安罗替尼联合信迪利单抗治疗复发转移食管鳞癌初步临床研究

李发强　刘阿海　薛苗苗　徐青兰　詹香草
（焦作煤业（集团）有限责任公司中央医院　河南　焦作　454000）

【摘　要】目的探讨安罗替尼联合信迪利单抗治疗复发转移食管鳞癌的疗效和安全性。方法将我院2019年6月至2022年10月收治的78例复发转移食管癌患者，随机分为安罗替尼联合信迪利单抗治疗组（联合组）与安罗替尼单药治疗组（单药组）。联合治疗组：安罗替尼10～12mg,每日1次，口服，第1～14天，1周期21天；同期联合信迪利单抗200 mg静脉注射每21天1次；单药治疗组：安罗替尼10～12 mg,每日1次，口服，第1～14天，1周期21天；按不良反应耐受情况，调整安罗替尼剂量；治疗2周期全面复查，评价疗效；对比观察疗效及安全性。结果全部78例研究对象，均完成2周期以上治疗，达到评价目的，CR0%，PR17例（21.79%），SD24例（30.77%），PD37例（47.44%），RR17例（21.79%），DCR 41例（52.56%），mPFS 4.5个月，mOS 7.2个月；安罗替尼联合信迪利单抗治疗组，RR 30%，DCR 67.5%，mPFS 7.8月，mOS11.8月；安罗替尼单药治疗组，RR 13.2%，DCR 36.8%，mPFS 4.2月，mOS 6.8月；两组比较，统计学处理，RR比较：95%可信区间下线3～6（对照组）/13～23（治疗组）；DCR比较：95%可信区间下线16～28（对照组）/39～73（治疗组）；差方显性检验，X^2值=5.8757，＞3.84，P＜0.05，统计学有显著差异；结论安罗替尼联合信迪利单抗治疗复发转移食管鳞癌与单药安罗替尼比较，具有较好疗效，安全性良好，值得临床进一步研究。

【关键词】食管鳞癌；安罗替尼；信迪利单抗

信迪利单抗和安罗替尼对食管癌的疗效已经临床研究证实[3]，[4]，[5]，[16]。为探讨安罗替尼联合信迪利单抗治疗复发转移食管鳞癌的疗效和安全性，将2019年6月至2022年10月收治的78例复发转移食管癌患者，随机分为安罗替尼单药治疗组与安罗替尼联合信迪利单抗治疗组，对比观察疗效及安全性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2019年6月至2022年10月，选择在我院经手术或内镜活检病理学检查明确诊断的复发转移食管鳞癌患者78例，男性54例，女性24例；年龄42～75岁，中位年龄56岁；ECOG评分：0分18例，1分32例，2分28例；高分化18例，中分化36例，低分化24例；转移部位：颈部及锁骨上下、纵隔及腹腔淋巴结68例，肺35例，肝脏16例，骨7例，其他（腹膜、卵巢、软组）20例。随机分为安罗替尼单药治疗组与安罗替尼联合信迪利单抗治疗组。两组基线一般资料如下：安罗替尼单药，38例，中位年龄59岁，男28例，女10例；ECOG评分：0分8例，1分15例，2分13例；高分化鳞癌8例，中分化鳞癌16例，低分化鳞癌14例；肺转移16例，肝转移7例，淋巴结转移30例，骨骼转移2例，其他部位转移8例；安罗替尼联合信迪利单抗40例，中位年龄58岁，男26例，女14例；ECOG评分：0分10例，1分17例，2分15例；高分化鳞癌10例，中分化鳞癌18例，低分化鳞癌12例；肺转移19例，肝转移9例，淋巴结转移38例，骨骼转移3例，其他部位转移9例；两组基线资料相似，无明显差异。

入组标准：病理学检查确诊为食管鳞癌，经手术或放、化疗后复发转移，或无手术及放、化疗适应症，包括：①晚期远处转移性（Ⅳ期）食管鳞癌，至少有一个可测量病灶（RECIST 1.1）；②既往接受过含铂方案或含紫杉类、氟尿嘧啶方案化疗进展或再复发；③年龄18~75岁；ECOG PS评分：0~2分；预计生存期＞3个月；④距离末次化疗、放疗或其他抗肿瘤药物治疗时间≥4个月；⑤主要器官功能正常。

排除标准：①有活动性出血、血液疾病出凝血机制异常、血小板减少导致出血高风险患者；②患中、高危高血压及冠心病、心肌炎、脑梗死、脑出血、慢性肾脏疾病肾功能异常，病情未控制者；③患活动胃溃疡、十二指肠溃疡、溃疡性结肠炎、支气管扩张、肺结核咳血等大出血风险者；④有影响口服药物的多种因素（比如食管梗阻无法吞咽、胃肠道切除术后吸收功能障碍、慢性腹泻、肠梗阻）者；⑤伴有食管纵隔、

气管瘘，肿瘤侵犯纵隔大血管或心脏，伴有严重感染、大咯血、呕血及窒息风险者；⑥严重过敏体质、支气管哮喘、肺气肿、肺功能不全、肺间质病变、风湿及类风湿疾者；⑦慢性活动性肝炎、肝硬化、肝功能不全、甲状腺炎、甲减、甲亢患者。

本研究经本院伦理委员会审查同意。

1.2 既往治疗情况

一线治疗 1 例，二线治疗 55 例，三线及三线以上治疗 22 例 %，曾接受含铂类与氟尿嘧啶类、紫杉类药物化疗 48 例，曾接受同期放化疗 18 例；曾接受伊利替康化疗 12 例。

1.3 治疗方案

安罗替尼联合信迪利单抗治疗组：安罗替尼 10～12mg, 每日 1 次，口服，第 1～14 天，1 周期 21 天；同期信迪利单抗 200 mg 静脉注射每 21 天 1 次；安罗替尼单药治疗组：安罗替尼 10～12 mg, 日 1 次，口服，第 1～14 天，21 天 1 周期；根据不良反应耐受程度，调整安罗替尼剂量，治疗 2 周期全面复查，评价疗效，对比观察疗效及安全性。

1.4 随访及疗效评价

门诊或住院追踪检查随访，末次随访时间 2022 年 12 月；无进展生存期 PFS（Progression Free Survival）为第一治疗的时间到第一次影像学上发现肿瘤进展的时间；总生存期 OS（Overall Survival）为第一次治疗的时间到死亡时间或者最后 1 次随访时间；治疗前做血常规、尿常规、肝肾功能、甲状腺功能、心电图、彩超、CT 等检查，确定观察对比基线，每 2～4 个周期治疗，复查前项目，观察比较、评价；疗效评价标准采用免疫相关实体瘤缓解评价 1.1 系统（imRECIST，immune-relatedresponse criteria，Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1）评价疗效，分为完全缓解（CR,Complete Response）、部分缓解（PR,Partial Response）、稳定（SD,Stable Disease）、进展（PD,Progressive Disease）；CR+PR 计算客观缓解率（ORR，Objective Response Rate），CR+PR+SD 计算疾病控制率（DCR,Disease Control Rate）；毒性反应依据美国国立癌症研究所抗肿瘤药物毒性判定标准（NCI-CC，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）4.0 评价分为 4 级。

1.5 统计学分析

采用 SPS19.0 版统计软件分析数据；分类变量描述采用百分数法，连续变量描述采用中位数法；生存分析采用 Kaplan-Meier 法计算生存率曲线。

2 结果

2.1 近期疗效

全部 78 例研究对象，均完成 2 周期以上治疗，达到评价目的，CR 0%，PR 17 例（21.79%），SD24 例（30.77%），PD37 例（47.44%），RR17 例（21.79%），DCR 41 例（52.56%）；联合治疗组 RR 30%，DCR 67.5%；单药治疗组 RR 13.2%，DCR 36.8%；两组比较，统计学处理，RR 比较：95% 可信区间下线 3～6（对照组）/13～23（治疗组）；DCR 比较：95% 可信区间下线 16～28（对照组）/39～73（治疗组）；差方显性检验，x^2 值 =5.8757，＞ 3.84，P ＜ 0.05，差异有统计学意义。

2.2 远期生存情况

全部 78 患者，均完成 2 周期以上治疗，达到疗效评价目的，mPFS 4.5 个月，mOS 7.2 个月；安罗替尼联合信迪利单抗治疗组：中位无进展生存期（mPFS）7.8 个月、中位总生存期（mOS）11.8 个月；安罗替尼单药治疗组：中位无进展生存期（mPFS）4.2 个月、中位总生存期（mOS）6.8 个月；差异有统计学意义（P<0.05）。

2.3 不良反应

观察对象均完成 2 个以上治疗周期，安罗替尼联合信迪利单抗治疗组与单药治疗组不良反应见表 1，两组不良反应事件均为 1~2 度，发生率接近，均未见三度以上严重不良反应事件发生。

3 讨论

我国食管癌病理类型 90% 以上为鳞状细胞癌，早诊比例偏低，约 80% 初诊患者为中、晚期，术后 5 年生存率不到 20%，复发转移患者 5 年生存率仅 4.8%，远期生存不理想 [1],[2]。复发转移食管癌目前治疗仍然以姑息性化、放疗为主，以铂类、氟尿嘧啶、紫杉类组成的一线化疗方案，RR 20%～60%，PFS 3～4 月，OS 3～8 月；以伊立替康、替吉奥组成的二线化疗方案，RR 20%～30%，PFS 2～3 个月，OS 3～6 个月，预后较差 [2],[3],[4],[17]。

多靶点口服酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼，能有效抑制血管内皮生长因子受体（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（fibrob last growth factor receptor,FGFR）、干细胞因子受体（c-Kit）等激酶，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。中国食品药品监督管理局（China

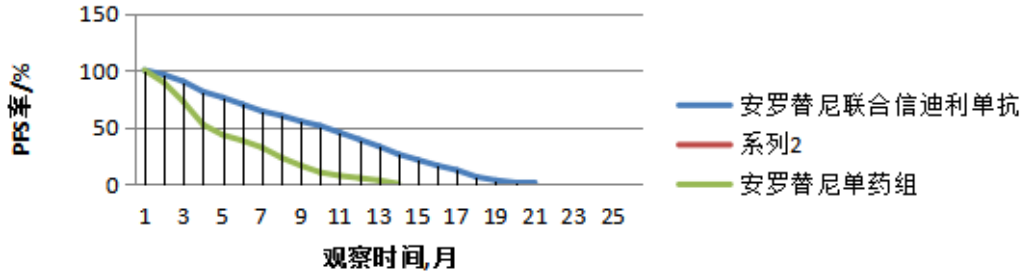

图 1 安罗替尼联合治疗组与单药治疗组 PFS 生存曲线

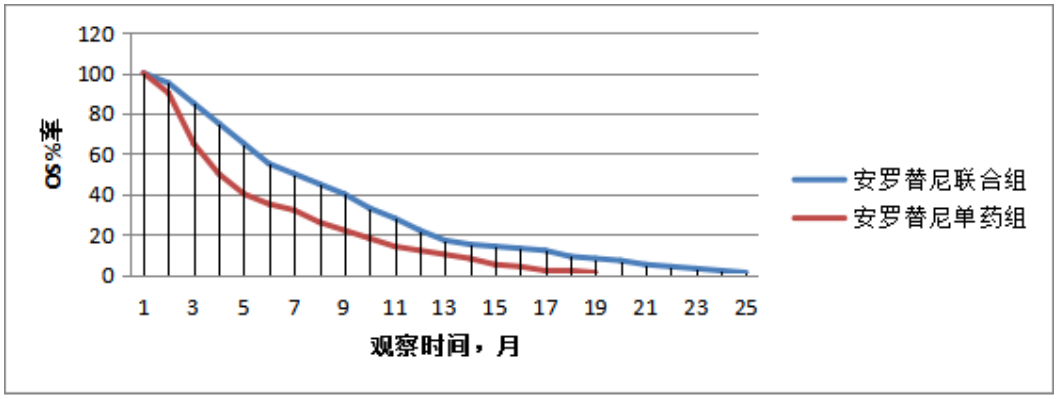

图 2 安罗替尼联合治疗组与单药治疗组 OS 生存曲线

表 1 两组常见的不良反应 n(%)

组别 / 不良反应	联合治疗组（n=40）	安罗替尼单药组（n=38）
疲乏无力	2（5.00）	3(7.89)
皮疹	1(2.50）	1(2.63）
恶性、呕吐	1（2.50）	1(2.63）
腹泻	1（2.50）	1(2.63）
便秘	2（5.00）	1(2.63）
血红蛋白下降	3（7.50）	2（5.26）
白细胞减少	4（10.00）	3（7.89）
血小板减少	3（7.50）	2（5.26）
血压升高	6 (15.00）	5（13.16）
心电图异常	1（2.50）	1（2.56）
心肌酶异常	1（2.50）	1（2.56）
心功能下降	1（2.50）	1（2.56）
肝功能异常	3（7.50）	3（7.89）
肾功能异常	1（2.50）	1（2.63）
甲状腺功能异常	2（5.00)	1（2.63）
垂体激素分泌异常	1（2.50）	1（2.63）

Food and Drug Administration,CFDA）自 2018 年 5 月开始，先后批准安罗替尼用于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺髓样癌、晚期肾癌、食管癌等多种恶性肿瘤治疗适应症[5]。基础研究表明，安罗替尼直接抑制肿瘤细胞生长、抑制肿瘤异常血管增生，使肿瘤微环境血管系统正常化，且可逆转血管内皮生长因子（VEGF）导致的免疫抑制效应，促进 T 细胞和其他免疫效应分子与肿瘤细胞的充分接触，发挥协同增效作用[5],[18],[19],[20]。ALTER1102 随机对照研究报告：二线及以上晚期食管癌，安罗替尼组 mPFS 为 3.02 月，安慰剂组 1.41 月，HR(95%CI)0.46(0.32,0.66)，P ＜ 0.0001；相对于安慰剂，二线及以上晚期食管鳞癌 mPFS 显著延长达 1.61 个月；亚组分析结果显示：安罗替尼治疗二线及以上晚期食管鳞癌 OS 无显著获益；安罗替尼组主要不良反应（≥ 3 级）为高血压（16%）、食欲下降（6%）和低钠血症（4%），不良反应可耐受[3],[4],[5],15],[16]。

ALTER-E002 研究报告紫杉醇和顺铂联合盐酸安罗替尼胶囊一线治疗晚期食管鳞癌的单臂、多中心探索性临床研究初步结果：客观缓解率（objective response rate,ORR）为 74.1%（95%CI:53.7% ～ 88.9%），疾病控制率（disease control rate,DCR）为 100.0%（95%CI:87.2% ～ 100.0%），显示出良好的应用价值

[4],[5],[15],[16]。

KEYNOTE-028 多中心 Ib 期研究报告：帕博利珠单抗治疗 PD-L1 阳性表达的进展期食管癌及胃食管交界癌 23 例，中位年龄 65 岁，其中鳞癌患者 18 例，食管胃结合部腺癌 5 例；结果显示：ORR 达到了 30%（40% 腺癌，29% 鳞癌），中位 DOR 未达到（5.5 ～ 11.8+ 月），任意级别治疗相关性不良事件（TRAEs）为 39%，3 级 TRAE 为 17%，未出现 4 级治疗相关性 AEs，无治疗相关死亡和不良反应导致的停药，首次证实了帕博利珠单抗治疗晚期食管癌的疗效和安全性[7],[8]。KEYNOTE-180 的 II 期研究，纳入未经选择 PD-L1 表达且既往经多线（三线及以上）治疗的晚期食管鳞癌或腺癌 / 食管胃结合部癌患者（食管鳞癌患者 63 例，腺癌患者 58 例），整体人群 ORR（CR、PR）为 10％，mOS 为 5.8 个月，12 个月 OS 率为 28%，入组患者总体耐受性良好，3 ～ 5 级 AE 为 12%, 表明多线治疗进展的晚期食管癌能从帕博利珠单抗治疗中获益，安全性良好[7],[8]。

开放、多中心 ATTRACTION-01 Ⅱ期临床研究报告：纳武利尤单抗治疗标准化疗失败食管癌 64 例，客观缓解率（ORR）达到 17.2%，反应持续时间（DOR）为 11.17 个月，中位总生存（OS）达到 10.8 个月，两年生存率达到 17.2%[6],[9]。2019 年 CSCO、ESMO 大会上报告了 K 药单药二线治疗局部晚期或转移性食管癌的全球 I ～ II 期临床研究中亚洲人群和中国人群亚组的分析结果：免疫节点抑制剂单药治疗与二线化疗比较，OS 获益显著、死亡风险降低，获益高于欧美人群；无论是在 ITT 人群，还是 ESCC，或 PD-L1 CPS ≥ 10 的 ITT 和 ESCC 人群中，K 药联合化疗相比单纯含铂化疗一线治疗具有统计学意义的 OS 获益[3],[4],[6],[9]。

国产 PD-1 单抗 - 卡瑞利珠单抗二线及以上治疗晚期食管鳞癌 I 期研究显示：ORR 为 33.3%；随机开放对照、多中心III期临床试验 ESCOR 研究表明：对一线标准化疗后疾病进展或不耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者，卡瑞利珠单抗联合治疗组 ORR 达到 72.1%(66.7%-77.2%)，其中 20 例(6.7%)完全缓解(CR)、195 例（65.4%）部分缓解（PR），DCR 为 91.3%（95%CI 87.5%-84.2%）；安慰剂联合化疗组 ORR 仅为 62.1%（95%CI 56.3%-67.6%），DCR 为 88.9%（95%CI 84.8%-92.3%），治疗组和安慰剂联合化疗组的缓解持续时间分别为 7.0 个月（95%CI 6.1-8.9）和 4.6 个月（95%CI 4.3-5.5），中位 OS 分别为 15.3 个月（95%CI 12.8-17.3）和 12 个月（95%CI 11-13.3），HR 为 0.7（95%CI 0.56-0.88；P=0.001）；与化疗对比，卡瑞利珠单抗联合组可显著延长总生存期，疾病复发风险降低 44%，PFS 延长 1.3 个月，降低近 30% 的死亡风险。NCT03603756 研究报告：卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和化疗用于晚期食管鳞癌一线治疗的 II 期临床研究结果显示，ORR 达到了 80%（24/30），DCR 为 96.7%（29/30），且不良反应可控、可预期[12],[13],[14]。

信迪利单抗是一种全人源免疫球蛋白 G4（IgG4）单克隆抗体，能特异性结合 T 细胞表面的 PD-1 分子，阻断导致肿瘤免疫耐受的 PD-1/PD-L1 通路，重新激活淋巴细胞的抗肿瘤活性。开放随机对照多中心 ORIENT-2（NCT03116152）Ⅱ期临床研究报告，信迪利单抗治疗既往一线治疗失败的晚期 / 转移性食管鳞癌，与紫杉醇及伊立替康化疗对比结果：信迪利单抗与化疗相比，中位 OS 为 7.23 个月比 6.21 个月，死亡风险下降 30%，两组间存在显著统计学差异 P=0.032，12 个月 OS 率分别为 37.4% 和 21.4%，客观缓解率（ORR）分别为 12.6% 和 6.3%，中位缓解时间（DOR）分别为 8.3 个月比 6.2 个月；信迪利单抗的治疗相关不良事件发生率（TRAE）为 54.3%，明显低于化疗的 90.8%，3 级及以上的 TRAE 分别为 20.2% 和 39.1%，达到主要研究终点，证明信迪利单抗二线治疗食管鳞癌具有显著临床获益，疗效及安全性均明显优于化疗[10],[11]。

免疫检查点抑制剂（ICI）可以通过抑制免疫抑制因子，激活效应 T 细胞活性，使肿瘤血管系统正常化，增加效应 T 细胞的浸润及杀伤功能[18],[19],[20],[21]。2021 年 9 月公布 RWS 结果显示，安罗替尼联合 PD-1 抑制剂（卡瑞利珠单抗 / 信迪利单抗 / 其他 PD-1 抑制剂）二线治疗食管鳞癌的 ORR 为 30.8%，DCR 为 92.3%，疗效突显[18]。

本研究安罗替尼联合治疗组：中位无进展生存期（mPFS）7.8 个月、中位总生存期（mOS）11.8 个月；安罗替尼单药治疗组：中位无进展生存期（mPFS）4.2 个月、中位总生存期（mOS）6.8 个月；统计学处理，显著差异（P<0.05）；RR 比较：95% 可信区间下线 3 ～ 6（对照组）/3 ～ 23（治疗组）；DCR 比较：95% 可信区间下线 16 ～ 28（对照组）/39 ～ 73（治疗组）；差方显性检验，X2 值 =5.8757，＞ 3.84，P ＜ 0.05，差异显著；结果表明，安罗替尼联合信迪利单抗治疗复发转移食管鳞癌与单药安罗替尼比较，疗效显著，安全性良好，值得临床进一步研究。

参考文献：

[1]. 郑荣寿，孙可欣，张思维，等 .2015 年中国恶

性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志 ,2019,41(1):19-28.

[2]. 刘尚国 , 白玉 , 赵宝生 , 等 . 复发转移食管癌患者的预后因素分析 [J]. 中华肿瘤杂志 ,2014,36(11):143-147.

[3].NCCN 临床实践指南 : 食管癌和胃食管交界处癌 (2020.v1) 2020.03.18;

[4].2021 版 CSCO 食管癌诊疗指南 ,2021.04. 23 ~ 24;.

[5]. 王俊 , 冉凤鸣 , 金兵 , 等 . 安罗替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展 [J]. 中国肿瘤 ,2019,28(5):359-366.

[6].KELLY R J,SMITH K N,ANAGNOSTOU V,et al.Neoadjuvant nivolumab plus concurrent chemoradiation in stage II/III esophageal/gastroesophageal junction cancer[J].Journal of Clinical Oncology,2019,37(4_suppl):142.

[7].KOJIMA T,K MURO,FRANCOIS E,et al.Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer:Phase III KEYNOTE-181 study[J].Journal of Clinical Oncology,2019,37(4_suppl):2.

[8].CHEN J,LUO S,QIN S,et al.Pembrolizumab versus Chemotherapy in Patients with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus as Second-line Therapy:Analysis of the Chinese Sub-group in KEYNOTE-181.2019 ESMO,abstract,760--761..

[9].KATO K,CHO BC,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[published correction appears in Lancet Oncol.2019 Nov;20(11):613].Lancet Oncol.2019,20(11):1506-1517.

[10]XU J,LI Y,FAN Q,et al.Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy:A randomized,open-label phase II trial(ORIENT-2)[J].Journal of Clinical Oncology,2020,38(15_suppl):4511.

[11]GU Y,CHEN X,WANG D,et al.175P A study of neoadjuvant sintilimab combined with triplet chemotherapy of lipo-paclitaxel,cisplatin,and S-1 for resectable esophageal squamous cell carcinoma(ESCC)-ScienceDirect[J].Annals of Oncology,2020,31.

[12]ZHANG B,QI L,WANG X,et al.Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]Cancer Communications，,2020,40(12):10

[13]ZHANG B,QI L,WANG X,et al.Phase II clinical trial usingCamrelizumabcombined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma.Cancer Commun(Lond).2020,40(12):711-720.

[14]HUANG J,XU JM,CHEN Y,et al.Camrelizumabversus investigator’s choice of chemoterapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma(ESCORT):a multicentre,randomised,open-label,phase 3 study.Lancet Oncol.2020,21(6):832-842.

[15]HUANG J,XIAO J,FANG W,et al.Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma:A double-blind randomized phase 2 trial[J].Cancer Medicine,2021,(6).

[16] 杨晓利 , 王彩玲 , 夏金 , 等 . 安罗替尼联合紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管鳞癌的疗效分析 [J]. 肿瘤防治研究 ,2021,48(7):4.

[17] 张晓东 , 沈琳 , 李洁 , 等 . 放化疗联合与单独化疗对晚期食管癌生存期影响的比较 [J]. 中华肿瘤杂志 ,2007,29(6):4.

[18]HONG Y,WU T,LU P,et al.Real-world effectiveness of anlotinib in combination with PD-1 inhibitors as second-line or later therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma.2022 ASCO GI.

[19]MISSIAEN R,MAZZONE M,BERGERS G.The reciprocal function and regulation of tumor vessels and immune cells offers new therapeutic opportunities in cancer[J].Semin Cancer Biol,2018,52(Pt 2):107-116.

[20]LUPO G,CAPORARELLO N,OLIVIERI M,et al.Anti-angiogenic Therapy in Cancer:Downsides and New Pivots for Precision Medicine[J].Front Pharmacol,2017,7:519.

[21]HUANG Y,KIM BYS,CHAN CK,etal.Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J].Nat Rev Immunol,2018,18(3):195-203.