

Analysis of the Efficacy of Anlotinib in the Treatment of Soft Tissue Sarcoma

Miao Ge, Bin Yue

Done Oncology Department of the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong
Email: 616193754@qq.com

Received: Mar. 3rd, 2020; accepted: Mar. 18th, 2020; published: Mar. 25th, 2020

Abstract

Objective: To compare the efficacy of anlotinib combined with conventional chemotherapy and conventional chemotherapy alone in patients with soft tissue sarcoma that could not be removed by complete surgery. **Methods:** Thirty-nine patients with soft tissue sarcoma were included, all of whom were confirmed by histopathological examination after surgical resection, and the tumor could not be completely removed by surgery. Twenty-three patients were treated with anlotinib combined with chemotherapy, 16 patients were treated with chemotherapy, and 39 patients were finally followed up for efficacy. **Results:** The data of tumor recurrence time in the two groups were compared between the two groups. The tumor recurrence time and lung metastasis time in the anlotinib group were significantly prolonged, with statistically significant differences ($P < 0.05$). In addition, the recurrence rate and lung metastasis rate of soft tissue sarcoma patients decreased significantly within 1 year. **Conclusion:** The efficacy of anlotinib combined with conventional chemotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma is better than that of conventional chemotherapy alone.

Keywords

Soft Tissue Sarcoma, Anlotinib, Recurrence Time, Pulmonary Metastasis Time

安罗替尼综合治疗软组织肉瘤的疗效分析

葛淼, 岳斌

青岛大学附属医院骨肿瘤科, 山东 青岛
Email: 616193754@qq.com

收稿日期: 2020年3月3日; 录用日期: 2020年3月18日; 发布日期: 2020年3月25日

摘要

目的: 探究无法完整手术切除的软组织肉瘤患者后期行安罗替尼联合传统化疗和单纯传统化疗的疗效对比。方法: 1、收纳39例软组织肉瘤患者, 均经手术切除后, 组织病理学检测确诊, 且手术无法完整切除肿瘤。23例采用安罗替尼联合化疗方案治疗, 16例采用单纯化疗方案, 最终对39例患者的疗效进行随访。结果: 对比两组患者肿瘤复发时间的数据, 并进行两组之间组间比较, 安罗替尼组患者肿瘤复发时间和肺转移时间明显延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。且在1年内软组织肉瘤患者复发率和肺转移率明显下降。结论: 安罗替尼联合传统化疗治疗软组织肉瘤疗效好于单纯传统化疗治疗。

关键词

软组织肉瘤, 安罗替尼, 复发时间, 肺转移时间

Copyright © 2020 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

软组织肉瘤是一类起源于软组织及内脏器官的间质组织的恶性肿瘤[1]。软组织肉瘤的组织亚型有 50 余种, 其中最主要的包括脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、腺泡状软组织肉瘤、尤文家族肿瘤(包括尤文肉瘤和外周原始神经外胚层肿瘤)、横纹肌肉瘤等。据现有研究来看, 对于软组织肉瘤的治疗, 手术治疗仍是目前首选的治疗方案。然而尽管局部肿瘤控制良好, 但仍有超过 50% 以上的病例肿瘤进展或远处转移[2], 而且在手术过程中, 较多软组织肉瘤出现粘连重要血管神经的情况, 这种情况会导致局部无法根治性切除, 大部分患者及家属无法接受截肢带来的残疾, 因此导致复发率极高。本研究主要的研究对象是软组织肉瘤未出现远处转移的患者, 监测软组织肉瘤无法根治性切除后, 进行后续治疗, 通过随访局部磁共振及胸部 CT 等检查, 从而研究安罗替尼联合传统化疗较单纯传统化疗治疗有无进展生存期的延长, 从而更好地指导软组织肉瘤术后患者的治疗方案, 提高患者的生活质量。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收纳 2018 年 6 月至 2019 年期间共 39 例软组织肉瘤患者, 均经手术切除后, 组织病理学检测确诊, 且手术无法完整切除肿瘤, 其中脂肪肉瘤 14 例, 纤维肉瘤 6 例, 平滑肌肉瘤 14 例, 滑膜肉瘤 3 例, 腺泡状软组织肉瘤 2 例, 男性患者 23 例, 女性患者 16 例。年龄 20~57 岁, 平均年龄 40.9 ± 8.9 岁。严格筛选条件为: 1) 患者年龄 ≥ 18 , ≤ 60 岁; 2) 经病理学证实和临床影像学诊断的软组织肉瘤患者; 3) 术后病理为低级别肉瘤(肿瘤细胞为高分化肉瘤细胞); 4) 术中发现肿瘤累及重要血管神经, 无法根治性切除; 5) 发现肿瘤 ≤ 3 个月内于我科首诊后行手术治疗且既往未行放化疗治疗; 6) 术前胸部 CT 未见明显转移灶; 7) 均由我可同一经验丰富的手术者完成手术。该研究已告知患者两种方案可能带来的效果差异,

根据患者的经济承受能力及意愿, 选择治疗方案, 具体实施方案已获得患者许可。

2.2. 治疗方法

39 例患者均于我科行手术治疗, 术后病理确定组织分型。所有患者术后采用软组织肉瘤常规化疗方案: 多柔比星 60 mg/m^2 + 异环磷酰胺 $2.5 \text{ g/(m}^2 \cdot \text{d)}$ d1-3 + 美司钠 $2.5 \text{/(m}^2 \cdot \text{d)}$ d1-3 ivdrip, 其中 23 例患者采用安罗替尼(12 mg/天 , 两周给药/一周停药, 3 周为一个治疗周期)联合化疗方案治疗(安罗替尼组), 16 例采用化疗方案(传统化疗组), 最终 39 例患者均完成术后化疗及规律复查。

2.3. 统计学方法

选择 SPSS 21.0 进行数据收集及分析, 1 年内组间对比采用卡方检验, 两组间无进展生存期比较采用 Kaplan-meier 法, 若 $p < 0.05$, 则存在统计学差异, 证实结果有意义。

3. 结果

3.1. 软组织肉瘤术后 1 年肿瘤复发率及肺转移率

软组织肉瘤术后 1 年, 39 例患者根据门诊复查, 统计肿瘤复发率及肺转移率, 其中安罗替尼组肿瘤复发率 10 例(43.5%), 肺转移率 6 例(26%), 传统化疗组肿瘤复发率 12 例(75%), 肺转移率 10 例(62.5%) (见图 1)。

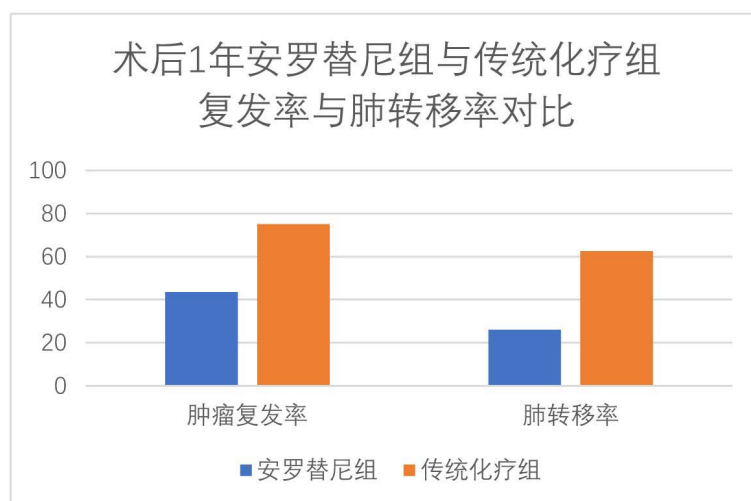


Figure 1. Comparison of tumor recurrence rate and lung metastasis rate 1 year after surgery for soft tissue sarcoma

图 1. 软组织肉瘤术后 1 年肿瘤复发率及肺转移率对比

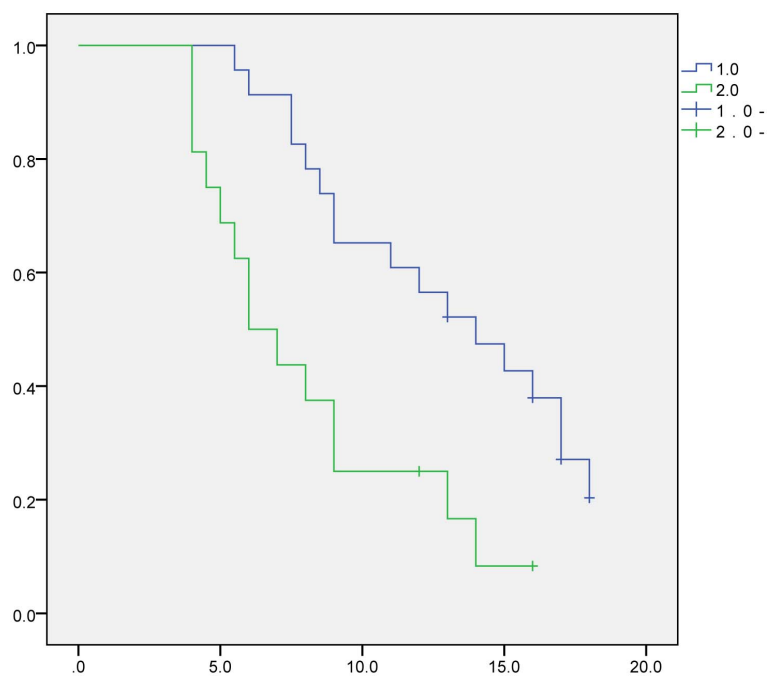
1 年内肿瘤复发人数对比, $\chi^2 = 3.81$, $p > 0.05$, 统计学分析差异无意义, 1 年内肺转移人数对比, $\chi^2 = 4.62$, $p < 0.05$, 统计学分析差异有意义, 说明在一年内肺转移的发生与是否应用安罗替尼有关, 安罗替尼组肿瘤复发率与肺转移率在 1 年内相较于传统化疗组都有下降趋势。

3.2. 两种方案患者的肿瘤复发时间对比

根据随访数据, 详细记录患者肿瘤复发时间, 将安罗替尼组划分为分组 1, 传统化疗组划分为分组 2, 生存状态分为无肿瘤复发(记录生存状态为 0)和肿瘤复发(记录为生存状态为 1), 进行数据统计(详细见表 1)。

Table 1. Tumor recurrence time in patients with both regimens**表 1.** 两种方案患者的肿瘤复发时间

分组	生存状态	肿瘤复发(月)	分组	生存状态	肿瘤复发(月)
1	1	5.5	2	1	4
1	1	8	2	1	4
1	1	7.5	2	1	6
1	1	9	2	1	7
1	1	12	2	1	9
1	0	18	2	1	9
1	1	17	2	1	14
1	1	16	2	0	12
1	0	18	2	1	5
1	1	17	2	1	6
1	1	18	2	1	4
1	1	6	2	1	4.5
1	1	7.5	2	1	5.5
1	1	8.5	2	1	8
1	1	9	2	1	13
1	1	11	2	0	16
1	1	13			
1	0	16			
1	0	17			
1	0	13			
1	1	14			
1	1	15			
1	0	18			

**Figure 2.** Kaplan-meier analyzed the tumor recurrence-free function**图 2.** Kaplan-meier 分析无肿瘤复发函数

选择 SPSS 21.0 进行数据收集及分析, 两组间比较采用 Kaplan-meier 法(见图 2), 计算患者肿瘤复发时间对比, $\chi^2 = 8.627$, $p < 0.05$, 由此可见, 安罗替尼组可延长患者的肿瘤复发时间。

3.3. 两种方案患者的肺转移时间对比

根据随访数据, 详细记录患者肺转移时间, 将安罗替尼组划分为分组 1, 传统化疗组划分为分组 2, 生存状态分为无肺转移(记录生存状态为 0)和肺转移(记录为生存状态为 1), 进行数据统计(详见表 2)。

Table 2. Lung metastasis time in patients with both regimens

表 2. 两种方案患者的肺转移时间

分组	生存状态	肺转移(月)	分组	生存状态	肺转移(月)
1	1	6	2	1	6
1	1	11	2	1	5
1	1	12	2	1	6
1	1	14	2	1	9
1	1	15	2	1	9
1	0	18	2	1	13
1	0	17	2	0	15
1	1	16	2	0	12
1	0	18	2	1	5.5
1	0	17	2	1	6
1	0	18	2	1	5.5
1	1	6	2	1	8.5
1	1	10	2	1	7
1	1	11	2	1	12.5
1	1	13	2	0	14
1	1	14	2	0	16
1	0	13			
1	0	16			
1	0	17			
1	0	13			
1	1	14			
1	0	15			
1	0	18			

选择 SPSS 21.0 进行数据收集及分析, 两组间比较采用 Kaplan-meier 法(见图 3), 计算患者肿瘤复发时间对比, $\chi^2 = 7.00$, $p < 0.05$, 由此可见, 安罗替尼组可延长患者的肺转移时间。

4. 讨论

有文献表明[3], 安罗替尼对多种 STS 有治疗效果, 尤其在腺泡状软组织肉瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤的治疗中显著延长患者的无进展生存期, 提高客观缓解率和疾病控制率, 且药物不良反应较轻。软组织肉瘤一线化疗主要应用蒽环类药物及异环磷酰胺。目前还没有公认的二线化疗药物及方案, 临床常见药物包括阿霉素联合使用异环磷酰胺、吉西他滨、达卡巴嗪、曲贝替定、艾瑞布林、紫杉醇或吉西他滨、

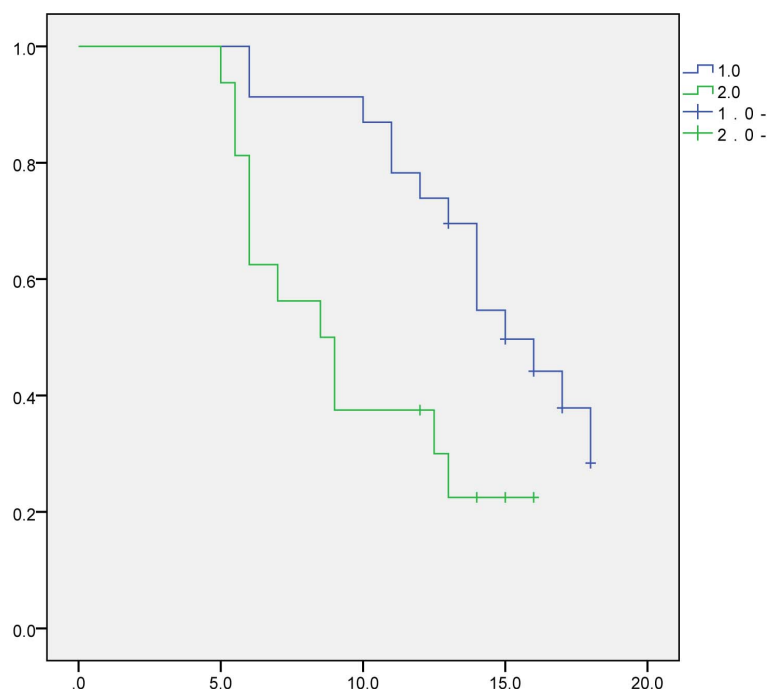


Figure 3. Kaplan-meier analysis of lung free metastasis function

图 3. Kaplan-meier 分析无肺转移函数

多西他赛联合化疗。靶向治疗药物主要包括帕唑替尼、阿帕替尼、舒尼替尼、索拉菲尼等。作为新型的血管抑制剂，安罗替尼也表现出了良好的治疗效果。

ALTER0203 是一项随机对照的 IIb 期研究，研究结果显示[4]，安罗替尼可以延长软组织肉瘤患者无进展生存时间，降低疾病进展风险(6.27 个月: 1.47 个月, HR = 0.33, P < 0.0001)。按疾病亚型进行亚组分析发现，安罗替尼能显著延长滑膜肉瘤(5.73 个月: 1.43 个月, HR = 0.2, P < 0.0001)、平滑肌肉瘤(5.83 个月: 1.43 个月, HR = 0.19, P < 0.0001)及腺泡状软组织肉瘤(18.23 个月: 3 个月, HR = 0.14, P < 0.0001)等多种亚型的中位无进展生存期。可以看出安罗替尼对多种软组织肉瘤亚型有着较明显的疗效，其中腺泡状软组织肉瘤疗效最为显著。不难看出，安罗替尼应用于临床后的广泛前景。

对于化疗失败的中国软组织肉瘤患者，目前尚无可用的治疗软组织肉瘤的标准药物。在一项 166 例患者囊括未分化肉瘤、梭形细胞脂肪瘤、上皮样肉瘤、脱塑小圆细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤、胚胎肉瘤、成纤维细胞瘤和血管肉瘤的研究中，安罗替尼表现出了良好的治疗效果，同时表现出了可控的不良反应[5]。这表明安罗替尼在软组织肉瘤治疗中有着广泛的前景，对多种亚型有着良好的治疗效果，可以更好地改善软组织肉瘤患者的生存期及生活质量。研究表明安罗替尼在每日 12 mg 时，表现出了可控制的毒性、长循环时间和广谱的抗肿瘤潜力[6]。以上研究中可以看出，安罗替尼为软组织肉瘤患者提供了新的治疗思路。但是软组织肉瘤组织病理类型很多，不同的亚型对同一治疗方案的敏感性也会有差异，需进一步的积极探索。

本文通过对 39 例患者的随访观察，发现安罗替尼联合传统化疗较传统化疗可延长无法根治性切除软组织肉瘤患者的肿瘤复发时间及肺转移时间，但优于随访时间较短，所以无法对总生存期进行对比，无法对两种治疗效果的远期疗效进行比较，且样本量较小，结果可能存在一定误差。本研究显示，对于无法根治性切除的软组织肉瘤患者，应用安罗替尼联合传统化疗的方式，可延长患者的无进展生存期。

参考文献

- [1] Bannasch, H., Eisenhardt, S.U., Grosu, A.L., *et al.* (2011) The Diagnosis and Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Limbs. *Deutsches Ärzteblatt International*, **108**, 32-33. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0032>
- [2] 牛晓辉, 黄真, 张清, 等. 软组织肉瘤的化疗的研究现状[J]. 山东医药, 2011, 51(40): 46-47.
- [3] 庄荣源, 王志明, 郭曦, 等. 安罗替尼联合化疗治疗晚期软组织肉瘤的近期疗效及安全性分析[J]. 中国临床医学, 2019, 26(3): 378-381.
- [4] Chi, Y., Yao, Y., Wang, S., *et al.* (2018) Anlotinib for Metastasis Soft Tissue Sarcoma: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multi-Centered Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 11503. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11503
- [5] Chi, Y., Fang, Z., Hong, X.N., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Anlotinib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Refractory Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Clinical Cancer Research*, **24**, 5233-5238.
- [6] Sun, Y., Wei, N., Feng, D., *et al.* (2016) Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Properties of Anlotinib, an Oral Multi-Target Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, 105. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0332-8>