

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.005

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.005>

安罗替尼治疗老年肺癌患者疗效及安全性分析

王婧, 马晓, 尚昆, 曹邦伟

(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)

[摘要] 目的: 探讨安罗替尼对老年肺癌患者疗效及安全性分析。方法: 回顾性收集2018年12月1日至2020年5月1日首都医科大学附属北京友谊医院收治的晚期肺癌老年患者73例, 均使用安罗替尼治疗, 观察患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)以及药物不良反应情况。结果: 安罗替尼的客观有效率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为8.22%、56.16%, PFS为5.2个月, OS为11.2个月。Cox比例风险模型单因素分析显示年龄、病理类型、治疗线数、安罗替尼的使用剂量是影响老年肺癌患者PFS的因素($P<0.05$), 性别、病理类型、治疗线数、用药剂量是影响OS的因素, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示肿瘤分期是影响老年患者中位PFS、OS的因素。安罗替尼的不良反应主要为乏力(27/73, 36.90%)、胃肠道反应(24/73, 28.70%)、出血(8/73, 11%)、高血压(6/73, 8.2%)、蛋白尿(5/73, 6.8%)等。结论: 安罗替尼对老年晚期肺癌患者的疗效好, 可改善患者预后, 延长生存期, 不良反应可控, 使用方便, 值得临床推广。

[关键词] 老年; 肺癌; 安罗替尼; 有效性; 安全性

Clinical efficacy and safety analysis of anlotinib in the treatment of elderly patients with lung cancer

WANG Jing, MA Xiao, SHANG Kun, CAO Bangwei

(Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of anlotinib for elderly patients with lung cancer. **Methods:** Seventy-three elderly patients with advanced lung cancer admitted to our hospital from December 1, 2018 to May 1, 2020, all of whom were treated with anlotinib, were evaluated retrospectively for progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse drug reactions. **Results:** The objective response rate was 8.22% (6/73) and the disease control rate was 56.16% (41/73). The median PFS and OS were 5.2 months and 11.2 months, respectively. Univariate analysis of a Cox proportional risk model showed that age, pathological type, treatment lines, and anlotinib dosage were factors that affected PFS ($P<0.05$). Gender, pathological type, treatment lines, and dosage affected OS

收稿日期 (Date of reception): 2021-03-08

通信作者 (Corresponding author): 曹邦伟, Email: oncology@ccmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 北京市临床重点专科基金 (2018-2020)。This work was supported by the Key Clinical Specialty Foundation of Beijing, China (2018-2020).

($P < 0.05$). Multivariate Cox prognostic analysis showed that clinical stage was an independent predictor of PFS and OS. Adverse reactions were primarily grade 1–2. The most prevalent adverse reactions were fatigue (27/73, 36.90%), gastrointestinal reactions (24/73, 28.70%), hemorrhage (8/73, 11%), hypertension (6/73, 8.2%), and proteinuria (5/73, 6.8%). **Conclusion:** Anlotinib displayed good short-term efficacy with demonstrable survival benefits, and excellent safety with tolerable adverse reactions.

Keywords elder; lung cancer; anlotinib; efficacy; safety

肺癌是威胁人民生命健康的恶性肿瘤，其发病率居第一位，并呈现逐年升高的趋势^[1]。目前肺癌的治疗手段主要有手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等。近年来，全世界60岁以上人口的数量不断增加，预计到2030年将增至14亿，到2050年将增至21亿^[2]。肺癌在老年人中发病率最高，大多数病例的诊断年龄在65岁以上^[2]。但是老年患者具有合并症多、手术风险大，对放化疗耐受力下降的特点。部分老年患者难以耐受治疗相关不良反应，放弃了手术、放疗和化疗，选择了以靶向治疗为主的治疗方式。安罗替尼是一种抑制肿瘤血管生成的靶向治疗药物，与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)等基因状态无关，成为老年肺癌患者的重要选择。本研究对安罗替尼在老年肺癌中的治疗现状进行回顾性研究，评价安罗替尼的有效性和安全性，并分析无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)的影响因素。

1 对象与方法

1.1 对象

选取首都医科大学附属北京友谊医院2018年12月1日至2020年5月1日收治的、病理资料相对完整、能够评定疗效和记录疾病进展时间、使用安罗替尼治疗老年肺癌患者。全部病例经病理证实。本研究经首都医科大学附属北京友谊医院医学伦理委员会审批通过(审批号: 2020-P2-182-01)，对于失访的患者，伦理委员会批准免除知情同意书。

纳入标准: 1) 年龄65岁及以上; 2) 经细胞学或组织学确诊的局部晚期、复发或转移性非小细胞肺癌及小细胞肺癌患者; 3) 病历资料相对完整且存在影像学资料，可根据实体瘤疗效评价标准明确评价疗效; 4) 使用安罗替尼治疗肺部恶性肿瘤。

排除标准: 病例资料不完整，无法评价治疗

效果; 无法追溯PFS及OS。

1.2 治疗方法

患者均早餐前口服盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司)治疗，根据患者年龄、体能状态、合并症等评价药物耐受性，分别给予3个剂量8 mg/d、10 mg/d、12 mg/d进行治疗，连续服药2周，停药1周，21 d为1个周期。当不良事件(adverse event, AE)达到3级及以上时，暂停用药，待AE恢复至2级后减量用药。第1次减量至10 mg/d，最低减至8 mg/d。直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

1.3 疗效评价

所有患者在服用安罗替尼前完成基线评估，确定靶病灶和非靶病灶。每2个周期结束后进行肿瘤标志物及影像学评估，按照实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1)评价疗效。疗效评价分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(disease progression, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR) = $(CR + PR) / (CR + PR + SD + PD)$ 。疾病控制率(disease control rate, DCR) = $(CR + PR + SD) / (CR + PR + SD + PD)$ 。对入组患者进行随访，记录其PFS及OS。

1.5 不良反应判定

参照通用不良事件术语标准4.0版(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v4.0)评价药物不良反应，根据不良反应的严重程度分为1~4级。

1.6 统计学处理

应用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示，采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用 t 检验。方差不齐者使用秩和检验。生存分析应用Kaplan-

Meier法, 多因素风险比应用Cox回归分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料

2018年12月1日至2020年5月1日期间, 使用安罗替尼治疗肺癌的老年患者共有84例, 其中73例数据完整, 纳入本项研究, 其中男44例(60.3%), 女29例(39.7%), 年龄(71.59±4.99)岁。病理类型: 肺腺癌41例(56.2%), 肺鳞癌28例(38.4%), 腺鳞癌2例(2.7%), 小细胞癌2例(2.7%)。转移状况: 肺内转移52例, 纵隔淋巴结转移54例, 肝脏转移15例, 脑转移22例, 骨转移31例。在合并症方面, 合并高血压者34例(46.6%), 合并糖尿病者15例(20.5%), 合并冠心病者5例(7.8%), 合并脑血管病者4例(5.5%)。患者的一般资料见表1。

2.2 患者基因突变状况以及治疗史

在73例患者中, 53例患者接受了基因检测, 其中EGFR突变11例(15.1%), 进展后均未进行二次活检, 7例患者抽血检测T790M, 其中3例突变。ALK阳性1例(1.4%), 基因无突变48例患者(65.9%), 未行基因检测者13例(17.8%)。有驱动基因突变的患者曾服用吉非替尼、埃可替尼、奥希替尼、克唑替尼。

7例(9.6%)老年肺癌患者有手术史。66例(90.4%)患者未接受手术治疗。4例(5.5%)患者接受安罗替尼一线治疗, 4例(5.5%)接受安罗替尼一线治疗, 60例(82.2%)接受三线化疗, 5例(6.8%)接受安罗替尼三线以上线数治疗。

在73例老年肺癌患者中, 57例患者安罗替尼剂量为12 mg/d, 5例患者剂量为10 mg/d, 11例患者剂量为8 mg/d。

2.3 患者近期疗效及生存数据

应用安罗替尼2个周期后评估, 无CR患者, PR患者6例(8.22%), SD患者35例(47.9%), PD患者32例(43.9%)。ORR为8.22%(6/73), DCR为56.16%(41/73)。患者PFS为5.2个月, OS为11.2个月。高龄、IV期的肺癌患者PFS低于非高龄、III期患者, 高龄、男性、IV期患者的OS分别低于非高龄、女性、III期患者, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2)。全体患者的生存曲线见图1, PR、SD、PD患者的分层生存曲线见图2。

表1 老年肺癌患者临床资料

Table 1 Clinical data of elderly patients with lung cancer

项目	n	占比 /%
性别		
男	44	60.3
女	29	39.7
病理		
腺癌	41	56.2
鳞癌	28	38.4
腺鳞癌	2	2.7
小细胞癌	2	2.7
转移部位		
肺内转移	52	71.23
纵隔淋巴结转移	54	73.97
肝脏转移	15	20.54
脑转移	22	30.14
骨转移	31	42.47
分期		
III期	11	15.1
IV期	62	84.9
治疗线数		
一线	4	5.5
二线	4	5.5
三线	60	82.2
三线以上	5	6.8
ECOG评分		
1	7	9.6
2	66	90.4
吸烟史		
有	11	15.1
无	62	84.9

2.4 不同临床特征患者中位 PFS、OS 单因素分析

Cox比例风险模型单因素分析显示: 年龄、病理类型、治疗线数、安罗替尼的使用剂量是影响老年肺癌患者PFS的因素(P<0.05, 表3)。性别、病理类型、治疗线数、用药剂量是影响OS的因素, 差异均有统计学意义(均P<0.05, 表3)。Cox比例风险模型多因素分析显示肿瘤分期是

影响老年患者中位PFS、OS的因素(均 $P < 0.05$; 表4、5)。

2.5 安全性评价

老年患者服用安罗替尼的不良反应主要为乏力(27/73, 36.90%)、胃肠道反应(24/73,

28.70%)、出血(8/73, 11%)、高血压(6/73, 8.2%)、蛋白尿(5/73, 6.8%)等, 大多为1~2级不良反应(表6)。药物相关不良反应出现后, 根据不同的严重级别给予相应对症处理, 如给予降压药物或者降低药物剂量等, 其中有4例(5.5%)患者进行了安罗替尼减量处理, 患者耐受性良好。

表2 73例老年肺癌患者PFS、OS比较

Table 2 PFS and OS in 73 elderly patients with lung cancer

项目	PFS/月			OS/月		
	数值	<i>t</i>	<i>P</i>	数值	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁		-3.197	0.002		-3.393	0.001
>70	4.01 ± 2.48			9.31 ± 3.74		
65~70	6.45 ± 3.84			13.07 ± 5.47		
性别		-1.437	0.155		-2.206	0.031
男	4.72 ± 3.50			10.09 ± 4.78		
女	5.87 ± 3.21			12.67 ± 4.97		
分期		3.301	0.007		3.531	0.004
III期	9.01 ± 4.38			16.41 ± 5.58		
IV期	4.50 ± 2.74			10.17 ± 4.28		
ECOG评分		0.582	0.562		0.483	0.631
1	5.90 ± 4.71			11.99 ± 5.41		
2	5.11 ± 3.29			11.02 ± 4.98		

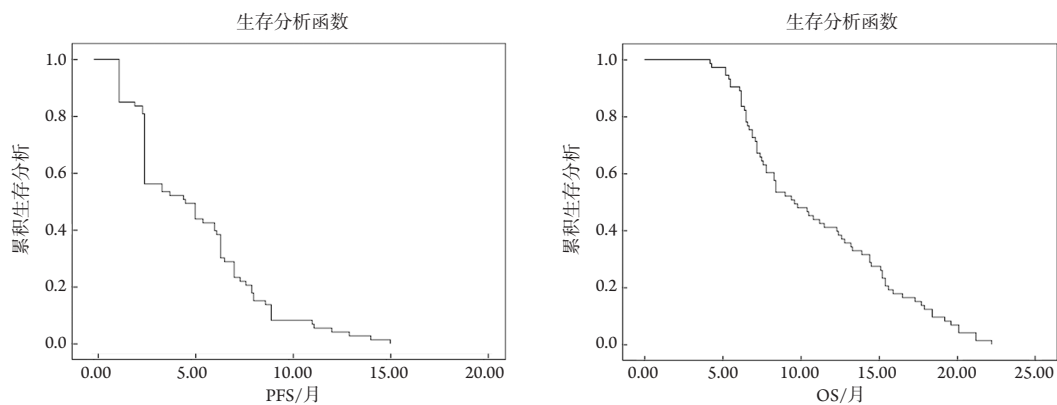


图1 73例老年肺癌患者生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curve in 73 elderly patients with lung cancer

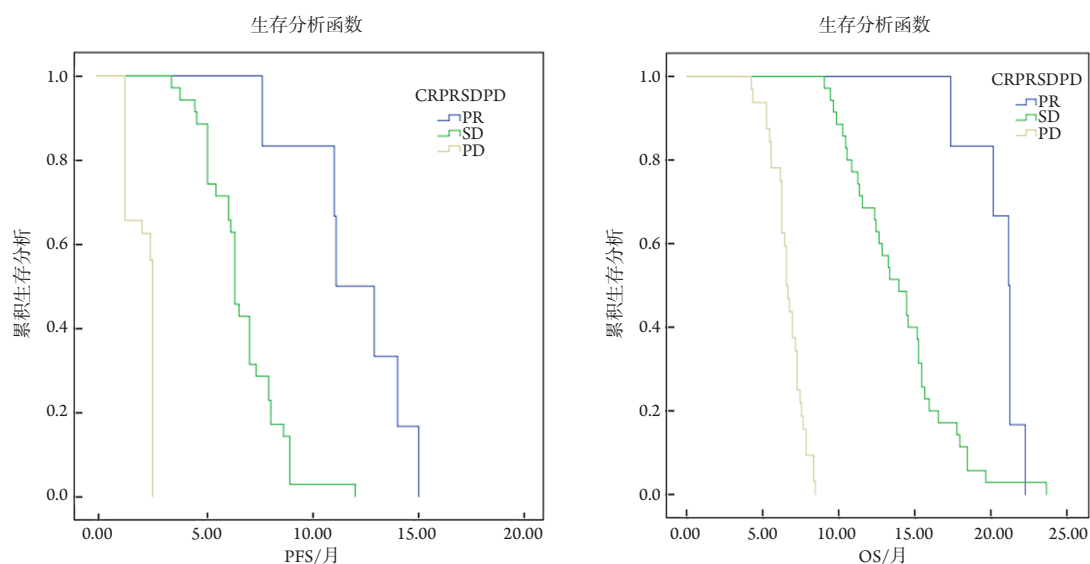


图2 73例老年肺癌患者分层生存曲线

Figure 2 Stratified Kaplan-Meier curve in 73 elderly patients with lung cancer

表3 73例老年肺癌患者PFS、OS影响单因素分析

Table 3 Univariate analysis on influence factor of PFS and OS in 73 elderly patients with lung cancer

项目	PFS		OS	
	χ^2	P	χ^2	P
年龄	7.436	0.006	11.855	0.001
性别	0.453	0.501	2.555	0.110
病理	5.315	0.021	8.069	0.005
分期	10.534	0.001	15.486	0.001
治疗线数	6.357	0.012	4.384	0.036
ECOG评分	0.704	0.401	0.193	0.660
EGFR/ALK	0.066	0.797	0.269	0.604
剂量	14.134	0.001	12.435	0.001
手术史	0.665	0.415	1.315	0.251
吸烟史	0.189	0.654	0.936	1.027

表4 影响老年肺癌患者中位PFS的Cox比例风险模型多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of Cox proportional risk model influencing median PFS in elderly lung cancer patients

项目	B	标准误差	Wald	显著性	Exp(B)
年龄	-0.367	0.286	1.645	0.200	0.693
病理类型	0.110	0.187	0.344	0.558	1.116
分期	1.106	0.417	7.041	0.008	3.023
治疗线数	-0.177	0.282	0.395	0.530	0.838
药物剂量	-0.377	0.266	2.010	0.156	0.686

表5 影响老年肺癌患者中位OS的Cox比例风险模型多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of Cox proportional risk model affecting median OS in elderly lung cancer patients

项目	B	标准误差	Wald	显著性	Exp(B)
年龄	-0.734	0.293	6.254	0.012	0.480
病理类型	0.105	0.181	0.336	0.562	1.111
分期	1.714	0.499	11.825	0.001	5.553
治疗线数	0.005	0.296	0.000	0.988	1.005
药物剂量	-0.346	0.276	1.569	0.210	0.707

表6 老年肺癌患者服用安罗替尼不良反应

Table 6 Adverse effects of anlotinib in elderly patients with lung cancer

不良反应	总计/[例(%)]	1~2度/[例(%)]	3~4度/[例(%)]
乏力	27 (36.90)	25 (34.2)	2 (2.70)
胃肠道反应	24 (28.70)	21 (28.70)	0 (0.00)
出血	8 (11.00)	8 (11.00)	0 (0.00)
高血压	6 (8.20)	6 (8.20)	0 (0.00)
蛋白尿	5 (6.80)	5 (6.80)	0 (0.00)

3 讨论

肺癌在世界范围内是发病率最高的恶性肿瘤, 新生血管生成在恶性肿瘤的生长和转移中起至关重要的作用, 抑制血管生成已成为临床治疗恶性肿瘤的一种策略^[3]。Anlotinib (AL3818)^[4]是一种新型口服受体酪氨酸激酶抑制剂, 靶向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(fibroblast growth factor, FGFR)1~4、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、c-kit及Ret。Anlotinib发挥抑制肿瘤生长和血管生成的作用, 在2018年5月获得批准三线治疗难治性晚期非小细胞肺癌, 2019年6月批准作为二线治疗晚期软组织肉瘤。安罗替尼在多种恶性肿瘤如甲状腺髓样癌^[5-6]、肾细胞癌^[7]、胃癌^[8]和食道鳞状细胞癌^[9]中具有令人鼓舞的疗效。

在肺癌患者中, 针对表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因突变患者使用靶向治疗药物(如吉非替尼、厄洛替尼、埃可替尼、阿法替尼、奥希替尼、克唑替尼、阿来替尼等)已经在临床上广泛应用。这些药物通过特异性靶向致癌驱动, 从而抑制下游细胞信号转导,

达到抑制肿瘤生长、有效延长患者PFS的目的。但靶向药物会出现原发性或者继发性耐药, 耐药后可换用其他药物靶向治疗或开始化疗。对于没有相关基因突变的患者, 大多以化疗为主要治疗手段。而老年患者大多合并不同程度的合并症, 如心脑血管疾病等, 肝肾功能也有不同程度的下降, 因此对化疗的耐受性下降, 化疗风险相对增加。安罗替尼是一个可选择的靶向治疗药物。

2017年ASCO年会上公布的ALTER0303研究^[10]显示: PFS为5.4个月, OS为9.6个月, ORR和DCR分别为9.2%和81.0%, 本研究对老年晚期肺癌患者给予盐酸安罗替尼胶囊口服治疗, 结果显示安罗替尼组的ORR和DCR分别为8.22%、56.16%, PFS为5.2个月, OS为11.2个月。本组患者的ORR及DCR略低于ALTER0303研究报道, PFS结果相似, 而OS优于ALTER0303研究, 分析造成结果有差异的原因如下: 1)与纳入的研究对象的治疗线数有关。ALTER0303研究中纳入的是二线治疗失败的晚期肺癌患者, 而本研究纳入的是老年肺癌患者, 其中5.5%是一线治疗, 5.5%是二线治疗, 82.2%是三线治疗, 6.8%三线以上患者, 治疗线数不同于ALTER0303患者。2)本研究纳入的患者的基因状态也不同, 本研究中纳入基因突变的患者11例。3)本组患者为老龄患者, 部

分为80岁以上的高龄患者或者合并高血压、心脏病、肾病等多种慢性病的患者,部分患者的起始剂量较低,更容易出现减量情况。4)本项研究为真实世界研究,会存在较多的干扰因素,如辅助药物的使用,中医药治疗^[11]以及患者的遵从医嘱依从性等,上述原因均会造成结果与ALTER0303的差异。谢强等^[12]报道了安罗替尼治疗野生型EGFR老年晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效,ORR为11.54%,DCR为76.92%,高于本研究,这可能与一线治疗患者相对较多(80.8%,21/26)有关。针对晚期肺癌老年患者,在关注疗效的同时,治疗相关不良反应也是特别值得关注的重点,良好的安全性可以保证患者完成既定的治疗方案,提高患者的依从性,使患者获得最大程度的临床获益。在临床中,安罗替尼的不良反应主要表现为乏力(36.90%)、胃肠道反应(28.70%)、出血(11%)、高血压(8.2%)、蛋白尿(6.8%)等,大多为1~2级不良反应。由于出血的不良反应存在,本研究患者在初始服用安罗替尼时均为无咯血,或者偶有痰中带血丝。对于肿瘤包绕血管或者曾出现严重咯血者均未给予安罗替尼治疗。总体而言,安罗替尼在经过筛选的老年肺癌患者中安全性良好。另外一个优势是安罗替尼的给药方式为口服,连续给药2周后停药1周,使用方便,无需定期住院治疗。在二线治疗后的肺癌患者中,安罗替尼已经纳入医保用药,大大减轻了患者及家属的经济负担。

综上,安罗替尼作为抗肿瘤血管生成的靶向治疗药物,在肺癌治疗中具有疗效好、不良反应可耐受、使用方便、经济负担小的特点,可作为老年肺癌患者的选择。

参考文献

1. Wang N, Mengersen K, Tong S, et al. Global, regional, and national burden of lung cancer and its attributable risk factors, 1990 to 2017[J]. *Cancer*, 2020, 126(18): 4220-4234.
2. O'Leary C, McSorley L, Hennessy B, et al. Challenges associated with systemic therapy for older patients with inoperable non-small cell lung cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(17): 2185-2194.
3. 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.
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.
4. Gao Y, Liu P, Shi R. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors (review)[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1001-1014.
5. Sun Y, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2018, 28(11): 1455-1461.
6. Ruan X, Shi X, Dong Q, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1): 153-164.
7. Zhou AP, Bai YX, Song V, et al. Anlotinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with a previous anti-VEGFR TKI: preliminary results from a multicenter, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15): e16082.
8. Wang J, Wu DX, Meng L, et al. Anlotinib combined with SOX regimen (S1 (tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsules) + oxaliplatin) in treating stage IV gastric cancer: study protocol for a single-armed and single-centred clinical trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(6): e034685.
9. 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: 995.
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.
11. 朱丽华, 李和根, 赵丽红, 等. 70岁以上晚期非小细胞肺癌的预后研究及中医药治疗疗效[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(6): 421-426.
ZHU Lihua, LI Hegen, ZHAO Lihong, et al. The prognosis and treatment efficacy research of Chinese medicine among elderly patients aged over 70 with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2017, 30(6): 421-426.
12. 谢强, 朱金秀, 臧焕平, 等. 安罗替尼治疗表皮生长因子受体野生型老年晚期非小细胞肺癌病人的临床疗效[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(1): 65-68.
XIE Qiang, ZHU Jinxiu, ZANG Huanping, et al. Efficacy of anlotinib in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor[J]. *Practical Geriatrics*, 2021, 35(1): 65-68.

本文引用: 王婧, 马晓, 尚昆, 曹邦伟. 安罗替尼治疗老年肺癌患者疗效及安全性分析[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 799-805. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.005

Cite this article as: WANG Jing, MA Xiao, SHANG Kun, CAO Bangwei. Clinical efficacy and safety analysis of anlotinib in the treatment of elderly patients with lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(4): 799-805. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.005