



· 论 著 ·

中医药联合甲磺酸阿帕替尼治疗Ⅳ期恶性肿瘤的单臂单中心临床研究

周 迪, 刘苓霜, 姜 怡, 阮广欣, 沈丽萍, 郭慧茹, 单孟俊

上海市中医肿瘤临床医学中心, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 目前, 甲磺酸阿帕替尼在中国仅被批准用于晚期胃癌三线治疗, 而近年来研究表明, 抗血管生成药物在多种晚期实体瘤中疗效显著。以中西医结合为主的综合治疗模式在抗肿瘤治疗中存在优势。该研究旨在观察中医药联合甲磺酸阿帕替尼干预二线治疗失败后Ⅳ期恶性肿瘤患者的短期临床疗效及安全性。**方法:** 选择2016年1月—2017年7月上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科收治的21例二线治疗失败后的晚期恶性肿瘤患者为研究对象, 治疗方案为甲磺酸阿帕替尼500 mg, 口服, 每天1次, 28 d为1个疗程(可根据患者不良反应分级进行剂量调整), 同时联合中药静脉制剂+口服辨证中药汤剂治疗, 评价短期临床疗效和安全性。**结果:** 21例患者经中医辨证联合甲磺酸阿帕替尼靶向治疗1个疗程后, 部分缓解(partial response, PR) 6例, 疾病稳定(stable disease, SD) 15例, 总有效率(overall response rate, ORR)为27.27%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为95.45%; 治疗后肿瘤标志物CEA、CA125、CYFRA211及神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)明显下降, 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$), 所有患者均未见4级不良反应。**结论:** 对于二线治疗失败后的晚期恶性肿瘤患者, 中医联合血管生成靶向药物甲磺酸阿帕替尼疗效明确, 不良反应可耐受。本研究为进一步开展中医药联合甲磺酸阿帕替尼治疗的大样本、随机、对照研究提供了前期临床数据支持。

[关键词] 中医药; 甲磺酸阿帕替尼; 恶性肿瘤; 临床疗效

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.11.006

中图分类号: R273 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)11-0833-07

Single arm and single center clinical research on traditional Chinese medicine in combination with apatinib for the treatment of stage IV malignant tumor ZHOU Di, LIU Lingshuang, JIANG Yi, RUAN Guangxin, SHEN Liping, GUO Huiru, SHAN Mengjun (Shanghai Center for Clinical Medicine of Traditional Chinese Medicine, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LIU Lingshuang E-mail: liuls107@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Apatinib is only approved for third-line treatment of advanced gastric cancer in China. However in recent years, antiangiogenic drugs have shown remarkable efficacy in a variety of advanced solid tumors. A large number of clinical studies have confirmed that the comprehensive treatment mode based on the combination of Chinese and Western medicine can achieve good results in anti-tumor treatment. The purpose of this study was to observe the short-term clinical efficacy and safety of apatinib combined with traditional Chinese medicine in the patients with stage IV malignant tumor after failure of second-line intervention. **Methods:** Twenty-one patients with advanced malignant tumor were recruited after second-line treatment from January 2016 to July 2017 in Department of Oncology, Longhua Hospital. Patients were administered with traditional Chinese medicine intravenous preparation and herbal decoction combined with apatinib of 500 mg once per day after failure of the second-line treatment. Each cycle was 28 d. Dose adjustment was made according to the National Cancer Institute classification of patients'

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201840158); 龙华医院科技创新项目(CX201705); 上海市卫生和计划委员会中医药科研课题(2018JQ004)。

通信作者: 刘苓霜 E-mail: liuls107@163.com

adverse reactions. The efficacy and toxicity of traditional Chinese medicine combined with apatinib and the survival of patients were analyzed. **Results:** In 21 cases, there were 6 cases of partial response (PR) and 15 cases of stable disease (SD). The overall response rate was 27.27%, and the disease control rate was 95.45%. There was no serious adverse reaction in all patients. The tumor markers including CEA, CA125, CYFRA211 and NSE were significantly decreased after treatment. The difference was statistically significant compared with those measured before the treatment ($P<0.05$). And no grade 4 side effect was found. **Conclusion:** To the patients with advanced malignant tumor who failed the second-line treatment, traditional Chinese medicine combined with apatinib is effective and well-tolerated. Our preliminary clinical data provides support for the further randomized controlled study with a large sample size.

[**Key words**] Traditional Chinese medicine; Apatinib; Malignant tumor; Clinical effect

大量临床试验表明,以中西医结合为主的综合治疗模式在抗肿瘤治疗中可取得良好的疗效。中医药治疗在提高患者对放化疗的耐受性,减轻放化疗不良反应,改善晚期肿瘤患者的生活质量方面有着明显优势。随着基因时代的到来,酪氨酸激酶抑制剂逐渐用于抗肿瘤治疗,甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的小分子抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂,通过竞争性结合血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2),并抑制VEGFR的磷酸化状态,阻断血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通路,抑制肿瘤组织新生血管生成,从而发挥抗肿瘤作用^[1]。目前,甲磺酸阿帕替尼在中国仅被批准用于晚期胃癌三线治疗^[2],但近年来大量研究表明,抗血管生成药物在多种晚期实体瘤中表现出显著的疗效。本研究旨在观察中医药联合甲磺酸阿帕替尼干预二线治疗失败后晚期恶性肿瘤患者的短期临床疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

病例来源为2016年1月—2017年7月在上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科经中医辨证联合甲磺酸阿帕替尼治疗,且资料完整的晚期恶性肿瘤患者共21例,符合纳入标准。纳入标准:①经病理学或细胞学确诊为晚期恶性肿瘤,临床分期明确;②患者未行手术治疗或术后复发有可评价病灶者;③经二线及多线治疗(包括化疗、放疗及靶向治疗等)后经影像学显示疾病进展 (progressive disease, PD);④预计生存期超过

3个月,PS评分 ≤ 2 ,血常规、尿常规、肝肾功能及心电图正常。排除标准:①血压控制不理想的高血压患者;②有出血倾向者(痰血、消化道出血等)。

1.2 治疗方案

21例患者均口服甲磺酸阿帕替尼(购自江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103)治疗,单药初始剂量为500 mg/d,甲磺酸阿帕替尼服药期间,可根据不良反应分级进行剂量调整,每28 d为1个疗程;同时联合中药静脉针剂和中药辨证汤剂治疗。每次中药静脉针剂用药8~10 d,且连续用药时间 ≥ 3 个月。中药静脉注射制剂为华蟾素注射液(购自安徽华润金蟾药业股份有限公司,国药准字Z34020273)或艾迪注射液(购自贵州益佰制药股份有限公司,国药准字Z52020236)。同时以正虚为主进行辨证论治分为气虚、阴虚和气阴两虚3种证候。气虚证以六君子汤为主方,阴虚证以沙参麦冬汤为主方,气阴两虚证以六君子汤+沙参麦冬汤为主方,随证加减,酌情加用清热解毒、化痰散结之品。治疗直至PD、死亡或出现不可耐受的不良反应。

1.3 疗效指标及判定标准

患者每个月行血常规、肝肾功能及尿常规检查。1个疗程后分别进行影像学(CT、MRI)、血清肿瘤标志物及血清VEGF等检查,分别对瘤灶变化、肿瘤标志物、血清VEGF、无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 及不良反应进行评价。

实体肿瘤均根据实体瘤疗效评价标准1.1 (response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1),将疗效分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response,

PR)、稳定(stable disease, SD)和PD。CR: 所有目标病灶消失; PR: 基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$; PD: 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶; SD: 基线病灶长径总和与有缩小但未达到PR或有增加但未达PD; 非目标病灶的评价CR: 所有非目标病灶消失和肿瘤指标正常; 非目标病灶的评价SD: 一个或多个非目标病灶和(或)肿瘤标志物高于正常持续存在; 非目标病灶的评价PD: 出现一个或多个新病灶和(或)存在非目标病灶进展。

对于出现空洞样改变的肿瘤采用空洞样改变测量标准, 肿瘤最大径用肿瘤总长径减去同一水平空洞最长径来计算, 即只采用测量肿瘤实性组分来计算。

肝癌根据修改后实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)。CR: 所有目标病灶动脉期增强显影均消失; PR: 目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$; SD: 缩小未达PR或增加未达到PD; PD: 目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

总有效率(overall response rate, ORR)为(CR+PR)/全部病例, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为(CR+PR+SD)/全部病例。

比较治疗前和治疗1个疗程后患者血清肿瘤标志物的水平变化, 主要包括癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、非小细胞肺癌标志物CYFRA21-1、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和CA19-9等。

比较治疗前和治疗1个疗程后患者血清VEGF蛋白水平的变化。

观察患者PFS, 即从接受中药联合甲磺酸阿帕替尼治疗开始, 到PD或因任何原因死亡的时间。

治疗后不良反应以美国国立癌症研究所通用毒性标准3.0(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria 3.0, NCI-CTC3.0)分级0~IV度进行评价, 每个周期治疗后予记录1次。主要针对高血压、蛋白尿、恶心呕吐、皮肤黏膜溃疡及血

液学毒性等进行评价。每例患者发生最重1次不良反应为标准。

1.4 随访情况

随访时间截至2017年12月, 随访时间5~19个月, 中位随访6.5个月, 随访率100%。

1.5 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行数据处理, 计量资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

21例IV期恶性肿瘤患者临床资料完整, 主要特征指标包括性别、年龄、病理学类型及转移部位等。其中男性11例, 女性10例, 年龄44~73岁。胃腺癌3例, 肺腺癌7例, 结直肠腺癌2例, 肝脏腺癌1例, 胰腺腺癌2例, 卵巢腺癌2例, 喉鳞癌1例, 子宫平滑肌肉瘤1例, 肝细胞肝癌1例, 胆管细胞癌1例。单部位转移8例, 多部位转移13例。三线治疗18例, 三线后治疗3例(表1)。

表1 21例晚期肿瘤患者的临床特征

Tab. 1 The clinical features of 21 patients with advanced malignant tumor

Clinicopathologic feature	Cases [n (%)]
Gender	
Male	11 (52.38)
Female	10 (47.61)
Age/year	
≥ 60	11 (52.38)
< 60	10 (47.61)
Histology	
Adenocarcinoma	17 (80.95)
Squamous carcinoma	1 (4.76)
Leiomyosarcoma	1 (4.76)
Hepatocellular carcinoma	1 (4.76)
Cholangiocellular carcinoma	1 (4.76)
Metastasis locations	
Single location	8 (38.10)
Multiple locations	13 (61.90)
Therapy	
Third-line therapy	18 (85.71)
Multiple-line therapy	3 (14.29)

2.2 临床疗效

经中医药联合甲磺酸阿帕替尼治疗1个疗程后评价,全组CR 0例,PR 6例,SD 15例,ORR为27.27%,DCR为95.45%。肿瘤标志物CEA、

CA125、CYFRA21-1及NSE明显下降,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。中医药联合甲磺酸阿帕替尼治疗后患者血清VEGF含量,与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

表2 中医药联合阿帕替尼治疗前及治疗1个疗程后肿瘤标志物比较

Tab. 2 Comparison of tumor markers before and after 1 course of treatment of traditional Chinese medicine combined with apatinib

Time	Cases	($\bar{x} \pm s$)			
		CEA	CA125	CYFRA211	NSE
Before treatment	21	38.72 ± 62.51	37.05 ± 28.34	7.90 ± 6.00	16.93 ± 7.41
After treatment	21	31.85 ± 49.43*	26.85 ± 22.19*	6.05 ± 3.68*	16.16 ± 7.80*

*: $P<0.05$, compared with before treatment

表3 中医药联合阿帕替尼治疗前及治疗1个疗程后血清VEGF含量比较

Tab. 3 Comparison of VEGF before and after 1 course of treatment of traditional Chinese medicine combined with apatinib

($\bar{x} \pm s$)			
Before treatment	After treatment	P value	t value
201.26 ± 114.80	194.46 ± 110.45	0.882	0.149

2.3 生存分析

截至2017年12月31日,21例患者中9例PD,其中3例死亡,PFS为8.5~35.0周,中位PFS为19.0周;目前12例仍继续甲磺酸阿帕替尼血管生成靶向治疗。

2.4 不良反应

中药联合甲磺酸阿帕替尼治疗期间,常见不良反应主要为蛋白尿、高血压及皮肤黏膜溃疡,多为1~2级,其中蛋白尿的发生率为47.62% (10/21),高血压的发生率为42.86% (9/21),

皮肤黏膜溃疡的发生率为38.10% (8/21)。21例患者中3例有出血倾向,分别是消化道出血、阴道出血和口腔出血(表4)。

不良反应发生后予中西医对症处理。其中蛋白尿予玉米须、鬼见羽、黄芪、猪苓及茯苓等配伍缓解症状;高血压加用野菊花、天麻、钩藤及决明子等中药配伍,并联合常规口服降压药物治疗;皮肤黏膜溃疡外用三黄洗剂、尿素软膏等,并口服金银花、蒲公英、连翘及黄芩等清热泻火之品以改善溃疡症状。所有患者经中西医结合治疗过程中未出现严重的4级不良反应,无治疗相关性死亡。21例患者中9例患者因不良反应将甲磺酸阿帕替尼从500 mg减量至250 mg,无因不良反应而停药病例。其中6例取得PR疗效的患者中,症状、生活质量、影像学检查及肿瘤指标均得到显著改善(图1、2)。

表4 中医药联合甲磺酸阿帕替尼治疗后的不良反应

Tab. 4 Adverse reaction after the treatment of traditional Chinese medicine combined with apatinib

Grade of toxicity	[n (%)]			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Hypertension	0 (0)	2 (9.50)	6 (28.57)	0 (0)
Proteinuria	2 (9.50)	3 (14.29)	4 (19.05)	0 (0)
Diarrhea	0 (0)	1 (4.76)	1 (4.76)	0 (0)
Mucous ulcer	4 (19.04)	4 (19.04)	0 (0)	0 (0)
Bleeding tendency	3 (14.29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

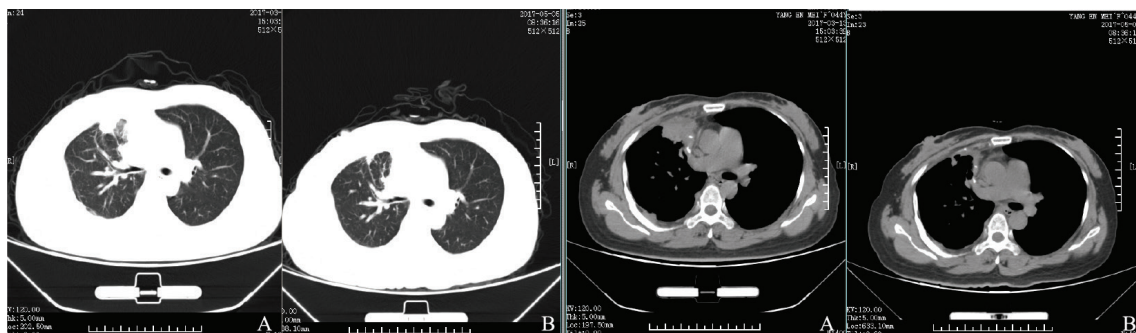


图1 肺腺癌患者应用阿帕替尼治疗前及治疗1个疗程后胸部病灶CT图像

Fig. 1 CT images of chest lesions before and after 1 course of treatment with apatinib in patients with lung adenocarcinoma

A: Before treatment; B: After treatment

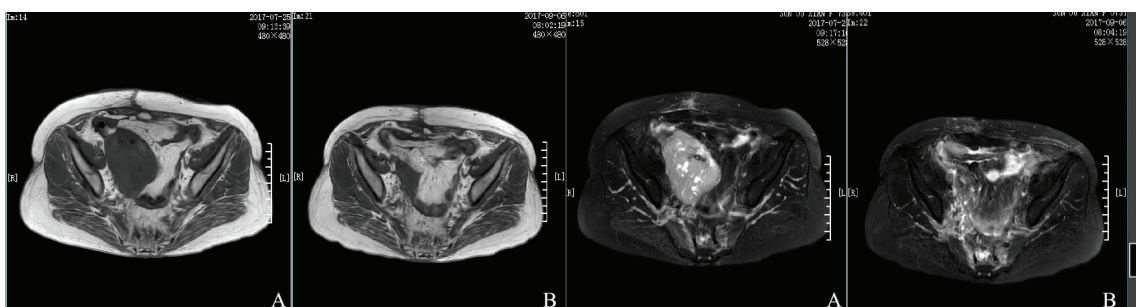


图2 子宫平滑肌肉瘤患者应用阿帕替尼治疗前及治疗1个疗程后盆腔病灶MRI图像

Fig. 2 MRI images of pelvic mass before and after 1 course of treatment with apatinib in patients with uterine leiomyosarcoma

A: Before treatment; B: After treatment

3 讨 论

恶性肿瘤的发生、发展及转移与VEGF的过度表达有关^[3]。新生血管为肿瘤的生长提供了营养供应和代谢产物排出,肿瘤细胞也主要通过血管播散途径转移至机体的其他部位^[4]。VEGF及其受体VEGFR,尤其是VEGFR-2所介导的信号转导通路是其中关键的调节途径。甲磺酸阿帕替尼作为抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂,能有效与VEGFR-2的三磷酸腺苷结合,导致VEGFR-2无法激活,从而起到阻止下游信号转导、阻断肿瘤血管生成的作用。经过一系列临床试验充分证实,甲磺酸阿帕替尼对标准化疗失败后晚期胃癌或胃食管结合部腺癌具有生存获益,安全性较好,因此获得国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准上市^[5],用于晚期胃癌三线治疗。同时,诸多针对不同肿瘤的临床试验已广泛开展,在多种实体肿瘤中初步显示出良好的生存获益。一项

针对胃癌的Ⅲ期临床试验结果显示^[6],甲磺酸阿帕替尼相比安慰剂,能显著延长患者PFS(2.6个月 vs 1.8个月, $P < 0.05$)和改善DCR(31.82% vs 10.99%, $P < 0.05$),并具有延长中位总生存期(overall survival, OS)(6.5个月 vs 4.7个月, $P = 0.149$)的趋势,除了胃癌以外,其他恶性肿瘤的相关研究也已经起步,目前以甲磺酸阿帕替尼单药使用为主。另一项针对晚期非鳞非小细胞肺癌患者的回顾性分析显示,甲磺酸阿帕替尼单药组、单纯化疗组和甲磺酸阿帕替尼联合化疗组的中位PFS分别为3.0、3.7和6.0个月($P < 0.05$),中位OS分别为6.0、6.5和9.0个月($P < 0.05$)^[7]。一项针对于接受过3~8线标准和(或)常规治疗无效的复发上皮性卵巢癌患者的单药甲磺酸阿帕替尼Ⅱ期临床研究显示,客观缓解率为41.4%,DCR为61.9%,中位PFS和OS分别达5.1和14.5个月^[8]。经多线治疗后三阴性乳腺癌患者的单药甲磺酸阿帕替尼Ⅱ期临床试验结果显示,临床获益(clinical benefit rate, CBR)达25%,中位PFS和OS分别为3.3(95%CI: 1.7~5.0)和10.6

(95%CI: 5.6~15.7)个月^[9]。除此之外,多项研究发现甲磺酸阿帕替尼在短期治疗中从血清学及结构影像学角度快速有效,有明显的优势,客观缓解率高^[10-11]。

本研究入组的21例晚期恶性肿瘤患者,除3例胃癌病例外,其他均为超适应证使用甲磺酸阿帕替尼的晚期恶性肿瘤(包括肺癌、结直肠癌、肝癌、胆管细胞癌、胰腺癌、卵巢癌、喉癌及子宫平滑肌肉瘤等),均已经过二线及以上抗肿瘤治疗(包括化疗、放疗及靶向治疗等)并经影像学检查,评估疗效为PD。经中医药联合甲磺酸阿帕替尼靶向治疗后,ORR为27.27%,DCR为95.45%,显著高于目前相关临床报道^[6-9]。肿瘤标志物在治疗后有明显的下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);而中医药联合甲磺酸阿帕替尼治疗后患者血清VEGF含量与治疗前相比,差异并无统计学意义($P > 0.05$),这可能与本研究的样本量小直接相关。在不良反应方面,与相关文献报道的结果相似,主要表现为蛋白尿、高血压及皮肤黏膜溃疡,多为1~2级,少数患者出现腹泻、出血等不良反应,经中西医结合对症处理后未出现严重的4级不良反应,无1例因不良反应而停药。

中医药治疗恶性肿瘤在减轻放化疗不良反应、提高生活质量及延长生存期方面有优势。本研究显示,在甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤的过程中,联合中医辨证施治,可以起到“增效减毒”的作用,使患者不良反应得以控制,增加对靶向治疗的依从性和耐受性,从而提高生存质量和延长生存期。目前中药对血管靶向的协同作用机制的文献报道较少。有研究采用自体移植法建立大鼠子宫内膜异位模型,结果显示,中药组和甲磺酸阿帕替尼组的异位内膜体积和生长抑制率均优于对照组,与对照组相比,血清和腹腔液中可溶性血管内皮生长因子受体-2(soluble vascular endothelial growth factor receptor-2, sVEGFR-2)的含量明显下降($P < 0.05$)^[12]。中医学认为,正气亏损,无力达邪,瘤毒乃生。因此,正气亏虚是肿瘤发病的基础,所谓“至虚之处,便是容邪之所”,肿瘤形成后必将耗损正

气,正虚贯穿肿瘤发生、发展全过程,扶正治疗可用于肿瘤全过程,但需辨清虚实轻重缓急。本研究在甲磺酸阿帕替尼血管靶向治疗的同时,加以中医辨证论治。辨明邪正盛衰,把握病情轻重,是合理应用扶正祛邪原则及遣方用药的关键。华蟾素注射液和艾迪注射液均为临床常用的静脉给药抗肿瘤中药,具有清热解毒、消瘀散结的功效,多用于中晚期恶性肿瘤,可谓“祛邪”之品。肿瘤晚期,患者邪毒内盛而正气已衰,是邪盛正衰之象,因此更应注重“扶正”治疗。以正虚为主进行辨证论治将恶性肿瘤分为气虚、阴虚和气阴两虚3种证候,气虚证以予六君子汤为主方,选用黄芪、党参、白术及茯苓等,以益气健脾、培土生金;阴虚证以沙参麦冬汤为主方,选用南北沙参、天麦冬、地黄及玄参等,养阴而不恋邪;恶性肿瘤后期以气阴两虚证多见,因此需要益气养阴、顾护肾气,如石斛、女贞子及菟丝子等,并辨证加减用药,酌情加用清热解毒、化痰散结之品。中医辨证论治联合甲磺酸阿帕替尼血管靶向治疗,既着眼于肿瘤病灶又顾护全身正气,两者相辅相成、相得益彰。

本研究是针对晚期恶性肿瘤二线上治疗失败后患者的小样本量单臂单中心临床研究,对多线治疗失败后的恶性肿瘤,尤其针对缺乏有效手段的难治性恶性肿瘤类型,中医药联合血管靶向药物不失为一种较好的治疗选择,疗效明确,不良反应可耐受,中药对甲磺酸阿帕替尼的增效减毒作用已初见端倪。中医药治疗是基于真实世界的中医综合治疗恶性肿瘤用药方案,因此,需要进一步开展大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究,为进一步明确中药协同血管靶向药物的作用机制,提供前期临床数据支持。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. Drug Design Dev Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- [2] QIN S K, LI J. Expert consensus on the clinical application of Apatinib in the treatment of gastric cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2015, 20(9): 841-847.
- [3] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [4] HARLOZINSKA A. Progress in molecular mechanisms of tumor

- metastasis and angiogenesis [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(5): 3327-3333.
- [5] 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.
- [6] 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 gastro-esophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [7] 王学敏, 张维红, 杜伟娇, 等. 阿帕替尼用于一线治疗进展后晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效和生存分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(11): 761-768.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 李旭, 张翠翠, 谭红叶, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(2): 91-93.
- [11] 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.
- [12] 庄梦斐, 张婷婷, 孙兆贵, 等. 清热化痰法对子宫内膜异位症大鼠血管生成和炎症反应相关因子表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1595-1599.

(收稿日期: 2018-05-22 修回日期: 2018-08-10)

《中国癌症杂志》2019年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮箱: zgazzz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部