

安罗替尼治疗肺癌的临床研究进展

Clinical research progress of anlotinib in the treatment of lung cancer

罗详冲¹综述;李高峰²审阅(1. 曲靖市第二人民医院 心胸外科,云南 曲靖 655000; 2. 云南省肿瘤医院 胸外科,云南 昆明 650118)

[摘要] 肺癌是目前全世界发病率及病死率均居前列的恶性肿瘤。近年来,基于驱动基因的分子靶向精准治疗彻底改变了晚期肺癌患者的治疗模式,新型抗肿瘤药物层出不穷。安罗替尼(AL3818, anlotinib)是中国自主研发的一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibition, TKI),其具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤细胞生长的作用,且安全性较好,目前已被国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, cFDA)批准用于肺癌的三线及以上治疗。本文就安罗替尼抗肿瘤作用机制、相关临床研究、寻找预测疗效的标志物及不良反应等方面在肺癌中的研究进展作一综述。

[关键词] 肺癌;安罗替尼;酪氨酸激酶抑制剂;靶向治疗

[中图分类号] R730.51; R734.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0710-05

肺癌居全球恶性肿瘤死亡的首位,其死亡病例约占所有恶性肿瘤死亡病例的25%^[1]。肺癌按组织病理学主要分成两大类:非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),其中NSCLC占肺癌的80%~85%,SCLC约占15%,由于大部分确诊已属晚期,晚期肺癌患者5年生存率仍不超过5%^[2]。近年来,随着分子靶向药物在肺癌治疗领域中取得令人瞩目的成绩,针对具有驱动基因突变的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼及奥希替尼和间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂(anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs)如克唑替尼等在NSCLC患者中的使用,已显著改变了患者的生存期^[3-6]。肺癌的精准化及个体化治疗模式已初具雏形,分子靶向药、免疫治疗及抗肿瘤血管生成构成肺癌治疗的三大研究热点。目前,寻找新型高效、低毒的肺癌治疗策略仍亟待解决。安罗替尼(AL3818, anlotinib)是中国自主研发的一种新型的小分子多靶点TKI,可有效抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)(VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3)、血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)(PDGFR- α 和PDGFR- β)、纤维母细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)(FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3和FGFR-4)和干细胞因子受体(stem cell factor receptor, SCFR, 又称c-Kit)等多个靶

点激酶的活性,最终发挥抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用^[7]。临床研究^[8]显示,安罗替尼具有较好的特异性及安全性。2018年5月8日被cFDA批准用于肺癌的三线及以上治疗,并被中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)纳入指南使用^[9],标志着安罗替尼开创了晚期肺癌三线治疗的先河。现将安罗替尼在肺癌中的研究进展作一综述。

1 安罗替尼的作用机制

1.1 抗肿瘤血管生成作用

肿瘤血管生成(tumor angiogenesis)不仅是肿瘤生长必须的前提条件,还是促进肿瘤细胞发生转移的重要因素^[10]。肿瘤血管生成受血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)(VEGF-A~E和胎盘因子)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)(PDGF-AA、PDGF-AB和PDGF-BB)、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)(FGF1~23)等多种血管生成因子的调控,VEGF/VEGFR、PDGF/PDGFR、FGF/FGFR等配体与受体相结合激活下游一系列信号通路,刺激血管内皮细胞的增殖、分化及转移,进而促进肿瘤血管

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81760554)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81760554)

[作者简介] 罗详冲(1990-),男,硕士生,主要从事肺癌外科及综合治疗的研究,E-mail: 840338689@qq.com

[通信作者] 李高峰(LI Gaofeng, corresponding author),博士,主任医师,博士生导师,主要从事胸部肿瘤微创治疗,E-mail: ligaofenghl@126.com

生成^[11-13]。因此,通过阻断肿瘤新生血管生成达到抑制肿瘤生长成为治疗肿瘤的重要策略。

研究^[14]表明,安罗替尼能够同时抑制 VEGFR/PDGFR/FGFR 介导的三条信号通路,并全面阻断肿瘤血管新生,其中对 VEGFR2、VEGFR3 的抑制活性最强,半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)分别为 0.2 nmol/L 和 0.7 nmol/L,对 VEGF2/3 的抑制作用是舒尼替尼的 20 倍^[15]。进一步通过分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟发现安罗替尼主要与 VEGFR2 和 c-Kit 激酶的 ATP 结合域相结合,其结构中的吡啶基团靠近 DFG motif(Asp1046-Phe1047-Gly1048, 天冬氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸模段),安罗替尼可能通过与 DFG motif 相互作用而表现出极强的活性,能以亚纳米级的浓度依赖性抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中 VEGFR2 及 c-Kit 等激酶磷酸化,进而抑制其下游信号通路中 AKT 和 ERK 等激酶活性,特异性阻断其相关信号通路的传导,从而发挥抑制血管生成的作用。同时体内外试验均表明,安罗替尼能有效抑制 VEGF、PDGF-BB 和 FGF2 诱导的内皮细胞增殖、迁移及形成管腔的能力,降低体内血管密度,进而抑制血管的形成^[15]。因此,通过临床前试验表明安罗替尼具有强大的抗肿瘤血管生成作用。

1.2 抑制肿瘤生长作用

干细胞因子(stem cell factor, SCF),又称肥大细胞生长因子(mast cell growth factor, MGF)是一种重要的造血生长因子,其受体 c-Kit(又称 CD117)属于 III 型受体酪氨酸激酶,在肿瘤的增殖、侵袭及转移过程中起着重要作用^[16]。当 SCF 与 c-Kit 结合时,导致 c-Kit 构象改变并促使自身发生磷酸化,从而激活下游信号通路如磷脂酰肌醇 3 激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase / serine threonine kinase, PI3K/AKT)、Src 激酶、Janus 激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、磷脂酶 C γ (phospholipase C γ , PLC γ)、有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等影响肿瘤细胞的存活、增殖和迁移^[17]。XIE 等^[15]通过体外酶活性测定和 MD 模拟发现安罗替尼对于 c-Kit 显示出了很强的抑制活性,进而阻断 c-Kit 介导的下游信号通路的传导,最终影响肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移等生物学过程。

2 安罗替尼治疗肺癌的临床研究

2.1 安罗替尼治疗 NSCLC

多项临床研究证实,安罗替尼在晚期 NSCLC 中

有着卓越的疗效。SUN 等^[18]开展的安罗替尼治疗晚期难治性实体瘤的 I 期临床试验中,35 例实体瘤患者包括了 4 例 NSCLC 患者,结果显示,安罗替尼对 NSCLC 患者表现出抗肿瘤活性且耐受性良好。此后,一项多中心、随机、双盲 II 期临床试验(ALTER0302, NCT01924195)^[19],旨在评估安罗替尼作为难治性晚期 NSCLC 患者三线治疗的疗效及安全性,共纳入 117 例 NSCLC 患者,按 1:1 随机分配入安罗替尼组($n=67$ 例)和安慰剂组($n=50$ 例),口服安罗替尼或安慰剂直至疾病进展(progression of disease, PD)或出现不可耐受的毒性。主要研究终点为无进展生存期(progression free survival, PFS),次要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)和总生存期(overall survival, OS)。结果显示,安罗替尼组的 PFS 明显优于安慰剂组(4.8 vs 1.2 个月; HR=0.32, 95%CI: 0.20~0.51, $P<0.01$),此外 ORR 明显高于安慰剂组(10.0%; 95% CI: 2.4~17.6 vs 0; 95%CI: 0~6.27; $P<0.05$),同时,DCR 也显著高于安慰剂组(83.3%; 95%CI: 73.9~92.8 vs 31.6; 95%CI: 19.5~43.7; $P<0.01$)。在亚组分析中,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性的患者中,安罗替尼组和安慰剂组中位 PFS 分别为 6.93 个月和 0.72 个月($P<0.01$),中位 OS 分别为 7.43 个月和 4.6 个月($P=0.906$),两者均有延长。但安罗替尼组的不良事件(adverse events, AEs)发生率高于安慰剂组,主要有:高血压(55.00%)、促甲状腺激素升高(36.67%)、手足综合症(28.33%)、甲状腺球蛋白升高(26.67%)、总胆固醇升高(25.00%)、腹泻(23.33%)等。其中与安罗替尼治疗相关的 3~4 级 AEs 是高血压(10%)、甲状腺球蛋白升高(5%)和手足综合症(3.33%)。在调整剂量或对症治疗后,所有患者的 AEs 均有所缓解。

基于上述研究数据,该团队于 2018 年 11 月 1 日在顶级《JAMA Oncology》杂志发表的另一项多中心、双盲、随机安慰剂对照的 III 期临床试验研究(ALTER0303, NCT02388919)^[20],旨在评估安罗替尼作为三线或以上治疗对晚期 NSCLC 患者 OS 的影响。该研究共纳入 439 例患者,随机按照 2:1 的比例分配入安罗替尼组($n=296$ 例)和安慰剂对照组($n=143$ 例),研究的主要终点是 OS,次要终点是 PFS、ORR、DCR、生活质量(quality of life, QoL)和安全性。结果显示,安罗替尼组的 OS 明显长于安慰剂组(9.6 vs 6.3 个月; HR=0.68; 95%CI: 0.54~0.78; $P<0.01$);在 PFS 方面,安罗替尼组的也明显长于安慰剂组(5.4 vs 1.4 个月; HR=0.25; 95%CI: 0.19~0.31; $P<0.01$),与安慰剂组相比,安罗替尼组在 ORR 和 DCR 方面均有显著改

善, ORR 分别为 9.18% vs 0.7%; DCR 分别为 80.95% vs 37.06%。上述 OS 和 PFS 的获益几乎出现在所有的预设亚组中, EGFR 突变阳性患者与突变阴性患者 OS 的 HR 分别为 0.59 (95%CI: 0.37~0.93) 和 0.73 (95%CI: 0.55~0.97), PFS 的 HR 分别为 0.15 (95%CI: 0.09~0.24) 和 0.29 (95%CI: 0.22~0.39)。在不同病理类型中, 肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LADC) 患者 OS 的 HR 为 0.67 (95%CI: 0.51~0.89), PFS 的 HR 为 0.21 (95%CI: 0.15~0.28)。值得注意的是, 在肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LSCC) 患者中, 仅观察到 PFS 延长, OS 未有获益, 值得进一步对该亚型进一步研究。安全性方面, 与安慰剂组相比, 安罗替尼组出现的常见 AEs 主要有: 高血压、促甲状腺激素升高、疲乏、厌食、高甘油三酯血症和手足综合征等, 3 级及以上 AEs 主要有: 高血压 (13.6%)、低钠血症 (8.2%) 和 γ -转氨酶升高 (5.4%)。

鉴于安罗替尼作为三线或以上治疗能显著提高晚期 NSCLC 患者的 OS, 另一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期试验评估了安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的 QoL^[21]。共纳入 437 名患者被随机分为安罗替尼组 ($n=294$ 例) 和安慰剂组 ($n=143$ 例), 使用欧洲癌症研究与治疗组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 的生活质量核心问卷 (quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30) 和生活质量肺癌特异性模块 (quality of life lung cancer specific module, QLQ-LC13) 进行评估。结果发现, 与安慰剂组相比, 安罗替尼组改善了患者的角色功能、社交功能、呼吸困难、失眠、便秘及经济问题, 只有口腔或舌头疼痛的症状较安慰剂组更严重。

此外, 一项安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的 16 例临床分析 (NCT02388919)^[22], 结果表明, 安罗替尼在晚期 NSCLC 三线及三线以上治疗中的中位 PFS 及中位 OS 均较安慰剂有延长且不良反应可控。SU 等^[23]报道了 1 例安罗替尼治疗 Kristen 鼠肉瘤病毒原癌基因同源体 (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, KRAS) 突变型晚期肺腺癌, 该患者为 EGFR 野生型、ALK 重排阴性和 KRAS 突变的晚期肺腺癌患者, 多线化疗及放疗治疗进展后口服安罗替尼, PFS 长达 21 个月余, 疗效佳且不良反应轻微可控。

2.2 安罗替尼治疗 SCLC

SCLC 特点是生长迅速, 易发生早期远处转移, 侵袭力极强, 极易复发和产生耐药, 预后极差^[24-25]。目前 SCLC 的治疗手段单一, 探索新的治疗策略刻不容缓。2018 年 9 月 CHENG 等^[26]在世界肺癌大会

(World Conference on Lung Cancer, WCLC) 上口头报告了一项安罗替尼用于三线及三线以上治疗 SCLC 的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验 (ALTER1202, NCT03059797), 该研究纳入 120 例 SCLC 患者, 按照 2:1 随机分配至安罗替尼组 ($n=82$ 例) 和安慰剂组 ($n=38$ 例), 主要研究终点为 PFS, 次要终点包括 OS、ORR、DCR、QoL、安全性和耐受性。结果显示, 安罗替尼组的中位 PFS 显著长于安慰剂组 (4.1 vs 0.7 个月; $HR=0.19$; 95%CI: 0.12~0.32; $P<0.01$), DCR 也较安慰剂组显著提高 (71.6% vs 13.2%, $P<0.01$), 但 ORR 较安慰剂组没有显著差异 (4.9% vs 2.6%, $P>0.05$)。安全性方面, 安罗替尼组的治疗相关的 AEs 发生率高于安慰剂组 (87.7% vs 74.4%, $P<0.05$)。最常见的 AEs 包括高血压、乏力、厌食、手足综合征、促甲状腺激素升高、白细胞减少、丙氨酸氨基转移酶升高等。3~4 级的 AEs 发生率安罗替尼组和安慰剂组分别是 35.8% 和 15.4%, 且易于临床管理。因此, 基于上述研究安罗替尼可作为 SCLC 患者三线及以上治疗的新选择和新策略。

2.3 寻找预测疗效的标志物

临床试验已表明, 安罗替尼可显著延长晚期肺癌患者的 PFS 和 OS。然而, 安罗替尼的潜在预测生物标志物仍不清楚, 寻找理想的预测疗效的标志物来筛选优势人群可使患者获益最大化。目前已经发现有些生物标记物可以预测安罗替尼的疗效, 如活化循环血管内皮细胞 (activated circulating endothelial cells, CECs)、循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs)、EGFR 敏感突变或 T790M 突变及血清中趋化因子 CCL2 的表达水平等^[27-31]。

LIU 等^[27]研究发现, NSCLC 患者 CD31 标记的 aCECs 表达水平的下降在安罗替尼治疗后 PFS 获益, 提示 CD31 标记的 aCECs 是安罗替尼疗效预测的敏感标志物。此外, LU 等^[31]通过抑制 CCL2 在 NCI-H1975 来源的异种移植模型中的表达来抑制血管生成, 并提示安罗替尼诱导的血清 CCL2 水平下降与晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 的获益相关, 其次安罗替尼治疗 EGFR 突变阳性的尤其是伴有 T790M 突变的 NSCLC 患者, 患者 OS 明显有获益。因此, 寻找理想的预测疗效的标志物来筛选安罗替尼治疗的优势人群值得进一步研究, 精准医疗的实现指日可待。

3 安罗替尼的不良反应及处理

目前与安罗替尼治疗相关的常见 AEs 包括高血压、疲乏、厌食、促甲状腺激素升高、高甘油三酯血症、手足综合征、白细胞减少、丙氨酸氨基转移酶升高、咯血、咳嗽、腹泻、低钠血症、蛋白尿、体重减轻、

口腔黏膜炎及血尿等^[19-23], 3级及以上 AEs 有: 高血压、甲状腺球蛋白升高、高甘油三酯血症、手足综合症、低钠血症及 γ -转氨酶升高^[19-20,26]。值得注意的是, 高血压是安罗替尼治疗相关最常见的 AEs, 在对出现高血压的患者进行管理时, 应避免使用维拉帕米和地尔硫卓这两种细胞色素 P4503A 酶 (cytochrome P4503A enzymes, CYP3A) 抑制剂, 因为安罗替尼由 CYP3A4 代谢^[32-33]。在安罗替尼治疗期间对 AEs 进行管理将使患者最大限度地受益, 通过对患者进行教育、实施预防措施、早期积极干预和剂量调整, 可有效控制与安罗替尼治疗相关的 AEs^[32]。

4 结 语

安罗替尼作为中国自主研发的新型小分子多靶点 TKI, 在肺癌研究和治疗领域中大放异彩, 为肺癌患者的三线及以上治疗开创了新的选择和思路。与此同时, 安罗替尼在临床应用中仍需要进一步研究。如何探索更加精准的疗效预测生物标志物, 找到安罗替尼的最佳获益人群; 安罗替尼的长期毒性谱尚不清楚, 比如咯血风险等值得进一步研究; 对不同病理类型患者尤其是肺鳞患者的疗效及安全性需进一步进行研究和验证; 需要进一步评估安罗替尼和其他常规疗法如化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗等联合治疗的疗效及安全性; 需要探索并阐明安罗替尼可能出现的耐药机制。相信随着临床研究的不断开展, 安罗替尼将为肺癌患者的治疗格局带来革命性变化。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34. DOI:10.3322/caac.21551.
- [2] CHEN W Q, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J/OL]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842223/>. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [3] RAWLUK J, WALLER C F. Gefitinib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 211: 235-246. DOI:10.1007/978-3-319-91442-8_16.
- [4] TAN C S, KUMARAKULASINGHE N B, HUANG Y Q, et al. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 29[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817792/>. DOI:10.1186/s12943-018-0778-0.
- [5] NISHIO M, KIM D W, WU Y L, et al. Crizotinib versus chemotherapy in Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(3): 691-700[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056984/>. DOI:10.4143/crt.2017.280.
- [6] 姜战胜, 潘战宇, 任秀宝. 晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(10): 1129-1133. DOI: 10.3872/j.issn-1007-385x.2017.10.015.
- [7] SYED Y Y. Anlotinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1057-1062. DOI:10.1007/s40265-018-0939-x.
- [8] CHEN X Z. Anlotinib for refractory advanced non-small cell lung cancer in China[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 116-117. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5526.
- [9] CHENG Y, WU Y, LU S, et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of primary lung cancer[J]. *Cancer Communications*, 2019, 39:10-14. DOI: 10.1186/s40882019-0349-9.
- [10] HEGDE P S, WALLIN J J, MANCAO C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 117-124. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.
- [11] FREZZETTI D, GALLO M, MAIELLO M R, et al. VEGF as a potential target in lung cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(10): 959-966. DOI:10.1080/14728222.2017.1371137.
- [12] PAPADOPOULOS N, LENNARTSSON J. The PDGF / PDGFR pathway as a drug target[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62: 75-88. DOI:10.1016/j.mam.2017.11.007.
- [13] PRESTA M, CHIODELLI P, GIACOMINI A, et al. Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179: 171-187. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.013.
- [14] LIN B Y, SONG X M, YANG D W, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1[J]. *Gene*, 2018, 654: 77-86. DOI:10.1016/j.gene.2018.02.026.
- [15] XIE C Y, WAN X Z, QUAN H T, 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. DOI:10.1111/cas.13536.
- [16] ABBASPOUR BABAEI M, KAMALIDEHGHAN B, SALEEM M, et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells[J]. *DDDT*, 2016, 10: 2443-2459. DOI: 10.2147/dddt.s89114.
- [17] CARDOSO H J, FIGUEIRA M I, CORREIA S, et al. The SCF/c-KIT system in the male: Survival strategies in fertility and cancer [J]. *Mol Reprod Dev*, 2014, 81(12): 1064-1079. DOI: 10.1002/mrd.22430.
- [18] SUN Y K, 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/OL]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051080/>. DOI:10.1186/s13045-016-0332-8.
- [19] HAN B H, LI K, ZHAO Y Z, 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/OL]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 654-661[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846072/>. DOI:10.1038/bjc.2017.478.
- [20] HAN B H, LI K, WANG Q M, 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/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248083/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3039.

- [21] SI X Y, ZHANG L, WANG H P, et al. Quality of life results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center phase III trial of anlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 32-37. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.05.013.
- [22] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.007.
- [23] 苏雨栋, 孟昭婷, 徐晓燕, 等. 安罗替尼治疗KRAS突变型晚期肺癌1例[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(5): 428-430. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2018.05.13.
- [24] BAIZE N, MONNET I, GREILLIER L, et al. Second-line treatments of small-cell lung cancers[J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2017, 17(11): 1033-1043. DOI: 10.1080/14737140.2017.1372198.
- [25] TSOUKALAS N, ARAVANTINOY-FATOROU E, BAXEVANOS P, et al. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(8): 145 [2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952028/>. DOI:10.21037/atm.2018.03.31.
- [26] CHENG Y, WANG Q, LI K, et al. Anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: a multicentre, randomized, double-blind phase 2 trial[J/OL]. *WCLC*, 2018, OA 13.03[2019-02-22]. https://www.clinicaloptions.com/oncology/conference-coverage/wclc-2018/capsule-summary-slidesets/oa13_03.
- [27] LIU Z J, WANG J, MENG Z T, et al. CD31-labeled circulating endothelial cells as predictor in anlotinib-treated non-small-cell lung cancer: Analysis on ALTER-0303 study[J/OL]. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 3011-3021[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051165/>. DOI:10.1002/cam4.1584.
- [28] HAN B, LI K, WANG Q, et al. P3.03-006 efficiency of anlotinib as 3rd line treatment in patients with different EGFR gene status, an exploratory subgroup analysis of ALTER0303 trial[J]. *J Thoracic Oncol*, 2017, 12(11): S2275. DOI:10.1016/j.jtho.2017.09.1632.
- [29] LI K, HAN B H, WANG Q M, et al. OS outcomes to anlotinib in patients (pts) with refractory NSCLC of both wild-type (WT) and mutant EGFR[J]. *JCO*, 2018, 36(15_suppl): e21013. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21013.
- [30] 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 Thoracic Oncol*, 2017, 12(11): S2279. DOI:10.1016/j.jtho.2017.09.1643.
- [31] LU J, ZHONG H, CHU T Q, et al. Role of anlotinib-induced CCL2 decrease in anti-angiogenesis and response prediction for non-small cell lung cancer therapy[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3): 1801562. DOI:10.1183/13993003.01562-2018.
- [32] SI X Y, ZHANG L, WANG H P, et al. Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: Experiences in ALTER-0303[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(3): 551-556[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6397894/>. DOI:10.1111/1759-7714.12977.
- [33] SUN W, WANG Z, CHEN R M, et al. Influences of anlotinib on cytochrome P450 enzymes in rats using a cocktail method[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3619723[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758843/>. DOI:10.1155/2017/3619723.

[收稿日期] 2019-02-18

[修回日期] 2019-04-27

[本文编辑] 王映红