

•肿瘤介入 Tumor intervention•

聚乙烯醇化疗栓塞联合阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌合并动静脉分流的效果

曾云建, 毛颖民, 史自立, 周煜奇, 张玲芳

【摘要】目的 探讨聚乙烯醇(PVA) 化疗栓塞联合阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌合并动静脉分流的效果。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 9 月收治的 86 例晚期肝癌合并动静脉分流患者为研究对象。采用随机数字表法随机分为对照组和观察组, 每组各 43 例。对照组采用 PVA 经肝动脉化疗栓塞, 观察组于每次 TACE 治疗的 3~7 d 后口服甲磺酸阿帕替尼。比较两组治疗效果, 血清学指标, 不良反应和累积生存率。**结果** 观察组疾病控制率高于对照组(65.1% 比 41.8%), 差异有统计学意义($\chi^2=4.674$, $P=0.031$)。治疗 3 个月后, 两组甲胎蛋白(AFP)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)均较治疗前降低($P<0.05$), 而且观察组降低幅度大于对照组($P<0.05$)。观察组中位生存期(OS)大于对照组(13.2 个月比 7.3 个月, $P<0.05$), 对照组和观察组中位无进展生存期(mPFS)大于对照组(6.1 个月比 4.7 个月, $P<0.05$)。观察组 6、12 个月累积生存率(79.3%、46.4%)明显高于对照组(63.6%、22.5%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组高血压、蛋白尿发生率高于对照组($P<0.05$)。**结论** PVA TACE 联合阿帕替尼治疗晚期肝癌合并动静脉分流是有效的, 可改善患者生存期, 且安全性较高, 不良反应少。

【关键词】 聚乙烯醇; 阿帕替尼; 肝癌; 动静脉分流; 治疗效果

中图分类号: 735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-010-0949-05

The curative effect of polyvinyl alcohol interventional chemoembolization combined with apatinib treatment for advanced HCC complicated by arteriovenous shunt ZENG Yunjian, MAO Yingmin, SHI Zili, ZHOU Yuqi, ZHANG Lingfang. Minimally Invasive Diagnosis and Treatment Center, Zhejiang Provincial Tongde Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310012, China

Corresponding author: ZENG Yunjian, E-mail: wao8535@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the curative effect of polyvinyl alcohol(PVA) interventional chemoembolization combined with apatinib in treating advanced hepatocellular carcinoma(HCC) complicated by arteriovenous shunt. **Methods** A total of 86 patients with advanced HCC complicated by arteriovenous shunt, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2015 to September 2017, were enrolled in this study. Using random digital table method, the patients were randomly divided into the control group and the observation group with 43 patients in each group. The patients of the control group received transcatheter arterial chemoembolization(TACE) with PVA, while the patients of the observation group received additional oral apatinib mesylate therapy 3-7 days after each TACE. The curative effect, serological indexes, adverse reactions and cumulative survival rate were compared between the two groups. **Results** The disease control rate of the observation group was higher than that of the control group(65.1% vs 41.8%), the difference was statistically significant($\chi^2=4.674$, $P=0.031$). Three months after treatment, the levels of alpha-fetoprotein(AFP), vascular endothelial growth factor(VEGF) and fibroblast growth factor(FGF) were decreased in both groups when compared with the preoperative ones($P<0.05$), and their reduction ranges in the observation group were larger than those in the control group($P<0.05$). The median survival time(OS) of the observation group was longer than that of the control group(13.2 months vs 7.3 months, $P<0.05$). The

median progression-free survival (PFS) of the observation group was longer than that of the control group (6.1 months vs 4.7 months, $P < 0.05$). The 6-month and 12-month cumulative survival rates in the observation group were 79.3% and 46.4% respectively, which were significantly higher than 63.6 and 22.5% respectively in the control group, the above differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of hypertension and albuminuria in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For the treatment of advanced HCC complicated by arteriovenous shunt, PVA-TACE combined with apatinib is clinically effective with high safety and less adverse reactions, and it can improve the survival time of patients. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 949-953)

【Key words】 polyvinyl alcohol; apatinib; hepatocellular carcinoma; arteriovenous shunt; curative effect

原发性肝癌在世界范围内具有较高的发病率和致死率。手术切除仍是治疗该病的首选手段,但只有 30% 患者有手术机会,且术后易复发,远期生存率较低^[1]。TACE 是治疗不可手术切除晚期肝癌的首选手段,效果确切^[2]。然而对于合并动静脉分流的晚期肝癌患者,TACE 手术常用的栓塞剂碘油无法在肝癌组织有效沉积,影响治疗效果,而且碘油还有可能进入肺部,误栓肺动脉^[3,4]。对于合并动静脉分流的晚期原发性肝癌患者必须选择合适的栓塞剂,聚乙烯醇(PVA)微粒具有不可吸收性和低再通率等优势,对动静脉分流的栓塞效果较好^[5]。阿帕替尼是一种新型肿瘤靶向治疗药物,高选择性抑制血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2),抑制新生血管生成,从而抑制肿瘤生长,延缓复发,延长生存期^[6]。本研究采用 PVA-TACE 联合阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌合并动静脉分流效果较好,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2017 年 9 月我院收治的

86 例晚期原发性肝癌合并动静脉分流患者为研究对象。纳入标准:经病理活检和影像学检查确诊;卡氏功能状态评分 ≥ 70 分,预计生存时间 ≥ 3 个月,肝功能 Child-Pugh 分级 A、B 级,巴塞罗那临床分期 (BCLC) 为 A、B、C 级。排除标准:合并门静脉主干阻塞;凝血功能障碍;心肺肾等重要脏器功能衰竭;存在远处转移性肝癌、肝性脑病、消化道出血、大量腹水等严重并发症;不能耐受股动脉插管操作;既往有经颈静脉肝内门腔静脉分流手术史;精神异常不配合。

行肝动脉造影检查,参照文献^[7]的方法对动静脉分流进行分型,主要根据经动脉注入对比剂到门静脉或者肝静脉显影的时间进行分型:快速型 (0.5~1.5 s),中速型 (1.6~3.0 s) 和慢速型 (> 3.0 s)。采用数字表法随机分为对照组和观察组,每组各 43 例。两组患者性别、年龄、基础病、Child-Pugh 分级、BCLC 分级、肿瘤最大直径、肿瘤大体、卡氏评分和动静分流类型等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。所有患者均知情同意并签署知情同意书,经本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	合并肝 硬化/n		Child-Pugh 分级/n		BCLC 分级/n			肿瘤最大 直径/cm	肿瘤类型/n				卡氏 评分	动静脉分 流类型/n		
			是	否	A 级	B 级	A 级	B 级	C 级		混合型	结节型	块状型	巨快型		慢	中	快
对照组	23/20	59.4 \pm 13.5	33	10	26	17	8	10	25	8.54 \pm 1.43	1	13	16	13	74.3 \pm 5.1	9	19	15
观察组	26/17	60.3 \pm 11.7	36	7	24	19	7	13	23	8.87 \pm 1.21	2	11	19	11	75.4 \pm 5.1	12	17	14
χ^2 /fisher	0.427	0.330	0.660		0.191				0.541						1.000			0.574
P 值	0.514	0.742	0.417		0.662				0.763			0.814			0.320			0.750

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组采用 TACE 治疗:经股动脉穿刺超选择插管,直至肿瘤和分流供血动脉。具体治疗方法参考文献^[7],根据动静分流分流速度的差异选择不同粒径的 PVA 微粒(美国 COOK 公司),慢、中、快速分流分别选择 300~500 μm 、

500~710 μm 和 710~1000 μm 粒径的 PVA 微粒,首先用 PVA 化疗药物混悬剂(半瓶或一瓶 PVA 微粒+10 mg 吡柔比星+50 mg 奥沙利铂+适量对比剂)栓塞至分流速度明显降低或消失,再用碘化油化疗乳剂栓塞(碘化油 5~15 mL+吡柔比星 10~20 mg+奥沙利铂 50~100 mg+丝裂霉素 10 mg+适量对比

剂)。术后定期复查,定期行 TACE 治疗,直至靶血管血流显著减少或停滞。

观察组于每次 TACE 治疗的 3~7 d 后,复查患者肝功能,Child-Pugh A、B 级患者在医师指导下加用甲磺酸阿帕替尼(商品名:艾坦,规格:425 mg/片,国药准字 H20140103,江苏恒瑞医药股份有限公司),850 mg/d,餐后半小时服用,连续用药。肝功能 Child-Pugh C 级患者经保肝对症治疗,肝功能恢复 A、B 级时,开始在医师指导下使用阿帕替尼治疗。治疗期间严密监测不良反应发生情况,每月复查肝功能,出现严重不良反应或重度肝功能不全时停止用药,不良反应和肝功能对症处理好转之后,从半数剂量开始用药并逐步恢复至足量。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 疗效判定:治疗期间严密监测不良反应发生情况,每月复查肝功能。连续治疗后 3 个月后,参考文献^[8]的方法,采用改良实体瘤治疗疗效评价标准(mRECIST)进行疗效评价,包括完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD),疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数。

1.2.2.2 血清学指标:治疗 3 个月后,采集外周静脉血,采用酶联免疫吸附法检测甲胎蛋白(AFP)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)等血清肿瘤标志物,试剂盒均购自美国 R&D Systems 公司。

1.2.2.3 不良反应:参照美国国立癌症研究所常见

不良反应诊断标准(NCI-CTC),记录高血压、蛋白尿、恶心呕吐、骨髓抑制、转氨酶升高等不良反应。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,定量资料用表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验;定性资料用%表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 K-M 法绘制生存曲线,采用 log-rank 检验比较两组间累积生存率的差异。以 $P<0.05$ 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较(图 1)

观察组 DCR 高于对照组(65.1% 比 41.8%),差异有统计学意义($\chi^2=4.674, P=0.031$)。表 2。

						n(%)	
组别	CR	PR	SD	PD	DCR	χ^2 值	<i>P</i> 值
观察组 (<i>n</i> =43)	0	9(20.9)	19(44.2)	15(34.9)	28(65.1)	4.674	0.031
对照组 (<i>n</i> =43)	0	5(11.6)	13(30.2)	25(58.1)	18(41.9)		

2.2 动静分流栓塞程度比较(图 1)

86 例患者共进行 173 次栓塞治疗,其中 110 次完全栓塞(快速型 28 次,中速型 43 次,慢速型 39 次),35 次为次全栓塞(快速型 15 次,中速型 18 次,慢速型 2 次),28 次为部分栓塞(快速型 14 次,中速型 12 次,慢速型 2 次),完全栓塞率 63.6%。不同分

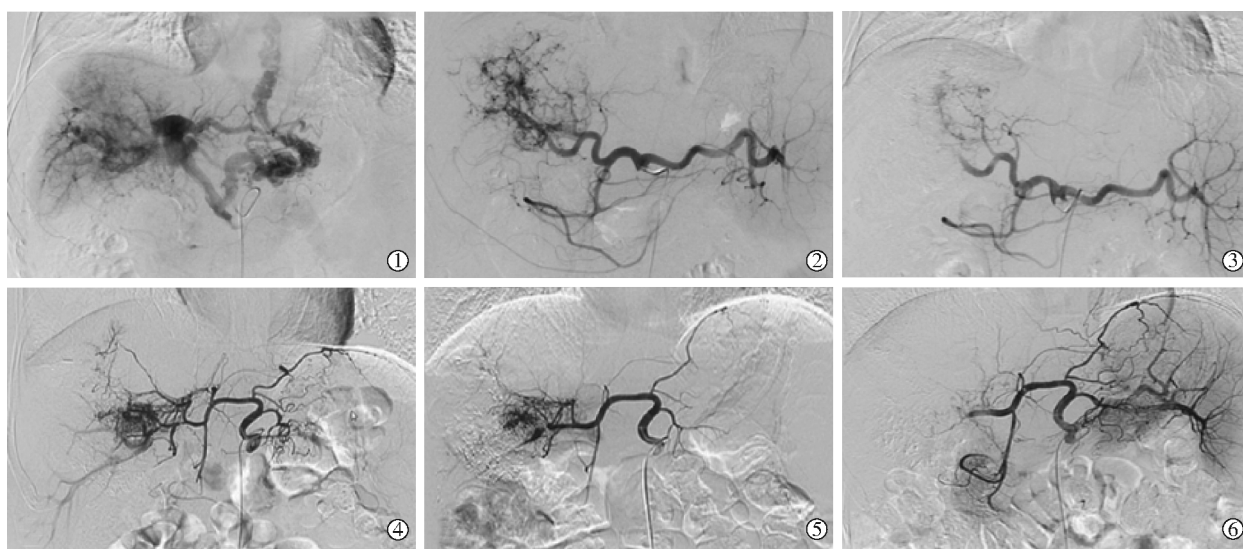


图1~3,男,53岁,动脉造影为快速型动静脉分流;①食管胃底静脉曲张,采用710~1000 μ m 粒径的 PVA 微粒栓塞;②栓塞后流速明显减小;③3个月后造影复查显示完全栓塞。图4~6,女,61岁,动脉造影为中速型动静脉分流;④肝动脉门静脉分流,采用500~710 μ m 粒径的 PVA 微粒栓塞;⑤栓塞后造影显示次全栓塞;⑥3个月后造影复查显示完全栓塞

图 1 造影检查动静脉分流栓塞情况

流速度类型的动静分流,其栓塞程度比较差异有统计学意义($\chi^2=20.015, P<0.001$)。对照组 43 例患者共进行 97 次栓塞治疗,观察组 43 例患者共进行 76 次栓塞治疗,观察组进行栓塞治疗的次数较对照组减少。

2.3 血清肿瘤标志物比较

治疗前两组 AFP、VEGF 和 FGF 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后,两组 AFP、VEGF 和 FGF 均较治疗前降低($P<0.05$),而且观察组降低幅度大于对照组($P<0.05$)。表 3。

表 3 血清肿瘤标志物比较

组别	AFP/(ng/mL)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	VEGF/(pg/mL)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	FGF/(pg/mL)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗 3 个月后			治疗前	治疗 3 个月后			治疗前	治疗 3 个月后		
观察组	287.5±36.1	90.6±14.5	33.189	<0.001	203.4±34.1	104.3±19.8	16.480	<0.001	8.89±3.21	3.14±1.51	10.822	<0.001
对照组	295.4±33.7	174.3±21.5	19.865	<0.001	209.5±33.6	185.3±23.1	3.892	<0.001	9.05±3.42	5.33±2.53	5.734	<0.001
<i>t</i> 值	1.049	21.165	0.836	17.458					0.224	4.874		
<i>P</i> 值	0.297	<0.001			0.406	<0.001			0.824	<0.001		

2.4 累积生存率比较

对照组和观察组中位 OS 分别为 7.3 个月和 13.2 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组和观察组 mPFS 分别 4.7 个月和 6.1 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组 6、12 个月累积生存率分别为 63.6%和 22.5%,观察组 6、12 个月累积生存率分别为 79.3%和 46.4%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 不良反应

两组恶心呕吐、骨髓抑制、转氨酶升高比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组高血压、蛋白尿发生率高于对照组($P<0.05$)。观察组中有 17 例患者因高血压、蛋白尿和肝功能不全等不良反应,阿帕替尼用量减半,患者不良反应程度均为 0~Ⅱ级反应,经对症治疗后缓解,阿帕替尼用量恢复至足量。表 4。

表 4 两组患者不良反应比较 [$n=43, n(\%)$]

组别	高血压	蛋白尿	恶心呕吐	骨髓抑制	转氨酶升高
对照组	4 (9.3)	2 (4.7)	6 (13.9)	10 (23.3)	21 (48.8)
观察组	15 (34.9)	11 (25.6)	7 (16.3)	9 (20.9)	14 (32.6)
χ^2 值	8.174	7.892	0.091	0.068	2.361
<i>P</i> 值	0.004	0.005	0.763	0.795	0.124

3 讨论

我国是原发性肝癌的高发国,每年死于肝癌的患者占全球肝癌死亡人数的 50%以上,已成为仅次于肺癌和胃癌的第三大恶性肿瘤。外科手术是目前治疗早期肝癌的有效手段之一,但是由于肝癌发病隐匿,早期症状不明显,70%以上的患者首次确诊时已经属于中晚期,丧失手术机会。随着介入技术的不断发展,血管内局部化疗已广泛用于各种肿瘤的临床治疗,并取得了较满意的效果。

TACE 技术将化疗药物直接注入肿瘤血供血

管,能够提高局部病灶药物浓度同时阻断肿瘤血管,减少了全身化疗引起的不良反应^[9]。研究认为,化疗药物浓度每增加一倍,其杀灭肿瘤细胞的效率便会成 10 倍增长^[10];血管栓塞不仅阻断了肿瘤的血管,而且能够使化疗药物长时间停留于病灶内部,增加了化疗效果。然而部分晚期肝癌容易合并动静脉分流,增加癌细胞转移风险,缩短生存期^[11]。碘油是 TACE 治疗常用的栓塞剂,然而对于合并动静脉分流的患者来说,碘油无法在肝癌组织有效沉积,还有可能进入肺部,误栓肺动脉。因此,选择合适的栓塞剂尤为重要。PVA 具有不可吸收性,可进行末梢性栓塞,有效栓塞治疗合并动静脉分流的患者。研究证实采用 PVA 作为栓塞剂治疗晚期肝癌并动静脉分流安全有效^[12-13]。

局部血管瘘的形成或肿瘤供血血管静脉化,引起栓塞剂沉积差,影响 TACE 治疗效果。阿帕替尼是一种新的抗血管生成药物,通过高选择性结合 VEGFR2,拮抗 VEGF 介导的肿瘤血管生成,有效降低肿瘤转移、复发,使患者获得更多的生存获益。阿帕替尼目前已被批准用于晚期胃癌的治疗,而其他临床试验研究也显示,阿帕替尼对于肝癌、肺癌、食管癌等恶性肿瘤也有较好的治疗效果^[14-15]。

本研究的结果显示:观察组 DCR 高于对照组(65.1% 比 41.8%),观察组 OS 明显长于对照组(7.3 比 13.2 个月),观察组 mPFS 明显长于对照组(6.1 比 4.7 个月),观察组 6、12 个月累积生存率(79.3%、46.4%)明显高于对照组(63.6%、22.5%)。这说明 PVA 介入化疗栓塞联合阿帕替尼可明显提高治疗效果,使患者获得更多生存获益。VEGF 和 FGF 均是与肿瘤血管新生相关的细胞因子,与恶性肿瘤的转移、复发密切相关。AFP 是诊断肝癌的高特异性和高灵敏度肿瘤标志物。本研究结果显示:治疗 3

个月后,两组治疗后的 AFP、VEGF 和 FGF 均较治疗前降低,且观察组低于对照组。这说明 PVA 介入化疗栓塞联合阿帕替尼能够更加有效抑制肿瘤血管新生,降低肿瘤转移、复发的风险。

患者在获得生存获益的同时,肿瘤治疗造成的不良反应也是不容忽视的。本研究中,观察组高血压、蛋白尿发生率高于对照组,这也是阿帕替尼最常见的不良反应,多于用药后 2~3 周出现。此外,两组恶心呕吐、骨髓抑制、转氨酶升高发生率均较高,但组间比较无统计学差异。本研究中患者不良反应程度均较轻,经对症治疗后缓解,无患者因此退出研究。

综上所述,PVA 介入化疗栓塞联合阿帕替尼治疗晚期肝癌并动静分流是有效的,可改善患者生存期,且安全性较高,不良反应少。

[参考文献]

- [1] 李焱,程朋.中晚期肝癌临床治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2014,30:233-236.
- [2] Wang GZ, Fang ZT, Zhang W, et al. Increased metastatic potential of residual carcinoma after transarterial embolization in rat with McA-RH7777 hepatoma[J]. Oncol Rep, 2014, 1:95-102.
- [3] Cho HR, Choi JW, Kim HC, et al. Sprague-Dawley rats bearing McA-RH7777 cells for study of hepatoma and transarterial chemo-embolization[J]. Anticancer Res, 2013, 33: 223-230.
- [4] 杨晋辉,唐映梅.各种介入治疗肝癌方法临床评价[J].实用肝脏病杂志,2015,18:230-232.
- [5] 孙磊,施海彬,刘圣,等.肝细胞癌肝动脉门静脉分流形成的相关因素分析[J].介入放射学杂志,2012,21:206-210.
- [6] 刘秋松,梅雀林,何晓峰,等.索拉非尼联合 PVA 微粒化栓塞治疗肝癌并肝动-静脉分流的疗效及预后分析[J].介入放射学杂志,2016,25:320-324.
- [7] 曾庆乐,孙宇航,肖利军,等.聚乙烯醇微粒联合化学治疗栓塞对肝细胞癌合并肝动-静脉分流的临床疗效与生存预后分析[J].中华肝脏病杂志,2016,24:834-839.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Seminars in Liver Disease, 2010, 30:52-60.
- [9] 周春,刘圣,祖庆泉,等.选择性动脉栓塞治疗原发性肝癌自发破裂出血的疗效及预后分析[J].介入放射学杂志,2017,26:1093-1097.
- [10] 孙顺吉,郝刚,赵凯,等.介入治疗在肝细胞癌伴肝动脉-门静脉分流患者中的应用[J].中国医师进修杂志,2011,34:30-32.
- [11] Li C, Wen TF, Yan LN, et al. Liver resection versus liver resection plus TACE for patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria[J]. J Surg Res, 2017, 209:8-16.
- [12] 王琳,刘国华. TACE 术中应用聚乙烯醇微粒栓塞治疗肝细胞癌并发肝动-静脉分流患者疗效[J].实用肝脏病杂志,2018,21:297-298.
- [13] 刘秋松,张恭良,梅雀林,灯. PVA-TACE 治疗肝细胞癌并肝肺分流的临床疗效及预后分析[J].中华介入放射学电子杂志,2016,4:71-75.
- [14] 赵建夫,徐萌,赵凤芝,等. bFGF 在恶性肿瘤中的表达及其临床病理意义[J].中国病理生理杂志,2015,31:590-596.
- [15] 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研究进展[J].现代肿瘤医学,2016,24:498-502.

(收稿日期:2019-04-12)

(本文编辑:俞瑞纲)