

# 微波消融/阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌的研究进展

杨耕夫, 余松远

湖北省武汉科技大学附属天佑医院超声介入科, 湖北 武汉 430000

**【摘要】** 肝癌是最常见恶性肿瘤之一。针对中晚期肝癌的治疗是世界性的难题, 目前有介入肿瘤治疗、分子靶向药物治疗等多种综合性治疗措施。微波消融作为介入治疗的一种, 具有安全、有效、经济、实用等优点而在临床上广泛开展, 并在与肝动脉化疗栓塞的联合治疗中显现出疗效; 阿帕替尼作为国产新型分子靶向药物, 相对于同类药物, 具有经济、副反应少等优势, 并在晚期肝癌的治疗上取得了令人期待的结果; 而微波消融与阿帕替尼作为有前途的治疗方案, 其远期疗效仍存在争议, 需进一步研究。本文旨在就微波消融与阿帕替尼治疗中晚期肝癌的原理、临床疗效与安全性的研究进展予以综述。

**【关键词】** 微波消融; 阿帕替尼; 中晚期肝癌; 分子靶向治疗; 联合疗法

## Advances in microwave ablation/apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma

YANG Geng-fu, YU Song-yuan

Department of Wuhan University of science and technology, Tianyou Hospital, Wuhan 430000, China

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the common malignant tumor in the world. The treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) is a worldwide problem. As a kind of interventional therapy, microwave ablation is widely used in clinical practice because of its safety, effectiveness, economy and practicality. As a new molecular targeted drug in China, apatinib has the advantages of economy and fewer side effects compared with similar drugs, and has achieved desirable results in the treatment of advanced liver cancer. As the promising treatment options, microwave ablation (MWA) and apatinib remains some controversial issues in the combinations and long-term efficacy. The progress of the theory, clinical efficacy and safety of MWA and apatinib were reviewed in this article.

**【Key words】** Microwave ablation; Apatinib; Advanced hepatocellular carcinoma; Molecular targeted therapy; Combination therapy

## 1 研究背景

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发病率在世界范围内呈逐年上升趋势, 已成为第 6 位常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 在恶性肿瘤相关病死率中居第 3 位, 对人类健康构成严重威胁<sup>[2]</sup>。我国是全球原发性肝癌发病率最高的国家, 全球每年的新发病例中有一半以上发生在中国<sup>[3]</sup>。

针对肝癌的治疗有外科手术切除、肝移植、局部消融、介入栓塞、放疗化疗、分子靶向治疗、免疫疗法等多种方式。手术治疗、肝移植和局部消融被认为是肝癌的根治性的有效的治疗方式, 然而由于病情进展与患者自身耐受情况, 中晚期肝癌患者已不能耐受手术治疗, 而肝移植作为

不适合手术的最适宜方法, 又由于供体的稀缺等因素限制了其适用性<sup>[4]</sup>。近十年来, 肝癌的治疗进展在很大程度上归功于介入肿瘤学领域的发展<sup>[5]</sup>, 肝脏肿瘤介入治疗为患者提供了新的治疗方案, 经肝动脉化疗栓塞术 (Transarterial chemoembolization, TACE) 成为了中晚期肝癌患者的一线推荐治疗方案, 而射频或微波消融术作为小肝癌的根治性方法在中晚期肝癌的治疗上, 也有显示出各自的优势。而分子靶向药物是近年来关注的热点, 其通过抗肿瘤血管生成等机制在控制肿瘤进展、延长患者生存期等方面取得了显著的疗效, 索拉菲尼与仑伐替尼已相继被批准为晚期肝癌患者的一线用药<sup>[6]</sup>。阿帕替尼作为我国自主研发的新型分子靶向药物, 为晚期肝癌患者的治疗发挥了积极作用, 相关 III 期临床试验正在进行中。

## 2 微波消融治疗肝癌

### 2.1 作用机制 微波消融技术 (Microwave ablation,

基金项目: 湖北省卫生健康委员会基金项目 (WJ2019H231)

作者简介: 杨耕夫, 在读研究生, E-mail: 420251728@qq.com

通讯作者: 余松远, 副教授, 硕士生导师, E-mail: Ysywhjz.Haodf.com

MWA), 其原理是利用微波天线发出高频电磁波产生的热效应使局部组织细胞受热凝固变性坏死, 并可以中断滋养瘤体的动脉供血系统, 导致不可逆的肿瘤坏死, 并且其旁观者效应提高机体免疫细胞数量及其抗肿瘤功能等免疫调节作用<sup>[7]</sup>。微波消融的消融面积与范围受微波天线的数量与构架、波长、功率等因素影响, 经过技术不断的改进, 最新一代的微波消融系统具有很强的作用范围与高效率的热消融强度<sup>[8]</sup>。有 Meta 分析<sup>[9]</sup>指出, 微波消融可提高化疗药在病灶局部浓度, 还可提高肿瘤血管通透性, 促进药物向肿瘤细胞的渗透, 从而能够加强肿瘤细胞对化疗药的敏感性。Striz<sup>[10]</sup>等报道微波消融还有增强细胞免疫功能、抑制肿瘤血管生成等作用。Zhang<sup>[11]</sup>等监测 45 例接受微波消融术治疗的肝癌患者细胞因子, 结果显示与治疗前相比, 微波消融治疗 1 个月后, CD3+细胞、CD4+细胞和 IL-12 免疫细胞显著升高。综上, 微波消融不仅能局部破坏肿瘤细胞及其血供, 还具有增强机体免疫细胞作用、促进肿瘤细胞对其它药物的吸收从而增强其敏感性等优点。

**2.2 临床疗效** 已有多项研究证实微波消融治疗的有效性, 并且热消融目前被认为是小肝癌的一线治疗方法<sup>[12]</sup>。而对于中晚期肝癌患者来说, 微波消融可以采用多点分次肿瘤病灶移动式消融, 化整为零, 逐块毁损方式, 消融体积大、手术时间短, 但由于缺乏更多的临床报道, 其对于患者的长期生存益处仍有待继续观察。国内梁萍<sup>[13]</sup>等进行的一项大样本大型多中心研究结果表明微波消融治疗肝癌技术有效, 有可观的近期生存率。而与中晚期肝癌的一线推荐治疗方案 TACE 相比, 意大利一项纳入 215 例患者的多中心前瞻性研究<sup>[14]</sup>指出, 微波消融治疗肝癌安全有效, 可获得可观的 5 年累积生存率, 其远期生存率与经动脉化疗栓塞相似。Abdelaziz<sup>[15]</sup>等对比分析了分别接受 MWA 和 TACE 的大肝癌(5-7 cm 大肿瘤)患者, 发现 MWA 组的平均生存期优于 TACE 组。胡志立<sup>[16]</sup>等回顾性分析 44 例分别接受 MWA 和 TACE 治疗的中晚期肝癌患者, 其累积生存率两组间无明显差异, 而其 1 年、1.5 年复发率中 MWA 组分别优于 TACE 组。近年来射频消融术(Radiofrequency ablation, RFA)被认为是不适合手术切除的肝肿瘤负荷患者的首选治疗方法<sup>[17]</sup>, 而微波消融术被证明与射频消融术一样有效和安全<sup>[18]</sup>。Umberto Cillo<sup>[19]</sup>等的回顾性研究报道, MWA 治疗肝癌患者的 2 年复发率 55%, 而 RFA 的 2 年复发率为 77%。近期的 Meta 分析<sup>[20]</sup>指出, 两者的疗效相似, 微波消融术具有更大的肿瘤消融体积与更快的消融时间, 在较大肿瘤上具有明显优势。RFA 一个缺点是其吸热效应, 可以防止邻近组织损伤和导致不完整的肿瘤破坏, 而 MWA 更有效地克服这个吸热效应, 能迅速产生更高的温度, 并且由于没有电阻抗的作用使得其消融体积大大提高, MWA 使用这种内在加热优势来创建更大的烧蚀区和边缘附近的脉管系统<sup>[21]</sup>。相对于射频电流, 微波能量能产生更快更热的烧蚀区域, 从而缩短手术时间与手术成本。综上, 微波消融具有方便有效可靠、节省费用以及损伤和副反应小等

独特优势, 易被患者接受。而在疗效方面, 近期的 Meta 分析与相关回顾性研究对比分析了微波消融、射频消融与经肝动脉化疗栓塞, 三者疗效无显著差异, 但由于缺乏大样本量与随机对照试验, 其对于患者的长期生存疗效仍有待于进一步的研究。有研究表明消融区肝动脉通畅与局部肿瘤进展相关, 这可能是以后研究如何提高 MWA 的疗效与降低局部肿瘤复发率的方向<sup>[22]</sup>。

**2.3 不良反应** 微波消融的不良反应主要包括发热、疼痛、恶心呕吐、高血压等, 严重并发症有胸腔积液、肝脏出血、肝脓肿、肿瘤种植转移以及胆道损伤等。但是在熟练的技术操作与充分细致的术前评估的前提下, 可以减少或避免严重并发症的发生<sup>[23]</sup>。总体而言, 微波消融相较于外科手术、射频消融术等其他治疗技术效率更高并发症少<sup>[24]</sup>, 相对更加安全。

### 3 阿帕替尼治疗肝癌

**3.1 作用机制** 阿帕替尼(apatinib)作为分子靶向治疗药物, 是我国自主研发的抗肿瘤新药。临床前研究表明, 阿帕替尼可有效抑制 VEGFR-2、c-Kit 和 c-Src 的激酶活性, 以及通过抑制 VEGFR-2、c-Kit 和 PDGFRb 的细胞磷酸化达到抗肿瘤血管生成的作用<sup>[25]</sup>, 并且通过抑制 ABCB1 和 ABCG2 的功能从而具有重要的逆转化疗药物耐药性的作用<sup>[26]</sup>, 还具有诱导 HCC 细胞周期抑制和凋亡、提高机体抗肿瘤活性等直接抑制癌细胞的作用<sup>[27]</sup>。近期有研究<sup>[28]</sup>表明, 阿帕替尼通过抑制 PI3K/Akt 信号转导通路, 上调促凋亡基因 Bax 和 caspase-9 的表达, 下调抗凋亡基因 Bcl-2 的表达水平, 从而能够促进肝癌细胞的凋亡。

**3.2 临床疗效** 经 II 期临床研究数据<sup>[29]</sup>证实, 阿帕替尼作为中晚期 HCC 患者的一线治疗有效, 相关 III 期临床研究正在进行中。由于目前的晚期肝癌一线推荐靶向治疗药物索拉非尼有着高昂的费用, 以及近年来显现出的副反应多、疗效并不满意等劣势, 国内已开始进行阿帕替尼的临床应用。一项近期的 Meta 分析<sup>[30]</sup>显示, 对于胃癌等其他肿瘤的治疗, 850 mg qd 和 750 mg qd 应用阿帕替尼的短期疗效显著, 其 ORR 与 DCR 明显高于对照组, 且改善 PFS 明显优于 500 mg qd 组, 但肝癌方面尚缺乏足够的技术支持。Yu 等<sup>[31]</sup>进行了一项包含 31 例中晚期肝癌患者的前瞻性研究, 其接受阿帕替尼治疗的患者中位 TTP 为 4.8 个月。多项研究<sup>[32-33]</sup>表明, 阿帕替尼较安慰剂组能明显提高患者的近期 ORR 与 DCR, 且不良反应与安慰剂组无明显差异。Wang 等<sup>[34]</sup>进行的一项包含 72 例病例的回顾性分析表明, 阿帕替尼与索拉非尼的 ORR 与 DCR 无明显差异, 近期临床疗效相似。Wei 等<sup>[35]</sup>进行的一项包含 58 例患者的单中心随机对照试验显示, 相对于单纯 TACE 组, TACE 联合阿帕替尼治疗能有效延长中晚期 HCC 患者 PFS, 并带来更高的长期 ORR。近期的研究显示出阿帕替尼有可观的近期症状缓解率与客观缓解率, 但是长期疗效仍有待长期随访观察。

3.3 不良反应 临床上阿帕替尼的常见不良反应有高血压、手足综合征、蛋白尿、出血倾向、乏力、腹泻、恶心呕吐、贫血、一过性转氨酶升高、血小板减少、白细胞减少等<sup>[36]</sup>。多项临床研究<sup>[37-38]</sup>表明高血压、手足综合征、蛋白尿和中性粒细胞减少是阿帕替尼的最常见不良反应。有研究<sup>[39]</sup>分析,阿帕替尼的毒性作用与索拉菲尼等同类抗血管生成药物类似,甚至在部分不良反应的表现上优于其他同类药物。近期亦有药物热、出血等少见不良反应的个案报道<sup>[40-41]</sup>,甚至有因严重不良反应而致死的个案报道<sup>[42-43]</sup>,对于部分严重不良反应及阿帕替尼潜在的副作用,有待于后续的长期临床观察。但大部分研究报道阿帕替尼总体上不良反应与索拉菲尼类似,甚至部分优于索拉菲尼,且大多数可以通过调整剂量及对症支持治疗缓解,并有研究<sup>[44]</sup>提出500 mg/d的起始剂量相对于750 mg/d的起始剂量有更高的安全性。

#### 4 联合治疗

晚期肝癌多采用多系统多学科的联合治疗,介入治疗联合分子靶向药物的治疗方案已在临床上广泛开展。现阶段,以肝动脉化疗栓塞术为中心的联合治疗方案,如肝动脉化疗栓塞联合微波消融或分子靶向药物已取得一定成果,有多项研究<sup>[45-49]</sup>报道阿帕替尼以及微波消融的联合治疗能提高肝动脉化疗栓塞术的疗效。分子靶向药物作为局部介入治疗后的补充治疗,能够进一步抑制介入治疗后的肿瘤血管生成,从而延长患者的生存期,并能提高短期有效率及疾病缓解率,减轻患者痛苦,提高临床疗效。Tang<sup>[50]</sup>等在肝癌小鼠模型研究中报道,索拉菲尼可降低肿瘤体积、增强RFA诱导的肿瘤破坏从而提高RFA的效率。Feng<sup>[51]</sup>等纳入的多中心128例HCC患者的回顾性研究显示,索拉菲尼联合RFA治疗能降低RFA后的复发率。Takeyama<sup>[52]</sup>等回顾性分析32例接受索拉菲尼治疗的晚期肝癌患者,发现接受索拉菲尼治疗后给予额外的射频消融等外科干预能延长患者的生存期。Fukuda<sup>[53]</sup>等对152例分别接受RFA联合索拉菲尼与单独应用RFA治疗直径小于3cm的肝癌患者进行倾向性得分匹配分析,结果表明联合组的短期临床疗效优于对照组。Giorgio<sup>[54]</sup>等进行的一项纳入99例晚期肝癌患者的随机对照试验显示,与单独使用索拉菲尼相比,索拉菲尼联合射频消融术可显著提高患者的3年生存率。Kong<sup>[55]</sup>等研究的兔肝癌模型报道,索拉菲尼联合微波消融术组比单独微波消融术组的转移率低,表明索拉菲尼辅助治疗是抑制热消融不足后残余肿瘤生长和血管生成的有效途径。孙晓<sup>[56]</sup>等的回顾性研究报道,微波消融术联合索拉菲尼能提高患者有效率、疾病控制率和无进展生存期。而国内对于微波消融联合阿帕替尼的临床研究资料很少,伍松<sup>[57]</sup>等进行的一项随机对照试验显示,微波热凝术联合阿帕替尼与单纯微波热凝术比较,其疾病控制率和生存期有提高,显示出一定的积极作用,但由于样本量较少等因素,差异并无统计学意义。Zhu<sup>[58]</sup>等回顾性分析了

174例分别接受TACE术后联合RFA与TACE术后联合索拉菲尼、RFA的较大(直径3.1-7.0cm)的肝细胞癌患者,结果表明TACE术后联合联合索拉菲尼、RFA组的无复发生存率与总生存时间高于TACE联合RFA组。近期的多项联合治疗方案研究均表明,分子靶向药物联合局部介入消融治疗能提高单一治疗方案的疗效,值得继续探讨联合治疗方案的措施与益处。

#### 5 小结与展望

微波消融术作为一种经皮热消融技术,具有作用范围广、消融时间短、效率高、费用低、更加安全等优点,并在多项研究数据中提示有不低于射频消融术的疗效,对中晚期大肝癌,肝动脉栓塞阻断肿瘤肝动脉供血,阿帕替尼抑制肿瘤血管生成,降低肿瘤微血管密度,再配以微波消融可以较彻底毁损肿瘤,减少热沉效应,更加提高微波消融效率,增强治疗效果,这种联合在临床上已广泛开展并成为局部肿瘤姑息治疗的重要手段而获得显著的近期疗效与症状改善,能成为晚期肝癌患者联合治疗的重要组成部分。而阿帕替尼作为国产分子靶向药物,也取得了令人鼓舞的疗效,并有费用相对较低及不良反应等优势,或可成为替代索拉菲尼等的一线用药,微波消融术联合阿帕替尼治疗晚期肝癌的治疗方案,尚需扩大样本量以进一步研究对比各种联合治疗方案的优劣。而今,免疫疗法等新的治疗策略已在研究当中,并取得了一定的疗效,有望加入到新的联合治疗方案当中。总之,晚期肝癌患者的治疗是个性化的、多方案可供选择的,随着各种新型治疗方案的发现,晚期肝癌患者的生存期与生活质量必将进一步提高。

#### 参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136: E359-86.
- [2] Armengol C, Sarrías MR, Sala M. Hepatocellular carcinoma: Present and future[J]. Med Clin (Barc), 2018, 150(10): 390-397.
- [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] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1245.
- [5] Ashil J, Gosalia MD, Paul MD, Patricia D, et al. Advances and Future Directions in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma [J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2017, 13(7): 398-410.
- [6] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [7] 韩治宇,董宝玮,梁萍.肝癌射频和微波热消融治疗的肿瘤免疫学进展[J].中国医学影像学杂志,2007,15(2):139-141.

- [8] Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation --what should you use and why? [J]. *Radiographics*, 2014, 34(5): 1344-62.
- [9] 杨君, 孟庆华, 于红卫. 索拉非尼联合经皮肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌的 Meta 分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(10): 764-765.
- [10] Striz I, Brabcova E, Kolesar L, et al. Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy [J]. *Clinical Science*, 2014, 126(9): 593.
- [11] Zhang H, Hou X, Cai H, et al. Effects of microwave ablation on T-cell subsets and cytokines of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 26(4): 207-211.
- [12] European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908-943.
- [13] Liang P, Yu J, Yu XL, et al. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naïve lesions in 1007 patients in China [J]. *Gut*, 2012, 61(7): 1100-1101.
- [14] Antonio G, Pietro G, Luca M, et al. Microwave Ablation in Intermediate Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: An Italian Multicenter Prospective Study [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(3): 251-257.
- [15] Abdelaziz AO, Nabeel MM, Elbaz TM, et al. Microwave ablation versus transarterial chemoembolization in large hepatocellular carcinoma: prospective analysis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(4): 479-84.
- [16] 胡志立, 廖有祥, 邝学军. MWA 与 TACE 治疗中晚期肝癌 78 例的疗效对比分析 [J]. *湘南学院学报*, 2018, 20(1): 31-33.
- [17] Tobias E, Tim F. Current standard and future perspectives in non-surgical therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Digestion*, 2017, 96(1): 1-4.
- [18] Luo W, Zhang Y, He G, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 126.
- [19] Umberto Cillo, Giulia Noaro, Alessandro Vitale, et al. Laparoscopic microwave ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study [J]. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, 2014, 16(1): 979-986.
- [20] Antonio F, Marianna D, Nicola M. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2016, 32(3): 339-344.
- [21] Dodd GD 3rd, Dodd NA, Lanctot AC, et al. Effect of variation of portal venous blood flow on radiofrequency and microwave ablations in a blood-perfused bovine liver model [J]. *Radiology*, 2013, 267(1): 129-136.
- [22] Chiang J, Cristescu M, Lee MH, et al. Effects of Microwave Ablation on Arterial and Venous Vasculature after Treatment of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Radiology*, 2016, 281(2): 617-624.
- [23] Eylon L, Rony E, Alex Z, et al. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review [J]. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2014, 3(5): 317-323.
- [24] Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, et al. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3(5): 317-323.
- [25] Haijun Zhang. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. *Drug Design&Development and Therapy*, 2015, 13(9): 6075-6081.
- [26] 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(20): 7981-7991.
- [27] Chaoxu Yang, Shukui Qin. Apatinib targets both tumor and endothelial cells in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Medicine*, 2018, 7(9): 4570-4583.
- [28] Hua Zhang, Yumei Cao, Yuru Chen, et al. Apatinib promotes apoptosis of the SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell line via the PI3K/Akt pathway [J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(4): 5739-5743.
- [29] Xichun Hu, Jian Zhang, Binghe Xu, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel inhibitor of VEGFR, in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. 2013, 22(3): 33.
- [30] Xue JM, Astère M, Zhong MX, et al. Efficacy and safety of apatinib treatment for gastric cancer, hepatocellular carcinoma and non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Oncotargets and Therapy*, 2018, 21(11): 6119-6128.
- [31] Wencang Yu, Kongzhi Zhang, Siguang Chen, et al. Efficacy and Safety of apatinib in patients with intermediate/advanced hepatocellular carcinoma: A prospective observation study [J]. *Medicine*, 2018, 97(3): 1-7.
- [32] 周妮. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌临床疗效及安全性分析 [J]. *中国继续教育*, 2019, 11(2): 121-123.
- [33] 王锦祥, 刘特彬, 李晓辉, 等. 甲磺酸阿帕替尼在晚期原发性肝癌治疗中的应用效果分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(24): 100-101.
- [34] Wang Y, Gou Q, Xu R, et al. Efficacy and safety of sorafenib versus apatinib in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a comparative retrospective study [J]. *Oncotargets and Therapy*, 2018, 21(11): 3407-3413.
- [35] Wei Lu, Xinli Jin, Chao Yang, 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 Biology & Therapy*, 2017, 18(6): 433-438.

- [36] 王茂勋, 关露露, 陈小兵. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的现状和进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(4): 283.
- [37] Wu F, Zhang S, Ren S, et al. Safety and efficacy of apatinibin patients with previously heavily treated advanced non-squamous non-smallcell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 12(1): 1286-1287.
- [38] Shan F, Miao R, Xue K, et al. Controlling angiogenesis in gastric cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials[J]. Cancer Lett, 2016, 380(2): 598-607.
- [39] 时佳琪, 刘超, 张艳桥, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床不良反应分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(4): 191-195.
- [40] 薛鸿林, 谭亚林, 梁雯, 等. 甲磺酸阿帕替尼片致药物热 [J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(5): 390-391.
- [41] 陈曦. 口服阿帕替尼导致深静脉置管处出血的 1 例报道 [J]. 医药前沿, 2018, 8(34): 168.
- [42] Li XF, Tan YN, Cao Y, et al. A case report of gastrointestinal hemorrhage and perforation during apatinib treatment of gastric cancer[J]. Medicine (baltimore), 2015, 94(39): 1661.
- [43] 龚晓斌, 刘诗怡, 夏天一, 等. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用与研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2018, 36(2): 106.
- [44] Chen L, Oh D, Ryu M, et al. Anti-angiogenic therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review [J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(4): 851-868.
- [45] 曾广源, 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.
- [46] 殷曰帅, 胡效坤. TACE 联合 CT 引导下微波消融治疗肝细胞肝癌的临床应用[J]. 中华介入放射学杂志, 2018, 6(4): 293-296.
- [47] 金鑫荔. TACE 联合阿帕替尼与单纯 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效对比: 单中心随机对照临床研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [48] Shiguang Chen, Wenchang Yu, Kongzhi Zhang, 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.
- [49] 李新月. S-TACE 联合阿帕替尼对原发性肝癌疗效及其机制的研究[D]. 延吉: 延边大学, 2017.
- [50] Tang Z, Kang M, Zhang B, et al. Advantage of sorafenib combined with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Tumori, 2017, 103(3): 286-291.
- [51] Feng X, Xu R, Du X, et al. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0 -B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(12): 1891-1899.
- [52] Takeyama H, Beppu T, Higashi T, et al. Impact of surgical treatment after sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Surg Today, 2018, 48(4): 431-438.
- [53] Fukuda H, Numata K, Moriya S, et al. Hepatocellular carcinoma: concomitant sorafenib promotes necrosis after radiofrequency ablation --propensity score matching analysis [J]. Radiology, 2014, 272(2): 598-604.
- [54] Giorgio A, Merola MG, Montesarchio L, et al. Sorafenib Combined with Radio-frequency Ablation Compared with Sorafenib Alone in Treatment of Hepatocellular Carcinoma Invading Portal Vein: A Western Randomized Controlled Trial [J]. Anticancer Res, 2016, 36(11): 6179-6183.
- [55] Kong WT, Cai H, Tang Y, et al. Microwave coagulation/ablation in combination with sorafenib suppresses the overgrowth of residual tumor in VX2 liver tumor model [J]. Discov Med, 2016, 21(118): 459-468.
- [56] 孙晓, 徐恩松, 邱春玉, 等. 微波消融术联合索拉非尼治疗原发性肝癌的效果观察 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(4): 664-667.
- [57] 伍松, 杨志明, 张君莉, 等. 超声引导 PMCT 联合阿帕替尼治疗转移性肝癌的临床评价 [J]. 西南国防医药, 2017, 27(9): 921-923.
- [58] Zhu K, Huang J, Lai L, et al. Medium or Large Hepatocellular Carcinoma: Sorafenib Combined with Transarterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation[J]. Radiology, 2018, 288(1): 300-307.