

巨块型肝癌TACE联合阿帕替尼靶向治疗带瘤长期生存个案报道

林明东^{1,2}, 谢婷婷^{1,2}, 陈望^{1,2}, 薛金铭^{1,2}, 李银^{1,2*}, 徐萌^{1,2*}

¹暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院肿瘤科, 广东 广州

收稿日期: 2025年9月9日; 录用日期: 2025年10月2日; 发布日期: 2025年10月9日

摘要

本研究报道1例67岁男性巨块型肝细胞癌患者(肿瘤直径 $13.6 \times 10.8 \times 13.9$ cm, BCLC A期), 通过经导管动脉化疗栓塞术(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)联合甲磺酸阿帕替尼及替吉奥化疗的综合方案实现长期生存的临床过程。患者首次TACE后肿瘤体积缩小至 $11.1 \times 8.7 \times 9.4$ cm, 甲胎蛋白(AFP)从1588.26 ng/mL降至46.71 ng/mL; 因索拉非尼过敏调整方案后, 持续使用阿帕替尼(500 mg/d)联合替吉奥, 3个月后AFP进一步降至9.8 ng/mL, 影像学评估显示肿瘤持续退缩且无进展。随访7年期间, 肿瘤最大层面缩小至 $8.4 \times 5.4 \times 6.2$ cm, 肝功能维持Child-Pugh A级, 未见复发或转移。本病例提示, TACE联合阿帕替尼及化疗药物可通过局部栓塞、抗血管生成与全身治疗的协同作用在该患者中观察到长期的疾病稳定, 个体化方案调整与不良反应管理是治疗成功的关键, 为类似病例提供了临床参考。

关键词

巨块型肝癌, TACE, 阿帕替尼

Giant Massive Hepatocellular Carcinoma with Long-Term Tumor-Bearing Survival after TACE Combined with Apatinib Targeted Therapy: A Case Report

Mingdong Lin^{1,2}, Tingting Xie^{1,2}, Wang Chen^{1,2}, Jinming Xue^{1,2}, Yin Li^{1,2*}, Meng Xu^{1,2*}

¹The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

*通讯作者。

文章引用: 林明东, 谢婷婷, 陈望, 薛金铭, 李银, 徐萌. 巨块型肝癌 TACE 联合阿帕替尼靶向治疗带瘤长期生存个案报道[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 788-793. DOI: 10.12677/acm.2025.15102820

Received: September 9, 2025; accepted: October 2, 2025; published: October 9, 2025

Abstract

This study reports a 67-year-old male patient with giant massive hepatocellular carcinoma (tumor diameter $13.6 \times 10.8 \times 13.9$ cm, Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC] stage A) who achieved long-term survival through a comprehensive regimen of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with apatinib mesylate and tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) chemotherapy. After the first TACE, tumor volume reduced to $11.1 \times 8.7 \times 9.4$ cm, and alpha-fetoprotein (AFP) levels decreased from 1588.26 ng/mL to 46.71 ng/mL. Following treatment adjustment for sorafenib allergy, continuous apatinib (500 mg/d) plus S-1 therapy further reduced AFP to 9.8 ng/mL within 3 months, with imaging confirming sustained tumor regression and no progression. During 7 years of follow-up, the tumor shrank to $8.4 \times 5.4 \times 6.2$ cm, liver function remained Child-Pugh class A, and no recurrence or metastasis was observed. This case suggests that TACE combined with apatinib and chemotherapeutic agents can achieve long-term disease stability in this patient through the synergistic effects of local embolization, anti-angiogenesis, and systemic therapy. Individualized treatment regimen adjustments and adverse reaction management are the keys to successful treatment, which provides clinical reference for similar cases.

Keywords

Giant Massive Hepatocellular Carcinoma, Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE), Apatinib

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据国家癌症中心发布的数据, 2022 年全国原发性肝癌发病人数 36.77 万, 位列各种癌症新发病人数的第 4 位(肺、结直肠、甲状腺、肝), 发病率位列第 5 位(肺、女性乳腺、甲状腺、结直肠、肝); 2022 年因原发性肝癌死亡人数 31.65 万, 死亡人数和死亡率均位列第 2 位(肺、肝) [1]。

超出米兰标准的肝细胞癌(HCC)单发块状肿瘤(≥ 10 cm)患者不适合进行消融或肝移植[2]。对于这类患者, 尽管主要肝切除术是一种重要的治疗手段。然而未来肝残量(FLR)不足会阻碍大肝切除术的实施, 可能导致肝切除术后肝衰竭(PHLF), 这是围手术期死亡的主要原因。安全的肝切除术要求正常肝脏的 FLR 最低为 25%~30%, 而肝硬化肝脏的 FLR 至少为 40% [3]。近年来, 经肝动脉化疗栓塞技术取得长足进展, 不同的 TACE 方法作为非手术治疗的首选方法, 在联合治疗中得到了广泛的应用[4]。

本文报道 TACE 联合分子靶向药物——甲磺酸阿帕替尼片(Apatinib, 后文简称阿帕替尼)治疗一例不可切除巨块型肝细胞癌患者病例, 旨在为巨块型肝细胞癌探索新的治疗方法。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

患者, 男性, 67 岁, 因“上腹痛 2 月”于 2018 年 3 月 29 日就诊当地医院并体检发现肝脏肿物入院。

遂于 2018 年 03 月 30 日就诊我院。患者既往慢性乙型肝炎(HBsAg 阳性)病史,无丙肝、黑便及呕血史。入院查体:神志清楚,全身皮肤及巩膜无黄染,浅表淋巴结未触及肿大。心肺无特殊;腹部饱满,全腹无压痛,肝肋下可触及,肝区无叩痛,移动性浊音阴性。双下肢轻度水肿。体力状态评分(Performance Status, PS)参考美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group score standard, ECOG)评分标准 1 分。实验室及其他辅助检查:生化:ALB: 38.7 g/L、ALT: 152 U/L、AST: 199 U/L、TBIL: 20.3 μ mol/L、AFP: 1588.26 ng/ml、PT: 14.0 s。HBsAg: 80.65 ng/mL、HbsAb: 8.08 mIU/mL、HbeAg: 0.02 PEIU/mL(图 2);乙肝两对半: HbeAb: 4 PEIU/mL、HbcAb: 10 PEIU/mL、HBV-DNA: 2.59E+0.01 IU/mL; 2018-04-02 增强 MR 结果示:肝内见一大小约 $13.6 \times 10.8 \times 13.9$ cm 不规则性占位,增强扫描动脉期明显不均匀强化,门静脉强化程度减退,延迟期强化程度减低,病灶中心可见不规则坏死区,下腔静脉受压变扁(图 1)。诊断原发性肝癌 BCLC A 期,中国肝癌的分期方案(China Liver Cancer staging, CNLC) I B 期,Child 评分 A 级。

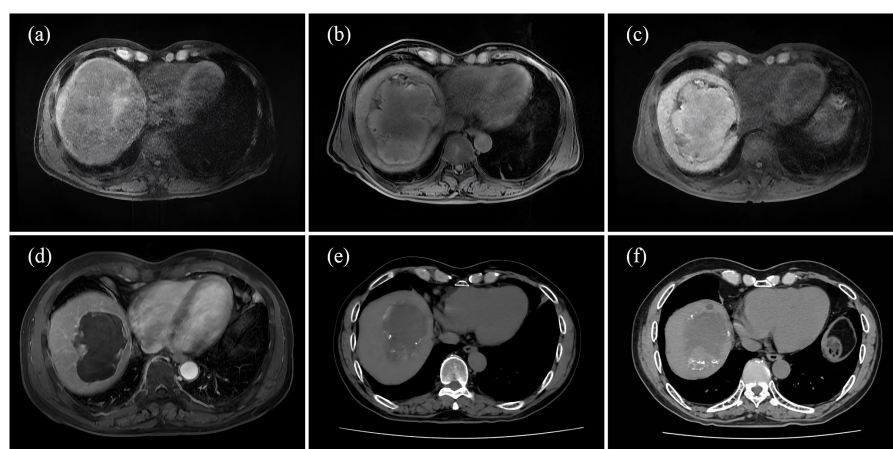


Figure 1. (a) Pre-treatment MRI images from 2018-04-02 show a large mass in the liver measuring approximately $13.6 \times 10.8 \times 13.9$ cm; (b)~(e) MRI images of the liver after treatment on 2018.05.23, 2018.07.26, 2019.01.04, 2024.06.05, and 2025.08.01, respectively. (f) shows a follow-up CT scan on 2025.08.01, revealing a liver tumor measuring approximately $8.1 \times 5.6 \times 5.5$ cm

图 1. (a) 2018-04-02 治疗前 MRI 图像显示肝脏一约 $13.6 \times 10.8 \times 13.9$ cm 巨大占位; (b)~(e) 分别为 2018.05.23、2018.07.26、2019.01.04、2024.06.05、2025.08.01 治疗后肝脏 MRI 图像。(f) 2025.08.01 复查 CT 显示肝内肿块约 $8.1 \times 5.6 \times 5.5$ cm

2.1.1. 第 1 次 TACE

于 2018.04.04 行经皮肝动脉化疗栓塞术:行腹腔干动脉造影示:动脉期腹腔干动脉发出的肝左、右动脉增多增粗,走行紊乱,远端见病理血管生成;实质期可见肝内一 12×12 cm 类圆形肿瘤染色,边界尚清;门脉期见门静脉及其分支显影,可见门静脉受压变窄,未见明显充盈缺损及闭塞。术中经微导管向肿瘤供血血管注入化疗水剂 40 mL,氟尿嘧啶、奥沙利铂、三氧化二砷、盐酸表柔比星与碘油混合乳液共 20 mL。术毕采集示:肝内病灶碘油聚集良好,与肿瘤染色基本一致(图 1)。术后患者反复低热,考虑为 TACE 术后肿瘤坏死吸收引起。

考虑患者为巨块型肝癌, TACE 术后,于 2018-04-09 予口服“替吉奥”化疗治疗及“甲苯磺酸索拉非尼片(多吉美)”靶向治疗并辅以护肝治疗,在服用多吉美后出现反复寒战、高热,全身广泛皮疹,考虑为多吉美靶向治疗后引起的过敏反应,予停药并加强抗过敏治疗后上述症状明显好转。复查肝功能、AFP 较前明显降低, 04-10 ALT: 66 U/L、AST: 60 U/L。04-15 AFP: 511.3 ng/mL(图 2(a))。04-17 经患者同意后治疗方案中“甲苯磺酸索拉非尼片”改为“阿帕替尼”靶向治疗。

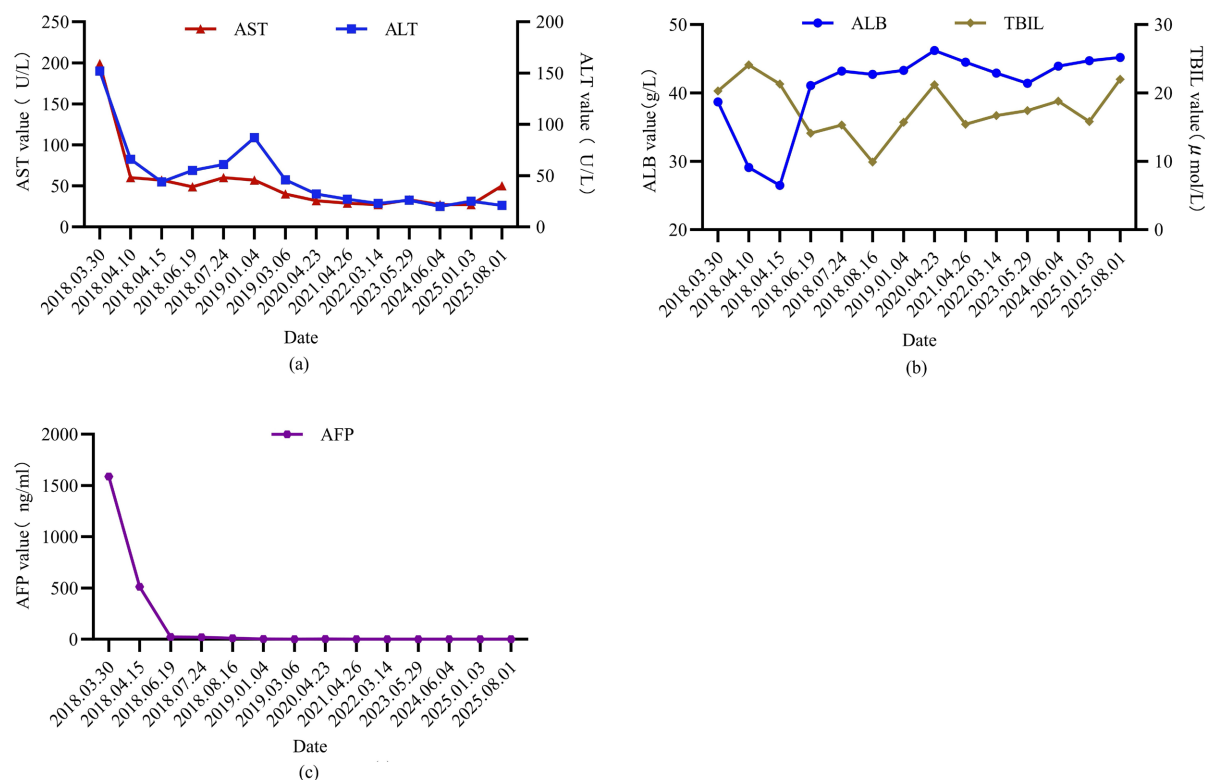


Figure 2. The changes in various indicators with the courses of treatment

图 2. 各指标随治疗过程的变化

2.1.2. 第二次 TACE

2018 年 5 月 23 日复查腹部 MRI, 见肝内肿瘤较前缩小, 大小约 $11.1 \times 8.7 \times 9.4 \text{ cm}$, 并未见门脉系统癌栓(图 1(b))。2018-05-25 行第二次经皮肝动脉化疗栓塞术, 腹腔干动脉造影见: 动脉期可见肝右动脉分支走行迂曲、紊乱, 肝右动脉远端大量病理血管形成, 实质期可见肝右叶团块状肿瘤染色及碘油沉积影。透视下经微导管(TERUMO Progreat)向肝右动脉各肿瘤供血分支缓慢注入氟尿嘧啶 10 ml、奥沙利铂、三氧化二砷、盐酸表柔比星与碘油混合乳液约 25 mL。继续予口服“阿帕替尼”靶向治疗 + 口服“替吉奥”化疗。并复查血常规基本正常, 肝功能: ALT: 70 U/L, AST: 48 U/L。肿瘤八项: AFP: 46.71 ng/mL, (CA199) 73.76 U/mL。

术后 2 月于 2018 年 7 月 24 日返院复查: ALT: 61 U/L、AST: 60 U/L、AFP: 20.8 ng/mL; MRI 见病灶较前缩小, 最大层面大小约 $10.0 \times 7.5 \times 8.1 \text{ cm}$ (图 1(c))。之后继续予原治疗方案并给予加强护肝治疗。2018 年 8 月复查 AFP 首次降至 9.8 ng/mL, 后患者 AFP 水平呈降低趋势, 且稳定于 $<2 \text{ ng/mL}$ 。影像学未见病灶进展, 肿瘤得到完全控制, 2025 年 08 月 01 日, 复查腹部 CT 见肝内病灶最大层面大小约 $8.1 \times 5.6 \times 5.5 \text{ cm}$, 病灶范围呈缓慢缩小趋势, 增强可见病灶周围呈环形不均匀强化(图 1(f))。患者目前生存期超过 7 年, 病情未进展或再复发, 目前仍在随访中。

3. 讨论

肝细胞癌(HCC)是常见的恶性肿瘤之一[5], 是肝恶性肿瘤中主要的组织病理学类型, 约占 75%~85% [6]。巨块型肝细胞癌是肝癌的一种特殊类型, 定义为直径超过 10 cm 的肿瘤[7]。目前为止, 巨块型肝细胞癌因肿瘤负荷大、易侵犯血管及发生远处转移, 传统单一治疗手段(如单纯 TACE 或手术切除)的疗效

常受限于肿瘤血供丰富、术后复发率高、患者预后相对较差等问题,对于巨大肝癌的最佳治疗方法尚未得出定论,促使许多学者探索改进的治疗策略[8][9]。

TACE 是不能手术切除肝癌患者的主要治疗方法之一,通过栓塞肿瘤供血动脉,将化疗药物直接送入肿瘤组织,使肿瘤缺血缺氧坏死,达到控制肿瘤生长的目的,因其创伤小、疗效显著、可重复优势,避免了应用全身性化疗药物引起的相关不良反应,在临床上也有着广泛的应用。但单一的 TACE 治疗对于巨块型肝癌的疗效有限,容易出现肿瘤侧支循环形成、复发甚至转移等问题。索拉非尼是公认治疗肝癌的抗血管药,能有效阻止肿瘤进展、延长患者生存周期,然而由于其高昂的价格,且对部分肝癌患者无法耐受其不良反应,因此寻找新型抗血管生成药物有重要意义[10]。甲磺酸阿帕替尼是我国第一个自主设计和生产的血管新生抑制剂。其作用机制是阻断血管内皮生长因子(VEGF)介导的促血管新生信号通路,从而发挥抗肿瘤增殖,促进肿瘤凋亡的作用[11]。甲磺酸阿帕替尼可高度选择性竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点,阻断下游信号转导,抑制肿瘤组织新血管生成,以高效、低毒著称,阿帕替尼也是除了索拉非尼外不错的选择。

在 TACE 的治疗基础上,联合其他系统性抗肿瘤治疗是必要的,参考近年来的国内肝癌的治疗可以发现,TACE 联合靶向治疗的模式已经成为目前治疗肝癌的主流治疗。在一项针对巨块型肝癌治疗疗效及安全性的研究中,Haohao Lu 等人采用 D-TACE、HAIC 和仑伐替尼联合方案治疗巨块型肝细胞癌患者,结果显示 ORR 和 DCR 分别为 68.5%和 90.7%,mPFS 和 mOS 分别为 8.6 个月和 19.5 个月[12];Riccardo Lencioni 等人针对中期 HCC 患者的临床研究中,接受索拉非尼加 DEB-TACE 的受试者的 ORR 和 DCR 分别为 55.9%和 89.2% [13]。

本病例采用 TACE 联合阿帕替尼及替吉奥的综合治疗策略,TACE 通过栓塞肿瘤供血动脉并局部释放化疗药物(奥沙利铂、表柔比星等)发挥局部控制作用,直接杀伤肿瘤细胞并诱导缺血性坏死。首次 TACE 后肿瘤体积从 $13.6 \times 10.8 \times 13.9$ cm 缩小至 $11.1 \times 8.7 \times 9.4$ cm,AFP 从 1588.26 ng/mL 降至 46.71 ng/mL,表明局部治疗显著减瘤。在 TACE 后,患者因索拉非尼(多吉美)过敏反应切换成阿帕替尼,并通过护肝治疗(ALT 从 152 U/L 降至 45 U/L)维持肝功能稳定,保障了治疗连续性。得益于阿帕替尼的全身抗血管生成作用,阻断血管内皮生长因子(VEGF)介导的肿瘤血管新生,研究表明,VEGF 信号通路的抑制不仅减少肿瘤血供,还可降低血管通透性,抑制 TACE 术后侧支循环建立,且可减少 TACE 术后常见的“缺氧诱导因子(HIF-1 α)”上调,从而抑制肿瘤适应性耐药[14]-[17]。在持续使用阿帕替尼后 AFP 进一步降至 9.8 ng/mL,提示其通过抑制微转移灶发挥了全身控制作用。最后,替吉奥(S-1)是含氟尿嘧啶前体药物,可通过抑制胸苷酸合成酶增强化疗敏感性。本病例中,替吉奥与 TACE 的协同作用可能延缓了肿瘤耐药的发生。长期使用阿帕替尼可能导致 FGFR 或 PDGFR 通路代偿激活。本例通过持续 AFP 监测和影像学随访,早期发现潜在耐药信号,为后续治疗(如瑞戈非尼或免疫治疗)争取时间窗口。

综上所述,TACE 联合阿帕替尼可能为不可切除巨块型肝癌患者提供长期生存机会。其成功得益于局部与全身治疗的协同、AFP 动态监测指导的个体化调整以及不良反应的精细化管理。未来需开展前瞻性研究明确最佳联合策略,并探索生物标志物驱动的精准确治模式。

4. 局限性

尽管本案例为巨块型肝癌治疗提供了有价值的临床参考,但作为单中心个案报道,缺乏多中心对照研究,无法排除个体差异(如肿瘤基因突变谱、免疫微环境)对疗效的影响,需在临床应用中谨慎考量。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024(7): 385-410.
- [2] Jelic, S. and Sotiropoulos, G.C. (2010) Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **21**, v59-v64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq166>
- [3] Kishi, Y., Abdalla, E.K., Chun, Y.S., Zorzi, D., Madoff, D.C., Wallace, M.J., *et al.* (2009) Three Hundred and One Consecutive Extended Right Hepatectomies: Evaluation of Outcome Based on Systematic Liver Volumetry. *Annals of Surgery*, **250**, 540-548. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b674df>
- [4] Chen, Z., Xie, H., Hu, M., *et al.* (2020) Recent Progress in Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 2993-3036.
- [5] Ganesan, P. and Kulik, L.M. (2023) Hepatocellular Carcinoma: New Developments. *Clinics in Liver Disease*, **27**, 85-102. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.004>
- [6] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [7] Carr, B.I. and Guerra, V. (2014) Features of Massive Hepatocellular Carcinomas. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **26**, 101-108. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e3283644c49>
- [8] Lim, C., Compagnon, P., Sebah, M., Salloum, C., Calderaro, J., Luciani, A., *et al.* (2015) Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Larger than 10 Cm: Preoperative Risk Stratification to Prevent Futile Surgery. *HPB*, **17**, 611-623. <https://doi.org/10.1111/hpb.12416>
- [9] Bhanu, J.S., Venkitaraman, B., Palaniappan, R., Ranganathan, R., Seshadri, R.A. and Mahajan, V. (2019) Prognostic Factors and Survival Outcomes of Surgical Resection of Huge Hepatocellular Carcinomas. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **51**, 250-253. <https://doi.org/10.1007/s12029-019-00240-x>
- [10] Tang, X., Lyu, Y., Xie, D., Li, A., Liang, Y. and Zheng, D. (2018) Therapeutic Effect of Sorafenib-Loaded TPGS-*b*-PCL Nanoparticles on Liver Cancer. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **14**, 396-403. <https://doi.org/10.1166/jbn.2018.2529>
- [11] 陈丹, 王凯冰, 李加桩, 等. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(3): 203-209.
- [12] Li, S., Mei, J., Wang, Q., Zhao, R., Lu, L., Deng, M., *et al.* (2023) Comparison of Anti-PD-L1 with Anti-PD-1 Antibodies in the Combination of HAIC and Lenvatinib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma.. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 509-509. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.509
- [13] Lencioni, R., Llovet, J.M., Han, G., Tak, W.Y., Yang, J., Guglielmi, A., *et al.* (2016) Sorafenib or Placebo Plus TACE with Doxorubicin-Eluting Beads for Intermediate Stage HCC: The SPACE Trial. *Journal of Hepatology*, **64**, 1090-1098. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.012>
- [14] 管清龙, 纪卫政, 任伟新, 等. 肝癌介入治疗后血清缺氧诱导因子和血管内皮生长因子含量变化对预后的影响[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(2): 142-146.
- [15] Semenza, G.L. (2012) Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*, **148**, 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- [16] Kudo, M., Ueshima, K., Ikeda, M., Torimura, T., Tanabe, N., Aikata, H., *et al.* (2019) Randomised, Multicentre Prospective Trial of Transarterial Chemoembolisation (TACE) Plus Sorafenib as Compared with TACE Alone in Patients with Hepatocellular Carcinoma: TACTICS Trial. *Gut*, **69**, 1492-1501. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318934>
- [17] Semenza, G.L. (2019) Pharmacologic Targeting of Hypoxia-Inducible Factors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **59**, 379-403. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021637>