

TACE combined with little dose Apatinib in treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombus

XIAO Quanping, NIU Huanzhang*, GAO Wanqin, YANG Hai,

LI Dongmin, DU Tingwei, WANG Tong

(Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Henan Science and Technology University, Luoyang 471000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of TACE combined with little dose Apatinib in treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein thrombi. **Methods** Totally 90 unresectable HCC patients with portal vein thrombi were randomly divided into treatment group and control group. Patients in treatment groups ($n=38$) were started oral little Apatinib 250 mg/d from 3 days after TACE. Patients in control group ($n=52$) were only underwent TACE. Postoperation follow up was performed. The level of alpha fetal protein (AFP), survival time difference and response efficacy rate between 2 groups were compared. The postoperation untoward effects were also analyzed between 2 groups. **Results** The operation success rates were both 100% in both groups. The AFP level of preoperation between 2 groups had no significant difference ($t=20.15$, $P=0.08$). The levels of AFP in treatment group postoperation 1 month, 3 months, 6 months, 12 months and 24 months were obviously decreased than those in control group (all $P<0.05$). The response efficacy rates in treatment group postoperation 1 month, 3 months, 6 months, 12 months and 24 months were 89.47% (34/38), 84.21% (32/38), 78.95% (30/38), 34.21% (13/38) and 10.53% (4/38), respectively; while those in control group were 75.00% (39/52), 67.31% (35/52), 25.00% (13/52), 3.85% (2/52) and 19.23% (10/52), respectively. The mean life time in treatment group was longer than that in control group ($[17.12 \pm 1.55]$ months vs $[14.21 \pm 2.13]$ months, $P=0.01$). Although the occurrence rates of hand-foot syndrome, erythra, diarrhoea, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, proteinuria, haematuria, high creatinine and urea nitrogen, vertigo, headache, hypertension, erythropenia, leukopenia, low haemoglobin, low platelet, high transaminase, high bilirubin in treatment group were obviously more than control group (all $P<0.01$), most of them were lower than 3 grade according to the evaluation standard of National Cancer Institute (NCI). **Conclusion** TACE combined with little dose Apatinib are superior to single TACE in treatment of HCC with portal vein thrombi which can effectively prolong median lifetime.

[Keywords] carcinoma, hepatocellular; thromboembolism; portal vein; Apatinib; chemoembolization, therapeutic

DOI:10.13929/j.1672-8475.201906029

TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓

肖全平, 牛焕章*, 高万勤, 杨海, 李东民, 杜廷伟, 王彤

(河南科技大学第一附属医院介入科, 河南 洛阳 471000)

[摘要] **目的** 观察 TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗肝细胞癌(HCC)合并门静脉癌栓的价值。**方法** 将 90 例不可手术切除的原发性 HCC 合并门静脉癌栓患者随机分为治疗组及对照组, 其中治疗组 38 例于 TACE 治疗后第 3 天开始口服

[第一作者] 肖全平(1981—), 男, 山西朔州人, 硕士, 主治医师。研究方向: 肿瘤及血管疾病介入治疗。E-mail: xqp1981@126.com

[通信作者] 牛焕章, 河南科技大学第一附属医院介入科, 471000。E-mail: nhz@126.com

[收稿日期] 2019-06-19 **[修回日期]** 2019-08-21

小剂量(每日 250 mg)阿帕替尼;对照组 52 例接受单纯 TACE 治疗。术后随访,比较 2 组间治疗前后甲胎蛋白水平及生存期的差异,分析 2 组患者的治疗有效率及术后不良反应情况。**结果** 2 组患者 TACE 治疗的技术成功率均为 100%。2 组间治疗前甲胎蛋白水平差异无统计学意义($t=20.15, P=0.08$),治疗组术后 1、3、6、12 个月甲胎蛋白水平均较对照组明显下降(P 均 <0.05)。治疗组术后 1、3、6、12、24 个月肿瘤治疗有效率分别为 89.47%(34/38)、84.21%(32/38)、78.95%(30/38)、34.21%(13/38)和 10.53%(4/38);对照组分别为 75.00%(39/52)、67.31%(35/52)、25.00%(13/52)、3.85%(2/52)和 19.23%(10/52)。治疗组患者术后平均生存期明显长于对照组[(17.12 $\pm$ 1.55)个月 vs (14.21 $\pm$ 2.13)个月, $P=0.01$]。虽然治疗组术后不良反应手足综合征、皮疹、腹泻、腹痛、消化道出血、蛋白尿、血尿、肌酐及尿素氮升高、眩晕、头痛、高血压、红细胞减少、白细胞减少、血红蛋白水平减低、血小板减少、转氨酶升高、胆红素升高的发生率均明显高于对照组(P 均 <0.01),但其中美国国家癌症研究所(NCI)癌症常见毒性反应事件评价标准 3 级以上者较少。**结论** TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗 HCC 在控制肿瘤及其合并癌栓进展方面优于单纯 TACE,可有效延长患者生存期。

[关键词] 癌,肝细胞;血栓栓塞;门静脉;阿帕替尼;化学栓塞,治疗性

[中图分类号] R735.7; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2019)11-0662-06

门静脉癌栓是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的严重并发症之一,在 HCC 患者中发病率约 20%~70%^[1]。原发性 HCC 合并门静脉癌栓是目前临床治疗的难点,严重影响患者生存期,如不积极治疗,平均生存期仅 6 个月左右^[2]。现有的治疗方法主要为外科手术切除、射频消融、粒子植入、TACE、放射治疗、门静脉支架置入等,但治疗效果并不理想。控制肿瘤及癌栓进展是延长患者生命的关键。根据巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)^[3]和 2017 版原发性肝癌诊疗规范^[4],HCC 合并门静脉癌栓的推荐治疗方案为 TACE、外科手术切除、放射治疗及靶向药物治疗。本研究探讨对临床不可切除的原发性 HCC 合并门静脉癌栓患者采用 TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 7 月—2017 年 12 月 90 例就诊于我院的临床不可切除原发性 HCC 合并门静脉癌栓患者,男 51 例,女 39 例,年龄 78~43 岁,平均(55.6 $\pm$ 3.1)岁。门静脉癌栓位于门静脉左支 28 例,右支 40 例,同时累及左支与右支 17 例,位于门静脉主干 5 例。纳入标准:①确诊原发性 HCC;②肝功能 Child 分级为 A 或 B 级;③上腹部增强 CT 证实门静脉癌栓形成(图 1A、1B),但有丰富侧支循环;④无法接受外科手术治疗。排除标准:①预计生存期 <3 个

月;②门静脉主干完全阻塞且侧支循环少;③血小板 $<60\times 10^9/L$;④近 1 个月内有脏器出血;⑤凝血功能障碍,国际标准化比值(international normalized ratio, INR) >2.5 ;⑥心、肺、肾等重要脏器功能不全;⑦碘对比剂过敏。将 90 例患者随机分为 2 组,治疗组 38 例给予 TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗,对照组 52 例行单纯 TACE 治疗。2 组患者基线资料见表 1。

1.2 仪器与方法

1.2.1 对照组 采用 Simmens Biplannar Artiz DSA 机引导 TACE 治疗。常规双侧腹股沟区消毒、铺巾,局部麻醉。于右侧腹股沟股动脉搏动最明显处,采用 Seldinger 技术穿刺,置入 5F 导管鞘(泰尔茂,日本),经鞘将 5F RH 导管(Cook 公司)置于肠系膜上动脉,行间接门静脉造影,观察门静脉通畅情况及血流方向。而后行腹腔干造影,观察肝总动脉、脾动脉、胃左动脉。再将 5F RH 导管置于肝总动脉,造影寻找肿瘤供血动脉及其分支血管(图 1C)。必要时加行膈动脉、肠系膜上动脉及肾上腺动脉造影。以导管、微导管超选择至肿瘤供血动脉血管后,分别缓慢灌注 50 ml 稀释的糖化奥沙利铂(0.1 g)及 50 ml 稀释的水化 5-氟尿嘧啶(0.5 g),灌注时间 >10 min;而后先采用 10 ml 碘化油及 20 mg 表阿霉素混合成的乳化剂进行栓塞,再用栓塞微球进一步栓塞,前向血流停止视为栓塞终点(图 1D),结束 TACE 治疗。

表 1 2 组患者基线资料比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	肝功能(例)		门静脉癌栓位置(例)			
	男	女		Child A 级	Child B 级	左支	右支	同时累及左支及右支	主干
治疗组($n=38$)	30	8	62.2 $\pm$ 13.2	20	18	12	17	2	7
对照组($n=52$)	38	14	58.1 $\pm$ 10.1	27	25	16	23	3	10
χ^2/t 值	0.41		1.06	<0.01		0.02			
P 值	0.52		0.21	0.97		0.99			

1.2.2 治疗组 TACE 治疗方法同前。患者于治疗后第 3 天开始口服阿帕替尼,每日剂量 250 mg。

1.3 疗效评价 术后进行随访,随访终点至患者死亡;记录患者术后生存情况。分别于术后 1、3、6、12、24 个月复查增强 CT(图 1E),参照改良实体肿瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)^[5] 评估疗效:①完全缓解(complete response, CR),肿瘤完全消失;②部分缓解(partial response, PR),肿瘤体积较治疗前缩小 $>50\%$;③稳定(stable disease, SD),肿瘤体积较治疗前增大 $\leq 25\%$ 或缩小 $\leq 50\%$;④进展(progressive disease, PD),肿瘤体积较治疗前增大 $>25\%$ 。计算治疗有效率,有效率($\%$) = $\text{CR} + \text{PR} / (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD} + \text{PD}) \times 100\%$ 。此后每 1、3、6、12、24 个月复查一次增强 CT。并分别于治疗前及治疗后 1、3、6、12 个月进行甲胎蛋白检测。随访期间如发现肿瘤复发则再次进行介入治疗。

记录术后并发症情况。并根据美国国家癌症研究

所(National Cancer Institute, NCI)癌症常见毒性反应事件评价标准(即 NCI CTC v4.0)^[6];如有其中未列出的指标,则判断标准如下:1 级,仅有不舒服感觉但不影响正常活动;2 级,感觉不舒服且影响正常活动;3 级,不能正常活动或工作;4 级,致残或致死。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,以 Log-rank 法比较 2 组间生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患者 TACE 治疗的技术成功率均为 100%。对治疗组累计介入栓塞 75 次,每例患者 (1.87 ± 0.14) 次;对照组累计介入栓塞 198 次,每例患者 (3.81 ± 0.68) 次。术后平均随访时间为 (18.68 ± 4.02) 个月。

2 组间治疗前甲胎蛋白水平差异无统计学意义($t = 20.15, P = 0.08$),而治疗后 1、3、6、12 个月治疗组甲胎蛋白水平均较对照组均明显下降(P 均 < 0.05),见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后甲胎蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
治疗组($n=38$)	14 302.15 $\pm$ 20.19	3 123.00 $\pm$ 11.19	710.12 $\pm$ 3.19	15.29 $\pm$ 2.03	23.76 $\pm$ 1.05
对照组($n=52$)	15 690.13 $\pm$ 20.19	7 609.05 $\pm$ 1.56	3 210.06 $\pm$ 1.19	1 210.00 $\pm$ 1.19	3 018.13 $\pm$ 0.19
t 值	20.15	2.39	1.57	1.39	1.02
P 值	0.08	0.01	0.01	0.01	0.01

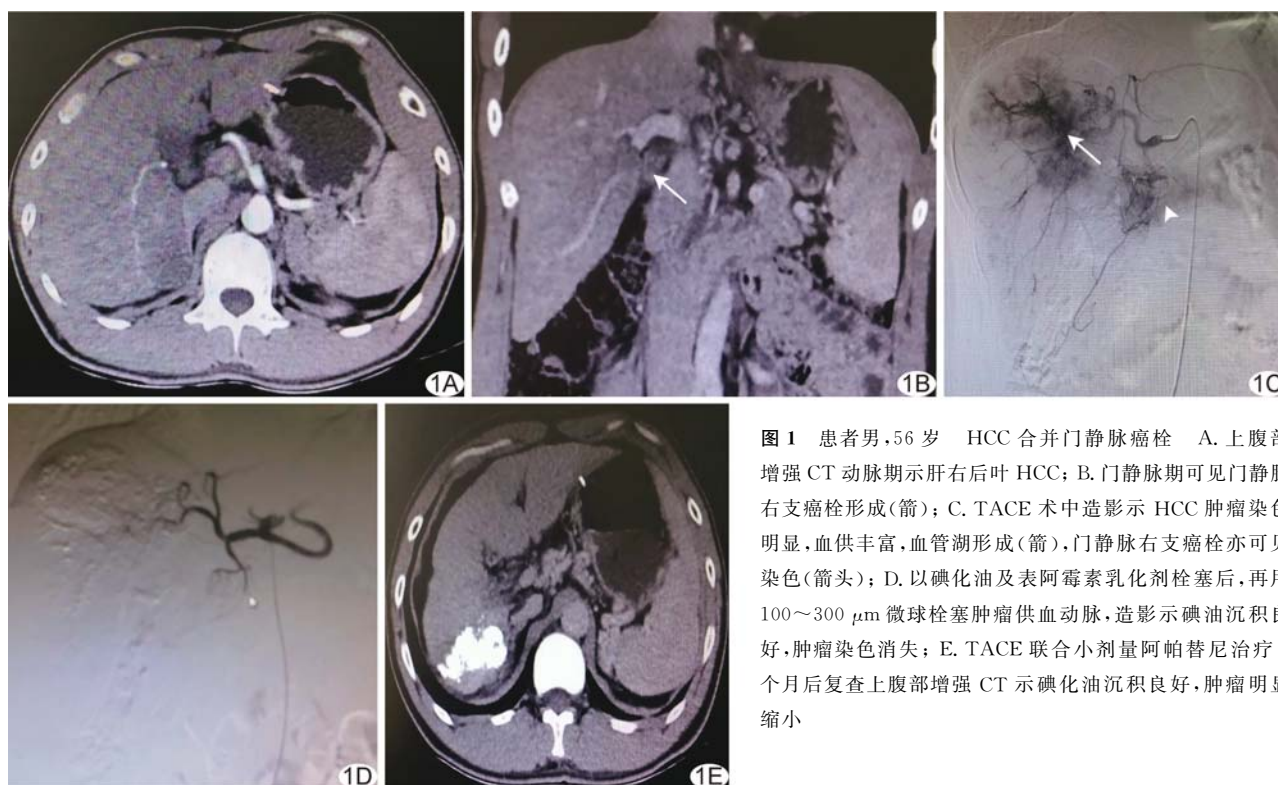


图 1 患者男,56 岁 HCC 合并门静脉癌栓 A. 上腹部增强 CT 动脉期示肝右后叶 HCC; B. 门静脉期可见门静脉右支癌栓形成(箭); C. TACE 术中造影示 HCC 肿瘤染色明显,血供丰富,血管湖形成(箭),门静脉右支癌栓亦可染色(箭头); D. 以碘化油及表阿霉素乳化剂栓塞后,再用 100~300 μm 微球栓塞肿瘤供血动脉,造影示碘油沉积良好,肿瘤染色消失; E. TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗 6 个月后复查上腹部增强 CT 示碘化油沉积良好,肿瘤明显缩小

表 3 术后随访疗效评价结果(例)

时间	CR	PR	SD	PD	χ^2 值	P 值
术后 1 个月						
治疗组	1	33	3	1	4.83	0.02
对照组	1	38	4	9		
术后 3 个月						
治疗组	1	31	5	1	12.91	0.01
对照组	0	35	2	15		
术后 6 个月						
治疗组	5	25	6	2	29.24	<0.01
对照组	0	13	17	22		
术后 12 个月						
治疗组	0	13	5	20	4.83	0.02
对照组	0	8	2	42		
术后 24 个月						
治疗组	0	4	3	16	2.97	<0.01
对照组	0	10	1	11		

注:治疗组 38 例中,随访至术后 1、3、6、12 个月时无死亡病例,术后 24 个月死亡 15 例;对照组 52 例中,随访至术后 1、3、6、12 个月时无死亡病例,术后 24 个月死亡 30 例

2 组间术后不同时间疗效差异均有统计学意义(P 均 <0.05 ,表 3)。治疗组术后 1、3、6、12、24 个月肿瘤治疗有效率分别为 89.47%(34/38)、84.21%(32/38)、78.95%(30/38)、34.21%(13/38)和 10.53%(4/38);而对照组仅为 75.00%(39/52)、67.31%(35/52)、25.00%(13/52)、3.85%(2/52)和 19.23%(10/52)。治疗组生存期为 15~30 个月,平均(17.12 $\pm$ 1.55)个月;对照组生存期为 13~25 个月,平均(14.21 $\pm$ 2.13)个月;2 组患者生存期差异有统计学意义($t=1.85$, $P=0.01$,图 2)。

2 组中均无肝脓肿、肝性脑病、肝衰竭等严重术后并发症发生;患者术后不良反应发生情况见表 4。腹痛在对照组中发生率最高,为 96.15%(50/52);而转氨酶升高在治疗组中最为常见,占 92.11%(35/38)。除

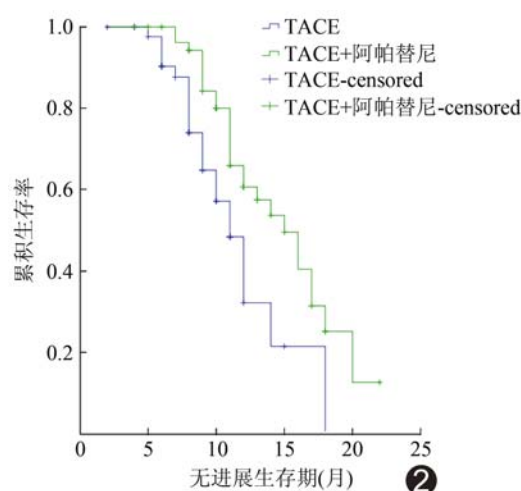


图 2 TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗 HCC 合并门静脉癌栓患者生存曲线

恶心、呕吐($\chi^2=9.13$, $P=0.35$)外,治疗组其他不良反应发生率均明显高于对照组(P 均 <0.01)。

3 讨论

门静脉癌栓作为 HCC 的一种严重并发症,如不积极治疗,将严重威胁患者生命^[7]。HCC 合并门静脉癌栓的治疗是临床难题,总体治疗效果差,外科手术切除是目前首选治疗方法,但多数 HCC 起病隐匿,发现时已属中晚期,失去手术机会^[8]。TACE 是治疗中晚期 HCC 的有效方法,通过栓塞肿瘤及癌栓的供血动脉,达到控制肿瘤生长的目的。但 TACE 治疗也存在栓塞不彻底或术后肿瘤新生血管形成,从而影响疗效的可能^[2]。肿瘤新生血管提供的氧和营养物质可为肿瘤细胞再生、肿瘤复发及转移提供基础^[9],血管内皮生长因子-2(vascular endothelial growth factor-2, VEGF-2)与肿瘤复发关系密切^[10]。阿帕替尼是一种

表 4 2 组患者术后不良反应发生情况(例)

组别	手足综合征		皮疹		腹泻		恶心、呕吐		腹痛		消化道出血	
	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级
治疗组($n=38$)	18	2	15	1	20	5	33	7	32	8	5	1
对照组($n=52$)	0	0	0	0	10	45	3	50	50	3	1	0
组别	蛋白尿		血尿		肌酐及尿素氮升高		眩晕		头痛		高血压	
	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级
治疗组($n=38$)	3	0	1	0	15	4	15	2	11	2	10	1
对照组($n=52$)	0	0	0	0	10	1	14	1	10	1	3	1
组别	红细胞减少		白细胞减少		血红蛋白水平减低		血小板减少		转氨酶升高		胆红素升高	
	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级	所有级别	≥ 3 级
治疗组($n=38$)	22	4	13	1	22	5	21	2	35	5	22	2
对照组($n=52$)	0	0	9	1	0	0	28	0	45	3	40	5

小分子酪氨酸激酶抑制剂,其主要作用是抑制肿瘤血管生成。阿帕替尼在人体生物利用度高,安全性良好,其对多种类型肿瘤的控制作用已被证实^[11]。一项临床Ⅱ期研究^[12]表明阿帕替尼对晚期 HCC 患者具有潜在生存获益,将 121 例患者随机分配至阿帕替尼每日剂量 850 mg 组和 750 mg 组,结果显示中位生存期分别为 9.7 个月和 9.8 个月,肿瘤治疗有效率分别为 48.57% 和 37.25%。本研究随访发现治疗组术后 1、3、6、12、24 个月肿瘤有效控制率为 89.47%(34/38)、84.21%(32/38)、78.95%(30/38)、34.21%(13/38)和 10.53%(4/38);而同期对照组分别为 75.00%(39/52)、67.31%(35/52)、25.00%(13/52)、3.85%(2/52)和 19.23%(10/52)。治疗组优于对照组,分析原因为 TACE 术后口服阿帕替尼抑制肿瘤血管再生、抑制肿瘤复发。

绝大部分 HCC 肿瘤及其合并门静脉癌栓由动脉血管滋养,通过增强 CT 扫描可发现这一现象^[13],这亦可能是 TACE 术后口服阿帕替尼后癌栓趋于稳定的原因之一。本研究口服阿帕替尼后 TACE 平均治疗次数为 (1.87 ± 0.14) 次,且肿瘤及门静脉癌栓趋于稳定,而单纯 TACE 的平均治疗次数为 (3.81 ± 0.68) 次,且术后肿瘤易复发、门静脉癌栓有进展趋势,其主要原因为术后肿瘤新生血管形成,也可能与频繁 TACE 治疗刺激肿瘤细胞转移有关。频繁的 TACE 治疗会引起肝脏储备下降,致使肝功能恶化。因此,在控制肿瘤进展的前提下,应尽量减少 TACE 治疗次数。甲胎蛋白是 HCC 较为特异的指标,本研究发现术后 1、3、6、12 个月,治疗组较对照组甲胎蛋白水平明显下降,且治疗组患者术后生存期明显长于对照组,表明 TACE 术后小剂量阿帕替尼治疗较单纯 TACE 治疗的中远期疗效更好,与金鑫荔等^[14]的研究报道相符。

但阿帕替尼为多靶点抗肿瘤靶向药,不良反应较多,其中以高血压、手足综合征、蛋白尿较常见^[15-17]。阿帕替尼的常规剂量为每日 500 mg,但其不良反应致使部分 HCC 患者尤其是老年 HCC 患者无法适应。研究^[18]报道,每日分 2 次口服阿帕替尼 500 mg(每次 250 mg)的患者中治疗相关 3 级以上高血压、手足综合征、蛋白尿发生率为 4.5%、8.5%、2.3%;本研究中,治疗组患者口服小剂量阿帕替尼(每日 250 mg),上述 3 级以上不良反应发生率为 2.63%(1/38)、5.26%(2/38)、0。小剂量阿帕替尼骨髓抑制致使红细胞、白细胞及血小板减少的发生率分别为 57.89%

(22/38)、34.21%(13/38)、55.26%(21/38),其中 3 级以上的发生率为 10.53%(4/38)、2.63%(1/38)、5.26%(2/38),通常 1 级或 2 级的不良反应经对症处理后症状均可缓解,但对发生 3 级以上不良反应者需暂时停药观察,如症状缓解可继续口服原始剂量,如无缓解则终止用药;对于重度骨髓抑制,尤其血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 者,应立即停药。

本研究发现小剂量阿帕替尼亦有明显抑制肿瘤作用,且多数术后不良反应较为轻微,3 级以上不良反应较少,患者更易耐受;TACE 联合小剂量阿帕替尼相对于单纯 TACE 治疗 HCC 合并门静脉癌栓,对肿瘤的抑制作用更强且患者生存期更长。但本研究由于样本较小、随访时间有限,2 组患者同质性很难做到完全一致,仍需今后大样本、长时间随访研究。

[参考文献]

- [1] Gedrone A, Rapaccini GL, Pompili M, et al. Portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma value of ultrasound-guided fine-needle biopsy of the thrombus in the therapeutic management. *Liver*, 1996, 16(2):94-98.
- [2] Ai N, Liu W, Li ZG, et al. High expression of GP73 in primary hepatocellular carcinoma and its function in the assessment of transcatheter arterial chemoembolization. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):3953-3958.
- [3] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3):329-338.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版). *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(12):886-895.
- [5] Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: Current status and future directions. *Lancet*, 2016, 388(10043):518-529.
- [6] 皋文君, 刘砚燕, 袁长荣. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统—通用不良反应术语标准 4.0 版. *肿瘤*, 2012, 32(2):142-144.
- [7] Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(47):7561-7567.
- [8] Chung SM, Yoon CI, Lee SS, et al. Treatment outcome of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma that invades hepatic vein or inferior vena cava. *Cardiovasc Int Radiol*, 2014, 37(6):1507-1515.
- [9] Ziogas DG, Papadatos-Pastos D, Thillai K, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Age is not a problem. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(1):48-55.
- [10] 陈杰, 侯恩存. VEGF 及其受体与肝细胞癌血管生成和抗血管治疗进展. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3):498-502.

- [11] Lin C, Wang S, Xie W, et al. Apatinib inhibits cellular invasion and migration by fusion kinase KIF5B-RET via suppression RET/Src signaling pathway. *Oncotarget*, 2016, 7 (37): 59236-59244.
- [12] Qin S. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A phase II randomized, open_label trial. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15):17-20.
- [13] 蔡伟, 向飞, 黄耀华, 等. 三维可视化技术在巨块型肝癌可切除性评估及手术规划中的应用价值. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(1) 53-58.
- [14] 金鑫荔, 卢伟. TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌. *中国介入影像及治疗学*, 2017, 4(14):200-204.
- [15] Chen LT, Oh DY, Ryu MH, et al. Anti-angiogenic therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: A systemic review. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(4):851-868.
- [16] Shan F, Miao R, Xue K, et al. Controlling angiogenesis in gastric cancer: Asystematic review of anti-angiogenic trials. *Cancer Lett*, 2016, 380(2):598-607.
- [17] Wu FY, Zhang SJ, Ren SX, et al. Safety and efficacy of apatinib in patients with previously heavily treated advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2016, 12(1):1286-1287.
- [18] 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 Clin Oncol*, 2016, 34(13):1448-1454.

《中国医学影像技术》杂志 2020 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。曾获百种中国杰出学术期刊,现为中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术刊物,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开本,彩色印刷。单价 26 元,全年定价 312 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话:010-82547901-810 传真:010-82547903

E-mail: cjmit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjmit.com

编辑部地址:北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编:100190

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 账号:110907929010201

开户行:招商银行北京分行清华园支行 联系人:杜老师

