

安罗替尼治疗妇科恶性肿瘤的研究进展

王焕焕, 赵红*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月30日

摘要

安罗替尼是我国正大天晴公司自主研发的一种小分子TKI, 目前尚未获批适应证用于妇科肿瘤。有关于安罗替尼在妇科恶性肿瘤的临床研究正如火如荼进行中, 部分研究已有数据上的更新。本文总结了目前安罗替尼单药及安罗替尼联合化疗、靶向、免疫等在妇科肿瘤的临床研究, 为其在妇科肿瘤的临床应用提供依据。

关键词

妇科恶性肿瘤, 安罗替尼, 小分子酪氨酸激酶抑制剂

Research Progress of Anlotinib for Treating Gynecologic Malignancies

Huanhuan Wang, Hong Zhao*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 30th, 2023

Abstract

Anlotinib is a small molecule TKI developed independently by China's Zhengda Tianqing Company, which has not yet been approved for indication in gynecologic tumors. Clinical studies on anlotinib in gynecologic malignancies are in full swing, and some of them have been updated with data. This article summarizes the current clinical studies of anlotinib alone and anlotinib in combination with chemotherapy, targeting and immunology in gynecologic tumors to provide a basis for its clinical application in gynecologic tumors.

*通讯作者。

Keywords

Gynecologic Malignancies, Anlotinib, Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitor

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

妇科恶性肿瘤是威胁女性生存的主要因素之一, 主要包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等。2022年2月, 国家癌症中心发布的最新数据显示, 2000~2016年中国妇科肿瘤的发病率呈上升趋势[1]。随着医学技术的不断发展进步, 诞生了靶向治疗, 免疫治疗等一系列新兴的治疗方式[2], 这些治疗方式开启了妇科肿瘤治疗史上新的篇章, 为更多的妇科肿瘤患者带来了新的希望[3][4]。尤其是精准医学的不断发展, “饿死肿瘤细胞”成为了一个炙手可热的话题。小分子酪氨酸激酶多靶点抑制剂在肿瘤临床治疗中取得了重大突破, 其中的典型代表是安罗替尼(Anlotinib) [5], 为精准地阻断肿瘤血管生成提供了一个更好的治疗选择。

2. 研究背景

安罗替尼[6], 一种新型口服小分子酪氨酸激酶抑制剂, 由我国自主研发。其主要作用靶点有: 血管内皮生长因子受体(VEGFR2、VEGFR3)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR1-4)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR α 、PDGFR β)、c-Kit 和 Ret [7]; 对多种实体瘤可起到良好的抗肿瘤作用。ALTER-0303 [8]、ALTER-0302 研究[9]结果均显示安罗替尼组良好的实验结果, 显著提高了患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。因此, 单药安罗替尼应用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的三线及以上治疗的方案于2018年05月08日, 通过中国食品药品监督管理局(CFDA)正式批准[10]。除此之外, 开展了多种恶性肿瘤在临床中关于安罗替尼的应用的相关试验, 如妇科肿瘤、食管癌[11]、软组织肉瘤[12]、肾癌[13]、甲状腺癌[14]、小细胞肺癌[15]、肝细胞癌[16]、结直肠癌[17]等。截至目前, 妇科肿瘤尚未有安罗替尼的获批适应症。但部分临床研究结果支持了安罗替尼在妇科肿瘤中的疗效及可靠性。本文针对安罗替尼在常见妇科肿瘤中的应用展开论述, 为其在妇科肿瘤的临床治疗提供依据。

3. 安罗替尼抗肿瘤治疗的作用机制

3.1. 抑制肿瘤血管生成

肿瘤生长需要形成的新生血管支持, 血管生成在促进肿瘤生长和转移方面的关键作用已在科学上得到充分证实[18]。快速生长的肿瘤局部缺氧, 刺激了肿瘤细胞分泌多种促血管生成生长因子(VEGF、PDGF、FGFR), 从而产生了肿瘤新生血管[19][20]。数据显示安罗替尼对 VEGFR2 和 VEGFR3 的抑制性极高, 其半数抑制浓度(IC₅₀)值分别为 0.2、0.7 nmol/L [21]; 其抑制 VEGFR2/3 的能力远超舒尼替尼近 20 倍[22]。同时, 安罗替尼针对 PDGFR 和 FGFR 通路具有同样强的抑制能力。因此, 与其他抗 VEGF 药物相比, 安罗替尼能够同时抑制三条与血管形成相关的信号通路, 全方位抗肿瘤新生血管生成[7]。

3.2. 抑制肿瘤细胞增殖

安罗替尼阻断 c-Kit 相关信号通路的方法是抑制 ERK 及 AKT 等激酶的磷酸化, 从而实现直接抑制肿

瘤的作用[22]。安罗替尼通过双重阻断 MET 和 VEGFR2 的磷酸化及抑制下游信号通路激活以抑制骨肉瘤细胞生长、转移和血管生成[23]。安罗替尼通过 PI3K/AKT/mTOR 途径在 Ph 染色体阴性和阳性急性 B 淋巴细胞白血病中发挥有效作用[24]。通过抑制结直肠癌 AKT/ERK 信号通路达到抗癌目的[25]。通过上调 miR-33b 抑制 PI3K/AKT 信号通路来抑制 HeLa 增殖、迁移侵袭[26]。

4. 安罗替尼在不同类型肿瘤中的疗效

4.1. 卵巢癌

卵巢癌年发病率在女性生殖系统肿瘤中名列前茅, 仅位于子宫颈癌和子宫体癌之后。国家癌症中心发布的最新数据显示, 卵巢癌年新发病例数为 57,200 例, 年死亡病例数为 27,200 例, 粗发病率为 8.47/10 万, 粗死亡率达 4.04/10 万[1]。而安罗替尼在卵巢癌治疗的使用中展现出了其优越性。

4.1.1. 安罗替尼单药治疗

Wang 等[27]的研究, 是有关安罗替尼单药治疗铂耐药复发/难治性卵巢癌的一项 II 期临床研究 (ChiCTR2000029654), 在 2022 年的 SGO 大会上以口头汇报形式进行了报道。这项研究纳入了 33 名高级别浆液性性腺卵巢癌(包括输卵管癌和腹膜癌)患者, 其中 32 例患者进行了评估。ORR 为 31.2% (95%CI: 16.1~50.0), DCR 率为 75.0% (95%CI: 56.6~88.5)。中位 PFS 为 5.1 个月(95%CI: 3.9~6.3)。没有达到中位 OS。最常见的不良事件为 1 级或 2 级, 包括高血压(42.4%)、乏力(24.2%)、手足综合征(27.3%)等, 3 级 AE 仅包括心肌梗死(4.76%)和尿潜血(4.76%)。并未观察到高 AE 和治疗相关性死亡。安罗替尼单药治疗显示出良好的抗肿瘤活性和可控的安全性。由于数据样本较少仍需要更多的数据进一步的证明安罗替尼疗效及安全性。

4.1.2. 安罗替尼联合化疗

诸多研究表明, 安罗替尼有良好的疗效和安全性, 无论是在卵巢癌一线治疗还是铂类耐药/难治性卵巢癌。

Liu 等[28]的研究是一项前瞻性、单臂、开放标签的 II 期临床试验, 评估了安罗替尼联合化疗(铂类和紫杉醇)的有效性和安全性, 并继续作为卵巢癌初级治疗的维持治疗。根据纳排标准共纳入了 17 例女性患者, CR、PR、PD、SD 发生率分别为 0%、58.8%、23.5%和 17.6%。ORR 为 58.8% (10/17; 95%CI: 32.9~81.6), DCR 为 82.4% (14/17; 95%CI: 56.6~96.2)。此外, 卵巢癌伴转移灶的 ORR 分别为 50% (6/12; 95%CI: 21.1~78.9), 不伴转移灶的 ORR 为 80% (4/5; 95%CI: 28.4~99.5)。中位 PFS 为 11.8 个月(95%CI: 4.5~19.1)。发生的不良事件多为 1~2 级, 包括高血压(58.8%)、口腔黏膜溃疡(35.2%)、手足综合征(35.2%)和血小板减少(17.6%)。只有 2 例高血压(11.8%)和 3 例口腔黏膜溃疡(17.6%)为 3 级。在这 17 例患者中仍没有观察到高 AE。在晚期卵巢癌患者的一线治疗中, 安罗替尼联合化疗疗效良好, 药物毒性低。面对无转移灶的患者时疗效更显著, 但由于试验纳入病例样本较少, 且 14 例均 III 期或 IV 期, 其疗效及安全性仍然需要验证。

Yao 等[29]开展的一项回顾性研究经病理确诊且对铂类耐药或难治性晚期卵巢癌患者 14 例, 给予安罗替尼联合小剂量依托泊苷胶囊治疗。部分缓解(PR)患者 7 例, 疾病稳定(SD)患者 5 例, 2 例患者进展(PD), 总有效率(ORR)为 50.0% (7/14), 疾病控制率(DCR)为 85.7% (12/14)。中位无进展生存时间(PFS)为 6 个月 (95%CI: 0.0~12.7)。14 例患者中乏力、腹胀和食欲下降的发生率 100%, 高血压的发生率为 35.7%, 均为 1-2 级。均为安罗替尼不良反应。口腔黏膜炎发生率为 21.4%, 1 例为 3 级黏膜炎。白细胞下降的发生率为 64.7%, 1 例患者 3 级, 1 例患者 4 级, 减少依托泊苷服药时间(7d)后降为 1 级; 1 例患者因 4 周期后出现 2 级窦性心动过缓停止该方案治疗。因此, 对于多线治疗的晚期卵巢癌患者口服安罗替尼联合依托

泊昔胶囊疗效可, 药物毒性可控。仍旧由于样本量小, 且属于回顾性临床研究, 无对照组, 只得通过大规模、前瞻性临床研究来证实。Chen 等[30]的研究是一项单臂、单中心、开放研究的前瞻性 II 期临床试验(ChiCTR1800018192), 评估安罗替尼联合培美曲塞以及安罗替尼单药继续作为维持治疗的有效性和安全性。此实验样本为 27 名铂耐药复发和铂难治性卵巢癌患者。22 名患者接受了最佳总体反应评估, 安罗替尼联合化疗组 ORR 为 33.3% (95%CI: 15.6~55.3); DCR 为 100% (95%CI: 85.8~100.0)。中位 PFS 为 9.3 个月(95%CI: 5.5~13.2)。大多数不良反应为 1/2 级, 主要有手足综合征(29.6%)、高血压(25.9%)、过敏性皮疹(33.3%)、疲劳(25.9%)。5 例患者出现 3~4 级不良事件, 包括 1 例 3 级蛋白尿, 1 例 3 级腹水增加, 1 例 4 级血红蛋白减少, 1 例为 3 级疲乏, 1 例为 3 级肢体水肿。针对这些接受过化疗的患者, 安罗替尼联合培美曲塞显示出良好的疗效, 且安全性可控。

4.1.3. 安罗替尼联合 PARP 抑制剂

ANNIE 研究[31]是一项在中国开展的多中心、单臂、II 期临床试验, 旨在评估 PARP 抑制剂尼拉帕尼和抗 VEGF 药物的组合在铂类耐药复发性卵巢癌患者中的疗效和可靠性。这是 ANNIE 研究的最终疗效及安全性报告, 共有 36 名患者接受了治疗并进行了评估。1 例达到 CR, 19 例达到 PR, ORR 为 55.6% (95%CI: 38.1%~72.1%)。目前已达到中位 PFS, 为 8.3 个月(95%CI: 5.86~10.81)。尚未达到中位 OS。最常见的药物相关不良事件为高血压(55.0%), 白细胞减少(45.0%)和手足综合征(42.5%), 最常见的 3/4 级事件是中粒细胞减少(17.5%)、高血压(12.5%)和贫血(12.5%)。无治疗相关死亡记录。研究结果显示, 在铂类耐药复发性卵巢癌患者的治疗过程中, 尼拉帕尼联合安罗替尼治疗有良好的抗肿瘤活性和可耐受的药物毒性。卵巢透明细胞癌是一种较少见的上皮性卵巢癌(EOC)亚型。目前针对这些少见的卵巢癌的靶向治疗进展有限。CC-ANNIE 试验[32]是一项单臂、单中心、探索性 II 期试验。旨在评估尼拉帕尼联合安罗替尼在铂类耐药卵巢透明细胞癌患者中的抗肿瘤活性和不良反应, 其主要终点是 ORR。目前研究正在进行当中, 期待能够有好的结局。

4.1.4. 安罗替尼联合 PD-L1 抑制剂

Jin 等[33]的关于安罗替尼联合 PD-1 抑制剂治疗晚期上皮性卵巢癌的回顾性研究, 研究结果显示: ORR 为 36.4% (95%CI: 20.4~54.9), DCR 为 81.8% (95%CI: 64.5~93.0)。中位 PFS 和 OS 分别为 7.6 个月(95%CI: 3.1~12.1)和 19.6 个月(95%CI: 15.1~24.1)。常见不良反应为疲劳(66.7%)、恶心和呕吐(54.5%)、高血压(48.5%)和腹泻(39.4%)。后线治疗晚期上皮性卵巢癌时安罗替尼联合 PD-1 抑制剂表现出较好的疗效和可耐受的药物毒性。Lan 等[34]的 ACTION 研究内容是安罗替尼联合 PD-L1 抑制剂 TQB2450 治疗铂耐药复发或难治性卵巢癌的多中心单臂 Ib 期研究, 共有 34 名患者接受治疗并评估, 客观缓解率(ORR)为 47.1%, 疾病控制率为 97.1%。中位缓解时间(DOR)尚未达到, 61.3%的患者有至少 8 个月的 DOR。中位无进展生存期(PFS)为 7.8 个月, 中位总生存期(OS)尚未达到。PD-L1 阳性组的 ORR 为 25.0%, 而 PD-L1 阴性组的 ORR 为 92.9%。70.6%的患者发生治疗相关的 3 级或 4 级不良事件(AE), 最常见的是高血压(29.4%)和手足综合征(29.4%)。在治疗铂类耐药或难治性卵巢癌患者时安罗替尼联合 TQB2450 显示出了疗效良好和安全性可控。以上研究结果体现了, 安罗替尼联合 PD-L1 抑制剂治疗卵巢癌有较好的疗效及安全性。

4.2. 子宫颈癌

宫颈癌年新发病例数为 119,300 例, 粗发病率为 17.69/10 万, 年死亡病例数为 37,200 例, 粗死亡率达 5.52/10 万[1]; 是妇科常见的恶性肿瘤之一, 发病率高居我国女性恶性肿瘤第二位。在子宫颈癌的治疗中同样有诸多关于安罗替尼的研究。

4.2.1. 安罗替尼单药治疗

在一项安罗替尼单药作用于既往接受二线及以上治疗后复发或转移性宫颈癌的有效性和安全性的前瞻性单臂开放标签的 II 期临床试验中[35], 40 例(40/41, 97.5%)患者接受了治疗并评估。接受安罗替尼治疗的患者中位 PFS 和 OS 分别为 3.2 个月和 9.9 个月。ORR 为 24.4% (95%: 12.4~40.3)。DCR 为 58.5% (95%: 42.1~73.7)。大多数不良事件为 1、2 级主要包括贫血(29.3%)、手足综合征(26.8%)等, 高级别不良事件(3 级)包括尿白细胞阳性(9.8%)、血尿(4.9%)和高血压(2.4%)。这是评估安罗替尼在中国复发或转移性子宫颈癌患者中的疗效和安全性的第一项研究。此项研究表明, 安罗替尼作用持久, 且安全性可控。

4.2.2. 安罗替尼联合化疗

Tan 等[36]纳入了 43 名一线治疗失败的复发转移的宫颈癌, 单用组(n = 13)患者接受安罗替尼单药治疗, 化疗组(n = 15)患者接受单纯化疗, 联合组(n = 15)安罗替尼联合化疗(紫杉醇联合顺铂)。与化疗组相比, 联合组 DCR 显著受益(93.33% vs 40.00%, P = 0.005), 且中位无进展生存期(PFS)明显延长(8.5 个月 vs 4.0 个月; HR0.29, 95%CI: 0.12~0.69, P < 0.001), 联合组较单用组中位 PFS 也显著延长(8.5 个月 vs 4.6 个月; HR0.45, 95%CI: 0.18~1.10, P = 0.037)。最常见的不良反应为 1 级和 2 级, 包括高血压、贫血和乏力, 3 级不良反应为高血压(单用组 1 例, 联合组 2 例)和贫血(联合组 2 例), 无更高级别不良反应发生。结合上述数据, 安罗替尼联合化疗对于进展期宫颈癌的有较好的治疗效果及可控的安全性。

4.2.3. 安罗替尼联合 PD-L1 抑制剂

Xu 等[37]开展了一项多中心、前瞻性单臂 II 期临床试验(ALTER-C201 研究), 关于安罗替尼联合信迪利单抗治疗 PD-L1 阳性复发、持续性、复发性或转移性的宫颈癌的疗效和安全性。共纳入 42 例患者治疗, ORR 为 54.8% (95%CI: 38.7~70.2)。其中 39 例患者可评估, ORR 为 59.0% (95%CI: 42.1~74.4), DCR 为 94.9% (95%CI: 82.7~99.4)。目前已达到中位 PFS, 为 9.4 个月(95%CI: 8.0~14.6), 尚未达到中位 OS。最常见的治疗相关不良事件是甲状腺功能减退(33.3%)、天冬氨酸氨基转移酶水平升高(21.4%)和高血压(19.0%)。对既往化疗失败的晚期复发转移宫颈癌患者, 安罗替尼联合信迪利单抗作为二线或晚期治疗方案显示出良好的疗效及安全性。Zhen 等[38]一项关于替雷利珠单抗联合安罗替尼用于一线标准治疗后复发宫颈癌的前瞻性、单臂、II 期临床研究, 其 ORR 为 31.3% (95%CI: 17.3~58.7), DCR 为 95.73% (95%CI: 73.0~98.9)。尚未达到中位 PFS 和 OS。此外, 所有患者都有治疗相关的不良事件(TRAES)。以高血压最为常见(12.9%), 手足综合征(9.3%)和腹痛(3.0%)。该研究计划入组 32 例患者, 目前入组 17 例患者。研究目前数据表明其疗效和安全性良好。期待新的数据更新, 进一步的结果展现。

4.3. 子宫体癌

子宫体癌, 是发生于子宫内膜的上皮恶性肿瘤, 是女性生殖道恶性肿瘤之一, 好发生于围绝经期及绝经后妇女。多项关于子宫体癌的研究正在开展中。

4.3.1. 安罗替尼单药治疗

Cui 等[39]回顾性研究安罗替尼单药在二线治疗后的复发性或转移性子宫内膜癌中的疗效及安全性。44 例(78.6%)患者接受单药治疗并评估, ORR 为 40.9%, DCR 为 72.7%。中位 PFS 和 OS 分别为 6 个月(95%CI: 4.89~7.11)和 13.3 个月(95%CI: 9.94~16.61)。3/4 级不良事件分别为高血压(10.7%)、疲劳(7.1%)、手足综合征(7.1%)等。研究表明, 针对复发性或转移性子宫体癌的患者安罗替尼的疗效和安全性良好。

4.3.2. 安罗替尼联合化疗

Taurin 等[40]的研究发现, 治疗面对常规卡铂和紫杉醇组合无反应的子宫体癌方面安罗替尼显示出了

卓越的疗效。在临床试验中, 安罗替尼联合铂类和/或紫杉醇化疗疗效显著。在一项评估安罗替尼在复发转移性子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌的有效性和安全性的 IB/IIA 期前瞻性临床研究中[41], 19 名子宫体癌受试患者的客观缓解率(ORR) 58%, 疾病控制率(DCR)为 79%; 安罗替尼联合标准铂类加/或紫杉醇化疗治疗效果更显著。

4.3.3. 安罗替尼联合 PD-L1 抑制剂

一项关于安罗替尼联合信迪利单抗在复发晚期子宫内膜癌的安全性及有效性的前瞻性、单中心、单臂 II 期临床试验[42], 共有 23 名患者接受治疗。ORR 和 DCR 分别为 73.9% (95%CI: 51.6~89.8)和 91.3% (95%CI: 72.0~98.9), 4 例 CR 和 12 例 PR。中位随访 15.4 个月(95%CI: 12.6~18.3), 中位 PFS 未达到, 6 个月 PFS 率为 76.7%, 12 个月 PFS 率为 57.1%。半数患者观察到治疗相关的 3/4 级不良事件, 多数不需要住院。这是首个 TKI 联合 PD-1 单抗治疗中国晚期/复发性子宫内膜癌的前瞻性研究。初步研究结果表明, 在面子宫体癌时信迪利单抗联合安罗替尼表现出较好的疗效及可耐受的毒性。2022 年, 在 ESMO 会议上, 一项临床研究 (TQB2450-II-08)进行了报道[43], 研究纳入 30 例子宫体癌患者, ORR33.3%, DCR76.67%, mPFS6.6 个月。3 级不良反应为高血压(20.63%)、手足综合征(6.35%)。截止 2022 年 2 月 18 日, 已经入组 29 例患者。目前研究结果表明在治疗复发、转移性晚期子宫体癌中, TQB2450 (PD-L1 抗体)联合安罗替尼疗效和安全性良好。期待更多人群的入组及数据结果的更新。

5. 总结与展望

安罗替尼目前已经被证实多种恶性实体肿瘤中给患者带来了生存获益。其在妇科肿瘤治疗的优越性经多项临床研究已有一定的体现。但是, 相关研究仍不完善: ① 安罗替尼归属于靶向药物, 长期应用导致耐药发生的机制机理尚不明确; ② 目前关于安罗替尼治疗妇科肿瘤相关临床试验缺乏大型临床试验。期待随着安罗替尼逐渐广泛应用于临床, 可以得到更多数据支持, 可以有越来越多的患者能够从中获益。

参考文献

- [1] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., et al. (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [2] 范典, 郑博豪, 周圣涛. 宫颈癌靶向治疗和免疫治疗研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(21): 1100-1107.
- [3] Menderes, G., Black, J., Schwab, C.L. and Santin, A.D. (2016) Immunotherapy and Targeted Therapy for Cervical Cancer: An Update. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **16**, 83-98. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1121108>
- [4] 刘宏飞, 张海燕, 常学智, 等. 分子靶向药物治疗宫颈癌的研究进展[J]. *中国处方药*, 2022, 20(6): 167-168.
- [5] 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>
- [6] Syed, Y.Y. (2018) Anlotinib: First Global Approval. *Drugs*, **78**, 1057-1062. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0939-x>
- [7] Lin, B., Song, X., Yang, D., Bai, D., Yao, Y. and Lu, N. (2018) Anlotinib Inhibits Angiogenesis via Suppressing the Activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1. *Gene*, **654**, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.026>
- [8] Cheng, Y., Han, B., Li, K., et al. (2020) 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. *Cancer Medicine*, **9**, 2621-2630. <https://doi.org/10.1002/cam4.2913>
- [9] Han, B., Li, K., Zhao, Y., 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>
- [10] 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业委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(44): 3561-3567.

- [11] Li, N., Wu, T., Hong, Y.G., *et al.* (2022) A Multi-Center, Single-Arm, Phase II Study of Anlotinib Plus Paclitaxel and Cisplatin as the First-Line Therapy of Recurrent/Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 472. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02649-x>
- [12] Liu, J., Gao, T., Tan, Z., *et al.* (2022) Phase II Study of TQB2450, a Novel PD-L1 Antibody, in Combination with Anlotinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Clinical Cancer Research*, **28**, 3473-3479. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr.21-00664>
- [13] Ma, J., Song, Y., Shou, J., *et al.* (2020) Anlotinib for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated with One Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor: A Phase 2 Trial. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 664. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00664>
- [14] Li, D., Chi, Y., Chen, X., *et al.* (2021) Anlotinib in Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: A Randomized, Double-Blind Phase IIB Trial. *Clinical Cancer Research*, **27**, 3567-3575. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr.20-2950>
- [15] Kong, T., Chen, L., Zhao, X., Duan, F., Zhou, H., Wang, L. and Liu, D. (2022) Anlotinib Plus Etoposide and Cisplatin/Carboplatin as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC): A Single-Arm, Phase II Study. *Investigational New Drugs*, **40**, 1095-1105. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01279-7>
- [16] Sun, Y., Zhou, A., Zhang, W., *et al.* (2021) Anlotinib in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Open-Label Phase II Study (ALTER-0802 Study). *Hepatology International*, **15**, 621-629. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10171-0>
- [17] Chi, Y., Shu, Y., Ba, Y., *et al.* (2021) Anlotinib Monotherapy for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial (ALTER0703). *The Oncologist*, **26**, e1693-e703. <https://doi.org/10.1002/onco.13857>
- [18] Hegde, P.S., Wallin, J.J. and Mancao, C. (2018) Predictive Markers of Anti-VEGF and Emerging Role of Angiogenesis Inhibitors as Immunotherapeutics. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.002>
- [19] Carmeliet, P. and Jain, R.K. (2011) Molecular Mechanisms and Clinical Applications of Angiogenesis. *Nature*, **473**, 298-307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
- [20] 黄伟, 解玉卓, 赵涵, 等. 安罗替尼抗肿瘤疗效的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(9): 990-993.
- [21] 崔广华, 杨宇. 安罗替尼在晚期恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16): 3032-3036.
- [22] Xie, C., Wan, X., Quan, H., *et al.* (2018) Preclinical Characterization of Anlotinib, a Highly Potent and Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor. *Cancer Science*, **109**, 1207-1219. <https://doi.org/10.1111/cas.13536>
- [23] Wang, G., Sun, M., Jiang, Y., *et al.* (2019) Anlotinib, a Novel Small Molecular Tyrosine Kinase Inhibitor, Suppresses Growth and Metastasis via Dual Blockade of VEGFR2 and MET in Osteosarcoma. *International Journal of Cancer*, **145**, 979-993. <https://doi.org/10.1002/ijc.32180>
- [24] Chen, Q., Lai, Q., Jiang, Y., *et al.* (2022) Anlotinib Exerts Potent Antileukemic Activities in Ph chromosome Negative and Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia via Perturbation of PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Translational Oncology*, **25**, Article ID: 101516. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101516>
- [25] Yang, Q., Ni, L., Imani, S., *et al.* (2020) Anlotinib Suppresses Colorectal Cancer Proliferation and Angiogenesis via Inhibition of AKT/ERK Signaling Cascade. *Cancer Management and Research*, **12**, 4937-4948. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S252181>
- [26] 陈彦民, 邹明雷, 李丽, 等. 安罗替尼通过上调 miR-33b 抑制 PI3K/AKT 信号通路来抑制 HeLa 增殖、迁移侵袭的作用机制[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(5): 706-711.
- [27] Wang, H., Shan, B. and Tian, W. (2022) Anlotinib in Patients with Recurrent Platinum-Resistant or Platinum-Refractory Ovarian Carcinoma: A Prospective, Single-Center, Single-Arm, Phase II Clinical Trial (033). *Gynecologic Oncology*, **166**, S23. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(22\)01251-3](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01251-3)
- [28] Liu, D., Yan, T. and Zhang, Q. (2021) Anlotinib Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Ovarian Cancer: A Prospective, Single-Arm, Single-Center, Phase II Clinical Study. *Gynecologic Oncology*, **162**, S89-S90. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00811-8)
- [29] 姚书娜, 姚志华, 严正, 等. 安罗替尼联合依托泊苷口服治疗铂类耐药或难治性晚期卵巢癌的临床疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(2): 100-103.
- [30] Chen, J., Wei, W., Zheng, L., *et al.* (2021) Anlotinib Combined with Pemetrexed as a Further Treatment of Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Study. *Gynecologic Oncology*, **162**, S61-S62. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00758-7](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00758-7)
- [31] Liu, G., Feng, Y., Li, J., *et al.* (2022) A Novel Combo of Niraparib and Anlotinib in Platinum-Resistant Ovarian Can-

- cer, the Final Efficacy and Safety Report of ANNIE Study, a Phase II, Multi-Center Trial (LBA 2). *Gynecologic Oncology*, **166**, S47. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(22\)01291-4](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01291-4)
- [32] Zhang, B., Lin, S., Peng, Y., *et al.* (2022) Anlotinib Combined with Niraparib Dual Therapy in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Clear Cell Carcinoma (CC-ANNIE): A Single-Center, Single-Arm, Phase 2 Trial (586). *Gynecologic Oncology*, **166**, S284-S285. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(22\)01806-6](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01806-6)
- [33] 金惠敏, 林丽红, 赵振, 等. 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂后线治疗晚期上皮性卵巢癌的疗效及安全性分析[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(10): 1059-1064.
- [34] Lan, C.Y., Zhao, J., Yang, F., *et al.* (2022) Anlotinib Combined with TQB2450 in Patients with Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer: A Multi-Center, Single-Arm, Phase 1b Trial. *Cell Reports Medicine*, **3**, Article ID: 100689. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100689>
- [35] Zhu, J., Song, C., Zheng, Z., *et al.* (2021) Anlotinib in Chinese Patients with Recurrent Advanced Cervical Cancer: A Prospective Single-Arm, Open-Label Phase II Trial. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 720343. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720343>
- [36] 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.
- [37] Xu, Q., Wang, J., Sun, Y., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Anlotinib for PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: A Multicenter, Single-Arm, Prospective Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1795-1805. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02091>
- [38] Zheng, M., Zhou, Y., Zhou, J., *et al.* (2022) 564P Efficacy and Safety of Tislelizumab Plus Anlotinib in the Treatment of Cervical Cancer Resistant to Standard Therapy: A Prospective, Single-Arm, Open Labelled Phase II Clinical Trial. *Annals of Oncology*, **33**, S806. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.692>
- [39] Cui, Q., Mao, Y., Hu, Y., *et al.* (2022) Anlotinib in Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **32**, 1147-1152. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003345>
- [40] Taurin, S., Yang, C.H., Reyes, M., *et al.* (2018) Endometrial Cancers Harboring Mutated Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Protein Are Successfully Treated with a New Small Tyrosine Kinase Inhibitor in an Orthotopic Mouse Model. *International Journal of Gynecological Cancer*, **28**, 152-160. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001129>
- [41] Miller, D., Miller, D.S., Cheung, E., *et al.* (2019) 1033P-Phase Ib/IIa Study Assessing the Safety and Efficacy of Adding AL3818 (Anlotinib) to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Subjects with Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian or Cervical Carcinoma. *Annals of Oncology*, **30**, v422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz250.041>
- [42] Wei, W., Ban, X., Yang, F., *et al.* (2022) Phase II Trial of Efficacy, Safety and Biomarker Analysis of Sintilimab Plus Anlotinib for Patients with Recurrent or Advanced Endometrial Cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **10**, e004338. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004338>
- [43] Wu, X., Liang, S., Chen, X., *et al.* (2022) 555P TQB2450 Injection Combined with Anlotinib Hydrochloride Capsule in the Treatment of Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: A Multicohort, Open Label, Multicenter Phase II Clinical Trial—The TQB2450-II-08 Trial. *Annals of Oncology*, **33**, S802. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.683>