

# 经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼在中晚期肝细胞癌中的应用

黄江远, 黄维, 朱桥华 (南方大学顺德医院 肿瘤内科, 广东 佛山 528300)

**摘要:** **目的** 讨论经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的临床疗效。**方法** 选取2013年2月至2016年1月南方大学顺德医院收治的中晚期肝细胞癌患者114例为研究对象, 采用随机数字表法分为3组, 每组38例。其中A组患者仅使用经导管肝动脉化疗栓塞进行治疗, B组患者仅给予甲磺酸阿帕替尼治疗, C组患者给予经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗, 对3组中晚期HCC患者的治疗效果进行分析。**结果** 治疗前, 3组HCC患者血清 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 (matrix metalloprotein 9, MMP-9) 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, C组患者VEGF、MMP-9水平显著低于A、B组 ( $P < 0.05$ )。治疗6个月后, A组、B组和C组患者的生存率分别为34.12%、28.95%和60.52%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 21.333$ ,  $P < 0.001$ ); 治疗12个月后, A组、B组和C组的生存率分别为21.05%、15.79%和42.10%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.600$ ,  $P < 0.05$ )。A组、B组和C组的疾病控制率分别为23.68%、23.68%和50.00%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.003$ ,  $P = 0.018$ )。3组HCC患者的不良反应发生率无显著差异 ( $\chi^2 = 1.416$ ,  $P = 0.493$ )。**结论** 中晚期肝细胞癌患者采用经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗的临床效果显著, 患者肿瘤进展得到有效抑制。

**关键词:** 经导管肝动脉化疗栓塞; 甲磺酸阿帕替尼; 癌, 肝细胞, 中晚期

## Transcatheter arterial chemoembolization combined with mesylate apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma

HUANG Jiang-yuan, HUANG Wei, ZHU Qiao-hua (Department of Oncology, Shunde Hospital, Southern University, Foshan 528300, Guangdong Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with mesylate apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** Total of 114 patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in Shunde Hospital, Southern University from February 2013 to January 2016 were selected as the research objects and were divided into 3 groups by random number table, 38 cases in each group. Patients in group A were treated with TACE, patients in group B were treated with mesylate apatinib and patients in group C were treated with TACE + mesylate apatinib. The efficacy of the three groups were analyzed. **Results** Before treatment, there was no significant difference in the levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloprotein 9 (MMP-9) among the 3 groups ( $P > 0.05$ ), and after treatment, the levels of serum VEGF and MMP-9 of the three groups were significantly different ( $P < 0.05$ ). The survival rate of group A, group B and group C were 34.12%, 28.95% and 60.52% after treatment for 6 months, respectively, the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 21.333$ ,  $P < 0.001$ ). The survival rate of group A, group B and group C were 21.05%, 15.79% and 42.10% after treatment for 12 months, respectively, the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 7.600$ ,  $P = 0.022$ ). The rate of disease control in group A, group B and group C were 23.68%, 23.68% and 50.00%, the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 8.003$ ,  $P = 0.018$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the 3 groups ( $\chi^2 = 1.416$ ,  $P = 0.493$ ). **Conclusion** The clinical effect of TACE combined with mesylate apatinib in the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma was significant and the tumor cells were effectively inhibited.

**Key words:** Transcatheter arterial chemoembolization; Mesylate apatinib; Carcinoma, hepatocellular, advanced

经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)可直接将肿瘤治疗药物递送至肿瘤位置,可减少肿瘤药物对全身的伤害,多数患者病情均能有所缓解,对肿瘤进展有明显抑制,是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的常用治疗方法<sup>[1]</sup>。TACE可阻断中晚期HCC患者肿瘤细胞的血供,但会导致患者新生血管增加,形成侧支循环。长期的临床研究发现,TACE联合抗血管药物可将治疗效果最大化,是较为理想的治疗方案<sup>[2,3]</sup>。为深入研究TACE联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期HCC的临床效果,本研究选取114例中晚期HCC患者为研究对象展开治疗,结果如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 从2013年2月至2016年1月南方大学顺德医院收治的中晚期HCC患者中选取114例作为研究对象,所有患者均符合卫生部颁布的《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》<sup>[4]</sup>中HCC的诊断标准,并处于中晚期;患者无药物过敏症状和禁忌;患者未出现心、肾等脏器功能疾病;入选患者的精神状态正常。本研究经本院伦理委员会审批同意,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 采用随机数字法将所有患者分为3组,每组38例。A组仅给予TACE方案进行治疗:使用改良式seldinger进行穿刺,主要经皮至股动脉穿刺并成功插入导管,进行肝动脉造影,全面观察患者肝组织病变情况和具体形态、血供情况等,结合患者的具体情况确定化疗药物的使用量,并确定栓塞剂碘油的具体使用量。将导管导入到患者肿瘤的供给血管,再根据实际情况将5-FU、多柔比星及碘油混合化疗药物同时注入导管中,采用明胶海绵进行辅助栓塞,在治疗前给予止吐药和保肝药。B组给予甲磺酸阿帕替尼进行临床治疗:每次给予甲磺酸阿帕替尼850 mg,在饭后半小时服用,每日1次,连续用药,当患者在用药期间出现与阿帕替尼相关的III级不良反应,需减少剂量或者暂时停止使用该药物。C组患者给予经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗,治疗方法同A、B组。

1.3 观察指标 对本文两组HCC患者的临床疗效进行评价,主要为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。患者的疾病总控制率=[(CR + PR + SD)/总例数] × 100%。完全缓解(CR):所有病灶消失,维持4周以上;部分缓解(PR):肿瘤直径缩小30%,维持

4周;稳定(SD):非PR或PD;疾病进展(PD):肿瘤直径增加20%,病灶增加前非CR、PR、SD。对患者进行6个月和12个月的随访,记录患者的生存率。在患者治疗前和治疗30天后采集晨起空腹静脉血4 ml,静置30分钟,3000 r/min离心10分钟(离心半径8 cm)分离血清待检,采用酶联免疫法检测患者血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)的水平<sup>[5,6]</sup>,同时进行血常规和肝肾功能检查,比较两组HCC患者在治疗期间的不良反应发生率。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,采用 $\chi^2$ 检验法对治疗期间的不良反应发生率和治疗后期的生存率、疾病控制率进行分析,以百分比表示;采用 $t$ 检验对患者治疗前后血清VEGF和MMP-9水平进行评价,以 $\bar{x} \pm s$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3组晚期HCC患者的一般临床资料 A、B、C 3组患者的性别、年龄、病程、BCLC分期、肝病类型、甲胎蛋白水平、肿瘤大小及转移灶数目的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2 3组患者治疗前后血清VEGF和MMP-9比较 治疗前,3组HCC患者血清VEGF和MMP-9水平的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,3组患者的血清VEGF和MMP-9水平差异显著,C组患者VEGF和MMP-9显著低于A、B组( $P < 0.05$ ),见表2。

2.3 3组患者的生存率比较 治疗6个月后,A组、B组和C组的生存率分别为34.12%、28.95%和60.52%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 21.333, P < 0.001$ );治疗12个月后,A组、B组和C组的生存率分别为21.05%、15.79%和42.10%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.600, P = 0.022$ ),见表3。

2.4 3组患者的不良反应分析 3组患者出现的不良反应包括腹泻、血压升高和皮肤瘙痒,ABC组的不良反应率分别为18.42%、15.79%和26.31%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.416, P = 0.493$ ),见表4。

2.5 3组患者疾病控制率的比较 A组疾病控制率为23.69%,B组为23.69%,C组为50.00%,3组患者治疗12个月的疾病控制率差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.003, P = 0.018$ ),见表5。

## 3 讨论

HCC是临床常见的肿瘤,严重影响患者的生活质量<sup>[7,8]</sup>。HCC在初期无明显临床症状,当患者出现明显不适到院就诊时往往已进展至中晚期,治疗难

表 1 114 例晚期 HCC 患者的一般临床资料比较

组别	例数	男性（例）	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	BCLC分期	
					B期	C期
A组	38	21	43.7 ± 5.0	3.7 ± 0.4	25	13
B组	38	21	43.5 ± 4.8	3.9 ± 0.5	24	14
C组	38	22	43.8 ± 4.9	3.8 ± 0.5	25	13
统计量值	-	$\chi^2 = 0.071$	$F = 0.607$	$F = 0.184$	$\chi^2 = 0.077$	
P值	-	0.965	0.312	0.795	0.962	

  

组别	类型（例）			甲胎蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	肿瘤大小 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	转移灶数目 ( $\bar{x} \pm s$ , 个)
	乙型肝炎	丙型肝炎	酒精性肝病			
A组	13	4	3	513.2 ± 26.9	5.08 ± 1.20	1.87 ± 0.15
B组	11	6	2	514.1 ± 26.3	5.06 ± 1.23	1.85 ± 0.13
C组	12	5	2	513.8 ± 26.7	5.01 ± 1.27	1.90 ± 0.12
统计量值	$\chi^2 = 0.244$			$F = 0.207$	$F = 0.113$	$F = 0.061$
P值	0.885			0.736	0.850	0.974

注：A 组为 TACE 治疗组，B 组为甲磺酸阿帕替尼治疗组，C 组为 TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗组；疾病总控制率 = [ (CR + PR + SD) / 总例数 ] × 100%；“-”为差异有统计学意义

表 2 114 例晚期 HCC 患者治疗前后 VEGF 和 MMP-9 水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	VEGF		MMP-9	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组 (n = 38)	232.34 ± 17.95	221.24 ± 17.30	1864.15 ± 225.35	1554.82 ± 226.63
B组 (n = 38)	232.58 ± 18.02	219.58 ± 16.90	1862.03 ± 235.44	1602.74 ± 230.85
C组 (n = 38)	232.16 ± 18.36	110.30 ± 15.33	1862.24 ± 235.26	1000.35 ± 200.74
F值	0.897	30.941	0.553	15.672
P值	0.256	< 0.001	0.428	< 0.001

注：A 组为 TACE 治疗组，B 组为甲磺酸阿帕替尼治疗组，C 组为 TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗组

表 3 114 例晚期 HCC 患者生存率比较

组别	例数	6个月生存率[例 (%) ]	12个月生存率[例 (%) ]
A组	38	13 (34.21)	8 (21.05)
B组	38	11 (28.95)	6 (15.79)
C组	38	23 (60.52)	16 (42.10)
$\chi^2$ 值	-	21.333	7.600
P值	-	< 0.001	0.022

注：A 组为 TACE 治疗组，B 组为甲磺酸阿帕替尼治疗组，C 组为 TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗组；“-”为无相关数据

表 4 114 例晚期 HCC 患者不良反应比较

组别	例数	腹泻（例）	血压升高（例）	皮肤瘙痒（例）	不良反应率[例 (%) ]
A组	38	2	2	3	7 (18.42)
B组	38	2	2	2	6 (15.79)
C组	38	3	3	3	9 (26.31)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	1.416
P值	-	-	-	-	0.493

注：A 组为 TACE 治疗组，B 组为甲磺酸阿帕替尼治疗组，C 组为 TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗组；“-”为无相关数据

表 5 114 例晚期 HCC 患者疾病控制率分析 [例 (%)]

组别	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	稳定 (SD)	进展 (PD)	疾病总控制率
A组 (n=38)	0 (0.00)	4 (10.53)	5 (13.16)	29 (76.31)	9 (23.68)
B组 (n=38)	0 (0.00)	3 (7.89)	6 (15.79)	29 (76.31)	9 (23.68)
C组 (n=38)	4 (10.53)	6 (15.79)	9 (23.68)	19 (50.00)	19 (50.00)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	8.003
P值	-	-	-	-	0.018

注: A 组为 TACE 治疗组, B 组为甲磺酸阿帕替尼治疗组, C 组为 TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗组; “-” 为无相关数据

度和临床疗效显著下降<sup>[9-11]</sup>。肝细胞癌患者在患病初期采用手术方法治疗的临床疗效较为显著, 可以达到治愈, 但中晚期 HCC 已经失去了手术治疗的最佳时期, 多数患者已不适用于采取手术方法进行治疗, 因此需进行保守治疗。但若不采用手术方法对肿瘤进行切除, 患者的生存期限会相对缩短, 多数患者生存期仅半年<sup>[12-15]</sup>。当前 HCC 患者主要采用经导管肝动脉化疗栓塞术进行治疗, 这是一种较新型的治疗方法, 可使肿瘤细胞出现缺血和坏死, 能尽最大可能提高患者的治疗效果, 治疗效果与采用手术切除治疗相近<sup>[16-19]</sup>。

经导管肝动脉化疗栓塞术主要是能将肿瘤治疗药物直接作用于患者的肿瘤病灶位置, 提高局部血液药物浓度, 采用栓塞剂阻断肝脏肿瘤的血液供应, 从而使得肿瘤化疗药物的治疗效果得到全部释放, 减少患者全身不良反应, 延长局部药效的作用时间<sup>[20]</sup>。甲磺酸阿帕替尼是抗血管药物, 属于靶向治疗药物, 可使酪氨酸激酶的活性丧失, 能有效抑制肿瘤新生血管的生成<sup>[21]</sup>。本研究中, 经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗的患者其疾病控制率显著高于单独使用经导管肝动脉化疗栓塞术或甲磺酸阿帕替尼治疗的患者; 且治疗后其血清 VEGF、MMP-9 水平也优于单独治疗组, 说明采用经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝癌细胞患者的临床疗效显著。

## 参考文献

- [1] 王占龙. TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的安全性和临床疗效研究[J]. 中外医疗, 2016, 35(1): 126-127, 130.
- [2] Xu C, Lv PH, Huang XE, et al. Transarterial chemoembolization monotherapy in combination with radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(9): 4349-4352.
- [3] 梁恒毅. 索拉非尼联合经皮肝动脉化疗栓塞及射频消融治疗大于 5 cm 中晚期肝细胞癌程序化方案的探索性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)摘要[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 419-426.
- [5] 王晓强, 孙立军. 经导管肝动脉化疗栓塞联合门静脉栓塞治疗中晚期肝癌临床价值的 Meta 分析[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28(29): 271-274, 279.
- [6] 吕修臣, 赵鹏, 李立英, 等. 中西医结合无缝隙综合治疗中晚期肝癌临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(36): 61-66.
- [7] 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癌的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(1): 74-78.
- [8] 魏照光, 陆骊工, 邵培坚, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效观察[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(33): 252-256.
- [9] 王洪良, 钟鉴宏, 马良, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌疗效的系统评价[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(23): 7653-7658.
- [10] 王伟, 葛瑞良, 胡雷, 等. 原发性肝癌患者手术治疗远期疗效的影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(6): 678-680.
- [11] 叶新平, 彭涛, 尚丽明, 等. TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞性肝癌的临床研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2013, 5(3): 242-245.
- [12] 杨君, 孟庆华, 于红卫. 索拉非尼联合经皮肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(10): 764-768.
- [13] 姜海英, 谢晓东. 索拉非尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌 30 例临床观察[J]. 海南医学, 2010, 21(23): 6-9.
- [14] 孙恒, 韩文杰. 索拉非尼对原发性肝癌患者疗效的研究分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(4): 442-444.
- [15] 周学士, 任雷, 彭蕾, 等. 索拉非尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝细胞癌疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 1(1): 59-62.
- [16] 李臻, 周进学, 任建庄, 等. 131I 美妥昔单抗联合经肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌介入术后复发的临床价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(10): 728-733.
- [17] 潘峰, 李玉伟. 肝动脉化疗栓塞联合抗血管生成药物治疗肝细胞癌[J]. 西南军医, 2016, 18(22): 153-157.
- [18] 王燕, 王茂强, 刘凤永, 等. 索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌不同血清甲胎蛋白亚组的疗效观察[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(7): 44-47.
- [19] 郭启勇, 温锋. 肝细胞癌介入治疗的现状与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(10): 721-725.
- [20] Liu K, Min XL, Peng J, et al. The Changes of HIF-1 $\alpha$  and VEGF Expression After TACE in Patients With Hepatocellular Carcinoma[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(4): 297-302.
- [21] Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and -2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma[J]. Neoplasia, 2016, 18(7): 413-424.

收稿日期: 2017-04-24

黄江远, 黄维, 朱桥华. 经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼在中晚期肝细胞癌中的应用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(4): 78-81.