

血清 VEGFR-2 浓度变化预测肝癌患者 TACE 近期疗效的研究

陈 丹¹, 王凯冰², 李加桩¹, 隋 红¹

(1. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘 要: [目的] 研究血清 VEGFR-2 浓度变化与肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗后近期疗效的相关性。[方法] 采用 ELISA 方法检测 24 例晚期肝癌患者 TACE 治疗前后血清 VEGFR-2 的表达水平, 并分析 VEGFR-2 浓度变化与晚期肝癌患者临床病理的关系。[结果] 血清 VEGFR-2 浓度与肿瘤数目、肝硬化病史有关($P<0.05$); PFS 与肿瘤数目、门脉癌栓、肿瘤大小、肝硬化有关($P<0.05$)。治疗 1 个月后疾病缓解 5 例, 疾病稳定 14 例, 疾病进展 5 例, mPFS 分别为 7.84、4.78、3.68 个月 ($P<0.05$)。[结论] TACE 术后 1 个月血清 VEGFR-2 浓度变化与 PFS 有关, 血清 VEGFR-2 浓度变化可能成为肝癌 TACE 治疗潜在的近期疗效预测指标。

关键词: 肝肿瘤; TACE; VEGFR-2; 酶联免疫吸附法

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2017)06-0476-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.06.A012

Prediction of Serum VEGFR-2 Concentration on the Short-term Effects of TACE in Patients with Hepatocellular Carcinoma

CHEN Dan¹, WANG Kai-bing², LI Jia-zhuang¹, et al.

(1. The Affiliated Tumour Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, China; 2. The Second Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: [Purpose] To study the correlation between the changes of serum VEGFR-2 concentration and short-term effects of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. [Methods] Serum VEGF-2 expression level, measured by quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), was measured before TACE 1 day and 1 month after TACE in 24 patients with HCC and the correlation between the change of VEGFR-2 concentration and clinical pathological characteristics of patients with advanced hepatocellular carcinoma was analyzed. [Results] The serum VEGFR-2 concentration was significantly correlated with the tumor size and hepatic cirrhosis ($P<0.05$). The progress free survival (PFS) was significantly correlated with the tumor size, portal vein invasion, tumor number and hepatic cirrhosis ($P<0.05$). There were 5 patients with partial response after one month of treatment, 14 patients with stable disease, 5 patients with progressive disease. The PFS was 7.84, 4.71 and 3.68 months, respectively ($P<0.05$). [Conclusion] The change of serum VEGFR-2 concentration in early stage is related to PFS and VEGFR-2 may be a potential indicator for predicting the short-term effects of TACE in hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular neoplasms; TACE; VEGFR-2; ELISA

原发性肝癌为全世界范围内常见的恶性肿瘤, 在全身恶性肿瘤中的病死率位居第 3 位, 每年肝癌新增病例约 30~50 万^[1]。动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗晚期不可切除性原发性肝癌的首选治疗方法^[2],

临床 II、III 期研究证实 TACE 治疗可以改善不可切除的晚期肝癌患者的总生存期(OS)及无疾病进展时间(PFS)^[3]。监测 TACE 疗效对评价近期疗效及制定治疗方案至关重要。目前, 影像学检查为其主要的疗效评价手段。近年来文献报道肿瘤生物标志物在肿瘤疗效评估方面起着重要作用。如大量研究表明

收稿日期: 2016-10-20; 修回日期: 2017-02-09

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.15179)

通讯作者: 隋 红, E-mail: doctorsui2003@126.com

血管内皮生长因子(VEGF)及血管内皮生长因子受体 2(VEGFR-2)与肝癌预后相关^[4,5]。因此,血清肿瘤生物标志物浓度的变化可作为决策临床治疗的依据之一。VEGFR-2 是 VEGF 最重要的受体之一,VEGF/VEGFR 在肝癌血管生成中的意义重大,但评价 VEGFR-2 与肝癌患者 TACE 治疗后近期疗效的相关性报道少见。本文旨在探索血清 VEGFR-2 浓度变化与肝癌患者近期疗效的相关性,通过观察 2015 年 7 月至 2016 年 5 月哈尔滨医科大学附属第二医院介入科接受 TACE 治疗的 24 例肝癌患者,并监测血清 VEGFR-2 浓度变化情况,探究早期血清 VEGFR-2 浓度变化与肝癌患者 TACE 治疗近期疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

肝癌诊断标准依据原发性肝癌诊疗规范(2011 版)^[6],肝硬化诊断标准依据内科学(第八版)^[7]。收集 2015 年 7 月至 2016 年 5 月在哈尔滨医科大学附属第二医院介入科接受 TACE 治疗的患者共 24 例,所有患者在确诊时均未发现肝外转移,未接受过任何治疗。其中男性 19 例,女性 5 例。年龄 47~83 岁,平均年龄 62.6 岁。其中合并乙型肝炎患者 16 例,门脉栓塞患者 3 例,ECOG 评分为 0~3 分。以 24 例患者术前一天 VEGFR-2 浓度均值(4235.09ng/L)作为分组依据,分为高浓度组和低浓度组。受试者基线血常规和生化指标符合下列标准:血红蛋白 $\geq 90\text{g/L}$;中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$;血小板 $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$;ALT、AST ≤ 2.5 倍正常上限值;ALP ≤ 2.5 倍正常上限值;血清总胆红素 < 1.5 倍正常上限值;血清肌酐 < 1.5 倍正常上限值;血清白蛋白 $\geq 30\text{g/L}$ (未达标准的患者经保肝及对症治疗恢复正常后可行 TACE 治疗),有可评价的病灶(评估标准 RECIST 1.1)。24 例患者均行 TACE 治疗联合最佳支持治疗,直到疾病进展。随访时间至患者疾病进展。

1.2 TACE 治疗方案

采用 Seldinger 技术常规穿刺右侧股动脉,常规行腹腔干、肠系膜上动脉造影。根据造影结果,将微导管超选至肿瘤供血动脉灌注氟尿嘧啶 500mg、丝裂霉素 10mg、奥沙利铂 50mg,然后缓慢栓塞表柔比

星 40mg 和碘油 10ml,以混合乳剂流速减慢甚至逆流或肿块周围肝实质出现门脉碘油弥散作为终止栓塞的标准,使混合乳剂充分填充肿瘤病灶。对部分血供丰富的瘤体加用明胶海绵颗粒栓塞,直至肿瘤供血动脉闭塞。TACE 治疗周期根据患者每月复查 CT/MRI,根据碘油沉积情况评估是否再次行 TACE 治疗(碘油沉积面积不足病灶 30%为 TACE 治疗指征)。

1.3 伴随治疗

对于合并乙型病毒性肝炎,病毒复制处于活动期患者给予抗病毒治疗;对于术后疼痛、胃肠道反应者给予对症治疗。

1.4 血清 VEGFR-2 的检测

收集 24 例患者术前 1 天、术后 1 个月肘静脉血 4ml,置于非抗凝管中,室温静置 30min 后,3000r/min 离心 10min,分离血清并将血清置入 1.5ml Eppendorf 管中,编号密封放置于 -20°C 冰箱中保存待测。采用双抗体夹心 ELISA 方案对血清中 VEGFR-2 进行检测。试剂盒购自上海源叶有限公司。按照试剂盒说明书进行,用酶标仪测定结果,检测波长为 450nm。结果判断在标准坐标纸上绘制标准曲线,测出标本的 VEGFR-2 浓度。以术前血清 VEGFR-2 浓度为基线,术后 1 个月检测患者血清 VEGFR-2 浓度,参考文献[8,9]设定 $\Delta\text{VEGFR-2} > +20\%$ 为疾病进展(PD), $+20\% < \Delta\text{VEGFR-2} < -20\%$ 为疾病稳定(SD), $\Delta\text{VEGFR-2} < -20\%$ 为疾病缓解(PR)。

1.5 统计学方法

本研究所有数据均使用 SPSS22.0 及 Stata11.0 软件包进行处理。计数资料采用 χ^2 检验,单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 法,多因素生存分析采用 Cox 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 VEGFR-2 浓度与肝癌临床病理特征的关系

术前 1 天 VEGFR-2 血清浓度的高低与肿瘤大小、肝硬化有关($P < 0.05$),表明伴随肝硬化、肿瘤直径 $> 5\text{cm}$ 的患者血清 VEGFR-2 浓度越高(Table 1)。

2.2 中位无进展生存期与肝癌临床病理特征的关系

24 例患者 mPFS 为 5.3 个月,亚组分析:肿瘤数目单发组与多发组的 mPFS 分别为 8.80 个月、4.16 个月($P = 0.004$);肿瘤直径 $< 5\text{cm}$ 组与 $\geq 5\text{cm}$ 组的 mPFS

分别为 6.98 个月、4.49 个月 ($P=0.024$); 伴随肝硬化组与无肝硬化组 mPFS 分别为 4.38 个月、6.43 个月 ($P=0.044$), 有门脉癌栓组与无门脉癌栓组 mPFS 分别为 3.13 个月、5.63 个月 ($P=0.018$) (Figure 1~4)。而 mPFS 与患者年龄、性别、HBsAg 状态、ECOG 评分、AFP 水平、术前 VEGFR2 浓度无关 (P 均 >0.05) (Table 2)。多因素分析中, 肿瘤数目 ($P=0.006$)、门脉癌栓 ($P=0.039$)、肝硬化 ($P=0.012$) 与 mPFS 有关 (Table 3)。

2.3 血清 VEGFR-2 浓度变化与 PFS 的相关性

1 个月后血清 VEGFR-2 浓度降低 20% 的患者 mPFS 要比未降低或增长的患者 mPFS 明显延长, PR、SD、PD 患者中位 PFS 分别为 7.84、4.78、3.68 个月 ($P=0.008$) (Figure 5、6)。其中疾病控制 (PR+SD) 率为 79.2%, 疾病客观缓解 (PR) 率为 20.8%。结果表明血清 VEGFR-2 浓度变化提示患者 PFS 预后,

Table 1 Relation of clinical characteristics with VEGFR-2 in HCC

Characteristics	N	VEGFR-2		P
		High	Low	
Age (years)				
<60	12	6 (50.0%)	6 (50.0%)	0.680
≥60	12	4 (33.3%)	8 (66.7%)	
Gender				
Male	19	9 (47.4%)	10 (52.6%)	0.252
Female	5	1 (20.0%)	5 (80.0%)	
HBsAg				
Positive	16	7 (43.8%)	9 (56.3%)	0.774
Negative	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	
Tumor size (cm)				
<5	8	0	8 (100.0%)	0.006
≥5	16	10 (62.5%)	6 (37.5%)	
Tumor number				
1	9	5 (55.6%)	4 (44.4%)	0.286
>1	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	
ECOG PS				
0~1	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0.238
2~3	13	4 (30.8%)	9 (69.2%)	
AFP (ng/ml)				
<400	10	5 (50.0%)	5 (50.0%)	0.493
≥400	14	5 (35.7%)	9 (64.3%)	
Hepatic cirrhosis				
Yes	13	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0.004
No	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	
Portal vein invasion				
Yes	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.348
No	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	

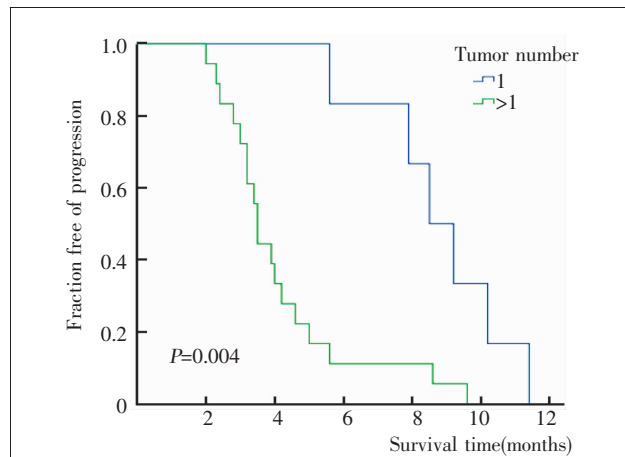


Figure 1 Correlation of tumor number and PFS in patients with HCC

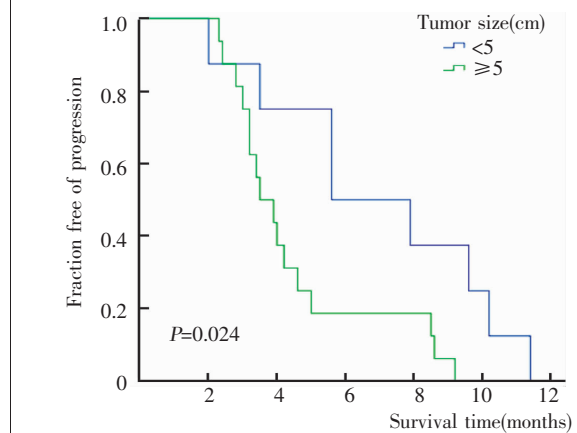


Figure 2 Correlation of tumor size and PFS in patients with HCC

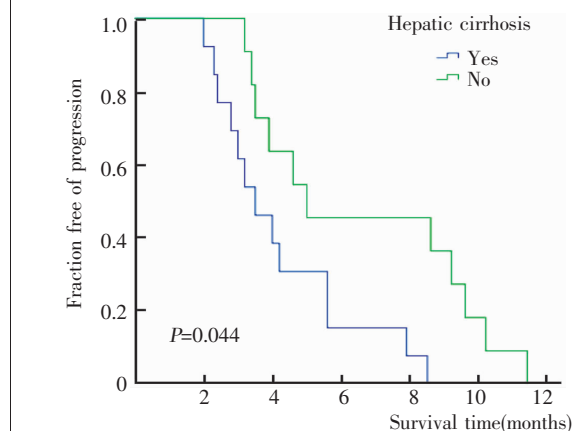


Figure 3 Correlation of hepatic cirrhosis and PFS in patients with HCC

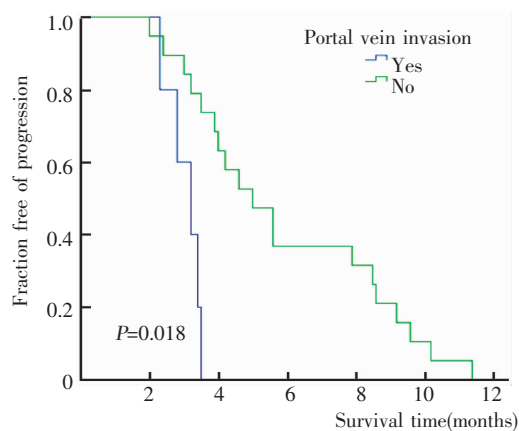


Figure 4 Correlation of portal vein invasion and PFS in patients with HCC

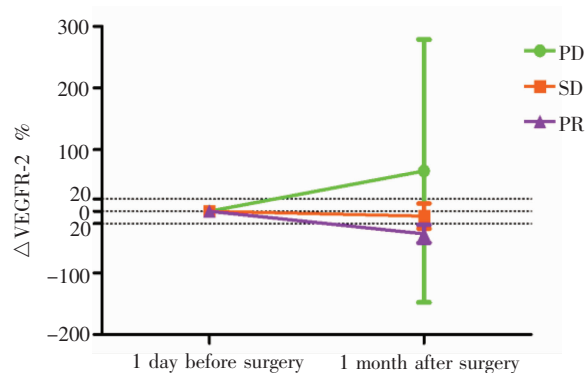


Figure 5 According to the change of VEGFR-2 concentration in patients one day before surgery and one month after surgery, the curative effect was divided into PR, SD, PD

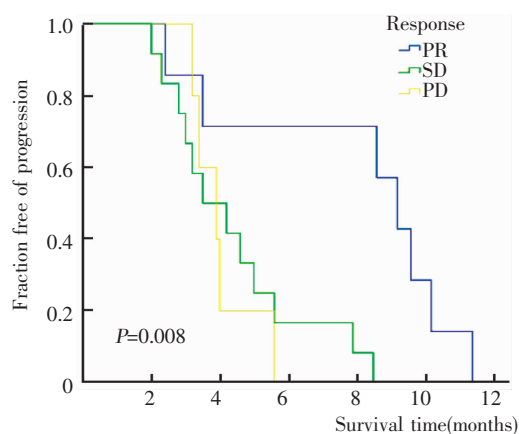


Figure 6 Correlation of the curative effect and PFS in patients with HCC

Table 2 Relation of clinical characteristics with PFS in HCC

Characteristics	N	mPFS (months)	χ^2	P
Age(years)				
<60	12	5.25	0.028	0.680
≥60	12	5.38		
Gender				
Male	19	5.13	0.171	0.679
Female	5	6.02		
HBsAg				
Positive	16	5.64	0.665	0.415
Negative	8	4.68		
Tumor size(cm)				
<5	8	6.98	5.128	0.024
≥5	16	4.49		
Tumor number				
1	9	8.80	8.52	0.004
>1	15	4.16		
ECOG PS				
0~1	11	6.06	2.681	0.102
2~3	13	4.58		
AFP(ng/ml)				
<400	10	4.52	0.760	0.383
≥400	14	5.89		
Hepatic cirrhosis				
Yes	13	4.38	4.058	0.044
No	11	6.43		
Portal vein invasion				
Yes	3	3.13	5.587	0.018
No	21	5.63		
VEGFR-2				
High	10	6.56	3.818	0.051
Low	14	5.04		

Table 3 Univariate and multivariate analysis of risk factors of PFS

Characteristics	Univariate (P)	Multivariate (P)	OR (95%CI)
Age(years)(≥60)	0.680		
Gender(male)	0.679		
HBsAg(positive)	0.415		
ECOG PS(>1)	0.102		
AFP(≥400ng/ml)	0.383		
VEGFR-2(>4235.09ng/L)	0.051		
Tumor size(≥5cm)	0.024	0.104	2.573(0.803~8.248)
Tumor number(>1)	0.004	0.006	5.229(1.603~17.065)
Hepatic cirrhosis	0.044	0.012	0.263(0.093~0.743)
Portal vein invasion	0.717	0.039	0.266(0.075~0.937)

VEGFR-2 浓度降低幅度越大,预后越好。

3 讨 论

对于无法行手术切除的肝癌患者给予 TACE 治疗疗效显著,2 年生存率为 70%,3 年为 30%,5 年生存率低于 10%^[10],远期预后并不理想且 TACE 治疗本身也存在一定的局限性^[11,12]。肿瘤复发及转移是疾病进展的主要原因。而肝癌为富血管肿瘤,VEGF/VEGFR 是肿瘤血管发生过程中重要的信号传导通路,在肝癌中过表达,VEGF 的表达水平可预测肿瘤的复发、转移和预后^[13]。研究表明血清 VEGF 浓度高提示肝癌 TACE 术后预后不佳,VEGF 可作为预测肝癌 TACE 术后疗效的有效生物标志物^[14]。而 VEGFR-2 在 VEGF 的信号传导及血管内皮生长中起主导作用,是介导 VEGF 促血管生成效应的主要受体,VEGFR-2 也是当前抗肿瘤血管生成研究的热点。

储节胜等^[15]研究表明 HCC 合并乙型肝炎、肝硬化患者的 VEGFR-2 高表达,Zheng 等^[16]研究发现肝癌组织中 VEGFR-2 的高浓度与肿瘤大小、恶性程度、AFP 水平、小于 5 年生存率成正相关。在本研究中肝癌患者 TACE 治疗前 VEGFR-2 高浓度与肿瘤直径大于 5cm、伴有肝硬化相关,与文献资料相似。贾中芝等^[17]认为 TACE 治疗后短期内能明显提高血清 HIF-1 α 、VEGF 水平,但随着浓度降低,其幅度与疗效相关。在本研究生存分析结果中术前 VEGFR-2 浓度高低与 PFS 无相关性,结合研究中收集的数据,从个例来看术前低 VEGFR-2 浓度患者预后要好于高 VEGFR-2 浓度患者,但由于 VEGFR-2 浓度波动范围太大(128.37~11 347.62ng/L),可能是导致阴性结果的原因。基于这一发现对 VEGFR-2 浓度进行动态分析,以术前血清 VEGFR-2 浓度为基线,检测患者术后 1 个月血清 VEGFR-2 浓度,设定 Δ VEGFR-2 $>20\%$ 为疾病进展, $+20\%<\Delta$ VEGFR-2 $<-20\%$ 为疾病稳定, Δ VEGFR-2 $<-20\%$ 为疾病缓解,结果表明一个月后血清 VEGFR-2 浓度降低 20% 的患者 PFS 要比未降低或增长的患者 PFS 明显延长,血清 VEGFR-2 浓度变化提示患者近期疗效,VEGFR-2 浓度降低幅度越大,近期疗效越好。

虽然 VEGF 与 VEGFR-2 动态变化的确切机制尚不清楚,但两者均与患者预后相关这一结论已被

诸多研究所证实。Zhan 等^[18]进行研究表明组织中 VEGF 过表达提示预后不佳。Tsuchiya 等^[19]报道晚期肝癌患者经索拉非尼治疗 8 周后血浆 VEGF 浓度减低可能预测有利 OS。本研究结果血清 VEGFR-2 浓度变化与肝癌患者 TACE 治疗后 PFS 具有相关性,VEGFR-2 升高患者近期疗效不佳,VEGFR-2 有望成为预测肝癌患者近期疗效的指标。

基于本研究结果,还需要深入讨论、研究以下问题:①目前常用的疗效评估方法为 RECIST1.1 标准,监测血清 VEGFR-2 的浓度变化能否成为一种新的疗效评估方法,两者比较哪个更准确或是否具有协同作用还需大样本试验去证实。②血清 VEGFR-2 浓度波动幅度范围较大,目前对于肿瘤患者血清异常 VEGFR-2 浓度无明确界值,本试验只针对肝癌患者血清 VEGFR-2 浓度进行检测,在其他恶性肿瘤中是否具有相似生物效应不得而知。③樊庆胜等^[20]研究表明对于 VEGFR 低浓度的患者行 TACE 治疗后效果良好,同时给予靶向药物索拉非尼治疗后未见疗效增加。在本研究中也观察到这样的病例,虽患者病灶很大,但血清 VEGFR-2 浓度很低,经 TACE 治疗后疾病得到很好的控制,对于基线 VEGFR-2 水平低的患者是否适合 TACE 联合抗血管生成靶向药物治疗值得思考与探究。而既往大的、多中心临床研究^[21,22]并没有对患者血清 VEGFR-2 浓度的高低进行筛选,如果在试验设计中对血清 VEGFR-2 低浓度的患者进行筛选,明确 VEGFR-2 低浓度患者是否可以从抗血管生成药物中获益,富集有效人群,对患者的个体化治疗提供依据,也为我们后续研究指明方向。

参考文献:

- [1] Gomes MA, Priolli DG, Tralhao JG, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies [J]. Rev Assoc Med Bras, 2013, 59(5): 514-524.
- [2] Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, et al. Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments [J]. World Hepatol, 2016, 8(17): 703-715.
- [3] Sasan R, Ghalib J, Parissa T, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer [J]. Hepatology, 2015, 37(11): 3131-3142.
- [4] Huang J, Zhang X, Tang Q, et al. Prognostic significance and potential therapeutic target of VEGFR2 in hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Pathol, 2011, 64(4): 343-348.

- [5] Yegin EG, Siykhymbayev A, Eren F, et al. Prognostic implication of serum vascular endothelial growth factor in advanced hepatocellular carcinoma staging[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(6):915-925.
- [6] Ministry of Health, PRC. Standard specification for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (2011 edition) [J]. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*, 2011, 20(11):929-946.[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, 20(11):929-946.]
- [7] Ge JB, Xu YJ. Internal medicine[M]. 8th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014.419-428.[葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2014.419-428.]
- [8] Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27):439-445.
- [9] Zheng YB, Meng QW, Zhao W, et al. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor receptor 2 response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):1-5.
- [10] Chirikov VV, Mullins CD, Hanna N, et al. Multispecialist care and mortality in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 38(6):557-563.
- [11] Yu WS, Wang ZG, Lu XZ, et al. Analysis of the clinical curative effect of hepatic artery embolism chemotherapy combined with portal vein chemotherapy on patients after the surgery of hepatic carcinoma with portal vein tumor emboli[J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2014, 11(28):20-23.[俞武生, 王在国, 卢星照, 等. 肝癌合并门脉癌栓术后行肝动脉栓塞化疗联合门静脉化疗的临床疗效分析[J]. *中外医疗*, 2014, 11(28):20-23.]
- [12] Chapiro J, Wood LD, Lin M, et al. Radiologic-pathologic analysis of contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in patients with HCC after TACE; diagnostic accuracy of 3d quantitative image analysis[J]. *Radiology*, 2014, 273(3):746-758.
- [13] Li X, Feng GS, Zheng CS, et al. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(19):2878-2882.
- [14] Guo J, Zhu X, Li X, et al. Impact of serum vascular endothelial growth factor on prognosis in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial Chemoembolization[J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(1):36-43.
- [15] Chu JS, Xu JM, Zhang B, et al. Expressions of VEGFR-2, PDGFR- β and c-MET in hepatocellular carcinoma and their relationship with prognosis [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2012, 17(7):609-615.[储节胜, 徐建明, 张博, 等. VEGFR-2、PDGFR- β 和 c-MET 在肝细胞癌中的表达及预后分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(7):609-615.]
- [16] Zheng YB, Meng QW, Zhao W, et al. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor receptor 2 response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):1-5.
- [17] Jia ZZ, Feng YL, Shi HB. Correlation between serum HIF-1 and VEGF in primary liver cancer before and after TACE [J]. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy*, 2010, 7(2):117-120.[贾中芝, 冯耀良, 施海彬. 原发性肝癌 TACE 前后血清 HIF-1 α 与 VEGF 的相关性[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2010, 7(2):117-120.]
- [18] Zhan P, Qian Q, Yu LK. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma tissue; a meta-analysis[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2(3):148-155.
- [19] Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, et al. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2014, 120(2):229-237.
- [20] Fan QS. The clinical effectiveness of VEGF, VEGFR-2 and PDGF-BB in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and Sorafenib of treatment on hepatocellular carcinoma(HCC)[D]. Medical College of Chinese PLA General Hospital, 2011.[樊庆胜. VEGF、VEGFR-2 及 PDGF-BB 联检在 TACE 联合索拉非尼治疗肝细胞肝癌中的价值[D]. 军医进修学院解放军总医院, 2011.]
- [21] Cosgrove DP, Reyes DK, Pawlik TM, et al. Open-label single-arm phase ii trial of sorafenib therapy with drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: clinical results [J]. *Radiology*, 2015, 277(2):594-603.
- [22] Chen J, Zhou C, Long Y, et al. Sunitinib combined with transarterial chemoembolization versus transarterial chemoembolization alone for advanced-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(1):183-191.