

# 抗结核治疗对含盐酸安罗替尼方案治疗晚期肺癌疗效的影响

李磊, 谢亚琳, 苏宁, 苏珊, 张贤兰, 岑文昌

广州市胸科医院肿瘤科, 广东 广州

Email: cenwenchang@126.com

收稿日期: 2021年8月24日; 录用日期: 2021年9月10日; 发布日期: 2021年9月17日

## 摘要

目的: 探讨抗结核治疗对含盐酸安罗替尼方案治疗晚期肺癌疗效的影响。方法: 回顾性分析2019年3月至2021年3月在广州市胸科医院收治的43例三线及三线以上晚期肺癌患者临床资料, 其中6例为肺癌合并结核患者, 同时接受抗结核治疗及含安罗替尼方案的治疗, 37例为晚期肺癌患者接受安罗替尼方案的治疗, 分析其客观总缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存(PFS)及相关不良反应。结果: 抗肺癌抗结核同时治疗组ORR 0%, DCR 83.3%、单独使用抗癌药物组ORR 18.9%, DCR 64.9%。药物相关不良血液学不良事件, 高血压最为常见, I~II级15例(34.9%), III~IV级0例; 药物相关血液学不良反应事件, 血红蛋白下降最常见, I~II级10例(23.2%), III~IV级0例, 1例患者减量, 1例患者停药。结论: 同时接受抗结核治疗和含安罗替尼方案的晚期肺癌合并结核患者, 客观有效率低于仅接受含安罗替尼方案的患者。

## 关键词

含盐酸安罗替尼, 肺癌, 抗结核治疗, 有效性, 安全性, 药物疗效

# Effect of Antituberculous Therapy on the Efficacy of Anlotinib Hydrochloride Regimens in Advanced Lung Cancer

Lei Li, Yalin Xie, Ning Su, Shan Su, Xianlan Zhang, Wenchang Cen

Department of Oncology, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou Guangdong

Email: cenwenchang@126.com

文章引用: 李磊, 谢亚琳, 苏宁, 苏珊, 张贤兰, 岑文昌. 抗结核治疗对含盐酸安罗替尼方案治疗晚期肺癌疗效的影响[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2021, 10(2): 25-32. DOI: 10.12677/acrpo.2021.102002

## Abstract

**Objective:** To investigate the effect of antituberculous therapy on the treatment of advanced lung cancer with anlotinib hydrochloride. **Methods:** A retrospective analysis was performed to analyze the clinical data of 43 patients with advanced lung cancer at or above the third line admitted to Guangzhou Chest Hospital from March 2019 to March 2021. Among them, 6 patients with lung cancer complicated with tuberculosis received anti-tuberculosis treatment and anlotinib treatment at the same time. Thirty-seven patients with advanced lung cancer were treated with the anlotinib regimen. Objective total response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and associated adverse events were analyzed. **Results:** The ORR and DCR were 0% and 83.3% in the group of anti-lung cancer and anti-tuberculosis treatment, and 18.9% and 64.9% in the group of anti-cancer drugs alone. Hypertension was the most common drug-related adverse hematologic event. There were 15 cases of grade I~II (34.9%), and 0 cases of grade III~IV. Among drug-related hematological adverse events, hemoglobin decline was the most common, with 10 cases (23.2%) in grade I~II and 0 cases in grade III~IV. In the experiment, 1 patient reduced dosage and 1 patient stopped medication. **Conclusions:** The objective response rate of patients with advanced lung cancer complicated with tuberculosis who received both antituberculous therapy and anlotinib-containing regimen was lower than that of patients who only received anlotinib-containing regimen.

## Keywords

Amlotinib Hydrochloride, Lung Cancer, Anti-Tuberculosis Treatment, Effectiveness, Security, Drug Efficacy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

在 2020 年, 全球肺癌患者新增数量为 1819 万例, 死亡 960 万例。到目前为止, 肺癌仍然是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤[1]。近些年, 在免疫治疗领域出现了应对 NSCLC 的治疗方式。但当对 NSCLC 的治疗出现治疗耐药后, 三线以上的治疗疗效欠佳。目前的一些研究表明, 癌细胞的增殖需要通过建立新生血管来获得能量, 而血管内皮生长因子及其受体介导的细胞信号参与了肿瘤新生血管生成[2]。安罗替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 它可能在 NSCLC 的治疗中发挥一定的作用。安罗替尼由我国在 2018 年自主研发并上市, 它具有多个靶点。能够抑制 VEGFR、FGFR、PDGFR 和干细胞因子受体。这些因子都在肿瘤的发生和生长中起重要作用。因此, NSCLC 能够抑制肿瘤的生长, 在患者体内发挥抗肿瘤的作用。既往的文献报道肺结核病史者是肺癌发病的高危素, 其发肺癌的危险度高于正常人群的 2.5 倍。近年来, 随着对肺结核合并肺癌疾病的认识, 结核并发肺癌发病率显著增加, 同时也对临床治疗这类病人提出了挑战。而本研究旨在探讨抗结核治疗对含盐酸安罗替尼方案治疗晚期肺癌的疗效的影响, 为临床治疗三线及以上病理提供思路。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 临床资料

本实验过程中分析的临床资料来源于 43 例肺癌患者。这些晚期恶性肺癌患者曾于 2019 年 3 月至 2021 年 3 月就诊于广州市胸科医院。患者的选取采用以下的标准：ECOG 的评分为 0~3 分。且经过病理诊断，确定肺癌。通过 CT、核磁共振等技术手段可以观察到患者体内的病灶。并检测患者血常规、凝血和肝肾功能，选取状况较好的患者，预计患者的生存期在 3 个月以上。具有以下症状的患者排除：出现咯血、呕血、便血的患者。具有高血压的患者。具有蛋白尿且无法抑制的患者。拒绝接受治疗的患者和具有其他不可控因素的患者。结核病诊断标准采用中华人民共和国行业标准 WS196-2017。并采用回顾性分析的分析方法，对这些临床资料进行分析。在全部的 43 例患者中，男性患者占比 63%，27 例，女性患者占比 37%，16 例。患者的年龄区间为 51 岁到 75 岁。ECOC 评分为 0 分和 1 分的患者占比为 79%，34 例，2 分和 3 分的患者占比为 21%，9 例。大多数患者处于非小细胞肺癌 V 期，有 38 例。少数处于小细胞肺癌广泛期，仅为 4 例。在 43 例患者中，33 例接受过肿瘤细胞基因检测。对这些患者的肿瘤细胞基因检测结果显示，检测到 EGFR 突变有 19 例，检测到 ALK 融合基因的有 9 例，检测到 HER2 突变的仅有 3 例。其中 6 例为肺癌合并结核患者，同时接受抗结核治疗及含安罗替尼方案的治疗，37 例为晚期肺癌患者接受安罗替尼方案的治疗，见表 1。本研究已获得广州市胸科医院伦理委员会的许可，本实验中收集临床数据的所有患者在使用药物前均被告知用于实验，且获得了所有患者的知情同意。

**Table 1.** Clinical data of patients

**表 1.** 患者临床资料

性别	男	27
	女	16
年龄		63.4 ± 12.5
ECOG	0~1 分	34
	2~3 分	9
吸烟	有	18
	无	25
病理类型	非小细胞肺癌	39
	腺癌	28
	鳞癌	10
	淋巴上皮瘤样癌	1
	小细胞肺癌	4
基因检测	未检测	10
	有检测	33
	EGFR 突变	19
	ALK 融合	0
	ROS-1 融合	0
	HER2 突变	3

## 2.2. 治疗方法

本实验中的所有患者，每日均会服用剂量为 12 mg 的盐酸安罗替尼。每连续服药 14 天，便停止服药 7 天，之后继续服药。服药期间，检测患者的各项生理状况。并每隔 21 天定期检测所有患者的血尿常规和肝肾功能。当患者出现 V 级重度高血压、手足综合征、蛋白尿、血液学不良反应等症状时，调整用药剂量为 10 mg 一剂。如患者发生合并感染，且无法忍受时，调整用药剂量为 10 mg 一剂。当患者出现 PD (疾病进展)时，暂停服药。出现不良反应导致患者难以忍受时，暂停服药。以 21 天为一个治疗周期，每个周期后检测患者的治疗疗效，并对治疗过程中患者所发生的不良反应进行评价。对本实验中所有患者所采取的治疗方式均为二线以上治疗。抗结核治疗方案均采用 2HRZE/4HR。治疗过程中，如患者发生并发症，如冠心病、肺结核、糖尿病，则服用相关药物，抑制并发症病情，维持病情稳定。

## 2.3. 疗效评价

以 21 天为一个周期来评价治疗疗效。评价的标准采用 RECIST 的 1.1 版本进行评价，评价分级共有四级，分别为 CR、PR、SD 和 PD，即完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。患者客观总缓解率，即 ORR 的计算公式为 CR + PR。疾病控制率，即 DCR 的计算公式为 CR + PR + SD。无进展生存时间，即 PFS 的计算方式为，以患者初次用药的时间为起始，末次随访时间为终止。当患者出现 PD 或者患者死亡时，以 PD 发生和患者死亡的时间为终止。

## 2.4. 安全性评价

安全性评价采取 NCICTCAE5.0 分级标准进行评价。实验过程中记录患者发生的不良反应，并记录患者相关的表现，如不良反应的发生持续时间和严重的程度，以及最后的处理方式。通过对所有患者用药过程中所发生的不良反应记录，确定盐酸安罗替尼的安全性。

## 2.5. 随访

本次实验的随访时期持续到 2021 年 3 月 1 日。本次随访共随访了 20 个月，每个患者随访时间为 1~20 个月不等。随访方式主要有两周，电话和门诊。随访会询问患者的疾病进展，如患者死亡则会记录患者的死亡时间。如在随访过程中，患者因其他原因死亡，或者中途失访，无法联系，则不计入统计，视为删失案例。

## 2.6. 统计学方法

本实验中所有试验数据全部使用 SPSS19.0 进行分析， $P < 0.05$  则具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 近期疗效

安罗替尼联合化疗组、安罗替尼联合靶向治疗组、安罗替尼联合免疫治疗组及安罗替尼单药组中，均无 CR 患者，各组 ORR、DCR 见表 2。

**Table 2.** Efficacy statistics of combined treatment in each group  
**表 2.** 各组联合治疗疗效统计

	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
总体(43)	0	7	22	14	16.3	67.4%
安罗替尼联合化疗(12)	0	2	7	3	16.7%	75%

## Continued

安罗替尼联合靶向治疗(5)	0	0	3	2	0	60%
安罗替尼联合免疫治疗(9)	0	3	4	2	33.3%	77.8%
安罗替尼(17)	0	2	8	7	8.8%	58.8%

## 3.2. 抗肺癌抗结核同时治疗组与单独使用抗癌药物组疗效对比

抗肺癌抗结核同时治疗组 ORR 0%，DCR 83.3%、单独使用抗癌药物组 ORR 18.9%，DCR 64.9%，见表 3。

Table 3. Statistics of different therapeutic effects of anti-cancer drugs

表 3. 抗癌药不同治疗效果统计

	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
总体(43)	0	7	22	14	16.3	67.4%
抗肺癌抗结核同时治疗组(6)	0	0	5	1	0%	83.3%
单独使用抗癌药物组(37)	0	7	17	13	18.9%	64.9%

## 3.3. 不良反应情况

在 43 例患者中 III 级 ADR 发生率为 4.6%。1~II 级非血液学 ADR 如下：高血压 34.9%。手足反应 4.7%。皮疹 27.9%。蛋白尿 30.2%。恶心呕吐 11.6%。乏力 7.0%。食欲减退 9.3%。腹泻 2.3%、口腔黏膜炎 2.3%。咯血 9.3%。转氨酶升高 18.6%；1~II 级非血液学 ADR：白细胞减少 9.3%。血红蛋白下降 23.2%。血小板减少 2.3%。III~V 级非血液学 ADR：蛋白尿 2.3%。肌酐升高 2.3%。无 III~V 级血液学 ADR。上述 ADR 经用药处理后均好转。有 1 例患者因蛋白尿，将盐酸安罗替尼剂量降至 10 mg/d。1 例患者因肌酐升高停止服用盐酸安罗替尼。其余患者均未调整药物剂量。见表 4。

Table 4. Statistical analysis of adverse drug reactions

表 4. 药物不良反应统计分析

	I 级	II 级	III 级	IV 级
高血压	14	1	0	0
手足反应	1	1	0	0
皮疹	9	3	0	0
蛋白尿	10	3	1	0
恶心呕吐	5	0	0	0
乏力	3	0	0	0
食欲减退	4	0	0	0
腹泻	1	0	0	0
口腔黏膜炎	1	0	0	0
咯血	4	0	0	0
转氨酶升高	5	3	0	0
白细胞减少	4	0	0	0

## Continued

血小板减少	1	0	0	0
血红蛋白下降	9	1	0	0
胆红素升高	4	0	0	0
肌酐升高	6	0	1	0
高脂血症	1	0	0	0

## 4. 讨论

NSCLC 的治疗方法中靶向治疗因为其对患者身体损伤小, 且治疗效果超群, 已成为对 NSCLC 治疗的一个热点。而靶向治疗主要采取的治疗手段有两种。第一种是利用抑制剂抑制驱动基因治疗 NSCLC。第二种是通过血管靶向药物靶向血管, 抑制癌细胞通过建立新生血管获取能量阻碍癌细胞的增殖和转移。这些新型靶向药物的研发大大的缓解了对 NSCLC 治疗的紧迫性, 延长了患者的生存时间。因此, 患者们才有机会去接受三线的治疗。此前, 一线、二线治疗是 NSCLC 治疗的主要研究区域, 很少有人将目光放到三线及三线以上的研究中。目前仍然缺乏相关研究。这些治疗也难以使得患者的总生存期加长。而安罗替尼是最新出现的酪氨酸激酶抑制剂, 且具有多靶点的特点。安罗替尼的作用机制是通过抑制 VEGFR2、PDGFR $\beta$  和 FGFR1, 进而抑制血管生成[3]。单药使用安罗替尼即可在晚期 NSCLC 患者体内产生明显的抗肿瘤作用。

韩宝惠使用安罗替尼作为晚期 NSCLC 三线及三线以上治疗药物, 并设置了随机、双盲和安慰剂对照组[4]。实验结果显示, 使用安罗替尼组的患者中位生存期达到了 9.6 个月, 而与其对照的安慰剂组的中位生存期仅有 6.3 个月。而两组间其他的数据如中位无进展生存期分别为 5.4 个月和 1.4 个月( $P < 0.001$ ), 客观反应率分别为 9.2%和 0.7% ( $P < 0.001$ ), 疾病控制率分别为 81.0%和 37.1%。安罗替尼组最常见不良反应为高血压、乏力、促甲状腺激素升高、纳差、高甘油三酯血症、手足症候综合征和高胆固醇血症。在所有的这些不良反应中, 3 级及 3 级以上的常见不良反应占比较低。如高血压(13.6%)、低钠血症(8.2%)、谷氨酰转氨酶升高(5.4%)。且到目前为止, 并未发现有关于安罗替尼的死亡。这些结果显示, 与安慰剂比, 安罗替尼还可以改善患者的生活质量[5]。在实验的过程中, 严格的检测安罗替尼的不良反应。实验结果显示, 对安罗替尼的不良反应进行对症治疗, 或者减少对患者使用的安罗替尼剂量后, 这些不良反应都处于可控状态。且针对一些常见的不良反应, 可以通过加强患者教育, 进行预防和监测。而对安罗替尼不良反应的监测、能否与其他药物联合使用、是否能在肺癌患者中更早使用, 如二线使用, 尚需进一步临床研究。

晚期恶性肿瘤的治疗向来是一个难题。因为晚期肿瘤患者由于患病体能水平会大大降低, 而有关恶性肿瘤的治疗方案又往往会给患者的身体带来损伤, 导致患者的身体素质差。化疗的药物在使用一定时间后还会出现耐受的问题。随着肿瘤分子基因检测技术的发展, 肿瘤的靶向治疗成为主要的肿瘤治疗方法[6]。安罗替尼作为一种新型的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂。它能够通过抑制干细胞因子受体-kit, 抑制肿瘤生长。此外, 安罗替尼还可以靶向血管。它可以通过对 VEGFR PDCFR、FCFR 进行调控, 抑制肿瘤血管的生成[7]。在我们的研究中, 分析了安罗替尼在临床治疗中的应用情况。实验的结果显示出, 安罗替尼在非小细胞肺癌、卵巢癌的三线治疗中呈现出非常优异的治疗效果。且我们的研究中表明, 使用安罗替尼进行治疗时, 严重 ADR 发生率低。而 ADR 的总体占比为 80%, 低于生产企业所提供的 97.28%。说明安罗替尼的安全性高。由实验结果可知卵巢癌联合化疗和单药二线以上治疗时, 中位 PFS 时间为 5.6 个月, DCR 占比为 73.3%, 非小细胞肺癌组的中位 PFS 时间为 7.6 个月, DCR 占比为 68.8%, 说明这比

传统治疗的结果更好。这为晚期卵巢癌中维持患者生存和进一步治疗提供了思路。

本实验对 ADR 观察结果显示,使用安罗替尼治疗时,不良反应中的,高血压的发生、血小板减少及消化道反应的现象较为常见。但通过适当的用药处理,不良反应均得到了缓解。与早期的临床研究结果相符。使用安罗替尼治疗的过程中,所有患者均未出现咯血、呕血等严重的不良反应。仅有两例非小细胞肺癌患者出现了少量痰中带血的症状。在治疗期间,只有 1 例患者治疗期间因肺部真菌感染而降低了安罗替尼剂量,其余患者的药物治疗剂量均未发生变化。而对治疗结果的评价显示出,患者对安罗替尼的耐受性好,且使用的安全性较高,不良反应易受控制。综上所述,安罗替尼可以给一些晚期的肿瘤患者带去较好的治疗效果,并且,安罗替尼通过口服用药,患者进行长期治疗较为便利,可减少患者的住院时间,提高患者的生存质量。但,对安罗替尼的适应性和具有优势的人群目前还不够清晰,需要进一步的研究。由于本实验采取的是回顾性研究的方式,在一定方面具有局限性,所以目前仍然需更多研究对本实验的结果进行佐证。

前期临床研究显示,安罗替尼主要是由 CYP1A2 和 CYP3A4/5 代谢。CYP3A4/5 诱导剂(例如利福平、利福喷丁等药物)同时使用可能加速安罗替尼的代谢,减低安罗替尼的血浆浓度。本研究对同时使用安罗替尼和抗结核药物的疗效观察发现,同时接受抗结核治疗和含安罗替尼方案的晚期肺癌合并结核患者,客观有效率低于仅接受含安罗替尼方案的患者。提示在临床中因尽量避免安罗替尼与 CYP1A2 和 CYP3A4/5 诱导剂同时使用。

总而言之,对于晚期的 NSCLC 患者来说,盐酸安罗替尼的出现给患者的治疗增加了一线选择。在本中心的既往接诊病例中,盐酸安罗替尼并不仅仅对 NSCLC 具有治疗效果有部分小细胞肺癌患者也从使用盐酸安罗替尼中得到了一定的病情缓解。而随着临床上接受盐酸安罗替尼治疗患者的增多,对安罗替尼需继续进行,且在以后的研究中,仍需不断完善试验设计,在之前的基础上进行大规模的多因素研究,更加明确的确定盐酸安罗替尼在治疗晚期 NSCLC 方面的疗效,以及对盐酸安罗替尼进行安全性分析。

## 基金项目

广州市卫生和计划生育科技项目,项目名称是安罗替尼联合 Atezolizumab 间插治疗肺癌的机制研究,项目编号: 806070664044。

## 伦理许可

本研究已获得广州市胸科医院伦理委员会的许可,所有患者均已告知实情并获得口头同意许可。

## 参考文献

- [1] 方平,王洋,江富来,林琳,赵铁.非小细胞肺癌表皮生长因子受体突变的检测与分子靶向治疗[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2017,10(5):543-548.
- [2] 田凯华,赵惠儒,赵凡,张林,曲恒春.非小细胞肺癌中p14~(ARF)与p16~(INK4a)和p53蛋白表达及其相互关系的研究[J].中国肿瘤临床,2004,31(7):20-23+27.
- [3] 辛涛,金发光,刘伟,傅恩清,孙瑞琳.盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2018,11(5):559-562.
- [4] 倪文,王羲,王奇胜,段俊伟.c-Met与GPC1在非小细胞肺癌中的表达及预后意义[J].实用肿瘤杂志,2020,35(6):506-510.
- [5] 蒋娟,李敏,许娟,曹立明,杨华平,邓彭博,安健,胡成平.肺癌患者肿瘤组织、胸水癌细胞以及胸水cfDNA的EGFR基因突变状态比较[J].国际呼吸杂志,2019,39(3):161-166.
- [6] 徐建平,赵洁婷,叶伟,朱东波,孙晓,宋蓉蓉,许春伟,陈燕坪.HGF、c-MET及VEGF在非小细胞肺癌中的表

达和意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(4): 528-530+535.

- [7] 王丽红, 窦亚平, 韩双双, 许浩然, 王嘉. 非小细胞肺癌中 Pokemon 蛋白与 P14ARF-MDM2-p53 通路蛋白的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(4): 279-284.