

## 甲磺酸阿帕替尼在晚期恶性肿瘤治疗中的研究进展

王雅婕<sup>1,2</sup>, 胡毅<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>南开大学医学院, 天津 300071; <sup>2</sup>解放军总医院 肿瘤内科, 北京 100853

**摘要:** 晚期恶性肿瘤多线治疗失败后的治疗选择是目前临床上所面临的难题和热点, 多数恶性肿瘤的多线治疗目前没有统一标准。在恶性肿瘤的发生发展及转移过程中, 肿瘤新生血管生成起着关键作用, 其中血管内皮生长因子及其受体的信号转导通路是诱导肿瘤血管新生最重要的调控途径, 抑制此信号通路是抑制肿瘤生长和转移的一个重要研究方向。甲磺酸阿帕替尼是一种新型小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂。研究证明, 在临床前实验及临床试验中阿帕替尼对治疗胃肠道肿瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤均表现出较好的抗肿瘤效果, 且具有较好的安全性。本文就阿帕替尼在治疗晚期恶性肿瘤的临床前实验和临床研究做一简单综述, 为临床实践提供参考。

**关键词:** 阿帕替尼; 肿瘤; 血管内皮生长因子受体-2; 分子靶向治疗

中图分类号: R 730.53 文献标志码: A 文章编号: 180174 DOI:

网络出版时间: 2018-03-22 10:00 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180322.1031.006.html>

### Research advances in mesylate apatinib in treatment of advanced malignant tumor

WANG Yajie<sup>1,2</sup>, HU Yi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China; <sup>2</sup>No. 1 Department of Medical Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: HU Yi. Email: Huyi0401@aliyun.com

**Abstract:** Treatment of advanced malignant tumors after failure of multiple lines therapy has been a hotspot of clinical research, and there are no unified standard in multiple lines of therapy so far. Neovascularization plays a key role in the tumor development and metastasis. Vascular endothelial growth factor and its receptor (VEGF/VEGFR) signal pathway are of great importance in regulating and controlling angiogenesis. Inhibition of this signal pathway is a major target in anti-tumor therapy. Mesylate apatinib is a kind of novel small molecule inhibitors of VEGFR-2 tyrosine kinase. Studies have shown that in clinical trials and preclinical experiments, apatinib shows good antitumor effect and safety in treatment of a variety of malignant tumors such as gastrointestinal cancer, non-small cell lung cancer and breast cancer. These research findings are reviewed in this paper, which may provide evidence for clinical decision.

**Keywords:** apatinib; tumor; vascular endothelial growth factor receptor-2; molecular targeted therapy

晚期恶性肿瘤患者在经过多线多周期治疗失败后, 其临床治疗选择有限, 且大多晚期肿瘤的多线治疗没有统一的标准。随着生物分子靶向技术的发展, 抑制肿瘤血管生成的分子靶向治疗成为肿瘤学领域研究的热点。血管生成与肿瘤生长、转移密切相关<sup>[1-2]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)在肿瘤新生血管形成过程中起着重要的调控作用。甲磺酸阿帕替尼(mesylate apatinib, 阿帕替尼, 艾坦)是一种新型口服小分子血管靶向药物, 是酪氨酸激酶抑制剂中的一种, 可以高度选择性的结合 VEGFR-2, 达到抑制 VEGF 诱导的内皮细胞的生成和迁移的效果, 从而抑制肿瘤新生血管生成, 降低肿瘤微血管的密度<sup>[3]</sup>。阿帕替尼于 2014 年 10 月已被我国国家食品药品监督管理局(CFDA)批准用于临床治疗, 主要

用于三线及以上治疗进展或复发的晚期胃腺癌以及胃-食管结合部腺癌的患者<sup>[4]</sup>。阿帕替尼在治疗其他肿瘤如肺癌、肝癌、乳腺癌等的临床试验也在积极开展<sup>[5-7]</sup>。本文就阿帕替尼在治疗多种晚期恶性肿瘤的作用机制、临床前研究及临床研究进展进行综述, 为临床应用提供参考。

#### 1 药物作用机制及临床前研究

甲磺酸阿帕替尼是我国具有自主知识产权的新型小分子 VEGFR-2 TKIs, 又称为 YN968D1<sup>[8]</sup>。阿帕替尼的分子式为 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, 分子量为 493.58 Da, 化学名称为 N-[4-(氰基环戊基)苯基][2-[(4-吡啶甲基)氨基](3-吡啶)]甲酰胺, 甲磺酸盐可以改变阿帕替尼的水溶性及促进其环化。肿瘤新生血管通过提供氧气及营养物质促进肿瘤细胞生长和转移<sup>[9]</sup>。VEGF 及 VEGFR 是肿瘤血管生成的关键调控因子, 在多种类型恶性肿瘤中都有过表达现象, 其表达程度与肿瘤的恶性程度呈正相关<sup>[10]</sup>, 它们的持续表达促进了血管生成, 从而加速肿瘤的生长和转移, 因此两者可作为抗肿瘤生成的靶点。人体微环境有多种因素可以促进 VEGF 的产生, 如缺氧、炎症因子、癌基因(EGFR, HER2, RAS, SRC 等)的激活、抑癌基因(p53, PTEN, VHL 等)的失活等。VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR/Flk-1), VEGFR-3(Flt-4)

收稿日期: 2018-01-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(81672996)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(81672996)

作者简介: 王雅婕, 女, 在读硕士。研究方向: 肺癌的内科治疗。

Email: yajienku@sina.com

通信作者: 胡毅, 男, 博士, 主任医师, 教授。Email: Huyi0401@aliyun.com

三种酪氨酸受体均是VEGFR家族的成员<sup>[6,11-12]</sup>,在血管内皮细胞、淋巴管上均可表达<sup>[13]</sup>,其中VEGFR-2是最关键的作用分子<sup>[6,14]</sup>,VEGFR-2被VEGF激活后,其羧基末端和激酶插入区会发生自动磷酸化,从而引起一系列信号转导级联反应,随后导致细胞增殖、迁移效应的发生<sup>[3,5]</sup>。阿帕替尼可高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点,抑制VEGF与VEGFR-2的结合及VEGFR-2的自动磷酸化,阻断下游信号转导,因此发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。

阿帕替尼在体外实验具有剂量依赖性,小剂量的使用便可起到明确抑制PDGFR- $\beta$ 、c-Kit、Ret、c-src等酪氨酸激酶的作用,达到抑制FBS介导的人脐动脉内皮细胞小管形成和迁移、阻滞小鼠主动脉环萌芽、降低鼠颈动脉环周围血管密度的效果<sup>[3]</sup>,证实阿帕替尼具有多靶点抗肿瘤血管形成的特性。

阿帕替尼具有广谱抗肿瘤作用,在体内实验单用或与其他化疗药物联合使用均可抑制裸鼠移植瘤的生长,这些移植瘤来源包括人胃癌、肺癌、结肠癌等,实验中裸鼠耐受性较好,且联合化疗药物使用效果优于单药<sup>[3]</sup>。针对胃癌,Lin等<sup>[15]</sup>发现对于VEGFR-2、p-VEGF-2、VEGF过表达的胃癌细胞株,阿帕替尼具有明显抑制该肿瘤细胞株的生长及自分泌VEGF的作用,对于VEGFR-2未表达或者低表达细胞株中未观察到此效果,并且发现该类细胞构建的裸鼠移植瘤组织中Ki-67阳性表达率明显降低。针对肺癌,Lin等<sup>[16]</sup>发现阿帕替尼可以通过抑制RET基因重排的方式和抑制RET/Src信号通路相关蛋白的自身磷酸化来阻断KIF5B-RET转染的A549细胞的增殖和迁移,并通过细胞毒作用抑制肿瘤生长。针对肝癌Peng等<sup>[14,17]</sup>发现磷酸化VEGFR-2和VEGF在肝内胆管细胞癌(ICC)患者组织中表达较高,阿帕替尼可显著抑制细胞内VEGF信号转导,在体外和体内延迟移植瘤的生长。

## 2 治疗不同恶性肿瘤的临床疗效及进展

**2.1 晚期胃腺癌或胃食管腺癌** 在晚期胃癌的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中,阿帕替尼均有较长期生存获益。Li等<sup>[18]</sup>开展了一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究,以探讨药物的有效性及安全性为主要目的。纳入的141例晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者均接受过二线及以上标准化疗,随机分为三组,分别为安慰剂组(A组)、阿帕替尼850 mg 1次/d(B组),阿帕替尼425 mg 2次/d(C组),结果:A、B、C组的中位生存期(overall survival, OS)分别为2.5个月、4.83个月、4.27个月;无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为1.40个月、3.67个月、3.20个月,阿帕替尼组在OS与PFS方面均明显优于安慰剂组( $P < 0.05$ );其毒性反应较小,3~4级主要严重不良事件为手足综合征和高血压。另外一项多中心Ⅱ期临床试验得出了相同的结果<sup>[19]</sup>。随后的Ⅲ期临床试验中阿帕替尼作为三线治疗方案用于晚期胃癌和胃食管结合部腺癌,267例患者按2:1的比例随机分为阿帕替尼850 mg 1次/d、安慰剂组<sup>[20]</sup>。结果:阿帕替尼组中位OS明显高于安慰剂组(6.5个月 vs 4.7个月,  $P < 0.05$ ),同时中位PFS也显著高于安慰剂组(2.6个月 vs

1.8个月,  $P < 0.05$ );分析显示阿帕替尼治疗后OS延长主要是得益于PFS的延长,而不是进展后生存时间(PPS)。最新的一项研究也证实了这一点<sup>[21]</sup>。正因上述Ⅱ期和Ⅲ期临床试验,CFDA批准阿帕替尼用于治疗三线以上的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌。最新的一项来源于单中心观察性研究也证实了阿帕替尼的疗效<sup>[22]</sup>。关于阿帕替尼联合化疗的使用,一项最新研究结果证明阿帕替尼联合化疗可改善的总体反应率和无进展生存率和总体生存率<sup>[23]</sup>。阿帕替尼的Ⅳ期临床试验于2015年启动,这是一项前瞻性、开放性的试验,计划入组2000例以上患者,通过扩大样本量进一步评价其临床疗效及安全性。个别报道阿帕替尼用于晚期胃癌一线治疗也可发挥不错疗效<sup>[24]</sup>,并有胃癌联合放疗得到获益的病例报道<sup>[25]</sup>。

**2.2 晚期非小细胞肺癌** Zhang等<sup>[26]</sup>开展了一项Ⅱ期临床研究,这是一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的研究,以评估晚期非鳞状非小细胞肺癌患者三线及以上治疗使用阿帕替尼的有效性及其安全性。136例患者,按2:1的比例,给予口服阿帕替尼750 mg 1次/d或安慰剂治疗,结果:阿帕替尼组患者的中位PFS为4.7个月显著高于对照组的1.9个月( $P < 0.05$ );治疗组的疾病缓解率(overall response rate, ORR)为12.2%优于对照组的0%,疾病控制率(disease control rate, DCR)亦显著提高(68.9% vs 24.4%)。在安全性上,阿帕替尼组的高血压、蛋白尿、手足综合征等的发生率虽高于对照组,但反应多为轻至中度,患者大多可耐受。Zhang等正开展一项阿帕替尼治疗晚期NSCLC的Ⅲ期临床试验,主要筛选晚期NSCLC患者,他们在经过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) TKIs治疗失败和二线及以上化疗失败后可入组,随机给予阿帕替尼750 mg 1次/d或安慰剂,其主要研究终点为PFS,次要研究终点包括OS和ORR。Song等<sup>[27]</sup>在一项阿帕替尼治疗三线及以上晚期NSCLC患者的临床观察中,42例患者接受500 mg 1次/d治疗,结果:患者DCR、ORR分别为61.9%、9.5%,中位PFS为4.2个月,中位OS为6.0个月。目前已有阿帕替尼用于治疗晚期NSCLC的报道<sup>[27-28]</sup>,结果与临床试验相符合。有一项阿帕替尼联合多西他赛作为一线化疗失败后二线治疗EGFR野生型晚期肺腺癌的Ⅰ期临床研究正在计划开展中(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02691871>),通过多西他赛联合不同剂量阿帕替尼的使用来探索联合用药的临床疗效和安全性。阿帕替尼与放疗联合的机理也在探索中<sup>[29]</sup>。最近的一项试验结果表明EGFR-TKI耐药的NSCLC患者使用阿帕替尼可提高EGFR-TKI的抗肿瘤活性,患者可再使用阿帕替尼治疗后再次尝试使用酪氨酸激酶抑制剂<sup>[30]</sup>。

**2.3 晚期乳腺癌** Hu等<sup>[31]</sup>开展了一项晚期转移性三阴乳腺癌(TNBC)的Ⅱ期临床研究,56例患者的DCR、ORR分别为25.0%、10.7%,中位PFS、OS分别为3.3个月、10.6个月;3~4级重度不良反应主要有手足综合征、蛋白尿、高血压。另一项针对转移性非三阴性乳腺癌的Ⅱ期临床研究也得出了类似的结果<sup>[32]</sup>:38例入组患者在接受阿帕替尼0~

10个周期(中位为4个周期)的治疗之后,DCR、ORR分别为66.7%、16.7%,中位PFS为4.0个月,中位OS为10.3个月,3~4级不良事件中最常见的为高血压、手足综合征和蛋白尿。

**2.4 晚期肝细胞癌** Kou等<sup>[33]</sup>曾报道1例阿帕替尼加肝动脉栓塞化疗与静脉化疗联合治疗晚期肝癌获益的病例。患者为经病理确诊肝细胞癌的中年男性,其甲胎蛋白(AFP) > 60 500 ng/ml,经过阿帕替尼加肝动脉栓塞化疗与FOLFOX4方案静脉化疗治疗后,患者AFP显著降低至12.7 ng/ml,且PFS > 8个月。另一项阿帕替尼治疗肝细胞癌的临床研究显示<sup>[34]</sup>,22例患者中完全缓解、部分缓解、稳定性疾病和进展性疾病发生率分别为0%、40.9%、40.9%和18.2%,初步结果显示,阿帕替尼在晚期肝细胞癌治疗中有一定疗效。

**2.5 其他肿瘤的临床治疗** 针对晚期卵巢癌,Deng等<sup>[35]</sup>曾有阿帕替尼治疗晚期上皮性卵巢细胞癌的病例报道,1例经四线化疗后进展的中年晚期卵巢癌患者,在接受阿帕替尼500 mg/d治疗后,目前PFS达到11.3个月,病情稳定,维持治疗继续使用阿帕替尼联合吉西他滨治疗。个别病例报道也显示出阿帕替尼治疗晚期卵巢癌可提高患者获益<sup>[36]</sup>。针对难治性复发性恶性脑胶质瘤,Zhang等<sup>[37]</sup>曾报道2例阿帕替尼治疗有效的案例:1例为37岁中年女性,经过病理确诊为复发性脑内高级别胶质瘤,复发后曾使用替莫唑胺、贝伐珠单抗、尼妥珠单抗、放射治疗均以病情进展告终;另1例为40岁中年男性,经过病理确诊为复发性多形性胶质母细胞瘤,复发后曾经过再手术治疗、替莫唑胺化疗、放射治疗,终病情进展。上述2例在疾病复发经多种治疗失败后接受500 mg 1次/d口服阿帕替尼治疗,中枢神经系统症状得到迅速缓解,前者在治疗6、12、20周时MRI评价几乎达到完全缓解,最终OS为27周;后者在用药4、12周时MRI评价达到部分缓解,最终PFS达到12个月。针对放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者,Lin等<sup>[38]</sup>进行了一项阿帕替尼治疗有效的临床研究,10例成年患者接受750 mg 1次/d的口服阿帕替尼治疗,治疗2周后8例患者的血清甲状腺球蛋白浓度下降了21.0%;治疗8周后较基线值明显下降,达到了81.4%,肿瘤的直径也从(38.8 ± 15.7) mm减小到(22.8 ± 8.1) mm,碘的摄取值在用药4周、8周后由(6.53 ± 5.14) Bq/m<sup>3</sup>减少到(2.56 ± 1.67) Bq/m<sup>3</sup>、(2.45 ± 1.48) Bq/m<sup>3</sup>。有临床研究证实阿帕替尼可提高转移性食管癌患者生存获益<sup>[39]</sup>,62例患者中,部分缓解15例,病情稳定31例,ORR为24.2%,DCR为74.2%,PFS和OS分别为115 d、209 d。阿帕替尼对于治疗软组织肉瘤<sup>[40-41]</sup>、梭形细胞乳腺癌<sup>[42]</sup>、胰腺癌<sup>[43]</sup>、恶性纤维组织细胞瘤<sup>[41]</sup>、直肠癌<sup>[44]</sup>、脂肪肉瘤<sup>[45]</sup>等多种晚期恶性肿瘤的研究,小样本量的临床观察显示,但尚阿帕替尼有初步疗效,需进一步临床试验。

### 3 不良反应及安全性

阿帕替尼的主要不良反应有血液和非血液毒性。血液性毒性较小,多数为轻度,有白细胞、粒细胞和血小板减少等。非血液毒性主要为高血压、蛋白尿、胃肠道反应、手足综合征等。Ding等<sup>[46]</sup>开展了一项I期临床试验,试验

设计为实体瘤患者接受不同剂量阿帕替尼治疗,观测药物不良事件及作用效果。试验表明850 mg/d为阿帕替尼的最大耐受量,不会出现剂量限制性毒性,推荐剂量为750 mg/d。参照此临床试验的剂量设定,之后不同恶性肿瘤的II、III期临床试验结果均显示患者对其耐受性良好。在Hu等<sup>[31]</sup>开展的一项晚期转移性三阴乳腺癌(TNBC)的II期临床研究和一项非三阴性乳腺癌的II期临床研究中<sup>[32]</sup>,阿帕替尼的3~4级血液性毒性中血小板减少的发生率为13.6%、白细胞减少为6.8%,中性粒细胞减少为3.4%,贫血为1.7%;在3~4级非血液学毒性中高血压发生率较高为20.5%、其次为手足综合征为10.3%、蛋白尿为5.1%。Li等<sup>[47]</sup>在一项研究中报道,阿帕替尼的非血液性不良事件中高血压最为常见,发生率为69.5%,其中1~2级占63.0%,3~4级占6.5%,其次是蛋白尿的发生率为47.8%,其中1~2级占34.8%,3~4级占13%,其他不良反应如手足综合征发生率为45.6%,其中3~4级占13.0%,骨髓抑制发生率为33.3%;在血液性不良反应中3~4级血液毒性总发生率为15.2%,出血的发生率为23.9%,相较其他VEGFR TKIs的发生率稍高一些。个案报道中曾有个别晚期胃癌患者在口服阿帕替尼第19天时出现胃肠道穿孔出血的不良反应<sup>[48]</sup>。阿帕替尼较少见的不良反应还有皮疹、腹泻、肝功能损害、厌食等,这些不良反应多数为1~2级且可以控制。在用药之前针对可预期不良反应辅助用药,在治疗期间采取积极对症处理或降低用药剂量,在必要时停药,均可使不良反应得到控制和逆转。

### 4 结语

甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的新型口服小分子酪氨酸激酶抑制剂血管靶向药,可以高度选择性阻断VEGFR-2信号传导通路,发挥抗肿瘤血管生成作用,阿帕替尼具有广谱抗肿瘤的特性,对于不同恶性肿瘤的治疗均显示出较好有效性。目前CFDA仅批准阿帕替尼用于胃癌及胃食管结合部腺癌的三线及以上治疗,但在其他晚期恶性肿瘤的治疗上也取得初步成效,多项后续研究正在进行。针对不同类型恶性肿瘤的治疗,阿帕替尼需要更为深入的临床前实验作为理论支撑,大样本量的临床试验也是必不可少,可预测临床疗效的精确生物学靶点也需要进一步探索。阿帕替尼联合其他治疗的方法也开始初步探索<sup>[25]</sup>。期待阿帕替尼为更多肿瘤患者带来福音,为临床治疗提供更好的选择。

### 参考文献

- 1 Iman V, Karimian H, Mohan S, et al. In vitro and in vivo anti-angiogenic activity of girinimbine isolated from *Murraya koenigii* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 1281-1292.
- 2 Yoshida H, Yabuno A, Fujiwara K. Critical appraisal of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2351-2358.
- 3 Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102 (7): 1374-1380.
- 4 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊医学分会儿

- 科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童双水平气道正压通气临床应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55 (5): 324-328.
- 5 Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- 6 Scott AJ, Messersmith WA, Jimeno A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors [J]. Drugs Today, 2015, 51 (4): 223-229.
- 7 Fontanella C, Ongaro E, Bolzonello S, et al. Clinical advances in the development of novel VEGFR2 inhibitors [J]. Ann Transl Med, 2014, 2 (12): 123.
- 8 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.
- 9 Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition [J]. MAbs, 2010, 2 (2): 165-175.
- 10 Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (5): 1011-1027.
- 11 Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15 (6): 385-403.
- 12 Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16 (1): 117-122.
- 13 Ding J, Chen X, Dai X, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012, 895-896: 108-115.
- 14 Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7 (13): 17220-17229.
- 15 Lin Y, Zhai E, Liao B, et al. Autocrine VEGF signaling promotes cell proliferation through a PLC-dependent pathway and modulates Apatinib treatment efficacy in gastric cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8 (7): 11990-12002.
- 16 Lin C, Wang S, Xie W, et al. Apatinib inhibits cellular invasion and migration by fusion kinase KIF5B-RET via suppressing RET/Src signaling pathway [J]. Oncotarget, 2016, 7 (37): 59236-59244.
- 17 Peng S, Zhang Y, Peng H, et al. Intracellular autocrine VEGF signaling promotes EBDC cell proliferation, which can be inhibited by Apatinib [J]. Cancer Lett, 2016, 373 (2): 193-202.
- 18 Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (26): 3219-3225.
- 19 Ruan H, Dong J, Zhou X, et al. Multicenter phase II study of apatinib treatment for metastatic gastric cancer after failure of second-line chemotherapy [J]. Oncotarget, 2017, 8 (61): 104552-104559.
- 20 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.
- 21 Huang L, Wei Y, Shen S, et al. Therapeutic effect of apatinib on overall survival is mediated by prolonged progression-free survival in advanced gastric cancer patients [J]. Oncotarget, 2017, 8 (17): 29346-29354.
- 22 Zhang Y, Han C, Li J, et al. Efficacy and safety for Apatinib treatment in advanced gastric cancer: a real world study [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 13208.
- 23 Mawalla B, Yuan X, Luo X, et al. Treatment outcome of anti-angiogenesis through VEGF-pathway in the management of gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials [J]. BMC Res Notes, 2018, 11 (1): 21.
- 24 Yang Y, Zhang W, Yao J, et al. First-line treatment of apatinib in elderly patient of advanced gastric carcinoma: A case report of NGS-driven targeted therapy [J/OL]. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384047.2018.1423917>.
- 25 Zhang M, Deng W, Cao X, et al. Concurrent apatinib and local radiation therapy for advanced gastric cancer: A case report and review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (9): e6241.
- 26 Zhang S. Problematic Analysis and Inadequate Toxicity Data in Phase III Apatinib Trial in Gastric Cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (31): 3821.
- 27 Song Z, Yu X, Lou G, et al. Salvage treatment with apatinib for advanced non-small-cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 1821-1825.
- 28 王学敏, 张维红, 杜伟娇, 等. 阿帕替尼用于一线治疗进展后晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效和生存分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (11): 761-768.
- 29 刘国慧, 王春波, 鄂明艳. 放疗联合阿帕替尼治疗非小细胞肺癌的机制及研究前景 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (12): 847-851.
- 30 Li F, Zhu T, Cao B, et al. Apatinib enhances antitumor activity of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer with EGFR-TKI resistance [J]. Eur J Cancer, 2017, 84: 184-192.
- 31 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.
- 32 Hu X, Cao J, Hu W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 820.
- 33 Kou P, Zhang Y, Shao W, et al. Significant efficacy and well safety of apatinib in an advanced liver cancer patient: a case report and literature review [J]. Oncotarget, 2017, 8 (12): 20510-20515.
- 34 Kong Y, Sun L, Hou Z, et al. Apatinib is effective for treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8 (62): 105596-105605.
- 35 Deng L, Wang Y, Lu W, et al. Apatinib treatment combined with chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer: a case report [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 1521-1525.
- 36 Zhang M, Tian Z, Sun Y. Successful treatment of ovarian cancer with apatinib combined with chemotherapy: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (45): e8570.
- 37 Zhang H, Chen F, Wang Z, et al. Successful treatment with apatinib for refractory recurrent malignant gliomas: a case series [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 837-845.
- 38 Lin Y, Wang C, Gao W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8 (26): 42252-42261.
- 39 Li J, Wang L. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3965-3969.
- 40 Dong M, Bi J, Liu X, et al. Significant partial response of metastatic intra-abdominal and pelvic round cell liposarcoma to a small-molecule VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor apatinib [J]. Medicine, 2016, 95 (31): e4368.
- 41 Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of angiosarcoma of the scalp with apatinib: a case report [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 4989-4992.
- 42 Zhou N, Liu C, Hou H, et al. Response to apatinib in chemotherapy-failed advanced spindle cell breast carcinoma [J]. Oncotarget,

- 2016, 7 ( 44 ) : 72373-72379.
- 43 Li CM, Liu ZC, Bao YT, et al. Extraordinary response of metastatic pancreatic cancer to apatinib after failed chemotherapy : A case report and literature review [ J ] . World J Gastroenterol, 2017, 23 ( 41 ) : 7478-7488.
- 44 林秋琪, 丁玲, 陈成, 等. 经支气管镜支架植入联合化疗及阿帕替尼成功救治直肠癌支气管转移患者 1 例 [ J ] . 中国肺癌杂志, 2017, 20 ( 9 ) : 657-660.
- 45 Han T, Luan Y, Xu Y, et al. Successful treatment of advanced pancreatic liposarcoma with apatinib : A case report and literature review [ J ] . Cancer Biol Ther, 2017, 18 ( 9 ) : 635-639.
- 46 Ding J, Chen X, Gao Z, et al. Metabolism and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor apatinib in humans [ J ] . Drug Metab Dispos, 2013, 41 ( 6 ) : 1195-1210.
- 47 Li J, Zhao X, Chen L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies [ J ] . BMC Cancer, 2010, 10 : 529.
- 48 Li XF, Tan YN, Cao Y, et al. A Case Report of Gastrointestinal Hemorrhage and Perforation During Apatinib Treatment of Gastric Cancer [ J ] . Medicine ( Baltimore ), 2015, 94 ( 39 ) : e1661.

