

安罗替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展

王 俊¹, 冉凤鸣¹, 金 兵²

(1.湖北省肿瘤医院,湖北 武汉 430079;2. 远安县人民医院,湖北 远安 444200)

摘 要:安罗替尼是一种新的口服酪氨酸激酶抑制剂,能有效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)、纤维母细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、干细胞因子受体(c-Kit)等激酶,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。相关临床试验显示安罗替尼生物利用度高,安全性及耐受性良好。目前已进行包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、胃癌、软组织肉瘤、食管癌、肾癌、甲状腺癌、小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)、结直肠癌等多种恶性肿瘤的Ⅱ/Ⅲ期临床试验,以探讨其抗肿瘤活性。2018年5月,中国食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准单药安罗替尼用于晚期 NSCLC 患者的三线治疗。该文就安罗替尼抗肿瘤机制、对不同类型肿瘤的临床疗效、安全性、不良反应及生物标志物等最新研究进展进行综述。

关键词:安罗替尼;恶性肿瘤;酪氨酸激酶抑制剂;临床试验

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)05-0359-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A008

Progress on Clinical Research of Anlotinib in Cancer Treatment

WANG Jun¹, RAN Feng-ming¹, JIN Bing²

(1. Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China; 2. Yuan'an People's Hospital, Yuan'an 444200, China)

Abstract: Anlotinib is a new, orally administered tyrosine kinase inhibitor that targets vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR) and c-kit. It has dual effects of anti-angiogenesis and anti-tumor growth. Clinical studies have indicated that anlotinib exhibits high bioavailability and a tolerable safety profile. The phase II/III clinical trials of anlotinib are currently ongoing for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), gastric carcinoma, soft tissue sarcoma, renal cell carcinoma, esophageal cancer, thyroid carcinoma, small cell lung cancer (SCLC) and colorectal cancer. In May 2018, the China Food and Drug Administration (CFDA) approved single agent anlotinib as a third-line treatment for patients with advanced NSCLC. This review summarizes the latest research progress of anlotinib, including its antitumor mechanisms, clinical effects for different tumor types, safety profile, adverse effects and biomarkers.

Key words: anlotinib; malignant tumor; tyrosine kinase inhibitor; clinical trial

盐酸安罗替尼是我国自主研发的一种新型的口服酪氨酸激酶抑制剂,能够有效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)、纤维母细胞生长因

子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、干细胞因子受体(c-Kit)等激酶,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用^[1,2]。作为抗肿瘤 1.1 类新药(即通过合成或半合成的方法制得的原料药及其制剂),安罗替尼从 2007 年开始申请化合物专利至今,已在多个实体瘤中开展了临床试验,包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、胃癌、软组织肉瘤、食管癌、肾癌、甲状腺癌、小细胞肺癌

收稿日期:2019-01-23;修回日期:2019-03-22

基金项目:北京卫生健康公益基金会医学科学研究基金(YWJKJHKYJJ-F1073B)

通信作者:冉凤鸣, E-mail: jasonmum@163.com

(small cell lung cancer, SCLC)、结直肠癌等。基于 ALTER 0303 研究(安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的Ⅲ期临床研究)的良好结果,2018 年 5 月 8 日,中国食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)正式批准单药安罗替尼用于晚期 NSCLC 患者的三线及以上治疗。本文就安罗替尼治疗恶性肿瘤的研究新进展作一综述。

1 作用机制

肿瘤血管生成在肿瘤生长和转移中起到至关重要的作用,肿瘤中的新生血管为肿瘤组织提供氧气以及营养物质,促进肿瘤细胞不断扩增^[3-7]。VEGFR、PDGFR 和 FGFR 所介导的三条信号通路及其之间的交互是调控肿瘤血管新生的主要机制,而其中 VEGFR-2 所介导的信号通路最为重要,被认为与肿瘤血管生成关系最为密切,因此目前的抗血管生成靶向药物多以 VEGFR-2 作为主要靶点^[8-12]。安罗替尼对 VEGFR-2、VEGFR-3 的抑制活性最强,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 0.2nmol/L 和 0.7nmol/L。与此同时,安罗替尼对于 PDGFR 和 FGFR 通路同样具有强烈的抑制作用。因此,相比其他抗血管生成药物,安罗替尼能够同时抑制血管形成相关的三条信号通路,全面阻断肿瘤血管新生。c-Kit 所介导的信号通路在多种恶性肿瘤的发生、发展以及复发的过程中都扮演着重要的角色,而安罗替尼对于 c-Kit 也显示出了很强的抑制活性。通过分子动力学模拟发现,安罗替尼主要结合在 VEGFR-2 和 c-Kit 激酶的 ATP 结合域,和舒尼替尼相比,安罗替尼能够更深地进入 ATP 结合位点的催化口袋,其结构中的吡啶环恰好位于 DFG-motif (天冬氨酸—苯丙氨酸—甘氨酸模段)附近,而 DFG-motif 对于激酶活性具有重要的调控作用,安罗替尼可能通过和 DFG-motif 发生相互作用而显示出极强的激酶抑制活性。体外激酶活性测定和分子动力学模拟结果提示,安罗替尼可能具有不仅能全面抑制肿瘤血管新生,同时也能通过 c-Kit 等激酶干预肿瘤细胞多个生物学过程的功能。安罗替尼这种独特的分子结构决定了其能够强烈抑制血管新生相关的 VEGFR、FGFR 及 PDGFR 所介导的下游信号通路,干预内皮细胞的增殖、迁移及形成管腔的能力,从而抑制微小血管的形成,并且能够通过 c-

Kit 激酶干预肿瘤细胞本身的多个生物学过程^[13]。动物试验发现,盐酸安罗替尼能够有效的抑制移植瘤的生长,显著降低瘤内微血管的数量^[1]。

2 NSCLC 中的研究进展

ALTER0302 是一项全国多中心的随机、双盲Ⅱ期临床试验^[14],入组患者为既往接受过至少两种系统性化疗后进展或无法耐受的晚期 NSCLC 患者,共入组 117 例患者,患者按 1:1 随机分组,其中安罗替尼组 60 例,安慰剂组 57 例。安罗替尼的给药方式为口服 12mg,每天 1 次,用两周停 1 周,21d 为 1 个治疗周期,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。安罗替尼组(4.8 个月,95%CI:3.5~6.4)的无进展生存时间(progression free survival, PFS)显著优于安慰剂组(1.2 个月,95%CI:0.7~1.6)。采用 Cox 比例风险模型分析基线临床特征对患者 PFS 的影响,纳入分析的变量包括:治疗药物(安罗替尼 vs 安慰剂)、年龄、性别、吸烟史、分期、组织学类型、既往治疗的疗效和转移病灶的数目等。结果显示,对比安慰剂组,安罗替尼组可以显著降低疾病进展风险,风险比(hazard ratio, HR)为 0.32(95%CI:0.20~0.51, $P<0.0001$)。亚组分析中,除转移病灶 ≤ 3 个的患者外,其他亚组的患者均观察到安罗替尼组的 PFS 更优,尤其是转移病灶 >3 个和 EGFR 突变的患者。

ALTER0303 是一项在中国 31 个中心进行的随机、双盲Ⅲ期临床试验^[15],入组患者为ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者,既往至少接受过两种化疗方案治疗,且 EGFR/ALK 阳性患者必须接受过相应靶向治疗后耐药或不能耐受。共纳入 437 例受试者,按 2:1 的比例随机分配到安罗替尼组($n=294$)和安慰剂组($n=143$)。两组患者的性别、年龄、组织学、分期、基因状态和 ECOG 评分等基线特征均衡。结果显示,ALTER0303 达到了主要终点,安罗替尼能够显著延长中位总生存期(overall survival, OS)和 PFS, OS 延长 3.3 个月(9.6 vs 6.3 个月, $HR=0.68$, 95%CI:0.54~0.87; $P=0.0018$); PFS 延长 4.0 个月(5.4 vs 1.4 个月, $HR=0.25$, 95%CI:0.19~0.31; $P<0.0001$)。在客观缓解率(objective response rate, ORR)(9.2% vs 0.7%, $P<0.0001$)和疾病控制率(disease control rate, DCR)(81.0% vs 37.1%, $P<0.0001$)等次要终点上,安罗替尼组也均显

著优于对照组。

ALTER0303 试验的探索性亚组分析表明, *EGFR* 敏感突变或野生型的患者都能从安罗替尼的治疗中获得 PFS 和 OS 的双重获益。在 *EGFR* 敏感突变患者中, 安罗替尼组对比安慰剂组 PFS 分别为 5.57 个月和 0.83 个月 ($HR=0.15, 95\%CI:0.09\sim0.24, P<0.0001$); OS 分别为 10.70 个月和 6.27 个月 ($HR=0.59, 95\%CI:0.37\sim0.93, P=0.0227$)。在 *EGFR* 野生型患者中, 安罗替尼组对比安慰剂组 PFS 分别为 5.37 个月和 1.57 个月 ($HR=0.29, 95\%CI:0.22\sim0.39, P<0.0001$); OS 分别为 8.87 个月和 6.47 个月 ($HR=0.73, 95\%CI:0.55\sim0.97, P=0.0282$)^[16]。进一步分析显示, 安罗替尼在 *EGFR* 敏感突变的患者中的 OS 比 *EGFR* 野生型患者有更大的改善 (10.70 vs 8.87 个月, $HR=0.685, 95\%CI:0.50\sim0.95, P=0.0204$)^[17]。在 ALTER 0303 研究中, 无论患者是腺癌还是鳞癌, 安罗替尼均能显著延长 PFS 及 OS。在腺癌亚组中 ($n=336$), 安罗替尼组相比于安慰剂组的 mPFS 分别为 5.53 个月对 1.37 个月, mOS 分别为 9.63 个月对 6.93 个月; 在鳞癌亚组中 ($n=76$), 安罗替尼组相比于安慰剂组的 mPFS 分别为 5.63 个月对 2.70 个月, mOS 分别为 10.70 个月对 6.00 个月^[18]。ALTER 0303 研究中有 28 例老年患者, 安慰剂组平均年龄为 71 岁, 安罗替尼组为 72 岁。安罗替尼组相比于安慰剂组的 mPFS 分别为 11.2 个月对 2.8 个月, mOS 分别为 14.5 个月对 6.3 个月^[19]。该探索性亚组分析结果还提示, 在三线治疗时, 不管患者之前接受何种治疗, 仍然能够从安罗替尼的治疗中获益^[20]。

晚期 NSCLC 的三线治疗缺乏公认的标准治疗方案。基于 ALTER 0303 的研究结果, 2018 年 5 月 8 日, CFDA 正式批准单药安罗替尼用于晚期 NSCLC 患者的三线及以上治疗, 填补了我国晚期 NSCLC 三线治疗的空白, 为晚期 NSCLC 患者的治疗带来曙光。

3 SCLC 中的研究进展

ALTER1202 研究是一项 II 期研究^[21], 旨在确认安罗替尼用于 SCLC 三线及以上治疗的疗效和安全性。研究入组了局限期或广泛期的 SCLC 患者, 既往接受过至少二线化疗, 按照 2:1 随机分配接受安

罗替尼 (12mg, qd, d₁₋₁₄, q3w) 或安慰剂治疗。在 2017 年 3 月至 2018 年 5 月期间, 研究纳入 11 个研究中心 120 例 SCLC 患者, 随机接受安罗替尼 (82 例) 和安慰剂 (38 例) 治疗。1 例患者诊断有误未纳入分析。入组患者主要为广泛期 SCLC 患者, 25% 患者入组前即存在脑转移, 三线治疗的患者占 75%。直到数据截止日期 (2018 年 6 月 30 日) 为止, 与安慰剂组相比, 安罗替尼组患者的 PFS 延长 3.4 个月 (4.1 个月 vs 0.7 个月, $HR=0.19, 95\%CI:0.12\sim0.32, P<0.0001$), 数据截止时安罗替尼组只有 40% 的患者发生 OS 事件, 数据尚未成熟, 但是已有明显获益趋势。相比安慰剂组, 尽管安罗替尼组 ORR 无统计学意义, 但 DCR 显著提高 (安罗替尼组 71.6% vs 安慰剂组 13.2%, $P<0.0001$)。亚组分析显示基线出现脑转移的患者也能从安罗替尼治疗中显著获益。

目前 SCLC 尚无标准三线治疗, ALTER1202 研究提示安罗替尼显著改善患者 PFS, 为三线及以上 SCLC 患者提供一种治疗新选择。2018 年 11 月 28 日已报批 CFDA 申请晚期 SCLC 三线及以上适应证。

4 软组织肉瘤中的研究进展

安罗替尼治疗软组织肉瘤的 II 期临床研究, 旨在对传统化疗失败的软组织肉瘤患者评估安罗替尼的有效性和安全性。该研究是一项全国多中心、单臂的 II 期临床研究, 全国 15 家中心共纳入 166 例软组织肉瘤患者 (男性 100 例, 女性 66 例), 入组前 94% 的患者既往接受过手术治疗, 41% 的患者既往接受过放疗。患者的组织学类型包括滑膜肉瘤 (SS) 47 例、平滑肌肉瘤 (LMS) 26 例、纤维肉瘤 (FS) 18 例、恶性纤维组织细胞瘤 (UPS) 19 例、腺泡状软组织肉瘤 (ASPS) 13 例、脂肪肉瘤 (LPS) 13 例、透明细胞肉瘤 (CCS) 7 例及其他软组织肉瘤 (23 例)。其他肉瘤患者分别为未分化肉瘤 3 例, 梭形细胞脂肪瘤 3 例, 上皮样肉瘤 6 例, 促纤维增生性小圆细胞肿瘤 1 例, 恶性神经鞘肿瘤 4 例, 胚胎肉瘤 1 例, 成纤维细胞 1 例和血管肉瘤 4 例。研究结果显示, 主要研究终点 12 周的疾病无进展率为 68%, 治疗患者的中位 PFS 为 5.63 个月。不同组织学亚型患者的 12 周疾病无进展率和中位 PFS 分别为: UPS (58%, 4.1 个月), LPS

(63%, 5.6 个月), LMS (75%, 11 个月), SS (75%, 7.7 个月), FS (81%, 5.6 个月), ASPS (77%, 21 个月), CCS (54%, 11 个月) 和其他肉瘤 (44%, 2.8 个月)。21 例受试者达到部分缓解 (PR), 其中 UPS 和 LPS 各 1 例, LMS 2 例, SS 8 例, FS 2 例, ASPS 6 例, CCS 1 例, 患者的 ORR 为 12.65%, DCR 为 74%^[22]。

基于安罗替尼治疗软组织肉瘤 II 期临床研究的良好结果, 随后开展了 II B 期研究 ALTER0203, 在 II B 期研究中设置了安慰剂对照组, 受试者按照 2:1 比例随机分配到安罗替尼组 (n=158) 和安慰剂组 (n=75)。安罗替尼组患者的 PFS 显著优于安慰剂组, 中位 PFS 分别为 6.27 个月 (95%CI: 4.30~8.40) 和 1.47 个月 (95%CI: 1.43~1.57), HR=0.33, $P<0.0001$ 。两组的 ORR 分别为 10.13% 和 1.33% ($P=0.0145$); DCR 分别为 55.70% 和 22.67% ($P<0.0001$), 差异均有显著统计学意义。滑膜肉瘤 (SS) 的患者共 57 例, 安罗替尼组和安慰剂组的 mPFS 分别为 5.73 个月和 1.43 个月, HR=0.2, $P<0.0001$ 。腺泡状软组织肉瘤 (ASPS) 患者共 56 例, 两组的 mPFS 分别为 18.23 个月和 3.00 个月, HR=0.14, $P<0.0001$ 。平滑肌肉瘤 (LMS) 共 41 例, 两组的 mPFS 分别为 5.83 个月和 1.43 个月, HR=0.19, $P<0.0001$ ^[23]。

软组织肉瘤虽然发病率低, 但由于恶性程度高、预后差, 一直以来都是临床实践中的治疗难点^[24,25]。基于安罗替尼的两项临床研究的结果, 安罗替尼将有望填补中国晚期软组织肉瘤二线治疗的空白, 使中国软组织肉瘤患者获益。

5 甲状腺癌中的研究进展

一项安罗替尼治疗晚期甲状腺髓样癌的全国多中心、单臂的 II 期临床研究^[26,27], 从 2013 年 7 月至 2014 年 7 月, 在全国 8 家中心共纳入 58 例受试者, 受试者的中位年龄为 46.9 岁 (年龄最小 22 岁, 年龄最大 71 岁)。入组的受试者中接受过手术治疗的占 93.1%, 接受过放疗的占 25.9%, 未接受过药物治疗的约占 90%。90% 的受试者在入组时存在转移, 常见的转移部位为淋巴结、肺部、肝脏。经最佳疗效分析, 33 位受试者病灶 PR, ORR 为 56.9%; 54 位受试者 SD, DCR 为 93.1%。在接受安罗替尼治疗后的 24 周、36 周和 48 周的疾病无进展率分别为 92.2%、

87.8% 和 84.5%。截至统计分析时, 大于 50% 的受试者未发生疾病进展, 中位 PFS 还未达到。接受安罗替尼治疗后的 12 个月、24 个月和 36 个月的生存率分别为 89.7%、78.6% 和 76.4%。大于 50% 的受试者存活, 中位 OS 还未达到。

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是甲状腺癌的一种亚型, 局部晚期或者已经发生远处转移的 MTC 患者的预后不佳。该研究中约 90% 的受试者为一线接受安罗替尼治疗, 结果显示安罗替尼对局部晚期或发生转移的 MTC 有治疗效果。目前安罗替尼对比安慰剂的临床研究正在进行中, 将为晚期 MTC 患者提供新的治疗选择。

6 肾癌中的研究进展

在一项多中心、单臂、II 期临床试验中, 纳入 43 例索拉非尼或舒尼替尼治疗期间进展或不耐受, 后续接受安罗替尼治疗的转移性肾细胞癌 (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) 患者。试验入组标准为: ①经组织学确诊含透明细胞成分的晚期肾细胞癌, 且无法根治性手术治疗的患者; ②具有可测量病灶 (按 RECIST1.1 标准); ③经索拉非尼或舒尼替尼治疗, 期间进展或不耐受; ④年龄在 18~75 岁; ⑤ ECOG 评分 0~1 分; ⑥预计生存期超过 3 个月; ⑦距离上次索拉非尼或舒尼替尼治疗结束时间 ≥ 4 周; ⑧主要器官功能正常等。初步显示安罗替尼对索拉非尼或舒尼替尼治疗失败的 mRCC 患者有良好的疗效, 截至 2015 年 5 月 15 日数据分析时, 中位 PFS 为 11.8 个月, ORR 为 19.1%, 6 周 DCR 为 90.5%^[28]。与此同时, 一项比较安罗替尼和舒尼替尼作为 mRCC 患者一线治疗的有效性和安全性 II 期临床试验中, 共计纳入 133 例患者, 其中安罗替尼组 90 例 (男性 66 例, 女性 24 例, 中位年龄 55 岁), 舒尼替尼组 43 例 (男性 34 例, 女性 9 例, 中位年龄 59 岁)。安罗替尼组 12mg, po, qd, 连续服用 2 周, 停药 1 周。舒尼替尼组 50mg, po, qd, 连续服用 4 周, 停药 2 周。研究结果显示, 截至 2015 年 5 月 15 日数据分析, 安罗替尼组和舒尼替尼组 PFS 相似 (11.3 个月 vs 11 个月, $P=0.30$), ORR (24.4% vs 23.3%) 和 6 周 DCR (97.8% vs 93.0%, $P=0.33$) 差异均无统计学意义^[29]。

靶向治疗已广泛运用于 mRCC 的一线 and 二线

治疗,如帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、卡博替尼、阿西替尼和乐伐替尼^[30-36]。两项安罗替尼治疗 mRCC 的临床研究均显示,不管是一线或者二线治疗,安罗替尼对于 mRCC 均有良好的治疗效果。

7 结直肠癌中的研究进展

一项安罗替尼治疗转移性结直肠癌(mCRC)的全国多中心、单臂、II 期临床研究入组了经标准治疗失败或缺乏标准治疗的 mCRC 患者共 31 例。患者接受安罗替尼治疗(12mg,qd,d₁₋₁₄,q3w),直至疾病进展或研究者评判不适合继续用药。其中 27 例患者既往接受过三线及以上治疗,所有患者均接受过氟尿嘧啶和奥沙利铂化疗。本次分析的数据截止日期为 2016 年 10 月,主要研究终点 ORR,评估显示安罗替尼单药治疗的 ORR 为 6.45%。2 例患者取得 PR,25 例患者 SD,DCR 达到 87.1%。次要研究终点 PFS、OS,评估显示患者的中位 PFS 为 5.62 个月(95%CI:3.80~7.32),中位 OS 为 9.33 个月(95%CI:8.64~10.21)。进一步分析既往贝伐单抗治疗史对患者疗效的影响。31 例患者中,12 例既往接受过贝伐单抗治疗,19 例未接受过贝伐单抗治疗。比较无贝伐单抗组和贝伐单抗组患者,mPFS 分别为 5.97 vs 4.13 个月, $P=0.31$,差异无显著统计学意义;mOS 分别为尚未达到和 8.28 个月, $P=0.01$ 。分析结果提示,无论既往是否使用贝伐单抗可能并不影响安罗替尼的 PFS 获益,安罗替尼可能使无贝伐单抗用药史的患者 OS 获益更显著;但仍需在大样本研究中证实^[37]。

研究显示安罗替尼三线及以上治疗 mCRC 的疗效良好,既往接受过贝伐单抗可能并不影响安罗替尼的 PFS 获益,但是样本量较少,期待安罗替尼在 mCRC 中进一步的研究数据。

8 不良反应

ALTER0303 研究^[19]中采用欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)生活质量量表(QLQ-C30)和肺癌病人生活质量量表(QLQ-LC13),分别于基线、第一周末、每两个周末以及最后一次随访时评估患者的生活质量(QoL)。该研究分析了最初 6 个周期的 QoL (基线以及第 1、2、4、6 周末),QoL 量表的完

成率为 69.9%~97.0%不等。两组之间评分差值或对比基线的评分差值 ≥ 10 分认为有临床意义。基线时,安罗替尼组和安慰剂组的 QLQ-C30 和 QLQ-LC13 量表评分相似。相比于安慰剂组,安罗替尼组显著改善了患者的角色功能(第 2 周期)、社会功能(第 4 周期)、呼吸困难(第 2 和 4 周期)、失眠(第 6 周期)、便秘(第 2 周期)和经济问题(第 2 周期)。仅在口舌症状上安罗替尼组较安慰剂组更严重(第 2、4 和 6 周期)。结果表明,在既往至少接受过二线化疗的晚期 NSCLC 患者中,安罗替尼组对比安慰剂组可显著改善生活质量。

ALTER0303 研究中采用 NCI CTCAE 4.0 评估不良事件,并由研究者对不良事件进行管理。研究分析了安罗替尼不良反应发生率以及管理最常见不良反应的策略。安罗替尼最常见的不良反应包括高血压(64.6%)、疲劳(46.3%)、促甲状腺激素(TSH)升高(44.6%)、手足皮肤反应(43.2%)、高甘油三酯血症(38.8%)、厌食(38.4%)。安罗替尼组出现 ≥ 3 级的不良事件的受试者为 182 例(61.9%),安慰剂组则为 53 例(37.1%)。研究期间,安罗替尼组共有 24 例(8.16%)受试者剂量下调至 10mg,其中有 2 例受试者剂量下调至 8mg,31 例(10.54%)受试者需要中断用药。造成剂量下调的原因主要是由于 ≥ 3 级的不良事件,如手足综合征($n=7$)和高血压($n=3$)。安罗替尼治疗相关的,导致剂量中断的最常见的不良事件为咯血(2.3%)、静脉血栓(1.0%)、蛋白尿(0.7%)、间质性肺病(0.7%)和气胸(0.7%)。与安罗替尼治疗相关的发生率 $\geq 1\%$ 的 ≥ 3 级的不良事件包括高血压(13.6%)、低钠血症(4.8%)、手足综合征(3.7%)、咯血(3.1%)、高甘油三酯血症(3.1%)、谷氨酰转氨酶升高(2.7%)、QT 间期延长(2.4%)、磷脂酶升高(2.4%)、蛋白尿(2.4%)、口腔炎(1.0%)、高胆红素血症(1.0%)和腹泻(1.0%)。研究期间,安罗替尼组和安慰剂组分别有 20 例(6.8%)和 8 例(5.6%)受试者在接受最后 1 次研究药物后的 30d 内死亡,未观察到与安罗替尼治疗相关的死亡。在研究过程中,安罗替尼组未观察到非预期不良反应。ALTER0303 研究在入组阶段对咯血风险患者进行了筛查,但是在研究中仍发现个别患者出现咯血,提示临床应用安罗替尼时仍需注意咯血的发生。

ALTER0303 研究中对于常见不良反应的管理

措施如下:①血压管理:每位患者利用电子血压计进行血压监控;使用二氢吡啶钙离子通道拮抗剂($n=108, 36.7\%$)、血管紧张素转换酶抑制剂($n=79, 26.9\%$)、利尿剂($n=57, 19.4\%$)、 β 受体阻滞剂($n=35, 11.9\%$)控制血压。②手足皮肤反应管理:预防为主。患者应经常使用润肤剂保持手足皮肤湿润、及时修甲以控制硬结;选择鞋垫、减震鞋底和舒适的鞋子来保护脚部;使用可的松乳膏进行局部治疗($n=11, 3.7\%$)。③高甘油三酯血症管理:健康饮食,如有需要使用降脂药,如使用贝特类药物降低血浆甘油三酯水平($n=24, 8.2\%$)。④疲劳管理:患者疲劳状态需要综合多种因素进行评估,如情绪、贫血等。⑤TSH 升高管理:甲状腺功能减退或 TSH 超过 10mU/L 的患者建议左旋甲状腺素初始剂量使用 $25\sim 50\mu\text{g}$ 每天并每隔 6 周进行剂量调整($n=53, 18\%$)。上述结果表明,安罗替尼不良反应可通过预防措施及早期干预进行管理。在合并用药及饮食注意事项上,建议避免与 CYP1A2 和 CYP3A4 的抑制剂及诱导剂合用;柑橘、杨桃、葡萄柚和葡萄汁会影响细胞色素 P450 活性,应避免合用^[38]。在其它实体瘤应用中,安罗替尼也均显示出其良好的安全性^[39]。

9 疗效预测

李凯教授团队通过对 ALTER 0303 研究中影响安罗替尼疗效和预后的影响因子的 COX 比例风险模型分析^[40],得出对于 PFS,PD 时粒细胞与淋巴细胞比、碱性磷酸酶(ALP)水平升高、基线靶病灶的最长径之和是独立危险因素,而 TSH 水平升高、高胆固醇血症、高血压、手足综合征和低密度脂蛋白(LDL)水平增高和年龄是独立保护因子。对于 OS,PD 时粒细胞与淋巴细胞比、基线靶病灶的最长径之和、ECOG PS 评分 ≥ 2 分是独立危险因素,而 TSH 水平的升高、高甘油三酯血症、皮疹和女性是独立保护因子。该研究通过分析患者基线特征和临床指标的变化,为寻找安罗替尼的最佳获益人群提供了重要的参考数据。

韩宝惠教授团队通过对基线血浆标本的 ctDNA 进行二代基因测序(next-generation sequencing,NGS)检测,探索基线分子特征和临床参数的关系^[41]。采用

杂交捕获的靶向深度测序 panel,对基线 92 个血浆标本进行检测,这一测序 panel 覆盖 168 个 NSCLC 相关的癌症基因的外显子和内含子。研究发现,基线最大的突变等位基因频率(MAF)与患者的 PFS 呈负相关($HR=0.612, P=0.006$)。相比于最佳疗效为 PD 的患者,疗效为 SD 或 PR 的患者有更低的 MAF($P=0.018$)。分析结果提示,MAF 是安罗替尼治疗的 PFS 的负性预测因子。

ALTER0303 研究的一项探索性分析^[42,43],分析了活化的循环上皮细胞(aCECs)和安罗替尼治疗的 PFS、OS 和转移状态的关系。共有 78 例患者检测到 aCECs,其中安罗替尼组 49 例,基线 aCECs 数目增高与更多的转移病灶数目(>3 个)显著相关($\chi^2=4.905, P=0.027$)。根据每个时间点 aCECs 的数目和基线数目的比值(aCECs min/baseline: <1 vs ≥ 1),将 49 例安罗替尼组患者分为两组,分别为 35 例和 14 例。中位随访 8.6 个月,基线 aCECs min/baseline <1 较 ≥ 1 的患者 PFS 显著延长,分别为 193d 和 124d ($HR=0.439, P=0.023$)。分析显示,接受安罗替尼治疗后,aCECs 数目减少预示着更长的 PFS,基线 aCECs 的数目可能与肿瘤转移病灶的数目相关。

10 总结与展望

安罗替尼作为一种新型的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,其在抗血管生成、抑制肿瘤细胞增殖、转移等方面已展现出良好的疗效,在多种实体肿瘤中已展现其安全性及有效性,尤其是作为晚期 NSCLC 的三线治疗已形成专家共识。目前,安罗替尼在 NSCLC 中的应用相对比较成熟,期待后续安罗替尼在其它实体瘤中更多的研究结果发表。同时,现阶段尚无安罗替尼与化疗、放疗、免疫治疗及其他抗肿瘤疗法联合应用方面的大型研究结果报道。相信今后会有更多关于安罗替尼在治疗恶性肿瘤方面的研究成果。

综上所述,安罗替尼是一种有前途的口服小分子抗肿瘤新药,相关研究已证实该药对多种实体瘤有效,且安全性良好、不良反应可控。期待更多的安罗替尼临床治疗新进展,为肿瘤患者的治疗带来新的希望。

参考文献:

- [1] Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1207–1219.
- [2] Taurin S, Yang CH, Reyes M, et al. Abstract 3244: treatment of endometrial cancer cells with a new small tyrosine kinase inhibitor targeting mutated fibroblast growth factor receptor-2[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Suppl): 3244.
- [3] Ding J, Chen X, Dai X, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromato*, 2012, 895 (7): 108–115.
- [4] Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions [J]. *Lancet*, 2016, 18 (3): 321–323.
- [5] Fontanella C, Ongaro E, Bolzonello S, et al. Clinical advances in the development of novel VEGFR2 inhibitors[J]. *Ann Translat Med*, 2014, 2(12): 123.
- [6] El-Kenawi AE, El-Remessy AB. Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(4): 712–729.
- [7] Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor- 2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7): 1374–1380.
- [8] Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219–3225.
- [9] Ding J, Chen X, Dai X, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 895–896: 108–115.
- [10] Roviello G, Ravelli A, Polom K, et al. Apatinib: a novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 372(2): 187–191.
- [11] Koch S, Tugues S, Li X, et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors [J]. *Biochem J*, 2011, 437(2): 169–183.
- [12] Scott AJ, Messersmith WA, Jimeno A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2015, 51(4): 223–229.
- [13] Lin B, Song X, Yang D, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1[J]. *Gene*, 2018, 654: 77–86.
- [14] Han B, Li K, Zhao Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302) [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118: 654–661.
- [15] Han B, Li K, Wang Q, et al. Third-line treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ALTER-0303 study—efficacy and safety of anlotinib treatment in patients with refractory advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 9053.
- [16] Han B, Li K, Wang Q, et al. Efficiency of anlotinib as 3rd line treatment in patients with different EGFR gene status, an exploratory subgroup analysis of ALTER0303 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11 Suppl 2): S2275.
- [17] Li K, Han B, Wang Q, et al. OS outcomes to anlotinib in patients (pts) with refractory NSCLC of both wild-type (WT) and mutant EGFR [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl): e21013.
- [18] Cheng Y, Han B, Li K, et al. Subgroup analysis of histology in ALTER0303: anlotinib hydrochloride as 3rd line and further line treatment in refractory advanced NSCLC patients (pts) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl): 9080.
- [19] Shi J, Han B, Li K, et al. Subgroup analysis of elderly patients (pts) in ALTER0303: anlotinib hydrochloride as 3rd-line and further line treatment in refractory advanced NSCLC pts from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ALTER0303 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl): e21181.
- [20] Wang Q, Han B, Li K, et al. Efficiency of anlotinib as 3rd line treatment in patients (pts) from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial, an exploratory subgroup analysis of ALTER0303 trial for the previous therapy strategy effect[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl): e21182.
- [21] Cheng Y, Wang QM, Li K, et al. Anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: a multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial [A]. *IASLC 19th World Conference on Lung Cancer [C]*. Toronto: IASLC, 2018. Abstract OA13.03.
- [22] Chi Y, Sun Y, Cai J, et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced soft tissues sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15 Suppl): 11005.
- [23] Chi Y, Yao Y, Wang S, et al. Anlotinib for metastasis soft

- tissue sarcoma;a randomized,double-blind,placebo-controlled and multi-centered clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(15 Suppl):11503.
- [24] Chen H,Shen J,Choy E,et al. Targeting protein kinases to re-verse multidrug resistance in sarcoma [J]. *Cancer Treat Rev*,2016,(43):8-18.
- [25] Skafida E,Kokkali S,Nikolaou M,et al. Metastatic soft tissue sarcoma:current treatment landscape and future perspectives[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*,2017,17(6):537-543.
- [26] Sun Y,Chi Y,Tang P,et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced medullary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(15 Suppl):6015.
- [27] Shi XL,Dong QM,Yu Y,et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*,2019,26(1):153-164.
- [28] Zhou AP,Bai Y,Song Y,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 Suppl):e16082.
- [29] Zhou AP,Ma J,Bai Y,et al. Anlotinib versus sunitinib as first line treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC):preliminary results from a randomized phase II clinical trial[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(15 Suppl):4565.
- [30] Escudier B,Eisen T,Stadler WM,et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma:final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial [J]. *J Clin Oncol*,2009,27:3312-3318.
- [31] Motzer RJ,Hutson TE,Tomczak P,et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*,2009,27:3584-3590.
- [32] Sternberg CN,Davis ID,Lee E,et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma:results of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*,2010,28:1061-1068.
- [33] Motzer RJ,Hutson TE,Tomczak P,et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2007,356:115-114.
- [34] Choueiri TK,Halabi S,Sanford BL,et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk;the Alliance A031203 CABOSUN trial [J]. *J Clin Oncol*,2017,35:591-597.
- [35] Hutson TE,Lesovoy V,Al-Shukri S,et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma:a randomised open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2013,14:1287-1294.
- [36] Motzer RJ,Hutson TE,Ren M,et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Lancet Oncol*,2016,17:e4-e5.
- [37] Chi YHBL,Wang JW. Efficacy and safety of anlotinib hydrochloride in mCRC patients from a single-arm,phase II trial in China[A].*Proceedings of CSCO 2018*[C]. Xiamen: CSCO,2018. Abstract 912.
- [38] The Branch of Oncologists of Chinese Medical Doctors Association,The Expert Committee of Vascular Targeted Therapy of Chinese Society of Clinical Oncology,The Professional Committee of Tumor Targeted Therapy of Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on anlotinib hydrochloride for advanced non-small cell lung cancer[J].*National Medical Journal of China*,2018,98(44):3561-3567.[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家委员会,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非小细胞肺癌临床应用专家共识 [J]. *中华医学杂志*,2018,98(44):3561-3567.]
- [39] Sun YK,Niu W,Du F,et al. Safety,pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib,an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor,in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*,2016,9:105.
- [40] Li K,Wang J,Han B,et al. P3.01-087 impact factor analysis for efficacy and prognosis of anlotinib in NSCLC as third-line treatment;data from trial ALTER 0303 [J]. *J Thorac Oncol*,2017,12(11 S2):S2236.
- [41] Han B,Zhao Y,Li K,et al. P3.03-017 blood samples NGS for baseline molecular signature of anlotinib treated advanced NSCLC patients in ALTER0303 trial [J].*J Thorac Oncol*,2017,12(11 S2):S2279.
- [42] Li K,Liu ZJ,Wang J,et al. CD31-labeled circulating endothelial cells as predictor in anlotinib-treated non-small-cell lung cancer;analysis on ALTER-0303 study[J].*Cancer Med*,2018,7(7):3011-3021.
- [43] Shen GS,Zheng FC,Ren DF,et al. Anlotinib;a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J].*J Hematol Oncol*,2018,11:120.