

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌无进展生存时间的影响因素分析

陆 阳, 汤蕊嘉, 谢璇丞, 赵 卫

【摘要】目的 探讨可能影响肝动脉化疗栓塞(TACE)联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌(HCC)患者无进展生存时间(PFS)的因素。方法 回顾性分析2016年1至3月收治的32例用TACE联合阿帕替尼治疗的中晚期HCC患者。记录每例患者的疾病无进展生存期(PFS),并对所有可能影响患者PFS的因素进行分析。使用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。结果 本研究患者的中位PFS(mPFS)是14个月;BCLC B期患者mPFS为18个月,而BCLC C期患者为8个月;治疗前AFP $<400$  ng/mL患者mPFS为16个月,而治疗前AFP $\geq 400$  ng/mL患者为11个月;高血压患者mPFS为18个月,无高血压患者为10个月;蛋白尿患者mPFS为19个月,而无蛋白尿患者为12个月;伴手足综合征患者mPFS为16个月,而无手足综合征患者为9个月,以上差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 BCLC分期、治疗前AFP水平以及高血压、蛋白尿、手足综合征的发生情况是TACE联合阿帕替尼治疗中晚期HCC患者PFS的影响因素,且BCLC分期和高血压的发生情况是影响患者PFS的独立预后因素。

【关键词】肝细胞癌;肝动脉化疗栓塞;阿帕替尼;无进展生存时间;影响因素

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-03-0246-05

**Analysis of influencing factors of progression-free survival in patients with advanced HCC treated with TACE combined with apatinib** LU Yang, TANG Ruijia, XIE Xuancheng, ZHAO Wei. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

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

【Abstract】Objective To investigate the factors that may influence progression-free survival (PFS) in patients with advanced hepatocellular carcinoma(HCC) who were treated with transcatheter arterial chemoembolization(TACE) combined with apatinib. Methods The clinical data of a total of 32 patients with advanced HCC, who received TACE combined with apatinib therapy during the period from January 2016 to March 2016 at the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University of China, were retrospectively analyzed. The PFS of each patient was recorded, and all factors that might affect the PFS of patients were analyzed. The statistical software SPSS 17.0 was used to make statistical analysis, and  $P<0.05$  indicated a statistically significant difference. Results The median PFS(mPFS) in this series was 14 months. The mPFS was 18 months in patients with BCLC stage B and 8 months in patients with BCLC stage C. In patients whose preoperative AFP was  $<400$  ng/mL the mPFS was 16 months, while in patients whose preoperative AFP was  $\geq 400$  ng/mL the mPFS was 11 months. In patients with hypertension the mPFS was 18 months and in patients with neither hypertension nor proteinuria the mPFS was 10 months. In patients with proteinuria the mPFS was 19 months and in patients with neither hypertension nor proteinuria the mPFS was 12 months. In patients with hand-foot syndrome the mPFS was 16 months and in patients with no hand-

foot syndrome the mPFS was 9 months. The differences in the above mentioned items were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The BCLC stage, pre-treatment AFP levels, hypertension, proteinuria and hand-foot syndrome are the factors that affect the PFS of patients with advanced HCC who are treated with TACE combined with apatinib. BCLC stage and hypertension are independent prognostic factors. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 246-250)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; apatinib; progression-free survival; influencing factor

肝细胞癌(HCC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一。对于这些无法手术的患者,以TACE为主的介入治疗联合新型分子靶向药物阿帕替尼治疗是目前一种较新的治疗方法。TACE虽然有较多优点,但单纯TACE也会刺激血管内皮生长因子(VEGF)表达,从而促使新生血管形成,为残余病灶的存活和血供重建创造了有利条件,最终引起病灶复发。阿帕替尼是一种新型的小分子酪氨酸激酶抑制剂,其在较小剂量下就能抑制肿瘤血管再生<sup>[1-2]</sup>。本研究回顾性分析了TACE联合阿帕替尼治疗中晚期HCC患者治疗前的一般资料和治疗后阿帕替尼的不良反应,探讨可能影响患者无进展生存时间(PFS)的因素。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析2016年1至3月收治的32例用TACE联合阿帕替尼治疗的中晚期HCC患者。纳入标准:①患者Child-Pugh分级为A或B级;②BCLC分期为B或C期;③AFP均 $>200$  ng/mL持续8周以上或 $>400$  ng/mL持续4周以上;④无法耐受外科手术或拒绝接受手术治疗。排除标准:①心肺肾等重要器官出现明显的功能障碍;②患者Child-Pugh分级为C级;③因任何原因停用阿帕替尼多于1个月。

### 1.2 方法

**1.2.1 TACE术** 采用Seldinger穿刺后勾挂腹腔干造影,明确血管走行后将导管插至肝固有动脉远端再次造影,明确肿瘤的具体位置、大小及供血动脉走行,然后再插入2.7 F微导管至肿瘤供血动脉,将奥沙利铂50 mg+表柔比星10 mg+超液态碘化油5~10 mL混合均匀乳化后注入肿瘤供血血管,并使用100~300 embosphere颗粒栓塞肿瘤供血血管,直至供血血管内血流停滞,最后再注入明胶海绵条加强栓塞。当栓塞后造影发现病灶的异常染色消失且供血动脉闭塞后,退出导管,手术结束。

**1.2.2 口服阿帕替尼** TACE后3 d起开始服用阿帕

替尼<sup>[3]</sup>,剂量为500 mg/d,在整个用药期间,停药时间不得多于1个疗程(30 d),直至下次TACE术前3 d起暂停用药,术后第3 d起再次恢复用药。

**1.2.3 疾病无进展生存期(PFS)定义** PFS定义为自患者首次接受TACE治疗至首次观察到疾病发生任何方面的进展或因任何原因死亡的时间,以月为单位。自首次TACE治疗后,每个月都随访患者,通过复查MRI观察病灶有无进展,并记录每例患者首次发现疾病进展(PD)的时间。PD按照mRECIST标准评价:包括靶病灶直径之和增加 $\geq 20\%$ 、出现肝内新发灶、肝外转移灶或门静脉癌栓等任何方面的进展。若患者未出现疾病进展而先死亡则记录死亡时间。

**1.2.4 单因素分析** 将所有可能影响TACE联合阿帕替尼治疗中晚期HCC患者PFS的因素进行单因素分析,包括患者的一般资料:性别、年龄、Child-Pugh分级、BCLC分期、治疗前AFP水平,阿帕替尼不良反应:高血压、蛋白尿、手足综合征、腹泻、乏力<sup>[4]</sup>。本研究分别按以上各因素将所有患者分成两组,按一般资料划分,将性别分为男女;年龄分为 $<60$ 岁和 $\geq 60$ 岁;Child-Pugh分级分为A级和B级;BCLC分期分为B期和C期;治疗前AFP水平分为 $<400$  ng/mL和 $\geq 400$  ng/mL;也根据患者治疗后阿帕替尼不良反应,如高血压、蛋白尿、手足综合征、腹泻、乏力症状的有无进行划分。计算出分别按上述不同条件划分成两组,每组的中位PFS(mPFS),再进行统计分析,比较分别按上述不同条件划分成两组后,每组患者的PFS有无差异。

**1.2.5 多因素分析** 本研究将所有由单因素分析得出的影响TACE联合阿帕替尼治疗中晚期HCC患者PFS的因素再进行多因素分析,以排除单因素分析时各因素的相互作用,从而分析出影响TACE联合阿帕替尼治疗中晚期HCC患者PFS的独立预后因素。

### 1.3 统计学分析

本研究使用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,PFS用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Kaplan-

Meier 法和 Log-Rank 检验也用于进行 PFS 影响因素的单因素分析, Cox 回归分析用于多因素分析,以  $P < 0.05$  表示差异有明显统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 生存情况

生存分析显示 TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期 HCC 患者的 mPFS 为 14 个月。将患者的 PFS 情况用 Kaplan-Meier 法绘制 PFS 生存曲线(图 1)。

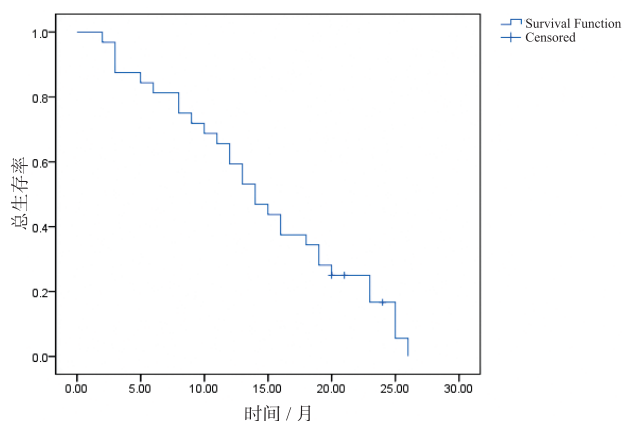


图 1 患者 PFS 生存曲线

### 2.2 PFS 的单因素分析

**2.2.1 一般资料的单因素分析** 本研究将患者按性别划分时,男性和女性患者的 mPFS 均为 14 个月;按年龄划分时, $< 60$  岁和  $\geq 60$  岁患者的 mPFS 分别为 13 个月和 14 个月;按 Child-Pugh 分级划分时,A 级和 B 级患者的 mPFS 分别为 14 个月和 13 个月,上述 mPFS 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );按 BCLC 分期划分时,B 期和 C 期患者的 mPFS 分别为 18 个月和 8 个月;按治疗前 AFP 水平划分时,AFP  $< 400$  ng/mL 和 AFP  $\geq 400$  ng/mL 患者的 mPFS 分别为 16 个月和 11 个月,上述 mPFS 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。将所有一般资料的单因素分析列表(表 1),并将其中影响患者 PFS 的因素:BCLC 分期和治疗前 AFP 水平用 Kaplan-Meier 曲线表示(图 2 ①、②),可见 BCLC B 期和治疗前 AFP  $< 400$  ng/mL 患者的 PFS 曲线分别高于 BCLC C 期和治疗前 AFP  $\geq 400$  ng/mL 的患者,说明 BCLC B 期和治疗前 AFP  $< 400$  ng/mL 的患者预后更好,BCLC 分期和治疗前 AFP 水平是 PFS 的影响因素。

**2.2.2 阿帕替尼不良反应的单因素分析** 本研究将患者按有无高血压划分时,高血压患者和无高血压患者的 mPFS 分别为 18 个月和 10 个月;按有无蛋

白尿划分时,蛋白尿患者和无蛋白尿患者的 mPFS 分别为 19 个月和 12 个月;按有无手足综合征划分时,手足综合征患者和无手足综合征患者的 mPFS 分别为 16 个月和 9 个月,以上 mPFS 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );按有无腹泻划分时,腹泻患者和无腹泻患者的 mPFS 分别为 15 个月和 14 个月;按有无乏力划分时,乏力患者和无乏力患者的 mPFS 分别为 14 个月和 15 个月,以上 mPFS 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。将所有阿帕替尼不良反应的单因素分析列表(表 1),并将其中影响联合组患者 PFS 的因素:高血压、蛋白尿和手足综合征用 Kaplan-Meier 曲线表示(图 1 ③④⑤),可见高血压、蛋白尿和手足综合征阳性患者的 PFS 曲线均分别高于该不良反应阴性的患者。说明高血压、蛋白尿和手足综合征阳性的患者预后更好,高血压、蛋白尿和手足综合征的发生情况是 PFS 的影响因素。

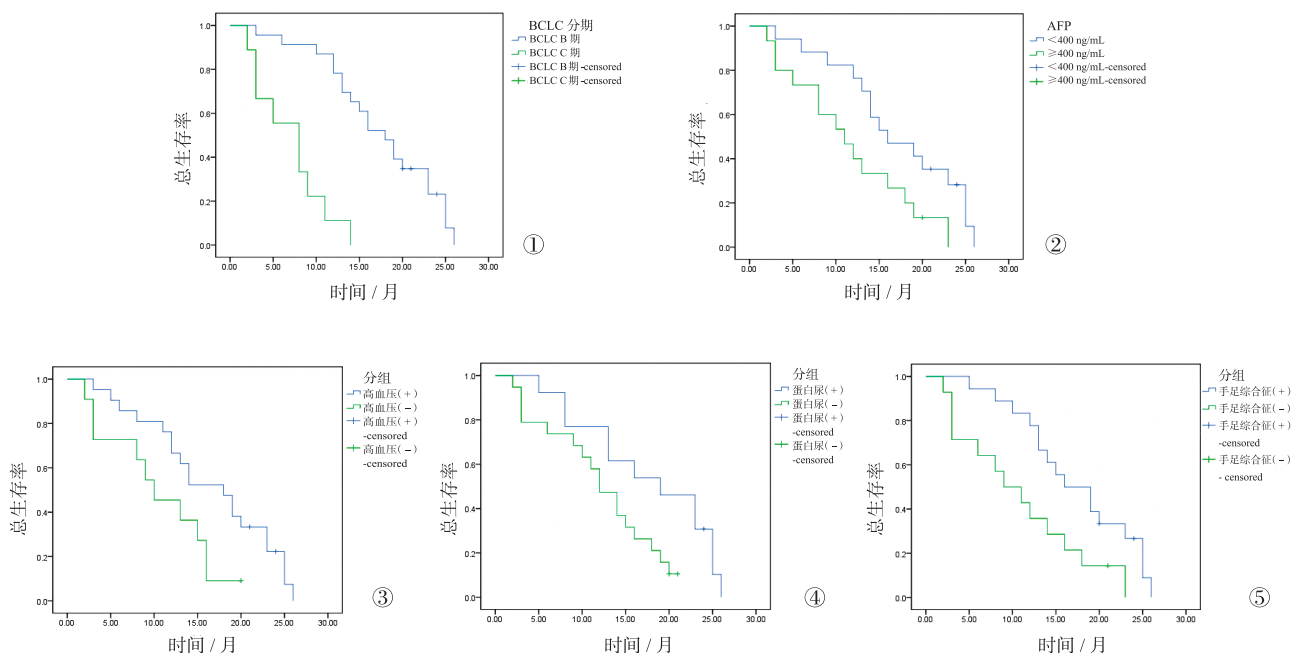
### 2.3 PFS 的多因素分析

研究显示 BCLC 分期和高血压的发生情况是影响患者 PFS 的独立预后因素(表 2),对患者的预后影响最大。BCLC 分期是患者治疗后导致疾病进展或死亡的危险因素;高血压是患者治疗后防止疾病进展或维持生存的保护因素。

## 3 讨论

本研究得出 TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期 HCC 患者的 mPFS 是 14 个月,而进一步将治疗前一般资料和治疗后阿帕替尼不良反应进行分析后找出了可能会对 PFS 产生影响的因素。目前的研究表明 AFP 可通过调节体内免疫反应并诱导刺激癌细胞生长<sup>[5]</sup>,而治疗前 AFP  $\geq 400$  ng/mL 的 HCC 患者在治疗后更易复发,预后更差,故 AFP 在 HCC 的恶性转化中起到了重要的作用<sup>[6]</sup>。AFP 越高的患者也越容易形成门静脉癌栓<sup>[7]</sup>,门静脉癌栓极易引起癌细胞肝内外转移<sup>[8]</sup>。故伴有门静脉癌栓或肝内外转移的 HCC 患者均属于 BCLC C 期,预后极差。本研究亦得出治疗前 AFP  $< 400$  ng/mL 和 BCLC B 期患者的 mPFS 明显长于治疗前 AFP  $\geq 400$  ng/mL 和 BCLC C 期的患者,治疗前 AFP 水平和 BCLC 分期是 PFS 的影响因素。而 Cox 多因素回归分析更证实了 BCLC 分期是影响 PFS 的独立预后因素。

高血压的发生可能是由于阿帕替尼的抗血管再生作用使血管内皮细胞损伤而抑制了一氧化氮的生成,继而使肾脏的排钠减少,引起水钠潴留,最终导致高血压的发生<sup>[9]</sup>;此外,虽然 TACE 后产生



① 患者 BCLC B 期和 C 期 PFS 生存曲线比较；② 患者治疗前 AFP<400 ng/mL 和 ≥400 ng/mL PFS 生存曲线比较；③ 有无高血压患者 PFS 生存曲线比较；④ 有无蛋白尿患者 PFS 生存曲线比较；⑤ 有无手足综合征患者 PFS 生存曲线比较

图 2 各不同因素生存率比较

表 1 患者 PFS 的单因素分析

项目	n	mPFS/ 月	95% CI	$\chi^2$ 值	P 值
性别				0.131	0.717
男	19	14	10.587~17.413		
女	13	14	9.303~18.697		
年龄				0.502	0.478
<60 岁	20	13	10.078~15.922		
≥60	12	14	7.210~20.790		
Child-Pugh 分级				0.364	0.546
A	19	14	9.734~18.266		
B	13	13	7.128~18.872		
BCLC 分期				22.374	<0.001
B	23	18	14.244~21.756		
C	9	8	3.842~12.158		
AFP				4.587	0.032
<400/ng/mL	17	16	9.277~22.723		
≥400/ng/mL	15	11	5.951~16.049		
高血压				4.221	0.040
有	21	18	12.617~23.383		
无	11	10	4.605~15.395		
蛋白尿				4.349	0.037
有	13	19	10.193~24.807		
无	19	12	8.801~15.199		
手足综合征				5.436	0.020
有	18	16	10.456~21.544		
无	14	9	3.500~14.500		
腹泻				0.123	0.726
有	11	15	7.447~22.553		
无	21	14	11.037~16.963		
乏力				0.007	0.935
有	27	14	11.470~16.530		
无	5	15	6.521~23.079		



表 2 患者 PFS 的 Cox 多因素分析

影响因素	B 值	Wald	P 值	Exp ( B )	95% CI
BCLC 分期	2.232	16.561	<0.001	9.321	3.181~27.313
高血压	-0.927	4.487	0.034	0.396	0.168~0.933

的 VEGF 与血管内皮生长因子受体( VEGFR-2 ) 结合后可激活多条下游信号通路,最终引起肿瘤血管再生<sup>[10]</sup>,但 VEGF/VEGFR-2 介导的信号通路也可调节肾小球血管的通透性,而蛋白尿的发生可能是由于阿帕替尼抑制其下游信号通路后导致了肾小球的滤过屏障受损<sup>[4]</sup>;手足综合征的发生原因至今还未完全明确,可能和因 COX-2 酶引起的手足小血管的炎性反应有关<sup>[11]</sup>,也可能和阿帕替尼通过手足部较多小汗腺代谢排出有关<sup>[12]</sup>。本研究也用单因素分析探讨了各种阿帕替尼不良反应的发生情况与 PFS 的关系,高血压、蛋白尿和手足综合征阳性患者的 mPFS 均明显长于该不良反应阴性的患者,此三类阿帕替尼不良反应的发生情况是 PFS 的影响因素。而 Cox 多因素回归分析更证实了高血压的发生情况是影响 PFS 的独立预后因素。这提示了在接受联合治疗的患者中,对阿帕替尼敏感而发生高血压、蛋白尿或手足综合征的患者可能具有更大的生存及预后获益。

本研究初步分析了可能会影响 TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期 HCC 患者 PFS 的因素,但由于病例数较少,此结论亦可能存在偏差,这有待于扩大样本量和更深入的临床研究来进一步验证。

[ 参 考 文 献 ]

[1] 陆 阳,姜永能,万 程,等.阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌的疗效研究[J].介入放射学杂志,2019,28:162-165.  
[2] 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.  
[3] 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癌疗效评价[J].中国肿瘤临床,2017,44:880-885.  
[4] 时佳琪,刘 超,张艳桥,等.甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床不良反应分析[J].中国肿瘤临床,2018,45:191-195.  
[5] Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, et al. Multiplication of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence in H is a powerful predictor of prognosis and recurrence in hepatocellular carcinoma patients after a hepatectomy[J]. Hepatol Res, 2015, 45: e21-e31.  
[6] Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, et al. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Gastroenterol, 2015, 50: 785-794.  
[7] 甘 雨,田娜娜,陈华辉,等.原发性肝癌患者 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.  
[8] Aldrighetti L, Pulitano C, Catena M, et al. Liver resection with portal vein thrombectomy for hepatocellular carcinoma with vascular invasion[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16: 1254.  
[9] Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20: 135-145.  
[10] Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. Nat Med, 2003, 9: 669-676.  
[11] Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, et al. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib[J]. Support Care Cancer, 2008, 16: 557-566.  
[12] Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti IF, et al. Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of 3 cases and review of the literature[J]. Cutis, 2004, 73: 101-106.

(收稿日期:2019-05-19)  
(本文编辑:俞瑞纲)