

安罗替尼治疗妇科肿瘤的有效性和安全性： 一项荟萃分析

陈 奋，王春光*

重庆医科大学附属永川医院肿瘤科，重庆

收稿日期：2025年2月25日；录用日期：2025年3月18日；发布日期：2025年3月26日

摘 要

目的：妇科肿瘤是严重危害女性健康的疾病。最常见的三种妇科肿瘤包括卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌。本研究旨在评价安罗替尼治疗妇科肿瘤的疗效和安全性。方法：通过计算机检索PubMed、Cochrane library、Embase、中国知网、万方、维普、Web of Science及中国生物医学文献服务系统数据库检索相关文献。研究终点包括客观缓解率、疾病控制率、中位无进展生存期和不良事件。结果：最终共纳入16项队列研究和20项单臂研究。在疗效方面，在16项队列研究中，安罗替尼可以提高妇科肿瘤的客观缓解率和疾病控制率，结果均有统计学意义($P < 0.05$)。在亚组分析中发现卵巢癌和宫颈癌的客观缓解率和疾病控制率相比化疗有所提高。在20项单臂研究中，总客观缓解率为0.353 (95% CI: 0.288~0.417)，总疾病控制率为0.817 (95% CI: 0.790~0.843)，总中位无进展生存期为6.095 (95% CI: 5.131~7.059)。关于安全性，最常见的不良事件包括恶心、疲劳、高血压、手足综合征和白细胞减少症。安罗替尼联合化疗组高血压和手足综合征的发生率高于单独化疗组。结论：本研究表明，安罗替尼在治疗卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌方面具有显著的疗效和良好的安全性。

关键词

安罗替尼，卵巢癌，宫颈癌，子宫内膜癌，荟萃分析

The Efficacy and Safety of Anlotinib in the Treatment of Gynecological Tumors: A Meta-Analysis

Fen Chen, Chunguang Wang*

Department of Oncology, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用：陈奋，王春光. 安罗替尼治疗妇科肿瘤的有效性和安全性：一项荟萃分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2453-2467. DOI: 10.12677/acm.2025.153882

Abstract

Objective: Gynecological tumors, including ovarian, cervical, and endometrial cancers, are serious threats to women's health. This study aims to evaluate the efficacy and safety of anlotinib in treating these tumors. **Methods:** We conducted a comprehensive search of PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, WANFANG, VIP, Web of Science, and the Chinese BioMedical Literature Database for relevant studies. The primary outcomes included overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), median progression-free survival (mPFS), and adverse events (AEs). **Results:** A total of 16 cohort studies and 20 single-arm studies were included. In terms of efficacy, anlotinib significantly improved ORR and DCR in gynecological cancer treatment ($P < 0.05$) across the 16 cohort studies. Subgroup analyses revealed similar improvements in ovarian and cervical cancers. Among the 20 single-arm studies, the pooled ORR was 0.353 (95% CI: 0.288~0.417), the pooled DCR was 0.817 (95% CI: 0.790~0.843), and the pooled mPFS was 6.095 months (95% CI: 5.131~7.059). Regarding safety, common AEs included nausea, fatigue, hypertension, hand-foot syndrome, and leukopenia. The incidence of hypertension and hand-foot syndrome was higher in patients receiving anlotinib plus chemotherapy compared to those receiving chemotherapy alone. **Conclusion:** This Meta-analysis indicates that anlotinib demonstrates significant efficacy and acceptable safety in treating ovarian, cervical, and endometrial cancers.

Keywords

Anlotinib, Ovarian Cancer, Cervical Cancer, Endometrial Cancer, Meta-Analysis

Copyright © 2025 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. 前言

宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤[1]。全球范围内,这三种癌症的发病率分别位列女性恶性肿瘤的第四、第六和第八位,每年新增病例数分别为约 60.4 万、41.7 万和 31.4 万例[1]。尽管随着宫颈癌筛查和 HPV 疫苗接种的普及,宫颈癌的发病率已有所下降,但其总体生存率并未显著提高[2]。此外,2023 年的癌症统计数据表明子宫内膜癌的发病率呈现上升趋势[1][2]。而且卵巢癌的死亡率依然居高不下。由于卵巢癌早期症状隐匿,超过 70% 的患者在初次诊断时即处于晚期阶段。目前,含铂化疗仍是卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌的一线标准治疗[3]。然而,几乎所有复发性患者最终都会发展出对铂类药物的耐药性[4]。因此,改善铂耐药患者的预后成为当前妇科肿瘤治疗亟待解决的关键问题。

靶向治疗,尤其是抗血管生成药物,有望成为治疗妇科恶性肿瘤的新途径。临床研究表明,抗血管生成药物在治疗宫颈癌和卵巢癌方面显示出显著疗效[5][6]。安罗替尼是一种新型口服酪氨酸激酶受体抑制剂,选择性地靶向血管内皮生长因子受体 2 和 3 (VEGFR2 和 VEGFR3)、成纤维细胞生长因子受体 1-4 (FGFR1-4)、血小板衍生生长因子受体 α 和 β (PDGFR α 和 β)、转染重排受体 (RET) 以及干细胞因子受体 (c-Kit)。多项临床研究证实,安罗替尼对多种恶性肿瘤具有良好的疗效和安全性,如非小细胞肺癌、甲状腺癌、肾细胞癌和食管癌等[7]-[10]。正在进行的安罗替尼治疗妇科肿瘤的许多临床研究显示,患者的生存率有所提高,且不良反应可控。因此,本研究通过荟萃分析综合评估安罗替尼在妇科肿瘤治疗中的疗效和安全性。

2. 资料和方法

2.1. 检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、知网、万方、维普、Web of Science 及中国生物医学文献服务系统等数据库中有关安罗替尼治疗妇科肿瘤的相关文献, 检索时间范围从建库至 2024 年 10 月, 检索词包括: “安罗替尼”、“盐酸安罗替尼”、“妇科肿瘤”、“卵巢癌”、“宫颈癌”、“子宫内膜癌”。

2.2. 纳入和排除标准

2.2.1. 纳入标准

- 1) 研究类型: 有关安罗替尼治疗妇科肿瘤患者的队列研究或单臂试验;
- 2) 研究对象: 已被病理活检或组织学确诊的妇科肿瘤患者;
- 3) 干预措施: 干预组予以安罗替尼单药或联合化疗、免疫治疗; 对照组予以单纯化学或化疗联合靶向治疗;
- 4) 结局指标: 客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(diseased control rate, DCR)、中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)、不良反应(adverse events, AEs)。

2.2.2. 排除标准

- 1) 重复发表文献; 2) 文章类型为综述, 荟萃分析, 案例报告, 会议摘要、指南、动物实验或细胞实验; 3) 只可获取摘要或无法获取原文; 4) 相关临床结局指标缺失; 5) 治疗措施为中医药或支持治疗; 6) 研究的样本量过小($n < 10$)。

2.3. 文献筛选、数据提取及质量评价

我们使用主题词结合自由词的方式来检索相关研究。两位研究者独立阅读文献的标题和摘要, 排除与本研究无关的文献。随后, 对全文进行仔细审阅, 并根据预先确定的纳入和排除标准筛选出符合要求的文献并提取需要的数据。最终纳入的文献采用纽卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)量表评价纳入研究质量。在两名研究者之间有分歧的情况下, 通过讨论解决, 或由第三方独立判定。

2.4. 数据分析

采用 stata.17 软件进行 Meta 分析。队列研究的结局指标 ORR 和 DCR 采用相对危险度(relative risk, RR)及其 95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)作为效应量。对于类型为单臂试验的研究的结局指标 ORR、DCR 及 AEs 采用率差(rate difference, RD)及其 95% CI 为效应量; mPFS 以 mPFS、95% CI 为效应量。采用 I^2 检验分析统计异质性。采用 I^2 检验分析其统计学异质性。当 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$ 时可认为多个同类研究间具有同质性, 选用固定效应模型进行分析; 否则采用随机效应模型进行分析。结局指标的总发生率等结果以森林图表示并解释说明。通过绘制漏斗图及 Egger's 检验评估是否存在发表偏倚($P > 0.05$ 表示不存在发表偏倚)。通过敏感性分析评价结果的稳定性和可靠性。

3. 结果

3.1. 文献筛选结果

检索数据库后初检出相关文献 544 篇(Pubmed = 40, Cochrane library = 6, Embase = 196, 知网 = 113, 万方 = 54, 维普 = 38, Web of Science = 65, Chinese BioMedical Literature Database = 32)。根据纳入、排除标准, 逐层筛选, 排除不符合要求的文献, 最终纳入 36 篇文献[11]-[46], 包括 16 篇队列研究及 20 篇

单臂研究。文献筛选过程见图 1，纳入本研究的各研究基本信息见表 1 和表 2。

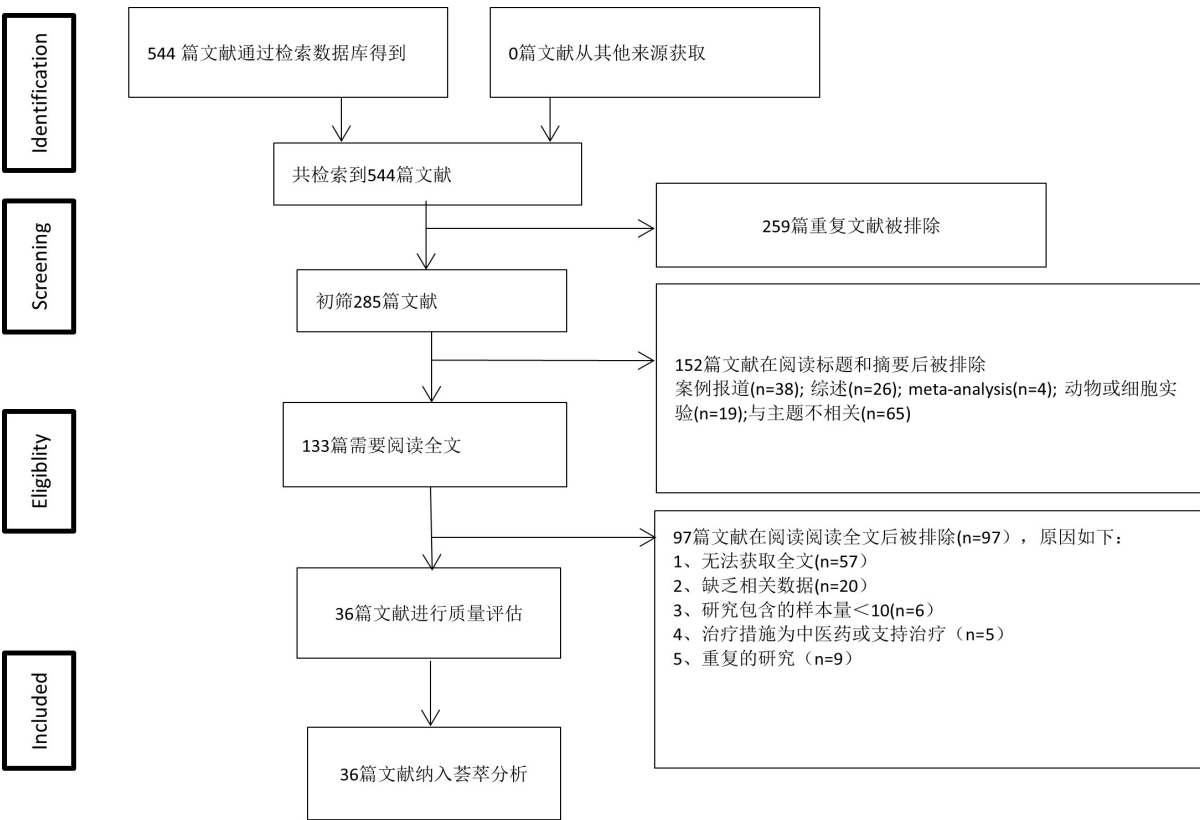


Figure 1. Literature screening process
图 1. 文献筛选流程

Table 1. Basic information of the cohort study
表 1. 队列研究的基本信息表

纳入文献	病种	国家	样本量 (病例/对照)	干预措施/对照措施	结局指标	NOS 评分
Fu <i>et al.</i> , 2023	卵巢癌	中国	74/74	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 顺铂) /TP (紫杉醇 + 顺铂)	ORR, DCR, AEs	7
Hu <i>et al.</i> , 2020	卵巢癌	中国	20/20	安罗替尼 + 其他(替吉奥)/其他(替吉奥)	ORR, DCR, AEs	7
Li <i>et al.</i> , 2023	卵巢癌	中国	40/40	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 顺铂) /TP (紫杉醇 + 顺铂)	ORR, DCR, AEs	7
Lu <i>et al.</i> , 2022	卵巢癌	中国	30/30	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 卡铂) /TP (紫杉醇 + 卡铂)	ORR, DCR	7
Shen <i>et al.</i> , 2024	卵巢癌	中国	46/35	安罗替尼 + 其他(吉西他滨 + 奥沙利铂) /其他(吉西他滨 + 奥沙利铂)	ORR, DCR, AEs	8
Sun <i>et al.</i> , 2023	卵巢癌	中国	60/60	安罗替尼 + 其他(多柔比星) /其他(多柔比星)	ORR, DCR, AEs	7
Xia <i>et al.</i> , 2021	卵巢癌	中国	43/43	安罗替尼 + TP (多西他赛 + 卡铂) /TP (多西他赛 + 卡铂)	ORR, DCR	7
Wang <i>et al.</i> , 2020	卵巢癌	中国	32/32	安罗替尼 + 其他(依托泊苷) /其他(依托泊苷)	ORR, DCR, AEs	7

续表

Wang <i>et al.</i> , 2022	卵巢癌	中国	25/25	安罗替尼 + 其他(依托泊苷软胶囊) /其他(依托泊苷软胶囊)	ORR, PFS, AEs	7
Fan <i>et al.</i> , 2020	宫颈癌	中国	43/43	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 卡铂) /TP (紫杉醇 + 卡铂)	ORR, DCR, mPFS	8
Li <i>et al.</i> , 2024	宫颈癌	中国	60/60	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 奈达铂) + 贝伐珠 /TP (紫杉醇 + 奈达铂) + 贝伐珠	ORR, DCR, AEs	7
Liu <i>et al.</i> , 2021	宫颈癌	中国	30/30	安罗替尼 + 其他(紫杉醇) /其他(紫杉醇)	ORR, DCR, AEs	6
Pan <i>et al.</i> , 2022	宫颈癌	中国	31/31	安罗替尼 + TP (白蛋白紫杉醇 + 顺铂) /TP (白蛋白紫杉醇 + 顺铂)	ORR, DCR, AEs	6
Tan <i>et al.</i> , 2022	宫颈癌	中国	15/15	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 顺铂) /TP (紫杉醇 + 顺铂)	ORR, DCR, mPFS, AEs	8
Xu <i>et al.</i> , 2022	宫颈癌	中国	49/49	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 卡铂) /TP (紫杉醇 + 卡铂)	ORR, DCR	8
Xu <i>et al.</i> , 2024	宫颈癌	中国	34/34	安罗替尼 + TP (紫杉醇 + 卡铂) /TP (紫杉醇 + 卡铂)	ORR, DCR, AEs	7

注：ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率；PFS：无进展生存期；AEs：副反应；TP 方案：紫杉醇/白蛋白紫杉醇/多西他赛 + 铂类；其他：替吉奥/吉西他滨 + 奥沙利铂/多柔比星/依托泊苷/依托泊苷软胶囊/紫杉醇单药。

Table 2. Basic information of single-arm study
表 2. 单臂研究的基本信息表

纳入文献	病种	国家	样本量	干预措施	结局指标	NOS 评分
Chen <i>et al.</i> , 2020	卵巢癌	中国	15	安罗替尼	ORR, DCR, mPFS, AEs	5
Cui <i>et al.</i> , 2020	卵巢癌	中国	38	安罗替尼/安罗替尼 + 化疗 /安罗替尼 + 帕博利珠单抗	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	5
Li <i>et al.</i> , 2022	卵巢癌	中国	32	安罗替尼 + PD-1 抑制剂	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	5
Liu <i>et al.</i> , 2022	卵巢癌	中国	40	安罗替尼 + 尼拉帕利	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	6
Li <i>et al.</i> , 2022	卵巢癌	中国	40	安罗替尼	ORR, DCR, mPFS, AEs	5
Jin <i>et al.</i> , 2022	卵巢癌	中国	33	安罗替尼 + PD-1 抑制剂	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	6
Wang <i>et al.</i> , 2022	卵巢癌	中国	12	安罗替尼	ORR, DCR, mPFS, AEs	6
Wang <i>et al.</i> , 2024	卵巢癌	中国	11	安罗替尼 + 特瑞普利单抗	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	6
Wu <i>et al.</i> , 2023	卵巢癌	中国	35	安罗替尼/安罗替尼 + 化疗	ORR, DCR, mPFS, AEs	6
Yang <i>et al.</i> , 2024	卵巢癌	中国	35	安罗替尼 + 尼拉帕利	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	6

续表

Yang <i>et al.</i> , 2020	卵巢癌	中国	15	安罗替尼/安罗替尼 + 化疗	ORR, DCR, mPFS	5
Yao <i>et al.</i> , 2021	卵巢癌	中国	14	安罗替尼 + 化疗	ORR, DCR, mPFS, AEs	5
Xiong <i>et al.</i> , 2024	宫颈癌	中国	62	安罗替尼 + 信迪利单抗	ORR, DCR, PFS, OS, AEs	6
Xu <i>et al.</i> , 2022	宫颈癌	中国	42	安罗替尼 + 信迪利单抗	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	6
Zhu <i>et al.</i> , 2021	宫颈癌	中国	41	安罗替尼	ORR, DCR, mPFS, mOS, AEs	5
Wei <i>et al.</i> , 2022	宫颈癌	中国	23	安罗替尼 + 信迪利单抗	ORR, DCR, AEs	6
Hong <i>et al.</i> , 2023	卵巢癌 + 宫颈癌 + 子宫内膜癌	中国	226	安罗替尼/安罗替尼 + 其他治疗	ORR, DCR, mPFS, AEs	5
Tang <i>et al.</i> , 2021	卵巢癌 + 子宫内膜癌	中国	18	安罗替尼 + 化疗	ORR, DCR	5
Wang <i>et al.</i> , 2024	卵巢癌 + 宫颈癌 + 子宫内膜癌	中国	22	安罗替尼	ORR, DCR, mPFS, AEs	5
Zheng <i>et al.</i> , 2020	卵巢癌 + 宫颈癌 + 子宫内膜癌	中国	22	安罗替尼	ORR, DCR, mPFS	5

注: ORR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率; PFS: 无进展生存期; AEs: 副反应; CT: 化疗。

3.2. 质量评价

纳入的 36 篇文献为队列研究或单臂研究, 故采用纽卡斯尔 - 渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)量表评价纳入研究的质量, 质量评价见表 1 及表 2。

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. ORR

共纳入 36 项研究[11]-[46]来评估安罗替尼治疗妇科肿瘤患者的 ORR。在对妇科肿瘤的研究中, 在 16 项队列研究中, 异质性检验提示各研究中不存在显著的异质性($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.659$), 故采用固定效应模型。结果(图 2(a))提示, 与对照组相比, 安罗替尼组可以提高客观缓解率, 结果有统计学意义($RR = 1.524$, 95% CI: 1.370~1.694, $P = 0.000$)。对 20 项单臂研究(图 2(b))的分析表明, 通过 I^2 检验提示异质性很高($I^2 = 71.6\%$, $P = 0.000$), 因此选择随机效应模型。汇总 ORR 为 0.353 (95% CI: 0.288~0.417)。在进行安罗替尼联合不同化疗方案的亚组分析时发现(表 3), 无论是安罗替尼联合 TP 方案治疗还是联合其他方案均优于单独化疗(P 均 <0.05)。

按癌症类型分类的亚组分析如表 4 所示, 16 项队列研究中卵巢癌组的异质性小($I^2 = 2.5\%$, $P = 0.413$), 与对照组相比, ORR 值差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 20 项单臂试验中, 卵巢癌组的异质性显著($I^2 = 56.6\%$, $P = 0.003$), 汇总 ORR 为 0.328, 95% CI 为 0.263~0.393。于宫颈癌组, 16 项队列研究中未见明显的异质性($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.770$), 选用固定效应模型。此外, 相比对照组, 安罗替尼组的 ORR 值差异有统计学意义($P < 0.05$)。在对 20 项单臂试验的分析中, 发现各研究之间存在高度的异质性($I^2 = 85.0\%$, $P = 0.000$), 合并的 ORR 为 0.382, 95% CI 为 0.213~0.552。在子宫内膜癌组中, 缺乏队列研究, 故只纳入单臂研究, 结果提示 20 项单臂研究同样显示出高异质性($I^2 = 86.0\%$, $P = 0.000$), 汇总 ORR 为 0.448, 95% CI 为 0.097~0.799。综上所述, 安罗替尼可提高妇科肿瘤患者的客观有效率, 且差异有统计学意义。

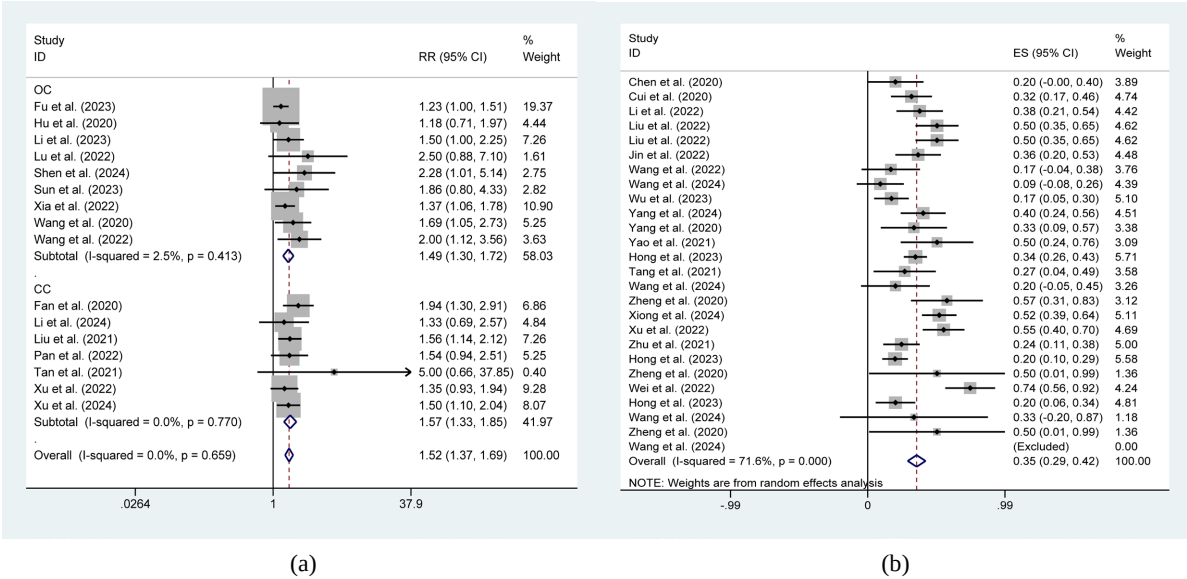


Figure 2. (a) Forest plot of ORR of cohort study; (b) Forest plot of ORR of single-arm test
图 2. (a) 队列研究 ORR 森林图; (b) 单臂研究 ORR 森林图

Table 3. Different chemotherapy subgroup analysis of ORR, DCR
表 3. ORR、DCR 的不同化疗亚组分析

	汇总			安罗替尼 + TP 方案			安罗替尼 + 其他方案		
	RR (95% CI)	I ²	P	RR (95% CI)	I ²	P	RR (95% CI)	I ²	P
ORR	1.524 (1.370~1.694)	0.0%	0.000	1.464 (1.298~1.653)	0.0%	0.000	1.690 (1.358~2.104)	0.0%	0.000
DCR	1.196 (1.104~1.295)	57.8%	0.000	1.196 (1.077~1.329)	68.4%	0.001	1.193 (1.074~1.324)	6.9%	0.001

Table 4. Cancer types subgroup analysis of ORR, DCR, mPFS
表 4. ORR、DCR、mPFS 的癌症类型亚组分析

	妇科肿瘤			卵巢癌			宫颈癌			子宫内膜癌		
	ES (95% CI)	I ²	P	ES (95% CI)	I ²	P	ES (95% CI)	I ²	P	ES (95% CI)	I ²	P
ORR1	1.524 (1.370~1.694)	0.0%	0.000	1.492 (1.298~1.715)	2.5%	0.000	1.567 (1.330~1.847)	0.0%	0.000	—	—	—
DCR1	1.196 (1.104~1.295)	57.8%	0.000	1.131 (1.048~1.220)	30.2%	0.001	1.306 (1.099~1.551)	73.0%	0.002	—	—	—
ORR2	0.353 (0.288~0.417)	71.6%	0.000	0.328 (0.263~0.393)	56.6%	0.000	0.382 (0.213~0.552)	85.0%	0.000	0.448 (0.097~0.799)	86.0%	0.012
DCR2	0.817 (0.790~0.843)	30.1%	0.000	0.816 (0.782~0.850)	5.4%	0.000	0.783 (0.730~0.835)	68.3%	0.000	0.891 (0.816~0.967)	0.0%	0.000
mPFS	6.095 (5.131~7.059)	74.4%	0.000	6.068 (4.829~7.308)	78.5%	0.000	5.995 (4.302~7.688)	64.9%	0.000	10.000 (3.350~16.650)	0.0%	0.003

注：ORR1：队列研究的客观缓解率；DCR1：队列研究的疾病控制率；ORR2：单臂研究的客观缓解率；DCR2：单臂研究的疾病控制率。

3.3.2. DCR

共纳入 36 项研究[11]-[46]来评估安罗替尼治疗妇科肿瘤的疾病控制率(DCR)。对于妇科肿瘤，结果

(图 3(a))显示,在 16 项队列研究中, I^2 检验提示干预组与对照组之间存在显著异质性($I^2 = 57.8\%$, $P = 0.002$),因此采用随机效应模型进行分析。结果发现两组患者的疾病控制率差异具有统计学意义($RR = 1.196$, 95% CI: 1.104~1.295, $P < 0.001$)。在 20 项单臂试验研究中(图 3(b)), I^2 检验提示异质性较高($I^2 = 30.1\%$, $P = 0.075$),同样选择随机效应模型进行分析。结果显示,汇总疾病控制率为 0.817 (95% CI: 0.790~0.843)。除此之外,如表 3 所示,在比较安罗替尼联合 TP 方案与联合其他化疗方案时,发现联合安罗替尼的治疗方案的疾病控制率都胜于单独化疗。

对于卵巢癌(表 4),在 16 项队列研究中,异质性检验提示异质性较低($I^2 = 30.2\%$, $P = 0.177$),选用固定效应模型进行分析,结果表明安罗替尼联合化疗在改善 DCR 方面优于化疗($RR = 1.131$, 95% CI: 1.048~1.220)。20 项单臂试验结果提示汇总 DCR 为 0.816 (95% CI: 0.782~0.850),异质性较低($I^2 = 5.4\%$, $P = 0.392$)。对于宫颈癌(表 4),在 16 项队列研究中,相比化疗组,安罗替尼组可以提高疾病控制率($RR = 1.306$, 95% CI: 1.099~1.551, $P = 0.002$),异质性较高($I^2 = 73.0\%$, $P = 0.001$)。此外,在 20 项单臂研究中,汇总 DCR 为 0.783 (95% CI: 0.730~0.835),异质性较高($I^2 = 68.3\%$, $P = 0.013$)。对于子宫内膜癌(表 4),在 20 项单臂试验研究中,汇总疾病控制率为 0.891,95% CI 为 0.816~0.967,异质性较低($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.745$)。总之,安罗替尼能有效提高妇科肿瘤患者的疾病控制率,差异有统计学意义。

3.3.3. mPFS

由于部分队列研究中缺乏 mPFS 或其 95% CI,因此只有单臂研究被纳入 mPFS 分析。异质性检验提示异质性高($I^2 = 74.4\%$, $P = 0.000$),因此选择随机效应模型进行分析。结果(图 4)显示,妇科肿瘤患者的汇总 mPFS 为 6.095,95% CI 为 5.131~7.059。按癌症类型进行亚组分析(表 4),卵巢癌组的异质性高($I^2 = 78.5\%$, $P = 0.00$),汇总 mPFS 为 6.068,95% CI 为 4.829~7.308。宫颈癌组的异质性较高($I^2 = 64.9\%$, $P = 0.000$),汇总 mPFS 为 5.995,95% CI 为 4.302~7.688。对于子宫内膜癌组未发现明显的异质性,汇总 mPFS 为 10.00,95% CI 为 3.350~16.650。

3.3.4. AEs

本研究发现安罗替尼治疗妇科肿瘤最常见的不良反应有白细胞减少、血小板减少、肝功能障碍、恶心呕吐、贫血、高血压、腹泻、手足综合征、蛋白尿、疲劳、食欲减退、口腔黏膜炎等。队列研究的 Meta

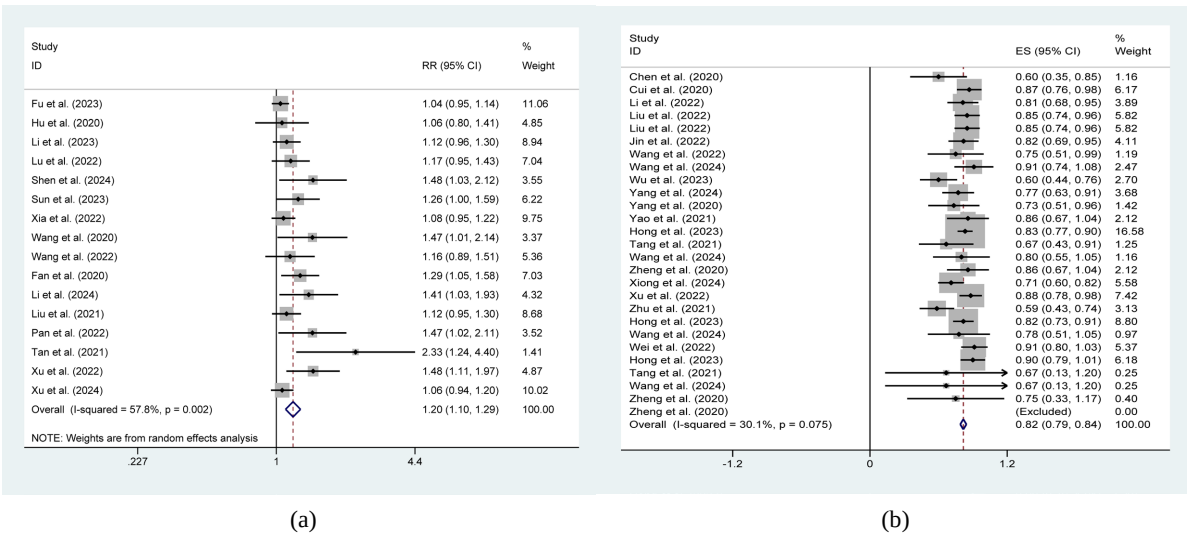


Figure 3. (a) Forest plot of DCR of cohort study; (b) Forest plot of DCR of single-arm test
图 3. (a) 队列研究 DCR 森林图; (b) 单臂研究 DCR 森林图

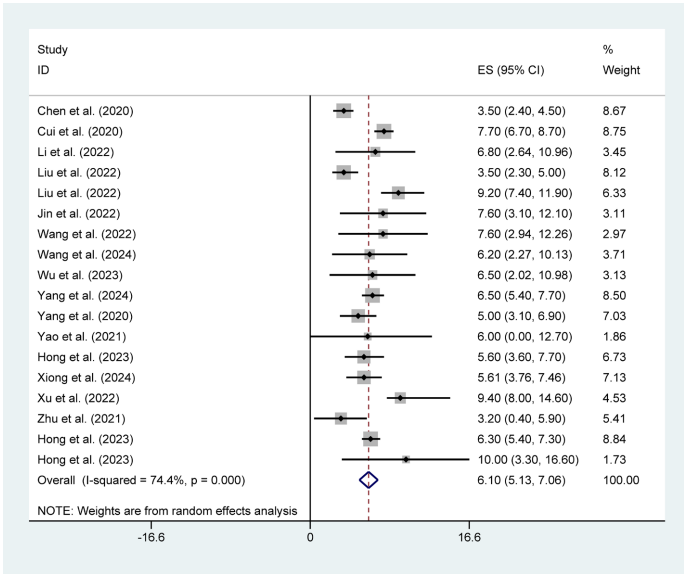


Figure 4. 单臂研究 mPFS 森林图
图 4. Forest plot of mPFS of single-arm test

分析结果(表 5)显示, 在安罗替尼联合化疗组中, 高血压(RR = 2.143, 95% CI: 1.258~3.649, P = 0.005)、手足综合征(RR = 2.250, 95% CI: 1.027~4.928, P = 0.043)发生率高于化疗组, 白细胞减少(RR = 1.136, 95% CI: 0.908~1.422, P = 0.264)、恶心、呕吐(RR = 0.955, 95% CI: 0.548~1.663, P = 0.870)发生率两组间无统计学差异。在纳入的单臂研究中(表 6), 最常见的三种不良反应包括疲劳(0.427, 95% CI: 0.260~0.595); 恶心和呕吐(0.390, 95% CI: 0.220~0.560); 高血压(0.333, 95% CI: 0.234~0.432)。其他常见的不良反应包括手足综合征(0.244, 95% CI: 0.199~0.289); 腹泻(0.237, 95% CI: 0.173~0.302); 食欲减退(0.281, 95% CI: 0.221~0.341); 肝功能障碍(0.156, 95% CI: 0.084~0.228); 口腔黏膜炎(0.140, 95% CI: 0.087~0.192); 蛋白尿(0.132, 95% CI: 0.076~0.188); 贫血(0.216, 95% CI: 0.168~0.264); 血小板减少症(0.131, 95% CI: 0.067~0.194); 白细胞减少(0.119, 95% CI: 0.047~0.191)。此外, 相比化疗对照组, 并未发现安罗替尼会增加发现≥3 级不良反应的风险(P > 0.05)。且在单臂试验中, 如表 6 所示, 发生≥3 级不良反应的比率也不高, ≥3 恶心呕吐不良反应的发生率最高, 为 0.15 (95% CI: 0.07~0.24)。

3.3.5. 发表偏倚

采用漏斗图和 Egger’s 检验检测潜在的发表偏倚。ORR 和 DCR 作为评价发表偏倚的效应量。如表 7 所示, 除单臂试验的 ORR 结果(P = 0.497)外, 其余结果均提示显著的发表偏倚(ORR: 队列研究: P = 0.002; DCR: 队列研究: P = 0.000, 单臂试验: P = 0.004)。

Table 5. Meta-analysis of adverse events of cohort study
表 5. 队列研究副反应的 Meta 分析

副反应	study	I ²	RR (95% CI)	P
白细胞减少	8	0.0%	1.136 (0.908~1.422)	0.264
恶心呕吐	6	0.0%	0.955 (0.548~1.663)	0.870
高血压	8	0.0%	2.143 (1.258~3.649)	0.005
手足综合征	5	0.0%	2.250 (1.027~4.928)	0.043
≥3 级不良反应	3	2.9%	1.100 (0.494~2.452)	0.816

Table 6. Meta-analysis of adverse events of single-arm test
表 6. 单臂试验副反应的 Meta 分析

AEs	All grade AEs				≥3 grade AEs		
	study	I ²	RD (95% CI)	P	study	RD (95% CI)	P
白细胞减少	7	85.3%	0.119 (0.047~0.191)	0.001	6	0.04 (0.01~0.06)	0.00
血小板减少	10	83.4%	0.131 (0.067~0.194)	0.000	8	0.04 (~0.00~0.09)	0.07
恶心呕吐	8	84.8%	0.390 (0.220~0.560)	0.000	7	0.15 (0.07~0.24)	0.00
贫血	9	36.6%	0.216 (0.168~0.264)	0.000	9	0.08 (0.02~0.14)	0.01
腹泻	12	52.4%	0.237 (0.173~0.302)	0.000	12	0.04 (0.00~0.07)	0.04
高血压	17	90.4%	0.333 (0.234~0.432)	0.000	15	0.05 (0.02~0.08)	0.04
手足综合征	11	21.7%	0.244 (0.199~0.289)	0.000	10	0.06 (0.03~0.09)	0.00
蛋白尿	11	70.3%	0.132 (0.076~0.188)	0.000	11	0.03 (0.00~0.05)	0.03
疲劳	17	98.2%	0.427 (0.260~0.595)	0.000	15	0.06 (0.03~0.09)	0.00
食欲缺乏	10	38.8%	0.281 (0.221~0.341)	0.000	9	0.06 (0.01~0.11)	0.02
口腔粘膜炎	7	0.0%	0.140 (0.087~0.192)	0.000	7	0.07 (0.00~0.14)	0.04
肝功能障碍	8	88.2%	0.156 (0.084~0.228)	0.000	6	~	-

Table 7. Publication bias
表 7. 发表偏倚

	Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P > t	[95% CI]	
ORR1	slope	0.1253849	0.0715947	1.75	0.102	-0.0281704	0.2789402
	bias	1.380922	0.3537042	3.90	0.002	0.6223019	2.139542
DCR1	slope	-0.0783689	0.0292362	-2.68	0.018	-0.1410743	0.0156636
	bias	2.44775	0.3135869	7.81	0.000	1.775173	3.120327
ORR2	slope	-1.353877	0.2563658	-5.28	0.000	-1.88421	-0.8235438
	bias	2.179771	3.158698	0.69	0.497	-4.354493	8.714035
DCR2	slope	-0.1135123	0.0482	-2.36	0.027	-0.2129923	-0.0140323
	bias	-1.504511	0.6942449	-2.17	0.040	-2.937362	-0.0716595

注：ORR1：队列研究的客观缓解率；DCR1：队列研究的疾病控制率；ORR2：单臂研究的客观缓解率；DCR2：单臂研究的疾病控制率。

3.3.6. 敏感性分析

采用敏感性分析评价结果的稳定性。逐一删除一篇研究来评估对总结果的影响。结果发现汇总的 ORs 及其 95CIs 没有明显变化，这表明本研究的结果是可靠的。结果如图 5(a)~(e)所示。

4. 讨论

血管生成在肿瘤的发展过程中扮演着至关重要的角色。肿瘤细胞通过分泌血管生成因子，引发肿瘤血管的生成异常，导致肿瘤血管灌注异常。缺氧环境不仅加强了癌细胞的侵袭性，还削弱了免疫系统清除肿瘤细胞的能力，甚至还降低了化疗和放疗的效果[47]。因此，抗血管生成疗法被视为改善缺氧微环境的关键策略，通过增强肿瘤血流灌注，减轻缺氧状态，以实现抗肿瘤效果[48]。VEGF/VEGFRs 信号通路在卵巢癌、宫颈癌及子宫内膜癌的发生和发展中发挥重要作用。在缺氧和酸性条件下，肿瘤细胞会生成缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α , HIF-1 α)，进而刺激 VEGF 的表达。VEGF 家族由多种结构

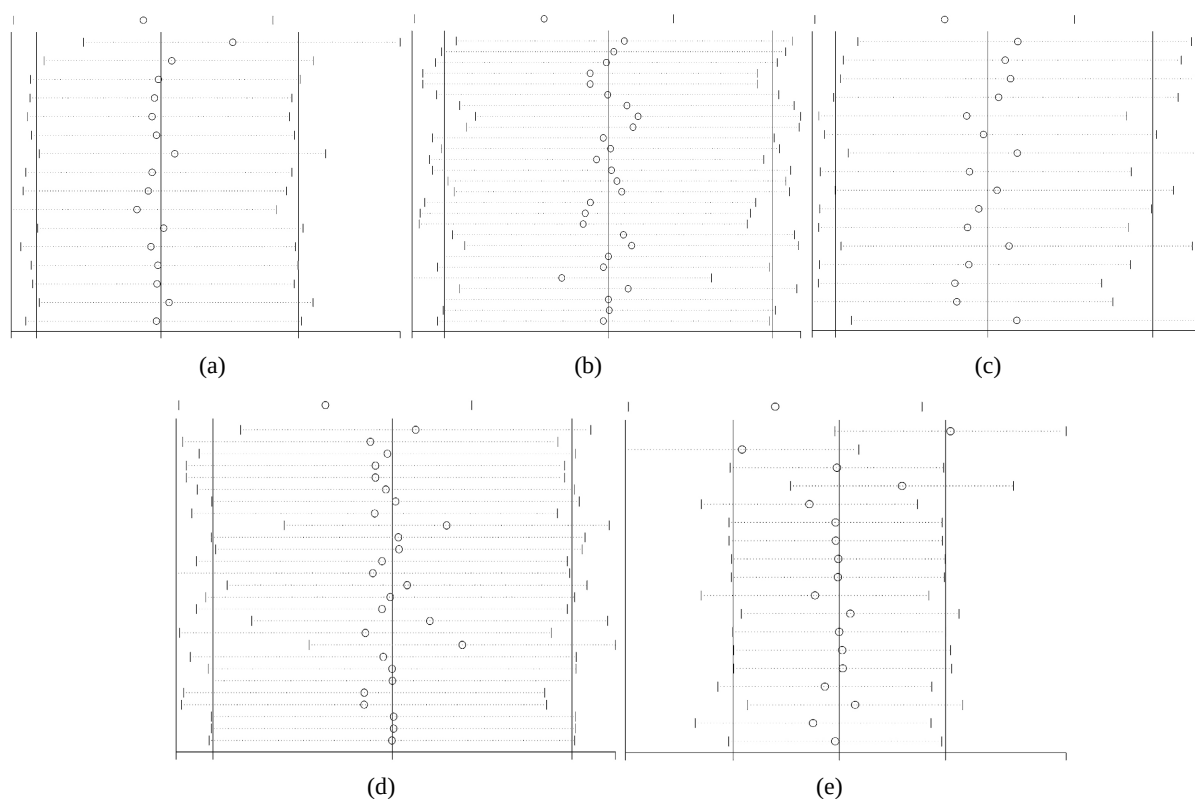


Figure 5. Sensitivity analysis. (a) ORR of cohort study; (b) ORR of single-arm test; (c) DCR of cohort study; (d) DCR of single-arm test; (e) mPFS of single-arm test

图 5. 敏感性分析。(a) 队列研究 ORR; (b) 单臂研究 ORR; (c) 队列研究 DCR; (d) 单臂研究 DCR; (e) 单臂研究 mPFS

相似的蛋白质构成, 包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 以及胎盘生长因子。尤其是 VEGF-A 与 VEGFR 的结合, 会触发下游信号传导路径, 推动内皮细胞的迁移和增殖, 最终促成肿瘤内部新生血管的形成[49]-[51]。抗血管生成药物通过阻止 VEGF 与 VEGFR 的结合, 中断 VEGF 信号通路的激活, 有效抑制肿瘤血管的生成。然而, 单用抗 VEGF 治疗的疗效有限, 因为治疗过程中易产生耐药。因此, 将 VEGF 抑制剂与其他药物联用已成为当前研究的重点领域。研究发现, VEGF 不仅促进血管生成, 还具备免疫抑制功能。基于此, 抗 VEGF 药物与免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)的联合应用为癌症患者带来了新的希望。ICIs 的主要靶标包括 CTLA-4、PD-1 及其配体 PD-L1 和 PD-L2 [52] [53]。一项评估抗血管生成药物联合 PD-1 抑制剂治疗复发性卵巢癌的临床试验显示, 该疗法的客观缓解率达到 47%, 中位无进展生存期为 10 个月[54]。

抗血管生成药物与聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂之间存在协同作用。抗血管生成药物可诱导肿瘤细胞微环境缺氧, 使同源重组修复基因下调, 从而导致肿瘤细胞同源重组功能异常。这使得肿瘤细胞对 PARP 抑制剂更加敏感。此外, PARP 抑制剂可以通过阻断血管内皮生长因子和胎盘生长因子向血管内皮细胞的迁移来减少新血管的产生[55] [56]。一项关于尼拉帕利与贝伐珠单抗联合治疗铂敏感复发性卵巢癌的临床研究显示, 与单独使用尼拉帕利相比, 尼拉帕利与贝伐单抗联合治疗可显著提高 Mpfs (11.9 个月 vs 5.5 个月, HR = 0.35, 95% CI 为 0.21~0.57, HR = 0.35, P < 0.0001)。

安罗替尼是新一代国产的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物。它通过抑制 VEGFR2、PDGFR β 、FGFR1 和细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路发挥其抗肿瘤作用。2018 年 5 月, 中国国家药品监督管理局批准安罗替尼用于治疗既往二线化疗后复发或进展的晚期非小细胞肺癌。2019 年 6 月, 安罗替尼再次获批, 成

为对蒽环类药物等一线化疗方案反应不理想的晚期软组织肉瘤患者的二线治疗药物[57]。然而, 为了明确安罗替尼治疗妇科肿瘤的疗效, 仍需要进一步的高水平证据评价。

在本研究中, 我们共评估了 16 项队列研究和 20 项单臂研究。结果表明, 安罗替尼在妇科肿瘤治疗中具有良好的疗效和可控的安全性。在疗效方面, 对 16 项队列研究的分析显示, 安罗替尼显著提高了妇科肿瘤的 ORR (RR = 1.524, 95% CI: 1.370~1.694, P = 0.000)和 DCR (RR = 1.196, 95% CI: 1.104~1.295, P = 0.000), 结果有统计学意义。关于安全性, 最常见的不良事件包括恶心、疲劳、高血压、手足综合征和白细胞减少症。安罗替尼联合化疗组高血压(RR = 2.143, 95% CI: 1.258~3.649, P = 0.005)和手足综合征(RR = 2.250, 95% CI: 1.027~4.928, P = 0.043)的发生率明显高于单独化疗组。但两组患者恶心、呕吐、白细胞减少发生率之间差异无统计学意义(P < 0.05)。

然而, 本研究没有比较不同治疗组合之间的疗效和安全性差异, 例如安罗替尼单药治疗与联用化疗或免疫检查点抑制剂的疗效差异。一项针对 43 例一线治疗失败的复发转移宫颈癌患者的回顾性研究[21]表明, 安罗替尼联合化疗比单独化疗或单独安洛替尼更有效, 安全性无显著差异。联合治疗组疾病控制率高于单独化疗组(93.33% vs 40.00%, P = 0.005), 中位无进展生存期更长(8.5 个月 vs 4.0 个月, HR = 0.29, 95% CI 为 0.12~0.69, P < 0.001)。与单药治疗组相比, 联合治疗组的中位无进展生存期也显著延长(8.5 个月 vs 4.6 个月, HR = 0.45, 95% CI 为 0.18~1.10, P = 0.037)。三组患者不良反应发生率之间无统计学意义(P < 0.05)。最常见的不良反应包括高血压、贫血和疲劳, 以 1 级和 2 级为主, 3 级以上不良反应极少发生。

本研究存在一些局限性。首先, 缺乏 1 年总生存率和 2 年总生存率等临床指标, 限制了对治疗效果的全面评估。其次, 纳入的研究均为观察性或单臂研究, 且部分研究未遵循随机化和盲法原则, 导致存在选择偏倚和信息偏倚, 这可能影响研究结果的可靠性。第三, 纳入研究的样本量相对较小。缺乏足够的大规模临床试验来比较安罗替尼与其他不同治疗方式(如免疫治疗、靶向治疗和放疗)的有效性和安全性。在进一步的研究中, 我们期待更多的大型随机对照试验来探索安罗替尼在妇科肿瘤治疗中的作用。值得庆幸的是, 一些正在进行的大型临床试验有望为妇科肿瘤的治疗提供新选择。

本研究证明, 无论是单用, 还是与化疗或免疫治疗联合使用, 安罗替尼对于治疗包括卵巢癌、宫颈癌及子宫内膜癌在内的妇科恶性肿瘤均表现出显著的有效性和安全性。特别是在提高客观缓解率、疾病控制率以及无进展生存期方面, 安罗替尼取得了令人鼓舞的成绩。目前有些关于安罗替尼治疗妇科肿瘤的大型随机对照试验正在进行中[58]-[64]。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., 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] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [3] Ledermann, J.A. (2018) First-Line Treatment of Ovarian Cancer: Questions and Controversies to Address. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **10**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/1758835918768232>
- [4] Pujade-Lauraine, E. and Combe, P. (2016) Recurrent Ovarian Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, i63-i65. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw079>
- [5] Tewari, K.S., Sill, M.W., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., Landrum, L.M., et al. (2017) Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet*, **390**, 1654-1663. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31607-0)
- [6] Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., Fleming, G.F., Monk, B.J., Huang, H., et al. (2011) Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, **365**, 2473-2483.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa1104390>

- [7] Han, B., Li, K., Zhao, Y., Li, B., Cheng, Y., Zhou, J., *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>
- [8] Huang, J., Xiao, J., Fang, W., Lu, P., Fan, Q., Shu, Y., *et al.* (2021) Anlotinib for Previously Treated Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Double-Blind Randomized Phase 2 Trial. *Cancer Medicine*, **10**, 1681-1689. <https://doi.org/10.1002/cam4.3771>
- [9] Li, D., Chi, Y., Chen, X., Ge, M., Zhang, Y., Guo, Z., *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>
- [10] Zhou, A., Bai, Y., Song, Y., Luo, H., Ren, X., Wang, X., *et al.* (2019) Anlotinib versus Sunitinib as First-Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Randomized Phase II Clinical Trial. *The Oncologist*, **24**, e702-e708. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0839>
- [11] 沈小芳, 茹利新, 纪鹏天, 等. 安罗替尼与吉西他滨联合奥沙利铂方案治疗晚期难治性卵巢癌的临床效果及对患者相关指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(1): 6-10.
- [12] 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.
- [13] 符小春, 刘秀玲, 王茹娜. 安罗替尼联合 TP 化疗治疗晚期卵巢癌的疗效观察及对肿瘤干细胞标志物表达的影响[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(24): 34-38.
- [14] 胡婷婷. 安罗替尼联合替吉奥治疗铂耐药晚期卵巢癌的疗效和安全性[J]. 东方药膳, 2020(14): 62.
- [15] 刘挺, 唐之雅, 郑彩红, 李政星, 李炳君. 安罗替尼联合化疗治疗复发或转移性宫颈癌的临床研究[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2021(1): 28-30.
- [16] 李莉琛, 廖建容, 袁琴, 等. 安罗替尼联合贝伐珠单抗治疗复发转移性宫颈癌的效果[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(3): 139-143.
- [17] 李文静. 安罗替尼联合 TP 化疗治疗晚期卵巢癌的疗效观察及对肿瘤标志物的影响[J]. 中国药物评价, 2023, 40(3): 266-270.
- [18] 陆小玲, 林华明, 黄毅超, 等. 安罗替尼维持治疗晚期卵巢癌的效果观察[J]. 广州医科大学学报, 2022, 50(4): 65-70.
- [19] 潘毅贞, 黄倩羽. 白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂、安罗替尼治疗晚期宫颈癌的效果[J]. 吉林医学, 2022, 43(10): 2692-2694.
- [20] 孙萍, 褚亮, 赵西侠, 等. 安罗替尼联合盐酸多柔比星脂质体治疗复发铂耐药卵巢癌疗效及对患者肿瘤标志物、凋亡因子水平的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(5): 456-459.
- [21] 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.
- [22] 王乐乐, 白玉勤, 季洪波, 等. 安罗替尼联合依托泊苷二线治疗铂类耐药型晚期卵巢癌的临床研究[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(6): 361-366.
- [23] 王卫东. 靶向治疗对复发性耐药性卵巢癌的疗效分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(22): 42-44.
- [24] 夏婷婷. 安罗替尼治疗晚期卵巢癌对血清细胞凋亡分子和血管生成因子的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(12): 1814-1817.
- [25] 徐海波, 徐倩倩, 陆泓. 化疗联合安罗替尼治疗宫颈癌患者的临床效果与安全性分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(32): 34-36.
- [26] 徐睿哲, 赵培峰. 盐酸安罗替尼联合化疗对宫颈癌患者癌组织血管新生能力及 MEK/ERK 通路的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(2): 102-105.
- [27] 陈倩, 赵秧, 康马飞, 等. 安罗替尼治疗多线化疗后进展晚期卵巢癌的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(7): 1-3.
- [28] 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.
- [29] 刘巧珍, 陆超, 周林平, 等. 安罗替尼用于化疗耐药的复发难控卵巢恶性实体肿瘤疗效评价[J]. 药品评价, 2022, 19(1): 57-59.
- [30] 唐清清, 莫月媚, 苏震朝, 等. 安罗替尼联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. 中国处方药, 2021, 19(7): 4-6.

- [31] 王娇, 门俊芬, 梁洪陆, 等. 安罗替尼治疗二线及以上化疗失败的铂耐药卵巢癌的疗效观察[J]. 保健文汇, 2022, 23(27): 97-100.
- [32] 王军华, 马玫丽, 徐小萌, 等. 安罗替尼一线维持治疗妇科肿瘤的疗效及安全性回顾性研究[J]. 医药论坛杂志, 2024, 45(2): 186-190.
- [33] 王雪晴, 张钟月, 赵馨萍, 等. 特瑞普利单抗联合安罗替尼二线上治疗晚期卵巢癌的临床疗效及不良反应护理观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2024, 37(3): 360-364.
- [34] 熊星辉, 付陆军, 夏勤. 信迪利单抗联合安罗替尼治疗 PD-L1 阳性晚期宫颈癌的临床疗效和安全性研究[J]. 健康之家, 2023(17): 114-116.
- [35] 杨萌, 王晶晶, 邓少琼, 等. 安罗替尼联合尼拉帕利治疗铂耐药复发性卵巢癌的疗效及安全性分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(7): 696-702.
- [36] 杨雪晶, 宋东, 杨晓玲, 等. 盐酸安罗替尼治疗晚期恶性肿瘤的安全性及有效性分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(7): 489-492.
- [37] 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.
- [38] 郑爽, 张志强, 王晓舟, 等. 盐酸安罗替尼治疗晚期妇科肿瘤患者的疗效及安全性[J]. 中国医药指南, 2020, 18(22): 45-46+51.
- [39] Hong, X., Qiu, S., Wu, X., Chen, S., Chen, X., Zhang, B., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Anlotinib in Overall and Disease-Specific Advanced Gynecological Cancer: A Real-World Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 2025-2033. <https://doi.org/10.2147/dddt.s408304>
- [40] Li, X., Rao, Y., Sun, B. and Mao, X. (2022) Efficacy and Safety of Anlotinib Combined with PD-1 Blockades for Patients with Previously Treated Epithelial Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *International Journal of General Medicine*, **15**, 3977-3989. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s352536>
- [41] Liu, G., Feng, Y., Li, J., Deng, T., Yin, A., Yan, L., *et al.* (2022) A Novel Combination of Niraparib and Anlotinib in Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Efficacy and Safety Results from the Phase II, Multi-Center ANNIE Study. *eClinicalMedicine*, **54**, Article ID: 101767. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101767>
- [42] Cui, Q., Hu, Y., Ma, D. and Liu, H. (2021) A Retrospective Observational Study of Anlotinib in Patients with Platinum-Resistant or Platinum-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 339-347. <https://doi.org/10.2147/dddt.s286529>
- [43] Wei, W., Ban, X., Yang, F., Li, J., Cheng, X., Zhang, R., *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>
- [44] Wu, Y., Li, P., Zhu, Y., *et al.* (2023) Effectiveness and Safety of Mono-Anlotinib Mono Therapy or in Combination with Chemotherapy in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Single-Center Retrospective Study. *American Journal of Translational Research*, **15**, 1973-1981.
- [45] Xu, Q., Wang, J., Sun, Y., Lin, Y., Liu, J., Zhuo, 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>
- [46] Zhu, J., Song, C., Zheng, Z., Xia, L., Chen, Y., Ke, G., *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 ID: 720343. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720343>
- [47] Viallard, C. and Larrivée, B. (2017) Tumor Angiogenesis and Vascular Normalization: Alternative Therapeutic Targets. *Angiogenesis*, **20**, 409-426. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9562-9>
- [48] Jain, R.K. (2014) Antiangiogenesis Strategies Revisited: From Starving Tumors to Alleviating Hypoxia. *Cancer Cell*, **26**, 605-622. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.006>
- [49] Chen, H., Ye, D., Xie, X., Chen, B. and Lu, W. (2004) VEGF, Vegfrs Expressions and Activated Stats in Ovarian Epithelial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **94**, 630-635. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.05.056>
- [50] Tomao, S., Tomao, F., Rossi, L., Zaccarelli, E., Caruso, D., Zoratto, F., *et al.* (2014) Angiogenesis and Antiangiogenic Agents in Cervical Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **7**, 2237-2248. <https://doi.org/10.2147/ott.s68286>
- [51] 周俭珊, 叶红. HIF-1 α 、VEGF 及 HIF-1 α /VEGF 轴在子宫内膜癌中的表达研究进展[J]. 海南医学, 2015(16): 2413-2416.
- [52] Itatani, Y., Kawada, K., Yamamoto, T. and Sakai, Y. (2018) Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer—Alterations to Anti-Vegf Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1232. <https://doi.org/10.3390/ijms19041232>

- [53] Lopes-Coelho, F., Martins, F., Pereira, S.A. and Serpa, J. (2021) Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 3765. <https://doi.org/10.3390/ijms22073765>
- [54] Zsiros, E., Lynam, S., Attwood, K.M., Wang, C., Chilakapati, S., Gomez, E.C., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination with Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer. *JAMA Oncology*, **7**, 78-85. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945>
- [55] Alvarez Secord, A., O'Malley, D.M., Sood, A.K., Westin, S.N. and Liu, J.F. (2021) Rationale for Combination PARP Inhibitor and Antiangiogenic Treatment in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *Gynecologic Oncology*, **162**, 482-495. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.018>
- [56] Tentori, L., Lacal, P.M., Muzi, A., Dorio, A.S., Leonetti, C., Scarsella, M., *et al.* (2007) Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibition or PARP-1 Gene Deletion Reduces Angiogenesis. *European Journal of Cancer*, **43**, 2124-2133. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.07.010>
- [57] Gao, Y., Liu, P. and Shi, R. (2020) Anlotinib as a Molecular Targeted Therapy for Tumors (Review). *Oncology Letters*, **20**, 1001-1014. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11685>
- [58] Miller, D.S., Carlson, M., Lea, J., *et al.* (2022) Phase 2 Study Assessing the Efficacy of Adding AL3818 (Catequentinib Dihydrochloride, Anlotinib Hydrochloride) to Chemotherapies in Subjects with Platinum Resistant Ovarian Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **32**, A259.
- [59] NCT (2021) A Clinical Study of TQB2450 Injection Combined with Anlotinib Hydrochloride Capsules versus Paclitaxel as Weekly Treatment of Relapsed Platinum-Resistant Ovarian Cancer. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145218>
- [60] NCT (2022) Efficacy and Safety of TQB2450 Combined with Chemotherapy ± Anlotinib for Advanced Endometrial Cancer. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05481645>
- [61] Sun, S., Qiu, H., Yang, H., Yang, C., Chen, M., Mei, Z., *et al.* (2022) Anlotinib plus Chemoradiotherapy in the Treatment for FIGO Stage IB3 and IIB-IVA Cervical Cancer: A Prospective Single-Arm, Single-Center, Exploratory Phase II Trial (299). *Gynecologic Oncology*, **166**, S157. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(22\)01520-7](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(22)01520-7)
- [62] 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)
- [63] Wu, X., Liang, S., Chen, X., Hou, J., Wang, K., Wang, D., *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>
- [64] Wang, X., Li, J., Zhang, P., Fang, X., Wang, Y. and Sun, H. (2022) Anlotinib plus Letrozole in Patients with Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Prospective, Single-Arm, Open-Label, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, e17545. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e17545