中图分类号：R969.4；R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)23－0107－11
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.23.024

瑞戈非尼治疗晚期骨肉瘤与软组织肉瘤有效性和安全性 Meta 分析*

唐晶晶，王妤琪，郭亚茹，郭雯雯，吴小进△

（江苏省徐州市第一人民医院，江苏 徐州 221000）

摘要：目的 评价瑞戈非尼治疗晚期骨肉瘤与软组织肉瘤的有效性和安全性。**方法** 采用计算机检索 PubMed，Embase，The Cochrane Library，Web of Science 及中国知网（CNKI）、万方（WanFang）、维普（VIP）、中国生物医学文献（CBM）数据库中自建库起至 2023 年 11 月 19 日关于瑞戈非尼治疗晚期骨肉瘤与软组织肉瘤的随机对照试验（RCT），采用 Cochrane 风险评估量表对纳入文献进行质量评价，采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 项 RCT，涉及 455 例患者。Meta 分析结果显示，试验组（予瑞戈非尼）治疗骨肉瘤与软组织肉瘤的疾病控制率[*OR* = 4.18，95%*CI*(2.59，6.75)，*P* < 0.000 01]，3 个月无进展生存期（PFS）率[*OR* = 4.18，95%*CI*(2.69，6.48)，*P* < 0.000 01]，6 个月 PFS 率[*OR* = 3.99，95%*CI*(2.29，6.93)，*P* < 0.000 01]均显著高于对照组（予安慰剂）。亚组分析结果显示，试验组治疗骨肉瘤的 3 个月 PFS 率[*OR* = 6.22，95%*CI*(2.93，13.23)，*P* < 0.000 01]和 6 个月 PFS 率[*OR* = 3.62，95%*CI*(1.57，8.38)，*P* = 0.003]均显著高于对照组；试验组治疗非脂肪肉瘤的软组织肉瘤的 3 个月 PFS 率[*OR* = 6.63，95% *CI*(3.17，13.86)，*P* < 0.000 01]和 6 个月 PFS 率[*OR* = 6.84，95% *CI*(2.57，18.19)，*P* = 0.000 1]均显著高于对照组。试验组高血压、手足皮肤反应、腹泻、疲劳的发生率，以及≥3 级高血压、手足皮肤反应和腹泻的发生率均显著高于对照组（*P* < 0.05）。**结论** 瑞戈非尼治疗非脂肪肉瘤的软组织肉瘤和骨肉瘤有效，不良反应发生风险基本可控。

关键词：瑞戈非尼；骨肉瘤；软组织肉瘤；有效性；安全性；Meta 分析

Efficacy and Safety of Regofinib in the Treatment of Advanced Osteosarcoma and Soft Tissue Sarcoma：A Meta－Analysis

TANG Jingjing，WANG Yuqi，GUO Yaru，GUO Wenwen，WU Xiaojin
(The First People's Hospital of Xuzhou，Xuzhou，Jiangsu，China 221000)

Abstract：Objective To evaluate the efficacy and safety of regofinib in the treatment of advanced osteosarcoma and soft tissue sarcoma. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) related to regofinib in the treatment of advanced osteosarcoma and soft tissue sarcoma in the PubMed，Embase，The Cochrane Library，Web of Science，CNKI，WanFang，VIP，and CBM databases from their inception to November 19，2023 were searched. The Cochrane risk assessment scale was used to evaluate the quality of the included literature，and RevMan 5.3 software was used for Meta－analysis. **Results** Eight RCTs were included，involving 455 patients. Meta－analysis results showed that the disease control rate [*OR* = 4.18，95% *CI* (2.59，6.75)，*P* < 0.000 01]，3－month progression－free survival (PFS) rate [*OR* = 4.18，95% *CI* (2.69，6.48)，*P* < 0.000 01]，and 6－month PFS rate [*OR* = 3.99，95% *CI* (2.29，6.93)，*P* < 0.000 01] in the experimental group (treated with regofinib) were significantly higher than those in the control group (treated with placebo). The sub－group analysis results showed that the 3－month PFS rate [*OR* = 6.22，95% *CI* (2.93，13.23)，*P* < 0.000 01] and 6－month PFS rate [*OR* = 3.62，95% *CI* (1.57，8.38)，*P* = 0.003] of patients with osteosarcoma in the experimental group were significantly better than those in the control group；the 3－month PFS rate [*OR* = 6.63，95% *CI* (3.17，13.86)，*P* < 0.000 01] and 6－month PFS rate [*OR* = 6.84，95% *CI* (2.57，18.19)，*P* = 0.000 1] of patients with soft tissue sarcoma without liposarcoma in the experimental group were significantly higher than those in the control group. The incidence of hypertension，hand－foot skin reactions，and diarrhea，as well as the incidence of grade ≥ 3 hypertension，hand－foot skin reactions，diarrhea，and fatigue in the experimental group were significantly higher than those in the control group (*P* < 0.05). **Conclusion** Regofinib is effective in the treatment of patients with soft tissue sarcoma and osteosarcoma without liposarcoma，and the risk of adverse reactions is basically controllable.

Key words：rigofinib；osteosarcoma；soft tissue sarcoma；efficacy；safety；Meta－analysis

肉瘤为来源于间叶组织、罕见而异质性明显的恶性肿瘤，包括 150 余种组织学亚型[1]，分为软组织肉瘤和骨肉瘤，其中软组织肉瘤约占 80%[2]。晚期肉瘤预后极差，治疗手段局限，尤其是对于多线治疗失败的晚期肉瘤，迫切需要有效的治疗方案。瑞戈非尼为口服小分子多激酶抑制剂，以血管生成[血管内皮细胞因子受体(VEGFR)1，VEGFR2，VEGFR3，TIE2]、基质[血小板衍生生长因子受体β(PDGFRβ)、成纤维细胞生长因子受

*基金项目：2022 年度江苏省中医药科技发展计划项目[ZX2022A1]；彭城英才－医学重点人才培养项目[XWRCHT20220056]。
第一作者：唐晶晶，女，硕士研究生，住院医师，研究方向为肿瘤放射治疗，(电子信箱)10963657@qq.com。
△通信作者：吴小进，男，博士研究生，主任医师，研究方向为肿瘤放射治疗，(电子信箱)xiaojinwuxz@163.com。

体(FGFR)]和致癌受体酪氨酸激酶(KIT,RET,RAF)为靶点,通过作用于肿瘤细胞、内皮细胞和外周细胞的多个激酶而抑制肿瘤发生、血管生成和维持肿瘤微环境,参与正常细胞功能及病理过程[3]。其已被批准用于治疗晚期结直肠癌患者,既往接受伊马替尼和舒尼替尼治疗的晚期胃肠道间质瘤(GIST)患者,以及既往接受索拉非尼治疗的肝癌患者[4-6]。本研究中系统评价了瑞戈非尼治疗晚期骨肉瘤与软组织肉瘤的有效性和安全性,旨在为晚期骨肉瘤与软组织肉瘤的临床治疗提供循证学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

采用计算机检索PubMed,Embase,The Cochrane Library,Web of Science及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献(CBM)数据库中瑞戈非尼治疗骨肉瘤、软组织肉瘤的相关文献,检索时限为自建库起至2023年11月19日。英文检索词为"Sarcoma""Osteosarcoma""Chondrosarcoma""regorafenib""Stivarga""randomized";中文检索词为"软组织肉瘤""骨肉瘤""软骨肉瘤""瑞戈非尼""随机对照"。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为公开发表的随机对照试验(RCT);对象为病理确诊为晚期骨肉瘤和/或软组织肉瘤患者(不包括GIST);干预措施为瑞戈非尼(试验组)和安慰剂(对照组);结局指标为有效性指标[①疾病控制率(DCR)、②3个月无进展生存期(PFS)率、③6个月PFS率、④3个月总生存期(OS)率、⑤6个月OS率]和安全性指标[⑥不良事件(AE)发生率、⑦≥3级AE发生率]。

排除标准:非RCT;数据不完整;综述、系统评价、会议摘要、信件;结局指标不一致或与研究内容不相关;基础试验;重复发表。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

由2名研究者根据纳入与排除标准筛选文献,并提取纳入文献的相关信息,包括作者、发表年份、中位随访时间、样本量、性别、年龄、组织学亚型、文献来源国家、治疗线数、功能状态(PS)评分、结局指标。通过Cochrane风险评估量表,根据随机分配方法、分配方案隐蔽、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源对纳入文献进行质量评估。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件分析,二分类变量采用比值比(*OR*)及95%置信区间(95%*CI*)表示效应量。异质性检验采用I^2检验和*Q*检验,若$P \geq 0.10$且$I^2 \leq 50\%$,则采用固定效应模型分析;反之则采用随机效应模型分析。$P < 0.05$为差异有统计学意义。采用倒漏斗图评估潜在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与基本特征

共检索到相关文献205篇,通过阅读标题和摘要,剔除重复和不相关文献136篇,通过阅读全文,最终纳入8篇[7-14]文献,涉及455例患者,其中试验组249例、对照组206例。3篇[10,12,14]文献为关于软组织肉瘤的研究,5篇[7-9,11,13]文献为关于骨肉瘤的研究,试验组均为第1~21天口服瑞戈非尼160 mg,每4周为1个疗程。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本特征见表1。

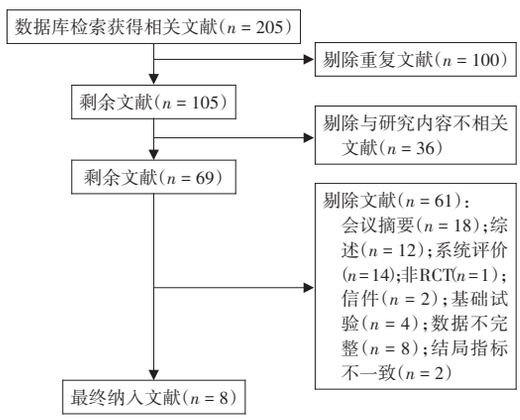


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.2 文献质量评价

纳入8篇文献涉及研究均为RCT,其中6篇[7-9,12-14]文献采用随机数字表法且明确提及分配方案隐蔽,纳入研究均采用双盲法,数据完整,均无数据脱落、选择性报道和其他方面的偏倚。详见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效性

DCR:共5篇[7,9,12-14]文献报告,各研究间无统计学异质性($P = 0.27$,$I^2 = 22\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组的DCR显著高于对照组[$OR = 4.18$,95%*CI*(2.59,6.75),$P < 0.000\,01$]。详见图3。

3个月PFS率:共8篇文献[7-14]报告,各研究间无统计学异质性($P = 0.31$,$I^2 = 15\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组3个月PFS率显著高于对照组[$OR = 4.18$,95%*CI*(2.69,6.48),$P < 0.000\,01$],详见图4 A。对骨肉瘤与软组织肉瘤的组织学亚型进行亚组分析,各亚组间均无统计学异质性($P \geq 0.10$且$I^2 \leq 50\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组和对照组在脂肪肉瘤亚组中的3个月PFS率相当[$OR = 1.08$,95%*CI*(0.44,2.65),$P = 0.86$][10,14],详见图4 B;试验组在非脂肪肉瘤的软组织肉瘤亚组[$OR = 6.63$,95%*CI*(3.17,13.86),$P < 0.000\,01$][12,14]和骨肉瘤亚组[$OR = 6.22$,95%*CI*(2.93,13.23),$P < 0.000\,01$][7-9,11,13]中的3个月PFS率均显著优

表 1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	随访时间（月）	样本量（试验组 / 对照组，例）	性别（女 / 男，例）	中位年龄（试验组 / 对照组，岁）	组织学亚型	国家	治疗线数	功能状态(PS)评分(分)	结局指标
DUFFAUD 2023[7]	25.9	23 / 14	9 / 28	32 / 28	尤因肉瘤	法国	1～2	0～1	①②③④⑤⑦
LE CESNE 2023[8]	22.0	18 / 7	8 / 17	68 / 54	脊索瘤	法国	0～2	0～1	②③④⑤⑥⑦
DUFFAUD 2021[9]	35.9	25 / 16	16 / 25	64 / 53	软骨肉瘤	法国	1～2	0～1	①②③④⑤⑥⑦
RIEDEL 2020[10]	-	24 / 24	20 / 28	61 / 64	a	美国	1	0～2	②③④⑤⑥⑦
DAVIS 2019[11]	7.4	22 / 20	20 / 22	33 / 47	骨肉瘤	美国	≥1	0～2	②③④⑤⑥⑦
PENEL 2020[12]	27.2	18 / 19	28 / 9	61 / 60	非脂肪肉瘤的软组织肉瘤	法国、奥地利	2～6	0～1	①②③④⑤⑥⑦
DUFFAUD 2019[13]	31.6	29 / 14	15 / 28	32 / 40	骨肉瘤	法国	≥1	0～1	①②③④⑤⑥⑦
MIR 2016[14]	a：18.6，b：16.3，c：14.8，d：18.7	a：20 / 23，b：28 / 28，c：13 / 14，d：29 / 27	90 / 92	a：57 / 65，b：60 / 60，c：46 / 35，d：60 / 55	a，b，c，d	法国、奥地利	1～4	0～2	①②③④⑤⑥⑦

注：- 为未提及；a 为脂肪肉瘤，b 为平滑肌肉瘤，c 为滑膜肉瘤，d 为其他肉瘤。

Note: - refers to not mentioned; a refers to liposarcoma, b refers to leiomyosarcoma, c refers to synovial sarcoma, and d refers to other sarcoma.

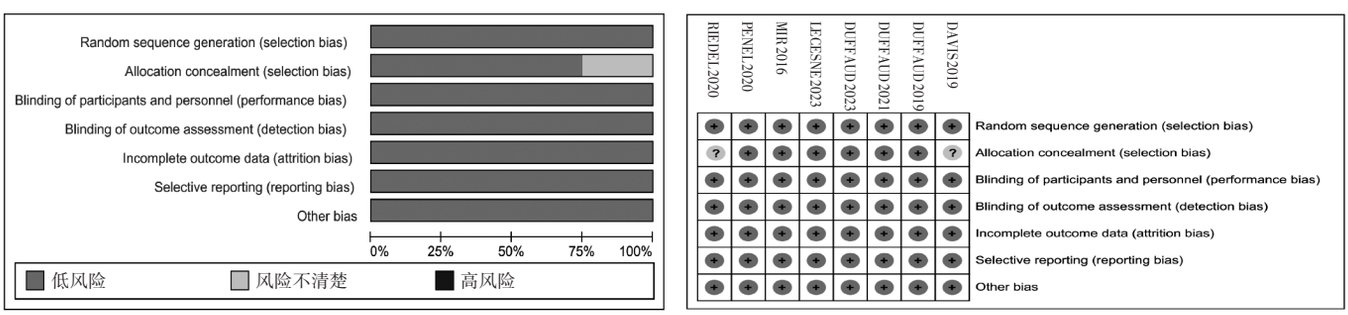


图 2 文献质量评价结果

Fig. 2 Quality evaluation results of literature

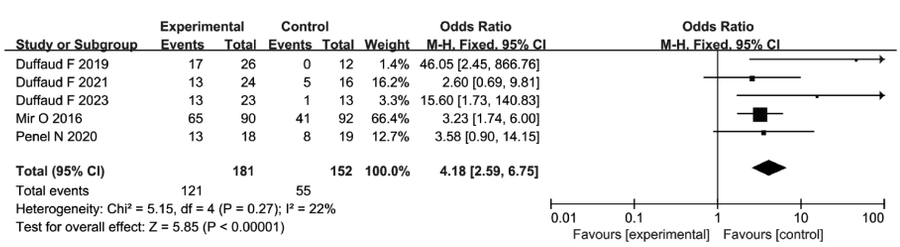


图 3 两组患者 DCR Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta - analysis: DCR in the two groups

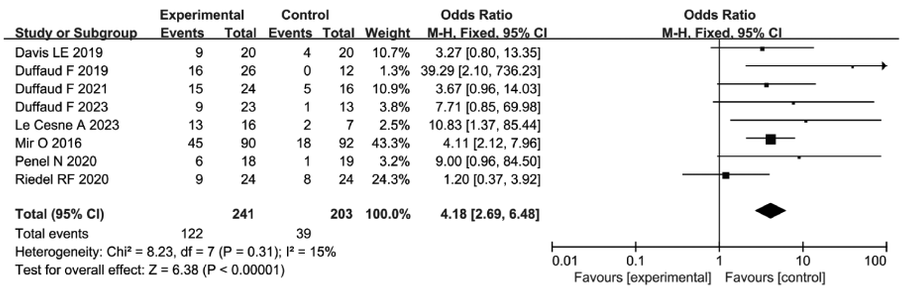
于对照组，详见图 4 C 和图 4 D。

6 个月 PFS 率：共 8 篇[7-14]文献报告，各研究间无统计学异质性（$P = 0.62$，$I^2 = 0\%$），故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，试验组 6 个月 PFS 率显著高于对照组[$OR = 3.99$，95%CI（2.29，6.93），$P < 0.000\ 01$]，详见图 5 A。对骨肉瘤与软组织肉瘤的组织学亚型进行亚组分析，各亚组间均无统计学异质性（$P \geqslant 0.10$ 且 $I^2 \leqslant 50\%$），故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，试验组和对照组在脂肪肉瘤亚组中的 6 个月 PFS 率相当[$OR = 1.86$，95%CI（0.56，6.16），$P = 0.31$][10,14]，详见图 5 B；试验组在非脂肪肉瘤的软组织肉瘤亚组[$OR = 6.84$，95%CI（2.57，18.19），$P = 0.000\ 1$][12,14]和骨肉瘤亚组[$OR = 3.62$，95%CI（1.57，8.38），$P = 0.003$][7-9,11,13]中的 6 个月 PFS 率均显著优于对照组，详见图 5 C 和图 5 D。

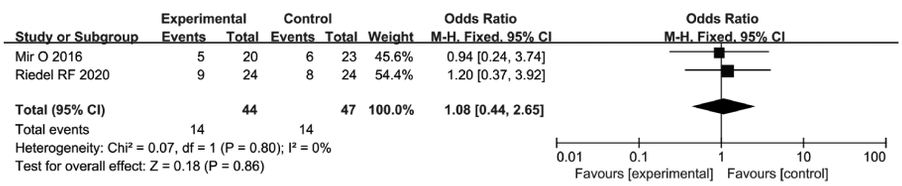
3 个月 OS 率：共 8 篇[7-14]文献报告，各研究间无统计学异质性（$P = 0.62$，$I^2 = 0\%$），故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，试验组和对照组的 3 个月 OS 率相当[$OR = 1.18$，95%CI（0.72，1.93），$P = 0.52$]，详见图 6 A。对骨肉瘤与软组织肉瘤组织学亚型进行亚组分析，各亚组间均无异质性（$P \geqslant 0.10$ 且 $I^2 \leqslant 50\%$），故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，试验组和对照组在脂肪肉瘤亚组[$OR = 0.84$，95%CI（0.34，2.08），$P = 0.71$][10,14]，非脂肪肉瘤的软组织肉瘤亚组[$OR = 1.10$，95%CI（0.47，2.56），$P = 0.83$][12,14]，骨肉瘤亚组[$OR = 1.64$，95%CI（0.72，3.74），$P = 0.24$][7-9,11,13]

中的3个月OS率相当，详见图6 B至图6 D。

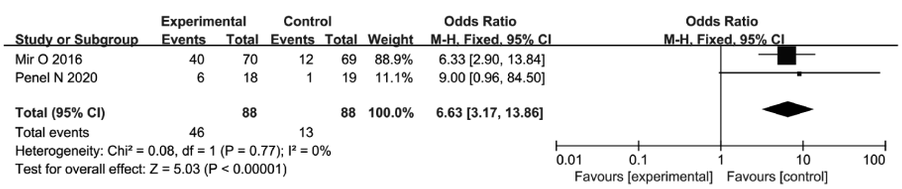
6个月OS率：共8篇[7-14]文献报告，各研究间无统计学异质性（$P = 0.60$，$I^2 = 0\%$），故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组和对照组的6个月OS



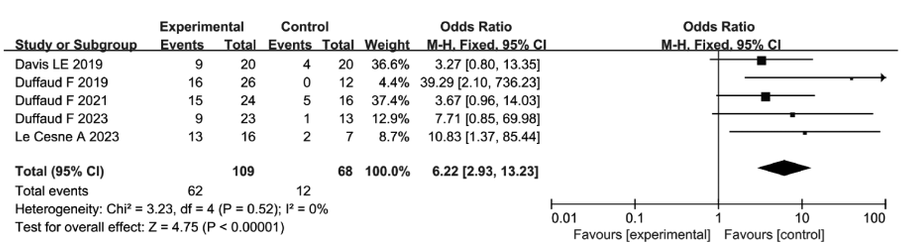
A



B



C



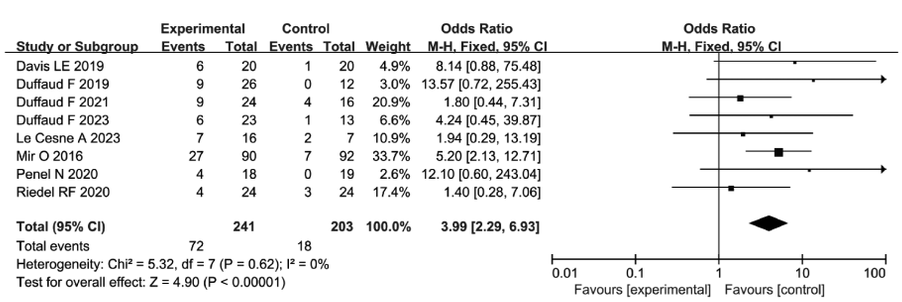
D

A. 骨肉瘤与软组织肉瘤 B. 脂肪肉瘤 C. 非脂肪肉瘤的软组织肉瘤 D. 骨肉瘤

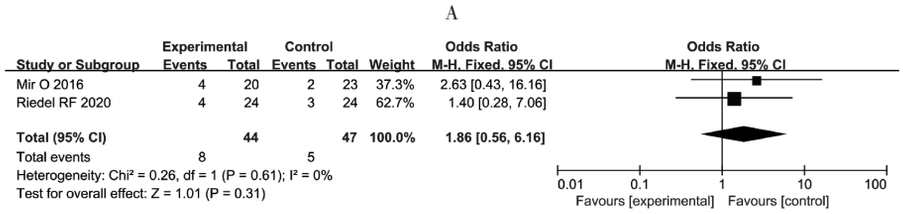
图4 两组患者3个月PFS率Meta分析森林图

A. Osteosarcoma and soft tissue sarcoma B. Liposarcoma C. Soft tissue sarcoma without liposarcoma D. Osteosarcoma

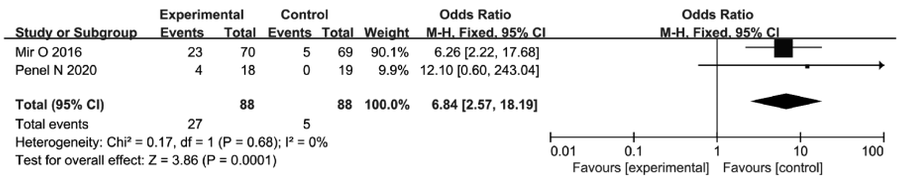
Fig. 4 Forest plot of Meta - analysis: 3 - month PFS rate in the two groups



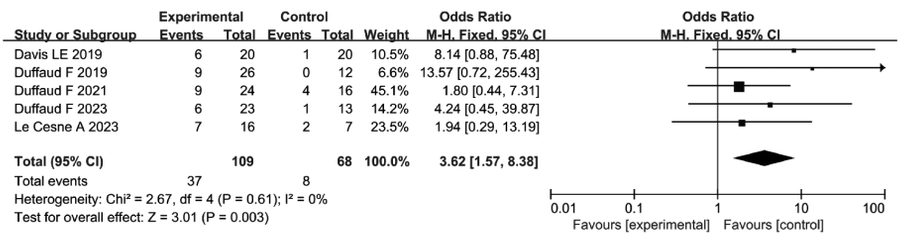
A



B



C



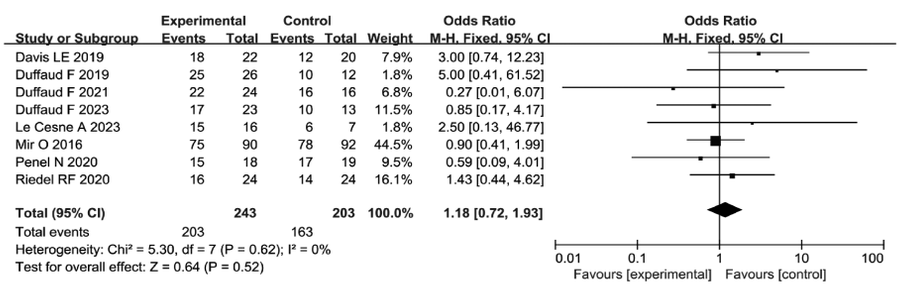
D

A. 骨肉瘤与软组织肉瘤 B. 脂肪肉瘤 C. 非脂肪肉瘤的软组织肉瘤 D. 骨肉瘤

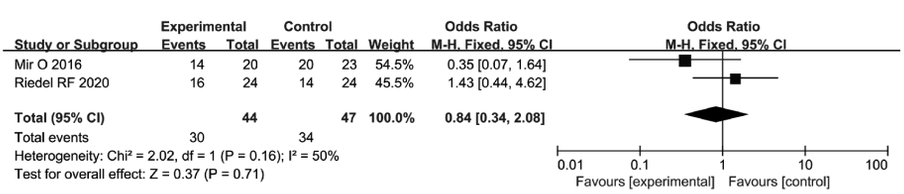
图5 两组患者6个月PFS率Meta分析森林图

A. Osteosarcoma and soft tissue sarcoma B. Liposarcoma C. Soft tissue sarcoma without liposarcoma D. Osteosarcoma

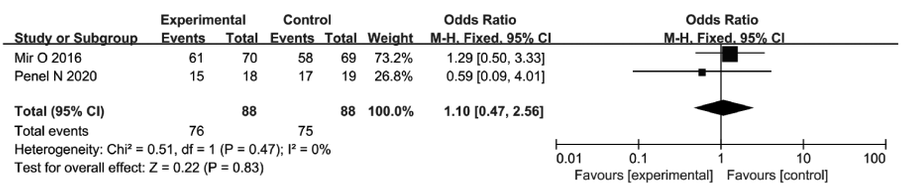
Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis: 6 - month PFS rate in the two groups



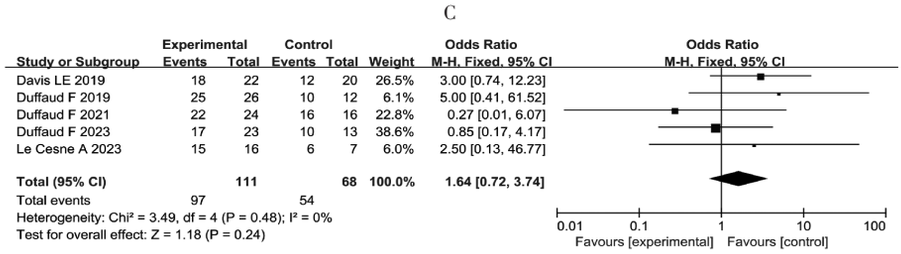
A



B



C



D

A. 骨肉瘤与软组织肉瘤 B. 脂肪肉瘤 C. 非脂肪肉瘤的软组织肉瘤 D. 骨肉瘤

图6 两组患者3个月OS率Meta分析森林图

A. Osteosarcoma and soft tissue sarcoma B. Liposarcoma C. Soft tissue sarcoma without liposarcoma D. Osteosarcoma

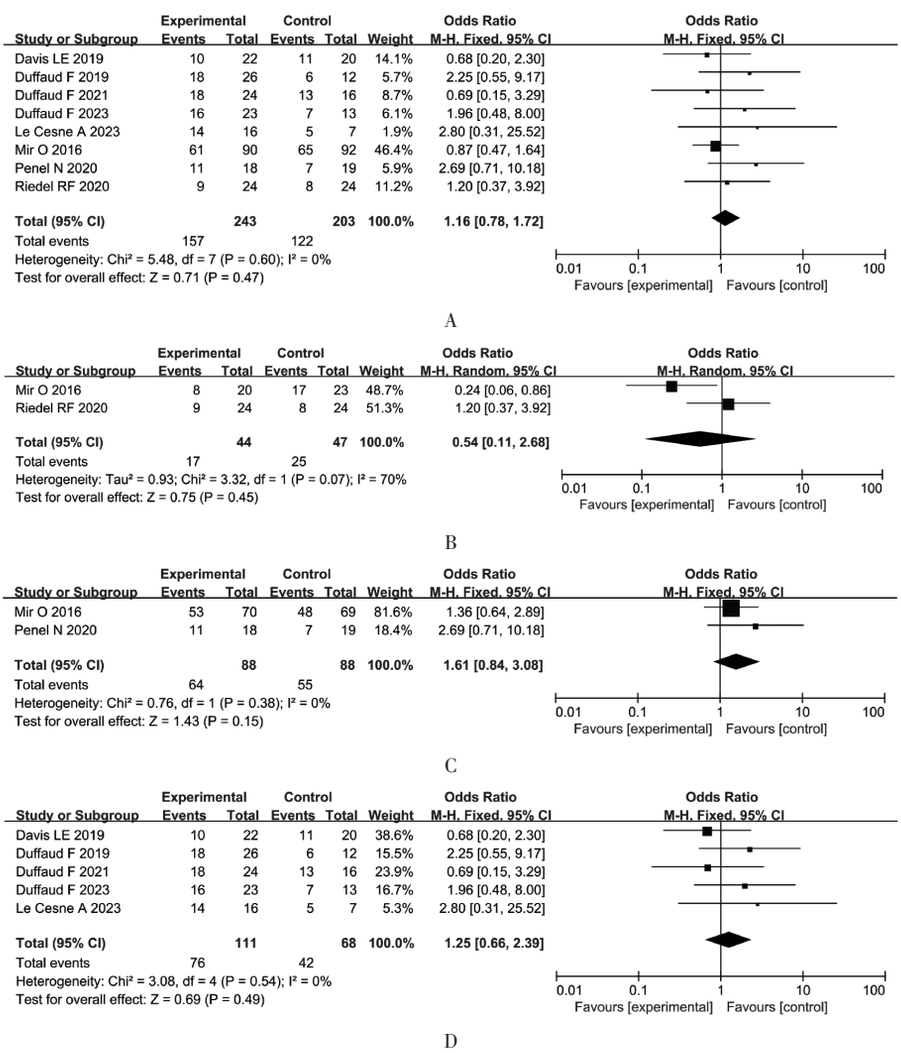
Fig. 6 Forest plot of Meta - analysis: 3 - month OS rate in the two groups

率相当[*OR* = 1.16, 95%*CI*(0.78, 1.72), *P* = 0.47]，详见图7 A。对骨肉瘤与软组织肉瘤组织学亚型进行亚组分析，脂肪肉瘤亚组存在统计学异质性(*P* = 0.07, I^2 = 70%)，故采用随机效应模型进行Meta分析；非脂肪肉瘤的软组织肉瘤亚组和骨肉瘤亚组均无统计学异质性(*P* ≥ 0.10且I^2 ≤ 50%)，故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组和对照组在脂肪肉瘤亚组[*OR* = 0.54, 95%*CI*(0.11, 2.68), *P* = 0.45][10,14]，非脂肪肉瘤的软组织肉瘤亚组[*OR* = 1.61, 95%*CI*(0.84, 3.08), *P* = 0.15][12,14]，骨肉瘤亚组[*OR* = 1.25, 95%*CI*(0.66, 2.39), *P* = 0.49][7-9,11,13]中的6个月OS率相当，详见图7 B至图7 D。

2.3.2 安全性

AE发生率：共7篇[8-14]文献报告，按AE类型进行分析，各研究间均无统计学异质性(*P* ≥ 0.10且I^2 ≤ 50%)，故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组手足皮肤反应[*OR* = 18.37, 95%*CI*(8.33, 40.49), *P* < 0.000 01][8-14]，高血压[*OR* = 3.76, 95%*CI*(2.27, 6.24), *P* < 0.000 01][8-14]，腹泻[*OR* = 4.94, 95%*CI*(2.90, 8.43), *P* < 0.000 01][8-14]，疲劳[*OR* = 2.60, 95%*CI*(1.67, 4.05), *P* < 0.000 1][8-10,12-14]的发生率均显著高于对照组，详见图8 A至图8 D；试验组和对照组贫血[*OR* = 1.54, 95%*CI*(0.81, 2.93), *P* = 0.19][8-10,12-14]和恶心[*OR* = 0.83, 95%*CI*(0.44, 1.56), *P* = 0.57][8-13]的发生率相当，详见图8 E和图8 F。

≥3级AE发生率：共8篇[7-14]文献报告，按AE类型进行分析，各研究间均无统计学异质性(*P* ≥ 0.10且I^2 ≤ 50%)，故均采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，手足皮肤反应[*OR* = 7.39, 95%*CI*(2.61, 20.89), *P* = 0.000 2][7-14]，高血压[*OR* = 4.51, 95%*CI*(2.11,



A. 骨肉瘤与软组织肉瘤 B. 脂肪肉瘤 C. 非脂肪肉瘤的软组织肉瘤 D. 骨肉瘤

图7 两组患者6个月OS率Meta分析森林图

A. Osteosarcoma and soft tissue sarcoma B. Liposarcoma C. Soft tissue sarcoma without liposarcoma D. Osteosarcoma

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis: 6-month OS rate in the two groups

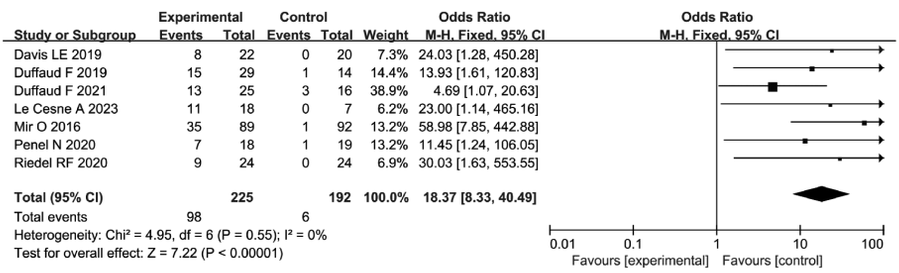
9.63), P = 0.000 1][7-14], 腹泻[OR = 3.59, 95%CI(1.33, 9.74), P = 0.01][7-14] ≥ 3级AE发生率均显著高于对照组, 详见图9 A至图9 C; 试验组和对照组疲劳[OR = 1.97, 95%CI(0.98, 3.95), P = 0.06][7-10,12-14], 贫血[OR = 1.69, 95%CI(0.67, 4.25), P = 0.27][8-10,12-14], 恶心[OR = 0.42, 95%CI(0.10, 1.79), P = 0.24][8-13] ≥ 3级AE发生率相当, 详见图9 D至图9 E。

2.4 敏感性与发表偏倚评价

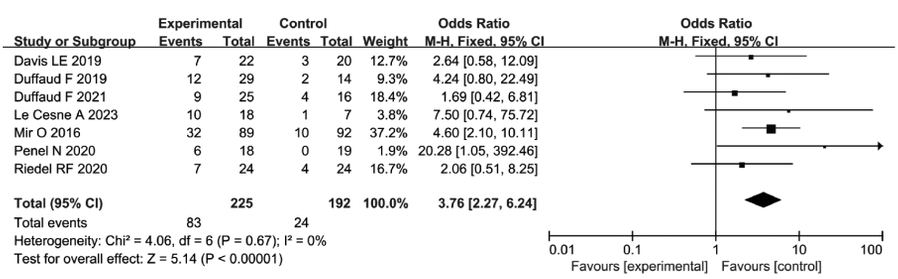
采用逐一剔除法进行敏感性分析, 此Meta分析结果较稳定。对纳入8篇文献进行发表偏倚评价, 漏斗图呈下宽上窄且左右对称的倒漏斗形, 表明无明显发表偏倚, 详见图10。

3 讨论

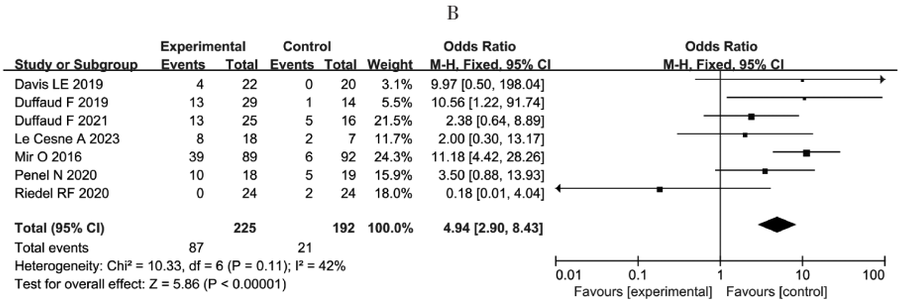
肉瘤的整体发病率虽较低, 但在全身各部位均可



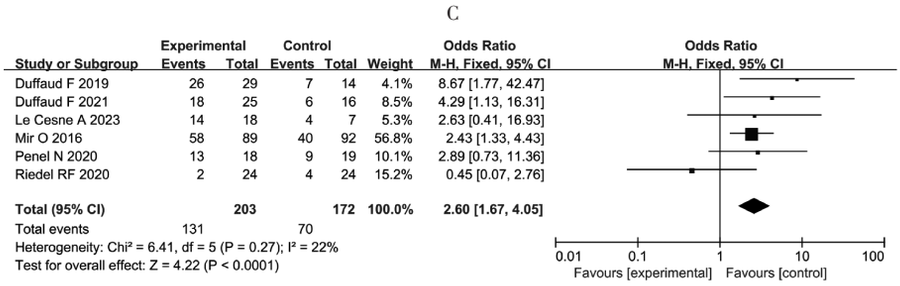
A



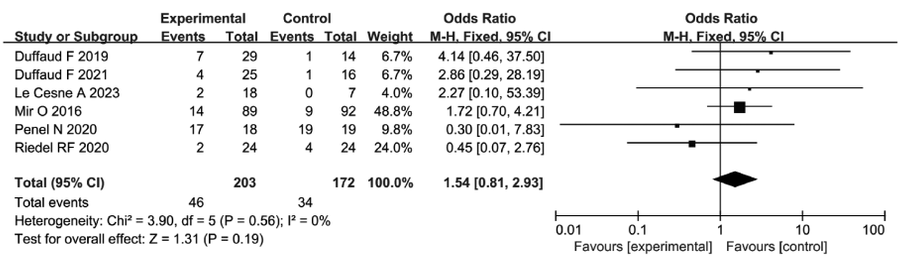
B



C



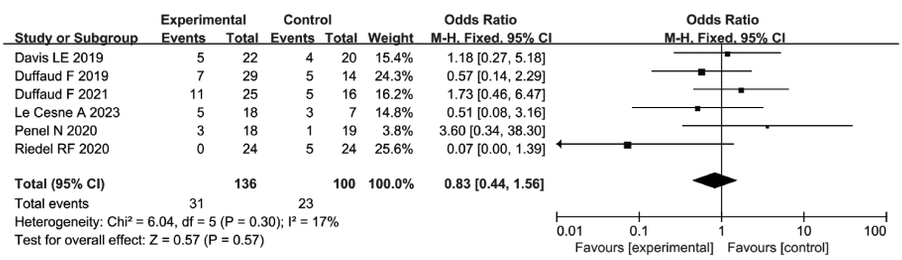
D



E

发病。软组织肉瘤有50多种亚型，GIST最常见，其次分别为脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤等[15]。原发性骨肉瘤最常见的类型为骨肉瘤，其次分别为软骨肉瘤、尤因肉瘤、脊索瘤等[16]。晚期肉瘤的一线治疗目前仍以化学治疗（简称化疗）为主[17-18]，但长期使用高剂量化疗药物通常会导致严重副作用[19]。晚期软组织肉瘤一线化疗的中位PFS一直保持在4~8个月[20]。晚期骨肉瘤患者的4个月PFS率仅为12%[17]。肉瘤二线治疗目前暂无循证学级别较高的方案，迫切需要更有效的方案。

近年来，培唑帕尼、安罗替尼、瑞戈非尼、索拉非尼等抗血管生成药物已被证实在软组织肉瘤[5,21-22]和晚期骨肉瘤[23-29]中有效。但也有研究显示，抗血管生成药物在脂肪肉瘤中无效[10,14,30]。因此，本研究中将骨肉瘤与软组织肉瘤的组织学亚型具体细分为脂肪肉瘤、非脂肪肉瘤的软组织肉瘤和骨肉瘤进行亚组分析。结果显示，在骨肉瘤与软组织肉瘤中，试验组（予瑞戈非尼）的DCR、3个月PFS率、6个月PFS率均显著优于对照组（安慰剂），提示瑞戈非尼对骨肉瘤与软组织肉瘤有效；但两组3个月OS率、6个月OS率相当，这可能与纳入8篇文献中的对照组患者进展后均可选择交叉到



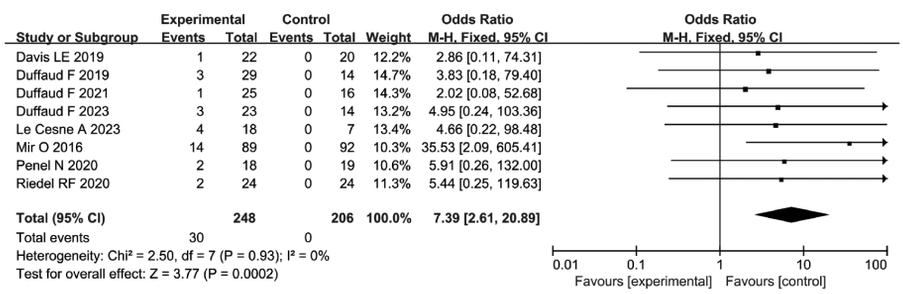
F

A. 手足皮肤反应 B. 高血压 C. 腹泻 D. 疲劳 E. 贫血 F. 恶心

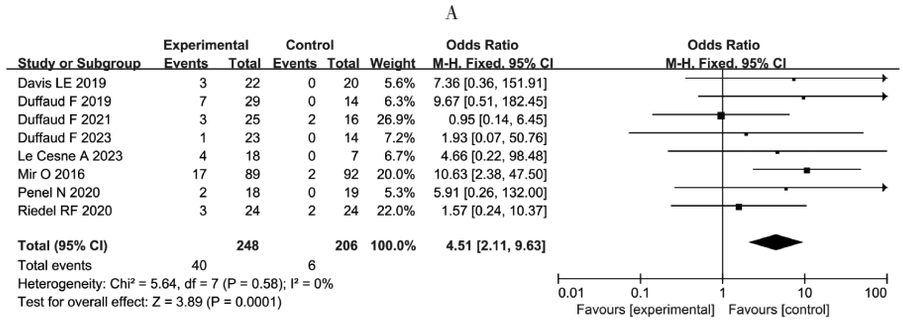
图8 两组患者AE发生率Meta分析森林图

A. Hand - foot skin reactions B. Hypertension C. Diarrhea D. Fatigue E. Anemia F. Nausea

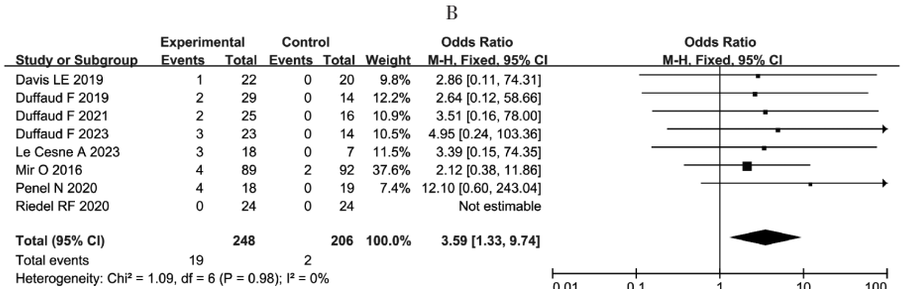
Fig. 8 Forest plot of Meta - analysis: the incidence of adverse events in the two groups



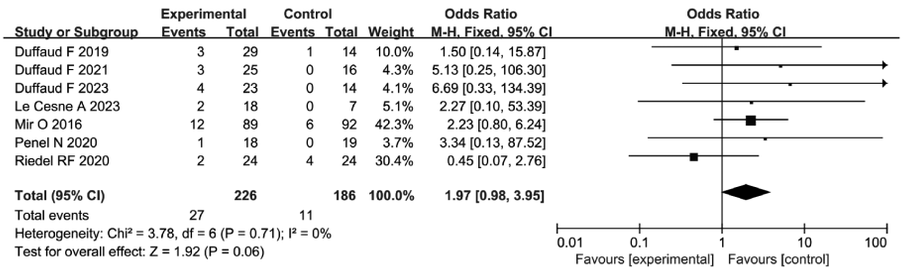
A



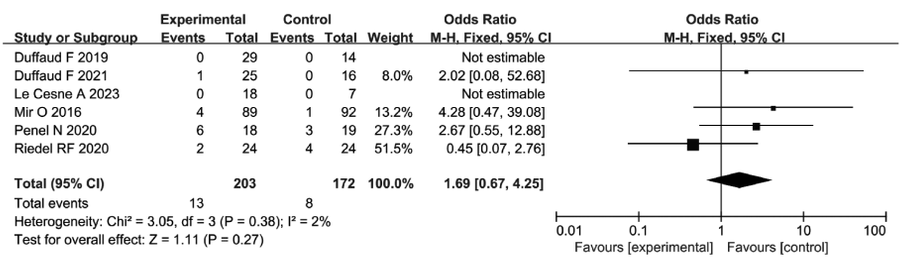
B



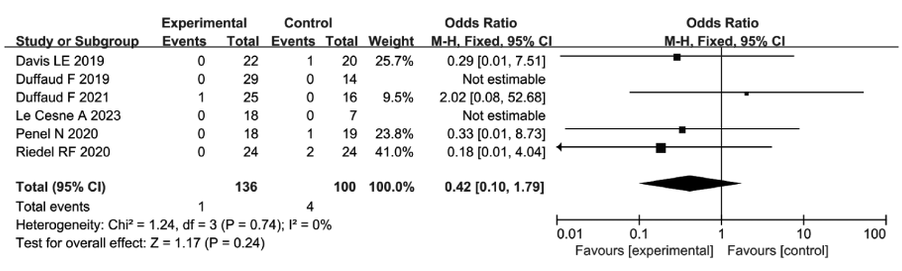
C



D



E



F

A. 手足皮肤反应 B. 高血压 C. 腹泻 D. 疲劳 E. 贫血 F. 恶心

图 9 两组患者 ≥ 3 级 AE 发生率 Meta 分析森林图

A. Hand - foot skin reactions B. Hypertension C. Diarrhea D. Fatigue E. Anemia F. Nausea

Fig. 9 Forest plot of Meta - analysis: the incidence of adverse events ≥ grade 3 in the two groups

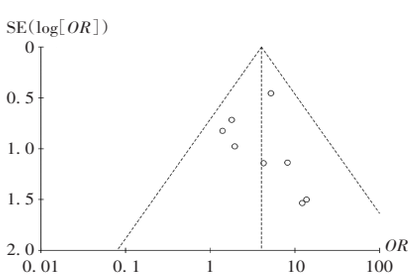


图 10 发表偏倚倒漏斗图

Fig. 10 Inverted funnel plot of publication bias

试验组相关。亚组分析结果显示，在脂肪肉瘤中，两组 3 个月、6 个月 PFS 率和 OS 率相当，在非脂肪肉瘤的软组织肉瘤和骨肉瘤中，试验组的 3 个月和 6 个月 PFS 率均显著优于对照组，表明瑞戈非尼对非脂肪肉瘤的软组织肉瘤和骨肉瘤有效，对脂肪肉瘤无效。对于任何级别的 AE 和 ≥ 3 级 AE，两组的贫血和恶心发生率均相当，但试验组高血压、手足皮肤反应和腹泻的发生率均显著高于对照组，基本可控，可通过降低药物剂量而降低 AE 风险。

本研究仍存在局限性：1）肉瘤异质性明显，亚型众多，本研究中纳入文献较少，可能会导致偏倚发生；2）部分文献涉及样本量较少，可能会造成一定程度的偏倚；3）纳入文献中对照组患者进展后允许选择交叉到试验组，从而影响 OS；4）纳入文献均未涉及中国人群。

综上所述，瑞戈非尼对非脂肪肉瘤的软组织肉瘤和骨肉瘤有效，AE 基本可控，但仍需更多大型Ⅲ期临床试验加以验证。

参考文献

[1] 牛晓辉，徐海荣．骨与软组织肉瘤的免疫治疗未来可期[J]．骨科临床与研究杂志，2023，8(2)：69 - 72.

[2] BURNINGHAM Z，HASHIBE M，SPECTOR L，et al. The epidemiology of sarcoma [J]. Clinical Sarcoma Research，2012，2(1)：14.

[3] ETTRICH TJ，SEUFFERLEIN T. Regorafenib [J]. Recent Results Cancer Res，2018，211：45 - 56.

[4] GROTHEY A，VAN CUTSEM E，SOBRERO A，et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT)：an international，multicentre，randomised，placebo - controlled，phase 3 trial[J]. Lancet，2013，381(9863)：303 - 312.

[5] DEMETRI GD, REICHARDT P, KANG YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9863): 295 - 302.

[6] BRUIX J, QIN S, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064): 56 - 66.

[7] DUFFAUD F, BLAY JY, LE CESNE A, et al. Regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma: results of a non - comparative, randomised, double - blind, placebo - controlled, multicentre Phase Ⅱ study[J]. British Journal of Cancer, 2023, 129(12): 1940 - 1948.

[8] LE CESNE A, CHEVREAU C, PERRIN C, et al. Regorafenib in patients with relapsed advanced or metastatic chordoma: results of a non - comparative, randomised, double - blind, placebo - controlled, multicentre phase Ⅱ study[J]. ESMO Open, 2023, 8(3): 101569.

[9] DUFFAUD F, ITALIANO A, BOMPAS E, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non - comparative, randomised, double - blind, placebo controlled, multicentre phase Ⅱ study[J]. European Journal of Cancer, 2021, 150: 108 - 118.

[10] RIEDEL RF, BALLMAN KV, LU Y, et al. A Randomized, Double - Blind, Placebo - Controlled, Phase Ⅱ Study of Regorafenib Versus Placebo in Advanced / Metastatic, Treatment - Refractory Liposarcoma: Results from the SARC024 Study[J]. Oncologist, 2020, 25(11): e1655 - e1662.

[11] DAVIS LE, BOLEJACK V, RYAN CW, et al. Randomized Double - Blind Phase Ⅱ Study of Regorafenib in Patients with Metastatic Osteosarcoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(16): 1424 - 1431.

[12] PENEL N, MIR O, WALLET J, et al. A double - blind placebo - controlled randomized phase Ⅱ trial assessing the activity and safety of regorafenib in non - adipocytic sarcoma patients previously treated with both chemotherapy and pazopanib[J]. European Journal of Cancer, 2020, 126: 45 - 55.

[13] DUFFAUD F, MIR O, BOUDOU - ROUQUETTE P, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non - comparative, randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 2 study[J]. Lancet Oncology, 2019, 20(1): 120 - 133.

[14] MIR O, BRODOWICZ T, ITALIANO A, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncology, 2016, 17(12): 1732 - 1742.

[15] ROSENBERG AE. WHO Classification of Soft Tissue and Bone, fourth edition: summary and commentary[J]. Current Opinion in Oncology, 2013, 25(5): 571 - 573.

[16] BLAY JY, DUFFAUD F, GEORGE S, et al. Regorafenib for the Treatment of Sarcoma[J]. Current Treatment Options in Oncology, 2022, 23(11): 1477 - 1502.

[17] LAGMAY JP, KRAILO MD, DANG H, et al. Outcome of Patients with Recurrent Osteosarcoma Enrolled in Seven Phase Ⅱ Trials Through Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group, and Children's Oncology Group: Learning from the Past to Move Forward[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(25): 3031 - 3038.

[18] SEDDON B, STRAUSS SJ, WHELAN J, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first - line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft - tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncology, 2017, 18(10): 1397 - 1410.

[19] LONGHI A, FERRARI S, BACCI G, et al. Long - term follow - up of patients with doxorubicin - induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma[J]. Anti - Cancer Drugs, 2007, 18(6): 737 - 744.

[20] SMRKE A, WANG Y, SIMMONS C. Update on systemic therapy for advanced soft - tissue sarcoma[J]. Current Oncology, 2020, 27(Suppl 1): 25 - 33.

[21] VAN DER GRAAF WT, BLAY JY, CHAWLA SP, et al. Pazopanib for metastatic soft - tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double - blind, placebo - controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 379(9829): 1879 - 1886.

[22] SU Y, LUO B, LU Y, et al. Anlotinib Induces a T Cell - Inflamed Tumor Microenvironment by Facilitating Vessel Normalization and Enhances the Efficacy of PD - 1 Checkpoint Blockade in Neuroblastoma[J]. Clinical Cancer Research, 2022, 28(4): 793 - 809.

[23] GILL J, GORLICK R. Advancing therapy for osteosarcoma[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021, 18(10): 609 - 624.

[24] GRIGNANI G, PALMERINI E, DILEO P, et al. A phase Ⅱ trial of sorafenib in relapsed and unresectable high - grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(2): 508 - 516.

[25] GRIGNANI G, PALMERINI E, FERRARESI V, et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high - grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non - randomised phase 2 clinical trial[J]. Lancet Oncology, 2015, 16(1): 98 - 107.

[26] GASPAR N, VENKATRAMANI R, HECKER - NOLTING S, et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC - 050): a multicentre, open - label, multicohort, phase 1 / 2 study[J]. Lancet Oncology, 2021, 22(9): 1312 - 1321.

[27] TANG L, NIU X, WANG Z, et al. Anlotinib for Recurrent or Metastatic Primary Malignant Bone Tumor: A Multicenter, Single - Arm Trial[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 811687.

[28] XIE L, XU J, SUN X, et al. Apatinib for Advanced Osteosarcoma