

# 抗血管生成剂于晚期和复发性宫颈癌的临床研究

胡婷婷<sup>1</sup>, 李海萍<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院妇科肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月20日

## 摘要

宫颈癌的发病率和死亡率在全球恶性肿瘤居第四位。宫颈癌的主要治疗方式包括手术及放化疗, 晚期和复发性患者虽采用化疗为主的个体化治疗, 但治疗效果的有限, 病情迅速恶化并死亡。联合应用抗血管生成剂可阻止肿瘤进展, 提高患者的生存期, 为晚期和复发性宫颈癌的治疗提供新思路, 本文将抗血管生成剂对宫颈癌的作用机制和相关临床试验进展作一综述。

## 关键词

宫颈癌, 抗血管生成剂

# Clinical Study of Antiangiogenic Agents in Advanced and Recurrent Cervical Cancer

Tingting Hu<sup>1</sup>, Haiping Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gynecologic Oncology Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Cervical cancer has the fourth highest incidence and mortality rate in the world for malignant tumors. The main treatment methods of cervical cancer include surgery and chemoradiotherapy, and although advanced and recurrent patients use chemotherapy-based individualized treatment, the treatment effect is limited, and the disease deteriorates rapidly and dies. The combined use of

**antiangiogenic agents can prevent tumor progression, improve the survival of patients, and provide new ideas for the treatment of advanced and recurrent cervical cancer. This article reviews the mechanism of action of antiangiogenic agents on cervical cancer and the progress of related clinical trials.**

## Keywords

Cervical Cancer, Antiangiogenic Agents

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

宫颈癌是危害女性健康的常见妇科恶性肿瘤, 2020 年我国宫颈癌新发病例约为 11 万, 死亡病例为 6 万[1], 不仅增添卫生经济负担, 也是女性因癌致死的主要病因之一[2]。秉持着早预防、早发现、早治疗的目标, 我国多地区普及早期筛查、注射 HPV 预防性疫苗, 积极提升临床诊断技术, 然而我国近年来的宫颈癌发病人数仍高居不下, 发病高峰年龄呈年轻化趋势, 目前平均发病年龄为 45 岁, 防治任务艰巨[3]。宫颈癌的术前新辅助、手术技巧、放疗设备等治疗手段不断优化, 对晚期和复发性宫颈癌的疗效仍不理想, 5 年生存率仅约 5%~15% [4]。近年, 随着新基因编辑技术的进展, 肿瘤免疫机制研究的深入, 宫颈癌采用放化疗的基础上加用抗血管生成剂的研究已成为新方向。本文就抗血管生成剂在晚期和复发性宫颈癌中的研究进展进行综述。

## 2. 肿瘤的血管生成以及抗血管生成治疗的可行性

肿瘤血管的新生是多种恶性肿瘤生长的重要基础, 肿瘤血管呈现明显的病理特征, 如内皮细胞形态异常、血管紊乱无序、分布不均匀、血流紊乱、通透性差等, 导致肿瘤血液灌注和氧合减少, 肿瘤细胞凋亡和坏死减少, 使得肿瘤持续增殖迁移; 缺氧状态下无氧糖酵解增加, 为肿瘤的生长提供营养基础[5]; 同时血管的紊乱阻碍氧的运输和分布, 削弱肿瘤对放射线的敏感程度, 而放疗可诱导新生血管形成, 减弱辐射对瘤组织的损伤, 引起放射治疗抵抗[6], 使得放疗与血管生成形成的恶性循环, 利于肿瘤的远处转移。

肿瘤血管生成由血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子和血小板衍生生长因子等多种促血管因子的过度激活引发, 其中 VEGF 是在体内介导血管新生的关键因素, 能产生多种生物学效应的细胞因子。VEGF 家族蛋白包括 VEGF A-F 及胎盘生长因子, 通过 VEGF 结合受体酪氨酸激酶, 刺激肿瘤内皮细胞增殖, 生成肿瘤血管; 改善肿瘤微环境, 使脉管系统的通透性增加[7], 引发肿瘤转移, VEGF 还具有抑制机体自身的免疫防御功能[8], 促进肿瘤浸润播散。

在宫颈癌的发生发展过程中, 高危型的人乳头瘤病毒(humanpapilloma virus, HPV)的持续感染是最关键的要素[9], 致癌型的 HPV 的 E6、E7 蛋白使抑癌基因 p53 和 pRb 的失活, 使正常的凋亡程序受阻, 细胞周期失控, 肿瘤细胞增殖失控, 促使宫颈肿瘤发生[10]。此外, 通过提高 HIF1 $\alpha$  表达能力[11], 上调 VEGF 的表达, 促使病理血管生长。在健康女性人群的 VEGF 呈低表达, 而在宫颈癌人群中呈高度富集状态[12], 这表明 VEGF 在宫颈癌生长及浸润的过程中扮演重要角色, 抗血管生成剂为宫颈癌治疗提供了更多选择。抗血管生成剂通过抑制相应的信号通路, 下调血管活性因子表达, 抑制肿瘤血管新生, 促

进肿瘤血管趋于正常化, 改善乏氧异常, 降低肿瘤侵袭性。

### 3. 宫颈癌抗血管生成药物

#### 3.1. VEGF 抑制剂

贝伐单抗是一种抗 VEGF 单靶点抗血管药物, 通过高亲和力结合 VEGF, 精确阻断 VEGFR 的激活, 降低肿瘤血管的数量和密度[13], 抑制肿瘤血管生成; 另一方面, 减少血管的通透性, 化疗药物更易到达肿瘤细胞内, 增加药物有效浓度[14], 抗肿瘤作用因此而增强; 另外, 贝伐单抗解除了免疫的抑制状态, 增强机体的免疫功能[15]。作为首个全球批准的抑制血管生成药物, 目前获批的适应证众多, 包括晚期非鳞非小细胞肺癌、输卵管癌、上皮性卵巢癌、晚期复发性宫颈癌等[16]。在 GOG-240 实验[17]纳入转移或复发性宫颈鳞癌患者, 均给予化学药物治疗, 实验组加用贝伐单抗, 贝伐单抗联合化疗患者的中位总生存期(overall survival, OS)为 16.8 个月, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 8.2 个月, 缓解率为 48.0%, 均高于单纯化疗患者, 证实了贝伐单抗在宫颈癌的放化综合治疗中具有积极作用。加用贝伐单抗在化疗期间或之后出现高血压、出血、栓塞、瘘管、蛋白尿等发生率增加, 且价格成本较高, 使得其在临床推广应用上受到一定限制[18]。

#### 3.2. 内源性泛靶点血管生成抑制剂

重组人血管内皮抑制素, 即恩度, 是我国自行研发的新型的血管内皮抑制素注射液, 具有靶向明确、作用广泛、不良反应较小、抗耐药性的特点。恩度通过下调 VEGF 及受体的释放及表达能力, 抑制瘤组织内的血管生成, 同时干扰 VEGF-C 的下游通路, 淋巴管形成的过程不能顺利进行, 降低肿瘤远处转移的风险[19][20]; 抑制凋亡关键蛋白的表达, 诱导肿瘤细胞的凋亡加速, 促使肿瘤血管逐渐萎缩[21], 通过多靶点抑制肿瘤的生长和侵袭; 另外, 联合放疗具有协同作用[22], 增强放射线对肿瘤的灭活性。恩度已成为我国晚期非小细胞肺癌一线治疗的标准药, 随着研究证实, 在结肠癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、恶性腹腔积液等疾病中[23][24], 联合化疗的疗效优于单一化疗, 在宫颈癌也展现出良好的抗癌疗效。在恩度联合放化疗治疗中晚期宫颈癌的研究中[25], 观察组(联合使用恩度)临床治疗总有效率为 81.8%、不良反应发生率为 18.2%, 对照组分别为 45.5%、42.4%; 随访 2 年后, 观察组的 1 年生存率(84.8% vs 78.8%)、2 年生存率(69.7% vs 42.4%), 均优于对照组, 提示放化疗联合恩度的疗效显著提升, 延长其生存期, 免疫功能也得到确切的改善, 未明显增加毒副反应。另一项相似的研究也证实联合恩度在宫颈癌有显著的治疗效果, 安全性良好, 同步放化疗与恩度联合组的 ORR 为 67.7%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)达到 83.9%, 应用恩度过程中常出现恶心、呕吐、脱发、白细胞减少症等不良反应[26]。

#### 3.3. 受体酪氨酸激酶抑制剂

阿帕替尼属于口服的酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKIs), 竞争细胞内 VEGFR-2 的结合位点, 联合常规化疗药物时, 可改善肿瘤细胞对多种药物的耐药情况[27], 提高化疗的抗肿瘤效果。阿帕替尼治疗在晚期胃癌的起效机制基本已明确[28], 在肺癌、乳腺癌、肝癌等临床应用中均获得明显的生存获益[29], 在已开展的宫颈癌研究中显示一定的临床成果。在 II 期的研究中, 对于 IVB 期宫颈癌患者, 口服阿帕替尼联合放化疗的患者中位 PFS 和中位 OS 更长, ORR 更高, 显示出良好的抗肿瘤作用。实验中出现不良反应, 如蛋白尿、高血压及粘膜炎, 均比对照组的发生率高, 但阿帕替尼并没有明显加重其他放疗或化疗的副作用[30]。在王琦琪等研究中[31], 入组的中晚期的老年宫颈癌患者均行放疗治疗, 实验组的患者每日加用阿帕替尼, 实验组的 ORR (70.0%)明显高于对照组(43.3%), 但实验组的蛋白尿、高血压的发生率更高, 在调整剂量和积极的对症治疗后, 大部分得到明显缓解。

西地尼布是一种强效的 TKI, 作用靶点包括 VEGFR1-3 及干细胞因子(stem cell factor, c-KIT), 具有广泛的抗肿瘤活性、阻碍肿瘤血管形成。目前已有卵巢癌、胆道癌、肾细胞癌、前列腺癌及结肠癌等方面的相关研究, 关于宫颈癌治疗的研究数量有限[32]。Symonds [33]开展的随机对照试验中, 所有患者均接受紫杉醇 + 卡铂化疗方案, 并随机口服安慰剂或西地尼布治疗, 观察结果为西地尼布治疗组拥有更长的 PFS (8.1 个月 vs 6.7 个月), 且接受西地尼布治疗的患者血浆中 VEGFR-2 浓度降低, 而安慰剂组的血浆 VEGFR-2 浓度升高, 提示西地尼布可抑制肿瘤血管生长, 对转移性或复发宫颈癌有一定的抗癌效果。但高血压、腹泻和中性粒细胞减少症等不良反应的发生率明显增加, 故使用西地尼布需综合考虑并平衡患者的获益和风险。

帕唑帕尼的多个靶点包括 VEGFR、PDGFR 和 c-KIT, 已是晚期肾癌的推荐治疗用药, 在肝脏、乳腺以及子宫颈等部位的恶性肿瘤[34]治疗中也展现出一定的疗效。在观察帕唑帕尼对 IVB 期、持续或复发宫颈癌疗效的研究中[35], 帕唑帕尼组的有效率相对优于拉帕替尼组(19% vs 9%), OS 也显著提升(50.7 周 vs 37 周), 治疗中高发的不良反应是腹泻, 但两组的发生率相差不大, 可见帕唑帕尼对晚期和复发性宫颈癌具有较佳的疗效, 不良反应尚可耐受。

舒尼替尼是一类口服的 TKI 药物, 可有效抑制 VEGFR, 减少肿瘤血管生成。目前是转移性肾细胞癌的治疗药物[36]。Mackay 等[37]研究中观察到单用舒尼替尼组的中位 PFS 为 3.5 个月, 联用化疗组中位 PFS 为 7.4 个月, 但 26.3% 的患者并发瘘管形成, 表明舒尼替尼联合化疗对晚期宫颈癌有一定的效果, 但单用时的疗效欠佳, 毒副作用明显。

安罗替尼作为我国研发的口服靶向药物, 抑制与血管新生相关的多条信号通路, 造成肿瘤局部营养供应不足, 发挥强效的抗肿瘤血管作用; 抑制肿瘤细胞增殖和转移的相关靶点, 如 FGFR, 从而减缓肿瘤的浸润[38], 实现肿瘤抑制作用。安罗替尼在晚期肺癌[39]及软组织肉瘤[40]的临床应用有积极疗效, 少量研究发现安罗替尼对宫颈癌的疗效可观。在一项关于安罗替尼联合应用宫颈癌中, 相较于单一化疗, 化疗联合安罗替尼治疗有更好的生存获益, 且接受安罗替尼治疗的患者微血管密度水平更低[41]。范仁亮[42]研究证实安罗替尼联合化疗治疗后, 晚期宫颈癌患者的生存期不仅得到明显提升, 且不会提高不良反应的发生率, 睡眠质量也因临床症状缓解而改善。相似的研究中[43], 安罗替尼联合化疗患者的中位 PFS 高于对照组(8.5 个月 vs 4.0 个月), 并表现出了显著的 DCR 受益(93.33% vs 40%), 大多数的不良反应较轻, 常见的不良反应主要有高血压、贫血和乏力, 体现了较为明确的临床获益和较轻的不良反应。

#### 4. 结语和展望

宫颈癌的发生发展是多因素导致的生物学过程, 早期宫颈癌患者可取得良好的疗效, 由于有限的治疗模式和不良反应众多, 导致晚期和复发性宫颈癌的预后差, 仍是难以攻克临床问题。抗血管生成剂在治疗晚期和复发性宫颈癌中展示一定的抗肿瘤疗效, 有望成为抑制肿瘤发展的有效方案, 贝伐单抗、恩度等已熟练运用于宫颈癌的临床治疗, 但部分血管抑制剂的作用机制和毒副反应需要更多的研究探索。

#### 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 刘欣, 张国楠. 血清胆固醇水平对宫颈癌患者预后的影响[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(4): 255-258.
- [3] 庞留勇, 赵中, 李秋英. 宫颈癌放射治疗的数学模型研究[J]. 信阳师范学院学报 (自然科学版), 2022, 35(1): 1-6.
- [4] Lee, N., Kim, S.I., Lee, M., *et al.* (2019) Bevacizumab Efficacy and Recurrence Pattern of Persistent and Metastatic Cervical Cancer. *In Vivo*, 33, 863-868. <https://doi.org/10.21873/invivo.11551>



- [5] Huang, Y., Goel, S., Duda, D.G., *et al.* (2013) Vascular Normalization as an Emerging Strategy to Enhance Cancer Immunotherapy Vascular Normalization to Boost Immunotherapy. *Cancer Research*, **73**, 2943-2948. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4354>
- [6] Multhoff, G. and Vaupel, P. (2020) Hypoxia Compromises Anti-Cancer Immune Response. In: Ryu, P.-D., La Manna, J.C., Harrison, D.K. and Lee, S.-S., Eds., *Oxygen Transport to Tissue XLI*, Springer, Berlin, 131-143. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-34461-0\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34461-0_18)
- [7] Apte, R.S., Chen, D.S. and Ferrara, N. (2019) VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, **176**, 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- [8] Di Tacchio, M., Macas, J., Weissenberger, J., *et al.* (2019) Tumor Vessel Normalization, Immunostimulatory Reprogramming, and Improved Survival in Glioblastoma with Combined Inhibition of PD-1, Angiopoietin-2, and VEGF. *Cancer Immunology Research*, **7**, 1910-1927. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0865>
- [9] 李国慧. 人类乳头状瘤病毒载量与宫颈病变关系研究进展[J]. 中国医药, 2013, 8(7): 1039-1040.
- [10] Pal, A. and Kundu, R. (2020) Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Frontiers in Microbiology*, **10**, 3116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116>
- [11] Eskander, R.N. and Tewari, K.S. (2014) Targeting Angiogenesis in Advanced Cervical Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **6**, 280-292. <https://doi.org/10.1177/1758834014543794>
- [12] 陈建华, 叶丽君, 喻长法, 等. 骨桥蛋白, 血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 在宫颈癌患者中的表达及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(18): 2215-2217.
- [13] Rossi, L., Verrico, M., Zaccarelli, E., *et al.* (2017) Bevacizumab in Ovarian Cancer: A Critical Review of Phase III Studies. *Oncotarget*, **8**, 12389-12405. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13310>
- [14] Chelariu-Raicu, A., Coleman, R.L. and Sood, A.K. (2019) Anti-Angiogenesis Therapy in Ovarian Cancer: Which Patient Is It Most Likely to Benefit? *Oncology*, **33**, Article ID: 629378.
- [15] Garcia, J., Hurwitz, H.I., Sandler, A.B., *et al.* (2020) Bevacizumab (Avastin®) in Cancer Treatment: A Review of 15 Years of Clinical Experience and Future Outlook. *Cancer Treatment Reviews*, **86**, Article ID: 102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>
- [16] Abu-Rustum, N.R., Yashar, C.M., Bean, S., *et al.* (2020) NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **18**, 660-666. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027>
- [17] Tewari, K.S., Sill, M.W., Long III, H.J., *et al.* (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **370**, 734-743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>
- [18] Gyawali, B. and Iddawela, M. (2017) Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer: Issues and Challenges for Low- and Middle-Income Countries. *Journal of Global Oncology*, **3**, 93-97. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.004895>
- [19] 韩楠楠, 姜秋颖, 李里, 等. 重组人血管内皮抑制素(恩度)临床机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(15): 2993-2995.
- [20] 许满月, 沈波, 冯继锋. 重组人血管内皮抑制素的作用机制及其在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2018, 38(8): 1167-1174.
- [21] Marko, R., Tanja, V. and Kukk-Valdre, E. (2001) Interaction of Endostatin with Integrins Implicated in Angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 1024-1029. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1024>
- [22] 唐宇辰, 韦情虹, 徐晓颖. 重组人血管内皮抑制素对宫颈癌放疗增敏作用的研究[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(1): 67-71.
- [23] Li, K., Shi, M. and Qin, S. (2018) Current Status and Study Progress of Recombinant Human Endostatin in Cancer Treatment. *Oncology and Therapy*, **6**, 21-43. <https://doi.org/10.1007/s40487-017-0055-1>
- [24] 苗静, 秦叔逵. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性胸腔积液的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(9): 850-855.
- [25] 罗菊玉. 重组人血管内皮抑制素辅助治疗中晚期宫颈癌效果观察[J]. 山东医药, 2016, 56(42): 72-74.
- [26] Zhang, K., Wang, H., Wang, Z., *et al.* (2020) Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)-Based Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) with Endostar in Patients with Pelvic Locoregional Recurrence of Cervical Cancer: Results from a Hospital in the Qinghai-Tibet Plateau. *Medicine*, **99**, e21966. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021966>
- [27] Tong, X., Wang, F., Liang, S., *et al.* (2012) Apatinib (YN968D1) Enhances the Efficacy of Conventional Chemotherapeutic Drugs in Side Population Cells and ABCB1-Overexpressing Leukemia Cells. *Biochemical Pharmacology*, **83**, 586-597. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.007>
- [28] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.

- [29] 谢群星. 阿帕替尼联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的近期疗效及其对患者免疫功能的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2020, 33(3): 231-233.
- [30] Guo, Q., Sun, Y., Kong, E., *et al.* (2020) Apatinib Combined with Chemotherapy or Concurrent Chemo-Brachytherapy in Patients with Recurrent or Advanced Cervical Cancer: A Phase 2, Randomized Controlled, Prospective Study. *Medicine*, **99**, e19372. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019372>
- [31] 王琦琪, 信亚晨, 史尚雨宸, 等. 阿帕替尼联合调强放疗治疗老年中晚期宫颈癌的疗效及安全性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18): 3211-3214.
- [32] 金燕芬, 沈威. 西地尼布抗肿瘤作用的临床研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(1): 143-146.
- [33] Symonds, R.P., Gourley, C., Davidson, S., *et al.* (2015) Cediranib Combined with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Metastatic or Recurrent Cervical Cancer (CIRCCA): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1515-1524. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00220-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00220-X)
- [34] Schutz, F.A.B., Choueiri, T.K. and Sternberg, C.N. (2011) Pazopanib: Clinical Development of a Potent Anti-Angiogenic Drug. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **77**, 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.02.012>
- [35] Monk, B.J. and Pandite, L.N. (2011) Survival Data from a Phase II, Open-Label Study of Pazopanib or Lapatinib Monotherapy in Patients with Advanced and Recurrent Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 4845-4845. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8777>
- [36] Funakoshi, T., Latif, A. and Galsky, M.D. (2013) Risk of Hematologic Toxicities in Cancer Patients Treated with Sunitinib: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **39**, 818-830. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.004>
- [37] Mackay, H.J., Tinker, A., Winkler, E., *et al.* (2010) A Phase II Study of Sunitinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Cervical Carcinoma: NCIC CTG Trial IND. 184. *Gynecologic Oncology*, **116**, 163-167. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.08.012>
- [38] Gao, Y., Liu, P. and Shi, R. (2020) Anlotinib as a Molecular Targeted Therapy for Tumors. *Oncology Letters*, **20**, 1001-1014. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11685>
- [39] Han, B., Li, K., Wang, Q., *et al.* (2018) 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. *JAMA Oncology*, **4**, 1569-1575. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3039>
- [40] Chi, Y., Fang, Z., Hong, X., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Anlotinib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients with Refractory Metastatic Soft-Tissue Sarcoma Anlotinib for Soft-Tissue Sarcoma. *Clinical Cancer Research*, **24**, 5233-5238. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3766>
- [41] 李姝. 新辅助化疗, 安罗替尼联用对宫颈癌组织中微血管密度表达的影响观察[J]. 医药界, 2020(4): 67-68.
- [42] 范仁亮. 安罗替尼联合紫杉醇加卡铂对晚期宫颈癌患者生存时间及睡眠质量的影响[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(12): 2050-2052, 2021.
- [43] 谭柳, 楚阿兰, 杨瑜, 等. 安罗替尼联合化疗在子宫颈癌进展期患者中的疗效与安全性观察[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(4): 305-309.