫治疗失败后又如何选择后线治疗药物,目前仍无标准。CSCO 指南推荐:安罗替尼可用于晚期食管鳞癌后线治疗<sup>[4-5]</sup>,也有大量基础研究证实,抗肿瘤血管生成与抗 PD-1 治疗两种治疗模式具有协同作用。本研究探讨安罗替尼后线治疗抗 PD-1 免疫治疗失败的晚期食管鳞癌的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院 2017 年 1 月至 2020 年 6 月晚期食管癌患者 35 例为研究对象。纳入标准:经胃镜获取病理活检明确诊断食管鳞癌;cTNM 分期均为 IV b 期;一线或二线使用以抗 PD-1 单克隆抗体为基础的治疗,且影像学提示肿瘤进展后;预期生存期 > 3 个月,卡式(KPS)评分 ≥ 70 分;至少有 1 个可测量的病灶。排除标准:既往曾采用抗肿瘤血管生成药物,如安罗替尼、阿帕替尼等;免疫治疗后出现假性进展或超进展;消化道出血病史或出血高风险;消化道穿孔及食管瘘风险较高;食管严重狭窄,不能服药;合并其他严重疾病,不能配合完成治疗。患者临床特征见表 1。本研究获医院医学伦理委员会批准(2021 年科研第[135]号),患者及家属知情同意。

表 1 研究对象临床特征

项目	一线免疫治疗(n=12)	二线免疫治疗(n=23)
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	50 ± 26	54 ± 26
男/女(n/n)	7/5	16/7
靶病灶分布(n)		
淋巴结转移	11	16
肝转移	8	15
肺转移	9	18
KPS 评分(n)		
90~100 分	10	13
70~<90 分	2	10
分化程度(n)		
高分化	1	5
中分化	6	8
低分化/未分化	5	10

## 1.2 方法

### 1.2.1 靶向治疗

安罗替尼口服,12 mg/d,连续服用 14 d,停药 7 d,每 21 天为 1 个周期,直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。

### 1.2.2 剂量调整

当患者不出现高于 3 级的药物不良反应,经对症处理仍无法恢复至 1 级以内者需调整剂量;首次下调到 10 mg/d,连续服用 14 d,停药 7 d,每 21 天为 1 个周期;如仍不能耐受者,暂停用药及对症处理恢复后可调整至 8 mg/d,连续服用 14 d,停药 7 d,每 21 天为 1 个周期。

### 1.2.3 不良反应处理

靶向药物总体治疗反应相对较轻,不常规给予止吐、抑酸等辅助用药;可根据患者治疗期间出现的、与靶向药物治疗可能有关的、影响患者生活质量的不良反应予以对症处理,如降压药物调整血压,小剂量激素调节精神食欲等。

### 1.2.4 疗效评价

近期疗效评价:基线时完成增强 CT/MRI 检查,靶病灶选择短径 > 1.5 cm 转移淋巴结或直径 > 1 cm 的转移病灶;治疗期间前 3 个月每 2 个周期,3 个月后再每 3~4 个周期复查 CT/MRI 检查评价疗效;按实体瘤疗效评价标准(RECIST-1.1 版本)进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以 CR+PR 计算客观有效率(ORR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR);本研究 ORR、DCR 为次要研究终点。远期疗效评价:本次研究以无进展生存期(PFS)为主要研究终点,总生存期(OS)为次要研究终点。PFS 计算以首次用药当日至疾病进展或死亡的时间(以最先发生者为准);OS 计算以首次用药当日至任何原因死亡的时间。

### 1.2.5 不良反应判定

患者用药前需完善血常规、肝功、生化、甲功、心电图;治疗期间每周期服药前再次复查上述指标;参照《美国国家癌症研究所癌症治疗与评价计划的常见不良事件评价标准(CTCAE)》(4.03 版)对上述指标变化进行药物不良反应评估。

### 1.2.6 随访

采用门诊、住院、电话、微信等方式对患者进行随访,包括为患者进行健康宣教、用药指导、了解服药情况、用药后不良反应或死亡事件记录、解答患者用药困惑、告知患者返院复查时间及内容。患者随访截止时间为 2020 年 8 月。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计数资料以例数或率表示,采用  $\chi^2$  检验;生存数据分析采用 Kaplan-Meier 法,组间比较采用 Log-rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗完成情况

所有患者初始剂量均以 12 mg/d 开始,最终的维

持剂量 12 mg 8 例 (22.86%)、10 mg 16 例 (45.71%)、8 mg 10 例 (28.57%)，停药 1 例 (2.86%)，该停药者使用安罗替尼 2.6 个月，因难治性高血压伴有头晕、恶心停药。

## 2.2 近期疗效

患者总体 ORR 为 22.86%，DCR 为 80.00%；二三线治疗组 ORR 分别为 41.67%、13.04%，两组比较差异无统计学意义 ( $P=0.091$ )；二三线治疗组 DCR 分别为 83.33%、78.26%，两组比较差异无统计学意义 ( $P=1.000$ )，见表 2。

## 2.3 远期疗效

抗 PD-1 免疫治疗失败后采用安罗替尼靶向治疗，总中位 PFS 为 4.32 个月，二线治疗组中位 PFS 为 4.52 个月，三线治疗组中位 PFS 为 4.26 个月，两

组比较差异无统计学意义 ( $P=0.605$ )；中位 OS 为 9.85 个月，二线治疗组中位 OS 为 9.88 个月，三线治疗组中位 OS 为 7.23 个月，两组比较差异无统计学意义 ( $P=0.258$ )，见图 1。

表 2 晚期食管鳞癌免疫治疗失败后安罗替尼挽救治疗的近期疗效[n(%)]

项目	二线治疗(n=12)	三线治疗(n=23)	合计
CR	1(8.33)	0	1(2.86)
PR	3(25.00)	3(13.04)	6(17.14)
SD	6(50.00)	15(65.22)	21(60.00)
PD	2(16.67)	5(21.74)	7(20.00)
ORR	4(33.33)	3(13.04)	7(20.00)
DCR	10(83.33)	18(78.26)	28(80.00)

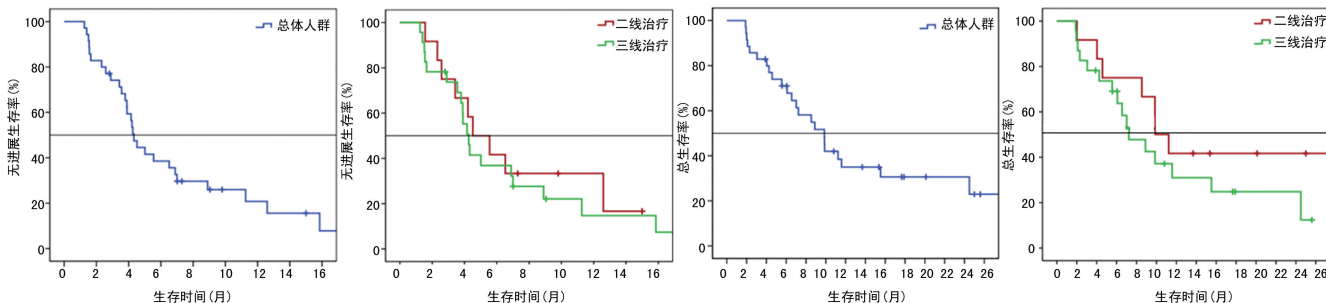


图 1 晚期食管鳞癌免疫治疗失败后安罗替尼挽救治疗的远期疗效

## 2.4 不良反应

本研究未发现与安罗替尼治疗直接相关的死亡事件，不良反应以高血压、乏力、食欲下降、甲状腺功能减退、高血糖为主，经过积极的对症处理及药物剂量调整，基本能继续药物治疗，仅 1 例因难治性高血压停药，见表 3。

表 3 晚期食管鳞癌抗 PD-1 治疗失败后安罗替尼后线治疗的不良反应[n(%)]

项目	不良反应	合计	3~4 级
临床表现	高血压	28(80.00)	6(17.14)
	乏力	26(74.28)	5(14.28)
	食欲下降	14(40.00)	1(2.86)
	腹泻	11(31.43)	1(2.86)
	声音嘶哑	9(25.71)	0
	手足综合征	7(20.00)	1(2.86)
	体重下降	6(17.14)	2(5.71)
	恶心/呕吐	5(14.28)	0
	皮疹	3(8.57)	1(2.86)
	消化道出血	1(2.86)	0
实验室检查	甲状腺功能减退	25(71.43)	4(11.42)
	高血糖症	19(54.28)	1(2.86)
	尿蛋白	11(31.42)	2(5.71)
	转氨酶升高	5(14.28)	2(5.71)

续表 3 晚期食管鳞癌抗 PD-1 治疗失败后安罗替尼后线治疗的不良反应[n(%)]

项目	不良反应	合计	3~4 级
	低钠血症	5(14.28)	1(2.86)
	白细胞降低	4(11.42)	1(2.86)
	血小板减少	4(11.42)	1(2.86)
	结合胆红素升高	4(11.42)	1(2.86)
	低钾血症	4(11.42)	1(2.86)
	中性粒细胞减少	3(8.57)	0
	血尿(镜下)	2(5.71)	0

## 3 讨论

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一，据全国肿瘤登记中心公布的《2015 年中国肿瘤登记年报》显示<sup>[6-7]</sup>：我国食管癌新发病例约 477 900 例，死亡约 375 000 例，约占全球 50%，其发病率居我国所有恶性肿瘤第 6 位，致死率居第 4 位，严重威胁人们的健康和生命。由于早期症状不典型，多数患者就诊时已处于疾病的进展期或晚期，因此临床预后较差。

晚期食管癌治疗主要以全身系统治疗为主的综合治疗模式<sup>[5,8]</sup>，一线药物仍以氟尿嘧啶、铂类、紫杉烷类为基础的化疗方案，单药有效率为 15%~35%，联合有效率为 40%~60%<sup>[9-13]</sup>，一线治疗后仍无标准

的二线治疗药物;而在靶向治疗方面,目前公认有效的药物相对较少,我国《2020 版食管癌 CSCO 指南》推荐<sup>[4-5]</sup>,阿帕替尼与安罗替尼可用于晚期食管鳞癌的二线治疗;此外,随着免疫治疗相关基础与临床研究的深入<sup>[1-3]</sup>,现已证实,食管癌是以抗 PD-1 单抗免疫治疗有效的瘤种,单药或联合其他治疗药物与模式可改善晚期食管癌的临床预后,鳞状细胞癌获益尤其突出<sup>[1-2]</sup>。因此,以抗 PD-1 为基础的免疫抗肿瘤治疗手段在临床运用越来越广泛,尽管在生存时间方面较化疗明显提高,但总体有效率还比较有限,二线单药有效率约 20%<sup>[2-3]</sup>,联合化疗有效率约 45%。安罗替尼是目前临床常用的一种抗瘤谱较广的小分子酪氨酸激酶抑制剂,其靶点包括血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、纤维母细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、c-Kit、Ret 等<sup>[8,14]</sup>,由于靶点较多,因此该药物同时具备抗肿瘤血管生成及抑制肿瘤细胞生成的特点,常用于晚期软组织肉瘤、肺癌、食管鳞癌的后线治疗<sup>[15-18]</sup>。

大量的临床与基础研究证实:抗 PD-1 的治疗是打断肿瘤细胞对 CTL 细胞的抑制而发挥作用,而抗血管生成药物可以使肿瘤血管正常化,间接改变肿瘤免疫微环境,两者在抗肿瘤方面具有协同作用<sup>[19-21]</sup>;尤其在肝细胞肝癌。IMPROVE150 研究<sup>[22]</sup>的成功也充分证实了这两类药物联合治疗的优效性;ALTER1102 研究证实:一线化疗失败后,采用安罗替尼可改善晚期食管鳞癌的 PFS,但 OS 并没有得到提高;如果一线使用抗 PD-1 为主的免疫治疗后,二线采用安罗替尼的结局目前仍没有确切答案。

基于临床报道及药物的可及性,笔者对晚期食管鳞癌一线治疗后,如果体能状态尚好,推荐以安罗替尼单药为主的抗肿瘤治疗,其中包括不少前期使用含抗 PD-1 免疫治疗基础的患者。本研究发现患者总体 ORR 为 22.86%,DCR 为 80%,这与文献报道的以化疗为基础的一线治疗相比,后线使用安罗替尼 ORR 有一定的提高。尽管安罗替尼二线治疗在 ORR 方面高于三线治疗,提示早期使用获益可能较大,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,总体人群的 PFS 为 4.32 个月,二线、三线治疗的 PFS 分别为 4.52 个月、4.26 个月。而在不良反应方面,发生率达 40%以上的为高血压、乏力、甲状腺功能减退、高血糖症等;部分反应可能与前期的治疗相关,如放疗可能引起甲状腺功能减退,免疫治疗可能引起乏力、甲状腺功能、肝功能等异常;但整体耐受性均可,仅有 1 例因难治性高血压停药,绝大部分患者都可通过减量或对症处理后继续治疗。

与既往的临床报道相似<sup>[17,23]</sup>,安罗替尼在晚期食管癌后线治疗具有一定的价值,尤其经免疫治疗后,肿瘤的微环境可能改变,一定程度上提高了安罗替尼的疗效。但作为回顾性研究,由于样本量较小,混杂因素太多,分层条件下的患者临床特征不一致,因此本研究结果的临床指导意义比较局限,需要开展前瞻性 RCT 研究加以论证;总体来说,在晚期食管鳞癌抗 PD-1 免疫治疗失败的患者中,安罗替尼仍可考虑用于后线治疗。

## 参考文献

- [1] ZHANG W, WANG P, PANG Q. Immune checkpoint inhibitors for esophageal squamous cell carcinoma: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18):1193.
- [2] KOJIMA T, SHAH M A, MURO K, et al. Randomized phase III keynote-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35):4138-4148.
- [3] KATO K, CHO B C, TAKAHASHI M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11):1506-1517.
- [4] 程浩, 韩泳涛. 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2020, 33(4):285-290.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 食管癌诊疗指南(2020 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [6] 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.
- [7] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [8] GAO Y, LIU P, SHI R. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2):1001-1014.
- [9] 颜芳, 应明真, 陈龙佩, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂一线治疗晚期食管癌患者的临床观

- 察[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(8): 632-635.
- [10] CHEN Y, YE J, ZHU Z, et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20): 1695-1703.
- [11] CHEN Y, ZHU Z, ZHAO W, et al. A randomized phase 3 trial comparing paclitaxel plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus 5-fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal carcinoma—the ESO-shanghai 1 trial protocol [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 33.
- [12] HIRAMOTO S, KATO K, SHOJI H, et al. A retrospective analysis of 5-fluorouracil plus cisplatin as first-line chemotherapy in the recent treatment strategy for patients with metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(3): 466-472.
- [13] HIRANO H, KATO K. Systemic treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: chemotherapy, molecular-targeting therapy and immunotherapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(5): 412-420.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] SHI J, ZHANG Y, WANG J, et al. Anlotinib combined with chemoradiotherapy exhibits significant therapeutic efficacy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10(10): 995.
- [18] LIU Z, YAO W, ZHAO Y, et al. Efficacy and safety of anlotinib combined with liposomal doxorubicin followed by anlotinib maintenance in metastatic soft tissue sarcomas [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 4(13): 1009-1016.
- [19] HUANG Y, KIM B Y S, CHAN C K, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 195-203.
- [20] ZHAO Y, YU X, LI J. Manipulation of immune-vascular crosstalk: new strategies towards cancer treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(11): 2018-2036.
- [21] YANG Y, LI L, JIANG Z, et al. Anlotinib optimizes anti-tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD-1 blockade in lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2523-2532.
- [22] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [23] BABA Y, NOMOTO D, OKADOME K, et al. Tumor immune microenvironment and immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9): 3132-3141.

(收稿日期: 2021-04-29 修回日期: 2021-09-11)