·综 述·

抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂在实体瘤中的临床研究进展

徐 蕊[1]，钱佳佳[1]，阮 聪[1]，王祺茹[1]，翟 青[1,2,3]*
（1. 复旦大学附属肿瘤医院闵行院区药剂科，上海 200240；2. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科，上海 200032；
3. 复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032）

摘要：新生血管的生成在多种实体肿瘤的生长、局部浸润以及远处转移中发挥关键作用。目前抗血管生成药物可为小分子多靶点、大分子单靶点和内源性泛靶点血管生成抑制剂 3 类。其中小分子抗血管生成抑制剂主要通过同时或序贯靶向多个生长因子 / 通路，从而抑制肿瘤血管新生，能有效抑制肿瘤细胞产生的耐药性。同时小分子抗血管生成抑制剂具有组织渗透性佳以及服用方便等优点，目前已被广泛用于多种实体肿瘤的联合治疗。该文对小分子抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂的靶向治疗，以及其在多种实体瘤中的临床研究进展、安全性作一综述。

关键词：实体瘤；小分子；抗血管生成抑制剂；酪氨酸激酶抑制剂
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)07-0710-09
引用：徐蕊, 钱佳佳, 阮聪, 等. 抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂在实体瘤中的临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(7): 710-718. DOI：10.13683/j.wph.2024.07.003

Clinical research progress of anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors in solid tumors

XU Rui[1], QIAN Jiajia[1], RUAN Cong[1], WANG Qiru[1], ZHAI Qing[1,2,3]*
(*1. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center Minhang Branch, Shanghai 200240, China;*
2. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China;
3. Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Angiogenesis plays a key role in the growth, local invasion and distant metastasis of a variety of solid tumors. At present, anti-angiogenesis drugs can be divided into three types: small-molecule multi-target, macromolecule single-target and endogenous pan-target angiogenesis inhibitors. Among them, small molecule anti-angiogenesis inhibitors mainly inhibit tumor angiogenesis by simultaneously or sequentially targeting multiple growth factors/pathways, and can effectively inhibit drug resistance generated by tumor cells. At the same time, small molecule anti-angiogenesis inhibitors have the advantages of good tissue permeability and convenient administration. At present, it has been widely used in the combination therapy of various solid tumors. This paper reviewed the targeted therapy of small molecule anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors and their clinical progress and safety in multiple solid tumors.

Key words: solid tumors; small molecules; antiangiogenic inhibitors; tyrosine kinase inhibitors

收稿日期：2024-04-30
作者简介：徐蕊，主管药师，研究方向：肿瘤药学。
通信作者：翟青，主任药师，博士研究生导师，研究方向：肿瘤药学。
基金项目：上海市闵行区卫生健康系统优秀青年药学人才计划（mwyjyx03）；上海市闵行区自然科学研究课题（2022MHZ040）；上海市闵行区健康科普能力提升英才专项计划（MHJKKPYC-2023-10）

新生血管生成在多种实体肿瘤的生长、局部浸润以及远处转移中发挥关键作用。血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptors，VEGFR）、血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor，PDGFR）和成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）介导的 3 条信号通路是调控肿瘤血管新生的主要机制[1]。目前抗血管生成药物有小分子多靶点、大分子单靶点和内源性泛靶点血管生成抑制剂 3 类[2]。其中小分子抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）通过同时或序贯靶向多个生长因子 / 通路，从而抑制肿瘤血管新生[3]，且能有效抑制肿瘤细胞产生耐药性。近年来抗血管生成 TKIs 已被广泛应用于各实体肿瘤的靶向联合治疗中，本文就抗血管生成 TKIs 在多个实体瘤中的临床研究进展及安全性作一综述。

1 临床研究进展

1.1 呼吸系统

1.1.1 非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）

安罗替尼（anlotinib）作为一种抗血管生成 TKIs 已被证明在 NSCLC 中具有显著的疗效。其已获批用于既往接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的 NSCLC 的治疗。研究显示，与单药治疗相比，安罗替尼联合多西他赛（docetaxel）治疗可将患者中位无进展生存期（progression free survival，PFS）从 1.6 个月延长至 4.4 个月（$P = 0.000\ 2$），客观缓解率（objective response rate，ORR）为 32.5%（$P = 0.008\ 9$）；对于前期接受过免疫治疗的患者，中位 PFS 从 1.7 个月延长至 7.8 个月（$P = 0.029$）[4]。一项研究评估安罗替尼联合埃克替尼（icotinib）一线治疗晚期表皮生长因子受体合并共突变非鳞 NSCLC 的效果，结果显示，整体人群的中位 PFS 为 15.1 个月［95% 置信区间（confidence interval，CI）：12.6 ～ 17.6］，中位总生存期（overall survival，OS）为 30.0 个月（95%CI：25.5 ～ 34.5），ORR 为 68.5%[5]。近年来，也有其他小分子抗血管生成 TKIs 在 NSCLC 中开展积极探索。一项在国内开展的呋喹替尼（fruquintinib）治疗晚期非鳞 NSCLC 的Ⅱ期研究中，单药呋喹替尼组 PFS 优于安慰剂组（3.8 个月 *vs* 1.1 个月，$P < 0.001$）[6]。一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心Ⅲ期研究显示，呋喹替尼组和安慰剂组中位 PFS 分别为 3.7 个月和 1.0 个月（$P < 0.001$），疾病控制率（disease control rate，DCR）分别为 66.7% 和 24.9%（$P < 0.001$），但 OS 未得到显著改善[7]。一项关于阿帕替尼（apatinib）联合卡瑞利珠单抗（camrelizumab）或化疗治疗局部晚期 NSCLC 的研究显示，联合治疗具有理想的抗肿瘤活性和可管理的安全性，提示阿帕替尼可能是缺乏表皮生长因子受体 / 间变性淋巴瘤激酶突变的晚期肺腺癌患者的潜在治疗选择[8—9]。综上，小分子抗血管生成 TKIs 在晚期 NSCLC 的靶向治疗方面均有相关研究，或能为晚期 NSCLC 患者提供一种潜在的靶向治疗选择。

1.1.2 小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）

目前 SCLC 治疗更加趋于精准化，在治疗模式上也在不断优化和创新。其中在治疗晚期 SCLC 的临床研究中，安罗替尼已被证实具有显著疗效。安罗替尼联合程序性死亡配体（programmed death ligand，PD-L）1 抑制剂在 2024 年中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）指南中作为广泛期 SCLC 一线治疗推荐。一项信迪利单抗（sintilimab）联合安罗替尼二线及以上治疗广泛期 SCLC 的前瞻性单臂Ⅱ期临床试验显示，联合治疗的中位 PFS 为 6.1 个月，中位 OS 为 12.7 个月；在疗效评估中，4 例患者为完全缓解，17 例患者为部分缓解，ORR 和 DCR 分别达到 56.8% 和 89.2%[10]。虽然免疫治疗为广泛期 SCLC 带来明显

生存获益，但获益程度仍有待提升。另有研究正积极探索索凡替尼（sulfatinib）在 SCLC 中的应用，为索凡替尼在 SCLC 的临床应用提供新的循证医学证据，其虽尚未获批适应证，但对于丰富 SCLC 的临床治疗决策具有重要意义。

1.2 乳腺癌（breast cancer）

目前已经开展多项小分子抗血管生成 TKIs 治疗乳腺癌的临床研究。临床研究表明，阿帕替尼联合治疗对多线治疗无效的人类表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）2 阴性晚期转移性乳腺癌（metastatic breast cancer，MBC）和三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）患者表现出良好的疗效和可控制的不良反应[11—12]。同时亚组分析显示乳腺癌易感基因（breast cancer susceptibility gene，*BRCA*）突变患者对阿帕替尼有更好的疗效反应。研究报道，与化疗组相比，氟唑帕利（fluzoparib）单药及联合阿帕替尼治疗胚系 *BRCA* 突变的 HER2 阴性乳腺癌可显著改善患者 PFS[13]。表明阿帕替尼单药或联合治疗可作为晚期乳腺癌患者的潜在治疗选择，同时低剂量阿帕替尼可能有相似的疗效并能减少不良反应。其他 TKIs［如安罗替尼、仑伐替尼（lenvatinib）等］联合治疗 HER2 阴性晚期 MBC 亦表现出一定疗效和良好的耐受性。提示小分子抗血管生成 TKIs 在治疗晚期乳腺癌后线治疗中临床疗效良好，且安全性较佳。

1.3 妇科肿瘤

1.3.1 卵巢癌（ovarian cancer）

在铂类耐药的卵巢癌患者中，多项抗血管生成 TKIs 治疗的临床研究显示其具有良好的疗效和安全性。在《小分子 TKIs 在复发转移或晚期妇科肿瘤临床应用中国专家共识》[14] 中，对于晚期复发耐药 / 难治卵巢癌的治疗，推荐索拉非尼（sorafenib）联合拓扑替康（topotecan）或阿帕替尼单药 / 联合二线化疗药物的治疗方案。安罗替尼联合化疗在铂类耐药复发 / 难治性卵巢癌研究中因疗效良好和安全性可控受到关注并获临床认可[15]。目前也有多项涉及安罗替尼的临床研究正在开展中，期待未来有更多更优的研究数据支持。

1.3.2 宫颈癌（cervical cancer）

小分子抗血管生成 TKIs 联合免疫治疗在晚期宫颈癌患者中具有潜在的抗肿瘤活性和可控的不良反应。一项多中心、单臂、前瞻性Ⅱ期研究评估安罗替尼联合信迪利单抗在 PD-L1 阳性复发晚期宫颈癌患者中的有效性及安全性，结果显示，联合组 ORR 为 59.0%，中位 PFS 为 9.4 个月[16]。另一项多中心、开放标签、单臂Ⅱ期研究评估阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期宫颈癌的疗效，结果显示，联合组 ORR 为 55.6%，中位 PFS 为 8.8 个月[17]。因此对于晚期复发 / 转移性宫颈癌，推荐可选安罗替尼或阿帕替尼联合 PD-L1 抑制剂、安罗替尼单药治疗。

1.3.3 子宫内膜癌（endometrial cancer）

2021 年 7 月，美国 FDA 正式批准帕博利珠单抗（pembrolizumab）联合仑伐替尼用于既往接受系统治疗后出现疾病进展的晚期 / 复发非微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high，MSI-H）/ 错配修复基因缺陷（mismatch repair deficient，dMMR）子宫内膜癌患者（不适宜手术或放疗者）。基于仑伐替尼联合帕博利珠单抗对比化疗的验证性Ⅲ期试验结果，仑伐替尼联合帕博利珠单抗被 FDA 及 NCCN 子宫肿瘤指南推荐用于复发 / 转移子宫内膜癌的治疗（Ⅰ类）[18]。此外，专家共识中推荐对一线化疗后进展 / 复发 / 转移子宫内膜癌者，可选安罗替尼联合 PD-1 抑制剂如信迪利单抗（2B 类）或化疗、阿帕替尼联合 PD-1 抑制剂如卡瑞利珠单抗（2B 类）的治疗方案[14]。关于其他抗血管生成 TKIs 的临床研究正在探索，如在接受一线或其他系统治疗失败的晚期子宫内膜癌患者中，索凡替尼联合特瑞普利单抗（toripalimab）表现出具有应用前景

的抗肿瘤活性和可控的安全性[19]。目前抗血管生成TKIs单药或联合方案在妇科恶性肿瘤中显示出良好的疗效和安全性，但较多小分子TKIs目前尚缺乏国内适应证的获批，大样本、多中心、随机对照研究仍较少，尚需要更多数据支撑和更新。

1.4 消化系统肿瘤

1.4.1 胃食管肿瘤

伊马替尼（imatinib）和瑞戈非尼（regorafenib）已获批用于不能切除和（或）转移性胃肠道间质瘤（metastatic gastrointestinal stromal tumor）的治疗。阿帕替尼适用于二线治疗失败后的晚期或者转移性胃癌（gastric cancer）或者胃食管结合部癌（cancer of the gastroesophageal junction），其中阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗的治疗方案已被CSCO指南推荐为晚期食管胃交界部癌的三线治疗。目前安罗替尼联合化疗、免疫治疗在食管癌中也开展多项研究，且被CSCO指南推荐为食管鳞癌二线及以上治疗方案。其他小分子抗血管生成TKIs在胃食管肿瘤中也有治疗探索，均表现出良好的疗效和安全性。如阿帕替尼治疗三线及以上食管腺癌或索凡替尼联合特瑞普利单抗治疗胃癌/胃食管交界处腺癌和食管鳞癌患者[20—21]。综上，小分子抗血管生成TKIs单药或联合治疗可能为胃食管癌治疗的临床实践和患者结局改变提供可能。

1.4.2 肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）

索拉非尼和仑伐替尼是用于治疗不可切除晚期HCC的小分子抗血管TKIs。瑞戈非尼获批用于既往接受过索拉非尼治疗的HCC患者[22]。多纳非尼（donafeinib）在我国被批准用于既往未接受过全身系统性抗肿瘤治疗的不可切除HCC者。阿帕替尼已被批准单药用于既往接受过一线系统性抗肿瘤治疗后失败或不可耐受的晚期HCC患者。目前小分子抗血管生成TKIs联合免疫治疗的临床研究也在积极探索中。卡瑞利珠单抗联合安罗替尼治疗中晚期肝癌的疗效和安全性研究报道，联合治疗组中位OS为15.5个月，中位PFS为9.5个月，ORR为20.5%，DCR为95.2%[23]。目前肝癌诊疗指南中对于二线及以上HCC患者可考虑使用仑伐替尼、索拉非尼及瑞戈非尼等靶向治疗治疗，可能为不可切除HCC患者提供转化治疗的机会。

1.4.3 胰腺癌（pancreatic cancer）

近年来在精准医学的推进下，靶向抗血管生成治疗被引入胰腺癌的治疗方案中。一项关于索凡替尼联合卡瑞利珠单抗、紫杉醇及替吉奥（tegacil）方案（NASCA方案）作为转移性胰腺导管腺癌一线治疗的Ⅰb/Ⅱ期研究结果显示，NASCA组和紫杉醇＋吉西他滨（gemcitabine）AG组的ORR分别为55.0%和23.1%，中位PFS为8.8个月和5.8个月，DCR分别为95%和76.9%。初步结果表明，NASCA治疗转移性胰腺导管腺患者较标准AG治疗方案具有更高的临床获益以及可控的安全性[24]。

1.4.4 结直肠癌（colorectal cancer）

在转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer，mCRC）的治疗中，抗血管生成的治疗为患者带来良好的生存获益。瑞戈非尼作为首个获批用于标准三线治疗mCRC的抗血管生成TKIs。CSCO结直肠癌诊疗指南中将呋喹替尼作为mCRC患者三线治疗标准方案的Ⅰ级推荐，可为晚期结直肠癌患者提供生存获益[25]。索凡替尼在mCRC的临床治疗中也有初步探索。因此持续抗血管生成治疗在晚期mCRC全程管理中具有重要作用，而瑞戈非尼、呋喹替尼等抗血管TKIs适用于mCRC的三线及以后的治疗，并可能逆转抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）单抗耐药，并持续优化抗血管生成治疗策略。

1.4.5 胆道恶性肿瘤（biliary tract carcinomas，BTC）

研究显示，舒尼替尼（sunitinib）、仑伐替尼以及索凡替尼等多靶点抗血管生成TKIs在晚期肝

内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）患者的治疗中表现出治疗潜力且安全性较高[26]。CSCO BTC指南推荐索凡替尼用于不可手术切除或转移性BTC的二线治疗[27]。此外，FGFR抑制剂在治疗复发性/转移性胆管癌方面也展现良好疗效。2020年美国FDA批准佩米替尼（permitinib）用于治疗*FGFR2*基因融合或重排的晚期胆管癌（cholangiocarcinoma）患者。2022年美国FDA批准福巴替尼（forbatinib）作为晚期一线治疗药物用于*FGFR2*突变的胆管癌者[28]。还有多项安罗替尼联合治疗晚期BTC的临床研究正在开展，初步已表现出临床疗效获益。目前多靶点抗血管生成TKIs已作为BTC系统治疗中的优选方案，包括单药抗血管靶向、化疗联合抗血管靶向、抗血管靶向联合免疫以及化疗联合抗血管靶向及免疫治疗等。然而，综合治疗尚处于发展阶段，期待更多靶点和新药研发的探索，为BTC带来新的治疗选择和思路。

1.5 内分泌系统

1.5.1 神经内分泌癌（neuroendocrine carcinoma，NEC）

索凡替尼治疗晚期神经内分泌瘤（neuroendocrine neoplasms，NENs）具有良好的疗效及安全性佳。索凡替尼已获批用于无法手术切除的局部晚期或转移性、进展期非功能性、分化良好的胰腺和非胰腺来源的NEC。其他抗血管TKIs在NEC临床治疗方面也有相关研究报道，提示小分子抗血管生成TKIs在晚期NEC患者中具有潜在的应用前景[29]。有关不同药物的联合治疗NEC的研究也在逐步开展，有望实现NEC治疗策略的转变。

1.5.2 甲状腺肿瘤（thyroid tumor）

小分子抗血管生成TKIs在分化型甲状腺癌（thyroid cancer）治疗中的应用也有临床数据报道。一项索凡替尼单药治疗局部晚期或转移性甲状腺肿瘤的Ⅱ期、开放性、多中心研究显示，其具有良好的疗效，总体人群ORR为23.2%，且安全性佳[30]。另一项探索索凡替尼联合特瑞普利单抗新辅助治疗局晚期分化型甲状腺癌疗效和安全性的Ⅱ期临床研究显示，整体ORR为60%，且联合治疗的安全性和耐受性良好[31]。一项仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗转移性甲状腺未分化癌和甲状腺低分化癌的Ⅱ期临床研究表明，仑伐替尼可诱导高反应率，包括长期缓解，且具有可接受的安全性[32]。目前多个诊疗指南及专家共识均提示索凡替尼及仑伐替尼在局部晚期及远处转移性甲状腺髓样癌（medullary thyroid cancer）与分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer）的临床治疗中有较好的应用前景。

1.6 骨肿瘤及软组织肉瘤（soft tissue sarcomas，STS）

小分子抗血管生成TKIs已在进展期骨肿瘤及STS中被广泛应用。安罗替尼是目前我国唯一获批用于晚期STS患者二线治疗的药物，也被诊疗指南推荐为晚期或不可切除STS的二线治疗，且可作为晚期腺泡状STS（alveolar STS）和透明细胞肉瘤（clear cell sarcoma）的一线治疗[33]。近年来已有多项研究证实化疗联合安罗替尼作为STS的新辅助、术后辅助和晚期一线治疗可使患者获益[34—35]。培唑帕尼（pezopanib）是美国FDA批准首个用于治疗除脂肪肉瘤（liposarcoma，LPS）外的晚期STS的小分子TKIs[36]。另一研究结果指出，瑞戈非尼可显著延长除LPS组以外的试验组中位PFS，提示瑞戈非尼可作为除LPS外STS接受培唑帕尼治疗后进展的治疗药物[37]。多靶点抗血管生成TKIs在晚期骨肉瘤（osteosarcoma）及STS中均有临床研究进行探索且耐受性良好，对标准化疗失败的患者具有一定的临床治疗作用。

1.7 泌尿系统肿瘤

晚期泌尿系统肿瘤目前尚缺乏统一的二线治疗方案，NCCN指南推荐靶向治疗作为晚期肾癌（renal carcinoma）二线治疗方案，CSCO指南推荐

的一线方案是免疫治疗联合靶向治疗。仑伐替尼 / 阿昔替尼（axitinib）联合帕博利珠单抗或依维莫司（everolimus）二线治疗转移性肾细胞癌（renal cell carcinoma）研究结果显示可显著延长 PFS 及 OS[38]。有研究证实，小分子抗血管生成 TKIs 在转移性透明细胞肾细胞癌治疗中的疗效[39]。其他生长因子 / 通路机制的小分子抗血管 TKIs 药物还在探索中。基于 THOR 研究结果，美国 FDA 批准 FGFR 抑制剂厄达替尼（erdafitinib）用于治疗携带易感 *FGFR3* 基因突变的局部晚期或转移性尿路上皮癌（urothelial carcinoma）的成年患者[40]。提示小分子抗血管生成 TKIs 可用于泌尿系统肿瘤的临床治疗，但还需更多临床研究验证其疗效，为临床晚期泌尿系统肿瘤靶向治疗的优化选择和应用提供指导。

1.8 鼻咽癌（nasopharynx cancer）

小分子抗血管生成 TKIs 治疗鼻咽癌的临床探索经验尚不充足，其中卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗鼻咽癌表现出良好的远端转移控制效果[41—42]。一项 II 期多中心、单臂临床研究结果显示，接受法米替尼联合卡瑞利珠单抗治疗的患者 ORR 为 33.3%，DCR 为 77.8%，中位 PFS 为 7.2 个月[43]。安罗替尼联合免疫治疗既往接受过治疗的复发性或转移性鼻咽癌也表现出临床获益和可接受的安全性。CSCO 鼻咽癌诊疗指南已推荐阿帕替尼用于晚期鼻咽癌的二线和三线治疗，但还需进一步充实临床应用证据，以评估其他多靶点抗血管生成 TKIs 的疗效和安全性，为更多既往经治复发 / 转移性鼻咽癌患者提供新的治疗选择。

2 讨论

目前，抗血管生成 TKIs 药物已在多种实体瘤中应用，并取得显著疗效和良好的安全性，但临床应用还存在耐药性瓶颈。VEGF 抑制剂通过阻断血液供应在短期内控制肿瘤的生长和扩散，但长期应用可能会使缺氧诱导的肿瘤局部侵袭、远处转移的风险增加及停止治疗后肿瘤复发的风险[44]。本文虽对抗血管生成 TKIs 在多种实体瘤中的临床研究进展及安全性作一阐述，但在部分实体瘤中研究数据较少，可能由于许多研究数据多聚焦于高发病率的肿瘤。同时随着临床实践的丰富和指南的更新，抗血管生成 TKIs 药物被推荐用于特定肿瘤的治疗，如安罗替尼、呋喹替尼等，推动相关研究进一步深入。在临床实践过程中抗血管生成 TKIs 相关不良反应也不容忽视，包括高血压（hypertension）、蛋白尿及中性粒细胞减少等，可能会影响患者对药物的耐受性，甚至导致治疗终止。

抗血管生成 TKIs 药物可能会由于药物靶点、患者个体差异及联合用药等表现出不同的安全性差异[45]。但随着对抗血管生成 TKIs 毒性机制的深入研究，未来可能通过优化药物结构、增强与靶标的亲和力、降低对正常组织的毒性作用等方面开发新型高选择性、多靶点的抗血管生成 TKIs，但其疗效和安全性未来仍需通过严格的临床研究数据来验证。

3 结语

小分子抗血管生成 TKIs 已在多种实体肿瘤的临床治疗中展示出显著疗效且耐受性良好。随着临床实践和临床研究的不断丰富和成熟，将为实体瘤患者提供更优的临床治疗选择。然而，由于其信号通路转导的复杂性以及抗血管生成 TKIs 抑制靶点的广泛性，其潜在的不良反应需得到临床高度重视及充分认识。同时未来期待在靶向联合化疗或免疫治疗等方案选择、临床耐药性产生、疗效预测相关生物标志物及临床病理学特征等方面有更多探索研究，进一步为实体肿瘤的临床治疗提供新思路和指引方向。

参考文献：

[1] Qin S, Li A, Yi M, *et al*. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer

therapy[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 27.

[2] 姜婧琦, 宋雨童, 卢育彤, 等. 抗血管生成靶向药物在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(22): 86-90.

[3] Li SJ, Chen JX, Sun ZJ. Improving antitumor immunity using antiangiogenic agents: mechanistic insights, current progress, and clinical challenges[J]. Cancer Commun(Lond), 2021, 41(9): 830-850.

[4] Pu X, Xiao Z, Li J, *et al*. Anlotinib plus docetaxel *vs* docetaxel alone for advanced non-small-cell lung cancer patients who failed first-line treatment: a multicenter, randomized phase Ⅱ trial[J]. Lung Cancer, 2024, 191: 107538.

[5] Zhang L, Wang L, Wang J, *et al*. Anlotinib plus icotinib as a potential treatment option for *EGFR*-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer with concurrent mutations: final analysis of the prospective phase 2, multicenter ALTER-L004 study[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 124.

[6] Lu S, Chang J, Liu X, *et al*. Randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter phase Ⅱ study of fruquintinib after two prior chemotherapy regimens in Chinese patients with advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(12): 1207-1217.

[7] Lu S, Chen G, Sun Y, *et al*. A Phase Ⅲ, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of fruquintinib in Chinese patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer—the FALUCA study[J]. Lung Cancer, 2020, 146: 252-262.

[8] Xia H, Zhang H, Ruan Z, *et al*. Neoadjuvant camrelizumab(an anti-PD-1 antibody) plus chemotherapy or apatinib(a VEGFR-2 inhibitor) for initially unresectable stage Ⅱ—Ⅲ non-small-cell lung cancer: a multicentre, two-arm, phase 2 exploratory study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 145.

[9] Pu X, Lin G, Xiao M, *et al*. Camrelizumab combined with apatinib and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in lung adenocarcinoma(CAPAP-lung): a single-arm phase Ⅱ study[J]. EClinicalMedicine, 2024, 67: 102403.

[10] Ma S, He Z, Liu Y, *et al*. Sintilimab plus anlotinib as second or further-line therapy for extensive disease small cell lung cancer: a phase 2 investigator-initiated non-randomized controlled trial[J]. EClinicalMedicine, 2024, 14(70): 102543.

[11] Liu J, Liu Q, Li Y, *et al*. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase Ⅱ trial[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000696.

[12] Zeng T, Sun C, Liang Y, *et al*. A real-world multicentre retrospective study of low-dose apatinib for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(17): 4084.

[13] Liu Y, Wang W, Yin R, *et al*. A phase 1 trial of fuzuloparib in combination with apatinib for advanced ovarian and triple-negative breast cancer: efficacy, safety, pharmacokinetics and germline *BRCA* mutation analysis[J]. Bio Med Central Med, 2023, 21(1): 376.

[14] 中国临床肿瘤协会(CSCO)妇科肿瘤专家委员会. 抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂在复发转移或晚期妇科肿瘤临床应用的中国专家共识(2022版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(1): 1-10.

[15] Shen W, Jing C, Tian W, *et al*. Anlotinib in patients with recurrent platinum resistant/refractory ovarian cancer: a prospective, single arm, phase Ⅱ study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2023, 33(11): 1764-1770.

[16] Xu Q, Wang J, Sun Y, *et al*. Efficacy and safety of sintilimab plus anlotinib for PD-L1-positive recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, prospective phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 1795-1805.

[17] Lan C, Shen J, Wang Y, *et al*. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced cervical cancer(CLAP): a multicenter, open-label, single-arm, phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(34): 4095-4106.

[18] 谢玲玲, 林仲秋.《2024NCCN子宫肿瘤临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(11): 1122-1127.

[19] Yuan G, Li Z, Ye F, *et al*. A multicenter, single-arm, phase 2 study of surufatinib plus toripalimab for patients with advanced endometrial cancer[EB/OL]. [2023-12-20]. https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/223054

[20] Li Y, Feng H, Ren P, *et al*. Safety and efficacy of apatinib monotherapy for unresectable, metastatic esophageal cancer: a single-arm, open-label, phase Ⅱ study[J]. Oncologist, 2020, 25(10): e1464-e1472.

[21] Shen L, Lu M, Chen Z, *et al*. Phase Ⅱ trial of surufatinib plus toripalimab for disease progression after first-

line chemotherapy with platinum and fluoropyrimidine in advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[EB/OL]. [2023-12-20]. https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/199210

[22] Yan T, Huang C, Peng C, *et al*. A multi-center retrospective study on the efficacy and safety of regorafenib *vs*. regorafenib combined with PD-1 inhibitors as a second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Ann Transl Med, 2023, 11(2): 109.

[23] 蔡宇, 赵长海, 罗利琼. 卡瑞利珠单抗联合安罗替尼治疗中晚期肝癌的疗效和安全性[J]. 循证医学, 2022, 22(4): 237-242.

[24] Dai GH, Jia R, Si H, *et al*. A phase 1b/2 study of surufatinib plus camrelizumab, nab-paclitaxel, and S-1 (NASCA) as first-line therapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC) [EB/OL]. [2023-12-20]. https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/226583

[25] Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, *et al*. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet, 2023, 402(10395):41-53.

[26] Bourien H, Lamarca A, McNamara MG, *et al*. Druggable molecular alterations in bile duct cancer: potential and current therapeutic applications in clinical trials[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2021, 30(9): 975-983.

[27] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

[28] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, *et al*. Futibatinib for *FGFR2*-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2023, 388(3): 228-239.

[29] Maroto P, Porta C, Capdevila J, *et al*. Cabozantinib for the treatment of solid tumors: a systematic review[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 17588359221107112.

[30] Chen J, Ji Q, Bai C, *et al*. Surufatinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer and medullary thyroid cancer: a multicenter, open-label, phase Ⅱ trial[J]. Thyroid, 2020, 30(9): 1245-1253.

[31] Chen JY, Huang NS, Wei WJ, *et al*. The efficacy and safety of surufatinib combined with anti PD-1 antibody toripalimab in neoadjuvant treatment of locally advanced differentiated thyroid cancer: a phase Ⅱ study[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(12): 7172-7180.

[32] Dierks C, Seufert J, Aumann K, *et al*. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2021, 31(7): 1076-1085.

[33] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)软组织肉瘤诊疗指南(2022)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.

[34] Xu B, Pan Q, Pan H, *et al*. Anlotinib as a maintenance treatment for advanced soft tissue sarcoma after first-line chemotherapy (ALTER-S006): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. EClinicalMedicine, 2023, 64: 102240.

[35] Liu Z, Wang X, Wang J, *et al*. Gemcitabine plus anlotinib is effective and safe compared to gemcitabine plus docetaxel in advanced soft tissue sarcoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 922127.

[36] Endo M, Kataoka T, Fujiwara T, *et al*. Protocol for the 2ND-STEP study, Japan Clinical Oncology Group study JCOG1802: a randomized phase Ⅱ trial of second-line treatment for advanced soft tissue sarcoma comparing trabectedin, eribulin and pazopanib[J]. Bio Med Central Cancer, 2023, 23(1): 219.

[37] Penel N, Mir O, Wallet J, *et al*. A double-blind placebo controlled randomized phase Ⅱ trial assessing the activity and safety of regorafenib in non-adipocytic sarcoma patients previously treated with both chemotherapy and pazopanib[J]. Eur J Cancer, 2020, 126: 45-55.

[38] Motzer RJ, Porta C, Eto M, *et al*. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase Ⅲ study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(11): 1222-1228.

[39] 李长岭, 齐隽, 陈立军, 等. 晚期肾透明细胞癌一线靶向治疗的优化选择中国专家共识(2022)[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(5): 329-337.

[40] Loriot Y, Matsubara N, Park SH, *et al*. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(21): 1961-1971.

[41] Liang H, Jiang YF, Liu GY, *et al*. Camrelizumab and apatinib plus induction chemotherapy and concurrent

chemoradiotherapy in stage N3 nasopharyngeal carcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1029.

[42] Ding X, Zhang WJ, You R, *et al*. Camrelizumab plus apatinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an open-label, single-arm, phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(14): 2571-2582.

[43] Ding X, Hua YJ, Zou X, *et al*. Camrelizumab plus famitinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma treated with PD-1 blockade: data from a multicohort phase 2 study[J]. EClinicalMedicine, 2023, 61: 102043.

[44] Cao Y, Langer R, Ferrara N. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(6): 476-495.

[45] Zhao Q, Wu ZE, Li B, *et al*. Recent advances in metabolism and toxicity of tyrosine kinase inhibitors[J]. Pharmacol Ther, 2022, 237: 108256.

（编辑：沈佳婕）

