

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.008

·临床研究·

阿帕替尼单药在标准方案治疗失败晚期结直肠癌患者中的疗效及安全性

郑晓永¹, 白艳², 杨雅阁¹, 石大伟¹, 郭长青³(1. 河南省直第三人民医院 消化内科, 河南 郑州 450000; 2. 郑州市第一人民医院 消化内科, 河南 郑州 450004; 3. 郑州大学第一附属医院 消化内科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的:**探讨阿帕替尼单药在标准治疗方案失败晚期结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者中的疗效和安全性。**方法:**本研究为前瞻性研究设计,用PASS15软件计算研究所需的样本量,从2017年7月到2018年8月入组标准方案治疗失败的晚期CRC患者52例,给予阿帕替尼起始剂量750 mg或500 mg单药治疗;评估患者的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR),随访评价患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),并记录治疗过程中出现的不良反应。主要研究终点为PFS,次要研究终点为ORR、DCR、OS和安全性。**结果:**纳入研究的52例CRC患者中45例可以评价疗效及安全性,其均为既往接受过至少2次系统性化疗的晚期CRC患者。疗效:完全缓解0例、部分缓解5例、疾病稳定30例、疾病进展10例,ORR为11.11%、DCR为77.78%;预后:45例患者的中位PFS为3.95个月(95% CI=3.16~4.74),中位OS为10.3个月(95% CI=5.70~14.90);3级以上不良反应:手足综合征6例(13.33%),高血压5例(11.11%),蛋白尿5例(6.67%),转氨酶升高4例(8.89%),腹泻3例(6.67%),疲劳2例(4.44%),出血1例(2.22%)。**结论:**阿帕替尼单药治疗标准方案失败的晚期CRC患者具有潜在的临床获益,安全性事件总体可控。

[关键词] 结直肠癌;阿帕替尼;疗效;不良反应;安全性

[中图分类号] R735.3;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0770-06

Treatment efficacy and safety of apatinib monotherapy in patients with failed standard regimen for advanced colorectal cancer

ZHENG Xiaoyong¹, BAI Yan², YANG Yage¹, SHI Dawei¹, GUO Changqing³(1. Department of Gastroenterology, the Third Provincial People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450004, Henan, China; 3. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of apatinib monotherapy in the treatment for patients with advanced colorectal cancer (CRC) who failed standard regimen. **Methods:** The required sample size in this prospective study was calculated with the PASS 15 software. A total of 52 patients with advanced colorectal cancer who failed standard regimen from July 2017 to August 2018 were included in this study. The patients were given apatinib monotherapy with an initial dosage of 750 mg or 500 mg. The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) were evaluated; the patients were followed up and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated, and adverse events during treatment were recorded. The primary endpoint of this study was PFS, and secondary endpoints were ORR, DCR, OS and safety. **Result:** Of the 52 patients included, 45 patients, all of whom were late stage CRC patients with at least two systematic chemotherapeutic treatments, were available for efficacy evaluation. Treatment efficacy evaluation showed complete response of 0 case, partial response of 5 cases, stable disease of 30 cases and progression disease of 10 cases; the ORR was 11.11%, and the DCR was 77.78%. The prognosis data indicated that the median PFS of the 45 CRC patients was 3.95 months (95% CI=3.16-4.74), and the median OS was 10.3 months (95% CI=5.70-14.90). In terms of adverse events evaluation, the adverse reactions with grade 3 or above were hand-foot syndrome (6 cases, 13.33%), hypertension (5 cases, 11.11%), proteinuria (3 cases, 6.67%), diarrhea (3 cases, 6.67%), fatigue (2 cases, 4.44%) and bleeding (1 case, 2.22%). **Conclusion:** Apatinib monotherapy for patients with advanced colorectal cancer, who failed the standard regimens, has potential clinical benefits, and the overall toxicity profile is manageable.

[Key words] colorectal cancer (CRC); apatinib; efficacy; adverse reaction; safety

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(7): 770-775. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.07.008]

[基金项目] 河南省科学技术攻关计划资助项目(No. 9412017Y0039)。Project supported by the Science and Technology Project of Henan Province (No. 9412017Y0039)

[作者简介] 郑晓永(1984-),男,硕士,主治医师,主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 214631239@qq.com

[通信作者] 郭长青(GUO Changqing, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 1807872771@qq.com

2018年全球结直肠癌(colorectal cancer, CRC)新发病例180.1万,死亡病例86.2万^[1]。中国每年新发病例37.5万,死亡病例19.1万^[2]。多数患者诊断为晚期CRC,只能接受全身治疗^[3]。西妥昔单抗(cetuximab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)和派姆单抗(pembrolizumab)为不同类型CRC患者带来生存获益^[4-6]。目前晚期CRC一线患者接受化疗联合靶向药物的总生存期(overall survival, OS)约为30个月^[7]。后线治疗中,瑞戈非尼(regorafenib)和呋喹替尼(fruquintinib)分别经过CONCUR研究和FRESCO研究证实给晚期CRC三线及以上患者的治疗带来生存获益^[8-11]。阿帕替尼(apatinib)是在晚期胃癌领域被证实安全有效的新型小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)^[12]。阿帕替尼主要的作用靶点为血管内皮生长因子受体1~3(VEGFR1~3)、FGFR和PDGFR,通过阻断它们的下游信号通路,从而抑制肿瘤新生血管形成,达到抑制肿瘤血管新生的目的^[12]。然而,阿帕替尼治疗晚期CRC尚缺乏较为严谨设计的研究。因此,本研究旨在探讨阿帕替尼标准方案治疗失败的晚期CRC患者的疗效以及治疗过程中的安全性,为后续的III期临床研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计及给药方案

本研究为前瞻性研究设计,从2017年7月至2018年8月在郑州大学第一附属医院消化内科募集的晚期CRC患者。病例纳入标准:年龄 ≥ 18 ; ECOG 0~2分;具有可测量病灶(按RECIST1.1标准)的转移性CRC(IV期);既往曾接受过 ≥ 2 线标准化疗,标准治疗过程中或未次治疗的3个月内出现疾病进展(progression of disease, PD)或不能耐受。标准治疗方案包括氟尿嘧啶或其衍生物、奥沙利铂、伊立替康等;辅助治疗中使用奥沙利铂的患者应该在辅助治疗过程中或辅助治疗全部完成后的6个月内出现PD。病例排除标准:已经接受过阿帕替尼治疗;5年内出现过或当前同时患有其他恶性肿瘤,治愈的子宫原位癌、非黑色素瘤的皮肤癌和表浅的膀胱肿瘤除外;本次研究用药期间计划进行全身抗肿瘤治疗,包括细胞毒疗法、信号转导抑制剂、免疫疗法(或在接受试验药物治疗前6周内使用过丝裂霉素C);分组前4周内进行过扩野放疗(EF-RT)或分组前2周内进行过肿瘤病灶限野放疗;已经接受过抗血管新生的小分子TKI治疗的患者。在52例患者中最终纳入意向性分析人群和安全性分析人群的患者为45例。

所有患者接受的治疗方案为口服阿帕替尼,起

始剂量为750 mg或500 mg/d(根据患者的体质状态由研究者综合决定),餐后30 min服用,28 d为1个周期,直至PD或出现不可耐受的不良反应。根据治疗过程中出现的血液学或者非血液学毒性调整相应的剂量,一旦发生可能威胁生命的毒性反应时治疗中止。本研究方案得到医院伦理委员会的批准,所有入组患者签署知情同意书。

1.2 观察指标

本研究的主要研究终点为无进展生存期(progression free survival, PFS),次要研究终点为客观缓解率(objective remission rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、OS和安全性。研究入组的患者接受2个周期阿帕替尼治疗之后评价患者的初步疗效,包括ORR和DCR。根据RECIST1.1标准对靶病灶的CT结果进行疗效评估。随后评价患者的预后,包括PFS和OS。治疗过程中出现的不良反应的性质和严重程度通过美国国立癌症研究所的常见毒性反应标准(CTCAE4.02)进行评价,记录治疗过程中出现的可能和药物有关的血液学和非血液学不良反应。

1.3 样本量计算

本实验为探索性单臂试验,采用单样本Log rank检验方法计算。据现有资料显示CRC患者后线安慰剂治疗的中位PFS为1.7个月^[10],假设晚期CRC患者后线接受阿帕替尼治疗可将中位PFS提高至3个月,风险比HR为0.567,双侧检验水准 α 为0.05。假设患者入组需12个月,随访12个月,要获得90%把握度需要收集至少40例达到PFS事件数,需要样本量41例,另外脱落率按20%计算,本研究共需计划入组52例患者。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0版本对所得数据进行统计分析。ORR的评估包括获得完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)的患者,DCR的评估包括获得CR、PR和疾病稳定(stable disease, SD)的患者。采用STATA软件绘制Kaplan-Meier曲线,展示患者的PFS和OS。PFS的计算为患者从开始接受阿帕替尼治疗的时间到患者出现肿瘤进展或者死亡的日期。OS为患者从开始接受阿帕替尼治疗的时间到患者因为各种原因出现死亡的日期,最后一次随访时尚未出现死亡则按删失数据进行处理。多变量分析中,对PFS构建多变量Cox风险比例模型,用向后LR的选择步骤来筛选和校正潜在的混杂变量。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC患者的基线临床资料

52例CRC患者中,有4例撤回知情同意书、3例

未接受阿帕替尼的治疗而剔除,实际可以评估疗效及安全性的患者为45例,患者的基线临床资料见表1。

2.2 阿帕替尼治疗晚期CRC患者的疗效及预后

45例患者的疗效如下:CR患者0例,PR患者5例,SD患者30例,PD患者10例。因此,45例接受阿帕替尼治疗的患者中ORR为11.11%,DCR为

77.78%。针对靶病灶大小的最佳百分比变化的瀑布图如图1所示,其中1个典型患者接受阿帕替尼治疗4个周期后的肺部靶病灶CT图像变化如图2所示,患者接受阿帕替尼治疗后效果较为明显,靶病灶出现了空洞。

表1 45例患者的基线临床资料及根据基线临床资料对PFS构建的多变量Cox回归分析

Tab.1 The baseline characteristics of 45 patients and multivariate Cox regression analysis for PFS according to baseline characteristics

Characteristics	n (%)	OR (95%CI)	df	P
Age (t/a)				
Median (range)	56 (29-79)	0.79 (0.55-0.92) ^a	1	0.033
Gender				
Male	28 (62.22)	1 (reference)	1	0.511
Female	17 (37.78)	1.03 (0.89-1.14)		
Pathological staging				
IV	45 (100.00)			
ECOG score				
0	17 (37.78)	1 (reference)	1	0.029
1-2	28 (62.22)	1.39 (1.11-1.72)		
Primary tumor site				
Colon cancer	29 (64.44)	1 (reference)	1	0.355
Rectal cancer	16 (35.56)	1.07 (0.94-1.21)		
Metastatic sites				
Liver	26 (57.78)			
Lung	11 (24.44)			
Other	8 (17.78)			
KRAS gene mutation status				
Positive	14 (31.11)			
Negative	20 (44.44)			
NA	11 (24.44)			
History of surgical therapy				
Yes	34 (75.56)			
No	11 (24.44)			
History of targeted drug therapy				
Yes	26 (57.78)			
No	19 (42.22)			
Number of previous chemotherapy				
2	36 (80.00)	1 (reference)	1	0.422
≥3	9 (20.00)	1.07 (0.81-1.28)		
Initial dosage of apatinib (mg)				
750	16 (35.56)	1 (reference)	1	0.732
500	29 (64.44)	1.03 (0.95-1.12)		

^a indicated ≤56 vs >56; ECOG: Eastern cooperative oncology group; KRAS: Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog

本研究最后1次随访时间为2019年9月,所有患者从纳入研究到最后1次随访的中位随访时间为9.5个月(随访时间范围:1~22个月)。PFS分析结果(图3)显示,45例接受阿帕替尼治疗的CRC患者的中位PFS为3.95个月(95%CI=3.16~4.74)。OS分析结果(图3)显示,45例患者的中位OS为10.30个月(95%CI=5.70~14.90)。

此外,为进一步探讨CRC患者其他基线临床资料对主要研究终点PFS的影响,构建了Cox模型纳入了基线资料中的年龄、性别、ECOG评分、肿瘤部位、既往的化疗线数、阿帕替尼的起始剂量进行分析。结果如表1所示,只发现年龄和ECOG评分在PFS上的差异,结果表明>56岁的患者相对于≤56岁的患者PFS较短(OR=0.79, 95%CI=0.55~0.92, P<0.05)。

ECOG 评分为 1~2 分的患者相对于 0 分的患者 PFS 较差 ($OR=1.39, 95\%CI=1.11\sim 1.72, P<0.05$)。

2.3 阿帕替尼治疗晚期 CRC 的不良反应

本研究只列出了接受阿帕替尼治疗过程中 3 级以上不良反应的发生情况, 结果如表 2 所示, 起始剂量为 750 mg 患者的 3 级及以上不良反应发生率要高于 500 mg 的患者, 不过只有蛋白尿组出现统计学差异 ($P<0.05$)。

3 讨论

本研究纳入 45 例标准治疗方案失败的晚期 CRC 患者接受阿帕替尼单药治疗, 研究结果初步表明阿帕替尼在晚期 CRC 患者的后线治疗中具有初步疗效和相对可控的安全性, 为阿帕替尼在 CRC 中进一步

的研究提供了参考数据。

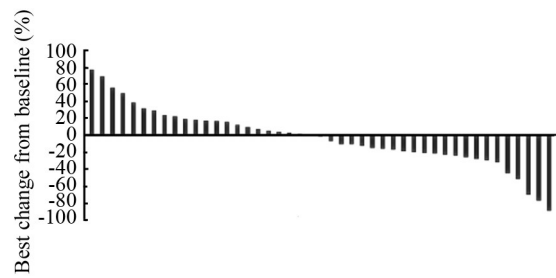
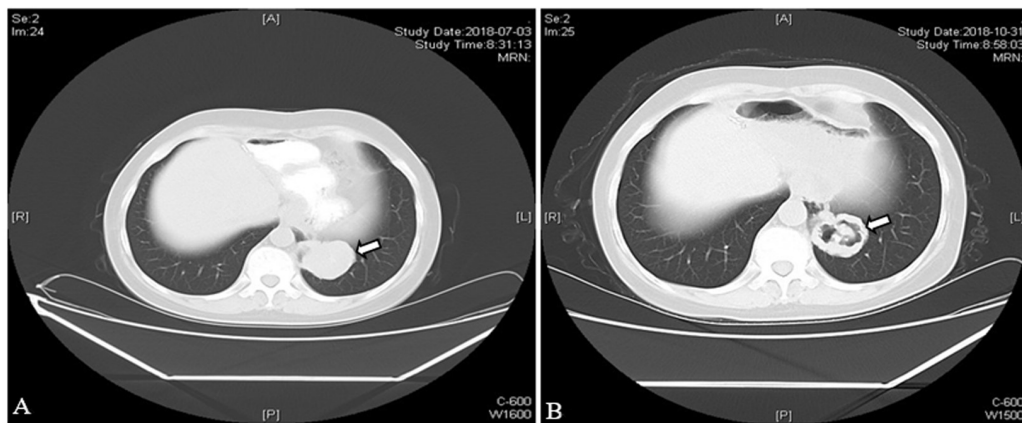


图1 45例接受阿帕替尼治疗的晚期CRC患者靶病灶最大变化的瀑布图(靶病灶直径总和的变化)

Fig.1 The waterfall plot of best change (reductions in sum of target lesion diameters) from baseline in the 45 advanced CRC patients received apatinib treatment



A: Before the treatment; B: After the treatment. The arrows are the focus of the tumor

图2 CRC肺转移患者接受4个周期阿帕替尼治疗后的靶病灶CT变化图

Fig.2 The CT changes of target lesions in CRC patients with lung metastases after 4 cycles of apatinib treatment

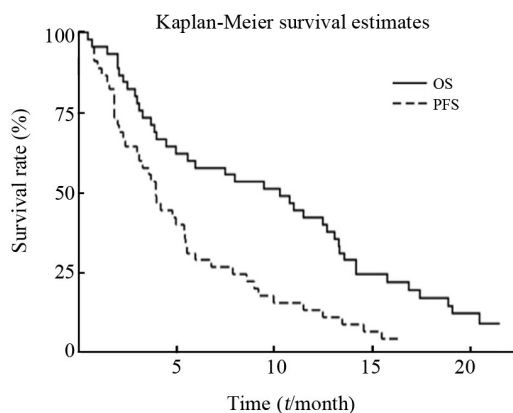


图3 接受阿帕替尼治疗的45例晚期CRC患者的PFS和OS
Fig.3 The PFS and OS of the 45 advanced CRC patients received apatinib treatment

众所周知, CRC 是异质性较强的恶性肿瘤, 在临床治疗结果和预后上也有较大的个体差异^[13]。目前对于 CRC 的治疗, 虽然氟尿嘧啶为基础的方案联合

靶向药物作为一线治疗方案具有超过 10 个月的 PFS 和将近 30 个月的 OS, 但是后期患者仍然会出现进展^[14]。然而后线治疗的整体疗效并不理想, 急需更为有效的可以延长患者 OS 的靶向药物^[15]。自 2014 年 12 月上市以来, 阿帕替尼因其可以口服给药的方式在临床上给晚期胃癌患者带来了一定的生存获益和便利性^[12]。另外, 作为特异性靶向血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 靶点的抗血管生成的小分子 TKI, 阿帕替尼目前在胃癌、CRC、肺癌等的治疗中均取得了不错的治疗效果^[16]。

正如本研究结果中所述, 45 例接受阿帕替尼治疗的晚期 CRC 患者的 ORR 为 11.11%、DCR 为 77.78%、中位 PFS 为 3.95 个月。同样作为针对 VEGFR2 的小分子 TKI 呋喹替尼在 FRESCO 研究中的 ORR 为 4.7%, 本研究的 ORR 略高; 不过从 DCR 来看, 本研究的 DCR 为 77.78%, 而呋喹替尼的 DCR 为 62.25%, 这

可能和研究入组的不同患者群体有关^[17]。生存数据方面, 呋喹替尼的中位 PFS 为 3.71 个月、中位 OS 为 9.3 个月, 略低于本研究中的 PFS 和 OS 数据, 原因可能是因为不同的抗血管生成的小分子 TKI 的疗效确实会存在部分差异^[18]。针对阿帕替尼治疗晚期 CRC 的研究方面, 先前 CHEN 等^[19]开展了阿帕替尼后线治疗晚期 CRC 的开放标签单臂的 II 期临床研究, 纳入 26 例既往治疗失败的晚期 CRC 患者, 接受阿帕替尼治疗后的中位 PFS 为 3.9 个月, 这与本研究的 PFS 结果基本一致。分析患者的基线临床资料发现, 他们研究中的患者年龄和本研究基本一致, 且都纳入了

ECOG 评分为 2 分的患者。此外, LIANG 等^[20]回顾性地分析了 36 例后线接受阿帕替尼治疗的晚期 CRC 患者, 结果表明 ORR 为 11.1%、DCR 为 77.8%、中位 PFS 为 4.8 个月、中位 OS 为 10.1 个月。主要研究终点 PFS 略好于本研究的结果, 可能的原因是他们排除了 ECOG 为 2 分的患者。因为先前的研究^[21]表明, ECOG 评分为 2 分的患者预后相对较差。而且, 本研究也发现 ECOG 评分为 1~2 分的患者 PFS 短于 0 分的患者, 年龄较大的患者相对于年龄较小的患者预后较差。这些研究也和既往的研究结果保持一致^[15]。

表 2 接受不同剂量阿帕替尼治疗的 45 例晚期 CRC 患者中 3 级以上不良反应的发生率

Tab.2 The occurrence of grade 3 or above adverse reactions of the 45 advanced CRC patients received apatinib treatment with different initial dosage

Adverse reaction \geq G3	Total incidence [N=45, n(%)]	Initial dosage of apatinib [n(%)]		P
		750 mg (N=16)	500 mg (N=29)	
Hand-Foot syndrome	6 (13.33)	3 (18.75)	3 (10.34)	0.427
Hypertension	5 (11.11)	3 (18.75)	2 (6.90)	0.330
Proteinuria	5 (11.11)	4 (25.00)	1 (3.45)	0.047
Transaminase elevation	4 (8.89)	3 (18.75)	1 (3.45)	0.121
Diarrhea	3 (6.67)	2 (12.50)	1 (3.45)	0.285
Fatigue	2 (4.44)	1 (6.25)	1 (3.45)	1.000
Bleeding	1 (2.22)	0 (0.00)	1 (3.45)	1.000

本研究结果表明, 接受阿帕替尼治疗的 CRC 患者出现 3 级以上不良反应为手足综合征 (13.33%)、高血压 (11.11%)、蛋白尿 (11.11%)、转氨酶升高 (8.89%)、腹泻 (6.67%)、疲劳乏力 (4.44%) 和出血 (2.22%)。不良反应类型和先前研究^[20]结果中的抗血管新生的小分子 TKI 的不良反应类型基本一致, 未出现新的不可预测的不良反应。不良反应发生率方面, 本研究中接受阿帕替尼治疗出现的 3 级以上不良反应比例相对较高, 而且表 3 的根据阿帕替尼起始剂量的不良反应结果也初步表明 750 mg 的剂量不良反应发生率高于 500 mg 的患者, 可能由于样本相对较少仅有蛋白尿具有统计学意义。这些结果也和既往研究保持一致。既往的研究^[22]表明, 750 mg 的剂量在临床应用过程中不良反应发生率相对较高。当然, 随后临床工作中是否需要降低剂量尚需大样本的前瞻性研究进一步验证。

综上所述, 阿帕替尼在标准方案治疗失败的晚期 CRC 患者中具有初步的疗效及安全性。同其他的抗血管生成小分子 TKI 一样, 具有进一步开展大样本前瞻性临床研究的基础。当然, 本研究也有一定的局限性, 首先是纳入研究的样本量不大, 没有在大样本中评估阿帕替尼在晚期 CRC 患者中的疗效及安全

性。此外, 研究虽然是前瞻性临床研究但设计为单臂的研究, 并未设对照组, 有一些偏倚无法避免。不过本研究还是比较充分地对阿帕替尼在晚期 CRC 患者中的疗效进行了初步的评估, 同时也从安全性的角度进行分析, 对晚期 CRC 标准治疗失败患者的后线治疗具有临床指导意义。

[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. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] RUIZ DE PORRAS V, BYSTRUP S, CABRERO-DE LAS HERAS S, et al. Tumor expression of cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) is a prognostic biomarker and predicts outcome of oxaliplatin-treated metastatic colorectal cancer patients[J/OL]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): E1540[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826373/>. DOI:10.3390/cancers11101540.
- [4] GIULIANI J, BONETTI A. First-line therapies in metastatic colorectal cancer: integrating clinical benefit with the costs of drugs[J]. Int J Colorectal Dis, 2018, 33(11): 1505-1516. DOI: 10.1007/s00384-

- 018-3158-8.
- [5] DEGIRMENCIOGLU S, TANRIVERDI O, MENEKSE S, et al. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitimumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG)[J]. *J BUON*, 2019, 24(1): 136-142.
- [6] KALYAN A, KIRCHER S, SHAH H, et al. Updates on immunotherapy for colorectal cancer[J/OL]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(1): 160-169[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848033/>. DOI:10.21037/jgo.2018.01.17.
- [7] TAKIMOTO R, KAMIGAKI T, OKADA S, et al. Prognostic factors for colorectal cancer patients treated with combination of immune-cell therapy and first-line chemotherapy: a retrospective study[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(8): 4525-4532. DOI:10.21873/anticancer.13629.
- [8] CHEN Z, JIANG L. The clinical application of fruquintinib on colorectal cancer[J/OL]. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(8): 713-721. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1630272>. DOI:10.1080/17512433.2019.1630272.
- [9] MODEST D P, PANT S, SARTORE-BIANCHI A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 70-83. DOI:10.1016/j.ejca.2018.12.019.
- [10] LI J, QIN S K, XU R H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619-629. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
- [11] LI J, QIN S K, XU R H, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583690/>. DOI: 10.1001/jama. 2018. 7855.
- [12] LI J, QIN S K, XU J M, 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.
- [13] 李晓洁, 张胜威, 王华胜, 等. KDR 基因遗传变异与接受 5-FU 辅助化疗的结直肠癌患者预后的关系[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3): 317-322. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.011.
- [14] LIAO X L, LI H L, LIU Z H, et al. Clinical efficacy and safety of apatinib in patients with advanced colorectal cancer as the late-line treatment[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50): e13635[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320137/>. DOI:10.1097/MD.00000000000013635.
- [15] LI A Y, WANG K, XU A G, et al. Apatinib as an optional treatment in metastatic colorectal cancer[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(35): e16919[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736175/>. DOI:10.1097/MD.00000000000016919.
- [16] TIAN S, QUAN H T, XIE C Y, 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. DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.01939.x.
- [17] HAN B H, LI K, WANG Q M, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248083/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [18] NUTI M, ZIZZARI I G, BOTTICELLI A, et al. The ambitious role of anti angiogenesis molecules: Turning a cold tumor into a hot one[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 41-46. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.07.016.
- [19] CHEN X F, QIU T Z, ZHU Y W, et al. A single-arm, phase II study of apatinib in refractory metastatic colorectal cancer[J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(7): 883-e407[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6656475/>. DOI: 10.1634/theoncologist. 2019-0164.
- [20] 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/OL]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(3): e443-e449[2020-01-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576426/>. DOI:10.1016/j.clcc.2018.02.011.
- [21] AGUIAR-BUJANDA D, DUEÑAS-COMINO A, SAURA-GRAU S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor in European patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(12): 755-761. DOI:10.1159/000492344.
- [22] LI T, WANG S B, LEI K J, et al. Significant response of low-dose apatinib monotherapy in brain metastases of triple-negative breast cancer: a case report[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4): e14182[2020-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358397/>. DOI:10.1097/MD.00000000000014182.

[收稿日期] 2020-01-30

[修回日期] 2020-03-10

[本文编辑] 党瑞山