

·综述·

# 安罗替尼的研究现状及其应用于晚期口腔鳞状细胞癌的治疗前景



扫码阅读电子版

楚晨<sup>1,2</sup> 孙艳<sup>1,2</sup> 尚伟<sup>2,3</sup> 张晓春<sup>4</sup> 葛胜优<sup>2,3</sup><sup>1</sup>青岛大学附属医院口腔内科 266000; <sup>2</sup>青岛大学口腔医学院 266000; <sup>3</sup>青岛大学附属医院口腔颌面外科 266000; <sup>4</sup>青岛大学附属医院肿瘤精准医学中心 266000

通信作者:孙艳,Email:sunyan2433@126.com

**【摘要】** 晚期口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者生存期短,预后较差。由于手术效果不佳、耐药性、不良反应等原因,亟需更安全有效的新型化疗药物以提高晚期OSCC患者生存质量。安罗替尼(anlotinib)是我国自主研发的一种口服多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,能够与多种血管生成因子受体靶向结合,抑制肿瘤血管生成,干扰肿瘤细胞增殖等生物学行为,有望成为多种晚期恶性肿瘤治疗药物。本文对安罗替尼的作用机制、研究现状及其应用于晚期OSCC术后化疗的治疗前景等进行分析综述。

**【关键词】** 癌,鳞状细胞; 血管内皮生长因子类; 安罗替尼; 血管生成; 化疗

**引用著录格式:**楚晨,孙艳,尚伟,等.安罗替尼的研究现状及其应用于晚期口腔鳞状细胞癌的治疗前景[J/CD].中华口腔医学研究杂志(电子版),2020,14(5):325-329.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.009

## The current states of anlotinib and its prospect in advanced oral squamous cell carcinoma

Chu Chen<sup>1,2</sup>, Sun Yan<sup>1,2</sup>, Shang Wei<sup>2,3</sup>, Zhang Xiaochun<sup>4</sup>, Ge Shengyou<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Department of Stomatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; <sup>2</sup>School of Stomatology of Qingdao University, Qingdao 266000, China; <sup>3</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; <sup>4</sup>Precision Medicine Center of Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China

Corresponding author: Sun Yan, Email: sunyan2433@126.com

**【Abstract】** Patients with advanced oral squamous cell carcinoma often show short survival time and poor prognosis. Because of the poor efficacy of surgery, drug resistance and adverse events etc., the quality of life of these patients are required to be improved by novel drugs with safety and efficacy. Anlotinib is a domestic small-molecule tyrosine kinase inhibitor, which has been presently regarded as a potential medicine for multiple advanced malignancies. It targets multiple angiogenic factor receptors to suppress the angiogenesis and

inhibit partial functions of tumor cells. This review will focus on the mechanism, research status of anlotinib and its potential efficacy in advanced oral squamous cell carcinoma.

**【Key words】** Carcinoma, squamous cell; Vasculare endothelial growth factors; Anlotinib; Angiogenesis; Chemotherapy

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.009

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)为口腔颌面部最常见恶性肿瘤,多数患者诊治时已发展至晚期。局部晚期OSCC患者多采用放疗抑制或减少术后复发或转移,但受耐药性和骨髓抑制、消化道不良反应等限制,预后较差,5年生存率不足50%<sup>[1-3]</sup>。非常晚期OSCC如初诊即远处转移等患者并非手术适应证,且尚无标准化疗药物治疗<sup>[4]</sup>。因此,亟需更安全有效的药物以延长晚期难治性OSCC患者生存期,提高其生存质量。安罗替尼(anlotinib,商品名福可维)是我国自主研发的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),对血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)具有高选择性,同时抑制纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板衍生的生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、干细胞因子(c-kit)等多个靶点,抑制肿瘤血管生成,有望成为多种恶性肿瘤新的治疗策略<sup>[5]</sup>。本文将对安罗替尼的作用机制、研究现状和其在晚期OSCC的治疗前景等方面进行文献综述。

### 一、安罗替尼的作用机制

肿瘤生长、侵袭、转移等过程中,血管生成因子如VEGF及其受体VEGFR等过度表达会驱动血管生成以供给肿瘤细胞氧气和营养物质<sup>[6-8]</sup>。但是,肿瘤新生血管往往结构不完整且功能不成熟,这些异常血管将导致高间质液压、低血流、低氧的环境,从而影响化疗疗效<sup>[9-10]</sup>。安罗替尼与血管内皮细胞VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR $\alpha/\beta$ 、c-kit靶向结合,干扰ERK、AKT、RAF等多条信号通路,从而抑制肿瘤血管生成,干扰肿瘤细胞的增殖、迁移等生物学行为(图1)<sup>[5,11-12]</sup>。其中,安罗替尼靶向结合VEGFR-2的能力最强,其次为VEGFR-3,对FGFR、PDGFR、c-kit作用相对较弱<sup>[13]</sup>。目前,已有研究表明合理使用抗血管生成抑制剂能够使肿瘤异常血管正常化,

从而改善肿瘤低血流、低氧微环境,提高化疗疗效<sup>[9]</sup>。因此,安罗替尼作为抗血管生成抑制剂,其与化疗联用将是具研究前景的方向,尽管机制尚未明了。

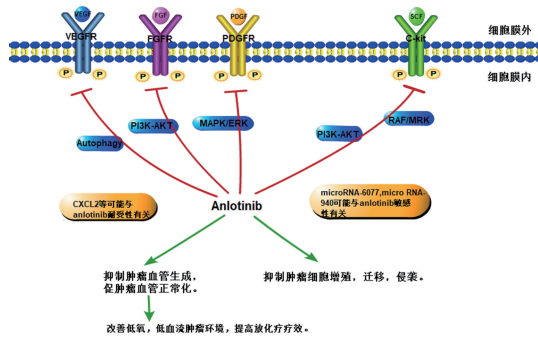


图1 安罗替尼作用机制<sup>[5]</sup>

## 二、安罗替尼的研究现状

1. 基础研究现状:多项基础实验证实,安罗替尼抑制血管生成能力较强,对非小细胞肺癌、甲状腺癌等多种恶性肿瘤具有广泛活性。在人脐静脉内皮细胞HUVEC实验中,安罗替尼以剂量依赖性方式来抑制HUVEC增殖和迁移、体外微血管形成<sup>[13]</sup>。同时,多项实验证实,在相同剂量下,安罗替尼比临床常用TKI舒尼替尼、索拉菲尼抑制血管生成能力强<sup>[13-14]</sup>。在人肝癌细胞实验中,安罗替尼可干扰Erk和Akt等信号通路,进而抑制细胞增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡<sup>[11]</sup>。在人甲状腺癌细胞实验中,安罗替尼也表现出明显抑制作用,可能机制与纺锤体组装异常、细胞停滞在G2/M期及TP53通路的激活有关<sup>[15]</sup>。此外,体外实验通过构建肿瘤异种移植性模型发现,安罗替尼对非小细胞肺癌、肝癌、甲状腺癌、结肠癌等表现出明显抗肿瘤作用<sup>[13-15]</sup>。

2. 临床研究现状:基于上述基础依据, I 期临床试验发

现安罗替尼对于软组织肉瘤、结肠腺癌等晚期难治性固体瘤均有不同程度的疗效,且结合药代动力学研究推荐安罗替尼的服用剂量为连续两周口服12 mg/d,停药1周<sup>[16]</sup>。随后 II 期和 III 期临床试验均采用推荐剂量,分别就安罗替尼对非小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺癌等疗效进一步临床研究。

(1) 晚期非小细胞肺癌:非小细胞肺癌是肺癌最常见的组织类型,包括鳞癌、腺癌等多种亚型,发展至晚期预后较差<sup>[17]</sup>。随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验 ALTER0302 纳入 117 例晚期非小细胞肺癌患者,发现安罗替尼能够显著延长患者无进展生存期(progression-free survival, PFS),同时提高患者客观缓解率(overall response rate, ORR)和总生存期(overall survival, OS)(表 1)<sup>[18]</sup>。III 期临床试验将受试者扩充至 440 例,发现安罗替尼显著延长晚期非小细胞肺癌的 OS (9.6 个月 vs 6.3 个月,  $P=0.002$ ) 和 PFS (5.4 个月 vs 1.4 个月,  $P<0.001$ ), 其中包括肺鳞癌和肺腺癌等多种组织病理亚型<sup>[19]</sup>。基于上述临床试验结果,安罗替尼已被中国食品药品监管总局批准为晚期非小细胞肺癌的三线治疗药物。

(2) 晚期软组织肉瘤:近年来靶向药物在治疗软组织肉瘤方面展现出良好的前景,但是晚期软组织肉瘤生存期未明显延长。安罗替尼作为多靶点小分子 TKI,有关治疗软组织肉瘤的研究已进入 II 期临床试验阶段。NCT01878448 试验为多中心、单臂 II 期临床试验,共纳入 166 例晚期难治性软组织肉瘤患者,发现服用安罗替尼后,患者 12 周 PFS 达 68%, 中位 PFS 为 5.6 个月<sup>[20]</sup>。其中,纤维肉瘤、肺泡软组织肉瘤和滑膜肉瘤等亚型疗效明显,12 周 PFS 均超 70%。安罗替尼治疗晚期软组织肉瘤前景良好,更多临床试验正在进一步探究其对肺泡软组织肉瘤等亚型的疗效。

(3) 晚期髓样甲状腺癌:甲状腺髓样癌为甲状腺恶性肿瘤之一,恶性程度介于甲状腺未分化癌和乳头状癌,晚期患

表 1 有关安罗替尼治疗晚期恶性肿瘤的临床试验

临床试验注册号	研究阶段	治疗方案 顺序	对照组	人数	PFS[月,中位数 (95% CI)]	OS[月,中位数 (95% CI)]	ORR(%)	治疗相关	
								调整剂量 人数(%)	死亡 人数(%)
晚期非小细胞肺癌									
NCT01924195 <sup>[18]</sup>	II 期	3 线及以上	安慰剂	117	4.8(3.5~6.4) VS 1.2(0.7~1.6), $P<0.001$	9.3(6.8~15.1) VS 6.3(4.3~10.5), $P=0.232$	10.0 VS 0.0, $P=0.028$	10.0	0.0
NCT02388919 <sup>[19]</sup>	III 期	3 线及以上	安慰剂	439	5.4(4.4~5.6) VS 1.4(1.1~1.5), $P<0.001$	9.6(8.2~10.6) VS 6.3(5.0~8.1), $P=0.002$	9.2 VS 0.7, $P<0.001$	8.9	-
晚期软组织肉瘤									
NCT01878448 <sup>[20]</sup>	II 期	NR	-	166	5.6(4.4~7.7)	12.0(11.0~16.0)	13.0	14.5	0.0
晚期髓样甲状腺癌									
NCT01874873 <sup>[22]</sup>	II 期	NR	-	58	-	-	56.9	20.7	-
转移性肾细胞癌									
NCT02072031 <sup>[24]</sup>	II 期	1 线	Sunitinib	133	17.5 VS 16.6, $P>0.05$	30.9 VS 30.5, $P>0.05$	30.3 VS 27.9, $P>0.05$	7.8 VS 16.3, $P=0.14$	-

注:NR 为未报导;PFS 为无进展生存期;OS 为总体生存期;ORR 为客观反应率;CI 为置信区间;-为无相关数据

者生存期短,亟需安全有效新药物提高预后<sup>[21]</sup>。I期临床试验纳入35例难治性固体瘤患者探究安罗替尼疗效,发现安罗替尼具有广谱抗癌性,且可能为治疗甲状腺髓样癌治疗药物。在此基础上,单臂II期临床试验NCT01874873纳入58例受试者,发现ORR达到了50%以上,48周PFS为85.5%<sup>[22]</sup>。这些数据提示,安罗替尼可能为治疗甲状腺髓样癌的新型药物,但仍需要大样本临床试验进一步验证。

(4)转移性肾细胞癌:肾细胞癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,发生转移的患者往往预后较差。目前,已有多项TKI被证实可以有效延长肾细胞癌患者生存期,其中舒尼替尼常被用于一线治疗<sup>[23]</sup>。II期临床试验NCT02072031纳入133例转移性肾癌患者,比较安罗替尼和舒尼替尼的疗效<sup>[24]</sup>。该试验结果显示,安罗替尼与舒尼替尼作为转移性肾细胞癌一线治疗药物,疗效相近。尽管安罗替尼抑制VEGFR2/3的能力高于舒尼替尼,但VEGFR单核苷酸多态性等因素亦可能影响TKI疗效,导致上述试验结果<sup>[25]</sup>。

3. 安罗替尼与其他TKI相比较:在作用机制上,安罗替尼与索拉菲尼等TKI作用靶点相似,均与VEGFR、FGFR等靶点结合,抑制血管生成及干扰肿瘤细胞生物学行为,从而发挥抗肿瘤疗效(表2)。而安罗替尼优势在于,其与VEGFR-2/3结合能力是舒尼替尼等的20多倍,抑制血管生成能力较其他TKI强,提示安罗替尼抗肿瘤能力相对较强,可能成为晚期难治性恶性肿瘤的有效药物<sup>[13]</sup>。在安全性方面,安罗替尼优势在于腹泻发生率相对较低,且大多不良反应可通过调整剂量或对症治疗缓解,具有较好安全性<sup>[26]</sup>。但安罗替尼与其他TKI相似,发生不良反应较多,其中甘油三酯升高、胆固醇升高发生率相对较高,因此需监测患者血脂等指标以降低动脉栓塞风险<sup>[5,27-28]</sup>。

### 三、安罗替尼用于晚期口腔鳞状细胞癌的治疗前景

口腔癌是头颈部常见恶性肿瘤,其中鳞状细胞癌占口腔癌90%以上<sup>[29]</sup>。晚期OSCC侵袭性高,患者预后不佳,生存质量亟待提高。目前,晚期OSCC患者多以综合治疗为主,总体复发率约35%<sup>[30]</sup>。对于复发、转移等晚期患者多采用放疗以延长生存期,5年总生存率不足50%<sup>[31]</sup>。临床常用化疗药物包括铂类、紫杉醇、氟尿嘧啶、甲氨喋呤等,但此类细胞毒性药物具有“双刃剑”作用,杀伤癌细胞同时也杀伤人正常细胞,易产生骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能损害等不良反应<sup>[32-34]</sup>。尽管西妥昔单抗等药物的出现为晚期OSCC化疗提

供了更多选择,但其作为单靶点药物难以实现持续抗肿瘤作用<sup>[35]</sup>。难治性晚期OSCC患者面临着不良反应难以耐受,化疗疗效不佳等困境。因此,亟需安全有效的新药物以减少或抑制肿瘤转移和复发,提高晚期OSCC患者的预后和生存质量。

关于OSCC的恶变机制研究,目前尚无定论。多位学者团队证明OSCC的发生发展、转移、预后等与血管生成因子及其受体密切相关。Hwang-Bo等<sup>[36-39]</sup>研究发现,VEGFR过度表达与OSCC发生发展、淋巴结转移及预后等有关。Xie等<sup>[40]</sup>研究发现,FGFR与OSCC的转移与侵袭相关,其中FGFR3与肿瘤细胞增殖,辐射抵抗相关;FGFR4与头颈部鳞癌总存活率相关。Ong等<sup>[41]</sup>报道,PDGFR与OSCC转移、生存期密切相关。对于VEGFR、FGFR、PDGFR等与口腔癌进展密切相关的因子,已有研究表明安罗替尼对其有抑制作用,能够干扰下游多条信号通路,抑制血管生成和干扰肿瘤细胞增殖等生物学行为<sup>[13-14]</sup>。且相较于其他TKI,安罗替尼对VEGFR2/3选择性高,抑制肿瘤血管生成能力强。故而本课题组推论,安罗替尼可抑制OSCC的生长、侵袭与转移,有望成为难治性晚期OSCC新化疗药物,用于延长患者生存期。

目前,国内学者就安罗替尼对人舌鳞状细胞癌细胞Tca8113的增殖、侵袭、迁移生物学行为影响进行研究,发现其显著抑制Tca8113细胞增殖等生物学行为<sup>[42]</sup>。该结果支持上述假设,同时为安罗替尼治疗晚期OSCC的临床研究提供部分基础依据。尽管缺乏有关安罗替尼治疗OSCC临床试验,但是安罗替尼治疗晚期肺鳞癌的疗效已经被临床试验肯定,且被批准为晚期难治性肺鳞癌的三线治疗药物<sup>[43]</sup>。ALTER0303随机III期临床试验表明安罗替尼能够显著延长晚期肺鳞癌患者OS和PFS<sup>[19]</sup>。鉴于晚期肺鳞癌患者服用安罗替尼明显生存获益,且OSCC和肺鳞癌组织学特征及变异基因相似,安罗替尼有望成为晚期OSCC化疗新选择<sup>[44]</sup>。

此外,安罗替尼与紫杉醇等化疗药物联用提高化疗疗效,有望成为治疗晚期OSCC治疗方案之一。其部分理论依据是血管生成抑制剂可以促进肿瘤异常血管正常化,从而改善肿瘤低灌注和低氧状态,提高肿瘤组织药物浓度。国内学者发现安罗替尼与紫杉醇联合治疗相比于顺铂联合紫杉醇,能够显著抑制晚期OSCC转移灶,且患者耐受性良好<sup>[45]</sup>。此病例报告支持了上述安罗替尼联合治疗晚期OSCC的假设,也为未来研究提供方向。此外,Ramjiawan等<sup>[9]</sup>提出抗血管生成剂与免疫检查点抑制剂联合使用可能是治疗恶性肿瘤

表2 安罗替尼与其他酪氨酸酶抑制剂(TKI)比较

药品	不同点	相似点
安罗替尼	1. 对VEGFR-2/3选择性较强,抑制肿瘤血管生成能力较强 2. 不良反应大多可缓解,腹泻发生率相对较低 3. 易发生血脂升高、甘油三酯升高,需监测血压、血脂等指标	1. 作用机制相似,与VEGFR等血管生成因子受体结合,抑制肿瘤血管生成 2. 结合靶点较多,干扰多条信号通路,不良反应(高血压、手足综合征等)较多
索拉菲尼、舒尼替尼等	1. 与VEGFR结合能力相对较弱,抑制肿瘤血管生成能力较弱 2. 腹泻发生率相对较高 3. 血脂升高、甘油三酯升高发生率相对较低	

注:VEGFR为血管内皮生长因子受体

的新策略。部分理论依据是低剂量的抗血管生成剂能够使肿瘤异常血管正常化,改善缺氧微环境,进而促进免疫细胞的聚集及增强免疫功能;而免疫细胞激活的同时又反过来促进血管正常化,最终两者形成良好的正反馈循环<sup>[46]</sup>。目前,免疫检查点抑制剂如程序性死亡受体-1抑制剂(programmed death 1 inhibitor,PD-1 inhibitor)已被批准用于头颈部鳞癌<sup>[47]</sup>。因此,安罗替尼作为多靶点抗血管生成剂,与PD-1抑制剂联用也为提高晚期口腔癌患者生存质量带来新曙光。

综上所述,OSCC是口腔颌面常见恶性肿瘤之一,晚期患者的生存期和生存质量亟待提高。基于安罗替尼的抗血管生成作用机制和国内外学者已发表相关研究,推测安罗替尼有望成为晚期OSCC化疗的有效新选择之一。此外,安罗替尼可以促进肿瘤异常血管正常化,从而改善肿瘤低灌注和低氧状态,提高肿瘤组织药物浓度。因此,安罗替尼与其他化疗、免疫治疗药物联合以提高化疗疗效和晚期OSCC患者预后,也将是具有创新性和实用性的研究方向,值得进一步深入探究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Cheraghlou S, Schettino A, Zogg CK, et al. Changing prognosis of oral cancer: An analysis of survival and treatment between 1973 and 2014 [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(12): 2762-2769. DOI:10.1002/lary.27315.
- [2] Hsieh MY, Chen G, Chang DC, et al. The Impact of Metronomic Adjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced Oral Cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 2091-2097. DOI: 10.1245/s10434-018-6497-3.
- [3] 金晶,叶茂昌,王来平,等. TPF方案诱导化疗口腔癌后IV度骨髓抑制的临床分析[J]. *上海口腔医学*, 2014, 23(2): 219-223.
- [4] 尚伟,郑家伟. 口腔及口咽癌新版TNM分期与NCCN诊治指南部分解读[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2018, 16(6): 533-546. DOI:10.19438/j.cjoms.2018.06.010.
- [5] Shen G, Zheng F, Ren D, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120. DOI: 10.1186/s13045-018-0664-7.
- [6] Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Elizabeth A, et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(3): 425-532. DOI: 10.1007/s10456-018-9613-x.
- [7] Ochiya T, Takenaga K, Endo H. Silencing of S100A4, a metastasis-associated protein, in endothelial cells inhibits tumor angiogenesis and growth [J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(1): 17-26. DOI: 10.1007/s10456-013-9372-7.
- [8] Zirikli K, Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives [J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(4): 166-171. DOI: 10.1159/000488087.
- [9] Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185-204. DOI: 10.1007/s10456-017-9552-y.
- [10] Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment [J]. *International Journal Of Nanomedicine*, 2018, 13: 6049-6058. DOI: 10.2147/IJN.S140462.
- [11] He C, Wu T, Hao Y. Anlotinib induces hepatocellular carcinoma apoptosis and inhibits proliferation via Erk and Akt pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 3093-3099. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.098.
- [12] Liang L, Hui K, Hu C, et al. Autophagy inhibition potentiates the anti-angiogenic property of multikinase inhibitor anlotinib through JAK2/STAT3/VEGFA signaling in non-small cell lung cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 71. DOI: 10.1186/s13046-019-1093-3.
- [13] Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1207-1219. DOI: 10.1111/cas.13536.
- [14] Lin B, Song X, Yang D, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFRbeta and FGFR1 [J]. *Gene*, 2018, 654: 77-86. DOI: 10.1016/j.gene.2018.02.026.
- [15] Ruan X, Shi X, Dong Q, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1): 153-164. DOI: 10.1530/ERC-17-0558.
- [16] Sun Y, Niu W, Du F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105. DOI: 10.1186/s13045-016-0332-8.
- [17] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363-385. DOI: 10.3322/caac.21565.
- [18] Han B, Li K, Zhao Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302) [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 654-661. DOI: 10.1038/bjc.2017.478.
- [19] Han B, Li K, Wang Q, et al. 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 [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [20] Chi Y, Fang Z, Hong X, et al. Safety and Efficacy of Anlotinib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients with Refractory Metastatic Soft-Tissue Sarcoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5233-5238. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3766.
- [21] Du L, Wang Y, Sun X, et al. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 291. DOI: 10.1186/s12885-018-4081-7.
- [22] Sun Y, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid

- Cancer [J]. *Thyroid*, 2018, 28(11): 1455-1461. DOI: 10.1089/thy.2018.0022.
- [23] Miyake H, Matsushita Y, Watanabe H, et al. Significance of introduction of alternative dosing schedule for sunitinib during first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(10): 133. DOI: 10.1007/s12032-018-1195-3.
- [24] Zhou AP, Bai Y, Song Y, et al. Anlotinib Versus Sunitinib as First-Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Randomized Phase II Clinical Trial [J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): e702-e708. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0839.
- [25] Miao C, Cao J, Wang Y, et al. Effects of VEGF and VEGFR polymorphisms on the outcome of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68854-68862. DOI: 10.18632/oncotarget.19924.
- [26] Si X, Zhang L, Wang H, et al. Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: Experiences in ALTER-0303 [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(3): 551-556. DOI: 10.1111/1759-7714.12977.
- [27] Lee SH, Bang YJ, Mainwaring P, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an ethnic Asian subpopulation analysis for safety and efficacy [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(3): 237-245. DOI: 10.1111/ajco.12163.
- [28] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34. DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70285-7.
- [29] Jiang L, Xiao J. 2-phenylethanesulfonamide inhibits growth of oral squamous cell carcinoma cells by blocking the function of heat shock protein 70 [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20200079. DOI: 10.1042/BSR20200079.
- [30] Thavarool SB, Muttath G, Nayanar S, et al. Improved survival among oral cancer patients: findings from a retrospective study at a tertiary care cancer centre in rural Kerala, India [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 15. DOI: 10.1186/s12957-018-1550-z.
- [31] Petti S, Scully C. How many individuals must be screened to reduce oral cancer mortality rate in the Western context? A challenge [J]. *Oral Dis*, 2015, 21(8): 949-954. DOI: 10.1111/odi.12372.
- [32] Minhas S, Kashif M, Altaf W, et al. Concomitant-chemoradiotherapy-associated oral lesions in patients with oral squamous-cell carcinoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(2): 176-182. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0096.
- [33] Srivastava S, Mohammad S, Gupta S, et al. Chemoprotective effect of nanocurcumin on 5-fluorouracil-induced-toxicity toward oral cancer treatment [J]. *Natl J Maxillofac Surg*, 2018, 9(2): 160-166. DOI: 10.4103/njms.NJMS\_27\_18.
- [34] Patil VM, Noronha V, Joshi A, et al. Phase I/II Study of Palliative Triple Metronomic Chemotherapy in Platinum-Refractory/Early-Failure Oral Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 3032-3041. DOI: 10.1200/JCO.19.01076.
- [35] Hamauchi S, Yokota T, Mizumachi T, et al. Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(5): 468-475. DOI: 10.1007/s10147-018-01392-9.
- [36] Hwang-Bo J, Park JH, Bae MG, et al. Recombinant canstatin inhibits VEGF-A-induced lymphangiogenesis and metastasis in an oral squamous cell carcinoma SCC-VII animal model [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(10): 2977-2988. DOI: 10.1002/cam4.866.
- [37] Lin X, Khalid S, Qureshi MZ, et al. VEGF mediated signaling in oral cancer [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(14): 64-68. DOI: 10.14715/cmb/2016.62.14.11.
- [38] Pianka A, Knösel T, Probst FA, et al. Vascular endothelial growth factor receptor isoforms: are they present in oral squamous cell carcinoma? [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 73(5): 897-904. DOI: 10.1016/j.joms.2014.12.030.
- [39] Lin YW, Huang ST, Wu JC, et al. Novel HDGF/HIF-1 $\alpha$ /VEGF axis in oral cancer impacts disease prognosis [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1083. DOI: 10.1186/s12885-019-6229-5.
- [40] Xie X, Wang Z, Chen F, et al. Roles of FGFR in oral carcinogenesis [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(3): 261-269. DOI: 10.1111/cpr.12260.
- [41] Ong HS, Gokavarapu S, Tian Z, et al. PDGFRA mRNA overexpression is associated with regional metastasis and reduced survival in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(7): 652-659. DOI: 10.1111/jop.12713.
- [42] Chu C, Shang W, Sun Y, et al. Anlotinib is effective in patients with advanced oral cancer? [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 137: 109578. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109578.
- [43] Syed YY. Anlotinib: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1057-1062. DOI: 10.1007/s40265-018-0939-x.
- [44] Sánchez-Danés A, Blanpain C. Deciphering the cells of origin of squamous cell carcinomas [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(9): 549-561. DOI: 10.1038/s41568-018-0024-5.
- [45] Deng Y, Zhong ZY, Tan XR, et al. Satisfactory short-term outcome after anlotinib and docetaxel chemotherapy in tongue cancer with N3 cervical lymph node metastasis: A case report [J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7(10): 1923-1927. DOI: 10.1002/ccr3.2390.
- [46] 牛志成, 何东伟, 汪治宇. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(9): 1012-1018. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.013.
- [47] Larkins E, Blumenthal GM, Yuan WS, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Disease Progression on or After Platinum-Containing Chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2017, 22(7): 873-878. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0496.

(收稿日期:2020-02-21)

(本文编辑:王嫚)