

甲磺酸阿帕替尼与多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较

王雅婕^{1,2}, 秦博宇², 胡毅^{1,2}

¹南开大学医学院, 天津 300071; ²解放军总医院 肿瘤内一科, 北京 100853

摘要: **目的** 比较甲磺酸阿帕替尼与多西他赛用于三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的临床疗效和安全性。**方法** 回顾解放军总医院2016年3月-2017年6月收治的共128例三线及以上治疗使用阿帕替尼或多西他赛的晚期NSCLC患者的临床资料, 观察组(n=60)接受口服阿帕替尼治疗, 剂量为500 mg/d; 对照组(n=68)使用多西他赛化疗, 剂量为75 mg/m²。两组均以21天为1个治疗周期, 每2个周期复查评价两组患者的近期疗效及不良反应。**结果** 128例患者均可进行临床评价。阿帕替尼组中位无进展生存期(median progress-free survival, mPFS)显著长于多西他赛组(3.7个月 vs 3.0个月, $P=0.026$), 疾病控制率(disease control rate, DCR)显著高于多西他赛组(61.7% vs 8.6%, $P=0.037$); 阿帕替尼组的客观缓解率(overall response rate, ORR)为20.0%(12/60), 高于多西他赛组的19.1%(13/68), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。阿帕替尼组生活质量明显优于多西他赛组($P < 0.05$)。阿帕替尼组Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率为18.3%(11/60), 明显低于多西他赛的29.4%(20/68)($P < 0.05$)。两种药物不良反应多数为Ⅰ级或Ⅱ级, 给予积极对症处理后患者大多可耐受。**结论** 甲磺酸阿帕替尼可用于三线及以上治疗晚期NSCLC患者, 其临床疗效优于多西他赛, 且安全性较高, 能够提高患者的生存时间和质量, 可作为临床治疗的选择。

关键词: 非小细胞肺癌; 阿帕替尼; 多西他赛; 临床疗效

中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2018)05-0365-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.05.001

网络出版时间: 2018-03-22 10:31

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180322.1031.006.html>

Mesylate apatinib versus docetaxel in treatment of advanced non-small cell lung cancer

WANG Yajie^{1,2}, QIN Boyu², HU Yi^{1,2}

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

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

Abstract Objective To observe the clinical efficacy and adverse reactions of mesylate apatinib versus docetaxel for advanced non-small cell lung cancer after failure of second-line treatment. **Methods** Clinical data about 128 patients with advanced NSCLC admitted to our hospital from March 2016 to June 2017 were analyzed. The observation group (n=60) was treated with apatinib (500 mg/d) and the control group (n=68) was treated with docetaxel (75 mg/m²). Treatment cycle of the two groups was 21 d. The clinical efficacy and adverse reaction of two groups were evaluated in every 2 cycles. **Results** The clinical evaluation was performed in 128 patients. The mPFS and DCR in apatinib were significantly greater than those in docetaxel group (3.7 months vs 3 months, 61.7% vs 8.6%, $P < 0.05$, respectively). The ORR of docetaxel group was lower than that of apatinib group, but the difference was not statistically significant (20.0% vs 19.1%, $P > 0.05$). As for improving the quality of life, apatinib was superior to docetaxel with significant difference ($P < 0.05$). The incidence rate of serious adverse reactions of apatinib was 18.3% (11/60), which was significantly lower than 29.4% (20/68) in docetaxel group ($P < 0.05$). Most of the adverse effects of these two drugs were grade I or II, which could be tolerated by most of the patients after symptomatic treatment. **Conclusion** The mesylate apatinib can be used for the advanced NSCLC treatment, and the clinical efficacy is superior to docetaxel with higher safety and longer survival time.

Keywords: non-small cell lung cancer; apatinib; docetaxel; clinical efficacy

我国每年肺癌新发病例约73万, 死亡约61万, 这两项指标占全部恶性肿瘤的17.1%和21.7%^[1],

在男性恶性肿瘤致死率中排名第一, 在女性中位列第二^[2]。其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)在肺癌中约占80%, 很多病人确诊时已进展至晚期, 失去手术机会。晚期NSCLC预后差, 现多推荐采用小分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂或多西他赛、培美曲塞治疗, 但对于耐药后的选择仍存在争议^[3-4]。抗血管生成靶向治疗是当前的研究热点之一^[5-6], 甲磺酸阿帕替尼片是

收稿日期: 2018-01-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81672996)

Supported by the National Natural Science Foundation for Youth 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

一种新型口服小分子抗血管生成药物, 现已批准用于治疗二线以后的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌^[7-8], 对晚期胃癌的治疗效果显著, 近年来, 已有一些研究报道晚期 NSCLC 患者在经过化疗失败后接受阿帕替尼治疗获益。本研究收集解放军总医院晚期 NSCLC 患者共 128 例, 分别使用阿帕替尼或多西他赛治疗, 按照不同治疗方案分为观察组 (n=60, 口服阿帕替尼治疗) 和对照组 (n=68, 使用多西他赛化疗)。通过对两种药物临床疗效和安全性的观察分析, 探讨阿帕替尼用于治疗三线及以上晚期 NSCLC 患者的可能性, 为临床用药提供参考。

资料和方法

1 一般资料 回顾解放军总医院 2016 年 3 月-2017 年 6 月诊治的晚期 NSCLC 患者共 128 例, 其中三线及以上治疗使用甲磺酸阿帕替尼者 60 例, 使用多西他赛者 68 例。入选标准: 1) 年龄 18~80 岁; 2) 病理组织学明确诊断为 NSCLC; 3) 临床分期为 III A、III B 或 IV 期; 4) 既往曾接受表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因检测; 5) 东部肿瘤协作组织 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~2 分; 6) 经过二线或以上治疗, 预计生存期 ≥ 3 个月; 7) 使用阿帕替尼或多西他赛前均进行过基线评估, 在后续治疗时可通过影像学检查进行实体瘤测定评估; 8) 实验室检查血常规、生化指标无明显异常。排除标准: 1) 既往有急性心源性疾病或合并慢性基础性疾病, 经过评估可能对治疗产生干扰; 2) 既往合并严重肝肾功功能损害; 3) 终末期, 无法耐受治疗。该研究随访截至患者疾病进展、死亡或 2017 年 11 月 1 日, 128 例患者的临床资料完整, 两组患者的一般资料和临床特征差异无统计学意义。见表 1。

2 治疗方法 观察组患者接受甲磺酸阿帕替尼 (国药准字 H20140103, 艾坦, 生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格: 250 mg, 10 片/板/盒) 治疗, 初始剂量为每次 500 mg, 早餐后 0.5 h 口服, 每天 1 次, 每 21 d 为 1 个治疗周期; 对照组患者接受注射用多西他赛 (国药准字 H20031244、H20041129、H20041128, 生产厂家: 齐鲁制药有限公司, 规格: 4 ml: 80 mg; 国药准字 J20090493、J2009106, 生产厂家: Aventis Pharma Dagenham, 规格: 0.5 ml: 20 mg、2.0 ml: 80 mg) 治疗, 初始剂量为 75 mg/m², 静脉滴注 1 h, 每 21 d 为一个治疗

周期, 每周期使用 1 次。

表 1 128 例晚期 NSCLC 患者一般资料及临床特征
Tab. 1 General data and clinical features of 128 patients with advanced NSCLC (n, %)

Characteristics	Observation group (n=60)	Control group (n=68)	P
Gender			0.106
Male	39(65.0)	42(61.8)	
Female	21(35.0)	26(38.2)	
Age (yrs)			0.122
< 65	38(63.3)	43(63.2)	
≥ 65	22(36.7)	25(36.8)	
Histology type			0.289
Adenocarcinoma	37(61.7)	42(61.8)	
Adenoid squamous cell carcinoma	23(38.3)	26(38.2)	
Clinical staging			0.245
III A- III B	20(33.3)	23(33.8)	
IV	40(66.7)	45(66.2)	
EGFR gene			0.368
Mutation	19(31.7)	22(32.4)	
Non mutation	41(68.3)	46(67.6)	
Smoking history			0.106
Yes	38(63.3)	40(58.8)	
No	22(36.7)	28(41.2)	
ECOG score			0.094
0-1	55(91.7)	63(92.6)	
2	5(8.3)	5(7.4)	
Treatment			0.408
Third-line	26(43.3)	37(54.4)	
Beyond third-line	34(56.7)	31(45.6)	

3 疗效及安全性评价 患者接受两种药物治疗后每两个周期复查 CT 或 MRI 评价临床疗效, 每周监测血压、血常规、血生化、血清肿瘤标记物、心电图等评价不良反应发生情况。患者出现病情进展时停药。按照临床上 WHO 实体瘤评价标准 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1) 进行疗效评价, 评价包括完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)。客观缓解率 (overall response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$, 疾病控制率 (disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。中位无进展生存期 (median progress-free survival, mPFS) 为首次给药至有客观证据证实疾病进展的时间。此外, 根据生活质量评分法评估两组患者的生活质量在治疗前后的变化, 评分提高 10~20 分为轻微改善, 提高 > 20 分为显著改善, 评分降低或未提高为无改善。两种药物治疗的不良反评价依据美国国立癌症研究院通用毒性标准 (common toxicity criteria, CTC) 第 3 版, 将抗肿瘤药物不良

反应分为 I ~ IV 级。

4 统计学分析 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组近期疗效比较 128 例患者均可进行疗效评价。观察组阿帕替尼的 DCR 为 61.7%(37/60), mPFS 为 3.7 个月, 明显高于多西他赛组的 48.6%(33/68) 和 3.0 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 阿帕替尼组的 ORR 为 20.0%(12/60), 高于对照组 19.1%(13/68), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。就总体疗效来看, 阿帕替尼要优于多西他赛。见表 2。

2 两组治疗的生活质量改善比较 观察组和对照组轻微改善人数分别为 32 例、18 例, 显著改善人数分别为 13 例、11 例, 生活质量得到改善的患者总数分别为 45 例和 29 例。差异有统计学意义 ($P=0.036$, $P < 0.05$), 表明阿帕替尼在改善患者生活质量方面优于多西他赛。见表 3。

表 2 两组患者治疗效果比较

Tab. 2 Comparison of therapeutic effect of two groups (n, %)

	Observation group (n=60)	Control group (n=68)	P
Complete response (CR)	0	0	
Partial response (PR)	12(20.0)	13(19.1)	0.033
Stable disease (SD)	25(41.7)	20(29.4)	
Progressive disease (PD)	23(38.3)	35(51.5)	
Overall response rate (ORR)	12(20.0)	13(19.1)	0.532
Disease control rate (DCR)	37(61.7)	33(48.6)	0.037
mPFS (months, <i>Md</i>)	3.7	3.0	0.026

表 3 两组患者生活质量改善比较

Tab. 3 Improvement of life quality in two groups (n, %)

	Observation group (n=60)	Control group (n=68)	P
Slightly	32(53.3)	18(26.5)	
Significantly	13(21.7)	11(16.2)	0.032
No improvement	15(25.0)	39(57.4)	

表 4 两组患者不良反应比较

Tab. 4 Comparison of adverse reactions between the two groups (n, %)

Adverse events	Observation group (n=60)		Control group (n=68)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Hypertension	22(36.7)	3(5.0)	7(10.3)	1(1.5)
Proteinuria	21(35.0)	1(1.7)	2(3.0)	0(0)
Myelosuppression	19(31.7)	2(3.3)	59(86.8)	8(11.8)
Gastrointestinal reaction	9(15.0)	2(3.3)	47(69.1)	4(5.9)
Hand-foot syndrome	15(25.0)	3(6.0)	2(3.0)	0(0)
Anaphylaxis	3(5.0)	0(0)	18(26.5)	3(4.4)
Skin reaction	2(3.3)	0(0)	56(82.4)	4(5.9)

3 两组治疗的安全性分析 阿帕替尼组的常见不良反应为 III ~ IV 级高血压、蛋白尿、骨髓抑制; 多西他赛组的不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应、过敏反应、皮肤及皮下组织异常。观察组和对照组的 III ~ IV 级不良反应发生率分别为 18.3%(11/60)、29.4%(20/68), 差异有统计学意义 ($P=0.032$), 阿帕替尼组的不良反应发生率明显低于多西他赛组 (表 4)。两种药物的不良反应大多较轻, 在积极对症处理及药物减量后大部分获得缓解, 共有 28 例患者通过降低药物剂量来降低不良反应, 之后又以原剂量或下调一个单位剂量继续接受治疗。

讨 论

肺癌的高发病率及死亡率使其成为全球关注的焦点之一, 铂类联合紫杉醇双药化疗能够缓解早期 NSCLC 的病情进展, 提高 ORR、DCR, 改善患者生存质量。针对 EGFR 突变的患者使用小分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂亦可取得较好疗效。但对一、二线治疗失败, 疾病进展的晚期 NSCLC 患者的治疗目前尚存在争议。多西他赛又称为多烯紫杉醇, 可以促进微管蛋白发生聚合及解聚, 装配成为更加稳定的无功能微管蛋白束, 从而达到抑制肿瘤细胞的增殖分裂的目的^[9], 目前多用于晚期 NSCLC 的二线或以上的多药联合治疗。甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的新型小分子靶向药物, 是一种细胞内血管生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 的抑制剂, 对 VEGFR-2 亲和性较好, 可以高度选择性竞争血管生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的 ATP 结合位点, 促进 VEGFR-2 自动磷酸化, 从而阻断下游信号传导, 对肿瘤新生血管生成产生抑制^[7]。肿瘤新生血管的形成是肿瘤生长和转移的关键, 阻断其形成可达到抗肿瘤的目的, 而 VEGF/VEGFR-2 这一信号转导通路在 VEGF/VEGFR 家族中是与生理性及病理性新生血管内皮形成过程关系最为密切的一条通路, 阿帕替尼最主要的作用机制是阻断 VEGF/VEGFR-2 通路, 抑制 VEGF 受体酶, 促进内皮生长因子酶失活, 直接阻碍 VEGF 生成, 同时也抑制新生血管的生成, 进而起到抗肿瘤效果。

甲磺酸阿帕替尼现主要用于二线治疗以后的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌, 取得了不错的效果^[10-13], Li 等^[11]开展的一项阿帕替尼治疗晚期胃癌的 III 期临床试验结果显示, 阿帕替尼组的中位 OS 为 6.5 个月, 显著高于对照组的 4.7 个月 ($P <$

0.05)。现已有多项针对其他实体瘤如乳腺癌^[14-16]、食管癌^[17]、卵巢癌^[18]、肝癌^[19-20]、胆管癌^[21]、结肠癌^[22]等的研究处于临床前研究及临床试验阶段,且初步证明了阿帕替尼的效果。张力等^[23]开展的一项阿帕替尼治疗晚期非鳞、非小细胞肺癌的Ⅱ期临床试验结果显示阿帕替尼组的 mPFS 为 4.7 个月,显著优于安慰剂组的 1.9 个月,阿帕替尼组的 ORR、DCR 分别为 12.2%、68.9%,明显优于安慰剂组的 0、24.4%。Song 等^[24]在一项阿帕替尼治疗临床观察研究中纳入 42 例二线及以上治疗失败的晚期 NSCLC 患者,结果显示 mPFS 为 4.2 个月,中位 OS 为 6.0 个月,ORR、DCR 分别为 9.5%、61.9%。本研究通过对 128 例接受阿帕替尼或多西他赛治疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料进行对比分析,以评价和观察两种药物用于治疗晚期 NSCLC 的临床疗效及安全性,研究结果显示观察组(口服阿帕替尼)的 mPFS 为 3.7 个月、DCR 为 61.7%,明显高于对照组(多西他赛化疗)的 3.0 个月、58.9%;多西他赛组的 ORR 虽高于阿帕替尼组,但差异无统计学意义。阿帕替尼在改善患者生活质量方面明显优于多西他赛。以上表明阿帕替尼治疗晚期 NSCLC 的临床疗效更为显著并可改善患者生活质量。

在安全性上,因作用机制的不同,两组药物的不良反应各有偏重,阿帕替尼组的常见不良反应为高血压、蛋白尿、骨髓抑制、手足综合征,多西他赛则主要为骨髓抑制、胃肠道反应、过敏反应、皮肤及皮下组织异常。两种药物的不良反应大多为Ⅰ级或Ⅱ级,给予积极对症处理、药物减量后大多患者可耐受。在Ⅲ~Ⅳ级重度不良反应的发生率上,阿帕替尼要明显低于多西他赛。可见在安全性上,阿帕替尼的优势比较明显。本研究纳入的病例均为经过多线治疗的晚期 NSCLC 患者,年龄偏大、身体状况较差,对于药物不良反应的耐受性降低,而阿帕替尼与多西他赛均具有剂量依赖性毒性,共有 28 例患者通过减少药物使用剂量来降低不良反应。在临床治疗时,可通过预防性、辅助性用药提前干预可预期的不良反应,以降低不良反应发生率,增强患者对药物的耐受性和持续治疗的依从性,提高患者的生活质量。目前血管靶向抑制剂与化疗联合使用也是一种新的思路^[25],这方面还需要更多探索。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼可用于三线及以上晚期 NSCLC 患者的治疗,其临床疗效优于多西

他赛,且安全性较高,患者生活质量有获益,可作为临床治疗的选择。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 893: 1-19.
- Carnio S, Di Stefano RF, Novello S. Fatigue in lung cancer patients: symptom burden and management of challenges [J]. Lung Cancer (Auckl), 2016, 7: 73-82.
- Zhang K, Yuan Q. Current mechanism of acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and updated therapy strategies in human nonsmall cell lung cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12 (Supplement): C131-C137.
- Howard SA, Rosenthal MH, Jagannathan JP, et al. Beyond the vascular endothelial growth factor axis: update on role of imaging in nonantiangiogenic molecular targeted therapies in oncology [J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 204 (5): 919-932.
- 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.
- Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- Treanor C, Donnelly M. A methodological review of the Short Form Health Survey 36 (SF-36) and its derivatives among breast cancer survivors [J]. Qual Life Res, 2015, 24 (2): 339-362.
- Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (7): 787-794.
- Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16 (1): 117-122.
- 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.
- Roviello G, Polom K, Roviello F, et al. Targeting VEGFR-2 in Metastatic Gastric Cancer: Results From a Literature-Based Meta-Analysis [J]. Cancer Invest, 2017, 35 (3): 187-194.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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]. Tumour Biol, 2017, 39 (6): 1010428317711033.
- Li J, Wang L. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 3965-3969.

(上接368页)

- 18 Miao M, Deng G, Luo S, et al. A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer [J] . *Gynecol Oncol*, 2018, 148 (2): 286–290.
- 19 Kong Y, Sun L, Hou Z, et al. Apatinib is effective for treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J] . *Oncotarget*, 2017, 8 (62): 105596–105605.
- 20 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.
- 21 Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J] . *Oncotarget*, 2016, 7 (13) .
- 22 Lu W, Ke H, Qianshan D, et al. Apatinib has anti-tumor effects and induces autophagy in colon cancer cells [J] . *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20 (9): 990–995.
- 23 张力, 李凯, 史美祺, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期非鳞非小细胞肺癌随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床研究 [C] . 第十五届全国临床肿瘤学大会暨 2012 年 CSCO 学术年会论文集, 2012 : 24.
- 24 Wu F, Zhang S, Gao G, et al. Successful treatment using apatinib with or without docetaxel in heavily pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer : A case report and literature review [J] . *Cancer Biol Ther*, 2018, 19 (3): 141–144.
- 25 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.