

不同剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性分析

刘雨晴¹, 袁淑敏², 祁晓星¹, 陈璐¹, 唐献策², 郭兰伟²

(1. 新乡医学院第三附属医院, 河南 新乡 453003;

2. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院), 河南 郑州 450008)

摘要: [目的] 探讨不同剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效和安全性。[方法] 回顾分析不同剂量安罗替尼(8、10 和 12 mg, 1 次/d, 服 2 周, 停 1 周)联合 PD-1 单抗作为二线或以上治疗 69 例晚期 NSCLC 的疗效和安全性。观察指标包括: 无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)和安全性。[结果] 较低剂量安罗替尼组(8 或 10 mg)具有比常规剂量组(12 mg)更优的 PFS(NR vs 10.3 个月, HR=0.43, 95%CI: 0.202~0.929, $P=0.024$)和 OS(NR vs 19.0 个月, HR=0.33, 95%CI: 0.108~0.980, $P=0.045$)。较低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗的 ORR、DCR 和疾病进展率(progressive disease rate, PDR)分别为 37.5%(15/40)、85.0%(34/40)和 15.0%(6/40), 常规剂量组分别为 20.7%(6/29)、62.1%(18/29)和 37.9%(11/29) ($\chi^2=1.67$, $P=0.196$; $\chi^2=6.10$, $P=0.014$; $\chi^2=4.76$, $P=0.029$)。不良反应方面, 与常规剂量组相比, 较低剂量组手足综合征(7.5% vs 10.3%)和高血压(5.0% vs 10.3%)的发生率略低, 但差异没有统计学意义。[结论] 较低剂量安罗替尼与 PD-1 单抗联合二线或以上治疗晚期 NSCLC 具有更优的疗效和安全性。

关键词: 非小细胞肺癌; 安罗替尼; 免疫检查点抑制剂; 疗效; 安全性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)05-0407-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.05.B010

Efficacy and Safety of Different Doses of Anlotinib Combined with PD-1 Monoclonal Antibody in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

LIU Yu-qing¹, YUAN Shu-min², QI Xiao-xing¹, CHEN Lu¹, TANG Xian-ce², GUO Lan-wei²

(1. The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, China; 2. The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: [Objective] To investigate the efficacy and safety of different doses of Anlotinib combined with PD-1 monoclonal antibody in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] Sixty-nine patients with advanced NSCLC who received different doses of Anlotinib (8, 10 and 12 mg qd for 2 weeks with one-week interval) combined with PD-1 monoclonal antibody as a second-line or above treatment were included in the analysis. The outcome measures included progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and safety. [Results] The lower dose group (8 or 10 mg) had better PFS (NR vs 10.3 months, HR=0.43, 95%CI: 0.202~0.929, $P=0.024$) and OS (NR vs 19.0 months, HR=0.33, 95%CI: 0.108~0.980, $P=0.045$) than the conventional dose group (12 mg). The ORR, DCR and disease progression rate (PDR) of lower dose Anlotinib combined with PD-1 monoclonal antibody were 37.5%(15/40), 85.0%(34/40) and 15.0%(6/40), respectively, and those in conventional dose group were 20.7%(6/29), 62.1%(18/29) and 37.9%(11/29), respectively ($\chi^2=1.67$, $P=0.196$; $\chi^2=6.10$, $P=0.014$; $\chi^2=4.76$, $P=0.029$). The incidence of hand foot syndrome(7.5% vs 10.3%) and hypertension (5.0% vs 10.3%) in the lower dose group had a decreasing trend, but there was no significant difference between two groups. [Conclusion] Lower dose of Anlotinib combined with PD-1 monoclonal antibody is effective and safe in the treatment of advanced NSCLC.

Subject words: non-small cell lung cancer; Anlotinib; immune checkpoint inhibitors; efficacy; safety

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200535); 河南省中青年卫生健康科技创新优秀人才培养项目(YXKC2022045)

通信作者: 刘雨晴, E-mail: 6246201@qq.com 郭兰伟, E-mail: guolanwei1019@126.com

收稿日期: 2023-01-19; **修回日期:** 2023-02-22

安罗替尼与 PD-1 单抗均已获批应用于晚期肺癌的治疗,然而两者单用疗效均有限^[1-2]。因此,临床常将两者联用以提高抗肿瘤疗效^[3]。安罗替尼的规格包括 8、10 和 12 mg 共 3 种,其单用时的抗肿瘤疗效与剂量呈正相关^[4]。基于该原因,在真实世界中大多选用较高剂量(12 mg)安罗替尼与 PD-1 单抗联用。然而,近期研究显示较低剂量安罗替尼(8/10 mg)和 PD-1 单抗联用同样具有良好的疗效和耐受性^[5]。而且,安罗替尼类似药阿帕替尼与抗 PD-L1 单抗联用时,低剂量协同效应同样高于高剂量^[6]。上述数据表明,在增强免疫治疗抗肿瘤疗效方面,抗血管生成药物在低剂量应用时可能更具优势。为进一步比较低剂量和较高剂量安罗替尼对 PD-1 单抗增效的影响,本研究分析了低剂量(8/10 mg)和常规剂量(12 mg)安罗替尼联合 PD-1 单抗在二线及以上治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究是一项单中心回顾性研究,分析了郑州大学附属肿瘤医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月期间接受安罗替尼联合 PD-1 单抗作为二线或二线以上治疗的晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。纳入标准包括经组织学或细胞学证实的晚期 NSCLC、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0~2 分、使用至少 4 个周期的安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗。本研究经郑州大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(伦理号:2019093)。

根据安罗替尼用量,将患者分为低剂量组(8/10 mg)与常规剂量组(12 mg)。收集患者性别、年龄(<65 岁和 ≥65 岁)、ECOG 评分(0~1 分和 2 分)、既往吸烟史(吸烟和不吸烟组)、治疗线数(2 线和 2 线以上)、组织病理学或细胞学结果(腺癌、鳞癌、鳞腺癌)、基因突变状态(突变、无突变与未知突变)、转移器官数目(<3 和 ≥3)、有无脑转移等信息。以血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)截断值为依据,分为低 PLR 水平组和高 PLR 水平组;以中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)截断值为依据,分为低 NLR 水平组和高

NLR 水平组。

1.2 治疗方式

患者每周治疗前行血常规、凝血功能、肝肾功能、离子、甲状腺功能、心电图等相关检查,结果显示均无明显异常。主管医师根据患者情况选择 8、10 或 12 mg 安罗替尼,连服 2 周,停 1 周。使用的 PD-1 单抗剂量和时间依据单抗类别有所不同(Pembrolizumab 2 mg/kg, Sintilimab 3 mg/kg, Tislelizumab 200 mg/次, Toripalimab 3 mg/kg, Nivolumab 3 mg/kg),其中 Pembrolizumab、Sintilimab、Tislelizumab 每 3 周应用 1 次, Toripalimab、Nivolumab 每 2 周或 3 周应用 1 次。每进行 2 个周期安罗替尼治疗,评估 1 次疗效。

1.3 观察指标和评价依据

在安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗期间,每 2 个周期行 CT 或 MRI 检查,与治疗前影像资料进行对比,根据 RECIST 1.1 中的反应评估标准判定疗效^[7],包括完全缓解(complete regression, CR)、部分缓解(partial regression, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression-disease, PD)。观察指标包括无进展生存期(progression-free survival, PFS),定义为从治疗开始日期到记录的疾病进展或任何原因导致的死亡时间;总生存期(overall survival, OS),定义为从开始使用安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗到死亡或最后一次随访的时间;客观缓解率(objective response rate, ORR)为对治疗有完全或部分反应(CR+PR)的患者比例;疾病控制率(disease control rate, DCR)为对治疗有完全或部分反应或者病情稳定(CR+PR+SD)的患者比例。

不良事件(adverse events, AEs)的分类及分级记录依据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准(CTCAE)5.0 版^[8]。

1.4 随访

随访方式包括电话、门诊或病历查阅,截止时间为 2020 年 12 月 11 日,中位随访时间为 19.0(1.3~22.0)个月。所有患者均进行了有效随访,随访时间结束后仍未出现 PD 的患者按照截止时间记录。

1.5 统计学处理

统计分析软件为 IBM SPSS Statistics(版本 21)。采用 Kaplan-Meier 分析获得 PFS、OS 估计值、生存数据和相应的 95% 置信区间(CI),组间比较采用 Mantel-Cox Log-rank 检验,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

共有 69 例 NSCLC 患者接受了至少 4 个周期的安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗。应用的 PD-1 单抗种类包括 11 例 Pembrolizumab, 3 例 Nivolumab, 39 例 Sintilimab, 15 例 Toripalimab 和 1 例 Tislelizumab。

较低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组 40 例, 其中男性 28 例、女性 12 例, 中位年龄 60 (39~88) 岁。常规剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组 29 例, 其中男性 22 例、女性 7 例, 中位年龄 60 (30~77) 岁。两组基线资料包括吸烟史、病理类型、基因状态、转移器官数目、NLR 水平、PLR 水平、是否伴有脑转移等差异无统计学意义 (P 均 >0.05), 两组间 ECOG 评分和治疗线数差异均有统计学意义 (P 均 <0.05) (Table 1)。

2.2 有效性

与常规剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组相比, NSCLC 患者接受较低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗具有更优的 PFS (NR vs 10.3 个月, HR=0.43, 95%CI: 0.202~0.929, $P=0.024$) (Figure 1) 和更长的 OS (NR vs 19.0 个月, HR=0.33, 95%CI: 0.108~0.980, $P=0.045$) (Figure 2)。

两组均无 CR 病例。较低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组的 ORR、DCR 和疾病进展率 (progressive disease rate, PDR) 分别为 37.5% (15/40)、85.0% (34/40) 和 15.0% (6/40), 常规剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组分别为 20.7% (6/29)、62.1% (18/29) 和 37.9% (11/29) ($\chi^2=1.67$, $P=0.196$; $\chi^2=6.10$, $P=0.014$; $\chi^2=4.76$, $P=0.029$) (Figure 3)。与常规剂量安罗替尼联合组相比, 较低剂量安罗替尼联合组的 DCR 更高, PDR 更低。

2.3 安全性

在不良反应方面, 较低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组手足综合征 (7.5% vs 10.3%) 和高血压 (5.0% vs 10.3%) 发生率比常规剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组略低。较低剂量组有 1 例发生 ≥ 3 级不良反应, 为高血压 (2.5%); 常规剂量组 ≥ 3 级不良反应 2 例, 1 例高血压 (3.5%) 和 1 例骨髓抑制 (3.5%) (Table 2)。

3 讨论

在免疫疗法联合抗肿瘤方案中, 抗血管生成药

Table 1 Comparison of the clinicopathological features between two groups[n(%)]

Feature	N	Lower dose group (n=40)	Conventional dose group (n=29)	χ^2	P
Gender					
Male	50	28 (70.0)	22 (75.9)	0.29	0.59
Female	19	12 (30.0)	7 (24.1)		
Age (years old)					
<65	42	24 (60.0)	18 (62.1)	0.03	0.86
≥ 65	27	16 (40.0)	11 (37.9)		
ECOG score					
0~1	52	39 (97.6)	13 (44.8)	25.12	<0.01
2	17	1 (2.4)	16 (55.2)		
Smoking status					
Yes	38	25 (62.5)	13 (44.8)	2.12	0.15
No	31	15 (37.5)	16 (55.2)		
Pathological type					
Squamous cell	20	15 (37.5)	5 (17.2)	3.67	0.16
Adenocarcinoma	46	23 (57.5)	23 (79.3)		
Adenosquamous	3	2 (5.0)	1 (3.5)		
Driver gene					
No mutation	31	19 (47.5)	12 (41.4)	0.29	0.87
Mutation	24	13 (32.5)	11 (37.9)		
Unknown	14	8 (20.0)	6 (20.7)		
Metastatic organ					
<3	48	26 (65.0)	22 (75.9)	0.94	0.33
≥ 3	21	14 (35.0)	7 (24.1)		
NLR level					
Low	58	36 (90.0)	22 (75.9)	2.48	0.12
High	11	4 (10.0)	7 (24.1)		
PLR level					
Low	36	22 (55.0)	14 (48.3)	0.30	0.58
High	33	18 (45.0)	15 (51.7)		
Brain metastasis					
Yes	7	4 (10.0)	3 (10.3)	0.00	0.96
No	62	36 (90.0)	26 (89.7)		
Treatment lines					
Second line	17	14 (35.0)	3 (10.3)	5.50	0.02
Above	52	26 (65.0)	26 (89.7)		

Notes: NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio

物是应用较为广泛的药物之一。抗血管生成药物对肿瘤血管的调控具有剂量和时间依赖性^[9]。然而, 在与 PD-1 单抗联合应用时, 抗血管生成药物的最佳剂量仍未确定。安罗替尼是一种高效的血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 抑制剂, 在临床试验和实际药物使用中 8、10 和 12 mg 共 3 种不同规格。本研究结果显示, 较低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗二线及后

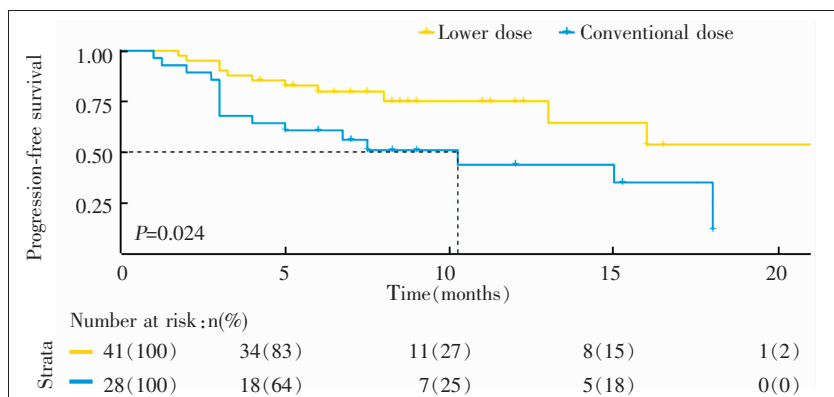


Figure 1 Comparison of median PFS between lower dose Anlotinib combined with PD-1 antibody group and conventional dose Anlotinib combined with PD-1 antibody group in the treatment of NSCLC in the second line or above

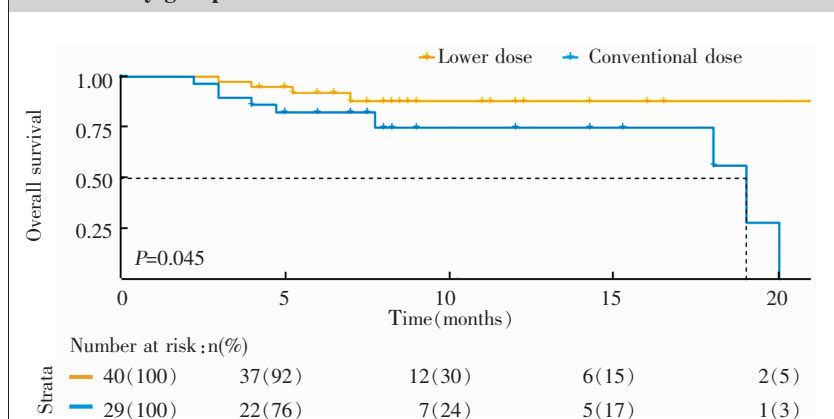


Figure 2 Comparison of median OS between lower dose Anlotinib combined with PD-1 antibody group and conventional dose Anlotinib combined with PD-1 antibody group in the treatment of NSCLC in the second line or above

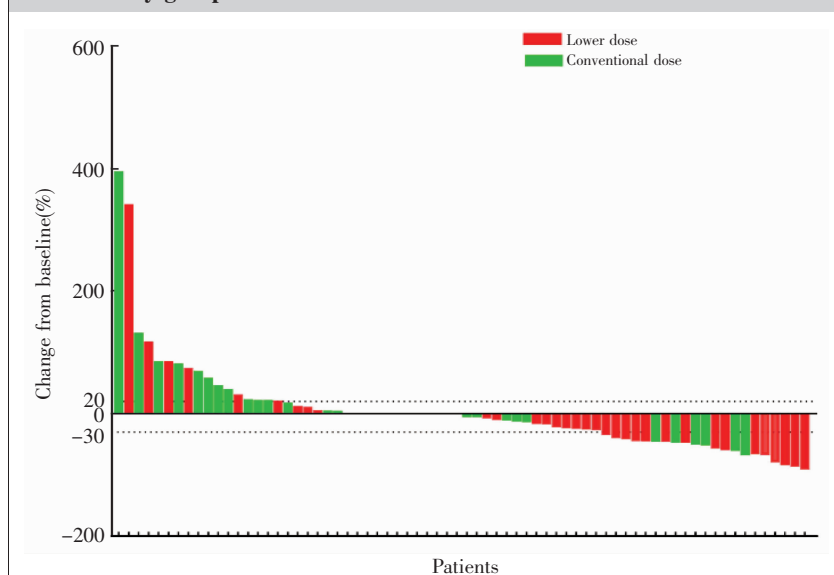


Figure 3 The largest-change of target lesions in advanced lung cancer in the lower dose group with Anlotinib combined with PD-1 monoclonal antibody and conventional dose Anlotinib combined with PD-1 monoclonal antibody in the treatment of advanced lung cancer in the second line or above

线治疗 NSCLC 的中位 PFS 和 OS 均未达到, ORR 和 DCR 分别为 37.5% 和 85.0%; 而常规剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗的中位 PFS 和 OS 分别为 10.3 个月和 19.0 个月, ORR 和 DCR 分别为 20.7% 和 62.1%。与常规剂量安罗替尼联合组相比, 较低剂量安罗替尼联合组具有更高的 ORR、DCR、PFS 和 OS。

与安罗替尼类似, 另一种针对 VEGFR 的抗血管生成药物阿帕替尼与免疫联合治疗肿瘤的疗效也与剂量有关。在体外, 低剂量阿帕替尼 (60 mg) 较高剂量 (180 mg) 能更好地使肿瘤血管正常化, 其抑制髓样抑制性细胞和肿瘤相关巨噬细胞的能力也更为显著。在动物模型中, 低剂量阿帕替尼联合 PD-L1 单抗比高剂量组具有更优的抗肿瘤效应。有研究应用低剂量阿帕替尼联合免疫治疗的 9 例晚期 NSCLC 患者研究中, 7 例出现肿瘤缩小, 其中 5 例缩小程度达到 30% 以上^[6]。上述数据表明, 当临床应用抗血管生成药物联合 PD-1 单抗治疗肿瘤时, 低剂量可能更具优势。

不良反应方面, 低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组高血压发生率为 5.0%, 低于常规剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组 (10.3%), 也低于其他同类研究报道的发生率。Wang 等^[10]的研究中, 常规剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗组不良反应总发生率为 85.0%, 其中 3~4 级治疗相关不良反应发生率为 40.0%, 高血压占 18.0%。Zhai 等^[11]的报道中, 常见的 1~2 级不良反应是高血压 (45.5%) 和疲劳 (45.5%), 3~4 级不良反应为高血压 (9.1%) 和皮疹 (9.1%)。Yuan 等^[12]的报道中, 46.2%

Table 2 Treatment-related adverse effects[n(%)]

Group	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3
Lower dose group				
Hand foot syndrome	3(7.5)	0	3(7.5)	0
Hypertension	2(5.0)	1(2.5)	0	1(2.5)
Hemoptysis	2(5.0)	0	2(5.0)	0
Abnormal throid function	2(5.0)	0	2(5.0)	0
Diarrhea	1(2.5)	1(2.5)	0	0
Hepatitis	1(2.5)	1(2.5)	0	0
Diarrhea	4(10.0)	2(5.0)	2(5.0)	0
Abnormal liver function	2(5.0)	2(5.0)	0	0
Weak	2(5.0)	0	2(5.0)	0
Oral mucositis	1(2.5)	1(2.5)	0	0
Hyperglycaemia	1(2.5)	1(2.5)	0	0
Conventional group				
Hand foot syndrome	3(10.3)	1(3.5)	2(6.9)	0
Hypertension	3(10.3)	0	2(6.9)	1(3.5)
Hemoptysis	2(6.9)	0	2(6.9)	0
Abnormal throid function	2(6.9)	0	2(6.9)	0
Diarrhea	1(3.5)	0	1(3.5)	0
Carditis	1(3.5)	1(3.5)	0	0
Myelosupprission	1(3.5)	0	0	1(3.5)
Fever	1(3.5)	1(3.5)	0	0

的患者出现治疗相关不良反应,其中最严重的不良反应是手足综合征和高血压,发生率为 11.5%。

本研究也有一定局限性,包括以下几方面。第一,本研究是单中心小样本回顾性分析,与其他研究对比抗肿瘤疗效和不良反应时应谨慎,尤其要考虑不同的研究之间在 NSCLC 腺癌和鳞癌的构成比、基因突变状态、脑转移率、吸烟状态、治疗线数及是否使用了其他靶向 VEGF 治疗等方面的差异。第二,本研究筛选病例的主要标准是应用低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗方案至少 4 个周期,至于患者在该联合治疗失败后使用了何种药物并没有关注,因此,不能排除后续其他治疗因素对预后的影响。第三,本研究中低剂量组安罗替尼包括 8 mg 和 10 mg,由于样本量的限制,未对两者再进行细分,因而,当与 PD-1 单抗联合抗肿瘤治疗时,8 mg 和 10 mg 安罗替尼之间是否具有不同的疗效和不良反应还有待进一步研究。

综上所述,本研究显示低剂量安罗替尼联合 PD-1 单抗具有较优的临床疗效和安全性,对晚期 NSCLC 患者的治疗选择具有重要意义,为进一步探索最佳剂量抗血管生成药物与免疫治疗联合方案提供了依据。

参考文献:

[1] Zhou M, Chen X, Zhang H, et al. China National Medical Products Administration approval summary: anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemothera-

py[J]. Cancer Commun(Lond),2019,39(1):36.

- [2] Yang Y, Yu Y, Lu S. Effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of lung cancer: brightness and challenge [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(10): 1499–1514.
- [3] Huang MY, Jiang XM, Wang BL, et al. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms[J]. Pharmacol Ther, 2021, 219: 107694.
- [4] Sun Y, 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(1): 105.
- [5] Yuan S, Peng L, Liu Y, et al. Low-dose anlotinib confers improved survival in combination with immune checkpoint inhibitor in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(2): 437–448.
- [6] Zhao S, Ren S, Jiang T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(4): 630–643.
- [7] Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 132–137.
- [8] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90–92.
- [9] Huang Y, Yuan J, Righi E, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(43): 17561–17566.
- [10] Wang P, Fang X, Yin T, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 plus anlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after previous systemic treatment failure—a retrospective study [J]. Front Oncol, 2021, 11: 628124.
- [11] Zhai C, Zhang X, Ren L, et al. The Efficacy and safety of anlotinib combined with PD-1 antibody for third-line or further-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Front Oncol, 2021, 10: 619010.
- [12] Yuan M, Zhu Z, Mao W, et al. Anlotinib combined with anti-PD-1 antibodies therapy in patients with advanced refractory solid tumors: a single-center, observational, prospective study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 683502.