

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.007

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.007>

安罗替尼三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性

张萌萌, 黄玮, 笪良山, 沈园园, 张从军

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 合肥 230022)

[摘要] 目的: 探讨安罗替尼三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性。方法: 收集2018年10月至2020年4月安徽医科大学第一附属医院收治的接受安罗替尼三线及以上治疗的晚期非小细胞肺癌患者25例, 通过回顾性分析其临床资料及随访, 观察安罗替尼的近期疗效、生存情况、不良反应及预后因素。结果: 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的客观缓解率(objective response rate, ORR)为12%(3/25), 疾病控制率(disease control rate, DCR)为80%(20/25); 25例患者的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为4.00(95%CI: 2.78~5.22)个月, 中位总生存期(median overall survival, mOS)为6.50(95%CI: 4.05~8.95)个月; 其中腺癌患者的mOS明显长于鳞癌患者, 单因素分析示: 性别、年龄、病理、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、手术史、放疗史、吸烟史、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变等均与OS无明显相关性(均 $P>0.05$)。结论: 安罗替尼三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌的耐受性及安全性较好, 在一定程度上可以控制病情进展, 延长患者的生存时间。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 安罗替尼; 疗效; 安全性; 预后因素

Efficacy and safety of anlotinib as third-line and further-line treatment for advanced non-small cell lung cancer

ZHANG Mengmeng, HUANG Wei, DA Liangshan, SHEN Yuanyuan, ZHANG Congjun

(Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract **Objective:** To investigate the efficacy and safety of anlotinib as third-line and further-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 25 patients with advanced NSCLC who received anlotinib for the third-line and further-line treatment from October 2018 to April 2020 at Department of Oncology of our hospital, were collected. The clinical data were analyzed retrospectively to investigate the short-term efficacy, survival, adverse events and prognostic factors of anlotinib. **Results:** The objective response rate (ORR) was 12% (2/25), and the disease control rate (DCR) was 80% (20/25). The median progression free survival (mPFS) was 4.00 months (95%CI: 2.78 to 5.22), and the median overall survival (mOS) was 6.50 months (95%CI: 4.05 to 8.95). Additionally, we also found that the mOS of adenocarcinoma patients was longer than that of squamous cell carcinoma patients. Univariate analysis showed that gender, age, pathology, Eastern Cooperative

收稿日期 (Date of reception): 2021-09-06

通信作者 (Corresponding author): 张从军, Email: zhangcj822@163.com

Oncology Group (ECOG) score, surgery, radiotherapy, history of smoking, and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation were not significantly correlated with OS (all $P > 0.05$). **Conclusion:** Anlotinib showed favorable efficacy and safety in third-line or further-line treatment of NSCLC. To a certain extent, it can control the disease progression and prolong the survival time of NSCLC patients.

Keywords non-small cell lung cancer; anlotinib; efficacy; safety; prognosis factor

肺癌是全球癌症相关性死亡的主要原因, 5年生存率不到20%, 部分患者在首次诊断时就已是晚期^[1-2]。在过去的几十年里, 晚期肺癌的治疗已经从细胞毒性药物治疗发展到靶向治疗及免疫治疗。在晚期非小细胞肺癌的标准一线治疗方案推荐中, 驱动基因阳性患者以靶向治疗为主, 驱动基因阴性采用以铂类为基础的化疗联合免疫治疗^[3], 但对于一线及二线治疗后病情进展的患者, 尚无标准的治疗方案。安罗替尼作为一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI), 被批准用于晚期肺癌的三线治疗, 相关研究^[4]表明安罗替尼可有效延长患者的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)及中位总生存期(median overall survival, mOS)。本文回顾性分析了2018年10月至2020年4月于安徽医科大学第一附属医院使用安罗替尼三线及以上治疗的晚期非小细胞肺癌患者的临床资料, 拟探讨安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2018年10月至2020年4月安徽医科大学第一附属医院收治的使用安罗替尼三线及以上治疗的晚期非小细胞肺癌患者25例(表1)。其中男21例, 女4例; 年龄40~74岁, <60岁者14例, ≥60岁者11例; 病理分型中腺癌13例, 鳞癌12例; 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型10例, 野生型15例; 放疗史6例, 未放疗19例; 手术史7例, 未手术18例; 吸烟史6例, 无吸烟史19例; 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1分20例, 2分及以上5例。

纳入标准: 1)经病理组织或细胞学及相关影像学检查证实为晚期非小细胞肺癌; 2)既往接受一、二线方案后疾病进展或无法耐受; 3)未合并其他重要器官疾病; 4)病历资料记录完整; 5)年龄≥18岁。

排除标准: 1)存在意识及表达障碍; 2)有严重

心、脑、肾等脏器疾病或重度肝肾功能不全; 3)依从性差; 4)有难治性高血压; 5)存在安罗替尼使用禁忌(例如中央型肺鳞癌或大咯血风险)。

1.2 治疗方法

患者均接受安罗替尼胶囊治疗(正大天晴药业集团, 规格: 12 mg/粒、10 mg/粒、8 mg/粒): 口服安罗替尼起始剂量12 mg/d, 连续服药2周, 停药1周, 21 d为1个疗程。根据治疗过程中出现的不良反应相应下调剂量, 直至患者发生严重不可耐受反应或根据实体瘤评价标准(RECIST 1.1标准)评价为疾病进展时, 停止服药。患者定期随访, 治疗期间常规监测血常规、尿常规、心电图、肝肾功能、血脂、甲状腺功能和血压等。

1.3 疗效评价及判断标准 (RECIST 1.1 标准)

完全缓解(complete response, CR): 全部肿瘤病灶消失。部分缓解(partial response, PR): 靶病灶最长径总和减少30%。进展(progressive disease, PD): 靶病灶最长径总和增加20%和/或出现新病灶和/或非靶病灶明确进展。稳定(stable disease, SD): 病灶变化介于PR和PD之间。客观缓解率(objective response rate, ORR)=[(CR+PR)/总例数]×100%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)=[(CR+PR+SD)/总例数]×100%。无进展生存期(progression-free survival, PFS)指从口服安罗替尼至疾病出现进展或任何原因导致患者死亡的时间; 总生存期(overall survival, OS)指自口服安罗替尼至任何原因所致死亡时间。

1.4 随访

结合电话、门诊及住院的方式随访, 末次随访时间为2020年10月1日, 统计入组患者的PFS及OS。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析, 计数资料以频数(%)表示, 率的比较采用 χ^2 检验; 影响预后的单因素分析采用Kaplan-Meier法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效评价

根据RECIST1.1标准评价疗效, 在25例入组患者中, CR 0例, PR 3例, SD 17例, PD 5例。其中ORR为12%(3/25), DCR为80%(20/25)。ORR、DCR与性别、年龄、病理、ECOG评分、手术史、放疗史、吸烟史、EGFR突变无关($P>0.05$, 表1)。

2.2 生存情况分析

25例患者mOS为6.50(95%CI: 4.05~8.95)个月,

mPFS为4.00(95%CI: 2.78~5.22)个月(图1A、1B)。进一步亚组分析结果显示: 腺癌患者的mOS(7.00个月)较鳞癌患者(5.00个月)有所获益, 但差异无统计学意义(图1C); EGFR野生型患者的mOS(7.00个月)较EGFR突变型患者(5.00个月)有获益, 但差异无统计学意义(图1D)。将性别、年龄、病理、ECOG评分、手术史、放疗史、吸烟史、EGFR突变纳入单因素分析, 评估各指标对晚期非小细胞肺癌的预后总生存率是否有统计学意义, 结果提示各单因素与OS均无明显相关性(均 $P>0.05$, 表2)。

表1 不同临床特征疾病控制率及客观缓解率的比较

Table 1 Comparison of disease control rate and objective response rate at different clinical features

临床特征	<i>n</i>	DCR	<i>P</i>	ORR	<i>P</i>
性别			0.617		0.578
男	21	17		3	
女	4	3		0	
年龄/岁			0.622		0.593
<60	14	11		2	
≥60	11	9		1	
病理			0.459		0.469
鳞癌	12	9		2	
腺癌	13	11		1	
ECOG评分			0.252		0.496
0~1	20	17		3	
2~4	5	3		0	
手术			0.564		0.654
无	18	14		2	
有	7	6		1	
放疗			0.343		0.421
无	19	16		3	
有	6	4		0	
吸烟			0.343		0.421
无	19	16		3	
有	6	4		0	
EGFR			0.687		0.198
野生型	15	12		3	
突变型	10	8		0	

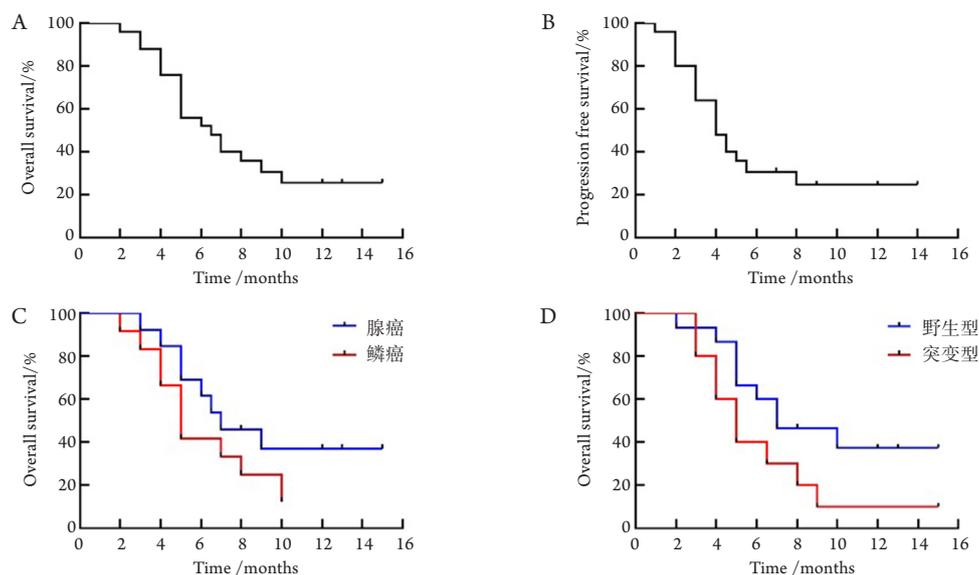


图1 生存曲线分析

Figure 1 Survival curve analysis

(A)安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌OS的Kaplan-Meier曲线；(B)安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌PFS的Kaplan-Meier曲线；(C)不同病理分型的晚期非小细胞肺癌患者OS的Kaplan-Meier曲线；(D)EGFR突变型及野生型的晚期非小细胞肺癌患者OS的Kaplan-Meier曲线。

(A) Kaplan-Meier curve of overall survival of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer; (B) Kaplan-Meier curve of progression-free survival of anlotinib in the treatment of advanced NSCLC; (C) Comparison of OS in NSCLC patients with different pathological types; (D) Comparison of OS in EGFR mutant and wild-type NSCLC patients.

表2 影响晚期非小细胞肺癌患者OS的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of overall survival in advanced non-small cell lung cancer

因素	构成比/%	Log-rank检验值	P	因素	构成比/%	Log-rank检验值	P
性别		0.260	0.610	手术		0.025	0.875
男	84			无	72		
女	16			有	28		
年龄/岁		1.632	0.201	放疗		0.089	0.766
<60	56			无	76		
≥60	44			有	24		
病理		1.646	0.199	吸烟		0.006	0.938
鳞癌	48			无	72		
腺癌	52			有	28		
ECOG		1.074	0.300	EGFR突变		3.033	0.082
0~1	76			野生型	60		
2	24			突变型	40		

2.3 安全性分析

在接受安罗替尼治疗的25例患者中，16例(64%)出现了治疗相关的不良事件(1~2级)，包括消化道反应(20%)、肝功能异常(20%)、手足综合

征(12%)、白细胞减少(12%)、甲状腺功能异常(4%)、高三酰甘油血症(4%)、血小板减少(4%)。仅1例出现了3级治疗相关不良事件，为血小板减少，未发生威胁生命的不良事件(表3)。

表3 不良事件发生情况

Table 3 Occurrence of adverse events

不良事件	所有级别/ [例(%)]	≥III级/ [例(%)]
消化道反应	5 (20)	0 (0)
肝功能异常	5 (20)	0 (0)
手足综合征	3 (12)	0 (0)
白细胞减少	3 (12)	0 (0)
甲状腺功能异常	1 (4)	0 (0)
高三酰甘油血症	1 (4)	0 (0)
血小板减少	1 (4)	1 (4)
总计	16 (64)	1 (4)

3 讨论

肺癌在全球所有癌症中病死率较高, 部分肺癌初诊时已为晚期, 而晚期肺癌患者的预后或临床转归较差, 相较于早期肺癌, IV期肺癌的5年生存率仅为4%, 与I期相比明显下降(57%)^[1], 晚期非小细胞肺癌的治疗包括化疗、靶向治疗和免疫治疗等。目前为止, 多代EGFR-TKIs靶向药物已被研发上市, 包括厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼和奥希替尼等, 以及程序性死亡受体-1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性死亡受体配体-1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)免疫药物, 如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗等, 且多数已被确立为标准一线治疗用药。虽然一线和二线治疗方案给非小细胞肺癌患者带来了巨大的生存益处, 但多数患者经治后易出现耐药性或病情进展, 而三线及以上的治疗尚无标准选择, 能显著延长PFS和OS的三线药物也很有限。

众所周知, 血管生成在肿瘤的发展过程中起重要作用, 与肿瘤细胞的增殖、生长及转移相关, 贯穿于肿瘤发展的全过程^[5]。因此, 抗血管生成药物在晚期肺癌的治疗中发挥越来越重要的作用。

安罗替尼作为一种新型的口服多靶点抗肿瘤药, 可选择性结合并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)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和干细胞因子受体(stem cell-factor receptor, c-Kit)等多个靶点激酶的活性, 进

而发挥抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤细胞生长的作用, 以达到抗肿瘤目的^[6-7], 目前已被证实可用于肺癌、肝癌、肾透明细胞癌、甲状腺髓样癌、软组织肉瘤、食管癌等恶性肿瘤的治疗^[8-14]。相较于另一种VEGFR-2酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼, 阿帕替尼虽然也被证实能使晚期非小细胞肺癌患者生存获益, 但其mPFS和mOS仅为3.8个月和5.8个月^[15], 远低于安罗替尼。ALTER 0303 III期临床研究^[4]表明: 与安慰剂组相比, 安罗替尼可将肺癌患者的mPFS从1.4个月延长至5.4个月, mOS延长3.3个月(9.6个月 vs 6.3个月), 其中安罗替尼组的ORR和DCR分别为9.2%和81.0%, 而安慰剂组的仅为0.7%和37.1%。本研究25例使用安罗替尼治疗的患者中, 其mPFS和mOS分别为4.0个月和6.5个月, ORR和DCR分别为12%和80%, mPFS和mOS略低于ALTER 0303研究, 这与另一项临床治疗中的研究结果相似, Shao等^[16]回顾性分析了58例晚期肺癌患者的临床资料, 其结果表明mPFS仅为3.3个月, 但仍高于安慰剂组, 这种差异主要归因于本研究的样本量明显少于临床试验, 以及入组患者的一般状况(ECOG、PS评分)相对较差, 但ORR和DCR与其相仿。本研究结果还显示: DCR、ORR与性别、年龄、病理、ECOG评分、手术史、放疗史、吸烟史及EGFR突变无关, 这与陈海峰^[17]及高红杰等^[18]的研究结果不同, 考虑这种差异可能与本研究的样本量较小相关。有研究^[19]观察安罗替尼对于不同病理类型肺癌的效果, 结果表明安罗替尼能显著提高肺腺癌患者的生存率, 这与本研究结果一致: 使用安罗替尼治疗的晚期肺腺癌患者的mOS(7.00个月)明显长于鳞癌患者(5.00个月)。对于EGFR野生型的非小细胞肺癌患者, 使用安罗替尼后的mOS可达7.00个月, 也较之前明显提高, 这表明无论是否有EGFR的突变, 安罗替尼均能使晚期非小细胞肺癌患者的OS明显延长。但是将性别、年龄、病理、ECOG评分、手术史、放疗史、吸烟史、EGFR突变纳入单因素分析, 评估各指标对晚期非小细胞肺癌的预后总生存率是否有统计学意义时, 结果提示各单因素与OS无明显相关性, 后续仍需扩大样本量进一步分析各因素与预后的关系。

目前安罗替尼常见的不良反应有高血压、乏力、手足综合征、甲状腺功能异常、高三酰甘油血症、腹泻等^[4]。本研究出现的不良反应主要有消化道反应、手足综合征、肝功能异常等, 且不良反应分级主要为1~2级, 耐受性及安全性良好。

综上, 对于晚期非小细胞肺癌患者, 安罗

替尼是一种有效且耐受性良好的治疗药物, 可一定程度上延长患者的OS, 为晚期非小细胞肺癌患者提供了新的治疗选择。本研究仍存在一些局限性: 数据来自于单一的医疗中心, 病例数量较少, 且为回顾性分析。因此, 未来需要更大规模的前瞻性研究进一步评价安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。

参考文献

- Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363-385.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 1. 2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464-1472.
- 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.
- Qiang H, Chang Q, Xu J, et al. New advances in antiangiogenic combination therapeutic strategies for advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(3): 631-645.
- 罗详冲, 刘晶晶, 李高峰. 安罗替尼治疗晚期恶性肿瘤的研究进展[J]. *肿瘤*, 2019, 39(12): 1025-1030.
LUO Xiangchong, LIU Jingjing, LI Gaofeng. Progress of anlotinib in the treatment of advanced malignant tumors[J]. *Tumor*, 2019, 39(12): 1025-1030.
- 韩骥蔓, 侯和磊, 张晓春. 国产创新药安罗替尼抗肿瘤治疗的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(2): 65-70.
HAN Qiman, HOU Helei, ZHANG Xiaochun. Research progress on antitumor therapy of domestic innovative medicine anlotinib[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2020, 39(2): 65-70.
- Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 47.
- He C, Wu T, Hao Y. Anlotinib induces hepatocellular carcinoma apoptosis and inhibits proliferation via Erk and Akt pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 3093-3099.
- Zhou AP, Bai Y, Song Y, et al. Anlotinib versus sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase II clinical trial[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): e702-e708.
- 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.
- Wang HY, Chu JF, Zhang P, et al. Safety and efficacy of chemotherapy combined with anlotinib plus anlotinib maintenance in chinese patients with advanced/metastatic soft tissue sarcoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1561-1568.
- 李俊枫, 张洪川, 何仁强. 安罗替尼治疗晚期食管鳞癌的临床效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(20): 23-25.
LI Junfeng, ZHANG Hongchuan, HE Renqiang. Clinical effect of anlotinib in the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clinical Research and Practice*, 2020, 5(20): 23-25.
- 张娜, 佟旭, 王大鹏, 等. 盐酸安罗替尼在常见恶性肿瘤中的研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(23): 2992-2995.
ZHANG Na, TONG Xu, WANG Dapeng, et al. Research progress of anlotinib hydrochloride in common malignant tumors[J]. *Journal of Qiqihar University of Medicine*, 2019, 40(23): 2992-2995.
- Leng J, Li DR, Huang LM, et al. Apatinib is effective as third-line and more treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis in a real-world setting[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(36): e16967.
- Shao L, Wang W, Song Z, et al. The efficacy and safety of anlotinib treatment for advanced lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6549-6554.
- 陈海峰. 安罗替尼三线及以上治疗66例中晚期非小细胞肺癌的疗效及影响因素分析[J]. *浙江医学*, 2020, 42(14): 1524-1528.
CHEN Haifeng. Efficacy of anlotinib as third-line treatment and above for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2020, 42(14): 1524-1528.
- 高红杰, 代珊珊, 杨欢. 安罗替尼治疗二线化疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *癌症进展*, 2020, 18(10): 1023-1026.
GAO Hongjie, DAI Shanshan, YANG Huan. Efficacy of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with failed second-line chemotherapy[J]. *Oncology Progress*, 2020, 18(10): 1023-1026.
- Cheng Y, Han B, Li K, et al. Effect of anlotinib as a third- or further-line therapy in advanced non-small cell lung cancer patients with different histologic types: Subgroup analysis in the ALTER0303 trial[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(8): 2621-2630.

本文引用: 张萌萌, 黄玮, 笄良山, 沈园园, 张从军. 安罗替尼三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(3): 571-576. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.007
Cite this article as: ZHANG Mengmeng, HUANG Wei, DA Liangshan, SHEN Yuanyuan, ZHANG Congjun. Efficacy and safety of anlotinib as third-line and further-line treatment for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(3): 571-576. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.007