

• 临床研究 Clinical research •

阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌的疗效研究

陆 阳, 姜永能, 万 程, 赵 卫, 寸江平, 范宏杰, 蔡顺然, 陈亚东

【摘要】 目的 研究对比阿帕替尼联合肝动脉化疗栓塞(TACE)与单纯 TACE 治疗中晚期肝细胞癌的疗效。**方法** 本研究共纳入 43 例肝细胞癌患者,其中 TACE 联合阿帕替尼组 22 例,单纯 TACE 组 21 例。比较两组治疗后甲胎蛋白(AFP)、客观缓解率(ORR)、不良反应及生存情况。**结果** 3 个疗程后,两组 AFP 水平均明显下降,联合组和 TACE 组分别为 108.4(24.4,205.1) ng/mL 和 114.2(51.2,203.0) ng/mL,较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$);联合组 ORR 为 68.2%,而单纯组为 38.1%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组中位生存时间 15 个月,而 TACE 组 8 个月,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组阿帕替尼相关不良反应,如高血压、腹泻、蛋白尿、手足综合征、乏力发生率分别为 68.2%、36.4%、54.5%、63.6%和 86.4%,均远高于 TACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌安全有效且优于单纯 TACE。

【关键词】 肝细胞癌;阿帕替尼;肝动脉化疗栓塞;疗效

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-02-0162-04

Curative effect of apatinib combined with TACE for advanced hepatocellular carcinoma LU Yang, JIANG Yongneng, WAN Cheng, ZHAO Wei, CUN Jiangping, FAN Hongjie, CAI Shunran, CHEN Yadong
Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of apatinib combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with that of simple TACE in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 43 patients with HCC were included in this study. Among the 43 patients, TACE plus apatinib was employed in 22 patients (combination group), and simple TACE monotherapy (simple group) was adopted in 21 patients. The postoperative α -fetoprotein (AFP) level, objective response rate (ORR), adverse reactions and survival rate were compared between the two groups. **Results** After three courses of treatment, in both groups the AFP levels were dramatically decreased. The AFP levels in the combination group and in the simple group were 108.4 (24.4, 205.1) ng/mL and 114.2 (51.2, 203.0) ng/mL respectively, which were significantly different from the corresponding preoperative data ($P<0.05$). The ORR in the combination group and in the simple group were 68.2% and 38.1% respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The median survival time in the combination group was 15 months, while it was only 8 months in the simple group, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). In the combination group, the apatinib-related adverse reactions included hypertension, diarrhea, proteinuria, hand-foot syndrome and fatigue; the incidences of the above adverse reactions were 68.2%, 36.4%, 54.5%, 63.6% and 86.4% respectively, all of which were remarkably higher than those in the simple group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, apatinib combined with TACE is safe and effective, and its curative effect is superior to simple TACE. (J Intervent Radiol, 2019, 28; 162-165)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; apatinib; hepatic arterial chemoembolization; curative efficacy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.02.014

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院医学影像科

通信作者: 赵 卫 E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

肝细胞癌是全球最常见的 5 种癌症之一,肝细胞癌的高死亡率主要是由于很多患者在早期时未发现病灶,因此,对于发现的中晚期肝细胞癌选择合理的治疗策略至关重要。除了外科切除,以肝动脉化疗栓塞(TACE)为主的介入方法是目前肝细胞癌治疗的主流,然而单纯 TACE 可刺激残存病灶中的血管内皮生长因子(VEGF)表达,促使肿瘤血管再生。索拉非尼具有抗血管再生的作用,故临床上常将索拉非尼与 TACE 联用,以抑制肿瘤血管再生。然而索拉非尼存在一些缺陷,其在肝细胞癌中的反应率较低^[1],且对于伴有门静脉癌栓的患者效果有限^[2],故服用后疗效没有明显提高。阿帕替尼是一种新型药物,在小剂量下就能发挥抑制肿瘤血管再生的作用^[3],目前已有的报道也肯定了阿帕替尼对于肝细胞癌的治疗作用。本研究回顾性分析阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌的疗效,比较联合疗法和单纯 TACE 法在术后甲胎蛋白(AFP)、客观缓解

率(ORR)、生存率和并发症发生的情况。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月至 2016 年 9 月昆明医科大学第一附属医院收治的肝细胞癌患者 43 例。纳入标准:①肝功能 Child-Pugh A 或 B 级;②BCLC 分期为 B 或 C 期;③病灶直径为 5.0~6.5 cm;④介入术前均未外科手术治疗;⑤AFP 均不同程度升高。排除标准:①心肺肾功能严重障碍;②大量顽固性腹水;③停用阿帕替尼超过 1 个月。根据治疗方案不同分为阿帕替尼联合 TACE 组和单纯 TACE 组,联合组 22 例,TACE 组 21 例。联合组中男 12 例,女 10 例;年龄 39~75 岁,平均(56±12)岁,病灶平均大小(5.7±0.4) cm。单纯组中男 14 例,女 7 例;年龄 43~78 岁,平均(58±10)岁,病灶平均大小(5.5±0.4) cm。两组患者术前基本情况差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者术前基本情况比较

| 组别 | 年龄/岁 | 性别/(男/女,例) | 病灶大小/cm | Child 分级/(A/B,例) | BCLC 分期/(B/C,例) | AFP/(ng/mL) |
|------------|--------|------------|---------|------------------|-----------------|-------------|
| 联合组 | 56±12 | 12/10 | 5.7±0.4 | 13/9 | 20/2 | 383.9±76.6 |
| TACE 组 | 58±10 | 14/7 | 5.5±0.4 | 14/7 | 18/3 | 344.8±63.5 |
| χ^2 值 | -0.550 | 0.660 | 1.360 | 0.264 | 0.003 | 1.818 |
| P 值 | 0.586 | 0.416 | 0.181 | 0.607 | 0.956 | 0.076 |

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 TACE 组采用 Seldinger 法穿刺股动脉至肝固有动脉远端后造影,明确肿瘤位置、血供及供血动脉走行,使用 2.7 F 微导管超选至病灶的供血血管,用碘油 5 mL+奥沙利铂 50 mg+表柔比星 10 mg,乳化均匀后注入供血血管,至血管内血流缓慢时停止,后再次造影,见肿瘤染色消失,供血动脉闭塞,手术结束。术后予以保肝、止痛等对症处理。

联合组首先用 TACE 术,同 TACE 组,术后 3 d 起服用阿帕替尼^[4],最初用量为 500 mg/d,若仍不能耐受,则继续减少剂量或暂时停药,待不良反应缓解后再恢复至最初用量,停药时间不得长于 30 d。待下次化疗栓塞前 3 d 停药,术后 3 d 再恢复用药。

1.2.2 疗效评估及复查随访 所有患者每隔 1 个疗程(30 d)复查 AFP,记录不良反应的发生情况,并通过 MRI 增强结合 mRECIST 标准评估病灶的控制情况。其分为完全缓解(CR),指所有靶病灶均未见强化;部分缓解(PR),指靶病灶直径之和减少≥30%;疾病稳定(SD),指病灶改变情况在 PR 和 PD 之间;疾病进展(PD),指靶病灶直径之和增加≥20%,或有新发灶。客观缓解率(ORR):为 CR 与 PR 之和占

总数的百分比。对于复查时未达 CR 的患者再次行 TACE 治疗,直至 DSA 上肿瘤染色消失。随访时间为 18 个月。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料符合正态分布用 t 检验,以均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布用秩和检验,以中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用 χ^2 检验。生存分析用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并用 Log-Rank 法比较两组生存率有无差异, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶控制情况

3 个疗程后 MRI 增强提示,联合组 CR 6 例,PR 9 例,SD 4 例,PD 3 例,客观缓解率 68.2%;TACE 组 CR 3 例,PR 5 例,SD 6 例,PD 7 例,客观缓解率 38.1%。 χ^2 检验比较两组客观缓解率,差异有统计学意义(表 2),联合组客观缓解率高于单纯 TACE 组。联合组典型病例图像见图 1。

2.2 AFP 变化情况

所有患者 3 个疗程后 AFP 水平均明显下降,经

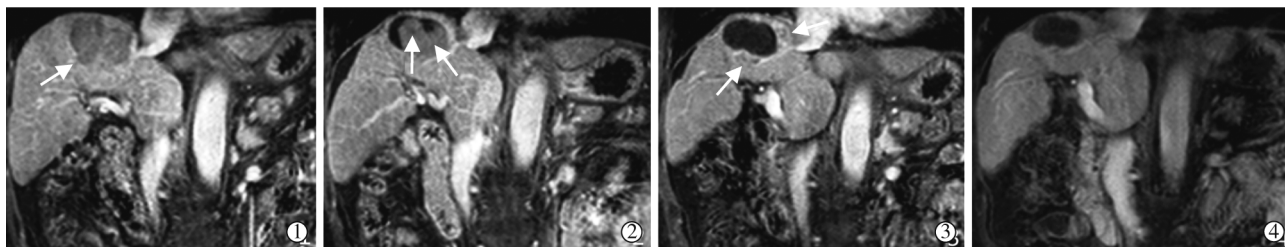
表 2 3 个疗程后两组病灶控制情况

| 组别 | CR | PR | SD | PD | ORR/n(%) |
|------------|----|----|----|----|----------|
| 联合组 | 6 | 9 | 4 | 3 | 15(68.2) |
| TACE 组 | 3 | 5 | 6 | 7 | 8(38.1) |
| χ^2 值 | | | | | 3.909 |
| P 值 | | | | | 0.048 |

秩和检验比较两组治疗前后 AFP 水平,差异有统计学意义,而两组治疗后 AFP 比较差异无统计学意义(表 3)。

2.3 不良反应发生情况

统计 3 个疗程内所有患者的不良反应发生情



①箭头所指最大径 5.1 cm 的肝细胞癌;②联合治疗 3 个疗程(月)后复查,箭头所指处仍有较多残余病灶;③12 个疗程(1 年)后复查,仅剩箭头所指处的少量残余病灶;④18 个疗程(1 年半)后复查,未见残余病灶

图 1 联合组典型病例图像

表 3 3 个疗程后 AFP 变化情况

| 时间 | 联合组 (ng/mL) | TACE 组 (ng/mL) | t/Z 值 | P 值 |
|-----|--------------------|--------------------|--------|-------|
| 治疗前 | 383.9±76.6 | 344.8±63.5 | 1.818 | 0.076 |
| 治疗后 | 108.4(24.4, 205.1) | 114.2(51.2, 203.0) | -0.073 | 0.942 |
| Z 值 | -4.107 | -4.015 | | |
| P 值 | <0.001 | <0.001 | | |

况,经 χ^2 检验比较两组患者栓塞后综合征的发生率,其差异无统计学意义(表 4),而联合组服用阿帕替尼后出现的不良反应发生率远高于 TACE 组,其差异有统计学意义(表 5)。联合组中 1 例患者因出现严重的蛋白尿而暂时停药,2 周后尿蛋白减少,再次恢复用药。另有 1 例患者因出现药物不可控制的高血压而将初始剂量减半,3 周后血压基本控制,再次恢复至最初剂量。其余患者的不良反应均可耐受,并且经对症处理均可好转。

表 4 3 个疗程内栓塞综合征发生情况

| 组别 | 恶心呕吐 | 腹痛 | 发热 |
|------------|----------|----------|----------|
| 联合组 | 11(50.0) | 13(59.1) | 16(72.7) |
| TACE 组 | 9(42.9) | 10(47.6) | 18(85.7) |
| χ^2 值 | 0.220 | 0.568 | 0.451 |
| P 值 | 0.639 | 0.451 | 0.502 |

表 5 3 个疗程内阿帕替尼相关不良反应发生情况

| 组别 | 高血压 | 腹泻 | 蛋白尿 | 手足综合征 | 乏力 |
|------------|----------|---------|----------|----------|----------|
| 联合组 | 15(68.2) | 8(36.4) | 12(54.5) | 14(63.6) | 19(86.4) |
| TACE 组 | 0 | 1(4.8) | 0 | 0 | 1(4.8) |
| χ^2 值 | 21.989 | 4.715 | 15.889 | 19.815 | 28.758 |
| P 值 | <0.001 | 0.030 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.4 生存情况

联合组 1 年和 18 个月生存率均高于 TACE 组,经 χ^2 检验比较其差异有统计学意义(表 6),Kaplan-Meier 生存分析显示,联合组中位生存时间 15 个月,

而 TACE 组 8 个月,经 Log-Rank 检验两组生存率不同,其差异有统计学意义($\chi^2=6.937, P=0.008$),生存曲线(图 2)示联合组曲线位置高于 TACE 组,故联合组疗效优于 TACE 组。

表 6 两组 1 年和 18 个月生存率比较

| 组别 | 1 年生存率 | 18 个月生存率 |
|------------|----------|----------|
| 联合组 | 16(72.7) | 10(45.5) |
| TACE 组 | 9(42.9) | 3(14.3) |
| χ^2 值 | 3.939 | 4.949 |
| P 值 | 0.047 | 0.026 |

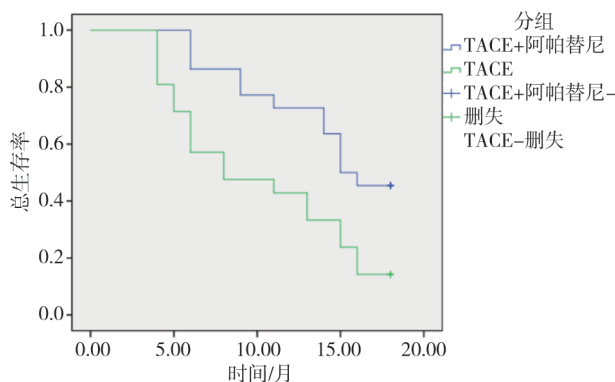


图 2 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

本研究中联合治疗 3 个疗程后的客观缓解率为 68.2%,AFP 为 108.4(24.4, 205.1) ng/mL,中位生存期 15 个月,均稍优于金鑫荔等^[1]的结论。分析其原因,可能是由于本研究纳入的病例术前 AFP 和肿瘤直径均小于该学者,术前 AFP>400 ng/mL 的肝细胞癌患者术后更易复发^[5],本研究联合组术前 AFP 平均(383.9±76.6) ng/mL,而该报道高达 653.0(8.0, 6 432.0) ng/mL。肿瘤直径越大其预后也越差^[6],越

大的肝细胞癌血供越丰富且复杂,栓塞后也更容易形成交通支^[7],从而引起复发,这也是本研究预后优于该研究的原因。

毫无疑问,TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌的疗效优于单纯 TACE^[8]。仅用 TACE 治疗,虽然可以阻止肿瘤的血供,达到治疗的目的,但单纯 TACE 可刺激残存病灶中的血管内皮生长因子 VEGF 表达,从而促使肿瘤血管重生并引起复发。阿帕替尼是一种新型酪氨酸激酶抑制剂,一项 II 期临床研究表明,阿帕替尼作为中晚期肝细胞癌患者的一线治疗安全有效^[9]。TACE 联合索拉非尼治疗肝细胞癌时,肿瘤的客观缓解率较低,仅 19.5%;患者中位生存时间也较短,仅 6.5 个月^[2],而本研究中 TACE 联合阿帕替尼治疗后,肿瘤客观缓解率和患者中位生存时间分别为 68.2%和 15 个月,结果优于常规的索拉非尼联合疗法。当阿帕替尼与 VEGFR-2 的腺苷三磷酸位点结合后,可阻碍 VEGFR-2 和 ATP 的结合,从而抑制 VEGF 介导的内皮细胞迁移和增殖,降低肿瘤微血管密度并促使癌细胞凋亡^[7]。因此当阿帕替尼与 TACE 联用时,可弥补 TACE 的不足,发挥两者的协同作用,进而改善预后。本研究亦得出联合组的 ORR 及生存情况均优于 TACE 组的结论,而两组术后短期内的 AFP 没有明显差异,分析其原因,①可能是组内样本量较少,尚不能显示统计学差异;②两种疗法均能有效降低 AFP,可能需要观察更长时间才能发现两组治疗后 AFP 出现差异。

动物实验和临床研究证明,阿帕替尼相关的不良反应是剂量依赖性的^[10],为了减轻不良反应,本研究中阿帕替尼的初始剂量为 500 mg/d。观察 3 个疗程内的药物相关反应发现,除了 1 例患者因严重蛋白尿而暂时停药 2 周,和另 1 例因药物不可控制的高血压而将初始剂量减半 3 周外,其余患者的药物相关不良反应均较温和,经对症处理后均可缓解。尽管如此,本研究亦表明严重不良反应仍可发生于低剂量阿帕替尼,这与其他肿瘤治疗中报道的类似^[11-12]。这提示我们对于伴有高血压、肾功能不全等的患者应谨慎用药。

综上所述,本研究证实阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌安全有效,但目前阿帕替尼治疗

肝细胞癌仍处于 III 期临床研究阶段,且关于阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌的报道也较少,本研究仅为阿帕替尼+TACE 对于中晚期肝细胞癌疗效的初探,其更远期的疗效和有无其他不良反应有待于扩大样本量或进行多中心临床实验来进一步证实。

[参考文献]

- [1] 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: 200-204.
- [2] Pan T, Li XS, Xie QK, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization plus sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal venous tumour thrombus[J]. Clin Radiol, 2014, 69: e553-e561.
- [3] Shan F, Miao R, Xue K, et al. Controlling angiogenesis in gastric cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials[J]. Cancer Lett, 2016, 380: 598-607.
- [4] 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细胞癌疗效评价[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44: 880-885.
- [5] 甘雨,田娜娜,陈华辉,等. 原发性肝细胞癌患者 AFP 浓度与临床特点及预后的相关性[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23: 958-962.
- [6] 万豪光,许伟,徐浩,等. 经导管化疗栓塞联合经皮微波消融治疗中晚期肝细胞癌 64 例的预后分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 477-481.
- [7] 常鹏,张洪义,肖梅,等. 肝动脉化疗栓塞术联合微波消融治疗原发性大肝细胞癌疗效观察[J]. 山东医药, 2015, 55: 51-53.
- [8] 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细胞癌的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2017, 7: 74-78.
- [9] Qin S. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase II randomized, open-label trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 228-247.
- [10] 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.
- [11] Scott AJ, Messersmith WA, Jimeno A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors[J]. Drugs Today (Barc), 2015, 51: 223-229.
- [12] 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.

(收稿日期:2018-04-02)

(本文编辑:俞瑞纲)