

阿帕替尼临床应用的研究进展

董世奇, 张爱杰, 樊慧蓉*

北京协和医学院&中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

摘要: 近年来血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)成为抗肿瘤药物研发的重要靶点。甲磺酸阿帕替尼是一种抗VEGFR-2的小分子靶向药,用于晚期胃癌治疗。临床研究发现阿帕替尼不仅对胃癌疗效显著,而且在非小细胞肺癌、结直肠癌、乳腺癌等多种癌症的治疗中也有显著疗效。其临床用药形式从单独用药逐步发展为与多种治疗模式的联合应用。根据阿帕替尼的临床用药形式,分别从单独用药、联合其他化疗药用药、联合放疗用药等方面阐释阿帕替尼抗肿瘤的有效性和安全性,为临床合理用药提供参考。

关键词: 阿帕替尼; 血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体; 肿瘤治疗; 联合用药; 临床研究

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)07-1446-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.045

Research progress on apatinib in clinical application

DONG Shiqi, ZHANG Aijie, FAN Huirong

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Abstract: In recent years, vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) have become important targets in the research and development of antineoplastic drugs. Apatinib mesylate is a small molecule targeting drug against VEGFR-2, which is used in the treatment of advanced gastric cancer. Clinical studies have found that apatinib is not only effective in the treatment of gastric cancer, but also in the treatment of non-small cell lung cancer, colorectal cancer, breast cancer and other cancers. The clinical application of apatinib has gradually developed from single drug use to combined application with a variety of treatment modes. According to the clinical application form of apatinib, the efficacy and safety of apatinib in anti-tumor were interpreted from the aspects of apatinib alone, combination with other chemotherapy drugs and combination with radiotherapy etc., so as to provide reference for clinical rational use of drugs.

Key words: apatinib; VEGF; VEGFR; oncotherapy; drug combination; clinical study

癌症作为威胁人类生命的第二大疾病,近年来影响范围和程度持续扩大,统计数据显示2018年全球新增癌症患者1 810万人,癌症死亡病例达960万人,其中中国的癌症发病率和死亡率均为全球第一^[1]。目前,在临床上癌症的治疗方法主要有手术治疗、化疗和放疗,其中化疗是最为普遍的癌症治疗手段。因此,为了提高癌症患者的生存质量并延长生存期,开发安全有效的抗肿瘤药物成为近年来的研究热点和难点。

阿帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,全球首个用于胃癌治疗的口服靶向药物,通过选择性

的结合并抑制血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2),进而抑制肿瘤中新生血管的形成,最终达到治疗癌症的目的。2014年12月13日,江苏恒瑞医药股份有限公司研制的治疗晚期胃癌的新型药物阿帕替尼(商品名艾坦)获国家食品药品监督管理局批准,从最初仅用于晚期胃癌治疗,到后来应用于肺癌、结直肠癌、乳腺癌、甲状腺癌等,其适应症和用量均得到了进一步的优化和完善^[2-6]。

然而,长期单一用药极易造成药物的体内耐药,降低药物疗效^[7]。截至2019年7月20日与阿帕

收稿日期: 2020-04-26

第一作者: 董世奇,博士,研究方向为药代动力学。E-mail: dongsq1314@126.com

*通信作者: 樊慧蓉,研究员,研究方向为药代动力学。E-mail: fanhr99@163.com

替尼相关的临床研究有 253 项 (<https://www.clinicaltrials.gov/>), 其中仅 81 项是关于单独用药的研究, 2/3 的临床研究涉及联合用药, 包括术后用药、联合其他化疗药用药、联合放疗用药等多种用药形式。多途径、多形式的合理联合用药不仅可以增加药物的疗效, 而且能够有效降低抗癌药物的毒副作用和不良反应。因此, 根据抗癌药物的作用机制和癌症的发生发展特点进行合理的联合用药, 是近年来抗癌药物研究的重要方向。本文将根据阿帕替尼的临床用药形式, 分别从单独用药、联合其他化疗药用药、联合放疗用药等方面进行综述, 阐释阿帕替尼抗肿瘤的有效性和安全性, 为临床合理用药提供参考。

1 单独用药

曾经手术切除被认为是治疗癌症最直接有效的方法, 然而 80% 的术后复发转移率彻底推翻了这一理念。研究发现癌症实际上是一种全身性疾病, 肿块只是其表现形式^[8]。手术切除无法完全清除肿瘤干细胞和一些微小病灶, 另外, 手术切除有可能会引起全身炎症反应、体内菌群紊乱、免疫系统改变等, 这些因素均会导致癌症的复发和转移^[9-10]。因此, 化疗一直是肿瘤治疗的主要手段。

甲磺酸阿帕替尼是江苏恒瑞医药股份有限公司研发的一款用于晚期胃癌标准化疗失败后安全有效的口服药物, 可以有效延长晚期胃癌患者的生存期, 提高患者生存质量。近年来随着临床研究的不断深入, 研究者发现阿帕替尼对多种肿瘤具有显著的抗肿瘤活性, 尤其在治疗肺癌、结直肠癌、乳腺癌、甲状腺癌等方面具有非常好的疗效, 对患者显示出良好的生存获益。

1.1 胃癌

为了阐明阿帕替尼对胃癌的治疗效果, Huang 等^[11]对阿帕替尼 III 期临床试验数据进行了分析, 该研究纳入 267 例二线及以上化疗失败的晚期胃癌患者, 176 例单药阿帕替尼治疗, 91 例给予安慰剂, 研究发现阿帕替尼治疗组患者的总生存期 (overall survival, OS) 较对照组显著延长 ($P=0.0149$), 主要得益于无进展生存期 (progress free survival, PFS), 而非进展后生存。

1.2 结直肠癌

赵艳凤等^[12]研究了 28 例经多线治疗后耐药的晚期结直肠癌患者, 年龄 51~75 岁, 美国东部肿瘤协作组的评分为 0~2 分, 根据患者耐受程度给药剂量分别为 250、500、750 mg/d, 研究终点为患者出现

疾病进展、不可耐受的毒性死亡。结果显示经阿帕替尼治疗后, 客观有效率 14.3% (4/28), 疾病控制率 53.6% (15/28), 平均无进展生存期 (mean progress free survival, mPFS) 为 2.4 个月, 无新增不良反应且均在可控范围内。该临床研究表明单药阿帕替尼对多线治疗后耐药的晚期结直肠癌患者具有很好的疗效, 可有效延长患者生存期, 为该类患者提供了新的治疗方案。

1.3 肺癌、乳腺癌

Zeng 等^[13]的研究纳入了 13 例经一线化疗失败的晚期肺鳞癌患者, 所有患者采用单药阿帕替尼 (250~425 mg/d) 进行二线治疗。研究发现, 低剂量的单药阿帕替尼对肺鳞癌有显著疗效, mPFS 为 3.1 个月, 疾病控制率达 46.2% (6/13), 但阿帕替尼的最优临床剂量仍需进一步研究。

乳腺癌已成为女性癌症的头号凶手, 其发病率高、易复发、易转移、缺乏特效药等特点一直困扰临床医生^[1]。Lin 等^[6]的研究给乳腺癌的治疗带来了希望, 研究显示, 晚期乳腺癌患者给予单药阿帕替尼治疗后, 疾病控制了高达 68.9% (31/45), mPFS 和平均总生存期 (mean overall survival, mOS) 分别为 4.9 个月和 10.3 个月。

2 联合化疗用药

由于早期症状不典型, 大多数癌症患者一经发现已经达到进展期, 失去了手术治疗的最佳时机^[14]。目前临床治疗中主要采用化疗方法来缓解控制肿瘤的发展, 如替吉奥、阿帕替尼、阿霉素、紫杉醇、氟尿嘧啶、铂类等药物在临床治疗中均取得了显著疗效, 不仅改善了患者的生存质量, 而且明显延长了患者的 PFS 和 OS。然而长期采用单一药物进行化疗易引起机体对特定药物产生耐药性, 降低疗效, 肿瘤细胞耐药是临床造成化疗失败的主要原因^[15-16]。多药联合、多线治疗是目前临床化疗的基本方法, 联合用药不仅可以从多途径、多靶点对肿瘤进行全方位立体治疗和控制, 而且通过药物间的相互作用可以有效降低毒副作用, 减少不良反应。下面分别对阿帕替尼联合化疗药物在胃癌和其他癌症一线、二线、三线及以上治疗中的临床疗效进行概述。

2.1 胃癌

2.1.1 在三线联合化疗中的临床应用 阿帕替尼的 III 期临床研究显示, 其作为三线治疗方案在晚期胃癌的治疗中疗效显著, 治疗组的疾病控制率为 42.05%, mPFS 为 2.6 个月, mOS 为 6.5 个月^[17]。基于

此研究成果,国家食品药品监督管理局批准阿帕替尼可作为三线标准治疗方案用于晚期胃癌的治疗。此后,多项关于阿帕替尼的IV期临床研究广泛开展。李晟等^[18]的研究发现,阿帕替尼联合化疗能够显著提高晚期胃癌的临床疗效,研究纳入64例二线化疗失败的晚期胃癌患者,其中34例患者为观察组,每天给予阿帕替尼联合FOLFOX6方案(5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和亚叶酸钙)化疗;其余30例患者为对照组,每天给予FOLFOX6方案化疗。经治疗后,观察组患者的疾病控制率为88.2%,远高于对照组的50%;另外,观察组的PFS和OS均显著高于对照组(PFS延长1.1个月,OS延长1.8个月),该研究表明阿帕替尼在晚期胃癌的三线联合化疗中疗效显著,不仅有效提高了患者的生存质量,而且显著延长了生存时间。

2.1.2 在二线联合化疗中的临床应用 鉴于阿帕替尼在三线化疗中的显著疗效,有学者尝试将阿帕替尼应用于晚期胃癌的二线治疗。Zhang等^[19]的研究纳入了23例晚期胃癌患者,所有患者均为标准化疗后进展,给予500 mg/d的阿帕替尼单药治疗后,疾病控制率达69.6%(16/23),mPFS和mOS分别为4.43个月和9.11个月,该探索研究初步证实了阿帕替尼在晚期胃癌二线化疗中的良好疗效。吴志伟等^[20]进一步研究了阿帕替尼联合替吉奥在晚期胃癌患者二线治疗中的疗效,结果显示,患者经四个周期治疗后,疾病控制率高达92.9%(13/14),该研究充分证明了阿帕替尼联合替吉奥在晚期胃癌二线治疗中的显著疗效。虽然阿帕替尼在二线联合化疗中疗效显著,但所有研究的样本量较少,且不良反应明显,因此,考虑到患者的生存质量,仍需更多的研究来进一步证实阿帕替尼在二线联合化疗中的疗效和安全性。

2.1.3 在一线联合化疗中的临床应用 由于阿帕替尼对经标准化疗失败后的晚期癌症患者有较好疗效,因此,临床上常将其作为二线或三线化疗药进行应用,而阿帕替尼作为一线化疗方案的临床研究目前正处于探索阶段,报道较少。于红等^[21]的研究进一步证实了阿帕替尼作为一线化疗药的临床疗效,该研究选取52例晚期胃癌患者,平均分为2组,一组单独给予替吉奥治疗,另一组给予阿帕替尼联合替吉奥治疗。6个治疗周期后,联合化疗组患者的总体有效率为88.46%(23/26),远高于单药化疗组的61.54%(16/26),而两组患者治疗期间的毒副反应发生率对比差异无统计学意义。因此,可

考虑将阿帕替尼联合替吉奥作为晚期胃癌的一线治疗方案。

2.2 其他癌症

2.2.1 在三线联合化疗中的临床应用 阿帕替尼联合三线化疗不仅能够提高晚期胃癌的临床疗效,而且在其他多种晚期实体瘤的治疗中均取得了突破性进展。在Zhang等^[22]的研究中,患者女性,患有卵巢癌,经手术治疗和多种化疗方案治疗后,病情得到短暂控制,后因机体耐药一线和二线化疗失败,采用阿帕替尼联合表阿霉素方案进行治疗后,疾病得到控制,肿瘤病变消失,该研究充分表明阿帕替尼与三线化疗药物联合使用,可能成为卵巢癌的一种新的治疗策略。随后多个研究表明,阿帕替尼联合三线化疗对多种肿瘤疗效显著。随着IV期临床研究的深入开展以及结果的不断涌现,阿帕替尼有望成为广谱抗癌药得到更广泛的应用^[23-25]。

2.2.2 在二线联合化疗中的临床应用 王云清等^[26]的研究纳入了28例骨肉瘤术后肺转移患者,起初给予标准一线化疗,但由于有效率低且毒副反应大一线化疗失败,随后采用口服阿帕替尼联合DP方案(多西他赛+顺铂)作为二线化疗方案,截至随访终点,二线化疗的有效率为42.86%(12/28),疾病控制率60.71%(17/28),中位PFS为7.68个月,中位OS为9.62个月,1年存活率达78.57%。鉴于该方案较好的临床疗效和较高的安全性,专家推荐阿帕替尼联合DP方案化疗可作为晚期骨肉瘤术后肺转移患者的有效二线治疗方案。

2.2.3 在一线联合化疗中的临床应用 在Liu等^[27]的研究中纳入了19例肝癌伴有门静脉肿瘤血栓患者,所有患者入组前均未接受过任何抗肿瘤治疗,入组后给予阿帕替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗。给药剂量分别为阿帕替尼250 mg,100~300 μ m或150~450 μ m的微凝胶珠含40 mg表柔比星,治疗周期1个月。结果总体客观治疗有效率为63.15%(12/19),疾病控制率高达84.21%(16/19),患者的mPFS和mOS分别为8.1个月和11.9个月,与以往的治疗方案相比,该联合用药在治疗肝癌伴随门静脉肿瘤血栓方面疗效显著,同时该研究结果表明阿帕替尼可作为一线化疗药用于晚期癌症患者的治疗。文慧等^[28]将80例非小细胞肺癌患者按照随即数字法分为对照组和观察组,各40例,对照组患者给予紫杉醇注射液单药化疗,按175 mg/m²将紫杉醇溶于生理盐水中稀释,静脉滴注3 h,每周1次;观察组在对照组的基础上口服甲磺酸阿帕替尼

片,850 mg/次,1次/d。3周为1个疗程,两组均治疗3个疗程。观察两组化疗后的临床疗效,比较两组化疗前后的血清因子水平,包括血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白(MMP-9)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和血清癌胚抗原(CEA)和化疗期间不良反应发生情况。结果观察组患者的总有效率为82.5%,显著高于对照组的62.50%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);化疗后,两组患者VEGF、MMP-9、CYFRA21-1和CEA水平较治疗前均显著降低($P<0.05$),且观察组血清学指标水平显著低于对照组($P<0.05$)。两组在化疗期间均出现白细胞减少、血小板减少、关节痛等不良反应,给予对症治疗后均缓解。

除此之外,还有一些机构正在开展阿帕替尼联合一线化疗药的临床研究(NCT03154983, NCT02525237),期待更多安全性和有效性数据支持阿帕替尼的应用。

3 联合放疗用药

放疗是癌症治疗的重要手段之一,经过半个多世纪的发展,放疗技术已从传统的二维常规放疗发展到今天的三维数字化精确放疗,如立体定向放疗、三维适形放疗、调强适形放疗、图像引导放疗等已成为现代临床的常规放疗手段^[29]。然而对于癌症患者,尤其是中晚期癌症患者,仅进行放射治疗难以有效控制癌症的发展,肿瘤复发率较高,并且很多患者放疗后易出现严重的胃肠道反应、神经毒性、射线敏感度降低等症状^[30-32]。放化疗联合治疗可作用于不同的细胞周期,对肿瘤起到协同治疗作用。不仅能增强肿瘤细胞的放疗敏感性,而且化疗可干扰肿瘤细胞亚致死性损伤的修复。因此,NCCN指南推荐同步放化疗应作为中晚期癌症患者的首选治疗方案。据统计,约60%~70%的癌症患者在其整体治疗的不同的阶段会接受放化疗联合治疗^[33]。

3.1 胃癌

Zhang等^[34]研究中纳入了1例老年男性胃癌晚期患者,患者先进行了手术切除,后给予奥沙利铂和替吉奥治疗,由于严重的胃肠道反应化疗失败,进一步调整治疗方案,采用阿帕替尼联合局部放疗,结果患者的PFS长达7个月,OS为14个月。该研究表明,对于标准化疗不耐受的老年晚期胃癌患者可采用阿帕替尼联合局部放疗方案治疗,该方案可显著延长患者的生存期,但该治疗方案带来的毒副作用仍需进一步研究。杨尊敬等^[35]在晚期胃癌

的临床研究中同样证实了该结论,阿帕替尼联合放疗组的临床疗效明显优于单独放疗组,治疗有效率从9.68%提升为32.26%。因此,专家建议阿帕替尼联合放疗模式可作为晚期癌症患者有效治疗方案。

3.2 其他癌症

潘振华等^[36]的研究中纳入了70例非小细胞肺癌患者,其中35例作为对照组给予调强适形放疗,另外35例患者作为观察组给予阿帕替尼联合调强适形放疗。结果显示观察组的治疗有效率为82.86%(29/35),远高于对照组的60%(21/35);观察组的血清癌胚抗原、细胞角蛋白、血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9指标均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);另外,观察组的生活质量明显改善,且不良反应发生率显著降低(17.14%)。由此可见,阿帕替尼联合调强适形放疗具有显著协同作用,不仅提高了临床疗效,而且有效降低了不良反应发生率。刘伟等^[37]初步探究了阿帕替尼对宫颈癌HeLa细胞体外放射的作用,研究表明阿帕替尼对HeLa细胞具有增殖抑制作用,联合放疗有增强亚致死性损伤和细胞死亡协同作用。该研究不仅展示了阿帕替尼对宫颈癌的显著疗效,而且为阿帕替尼与放疗的联合应用提供了一定的理论基础。

4 结语

阿帕替尼作为一种VEGFR的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可选择性的结合并抑制VEGFR-2,阻断其下游的信号传导而发挥抗肿瘤血管生成作用。自2014年上市以来,一系列临床研究充分表明阿帕替尼在晚期胃癌的治疗中疗效显著,安全性高。因此,将其作为晚期胃癌的三线治疗方案已成为专家共识。随着临床研究的不断扩展,近年来阿帕替尼在非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等治疗中展现出了良好的生存获益。目前,阿帕替尼不仅被欧洲药品评价局授予胃癌“孤儿药”资格,即将进入欧盟国家市场,而且通过了FDA批准,治疗胃癌的全球多中心III期临床研究已启动。

虽然初步的研究成果令人鼓舞,但临床研究中存在的问题亦不容忽视。首先,除了治疗晚期胃癌的研究较为成熟外,多数临床研究涉及的样本量较少,缺乏大型的临床实验数据支持,不能反应整体情况。其次,在其临床研究中联合用药较为普遍,联合用药是否存在药物相互作用,是否会产生新的不良反应等问题缺乏系统的研究和完整的数据支持。再者,与放疗联合应用时,辐射是否会造成药

物体动力学变化,药动学的改变是否会引发新的安全性问题,辐射造成的体内转运体或代谢酶的改变是否会影响药物疗效等问题均亟待解决。另外,目前临床研究中阿帕替尼的给药剂量极不统一,不同用药形式下的剂量调整仍需进行进一步细致研究。

因此,为了使阿帕替尼能够给更多癌症患者带来生存获益,同时使多种形式的联合用药更加安全合理,仍需进一步开展更加系统、完整的临床前和临床研究,随着后续研究的逐步开展和更多数据的不断积累,阿帕替尼在实体瘤中的应用一定会更加规范和高效,有望在未来的抗癌实践中成为真正的利器。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Aoyama T, Yoshikawa T. Targeted therapy: apatinib—new third-line option for refractory gastric or GEJ cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(5): 268-270.
- [3] Yan X T, Wang Q M, Wang H J, et al. Apatinib as maintenance therapy in extensive-stage small-cell lung cancer: results from a single-center retrospective study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(1): 235-240.
- [4] Liang L J, Wang L, Zhu P R, et al. A pilot study of apatinib as third-line treatment in patients with heavily treated metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Color Cancer*, 2018, 17(3): e443-e449.
- [5] Han T, Luan Y T, 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.
- [6] Lin Y, Wu Z, Zhang J, et al. Apatinib for metastatic breast cancer in non-clinical trial setting: satisfying efficacy regardless of previous anti-angiogenic treatment [J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(6): 1-9.
- [7] 王瑞芝, 杨蕾. 肿瘤化疗多药耐药的研究进展 [J]. *山东化工*, 2017, 46(9): 44-49.
- [8] McAllister S S. Systemic instigation: a mouse model to study breast cancer as a systemic disease//*Mouse as a Model Organism* [M]. Berlin: Springer. 2011: 145-162.
- [9] McSorley S T, Watt D G, Horgan P G, Mcmillan D C. Postoperative systemic inflammatory response, complication severity, and survival following surgery for colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 2832-2840.
- [10] Jimbo K, Mori K, Aikou S, et al. Detection and identification of pathogenic bacteria responsible for postoperative pneumonia after esophagectomy [J]. *Esophagus*, 2017, 14(2): 153-158.
- [11] Huang L H, Wei Y Y, Shen S P, 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.
- [12] 赵艳凤, 温福刚. 单药阿帕替尼治疗晚期结直肠癌的临床观察 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2019, 36(3): 279-280.
- [13] Zeng D X, Lei W, Wang C G, et al. Low dosage of apatinib monotherapy as rescue treatment in advanced lung squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(3): 439-442.
- [14] Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer J R, et al. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT study) [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 85-93.
- [15] Syed S B, Arya H, Fu I H, et al. Targeting P-glycoprotein: investigation of piperine analogs for overcoming drug resistance in cancer [J]. *Sci Reports*, 2017, 7(1): 7972.
- [16] Jin W, Liao X D, Lv Y P, et al. MUC1 induces acquired chemoresistance by upregulating ABCB1 in EGFR-dependent manner [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2980.
- [17] 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.
- [18] 李晟, 仲悦娇, 滕悦, 等. 阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及预后观察 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(1): 44-46.
- [19] Zhang Y, Gou M M, Han C, et al. Efficacy and safety of apatinib as second-line therapy for advanced gastric cancer: a single-center observational study [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 29(2): 1.
- [20] 吴志伟, 蔡俊, 陆网坤, 等. 阿帕替尼联合替吉奥二线治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. *中国当代医学*, 2017, 24(23): 69-71.
- [21] 于红, 王维涛, 陈兆波. 替吉奥联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效观察 [J]. *中国实用医学*, 2019, 14(14): 96-97.
- [22] Zhang M Z, Tian Z K, Sun Y H. Successful treatment of ovarian cancer with apatinib combined with chemotherapy [J]. *Medicine*, 2017, 96(45): e8570.
- [23] Cheng Y, Zhang J, Geng H Y, et al. Multiline treatment combining apatinib with toptecan for platinum-resistant

- recurrent ovarian cancer patients: a report of three cases [J]. *OncoTarg Ther*, 2018, 11: 1989-1995.
- [24] Cui C L, Zhou L, Lian B, et al. Safety and efficacy of apatinib combined with temozolomide in advanced melanoma patients after conventional treatment failure [J]. *Translat Oncol*, 2018, 11(5): 1155-1159.
- [25] 肖敏, 杨全良, 马剑, 等. 阿帕替尼联合三线化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(14): 2497-2501.
- [26] 王云清, 张世强, 朱自强, 等. 阿帕替尼联合DP方案二线治疗28例骨肉瘤术后肺转移患者的疗效观察 [J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(2): 284-286.
- [27] Liu C F, Xing W G, Si T G, et al. Efficacy and safety of apatinib combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombus: a retrospective study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (59): 100734-100745.
- [28] 文慧, 彭彦才, 艾葆春, 等. 阿帕替尼联合紫杉醇对非小细胞肺癌患者的疗效及血清因子的影响 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(9):1810-1813.
- [29] 乔廷伟. 肿瘤精确放疗技术发展及应用现状 [J]. *中国医疗设备*, 2014, 29(7): 73-76.
- [30] He J X, Ge W, Wang L H, et al. Efficacy of body gamma knife stereotactic radiotherapy on huge hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Engin Clin Med*, 2018, 22: 286-289.
- [31] Yan X H, Zhao Y N, Wang H, et al. Clinical value of tiggio and three-dimensional conformal radiotherapy for digestive tract malignant tumors [J]. *Chin J Integ Trad West Med Digest*, 2018, 26(2): 163-166.
- [32] 周旭林, 满沐苒, 刘清华. 放疗在肝癌治疗中的应用的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(14): 2608 -2611.
- [33] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26 (1): 48-58.
- [34] Zhang M, Deng W, Cao X, et al. Concurrent apatinib and local radiation therapy for advanced gastric cancer [J]. *Medicine*, 2017, 96(9): e6241.
- [35] 杨尊敬, 杜先玲, 杜先艳. 阿帕替尼联合放疗治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(1): 122 -124.
- [36] 潘振华, 单娟, 郭小奇, 等. 阿帕替尼联合调强适形放疗治疗III-IV期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(15): 1868 -1871.
- [37] 刘伟, 张建文. 阿帕替尼对宫颈癌HeLa细胞体外放射的研究 [J]. *中国药业*, 2017, 26(19): 27-30.