

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.016

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.016>

## 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

金振兴, 杜秀平

(徐州医科大学附属医院肿瘤科, 江苏 徐州 221006)

**[摘要]** 目的: 探讨盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC)的临床疗效及不良反应。方法: 回顾性分析2017年6月至2019年1月徐州医科大学附属医院收治的三线治疗及以上的晚期NSCLC, 应用盐酸安罗替尼治疗的45例患者的临床资料, 综合评价患者的疗效和无进展生存期(progression-free survival, PFS)以及不良反应情况。结果: 共纳入45例患者, 将患者分为安罗替尼单药组(24例)与安罗替尼联合用药组(21例), 其中联合白蛋白结合型紫杉醇化疗17例, 联合纳武单抗免疫治疗4例。在45例患者中, 部分缓解(partial remission, PR)占4.4%(2/45), 疾病稳定(stable disease, SD)占88.9%(40/45), 疾病进展(progressive disease, PD)占6.7%(3/45), 客观有效率(objective response rate, ORR)为4.4%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为93.3%。45例患者的中位PFS为3.70个月, 经log-rank检验结果显示不同治疗方案差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中单药组患者中位PFS为3.30个月, 联合用药组患者中位PFS为5.30个月, 联合用药组PFS优于单药组。不良反应主要包括乏力、高血压、食欲不振、手足综合征等, 其中3级不良事件包括高血压、手足综合征及骨髓抑制, 未发现4级及以上的不良事件。结论: 盐酸安罗替尼在三线治疗及以上的晚期NSCLC的治疗中, 具有较好的疾病控制及生存获益, 且不良反应相对可控。

**[关键词]** 安罗替尼; 晚期非小细胞肺癌; 抗血管生成; 靶向治疗; 受体

## Clinical observation of anlotinib hydrochloride in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

JIN Zhenxing, DU Xiuping

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221006, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The clinical data of 45 patients with advanced non-small cell lung cancer who failed in multi-line treatment and poor tolerance to anti-tumor treatment in the affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2017 to January 2019 were analyzed retrospectively. The efficacy, progression-free survival (PFS) and adverse reactions of the patients were evaluated comprehensively. **Results:** A total of 45 patients were enrolled, including 24 cases in a single group and 21 cases in a combination

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-16

通信作者 (Corresponding author): 杜秀平, Email: xzmch@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省科教强卫放疗创新团队项目 (CXTDA2017034)。This work was supported by Jiangsu Provincial Science and Education Strong Health Innovation Radiotherapy Project, China (CXTDA2017034).

group (17 cases combined with albumin-bound paclitaxel chemotherapy and 4 cases combined with nivolumab immunotherapy). Among the 45 patients, partial remission (PR) accounted for 4.4% (2/45), stable disease (SD) accounted for 88.9% (40/45), progressive disease (PD) accounted for 6.7%. The objective response rate (ORR) was 4.4%, and the disease control rate (DCR) was 93.3%. The median PFS of 45 patients was 3.70 months. The survival rate of patients with different treatment regimens and short-term effects was significantly different from that of patients with short-term efficacy ( $P < 0.05$ ). The results of log-rank test showed that there was significant difference in the survival rate of patients with different treatment regimens and short-term effects. The PFS in the single drug group was 3.30 months, and the PFS in the combination group was 5.30 months. The PFS in the combination group was better than that in the single drug group. The adverse reactions of 45 patients included hypertension, fatigue, thyroid dysfunction, hand and foot syndrome, and so on. The common adverse events of grade 3 included hypertension, myelosuppression and hand and foot syndrome. No adverse events of grade 4 or above were found in this study. **Conclusion:** Anlotinib has better disease control and survival benefits in advanced non-small cell lung cancer patients with failed second-line treatment, and the adverse reactions are relatively small.

**Keywords** anlotinib; advanced non-small cell lung cancer; anti-angiogenesis; targeted therapy; receptor

肺癌是目前全世界发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一。80%~85%肺癌的病理类型为非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC), 随着目前基因检测技术水平的不断提高, 越来越多的靶向药物让NSCLC患者从治疗中获益<sup>[1-2]</sup>。目前针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的小分子酪氨酸激酶抑制剂显著改善了晚期NSCLC患者的预后, 但获益的人群大多数是EGFR基因突变的患者<sup>[3]</sup>。临床研究<sup>[4-5]</sup>已证明: 与标准化疗相比, 吉非替尼一线治疗晚期NSCLC能显著延长EGFR基因突变阳性患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), 但是驱动基因阴性的患者目前一线治疗是以标准含铂两药方案的化疗治疗, 患者的中位OS仅为10个月。晚期NSCLC二线治疗进展后, 目前三线治疗仍无标准的治疗方案。盐酸安罗替尼是我国自主研发的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 主要抑制血管内皮生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体、血小板衍生生长因子受体和干细胞因子受体等, 对NSCLC、软组织肉瘤、甲状腺髓样癌、结直肠癌、肾癌、食管鳞癌表现出一定的疗效, 不良反应可控<sup>[6]</sup>。本研究分析了2017年6月至2019年1月徐州医科大学附属医院收治的三线治疗及以上的晚期NSCLC患者应用盐酸安罗替尼治疗的疾病控制、生存获益以及不良反应, 现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入2017年6月至2019年1月徐州医科大学附属医院收治的三线治疗及以上的使用盐酸安罗替尼治疗的45例NSCLC患者, 将其分为安罗替尼单药组(24例)与安罗替尼联合用药组(21例), 其中联合白蛋白结合型紫杉醇化疗17例(用量剂量:  $130 \text{ mg/m}^2$ , 第1, d8, 21天各1次), 联合纳武单抗免疫治疗4例(用药剂量:  $3 \text{ mg/kg}$ , 2周1次), 随访至2019年5月。入选标准: 1)经病理学确诊为晚期(IIIB/IV期)NSCLC, 至少具有1个可测量病灶者; 2)至少接受过2种系统性化疗方案治疗的三线及以上或无法耐受治疗者; 3)年龄18~75岁者; 4)入组前行EGFR、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变检测, EGFR, ALK基因检测结果为阴性或检测结果为阳性且已经接受过相关靶向药物治疗后耐药或不能耐受者; 5)美国东部肿瘤协作组评分0~2者; 6)预计生存期超过8周者。排除标准: 1)小细胞肺癌(包括小细胞肺癌与NSCLC混合的肺癌)者; 2)经EGFR, ALK突变检测阳性但未使用相关靶向药物治疗者; 3)深静脉血栓及肺栓塞者; 4)合并其他恶性肿瘤者; 5)无法吞咽药物者; 6)心、肝、肾、肺功能衰竭者; 7)伴有咯血( $>50 \text{ mL/d}$ )的NSCLC患者; 8)预计生存期低于8周者。

## 1.2 方法

本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审批。患者均口服盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团, 规格: 12 mg/粒、10 mg/粒、8 mg/粒), 连续服药14 d, 停7 d, 21 d为1个周期。起始服药剂量12 mg, 1次/d, 若出现严重的不良反应, 用药剂量可调整为10或8 mg/d。按RECIST 1.1标准进行疗效评价, 第4, 8周评估1次, 以后每4周评价1次, 持续服药直至疗效评价为疾病进展或出现严重的不可耐受的不良反应。

## 1.3 观察指标

### 1.3.1 疗效观察

#### 1.3.1.1 主要疗效指标

PFS指从开始用药治疗至疾病出现进展或任何原因导致患者死亡的时间。

#### 1.3.1.2 次要疗效指标评价

疗效评定根据RECIST 1.1标准进行评价, 结果分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。客观有效率(objective response rate, ORR)=[(CR+PR)例数/总例数]×100%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)=[(CR+PR+SD)例数/总例数]×100%。

#### 1.3.2 不良反应评估

参照不良事件评价标准(CTCAE 4.03)。不良事件(adverse event, AE)分为1~5级。1级: 轻度, 无临床症状或有轻微临床症状; 仅有临床或实验室检查异常, 不需治疗。2级: 中度, 需要局部的或非侵害性的治疗, 日常生活活动(activities of daily living, ADL)受限。3级: 病情重或有医学上严重的症状但是暂时不会危及生命; 导致住院或住院时间延长; 导致残疾; 日常生活自理受限。4级: 危及生命, 需要紧急治疗。5级: 因不良事件致死。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 经正态性检验, 不符合正态分布的数据均采用中位数(四分位数)表示, 两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。分类资料均采用例数(%)表示, 无序分类资料两组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher检验, 等级资料两组间比较

采用Mann-Whitney *U*检验。采用Kaplan-Meier生存分析对不同组间累计生存率进行比较。*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究人群基线特征

45例患者中, 男32例, 女13例; 年龄38~75(61.4±10.64)岁; 病理类型腺癌34例, 鳞癌11例; 转移部位≤2个25例, 转移部位>2个20例; 既往接受过二线治疗27例, 既往接受过二线以上治疗18例; EGFR基因突变26例, 无EGFR基因突变19例; 联合白蛋白结合型紫杉醇化疗17例, 联合纳武单抗免疫治疗4例(表1)。

表1 45例晚期NSCLC患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 45 patients with advanced non-small cell lung cancer

临床特征	例(%)
性别	
男	32 (71.1)
女	13 (28.9)
年龄/岁	61.40 ± 10.64
病理类型	
腺癌	34 (75.6)
鳞癌	11 (24.4)
转移部位数	
≤2	25 (55.6)
>2	20 (44.4)
既往用药线数	
2	27 (60.0)
>2	18 (40.0)
EGFR突变	
是	26 (57.8)
否	19 (42.2)
联合药物	
白蛋白结合型紫杉醇	17 (37.8)
纳武单抗	4 (8.9)

## 2.2 不同治疗方案组相关指标比较

不同治疗方案组相关指标比较结果见表2, 其中单药组共24例, 联合用药组共21例, 包括联合白蛋白结合型紫杉醇17例, 联合纳武单抗免疫治疗4例。单药组和联合用药组性别、年

龄、分期、病理类型、转移部位数、既往用药线数、病史时间、是否EGFR突变、原发灶是否手术的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 联合用药组PFS明显高于单药组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表2 不同治疗方案组相关指标比较

Table 2 Comparison of related indexes in different treatment groups

指标	总计(n=45)/[例(%)]	单药组(n=24)/[例(%)]	联合用药组(n=21)/[例(%)]	Z/ $\chi^2$	P
性别				0.495	0.482
女	13 (28.9)	8 (33.3)	5 (23.8)		
男	32 (71.1)	16 (66.7)	16 (76.2)		
年龄/岁	61.40 ± 10.64	61.83 ± 10.42	60.90 ± 11.13	0.289	0.774
<60	16 (35.6)	8 (33.3)	8 (38.1)	0.111	0.739
≥60	29 (61.9)	16 (66.7)	13 (61.9)		
分期				—	1.000
IIIB	2 (4.4)	1 (4.2)	1 (4.8)		
IV	43 (95.6)	23 (95.8)	20 (95.2)		
病理类型				1.684	0.194
鳞癌	11 (24.4)	4 (16.7)	7 (33.3)		
腺癌	34 (75.6)	20 (83.3)	14 (66.7)		
转移部位数				2.571	0.109
≤2	25 (55.6)	16 (66.7)	9 (42.9)		
>2	20 (44.4)	8 (33.3)	12 (57.1)		
既往用药线数				0.134	0.714
2	27 (60.0)	15 (62.5)	12 (57.1)		
>2	18 (40.0)	9 (37.5)	9 (42.9)		
病史时间/月				0.275	0.600
≤24	26 (57.8)	13 (54.2)	13 (61.9)		
>24	19 (42.2)	11 (45.8)	8 (38.1)		
EGFR突变				0.007	0.936
否	19 (42.2)	10 (41.7)	9 (42.9)		
是	26 (57.8)	14 (58.3)	12 (57.1)		
原发灶手术				0.073	0.787
否	33 (73.3)	18 (75.0)	15 (71.4)		
是	12 (26.7)	6 (25.0)	6 (28.6)		
PFS/月	3.70 (2.80~5.00)	3.15 (2.35~4.08)	4.50 (3.30~5.40)	-2.793	0.005

### 2.3 不同治疗方案组近期疗效比较

不同近期疗效累积生存函数曲线见图1。不同治疗方案组疾病严重程度差异无统计学意义( $P>0.05$ )。不同治疗方案组ORR, DCR差异均无统计学意义( $P>0.05$ , 表3)。

### 2.4 影响患者进展的因素分析

影响患者进展的单因素分析结果见表4。不同治疗方案累积生存函数曲线见图2。采用Kaplan-Meier法对45例患者进行生存分析, 结果显示: 45例患者的中位PFS为3.70个月, 95%置信区间为2.80~5.00。单因素分析显示: 不同性别、年龄、分期、病理类型、转移部位数、既往用药线数、病史时间、是否EGFR突变、是否手术患者生存率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 不同治疗方案、近期疗效患者生存率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中单药组患者PFS为3.30个月, 联合

用药组患者PFS为5.30个月, 联合用药组明显高于单药组。

### 2.5 不良反应

45例患者的不良反应包括乏力、高血压、手足综合征、食欲不振等(表5), 其中3级不良事件包括高血压、手足综合征及骨髓抑制, 未发现4级及以上的不良反应。其中乏力的发生率最高, 为66.7%(30/45), 大多数不良反应为1级反应, 未使用药物干预来缓解乏力。高血压的发生率为46.7%(21/45), 高血压3级不良仅2例。食欲不振9例; 手足综合征5例, 其中1例达到3级不良反应。肝功能受损4例, 憋喘3例, 骨髓抑制2例, 其中1例达到3级不良反应, 口腔溃疡3例, 恶心呕吐3例, 蛋白尿3例。经过暂停用药或减少用药剂量并积极对症治疗, 不良反应症状得到缓解, 不良反应可以控制。

表3 不同治疗方案组近期疗效比较

Table 3 Comparison of short-term efficacy in different treatment groups

组别	n	PR/[例(%)]	SD/[例(%)]	PD/[例(%)]	ORR/[例(%)]	DCR/[例(%)]
单药组	24	1 (4.2)	20 (83.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	21 (87.5)
联合用药组	21	1 (4.8)	20 (95.2)	0 (0.0)	1 (4.8)	21 (100.0)
Z	-		-1.314		-	-
P	-		0.189		1.000	0.236

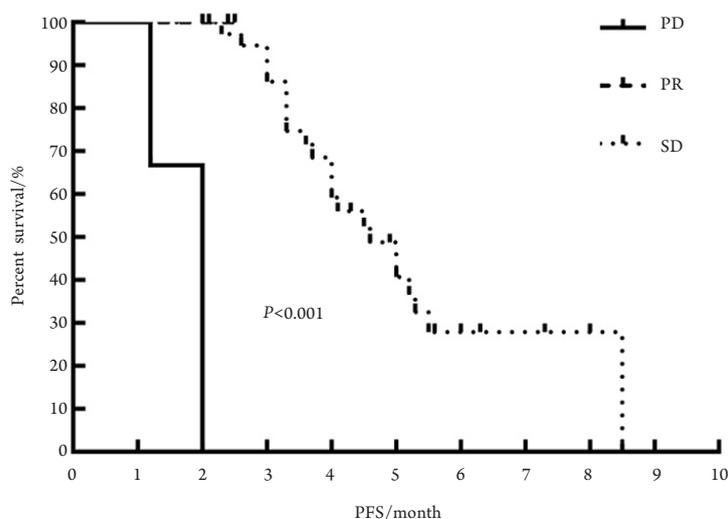


图1 不同近期疗效累积生存函数曲线

Figure 1 Cumulative survival function curve of different short-term effects

表4 影响患者进展的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of patient progression

因素	例数(%)	PFS/[median (95% CI)]	$\chi^2$	P
性别			0.169	0.681
女	13 (28.9)	4.00 (1.96~6.04)		
男	32 (71.1)	4.50 (3.20~5.80)		
年龄/岁			0.014	0.906
<60	16 (35.6)	4.60 (3.53~5.67)		
≥60	29 (61.9)	4.10 (3.01~5.19)		
分期			1.966	0.161
IIIB	2 (4.4)	2.60		
IV	43 (95.6)	4.60 (3.46~5.74)		
病理类型			0.159	0.690
鳞癌	11 (24.4)	5.30 (3.74~6.86)		
腺癌	34 (75.6)	4.10 (2.93~5.27)		
转移部位数			2.684	0.101
≤2	25 (55.6)	3.70 (2.75~4.64)		
>2	20 (44.4)	5.00 (4.16~5.84)		
既往用药线数			1.028	0.311
2	27 (60.0)	4.00 (2.94~5.06)		
>2	18 (40.0)	4.60 (3.15~6.05)		
病史时间/月			1.029	0.310
≤24	26 (57.8)	4.00 (3.17~4.83)		
>24	19 (42.2)	5.00 (3.58~6.42)		
EGFR突变			1.052	0.305
否	19 (42.2)	4.00 (2.83~5.17)		
是	26 (57.8)	5.00 (3.95~6.05)		
原发灶手术			1.013	0.314
否	33 (73.3)	4.60 (2.99~6.21)		
是	12 (26.7)	4.50 (3.77~5.23)		
治疗方案			8.477	0.004
单药	24 (53.3)	3.30 (2.58~4.02)		
联合用药	21 (46.7)	5.30 (4.76~5.84)		
近期疗效			54.984	<0.001
PD	3 (6.8)	2.0		
SD	40 (88.9)	4.6 (3.58~5.62)		
PR	2 (4.4)	—		

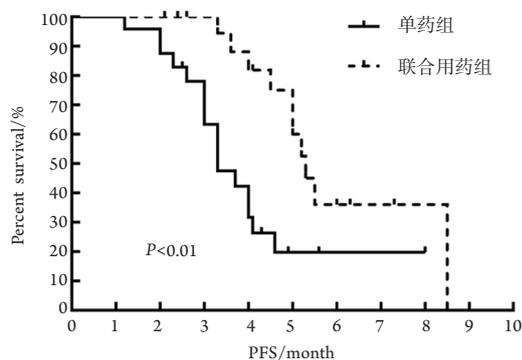


图2 不同治疗方案累积生存函数曲线

Figure 2 Cumulative survival function curve of different treatment schemes

表5 45例晚期非小细胞肺癌患者接受安罗替尼治疗的主要不良反应

Table 5 Main adverse reactions of 45 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with anlotinib

不良反应	所有分级/例		3级/例	
	单药	联合用药	单药	联合用药
乏力	18	12	0	0
高血压	12	9	1	1
食欲不振	4	5	0	0
手足综合征	2	3	0	1
肝损害	2	2	0	0
恶心、呕吐	1	2	0	0
蛋白尿	0	3	0	0
口腔溃疡	2	1	0	0
憋喘	1	2	0	0
骨髓抑制	1	1	0	1

### 3 讨论

肺癌是呼吸系统最常见的恶性肿瘤之一，目前晚期NSCLC的治疗方式主要包括化疗、靶向治疗以及免疫治疗<sup>[7]</sup>。在晚期NSCLC治疗的临床研究中，鲜有通过三线及三线以上治疗延长PFS及OS的大规模随机对照研究<sup>[8]</sup>。靶向治疗主要包括针对驱动基因的抑制剂以及血管靶向药物<sup>[9]</sup>。目前抗血管生成治疗的研究热点之一是针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路的小分子酪氨酸激酶抑制剂，其中甲磺酸阿帕替尼和盐酸安罗替尼都是我国自主研发

的抗血管生成药物。有学者<sup>[10]</sup>在了一项包含了135例既往两线治疗失败的晚期NSCLC患者的II期临床研究中观察到：患者可以从阿帕替尼的治疗中获益，且不良反应较小；135例患者以2:1的比例随机分入阿帕替尼750 mg组及安慰剂组，持续给药直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。在此研究中，阿帕替尼750 mg组ORR(12.2%)和DCR(68.9%)明显优于安慰剂组(0% vs 24.4%)，而PFS(4.7个月)高于安慰剂组(1.9个月)。在安全性方面，主要的不良反应包括高血压、手足综合征、蛋白尿等，但反应均较为轻微且可通过对症处理得到缓解<sup>[11]</sup>。

目前针对驱动基因如EGFR, ALK突变阳性的靶向药物给晚期NSCLC患者带来了希望，显著延长了患者OS，但该类药物在治疗驱动基因阳性患者出现靶向药耐药以及在基因突变阴性患者中治疗无法获益也成为晚期NSCLC治疗中急需解决的难题，因此研发新的靶向药迫在眉睫<sup>[12-13]</sup>。2017年ASCO和WCLC<sup>[14-15]</sup>公布了盐酸安罗替尼的III期临床研究结果(ALTER0303)，该研究纳入439例经两线治疗及以上的IIIB/IV期NSCLC患者，随机分为安罗替尼组( $n=296$ )与安慰剂组( $n=143$ )，持续给药直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应，结果显示：安罗替尼组中位OS较安慰剂组延长了3.3个月，安罗替尼组中位PFS较安慰剂组延长了4.0个月，这表明在晚期NSCLC的三线及以上的治疗中，应用盐酸安罗替尼可以获得较好的生存获益。

本文分析了徐州医科大学附属医院收治的三线治疗及以上的晚期NSCLC患者，结果显示：单药组和联合用药组的ORR, DCR差异均无统计学意义；单因素分析示不同性别、年龄、分期、病理类型、转移部位数、既往用药线数、病史时间、是否EGFR突变、是否手术的患者PFS差异均无统计学意义。由于本次研究为小样本回顾性研究，统计结果可能存在误差，而性别、年龄、分期、病理类型、转移部位数、既往用药线数、病史时间、是否EGFR突变、是否手术这些因素对疗效和生存有无影响，尚需大样本的前瞻性研究证明。本研究45例患者的中位PFS为3.70个月，不同治疗方案的PFS差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，其中单药组患者PFS为3.30个月，联合用药组患者PFS为5.30个月，联合用药组明显高于单药组，可能为以后安罗替尼联合化疗、抗血管生成治疗及免疫治疗提供一些新思路，而具体

受益人群以及具体联合用药方案有待进一步临床研究。

虽然安罗替尼在NSCLC治疗中已取得了良好效果,但是相关报道仍然不多见。本研究分析了应用盐酸安罗替尼治疗的45例患者的临床资料,借以评价晚期NSCLC患者服用盐酸安罗替尼的疗效及安全性,结果显示:45例患者的中位PFS为3.70个月,DCR达到93.3%,这与盐酸安罗替尼的大型III期临床研究结果(ALTER0303)<sup>[14]</sup>相近,其中单药组患者PFS为3.30个月,联合用药组患者PFS为5.30个月,提示在晚期NSCLC三线及以上治疗中,应用盐酸安罗替尼仍具有一定客观疗效及生存获益;同时安罗替尼联合用药较安罗替尼单药治疗可能会有更好的PFS获益。此外,本研究还观察了安罗替尼的安全性,发现乏力、高血压、食欲不振等是服用安罗替尼后最常出现的不良反应,这些不良反应多为1~2度,少数达到3度以上,经过减少用药剂量或暂停用药并积极对症治疗,不良反应症状得到缓解,不良反应可以控制。

综上所述,治疗晚期三线治疗及以上的NSCLC应用盐酸安罗替尼具有一定的疗效,安罗替尼联合化疗或免疫治疗在PFS上较单药服用安罗替尼可能会有一定获益,不良反应可以耐受。本研究为回顾性分析,样本量较少,结果可能存在一定的偏倚,同时对于安罗替尼受益人群以及联合化疗、抗血管生成治疗及免疫治疗等的联合治疗在近期疗效、PFS及OS上能否获益,仍需大样本对照试验进一步探讨。

## 参考文献

- Gridelli C, Baas P, Barlesi F, et al. Second-line treatment options in non-small-cell lung cancer: report from an international experts panel meeting of the Italian association of thoracic oncology[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4): 301-314.
- Chen XZ. Anlotinib for Refractory Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 116-117.
- Chuang JC, Neal JW, Niu XM, et al. Adjuvant therapy for EGFR mutant and ALK positive NSCLC: Current data and future prospects[J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(1): 1-7.
- La Monica S, Cretella D, Bonelli M, et al. Trastuzumab emtansine delays and overcomes resistance to the third-generation EGFR-TKI osimertinib in NSCLC EGFR mutated cell lines[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 174.
- Nie K, Zhang Z, Zhang C, et al. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 121: 5-11.
- 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.
- Faehling M, Achenbach J, Staib P, et al. Erlotinib in routine clinical practice for first-line maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(7): 1375-1383.
- Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3): 27-39.
- Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first or third-generation TKIs[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23): 5305-5313.
- Di Maio M, Morabito A, Piccirillo MC, et al. Combining anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) and anti-angiogenic strategies in advanced NSCLC: we should have known better[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(24): 3901-3913.
- Ding J, Chen X, Gao Z, et al. Metabolism and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor apatinib in humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(6): 1195-210.
- Leonetti A, Assaraf YG, Veltsista PD, et al. MicroRNAs as a drug resistance mechanism to targeted therapies in EGFR-mutated NSCLC: Current implications and future directions[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 42: 1-11.
- Lim SM, Syn NL, Cho BC, et al. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65: 1-10.
- 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.
- Wang J, Zhao Y, Wang Q, et al. Prognostic factors of refractory NSCLC patients receiving anlotinib hydrochloride as the third- or further-line treatment[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(4): 443-451.

**本文引用:** 金振兴, 杜秀平. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 905-912. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.016

**Cite this article as:** JIN Zhenxing, DU Xiuping. Clinical observation of anlotinib hydrochloride in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 905-912. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.016