

## ·临床研究 Clinical research·

## TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床研究

韩绪生, 凌冰, 杨勇, 乔风雷, 赵东波

**【摘要】 目的** 观察单纯肝动脉栓塞化疗(TACE)治疗与 TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2017 年 3 月至 2018 年 10 月收治的 40 例肝癌切除术后出现残癌或复发灶的患者的病历资料,采用 TACE 联合阿帕替尼治疗,作为观察组。并收集同期采用单纯 TACE 治疗的同类患者 40 例作为对照组。比较两组患者的治疗效果、不良反应、AFP 水平及生存情况。**结果** 观察组的客观缓解率(ORR)为 47.5%,较对照组(25.0%)明显提高( $P<0.05$ )。观察组高血压、皮肤反应的发生率明显高于对照组( $P<0.05$ )。两组患者治疗后 3 个月的 AFP 水平均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),观察组治疗后 3 个月的 AFP 水平较对照组显著降低( $P<0.05$ )。12 个月随访结束时,对照组生存 11 例、死亡 29 例,观察组生存 22 例、死亡 18 例,对照组中位生存时间为 11 个月,观察组生存时间尚无法估算,情况显著优于对照组( $P<0.05$ )。**结论** TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌较单纯 TACE 治疗效果好,不良反应可控制。

**【关键词】** 肝动脉栓塞化疗;阿帕替尼;中晚期肝癌;疗效评价

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-09-0941-04

**Transcatheter arterial chemoembolization combined with apatinib for the treatment of advanced liver cancers: a clinical study** HAN Xusheng, LING Bing, YANG Yong, QIAO Fenglei, ZHAO Dongbo. Department of Intervention, Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu Province 223800, China

Corresponding author: LING Bing, E-mail: 87304458@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) combined with apatinib in treating advanced liver cancers. **Methods** The clinical data of 40 patients with residual cancer tissue or recurrence after liver cancer resection(study group), who were admitted to authors' hospital during the period from March 2017 to October 2018 to receive TACE combined with apatinib therapy, were retrospectively analyzed. Other 40 patients with residual cancer tissue or recurrence after liver cancer resection, who were admitted to authors' hospital during the same period as above to receive pure TACE therapy, were collected and used as control group. The curative effect, adverse reactions, alpha fetoprotein(AFP) levels and survival were compared between the two groups. **Results** The objective remission rate(ORR) in the study group was 47.5%, which was significantly higher than 25% in the control group( $P<0.05$ ). The incidences of hypertension and skin reaction in the study group was prominently higher than that in the control group( $P<0.05$ ). In both groups, the postoperative 3-month AFP levels were remarkably decreased when compare with the preoperative ones( $P<0.05$ ), but the postoperative 3-month AFP level in the study group was significantly lower than that in the control group( $P<0.05$ ). At the end of 12-month follow-up, in the control group 11 patients survived and 29 patients died, while in the study group 22 patients survived and 18 patients died. The median survival time in the control group was 11 months, and the survival rate in the study group was significantly better than that in the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion** For the treatment of advanced liver cancers, TACE combined with apatinib is more effective than pure TACE, and its adverse reactions are manageable. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 941-944)

**【Key words】** transcatheter arterial chemoembolization; apatinib; advanced liver cancer; therapeutic evaluation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.09.018

作者单位: 223800 江苏宿迁 徐州医科大学附属宿迁医院/南京鼓楼医院集团宿迁医院介入科(韩绪生、凌冰、杨勇)、医学影像科(乔风雷)、普外科(赵东波)

通信作者: 凌冰 E-mail: 87304458@qq.com.

肝癌是第二大最常见的癌症死因,其中 90%以上是 HCC, TACE 是控制 HCC 的首选方式,适用于无法进行肿瘤切除或肝移植的患者<sup>[1-2]</sup>,是中晚期肝癌的一线治疗方法。TACE 可阻断肝癌细胞的血供,但因肝脏血供较为丰富,同时肿瘤可形成新生血管及侧支循环,导致患者预后不良<sup>[3-4]</sup>。阿帕替尼可抑制细胞迁移、增殖和肿瘤微血管密度,临床试验已经证明了阿帕替尼治疗 HCC 的有效性,亦有研究表明阿帕替尼治疗晚期肝癌的有效性和安全性<sup>[5-6]</sup>。本研究比较单纯 TACE 治疗与 TACE 联合阿帕替尼治疗在中晚期肝癌患者中的临床疗效及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究已经医院伦理委员会批准。回顾性分析 2017 年 3 月至 2018 年 10 月我院收治的 40 例肝癌切除术后出现残癌或复发灶的患者的病历资料,采用 TACE 联合阿帕替尼治疗,作为观察组。并收集同期采用单纯 TACE 治疗治疗的同类患者 40 例作为对照组。所有患者均符合原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)<sup>[7]</sup>中原发性肝癌的诊断标准,所有治疗方案均经过患者本人及家属知情同意并签署知情同意书,所有患者均符合以下纳入及排除标准。纳入标准:年龄 18~65 岁,肝癌切除术后出现残癌或复发灶,预计生存时间>3 个月,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)至少含 1 个可测量病灶。排除标准:存在治疗禁忌证者<sup>[7]</sup>,不能配合治疗者,合并其他恶性肿瘤,有精神疾病病史,存在严重心、肺及肾脏疾病者。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者单纯采用 TACE 治疗,采用改良式 Seldinger 技术穿刺,经股动脉穿刺,插入导管进行肝动脉造影,根据患者的病情决定化疗药物具体使用剂量和栓塞剂碘油的使用剂量。将导管置入肿瘤的供给血管,注入化疗药物:表阿霉素(浙江海正药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20183145)30~60 mg、奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司)50 mg, 栓塞剂以碘油为载体混合化疗药物同时注入,以明胶海绵进行辅助栓塞。术后所有患者均给予保肝、护胃、止吐等对症支持治疗。

观察组患者在对照组治疗方法的基础上,于 TACE 治疗后 3 d 给予甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司生产)口服 400 mg 每日 1 次,至下 1 周期 TACE 治疗前 3 d 停药,连续服用 1 周后耐

受良好患者调整剂量为 500 mg/d,服药期间患者出现与阿帕替尼相关的 3/4 级不良反应时应调整剂量为 250 mg/d 或者暂停用药至症状缓解后继续用药。并给予对症治疗。

两组患者均于治疗后 1 个月复查增强 CT 和/或 MRI 检查,根据检查结果评价肝脏肿瘤情况,决定后期复查频率及是否需要再次进行 TACE 治疗,且再次 TACE 治疗需间隔 30 d 以上。

1.2.2 疗效评估及随访 两组患者均于治疗后 3 个月行增强 CT 检查,靶病灶动脉期均无增强为完全缓解(CR)、靶病灶动脉期增强的直径总和较前缩小 30%或以上为部分缓解(PR)、靶病灶动脉期增强的直径总和较前缩小不到 30%或增大不到 20%为疾病稳定(SD)、靶病灶动脉期增强的直径总和较前增大 20%及以上或有新发病灶为疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)为(CR+PR)/患者总数×100%,疾病控制率(DCR)为(CR+PR+SD)/患者总数×100%。对比两组患者的治疗后 3 个月的 ORR 及 DCR。参照 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准对两组患者的不良反应进行评价,记录其不良反应发生情况,同时监测两组患者治疗前及治疗后 3 个月 AFP 水平进行对比,并对两组患者的预后情况进行随访,随访时间为 12 个月。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,定量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验,定性资料采用  $\chi^2$  检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行分析, $P < 0.05$  被认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

观察组及对照组在性别、年龄、BCLC 分期、Child-Pugh 分级上无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 疗效

观察组的 ORR 率为 47.5%,较对照组(25%)明

表 1 两组患者一般资料对比

组别	观察组	对照组	$t/\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
男/女/例	28/12	26/14	0.228	0.633
年龄/岁	54.84±11.39	56.26±12.53	-0.593	0.555
BCLC 分期(B/C)/例	34/6	33/7	0.092	0.762
Child-Pugh 分级(A/B)/例	27/13	25/15	0.220	0.639
病因/例(%)			0.537	0.915
乙肝	32(80)	34(85)		
丙肝	2(5)	1(2.5)		
乙醇性	2(5)	2(5)		
其他	4(10)	3(7.5)		

显提高( $P<0.05$ )。观察组的 DCR 率为 72.5%, 对照组为 52.5%, 两组患者的 DCR 率无显著差别( $P>0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者疗效对比

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	1	18	10	11	19(47.5)	29(72.5)
对照组	0	10	11	19	10(25.0)	21(52.5)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	4.381	3.413
$P$ 值	-	-	-	-	0.036	0.065

### 2.3 不良反应

两组患者发生的不良反应主要为乏力、骨髓抑制、胃肠道反应、高血压以及皮肤反应, 大部分为 1、2 级不良反应, 不良反应经对症处理后好转。对照组无 3、4 级不良反应。观察组有 2 例病例出现 3 度血液系统不良反应, 给予停用阿帕替尼及对症处理后好转, 未见 4 级不良反应出现。观察组的不良反应发生率高于对照组, 其中高血压(37.5%)、皮肤反应(32.5%)的发生率明显高于对照组( $P<0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者不良反应对比

组别	乏力	血液系统反应	胃肠道反应	高血压	皮肤反应
观察组	8(20.0)	18(45.0)	31(77.5)	15(37.5)	13(32.5)
对照组	3(7.5)	10(25.0)	25(62.5)	4(10.0)	3(7.5)
$\chi^2$ 值	2.635	3.516	2.143	8.352	7.812
$P$ 值	0.105	0.061	0.143	0.004	0.005

### 2.4 AFP 水平对比

与治疗前相比, 两组患者治疗后 3 个月的 AFP 水平均显著降低( $P<0.05$ )。治疗后 3 个月, 观察组的 AFP 水平较对照组显著降低( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 治疗前后两组患者 AFP 水平对比

组别	治疗前	治疗后 3 个月	$t$ 值	$P$ 值
观察组	756.54±98.37	295.34±85.66	22.362	<0.001
对照组	793.16±112.53	385.48±101.39	17.023	<0.001
$\chi^2$ 值	-1.550	-4.295		
$P$ 值	0.125	<0.001		

### 2.5 生存分析

对两组患者的生存情况进行为期 12 个月的随访, 随访起始日期定义为行 TACE 治疗后第 1 天, 随访日期截止至患者死亡或随访期满, 总生存期(overall survival, OS) 定义为随访起始日期至随访截止日期。随访结束时, 对照组生存 11 例、死亡 29 例, 观察组生存 22 例、死亡 18 例, 对照组中位生存时间为 11 个月, 观察组中位生存时间仍估算。观察组生存情况显著优于对照组( $P<0.05$ ), 见图 1。

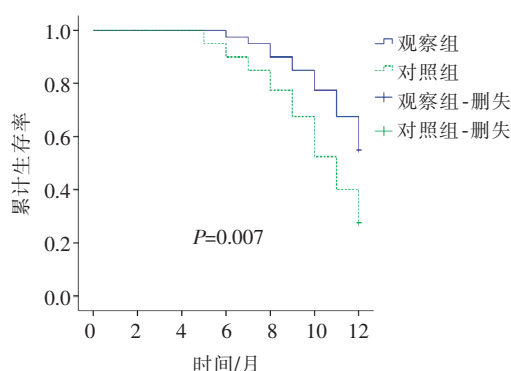


图 1 两组患者生存分析

## 3 讨论

TACE 是目前临床上治疗中晚期 HCC 患者的首选治疗方案<sup>[8]</sup>。然而 TACE 是一种姑息性的治疗方法, 并不能根治 HCC, 其缺点在于大多数情况下无法实现肿瘤的完全坏死, 从而导致患者远期预后不佳。为了尽可能的杀死肿瘤细胞, 往往需要反复多次进行 TACE 治疗, 但其疗效仍有限, 在初期缓解后仍有较高的复发率<sup>[9]</sup>。阿帕替尼是新型的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 抑制由血管内皮生长因子(VEGF)介导的细胞迁移、增殖和肿瘤微血管密度, 并抑制肿瘤细胞的活性和转移<sup>[5]</sup>。研究显示与单纯 TACE 组相比, TACE 加阿帕替尼治疗可显著改善患者的中位无进展生存期(mPFS)(17.2 比 12.5 个月,  $P=0.041$ ), 并显著增加了近期 ORR 和 DCR<sup>[10]</sup>。TACE 联合阿帕替尼可显著降低 HCC 患者外周血 AFP、VEGF 和 CEA 表达<sup>[11]</sup>。TACE 联合阿帕替尼治疗肝癌患者疗效好, 且不良反应轻、易耐受<sup>[12]</sup>。

本文观察组采用 TACE 联合阿帕替尼的方法, 与单纯使用 TACE 治疗的对照组相比, 观察组的 ORR 率(47.5%)较对照组(25.0%)明显提高( $P<0.05$ ); 观察组治疗后 3 个月的 AFP 水平较对照组显著降低( $P<0.05$ ); 观察组生存情况显著优于对照组( $P<0.05$ )。一项单中心随机对照试验显示, 对于中晚期肝癌, TACE 联合阿帕替尼的疗效优于单独使用 TACE, 前者可以明显延长患者的 PFS, 并具有安全性<sup>[13]</sup>。一项回顾性分析显示 TACE 联合口服阿帕替尼对中晚期 HCC 的治疗近期疗效较好, 有望提高中晚期 HCC 的疗效, 降低患者体内肿瘤负荷, 提高患者带瘤生存质量<sup>[14]</sup>。一项 meta 分析显示阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌比单纯 TACE 更能提高远期临床疗效、延长生存时间, 且未增加栓塞后综合征, 但也应注意药物不良反应发生<sup>[15]</sup>。本研究与既往研究结果相符合, 说明采用 TACE 联合阿帕

替尼治疗中晚期肝癌比单纯使用 TACE 治疗具有较好的疗效,能使患者从中获益,虽然观察组的不良反应发生率较对照组升高(高血压、皮肤反应的发生率明显高于对照组( $P<0.05$ )),但大多数为 1、2 级不良反应,患者可以耐受,3 级不良反应在停药后可以恢复,未见 4 级不良反应,不良反应可控制,具有一定的安全性。

综上所述,与单纯使用 TACE 治疗相比,TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌具有更好的疗效,不良反应可控制,具有一定的安全性。

#### [参考文献]

- [1] An J, Zhang Z, Liu Z, et al. Overexpression of cullin7 is associated with hepatocellular carcinoma progression and pathogenesis[J]. BMC Cancer, 2017, 17: 828.
- [2] Chedid MF, Kruel CRP, Pinto MA, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management[J]. Arq Bras Cir Dig, 2017, 30: 272-278.
- [3] 王天成,马 聪,肖煜东,等. 利多卡因-表阿霉素-超液化碘油混合乳剂在肝癌 TACE 相关疼痛管理中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:366-371.
- [4] 曾广源,吴龚丽莉,郑 文,等. 阿帕替尼片联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34:2693-2696.
- [5] Wen S, Shao G, Zheng J, et al. Apatinib regulates the cell proliferation and apoptosis of liver cancer by regulation of VEGFR2/STAT3 signaling[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215: 816-821.
- [6] Kou P, Zhang Y, Shao W, et al. Significant efficacy and well safety of apatinib in an advanced liver cancer patient: a case report and literature review[J]. Oncotarget, 2017, 8: 20510-20515.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27:1141-1159.
- [8] 王瑞亭,袁国盛. 阿帕替尼联合 TACE 治疗肝细胞肝癌合并门静脉癌栓的临床疗效[J]. 广东医学, 2020, 41:19-24.
- [9] 张 浩,仲富瑞,程宦立,等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29:35-42.
- [10] Gu H, Li J, You N, et al. Efficacy and safety of apatinib combined with transarterial chemoembolization(TACE) in treating patients with recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Ann Transl Med, 2020, 8: 1677.
- [11] 黎 莹,杨冬阳,赖晓嵘,等. 阿帕替尼联合 TACE 对肝癌患者 AFP、VEGF 和 CEA 的影响[J]. 肝脏, 2018, 23:426-430.
- [12] 翟 越,潘文秋,赵 卫,等. CalliSpheres 联合阿帕替尼治疗肝癌的安全性和有效性[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:462-466.
- [13] Lu W, Jin XL, Yang C, et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a single-center randomized controlled trial[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18: 433-438.
- [14] 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.
- [15] 陈 成,沈艳峰,董 云,等. 阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌有效性和安全性 meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 251-259.

(收稿日期:2021-01-04)

(本文编辑:俞瑞纲)