

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.08.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220216.1020.010.html\(2022-02-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220216.1020.010.html(2022-02-16))

## 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期软组织肉瘤的临床观察\*

贾昱娴,陈千英,谭爱花,刘燕,覃芳卉,农丽<sup>△</sup>

(广西医科大学附属肿瘤医院乳腺及骨软组织肿瘤内科,南宁 530021)

**[摘要]** **目的** 探讨甲磺酸阿帕替尼在晚期软组织肉瘤(STS)中的疗效及安全性,并分析可能影响无疾病进展生存期(PFS)的因素。**方法** 收集 2015 年 5 月至 2019 年 12 月就诊于该院的 33 例经甲磺酸阿帕替尼治疗的复发转移或局部晚期 STS 患者的临床资料,对甲磺酸阿帕替尼的疗效、PFS 影响因素及不良反应进行回顾性分析。**结果** 本组患者中位 PFS(mPFS)为 5.5 个月(95%CI:3.8~8.2),中位总生存时间(mOS)为 8.6 个月(95%CI:6.7~11.3)。总缓解率(ORR)为 12.12%,疾病控制率(DCR)为 78.79%。单因素分析显示,患者的 PFS 与既往手术史[HR=0.32(0.13~0.83),P=0.019]及肿瘤转移[HR=0.29(0.09~0.97),P=0.045]有关。药物总体耐受性良好,3 级以上不良反应包括:中性粒细胞减少(15.2%)、高血压(9.1%)、贫血(6.1%)。**结论** 甲磺酸阿帕替尼对复发转移或局部晚期 STS 有一定疗效,安全性可控,值得临床进一步探索和推广。

**[关键词]** 甲磺酸阿帕替尼;软组织肉瘤;靶向治疗;有效性;安全性**[中图分类号]** R739.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)08-1344-06

## Clinical observation of apatinib in the treatment of advanced soft tissue sarcoma\*

JIA Yuxian, CHEN Qianying, TAN Aihua, LIU yan, QIN Fanghui, NONG Li<sup>△</sup>

(Department of Breast and Bone &amp; Soft Tissue Oncology, the Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of apatinib in the treatment of advanced soft tissue sarcoma (STS) in the real world, and to analyze the possible influencing factors of the progression free survival (PFS). **Methods** A total of 33 patients with advanced STS admitted to the Affiliated cancer hospital of Guangxi Medical University from May 2015 to July 2019 were selected and treated with apatinib. The clinical efficacy, influencing factors of PFS, and adverse reactions were retrospectively evaluated. **Results** The median progression free survival (mPFS) was 5.5 months (95% CI: 3.8-8.2), the median overall survival (mOS) was 8.6 months (95% CI: 6.7-11.3). The overall response rate (ORR) and the disease control rate (DCR) were 12.12% and 78.79%. Univariate analysis showed that PFS was correlated with whether surgery was taken [HR=0.32 (0.13-0.83), P=0.019] and whether the tumor was metastatic [HR=0.29 (0.09-0.97), P=0.045]. Drug tolerance was generally good, the adverse reactions of grade III and above were neutropenia (15.2%), hypertension (9.1%), anemia (6.1%). **Conclusion** Apatinib has certain efficacy in the treatment of advanced STS, and the safety is controllable, which is worthy of further clinical exploration and promotion.

**[Key words]** apatinib; soft tissue sarcoma; targeted therapy; efficacy; safety

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是来源于间叶组织的一组高度异质性恶性肿瘤,目前分为 50 多种亚型。我国 STS 的发病率为 2.38/10 万,约占成人恶性肿瘤的 1%,儿童恶性肿瘤的 15%<sup>[1]</sup>。STS 5 年总生存率为 60%~80%,但出现远处转移的 IV 期患者平均生存期仅 12~18 个月<sup>[2]</sup>。

对于远处转移或复发不可切除的晚期 STS 患者,治疗手段主要以全身治疗为主,辅以局部姑息手术、

放疗等措施。非特殊类型 STS 的经典一线标准全身治疗方案为多柔比星单药或联合/续贯异环磷酰胺,但其治疗有效率有限,且不良反应较大,适合一般体力状况评分较好的患者。而一线治疗失败后,目前尚无标准的治疗方案。近年来快速发展的分子靶向治疗也在复发转移性 STS 的治疗中崭露头角,因其给药方式便捷,不良反应可耐受,且取得了一定的临床疗效,成为越来越多晚期 STS 患者的选择。甲磺酸阿帕

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费课题(Z20170426、Z20170447)。 作者简介:贾昱娴(1985-),主治医师,硕士,主要从事乳腺癌及软组织肿瘤的临床与基础研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: nongli@stu.gxmu.edu.cn。

替尼(以下简称阿帕替尼)是 1 种口服小分子血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂,其选择性作用于 VEGFR-2 酪氨酸激酶胞内 ATP 结合位点,阻断血管内皮生长因子(VEGF)-VEGFR 下游信号传导,导致肿瘤血管生成受抑制而使肿瘤生长受控制。有研究显示,阿帕替尼在多种癌,包括晚期 STS 患者中有一定的疗效。因此,本研究回顾性分析阿帕替尼在复发转移性 STS 中的临床疗效及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析本院 2015 年 5 月至 2019 年 12 月收

治的 33 例复发转移或局部晚期 STS 患者的临床资料。纳入标准:(1)经病理学确诊的复发转移或局部晚期不可切除的 STS 患者;(2)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分小于或等于 3 分,预计生存时间大于或等于 3 个月;(3)连续服用阿帕替尼至少 2 个周期;(4)至少有 1 个可测量病灶,并进行过至少 1 次 CT 疗效评价。排除标准:(1)伴有多器官功能不全;(2)合并不可控制的高血压;(3)合并活动性出血;(4)临床资料不完整且无法随访者。纳入的 33 例晚期 STS 患者中,男 19 例(57.6%),女 14 例(42.4%),年龄 15~77 岁,中位年龄 44.5 岁。纳入的 33 例 STS 患者临床特征见表 1。

表 1 33 例 STS 患者临床特征

项目	占比[n(%)]	项目	占比[n(%)]
性别		转移部位	
男	19(57.6)	局部晚期	5(15.1)
女	14(42.4)	单纯肺转移	4(12.2)
年龄		肺及其他部位转移	14(42.4)
<50 岁	20(60.1)	非肺转移	10(30.3)
≥50 岁	13(39.9)	手术情况	
ECOG 评分		否	5(15.1)
0 分	6(18.2)	根治术	13(39.4)
1 分	7(21.2)	姑息术	15(45.5)
2 分	11(33.3)	蒽环类药物化疗史	
3 分	9(27.3)	是	18(54.5)
病理类型		否	15(45.5)
平滑肌肉瘤	6(18.2)	放疗史	
脂肪肉瘤	6(18.2)	是	8(24.2)
滑膜肉瘤	6(18.2)	否	25(75.8)
未分化肉瘤	3(9.1)	抗血管生成治疗史	
横纹肌肉瘤	3(9.1)	是	9(27.3)
血管肉瘤	2(6.1)	否	24(72.7)
子宫平滑肌肉瘤	2(6.1)	阿帕替尼治疗线数	
纤维肉瘤	2(6.1)	一线	12(36.4)
透明细胞肉瘤	1(3.0)	二线	11(33.3)
纤维母细胞肉瘤	1(3.0)	三线及以上	10(30.3)
上皮样肉瘤	1(3.0)	阿帕替尼联合治疗方案	
原发灶部位		化疗	
肢体	17(51.5)	脂质体阿霉素+奈达铂	1(3.0)
腹膜后	3(9.1)	表柔比星+奥沙利铂	1(3.0)
内脏	8(24.3)	多柔比星+异环磷酰胺	1(3.0)
躯干	3(9.1)	异环磷酰胺+依托泊苷	1(3.0)
头颈	2(6.1)	多西他赛+吉西他滨	1(3.0)
是否初诊Ⅳ期		紫杉醇脂质体	1(3.0)
是	17(51.5)	免疫治疗(卡瑞利珠单抗)	2(6.1)
否	16(48.5)	放疗(腹部)	2(6.1)

## 1.2 方法

33例 STS 患者中 23 例为单药阿帕替尼治疗,10 例为联合治疗(具体联合治疗方案见表 1)。阿帕替尼使用方法如下:阿帕替尼片 500 mg,1 次/天,28 d 为 1 个给药周期。至少连用 2 个周期,发生完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和病情稳定(stable disease, SD)的患者继续给药直至疾病进展(progressive disease, PD)。出现不可耐受不良反应或患者要求停药或 PD 的患者则终止给药。联合化疗患者在化疗 4~6 个周期病情稳定后,可停用化疗,继续口服阿帕替尼治疗,直至 PD;联合放疗患者放疗结束后继续服用阿帕替尼治疗 500 mg,1 次/天,直至 PD;联合免疫治疗者双药联合使用至出现不可耐受不良反应或患者要求停药或 PD。出现不良反应的患者,对症处理后无好转者酌情减量使用。

## 1.3 有效性及安全性评价

分别通过比较服药前、服药每 2 周期后的 CT 和/或 MR 影像学资料,根据实体瘤反应性评价标准(RECIST version 1.1)评估疗效,记录达到 CR、PR、SD 及 PD 病例数及所占百分比,计算总缓解率(overall response rate, ORR)和疾病控制率(DCR),并计算无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)以评估阿帕替尼治疗有效性。通过记录患者不良反应获得其发生率、严重程度,从而分析阿帕替尼的安全性,并记录因不良反应停药或调整药物剂量的情况;其中不良反应严重程度根据美国国家癌症研究所(NCI) 4.0 标准进行评价。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。计数资料采用例数及百分率(%)进行描述。生存数据采用 Kaplan-Meier 曲线分析,并用 Log-rank 检验比较组间差异,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 有效性

本研究 33 例 STS 患者均得到随访,截至最后 1 次随访时间 2019 年 12 月 23 日。33 例患者平均用药 5.8 个周期,平均阿帕替尼剂量强度 466.2 mg/d。所有患者中,无 CR 病例,PR 患者 4 例(12.12%),SD 患者 22 例(66.67%),PD 患者 7 例(21.21%),ORR (CR + PR) 为 12.12%,DCR (CR + PR + SD) 为 78.79%。中位 PFS 为 5.53 个月,中位 OS 为 8.58 个月。PFS、OS 生存曲线见图 1、2。

### 2.2 PFS 的单因素分析

分别对患者的性别、年龄、ECOG 评分、病理类型、肿瘤转移、既往治疗(是否接受过手术、化疗、放疗、抗血管生成治疗)、阿帕替尼治疗线数、阿帕替尼是否为联合用药及是否出现不良反应等因素进行单

因素分析,以查看其对 PFS 的影响,分析结果见表 3。其中患者手术史及肿瘤转移 2 个因素与 PFS 相关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其 PFS 曲线分别见图 3、4。

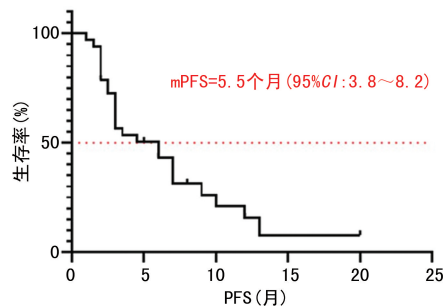


图 1 PFS 曲线

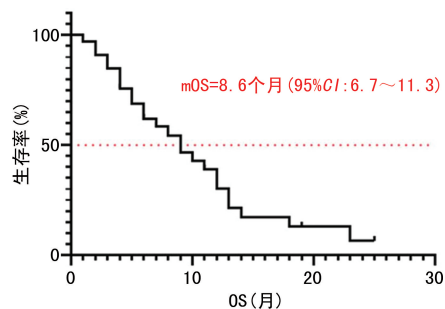


图 2 OS 曲线

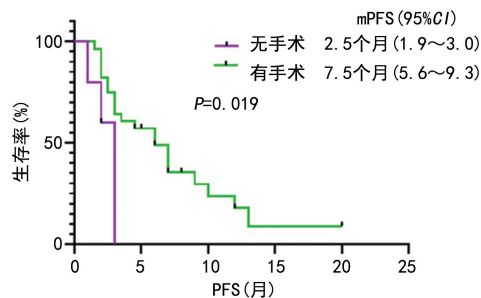


图 3 手术与疗效的关系

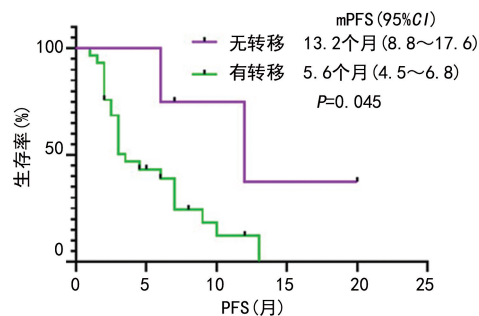


图 4 转移与疗效的关系

### 2.3 安全性

本研究中出现的不良反应,按发生率高低依次为高血压、乏力、恶心、手足综合征、贫血、中性粒细胞减少、蛋白尿、便秘等。不良反应分级多为 1、2 级,对症处理多可好转。经常规处理症状控制不佳者,需予适当减少阿帕替尼用量。本研究中有 9 例患者进行了减量处理,其中 6 例降至 375 mg/d,3 例降至 250 mg/d,减量的原因包括高血压(4 例),乏力(2 例),贫

血(1 例),中性粒细胞缺乏(1 例),蛋白尿(1 例)。

表 3 临床特征与预后因素的单因素分析

临床特征	占比 <i>n</i> (%)	PFS(95%CI)	HR(95%CI)	<i>P</i>
性别				0.906
女	14(42.4)	7.3(4.4~10.2)	1	
男	19(57.6)	6.7(5.1~8.3)	0.96(0.50~1.85)	
年龄				0.440
<50 岁	20(60.1)	6.6(5.2~7.9)	1	
≥50 岁	13(39.9)	5.9(3.0~8.7)	1.33(0.65~2.72)	
ECOG 评分				0.088
2~3 分	20(60.6)	5.5(4.3~6.8)	1	
0~1 分	13(39.4)	10.1(6.6~13.6)	0.54(0.27~1.10)	
病理类型				0.205
滑膜肉瘤	6(18.2)	8.7(5.7~11.6)	1	
平滑肌肉瘤	6(18.2)	6.3(3.7~9.0)	1.07(0.21~5.46)	0.931
脂肪肉瘤	6(18.2)	7.3(3.8~10.7)	1.03(0.34~3.09)	0.960
未分化肉瘤	3(9.1)	5.3(3.5~7.1)	1.08(0.34~3.40)	0.903
横纹肌肉瘤	3(9.1)	2.5(2.1~2.9)	3.83(1.17~12.53)	0.056
其他	9(27.3)	7.3(4.2~10.5)	1.06(0.38~2.93)	0.917
手术史				0.019
否	5(15.1)	2.5(1.9~3.0)	1	
是	28(84.9)	7.5(5.6~9.3)	0.32(0.13~0.83)	
放疗史				0.396
否	25(75.8)	7.4(5.4~9.4)	1	
是	8(24.2)	4.8(3.6~5.9)	1.38(0.65~2.93)	
肿瘤转移				0.045
是	28(84.9)	5.6(4.5~6.8)	1	
否	5(15.1)	13.2(8.8~17.6)	0.29(0.09~0.97)	
蒽环类药物化疗史				0.676
否	15(45.5)	6.2(4.5~7.8)	1	
是	18(54.5)	7.3(4.7~9.8)	0.87(0.46~1.67)	
抗血管生存治疗史				0.145
否	24(72.7)	7.6(5.5~9.8)	1	
是	9(27.3)	5.9(3.3~8.6)	1.36(0.65~2.85)	
阿帕替尼治疗线数				0.334
二线及以上	21(63.6)	5.5(4.1~6.8)	1	
一线	12(36.4)	8.6(5.5~11.7)	0.59(0.29~1.20)	
阿帕替尼是否为联合用药				0.646
否	23(69.7)	6.3(4.9~7.7)	1	
是	10(30.3)	7.5(3.1~11.9)	0.83(0.38~1.83)	
高血压				0.268
是	23(69.7)	7.6(5.4~9.8)	1	
否	10(30.3)	5.0(3.9~6.1)	1.49(0.74~2.99)	
手足综合征				0.736
是	12(36.4)	6.0(4.0~7.9)	1	
否	21(63.6)	6.9(4.9~9.0)	0.89(0.46~1.74)	
蛋白尿				0.482
是	7(21.2)	6.2(3.7~8.4)	1	
否	26(78.8)	7.5(5.2~9.8)	0.77(0.38~1.61)	

表 4 不良反应发生率及分级[n(%)]

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	合计
高血压	13(39.4)	7(21.2)	3(9.1)	0	23(69.7)
乏力	12(36.4)	7(21.2)	0	0	19(57.6)
恶心	10(30.3)	3(9.1)	0	0	13(39.4)
手足综合征	8(24.2)	4(12.1)	0	0	12(36.4)
贫血	3(9.1)	6(18.2)	2(6.1)	0	11(33.3)
中性粒细胞减少	2(6.1)	2(6.1)	4(12.1)	1(3.0)	9(27.3)
疼痛	6(18.2)	2(6.1)	0	0	8(24.2)
蛋白尿	5(15.2)	2(6.1)	0	0	7(21.2)
便秘	5(15.2)	2(6.1)	0	0	7(21.2)
呕吐	3(9.1)	1(3.0)	0	0	4(12.1)
腹泻	2(6.1)	0	0	0	2(6.1)
转氨酶升高	2(6.1)	0	0	0	2(6.1)
出血	1(3.0)	0	0	0	1(3.0)

### 3 讨 论

STS 因其发病率低且病理类型多样、生物学行为各异,导致同类型病例难以收集,从而国内外都少有大规模临床研究报道,治疗研究进展相较于其他癌症要明显缓慢。传统内科治疗化疗药物总的疾病控制率仅 30%~50%<sup>[3]</sup>,且不良反应大,患者耐受性差。有报道血管内皮抑制素联合化疗的疾病控制率提高,STS 患者中位 PFS 延长,但 OS 并未得到改善<sup>[4]</sup>,且由于方案连续静脉使用时间较长,临床实际应用的便捷性及依从性不高。因此,无论是从增加治疗手段还是提高疗效上来说,都需要为晚期 STS 寻找新的治疗药物。

抗血管生成靶向药物研究在肿瘤领域日益深入,研究发现血管生成因子如 VEGFs 和 VEGFRs 的过度表达与 STS 患者的低存活率显著相关<sup>[5-7]</sup>。VEGF 及其受体 VEGFR,尤其是 VEGFR-2 所介导的信号级联通路是其中关键的调节途径,可以调控血管内皮细胞的增殖、迁移、生存及通透性的改变,在促进肿瘤血管生成中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。帕唑帕尼作为 VEGFR 抑制剂及肿瘤细胞增殖相关受体的小分子酪氨酸激酶抑制剂,于 2012 年 4 月被美国食品药品监督管理局和欧盟批准用于治疗成人晚期 STS,是最早获批用于治疗晚期 STS 的广谱分子靶向药物。帕唑帕尼在亚洲人群晚期 STS 患者中的临床研究数据显示, mPFS 为 3.1 个月, mOS 为 11 个月<sup>[9]</sup>,在 STS 中的二线治疗中效果肯定,但由于药物可及性及国内获批适应证等关系,帕唑帕尼在 STS 的临床应用并不广泛。阿帕替尼上市以来被尝试应用在多个癌症的晚期治疗,均取得了一定疗效。考虑其与帕唑帕尼结构及作用机制的相似性,亦有学者将其应用于晚期 STS 的治疗。NCT03121846<sup>[10]</sup>是 1 项观察化疗失败的晚

期 STS 患者应用阿帕替尼进行治疗的疗效和安全性的 II 期临床研究,入组的 42 例受试者进行了不良反应评估,38 例受试者进行了疗效评估。ORR 和 DCR 分别为 23.68% 和 57.89%, mPFS 为 7.87 个月, mOS 为 17.55 个月。LIAO 等<sup>[11]</sup>报道 64 例晚期骨肉瘤与 STS 患者应用阿帕替尼治疗,59 例患者进行了疗效评估。其 mPFS 时间为 7.93 个月, ORR 和 DCR 分别为 12.25% 和 57.63%。其他更多地阿帕替尼治疗晚期 STS 的个案报道,病理类型包括滑膜肉瘤、子宫平滑肌肉瘤、腺泡状 STS 等,应用阿帕替尼(单药或联合)得到了 7~36 个月的 PFS<sup>[12-14]</sup>。

为了解阿帕替尼在临床应用的实际情况,本研究统计分析了本院应用阿帕替尼治疗的 33 例复发转移或局部晚期 STS 患者,其中包括局部晚期不能手术至四线治疗的患者,旨在分析阿帕替尼真实世界的疗效及安全性。结果显示,33 例患者的 ORR 及 DCR 分别为 12.12% 和 78.78%, mPFS 为 5.53 个月, mOS 为 8.58 个月。ORR 及 DCR 与现有报道的其他临床研究结果接近<sup>[10-11,15-16]</sup>,但 mOS 及 mPFS 略短。主要原因可能是,本研究为真实世界的回顾性分析研究,阿帕替尼并非标准治疗方案,临床上实际应用时多放在其他治疗之后,故本研究纳入人群包括三、四线治疗病例,其中不乏 ECOG 评分为 2~3 分的较晚期病例,因而所得到的结果较一/二线使用阿帕替尼的临床疗效略差。在对影响 PFS 的单因素分析中发现,手术史及肿瘤转移是影响 PFS 的因素。其原因也很好理解,在其他治疗手段有效率较低的情况下,手术仍然是 STS 唯一有可能获得根治的治疗手段,在 STS 治疗当中的地位不言而喻。本研究中,患者按是否转移分为 2 组,局部晚期未发生远处转移的患者相较于已出现远处转移的患者,体能状态及对药物的耐受性

都相对较好,大多数患者能足量按时服药,这可能是局部晚期患者获得更长 PFS 的原因。从另一角度分析,阿帕替尼在本研究局部晚期病例的治疗中,多为一/二线方案,由此是否提示阿帕替尼更早线用药及其剂量是否对疗效上有影响,还需更多病例数的研究来证实。对于其他单因素分析,如性别、年龄、病理类型、肿瘤转移、既往治疗(是否接受过化疗、放疗、抗血管生成治疗)、阿帕替尼治疗线数、阿帕替尼是否为联合用药及是否出现不良反应,均未对阿帕替尼的疗效造成影响。

不良反应方面,发生率最高的是高血压及乏力,均达 50% 以上,其他不良反应包括恶心、手足综合征、贫血、中性粒细胞减少、蛋白尿、便秘等。不良反应多为 1、2 级,大多数患者经对症处理可控制,经常规对症处理症状控制不佳者,经酌情减量使用阿帕替尼后多能耐受。本研究记录的不良反应如中性粒细胞减少、便秘等在其他阿帕替尼临床研究中发生率较低或不良反应分级较低,而本研究发生率及严重程度较高的原因考虑为:联合化疗导致化疗相关不良反应增加、严重程度升高所致。

本研究回顾性分析了 33 例临床实际应用阿帕替尼治疗复发转移或局部晚期 STS 的疗效及安全性,提示阿帕替尼对复发转移或局部晚期 STS 有一定疗效,不良反应可控。下一步可考虑设计前瞻性临床研究进一步探索阿帕替尼对晚期 STS 的疗效及安全性。另外,研究再次证实了手术对于 STS 治疗的重要性,以及制订方案时关注患者体能状态的重要性,对于 ECOG 评分较高的患者,可能难以从抗肿瘤治疗中获益。由于研究中联合治疗并未带来 PFS 延长,且联合化疗者往往不良反应较重,甚至导致了药物的减量,是否由此导致了联合治疗疗效得不到提高尚未可知,但提醒临床医生选择阿帕替尼联合化疗方案时需谨慎。

## 参考文献

- [1] MEHREN M V, KANE J M, BUI M M, et al. NCCN Guidelines insights: soft tissue sarcoma, version 1. 2021; featured updates to the NCCN guidelines [J]. *J Natl Compr Canc Netw Jncn*, 2020, 18(12): 1604-1612.
- [2] GAMBOA A C, GRONCHI A, CARDONA K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(suppl 4): 200-229.
- [3] REN Z, LIAO Z, YANG J. Chemotherapy combined with anti-angiogenesis drugs in stage IV sarcoma patients: Efficacy data from the largest cohort study from China [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(suppl 15): e22505.
- [4] XING P, ZHANG J, YAN Z, et al. Recombined humanized endostatin (Endostar) combined with chemotherapy for advanced bone and soft tissue sarcomas in stage IV [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36716-36727.
- [5] KAMPMANN E, ALTENDORFHOFMANN A, GIBIS S, et al. VEGFR2 predicts decreased patients survival in soft tissue sarcomas [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(10): 726-730.
- [6] FATHI M N, RASHIDI M R, VAHEDIAN V et al. Therapeutic potentials of Apatinib in cancer treatment: Possible mechanisms and clinical relevance [J]. *Life Sci*, 2019, 241: 117106.
- [7] LI S. Anlotinib: a novel targeted drug for bone and soft tissue sarcoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 664853.
- [8] WEN S, SHAO G, ZHENG J, et al. Apatinib regulates the cell proliferation and apoptosis of liver cancer by regulation of VEGFR2/STAT 3 signaling [J]. *Pathol Res Pract* 2019, 215(4): 816-821.
- [9] HUANG P W, CHOU W C, SHEN W C, et al. Hand-foot skin reaction predicts treatment outcome of pazopanib in patients with metastatic soft tissue sarcoma: a multicenter study in the Asian population [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(4): 353-360.
- [10] LIU X Y, XU J, LI F, et al. Efficacy and safety of the VEGFR2 inhibitor Apatinib for metastatic soft tissue sarcoma: Chinese cohort data from NCT03121846 [J]. *Biopha*, 2019, 122: 109587.
- [11] LIAO Z, LI F, ZHANG C, et al. Phase II trial of VEGFR2 inhibitor apatinib for metastatic sarcoma: focus on efficacy and safety [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(3): 1-11.
- [12] XU Z, ZHANG Y, YU Y H. Successful treatment of advanced alveolar soft part sarcoma with camrelizumab combined with apatinib: a case report [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 785-792.

- Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [3] 黄岩, 张力. 2020 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南更新要点解读[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(8): 603-605.
- [4] 王瑞, 姚烽, 陈春基, 等. 《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)》外科治疗解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(11): 1265-1268.
- [5] THAKUR M K, RUTERBUSCH J J, SCHWARTZ A G, et al. Risk of second lung cancer in patients with previously treated lung cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results (seer) data[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 46-53.
- [6] MOON M H, MOON Y K, MOON S W. Segmentectomy versus lobectomy in early non-small cell lung cancer of 2 cm or less in size: a population-based study[J]. *Respirology*, 2018, 23(7): 695-703.
- [7] JSSELDIJK M A, SHONI M, SIEGERT C, et al. Oncological outcomes of lobar resection, segmentectomy, and wedge resection for t1a non-small-cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 32(3): 582-590.
- [8] BAIG M Z, RAZI S S, WEBER J F, et al. Lobectomy is superior to segmentectomy for peripheral high grade non-small cell lung cancer  $\leq 2$  cm[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 5925-5933.
- [9] STILES B M, MAO J, HARRISON S, et al. Sublobar resection for node-negative lung cancer 2 - 5 cm in size[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 56(5): 858-866.
- [10] HAO B, ZHANG L, FAN T, et al. Survival following segmentectomy or lobectomy in patients with stage I B non-small-cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 661.
- [11] STILES B M, MAO J, HARRISON S, et al. Extent of lymphadenectomy is associated with oncological efficacy of sublobar resection for lung cancer  $\leq 2$  cm[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(6): 2454-2465. e1.
- [12] YENDAMURI S, DHILLON S S, GROMAN A, et al. Effect of the number of lymph nodes examined on the survival of patients with stage I non-small cell lung cancer who undergo sublobar resection [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(1): 394-402.
- (收稿日期: 2021-11-11 修回日期: 2022-02-26)
- (上接第 1349 页)
- [13] ZHANG Y, CHEN C, REN M, et al. Treatment of uterine high-grade endometrial stromal sarcoma with apatinib combined with chemotherapy: a case report[J]. *Medicine*, 2019, 98(13): e15050.
- [14] CHEN S, ZHANG K, WAN X, et al. The use of apatinib in treating primary pleural synovial sarcoma: a case report[J]. *Medicine*, 2019, 98(51): e18382.
- [15] ZHU B R, LI J, XIE Q S, et al. Efficacy and safety of apatinib monotherapy in advanced bone and soft tissue sarcoma: an observational study[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(3): 198-204.
- [16] YAO W T, WU F X, CAI Q Q, et al. Efficacy and safety of apatinib in advanced sarcoma: an open-label, nonrandomized, single-center study of 45 patients[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(7): e0778.
- (收稿日期: 2021-11-13 修回日期: 2022-02-23)