

甲磺酸阿帕替尼联合 TACE 术治疗中晚期肝癌有效性 Meta 分析

余丹 王镜辉 龙奉玺

贵州中医药大学 贵州 贵阳 550025

【摘要】目的: 评估甲磺酸阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的有效性。**方法:** 通过计算机检索 PubMed、Cochrane Library、CNKI、VIP、万方数据库数据库中 2015-01 至 2021-01 关于临床中晚期肝癌通过甲磺酸阿帕替尼、TACE 和（或）两者联合运用（甲磺酸阿帕替尼+TACE）的相关随机对照实验文献。提取文献资料，随后进行质量评价，纳入符合文献：将两者联用设为实验组，单纯 TACE 为对照组，采用 RevMan 5.3 软件对数据进行分析。**结果:** 根据实验需求，筛选实验组与对照组均为随机对照研究的文献，得到符合要求文献共 10 篇，其中实验组 309 例、对照组 343 例，累计 652 例患者。通过数据分析可得，实验组相较对照组能显著改善客观缓解率(ORR)(OR=2.20,95%CI=1.60~3.04,P<0.00001)，明显提高疾病控制率(DCR)(OR=2.35,95%CI: 1.55~3.58,P<0.0001)；明显降低甲胎蛋白表达水平(AFP)(SMD=-0.89,95%CI=-1.19~-0.60,P<0.00001)。**结论:** 在治疗中晚期肝癌时，与单纯 TACE 治疗肝癌相比，甲磺酸阿帕替尼与 TACE 联合使用在控制疾病和提高临床疗效上效果更显著。

【关键词】: 甲磺酸阿帕替尼；肝癌；TACE；Meta 分析

肝癌是常见恶性肿瘤，居于癌症发病谱第六位，死亡谱第三位^[1]。手术治疗是最佳治疗手段，但肝癌初期病证不具有特征性，大多患者病症明显时，已经处于中末阶段，错失最佳手术治疗时期，在肝癌中晚期，经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)被认为是中晚期肝癌病人的临床一线替代治疗方案。经证实，TACE 可以诱导并阻断肝癌的血液供应，使肿瘤组织缺乏氧气和血液供给，肿瘤细胞坏死，但反复 TACE 后肝癌对化疗不敏感又会出现药物抵抗。甲磺酸阿帕替尼（以下简称阿帕替尼）能抗血管生成，可以有效结合并抑制血管生成因子 VEGF 等，从而控制 TACE 后肿瘤新生血管形成，阻滞肿瘤营养供应，延缓癌症病势^[2]。在临床药物运用中，阿帕替尼与 TACE 联合运用治疗中晚期肝癌的有效性证据还不足。为此，本研究的目的在于系统分析并评估两者联用在治疗中晚期肝癌中疗效的有效性，为中晚期肝癌的临床用药提供安全、合理、有效的循证依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、CNKI、VIP、万方数据库中 2015-01 至 2021-01 关于甲磺酸阿帕替尼、TACE 和（或两者联用）治疗中晚期肝癌的相关随机对照实验文献。中文检索词为“中晚期肝癌”“阿帕替尼”“TACE”；英文检索词为“Moderate and advanced hepatocellular carcinoma”“Apatinib”“Transcatheter arterial chemoembolization”。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准	排除标准
(1) 经影像学学和病理学检查证实的中晚期肝癌病例	(1) 干预方式为有 TACE 但不与阿帕替尼联合使用比较
(2) 无手术切除指征，且适应行 TACE 证，无禁忌证者	(2) 非 RCT 研究
(3) Karnofsky 功能状态 (KPS) 评分 ≥ 60	(3) 综述、会议论文、经验总结等类文献
(4) 实验组为阿帕替尼与 TACE 联用，对照组为单纯 TACE，其组间均衡性好，具可比性。	(4) 无法提取可用数据进行推理计算的文献
	(5) 重复发表的文献

1.3 干预方式与结局评价指标

干预方式	疗效评定标准
(1) 对照组病例单纯采用 TACE，术后给予保肝、护胃、止呕等治疗措施。	(1) 客观有效率 (ORR)
(2) 试验组病例在对照组病例治疗的基础上联合使用阿帕替尼，给药 1~2 周后根据病人对药物的耐受情况调整给药剂量。	(2) 疾病控制率 (DCR)
	(3) 无进展生存期 (PFS)
	(4) 血清甲胎蛋白 (AFP) 变化
若对药物耐受或仅仅只出现轻微不良反应，则维持起始给药剂量；若出现严重不良反应者，则减轻药量甚至暂时停止给药，观察一段时间，待不良反应消除或者身体恢复后再调整和恢复剂量。	参照实体瘤疗效评价标准 1.1 版，通过完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD) 对疗效进行判断，并得到 ORR 与 DCR 的值。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件对纳入的有效数据进行分析。用 Chi2 检验作异质性分析, 比值比(OR)、标准化均数差 (SMD) 和 95%可信区间(95%CI)评价结局指标。

若 ($P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$) 证明研究间存在异质性, 采用随机效应模型, 若结果与之相反, 采用固定效应模型; 用森林图展示分析结果, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 文献检索结果

通过检索数据库, 在浏览摘要后获取所需文献 18 篇, 再根据文章内容是否符合要求, 排除综述、非 RCT、会议报道等不符合上述纳入标准要求的文献 8 篇, 最终纳入 10 篇符合要求的文献, 共 652 例患者, 其中实验组和对对照组分别为 309 例、343 例。

2.2 文献基本特征和质量评估

纳入文献 10 篇^{[3][4][5][6][7][8][9][10][11][12]}均为实验组与对照组进行疗效比较, 其基本特征见表 1。10 篇中 6 篇^[4,7,8,9,10,12]为随机分组, 4 篇^[3,5,6,11]为回顾性分析。使用 RevMan 5.3 的偏倚风险工具对纳入的随机临床试验进行了质量评估, 如图 1。

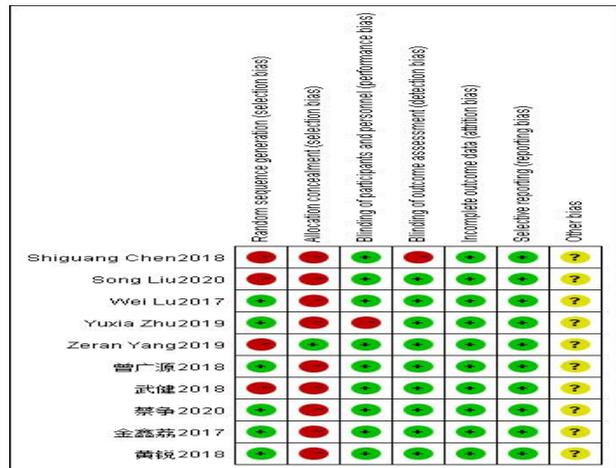
表 1 纳入文献基本特征

第一作者	类型	例数	干预措施		BCLC 分期 (B/C)		KPS, 分	观察指标
			T/C	T/C	T/C	T/C		
蔡争 2020	随机	50/50	R1+TACE 术 a/TACE 术 a	TACE 术 a	均为	未提及	1,2,3	
Zeran Yang2019	回顾性	25/22	R2+TACE 术 g/TACE 术 g	TACE 术 g	均为	未提及	2,3	
Shiguang Chen2018	回顾性	27/53	R1+TACE 术 c/TACE 术 c	TACE 术 c	均为	未提及	2,3	
Song Liu2020	回顾性	27/34	R2+TACE 术 d/TACE 术 d	TACE 术 d	均为	未提及	1, 3-5	
Wei Lu2017	随机	20/22	R1+TACE 术 c/TACE 术 c	TACE 术 c	均为	未提及	1,3-5	
Yuxia Zhu2019	随机	44/44	R1+TACE 术 c/TACE 术 c	TACE 术 c	均为	>60 分	1,2-4,7	
曾广源 2018	随机	38/38	R3+TACE 术 e/TACE 术 e	TACE 术 e	均为	>60 分	2,3,6	
黄锐 2018	随机	30/30	R1+TACE 术 d/TACE 术 d	TACE 术 d	均为	≥60 分	1,3,4, 6	
武健 2018	回顾性	28/28	R1+TACE 术 f/TACE 术 f	TACE 术 f	均为	≥60 分	3 月 5 日	
金鑫荔 2017	随机	20/22	R1+TACE 术 c/TACE 术 c	TACE 术 c	均为	≥60 分	1,3-5	

T: 实验组; C: 对照组; a.吡柔比星或洛铂+奥沙利铂+5-氟尿嘧啶; b.5-氟尿嘧啶+表柔比星; c.表柔比星+奥沙利铂;

d.吡柔比星或洛铂+奥沙利铂+5-氟尿嘧啶; e.表阿霉素+奥沙利铂; f.表柔比星; g.不清楚; R1.TACE+Apatinib 500 mg/d,qd; R2.TACE+Apatinib 250 mg/d,qd; R3.TACE+Apatinib 850 mg/d,qd; 1.血清甲胎蛋白(AFP); 2.实体瘤疗效评价标准; 3.不良反应; 4.客观缓解率; 5.无进展生存期 (PFS); 6.总生存期 (OS); 7 疾病控制率 (DRR)。

图 1 文献质量评估

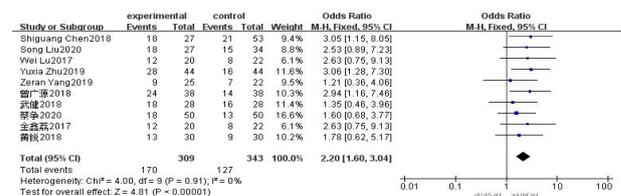


2.3 meta 分析结果

2.3.1 ORR 与 DCR

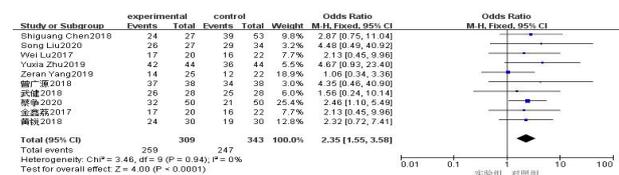
纳入文献 10 篇^{[3][4][5][6][7][8][9][10][11][12]}均包含有 ORR, 异质性分析后可知 ($P=0.91, I^2=0$), 各组研究之间并无统计学异质性, 因此, 采用固定效应模型进行分析, 如图 2。从图可知, 与对照组单独 TACE 治疗患者相比较, 联合用药的试验组患者 ORR 明显更高 ($OR=2.20, 95\%CI(1.60,3.04)$, ($P<0.00001$))。

图 2 实验组与对照组 ORR 图



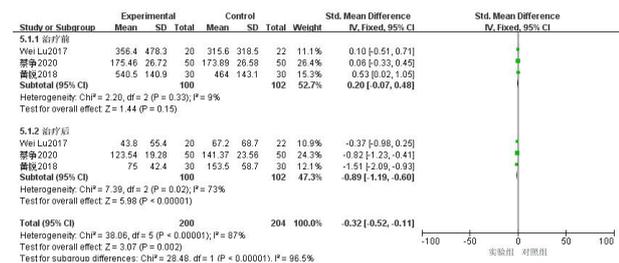
纳入文献 10 篇^{[3][4][5][6][7][8][9][10][11][12]}均有了 DCR, 异质性分析可得 ($P=0.94, I^2=0$), 各组研究之间也无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析, 如图 3。从图可知, 与对照组单独 TACE 治疗患者相比较, 联合用药的试验组患者 DCR 明显更高 ($OR=2.35, 95\%CI(1.55,3.58)$, $P<0.0001$)。

图 3 实验组与对照组 DCR 图



纳入文献中有 3 篇^{[4][7][10]}报道了治疗前与治疗后 AFP 值的变化, 分析结果如图 4, 结果显示治疗前两组之间无异质性 (P=0.33, I²=9%) 也差异也无统计学意义 (SMD=0.20, 95%CI=-0.07~0.48, P=0.15), 但在治疗之后, 有异质性 (P=0.02, I²=73%), 采用随机效应模型分析, 从图可知, 与对照组单独 TACE 治疗患者相比较, 联合用药的试验组患者结果显示差异有统计学意义 (SMD=-0.89, 95%CI=-1.19~-0.60, P<0.00001)。

图 4 治疗前后 AFP 比较



参考文献:

[1] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. Hepatocellular Carcinoma [J]. The Lancet, 2018, 391: 1301-1314.

[2] Mi, YJ, Liang, YJ, Huang, HB, et al. Apatinib (YN968D1) Reverses Multidrug Resistance by Inhibiting the Efflux Function of Multiple ATP-Binding Cassette Transporters [J]. Cancer Res, 2010, 70:7981-7991.

[3] 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(1):1131.

[4] 蔡争, 宋建涛, 饶航等. 甲磺酸阿帕替尼片联合肝动脉化疗栓塞治疗不可切除肝细胞肝癌患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23):3903-3906.

[5] Yang Z, Chen G, 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(3):321-327.

[6] Liu S, Zhao G, Yu G, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with low-dose apatinib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in elderly patients: Efficacy and safety [J]. J Cancer Res Ther. 2020; 16(5):1165-1170.

[7] 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(6):433-438.

[8] Zhu Y, Feng B, Mei L, et al. Clinical efficacy of TACE combined with Apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. J BUON. 2019; 24(2):608-614.

3 讨论

TACE 与阿帕替尼联合治疗与仅使用 TACE 进行治疗相比, 中晚期肝癌患者的 ORR 和 DCR 均显著提高, AFP 值明显下降。

根据 BCLC 标准, TACE 被认为是中晚期 HCC 患者的一线替代治疗方案。TACE 可加强杀死癌细胞的作用, 也可以阻断血管对肿瘤细胞供给营养, 使细胞坏死, 肿瘤组织缺血、缺氧。与之对立的, 缺血缺氧环境又会诱发肿瘤细胞 VEGF 表达, VEGF 能促进癌组织新生血管形成, 帮助癌细胞获取营养, 促进癌细胞转移^[13], 而且, 反复 TACE 治疗会使肿瘤对化疗不敏感, 增加肝损伤, 出现骨髓抑制、发热、恶心呕吐等不良反应。因此, 虽然 TACE 的短期疗效合理, 但长期疗效仍不如人意。

阿帕替尼能拮抗 VEGF 与 VEGFR 之间的结合, 抑制新生血管形成, 降低肿瘤微血管密度, 抑制癌细胞侵袭迁移。近来, 阿帕替尼与 TACE 联用治疗中晚期肝癌得到越来越多关注, 医家期望, 两者联用能提高治疗效率, 减轻副反应。从以上研究结果可知, 针对中晚期肝癌病人的治疗方案, 阿帕替尼与 TACE 联用确实可以控制疾病病势, 提高疗效。

- [9] 曾广源,吴龚丽莉,郑文,等.阿帕替尼片联合肝动脉化疗栓塞术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(23):2693-2696.
- [10] 黄锐,姚立正,李文会,等.肝动脉化疗栓塞术联合甲磺酸阿帕替尼片治疗中晚期肝癌的疗效及安全性评价[J].肿瘤,2018,38(10):965-972.
- [11] 武健,尹芳,罗贯虹,等.经肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌的效果及安全性分析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(04):775-778.
- [12] 金鑫荔,卢伟.TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌[J].中国介入影像与治疗学,2017,14(04):200-204.
- [13] 何健,陈晓明.2018 年肝癌 TACE 治疗研究进展[J].循证医学,2019,19(01):21-22,38.

基金项目：国家自然科学基金地区科学基金项目（No.81660833）