

TACE 联合低剂量阿帕替尼治疗中晚期肝癌的疗效及生存预后分析

顾 杰, 许 晨, 周卫忠, 刘 圣, 施海彬

【摘要】 目的 探讨并分析 TACE 联合低剂量阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效及影响预后的独立因素。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月至 2019 年 6 月接受 TACE 联合低剂量阿帕替尼治疗的 61 例中晚期肝癌患者的临床资料。采用寿命表法进行生存分析,同时采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 风险回归模型分析生存率,最后利用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,筛选出独立影响生存期的预后因素。**结果** 61 例患者的 1、2 和 3 年累积生存率分别为 64%、33%和 16%,中位生存期(mOS)为 17.3 个月,中位无疾病进展生存期(mPFS)为 10.3 个月。Cox 风险回归模型多因素分析得出 ECOG 评分、肝外转移、TACE 次数、阿帕替尼相关高血压、阿帕替尼相关手足综合征及阿帕替尼疗程为生存期的独立影响因素。**结论** TACE 联合低剂量阿帕替尼治疗中晚期肝癌临床疗效令人满意,独立影响生存期的预后因素为 ECOG 评分、肝外转移、TACE 次数、阿帕替尼相关高血压、阿帕替尼相关手足综合征及阿帕替尼疗程。

【关键词】 肝细胞癌;经导管肝动脉化疗栓塞术;阿帕替尼;生存期;预后因素分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-02-0143-05

Transcatheter arterial chemoembolization combined with low-dose apatinib for advanced hepatocellular carcinoma: analysis of its curative effect and survival prognosis GU Jie, XU Chen, ZHOU Weizhong, LIU Sheng, SHI Haibin. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

Corresponding author: SHI Haibin, E-mail: shihb@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with low-dose apatinib in treating advanced hepatocellular carcinoma(HCC), and to analyze the independent factors that affect the prognosis. **Methods** The clinical data of 61 patients with advanced HCC, who received TACE combined with low-dose apatinib at authors' hospital during the period from June 2016 to June 2019, were retrospectively analyzed. Life table method was used to make survival analysis, and Kaplan-Meier method and Cox risk regression model were used for univariate analysis of survival rate. Finally, Cox proportional hazard regression model was used for multivariate analysis so as to screen out the independent prognostic factors affecting survival time. **Results** In the 61 patients, the one-year, 2-year and 3-year cumulative survival rates were 64%, 33% and 16% respectively, the median OS(mOS) was 17.3 months, and the median progression-free survival(mPFS) was 10.3 months. The Cox risk regression model multivariate analysis indicated that Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance status(PS) score, extrahepatic metastasis, number of TACE treatment, apatinib-related hypertension, apatinib-related hand-foot syndrome (HFS),and therapeutic cycle of apatinib were the independent factors that affected the survival time. **Conclusion** In treating advanced HCC, TACE combined with low-dose apatinib has satisfactory clinical curative effect. The independent factors affecting prognosis include ECOG-PS score, extrahepatic metastases, number of TACE treatment, apatinib-related hypertension, apatinib-related HFS, and therapeutic cycle of apatinib. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 143-147)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter hepatic artery chemoembolization; apatinib; survival time; prognostic factor analysis

肝细胞癌(HCC)发病率及病死率均较高,且一般患者无明显前驱症状,当疾病诊断时,大多数患者已进入中晚期^[1]。根据经典的巴塞罗那分期,TACE 是中期(B 期)患者的首选治疗方案,而晚期(C 期)建议选择口服索拉菲尼或仑伐替尼作为一线治疗方案^[2]。然而,TACE 治疗后,肿瘤因血供阻断,造成缺血、缺氧状态,可导致病灶缩小,短期疗效尚可,远期疗效欠佳,因为缺血缺氧诱导血管内皮生长因子(VEGF)的过度表达,最终导致肿瘤新生血管生成,导致肿瘤复发或转移^[3-4]。因此,TACE 联合抗血管生成药物是中晚期 HCC 更好的治疗方案^[5-6]。阿帕替尼是一种新型小分子靶向抗血管生成药物,秦叔逵等^[7]的Ⅱ期临床研究也明确了单用阿帕替尼在中晚期 HCC 的临床价值。如今,有研究采用 TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期 HCC,且取得了不错的疗效,但大多数研究注重临床疗效和安全性,关于 TACE 联合低剂量阿帕替尼治疗中晚期 HCC 的预后分析的研究尚缺乏^[8-10]。本研究回顾性分析 TACE 联合低剂量阿帕替尼治疗中晚期 HCC 患者的临床疗效和影响预后的相关因素,为日后的临床治疗决策和预后提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料来源

收集 2016 年 6 月至 2019 年 6 月我科接受 TACE 联合阿帕替尼治疗的 61 例中晚期肝癌患者临床资料。患者入组标准为:①影像或病理证实为肝细胞癌;②失去或拒绝外科切除;③巴塞罗那 B 或 C 期,ECOG≤2 分;④术前肝功能评分 A 或 B 级;⑤仅接受 TACE 联合阿帕替尼;⑥服用阿帕替尼≥4 周。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②联合其他局部治疗,如消融、碘粒子和放疗等和其他系统治疗,如索拉菲尼、仑伐替尼等;③失访或缺乏影像学及血液指标;④停用阿帕替尼>4 周。

1.2 方法

1.2.1 TACE 常规消毒铺巾,局部麻醉后,采用改良的 Seldinger 法经股动脉穿刺插管,经股动脉穿刺置入 5 F 鞘(泰尔茂,日本),置入 5 F 的 RH 导管(泰尔茂,日本),进入肠系膜上动脉及腹腔行 DSA 造影。明确肿瘤供血动脉后,用 2.7 F 微导管(泰尔茂,日本)超选进入肿瘤供血动脉,并经造影证实。然后根据术前评估的肝功能状态和术中肿瘤情况,先于肝固有动脉缓慢灌注适量雷替曲塞和洛铂(剂量根据体表面积计算),再注入适量碘化油与上述化疗

药混悬乳液进行栓塞,最后明胶海绵或颗粒加强栓塞至造影明确肿瘤供血基本阻断,最后拔除导管及鞘管,加压包扎止血,下肢伸直制动。

1.2.2 阿帕替尼 在行 TACE 治疗后 1 周内患者口服低剂量阿帕替尼,首次剂量 250 mg/d,4 周为一个疗程,如不能耐受药物不良反应,根据患者自身状况决定是否减量至 125 mg/d,恢复后继续原剂量给药,直至肿瘤进展或死亡。

1.2.3 随访或观察指标 治疗后每 6~12 周复查上腹部 CT 或 MR 平扫加增强、血常规、尿常规及肿瘤指标等,当复查发现肿瘤仍有活性时,需再次 TACE 巩固;当证实肿瘤无活性时,继续随访观察,间隔 8~12 周。利用改良的实体瘤评判标准^[11](mRECIST)评估治疗后的肿瘤反应,同时,阿帕替尼相关不良反应按美国癌症研究所事件通用术语标准 4.03 进行判定。总生存期(OS)定义为从患者入组开始,直至死亡或随访截止日期;无疾病进展生存期(PFS)定义为患者入组到疾病进展,直至死亡或随访截至 2020 年 9 月 1 日。

1.3 统计学分析

计量资料用均数±标准差描述,计数资料以例数描述。使用 SPSS25.0 分析软件,Kaplan-Meier 法进行全组生存分析。使用 Kaplan-Meier 中的 log-rank 检验或 Cox 进行单因素分析,将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

61 例中晚期肝癌患者中,男 48 例,女 13 例,年龄为(56.7±11.6)岁。BCLC B 期 22 例,C 期 39 例。病灶最大直径为(9.2±4.0) cm,直径>10 cm 者 28 例(46%)。患者接受 TACE 的次数为(4.6±3.3)次(1~15 次)。患者服用阿帕替尼的平均时间为 5.9 个月,基线资料见表 1。

2.2 患者生存分析

随访截止时间为 2020 年 9 月 1 日,61 例中死亡 49 例,其余 12 例仍生存。全组患者 OS 为 3.0~53.8 个月,中位 OS 为 17.3 个月,PFS 为 1.1~42.3 个月,中位 PFS 为 10.3 个月。患者 1、2 和 3 年累积生存率分别为 64%、33%和 16%。

2.3 影响 OS 的单因素分析

结果显示共有 15 个因素与 OS 相关,分别为:抗病毒治疗、ECOG 评分、病灶个数、病灶大小、肝外转

表 1 基线资料

参数	均数±标准差或例数
肝硬化病因(HBV/HCV/乙醇/其他)/例	50/21/8
抗病毒治疗(是/否)/例	27/34
ECOG 评分(0/1/2)/例	34/23/4
病灶个数(单发/多发)/例	19/42
肝外转移(是/否)/例	22/39
大血管侵犯(是/否)/例	26/35
肝功能 CP 分级(A/B)/例	44/17
AFP 水平(<400/≥400)(ng/mL)	34/27
ALT/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	44.2±34.7
AST/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	54.9±39.5
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	36.8±6.3
TBIL/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	19.6±8.6
PT/(s, $\bar{x} \pm s$)	13.3±1.2
阿帕替尼不良反应(有/无)/例	43/18
阿帕替尼相关高血压(有/无)/例	29/32
阿帕替尼相关手足反应(有/无)/例	21/40

移、大血管侵犯、BCLC 分期、CP 分级、AFP 水平、阿帕替尼疗程、阿帕替尼相关不良反应、阿帕替尼相关高血压、阿帕替尼相关手足综合征、TACE 次数、AST。见表 2。

2.4 影响 OS 的多因素分析

将上述 $P < 0.05$ 的 15 个因素纳入多因素 Cox 生存风险回归模型分析,结果显示 OS 的独立影响因素分别为 ECOG 评分、肝外转移、TACE 次数、阿帕替尼相关高血压、阿帕替尼相关手足综合征及阿帕替尼疗程等,见表 3。根据 Kaplan-Meier 生存分析结果显示,ECOG 评分 0 分患者明显优于 1~2 分的患者的中位 OS(25.7 个月比 8.8 个月, $P < 0.01$); 病灶 <10 cm 的患者优于病灶 ≥10 cm 患者的 OS(25.6 个月比 9.9 个月);无肝外转移的患者优于存在肝外转移的 mOS(22.9 个月比 12.4 个月, $P = 0.016$);存在阿帕替尼相关性高血压患者明显优于无高血压的 mOS(25.7 个月比 9.9 个月, $P = 0.01$);发生阿帕替尼相关性手足综合征的患者明显优于没有该反应的中位 OS(25.7 个月比 9.9 个月, $P = 0.001$);BCLC B 期患者优于 C 期患者的 OS(42.7 个月比 11.9 个月);另外联合服用阿帕替尼不同疗程患者中位 OS 随时间长短成正相关(9.8 个月比 19.1 个月比 36.9 个月, $P < 0.01$)。

3 讨论

依据 HCC BCLC 临床分期,B 期或 C 期患者的治疗方式有限,TACE 联合分子靶向药已成为主要的治疗模式^[12]。本研究所有患者采用 TACE 联合低剂量阿帕替尼作为初始治疗方案,总体 mOS 为 17.3 个月,mPFS 为 10.3 个月,所有患者 1、2 和 3 年

表 2 单因素 K-M 生存或 COX 风险回归模型分析

临床因素	例数	mOS(月)	卡方值	P 值
性别			0.036	0.849
女	13	17.3		
男	48	15.4		
年龄			0.515	0.473
<60 岁	36	17.3		
≥60 岁	25	16.4		
HBV 感染			0.103	0.748
否	25	16.4		
是	10	16.4		
抗病毒治疗			5.734	0.017
否	51	17.3		
是	34	12.7		
ECOG PS			18.238	<0.01
0	34	25.7		
1~2	27	8.8		
病灶个数(个)			3.923	0.048
单发	19	15.4		
多发	42	18.3		
病灶大小			6.3	0.012
<10 cm	33	22.6		
≥10 cm	28	9.9		
肝外转移			5.82	0.016
否	39	22.9		
是	22	12.4		
大血管侵犯			15.399	<0.01
否	35	22.9		
是	26	8.8		
BCLC 分期			18.271	<0.01
B	22	42.7		
C	39	11.9		
CP 分级			7.104	0.008
A	44	19.1		
B	17	8.8		
AFP(ng/mL)			6.68	0.01
<400	34	19.1		
≥400	27	13.6		
联合阿帕替尼疗程(轮)			32.294	<0.01
≤3	29	9.8		
>3 且 ≤6	14	19.1		
>6	18	36.9		
阿帕替尼相关不良反应			18.958	<0.01
无	18	8.4		
有	43	22.6		
阿帕替尼相关高血压			11.853	0.01
无	32	9.9		
有	29	25.7		
阿帕替尼相关手足综合征			4.438	0.035
无	42	13.2		
有	21	22.6		
TACE 次数			18.776	<0.01
ALT(U/L)			0.793	0.373
AST(U/L)			7.15	0.007
ALB(g/L)			0.129	0.719
TBIL($\mu\text{mol/L}$)			0.206	0.65
PT(s)			1.373	0.241

累积生存率分别为 64%、33%及 16%。近年来,阿帕

表 3 多因素 Cox 比例风险回归模型

影响因素	B	标准误	瓦尔德	自由度	P 值	OR 值	95% CI
ECOG 评分	-1.043	0.362	8.295	1	0.004	0.352	0.173~0.717
病灶大小	-0.920	0.469	3.825	1	0.050	0.399	0.159~0.999
肝外转移	-1.323	0.595	4.949	1	0.026	0.266	0.083~0.854
TACE 次数	-0.257	0.086	8.904	1	0.003	0.773	0.653~0.916
阿帕替尼相关高血压	0.954	0.480	3.945	1	0.047	2.596	1.013~6.653
阿帕替尼相关手足综合征	1.382	0.472	8.593	1	0.003	3.984	1.581~10.040
阿帕替尼疗程	-0.726	0.270	7.242	1	0.007	0.484	0.285~0.821

替尼在 HCC 中的抗肿瘤活性得到证实,单药或 TACE 联合阿帕替尼均可改善患者的预后^[7-9]。Chen 等^[13]认为,TACE 联合阿帕替尼治疗相比较于 TACE,能够显著延长 BCLC C 期患者的 mOS:(13.0 个月比 9.9 个月, $P=0.041$)。与本研究 BCLC C 期的中位 OS(11.9 个月)基本一致,少许差异可能是本研究中阿帕替尼的剂量低于上述的研究。Lu 等^[14]评估了 TACE 联合阿帕替尼治疗不可切除的肝癌的疗效,认为联合治疗可显著延长中晚期肝癌患者的中位 PFS(12.5 个月比 6 个月),联合组的 mPFS 与本研究的 10.3 个月类似。既往研究提示,大剂量(850 mg 或 750 mg)阿帕替尼患者出现 3 级以上不良反应概率较大,分别为 67.1%和 72.1%^[7]。为了降低患者的不良反应,本研究中患者采用低剂量阿帕替尼(250 mg),结果显示联合治疗仍明显改善患者的预后。

本研究多因素分析结果显示 ECOG 评分、肝外转移、TACE 次数、阿帕替尼相关高血压、阿帕替尼相关手足综合征及阿帕替尼疗程是患者 OS 的影响因素。ECOG 评分 0 分的患者明显优于 1~2 分的患者的 mOS,评分越高说明患者的体能状况越差,一般 ECOG 评分>2 分患者不建议服用分子靶向药,这些患者不能耐受药物引起不良反应,所以评分越低患者越能从 TACE 联合阿帕替尼治疗中获益,本研究结果与王卫东等研究一致^[15]。Liu 等^[16]研究认为影响肝癌 OS 的独立因素有病灶大小和有无可大血管侵犯,TACE 联合阿帕替尼组的 mOS 长于单独 TACE 的 mOS(210 d 比 167 d),虽然本研究病灶大小不是独立因素,但 P 值趋近小于 0.05。本研究中病灶直径>10 cm 的患者占了近半数,以往研究认为病灶越大,发生大血管侵犯和远处转移的概率增加,而反复 TACE 使患者发生肝衰竭等风险增加,所以大肝癌患者预后不佳。TACE 次数是肝癌患者预后的保护性因素,病灶越大,接受 TACE 的次数相对减少。本研究中大血管侵犯并不是影响 OS 的独立危险因素,潜在原因可能是样本量较小。

Sohn 等^[17]研究认为索拉菲尼可使肝外转移的

HCC 获益,mOS 延长至 9.6 个月,本研究中,存在肝外转移患者的 mOS 为 12.4 个月,而无肝外转移患者的 mOS 为 22.9 个月,说明 TACE 联合阿帕替尼治疗不仅能使远处转移 HCC 患者获益,而且疗效优于单药治疗。Zheng 等^[18]研究认为 BCLC 分期是影响 OS 的独立因素,TACE 和索拉菲尼使 BCLC B 期 HCC 患者的 mOS 显著高于 C 期患者(26.1 个月比 9.7 个月),本研究结果显示 BCLC 分期并不是独立影响因素,即使 BCLC B 期患者的 mOS 同样长于 C 期(42.7 个月比 11.9 个月),可能原因是病例数、分期占比或者研究方法不同。与以往研究不同的是,本研究把靶向药相关的不良反应作为判断预后的因素,发现阿帕替尼相关性高血压和手足综合征均可预测患者的生存情况,与近期研究的结果类似^[19-20]。以往研究认为,因严重药物性反应停药或减量的发生率很高,使患者长期疗效欠佳,所以本研究采用低剂量阿帕替尼联合 TACE,结果发现持续联合服用阿帕替尼可明显改善中晚期 HCC 患者预后,与王卫东等^[15]结果相似。

本研究亦有不足之处。首先,是单中心回顾性研究,其次,样本量偏少,再者,只纳入 TACE 和阿帕替尼治疗,未纳入其他局部治疗和免疫治疗的患者。

综上所述,TACE 联合低剂量阿帕替尼的治疗效果良好。独立影响 OS 的危险因素包括肝外转移和 ECOG 评分 1~2 分。TACE 次数和阿帕替尼疗程对患者的预后起到保护性作用。阿帕替尼相关性高血压和手足综合征可独立预测预后。

[参考文献]

- [1] Chen LT, Martinelli E, Cheng AL, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO[J]. Ann Oncol, 2020, 31: 334-351.

- [2] Xie DY, Ren ZG, Zhou J, et al. 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9: 452-463.
- [3] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 70-76.
- [4] Zhou C, Yao Q, Zhang H, et al. Combining transcatheter arterial embolization with iodized oil containing apatinib inhibits HCC growth and metastasis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 2964.
- [5] 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.
- [6] Kang S, Bai X, Chen S, et al. The potential combinational immunotherapies for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Intervent Med*, 2019, 2: 47-51.
- [7] 秦叔逵, 白玉贤, 欧阳学农, 等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝细胞癌的前瞻性、随机、开放、全国多中心 II 期临床试验[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22: 1057-1065.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Yang Z, Guang C, Cui Y, et al. The safety and efficacy of TACE combined with apatinib on patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20: 321-327.
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 228-247.
- [12] Qiu Z, Shen L, Chen S, et al. Efficacy of apatinib in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory intermediate and advanced - stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9321-9330.
- [13] Chen S, Yu W, Zhang K, et al. Comparison of the efficacy and safety of transarterial chemoembolization with and without apatinib for the treatment of BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 1131.
- [14] 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.
- [15] 王卫东, 侯思楠, 陈栋, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉菲尼治疗肝细胞肝癌的疗效及其预后分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26: 690-693.
- [16] Liu J, Xie S, Duan X, et al. Assessment of efficacy and safety of the transcatheter arterial chemoembolization with or without apatinib in the treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85: 69-76.
- [17] Sohn W, Paik YH, Cho JY, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma with extrahepatic spread: treatment outcome and prognostic factors[J]. *J Hepatol*, 2015, 62: 1112-1121.
- [18] Zheng J, Shao G, Luo J. Analysis of survival factors in patients with intermediate - advanced hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib[J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16: 1012-1017.
- [19] Yang X, Hou Z, Zhu K, et al. Drug - related hypertension associated with the efficacy of apatinib on hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3163-3173.
- [20] Liu L, Wang E, Li L, et al. As clinical markers, hand-foot-skin reaction and diarrhea can predict better outcomes for hepatocellular carcinoma patients receiving transarterial chemoembolization plus sorafenib[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 2576349.

(收稿日期: 2021-01-17)

(本文编辑: 俞瑞纲)