

阿帕替尼联合 TACE/BAI 治疗 64 例肝细胞癌肺转移的安全性和有效性分析

练维生¹, 郑家平¹, 姚红响^{2,3}, 胡文豪⁴, 俞文强⁵, 姚征¹, 郭立文¹, 罗君¹, 宋丹军¹, 邵国良¹

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 温州医科大学附属第二医院, 浙江 温州 325027; 3. 丽水市人民医院, 浙江 丽水 323000; 4. 温州医科大学附属第一医院, 浙江 温州 325000; 5. 浙江省人民医院, 浙江 杭州 310014)

摘要: [目的] 探讨阿帕替尼联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和支气管动脉灌注化疗(bronchial arterial infusion chemotherapy, BAI)对比 TACE/BAI 治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肺转移的安全性及有效性。[方法] 纳入 2015 年 5 月至 2017 年 6 月在丽水市人民医院、温州医科大学附属第一医院、浙江省人民医院和浙江省肿瘤医院四个中心收治的 70 例 HCC 肺转移患者, 将患者按 1:1 随机分配到阿帕替尼联合 TACE/BAI(试验)组和 TACE/BAI(对照)组。最终, 64 例患者纳入研究, 其中试验组 35 例, 对照组 29 例。比较两组无进展生存期(progression-free survival, PFS)、疾病进展时间(time to progression, TTP)、总生存期(overall survival, OS)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、生活质量评分(quality of life, QOL), 以及治疗相关不良反应(adverse event, AE)的差异。[结果] 阿帕替尼联合 TACE/BAI 试验组的 DCR 显著优于 TACE/BAI 组(57.14% vs 27.59%, $\chi^2=4.493$, $P=0.034$), 且总 AEs 发生率在两组间无明显差异。在患者生存预后方面, 试验组的 PFS、TTP 和 OS 均优于对照组(P 值分别为 0.030、0.029、0.020)。[结论] 与 TACE/BAI 相比, TACE/BAI 联合阿帕替尼用药组对肝细胞癌肺转移患者的疗效更佳, 生存获益更大, 且不增加 AE 的发生率, 对患者的 QOL 无明显影响。

关键词: 阿帕替尼; 肝动脉化疗栓塞; 支气管动脉灌注化疗; 肝细胞癌肺转移; 安全性; 有效性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)09-0752-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.09.B010

Safety and Efficacy of Apatinib Combined with TACE/BAI in the Treatment of 64 Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma with Pulmonary Metastases

LIAN Wei-sheng¹, ZHENG Jia-ping¹, YAO Hong-xiang^{2,3}, HU Wen-hao⁴, YU Wen-qiang⁵, YAO Zheng¹, GUO Li-wen¹, LUO Jun¹, SONG Dan-jun¹, SHAO Guo-liang¹

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. The 2nd Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China; 3. Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, China; 4. The 1st Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; 5. Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

Abstract: [Objective] To investigate the safety and efficacy of apatinib combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and bronchial arterial infusion chemotherapy (BAI) versus TACE and BAI (TACE/BAI) in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with pulmonary metastases. [Methods] Seventy HCC patients with lung metastasis from four different hospitals were enrolled from May 2015 to June 2017. According to the ratio of 1:1, all patients were randomly divided into the experimental group and the control group. Finally, 64 patients (35 in the experimental group and 29 in the control group) were enrolled in this study. The patients in the experimental group were treated with apatinib combined with TACE and BAI, and the patients in the control group were treated with TACE and BAI. The progression-free survival(PFS), time to progress(TTP), overall survival(OS), disease control rate(DCR), objective response rate(ORR), quality of life(QOL) and percentage of adverse event(AE) between the two groups were calculated and compared. [Results] DCR was significantly better in experimental group than that in the

基金项目: 浙江省中医药科技计划(2017ZA032, 2021ZA023)

通信作者: 邵国良, 副院长, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入治疗科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022); E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

收稿日期: 2021-07-07; **修回日期:** 2021-09-02

control group(57.14% vs 27.59%, $\chi^2=4.493$, $P=0.034$) and the overall incidence of adverse events between the two groups was comparable. In terms of patient prognosis, the experimental group displayed better PFS, TTP and OS than the control group($P=0.030$; $P=0.029$; $P=0.020$, respectively). [Conclusions] Compared with TACE and BAI group, patients received apatinib combined with TACE and BAI display a favorable survival benefit without adverse effect on QOL or AE incidence.

Key words: apatinib; transcatheter arterial chemoembolization; bronchial arterial infusion chemotherapy; advanced hepatocellular carcinoma with pulmonary metastases; safety; efficacy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是最常见的原发性肝癌,在全世界恶性肿瘤发病中列第6位,在恶性肿瘤相关死亡原因中列第4位^[1]。肝切除术、肝移植术和射频消融术是早期和中期HCC患者主要的治愈性治疗方式,对于晚期患者国际指南则推荐局部联合系统性治疗,包括肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)、放疗、分子靶向治疗等^[2-3]。2019版《原发性肝癌诊疗规范》指出,对于中国肝癌分期方案中Ⅲb期(伴肝外转移)的患者,TACE仍被推荐作为主要的姑息性治疗方式之一^[4]。肺是肝癌远处转移的最常见部位,据报道47%的肝外转移发生在肺部。出现肺转移的患者预后极差,研究显示这些患者1年生存率为13.6%,3年生存率仅4.9%^[5-6]。对伴有肺转移HCC患者,支气管动脉灌注化疗(bronchial arterial infusion chemotherapy,BAI)也具有一定治疗意义^[7]。但是,目前仍没有公认的针对晚期HCC肺转移这一人群的具体治疗方案。因此,迫切需要一种能够延长患者生存和控制晚期HCC肺转移的新型系统性治疗方案。

近年来,免疫和靶向治疗(包括索拉非尼、仑伐替尼、卡博替尼、雷莫芦单抗和阿帕替尼等)在晚期HCC治疗中发挥着越来越重要的作用^[8-13]。其中,阿帕替尼(apatinib)作为一种新型的抗血管生成小分子,能够有效抑制血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2,VEGFR2),发挥抗血管生成的作用,从而抑制肿瘤的进展。大量的研究也表明阿帕替尼在各种类型的恶性肿瘤中显示出良好的治疗潜力^[14-17]。近期的一项Ⅲ期临床试验研究表明阿帕替尼联合TACE治疗中晚期HCC患者是安全有效的,可以显著延长患者的无

进展生存期(progression-free survival,PFS)^[8]。最近,阿帕替尼也被2020版《CSCO原发性肝癌诊疗指南》纳入晚期HCC二线治疗选择(1A类证据、I级专家推荐),且正式获批,进一步证实阿帕替尼在晚期HCC中的重要价值。但是,目前尚没有研究涉及阿帕替尼联合TACE和BAI对HCC肺转移亚组人群的疗效评价,因此,本研究旨在探讨阿帕替尼联合TACE和BAI治疗HCC肺转移的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2015年5月至2017年6月在丽水市人民医院、温州医科大学附属第一医院、浙江省人民医院和浙江省肿瘤医院四个中心收治的HCC肺转移患者。纳入标准为①年龄 ≥ 18 岁;②确诊的伴肺转移的不可切除的HCC患者,且拒绝使用索拉非尼;③Child-Pugh肝功能评级:A级或B级;④BCLC分期为C期;⑤ECOG PS评分:0~1分;⑥全身主要器官功能正常。排除标准为①前4周内接受过放疗或化疗的;②患有其他类型恶性肿瘤的;③已经发生中枢神经系统转移的;④未按本研究方案规定的剂量、方法和疗程用药者或研究过程中接受其他抗肿瘤药物的;⑤研究者出于安全性考虑而终止研究;⑥患者要求退出本研究或研究过程中失访的。利用随机数字法将入组患者按1:1分配到试验组(阿帕替尼联合TACE/BAI治疗组)和对照组(单纯TACE/BAI治疗组)。本研究获得多中心研究组长单位浙江省肿瘤医院伦理委员会的批准[zjzlyy伦理批件号:IRB-2015-256号(科)]。所有患者在参加研究前均签署知情同意书。

1.2 研究方法

对照组的治疗方案:肝肿瘤行标准 TACE 治疗,肺转移瘤行 BAI, 动脉灌注化疗方案:奥沙利铂 100~150 mg, 雷替曲塞 2~3 mg, 表阿霉素 30~60 mg。化疗的剂量依据不同个体体表面积计算。试验组的治疗方案:肝肿瘤的 TACE 治疗和肺转移瘤的 BAI 治疗同对照组, 同时在第一次 TACE 治疗后的 4~7 d 口服阿帕替尼治疗(甲磺酸阿帕替尼片)(500 mg, 1 次/d, 连续服用 6 周)。当 500 mg 每天一次剂量不能很好地耐受时, 调整剂量至 250 mg, 1 次/d。对于肝脏有存活病灶的患者, 在第一次治疗后至少 4~6 周再次行 TACE 治疗, 当观察到肝衰竭或肿瘤进展后停止。在下次 TACE 治疗前 1 天, 停止服用阿帕替尼, 治疗后的 4~7 d 继续阿帕替尼治疗。疾病发生进展后需继续服用阿帕替尼至少 2 个月。

1.3 观察指标和疗效评估

所有患者在治疗前和随访过程中均接受了实验室指标检查(血常规、生化、凝血功能、肿瘤标志物等)、对比增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)和/或增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等。治疗后每 4~6 周进行一次对比增强 CT 或 MRI 检查, 以评估肿瘤进展情况。患者的治疗情况根据 mRECIST 标准由经验丰富的放射科医生独立评估^[18], 并统计分析两组间目标病灶(肺)的疾病控制率(disease control rate, DCR)和客观缓解率(objective response rate, ORR)。其中, DCR 指至少有一次影像学确认客观反应稳定疾病的患者比例, 包括完全缓解(completed response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和局部稳定(stable disease, SD)。ORR 指在治疗过程中确认客观反应 CR 和 PR 的患者比例。阿帕替尼治疗相关的不良事件(adverse event, AE)根据美国国家癌症研究所通用不良事件术语标准 4.0 版(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria Adverse Event, NCI-CTCAE V4.0)评定。

此外, 我们还分析了两组患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)、疾病进展时间(time to progress, TTP)、总生存期(overall survival, OS)、生活质量(quality of life, QOL)之间的差异。其中, PFS 被定义为从初次

TACE 至第一次肿瘤进展或因任何原因死亡的时间。TTP 被定义为从初次 TACE 至第一次肿瘤进展的时间。OS 被定义为从初次 TACE 至末次随访或患者死亡的时间。本研究以 PFS 为主要的疗效评价指标。

生活质量评价采用欧洲癌症和治疗组织制定的肿瘤生存质量调查表(European organization for research and treatment of cancer, EORTC)的核心量表(QLQ-C30)^[19]对患者进行测评。量表通过 5 个功能领域(躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能)和 9 个症状领域(疲乏、疼痛、恶心呕吐、呼吸困难、失眠、食欲减退、便秘、腹泻、经济困难, 以及 1 个整体健康状况领域对患者评分。其中各功能领域得分越高表明该功能越好, 而各症状领域得分越高提示症状越严重, 整体健康状况领域得分越高表明整体生命质量越好。

1.4 统计学处理

正态分布计量资料采用均值±标准差表示, 非正态分布计量资料采用中位数和四分位间距表示, 组间采用 *t* 检验及 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 方法绘制 PFS、TTP、OS 曲线。统计分析和作图采用 SAS 9.2 和 R 4.0.3。P<0.05 被认为差异有统计学意义。

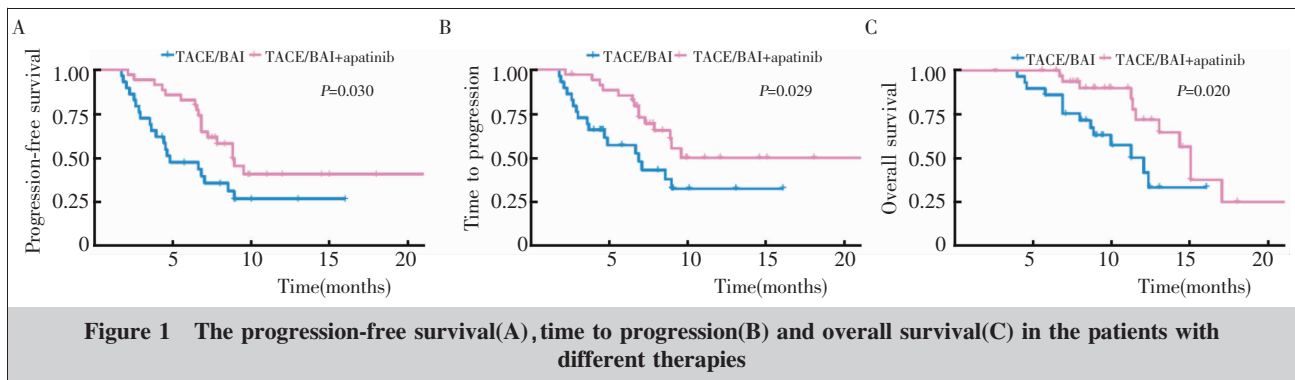
2 结 果

2.1 一般情况分析

入组的人群中, 有 2 例患者自愿退出, 1 例患者在研究期间使用其他抗肿瘤药物, 3 例患者在研究期间失访。64 例患者纳入最终的分析, 其中试验组 35 例, 对照组 29 例。两组患者的年龄、性别、病程、肝功能分级、单侧/双侧肺转移情况差异均无统计学意义(Table 1)。

Table 1 Baseline characteristics of the two groups

Characteristic	Experimental group (n=35)	Control group (n=29)	Statistics value	P
Age(Mean±SD)	51±13.5	49±16.5	Z=-0.75	0.455
Gender(Male/Female)	26/9	19/10	χ ² =0.24	0.625
Treatment waiting time(d)	3.73±0.84	3.88±0.45	t=0.86	0.391
Liver function(Child A/B)	30/5	18/11	χ ² =3.55	0.059
Lung metastasis(unilateral/bilateral)	27/8	23/6	χ ² =0.00	1.000



2.2 疗效评估

在疾病缓解上,试验组的 DCR 明显高于对照组 (57.14% vs 27.59%, $\chi^2=4.493$, $P=0.034$), ORR 比对照组高,但差异无统计学意义 (31.43% vs 17.24%, $\chi^2=1.030$, $P=0.310$)。试验组和对照组的生活质量 (QOL) 评分分别为 36.07 和 31.57, 差异无统计学意义 ($t=0.864$, $P=0.391$)。

在患者生存预后评估方面, 试验组的 PFS、TTP 和 OS 比对照组更好 (P 值分别为 0.030、0.029、0.020) (Figure 1), 提示阿帕替尼联合 TACE/BAI 治疗在晚期肝癌肺转移患者中的价值。

2.3 不良反应

试验组和对照组均没有治疗相关的死亡或严重 AE 发生。两组间最常见的不良反应为栓塞后综合征 (包括恶心呕吐和腹痛)。综合分析发现试验组与对照组的总体 AE 发生率差异没有统计学意义 (60.00% vs 68.96%, $\chi^2=0.233$, $P=0.360$) (Table 2)。尽管阿帕替尼治疗相关并发症的发生率相比于对照组较高, 但是这些 AE 在经过对症治疗和/或调整药物剂量均得到了缓解或消除。

3 讨论

HCC 的复发转移包括肝内复发和肝外转移, 其中肝内播散是最常见的复发模式。在肝外转移中, 肝癌肺转移是最常见的远处转移类型^[5]。多年来, 索拉非尼一直被用于晚期 HCC 的一线或辅助治疗^[9]。但是, 索拉非尼治疗转移性 HCC 的反应率 (CR 和 PR) 仅为 8%, 常见的不良反应和有限的药物疗效限制了索拉非尼的广泛应用^[21-21]。更重要的一点是 HCC 肺转移患者易对索拉非尼产生耐药^[22-23]。尽管 2019 版《原发性肝癌诊疗规范》对远处转移的晚期 HCC 提出了许多治疗措施, 但是目前仍没有公认的标准治疗方案。本研究中, 我们比较了阿帕替尼联合 TACE/BAI 与 TACE/BAI 对合并肺转移的晚期 HCC 患者的安全性和有效性。我们的研究表明, 与 TACE/BAI 相比, 阿帕替尼联合 TACE/BAI 治疗合并肺转移的晚期 HCC 患者安全有效, 联合治疗能提升患者的 PFS、TTP 和 OS, 且不增加非预期的严重并发症。

尽管 TACE 已成为 HCC 非手术治疗的首选, 但

是其不被认为是一种治愈性的治疗方式, 因为常规的化疗栓塞通常不能完全杀死肿瘤细胞。TACE 治疗后产生的缺氧环境可能会刺激新生血管的生成^[24]。研究报道 TACE 治疗后 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, b-FGF) 水平的显著升高, 进一步刺激 VEGFR2 磷酸化, 产生促血管生成作用^[25]。抑制 VEGFR2 和阻断 VEGF 刺激的内皮细胞迁移和增殖可以降低肿瘤微血管密度并促进细胞凋亡。因此, 抑制肿瘤细胞中 VEGF 的

Table 2 Incidence of related adverse reactions in the study[n(%)]

Adverse reaction	Experimental group(n=35)	Control group (n=29)	χ^2	P
Weakness	6/35 (17.14%)	2/29 (6.89%)		0.275*
Hand foot syndrome	7/35 (20.00%)	0/29		0.012*
Nausea vomiting	17/35 (48.57%)	15/29 (51.72%)	<0.001	1.000
Hypertension	8/35 (22.86%)	0/29		0.006*
Abdominal pain	11/35 (31.42%)	18/29 (62.06%)	4.836	0.028
Diarrhea	9/35 (25.71%)	5/29 (17.24%)	0.263	0.608
Hoarseness	3/35 (8.57%)	0/29		0.245*
Headache and/ or dizziness	5/35 (14.28%)	7/29 (24.13%)	0.467	0.494
Anorexia	4/35 (11.43%)	0/29		0.120*
Overall adverse reactions	21/35 (60.00%)	20/29 (68.96%)	0.233	0.630

Note: *: Fisher's exact probability method

高表达可能是提高 TACE 疗效的重要环节之一。阿帕替尼作为一种强大的 VEGFR2 抑制剂,其亲和力是索拉非尼的 10 倍,能抑制 VEGFR2 产生抗血管生成和抗肿瘤的作用^[8]。因此,阿帕替尼联合 TACE 理论上能够产生更强大的抗肿瘤作用。

临床上,阿帕替尼联合 TACE 治疗 HCC 已有多项临床研究报道。最近的一项 III 期临床试验研究也表明阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期 HCC 患者是安全的^[8]。另一项回顾性的多中心研究也显示相比于单纯 TACE,阿帕替尼联合 TACE 对门静脉癌栓患者有效,能够显著提升门静脉癌栓 B 型和 C 型的中位生存期(B 型:12.2 个月 vs 7.5 个月, $P < 0.001$; C 型:13.7 个月 vs 7.2 个月, $P = 0.006$)^[26]。先前的研究表明血液中的 VEGF 水平与 HCC 的肺转移发展有关^[27-28],而阿帕替尼高选择性抑制 VEGFR2 可能对阻止恶性肿瘤肺转移有效。最近的一项研究发现阿帕替尼治疗 28 例仅有肺转移的晚期 HCC 患者的 PFS 优于 20 例无肺转移的晚期 HCC 患者 ($HR = 0.316$, 95%CI:0.144~0.696, Log-rank $P < 0.001$), ORR 显示出类似的结果(21.4% vs 5.0%, $P = 0.019$)^[29],提示这类人群可以从阿帕替尼治疗中获益。Yoshida 等^[7]报道了通过肝和支气管动脉灌注化疗成功减缓了 HCC 肺转移患者的疾病进展,延长了患者的生存,提示 BAI 在 HCC 肺转移瘤中具有一定价值。本研究表明,阿帕替尼联合 TACE/BAI 在治疗合并肺转移晚期 HCC 患者有一定的客观疗效和明显的生存获益,主要的评价指标包括 PFS、TTP、OS 和 DCR 均优于单纯 TACE/BAI 治疗,进一步证明了血管生成抑制剂阿帕替尼联合 TACE/BAI 可以有效抑制肿瘤外周血管的生成,延缓肿瘤进展。

先前的研究发现不同治疗方案的选择会引起恶性肿瘤患者的负性情绪进而影响患者总体健康状况和生活质量^[30]。本研究结果显示阿帕替尼联合 TACE/BAI 组与 TACE/BAI 组在 QOL 上可比,说明增加用药不会影响患者的生活质量。本研究也发现使用阿帕替尼治疗常见的 AE 包括血压升高、手足综合征、腹泻、以及声音嘶哑等,尽管手足综合征及高血压发生率相比于对照组高,但这些并发症均可通过暂停给药、调整给药剂量及对症处理等逆转和控制,且未发现非预期的特殊 AE,进一步提示阿帕替尼联合 TACE/BAI 治疗 HCC 肺转移患者的安全性。

综上所述,阿帕替尼联合 TACE/BAI 相比于 TACE/BAI,能明显改善合并肺转移的晚期 HCC 的生存、预后和 DCR,且对治疗相关 AE 的发生率和总体的 QOL 未表现出不利影响。我们的研究结果表明,阿帕替尼联合 TACE/BAI 在治疗伴肺转移的 HCC 患者上是一个安全、有效的治疗选择。同时,针对联合治疗有效的患者,寻找潜在的生物标志物预测治疗疗效,也是未来重要的研究方向。

参考文献:

- [1] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15):1450-1462.
- [2] EASL Clinical Practice Guidelines; management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182-236.
- [3] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 9(2):121-138.
- [5] Zhan H, Zhao X, Lu Z, et al. Correlation and survival analysis of distant metastasis site and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2021, 11: 652768.
- [6] Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(3):414-420.
- [7] Yoshida T, Kamada K, Miura K, et al. Successful treatment of hepatocellular carcinoma with lung metastasis using hepatic and bronchial artery infusion chemotherapy[J]. Intern Med, 2014, 53(21):2493-2497.
- [8] Li Q, Qin S, Gu S, et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl):4507.
- [9] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4):378-390.
- [10] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib

- in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163–1173.
- [11] Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 353–358.
- [12] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 54–63.
- [13] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282–296.
- [14] Lan CY, Wang Y, Xiong Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer(AERO): a phase 2, single-arm, prospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1239–1246.
- [15] Hu X, Cao J, Hu W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 820.
- [16] 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.
- [17] 周磊, 席青松, 张莉. 阿帕替尼治疗晚期肝内胆管癌 1 例 [J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(7): 675–677.
Zhou L, Xi QS, Zhang L. A case of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with apatinib[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2019, 25(7): 675–677.
- [18] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 52–60.
- [19] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 365–376.
- [20] Kawaoka T, Aikata H, Kan H, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis treated with sorafenib[J]. *Hepatol Res*, 2015, 44(13): 1320–1328.
- [21] 徐琦, 应杰儿. 晚期原发性肝癌内科治疗进展[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(5): 373–380.
Xu Q, Ying JE. Progress of medical treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *China Cancer*, 2019, 28(5): 373–380.
- [22] Yau T, Chan P, Ng KK, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response [J]. *Cancer*, 2009, 115(2): 428–436.
- [23] Yang T, Lu JH, Lin C, et al. Concomitant lung metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(20): 2533–2539.
- [24] Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(7): 773–779.
- [25] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma(HCC): the role of angiogenesis and invasiveness [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4): 914–921.
- [26] Fan W, Yuan G, Fan H, et al. Apatinib combined with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus: a multicenter retrospective study[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(8): 1463–1476.
- [27] Zhan P, Qian Q, Yu LK. Serum VEGF level is associated with the outcome of patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2(4): 209–215.
- [28] Xie L, Ji T, Guo W. Anti-angiogenesis target therapy for advanced osteosarcoma(Review)[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 625–636.
- [29] Du X, Chen D, Lin Z, et al. Efficacy of apatinib in advanced hepatocellular carcinoma with lung metastasis: a retrospective, multicenter study[J]. *J Buon*, 2019, 24(5): 1956–1963.
- [30] Bjelic-Radisic V, Jensen PT, Vlasic KK, et al. Quality of life characteristics inpatients with cervical cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(16): 3009–3018.