

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.02.09

❖ 论著 ❖

# 阿帕替尼在晚期肉瘤治疗中的疗效及安全性分析

何瑶<sup>1</sup>, 杨晖<sup>2</sup>, 孙小雯<sup>1</sup>, 张衍<sup>1</sup>, 黄媚娟<sup>1</sup>, 宫友陵<sup>1</sup>, 朱江<sup>1</sup>, 全瑞占<sup>1</sup>, 薛建新<sup>1</sup>, 卢铀<sup>1</sup>

(1. 四川大学华西医院胸部肿瘤科, 四川 成都 610041; 2. 郑州大学附属肿瘤医院放射肿瘤科, 河南 郑州 450000)

**【摘要】目的:** 了解阿帕替尼在晚期肉瘤中的疗效及安全性, 并分析影响其疗效的因素。**方法:** 回顾分析口服阿帕替尼的晚期肉瘤患者临床资料, 评价患者的无进展生存时间、总生存时间、客观缓解率、疾病控制率和不良反应发生率。**结果:** 共收集 30 例口服阿帕替尼治疗的晚期肉瘤患者临床资料, 中位随访时间为 16.6 个月 (2.0 ~ 35.6 个月), 客观缓解率为 23.3%, 疾病控制率为 86.7%。中位无进展生存时间为 5.9 个月 (95% CI: 4.7 ~ 7.1), 中位总生存时间为 19.2 个月 (95% CI: 12.0 ~ 26.4)。年龄 ( $\chi^2 = 4.534, P = 0.003$ )、转移灶个数 ( $\chi^2 = 14.803, P = 0.001$ )、治疗线数 ( $\chi^2 = 8.539, P = 0.003$ ) 是影响阿帕替尼治疗晚期肉瘤患者无进展生存时间的相关因素; 转移灶个数 ( $\chi^2 = 4.991, P = 0.025$ ) 是影响晚期肉瘤患者总生存时间的相关因素。30 例患者均出现不同程度的不良反应, 最常见的 III ~ IV 级严重的毒副反应为手足综合征 (3.3%)、蛋白尿 (6.7%)、白细胞下降 (6.7%) 和呕吐 (3.3%), 无因药物相关性毒副反应死亡的患者。**结论:** 阿帕替尼治疗晚期肉瘤安全有效, 越早使用, 效果越好。

**【关键词】** 晚期肉瘤; 阿帕替尼; 疗效; 安全性

**【中图分类号】** R738.6 **【文献标志码】** A

## The efficacy and safety analysis of apatinib in advanced sarcoma

HE Yao<sup>1</sup>, YANG Hui<sup>2</sup>, SUN Xiao-wen<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>1</sup>, HUANG Mei-juan<sup>1</sup>, GONG You-ling<sup>1</sup>, ZHU Jiang<sup>1</sup>, TONG Rui-zhan<sup>1</sup>, XUE Jian-xin<sup>1</sup>, LU You<sup>1</sup>

(1. Department of Thoracic Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan; 2. Department of Radiation Oncology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the efficacy and safety of apatinib in advanced sarcoma, and to analyze the factors that affect the efficacy of apatinib. **Methods:** The clinical date of patients with advanced sarcoma who received apatinib was retrospectively analysed. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective responserate (ORR), disease control rate (DCR) and incidence of adverse reactions were evaluated. **Results:** A total of 30 patients were enrolled, the median follow-up time was 16.6 months (2.0 - 35.6 months), the objective remission rate (ORR) was 23.3% and the disease control rate (DCR) was 86.7%. The median progression-free survival time (mPFS) was 5.9 months (95% CI: 4.7 - 7.1). The median total survival time (mOS) was 19.2 months (95% CI: 12.0 - 26.4). Age ( $\chi^2 = 4.534, P = 0.003$ ), the number of metastasis ( $\chi^2 = 14.803, P = 0.000$ ) and treatment lines ( $\chi^2 = 8.539, P = 0.003$ ) were related factor for affecting the PFS of apatinib with advanced sarcoma. The number of metastasis ( $\chi^2 = 4.991, P = 0.025$ ) was related factor for affecting the OS of advanced sarcoma. 30 patients had different level of drug-related adverse reactions in the course of treatment. The most common III-IV grade toxicity reactions were hand-foot-syndrome (3.3%), proteinuria (6.7%), leukopenia (6.7%), vomiting (3.3%) and there were no deaths due to drug-related adverse effect. **Conclusion:** Apatinib is effective and safe in the treatment of advanced sarcoma. The earlier it is used, the better the effect.

**【Key words】** Advanced sarcoma; Apatinib; Efficacy; Safety

肉瘤是一类来源于间叶组织的罕见恶性肿瘤, 在成人恶性肿瘤中约占 1%, 在儿童恶性肿瘤中约占 15%<sup>[1]</sup>。早期以手术切除、化疗为主, 但有 10% ~ 20% 的患者初诊时已有远处转移, 预后较差, 5 年生存率仅 10%<sup>[2-4]</sup>。蒽环类为主的化疗是目前晚

期肉瘤的标准一线治疗, ORR 为 20 ~ 30%, mPFS 为 2.6 ~ 7.6 个月, mOS 为 12 ~ 18 个月<sup>[5-8]</sup>。

阿帕替尼是我国自主研发的血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 抑制剂, 它能高度选择结合和抑制 VEG-

基金项目: 国家自然科学基金 (2018YFC1311402)

作者简介: 何瑶 (1990 -), 女, 硕士研究生。E-mail: 1073152240@qq.com

通讯作者: 卢铀。Email: radyoulu@hotmail.com

FR-2, 阻断下游信号, 阻止 VEGF 介导的内皮细胞迁移和增殖, 从而抑制新生血管形成<sup>[9]</sup>。2014 年, 阿帕替尼被国家食品药品监督管理局 (CFDA) 批准用于治疗晚期胃癌或食管胃交界腺癌, 并在乳腺癌、肺癌中显示出良好的疗效<sup>[10-12]</sup>。本研究通过回顾分析使用阿帕替尼治疗的晚期肉瘤患者的临床资料, 探讨其疗效及安全性, 并分析影响阿帕替尼疗效的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2016 年 9 月至 2018 年 3 月四川大学华西医院初诊时为 IV 期 (骨肉瘤、尤文肉瘤、软组织肉瘤) 并口服阿帕替尼的 30 例肉瘤患者临床资料, 随访至 2019 年 8 月。生存期以开始阿帕替尼治疗到死亡或末次随访之日计算。

### 1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集所选患者的基本临床资料: 性别、年龄、功能状态 (performance status, PS) 评分、病理类型、转移灶个数、确诊日期、VEGFR-2 表达状态、治疗线数、既往史 (手术史、放疗史)、阿帕替尼开始使用时间、使用剂量、阿帕替尼是否联合化疗、最佳疗效、维持时间、不良反应发生症状、不良反应分级。所有患者均通过医院住院系统、门诊系统及电话随访的形式进行随访, 详细了解患者治疗经过、疗效及生存时间。通过四川大学华西医院申报及有关部门批准, 对于医院信息系统及电话随访失访的患者, 通过公安厅系统查询户籍注销时间作为其死亡时间。

1.2.2 疗效及不良反应评估标准 根据 RECIST 1.1 评价标准进行评价<sup>[13]</sup>, 指标主要包括: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD)。ORR = (CR + PR) / 总例数 × 100 % ; DCR = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100 %。评估患者的 ORR、DCR、PFS、OS。根据 NCI-CTCAE 4.0 版对不良反应进行分级。

### 1.3 统计学分析

用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析处理。采用 Kaplan-Meier 法估计 PFS、OS, CI 为 95%。定量变量以中位数 (范围) 或百分比表示, Log-rank 检验进行单因素分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

中位随访 16.6 个月 (2.0 ~ 35.6 月), 2 例患者出现疾病进展后失访。男性 15 例, 女性 15 例; 中位

年龄 30 岁 (14 ~ 72 岁),  $\leq 30$  岁 17 例,  $> 30$  岁 13 例; PS 均为 0 ~ 2 分。阿帕替尼一线治疗患者 21 例, 二线及以上治疗患者 9 例; 阿帕替尼单药治疗 22 例, 联合化疗 8 例。见表 1。

表 1 30 例晚期肉瘤患者的临床特征

基本特征	例数	占比 (%)
性别		
男性	15	50.0
女性	15	50.0
年龄 (岁)		
$\leq 30$	17	56.7
$> 30$	13	43.3
ECOG 评分 (分)		
0 ~ 1	25	83.3
$\geq 2$	5	16.7
病理类型		
骨肉瘤	6	20.0
尤文肉瘤	4	13.3
孤立性纤维肉瘤	1	3.3
滑膜肉瘤	4	13.3
滤泡树突细胞肉瘤	1	3.3
上皮样肉瘤	3	10.0
上皮样血管内皮细胞瘤	1	3.3
梭形细胞肉瘤	1	3.3
未分化肉瘤	2	6.7
隆突性皮肤纤维肉瘤	2	6.7
腺泡状软组织肉瘤	2	6.7
血管肉瘤	1	3.3
脂肪肉瘤	2	6.7
既往治疗		
原发灶手术	26	86.7
转移灶手术	2	6.7
术后放疗	7	23.3
转移病灶 (个)		
1	17	56.7
$\geq 2$	13	43.3
VEGFR-2		
+	8	26.7
-	1	3.3
X*	21	70.0
治疗线数		
一线	21	70.0
二线及以上	9	30.0
治疗方案		
单药	22	73.3
联合化疗	8	26.7

注: \* 示 VEGFR-2 表达不明; 联合化疗: 阿帕替尼 + 异环磷酰胺 + 顺铂 / 阿帕替尼 + 吉西他滨 / 阿帕替尼 + 多西他赛 / 阿帕替尼 + 依托泊苷 + 卡铂。

## 2.2 临床疗效

30例患者中CR 0例、PR 7例、SD 19例、PD 4例。7例PR患者包括2例滑膜肉瘤,1例尤文肉瘤,1例上皮样肉瘤,1例隆突性皮肤纤维肉瘤,1例未分化肉瘤,1例滤泡树突细胞肉瘤。ORR为23.3%,DCR为86.7%,mPFS为5.9个月(95%CI 4.7~7.1),mOS为19.2个月(95%CI:12.0~26.4)。通过单因素分析显示,在患者的基本特征中,年龄分段( $\chi^2 = 4.534, P = 0.003$ )、转移灶个数( $\chi^2 = 14.803, P = 0.000$ )、治疗线数( $\chi^2 = 8.539, P = 0.003$ )是影响阿帕替尼治疗晚期肉瘤患者PFS的相关因素,转移灶个数( $\chi^2 = 4.991, P = 0.025$ )是

影响晚期肉瘤患者OS的相关因素(表2、表3)。生存曲线见图1及图2。

表2 阿帕替尼治疗晚期肉瘤患者的临床疗效

项目	一线(n=21)	二线及以上(n=9)	总计(n=30)
CR	0	0	0
PR	6	1	7
SD	12	7	19
PD	3	1	4
ORR(%)	28.6(5/21)	11.1(1/9)	23.3(7/30)
DCR(%)	85.7(13/21)	88.9(8/9)	86.7(26/30)

表3 影响阿帕替尼治疗晚期肉瘤患者疗效的单因素分析

临床特征	mPFS(月/95%CI)	$\chi^2$ 值	P值	mOS(月/95%CI)	$\chi^2$ 值	P值
性别		0.005	0.942		0.801	0.776
男性	5.4(2.7~8.1)			19.2(10.2~28.2)		
女性	6.1(0.0~12.4)			16.1(8.7~23.5)		
年龄(岁)		4.534	0.033*		2.584	0.108
≤30	12.1(4.1~20.1)			19.2(3.9~34.5)		
>30	5.0(3.2~6.8)			14.4(12.6~16.2)		
PS		1.356	0.244		2.424	0.119
0~1	6.1(0.0~14.3)			20.2(14.4~26.0)		
≥2	5.4(5.0~5.8)			13.4(13.2~13.6)		
原发灶切除		2.014	0.156		0.860	0.354
是	6.1(0.1~12.1)			19.2(13.5~24.9)		
否	3.1(0.0~6.6)			13.3(3.2~23.4)		
转移灶切除		0.388	0.533		0.189	0.664
是	4.0(4.0~4.0)			20.2(20.2~20.2)		
否	5.9(4.7~7.1)			17.0(10.5~23.5)		
术后放疗		0.050	0.824		0.567	0.451
是	5.4(4.4~6.4)			13.4(6.9~19.9)		
否	6.1(0.0~13.6)			20.2(10.8~29.6)		
转移灶个数		14.803	0.001*		4.991	0.025*
1	13.4(10.3~16.5)			31.13(12.1~50.5)		
≥2	4.0(3.1~4.9)			13.4(11.6~15.2)		
VEGFR-2		0.273	0.872		1.701	0.427
+	6.1(0.0~15.7)			14.4(10.1~18.7)		
-	5.4(5.4~5.4)			13.4(13.4~13.4)		
X	5.9(3.9~7.9)			20.2(15.1~25.3)		
治疗线数		8.539	0.003*		0.726	0.394
一线	13.2(8.3~18.1)			17.0(8.8~25.2)		
二线及以上	4.0(2.8~5.2)			19.2(5.0~33.4)		
治疗方案		0.407	0.524		0.061	0.806
单药	5.4(4.1~6.7)			19.2(13.4~25.0)		
联合化疗	5.9(0.0~18.8)			14.4(13.4~15.4)		

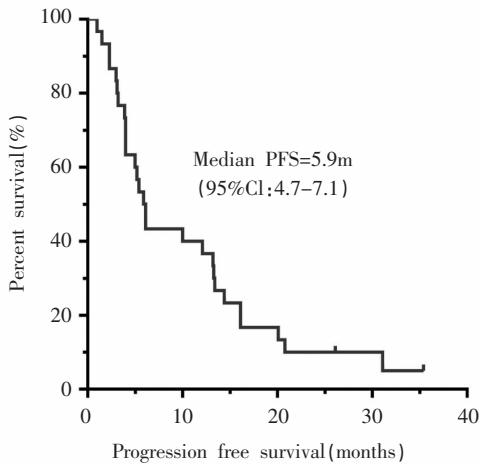


图1 患者无进展生存时间曲线图

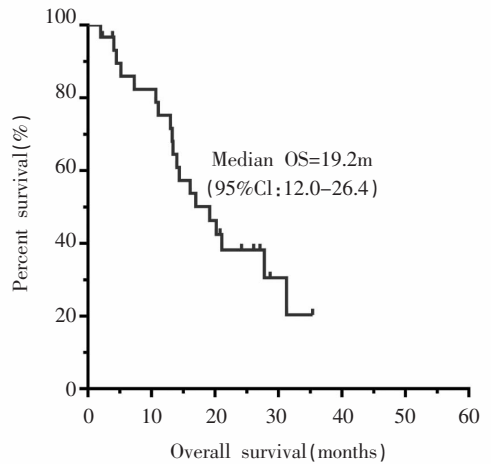


图2 患者总生存时间曲线图

表4 阿帕替尼治疗晚期肉瘤的主要毒副反应

项目	[n(%)]	分级[n(%)]			
		1	2	3	4
单药阿帕替尼	22(73.3)	3(13.0)		0(0)	
高血压	7(31.8)	5	2	0	0
手足综合征	8(36.4)	4	3	1	0
蛋白尿	5(22.7)	2	1	2	0
厌食症	2(9.0)	2	0	0	0
疲劳	7(31.8)	6	1	0	0
腹泻	2(9.0)	1	1	0	0
粘膜炎	5(22.7)	5	0	0	0
皮肤色素沉着	2(9.0)	2	0	0	0
皮疹	2(9.0)	2	0	0	0
血尿	5(22.7)	5	0	0	0
味觉减退	1(4.5)	1	0	0	0
伤口愈合问题	1(4.5)	0	1	0	0
联合化疗	8(26.7)	2(25.0)		1(12.5)	
白细胞/中性粒细胞减少	4(50.0)	1	1	1	1
转氨酶增加或胆红素增加	2(25.0)	1	1	0	0
呕吐	5(62.5)	3	1	1	0
恶心	2(25.0)	2	0	0	0
疲乏	2(25.0)	2	0	0	0
贫血	1(12.5)	1	0	0	0
高血压	2(25.0)	1	1	0	0
蛋白尿	3(37.5)	1	2	0	0
手足综合征	3(37.5)	2	1	0	0
粘膜炎	1(12.5)	1	0	0	0

### 2.3 不良反应发生情况

患者口服阿帕替尼 500 mg/d, 4 周为 1 个周期。其中 1 例患者因不能耐受, 调整剂量至 250 mg/d。30 例患者均出现不同程度的不良反应。最常见的血液学毒副反应为白细胞、中性粒细胞减少。非血液学毒副反应主要为高血压、疲乏、厌食、蛋白尿、手

足综合征、粘膜炎、呕吐、恶心、转氨酶增高。最常见的 III - IV 级严重的毒副反应为手足综合征 (3.3%)、蛋白尿 (6.7%), 白细胞下降 (6.7%) 呕吐 (3.3%)。没有因药物相关性毒副反应死亡的患者。见表 4。

### 3 讨论

晚期肉瘤的预后极差, 一线治疗失败后目前尚未见标准的二线治疗。吉西他滨联合多西他赛、曲贝替定、艾瑞布林等用于晚期肉瘤的二线治疗, ORR 为 19% ~ 26%, PFS 为 3.8 月 ~ 7.0 月<sup>[14-16]</sup>。帕唑帕尼是最早获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration FDA) 批准的晚期肉瘤二线药物。PALETTE 的 III 期临床研究结果显示, 对比安慰剂组, 帕唑帕尼延长了患者的 PFS (4.6 个月 vs. 1.6 个月,  $P < 0.001$ )<sup>[17]</sup>。但遗憾的是曲贝替定、艾瑞布林、帕唑帕尼尚未在中国获批。

阿帕替尼是我国自主研发的新型靶向药物。一项阿帕替尼治疗化疗失败的晚期肉瘤的前瞻性、开放性、单臂、多中心的 II 期临床研究<sup>[18]</sup> 纳入了 64 例患者, 对比安慰剂组, 阿帕替尼组 mPFS 为 7.93 个月, ORR 为 15.25%, DCR 为 57.63%, III 级药物不良反应发生率为 14.06%。而在真实世界中, 患者可能因为合并症、对化疗恐惧而早期就选用副反应较小的靶向治疗 (阿帕替尼)。在该研究中, 70% (21/30) 的患者选择阿帕替尼一线治疗, 总体 ORR 为 23.3%、DCR 达 86.7%, 较阿帕替尼的 II 期临床研究高<sup>[18]</sup>。其中阿帕替尼一线治疗的患者 ORR 为 28.6%、DCR 达 85.7%, mPFS 达 13.2 个月 (95% CI: 8.3 ~ 18.1), 不仅在 ORR、DCR 上高于 II 期临床研究, 而且患者的 PFS 长于 II 期临床实验 (7.93 个月)。单因素分析显示, 影响 PFS 的因素与年龄、转移灶个数、治疗线数有关。其中年龄  $\leq 30$  岁、转移

灶个数  $\leq 1$  个、阿帕替尼一线治疗,晚期肉瘤患者 PFS 更长。在该研究中,部分患者选择阿帕替尼联合化疗,较阿帕替尼单药治疗,PFS 差异无统计学意义(5.9 个月 *vs.* 5.4 个月,  $\chi^2 = 0.407, P = 0.524$ )。因此通过分析认为,越早使用阿帕替尼,越能从阿帕替尼治疗中获益。晚期肉瘤患者未能从阿帕替尼联合化疗中获益更多这也在 Tian 等<sup>[19]</sup>学者的研究中得到相同结论。

在毒副反应方面,该研究结果与阿帕替尼的 II 期临床实验结果相似<sup>[18]</sup>。以高血压、手足综合征、蛋白尿为主,大多发生在 I-II 级。最常见的 III-IV 级毒副反应为手足综合征(3.3%)、蛋白尿(6.7%)。相比较 II 期临床研究仅纳入单药治疗的患者,该研究中纳入了 26.7% 联合化疗患者(8/30),常见的不良反应是呕吐(62.5%)、白细胞下降(50.0%)、蛋白尿(37.5%)、手足综合征(37.5%),最常见的 III-IV 级毒副反应为白细胞下降(6.7%),呕吐(3.3%)。相比而言,单药治疗更安全。

肿瘤中 VEGFR-2 表达水平越高,提示肿瘤的预后越差,而 VEGFR-2 的表达越高,阿帕替尼的治疗疗效是否越好? 该研究发现,VEGFR-2 的表达在阿帕替尼治疗晚期肉瘤 PFS 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.273, P = 0.872$ )。但由于本研究中大部分患者 VEGFR-2 表达不明,数据存在偏差,VEGFR-2 表达能否作为阿帕替尼的预测指标仍需大样本数据证实。

总之,阿帕替尼作为我国自主研发的口服靶向药,为晚期肉瘤提供了新的选择。它具有较好的疗效及安全性,晚期肉瘤患者越早使用阿帕替尼,越能从中获益。

## 参考文献

[1] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, *et al.* Ovarian cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4):284-296.

[2] Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, *et al.* Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(1):64-69.

[3] Kasper B, Ho AD, Egerer G. Is there an indication for high-dose chemotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcoma? [J]. *Oncology*, 2005, 68(2-3):115-121.

[4] Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, *et al.* PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Pali-fosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(32):3898-3905.

[5] Jain A, Sajeevan KV, Babu KG, *et al.* Chemotherapy in adult soft tissue sarcoma[J]. *Indian J Cancer*, 2009, 46(4):274-287.

[6] Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 2016, 122(19):2952-2960.

[7] Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, *et al.* Soft Tissue Sarcoma, Version 2. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5):536-563.

[8] Zer A, Prince RM, Amir E, *et al.* Multi-agent chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma (STS)-A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 63:71-78.

[9] Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, *et al.* Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7981-7991.

[10] Hu X, Zhang J, Xu B, *et al.* Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8):1961-1969.

[11] Li J, Qin S, Xu J, *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1448-1454.

[12] Wang S, Yang Z, Wang Z. Are VEGFR-TKIs effective or safe for patients with advanced non-small cell lung cancer? [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20):18206-18223.

[13] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors-revised RECIST guide line (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.

[14] Maki RG, Wathen JK, Patel SR, *et al.* Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19):2755-2763.

[15] Demetri GD, Von Mehren M, Jones RL, *et al.* Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8):786-793.

[16] Schoffski P, Chawla S, Maki RG, *et al.* Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10028):1629-1637.

[17] Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, *et al.* Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9829):1879-1886.

[18] Xie L, Xu J, Sun X, *et al.* Apatinib for Advanced Osteosarcoma after Failure of Standard Multimodal Therapy: An Open Label Phase II Clinical Trial [J]. *Oncologist*, 2019, 24(7):e542-e550.

[19] Tian Z, Wang X, Liu Z, *et al.* Safety and efficacy of combination therapy with apatinib and doxorubicin in metastatic soft tissue sarcomas: an observational study from multiple institutions [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 6(11):5293-5300.

(收稿日期:2019-12-07)

学术编辑:马代远)