

抗血管生成药物在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药的非小细胞肺癌中的应用

肖琪^{1,2}, 王红^{1,2}, 李宏敏², 兰海涛²

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肿瘤中心, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 分析经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗后发生进展的晚期 EGFR 敏感突变的肺腺癌患者, 持续使用 EGFR-TKI 基础上加用安罗替尼治疗的疗效和安全性。方法 回顾性分析 2018 年 01 月至 2022 年 12 月期间就诊于四川省人民医院的 52 例 EGFR 敏感突变的经 EGFR-TKI 治疗耐药的晚期肺腺癌患者的临床资料。在原有 EGFR-TKI 基础上联合安罗替尼治疗, 探讨影响 EGFR-TKI 联合安罗替尼治疗疗效的因素。将无进展生存期 1(PFS1)定义为从一线开始应用 EGFR-TKI 药物直到疾病出现进展(PD)的时间; 将无进展生存期(PFS)定义为从接受 EGFR-TKI 治疗到联合安罗替尼治疗后出现进展(PD)的时间。结果 经 EGFR-TKI 治疗后, mPFS1 为 21 个月(95% CI: 16~27); EGFR-TKI 联合安罗替尼治疗的 mPFS 为 30 个月(95% CI: 24~36)。对 PFS 影响因素的单因素分析发现, 吸烟史、初诊时 EGFR 突变位点及不同 EGFR-TKI 治疗方式的 P 值小于 0.1, 将这三个因素纳入多因素 COX 回归分析, 显示不同 EGFR-TKI 治疗方式是影响 PFS 的重要影响因素($P < 0.05$)。结论 抗血管生成药物安罗替尼与 EGFR-TKI 联合应用, 对于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药的敏感突变晚期肺腺癌患者显示出良好的治疗效果, 在临床实践中具有很高的应用价值。

【关键词】 非小细胞肺癌; 安罗替尼; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 联合治疗

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0091-05

Application of anti-angiogenic therapy in non-small cell lung cancer with resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors

XIAO Qi^{1,2}, WANG Hong^{1,2}, LI Hong-min², LAN Hai-tao² 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2. Department of Oncology Center, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 LAN Hai-tao

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of continuous use of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) plus anlotinib in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutations that have progressed after treatment with EGFR-TKI. **Methods** Clinical information of 52 patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutation and drug-resistant to EGFR-TKI treatment in our hospital from January 2018 to December 2022 were retrospectively analyzed. The patients were treated with EGFR-TKI plus anlotinib. Factors affecting the therapeutic effect of EGFR-TKI plus anlotinib were explored. **Results** The median progression-free survival (PFS1) was defined as the time from the first line initiation of EGFR-TKI until disease progression (PD). The median PFS1 was 21 months (95% CI: 16~27). The median PFS (PFS) was defined as the time from treatment with EGFR-TKI to progression (PD) after treatment with anlotinib. The median PFS (mPFS) was 30 months (95% CI: 24~46). Univariate analysis of the influencing factors of PFS were smoking history, EGFR mutation site at the first diagnosis and different EGFR-TKI treatment methods ($P < 0.1$). When the three factors were included in multivariate COX regression analysis, different EGFR-TKI treatment methods were important influencing factors of PFS ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of antiangiogenic drug anlotinib and EGFR-TKI has good therapeutic effect in patients with advanced lung adenocarcinoma with sensitive mutations resistant to EGFR-TKI. It has very high application value in clinical practice.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Anlotinib; EGFR-TKI; Combination therapy

肺癌是我国最常见的肿瘤之一, 并且是癌症相关死亡的首要因素^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌中的比例大约为 85%, 并且许多患者在检测到病变时已经进入了晚期阶段, 错过了进行手术的最佳时机^[2]。NSCLC 病理类型错综复杂、驱动基因种类繁多, 疾病异质性

较强。表皮生长因子受体(EGFR)基因被视为 NSCLC 中最普遍的突变因子, 40%~60% 的亚裔肺腺癌会出现 EGFR 的突变^[3], 其中 19 号外显子缺失和 21 号外显子 L858R 突变是最常见的两种突变方式^[4]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的出现显著提高了携带 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者的缓解期及生存时间。尽管已经推出了第三代 EGFR-TKI 并被广泛应用, 且临床疗效显著, 但在治疗过程中, 部分患者仍可能会

【基金项目】 四川省科技计划项目(编号: 2022YFS0222)

【通讯作者】 兰海涛

出现早期耐药^[5]。当 EGFR-TKI 出现耐药性时,寻找一种既有效又低毒的治疗方法,对于提升患者的生活质量以及延长生存期至关重要。对于晚期 NSCLC 患者,联合使用抗血管生成治疗与 EGFR-TKI 的治疗策略正日益凸显其重要性。既往研究显示,EGFR-TKI 与抗血管生成药物联合使用,可以有效抑制肿瘤的生长和扩散,从而克服耐药性问题,并提高患者的生存质量^[6-8]。本文分析了真实世界中抗血管生成治疗与 EGFR-TKI 联合应用于 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2022 年 12 月在四川省人民医院肿瘤中心收治的 EGFR 敏感突变的经 EGFR-TKI 治疗耐药后联合安罗替尼治疗的晚期肺腺癌患者 52 例。纳入标准:①组织病理学证实晚期肺腺癌,伴有 EGFR 基因敏感突变;②经一代 EGFR-TKI 吉非替尼或三代 EGFR-TKI 奥希替尼(包含一代 EGFR-TKI 序贯三代 EGFR-TKI)治疗后耐药联合安罗替尼者;耐药定义为^[9]:存在血清学(如肿瘤标志物升高)和或影像学(如 CT 示肿瘤最大径之和增加>20%或出现新病灶)提示系统进展者;③根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors RECIST),存在至少一个可测量病灶;④分子病理、影像资料、用药经过等临床资料完整者。排除标准:①病理学诊断为鳞状细胞癌(包括腺鳞癌)以及小细胞肺癌(包括小细胞与非小细胞混合型肺癌);②全身转移性肿瘤者;③接受规律多疗程化疗或放疗不全或用药不规范、依从性差者;④合并严重基础疾病者。其中男 20 例(38.46%),女 32 例(61.54%),31~82 岁,中位年龄为 61 岁,27~82 岁(1.92%),25 例<60 岁(48.08%)。吸烟 11 例(21.15%)。本研究已获得四川省人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方案 EGFR-TKI 耐药后在原有 EGFR-TKI 基础上联合安罗替尼治疗。EGFR-TKI 可为一代吉非替尼或三代奥希替尼或一代 EGFR-TKI 序贯三代 EGFR-TKI 即吉非替尼序贯奥希替尼。①吉非替尼片:每日空腹或饭前服用,每日 1 次,每次 250 mg,持续服用直至病情进展或随访结束。若病情加重或不良反应经治疗仍不能控制,或发生三级以上不良反应时,可以暂停用药(但不能超过 14 天),不可减少吉非替尼片的使用量。②奥希替尼片:每日空腹或餐时服用,每日 1 次,每次 80 mg,持续服用直至病情进展或随访结束。若病情加重或不良反应处理完毕仍不能控制,视对药物不良反应耐受情况而定,可由 80 mg 减为 40 mg,也可停用。③安

罗替尼胶囊:每日在早餐前的 30 分钟内口服 12 mg,并在连续用药 14 天之后暂停 7 天,治疗周期定为 21 天,服用至病情进展或随访结束。若出现安罗替尼相关不良反应,可对药物的剂量进行恰当的调节,减量为每日 10 mg 或 8 mg。疾病进展或出现不能耐受不良反应,则停用安罗替尼。

1.3 随访 通过电话或者门诊方式,至 2024 年 2 月随访结束,每月至少一次随访。患者出现以下情况可停止随访:疾病进展、死亡、失访、随访期结束,以先出现为准。

1.4 疗效评价 按照 RECIST 1.1 版^[10]对患者治疗结果进行评价。无进展生存期 1(PFS1):定义为从一线开始应用 EGFR-TKI 药物直到疾病出现进展(PD)的时间。无进展生存期(PFS):定义为从接受 EGFR-TKI 治疗到联合安罗替尼治疗后出现进展(PD)的时间。若随访过程中受试者无病情进展,记录患者用药第 1 天到末次确认无进展存活时间。其中 PFS 为主要终点,PFS1 为次要终点。

1.5 统计学方法 统计学软件为 SPSS 25.0。PFS 的影响因素采用多因素 COX 回归分析。在单因素分析中 $P<0.1$ 的指标纳入了多因素分析中。使用 Kaplan-Meier 生存曲线来分析患者的 PFS,并通过 Log-rank 检验来比较不同组别的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床病理特征 初诊时基因状态为 EGFR 第 19 外显子缺失突变 31 例(59.62%),EGFR 第 21 外显子 L858R 突变 20 例(38.46%),EGFR 少见突变 1 例(1.92%)。12 例(23.08%)患者基因检测标本为血液;40 例(76.92%)患者基因检测标本为组织。20 例(38.46%)患者进展后再次行基因检测;合并 T790M 突变 9 例(17.31%);合并脑转移 18 例(34.62%);31 例(59.62%)患者曾行局部放疗。31 例(59.62%)患者使用一代 EGFR-TKI 序贯三代 EGFR-TKI;15 例(28.85%)患者使用一代 EGFR-TKI;6 例(11.53%)患者使用三代 EGFR-TKI。其中不同 EGFR-TKI 治疗患者的临床资料比较,见表 1。

2.2 EGFR-TKI 治疗疗效分析 截止随访时间(2024 年 2 月),经 EGFR-TKI 治疗后,中位 PFS1 为 21 个月(95% CI:16~27)。见图 1。一代 EGFR-TKI、三代 EGFR-TKI、一代序贯三代 EGFR-TKI 的中位 PFS1 分别为:11 个月(95% CI:8.25~13.75)、12 个月(95% CI:6.399~17.601)、31 个月(95% CI:19.913~42.087)。三组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

表 1 不同 EGFR-TKI 治疗患者的临床资料比较 [n(%)]

临床特征		一代 EGFR-TKI	三代 EGFR-TKI	一代 EGFR-TKI 序贯三代 EGFR-TKI
性别	男	4(26.67)	3(50.00)	13(41.94)
	女	11(73.33)	3(50.00)	18(58.06)
年龄	≥60 岁	10(66.66)	4(66.66)	13(41.94)
	<60 岁	5(33.33)	2(33.33)	18(58.06)
吸烟史	有	3(20.00)	3(50.00)	5(16.13)
	无	12(80.00)	3(50.00)	26(83.31)
EGFR 突变情况	19 号外显子缺失突变	8(53.33)	1(16.67)	22(70.97)
	21 号外显子 L858R 突变	6(40.00)	5(83.33)	9(29.03)
	少见突变	1(6.66)	0	0
基因检测标本	血液	7(46.66)	0	3(16.13)
	组织	8(53.33)	6(100.00)	26(83.31)
耐药后再行基因检测		7(46.66)	0	3(41.94)
合并 T790M 突变		(20.00)	0	6(19.35)
局部放疗		9(60.00)	2(33.33)	20(64.52)
合并脑转移		6(40.44)	2(33.33)	10(32.26)

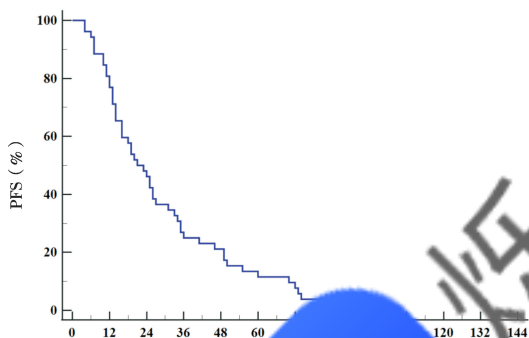


图 1 患者经

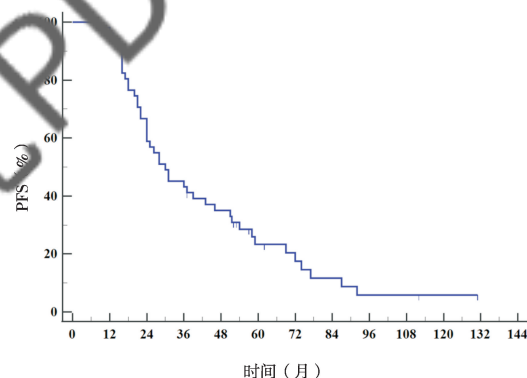


图 3 EGFR-TKI 治疗进展后联合安罗替尼的 PFS

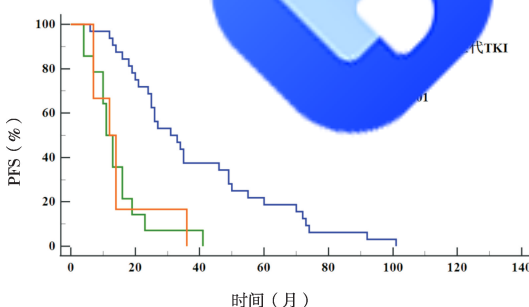


图 2 不同 EGFR-TKI 治疗对患者 PFS1 的比较

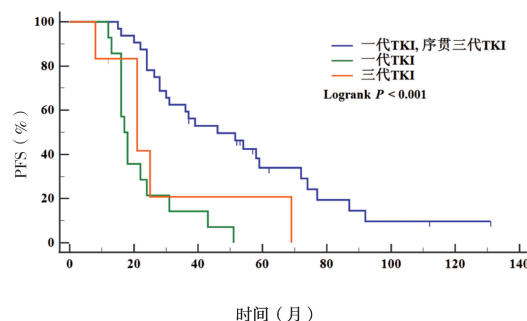


图 4 不同 EGFR-TKI 联合安罗替尼治疗对患者 PFS 的比较

2.3 EGFR-TKI 联合安罗替尼治疗疗效分析 截止随访时间,经 EGFR-TKI 治疗进展后联合安罗替尼治疗的中位 PFS 为 30 个月(95% CI:24 ~ 36)。见图 3。一代 EGFR-TKI、三代 EGFR-TKI、一代序贯三代 EGFR-TKI 的中位 PFS 分别为:17 个月(95% CI:14.555 ~ 19.445)、21 个月(95% CI:7.437 ~ 34.563)、46 个月(95% CI:24.493 ~ 67.507),三组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 4。

2.4 PFS 影响因素的单因素分析 不同 EGFR-TKI 治疗放射对患者 PFS 有显著影响($P < 0.05$),而吸烟史、EGFR 突变位点、合并 T790M 突变、局部放疗、合并脑转移对患者的 PFS 均无显著影响($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 影响患者经 EGFR-TKI 治疗进展后加用安罗替尼的总 PFS 的单因素分析

	B	SE	Wald χ^2	HR	95% CI	P
吸烟史(是)	0.690	0.374	3.395	1.993	0.957~4.151	0.065
EGFR 突变位点(19del)			3.660			0.160
EGF 突变位点(21L858R)	0.598	0.312	3.660	1.818	0.985~3.353	0.056
EGFR 突变位点(EGFR-)	0.281	1.028	0.074	1.324	0.176~9.935	0.785
T790M 突变(是)	0.000	0.395	0.000	1.000	0.461~2.167	1.000
是否放疗(是)	-0.294	0.304	0.935	0.746	0.411~1.352	0.334
是否脑转移(是)	-0.019	0.315	0.004	0.981	0.529~1.818	0.951
一代 EGFR-TKI,序贯三代 EGFR-TKI			18.306	1		<0.001
一代 EGFR-TKI	1.554	0.373	17.387	4.731	2.279~9.821	<0.001
三代 EGFR-TKI	1.055	0.504	4.377	2.873	0.69~12.22	0.036

2.5 PFS 影响因素的多因素 COX 分析 单因素分析注意到 EGFR 突变位点、吸烟史和不同 EGFR-TKI 治疗方式的 P 值小于 0.1,因此将这三个指标

纳入多因素 COX 回归分析。显示在 EGFR 突变位点和吸烟史的校正下,不同的 EGFR-TKI 治疗方案是 PFS 的一个重要的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响患者经 EGFR-TKI 治疗进展后加用安罗替尼的总 PFS 的多因素分析

	B	SE	Wald χ^2	HR	95% CI	P
EGFR 突变位点(19del)			2.621			0.269
EGFR 突变位点(21L858R)	0.493	0.325	2.306	1.638	0.866~3.096	0.129
EGFR 突变位点(EGFR-)	-0.254	1.084	0.055	0.776	0.093~6.493	0.815
吸烟史(有)	0.611	0.40	2.284	1.842	0.834~4.066	0.131
一代 EGFR-TKI,序贯三代 EGFR-TKI			17.534	1		<0.001
一代 EGFR-TKI	1.633	0.392	17.387	5.118	2.376~11.024	<0.001
三代 EGFR-TKI	0.861	0.502	2.298	2.366	0.777~7.208	0.13

2.6 安全性分析 52 例患者均出现不良反应,包括皮疹 29 例(55.77%)、恶心呕吐 27 例(51.92%)、腹泻 27 例(51.92%)、便秘 12 例(23.07%)、出血 6 例(11.54%)、肝功能异常 5 例(9.62%)。大部分患者为轻度不良反应,经对症治疗后好转。1 例患者出现不可控制高血压(收缩压>180 mmHg),经调整安罗替尼剂量、予以降压药对症处理后,血压逐渐恢复正常。未发生三级及以上不良反应。

3 讨论

EGFR-TKI 有效延长了 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的缓解期和生存期,但都不可避免地会面对耐药的发生^[5]。EGFR-TKI 联合抗血管生成是克服耐药的重要手段:血管内皮生长因子(VEGF)和 EGFR 是相互关联的,抑制 EGFR 可通过依赖缺氧诱导因子 HIF- α 而下调 VEGF^[11~13]。两药联合涉及多种协同作用。例如,抗血管生成药物有助于修复结构紊乱的肿瘤血管,提高了 TKI 的药物传输效率,增强了抗癌效果。此外,EGFR-TKI 还有助于降低 VEGF 的表达量,进一步降低肿瘤的血管生成,

明显抑制肿瘤生长。EGFR-TKI 与抗血管生成药物的联合使用能显著提升抑制肿瘤细胞的效果^[14]。

本研究显示对于 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者,在 EGFR-TKI 出现耐药后,持续使用 EGFR-TKI 基础上联合抗血管生成小分子 TKI 药物安罗替尼,mPFS 达 30 个月,生存获益不劣于初治联合大分子单克隆抗血管药物^[15],能显著延长患者的生存时间,减缓肿瘤生长速度;且本研究均为口服药物,提高了患者依从性和用药便利性;同时不良反应可控,提高了用药安全性。

本研究中接受三代 EGFR-TKI 奥希替尼治疗的有 6 例,且 PFS1 仅为 12 个月,均为早期耐药患者;其中有 5 例(83.33%)为 EGFR 21 号外显子 L858R 突变,2 例(33.33%)患者初诊时即合并脑转移,结果提示 EGFR 21 号外显子 L858R 突变及基线伴脑转移可能为三代 TKI 早期耐药的风险。未来可以开展针对这一类可能早期耐药人群一线三代 EGFR-TKI 联合抗血管小分子 TKI 药物安罗替尼治疗的临床研究。

放射治疗是肺癌的重要治疗手段,EGFR-TKI

治疗过程中容易出现骨、脑等部位寡转移灶,放射治疗的介入能控制局部病灶,并延长患者的生存获益。本研究显示,接受一代 EGFR-TKI 序贯三代 EGFR-TKI 治疗的 PFS1 为 31 个月,显示局部放疗的介入可能对接受 EGFR-TKI 治疗的寡转移患者生存产生积极影响。但在 PFS 影响因素的分析中,是否放疗无统计学差异 ($P>0.05$),这提示我们放射治疗在晚期肺腺癌患者 EGFR-TKI 各种联合治疗策略优化过程中,能否进一步延缓 EGFR-TKI 继发性耐药的发生,以及放射治疗的介入时机、靶区选择、剂量分割等值得进一步深入研究。

本研究的局限性:一是为回顾性研究,未设置对照组,在研究时间内一/二/三代 EGFR-TKI 药物迭代发展,治疗药物选择多样,在病例选取上也存在偏倚。二是纳入的样本量有限,未来研究需要进一步累积病例资料,扩大样本量,设计随机对照研究等,以期获得更具说服力的研究数据。

综上,对于携带驱动基因阳性的晚期 NSCLC,抗血管生成药物安罗替尼与 EGFR-TKI 联合应用,对于 EGFR-TKI 耐药的患者显示出良好的治疗效果。这一联合疗法有助于克服单药 EGFR-TKI 治疗的耐药问题,并且在未增加明显副作用的前提下,显著提升了用药的便利性,有望成为这类晚期肺腺癌患者的一种有效治疗选择,值得进一步探索。

【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.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] Chen J, Yang H, Teo ASM, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 177-186.
- [4] Leduc C, Merlio J P, Besse B, et al. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation; results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2715-2724.
- [5] Zhang YC, Zhou Q, Wu YL. Clinical management of third-generation EGFR inhibitor-resistant patients with advanced non-small cell lung cancer: Current status and future perspectives [J]. *Cancer letters*, 2019, 459: 240-247.
- [6] De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214(3): 559-567.
- [7] Normanno N, De Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer [J]. *Gene*, 2009, 436(1): 2-16.
- [8] Perdrizet K, Leighl NB. The role of angiogenesis inhibitors in the era of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy in metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Current Treat Options Oncol*, 2019, 20(3): 21.
- [9] He J, Huang Z, Han L, et al. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90.
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *European Journal of Cancer (Oxford, England; 1990)*, 2009, 45(12): 228-247.
- [11] Eubank TD, Roda JM, Liu H, et al. Opposing roles for HIF-1 α and HIF-2 α in the regulation of angiogenesis by mononuclear phagocytes [J]. *Blood*, 2011, 117(1): 323-332.
- [12] Naumov GN, Nilsson MB, Cascone T, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade inhibits tumor growth in xenograft models of EGFR inhibitor resistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(10): 3484-3494.
- [13] Ichihara E, Ohashi K, Takigawa N, et al. Effects of vandetanib on lung adenocarcinoma cells harboring epidermal growth factor receptor T790M mutation in vivo [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5091-5098.
- [14] Larsen AK, Ouaret D, El Ouadrani K, et al. Targeting EGFR and VEGF(R) pathway cross-talk in tumor survival and angiogenesis [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(1): 80-90.
- [15] Zhou Q, Xu CR, Cheng Y, et al. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1279-1291.

(收稿日期:2024-04-25;修回日期:2024-10-09)

(本文编辑:侯晓林)