

# 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的Meta临床评价

范亚莉<sup>1</sup>, 魏娜<sup>1,2</sup>, 张惠民<sup>1</sup>, 范阳阳<sup>3</sup>, 山维<sup>1</sup>, 米婷<sup>1</sup>, 许鹏<sup>1</sup>, 王登本<sup>1,2</sup>, 李阳<sup>1,2</sup>, 李建英<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学附属西安市中心医院重症医学科, 陕西 西安

<sup>2</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>3</sup>延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月5日

## 摘要

目的: 系统评价安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和相关不良反应。方法: 以“安罗替尼、非小细胞肺癌、恶性肿瘤”等为关键词, 计算机检索如下数据库: PubMed, CNKI, 万方医学网, FMRS 等数据库, 纳入安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究(RCT), 并用RevMan5.3软件进行Meta分析。结果: 本文纳入7个研究, 包括466例晚期非小细胞肺癌患者, 所有研究均采用随机对照方法。Meta分析结果显示, 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的有效率明显高于安慰剂组[RR = 1.87, 95% CI (1.42, 2.45),  $P < 0.00001$ ], 差异具有统计学意义; 治疗过程中出现的不良反应如: 高血压、咯血、蛋白尿、手足综合征、肝功能异常等方面, 安罗替尼组与安慰剂组相比并无统计学差异( $P$ 均  $> 0.05$ )。结论: 安罗替尼作为三线治疗晚期非小细胞肺癌的靶向药物可以显著提高治疗的有效率且不增加药物不良反应。

## 关键词

安罗替尼, 晚期非小细胞肺癌, 临床评价, Meta分析

# Meta-Analysis of Clinical Evaluation of Anlotinib in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Yali Fan<sup>1</sup>, Na Wei<sup>1,2</sup>, Huimin Zhang<sup>1</sup>, Yangyang Fan<sup>3</sup>, Wei Shan<sup>1</sup>, Ting Mi<sup>1</sup>, Peng Xu<sup>1</sup>, Dengben Wang<sup>1,2</sup>, Yang Li<sup>1,2</sup>, Jianying Li<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Critical Care Xi'an Central Hospital Affiliated to Medical college of Xi'an Jiaotong University,

\*通讯作者。

文章引用: 范亚莉, 魏娜, 张惠民, 范阳阳, 山维, 米婷, 许鹏, 王登本, 李阳, 李建英. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的Meta临床评价[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 26-33. DOI: 10.12677/acm.2023.131005

Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi<sup>3</sup>Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an ShaanxiReceived: Dec. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 5<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To systematically evaluate the clinical efficacy and related adverse reactions of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** Taking “anlotinib, non-small cell lung cancer, malignant tumor” as the key words, the following databases were searched by computer: PubMed, CNKI, Wanfang medical network, FMRS and other databases, which were included in the randomized controlled study (RCT) of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, and meta-analysis was performed with RevMan5.3 software. **Results:** Seven studies were included, including 466 patients with advanced non-small cell lung cancer. All the studies were randomized controlled. The results of meta-analysis showed that the effective rate of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer was significantly higher than that of placebo group [RR = 1.87, 95% CI (1.42, 2.45),  $P < 0.00001$ ]; There was no significant difference in adverse reactions such as hypertension, hemoptysis, proteinuria, hand foot syndrome and abnormal liver function between the anlotinib group and the placebo group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** As a target drug for the third-line treatment of advanced non-small cell lung cancer, anlotinib can significantly improve the effective rate without increasing adverse drug reactions.

## Keywords

Anlotinib, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Clinical Evaluation, Meta Analysis

Copyright © 2023 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. 引言

肺癌是世界范围内癌症相关死亡率中的主要致死原因,在我国,每年因肺癌死亡人数约180万[1],且非小细胞肺癌在所有肺部恶性肿瘤中的比例约为85%,大多数发现时已属晚期,失去手术的机会[2]。表皮生长因子受体(EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)染色体易位的发现,通过将肿瘤基因突变分型改变了非小细胞肺癌的治疗方式。一线靶向治疗以及基于铂类的抗肿瘤药物显著提高了晚期非小细胞肺癌患者的生存率[3]。基于多个随机对照试验,多西紫杉醇、培美曲塞和检查点抑制剂被视为标准二线疗法,然而,对于EGFR突变或EGFR野生型患者,上述治疗方式的疗效并不令人满意,因此需要寻找新的治疗方法。

安罗替尼是我国自主研发的一种靶向多种受体的酪氨酸激酶抑制剂,尤其是对血管内皮生长因子受体2型和3型、血小板衍生生长因子b(PDGFRb)和干细胞细胞因子受体(c-Kit)[4]。安罗替尼2018年在我国上市以来,在治疗晚期恶性肿瘤疗效及安全性方面争议颇多。为此,本研究拟采用Meta分析方法对安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性进行系统性评价。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 检索策略

在 Pubmed、FMRS 等数据库中用主题词检索 Arotinib、Non-small cell lung cancer、Meta-analysis 等，在 CNKI、万方数据库等数据库中用主题词检索安罗替尼、非小细胞肺癌、Meta 分析等。检索时间为 2016 年 6 月至 2022 年 5 月。

### 2.2. 文献纳入标准

1) 研究对象：经病理或细胞学检查确诊为晚期非小细胞肺癌的患者；2) 研究类型：所有纳入研究均为随机对照研究，实验组均接受安罗替尼治疗，口服 12 mg，每天一次，用药 2 周停药 1 周，21 天为一个疗程，直至发生疾病进展或出现无法耐受的不良反应；安慰剂组接受系统性基础治疗；3) 结局指标：有效率(RR) = (CR + PR)/总例数 × 100%、不良反应(主要包括高血压、咯血、肝功能异常、蛋白尿、手足综合征等)；4) 研究结局指标数据完整，真实。

### 2.3. 文献排除标准

1) 研究类型为非临床 RCT 的文献；2) 研究对象无明确病理或细胞学诊断；3) 同时采用放疗或其他中药制剂等复杂治疗方案者。

### 2.4. 文献筛选

计算机检索相关数据库，检索采用关键词，通过浏览摘要选择纳入符合标准的文献，删除不符合纳入标准的文献，然后通读符合标准的文献，整理数据进行分析。

### 2.5. 资料提取

根据文献纳入标准，提取符合纳入标准文献的研究类型、研究对象的信息进行评价，具体包括：第一作者、发表年份、发表期刊、病例数、有效率、不良反应(如高血压、咯血、肝功能异常、蛋白尿、手足综合征等)。

### 2.6. 统计学分析

采用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析，计数资料采用危险比(RR)，各效应量均以 95%置信区间(95% CI)表示。采用卡方检验分析各资料结果的异质性，同时采用  $I^2$  对异质性进行定量分析，其显著性水平设定为 50%，当各研究之间无统计学异质性( $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50%$ )采用固定效应模型进行分析；当各研究之间存在统计学异质性( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50%$ )；采用随机效应模型进行分析。

## 3. 结果

本研究共检索出相关文献 1094 篇，通过阅读题目和摘要，排除不符合纳入标准的文献，最终纳入 7 篇文献[5]-[11]，均为中文文献，共 466 例晚期 NSCLC 患者。基本特征见表 1。

### 3.1. 纳入研究的质量评价

7 篇纳入的文献根据 Cochrane 协作网的偏倚风险评估标准完善质量评价。见图 1。

### 3.2. 有效率

纳入的 7 篇文献[5]-[11]均报道了有效率，各项研究结果间不存在统计学异质性( $P = 0.52$ ,  $I^2 = 0%$ )，

故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺的有效率优于安慰剂组, 差异有统计学意义( $RR = 1.87, 95\% CI 1.42, 2.45, P < 0.00001$ ), 见图 2。

**Table 1.** Basics characteristics of the included studies

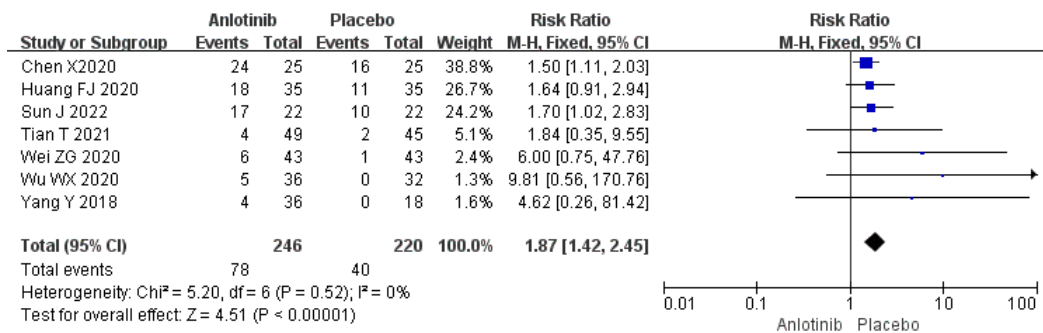
**表 1.** 纳入研究基本特征

第一作者	发表时间	纳入时间	病例数		观察指标
			安罗替尼组	安慰剂组	
皇甫娟[5]	2020	2017.12~2019.5	35	35	有效率, 咳嗽, 咯血, 呼吸困难, 肺部感染
陈轩[6]	2020	2016.4~2019.8	25	25	有效率, 高血压, 乏力, 恶心
孙静[10]	2022	2020.8~2021.8	22	22	有效率, 高血压, 乏力, 蛋白尿, 肝功能异常
杨莅[11]	2018	2015.4~2016.4	36	18	有效率, 高血压, 蛋白尿, 厌食, 肝功能异常, 手足综合征
魏照光[8]	2020	2016.5~2018.5	43	43	有效率, 呼吸困难, 肺部感染, 高血压, 手足综合征
吴伟霞[7]	2020	2018.7~2019.6	36	32	有效率, 高血压, 手足综合征
田甜[9]	2021	2019.8~2020.12	49	45	有效率, 高血压, 蛋白尿, 肝功能异常, 手足综合征

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen X 2020	+	+	+	+	-	+	?
Huang FJ 2020	+	+	-	+	+	?	+
Sun J 2022	+	-	+	+	-	+	?
Tian T 2021	+	?	+	+	+	-	?
Wei ZG 2020	+	+	?	-	-	+	?
Wu WX 2020	+	+	+	-	?	+	+
	?	-	+	+	+	+	+

**Figure 1.** Quality evaluation of literatures included in meta-analysis

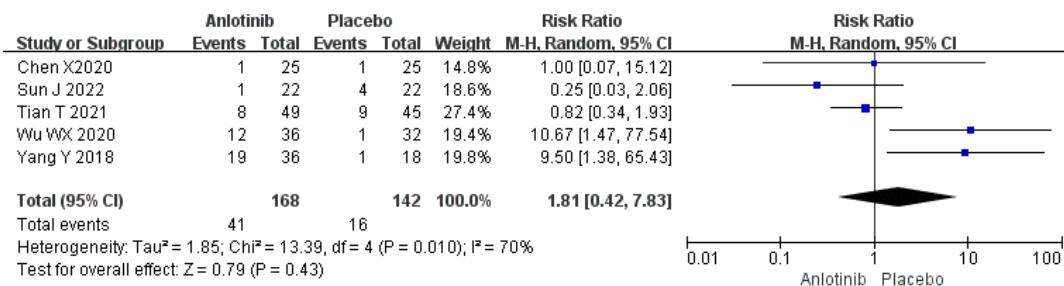
**图 1.** 纳入 Meta 分析文献的质量评价



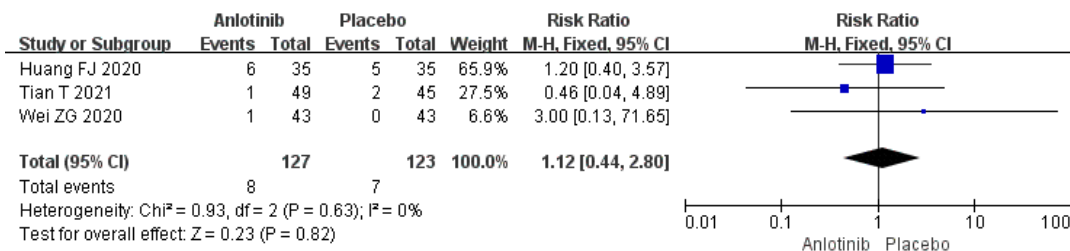
**Figure 2.** Forest chart of efficacy of anlotinib vs placebo in the treatment of advanced non-small cell lung cancer  
**图 2.** 安罗替尼 vs 安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌的有效率比较森林图

### 3.3. 不良反应

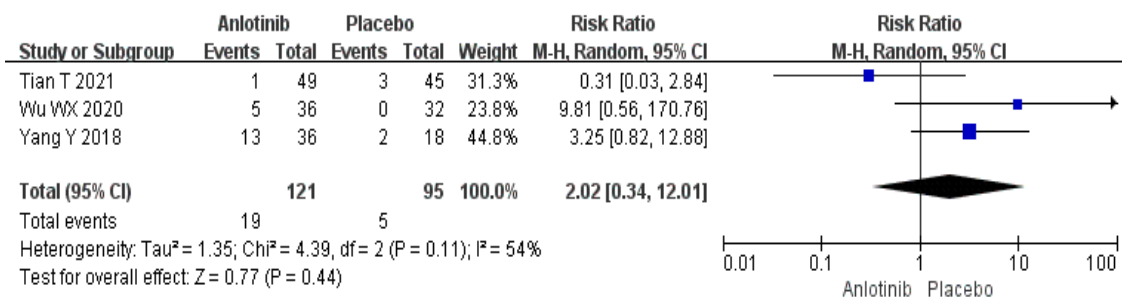
① 高血压：纳入的研究中，有 5 项研究报道了高血压情况[6] [7] [9] [10] [11]，Meta 分析结果显示，安罗替尼组患者高血压的发生率与安慰剂组比较，无统计学差异，(RR = 1.81, 95% CI 0.42, 7.83, P = 0.43)，见图 3；② 咯血：纳入的研究中 3 项研究报道了咯血的情况[5] [8] [9]，Meta 分析结果示，安罗替尼组患者咯血的发生率与安慰剂组比较，无统计学差异，(RR = 1.12, 95% CI 0.44, 2.80, P = 0.82)，见图 4，即接受安罗替尼组治疗 NSCLC 的患者并不会增加咯血的发生率；③ 肝功能异常：纳入的研究中，有 3 项研究报道了胸痛情况[9] [10] [11]，Meta 分析结果显示，安罗替尼组患者肝功能异常的发生率与安慰剂组比较，无统计学差异，(RR = 1.30, 95% CI 0.87, 1.94, P = 0.2)；见图 5；④ 手足综合征：纳入的研究中 3 项研究报道了手足综合征的情况[7] [9] [11]，Meta 分析结果示，安罗替尼组患者手足综合征的发生率与安慰剂组比较，无统计学差异，(RR = 2.02, 95% CI 0.34, 12.01, P = 0.44)，见图 6；⑤ 蛋白尿：纳入的研究中 3 项研究报道了蛋白尿的情况[9] [10] [11]，Meta 分析结果示，安罗替尼组患者蛋白尿的发生率与安慰剂组比较，无统计学差异，(RR = 1.11, 95% CI 0.33, 3.72, P = 0.87)，见图 7。



**Figure 3.** Forest chart of incidence of hypertension in advanced non-small cell lung cancer treated with anlotinib vs placebo  
**图 3.** 安罗替尼 VS 安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌高血压发生率比较森林图

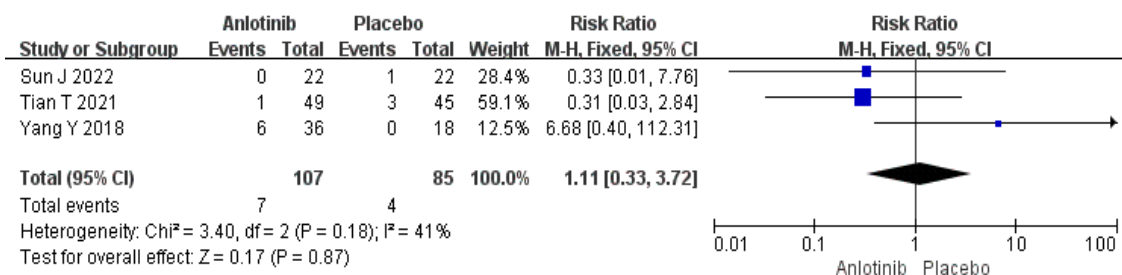


**Figure 4.** Forest chart of incidence of hemoptysis in advanced non-small cell lung cancer treated with anlotinib vs placebo  
**图 4.** 安罗替尼 VS 安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌咯血发生率比较森林图



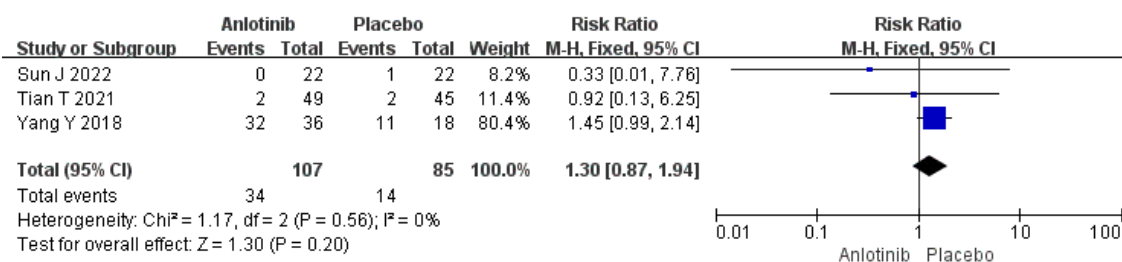
**Figure 5.** Forest chart of incidence of abnormal liver function of advanced non-small cell lung cancer treated with anlotinib vs placebo

**图 5.** 安罗替尼 VS 安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌肝功能异常发生率比较森林图



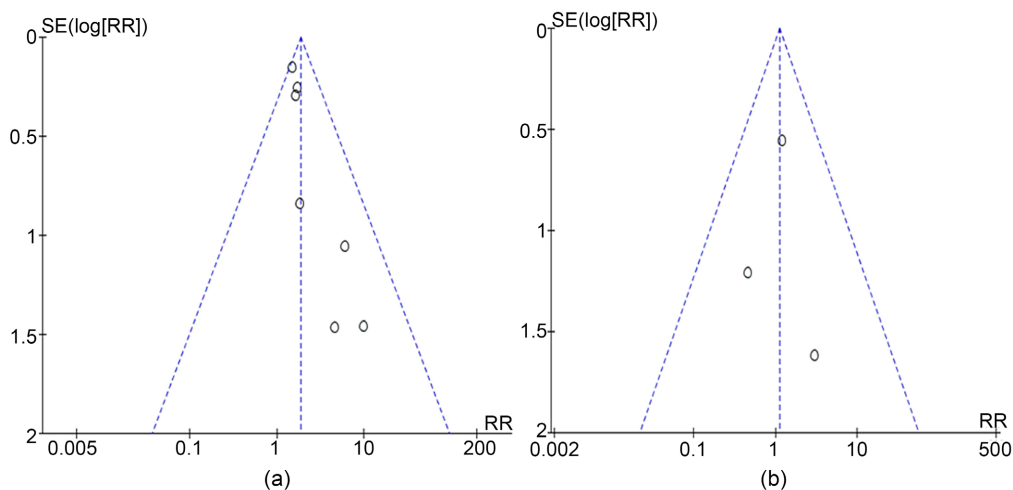
**Figure 6.** Forest chart of incidence of hand foot syndrome of advanced non-small cell lung cancer treated with anlotinib vs placebo

**图 6.** 安罗替尼 VS 安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌手足综合征发生率比较森林图

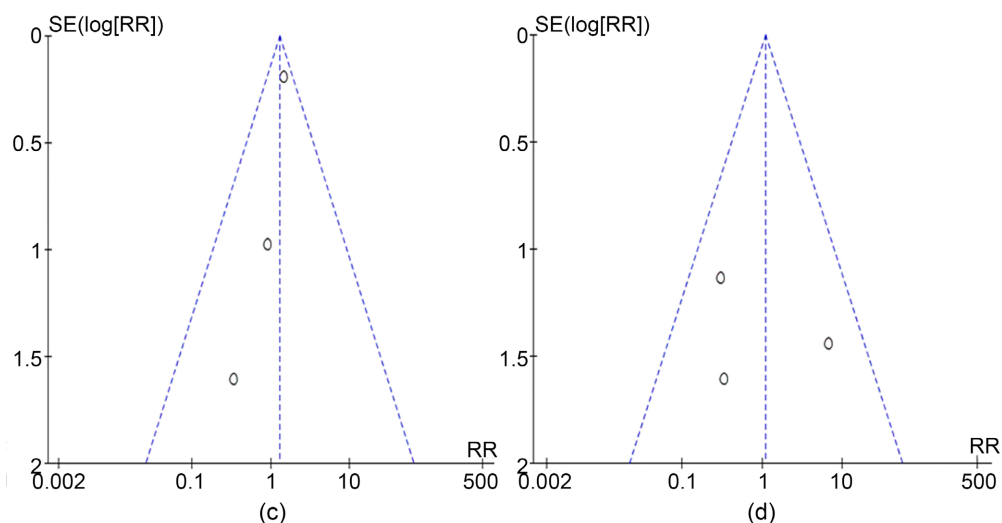


**Figure 7.** Forest chart comparing the incidence of proteinuria in advanced non-small cell lung cancer treated with anlotinib vs placebo

**图 7.** 安罗替尼 VS 安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌蛋白尿发生率比较森林图







**Figure 8.** Funnel chart analysis ((a): Effective; (b): Hemoptysis; (c): Abnormal liver function; (d): Proteinuria)  
**图 8.** 漏斗图分析((a): 有效率; (b): 咯血; (c): 肝功能异常; (d): 蛋白尿)

### 3.4. 发表偏倚分析

有效率、咯血、肝功能异常、蛋白尿(图 8(a)~(d)), 以 RR 为横坐标, 其标准误  $SE(\log[RR])$  为纵坐标绘制漏斗图, 示以上四项不良反应的散点基本呈倒漏斗状, 分布对称性较好。提示本研究结果受发表性偏倚影响的可能性较小。

## 4. 讨论

肺癌目前我国恶性肿瘤中的发病率及死亡率均居首位, 在全球新发病例中, 肺癌所占比例约为 1/3 [12]。化疗、放疗、手术、分子靶向治疗及近年来研究较热的免疫检查点抑制剂成为治疗恶性肿瘤的主要手段。以铂类为基础的双药化疗方案作为一线治疗手段因其有限的有效性及无法耐受的不良反应, 已处于一个平台期[13]; 对于多数肺癌患者因发现时已处于晚期, 故已失去了手术的机会; 而免疫抑制治疗方案因其目前的实用性及价格问题还未被大众广泛接受; 分子靶向治疗因其治疗靶点精准, 治疗效果显著得到了许多晚期 NSCLC 患者的青睐。安罗替尼作为我国研发的新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 能有效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等激酶具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用[14]。为此, 本研究采用 Meta 分析方法评价安罗替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效及安全性, 期望为晚期 NSCLC 患者的治疗方案提供一定的参考价值。

本研究结果显示, 纳入的 7 项随机对照研究中, 实验组的治疗有效率显著高于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 即安罗替尼可有效用于晚期非小细胞肺癌患者的治疗; 安全性方面, 安罗替尼组与对照组相比较, 安罗替尼组在高血压、咯血、肝功能异常、蛋白尿、手足综合征这 5 个不良反应发生率与对照组相比, 结果没有统计学显著性差异( $P > 0.05$ ), 即安罗替尼与对照组相比较并不会带来更多的不良反应, 形体而言患者耐受性及接受度较好。通过阅读大量文献可知, 安罗替尼之所以会有较好的治疗效果, 可能与其作用于蛋白酪氨酸激酶(PTK)信号通路相关, 该通路可促使肿瘤细胞分化、迁移、增殖[15]。安罗替尼作为多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂, 可通过阻断 PTK 信号传导, 抑制肿瘤血管形成, 进而发挥抑制 NSCLC 增殖、迁移的作用[16]。田亚莉[17]等人的研究也表明, 安罗替尼在治疗晚期 NSCLC 方面的有效性高于对照组, 且并不增加患者的不良反应; 樊燕青[18]等人的研究表明, 安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的有效率为 62.5%, 对照组为 46.8%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在高血压、蛋白尿等

不良反应方面, 实验组与对照组并无统计学差异( $P > 0.05$ ); 上述学者的统计学结果与本次 Meta 分析结果一致。由此我们得出, 安罗替尼组在治疗晚期 NSCLC 患者中具有一定的优势。

综上所述, 在治疗晚期 NSCLC 时, 安罗替尼疗效显著且不增加患者不良反应。后续本研究也将继续扩大研究范围, 进一步探析安罗替尼联合化疗方案治疗 NSCLC 与单纯接受化疗方案有无更大突破, 同时本研究也为 NSCLC 患者的治疗选择提供了理论依据。

## 基金项目

陕西省重点研发基金项目(项目编号: 2019SF-020);

院级青年项目(项目编号: 2022QN04)。

## 参考文献

- [1] 张家豪, 张亚杰, 李鹤成. 2020 年 V1 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(6): 1-5.
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [3] Sacher, A.G., Le, L.W., Lau, A. and Leighl, N.B. (2015) Real-World Chemotherapy Treatment Patterns in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Are Patients Undertreated? *Cancer*, **121**, 2562-2569. <https://doi.org/10.1002/cncr.29386>
- [4] Han, B.H., Li, K., Zhao, Y.Z., et al. (2018) Anlotinib as a Third-Line Therapy in Patients with Refractory Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Randomised Phase II Trial (ALTER0302). *British Journal of Cancer*, **118**, 654-661. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.478>
- [5] 皇甫娟, 李文永, 张慧辉. 安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌对患者 VEGF 水平及生存期的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3): 360-362.
- [6] 陈轩, 李真斌. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效与安全性[J]. 当代医学, 2020, 26(22): 137-139.
- [7] 吴伟霞. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床探讨[J]. 世界复合医学, 2020, 6(11): 118-120.
- [8] 魏照光, 成彦霖, 王长青, 等. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(34): 111-113.
- [9] 田甜, 何淼, 吴飞, 等. 安罗替尼治疗非小细胞肺癌的近期疗效及对血清肿瘤标志物 CTC VEGF 水平和毒副作用的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(11): 1908-1912.
- [10] 孙静. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的效果及安全性[J]. 中国医药指南, 2022(3): 77-80.
- [11] 杨莅. 安罗替尼三线及三线后治疗非小细胞肺癌的疗效研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [12] Han, B., Li, K., Wang, Q., et al. (2017) Efficacy and Safety of Third-Line Treatment with Anlotinib in Patients with Refractory Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ALTER-0303): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **18**, S3. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30759-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30759-3)
- [13] Chuang, J.C., Neal, J.W., Niu, X.M., et al. (2015) Adjuvant Therapy for EGFR Mutant and ALK Positive NSCLC: Current Data and Future Prospects. *Lung Cancer*, **90**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.07.016>
- [14] 谷俊谋. 安罗替尼在肝癌中耐药的相关研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [15] Shaw, A.T. (2015) Combining Inhibitors of ALK and ROS1 with Other Agents for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, **13**, 282-284.
- [16] 辛涛, 金发光, 刘伟, 等. 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.
- [17] 田亚莉, 李丽荣, 黄贵娥. 安罗替尼联合 GP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察及血清肿瘤标志物水平的影响[J]. 吉林医学, 2021, 42(11): 2627-2630.
- [18] 樊燕青, 郝琳, 赵志霞, 等. 安罗替尼维持治疗应用非小细胞肺癌的临床效果及安全性研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(1): 5-8+30.