

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.014

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.014>

替吉奥联合阿帕替尼辅助治疗 TACE 术后原发性肝癌的临床观察及 cfDNA 与疗效的相关性

薛晨祺, 徐春阳, 姚煜, 王涌臻, 戴峰, 陈刚

[南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)介入放射科, 南京 210003]

[摘要] 目的: 观察替吉奥(seggio)联合阿帕替尼辅助治疗经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术后原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的临床疗效, 探讨血液游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)水平与疗效的相关性。方法: 纳入2014年2月至2015年5月于南京中医药大学附属南京医院TACE术后PLC患者60例, 其中30例经替吉奥联合阿帕替尼治疗的患者为研究组, 30例经替吉奥治疗的患者为对照组。记录患者治疗后的不良反应(adverse reaction, ADR)发生频次, 评价不同组别近期疗效, 同时比较不同组别、不同疗效的cfDNA水平差异。进一步按cfDNA表达水平把PLC患者分成高表达组与低表达组, 对患者进行长期随访, 比较他们不同时间段生存率的差异、中位总生存时间(median overall survival, MOS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。Cox单因素和多因素分析影响TACE术后PLC患者生存率的因素。结果: 两组患者的ADR发生频次构成比相似($P>0.05$)。研究组的总有效率(overall response rate, ORR)为53.33%, 显著高于对照组的26.67%($P<0.05$)。长期随访结果显示: 研究组的MOS较对照组长, 且5年生存率高于对照组($P<0.05$)。cfDNA高表达组患者5年生存率较cfDNA低表达组高($P<0.05$), PFS较cfDNA低表达组长($P<0.05$)。Cox多因素分析结果显示: 巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分级与cfDNA水平是影响晚期PLC患者治疗后生存的独立危险因素。结论: 替吉奥联合阿帕替尼辅助治疗TACE术后PLC患者的疗效优于替吉奥单药治疗, ADR可耐受, 可提高患者的生存率, 且检测cfDNA水平对监测PLC患者疗效评价具有一定价值。

[关键词] 原发性肝癌; 血液游离DNA; 经导管肝动脉化疗栓塞; 替吉奥; 阿帕替尼; 疗效评估

Clinical observation of seggio combined with apatinib in the treatment of primary liver cancer after TACE and the correlation between cfDNA and efficacy

XUE Chenqi, XU Chunyang, YAO Yu, WANG Yongzhen, DAI Feng, CHEN Gang

[Department of Interventional Radiotherapy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine (Nanjing Second Hospital), Nanjing 210003, China]

Abstract **Objective:** To observe the clinical efficacy of seggio combined with apatinib in the adjuvant treatment of primary

收稿日期 (Date of reception): 2022-06-15

通信作者 (Corresponding author): 薛晨祺, Email: mupu1234561@163.com

liver cancer (PLC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE), and investigate the correlation between cell-free DNA (cfDNA) level and efficacy. **Methods:** A total of 60 patients with PLC after TACE in Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine from February 2014 to May 2015 were selected, including 30 patients treated with seggio combined with apatinib as a test group and 30 patients treated with seggio as a control group. After the treatment, the frequency of adverse reaction (ADR) was recorded, and the short-term efficacy of different groups was evaluated. At the same time, the differences in cfDNA levels of different groups and different efficacy were compared. PLC patients were further divided into a high expression group and a low expression group according to cfDNA expression level, and long-term follow-up of patients was performed to compare the difference in survival rate, median overall survival (MOS) time, and progression-free survival (PFS) time in different time periods. Cox univariate and multivariate analysis was used to analyse the factors affecting the survival rate of PLC patients after TACE. **Results:** The frequency ratio of ADR in the 2 groups was similar ($P>0.05$). The ORR of the test group was 53.33%, significantly higher than that of the control group (26.67%) ($P<0.05$). Long-term follow-up results showed that the MOS in the test group was longer than that in the control group. The 5-year survival rate of patients in the cfDNA high expression group was higher than that in the cfDNA low expression group ($P<0.05$), and the PFS was longer than that in the cfDNA low expression group ($P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage and cfDNA concentration were independent risk factors that affected the prognosis of patients with advanced PLC. **Conclusion:** Seggio combined with apatinib adjuvant treatment of PLC patients after TACE is better than seggio monotherapy. ADR can be tolerated, which can improve the survival rate of patients, and the detection of cfDNA levels is effective for monitoring gefitinib. The efficacy have certain value.

Keywords primary liver cancer; cell-free DNA; transcatheter arterial chemoembolization; seggio; apatinib; efficacy assessment

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国常见恶性肿瘤,在全球肿瘤致死病因中排第2位,使人们的生命和生活都遭受到严重威胁。PLC根据组织学类型可分为肝细胞癌、肝内胆管癌和肝细胞-肝内胆管癌混合型,其中肝细胞癌占85%~90%^[1]。PLC的有效治疗手段为手术切除,但大多数患者确诊时已为晚期,无法进行手术治疗。经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗不能行手术切除的PLC患者的首选治疗手段,但其取得的疗效并不理想^[2]。目前,PLC患者TACE术后辅助化疗开始引起临床的重视,然而指南尚未有具体推荐的化疗方案^[3-4]。替吉奥(seggio)是一种口服氟嘧啶药物,由3种药物(奥替拉西、吉美嘧啶与替加氟)根据特定摩尔比复合制得。临床上,替吉奥早被广泛用于PLC的治疗,但近期的一项研究^[5]结果显示单纯替吉奥治疗不能延长PLC患者的总生存期。因此,仍然需要寻求其他药物或与其他药物联合使用以提高患者的临床疗效。阿帕替尼是我国独立研发的小分子靶向药,可特异性地结合并抑制肿瘤血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2),

从而阻断VEGFR-2介导的肿瘤血管生成。VEGFR-2的异常表达同样与PLC的进展和预后密切相关^[6]。阿帕替尼在多种恶性肿瘤如胃癌、乳腺癌等中,显示出较好的抗肿瘤效果。有多项研究^[7-8]表明阿帕替尼与替吉奥联合治疗对晚期胃癌具有较好疗效且安全性高,不过该联合药物化疗方案用于PLC患者TACE术后的研究很少。为进一步研究TACE术后PLC患者的靶向抗癌化疗,本研究分析阿帕替尼联合替吉奥对TACE术后PLC患者的疗效及预后影响,为PLC患者TACE术后辅助化疗提供参考。

游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)存在于外周血中,是一种已降解的内源性DNA,其表达水平与机体的各种病理生理过程密切相关^[9]。相关研究^[10-11]证实恶性肿瘤患者外周血中的cfDNA水平升高,主要是由于肿瘤细胞的分泌和坏死而导致的。此外,有研究^[12-13]提出血浆cfDNA可能是PLC患者疗效或预后的肿瘤标志物。故本研究选取TACE术后PLC患者,经替吉奥联合阿帕替尼治疗和替吉奥治疗。记录患者治疗后不良反应(adverse reaction, ADR)发生频次以及评价不同组别近期疗效。同时比较不同组别、不同疗效的cfDNA水平

差异, 并进一步按cfDNA表达水平把PLC患者分成高表达组与低表达组, 对患者进行长期随访, 比较他们不同时间段生存率的差异、中位总生存时间(median overall survival, MOS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS), 分析影响TACE术后PLC患者生存率的因素, 为临床进一步制定治疗策略提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2014年2月至2015年5月于南京中医药大学附属南京医院治疗的60例TACE术后PLC患者作为研究对象, 通过随机数字表将患者平均分为两组, 入组患者均对本研究内容知情且签署同意书。其中经替吉奥联合阿帕替尼治疗的30例TACE术后PLC患者作为研究组, 其中男16例, 女14例, 年龄为(55.23±7.74)岁; 另选择30例替吉奥治疗的TACE术后PLC患者作为对照组, 其中男17例, 女13例, 年龄为(55.15±7.82)岁; 两组研究对象的一般资料具有可比性(均 $P>0.05$)。收集以上患者的临床资料, 采用登门随访、电话随访、复诊等对患者进行随访, 随访时间为5年或直至患者死亡。本研究已通过南京中医药大学附属南京医院伦理委员会审批(审批号: 2020-LS-ky022)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 1)年龄18~75岁; 2)符合卫生管理部门推荐的《PLC诊疗规范(2019年版)》中的诊断标准^[1]; 3)肝功能Child-Pugh A级或B级, 巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分级为B、C, 体力状况(performance status, PS)评分0~2; 4)血常规、肝肾功能等指标符合化疗用药标准; 5)临床资料无缺失; 6)患者或其家属签订知情同意书。

排除标准: 1)以往或同时患有其他未治愈的恶性肿瘤; 2)近1个月曾行放化疗或替吉奥、阿帕替尼治疗; 3)妊娠、哺乳期、精神障碍特殊群体; 4)不能按规定服药, 资料不完整。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法

所有PLC患者均实施TACE术治疗^[2-5]: 经Seldinger技术进行经皮股动脉穿刺, 通过动脉造影确定肿瘤所在位置、大小、血液供应情况、门静脉异位血栓情况, 将导管选择性插入负责肿瘤供

血的靶动脉后, 慢慢注入表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶, 剂量分别为60 mg、60 mg和750 mg, 然后依照患者肿瘤大小、血供类型注入碘化油化疗药乳剂, 并注入吸收性明胶海绵实施化疗栓塞。TACE术后予抑酸、止吐、护肝等对症治疗。

对照组: 服用替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司, 国药准字: H20100150, 20 mg/片)化疗, 依据体表面积给药: $<1.25 \text{ m}^2$, 80 mg/d; $1.25\sim1.5 \text{ m}^2$, 100 mg/d; $>1.5 \text{ m}^2$, 120 mg/d; 均2次/d, 连服14 d, 休息7 d, 为1个疗程。

研究组: 在对照组的替吉奥治疗基础上联合应用阿帕替尼(每粒250 mg, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20140105)治疗, 在TACE术后的第3~5天开始口服甲磺酸阿帕替尼, 1次/d, 每次500 mg, 持续治疗4周为一个治疗周期。如果治疗期间出现药物ADR并不能耐受时, 可以调节剂量到每天250 mg或者停药, 待药物ADR缓解再逐步恢复。若再次TACE治疗, 术前4 d停药, 术后的第3~5天重新开始服药。全部患者均接受半年随访, 随访结果显示半年内没有患者停用化疗药物。每间隔12个月左右评价患者的整体状况, 主要根据影像学、肝功能、体力评分综合评价以确定是否再次行TACE治疗。

1.3.2 定量 RT-PCR 检测 cfDNA 水平的检测

经治疗后, 采集PLC患者第7、30、60天的空腹外周静脉血, 均空腹8 h以上, 用EDTA-Na₂抗凝管分别采集2组受试对象外周血静脉血液10 mL, 抗凝管立即进行常规检查后在1 h内分离血浆(室温或4 ℃放置)。将血液样本以16 000 r/min离心10 min, 吸取上层淡黄色的血浆置于另一离心管, 再次以16 000 r/min离心10 min, 获得血浆样品。定量RT-PCR反应体系配制及反应: 根据所需要配制的孔数行反应体系配制, 分别配出需要量的目的片段以及参照内部PCR控制(Internal PCR Control, IPC)的反应体系混合物。2 mL血浆的模板DNA、2×SYBR GREEN MASTER MIX、1 mmol/L每种dNTP、0.2 mm引物, 不足部分用去核酸酶水补齐25 mL体系。反应程序: 预变性, 95 ℃, 1 min; 变性, 95 ℃, 8 s; 退火/延伸60 ℃, 15 s; 变性, 退火/延伸, 35个循环。

1.4 临床治疗效果的评价

判定标准^[8]: 按照实体瘤临床疗效评价标准1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1)对患者进行疗效评价, 分为完全缓解(complete response, CR), 所有病灶消

失; 部分缓解(partial response, PR), 病灶长径和缩小 $\geq 30\%$; 疾病稳定(stable disease, SD), 病灶长径和缩小 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$; 疾病进展(progressive disease, PD), 病灶长径和增大 $\geq 20\%$ 或见新病灶。疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD, 总有效率(overall response rate, ORR)=CR+PR。

生存评价指标: 生存率, 比较治疗后两组患者的5年生存情况。MOS, 即确诊PLC同时接受治疗到死亡或随访结束的时间。PFS, 指从随机化临床试验开始到肿瘤发生(任何方面)进展或因任何原因导致死亡的时间。

1.5 ADR 的评价

安全性评价依据WHO药物ADR评价方法进行, 主要观察项目有血液毒性、肝肾损害、消化道反应、神经毒性等, 比较两组治疗后腹泻、骨髓抑制、恶心呕吐、手足综合征、高血压、口腔黏膜炎、蛋白尿各类ADR的发生情况。

1.6 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行处理。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验。生存曲线绘制采用log-rank检验; Cox单因素分析筛选出影响预后的因素, 再采用Cox逐步回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料及临床疗效

两组患者的基线资料对比, 各项临床特征比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 说明两组间具有可比性(表1)。所有患者接受治疗后, 进行短期疗效评估。研究组治疗的ORR为53.33%, 其中PR 16例(53.33%), SD 13例(43.33%), PD 1例(3.33%); 对照组治疗的ORR为26.67%, 其中CR 0例, PR 8例(26.67%), SD 19例(63.33%), PD 3例(10.00%)。两组ORR比较, 研究组的ORR显著高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组患者基线资料对比($n=30$)

Table 1 Comparison of baseline data between the 2 groups($n=30$)

临床特征	研究组	对照组	P
性别/例			0.606
男	16	13	
女	14	17	
年龄/岁	55.23 \pm 7.74	55.15 \pm 7.82	0.968
TNM分期/例			0.438
I-II	18	14	
III-IV	12	16	
肿瘤大小/例			0.789
< 5 cm	18	20	
≥ 5 cm	12	10	
AFP/例			0.793
≤ 20 ng/mL	11	13	
> 20 ng/mL	19	17	
门静脉癌栓/例			0.795
是	16	18	
否	14	12	

续表1

临床特征	研究组	对照组	P
分化程度/例			0.115
I~II	21	14	
III~IV	9	16	
BCLC分级/例			0.302
B	17	12	
C	13	18	
肝硬化/例			0.532
是	22	25	
否	8	5	

2.2 治疗前后血浆 cfDNA 水平变化

两组患者接受治疗后, cfDNA水平随着时间推移呈下降趋势, 两组患者在治疗第30天和第60天cfDNA水平均显著低于治疗前(均 $P<0.05$)。同时结果显示: 在治疗的第7、30、60天, 研究组的cfDNA水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$)。进一步分析不同疗效的PLC患者cfDNA水平变化, 可见疗效为PD的患者血浆cfDNA水平随着时间推移呈现上升趋势, 疗效为PR的患者血浆cfDNA水平随着时间推移呈下降趋势, 疗效为SD的患者血浆cfDNA水平随着时间推移呈现稳定趋势(表2、3)。

2.3 ADR 分析

两组患者各种类型的ADR的发生频次相比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表4)。

2.4 生存率与 MOS 分析

长期随访结果显示: 研究组患者的MOS为180.5 d, 对照组患者的MOS为160 d, 研究组患者

的MOS较对照组长, 且研究组5年生存率显著高于对照组($P<0.05$)。根据治疗的60 d的cfDNA水平(本研究中以中位值浓度8.95 ng/mL为分组界限)将研究组分为高表达组与低表达组, 进一步分析研究组不同cfDNA表达水平的PLC患者生存率, 结果显示cfDNA高表达组患者5年生存率较cfDNA低表达组低($P<0.05$, 表5、6)。

2.5 PFS 分析

进一步分析治疗后不同cfDNA水平PLC患者的PFS, 结果显示血浆cfDNA低表达的PLC患者经治疗后PFS时间显著延长($P=0.028$, 图1)。

2.6 Cox 单因素与多因素分析

对60例PLC患者的年龄、性别、BCLC分级、肿瘤数量、肿瘤大小、分化程度及cfDNA水平等指标进行Cox单因素和多因素回归分析, 结果发现BCLC分级($P=0.016$)和cfDNA水平($P=0.018$)是影响PLC治疗后生存的独立危险因素(表7、8)。

表2 治疗前后两组cfDNA水平变化($n=30$)Table 2 Changes of cfDNA levels in the 2 groups before and after the treatment ($n=30$)

时间	研究组/(ng·mL ⁻¹)	对照组/(ng·mL ⁻¹)
治疗前	13.22 ± 1.96	13.17 ± 1.85
治疗的第7天	12.39 ± 1.53	12.86 ± 1.38*
治疗的第30天	10.78 ± 1.46 [#]	11.69 ± 1.51* [#]
治疗的第60天	8.35 ± 1.32 [#]	9.58 ± 1.49* [#]

与治疗前比较, [#] $P<0.05$; 与研究组比较, * $P<0.05$ 。

Compared with before the treatment, [#] $P<0.05$; compared with the test group, * $P<0.05$.

表3 研究组不同疗效患者的cfDNA水平变化($n=30$)Table 3 Changes of cfDNA levels in patients with different therapeutic effects of the test group ($n=30$)

时间	PR/(ng·mL ⁻¹)	SD/(ng·mL ⁻¹)	PD/(ng·mL ⁻¹)
治疗前	13.12 ± 1.47	13.15 ± 1.56	13.10 ± 1.42
治疗的第7天	12.74 ± 1.40	12.85 ± 1.47	13.27 ± 1.58
治疗的第30天	10.16 ± 1.39	12.74 ± 1.53	14.86 ± 1.43
治疗的第60天	8.54 ± 1.28	12.80 ± 1.49	15.70 ± 1.56

表4 两组不同ADR发生频次

Table 4 Occurrence frequency of different ADRs in the 2 groups

ADR	研究组/[频次(%)]	对照组/[频次(%)]
高血压	4 (13.79)	3 (0.34)
蛋白尿	1 (3.45)	2 (6.90)
手足综合征	3 (10.34)	2 (6.90)
恶心呕吐	4 (13.79)	4 (13.79)
口腔黏膜炎	7 (24.13)	8 (27.59)
骨髓抑制	5 (17.24)	4 (13.79)
肝功能变化	5 (17.24)	6 (20.69)
合计	29 (100.00)	29 (100.00)

表5 两组各时间段生存率的比较($n=30$)Table 5 Comparison of survival rates between the 2 groups in each time period ($n=30$)

时间/年	研究组/[例(%)]	对照组/[例(%)]
<1	13 (43.33)	21 (70.00)
1~3	6 (20.00)	6 (20.00)
3~5	3 (10.00)	2 (6.67)
>5	8 (26.67)	1 (3.33)*

与研究组比较, * $P<0.05$ 。

Compared with the test group, * $P<0.05$.

表6 cfDNA高表达组与低表达组患者各时间段的生存率($n=15$)Table 6 Survival rates of patients in the high and low expression groups of cfDNA in each time period ($n=15$)

时间/年	cfDNA高表达组/[例(%)]	cfDNA低表达组/[例(%)]
<1	7 (46.67)	3 (20.00)
1~3	5 (33.33)	3 (20.00)
3~5	2 (13.33)	2 (13.33)
>5	1 (6.67)	7 (46.67) [#]

与高表达组相比较, [#] $P<0.05$ 。

Compared with the high expression group, [#] $P<0.05$.

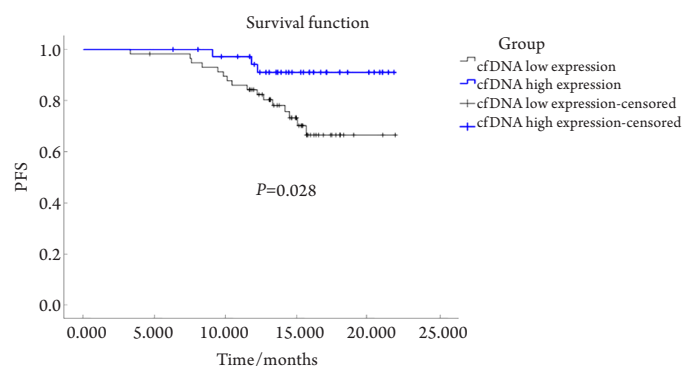


图1 经治疗后PLC患者的PFS分析

Figure 1 PFS analysis of PLC patients after the treatment

表7 Cox单因素分析

Table 7 Cox univariate analysis

因素	B	SE	Wald χ^2	df	P	Exp	95%CI	
							下限	上限
性别	-1.065	0.696	2.346	1	0.126	0.345	0.088	1.347
年龄	-0.646	0.651	0.986	1	0.321	0.524	0.146	1.876
AFP	1.643	0.691	5.646	1	0.017	5.169	1.333	20.040
BCLC分级	1.668	0.636	6.891	1	0.009	5.303	1.526	18.430
肝硬化	1.662	0.681	5.946	1	0.015	5.268	1.386	20.030
肿瘤大小	-0.933	0.722	1.667	1	0.197	0.393	0.096	1.621
肿瘤数目	-0.744	0.650	1.310	1	0.252	0.475	0.133	1.699
肿瘤分化	-1.065	0.696	2.346	1	0.126	0.345	0.088	1.347
肿瘤包膜	1.105	0.528	4.379	1	0.036	3.021	1.073	8.506
cfDNA水平	2.308	0.788	8.582	1	0.003	10.060	2.147	47.100

表8 Cox多因素生存分析

Table 8 Cox multivariate survival analysis

因素	B	SE	Wald χ^2	df	P	Exp	95%CI	
							下限	上限
cfDNA水平	4.201	1.768	5.645	1	0.018	66.760	2.087	2 136.000
肝硬化	-2.166	1.408	2.366	1	0.124	0.115	0.007	1.811
BCLC分级	2.497	1.034	5.829	1	0.016	12.180	1.600	92.220
包膜	1.524	0.889	2.847	1	0.092	4.483	0.785	25.580
AFP	-1.312	1.048	1.689	1	0.194	0.273	0.038	1.936

3 讨论

手术切除为PLC的首选治疗方法。但是由于PLC早期无明显临床症状,起病隐匿,并且病情

进展快速、恶化性高,早诊断、早治疗的难度较大,所以大多数PLC患者被确诊时已为中晚期,生存时间为半年到1年不等,只有约20%的患者符合条件进行手术^[14]。为阻止病情进展、延长晚期

PLC患者生存时间,大量非手术治疗方法应运而生。目前,TACE被推荐为中晚期PLC患者的优选非手术治疗方案,其主要工作机制是在肿瘤供血动脉处插入选择性导管,并注入适量栓塞剂阻断肿瘤组织血供以达到治疗目的。然而,TACE在肿瘤部位营造的缺血、缺氧状态,会导致血管内皮生长因子水平上调,能进一步刺激肿瘤微血管和侧支循环的生成,而缺氧刺激因子的高表达进一步阻碍了癌细胞的凋亡,从而影响远期疗效^[15]。因此,提高TACE治疗PLC的疗效是近年来研究的热点。

TACE联合替吉奥治疗方案目前在临床上被广泛应用,此前也有众多研究^[16-17]发现此方案能在一定程度上增强疾病控制效果,延长患者生存期,与单纯TACE术相比,ADR相当,但其取得的疗效仍不够理想。阿帕替尼是新型小分子制剂,主要通过竞争性结合VEGFR-2进而抑制肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤细胞增殖,达到抗肿瘤作用。研究^[18-20]发现阿帕替尼在治疗PLC的过程中显示了出色的抑癌作用,通过提高肿瘤应答率进一步延长患者的中位生存时间。因此,有研究^[7]提出阿帕替尼联合替吉奥辅助TACE治疗晚期PLC,以期达到更好地控制病情的效果,但目前相关研究较少,其具体疗效待大量实验数据考察,也缺乏可靠的预测或预后的标志物。

cfDNA的检测方便,只需要收集检测对象的血液样本即可从血清或者血液中提取出来,可在一定程度上避免组织穿刺的局限性。外周血中的cfDNA由肿瘤细胞代谢产生,其水平变化与恶性肿瘤的发生发展的相关性可进一步反映疗效。樊庆宇等^[21]研究发现:cfDNA水平与化疗疗效呈负相关,化疗后,胃癌患者的cfDNA水平显著低于治疗前,且PR患者的血浆cfDNA水平呈显著下降趋势,PD患者的血浆cfDNA水平呈现显著上升趋势。杨方凝等^[22]的研究也提及cfDNA水平可动态反映肿瘤负荷,有助于辅助乳腺癌的疗效评估。龚海峰等^[23]通过Cox分析发现cfDNA水平是影响非小细胞肺癌患者预后的独立危险因素。以上研究提示cfDNA水平可能是恶性肿瘤疗效评估的潜力指标。

本研究结果两组出现的主要ADR包括骨髓抑制、恶心呕吐、手足综合征、高血压、口腔黏膜炎、蛋白尿、肝功能变化等,未出现严重ADR。其ADR发生率相近,经过抑酸、止吐、护肝等对症治疗均可缓解。这说明替吉奥联合阿帕替尼治疗与单纯替吉奥治疗导致的ADR基本一致,即阿

帕替尼不会增加靶向治疗时ADR的风险。经治疗后,研究组的ORR、MOS、5年生存率均显著高于对照组(均 $P<0.05$)。以上数据显示:替吉奥联合阿帕替尼辅助治疗TACE术后PLC患者的疗效更加显著,可有效减轻PLC患者病情,提高生存质量,延长生存时间。分析cfDNA水平的变化发现:研究组疗效为PD的患者血浆cfDNA水平随着时间推移呈现上升趋势,疗效为PR的患者血浆cfDNA水平随着时间推移呈下降趋势,疗效为SD的患者血浆cfDNA水平随着时间推移呈现稳定趋势,从以上结果推断cfDNA水平的变化与临床疗效具有一定的相关性。进一步把cfDNA水平分为高表达与低表达,本研究发现cfDNA高表达组患者5年生存率较cfDNA低表达组低($P<0.05$)。Cox多因素分析结果显示:BCLC分级与cfDNA水平是影响PLC晚期患者治疗后生存的独立危险因素,因此认为cfDNA水平可能可以反映此方案的预后。从PFS分析结果可见血浆cfDNA水平低表达的患者经治疗后生存时间显著延长($P=0.028$),由此认为低水平的cfDNA患者为本疗法的受益人群,cfDNA水平可作为判断本疗法治疗PLC预后的检测指标。

综上所述,替吉奥联合阿帕替尼辅助治疗TACE术后PLC患者的疗效优于替吉奥单药治疗,能有效提高抗肿瘤效果,延长生存期,且ADR可耐受,因此,替吉奥联合阿帕替尼辅助TACE术治疗方案可为PLC患者提供新的选择。cfDNA水平变化可在一定程度上反映替吉奥联合阿帕替尼辅助TACE术的疗效,cfDNA可能是评估PLC预后的潜在指标,值得临床进一步考察、应用和推广。本研究还存在一定局限性,如纳入样本量偏小。为增加数据可靠性,考虑在未来的研究中增大样本量行进一步的验证。

参考文献

1. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 140-160.
Practice guidelines for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (v.2019)[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(1): 140-160.
2. 陈明明. 肝动脉化疗栓塞术后行替吉奥口服治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2019, 14(19): 105-107.
CHEN Mingming. Observation of the curative effect of oral administration of Seggio in the treatment of primary liver cancer after hepatic arterial chemoembolization[J]. China Practical Medical, 2019,

- 14(19): 105-107.
3. 常祖宽, 王晓伟, 马文芳, 等. MRI在原发性肝癌早期诊断及TACE介入治疗术后疗效评价中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(7): 101-103.
CHANG Zukuan, WANG Xiaowei, MA Wenfang, et al. Application of MRI in early diagnosis of primary liver cancer and curative effect evaluation after TACE intervention therapy[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2022, 20(7): 101-103.
 4. 马冰, 白黎, 赵艳, 等. 原发性肝癌TACE术后发生感染性并发症的影响因素研究[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 2033-2035.
MA Bing, BAI Li, ZHAO Yan, et al. Factors influencing TACE postoperative infectious complications of primary liver cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2021, 36(12): 2033-2035.
 5. 熊金芹, 张帆, 王卫星. 阿帕替尼联合替吉奥治疗TACE术后的原发性肝癌的临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1876-1880.
XIONG Jinqin, ZHANG Fan, WANG Weixing. The clinical research of apatinib combined with tegafur in the treatment of primary liver cancer after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(18): 1876-1880.
 6. 尹晓东, 后博, 李海洋, 等. 中晚期原发性肝癌患者TACE术后VEGFR表达水平与疗效的相关性分析[J]. 肝脏, 2021, 26(10): 1107-1111.
YIN Xiaodong, HOU Bo, LI Haiyang, et al. Correlation between VEGFR expression level and therapeutic effect of TACE therapy in patients with advanced primary liver cancer[J]. Chinese Hepatology, 2021, 26(10): 1107-1111.
 7. 王映, 路彦娟, 崔会娟, 等. 阿帕替尼与替吉奥二线治疗晚期肝细胞癌的效果比较[J]. 河南医学研究, 2019, 28(14): 2515-2518.
WANG Ying, LU Yanjuan, CUI Huijuan, et al. Efficacy comparison between apatinib and S-1 as the second-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Henan Medical Research, 2019, 28(14): 2515-2518.
 8. 廖建凤, 龚爱芳. 阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(3): 81-84.
LIAO Jianfeng, GONG Aifang. Clinical efficacy of apatinib combined with Seggio in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2022, 15(3): 81-84.
 9. Ranucci R. Cell-free DNA: applications in different diseases[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1909: 3-12.
 10. Li N, Wang BX, Li J, et al. Perioperative circulating tumor DNA as a potential prognostic marker for operable stage I to IIIA non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2022, 128(4): 708-718.
 11. Luo H, Wei W, Ye Z, et al. Liquid biopsy of methylation biomarkers in cell-free DNA[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(5): 482-500.
 12. Chen H, Sun LY, Zheng HQ, et al. Total serum DNA and DNA integrity: diagnostic value in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Pathology, 2012, 44(4): 318-324.
 13. 迟洪亮. 干扰素辅助化疗方案在治疗胆囊癌中的作用[J]. 实用癌症杂志, 2015, 12(6): 874-876.
CHI Hongliang. Effect of interferon adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with gallbladder cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2015, 12(6): 874-876.
 14. 廖运国. TACE联合PMCT治疗中晚期肝癌的近期临床研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
LIAO Yunguo. Recent clinical study of TACE combined with PMCT in the treatment of advanced liver cancer[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2017.
 15. 马娟. VEGF、PD-ECGF在TACE治疗原发性肝癌中晚期患者中的检测意义[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
MA Juan. Detection significance of VEGF and PD-ECGF in TACE treatment of patients with advanced liver cancer[D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2015.
 16. 胡若冰, 杨玉秀. 替吉奥与肝动脉化疗栓塞术联合治疗BCLC B期原发性肝癌的临床效果[J]. 中国疗养医学, 2018, 27(6): 656-658.
HU Ruobing, YANG Yuxiu. Clinical effect of S-1 combined with hepatic arterial chemoembolization in the treatment of BCLCB-stage primary liver cancer[J]. Chinese Journal of Convalescent Medicine, 2018, 27(6): 656-658.
 17. 吴晓郁, 孟秋丽, 万绍贵. 替吉奥联合肝动脉灌注化疗栓塞术治疗中晚期肝细胞癌临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(2): 179-181.
WU Xiaoyu, MENG Qiuli, WAN Shaogui. Effect of tegafur gimeracil oteracil combined with transcatheter arterial chemoembolization on advanced hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2018, 32(2): 179-181.
 18. 张璐西, 吴金平, 阮程华, 等. TACE联合阿帕替尼治疗肝细胞肝癌伴门静脉癌栓疗效研究[J]. 生物医学工程与临床, 2019, 23(6): 683-687.
ZHANG Luxi, WU Jinping, RUAN Chenghua, et al. Efficacy analysis of transarterial chemoembolization combined with apatinib in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Biomedical Engineering and Clinical Medicine, 2019, 23(6): 683-687.
 19. 沈锐潮, 卢浩, 熊共鹏. 阿帕替尼联合TACE治疗中晚期肝癌患者临床分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(23): 3831-3833.
SHEN Ruichao, LU Hao, XIONG Gongpeng. Clinical analysis of apatinib combined with TACE in the treatment of patients with advanced liver cancer[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2019, 32(23): 3831-3833.
 20. 王俊镔, 张晶, 卢冬彦, 等. 阿帕替尼联合经导管肝动脉灌注化疗栓塞治疗中晚期肝癌临床研究的系统评价[J]. 安徽医药, 2019,

- 23(12): 2504-2510.
WANG Junbin, ZHANG Jing, LU Dongyan, et al. Meta-analysis of the combination of transarterial chemoembolization and apatinib for the treatment of intermediated or advanced hepatocellular carcinoma[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2019, 23(12): 2504-2510.
21. 樊庆宇, 王雅静, 仲悦娇, 等. 胃癌血浆游离DNA检测的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(3): 241-245.
FAN Qingyu, WANG Yajing, ZHONG Yuejiao, et al. Clinical significance of detection of plasma cfDNA in gastric cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2020, 25(3): 241-245.
22. 杨方凝, 王利军, 刘毅, 等. 乳腺癌患者外周血cfDNA及长片段DNA浓度的临床价值研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(94): 18497-18498.
YANG Fangning, WANG Lijun, LIU Yi, et al. Clinical value of cfDNA and long fragment DNA concentrations in peripheral blood of breast cancer patients[J]. Journal of Clinical Medical Literature. Electronic Edition, 2017, 4(94): 18497-18498.
23. 龚海峰, 刘俊峰. 血液游离DNA浓度和非小细胞肺癌相关性多因素分析[J]. 中国综合临床, 2013, 29(10): 1032-1035.
GONG Haifeng, LIU Junfeng. Multivariate analysis of the relationship between free DNA concentration in the blood and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. Clinical Medicine of China, 2013, 29(10): 1032-1035.

本文引用: 薛晨祺, 徐春阳, 姚煜, 王涌臻, 戴峰, 陈刚. 替吉奥联合阿帕替尼辅助治疗TACE术后原发性肝癌的临床观察及cfDNA与疗效的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(11): 2689-2698. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.014

Cite this article as: XUE Chenqi, XU Chunyang, YAO Yu, WANG Yongzhen, DAI Feng, CHEN Gang. Clinical observation of seggio combined with apatinib in the treatment of primary liver cancer after TACE and the correlation between cfDNA and efficacy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(11): 2689-2698. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.014