



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.16
文章编号: 2095-1264(2025)02-0264-05

安罗替尼联合 AK105 治疗一线复发的 小细胞肺癌 1 例^{*}

毕文欣¹, 杜 超², 李成林^{3*}

(¹ 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊, 261000; ² 山东大学附属威海市立医院 消化科, 山东 威海, 264299; ³ 山东第二医科大学附属临沂市人民医院 医务部, 山东 临沂, 276005)

摘要: 报道 1 例 65 岁局限期小细胞肺癌(LS-SCLC)患者在完成一线同步放化疗(依托泊苷联合顺铂同步放疗)后 5 个月出现病情进展。经病情评估后入组临床试验,接受安罗替尼联合派安普利单抗(AK105)治疗,每 21 d 为 1 个治疗周期。经 40 个周期治疗后,患者达到部分缓解(PR),无进展生存期(PFS)达 29.5 个月。目前临床对复发 LS-SCLC 患者的后线治疗缺乏有效方案,且相较于广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC),其治疗策略更易被忽视。本案例为 LS-SCLC 的后线治疗提供了有价值的临床参考。

关键词: 小细胞肺癌; 安罗替尼; 派安普利单抗; 病例报道

中图分类号: R734.2; R979.1 **文献标识码:** A

Anlotinib combined with AK105 in the treatment of relapsed small cell lung cancer after first-line therapy: a case report^{*}

BI Wenxin¹, DU Chao², LI Chenglin^{3*}

(¹ School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, 261000, Shandong, China; ² Department of Gastroenterology, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Shandong University, Weihai, 264299, Shandong, China; ³ Medical Department, Linyi People's Hospital Affiliated to Shandong Second Medical University, Linyi, 276005, Shandong, China)

Abstract: This article reports a case of 65-year-old patient with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) who developed disease progression 5 months after completing first-line concurrent chemoradiotherapy (etoposide plus cisplatin with radiotherapy). After a thorough assessment, the patient was enrolled in a clinical trial that employed immune therapy combined with anti-angiogenic therapy, receiving anlotinib and penpulimab (AK105) every 21 days as a treatment cycle. After 40 cycles of therapy, the patient achieved partial response (PR) with a progression-free survival (PFS) of 29.5 months. Currently, there is a lack of effective regimens for later-line treatment of relapsed LS-SCLC, and its therapeutic strategies are more frequently overlooked compared to extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). The treatment plan for this patient provides valuable clinical insights for the management of relapsed LS-SCLC in later-line settings.

Keywords: Small cell lung cancer; Anlotinib; Penpulimab; Case report

0 前言

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一

种预后极为不佳的恶性肿瘤,大多数患者在接受一线治疗后,病情往往迅速复发,而现有的标准二线治疗方案的客观缓解率(objective response rate,

^{*}基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH183)。

作者简介:毕文欣,女,硕士研究生,研究方向为肿瘤学。

^{*}通信作者:李成林,男,博士,副主任医师,研究方向为肿瘤治疗。

ORR)普遍偏低^[1]。鉴于此,众多研究聚焦于探索一线治疗失败后的后续治疗策略。近年来,随着对SCLC生物学特性的深入研究,发现其具有较高的突变负荷和免疫原性,这为免疫治疗提供了理论基础。免疫治疗与其他治疗手段的联合应用逐渐成为晚期SCLC治疗领域的研究热点^[2]。相关研究表明,免疫治疗与抗血管生成治疗具有协同作用,二者联用疗效显著优于单一治疗方案^[3]。本研究报道了1例一线治疗后复发的SCLC患者接受免疫治疗与抗血管生成治疗联合方案[安罗替尼联合派安普利单抗(AK105)]治疗的病例。该患者肺部病灶趋于稳定,无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著延长,为SCLC的后线治疗策略提供了有价值的临床参考。

1 病例资料

患者,男,65岁,身高165 cm,体重52 kg,无吸烟史及其他疾病史。因发现左颈根部肿块,且肿块生长迅速,于2019年9月20日就诊于当地医院。胸部检查结果显示:纵隔占位,大小约8.2 cm×6.0 cm软组织肿块影,左颈部淋巴结肿大。2019年9月23日,患者转入我院进一步检查。入院查体:左颈根部触及肿大淋巴结,约6 cm×7 cm大小,边界不清,质硬,活动度差;双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音。肿瘤标志物检查示:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)2.31 ng·mL⁻¹,糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)24.640 U·mL⁻¹、非小细胞肺癌抗原(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)2.860 ng·mL⁻¹、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)97.940 ng·mL⁻¹。行左颈部肿大淋巴结穿刺活检,病理结果示:转移性神经内分泌肿瘤,结合免疫组化符合肺小细胞癌转移。免疫组化:CD117(+),CK(少数弱+),CgA(部分+),Syn(少数+),CD56(+),TTF-1(+),LCA(-),Ki67-MIB1(50%)。遂确诊左肺小细胞癌并纵隔、锁骨上淋巴结转移,分期为T1N3M0、ⅢB期、局限性。

2019年9月27日至2020年4月18日,患者接受6周期EP方案(依托泊苷150 mg, d1~d3+顺铂40 mg, d1~d3)化疗,并于第2周期开始同步放疗,GTV为DT 2 Gy×30 f,CTV为DT 2 Gy×23 f,放疗总剂量为60 Gy,治疗过程顺利。同步放化疗后,2020年4月18日复查胸部CT示:左肺上叶不规则结节影,大小约1.0 cm×1.1 cm(图1A)。左上肺的肺部原发灶

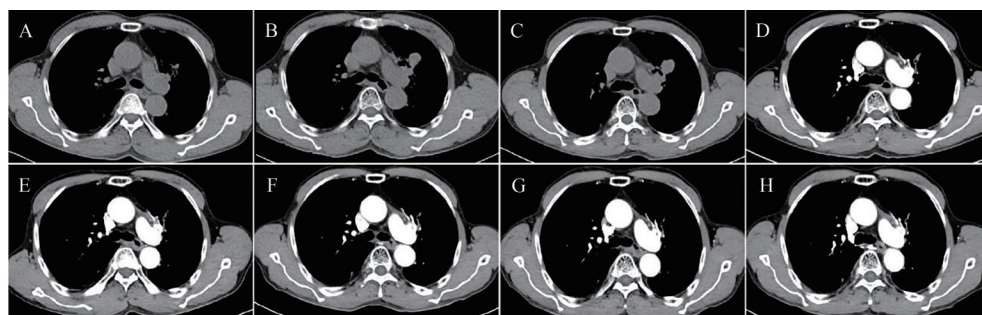
较前变化不大,纵隔及左颈部肿大的淋巴结消失。但患者在同步放化疗期间曾因新冠肺炎疫情中断治疗,影响了疗效评估。

2020年9月19日复查胸部CT示:左肺上叶不规则结节影,大小约1.7 cm×2.1 cm(图1B),较前明显增大,提示病情进展。根据患者病情及意愿,考虑其参加临床试验。经评估,患者符合正大天晴“安罗替尼联合AK105治疗晚期头颈胸部肿瘤的单臂、开放、多队列、多中心Ⅱ期临床试验队列4(方案编号:ALTN-AK105-Ⅱ-01)”的入组标准,即经组织学确诊、仅接受过一种含铂化疗方案治疗失败的SCLC患者。治疗失败的定义为在接受含铂方案一线化疗或放化疗治疗期间或治疗后疾病进展或毒副作用不可耐受。2020年10月15日再次复查胸部CT示:左肺结节较原片增大,大小约1.9 cm×2.3 cm(图1C)。颅脑强化MRI(图2A-2B)、腹部CT(图2C-2D)及骨ECT(图2D-2E)检查结果显示:患者无肝、脑及骨转移。肿瘤标志物检查结果显示:CEA 2.28 ng·mL⁻¹,NSE 17.37 ng·mL⁻¹。患者签署知情同意书并排除用药禁忌后,于2020年10月20日起接受安罗替尼联合AK105的治疗方案,具体给药方案为:安罗替尼12 mg, d1~14; AK105 200 mg, d1, q3W, 21 d为1个治疗周期。2020年12月1日,患者完成2周期治疗后复查,CEA 2.59 ng·mL⁻¹,NSE 10.08 ng·mL⁻¹;胸部CT示:与原片(2020年10月15日)比较,左肺结节较前明显缩小,大小约为1.1 cm×1.3 cm(图1D),瘤体缩小43%。此后,患者规律用药,每2周期复查疗效,病灶稳定(图1E-1H),病情无进展,期间未出现特殊不良反应,疗效评价为部分缓解(partial remission, PR)。

患者使用安罗替尼联合AK105方案治疗40个周期后,2023年4月复查胸部CT示:隆突下淋巴结较前增大,病情进展。故停止使用安罗替尼联合AK105方案,继续尝试原EP化疗方案。

2 讨论

根据全球肿瘤流行病学数据(GLOBOCAN)统计,2020年全球新增癌症病例约220万例,其中死亡病例约180万例。肺癌是第二大常见且高发的恶性肿瘤,约占癌症死亡病例的1/5^[4]。SCLC是肺癌中恶性程度较高的类型,除具有快速增殖、高血管性和凋亡不平衡的特点外,还易发生早期转移性扩散^[1]。广泛期小细胞肺癌(extensive-stage SCLC, ES-



注:(A)一线同步放化疗完成后,胸部CT示肿瘤大小约1.0 cm×1.1 cm(2020年4月18日);(B)一线治疗后5个月病情进展,CT示肿瘤大小约1.7 cm×2.1 cm(2020年9月19日);(C)入组临床试验前评估病情,CT示肿瘤大小约1.9 cm×2.3 cm(2020年10月15日);(D)使用安罗替尼联合AK105治疗2周期后评估疗效,CT示肿瘤大小约1.1 cm×1.3 cm(2020年12月1日);(E-H)使用安罗替尼联合AK105治疗后,每2周期评估一次疗效,图中为部分检查结果(2021年5月19日、2021年11月3日、2022年11月28日、2023年2月22日),病灶均较前变化不大。

Note: (A) After completing first-line chemoradiotherapy, the chest CT scan showed that the tumor size was approximately 1.0 cm × 1.1 cm (April 18, 2020); (B) Five months after first-line treatment, disease progression was observed, and the CT scan showed that the tumor size was approximately 1.7 cm × 2.1 cm (September 19, 2020); (C) Prior to enrollment in the clinical trial, an assessment of the disease was conducted, and the CT scan showed that the tumor size was approximately 1.9 cm × 2.3 cm (October 15, 2020); (D) After two cycles of treatment with anlotinib combined with AK105, the efficacy was evaluated, and the CT scan showed that the tumor size was approximately 1.1 cm × 1.3 cm (December 1, 2020); (E-H) Following treatment with anlotinib combined with AK105, efficacy was evaluated every two cycles. The figures show partial examination results, with the assessments conducted on May 19, 2021, November 3, 2021, November 28, 2022, and February 22, 2023, indicating that the lesions showed little change compared to previous evaluations.

图1 患者治疗过程中胸部CT显示的原发灶变化情况

Fig. 1 Changes in the primary lesion shown by chest CT during the treatment of this patient with small cell lung cancer

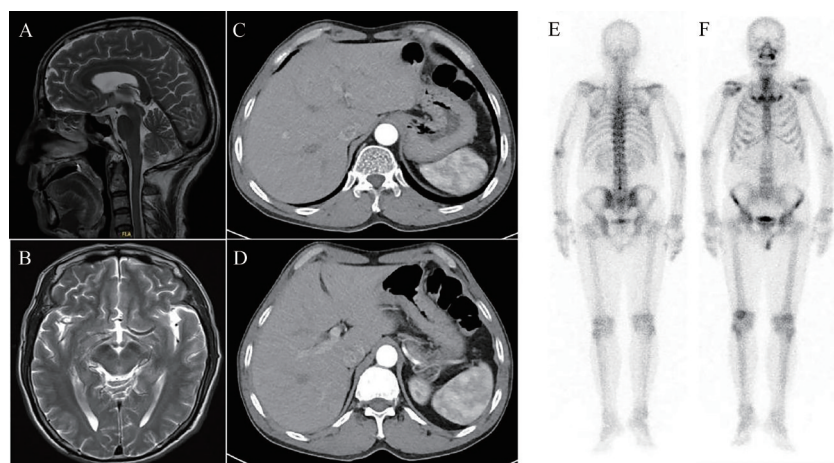


图2 入组临床试验前患者的颅脑强化磁共振、腹部CT及放射性核素骨显像

Fig. 2 Pre-enrollment imaging for the patient including enhanced brain MRI, abdominal CT, and radionuclide bone scintigraphy

SCLC)约占SCLC病例的2/3^[5]。在临床上,局限期小细胞肺癌(limited-stage SCLC, LS-SCLC)相较于ES-SCLC常被忽视,且治疗方法较为单一。SCLC通常仅根据疾病的临床分期及复发情况来选择治疗方案,缺乏可靠的分子标志物指导其分型和治疗^[1,6]。虽然SCLC对初始治疗效果显著,但大部分患者在治疗数月后会出现耐药和复发现象,且复发后病情迅速恶化。国内常规推荐拓扑替康作为二线治疗方案,但疗效一般,并伴随显著的血液学毒

性,因此未被广泛使用^[7]。寻找安全有效的二线及以上治疗方案是当前临床医生面临的重大挑战。

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用为SCLC的治疗提供了新的机遇。然而,ICIs在临床实践中仍面临单药治疗有效率较低及易产生耐药性等问题。最新研究表明,ICIs联合抗血管生成治疗的协同作用可显著提升疗效并延缓耐药的发生^[3,8],其作用机制主要体现在以下两方面:一方面,抗血管生成治疗能够通过调

节肿瘤微环境中的免疫细胞比例、下调免疫检查点表达以阻断免疫抑制信号,同时促进肿瘤血管正常化,从而增强免疫细胞浸润;另一方面,ICIs 治疗可重塑免疫支持性微环境,进一步优化血管结构。这种双向调节作用不仅提高了药物递送效率,还使得低剂量 ICIs 的应用成为可能,从而降低治疗相关不良事件的发生风险。多项临床研究数据验证了该联合治疗方案的临床价值。AK105-203 研究^[9]显示,安罗替尼联合 AK105 一线治疗肝细胞癌的 ORR 为 31%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 83%,中位 PFS 为 8.8 个月。PASSION 研究^[10]中,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗 SCLC 患者的 ORR 提升至 33.9%,中位 PFS 和总生存期(overall survival, OS)分别达到 3.6 个月和 8.4 个月。MA 等^[11]研究发现,信迪利单抗联合安罗替尼方案在 ES-SCLC 的二线及以上治疗中展现出更优疗效,ORR 为 56.8%,DCR 达 89.2%,中位 OS 延长至 12.7 个月。除了免疫与抗血管治疗的协同作用,SCLC 本身的高度血管化特性也是一个重要因素^[7]。研究显示,约 80% 的 SCLC 病例存在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阳性表达^[12],这一病理特征为抗血管生成治疗联合免疫治疗调控肿瘤微环境提供了理论依据,也使该联合方案成为当前 SCLC 治疗领域的重要研究方向。

盐酸安罗替尼是我国自主研发的 1.1 类新型抗肿瘤药物,作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过特异性抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)2 和 3、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1~4、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) α 和 β 、c-Kit 和 Ret 等多个关键靶点,发挥广谱抗血管生成和抗肿瘤作用^[13];与之协同的 AK105 是 2021 年 8 月在国内上市的创新型程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,可通过特异性阻断 PD-1 与程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)/PD-L2 的相互作用,有效抑制肿瘤免疫逃逸^[14]。AK105 在结构设计上具有显著优势:区别于市场上普遍采用的 IgG4 亚型 PD-1 单抗,其采用经结晶片段(crystallizable fragment, Fc)改造的 IgG1 亚型,不仅提高了抗体稳定性、减少药物聚集,还能避免 IgG4 亚型导致的 Fc-Fc 相互作用和肿瘤免疫逃逸风险^[14-15];同时通过基因工程技术修饰减少免疫

细胞破坏和白介素-8(interleukin-8, IL-8)释放,在增强抗肿瘤免疫应答的同时降低免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)发生率^[16]。然而,AK105 在真实世界中的应用尚少,目前获批适应证仅 3 个,在国内已被广泛用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤^[17]、二线及以上复发转移性鼻咽癌^[18]及联合化疗一线治疗局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌^[19]。

本例 LS-SCLC 患者在完成标准同步放化疗后 5 个月出现肺部病变复发,经评估符合 ALTN-AK105-II-01 研究队列 4 的入组标准,于 2020 年 10 月 20 日开始接受安罗替尼联合 AK105 治疗方案。值得注意的是,该联合治疗方案使患者获得了 40 个治疗周期的持续应答,PFS 达到 29.5 个月,显著优于标准二线拓扑替康治疗方案(PFS 为 3.0~4.2 个月)^[7,20]。在整个治疗过程中,患者未出现明显不良反应,这为一线治疗失败后病情进展的 LS-SCLC 患者提供了宝贵的治疗参考。

目前,LS-SCLC 一线治疗失败后的有效治疗方案十分有限。本病例报道发现,安罗替尼与 AK105 联合用于 SCLC 的二线治疗可能具有显著的临床获益,不仅能延长患者的 PFS,还具有良好的安全性和耐受性,有助于提高患者的生存质量。需要指出的是,由于本病例仅基于单个患者的观察结果,其临床证据等级较低。因此,有必要开展更大规模的临床研究,以进一步验证该联合治疗方案在 SCLC 患者中的有效性和安全性,为临床实践提供更可靠的循证医学依据。

参考文献

- [1] MEGYESFALVI Z, GAY C M, POPPER H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(6): 620-652. DOI: 10.3322/caac.21785.
- [2] MA X T, WANG S, ZHANG Y J, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in extensive-stage small cell lung cancer (SCLC) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(2): 593-606. DOI: 10.1007/s00432-020-03362-z.
- [3] YI M, JIAO D C, QIN S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 60. DOI: 10.1186/s12943-019-0974-6.
- [4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [5] PETTY W J, PAZ-ARES L. Emerging strategies for the treatment of small cell lung cancer: a review [J]. JAMA Oncol,

- 2023, 9(3): 419–429. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5631.
- [6] ZUGAZAGOITIA J, PAZ-ARES L. Extensive-stage small-cell lung cancer: first-line and second-line treatment options [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 671–680. DOI: 10.1200/jco.21.01881. [PubMed]
- [7] YU Y, CHEN K, FAN Y. Extensive-stage small-cell lung cancer: Current management and future directions [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(11): 2243–2256. DOI: 10.1002/ijc.34346.
- [8] ZHAN J, ZHANG M, ZHOU L, et al. Combination of immune checkpoint blockade and targeted gene regulation of angiogenesis for facilitating antitumor immunotherapy [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1065773. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1065773.
- [9] HAN C, YE S S, HU C H, et al. Clinical activity and safety of penpulimab (anti-PD-1) with anlotinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: an open-label, multicenter, phase Ib/II trial (AK105-203) [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 684867. DOI: 10.3389/fonc.2021.684867.
- [10] FAN Y, ZHAO J, WANG Q M, et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage SCLC (PASSION): a multicenter, two-stage, phase 2 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 299–309. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.002.
- [11] MA S X, HE Z, LIU Y, et al. Sintilimab plus anlotinib as second or further-line therapy for extensive disease small cell lung cancer: a phase 2 investigator-initiated non-randomized controlled trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 70: 102543. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102543.
- [12] MONTANINO A, MANZO A, CARILLIO G, et al. Angiogenesis inhibitors in small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 655316. DOI: 10.3389/fonc.2021.655316.
- [13] SYED Y Y. Anlotinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1057–1062. DOI: 10.1007/s40265-018-0939-x.
- [14] DHILLON S. Penpulimab: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(18): 2159–2166. DOI: 10.1007/s40265-021-01640-9.
- [15] ZHANG W F, CHEN X L, CHEN X X, et al. Fc-Fc interactions and immune inhibitory effects of IgG4: implications for anti-PD-1 immunotherapies [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(6): e009034. DOI: 10.1136/jitc-2024-009034.
- [16] HUANG Z, PANG X, ZHONG T, et al. Penpulimab, an fc-engineered IgG1 anti-PD-1 antibody, with improved efficacy and low incidence of immune-related adverse events [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 924542. DOI: 10.3389/fimmu.2022.924542.
- [17] SONG Y, ZHOU K, JIN C, et al. Penpulimab for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a multicenter, single-arm, pivotal phase I/II trial (AK105-201) [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 925236. DOI: 10.3389/fonc.2022.925236.
- [18] CHEN X Z, WANG W, ZOU Q F, et al. Penpulimab, an anti-PD-1 antibody, for heavily pretreated metastatic nasopharyngeal carcinoma: a single-arm phase II study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 148. DOI: 10.1038/s41392-024-01865-6.
- [19] ZHONG H, SUN S J, CHEN J H, et al. First-line penpulimab combined with paclitaxel and carboplatin for metastatic squamous non-small-cell lung cancer in China (AK105-302): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(5): 355–365. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00431-9.
- [20] VON PAWEL J, JOTTE R, SPIGEL D R, 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.5392.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 毕文欣, 杜超, 李成林. 安罗替尼联合 AK105 治疗一线复发的小细胞肺癌 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(2): 264–268. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.16.

Cite this article as: BI Wenxin, DU Chao, LI Chenglin. Anlotinib combined with AK105 in the treatment of relapsed small cell lung cancer after first-line therapy: a case report [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(2): 264–268. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.16.