

安罗替尼单药治疗 89 例老年广泛期小细胞肺癌的疗效和安全性分析

张国伟¹,程瑞瑞²,牛媛媛¹,王慧娟¹,张米娜¹,张晓娟¹,李 鹏¹,闫相涛¹,杨金坡¹,马智勇¹

(1. 河南省肿瘤医院,郑州大学附属肿瘤医院,河南 郑州 450008;

2. 郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450052)

摘要: [目的] 探讨老年广泛期小细胞肺癌(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)患者接受安罗替尼单药治疗的疗效和安全性,同时分析高血压与预后的关联性。[方法] 本研究设计为回顾性分析,共纳入 89 例 60 岁以上的经标准方案治疗失败的 ES-SCLC 患者,接受起始剂量为 12 mg 或 10 mg 的安罗替尼单药治疗。通过电子病历系统收集患者的基本人口学资料、治疗的疗效数据、生存预后及不良反应。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分析,并通过 Cox 回归进行多因素分析。本研究的主要研究终点为 PFS,次要研究终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、OS、安全性。[结果] 89 例老年 ES-SCLC 患者经过安罗替尼治疗后部分缓解 5 例,疾病稳定 64 例,疾病进展 20 例。安罗替尼单药治疗老年 ES-SCLC 患者的 ORR 为 5.6%(95%CI:1.85%~12.63%),DCR 为 77.5%(95%CI:67.45%~85.70%)。89 例老年患者的中位 PFS 为 3.3 个月(95%CI:2.63~3.97),中位 OS 为 7.3 个月(95%CI:5.97~8.63)。安罗替尼单药治疗的老年患者常见的不良反应有高血压、手足皮肤反应、疲劳、纳差、蛋白尿和血液学毒性等。出现高血压患者 31 例。高血压是影响 PFS 的独立因素(HR=0.71, P=0.024)。[结论] 安罗替尼在标准方案治疗失败的老年 ES-SCLC 患者具有初步的疗效及可耐受的安全性。安罗替尼治疗过程中出现的高血压可作为预测 PFS 的指标。

关键词: 小细胞肺癌;老年人;安罗替尼;疗效;安全性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0479-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B007

Efficacy and Safety of Anlotinib Monotherapy for 89 Elderly Patients with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer

ZHANG Guo-wei¹, CHENG Rui-rui², NIU Yuan-yuan¹, WANG Hui-juan¹, ZHANG Mi-na¹, ZHANG Xiao-juan¹, LI Peng¹, YAN Xiang-tao¹, YANG Jin-po¹, MA Zhi-yong¹

(1. Henan Provincial Tumor Hospital, The Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; 2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: [Objective] To investigate the efficacy and safety of anlotinib monotherapy for elderly patients with extensive-stage small cell lung cancer(ES-SCLC) and to explore the association between hypertension status and prognosis simultaneously. [Methods] Designed as a retrospective analysis, this study included a total of 89 elderly patients with ES-SCLC over 60 years old who failed after the standard regimens. All the subjects were treated with anlotinib monotherapy at an initial dosage of 12 mg or 10 mg. Clinical and demographic characteristics of the elderly patients were collected through the medical records of the patients in the department and the electronic medical record system in the hospital. Follow-up was performed and toxicity profile was recorded, respectively. Progression free survival(PFS) and overall survival(OS) were carried out with Kaplan-Meier survival curves and multivariate analysis were adjusted by Cox regression analysis. The primary endpoint was PFS, the secondary endpoints were objective response rate(ORR), disease control rate(DCR), OS, safety profile and the association analysis between hypertension status and prognosis. [Results] The best overall response of the 89 elderly patients with ES-SCLC receiving anlotinib monotherapy suggested that partial response was observed in 5 patients, stable disease was noted in 64 patients and progressive disease was seen in 20 patients. Therefore, the ORR of anlotinib in elderly patients with ES-SCLC was 5.6%(95%CI: 1.85%~12.63%), DCR was 77.5%(95%CI:67.45%~85.70%). The median PFS of the 89 elderly patients with ES-SCLC was 3.3 months (95%CI:2.63~3.97), the median OS was 7.3 months (95%CI:5.97~8.63). The toxicity profile demonstrated that the most common adverse reactions of elderly patients receiving anlotinib monotherapy were hypertension, hand-foot syndrome, fatigue, anorexia, proteinuria and hematological toxicity. Among them, a total of 31 patients developed hypertension. Additionally, Cox multivariate analysis for PFS demonstrated that hypertension status was an independent factor for PFS(HR=0.71, P=0.024). [Conclusion] Anlotinib was of potential efficacy and tolerable safety for elderly patients with ES-SCLC who failed after the standard regimens. Hypertension that occurred in the treatment of anlotinib might serve as a useful biomarker to predict PFS.

Subject words: small cell lung cancer; elderly; anlotinib; efficacy; safety

基金项目: 国家自然科学基金(81874042)

通信作者: 张国伟, E-mail: dugu4986@126.com

收稿日期: 2021-03-20; **修回日期:** 2021-05-20

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种高度侵袭性的恶性肿瘤, 约 70% SCLC 患者诊断时即为广泛期小细胞肺癌 (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)。ES-SCLC 患者的预后更差, 5 年生存率低于 5%, 中位总生存期 (overall survival, OS) 约为 7~10 个月^[1]。目前, 在标准方案治疗失败后, ES-SCLC 患者迫切需要有效的治疗药物。安罗替尼在一项纳入 119 例 SCLC 患者的 II 期临床试验 (ALTER1202) 中被证实可以延长无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和 OS^[2]。既往的研究表明, 超过 80% SCLC 患者为老年患者。一项安罗替尼在复发 SCLC 患者中的 II 期研究招募中, 65 岁以上患者占 31%^[3]。本文通过回顾性研究, 探讨安罗替尼在标准方案治疗失败的老年 ES-SCLC 患者中的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究设计及治疗方案

纳入 2018 年 6 月至 2020 年 12 月在河南省肿瘤医院内科接受安罗替尼单药治疗的 SCLC 患者。

入组标准: ①组织学诊断为 SCLC 且处于广泛期; ②年龄 ≥ 60 岁; ③东部肿瘤协作组 (ECOG) 体质状态评分 0~2 分; ④既往接受过至少二线标准治疗方案, 包括铂类敏感的患者 (一线化疗完成后超过 3 个月复发的患者) 和铂类耐药的患者 (一线化疗完成后 3 个月以内复发或化疗期间复发的患者), 后线接受安罗替尼单药治疗的患者; ⑤根据实体瘤反应评估标准 (RECIST1.1 版) 具有可测量的靶病灶; ⑥肝、肾功能和造血功能基本正常, 具备接受安罗替尼治疗的体质基础。

排除标准: ①接受过安罗替尼或其他抗血管生成治疗的患者, 但既往接受贝伐珠单抗治疗的患者可纳入; ②伴有其他可能影响生存时间的恶性肿瘤或严重疾病; ③无疗效评估数据的患者。

共 89 例老年 ES-SCLC 患者纳入本研究。本研究获河南省肿瘤医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 疗效、安全性评估

纳入研究的患者均接受安罗替尼单药治疗, 早餐前口服安罗替尼 12 mg 或 10 mg, 1 次/d, 连续服

用 2 周, 停药 1 周, 每 3 周为 1 个治疗周期。持续用药直到疾病进展或出现不可耐受的不良反应。根据治疗过程中出现的不良反应, 适当进行剂量调整 (可选的剂量有 10 mg 和 8 mg)。出现可能危及生命的不良反应时终止治疗。主要研究终点为 PFS, 次要研究终点为客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、OS、安全性。

根据 RECIST v1.1 版评估入组患者的疗效。每 2 个周期或者根据患者实际的临床症状通过影像学 (CT 或 MRI) 方法对靶病灶的变化进行评价。本研究中的 ORR 和 DCR 的计算均采用患者接受安罗替尼治疗过程中最佳的疗效评估结果进行分析。

治疗过程中出现的不良反应的分类及分级根据美国国立癌症研究所的常见毒性反应标准 (CTCAE) v4.03 进行评估^[4]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 对数据进行统计分析, 分别使用 χ^2 检验和 Mann-Whitney *U* 非参数检验对离散型变量和连续型变量的统计学差异进行分析。采用 Stata 软件 (14.0 版本) 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 采用对数秩检验方法评估 PFS 差异情况。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 89 例老年 ES-SCLC 患者的基线临床资料

纳入研究患者为老年患者, 中位年龄为 71 岁 (60~85 岁)。男性 68 例, 女性 21 例。ECOG 评分 0~1 分和 2 分分别为 45 例和 44 例。非吸烟者 22 例和曾吸烟者/吸烟者 67 例。一线治疗方案的复发类型中, 铂类敏感复发 43 例, 铂类耐药 40 例, 6 例无法评估复发类型。39 例既往接受过二线治疗, 50 例既往接受过多线治疗。既往 72 例曾接受放疗, 17 例既往接受过靶向药物治疗。安罗替尼的起始剂量为 12 mg 和 10 mg 的患者分别为 61 例和 28 例。89 例患者中 38 例既往有高血压病史。此外, 89 例患者基线收缩压的中位值为 122 mmHg (93~138 mmHg), 基线舒张压的中位值为 81 mmHg (57~89 mmHg) (Table 1)。

在整个研究过程中, 共 31 例患者 (34.8%) 出现高血压。出现高血压不良反应的 31 例患者和未出现高

血压的 58 例患者的基线资料分布均衡($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 安罗替尼单药治疗老年 ES-SCLC 患者的疗效及预后

89 例患者中无 CR, PR 5 例, SD 64 例, PD 20 例。安罗替尼单药在老年 ES-SCLC 患者的 ORR 为 5.6% (95%CI: 1.85%~12.63%), DCR 为 77.5% (95% CI: 67.45% ~ 85.70%)。根据高血压发生情况的 89 例老年 ES-SCLC 患者靶病灶百分比变化的最佳疗效的瀑布图(Figure 1)所示, 出现高血压患者和未出现高血压患者的 ORR 分别为 6.5% 和 5.2% ($\chi^2 = 0.062, P=0.803$), DCR 分别为 87.1% 和 72.4% ($\chi^2=2.500, P=0.114$)。

本研究的随访截止日期为 2021 年 2 月 25 日。从纳入研究到最后一次随访的中位随访时间 8.5 个月 (1~20 个月)。86 例患者出现 PFS 事件。接受安罗替尼单药治疗的 89 例老年 ES-SCLC 患者的中位 PFS 为 3.3 个月 (95% CI: 2.63 ~ 3.97)。ECOG 评分与 PFS 显著性相关(Table 2)。ECOG 评分为 0~1 分患者的中位 PFS 比评分 2 分患者的中位 PFS 更长(4.1 个月 vs 2.2 个月), 差异具有统计学意义($P=0.011$)。79 例患者出现 OS 事件, 接受安罗替尼单药治疗的 89 例 ES-SCLC 患者中位 OS 为 7.3 个月 (95% CI: 5.97~8.63)(Figure 2)。

2.3 安罗替尼治疗老年 ES-SCLC 患者的不良反应

治疗期间未观察到 5 级不良反

Table 1 Baseline features of the 89 elderly patients with ES-SCLC according to hypertension status[n(%)]

Feature	N	Hypertension status		χ^2	P
		Hypertension (n=31)	Non-hypertension (n=58)		
Gender					
Male	68(76.4)	24(77.4)	44(75.9)	0.027	0.869
Female	21(23.6)	7(22.6)	14(24.1)		
ECOG score					
0~1	45(50.6)	16(51.6)	29(50.0)	0.021	0.885
2	44(49.4)	15(48.4)	29(50.0)		
Smoking status					
Non smoker	22(24.7)	8(25.8)	14(24.1)	0.030	0.862
Former smoker/smoker	67(75.3)	23(74.2)	44(75.9)		
Relapse type of first-line regimen					
Platinum-sensitive	43(48.4)	15(48.4)	28(48.3)	0.000	0.991
Platinum-resistant	40(44.9)	14(45.2)	26(44.8)		
Not known	6(6.7)	2(6.5)	4(6.9)		
History of previous treatment					
Second line	39(43.8)	14(45.2)	25(43.1)	0.035	0.852
Further line	50(56.2)	17(54.8)	33(56.9)		
History of previous radiotherapy					
Yes	72(80.9)	26(83.9)	46(79.3)	0.272	0.602
No	17(19.1)	5(16.1)	12(20.7)		
History of targeted drug therapy					
Yes	17(19.1)	7(22.6)	10(17.2)	0.373	0.542
No	72(80.9)	24(77.4)	48(82.8)		
Initial dosage of anlotinib(mg)					
12	61(68.5)	22(71.0)	39(67.2)	0.130	0.718
10	28(31.5)	9(29.0)	19(32.8)		
History of hypertension					
Yes	38(42.7)	13(41.9)	25(43.1)	0.011	0.915
No	51(57.3)	18(58.1)	33(56.9)		
Systolic pressure level(mmHg)[Median(range)]	122(93~138)	122(95~137)	122(93~138)	–	0.515
Diastolic pressure level(mmHg)[Median(range)]	81(57~89)	81(58~89)	81(57~88)	–	0.673
Median age(years old)[Median(range)]	71(60~85)	71(60~83)	70(60~85)	–	0.411

Notes: ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

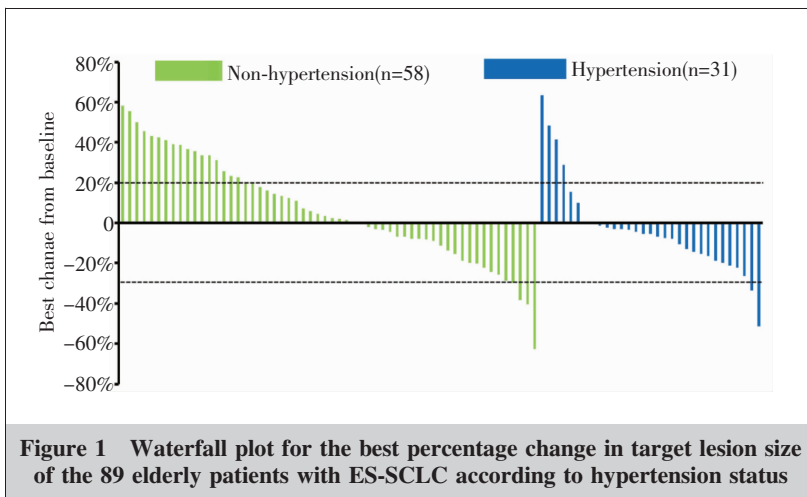
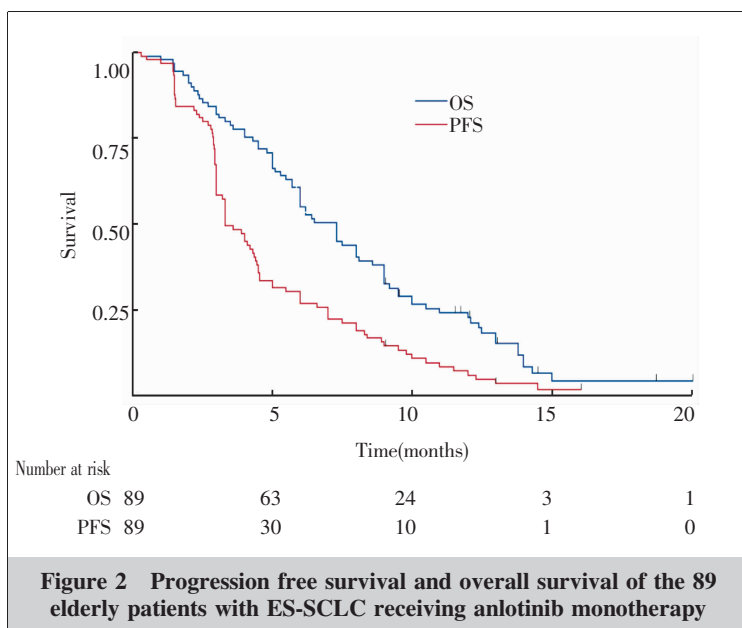


Table 2 Univariate analysis of progression free survival according to baseline characteristics subgroups

Characteristic	N	Median PFS (months)	95%CI	P
Age(years old)				
<71	43	3.6	2.85~4.35	0.311
≥71	45	2.8	2.21~3.39	
Gender				
Male	68	2.8	1.96~3.64	0.357
Female	21	4.1	2.99~5.21	
ECOG score				
0~1	45	4.1	3.09~5.11	0.011
2	44	2.2	1.38~3.02	
Smoker status				
Non smoker	22	3.1	1.98~4.22	0.616
Former smoker/smoker	67	3.3	2.03~4.57	
Relapse type of first-line regimen				
Platinum-sensitive	43	3.8	2.65~4.95	0.415
Platinum-resistant	40	2.7	1.87~3.53	
History of previous treatment				
Second line	39	3.3	1.97~4.63	0.632
Further line	50	3.3	2.03~4.57	
History of previous radiotherapy				
Yes	72	3.5	2.09~4.91	0.455
No	17	3.1	1.99~4.21	
History of previous drug therapy				
Yes	17	3.8	2.55~5.05	0.538
No	72	3.1	2.11~4.09	
Initial dosage of anlotinib(mg)				
12	61	3.3	2.54~4.06	0.437
10	28	3.1	2.47~3.73	

Notes: PFS: progression free survival; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CI: confidence interval

**Figure 2 Progression free survival and overall survival of the 89 elderly patients with ES-SCLC receiving anlotinib monotherapy**

应。常见的药物相关不良反应为高血压(34.8%)、手足综合征(28.1%)、疲劳(28.1%)、纳差(22.5%)、血液学毒性(21.3%)、高甘油三酯血症(16.9%)、腹泻(15.7%)、体重减轻(14.6%)、AST/ALT升高(12.3%)、蛋白尿(11.2%)和低钠血症(10.1%)。大多数不良反应较为轻微,为1~2级。3级以上不良反应有高血压(9.0%)、手足综合征(4.5%)、疲劳(1.1%)、纳差(2.2%)、血液学毒性(2.2%)、高甘油三酯血症(1.1%)、AST/ALT升高(1.1%)和低钠血症(1.1%)(Table 3)。

2.4 高血压与 PFS 的相关性分析

出现高血压的 31 例患者和未出现高血压的 58 例患者的中位 PFS 分别为 4.3 个月和 3.2 个月,差异有统计学意义($\chi^2=5.44$, $P=0.019$)(Figure 3)。

Cox 多因素模型结果显示,高血压发生是 PFS 的独立影响因素[风险比(hazard ratio, HR) = 0.71, 95% CI: 0.45 ~ 0.92, $P=0.024$]。ECOG 评分也是 PFS 的独立影响因素($HR=0.55$, $P=0.015$)(Table 4)。

3 讨 论

年龄是 SCLC 发生、发展的重要危险因素之一。众多的临床研究都会设置年龄上限的排除标准,这在很大程度上导致老年患者的药物临床研究数据较缺乏。在过去 30 年里,铂类联合依托泊苷化疗方案在临床上是 SCLC 患者治疗的标准一线方案,但大部分患者后期均会出现复发^[6]。Atezolizumab 联合铂类和依托泊苷的方案作为一线治疗在一定程度上为患者带来了更多的临床获益^[6]。在二线治疗中,拓扑替康是唯一批准用于治疗 ES-SCLC 患者的药物。然而,对于标准方案治疗失败的患者,三线及以上的治疗效果有限。安罗替尼是我国自主研发的一种新型的口服多靶点药物,能有效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR 和 c-Kit 等激酶,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用^[7-8]。安罗替尼在肺癌和

Table 3 Adverse reactions of 89 patients with ES-SCLC with anlotinib monotherapy[n(%)]

Adverse reaction	Total	Grade 1~2	Grade ≥3
Hypertension	31(34.8)	23(25.8)	8(9.0)
Hand-foot syndrome	25(28.1)	21(23.6)	4(4.5)
Fatigue	25(28.1)	24(27.0)	1(1.1)
Anorexia	20(22.5)	18(20.2)	2(2.2)
Hematological toxicity	19(21.3)	17(19.1)	2(2.2)
Hypertriglyceridemia	15(16.9)	14(15.7)	1(1.1)
Diarrhea	14(15.7)	14(15.7)	0
Weight loss	13(14.6)	13(14.6)	0
AST/ALT elevation	11(12.3)	10(11.2)	1(1.1)
Proteinuria	10(11.2)	10(11.2)	0
Hyponatremia	9(10.1)	8(9.0)	1(1.1)

Notes: ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer; AST: aspartate amino transferase; ALT: alanine aminotransferase

Table 4 Multivariate Cox regression analysis for PFS in patients with ES-SCLC

Feature	HR	95%CI	P
ECOG score(0~1 vs 2)	0.55	0.32~0.89	0.015
Hypertension status (Hypertension vs Non-hypertension)	0.71	0.45~0.92	0.024

Notes: ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

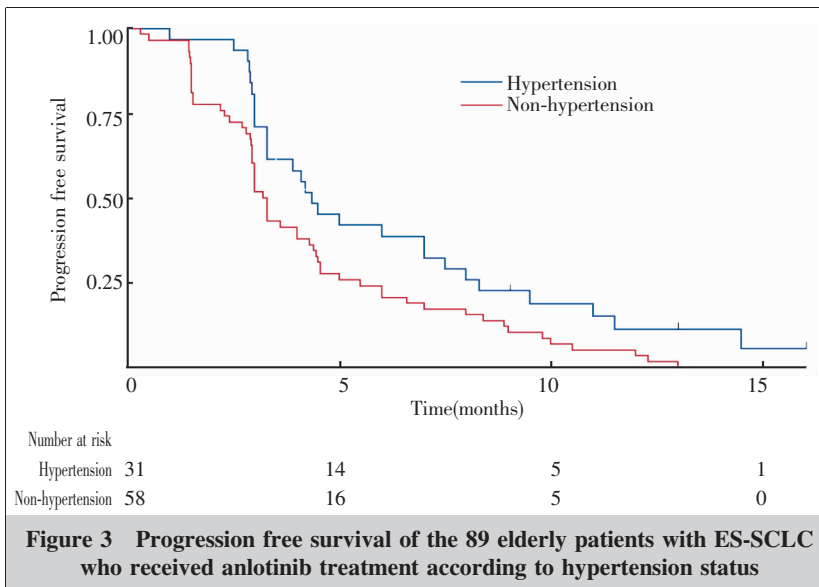


Figure 3 Progression free survival of the 89 elderly patients with ES-SCLC who received anlotinib treatment according to hypertension status

软组织肉瘤等恶性肿瘤中均表现出较好的治疗疗效和安全性。

本研究中接受安罗替尼治疗的 89 例老年 ES-SCLC 患者的 ORR 为 5.6%, DCR 为 77.5%, 中位 PFS 为 3.3 个月。PFS 的结果略差于程颖教授开展的 ALTER1202 的 II 期临床研究的结果 (安罗替尼组 ORR 为 4.9%, DCR 为 71.6%, 中位 PFS 为 4.1 个月)^[4]。与 ALTER1202 临床研究相比, 本研究中的患者管理

欠规范, 依从性相对较差。这在其他回顾性研究中也得到了证实^[9]。本研究中 ECOG 评分 2 分的患者比例远高于 ALTER1202 研究 (49.4% vs 4.9%)。既往研究结果表明 ECOG 评分对 ES-SCLC 患者的预后具有显著性影响, 评分越高, 预后越差^[10]。本研究的 Cox 多因素分析提示 ECOG 评分 2 分的患者 PFS 较差, 这与之前的研究结果基本一致^[11]。另一方面, 本研究中, 接受安罗替尼治疗的 89 例老年 ES-SCLC 患者的中位 OS 为 7.3 个月, 与 ALTER1202 临床研究的中位 OS 基本一致, 说明老年患者也能从安罗替尼单药治疗中获得长期的生存获益。

安全性结果方面, 本研究结果表明高血压是安罗替尼治疗中最常见的不良反应, 这与既往的回顾性研究结果基本一致^[12]。其他不良反应包括手足综合征、疲劳、纳差、血液毒性和高甘油三酯血症, 未发现新的非预期的不良反应。这说明安罗替尼 12 mg 和 10 mg 在 SCLC 患者中具有较好的安全性。

本文结果表明在安罗替尼治疗中出现的高血压反应可以作为预测 PFS 的指标。这与先前接受贝伐

珠单抗治疗的晚期非小细胞肺癌患者出现高血压与预后相关的结果基本一致^[13]。研究表明抑制血管内皮细胞中的 VEGFR 表达可减少一氧化氮和前列环素的产生, 从而导致血压升高^[14]。因此, 由血管内皮抑制剂引起的高血压可能部分反映不同患者固有的生物学特性, 导致了 VEGF/VEGFR 阻滞传导的差异^[15]。综上所述, 在安罗替尼治疗期间, 高血压不良反应的发生对老年 ES-SCLC 患者的预后评估具有重要意义。但是, 高血压不良反应的发生导致较高的 PFS 这一现象

, 仍需在大规模的前瞻性试验中进一步验证。临床上应积极地尝试控制高血压, 而不是减少药物剂量或中断治疗, 这可能会在一定程度上进一步提高患者获益。

本研究也存在一定局限性。首先, 样本量相对较小, 只有 89 例老年 ES-SCLC 患者纳入到分析中, 结论仍需要在更大的样本量中进行验证; 其次, 本研究为回顾性分析, 有一些偏倚不可避免。总体而言, 本研究还是相对充分地对安罗替尼在老年 ES-SCLC

患者中的疗效及安全性进行了评估, 研究结论对老年 ES-SCLC 患者的治疗具有一定的临床指导意义。

参考文献:

- [1] Liu Y, Hu X, Jiang J, et al. A prospective study of apatinib in patients with extensive-stage small cell lung cancer after failure of two or more lines of chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2020, 25(5):e833-e842.
- [2] Cheng Y, Wang QM, Li K, et al. OA13.03 anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: a multicentre, randomized, double-blind phase 2 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10):S351-S352.
- [3] Wu D, Nie J, Hu W, et al. A phase II study of anlotinib in 45 patients with relapsed small cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12):3453-3460.
- [4] Miller TP, Fisher BT, Getz KD, et al. Unintended consequences of evolution of the common terminology criteria for adverse events[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(7):e27747.
- [5] Cheng JD, Chai LX, Zhao ZP, et al. Efficacy and safety of anlotinib for patients with advanced NSCLC who progressed after standard regimens and the preliminary analysis of an efficacy predictor[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5641-5650.
- [6] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23):2220-2229.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Song ZZ, Zhao LF, Zuo J, et al. Clinical outcomes and safety of apatinib mesylate in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer in patients who progressed after standard therapy and analysis of the KDR gene polymorphism[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:603-613.
- [10] Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials[J]. *Cancer*, 2009, 115(12):2721-2731.
- [11] Rades D, Motisi L, Veninga T, et al. Predictors of outcomes and a scoring system for estimating survival in patients treated with radiotherapy for metastatic spinal cord compression from small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4):322-329.
- [12] Chen D, Xu J, Zhao Y, et al. Prognostic value of tumor cavitation in extensive-stage small-cell lung cancer patients treated with anlotinib[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(2):401-406.
- [13] Wu D, Nie J, Dai L, et al. Salvage treatment with anlotinib for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(7):1590-1596.
- [14] Dong G, Guo X, Fu X, et al. Potentially functional genetic variants in KDR gene as prognostic markers in patients with resected colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(3):561-568.
- [15] Sanidas E, Papadopoulos DP, Velliou M, et al. The role of angiogenesis inhibitors in hypertension: following "Ariadne's Thread"[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(9):961-969.