

盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识 (2023 年版)

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

通信作者：石远凯，国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室，北京 100021，Email：syuankai@cicams.ac.cn

【摘要】 盐酸安罗替尼是目前国内唯一获批治疗晚期非小细胞肺癌和晚期小细胞肺癌的抗血管生成多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂。为了更好地指导临床上合理、有效、安全地使用盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌，给医师提供基于循证医学研究证据的用药建议和参考，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和中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会共同组织专家，整合盐酸安罗替尼多项临床试验结果、上市后临床应用的安全性数据以及专家们的临床实践经验等制定了盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识（2023 年版）。共识的内容覆盖盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌和晚期小细胞肺癌，以及盐酸安罗替尼的安全性管理建议等。

【关键词】 晚期肺癌；盐酸安罗替尼；治疗；共识

基金项目：国家“重大新药创制”科技重大专项（2017ZX09304015）

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230313-0049

Chinese expert consensus on anlotinib hydrochloride for advanced lung cancer (2023 version)

Chinese Association for Clinical Oncologists, Expert Committee of Vascular Targeted Therapy of Chinese Society of Clinical Oncology, Cancer Targeted Therapy Professional Committee of China Anti-Cancer Association

Corresponding author: Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn

【Abstract】 Anlotinib hydrochloride is the only anti-angiogenic, multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, which has been approved for non-small cell lung cancer and small cell lung cancer in China. In order to provide guidance for clinical practitioners to use anlotinib hydrochloride safely and efficiently, the Chinese Association for Clinical Oncologists, the Expert Committee of Vascular Targeted Therapy of Chinese Society of Clinical Oncology and the Cancer Targeted Therapy Professional Committee of China Anti-Cancer Association co-organized experts and integrated multiple evidence of anlotinib hydrochloride, from both clinical trial, post-marketed clinical data, and the associated experience of experts accumulated in clinical practice, etc. The present consensus covers the clinical data of anlotinib hydrochloride in advanced non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, and the safety management recommendations as well.

【Key words】 Advanced lung cancer; Anlotinib hydrochloride; Therapy; Consensus

Fund program: China National Major Project for New Drug Innovation (2017ZX09304015)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230313-0049

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤，也是恶性肿瘤死亡的首要原因^[1]。在中国，肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，2016 年中国肺癌新发病例 82.8 万，死亡病例 65.7 万^[2]。

在组织学上，肺癌分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）。大多数 NSCLC 患者在确诊时已属晚期。随着精准医学的发展，NSCLC 患者治疗策略愈加细化，根据国内外有关指南^[3-8]，按照驱动基因状态，将 NSCLC 患者分为驱动基因阳性和驱动基因阴性两大类，驱动基因阴性的又根据程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1, PD-L1）水平区分为不同表达者。根据患者体能状态、驱动基因状态以及 PD-L1 表达水平，晚期 NSCLC 患者可选择靶向治疗、含铂方案化疗、免疫单药或者免疫联合治疗等。与此同时，抗血管生成药物也成为晚期 NSCLC 患者治疗的重要选择之一。目前，在中国已获批用于晚期 NSCLC 患者治疗的抗血管生成药物包括重组人血管内皮抑素^[9]、贝伐珠单抗^[10]、贝伐珠单抗生物类似药和盐酸安罗替尼^[11]。SCLC 是一种恶性程度较高的肿瘤，具有侵袭性强、复发率高和生长迅速等生物学特征，这使得复发性 SCLC 患者的治疗成为临床实践中的重要挑战。目前，对于复发性 SCLC 患者，拓扑替康^[12]、lurbinectedin^[13] 是美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准的二线治疗标准方案。纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在获得美国 FDA 附条件批准用于 SCLC 患者三线治疗后，因后续确证性 III 期临床研究均未达到预设的总生存（overall survival, OS）研究终点，分别于 2020 年 12 月 31 日和 2021 年 3 月 4 日主动撤回了 SCLC 患者治疗适应证^[14-15]。对于复发性 SCLC 患者的后线治疗，目前中国尚无相应的免疫检查点抑制剂获批，因此 SCLC 患者的后线治疗方案仍然需要更多的探索。

盐酸安罗替尼是我国自主研发的 1.1 类新药，是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能有效抑制血管内皮细胞生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）、血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor, PDGFR）、成纤维细胞生长因子受体（fibroblast

growth factor receptor, FGFR）、干细胞因子受体（stem cell factor receptor, SCFR）等多种受体的激酶活性，进而发挥抗血管生成和抑制肿瘤生长的作用^[16-17]。盐酸安罗替尼在两种系统性化疗方案治疗后的 NSCLC 患者治疗中显示出了良好的疗效和安全性，2018 年 5 月 9 日中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）批准盐酸安罗替尼上市^[11]。基于盐酸安罗替尼对进展或复发 SCLC 患者的良好疗效和安全性，2019 年 8 月 30 日 NMPA 批准其用于进展或复发的 SCLC 患者的三线治疗^[18]，此次获批也填补了中国 SCLC 患者三线治疗的空白，使盐酸安罗替尼成为中国唯一获批 NSCLC 及 SCLC 两个癌种的抗血管生成药物。为更好地指导临床上合理、有效、安全地使用盐酸安罗替尼，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和中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会共同组织专家制定了本共识，以供同道借鉴。本共识将随着盐酸安罗替尼新研究成果的不断问世而适时更新。

一、盐酸安罗替尼的临床应用

（一）给药方案

I 期临床试验结果表明，盐酸安罗替尼血药浓度呈剂量非依赖型，蓄积指数为 12 ± 7 ，消除半衰期为 $(96 \pm 17) \text{ h}$ ，且连续给药会导致其在体内蓄积^[19]。研究发现，采用每天连续给药方式，当剂量达到 10 mg、每日 1 次时，3 例受试者中有 2 例出现剂量限制不良反应^[19]。因此，后续研究采用每日 1 次、连续用药 2 周停药 1 周的方式进行探索，最终确定盐酸安罗替尼的推荐剂量为 12 mg，每日 1 次，早餐前口服；连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周（21 d）为 1 个周期；用药期间如出现漏服，确认距下次用药时间 $< 12 \text{ h}$ 时，则不再补服^[18]。

（二）适应证

盐酸安罗替尼单药适用于既往至少接受过 2 种系统化疗后进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。对于表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）基因敏感突变或间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）融合基因阳性的患者，在开始服用盐酸安罗替尼进行治疗前，患者应接受过相应的标准靶向药物治疗后进展

或不可耐受，且至少接受过 2 种系统化疗后进展或复发^[18]。

盐酸安罗替尼单药适用于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后进展或复发的 SCLC 患者的治疗^[18]。

(三) 盐酸安罗替尼治疗 NSCLC

1. 二线治疗后进展或复发的晚期 NSCLC 患者能够从盐酸安罗替尼治疗中获益 (适应证)

安慰剂对照的随机双盲多中心 II 期临床试验 (ALTER0302 研究) 和 III 期临床试验 (ALTER0303 研究) 结果均显示，与安慰剂组比较，盐酸安罗替尼单药应用于晚期 NSCLC 患者的三线及以上治疗时，患者临床获益显著 (表 1)^[20-21]。ALTER0303 研究结果显

示，与安慰剂组比较，盐酸安罗替尼组患者中位无进展生存 (progression-free survival, PFS) 延长 4.0 个月 [风险比 (hazard ratio, HR)=0.25, P<0.000 1]; 中位 OS 延长 3.3 个月 (HR=0.68, P=0.001 8)^[21]。

2. 不同类型患者，均能从盐酸安罗替尼治疗中获益 (表 2、3)

ALTER0303 研究对不同类型的患者进行了亚组分析，结果显示，EGFR 基因敏感突变型和野生型、肺鳞癌和肺腺癌，以及既往使用多种治疗后的晚期 NSCLC 患者均可从盐酸安罗替尼治疗中获益。70 岁及以上的患者多线治疗失败后以及基线脑转移的患者可尝试使用盐酸安罗替尼^[22-26]。

表 1 ALTER0302 研究与 ALTER0303 研究中盐酸安罗替尼的疗效

研究组别	n	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	DCR (%)
ALTER0302 研究 ^[20]					
盐酸安罗替尼组	60	4.8	9.3	10.0	83.3
安慰剂组	57	1.2	6.3	0.0	31.6
HR	—	0.32	0.78	—	—
P 值	—	<0.000 1	0.231 6	0.022 80	<0.000 1
ALTER0303 研究 ^[21]					
盐酸安罗替尼组	294	5.4	9.6	9.2	81.0
安慰剂组	143	1.4	6.3	0.7	37.1
HR	—	0.25	0.68	—	—
P 值	—	<0.000 1	0.001 8	0.002 0	<0.000 1

注：n：患者例数；mPFS：中位无进展生存；mOS：中位总生存；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率；HR：风险比；—：无数据

表 2 盐酸安罗替尼在不同亚组 NSCLC 患者中的疗效

研究组别	n	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	DCR (%)
EGFR 变异状态 ^[22]					
EGFR 基因敏感突变患者					
盐酸安罗替尼组	93	5.6	10.7	7.5	82.8
安慰剂组	45	0.8	6.3	0	20.0
HR	—	0.21	0.59	—	—
P 值	—	<0.000 1	0.025	—	—
EGFR 基因野生型患者					
盐酸安罗替尼组	201	5.4	8.9	10.0	80.1
安慰剂组	98	1.6	6.5	1.0	44.9
HR	—	0.29	0.73	—	—
P 值	—	<0.000 1	0.029	—	—
组织类型 ^[23]					
肺腺癌患者					
盐酸安罗替尼组	228	5.5	9.6	9.65	82.9
安慰剂组	108	1.4	6.9	0.93	33.3
HR	—	0.23	0.68	—	—
P 值	—	<0.000 1	0.005 1	0.002	<0.000 1
肺鳞癌患者					
盐酸安罗替尼组	53	4.8	10.7	7.55	71.7
安慰剂组	33	2.7	6.5	0	51.51
HR	—	0.43	0.75	—	—
P 值	—	0.000 4	0.257 0	0.275 8	0.058 0

续表

研究组别	n	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	DCR (%)
70岁以上患者 ^[24]					
盐酸安罗替尼组	16	11.2	14.5	—	—
安慰剂组	12	2.8	6.3	—	—
HR	—	0.22	0.34	—	—
P值	—	0.002 8	0.030 6	—	—
基线伴脑转移患者 ^[25]					
盐酸安罗替尼组	67	4.17	8.57	—	—
安慰剂组	30	1.3	4.55	—	—
HR	—	0.29	0.72	—	—
P值	—	<0.001	0.171 0	—	—

注：NSCLC：非小细胞肺癌；n：患者例数；mPFS：中位无进展生存；mOS：中位总生存；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率；EGFR：表皮生长因子受体；HR：风险比；—：无数据

表 3 既往治疗方案对盐酸安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者疗效的影响

既往治疗方案 ^[26]	n	mPFS (月)	mOS (月)
放疗史			
有	61	5.93	10.67
无	233	4.63	9.2
P值	—	0.027 1	0.537 5
化疗及靶向治疗史			
贝伐珠单抗	11	2.8	9.57
重组人血管内皮抑素	16	5.6	9.87
无贝伐珠单抗和重组人血管内皮抑素	267	5.5	9.4
P值	—	0.700 8	0.905 2

注：NSCLC：非小细胞肺癌；n：患者例数；mPFS：中位无进展生存；mOS：中位总生存；—：无数据

3. 已经报告的盐酸安罗替尼联合方案治疗 NSCLC 患者研究结果

(1) 初治晚期 NSCLC 患者可尝试使用盐酸安罗替尼联合化疗或靶向治疗或程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 单抗

一项旨在探索初治晚期 NSCLC 患者使用盐酸安罗替尼联合方案治疗的安全性及近期疗效的研究^[27]，疗效结果见表 4。根据治疗方案不同分组，A 组共纳入 30 例 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC

患者，使用盐酸安罗替尼联合厄洛替尼治疗；B 组共纳入 30 例驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者，使用盐酸安罗替尼联合化疗治疗；C 组共纳入 22 例驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者，使用盐酸安罗替尼联合信迪利单抗治疗，尽管 3 ~ 4 级不良事件 (adverse event, AE) 发生率较低，未发生不可预见的 AE^[28]，但对于联合治疗方案，仍需注意不良反应的发生，必要时建议下调药物剂量 (参照安全性管理建议)。

表 4 盐酸安罗替尼联合厄洛替尼或化疗或信迪利单抗对初治晚期 NSCLC 患者的疗效

研究组别	n	mPFS (月)	ORR (%)	DCR (%)
盐酸安罗替尼联合厄洛替尼 (A组) ^[27]	30	21.6	86.7	90.0
盐酸安罗替尼联合化疗 (B组) ^[27]	30	13.0	60.0	96.7
盐酸安罗替尼联合信迪利单抗 (C组) ^[27-28]	22	15.6	72.7	100

注：NSCLC：非小细胞肺癌；n：患者例数；mPFS：中位无进展生存；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率

(2) 初治晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者可从盐酸安罗替尼联合靶向治疗中获益

一项前瞻性、多中心、随机、双盲 III 期临床试验，旨在评估盐酸安罗替尼或安慰剂联合吉非替尼一线治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的有

效性和安全性，研究结果显示，共 310 例患者随机入组到试验组和对照组 (155 vs. 155)，主要终点中位 PFS 分别为 14.75 和 11.2 个月 (HR=0.64, P=0.002 8)，且 3 级及以上治疗期间出现的不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAE) 的

发生率分别为 49.48% 和 30.97%，未出现不可预期的不良事件^[29]。

(3) 盐酸安罗替尼联合化疗二线治疗驱动基因阴性 NSCLC 患者的研究

①一线治疗后进展或复发的晚期 NSCLC 患者可尝试使用盐酸安罗替尼联合化疗方案：两项前瞻性随

机对照、多中心 II 期临床试验，旨在评估含铂两药方案治疗失败后的晚期 NSCLC 患者使用盐酸安罗替尼联合多西他赛对比多西他赛单药治疗的有效性及其安全性，研究结果显示，盐酸安罗替尼联合多西他赛组比多西他赛单药组能够显著延长含铂两药方案治疗失败患者的中位 PFS^[30-31]（具体疗效分析见表 5）。

表 5 盐酸安罗替尼联合多西他赛治疗一线化疗后进展或复发的晚期 NSCLC 患者的疗效

研究组别	n	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	DCR (%)
ALTER-L018 ^[30]					
盐酸安罗替尼联合多西他赛组	43	4.26	11.97	35.14	83.78
多西他赛组	30	1.64	10.85	9.52	54.67
HR	—	0.38	0.82	—	—
P值	—	<0.001	0.501	0.007	0.006
ALTER-L016 ^[31]					
盐酸安罗替尼联合多西他赛组	57	5.4	—	30.63	96.43
多西他赛组	31	2.4	—	14.29	64.29
HR	—	0.41	—	—	—
P值	—	<0.000 1	—	0.039	0.001

注：NSCLC：非小细胞肺癌；n：患者例数；mPFS：中位无进展生存；mOS：中位总生存；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率；HR：风险比；—：无数据

②对于免疫治疗后进展或复发的 NSCLC 患者可尝试使用盐酸安罗替尼联合化疗方案：合并分析了两项前瞻性研究中免疫治疗后进展或复发的 NSCLC 患者的疗效，该研究共分析了盐酸安罗替尼联合多西他赛组 43 例患者，多西他赛组 30 例患者，两组中位 PFS 分别为 7.6 和 2.5 个月 ($HR=0.28, P < 0.000 1$)^[32]。

③盐酸安罗替尼联合多西他赛组不良事件可控，常见治疗相关不良事件（treatment related adverse event, TRAE）为手足综合征、皮肤瘙痒及失眠，多西他赛组常见 TRAE 为脱发、便秘及贫血，未发生非预期的 TRAE^[30-32]。

(四) 盐酸安罗替尼治疗 SCLC

1. 二线治疗后进展或复发的 SCLC 患者能够从盐酸安罗替尼治疗中获益（适应证）

ALTER1202 研究是一项盐酸安罗替尼三线及以上治疗 SCLC 患者的随机、双盲、安慰剂对照的多中心 II 期临床试验，研究结果显示，与安慰剂相比，盐酸安罗替尼单药应用于二线治疗后进展或复发 SCLC 患者治疗时，患者临床获益显著^[33]（表 6）。ALTER1202 研究结果显示，与安慰剂组相比，盐酸安罗替尼组患者中位 PFS 延长了 3.4 个月

($HR=0.19, P < 0.000 1$)；中位 OS 延长了 2.4 个月 ($HR=0.53, P=0.002 9$)；盐酸安罗替尼单药组和安慰剂组 3 级及以上 AE 总体发生率分别为 51.85% 和 43.59% ($P=0.438 5$)；3 级及以上 TRAE 发生率分别为 35.80% 和 15.38% ($P=0.031$)；常见 AE 为高血压、食欲下降、疲乏和手足综合征^[33]。盐酸安罗替尼可以为二线治疗后进展或复发的 SCLC 患者带来 PFS 和 OS 双重获益^[33]。另一项前瞻性 II 期临床试验^[34]，旨在评估盐酸安罗替尼单药在二线治疗后进展或复发 SCLC 患者的疗效及其安全性，该研究共纳入 45 例二线治疗后进展或复发的 SCLC 患者，研究结果显示，盐酸安罗替尼治疗的中位 PFS 为 4.1 个月 [95% 置信区间 (confidence interval, CI): 2.5 ~ 5.8 个月]，中位 OS 为 6.1 个月 (95%CI: 2.2 ~ 10.0 个月)，疾病控制率 (disease control rate, DCR) 和客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 67% 和 11%。常见 AE 为高血压、食欲下降、疲乏和恶心，并未发现不可预期的 AE，这项研究的结果^[34]与 ALTER1202 研究的结果^[33]相似。这两项研究结果均显示二线治疗后进展或复发的 SCLC 患者能够从盐酸安罗替尼单药治疗中获益，且 AE 发生率低，不良事件可控。

表 6 ALTER1202 研究中盐酸安罗替尼二线治疗后进展或复发的 SCLC 患者的疗效

研究组别 ^[33]	<i>n</i>	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	DCR (%)
盐酸安罗替尼组	81	4.1	7.3	4.9	71.6
安慰剂组	38	0.7	4.9	2.6	13.2
<i>HR</i>	—	0.19	0.53	—	—
<i>P</i> 值	—	<0.000 1	0.002 9	1.000 0	<0.000 1

注: SCLC: 小细胞肺癌; *n*: 患者例数; mPFS: 中位无进展生存; mOS: 中位总生存; ORR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率; *HR*: 风险比; —: 无数据

2. 不同亚组二线治疗后进展或复发的 SCLC 患者均能从安罗替尼中获益

ALTER 1202 研究亚组分析结果显示, 基线伴

肝转移^[35]、基线伴胸腔积液^[36]、既往接受或未接受放疗^[37]以及基线伴脑转移^[38]患者, 均可从盐酸安罗替尼治疗中获益(表 7)。

表 7 盐酸安罗替尼在不同亚组 SCLC 患者中的疗效

研究组别	<i>n</i>	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	DCR (%)
基线伴肝转移 ^[35]					
盐酸安罗替尼组	27	1.51	3.29	3.7	44.4
安慰剂组	12	0.71	1.91	0	8.3
<i>HR</i>	—	0.365	0.51	—	—
<i>P</i> 值	—	0.006 4	0.099 6	0.999 9	0.0173
基线伴胸腔积液 ^[36]					
盐酸安罗替尼组	27	2.8	6.5	3.7	63
安慰剂组	15	0.7	2.8	0	0
<i>HR</i>	—	0.10	0.52	—	—
<i>P</i> 值	—	<0.001	0.128 5	1.0	<0.000 1
既往接受放疗 ^[37]					
盐酸安罗替尼组	46	5.49	9.49	4.4	73.9
安慰剂组	22	0.69	4.89	0	9.1
<i>HR</i>	—	0.13	0.47	—	—
<i>P</i> 值	—	<0.01	0.039	0.454	<0.001
既往未接受放疗 ^[37]					
盐酸安罗替尼组	35	2.83	6.51	5.7	68.6
安慰剂组	16	0.76	5.22	6.3	18.8
<i>HR</i>	—	0.16	0.54	—	—
<i>P</i> 值	—	<0.01	0.23	0.999 9	0.002
基线伴脑转移 ^[38]					
盐酸安罗替尼组	22	3.8	6.1	—	—
安慰剂组	9	0.8	2.6	—	—
<i>HR</i>	—	0.15	0.26	—	—
<i>P</i> 值	—	0.000 5	0.006 1	—	—

注: SCLC: 小细胞肺癌; *n*: 患者例数; mPFS: 中位无进展生存; mOS: 中位总生存; ORR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率; *HR*: 风险比; —: 无数据

3. 已经报告的盐酸安罗替尼联合化疗或 PD-1 单抗治疗 SCLC 患者的研究结果

(1) 初治广泛期 SCLC 患者可尝试使用盐酸安罗替尼联合化疗治疗: 一项前瞻性、多中心, 旨在评估盐酸安罗替尼联合铂类和依托泊苷一线治疗广泛期 SCLC 患者疗效和安全性的临床试验, 研究结果显示, 86 例接受治疗的广泛期 SCLC 患者的中位 PFS 为 9 个月 (95%CI: 7.5 ~ 10.5 个月), 中位 OS 为 19 个月 (95%CI: 16.7 ~ 21.3 个月), ORR 为 83.7%, 3 ~ 4 级的 TRAE 发生率为 27.9%, 未发生不可预期

的 AE^[39]。

(2) 一线化疗后进展复发的 SCLC 患者可尝试使用盐酸安罗替尼联合派安普利单抗治疗: 一项旨在评估盐酸安罗替尼联合派安普利单抗治疗一线化疗后进展或复发的 SCLC 患者的疗效和安全性的临床试验, 研究结果显示, 在已进行疗效评估的 21 例患者中, ORR 为 42.86%, DCR 为 71.43%, 中位 PFS 为 4.62 个月, 3 级及以上的 TRAE 发生率为 38.10%, 未发生 4 ~ 5 级 TRAE, 研究中未出现不可预期的 AE^[40]。

(五) 禁忌证

中央型肺鳞癌患者、具有大咯血风险的患者、重度肝肾功能不全患者、妊娠期以及哺乳期妇女禁用盐酸安罗替尼^[18]。

(六) 合并用药及饮食注意事项

建议避免与 CYP1A2 和 CYP3A4/5 诱导剂及抑制剂合用：盐酸安罗替尼主要由 CYP1A2 和 CYP3A4/5 代谢，CYP3A4/5 诱导剂（利福平、利福布丁、利福喷丁、地塞米松、苯妥英、卡马西平或苯巴比妥等）和 CYP1A2 诱导剂（孟鲁司特、奥美拉唑、莫雷西嗪等）等均可能加快盐酸安罗替尼代谢，降低其血浆浓度；CYP3A4/5 强抑制剂（酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、伏立康唑、泰利霉素、沙奎那韦、利托拉韦等）和 CYP1A2 强抑制剂（环丙沙星、依诺沙星和氟伏沙明）等则可能减慢盐酸安罗替尼代谢，增加其血浆浓度^[18]。柑橘、杨桃和葡萄柚会影响细胞色素 P450 活性，应避免合用。

二、使用盐酸安罗替尼的安全性管理建议

(一) 盐酸安罗替尼不良反应概述

本共识所列不良反应类型主要参照了 23 项盐酸安罗替尼临床试验中 1 888 例患者的不良反应发生情况，其中发生率 ≥ 10% 的不良反应该包括高血压、疲乏、手足综合征、高甘油三酯血症、蛋白尿、腹泻、食欲下降、血促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）升高、高胆固醇血症和甲状腺功能减退等^[18]。盐酸安罗替尼的不良反应该多数可通过调整剂量、暂停给药及对症处理得到控制。

(二) 剂量调整的一般原则和方法

建议根据盐酸安罗替尼治疗过程中出现不良反

应的程度（美国国家癌症研究所常见药物毒性反应分级标准 4.0 版）^[41] 和患者治疗获益情况进行延迟给药和（或）剂量调整（表 8）。肝功能异常、出血、蛋白尿等不良反应处理参考其相对应的剂量调整原则。

表 8 盐酸安罗替尼不良反应剂量调整一般原则

不良反应级别 ^[41]	给药时间	剂量调整
0 ~ 2 级	按时给药	不改变
3 级	暂停用药，待不良反应降至 < 2 级	下调 1 个剂量后继续给药 ^{ab}
4 级	暂停用药，待不良反应降至 < 2 级	下调 1 个剂量后继续给药 ^{ab} ；或根据医师判断考虑永久停药

注：^a 如 2 周后仍未降低级别，则考虑永久停药；^b 第 1 次剂量调整为 10 mg，每天 1 次，第 2 次剂量调整为 8 mg，每天 1 次

(三) 需要特别关注的不良反应

1. 高血压：抗血管生成药物引起高血压的机制目前尚未完全明确，可能的机制有：①一氧化氮和前列腺素 I2 产生减少^[42]；②微血管网络稀疏^[43-44]；③内皮素 -1 分泌增多^[45]；④活性氧合成增多^[45-46]。高血压是安罗替尼最常见的不良反应，各项研究共报告发生 1 084 例（57.4%）高血压，其中 3 ~ 4 级 283 例（15.0%）^[18]。高血压多在服药后 2 周内出现，为持续性，且不随用药连续 2 周停药 1 周的给药周期波动。ALTER0303 亚组分析结果提示，使用盐酸安罗替尼发生高血压的患者预后可能更优^[47]。

防治建议：患者宣教，监测血压；对于无应用降压药指征的 1 级高血压，可进行生活方式干预，包括减少钠盐摄入、控制体重、戒烟、限制饮酒、体育运动和减轻精神压力^[48]。2 级及以上程度高血压建议进行医疗干预（表 9）。

表 9 盐酸安罗替尼治疗期间高血压防治建议

分级	症状	防治建议
1 级	高血压前期（收缩压 120 ~ 139 mmHg，舒张压 80 ~ 89 mmHg）	无使用降压药指征，仅监测血压；生活方式干预
2 级	第一阶段高血压（收缩压 140 ~ 159 mmHg，舒张压 90 ~ 99 mmHg），需要医学干预；反复或持久的（≥ 24 h）、有症状的收缩压增加 > 20 mmHg；既往在正常范围内，增加至 > 140/90 mmHg	需要单药治疗同时监测血压；可使用噻嗪类利尿剂、ACEI、血管紧张素 II 受体阻滞剂、β 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂（ALTER0303 研究中，多数使用噻嗪类利尿剂）
3 级 ^a	第二阶段高血压（收缩压 ≥ 160 mmHg，舒张压 ≥ 100 mmHg）	对症治疗，通常为 > 1 种降压药物治疗或需要较以前更为增强的治疗。可选择噻嗪类利尿剂、ACEI、β 受体阻滞剂或钙离子通道阻滞剂进行治疗
4 级 ^a	危及生命（如恶性高血压，一过性或持久性神经损伤，高血压危象）；需要紧急治疗	紧急干预，可静脉应用硝普钠或钙离子通道阻滞剂进行降压，积极治疗相关并发症；一旦出现高血压危象，应永久性终止盐酸安罗替尼的使用
5 级	死亡	无

注：^a 当发生 3 ~ 4 级高血压（收缩压 ≥ 180 mmHg，舒张压 ≥ 110 mmHg）应暂停用药；如恢复用药后再次出现 3 ~ 4 级高血压，应下调一个剂量后继续用药；如 3 ~ 4 级高血压持续，建议停药；出现高血压危象的患者应立即停用本品并到心内科就诊；ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂；1 mmHg=0.133 kPa

既往罹患高血压的患者在开始盐酸安罗替尼治疗前应充分控制血压，治疗过程中应常规监测血压；用药 6 周内每天监测血压，后续用药期间每周监测血压 2 ~ 3 次，发现血压升高或出现头痛头晕症状时应及时就诊并接受降压药物治疗，必要时进行剂量调整或暂停盐酸安罗替尼治疗^[18]。

2. 手足综合征：抗血管生成治疗导致手足综合征的发病机制可能是药物同时抑制了 VEGFR 和 PDGFR 信号传导通路，破坏手足受压部位血管的修复机制^[49]。各项研究共报告发生手足综合征 809

例（42.9%），其中 3 ~ 4 级 84 例（4.5%）；手足皮肤反应多在安罗替尼服药后 2 周内出现，表现为手足掌底部皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛，进行对症治疗后常可减轻或缓解^[18]。ALTER0303 研究亚组分析结果提示，使用盐酸安罗替尼发生手足皮肤反应的患者可能预后更优^[46]。

防治建议：在使用盐酸安罗替尼治疗期间，若出现手足皮肤反应，需根据其严重程度采用支持治疗或其他治疗措施^[50]积极对症治疗，具体防治建议见表 10。

表 10 盐酸安罗替尼手足皮肤反应分级及防治建议

分级	症状	防治建议
1 级	无痛性轻微皮肤改变或皮炎（如红斑、水肿、角化过度）	常无须支持治疗
2 级	痛性皮肤改变（如剥落、水泡、出血、肿胀、角化过度）；影响工具性日常生活活动	2 级或以上不良反应患者考虑应用以下对症支持治疗：加强皮肤护理，保持皮肤清洁，避免继发感染；避免压力或摩擦；使用润肤霜或润滑剂，局部使用含尿素和皮质类固醇成分的乳液或润滑剂；必要时局部使用抗真菌或抗生素治疗
3 级	重度皮肤改变（剥落、水泡、出血、水肿、角化过度），伴疼痛；影响个人日常生活活动	应对症支持治疗，待恢复至 < 2 级后，下调 1 个剂量继续用药。如不良反应仍持续则停药

注：若发生 2 级及以上手足皮肤不良反应，根据患者的实际情况，由医师判断是否请专科会诊

3. 出血：血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）信号传导通路通过和多条信号传导通路之间形成复杂的交互作用而调控内皮细胞多方面的功能。因此，抑制 VEGF 信号传导通路可能导致新生血管形成受损、血小板 - 内皮细胞间相互作用紊乱以及凝血系统和血小板活化系统受阻，从而降低伤口愈合能力，增加出血风险^[42]。各项研究共报道了 142 例咯血（7.5%），其中 13 例（0.7%）为 3 ~ 4 级咯血，3 例（0.2%）因大咯血导致死亡^[18]。值得注意的是，虽然在 ALTER0303 研究和 ALTER1202 研究中盐酸安罗替尼并未显著增加肺癌患者 3 级及以上咯血发生率，但由于咯血后果的严重性，必须高度重视，用药时应密切关注相关症状^[21,33]。

其他出血事件包括：鼻衄 88 例（4.7%），其中 3 ~ 4 级 3 例（0.2%）；牙龈出血 60 例（3.2%），其中 3 ~ 4 级 1 例（0.1%）；喉部出血 13 例（0.7%），上消化道出血 15 例（0.8%），其中 3 ~ 4 级 6 例（0.3%），2 例（0.1%）死亡；下消化道出血 37 例（2.0%），其中 3 ~ 4 级 4 例（0.2%），1 例（0.1%）死亡；肺出血 4 例（0.2%），1 例（0.1%）死亡；脑

出血 6 例（0.3%），其中 3 ~ 4 级 4 例（0.2%），1 例（0.1%）死亡。指和（或）趾甲下淤血变色 33 例（1.8%），阴道出血 11 例（0.6%）均为 1 ~ 2 级^[18]。

防治建议：对于高出血风险患者，如存在出血风险、出血迹象或病史、用药前 4 周内出现 3 级及以上的任何出血事件、存在未愈合创口、溃疡、骨折、6 个月内发生过动 / 静脉血栓事件如脑血管意外（包括短暂性脑缺血发作）、深静脉血栓、肺栓塞及接受抗凝治疗者，应在医师指导下慎用盐酸安罗替尼；具有出血风险、凝血功能异常患者也应慎用盐酸安罗替尼。治疗期间应密切监测凝血酶原时间和国际标准化比率，出现 1 级出血事件，如鼻出血、牙龈出血等，可进行标准治疗；出现 2 级出血事件应暂停用药，如 2 周内能恢复至 2 级以下，则将盐酸安罗替尼下调 1 个剂量继续用药；如未能恢复至 2 级以下或调整剂量后再次出现，则应考虑永久停药。一旦出现 3 级及以上的出血事件，则永久停药（表 11）。

4. 蛋白尿：蛋白尿是抗血管生成药物治疗较为常见的不良反应，大约 40% 的患者会产生无症状性蛋白尿^[50]。抗 VEGF 治疗引起蛋白尿的机制尚不确定，推测 VEGF 信号传导通路受到抑制后

可能破坏肾小球滤过屏障,影响肾小球滤过功能。此外,肾小球内皮细胞受损及增殖降低引起肾病综合征和血栓性肾小球微血管病变同样会导致蛋白尿的发生^[51]。各项研究共报道发生蛋白尿 691 例(36.6%),其中 3~4 级 45 例(2.4%)^[18]。

防治建议:建议患者每 6 周检查尿常规,对连续 2 次尿蛋白 \geq ++ 者需进行 24 h 尿蛋白测定,根据不良反应严重程度采取包括暂停用药、剂量调整和永久停药等处理措施(表 12)。肾功能不全的患者应在医师指导下慎用盐酸安罗替尼并密切监测。

表 11 盐酸安罗替尼出血不良反应分级及防治建议

分级	症状	防治建议
1 级	轻症,无须治疗	维持原有剂量
2 级	有症状,需要治疗或轻微止血治疗	积极处理出血症状;延迟给药,2 周内能恢复至<2 级,降低 1 个剂量水平继续用药;如不良反应仍持续则停药
3 级	需要输血、介入治疗、内镜、手术或放射治疗	紧急医学干预,永久性终止用药
4 级	威胁生命,需要紧急治疗	紧急医学干预,永久性终止用药
5 级	死亡	无

表 12 盐酸安罗替尼蛋白尿不良反应分级及防治建议

分级	症状	防治建议
1 级	尿常规检查示尿蛋白+ 或 24 h 尿蛋白定量检测 < 1.0 g	维持原有剂量
2 级	(1) 尿常规检查示尿蛋白++, 但 24 h 尿蛋白定量检测在 1.0 ~ < 2.0 g; (2) 尿常规检查示尿蛋白++ 或以上, 24 h 尿蛋白定量检测在 2.0 ~ < 3.5 g	(1) 维持原有剂量,积极治疗并监测尿常规(每周 1 次);必要时请肾内科医师会诊;(2) 延迟给药;积极治疗,必要时请肾内科医师会诊,2 周内恢复至<2 级,后续用药降低 1 个剂量水平;第 3 次出现须永久性终止用药
3 级	24 h 尿蛋白定量 \geq 3.5 g	延迟给药;积极治疗,必要时请肾内科医师会诊;2 周内恢复至<2 级,后续用药降低 1 个剂量水平;第 3 次出现须永久性终止用药

5. 胃肠道反应:目前对于抗血管生成药物导致腹泻的机制尚未完全阐明,可能与药物进入胃肠道后吸收时间较长、药物在代谢过程中酸碱度随时间变化直接刺激胃肠道黏膜等相关^[50,52-53]。各项研究共报道发生腹泻 664 例(35.2%),其中 3~4 级 35 例(1.9%);腹痛 515 例(27.3%),其中 3~4 级 25 例(1.3%);恶心 246 例(13.0%),其中 3~4 级 2 例(0.1%);呕吐 246 例(13.0%),其

中 3~4 级 7 例(0.4%);腹胀 110 例(5.8%),其中 3~4 级 3 例(0.2%);肠梗阻 227 例(1.4%),其中 3~4 级 20 例(1.1%)^[18]。

防治建议:针对不良反应的程度可选择观察或者对症进行药物处理。若在盐酸安罗替尼治疗期间发生 3~4 级胃肠道反应,建议暂停盐酸安罗替尼治疗,及时就诊;如恢复用药后再次出现 3~4 级不良反应,可下调 1 个剂量后继续用药,如不良反应仍持续,建议停用盐酸安罗替尼。

6. 牙龈口腔肿痛:目前,对于抗血管生成药物导致牙龈口腔肿痛的机制尚未完全阐明,可能与 VEGFR 通路抑制引起口腔上皮的正常修复能力减弱有关^[54-55]。各项研究共报道发生口腔黏膜炎 220 例(11.7%),其中 3~4 级 14 例(0.7%);牙痛 240 例(12.7%),其中 3~4 级 4 例(0.2%);口腔溃疡 72 例(3.8%),其中 3~4 级 3 例(0.2%);口腔疼痛 33 例(1.7%),均为 1~2 级^[18]。

防治建议:针对牙龈口腔肿痛,应保持口腔清洁、注意控制疼痛,预防多重感染,阻止口腔黏膜炎进一步加重。可推荐使用包括含利多卡因、碳酸氢钠或氯己定等含漱剂或相应的涂剂对症处理,促进愈合。注意均衡营养和水的摄取,个性化膳食,避免热、辛辣食物,禁烟酒,禁用含酒精的含漱剂。必要时可到口腔科就诊。发生牙龈口腔肿痛时,可采取包括暂停用药、下调一个剂量直至永久停药措施。

7. 高脂血症:目前,对于盐酸安罗替尼导致高脂血症的机制尚不清楚。各项研究共报道高甘油三酯血症 711 例(37.7%),其中 3~4 级 84 例(4.5%);高胆固醇血症 554 例(29.3%),其中 3~4 级 9 例(0.5%);低密度脂蛋白升高 298 例(15.8%),其中 3~4 级 11 例(0.6%)^[18]。

防治建议:服用盐酸安罗替尼期间出现高脂血症的患者建议调整为低脂饮食。2 级或以上的高胆固醇血症(\geq 7.75 mmol/L),或 2 级或以上的高甘油三酯血症(\geq 2.5 \times 正常值上限),应在专科医师指导下使用降血脂类药物治疗。

8. 疲乏:疲乏常与肿瘤本身和抗肿瘤治疗相关,同时可受多种因素影响,例如:合并药物治疗、甲状腺功能减退、心力衰竭、疼痛、疾病进展、炎症、中枢或周围神经肌肉病变和自主神经病

变等。疲乏通常并非仅由药物不良反应所致，因此，应针对病因对症处理。

甲状腺功能减退是引起疲乏的重要因素之一^[56]，各项研究共报道发生甲状腺功能减退症 388 例（20.6%），其中 3 ~ 4 级 4 例（0.2%），13 例（0.7%）因为甲状腺功能减退症而暂停盐酸安罗替尼治疗；甲状腺功能亢进症 43 例（2.3%），均为 1 ~ 2 级，未发生因甲状腺功能亢进症而暂停 / 停止安罗替尼治疗。血 TSH 升高 547 例（29.0%），其中 3 ~ 4 级 4 例（0.2%）^[18]。

防治建议：患者应在初次用药前检查甲状腺功能，基础甲状腺功能异常的患者在接受盐酸安罗替尼治疗之前应给予相应的标准治疗。所有患者在接受盐酸安罗替尼治疗时应密切监测甲状腺功能减退的症状和体征，包含畏寒、食欲下降和水肿等；对有甲状腺功能不全症状或体征的患者建议检查甲状腺功能；对于在盐酸安罗替尼治疗期间出现甲状腺功能减退的患者建议内分泌专科就诊，接受规范治疗；若发生 3 ~ 4 级甲状腺功能减退，建议暂停盐酸安罗替尼治疗；如恢复用药后再次出现，可下调 1 个剂量后继续用药，每 3 ~ 6 周进行甲状腺功能检查，如不良反应仍持续，则建议停药。

ALTER0303 和 ALTER1202 研究结果均提示，盐酸安罗替尼可维持患者的生活质量^[57-58]，所致的不良反应经过恰当地支持治疗或剂量调整后，大多是可控的。对患者进行宣教、按时随访、早期发现和积极干预是处理盐酸安罗替尼所致不良反应的关键。多学科参与的管理模式对于盐酸安罗替尼所致不良反应的管理同样非常重要，有助于提高管理水平，保证患者用药安全。

三、结语

盐酸安罗替尼三线及以上治疗晚期肺癌的有效性 & 安全性已经在临床研究中得到了肯定，进一步的研究结果^[21-26]还提示晚期 NSCLC 患者使用盐酸安罗替尼，无论 *EGFR* 基因变异状态、病理组织学类型、年龄、基线脑转移有无以及前线不同治疗方案均可获益。二线治疗后进展或复发的 SCLC 患者能够从盐酸安罗替尼治疗中获益^[33-34]，肝转移、胸腔积液、前线放疗及基线伴脑转移的 SCLC 患者使用盐酸安罗替尼也可带来临床获益^[35-38]；盐酸安罗替尼可维持晚期肺癌患者的生活质量，为

晚期肺癌患者提供了新的治疗选择。受限于临床研究严格的入排标准和医学干预，相关结果并不能全面、准确地反映盐酸安罗替尼在真实世界中治疗晚期肺癌患者的情况。有关盐酸安罗替尼治疗的优势人群、剂量调整办法、不良反应的类型和程度以及相应的防治措施等，都需要不断地积累经验，以期在提高患者疗效的同时降低用药风险。

专家组顾问（按姓氏汉语拼音排序） 廖美琳（上海交通大学附属胸科医院呼吸内科）、孙燕（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）

专家组组长（按姓氏汉语拼音排序） 程颖（吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科）、韩宝惠（上海交通大学附属胸科医院呼吸内科）、李凯（天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤内科 天津市肿瘤研究所）、石远凯（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）

专家组成员（按姓氏汉语拼音排序） 常建华（中国医学科学院肿瘤医院深圳医院）、陈军（天津医科大学总医院胸部肿瘤外科）、陈骏（大连医科大学附属第二医院胸部肿瘤一科）、陈理明（汕头大学医学院第一附属医院肿瘤科）、陈岩菊（海南省人民医院肿瘤内科）、陈颖兰（江西省肿瘤医院胸部肿瘤内科）、丁翠敏（河北医科大学第四医院呼吸内科）、董坚（云南省肿瘤医院内一科）、方健（北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内二科）、冯继锋（江苏省肿瘤医院肿瘤内科）、郭其森（山东省肿瘤医院内科）、胡成平（中南大学湘雅医院肿瘤科）、胡春宏（中南大学湘雅二医院肿瘤科）、胡晓桦（广西医科大学第一附属医院肿瘤内科）、黄诚（福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科）、黄建瑾（浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科）、焦顺昌（解放军总医院肿瘤内科）、金发光（空军军医大学唐都医院呼吸与重症监护医学科）、李宝兰（首都医科大学附属北京市胸科医院综合科）、李恩孝（西安交通大学第一附属医院肿瘤内科）、刘安文（南昌大学第二附属医院肿瘤科）、刘华（甘肃省人民医院呼吸科）、刘基巍（大连医科大学附属第一医院肿瘤一科）、刘晓晴（解放军总医院第五医学中心肺部肿瘤科）、刘云鹏（中国医科大学附属第一医院肿瘤内科）、柳江（新疆维吾尔自治区人民医院肿瘤科）、马智勇（郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院内科）、石建华（临沂市肿瘤医院内二科）、束永前（江苏省人民医院肿瘤科）、宋霞（山西省肿瘤医院呼吸二科）、宋勇（东部战区总医院呼吸科）、汪麟（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）、王东林（重庆大学附属肿瘤医院肿瘤科）、王晶（天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤内科 天津市肿瘤研究所）、王启鸣（郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院

内科)、王秀问(山东大学齐鲁医院肿瘤中心化疗科)、王哲海(山东省肿瘤医院内科)、王子平(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胸部肿瘤内一科)、邬麟(湖南省肿瘤医院胸部内二科)、吴国明(陆军军医大学新桥医院呼吸科)、吴密璐(青海大学附属医院肿瘤内科)、伍钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、肖文华(解放军总医院第一附属医院肿瘤内科)、杨建良(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、杨磊(甘肃省肿瘤医院呼吸肿瘤内科)、于雁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤内科)、余萍(四川省肿瘤医院临床研究标准化治疗病区)、张翠英(内蒙古自治区人民医院肿瘤内科)、张贺龙(空军军医大学唐都医院肿瘤内科)、张力(中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科)、张树才(首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所肿瘤内科)、赵君慧(青海大学附属医院肿瘤内科)、赵琼(浙江树人大学树兰国际医学院附属树兰医院胸部肿瘤科)、赵怡卓(上海交通大学附属胸科医院呼吸内科)、周建英(浙江大学附属第一医院呼吸内科)

执笔人 石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、杨建良(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、冯宇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、谢同济(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、朱豪华(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、唐乐(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J/OL]. J Nat Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9. DOI:10.1016/j.jncc.2022.02.002.

[3] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.01.014.

[4] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊疗专家共识(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.01.01.

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

[6] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 269-281. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210104-00009.

[7] National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer (version 6. 2022)[DB/OL]. [2023-03-13] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

[8] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2023年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(1):1-30. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20221009-00687.

[9] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4): 283-290. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2005.04.07.

[10] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550. DOI: 10.1056/NEJMoa061884.

[11] Syed YY. Anlotinib: first global approval[J]. Drugs, 2018, 78(10): 1057-1062. DOI: 10.1007/s40265-018-0939-x.

[12] O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(34): 5441-5447. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5821.

[13] Jazz Pharmaceuticals. ZEZELCA indications(2020 Version)[DB/OL]. [2023-03-13] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213702s000lbl.pdf.

[14] Bristol-Myers Squibb Company. OPDIVO indications(2022 version)[DB/OL]. [2023-03-13] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125554s114lbl.pdf.

[15] Merck Sharp&Dohme Corp. KEYTRUDA indications(2022 version)[DB/OL]. [2023-03-13] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s133lbl.pdf.

[16] Lin B, Song X, Yang D, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFRbeta and FGFR1[J]. Gene, 2018, 654(77): 86. DOI: 10.1016/j.gene.2018.02.026.

[17] 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. DOI: 10.1111/cas.13536.

[18] 正大天晴药业集团股份有限公司. 盐酸安罗替尼胶囊说明书(2022-04-08)[DB/OL]. [2023-03-13] <https://www.cttq.com/product/zhongliu-detail-25405.htm>.

[19] 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. DOI: 10.1186/s13045-016-0332-8.

[20] 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(5): 654-661. DOI: 10.1038/bjc.2017.478.

[21] Han B, Li K, Wang Q, 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]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1569-1575. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3039.

[22] Zhao Y, Wang Q, Zhang L, et al. The efficacy of anlotinib as third-line treatment for non-small cell lung cancer by EGFR mutation status: a subgroup analysis of the ALTER0303 randomized phase 3 study[J]. Transl Lung Cancer Res, 2022, 11(5): 776-785. DOI: 10.21037/tlcr-22-320.

[23] Cheng Y, Han BH, Li K, et al. Effect of anlotinib as a third- or further-line therapy in advanced non-small cell lung cancer patients with different histologic types: Subgroup analysis in the ALTER0303 trial[J]. Cancer Med, 2020, 9(8): 2621-2630. DOI: 10.1002/cam4.2913.

[24] Shi J, Han BH, 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-e21181. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e21181.
- [25] Jiang S, Liang H, Liu Z, et al. The impact of anlotinib on brain metastases of non-small cell lung cancer: post hoc analysis of a phase III randomized control trial (ALTER0303)[J]. *Oncologist*, 2020, 25(5): e870-e874. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0838.
- [26] Wang L, He Z, Yang S, et al. The impact of previous therapy strategy on the efficiency of anlotinib hydrochloride as a third-line treatment on patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a subgroup analysis of ALTER0303 trial[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(5): 575-583. DOI: 10.21037/tlcr.2019.09.21.
- [27] Chu T, Zhang W, Zhang B, et al. Efficacy and safety of first-line anlotinib-based combinations for advanced non-small cell lung cancer: a three-armed prospective study[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(7): 1394-1404. DOI: 10.21037/tlcr-22-438.
- [28] Chu T, Zhong R, Zhong H, et al. Phase 1b study of sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients with advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): 643-652. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.11.026.
- [29] Zhang L, Fang WF, Yu Q, et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase III study of gefitinib in combination with anlotinib or placebo in previously untreated patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (FL-ALTER) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl_9): S1560-S1597. DOI: 10.1016/annonc/annonc1134.
- [30] Wu L, WU Z, XIAO Z, et al. Final analyses of ALTER-L018: a randomized phase II trial of anlotinib plus docetaxel vs. docetaxel as 2nd-line therapy for EGFR negative[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): S480. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.841.
- [31] Fang Y, Pan H, Shou J, et al. Anlotinib plus docetaxel vs. docetaxel as 2nd-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ALTER-L016[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl_7): S448-S554. DOI: 10.1016/annonc/annonc1064.
- [32] Wu L, Fang Y, A pooled efficacy and safety analysis of anlotinib plus docetaxel in advanced NSCLC previously treated with immunotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): S482-S483. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.843.
- [33] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3): 366-371. DOI: 10.1038/s41416-021-01356-3.
- [34] Wu D, Nie J, Hu W, et al. A phase II study of anlotinib in 45 patients with relapsed small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12): 3453-3460. DOI: 10.1002/ijc.33161.
- [35] Wang Q, Cheng Y, Li K, et al. Anlotinib for patients with small cell lung cancer and baseline liver metastases: a post hoc analysis of the ALTER 1202 trial[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(4): 1081-1087. DOI: 10.1002/cam4.4507.
- [36] Liu Y, Cheng Y, Wang Q, et al. Effectiveness of anlotinib in patients with small-cell lung cancer and pleural effusion: subgroup analysis from a randomized, multicenter, phase II study[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(22): 3039-3045. DOI: 10.1111/1759-7714.14176.
- [37] Liu Y, Cheng Y, Li K, et al. Effect of prior thoracic radiotherapy on prognosis in relapsed small cell lung cancer patients treated with anlotinib: a subgroup analysis of the ALTER 1202 trial[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(9): 3793-3806. DOI: 10.21037/tlcr-21-632.
- [38] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. The impact of anlotinib for relapsed SCLC patients with brain metastases: a subgroup analysis of ALTER 1202[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S823. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.1771.
- [39] Zhang W, Deng P, Kong T, et al. Safety and efficacy of anlotinib in combination with standard chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: a multi-center, prospective study (ACTION-2) [J]. *Lung Cancer*, 2022, 173: 43-48. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.09.003.
- [40] Zhang CG, Yang S, Chen JH, et al. Penpulimab plus anlotinib as second-line treatment for the small cell lung cancer after failure of platinum-based systemic chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2021(Suppl 15): 8568. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8568.
- [41] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (version 4.0. 2009)[DB/OL]. [2023-03-13] https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.
- [42] Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(8): 465-477. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.94.
- [43] Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(11): 85. DOI: 10.1007/s11906-015-0596-3.
- [44] Rizzoni D, Painsi A, Salvetti M, et al. Inhibitors of angiogenesis and blood pressure[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2013, 7(3): 244-247. DOI: 10.1007/s12170-013-0309-x.
- [45] Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(3): 444-454. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835c1d1b.
- [46] Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 135-145. DOI: 10.1089/ars.2013.5244.
- [47] Wang ZH, Han BH, Li K, et al. Clinical outcomes of patients with or without common AEs in anlotinib cohort: Subgroup analysis of the ALTER0303 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): e20507-e20507. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20507.
- [48] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2011.08.009.
- [49] Wood LS, Lemont H, Jatoi A, et al. Practical considerations in the management of hand-foot skin reaction caused by multikinase inhibitors[J]. *Community Oncol*, 2010, 7(1): 23-29. DOI: 10.1016/S1548-5315(11)70385-0
- [50] 周彩存, 吴一龙, 费苛. 肺癌生物靶向(第二版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [51] Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(2): 187-200. DOI: 10.1681/ASN.2018080853.
- [52] 缪建华, 束永前. 肿瘤内科相关事件临床处理策略 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2015.
- [53] Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors: a review[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(18): 3127-3139. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.09.015.
- [54] Yuan A, Kurtz SL, Barysaukas CM, et al. Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(11): 1026-1033. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.09.003.
- [55] Arena C, Troiano G, De Lillo A, et al. Stomatitis and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors (VR-TKIs): a review of current literature in 4369 patients[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5035217. DOI: 10.1155/2018/5035217.
- [56] Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland[J]. *J Endocrinol*, 2000, 166(3): 475-480. DOI: 10.1677/joe.0.1660475.
- [57] Si X, Zhang L, Wang H, 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.
- [58] Li K, Cheng Y, Wang Q, et al. P2.12-11 quality of life in ALTER1202 trial of anlotinib as third-or further line therapy for advanced small cell lung cancer (SCLC): a post-hoc analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S816. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.1756.