

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.04.0399

· 论 著 ·

CalliSpheres[®] 载药微球化学栓塞治疗中早期肝细胞癌患者的疗效、安全性及预后因素分析

张锡武¹, 陈莹¹, 黄娟¹, 谢青¹, 段克修¹, 詹世林², 王伟中^{1*}

1. 解放军南部战区总医院介入室, 广州 510010

2. 解放军南部战区总医院肝胆外科, 广州 510010

[摘要] **目的** 评估载药微球经动脉化学栓塞术 (DEB-TACE) 治疗中早期肝细胞癌 (HCC) 患者的疗效、安全性及预后因素。**方法** 本研究为前瞻性队列研究, 连续纳入接受 DEB-TACE 治疗的中早期 HCC 患者 26 例。记录患者的围手术期不良事件, 根据改良实体瘤疗效评价标准 (mRECIST) 评估患者治疗后影像学检查结果。随访至 2017 年 12 月 20 日, 记录患者无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS), 采用多变量 logistic 回归模型和 Cox 比例风险回归模型分析影响疗效和预后的因素。**结果** 26 例患者共接受了 32 次 DEB-TACE。记录到 31 次治疗的不良事件发生情况, 围手术期发生疼痛频次为 15 次 (48.4%), 包括轻度疼痛 10 次 (32.3%)、中度疼痛 5 次 (16.1%); 发生发热频次为 10 次 (32.3%); 发生胃肠道反应频次为 5 次 (16.1%)。DEB-TACE 治疗后 3 个月内, 患者总缓解率 (ORR) 为 65.4% (17/26), 疾病控制率 (DCR) 为 84.6% (22/26)。治疗前肿瘤最大直径 ≤ 50 mm 的患者 ORR 高于肿瘤最大直径 ≥ 50 mm 的患者 [92.3% (12/13) vs 38.5% (5/13), $P=0.013$], 巴塞罗那分期 A 期的患者 ORR 高于 B 期患者 [81.3% (13/16) vs 40.0% (4/10), $P=0.031$]。随访 2.9~20.0 个月 (中位随访时间 7.2 个月), 患者的中位 PFS 为 11.9 个月 (95% CI: 5.0~18.9 个月), 中位 OS 为 14.6 个月 (95% CI: 9.9~19.2 个月)。多变量 logistic 回归模型分析结果显示肿瘤最大直径 ≥ 50 mm 是患者 ORR 较差的独立预测因素 ($P=0.036$), Cox 比例风险回归模型分析显示无临床病理特征能够独立预测患者的 PFS 和 OS。**结论** DEB-TACE 治疗对于中早期 HCC 患者具有良好的疗效及安全性, 肿瘤最大直径 ≥ 50 mm 可作为评估患者临床应答的独立预测因素。

[关键词] 载药微球经动脉化学栓塞术; 肝肿瘤; 肝细胞癌; 治疗结果; 安全性; 预后

[中图分类号] R 735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2019)04-0399-09

Efficacy, safety and prognostic factors of CalliSpheres[®] drug-eluting bead-transarterial chemoembolization in patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma

ZHANG Xi-wu¹, CHEN Ying¹, HUANG Juan¹, XIE Qing¹, DUAN Ke-xiu¹, ZHAN Shi-lin², WANG Wei-zhong^{1*}

1. Intervention Section, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy, safety and prognostic factors of drug-eluting bead-transarterial chemoembolization (DEB-TACE) in treatment of the patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Twenty-six early and middle stage HCC patients receiving DEB-TACE treatment were enrolled in this prospective cohort study. Modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST) was used to evaluate the efficacy of DEB-TACE treatment. The deadline for follow-up was Dec. 20, 2017, and the progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were recorded. Multivariate logistic regression model and Cox proportional regression model were used to analyze the factors affecting the efficacy and prognosis. **Results** A total of 32 DEB-TACE treatment were performed in 26 patients. Treatment-related adverse events were recorded in 31 DEB-TACE treatments. Perioperative pain frequency was 15 times (48.4%), including mild pain 10 times (32.3%) and moderate pain 5 times (16.1%); and fever frequency was 10 times (32.3%) and gastrointestinal reaction was 5 times (16.1%). Within 3 months of DEB-TACE treatment, the overall response rate (ORR) was 65.4% (17/26), and disease control rate (DCR) was 84.6% (22/26). Compared with the patients with maximum diameter of tumors ≥ 50 mm, the patients with maximum diameter of tumors ≤ 50 mm had a significantly higher ORR (92.3% [12/13] vs 38.5% [5/13], $P=0.013$). Compared with the

[收稿日期] 2018-11-12 **[接受日期]** 2019-01-15

[作者简介] 张锡武, 博士, 主治医师. E-mail: zxwdq@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 020-88654594, E-mail: wangweizhong07@163.com

patients with Barcelona stage B, the patients with Barcelona stage A had a significantly higher ORR (81.3% [13/16] vs 40.0% [4/10], $P=0.031$). The follow-up ranged from 2.9 to 20.0 months (median 7.2 months), median PFS was 11.9 months (95% CI 5.0-18.9 months), and median OS was 14.6 months (95% CI 9.9-19.2 months). Multivariate logistic regression revealed that tumor maximum diameter ≥ 50 mm was an independent predictor of poor ORR ($P=0.036$). Cox proportional regression model analysis showed that no clinicopathological characteristics were independent predictors of PFS or OS. **Conclusion** DEB-TACE treatment is an effective and safe method for early and middle stage HCC patients, and maximum diameter of tumor ≥ 50 mm can be used as an independent prognostic biomarker.

[Key words] drug-eluting bead-transarterial chemoembolization; liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; outcomes; safety; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(4): 399-407]

近年来,原发性肝癌已成为世界范围内第6大最常见的恶性肿瘤及第2大恶性肿瘤致死原因,其中起源于肝细胞的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占总原发性肝癌的90%以上^[1]。根据2015年发布的全球肿瘤统计年鉴报告,2012年全球新增确诊HCC病例782 500例,死亡745 500例,其中中国新发病例和死亡病例占据全球的一半以上^[2]。2016年发布的中国肿瘤流行病学报告显示,2015年中国新发HCC病例446 100例,死亡422 100例^[3]。尽管对于中早期HCC患者而言,其疾病情况相对乐观,但5年生存率仍然较低(约50%)^[4]。由此可见,HCC严重威胁着人类的健康,积极探索更有效的治疗方法对于中早期HCC患者非常急迫。

近年来,随着手术技术、影像学技术及分子生物学的发展和进步,HCC的治疗方式已由手术治疗为主发展为多种方法相结合的综合治疗,包括肝切除术、化学治疗、放射治疗、射频消融术、靶向药物治疗及介入治疗等^[5]。经动脉化学栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)是目前最常见的HCC介入治疗方法,可一定程度地使患者达到临床缓解,从而提高生活质量。传统TACE(conventional TACE, cTACE)以碘化油作为化学治疗药物的载体,经肝动脉栓塞肝脏肿瘤血管并释放化学治疗药物杀死肿瘤细胞,但由碘化油较强的扩散性而导致的系统性毒性反应给患者带来了许多严重并发症^[6]。作为一种新型的介入治疗方法,载药微球TACE(drug-eluting bead-TACE, DEB-TACE)以微球作为载体,可有效地控制化学治疗药物的释放,避免化学治疗药物扩散至全身循环系统,从而最大化地杀死肿瘤细胞并降低化学治疗药物毒性^[7]。DEB-TACE治疗中期或不可手术的HCC患者的疗效和安全性均较好,有研究显示其可作为接受肝移植手术HCC患者的辅助治疗手

段^[8]。尽管辅助治疗已经广泛应用于HCC患者的治疗,但DEB-TACE作为一种辅助治疗手段治疗中早期HCC患者的疗效和安全性目前尚不明确。本研究旨在评估DEB-TACE治疗中早期HCC患者的疗效和安全性,并探讨影响其预后因素。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性队列研究,连续纳入2016年4月至2017年9月期间在解放军南部战区总医院介入室接受DEB-TACE治疗的中早期HCC患者26例。纳入标准:(1)根据美国肝病研究协会(American Association for the Study of the Liver Diseases, AASLD)指南中的诊断标准^[9],经病理诊断和无创诊断方法确诊为原发性HCC的患者;(2)巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)为A、B期;(3)年龄 >18 岁;(4)准备接受DEB-TACE治疗;(5)能够定期随访的患者。排除标准:(1)有肝移植史;(2)合并血管造影、栓塞术或动脉穿刺禁忌证者;(3)凝血功能严重减退且无法纠正;(4)有其他实体肿瘤或恶性血液病史者;(5)严重感染或心肺功能不全者;(6)肝肾功能衰竭者;(7)孕妇或哺乳期妇女;(8)有认知障碍无法理解研究者。本研究已获得解放军南部战区总医院伦理委员会审批,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 信息采集 所有患者签署知情同意后,详细记录患者的人口学特征和临床病理特征,包括年龄、性别、乙型肝炎病史、饮酒史、病灶数、肿瘤最大直径、有无静脉侵犯、BCLC分期、Child-pugh分级、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、DEB-TACE治疗次数、cTACE治疗史和手术治疗史。

1.3 CalliSpheres®微球加载化学治疗药物 所有患者均接受加载吡柔比星的 CalliSpheres®微球（直径100~300 μm ，苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司）进行 DEB-TACE 治疗。吡柔比星加载过程：（1）准备吡柔比星 80 mg，将吡柔比星用无菌注射用水溶解于 10 mL 注射器内，配制成浓度约为 20 mg/mL 的溶液；（2）打开 CalliSpheres®微球瓶盖后，插入注射器针头，平衡瓶内压力，轻摇瓶身使微球分布均匀，后将瓶身倾斜，使用 20 mL 注射器抽取微球及生理盐水，然后将注射器竖直放置 2~3 min 直到微球沉降完全，随后尽可能地推出多余上清液；（3）用三通管将装有微球的注射器（20 mL）和装有吡柔比星溶液的注射器（10 mL）连通，将其连接牢固并注意流向，一边推动装有吡柔比星溶液的注射器（10 mL），另一边抽动装有微球的注射器（20 mL），缓缓地微球和吡柔比星溶液混合到一个注射器（20 mL）中，盖紧注射器并放置 30 min，期间每隔 5 min 轻轻摇匀 1 次；（4）微球载药完成后，立刻加入与微球比例为 1~1.2 : 1 的非离子型对比剂，静置 5 min 后即可使用；（5）使用前需将混悬液摇匀，并用 1 mL 注射器抽取，置于室温下待用。

1.4 加载化学药物的微球栓塞治疗 （1）肝动脉造影：肝动脉造影采用数字减影血管造影（digital subtraction angiography, DSA），如果发现肝脏某区域血管稀少或缺乏，则探查可能存在的供养肿瘤的侧支血管；（2）肿瘤供血动脉栓塞：使用直径 2.4 F 的微导管（MC-PE27131，泰尔茂，日本）超选插管至肿瘤供血动脉内，以 1 mL/min 的速度、脉冲注射方式缓缓注入混有造影剂的载药微球混悬液，待造影剂流速缓慢甚至停滞时停止栓塞；（3）再次造影：等待 5 min 后再次造影，如发现仍有肿瘤显影则重复上述栓塞过程，直到肿瘤显影全部消失，如一瓶 CalliSpheres®载药微球使用完后还未达到栓塞终点，则加用空白微球；（4）拔出导管及导管鞘：栓塞完成后拔除导管鞘，对穿刺部位进行压迫止血，随后包扎伤口。使患者仰卧，并且保持术侧下肢伸直，制动 6~12 h。

1.5 术后处理 介入术后给予患者保肝和降酶治疗（乙酰半胱氨酸 4 g 静脉滴注，丁二磺酸腺苷蛋氨酸 1 g 静脉推注），并酌情给予镇痛、通便、补液等支持治疗 3~5 d。

1.6 术后随访 记录患者术后 3 个月内影像学评估结果，根据改良实体瘤疗效评价标准（modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST）^[10]分为完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response, PR）、疾病稳

定（stable disease, SD）和疾病进展（progressive disease, PD）。CR 指所有目标病灶动脉期增强显影均消失，PR 指目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和缩小 $\geq 30\%$ ，SD 指目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和缩小但未达 PR 或增加但未到 PD，PD 指目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。总有效率（objective response rate, ORR）定义为达到 CR 及 PR 患者的比例；疾病控制率（disease control rate, DCR）定义为达到 CR、PR 和 SD 患者的比例。同时，详细记录患者围手术期发生的不良事件，包括疼痛、发热和胃肠道反应等。疼痛采用数字分级法分为轻度疼痛（1~3 分）、中度疼痛（4~6 分）和重度疼痛（7~10 分）。此外，所有患者术后半年内每月随访 1 次，之后每 3 个月随访 1 次，中位随访时间为 7.2 个月（范围：2.9~20.0 个月），最后随访日期为 2017 年 12 月 20 日。无进展生存期（progression free survival, PFS）定义为患者接受手术的时间到患者疾病出现进展或死亡的时间，总生存期（overall survival, OS）定义为患者接受手术的时间到患者因任何原因导致死亡的时间。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件（美国 IBM 公司）和 Office 2010（美国 Microsoft 公司）进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数（下四分位数，上四分位数）表示，组内手术前后数据的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验；计数资料采用频次和百分数表示，两组间比较采用 χ^2 检验；等级资料采用频次和百分数表示，两组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。使用单变量和多变量 logistic 回归模型分析 ORR 的影响因素（将单变量 logistic 回归模型中 $P < 0.1$ 的因素进一步纳入多变量 logistic 回归模型进行分析）。采用 Kaplan-Meier 曲线（K-M 曲线）和 log-rank 检验分析 PFS 和 OS，并进一步采用单变量和多变量 Cox 比例风险回归模型分析 PFS 和 OS 的预测因素（将单变量 Cox 比例风险回归模型中 $P < 0.1$ 的因素进一步纳入多变量 Cox 比例风险回归模型进行分析）。检验水准（ α ）为 0.05。

2 结果

2.1 患者基线期信息 26 例中早期 HCC 患者中，男 22 例、女 4 例，平均年龄为（57.38 $\pm$ 12.02）岁。24 例（92.3%）有乙型肝炎病史，4 例（15.4%）有饮酒史，17 例（65.4%）有肝硬化病史。单发病灶和多发病灶各 13 例，肿瘤最大直径为 49.0（24.8，70.3）cm，所有患者均未见静脉侵犯。根据 BCLC 分期标准，A 期患者 16 例（61.5%），B 期患者 10 例（38.5%）。根据

Child-pugh 分级标准, A 级患者 25 例 (96.2%), B 级患者 1 例 (3.8%)。ECOG 评分 0 分 25 例 (96.2%), 2 分 1 例 (3.8%)。20 例 (76.9%) 接受 DEB-TACE 治疗 1 次, 6 例 (23.1%) 接受 DEB-TACE 治疗 2 次及以上。14 例 (53.8%) 有 cTACE 治疗史, 6 例 (23.1%) 有手术治疗史。

2.2 术后 1 个月肝功能指标及肿瘤标志物水平

的变化 术后 1 个月时, HCC 患者的甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 水平较术前下降, 差异有统计学意义 ($P=0.031$); 总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 水平较术前降低, 差异有统计学意义 ($P=0.015$)。其他肝功能指标及肿瘤标志物水平在术后 1 个月时与术前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 中早期肝细胞癌患者术前和术后 1 个月肝功能指标及肿瘤标志物水平的变化

Tab 1 Liver function indexes and tumor markers of patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma before operation and at 1 month after operation

$n=26, M(Q_L, Q_U)$			
Index	Before operation	One month after operation	<i>P</i> value
Albumin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	41.1 (35.9, 44.6)	36.1 (32.0, 41.6)	0.078
Total protein $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	73.7 (66.8, 75.7)	71.0 (66.4, 77.3)	1.000
Total bilirubin $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	13.2 (10.7, 22.4)	11.9 (8.9, 19.4)	0.690
Total bile acid $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	15.2 (9.2, 47.4)	12.6 (7.7, 34.3)	0.015
Alanine aminotransferase $z_B/(U \cdot L^{-1})$	18.5 (16.0, 39.0)	30.0 (20.5, 51.0)	0.230
Aspartate aminotransferase $z_B/(U \cdot L^{-1})$	27.0 (17.8, 51.8)	31.0 (24.5, 47.3)	0.664
Alkaline phosphatase $z_B/(U \cdot L^{-1})$	99.5 (65.5, 162.3)	111.5 (89.8, 151.0)	0.237
α -fetoprotein $z_B/(U \cdot L^{-1})$	6.4 (3.1, 47.0)	4.6 (2.4, 7.6)	0.031

M (Q_L, Q_U): Median (lower quartile, upper quartile)

2.3 DEB-TACE 治疗后的应答率 26 例中早期 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗后 3 个月内, CR 5 例 (19.2%)、PR 12 例 (46.2%)、SD 5 例 (19.2%), 仅 4 例 (15.4%) 患者为 PD。ORR 达到 65.4% (17/26), DCR 达到 84.6% (22/26)。

2.4 ORR 亚组分析 如表 2 所示, 将患者根据基线期信息进行亚组分类比较其 ORR 的差异, 结果显示肿瘤最大直径 <50 mm ($P=0.013$) 及 BCLC 分期 A 期 ($P=0.031$) 的患者 ORR 较高。其他亚组间 ORR 差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。

表 2 基于中早期肝细胞癌患者基线期信息的 ORR 亚组分析

Tab 2 Subgroup analyses of ORR according to the baseline information of patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma

					n (%)				
Subgroup	<i>N</i>	ORR	Non-ORR	<i>P</i> value	Subgroup	<i>N</i>	ORR	Non-ORR	<i>P</i> value
Age				0.680	BCLC stage				0.031 ^a
≥60 years	13	8 (61.5)	5 (38.5)		A	16	13 (81.3)	3 (18.8)	
<60 years	13	9 (69.2)	4 (30.8)		B	10	4 (40.0)	6 (60.0)	
Gender				0.065	Child-Pugh grade				0.346
Male	22	16 (72.7)	6 (27.3)		A	25	17 (68.0)	8 (32.0)	
Female	4	1 (25.0)	3 (75.0)		B	1	0	1 (100.0)	
Hepatitis B history				0.634	ECOG score				0.346
Yes	24	16 (66.7)	8 (33.3)		0	25	17 (68.0)	8 (32.0)	
No	2	1 (50.0)	1 (50.0)		2	1	0	1 (100.0)	
Drinking history				0.114	Times of DEB-TACE				0.292
Yes	4	4 (100.0)	0		1	20	12 (60.0)	8 (40.0)	
No	22	13 (59.1)	9 (40.9)		≥2	6	5 (83.3)	1 (16.7)	
Number of lesions				0.216	cTACE history				0.899
Single lesion	13	10 (76.9)	3 (23.1)		Yes	14	9 (64.3)	5 (35.7)	
Multiple lesions	13	7 (53.8)	6 (46.2)		No	12	8 (66.7)	4 (33.3)	
Maximal tumor diameter				0.013	Surgery history				0.940
≥50 mm	13	5 (38.5)	8 (61.5)		Yes	6	4 (66.7)	2 (33.3)	
<50 mm	13	12 (92.3)	1 (7.7)		No	20	13 (65.0)	7 (35.0)	

^a: Continuity correction *P* value. ORR: Objective response rate; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DEB-TACE: Drug-eluting bead-transarterial chemoembolization; cTACE: Conventional transarterial chemoembolization

2.5 ORR 影响因素分析 采用单变量 logistic 回归模型分析临床病理特征对中早期 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗后 ORR 的影响, 结果显示肿瘤最大直径 ≥ 50 mm ($P=0.013$) 及 BCLC 分期 B 期 ($P=0.040$) 的患者获得 ORR 的可能更小。进一

步采用多变量 logistic 回归模型分析中早期 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗后 ORR 的独立预测因素, 结果显示肿瘤最大直径 ≥ 50 mm ($P=0.036$) 是患者 ORR 较差的独立预测因素。见表 3。

表 3 中早期肝细胞癌患者 ORR 影响因素的 logistic 回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis of factors affecting ORR of patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma

Factor	Univariate logistic model		Multivariate logistic model	
	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)
Age ≥ 60 years	0.681	0.711 (0.140, 3.606)		
Gender (male)	0.096	8.000 (0.690, 92.703)	0.513	2.664 (0.141, 50.307)
Hepatitis B history	0.639	2.000 (0.110, 36.306)		
Drinking history	0.999	0.000		
Multiple lesions	0.223	0.350 (0.065, 1.895)		
Maximal tumor diameter ≥ 50 mm	0.013	0.052 (0.005, 0.533)	0.036	0.048 (0.003, 0.818)
BCLC stage (B)	0.040	0.154 (0.026, 0.914)	0.065	0.097 (0.008, 1.160)
DEB-TACE times ≥ 2	0.310	3.333 (0.326, 34.121)		
cTACE history	0.899	0.900 (0.177, 4.564)		
Surgery history	0.940	1.077 (0.156, 7.420)		

ORR: Objective response rate; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; DEB-TACE: Drug-eluting bead-transarterial chemoembolization; cTACE: Conventional transarterial chemoembolization; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

2.6 PFS 和 OS 的预测因素 26 例中早期 HCC 患者经 DEB-TACE 治疗后, 中位 PFS 为 11.9 个月 [95% 置信区间 (confidence interval, CI): 5.0~18.9 个月, 图 1A], 中位 OS 为 14.6 个月 (95% CI: 9.9~19.2 个月, 图 1B)。采用单变量 Cox 比例风险回归模型分析临床病理特征对中早期 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗后 PFS 的影响, 结果显示多发病灶 ($P=0.028$)、BCLC 分期 B 期

($P=0.027$) 及 ECOG 评分 2 分 ($P=0.015$) 预示患者 PFS 较差; 进一步采用多变量 Cox 比例风险回归模型进行分析, 发现无临床病理特征可独立预测中早期 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗后的 PFS (表 4)。采用单变量和多变量 Cox 比例风险回归模型对影响 OS 的因素进行分析, 结果显示无临床病理特征可预测中早期 HCC 患者的 OS (表 5)。

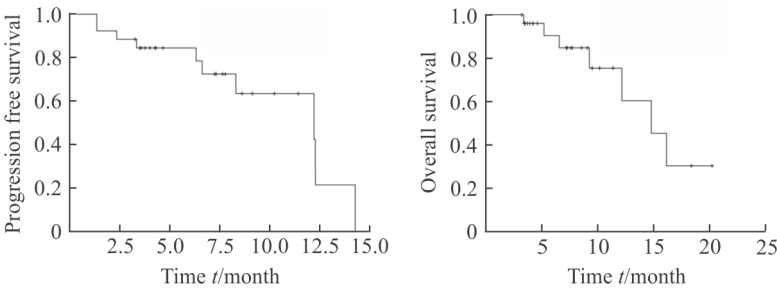


图 1 中早期肝细胞癌患者的无进展生存期和总生存期

Fig 1 Progression free survival and overall survival of patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma

2.7 围手术期不良事件及与治疗史的关系 本研究中的 26 例中早期 HCC 患者共接受 32 次 DEB-TACE 治疗, 其中有 1 例患者的 1 次 DEB-TACE 治疗的相关不良反应记录有缺失, 因此只记录

到 31 次治疗的不良事件发生情况。围手术期发生疼痛频次为 15 次 (48.4%), 包括轻度疼痛 10 次 (32.3%) 及中度疼痛 5 次 (16.1%); 发生发热频次为 10 次 (32.3%); 发生胃肠道

反应频次为5次(16.1%)。既往cTACE治疗 发热及胃肠道反应均无影响(P 均 >0.05)。史及手术治疗史对于围手术期不良事件疼痛、 见表6。

表4 中早期肝细胞癌患者PFS影响因素的Cox比例风险回归分析

Tab 4 Cox proportional hazard regression analysis of factors affecting PFS of patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma

Factor	Univariate Cox model		Multivariate Cox model	
	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)
Age ≥ 60 years	0.971	0.976 (0.260, 3.667)		
Gender (male)	0.166	0.299 (0.054, 1.653)		
Hepatitis B history	0.153	0.189 (0.019, 1.853)		
Drinking history	0.536	0.039 (0.000, 1 145.911)		
Multiple lesions	0.028	11.156 (1.302, 95.555)	0.127	9.022 (0.534, 152.419)
Maximal tumor diameter ≥ 50 mm	0.539	1.514 (0.403, 5.690)		
BCLC stage (B)	0.027	6.562 (1.232, 34.949)	0.899	1.156 (0.123, 10.831)
Child-Pugh grade (B)	0.653	0.044 (0.000, 35 781.772)		
ECOG score (2)	0.015	168.329 (2.706, 10 469.339)	0.076	12.840 (0.763, 216.150)
DEB-TACE times ≥ 2	0.423	0.419 (0.050, 3.518)		
cTACE history	0.764	0.789 (0.168, 3.711)		
Surgery history	0.812	0.769 (0.089, 6.648)		

PFS: Progression free survival; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DEB-TACE: Drug-eluting bead-transarterial chemoembolization; cTACE: Conventional transarterial chemoembolization; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval

表5 中早期肝细胞癌患者OS影响因素的单变量Cox比例风险回归分析

Tab 5 Univariate Cox proportional hazard regression analysis of factors affecting OS of patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma

Factor	<i>P</i> value	HR (95% CI)	Factor	<i>P</i> value	HR (95% CI)
Age ≥ 60 years	0.794	0.817 (0.179, 3.732)	BCLC stage (B)	0.476	1.744 (0.378, 8.051)
Gender (male)	0.731	1.457 (0.171, 12.454)	Child-Pugh grade (B)	0.723	0.044
Hepatitis B history	0.957	0.000	ECOG score (2)	1.000	1.000
Drinking history	0.716	0.041	DEB-TACE times ≥ 2	0.960	1.061 (0.106, 10.629)
Multiple lesions	0.204	2.926 (0.557, 15.362)	cTACE history	0.926	1.082 (0.205, 5.708)
Maximal tumor diameter ≥ 50 mm	0.924	0.929 (0.203, 4.247)	Surgery history	0.666	1.650 (0.169, 16.076)

OS: Overall survival; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DEB-TACE: Drug-eluting bead-transarterial chemoembolization; cTACE: Conventional transarterial chemoembolization; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval

表6 既往cTACE治疗史及手术治疗史与中早期肝细胞癌患者围手术期不良事件的关联

Tab 6 Correlations of cTACE and surgery history with adverse events of patients with early and middle stage hepatocellular carcinoma during perioperative period

Adverse event	cTACE history			Surgery history		
	Yes <i>N</i> =17	No <i>N</i> =14	<i>P</i> value	Yes <i>N</i> =8	No <i>N</i> =23	<i>P</i> value
Pain	10 (58.8)	5 (35.7)	0.200	4 (50.0)	11 (47.8)	1.000
Mild	5 (29.4)	5 (35.7)	0.118	3 (37.5)	7 (30.4)	0.982
Medium	5 (29.4)	0		1 (12.5)	4 (17.4)	
Fever	4 (23.5)	6 (42.9)	0.447	3 (37.5)	7 (30.4)	1.000
Gastrointestinal reaction	4 (23.5)	1 (7.1)	0.457	2 (25.0)	3 (13.0)	0.815

The numbers indicate frequency. cTACE: Conventional transarterial chemoembolization

2.8 典型病例 患者男, 42 岁, 因“肝脏肿瘤切除术后 7 年余, 末次介入治疗 2 个月余”于 2017 年 9 月 11 日入院。患者于 2010 年 4 月因反复右上腹痛诊断为原发性肝癌, 2010 年 5 月 14 日行肝右叶部分切除术, 2012 年 9 月复查发现肝 VI 段肝癌复发, 因此分别于 2012 年 9 月 18 日行肝动脉 cTACE、2012 年 10 月 23 日行肝脏肿瘤射频消融术, 术后恢复良好。2013 年 3 月复查发现肝右叶 VI、VII 段新发病灶, 并于 2013 年 4 月 9 日、2014 年 1 月 14 日、2014 年 5 月 13 日、2014 年 6 月 10 日、2016 年 12 月 27 日、2017 年 6 月 28 日行肝动脉 cTACE。既往乙型肝炎“大三阳”16 年。

入院后行腹部增强计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检查提示: 肝内病灶碘油沉积不均匀, 肝 VI、VIII 段病变 (图 2A), 考虑肿瘤复发。AFP 136.79 μg/L。肝功能 Child-Pugh A 级。诊断: HCC 综合治疗后复发。2017 年 9 月 14 日行肝动脉 DEB-TACE。术中造影见肝右叶多发大小不等团块状、结节状肿瘤复发染色, 右膈动脉亦参与肿瘤供血 (图 3)。以 100~300 μm Callispheres® 可载药微球 1 瓶加载吡柔比星 80 mg 栓塞肿瘤供血动脉, 辅以少量 300~500 μm 空白微球进行栓塞。栓塞后造影显示肿瘤血供完全阻断。术后 7 周复查腹部增强 CT 提示肿瘤完全坏死、无强化 (图 2B), AFP 正常, 评估为 CR。

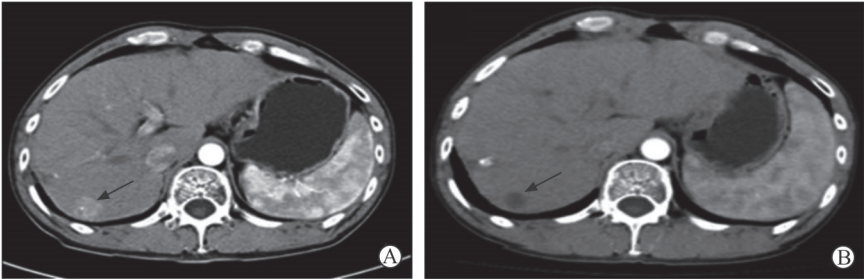


图 2 1 例 42 岁男性肝细胞癌复发患者行 DEB-TACE 术前、术后腹部增强 CT 检查结果对比
Fig 2 Comparison of abdominal enhanced CT in a 42 years old male patient with hepatocellular carcinoma before and after DEB-TACE

A: Tumor response was enhanced as assessed by preoperative abdominal enhanced CT (arrow); B: Tumor was completely necrotic and unenhanced at 7 weeks after surgery (arrow). DEB-TACE: Drug-eluting bead-transarterial chemoembolization; CT: Computed tomography

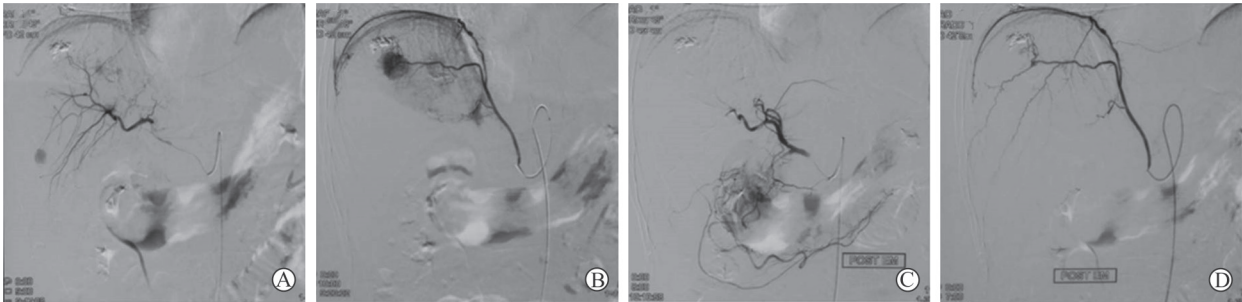


图 3 1 例 42 岁男性肝细胞癌复发患者 DEB-TACE 术中动脉造影表现

Fig 3 Arteriography of a 42 years old male patient with hepatocellular carcinoma during DEB-TACE surgery

A, B: Multiple nodular neoplasms of the right lobe of the liver were stained, and the right diaphragmatic artery was involved in tumor blood supply; C, D: After embolization, the tumor blood supply was completely blocked, and the tumor staining disappeared. DEB-TACE: Drug-eluting bead-transarterial chemoembolization

3 讨 论

HCC 是世界上最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其高致死率使探索最佳治疗策略成为一个不

容忽视的问题。目前介入治疗已经成为临床上肝癌患者重要治疗方法之一, 其中最常用的肝癌介入治疗为 TACE。尽管 TACE 已经广泛应用于治疗中期 HCC 患者, 尤其是不可手术的患者, 关于

DEB-TACE 治疗在中早期 HCC 患者中的疗效和安全性却鲜有研究。本研究连续纳入 26 例中早期 HCC 患者,分析 DEB-TACE 治疗中早期 HCC 患者的疗效、安全性及预后因素。

本研究发现:(1)26 例中早期 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗后 3 个月内 ORR 达到 65.4% (17/26),DCR 达到 84.6% (22/26);(2)肿瘤最大直径 <50 mm 及 BCLC 分期为 A 期的患者 ORR 较高,肿瘤最大直径 ≥ 50 mm 是中早期 HCC 患者 ORR 较差的独立预测因素;(3)DEB-TACE 治疗后,围手术期不良事件主要包括疼痛、发热及胃肠道反应。

据报道,不同时期的 HCC 患者在 DEB-TACE 治疗后,ORR 可达到 52%~73.1%,DCR 可达到 70%~78.3%^[11-15]。此外,有研究显示经 DEB-TACE 治疗后,中期 HCC 患者的中位 PFS 和 OS 分别为 5.1 个月(95% CI: 4.1~7.7 个月)和 13.3 个月(95% CI: 10.1~18.6 个月)^[16]。由于患者类型及疗效的评估时间不一致,故本研究结果与上述报道有数值上的差异。本研究发现接受 DEB-TACE 治疗后 3 个月内,中早期 HCC 患者的 ORR 达到 65.4%,DCR 达到 84.6%;中位 PFS 为 11.9 个月(95% CI: 5.0~18.9 个月),中位 OS 为 14.6 个月(95% CI: 9.9~19.2 个月)。此外,一些研究评估了影响 TACE 治疗原发性肝癌疗效的因素,包括肿瘤大小、肿瘤类型、血供情况、肝内病灶、肝功能及栓塞次数和技术等^[17]。其中 TACE 被证实对于肿瘤直径 <5 cm、血供丰富、单发病灶或有包膜的 HCC 患者有良好疗效^[18-19]。与上述研究结果类似,本研究结果显示中早期 HCC 患者肿瘤最大直径 <50 mm 及 BCLC 分期为 A 期的患者 ORR 较高,且肿瘤最大直径 ≥ 50 mm 是中早期 HCC 患者 ORR 较差的独立预测因素。这可能是由于:(1)DEB-TACE 基本原理之一是通过肝动脉注入载有化学治疗药物的微球阻断肿瘤动脉血供,使其缺血坏死,因此,肿瘤最大直径越小其肿瘤供血动脉分支越少,从而栓塞的疗效越显著且释放的化学治疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用越明显;(2)对于 BCLC 分期而言,肿瘤最大直径是其评分的重要指标之一,故 BCLC 分期对于中早期 HCC 患者 DEB-TACE 治疗后预后的影响可能类似于肿瘤大小。

DEB-TACE 治疗后 HCC 患者发生的不良反应同样引起了人们的关注。据报道,疼痛、发热、腹泻、胃肠道出血、肝功能损害、胆管扩张及胆囊炎被记录为最常见的 DEB-TACE 围手术期不良事件^[20-21]。与以上报道相似,本研究发现 31 次 DEB-TACE 治疗记录中,围手术期不良事件主要包括疼痛、发热以及胃肠道反应。

本研究仍有一些不足。其一,样本量小,今后应扩大样本量进一步研究;其二,本研究为单中心研究,今后应纳入来自多中心的病例进一步研究;其三,随访时间相对较短,中位随访时间仅 7.2 个月,故 DEB-TACE 治疗中早期 HCC 患者的长期疗效及安全性尚未评估,因此,今后的研究应延长随访时间。

综上所述,DEB-TACE 治疗对于中早期 HCC 患者具有良好的疗效及安全性,且肿瘤最大直径 ≥ 50 mm 可作为患者临床应答不良的独立预测因素。

[参考文献]

- [1] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, JEMAL A. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, ZHANG S, ZENG H, BRAY F, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [4] RECIO-BOILES A, BABIKER H M. Cancer, liver[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
- [5] 杨婉婷,侯恩存. 原发性肝癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2016,24:3495-3499.
- [6] NI J Y, XU L F, WANG W D, SUN H L, CHEN Y T. Conventional transarterial chemoembolization vs microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 17206-17217.
- [7] XIE Z B, WANG X B, PENG Y C, ZHU S L, MA L, XIANG B D, et al. Systematic review comparing the safety and efficacy of conventional and drug-eluting bead transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2015, 45: 190-200.
- [8] YU C Y, OU H Y, WENG C C, HUANG T L, CHEN T Y, LEUNG-CHIT L, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization as bridge therapy for hepatocellular carcinoma before living-donor liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2016, 48: 1045-1048.

- [9] BRUIX J, SHERMAN M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1020-1022.
- [10] LENCIONI R, LLOVET J M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52-60.
- [11] SOUSA P F, PRETO A S, LEÃO D, MADUREIRA A M, PAQUETE J, COSTA-MAIA J, et al. [Transcatheter arterial chemoembolization with doxorubicin eluting beads in the treatment of hepatocellular carcinoma][J]. *Acta Med Port*, 2011, 24: 29-36.
- [12] POPOVIC P, STABUC B, JANSÁ R, GARBAJS M. Survival of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma treated with superselective transarterial chemoembolization using doxorubicin-loaded DC Bead under cone-beam computed tomography control[J]. *Radiol Oncol*, 2016, 50: 418-426.
- [13] BOULIN M, HILLON P, CERCUEIL J P, BONNETAIN F, DABAKUYO S, MINELLO A, et al. Idarubicin-loaded beads for chemoembolisation of hepatocellular carcinoma: results of the IDASPHERE phase I trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 1301-1313.
- [14] MALAGARI K, POMONI M, KELEKIS A, POMONI A, DOURAKIS S, SPYRIDOPOULOS T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33: 541-551.
- [15] NI J Y, SUN H L, CHEN Y T, LUO J H, WANG W D, JIANG X Y, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization in the treatment for unresectable soft tissue sarcoma refractory to systemic chemotherapy: a preliminary evaluation of efficacy and safety[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144: 157-163.
- [16] LEE Y K, JUNG K S, KIM D Y, CHOI J Y, KIM B K, KIM S U, et al. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: emphasis on the impact of tumor size[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32: 487-496.
- [17] PRAJAPATI H J, XING M, SPIVEY J R, HANISH S I, EL-RAYES B F, KAUH J S, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203: W706-W714.
- [18] VESSELLE G, QUIRIER-LELEU C, VELASCO S, CHARIER F, SILVAIN C, BOUCEBCI S, et al. Predictive factors for complete response of chemoembolization with drug-eluting beads (DEB-TACE) for hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26: 1640-1648.
- [19] EBIED O M, FEDERLE M P, CARR B I, PEALER K M, LI W, AMESUR N, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 97: 1042-1050.
- [20] DEIPOLYI A R, OKLU R, AL-ANSARI S, ZHU A X, GOYAL L, GANGULI S. Safety and efficacy of 70-150 μ m and 100-300 μ m drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 516-522.
- [21] 钱国军, 曲增强, 陈汉, 高亚莲, 程红岩, 陈栋, 等. 肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的副作用和并发症(附 1 000 例报告)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7: 38-39.

[本文编辑] 孙 岩