

阿帕替尼在原发性肝癌治疗中的应用研究进展

陈德志,陈巧辉,陈惠萍,许燕玉,陈志民[△]

(中国人民解放军第九一〇医院静脉药物配液中心,福建 泉州 362000)

摘要:目的 为阿帕替尼的临床应用提供参考。方法 总结阿帕替尼的作用机制、在晚期原发性肝癌的应用、治疗原发性肝癌的剂量,并进行安全性评价。结果 阿帕替尼是一种新型小分子抗血管生成抑制剂,通过特异性抑制血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)的酪氨酸激酶活性,抑制肿瘤血管生成,从而发挥抗肿瘤作用。晚期肝癌患者应用阿帕替尼具有生存获益,且安全性较好。结论 该文为阿帕替尼的临床应用提供了参考,并期望为肝癌的治疗带来新选择。

关键词:阿帕替尼;原发性肝癌;抗血管生成;抗肿瘤;研究进展

中图分类号:R969;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0128-04

Research Progress of Application of Apatinib in the Treatment Primary Liver Cancer

CHEN Dezhi, CHEN Qiaohui, CHEN Huiping, XU Yanyu, CHEN Zhimin

(Pharmacy Intravenous Admixture Services, The 910 Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian, China 362000)

Abstract: Objective To provide reference for clinical application of apatinib. **Methods** The action mechanism of apatinib, the application of apatinib in advanced primary liver cancer, the dosage of apatinib in the treatment of primary liver cancer and the safety evaluation were summarized. **Results** Apatinib is a novel small-molecule anti-angiogenesis inhibitor, it can inhibit the angiogenesis of tumors by specifically inhibiting the activity of tyrosine kinase of vascular endothelial growth factor receptor 2(VEGFR2), thus exerting its anti-tumor effect. Apatinib has a good survival benefit and safety in patients with advanced liver cancer. **Conclusion** This study provides reference for the clinical application of apatinib, it is expected to bring new choices for the treatment of liver cancer.

Key words: apatinib; primary liver cancer; anti-angiogenesis; antitumor; research progress

原发性肝癌主要包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(ICC)和 HCC-ICC 混合型 3 种不同病理类型,其中 HCC 占 85%~90%^[1]。肝癌早期常无临床症状,就诊时病情往往已进展到中晚期,我国晚期肝癌患者的自然生存期仅为 3~4 个月^[2-3]。手术治疗用于早期肝癌疗效确切,但中晚期患者由于已失去了最佳手术时机,故非手术治疗成为首选。肝癌对传统的细胞毒类化学治疗(简称化疗)药物很不敏感,主要原因是多药耐药基因过度表达^[4];化疗药物细胞毒性大,使得机体正常免疫细胞代谢受到抑制^[4];可能激活乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV),诱发肝炎活动^[5]。且肝癌的高转移率和复发率也是其疗效差的重要因素^[6],寻求低毒高效的治疗方法成为目前肝癌领域的难点。

肝癌是典型的富血管肿瘤,在肝癌发生、浸润、转移过程中,肿瘤新生血管生成发挥了重要作用^[3]。目前,抗新生血管形成治疗成为抗肿瘤治疗的热点,肿瘤血管生成的主要信号通路是血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)通路。VEGF 是目前发现的最强的血管渗透剂,主要通过 VEGFR2 促血管生成^[5]。阿帕替尼为 VEGFR2 抑制剂,可阻断血管内皮细胞的迁移和增殖,减少肿瘤微血管密度,抑制肿瘤生长^[7]。

在此,对阿帕替尼的作用机制、在晚期原发性肝癌的应用研究进展、使用剂量及不良反应等进行综述。

1 作用机制

1971 年, FOLKMAN^[8]首次提出肿瘤的生长需要新生血管的生成。新生血管供给了足够的氧气及营养物质,使恶性肿瘤细胞生长、浸润、转移^[9]。VEGF 信号通路在肿瘤血管生成中扮演着举足轻重的角色,而酪氨酸激酶作用于这一过程的关键分子则是 VEGFR。VEGF 和 VEGFR 高度表达于多种恶性肿瘤细胞中,包括胃肠道恶性肿瘤^[10],持续的 VEGF 表达促进了血管的生成,从而促进了肿瘤的生长和转移,所以 VEGF 和 VEGFR 能成为抑制血管生成,从而抑制肿瘤生长的潜在目标。VEGFR 包括 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 3 种不同类型的酪氨酸受体,均在淋巴管及血管内皮细胞上表达^[11]。当 VEGFR2 被 VEGF 激活后,将引发一系列信号转导级联反应,包括随后的细胞增殖、迁移、弥漫和内皮细胞存活效应^[12-13]。因此, VEGFR2 被认为是 VEGF 信号通路诱导血管生成的关键因子^[14-18],通过抑制 VEGFR2 而抑制肿瘤血管生成,将会是一个很有前景的靶向治疗策略。

阿帕替尼为新型口服小分子 VEGFR2 酪氨酸激酶

第一作者:陈德志,男,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)hui-722@163.com。

[△]通信作者:陈志民,男,副主任药师,研究方向为医院药学,(电话)0595-28919452。

抑制剂。其竞争性阻滞 VEGF 与 VEGFR2 结合和后来的 VEGFR2 自动磷酸化^[16],从而抑制 VEGF 刺激内皮细胞的迁移和增殖,降低微血管密度,从而达到抗肿瘤的作用^[12,14]。据报道,阿帕替尼与 VEGFR2 结合力较索拉非尼强 10 倍^[12]。

2 临床研究

2.1 治疗晚期肝癌

一项 II 期临床研究显示,阿帕替尼对晚期肝癌患者存在潜在的生存获益^[3]。该研究共有 121 例患者入组,随机分配至阿帕替尼 750 mg/d 组和 850 mg/d 组。结果两组患者的中位进展时间(mTTP)分别为 3.3 个月及 4.2 个月,中位总生存期(OS)分别为 9.8 个月及 9.7 个月,疾病控制率(DCR)分别为 48.57% 及 37.25%,两组不良事件发生率也相当。研究证实,不同剂量阿帕替尼对于初治、基础状况良好的晚期肝癌临床有效率基本相同。阿帕替尼治疗肝癌的 III 期临床研究正在进行,值得期待。

宋锦添等^[19]回顾性分析了经过一线或二线治疗后晚期原发性肝癌患者应用阿帕替尼的疗效及安全性,共纳入 53 例患者,每天给予阿帕替尼 250 mg,500 mg,850 mg 口服治疗,直至肿瘤进展或不能耐受,随访时间 21 个月。结果显示,患者的中位无进展生存时间(mPFS)为 3.65 个月;客观缓解率(ORR)为 18.86%;DCR 为 56.6%;不良反应主要为高血压、手足综合征、蛋白尿等,多数为 I 级或 II 级,大部分患者能耐受。与秦叔逵等^[3]的研究结果相似。郑艳等^[4]及廖景升等^[20]均采用阿帕替尼与安慰剂对照研究,对比临床缓解率、生存期及不良反应发生率。结果证实,晚期原发性肝癌患者应用阿帕替尼有利于强化临床疗效,延长生存期,且安全性较高。

2.2 联合经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌

抗肿瘤血管生成单药的客观有效率通常较低,如联合化疗药物或其他治疗方式有可能提高客观疗效^[21]。阿帕替尼与化疗药物或其他治疗方式联用尚缺乏充分的证据,但已有学者开展探索和尝试。经 TACE 是肝癌非手术治疗的最常用方法,它可使肿瘤缺血、坏死,甚至缩小到适应手术切除^[22],极大地延长了中晚期肝癌患者的生存期。但单纯的 TACE 治疗需要短时间内多个周期进行,且存在肿瘤灭活不彻底等缺陷^[23]。多项研究证实,TACE 术后会导致栓塞组织细胞缺血缺氧,从而分泌多种生长因子(如 VEGF)^[24-26],因此,针对 TACE 术后肿瘤细胞 VEGF 表达增强的特点进行相应治疗,有望提高 TACE 治疗的效果。

于俊岩等^[27]进行了一项阿帕替尼联合 TACE 治疗 HCC 的 II 期临床试验,选取无手术指征的 HCC 患者,每天口服阿帕替尼 500 mg,同时联合 TACE 治疗,最终

成功完成联合治疗的患者 30 例。结果表明,阿帕替尼联合 TACE 治疗安全、有效,不仅基于实体瘤疗效评价(RECIST)标准肿瘤直径缩小,而且肿瘤强化、表观扩散系数等影像学指标均有好转;DCR 为 87.5%;疾病客观反应率为 10.0%。虽有患者经历 3~4 级的药物毒性反应(15%),但大多数是轻微的(1~2 级,85%),且药物毒性反应可通过调整阿帕替尼剂量来控制。

杨泽冉等^[23]收集了 21 例接受 TACE 联合阿帕替尼(250 mg/d)治疗的中晚期原发性肝癌患者,在随访中发现 21 例首次治疗后,完全缓解(CR)3 例(14.3%),部分缓解(PR)6 例(28.6%),疾病稳定(SD)5 例(23.8%);DCR 为 61.9%,ORR 为 38.1%。但也有部分患者疗效欠佳,其中疾病进展(PD)2 例(9.5%)。同时观察到伴有门静脉转移的患者在行联合治疗后,其门静脉瘤栓坏死,血流恢复。既往研究表明,HCC 合并门脉瘤栓是临床治疗的难题,单一治疗模式效果不理想,不仅引起肿瘤细胞的肝内播散,还导致病情快速进展、肝功能恶化,严重影响预后^[28]。该研究可为 HCC 合并门脉瘤栓的治疗提供新选择。

KOU 等^[29]报道 1 例晚期 HCC 患者在使用 TACE 和化疗治疗期间联合口服 500 mg 阿帕替尼,7 个治疗周期结束后,肿瘤体积明显缩小,血清甲胎蛋白(AFP)水平明显降低,依据 RECIST 标准评价疗效为 PR,无进展生存期(PFS)达 8 个月,提示阿帕替尼可与局部治疗、系统化疗等多种手段相结合,进而提高疗效。金鑫荔等^[30]及武健等^[31]比较了 TACE 联合阿帕替尼与单纯 TACE 治疗中晚期 HCC 的临床疗效和安全性。结果显示,治疗第 9,12 个月时,两组 ORR 和 PFS 有显著差异($P < 0.05$),联合组中阿帕替尼相关不良反应发生率显著高于单纯用药组($P < 0.05$),但经对症治疗均缓解。与单纯 TACE 治疗相比,TACE 联合阿帕替尼对于治疗中晚期肝癌有更好的中远期疗效,且有一定安全性。

2.3 治疗肝内胆管癌

体内试验证实,阿帕替尼能抑制胆管细胞型肝癌移植瘤的生长,提示阿帕替尼可用于胆管细胞型肝癌的治疗^[18]。侯月红等^[32]使用阿帕替尼(500 mg/d)治疗 1 例肝内胆管癌复发患者,治疗期间偶有 1 级白细胞减少及轻度手足综合征,对症治疗后恢复正常。治疗后 1 个月及 2 个月复查 CT 提示病变范围缩小约 0.5 cm,强化程度减低,存活肿瘤减少,疗效评价为稳定。药物治疗期间患者生活质量较好,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分由 2~3 分降至 1~2 分,肝功能基本正常。此后,疾病稳定时间达 5 个月,且在继续获益中。

3 用于原发性肝癌的剂量

阿帕替尼说明书推荐剂量为 850 mg,每天 1 次,但

针对的适应证为既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者。而秦叔逵等^[3]开展的阿帕替尼治疗晚期肝癌患者的Ⅱ期临床试验,对比了850 mg及750 mg(均每天1次)的疗效,结果两个剂量组均有一定效果且相当。在安全性方面,虽无明显差异,但850 mg剂量组因不良事件用药未满足1周期退出试验的人数(9例)明显高于750 mg剂量组(3例)。考虑到肝癌多有基础肝病、潜在的肝功能和出血功能异常,为了兼顾药物的有效性和安全性,该研究推荐口服阿帕替尼750 mg(每天1次)作为Ⅲ期临床研究的给药剂量。

宋锦添等^[19]回顾性分析了3组不同药物剂量(250,500,850 mg)治疗晚期原发性肝癌的疗效,证明了随着阿帕替尼剂量的增加,PFS呈正相关。而另一项阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌的临床分析中^[33],给予500 mg(每天1次),患者均无法耐受不良反应,改为250 mg(每天1次),相对耐受良好,用药依从性提高。多项临床报道TACE联合阿帕替尼治疗晚期肝癌,阿帕替尼起始治疗剂量选择250 mg(每天1次)^[23,34-35],也有研究采用500 mg(每天1次)给药^[27,30-31],个别用药剂量为750 mg(每天1次)^[36]、850 mg(每天1次)^[37-38],在1~2周后视患者耐受情况调整剂量。有个案报道,TACE术后给予隔日小剂量阿帕替尼(250 mg)治疗晚期肝癌,未出现不良反应,疗效较好^[39]。

临床试验表明,阿帕替尼抑制酪氨酸激酶的作用及其不良反应的程度依赖于剂量^[12,14]。然而进入循环的阿帕替尼主要通过肝酶分解代谢^[40],晚期HCC多为肝硬化,肝脏储备功能差,影响阿帕替尼体内代谢,使得患者对不良反应耐受较差。为了减轻不良反应,提高用药依从性,建议可根据具体情况,制订最佳的个体化治疗方案,最大限度地延长患者的生存期,改善生活质量,建议阿帕替尼起始治疗剂量可从中小剂量开始(250~500 mg,每天1次)。

4 不良反应及安全性

阿帕替尼引起的不良反应均为小分子酪氨酸激酶抑制剂和常见抗血管生成药品不良反应,包括血液学毒性(白细胞、粒细胞、血小板减少)和非血液学毒性(高血压、蛋白尿、手足皮肤反应等)^[21]。据统计,常见不良反应为高血压、蛋白尿和手足皮肤反应^[41],大多数为一过性或可逆的,尚在可耐受范围。但随着临床应用的日趋增多,其他较少见不良反应包括骨髓抑制、腹痛、肝功异常、腹泻、黏膜溃疡、消化道出血、脑出血等,应引起重视。LI等^[42]报道了1例服用阿帕替尼治疗后消化道出血穿孔的情况,虽进行了积极对症治疗,但患者还是最

终死于感染性休克。临床试验证实,阿帕替尼使用剂量越高,不良反应发生率也相应增高^[3,19,33],但有多项研究表明,阿帕替尼引起的相关不良反应的早期发生,常与抗癌治疗的客观疗效和生存获益相关^[43-44]。因此,如何兼顾阿帕替尼的有效性和安全性应引起重视。

5 展望

阿帕替尼为高度选择性作用于VEGFR2的分子靶向药物,对晚期原发性肝癌疗效明确,且安全性、耐受性较好,可单用或与化疗等其他方式联用。我国为肝癌高发地区,《2014世界癌症报告》统计,全世界约50%的新增肝癌病例出现在中国^[26]。晚期原发性肝癌预后差,患者生存时间较短,严重威胁人民生命健康,阿帕替尼为其治疗提供了新的选择和希望。越来越多有关阿帕替尼的临床和基础研究正在进行,期待这些研究为阿帕替尼的应用提供更广阔的前景和依据。

参考文献:

- [1] 国家卫生计生委. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 消化肿瘤杂志:电子版,2017,9(4):213-228.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [3] 秦叔逵, 白玉贤, 欧阳学农, 等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝细胞癌的前瞻性、随机、开放、全国多中心Ⅱ期临床试验[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(12):1057-1065.
- [4] 郑艳, 林鑫. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药, 2018, 11(6):32-35.
- [5] 林岩. 榄香烯注射液联合甲磺酸阿帕替尼抗肝癌的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [6] 彭雨, 李海涛, 杨文丽, 等. 阿帕替尼在既往二线及二线以上治疗失败后的晚期肝细胞癌中的临床疗效分析[J]. 徐州医学院学报, 2017, 37(3):178-181.
- [7] 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.
- [8] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: The tapestry implications[J]. New Engl J Med, 1971, 285(21):1182-1186.
- [9] JAYSON GC, KERBELR, ELLIS LM, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions[J]. Lancet, 2016, 388(10043):518-529.
- [10] 彭秋霞, 范娟, 韩云炜. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 西南军医, 2017, 19(2):176-179.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] ZHANG HJ. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. *Drug Des Devel Therapy*, 2015, 13(9): 6075 – 6081.
- [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(1): 529.
- [15] KOCH S, TUGUES S, LI X, et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors[J]. *Biochem J*, 2011, 437(2): 169 – 183.
- [16] SCOTT AJ, MESSERSMITH WA, JIMENO A, et al. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors[J]. *Drugs Today (Bare)*, 2015, 51(4): 223 – 229.
- [17] GUO SC, COLBERT LS, FULLER M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor – 2 in breast cancer[J]. *Biochim Biophysica Acta*, 2010, 1806(1): 108 – 121.
- [18] PENG H, ZHANG QY, LI JL, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangio carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 17220 – 17229.
- [19] 宋锦添, 陈奕贵, 许春伟, 等. 阿帕替尼治疗 53 例晚期原发性肝癌的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(3): 557 – 563.
- [20] 廖景升, 刘琦, 黎焕君, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌疗效及安全性观察[J]. *海南医学*, 2017, 28(5): 714 – 716.
- [21] 冯久桓, 秦叔逵, 王琳. 甲磺酸阿帕替尼的研究现状与进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(4): 345 – 356.
- [22] 梁恒毅. 索拉非尼联合经皮肝动脉化疗栓塞及射频消融治疗大于 5 cm 中晚期肝细胞癌程序化方案的探索性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [23] 杨泽冉, 苏天昊, 尉建安, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌疗效评价[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(17): 880 – 885.
- [24] 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.
- [25] ZIOGAS DC, PAPADATOS – PASTOS D, THILLAI K, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: age is not a problem[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(1): 48 – 55.
- [26] 陈杰, 侯恩存. VEGF 与肝细胞癌血管生成和抗血管治疗研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3): 498 – 502.
- [27] 于俊岩, 郭红亮, 田向阳, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合经导管动脉化疗栓塞治疗肝细胞肝癌的 II 期临床试验[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(1): 74 – 77.
- [28] CHUNG SM, YOON CJ, LEE SS, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma that invades hepatic vein or inferior vena cava[J]. *Cardio-vasc Int Radiol*, 2014, 37(6): 1507 – 1515.
- [29] KOU BS, ZHANG Y, SHAO WB, et al. Significant efficacy and well safety of apatinib in an advanced liver cancer patient: a case report and literature review[J/OL]. (2017 – 02 – 15) [2018 – 09 – 07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28103584>.
- [30] 金鑫荔, 卢伟. TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2017, 14(4): 200 – 204.
- [31] 武健, 尹芳, 罗贯虹, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌的效果及安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4): 775 – 778.
- [32] 侯月红, 张燕. 阿帕替尼治疗肝内胆管癌 1 例[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(8): 766 – 768.
- [33] 孔银龙. 阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌的临床分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [34] 王宝泉, 张岳林, 聂春辉, 等. 阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌疗效观察[J]. *心理医生*, 2017, 23(3): 64 – 66.
- [35] 曾筱怡. 阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床研究[J]. *基层医学论坛*, 2018, 22(11): 1442 – 1444.
- [36] 徐勤, 高珊, 缪继东, 等. TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效分析[J]. *西部医学*, 2018, 30(5): 744 – 747.
- [37] 李威, 满文玲, 郭欢庆, 等. TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(1): 74 – 78.
- [38] 黄江远, 黄维, 朱桥华. 经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼在中晚期肝细胞癌中的应用[J]. *中国肝脏病杂志: 电子版*, 2017, 9(4): 78 – 81.
- [39] 张明雷, 尹晓东, 戴素华. 隔日小剂量阿帕替尼治疗晚期肝癌 1 例[J]. *现代医学*, 2017, 45(11): 1657 – 1659.
- [40] 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 Metabolism & Disposition*, 2013, 41(6): 1195 – 1210.
- [41] 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.
- [42] LI XF, TAN YN, CAO Y, et al. A case report of gastrointestinal hemorrhage and perforation during apatinib treatment of gastric cancer[J]. *Medicine*, 2015, 94(39): 1 – 5.
- [43] LIU X, QIN S, WANG Z, et al. Early presence of anti – angiogenesis – related adverse events as a potential biomarker of antitumor efficacy in metastatic gastric cancer patients treated with apatinib: a cohort study[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 153.
- [44] DUFFAUD F, SLEIJFER S, LITIERE S, et al. Hypertension (HTN) as a potential biomarker of efficacy in pazopanib-treated patients with advanced non – adipocytic soft tissue sarcoma. A retrospective study based on European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 62043 and 62072 trials[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2615 – 2623.