

· 论著 ·

安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及并发症发生率探讨

刘苏梅*

连云港市中医院肿瘤科 (江苏 连云港 222000)

【摘要】目的 探讨安罗替尼对于治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床效果及其相关的并发症发生情况。**方法** 本研究选取了48例自2018年1月到2020年1月期间在本院肿瘤科接受治疗的晚期非小细胞肺癌患者, 研究人员根据随机数字表法将本院所收治的患者分为观察组24例和对照组24例, 分别服用一定剂量的安罗替尼和安慰剂。比较两组患者的临床疗效、总生存期和无进展生存期, 同时记录观察组的并发症发生情况。**结果** 观察组客观有效率、疾病控制率高于对照组($P<0.05$)。随访13个月, 观察组中无进展生存期和总生存期(15.44个月、17.34个月)长于对照组(12.75个月、14.17个月), 差异有统计学意义($P<0.05$)。安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者(NSCLC)的常见并发症主要包括高血压、乏力、腹泻、口腔黏膜炎、咯血等, 晚期非小细胞肺癌患者的病情(NSCLC)经对症处理或安罗替尼减量、暂停后均可得到有效控制, 而且并未出现药物相关死亡病例。**结论** 安罗替尼治疗晚期NSCLC疗效显著, 能显著延长无进展生存期、总生存期, III~IV级并发症较少, 并发症可控。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 安罗替尼; 并发症

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.013

Exploring the Clinical Efficacy and Complication Rate of Anlotinib in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LIU Su-mei*

Oncology Department of Lianyungang City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and complications of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods A total of 48 patients with advanced NSCLC who were admitted to oncology department of Lianyungang Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2018 to January 2020 were selected and divided into an observation group ($n=24$) and a control group ($n=24$) according to the random number table method, respectively taking anlotinib and placebo. To compare the clinical efficacy, progression-free survival and overall survival of the two groups and to record the occurrence of adverse reactions in the observation group. **Results** The objective effective rate and disease control rate of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). At a median follow-up of 13 months, the median progression-free survival and overall survival were longer in the observation group (15.44 months, 17.34 months) than in the control group (12.75 months, 14.17 months), with statistically significant differences ($P<0.05$). Common adverse reactions to anlotinib for advanced NSCLC include hypertension, hand-foot syndrome, weakness, diarrhea, oral mucositis, hemoptysis and hypothyroidism, all of which can be controlled with symptomatic management or anlotinib dose reduction or suspension, and there have been no drug-related deaths. **Conclusion** Anlotinib is highly effective in the treatment of advanced NSCLC, significantly prolonging progression-free survival, overall survival, with fewer grade III-IV adverse reactions and manageable adverse effects.

Keywords: Advanced Non-small Cell Lung Cancer; Anlotinib; Complications

近些年来, 肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。2020年我国新发和死亡肺癌病例为81.6万例、71.5万例^[1]。而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)则是我国目前最为常见的肺癌发生类型, 其病发数占肺癌总发病数的85%以上, 尽管近年来NSCLC的诊断已取得较好进展, 但大部分人非小细胞肺癌患者的病情在得到确诊时已经处于晚期阶段^[2], 这也大大增加了患者病情的治疗难度。伴随着精准医学的快速发展, NSCLC治疗策略也逐渐精细化, 抗血管生成药物成为治疗晚期NSCLC患者病情的一个重要选择^[3]。而安罗替尼则是我国南京制剂所近年来自主研发的1.1类新药, 其主要是作用于患者血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体, 成纤维细胞生长因子等受体, 通过抑制这些激酶的活性, 从而达到抗肿瘤血管的生成和抑制肿瘤细胞生长的作用^[4]。到目前为止, 安罗替尼已被国内获批可用于晚期NSCLC治疗的三线治疗, 填补了晚期NSCLC三线治疗的空白, 但关于安罗替尼的疗效和安全性却缺乏报道。本研究旨在分析安罗替尼对晚期NSCLC的疗效及其相关并发症的发生情况, 以期安罗替尼的临床和后期广泛的应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取了48例自2018年1月到2020年1月期间在本院肿瘤科接受治疗的晚期非小细胞肺癌患者, 研究人

员根据随机数字表法将本院所收治的患者分为观察组24例和对照组24例。

纳入标准: 经病理检查确诊为NSCLC, 且TNM分期^[5]为晚期(IIIb~IV); 年龄 ≥ 18 岁; 组织、血液或恶性胸水检测到表皮生长因子受体基因突变或间变性淋巴瘤激酶阳性; 接受 ≥ 2 种系统化疗后进展或复发者; 东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分0~1分的患者; 可接受随访者; 临床资料和随访资料完整; 患者及家属均知情研究, 并签署同意书。排除标准: 合并其他部分恶性肿瘤; 中央型肺鳞癌; 肿瘤侵犯大血管可能引起致命大出血者; 血压控制不理想者($\geq 150\text{mmHg}/\geq 100\text{mmHg}$); 合并重度肝、肾功能不全者; 近6个月内发生肺栓塞、深静脉血栓形成、脑血管意外等动/静脉血栓事件; 对本研究使用药物过敏者; 孕妇及哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 24例观察组患者口服安罗替尼药物(正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字: H20180002, 规格: 12mg/粒), 12mg/次/d, 连续服用2周, 停药1周。若使用过程中出现并发症, 则根据并发症调整用药量, 首次调整为10mg/次/d, 连续服用2周, 停药1周; 二次调整为8mg/次/d, 连续服用2周, 停药1周; 若二次调整仍无法耐受则停止使用。对照组口服安慰剂, 1片/次/d, 连续服用2周, 停药1周。

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 根据最新的《实体瘤的疗效评价标

【第一作者】刘苏梅, 女, 主治医师, 主要研究方向: 肿瘤。E-mail: wsz35009700@163.com

【通讯作者】刘苏梅

准(1.1版)》^[6]评价患者治疗疗效:完全缓解:所有病灶完全消失;部分缓解:病灶直径总合缩小 $\geq 30\%$,维持时间超过4周;疾病稳定:病灶直径总合缩小 $<30\%$,增加 $<20\%$,维持时间超过4周;疾病进展:病灶直径总合增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。治疗的客观有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$;患者的疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)生存期:对所有患者随访24个月,记录无进展生存期和总生存期。(3)并发症:记录患者治疗过程中出现的并发症,并根据《常见不良事件评价标准(5.0版)》^[7]对并发症分为I~IV级。

1.4 统计学分析 本研究选用SPSS 28.0统计学软件处理得到的基础数据,计数资料以n(%)表示, χ^2 检验;计量资料经检验均其资料呈正态分布,以表示,组间双样本t检验;绘制生存曲线则采用了Kaplan-Meier法,采用Log-rank检验组间生存率; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 通过比较两组患者基线资料 发现其差异无明显的统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 通过比较两组患者临床疗效 观察组患者其客观有效率、疾病控制率均高于对照组患者, $P<0.05$ 有明显的统计学意义,见表2。

2.3 两组患者生存期情况比较 截止2022年1月,48例晚期NSCLC患者随访3~24个月,中位随访13个月。对照组随访期间死亡7例、存活17例,中位无进展生存期和总生存期分别为12.75个月、14.17个月;观察组随访期间死亡3例、存活21例,中位无进展生存期和总生存期分别为15.44个月、17.34个月。Kaplan-Meier曲线显示,观察组无进展生存期和总生存期较对照组延长(Log-rank $\chi^2=8.979$ 、5.127, $P=0.003$ 、0.024),见图1。

2.4 观察组并发症发生情况和处理 观察组并发症发生情况见表3。处理方法:高血压:13例I级高血压经ACEI、ARB等降压药物治疗后缓解,6例II级高血压经降压药物治疗后血压控制在140~159mmHg/90~99mmHg。手足综合征:10例I级手足综合征予中药汤剂外洗及尿素霜外涂后好转,1例III级手足综合征将安罗替尼减至10mg/次/d,同步结合中药汤剂外洗及尿素霜外涂后控制为I级。乏力:9例I级乏力予以中药汤剂八珍汤加减后减轻。腹泻:9例I级腹泻其中3例自行缓解,2例间断腹泻予

参苓白术散加减服用后减轻,4例使用蒙脱石散结合益生菌及中药汤剂参苓白术散后缓解。口腔黏膜炎:5例I级口腔黏膜炎予维生素C片、维生素B1片、维生素B2片口腔含服后缓解;2例II级口腔黏膜炎予维生素C片、维生素B1片、维生素B2片口腔含服后控制为I级;1例III级口腔黏膜炎在以上对症处理同时,将安罗替尼减至10mg/次/d后控制为I级。咯血:2例I级咯血经口服中药汤剂咳血方加减后缓解;2例II级咯血注射卡络磺钠后缓解;2例IV级咯血静脉注射尖吻蝮蛇血凝血酶、氨甲环酸,暂停安罗替尼后缓解。甲状腺功能减低:9例I级甲状腺功能减低未经特殊处理,1例III级甲状腺功能减低经甲状腺素治疗后缓解。高脂血症:8例I级高胆固醇血症在低脂饮食后缓解;1例II级高脂血症经降血脂类药物治疗后缓解。丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶升高:5例丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶升高为I级,予口服甘草酸二铵肠溶胶囊结合中药汤剂后好转。蛋白尿:3例蛋白尿均为I级,未经特殊处理。恶心、呕吐:3例恶心、呕吐为I级,经对症药物处理后维持原有治疗。

表1 两组患者基线资料

基线资料	观察组(n=24)	对照组(n=24)	χ^2/t	P
男/女(n)	14/10	12/12	0.336	0.562
年龄(岁)	55.13 $\pm$ 5.70	57.00 $\pm$ 5.22	1.189	0.241
病理类型[n(%)]				
腺癌	17(70.83)	20(83.33)	1.061	0.303
鳞癌	7(29.17)	4(16.67)		
TNM分期IV期[n(%)]	24(100.00)	24(100.00)	-	-
驱动基因[n(%)]				
表皮生长因子受体	5(20.83)	2(8.33)	1.505	0.220
间变性淋巴瘤激酶	0(0)	0(0)		
ECOG体能状态评分[n(%)]				
0分	12(50.00)	9(37.50)	0.762	0.383
1分	12(50.00)	15(62.50)		
既往化疗[n(%)]				
2线化疗	6(25.00)	8(33.33)	0.791	0.673
3线化疗	12(50.00)	9(37.50)		
4线及以上化疗	6(25.00)	7(29.17)		

表2 两组患者临床疗效比较

组别	例	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	客观有效率	疾病控制率
观察组	24	0(0)	6(25.00)	14(58.33)	4(16.67)	6(25.00)	20(83.33)
对照组	24	0(0)	0(0.00)	9(37.50)	15(62.50)	0(0.00)	9(37.50)
χ^2	-					4.762	10.541
P	-					0.029	0.001

表3 观察组并发症发生情况[n(%)]

并发症	I级	II级	III级	IV级
高血压	13(54.17)	6(25.00)	0(0)	0(0)
手足综合征	10(41.67)	0(0)	1(4.17)	0(0)
乏力	9(37.50)	0(0)	0(0)	0(0)
腹泻	9(37.50)	0(0)	0(0)	0(0)
口腔黏膜炎	5(20.83)	2(8.33)	1(4.17)	0(0)
咯血	2(8.33)	2(8.33)	0(0)	2(8.33)
甲状腺功能减低	9(37.50)	0(0)	1(4.17)	0(0)
高脂血症	8(33.33)	1(4.17)	0(0)	0(0)
丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶升高	5(20.83)	0(0)	0(0)	0(0)
蛋白尿	3(12.50)	0(0)	0(0)	0(0)
恶心、呕吐	3(12.50)	0(0)	0(0)	0(0)

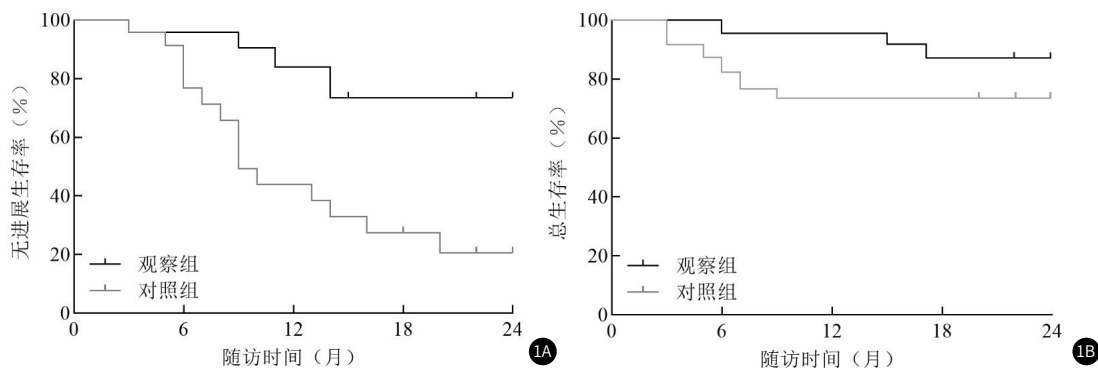


图1 两组患者无进展生存期和总生存期Kaplan-Meier曲线

3 讨论

NSCLC是一种侵袭性、生长迅速的恶性肿瘤，早期并无明显症状，大多确诊时已达晚期，目前晚期NSCLC主要的药物治疗包括靶向治疗、化疗、免疫治疗等治疗手段。靶向治疗针对肿瘤细胞内部的基因片段或蛋白分子(致癌位点)设计相应的靶向药物，该药物能特异性选择致癌位点发挥作用从而抑制癌细胞的生长或促进肿瘤细胞死亡，而且不会损伤周围正常细胞的作用，明显抑制了病情，延长了晚期NSCLC患者的生命，使更多晚期NSCLC患者有机会接受三线及以上的治疗^[8]。目前，晚期NSCLC的治疗研究主要集中于一线和二线治疗，然而关于安罗替尼治疗三线及以上晚期NSCLC的临床相关文献报道相对较少。

安罗替尼不仅是一种新型的口服类药物，同时也是一种新型的酪氨酸激酶抑制剂，该药物不仅能通过抑制VEGFR、PDGFR、FGFR抑制肿瘤血管形成，还能通过抑制集落刺激因子-1受体、转染期间重排、干细胞因子受体抑制肿瘤细胞的生长与增殖^[4]。相比其他治疗晚期NSCLC的抗肿瘤血管生成药物如贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑素，安罗替尼无需联合化疗药物使用也能发挥抗肿瘤效果，即使在三线及以上的晚期NSCLC治疗中，单独使用安罗替尼也具备显著抗肿瘤效果。早期Han等^[9]研究报道，安罗替尼治疗三线及以上晚期NSCLC的中位无进展生存期和总生存期分别为5.4个月、9.6个月，明显长于安慰剂组的1.4个月、6.3个月，观察组客观有效率、疾病控制率分别为9.2%、81.0%，明显高于安慰剂组的0.7%、9.2%。近期韦婷婷等^[10]真实世界研究显示，安罗替尼治疗二线及以上晚期NSCLC的中位无进展生存期和总生存期分别6.5个月、9.9个月，疾病控制率为81.2%。Han等^[9]、韦婷婷等^[10]研究均提示在三线及以上晚期的NSCLC患者的治疗中安罗替尼治疗可发挥出十分明显的疗效。本文的研究结果表明，服用安罗替尼的观察组患者的客观有效率和疾病控制率分别为25.00%、83.33%，高于对照组的0.00%、37.50%，与Han等^[9]报道基本相符。本研究结果还显示，观察组中位无进展生存期和总生存期分别为15.44个月、17.34个月，较对照组的12.75个月、14.17个月明显延长，说明安罗替尼治疗三线及以上晚期NSCLC能显著延长患者生存期。但斯晓燕等^[11]研究报道，安罗替尼治疗在三线及以上晚期NSCLC并不能显著增加疾病控制率和中位进展生存期、总生存期，分析与其纳入样本量较少有关。

本文的研究结果表明，安罗替尼治疗晚期NSCLC的并发症以高血压、手足综合征、乏力、腹泻、甲状腺功能减低为主，其中高血压发生率最高，与既往报道一致^[9-11]。高血压是所有血管内皮生长因子通路抑制剂最常见的并发症，且其导致的高血压发生率与抑制剂使用剂量呈正相关^[12]。其机制可能与以下几点有关：(1)活性氧增多，血管内皮因氧化应激而受损；(2)毛细血管密度下降，微血管舒张障碍；(3)内皮素-1等缩血管活性物质增加；(4)一氧化氮合成减少，血管扩张受限^[13]。因此在使用安罗替尼治疗时应先控制血压水平，并为患者配备血压计，用药期及时使用降压药物。手足综合征是安罗替尼治疗晚期NSCLC的第2常见并发症，以手掌脚的局部皮肤剥落、水泡、皲裂以及出血、红斑、肿胀等为主要表现，并常伴有疼痛，其机制可能与安罗替尼抑制VEGFR、PDGFR等介导的血管修复有关^[14]。

因此建议患者在使用安罗替尼期间穿着宽松透气的袜子、手套和舒适的鞋子，减少压力和摩擦，必要时调整安罗替尼剂量，并给予对症治疗。抗肿瘤血管生成药物存在出血风险，其机制可能与其抑制血管生成介导的血管修复有关^[15]。尽管本研究中咯血发生率较低，但IV级咯血占比达8.33%，使用止血药后也未缓解，在停止使用安罗替尼后缓解，说明咯血并发症较为严重，需加强观察。甲状腺功能减低是安罗替尼治疗晚期NSCLC的第3常见并发症，其机制可能与安罗替尼抑制血管生成破坏了甲状腺血流供应有关^[16]。本研究中并发症经对症处理或安罗替尼减量、暂停后均可得到控制，且并未出现与药物相关死亡病例，说明安罗替尼治疗晚期NSCLC的并发症可控。

综上所述，安罗替尼对于治疗晚期NSCLC的疗效十分显著，能显著延长无进展生存期、总生存期，III~IV级并发症较少，并并发症可控。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.
- [2] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识 (2020年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24 (4): 217-235.
- [3] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识 (2020年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42 (10): 807-816.
- [4] 安罗替尼超说明书用药编写专家组. 安罗替尼超说明书用药专家共识 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38 (24): 3102-3107.
- [5] Amin M B, Edge S B, Greene F L, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017, 431.
- [6] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45 (2): 228-247.
- [7] United States Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [EB/OL]. [2022-2-27].
- [8] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识 (2020年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2020, 42 (12): 1063-1077.
- [9] 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.
- [10] 韦婷婷, 蓝柳, 赵迎喜, 等. 安罗替尼在晚期非小细胞肺癌真实世界一线治疗中的临床效果 [J]. 广西医学, 2021, 43 (6): 664-669.
- [11] 斯晓燕, 王汉萍, 张晓彤, 等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌16例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57 (11): 830-834.
- [12] Duco M R, Muddock J L, Reeves D J. Vascular endothelial growth factor inhibitor induced hypertension: Retrospective analysis of the impact of blood pressure elevations on outcomes [J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28 (2): 265-273.
- [13] 杨晓蕾, 管博, 吕海辰, 等. 抗癌药物血管内皮生长因子抑制剂相关高血压的管理策略 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49 (10): 957-962.
- [14] Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6 (7): 559-568.
- [15] Sivakumar A, Caulfield SE, Zhang C, et al. Retrospective Study of Bleeding Risk with Concomitant Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor and Anticoagulation [J]. Oncologist, 2021, 26 (11): e2061-e2069.
- [16] Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, et al. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction [J]. Eur Endocrinol, 2020, 16 (1): 32-39.

(收稿日期: 2022-06-26)

(校对编辑: 朱丹丹)