

# 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用

黄海 毕锋

四川大学华西医院腹部肿瘤科, 成都 610041

通信作者: 毕锋, Email: bifeng@medmail.com.cn

**【摘要】** 阿帕替尼是一种小分子的酪氨酸激酶抑制剂, 其通过高度选择性地作用于血管内皮细胞生长因子受体-2 强效抑制肿瘤血管生成。阿帕替尼还可以阻滞细胞周期和逆转耐药。临床研究表明阿帕替尼对多种恶性肿瘤有效, 如胃癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等, 具有较好的客观有效率和生存获益, 同时具有良好的安全性和耐受性。

**【关键词】** 肿瘤; 新生血管化, 病理性; 阿帕替尼; 血管内皮细胞生长因子受体-2; 分子靶向治疗  
**基金项目:** 国家自然科学基金 (81872020)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.010

## Clinical application of Apatinib in the treatment of malignancies

Huang Hai, Bi Feng

Department of Abdominal Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Bi Feng, Email: bifeng@medmail.com.cn

**【Abstract】** Apatinib is a kind of antiangiogenesis drug of small molecular tyrosine kinase inhibitor, which can strongly against tumor angiogenesis by inhibiting vascular endothelial growth factor receptor 2 with highly selectivity. Apatinib can block cell cycle and reverse drug resistance. Clinical studies have shown that Apatinib is effective for many malignant tumors, including non-small cell lung cancer, breast cancer and gastric cancer, which has encouraging objective response rate and survival benefit. Apatinib also has good safety and tolerance.

**【Key words】** Neoplasms; Neovascularization, pathologic; Apatinib; Vascular endothelial growth factor receptor-2; Molecular targeted therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81872020)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.010

阿帕替尼 (Apatinib) 是新型口服抗肿瘤血管生成的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可高度选择性地结合并抑制血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2 的自动磷酸化, 从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长<sup>[1]</sup>。2014 年 10 月 Apatinib 被我国原国家食品和药物监督管理局批准用于晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者三线及三线以上治疗<sup>[2]</sup>, 目前 Apatinib 尚未批准用于其他恶性肿瘤的治疗, 但已在非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌等多种恶性肿瘤中开展临床试验并取得了较好的临床疗效, 现对 Apatinib 治疗恶性肿瘤的作用机制、相关临床试验及安全性和不良反应等作一综述。

### 1 Apatinib 抗肿瘤作用机制

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 VEGFR 介导的信号转导通路在调控

肿瘤血管生成过程中发挥重要作用。VEGF 家族各个成员结合不同的 VEGFR, 而 VEGFR-2 主要表达于循环骨髓内皮祖细胞和血管内皮细胞, VEGFR-2 被认为与肿瘤血管生成的关系最为密切<sup>[3-6]</sup>。当 VEGFR-2 被 VEGF 激活后, VEGFR-2 的羧基末尾及激酶插入区域会发生自动磷酸化, 可引起一系列的信号转导级联反应以及随后的内皮细胞增殖、迁移和血管通透性增强, 从而促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞播散转移和种植<sup>[7-8]</sup>。Apatinib 通过与 VEGFR-2 结合发挥强有力的抗肿瘤血管生成作用<sup>[7]</sup>。殷亮等<sup>[9]</sup>还发现 Apatinib 可通过抑制 VEGFR-2 自动磷酸化从而诱导肿瘤细胞凋亡。

有研究表明 Apatinib 也可通过抑制血小板衍生生长因子受体  $\beta$ 、c-Kit、Ret 以及 c-src 等酪氨酸激酶来抑制肿瘤增殖、迁移和阻滞细胞周期于 G<sub>2</sub>-M 期,

从而达到有效抗肿瘤的作用<sup>[10]</sup>。李彤等<sup>[11]</sup>发现 Apatinib 能干扰放射线诱导的 DNA 双链断裂的修复且 G<sub>2</sub> 期细胞比例显著升高,从而影响 DNA 复制来阻滞细胞周期,进而抑制肿瘤细胞增殖。

除此之外, Apatinib 还能逆转肿瘤多药耐药 (multidrug resistance, MDR), 研究发现腺苷三磷酸结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运体蛋白超家族介导的药物外排为 MDR 形成的关键因素之一。ATP 结合盒蛋白 B 亚家族成员 1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1) 和 ATP 结合盒蛋白 G 亚家族成员 2 (ATP-binding cassette subfamily G member 2, ABCG2) 属于 ABC 蛋白超家族的成员, 其表面受体可与 ATP 结合, 利用 ATP 水解释放能量诱导细胞结构改变, 并将药物排出细胞外<sup>[7]</sup>。Mi 等<sup>[12]</sup>证实 Apatinib 可以增加 ABCB1 或 ABCG2 高表达细胞中药物的蓄积, 从而显著增强细胞毒性; 同时 Apatinib 通过下调 ABCB1 或 ABCG2 的表达来逆转 MDR, 并进一步增强耐药细胞株的药物敏感性。Tong 等<sup>[13]</sup>还发现 Apatinib 可抑制 ABCB1 对底物的外排功能, 其通过竞争结合 ABCB1 的 ATP 结合受体, 阻滞 ABCB1 的能量供应, 使药物在耐药细胞株中的蓄积明显增加。

## 2 Apatinib 在不同肿瘤中的应用

### 2.1 晚期胃癌

在一项晚期恶性肿瘤患者的 I 期临床试验中, 共纳入 46 例患者, 其中包括 34 例胃肠道肿瘤, 结果显示 Apatinib 最大耐受剂量为 850 mg/d, 推荐剂量为 750 mg/d; 在可评价的患者中, 18.9% 的患者部分缓解 (partial response, PR), 64.9% 的患者病情稳定 (stable disease, SD), 治疗 8 周时的疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达 83.8%<sup>[14]</sup>。

Li 等<sup>[15]</sup> 纳入了 141 例至少接受过二线化疗的晚期胃癌患者, 随机分为安慰剂组 (48 例)、Apatinib 850 mg 1 次/d 组 (47 例)、Apatinib 425 mg 2 次/d 组 (46 例), 结果显示 3 组患者的中位总生存期 (overall survival, OS) 分别为 2.50、4.83 和 4.27 个月, 中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 分别为 1.40、3.67 和 3.20 个月, Apatinib 无论在 OS 还是 PFS 方面均明显优于安慰剂组。随后的 III 期随机临床研究 (NCT01512745) 纳入 267 例患者, 随机分为 Apatinib 组和安慰剂组, 结果显示 Apatinib 组中位 OS、PFS 分别为 6.5、2.6 个月, 对比安慰剂组 (4.7、1.8 个月) 明显提高, 差异均具有统计学意义 ( $P = 0.015$ 、 $P < 0.001$ )<sup>[16]</sup>。还有一项 III 期临床试验也显示 Apatinib 组无论是 OS 还是 PFS 均比安慰剂组明显延长 (195 d : 140 d,  $P < 0.05$ ; 78 d : 53 d,  $P <$

0.001), Apatinib 组和安慰剂组患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 2.84% 和 0<sup>[17]</sup>。

### 2.2 非小细胞肺癌

一项 16 例非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的研究将 Apatinib (250 mg/d) 用于治疗既往使用 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 的患者, 结果显示中位 PFS 为 4.6 个月, ORR 为 28.6%, DCR 为 100%<sup>[18]</sup>。2012 年中国临床肿瘤学会年会报道, 有研究纳入 135 例接受过二线及以上 (包括 EGFR-TKI) 治疗的晚期非鳞状 NSCLC 患者, 随机口服 Apatinib 750 mg/d 或安慰剂, 结果显示 Apatinib 组中位 PFS、DCR、有效率 (response rate, RR) 均明显优于安慰剂组 (4.7 个月 : 1.9 个月,  $P < 0.001$ ; 68.9% : 24.4%,  $P < 0.001$ ; 12.2% : 0,  $P = 0.016$ )。将 Apatinib 与安慰剂作为晚期非鳞状 NSCLC 三、四线治疗方案的临床试验也在进行中 (NCT02332512)。

### 2.3 乳腺癌

一项研究 (NCT01176669) 以转移性三阴性乳腺癌患者作为研究对象, 纳入 25 例 II a 期患者, 予以 Apatinib 750 mg/d, 结果显示中位 PFS 和 OS 分别为 4.6、8.3 个月, 临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 达 59.1%; 纳入 59 例 II b 期患者 (基于 II a 期结果将 Apatinib 下调至 500 mg/d), 结果显示中位 PFS 和 OS 分别为 3.3、10.6 个月, 至随访结束时有 2 例患者疗效评价为持续 PR 状态 (II a 和 II b 期各 1 例), 这两例患者的 PFS 分别为 30.0、14.7 个月<sup>[19]</sup>。另一项研究 (NCT01653561) 以转移性非三阴性乳腺癌患者作为研究对象, 纳入 38 例患者, 结果显示中位 PFS、OS 分别为 4.0、10.3 个月, DCR 达到 66.7%<sup>[20]</sup>。有研究还发现肿瘤组织中磷酸化 VEGFR-2 的表达程度可能与 PFS 和 CBR 相关<sup>[19, 21]</sup>。

### 2.4 肝癌

一项开放、多中心、II 期研究 (NCT01192971) 纳入 121 例初治晚期肝癌, 随机分为 Apatinib 850 mg/d 组或 750 mg/d 组, 结果显示 Apatinib 850 mg/d 组和 750 mg/d 组的中位 PFS 分别为 4.2、3.3 个月, 中位 OS 分别为 9.7、9.8 个月, 850 mg/d 组 DCR 为 48.57%, 750 mg/d 组 DCR 为 37.25%<sup>[22]</sup>。此研究结果可与索拉非尼相媲美, 因此正在进行的 Apatinib 治疗肝癌的 III 期临床研究 (NCT02329860) 值得期待。一项前瞻性研究结果也肯定了 Apatinib 对晚期肝癌的疗效<sup>[23]</sup>。Lu 等<sup>[24]</sup> 还将 Apatinib 联合经导管动脉化疗栓塞治疗中、晚期肝癌, 也显示出很好的疗效, 联合治疗组优于单纯经导管动脉化疗栓塞治疗组。

## 2.5 肉瘤

Li 等<sup>[25]</sup>纳入 16 例化疗失败的Ⅳ期肉瘤患者,予以 Apatinib 500 mg/d,结果显示中位 PFS 为 8.84 个月,ORR 为 20.0%,DCR 为 80.0%。在一项 Apatinib 单药治疗晚期骨和软组织肉瘤的回顾性研究中,OS、PFS 分别为 4.25、9.43 个月,ORR 为 33.3%,CBR 高达 75.0%<sup>[26]</sup>。Liu 等<sup>[27]</sup>发现 Apatinib 可通过阻滞 VEGFR-2/STAT3/ Bel-2 信号通路的活性诱导细胞凋亡、自噬,来抑制骨肉瘤生长。Zheng 等<sup>[28]</sup>还发现 Apatinib 可通过使 STAT3 失活和降低上皮细胞的间质转化来降低迁移和侵袭的能力,同时还可降低程序性死亡蛋白配体-1 (PD-L1) 在骨肉瘤细胞中的表达,从而抑制免疫逃逸,发挥抗肿瘤作用。

## 2.6 其他恶性肿瘤

Apatinib 在食管癌、结直肠癌、甲状腺癌等肿瘤中也有报道。在 62 例的食管癌研究中,中位 PFS、OS 分别为 115 d 和 209 d,ORR 为 24.2%,DCR 为 74.2%<sup>[29]</sup>。一项 36 例三线治疗转移性结直肠癌的初步研究中,中位 PFS、OS 分别为 4.8、10.1 个月,ORR 为 11.1%,DCR 为 77.8%<sup>[30]</sup>。林岩松等<sup>[31]</sup>报道了一项 Apatinib 治疗甲状腺癌的研究,治疗后患者的血清甲状腺球蛋白迅速降低,ORR、DCR 分别高达 90% 和 100%。除此之外,还有一系列 Apatinib 对于卵巢癌、胰腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、肾细胞癌、脑胶质瘤、恶性黑色素瘤等多种肿瘤的个案报道<sup>[32-37]</sup>。

以上研究均提示 Apatinib 可使多种类型的恶性肿瘤患者临床获益,但仍需进一步的基础及临床研究去证实。

## 3 Apatinib 在治疗过程中的安全性和不良反应

在 Apatinib 的Ⅰ期临床试验中,最常见的不良反应为高血压、蛋白尿、手足综合征,其中剂量限制性毒性为 3 级高血压病和手足综合征。虽然有 33.3% 的患者发生骨髓抑制,但这些血液学事件大多为 1 级或 2 级;3~4 级中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血症分别仅占 8.7%、2.2% 和 4.3%。其余较少见的不良反应有皮疹、腹泻、肝功能损害、厌食等,多数为 1~2 级且可控<sup>[14]</sup>。在其他Ⅱ、Ⅲ期临床试验中,安全性和不良反应与此文献报道类似。Apatinib 具有良好的安全性,不良反应可控,但在临床工作中还是要根据患者具体情况用药,曾有个案报道晚期胃癌患者在口服 Apatinib 时出现胃肠道穿孔出血<sup>[38]</sup>。

## 4 结语

Apatinib 是新型口服小分子抗肿瘤血管生成药物,研究已证实该药的安全性,其不良反应可控,且临床试验已显示出其在胃癌、NSCLC、乳腺癌、肝癌等多

种恶性肿瘤中具有较好的临床疗效及生存获益,但多数集中在单药治疗上,目前关于 Apatinib 联合免疫治疗、放化疗、其他靶向治疗的临床试验正在进行中,期待 Apatinib 更多的临床治疗新进展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Roviello G, Ravelli A, Polom K, et al. Apatinib; a novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 372 (2): 187-191. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.014.
- [2] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9): 841-847.
- [3] Scott AJ, Messersmith WA, Jimeno A. Apatinib; a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2015, 51(4): 223-229. DOI: 10.1358/dot.2015.51.4.2320599.
- [4] Pinto MP, Owen GI, Retamal I, et al. Angiogenesis inhibitors in early development for gastric cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(9): 1007-1017. DOI: 10.1080/13543784.2017.1361926.
- [5] Siemann DW, Chaplin DJ, Horsman MR. Realizing the potential of vascular targeted therapy: the rationale for combining vascular disrupting agents and anti-angiogenic agents to treat cancer [J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(8): 519-534. DOI: 10.1080/07357907.2017.1364745.
- [6] Karasic TB, Rosen MA, O'Dwyer PJ. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors in colorectal cancer: is there a path to making them more effective? [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 661-671. DOI: 10.1007/s00280-017-3389-3.
- [7] Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 6075-6081. DOI: 10.2147/DDDT.S97235.
- [8] Lee SH, Jeong D, Han YS, et al. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(1): 1-8. DOI: 10.4174/ast.2015.89.1.1.
- [9] 殷亮, 王蕊, 黄凤昌, 等. 甲磺酸阿帕替尼对结肠癌 HCT-116 细胞增殖的抑制作用及其机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(3): 367-372. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.03.15.
- [10] Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(5): 1005-1016. DOI: 10.1016/j.exer.2006.03.019
- [11] 李彤, 翟二涛, 许丽霞, 等. 阿帕替尼通过阻断 VEGF 通路增强胃癌放疗疗效 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(5): 776-781. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.05.002.
- [12] 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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0111
- [13] Tong XZ, Wang F, Liang S, et al. Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs in side population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(5): 586-597. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.

- 12.007.
- [14] 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. DOI: 10.1186/1471-2407-10-529.
- [15] 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8585.
- [16] 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [17] Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1): 117-122. DOI: 10.1517/14656566.2015.981526.
- [18] Li F, Zhu T, Cao B, et al. Apatinib enhances antitumour activity of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer with EGFR-TKI resistance [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84: 184-192. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.037.
- [19] 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. DOI: 10.1002/ijc.28829.
- [20] 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. DOI: 10.1186/1471-2407-14-820.
- [21] Fan M, Zhang J, Wang Z, et al. Phosphorylated VEGFR2 and hypertension: potential biomarkers to indicate VEGF-dependency of advanced breast cancer in anti-angiogenic therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(1): 141-151. DOI: 10.1007/s10549-013-2793-6.
- [22] Qin SK. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase II randomized, open-label trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 Suppl): 4019. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.4019.
- [23] Yu WC, Zhang KZ, Chen SG, et al. Efficacy and safety of apatinib in patients with intermediate/advanced hepatocellular carcinoma: a prospective observation study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9704. DOI: 10.1097/MD.0000000000009704.
- [24] Lu W, Jin XL, Yang C, et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a single-center randomized controlled trial[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6): 433-438. DOI: 10.1080/15384047.2017.1323589.
- [25] Li F, Liao Z, Zhao J, et al. Efficacy and safety of apatinib in stage IV sarcomas: experience of a major sarcoma center in China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64471-64480. DOI: 10.18632/oncotarget.16293.
- [26] Zhu B, Li J, Xie Q, et al. Efficacy and safety of apatinib monotherapy in advanced bone and soft tissue sarcoma: an observational study[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(3): 198-204. DOI: 10.1080/15384047.2017.1416275.
- [27] Liu K, Ren T, Huang Y, et al. Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3015. DOI: 10.1038/cddis.2017.422.
- [28] Zheng B, Ren T, Huang Y, et al. Apatinib inhibits migration and invasion as well as PD-L1 expression in osteosarcoma by targeting STAT3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1695-1701. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.032.
- [29] Li J, Wang L. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3965-3969. DOI: 10.2147/OTT.S132756.
- [30] Liang L, Wang L, Zhu P, et al. A pilot study of apatinib as third-line treatment in patients with heavily treated metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(3): e443-e449. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.02.011.
- [31] 林岩松, 王宸, 李慧, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗进展性碘难治性甲状腺癌的短期疗效及安全性初步报告 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(9): 721-726. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.09.001.
- [32] 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. DOI: 10.1097/MD.00000000000008570.
- [33] 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. DOI: 10.3748/wjg.v23.i41.7478.
- [34] Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of advanced malignant fibrous histiocytoma of the right forearm with apatinib: a case report [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 643-647. DOI: 10.2147/OTT.S96133.
- [35] Bi J, Liu H, Huang Y. The effect of apatinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a case report and review of the literature [J]. *Int Med Case Rep J*, 2017, 10: 223-227. DOI: 10.2147/IMCRJ.S137484
- [36] 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. DOI: 10.2147/OTT.S119129.
- [37] Luo C, Shen J, Ying J, et al. Case report of a KIT-mutated melanoma patient with an excellent response to apatinib and temozolomide combination therapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4553-4557. DOI: 10.2147/OTT.S146409.
- [38] 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. DOI: 10.1097/MD.0000000000001661.

(收稿日期:2018-09-06 修回日期:2018-10-11)

(本文编辑:孔春燕)