

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.07.019

❖ 临床研究 ❖

安罗替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗晚期肝癌的疗效及对血清肿瘤相关因子的影响

郭稳稳,程昌盛,吴燕,林学祥,赖辉强

(广西壮族自治区桂东人民医院肝病科,广西 梧州 543000)

【摘要】目的: 探讨安罗替尼联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗晚期肝癌(HCC)的疗效及对血清肿瘤相关因子的影响。**方法:** 选取 50 例晚期 HCC 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各 25 例。对照组患者予以单纯 TACE 治疗;观察组患者予以 TACE 联合安罗替尼治疗,疗程均为 21 d。比较两组患者 TACE 术后 1 个月的疗效和不良反应;治疗前后血清甲胎蛋白(AFP)、糖链抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)和血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、谷氨酰胺转氨酶(GGT)水平。**结果:** 观察组患者疾病控制率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 AFP、CA199、CEA、VEGF、PDGF、GGT 水平均低于对照组($P < 0.05$)。安罗替尼主要不良反应包括手足综合征(24.00%)、蛋白尿(24.00%)、高血压(16.00%),均属于 1~2 级不良反应。**结论:** 在 TACE 治疗基础上,联用安罗替尼对于晚期 HCC 疗效更好,能够提高肿瘤控制率,且安全性较好。

【关键词】 肝细胞肝癌;安罗替尼;肝动脉化疗栓塞术;肿瘤标志物;血管内皮生长因子;谷氨酰胺转氨酶

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Efficacy of anlotinib combined with transarterial chemoembolization in the treatment of advanced liver cancer and its effect on serum tumor related factors

GUO Wen-wen, CHENG Chang-sheng, WU Yan, LIN Xue-xiang, LAI Hui-qiang

(Department of Hepatology, Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Wuzhou 543000, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy of combined administration of anlotinib on advanced hepatocellular carcinoma (HCC) based on transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and its effect on serum tumor related factors. **Methods:** 50 patients with advanced HCC were selected and divided into the observation group ($n = 25$) and the control group ($n = 25$) according to different treatment methods. The control group was treated with TACE alone, the observation group was treated with combination of anlotinib on the basis of the control group, the course of treatment was 21 days. The curative effect and adverse reaction in two groups were evaluated 1 month after TACE. Serum alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199), carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and glutamine transpeptidase (GGT) were measured before and after treatment. **Results:** The disease control rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum AFP, CA199, CEA, VEGF, PDGF and GGT in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The main adverse reactions of anlotinib included hand-foot syndrome (24.00%), proteinuria (24.00%), and hypertension (16.00%), which were all grade 1~2 adverse reactions. **Conclusion:** On the basis of TACE treatment, combined with anlotinib is effective for advanced HCC, which can improve tumor control rate and has good safety.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Anlotinib; Transarterial chemoembolization; Tumor markers; Vascular endothelial growth factor; Glutamine transpeptidase

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界范围内有着高发病率的恶性肿瘤,70%~85% 患者确诊时已为中晚期,错失理想的手术机会^[1-2]。肝动脉化疗栓塞术 (hepatic artery chemoemboliza-

tion, TACE) 是目前首选用于中晚期 HCC 的局部介入治疗手段,能有效阻断肿瘤组织血供,控制肿瘤恶化,延长患者生存期^[3]。但 TACE 作为姑息性治疗手段,无法造成肿瘤彻底坏死,极易复发^[4]。因此,

如何提高中晚期 HCC 的疗效是临床致力于研究的方向。研究^[5]表明,肿瘤的增殖与新生血管紧密关联,通过对肿瘤血管新生产抑制作用,进而阻止肿瘤生长。安罗替尼是一种新型的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKI),能有效抑制血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 等多种受体活性,有抑制肿瘤血管新生和抗肿瘤生长的作用。目前,安罗替尼在胃癌、乳腺癌及肺癌等多种恶性肿瘤中,均显示出较好的抗肿瘤活性^[6-7],但关于其在晚期 HCC 治疗中的应用报道尚少。本研究旨在探讨安罗替尼对晚期 HCC 患者 TACE 治疗的增效作用及对血清肿瘤标志物和 VEGF、PDGF 等指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n$)

组别	男/女	年龄(岁)	0~1/2分(ECOG 评分)	B/C期(BCLC分期)	A/B级(肝功能分级)	AFP400/≥200 ng/mL	有/无远处转移
观察组(n=25)	18/7	54.25±10.21	14/11	11/14	15/10	8/17	9/16
对照组(n=25)	16/9	56.87±9.46	16/9	12/13	17/8	10/15	10/15
χ^2 值	0.368	0.941	0.333	0.081	0.347	0.347	0.085
P值	0.544	0.351	0.564	0.777	0.556	0.556	0.771

1.2 方法

(1)对照组患者行 TACE 治疗,具体方法如下:行局部浸润麻醉后,行股动脉穿刺插管(采用 Seldinger 技术),予以选择性肝动脉造影,确定导管位置良好后,予以洛铂 40 mg + 氟尿嘧啶 1.0 g 灌注,然后将药物混合乳剂(由表柔比星 10 mg 加入罂粟乙碘化油 15 mL 混合并充分乳化而成)注入到肿瘤病灶,最后予以聚乙烯醇微球 1 g 实施巩固栓塞处理。(2)观察组患者在上述治疗基础上予以盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团)治疗,12 mg/d,于早餐前口服,连续用药 14 d 后休息 7 d。疗程均为 21 d。治疗期间进行血压、心电图、肝肾功能、血常规等密切监测,记录不良反应。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:TACE 术后 1 个月,参照实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1)^[7]进行近期客观疗效评价,分完全缓解 (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) 例数/总例数 × 100%;客观缓解率 (ORR) = (CR + PR) 例数/总例数 × 100%。(2)肿瘤标志物水平:于治疗前和治疗后(TACE 术后 1 个月),采集患者空腹静脉血 5 mL,3 000 rpm 离心进行血清分离,测定 AFP、糖链抗原 199 (CA199) 和癌胚抗原 (CEA) 水平。(3)血清 VEGF、PDGF 和谷氨酰胺转

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月广西壮族自治区桂东人民医院治疗的 50 例晚期 HCC 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各 25 例。本研究经院伦理委员会审核批准,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)原发性 HCC;(2)巴塞罗那临床肝癌 (BCLC) 分期属于 B、C 期;(3)Child-Pugh 肝功能分级为 A 或 B 级;(4)预计生存期 > 3 个月;(5)美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分为 0~2 分。排除标准:(1)合并重要脏器功能不全;(2)严重凝血功能异常者;(3)接受射频消融术或应用其他抗肿瘤药物等其他治疗者;(4)合并其他类型恶性肿瘤者;(5)有化疗禁忌症者。

肽酶 (GGT) 水平: VEGF、PDGF 采用酶联免疫吸附法;GGT 的测定采用化学发光微粒子法,检测操作严格按试剂盒说明书进行。(4)不良反应参照常见不良事件评价标准 (CTCAE4.0) 进行评价。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料以 [n (%)] 表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

术后 1 个月,观察组患者 DCR 高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组患者 ORR 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组(n=25)	6	4	12	3	10(40.00)	22(88.00)
对照组(n=25)	3	3	9	10	6(24.00)	15(60.00)
χ^2 值					1.471	5.094
P值					0.225	0.024

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清 AFP、CA199、CEA 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 1 个月,

两组患者 AFP、CA199、CEA 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	AFP (ng/mL)	CA199 (U/mL)	CEA (ng/mL)
观察组 (n=25)			
治疗前	778.54 ± 112.61	142.58 ± 29.62	58.26 ± 9.25
术后 1 个月	539.32 ± 95.19*#	47.25 ± 9.67*#	34.25 ± 5.17*#
对照组 (n=25)			
治疗前	782.69 ± 118.98	139.71 ± 27.54	59.96 ± 10.21
术后 1 个月	609.84 ± 86.23*	58.41 ± 10.23*	43.41 ± 5.29*

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组术后 1 个月相比。

2.3 两组患者血清 VEGF、PDGF、GGT 水平比较

治疗前, 两组患者血清 VEGF、PDGF、GGT 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 1 个月, 两组患者 VEGF、PDGF、GGT 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清 VEGF、PDGF、GGT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF (ng/L)	PDGF (ng/L)	GGT (U/L)
观察组 (n=25)			
治疗前	235.49 ± 36.58	1826.41 ± 421.36	148.36 ± 25.32
术后 1 个月	171.62 ± 25.46*#	1447.52 ± 316.54*#	106.52 ± 19.28*#
对照组 (n=25)			
治疗前	238.51 ± 32.67	1892.54 ± 389.14	146.98 ± 24.36
术后 1 个月	193.49 ± 27.49*	1612.25 ± 327.87*	118.66 ± 18.44*

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组术后 1 个月相比。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

不良反应主要包括白细胞降低、血小板计数降低、血红蛋白降低、中性粒细胞降低等, 以 1~2 级反应为主。两组患者不良反应情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

不良反应	观察组 (n=25)	对照组 (n=25)	P 值
白细胞降低			0.668
1~2 级	6(24.00)	4(16.00)	
3~4 级	3(12.00)	2(8.00)	
血小板计数降低			0.648
1~2 级	5(20.00)	4(16.00)	
3~4 级	3(12.00)	1(4.00)	
血红蛋白降低			0.667
1~2 级	3(12.00)	2(8.00)	
3~4 级	1(4.00)	0	
中性粒细胞降低			1.000
1~2 级	6(24.00)	5(20.00)	
3~4 级	1(4.00)	1(4.00)	
乏力			0.824
1~2 级	11(44.00)	9(36.00)	
3~4 级	1(4.00)	2(8.00)	

续表 5

不良反应	观察组 (n=25)	对照组 (n=25)	P 值
手足综合征			0.725
1~2 级	6(24.00)	0	
3~4 级	0	0	
食欲减退			0.667
1~2 级	4(16.00)	2(8.00)	
3~4 级	0	0	
高血压			0.110
1~2 级	4(16.00)	0	
3~4 级	0	0	
恶心呕吐			0.754
1~2 级	8(32.00)	6(24.00)	
3~4 级	0	1(3.33)	
蛋白尿			0.725
1~2 级	6(24.00)	0	
3~4 级	0	0	

3 讨论

TACE 是目前首选的 HCC 非手术治疗手段, 通过对血管实施机械性栓塞处理并予以化药注入, 可有效对肿瘤血供产生破坏作用, 使肿瘤细胞发生坏死、缩小, 有效杀伤癌细胞^[8], 但 TACE 术后易出现复发。有研究^[9]发现, TACE 术后造成的肿瘤缺血缺氧环境, 会引起 VEGF 表达上调, 诱导血管新生, 进而致使肿瘤复发、转移。研究^[10]表明, 抗血管生成药物索拉菲尼联合 TACE 能够有效抑制肿瘤新生血管生成, 从而抑制肿瘤复发。安罗替尼是基于索拉菲尼改造而来, 不仅能够对肿瘤生长产生直接抑制作用, 还能够对肿瘤新生血管生成发挥阻断作用, 为联合治疗提供了依据。

本研究结果显示, 观察组患者 DCR 高于对照组 ($P < 0.05$); 血清 AFP、CA199、CEA 低于对照组 ($P < 0.05$), 表明安罗替尼联合 TACE 治疗晚期 HCC 能下调肿瘤标志物表达, 提高疗效。安罗替尼作为一种新型小分子 TKI, 对 VEGFR1~3、PDGF 等多个靶点有着强效抑制作用, 进而发挥影响血管新生、抗肿瘤生长的作用。目前, 安罗替尼已获批用于晚期肺癌的三线治疗和软组织肉瘤的二线治疗^[11]。关于胃癌、肺癌、食管癌等实体瘤的 II/III 期临床试验^[12-13], 已经显示安罗替尼的良好抗肿瘤效应。研究^[14]表明, 安罗替尼能够有效抑制肝内胆管细胞癌 HCCC-9810 的增殖、转移, 且相比索拉菲尼, 其与 HCCC-9810 有着更高的亲和力。安罗替尼对 HCC 的生长可能有抑制作用, 但其临床疗效仍有待进一步证实。

血管新生是肿瘤增殖、转移的重要途径^[15]。在 HCC 发生发展过程中, VEGF、PDGF 等血管生成因

子产生增多,促进肿瘤相关血管新生,为肿瘤增殖、分化和转移创造良好的血管微环境。研究^[16]显示,在肝癌中,血清 VEGF 表达上调,且可作为病情发展和预后评估指标。GGT 源于肝脏组织,参与着生物转化、核酸代谢等多种生物过程,研究^[17]表明,GGT 水平增高与 HCC 患者术后预后不良有关。本研究结果显示,观察组患者血清 VEGF、PDGF 和 GGT 水平低于对照组($P < 0.05$),提示安罗替尼联合 TACE 治疗 HCC 能够下调 VEGF、PDGF 和 GGT 水平,从而提高抗肿瘤效应。本研究还显示,安罗替尼主要不良反应包括手足综合征(24.00%)、蛋白尿(24.00%)、高血压(16.00%),均属于 1~2 级不良反应,并且相比对照组未明显增加不良反应,说明安罗替尼安全性较好。本研究存在局限性,首先样本量小,统计分析难免存在偏倚,其结论有待进一步验证;其次,由于该药在本院应用时间尚短,患者随访时间也较短,未能进行远期生存分析,有待继续随访患者生存期以充分评价安罗替尼的抗 HCC 疗效。

综上,安罗替尼联合 TACE 治疗晚期 HCC,能够降低血清肿瘤相关因子水平,疗效显著,并且不良反应可耐受,安全性较高。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 王明达, 吴寒, 杨田. 2017 年中国临床肿瘤学会年会原发性肝癌研究进展解析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(11): 1109-1112.
- [3] 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(1): 43-50.
- [4] 薛爱喜, 卢川, 司云鹏, 等. 超微血流成像技术在肝动脉化疗栓塞术疗效评价中的应用价值[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(10): 72-75.
- [5] 臧焕平, 谢强, 钟爱虹, 等. 安罗替尼联合多西他赛二线治疗驱

动基因阴性非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(5): 87-92.

- [6] 闻艺璇, 梁利军, 陈婷, 等. 安罗替尼临床应用研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(14): 979-985.
- [7] Grimadli S, Terroir M, Caramella C. Advances in oncological treatment: limitations of RECIST 1.1 criteria[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 62(2): 129-139.
- [8] Zhao Y, Zhu X, Wang H, et al. Safety and Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Combined With Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma Showing Macrovascular Invasion[J]. Frontiers in oncology, 2019, 9: 1065.
- [9] Qian X, Yan X, Zhai X, et al. Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Treatment: A Way to Reduce Cancer-related Mortality in Cirrhotic Patients[J]. Journal of Clinical & Translational Hepatology, 2019, 7(1): 1-2.
- [10] Sarki I, Yamasaki T, Maeda M, et al. Treatment strategies for advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib vs hepatic arterial infusion chemotherapy [J]. World Journal of Hepatology, 2018, 10(9): 571-584.
- [11] 王俊. 安罗替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(5): 359-366.
- [12] Han B, Kai L, Wang Q, et al. Effect of Anlotinib as a Third-Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA oncol, 2018, 4(11): 1569-1575.
- [13] 赵慧娟, 丁美钱, 陈文婷. 安罗替尼联合伊立替康三线治疗转移性食管癌的临床研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(8): 479-483.
- [14] 杨斌, 谢辉, 王春平, 等. 安罗替尼对人肝内胆管细胞癌细胞系 HCCC-9810 作用研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(12): 142-144.
- [15] 李伟之, 孔淑贞, 李培杰, 等. TACE 联合索拉非尼抗兔 VX2 肝癌血管生成[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(1): 38-42.
- [16] 侯振江, 王秀文, 张丽华, 等. 原发性肝癌患者血清血管内皮生长因子和甲胎蛋白的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(11): 964-966.
- [17] 王京艳, 王华明, 刘妍, 等. 血清白细胞介素-6 和 γ -谷氨酰转氨酶联合检测对 TACE 治疗 AFP 阴性肝癌患者的疗效与预后评价[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(5): 394-399.

(收稿日期: 2021-12-02

修回日期: 2022-02-10)