

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼治疗巨块型肝癌的临床疗效

冯超凡, 胡继红, 张学贤, 游占亮, 王 飞, 赵 卫, 万 程, 熊 峰

【摘要】 目的 探讨 DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼治疗巨块型肝癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析昆明医科大学第一附属医院 2017 年 7 月至 2019 年 7 月采用载药微球(DEB)-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼治疗的 23 例巨块型肝癌患者的临床资料, 根据改良实体肿瘤评价标准评估临床疗效, 评估 DEB-TACE 及消融术后并发症及口服阿帕替尼的不良反应, 分析影响患者预后的因素。**结果** 患者接受治疗后 6、12 个月, 总生存率(OS)分别为 91.3%、78.3%; 在 1、3、6、12 个月, 患者客观缓解率(ORR)分别为 56.5%、87.0%、78.2%、87.0%, 其中位无进展生存期(mPFS)为 14.0 个月, mOS 为 27.0 个月。DEB-TACE 术后不良反应主要为腹痛、恶心、呕吐、发热及肝功能损伤等, 消融术后并发症主要为气胸、肝包膜下出血、疼痛等, 阿帕替尼不良反应主要为手足综合征、继发性高血压、蛋白尿、脱发及皮肤色素沉着症等。所有并发症均通过支持治疗得到缓解, 所有不良反应均未超过 3 级, 且通过支持治疗或调整药量得到控制。**结论** DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼对巨块型中晚期肝癌具有明显疗效。

【关键词】 巨块型肝癌; 载药微球; 微波消融; 阿帕替尼

中图分类号: R735 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2022)-03-0254-05

DEB-TACE combined with MWA and apatinib for the treatment of huge hepatocellular carcinoma
FENG Chaofan, HU Jihong, ZHANG Xuexian, YOU Zhanliang, WANG Fei, ZHAO Wei, WAN Cheng, XIONG Feng. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyzyzhaowei@foxmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization(DEB-TACE) combined with microwave ablation(MWA) and apatinib in the treatment of huge (tumor length > 10 cm) hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data of a total of 23 patients with huge HCC, who received DEB-TACE combined with MWA and apatinib at the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University of China during the period from July 2017 to July 2019, were retrospectively analyzed. Based on the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor(mRECIST) the clinical curative effect was evaluated, and the postoperative complications of DEB-TACE and MWA as well as the side effects of oral apatinib were also assessed. The factors affecting the prognosis of patients were analyzed. **Results** The postoperative 6- and 12-month overall survival(OS) rates were 91.3% and 78.3 % respectively; the postoperative 1-, 3-, 6- and 12-month objective remission rates(ORR) were 56.5%, 87.0%, 78.2% and 87.0% respectively. The median progression-free survival(mPFS) was 14.0 months, and the median OS(mOS) was 27.0 months. The postoperative adverse reactions of DEB-TACE mainly included abdominal pain, nausea, vomiting, fever, liver function damage, etc. The main complications of MWA were pneumothorax, subcapsular hemorrhage of liver, pain, etc. The main side effects of apatinib were hand-foot syndrome, secondary hypertension, proteinuria, alopecia, skin pigmentation, etc. All complications were alleviated after symptomatic treatment. None of the adverse reactions exceeded grade 3, and all the adverse events could be controlled by symptomatic supportive treatment or by adjusting the dose of apatinib. **Conclusion** For the treatment of huge advanced HCC, DEB-TACE combined with MWA and apatinib has remarkable curative effect. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 254-258)

【Key words】 huge hepatocellular carcinoma; drug-eluting beads; microwave ablation; apatinib

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.03.009

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院医学影像中心

通信作者: 赵 卫 E-mail: kyzyzhaowei@foxmail.com

原发性肝癌根据大体病理形态分为块状型、弥漫型。随着肿瘤微创技术的发展, TACE 已经成为无法切除的肝癌的一线治疗方式, 越来越广泛的应用于临床中晚期肝癌的治疗^[1-3]。对于巨块型肝癌(肿瘤长径 > 10 cm), TACE 术后多会出现病灶边缘残留, 而受制于肿瘤体积, 消融也很难彻底清除病灶, 单一治疗的效果有限, 临床上逐渐形成了以 TACE 为基础的微创介入联合治疗新模式。本研究探讨采用 DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼治疗巨块型肝癌。

1 材料与方法

1.1 病例来源和纳入、排除标准

收集 2017 年 5 月至 2019 年 5 月期间在昆明医科大学第一附属医院接受载药微球联合阿帕替尼及消融治疗的巨块型肝癌患者共 23 例, 年龄为 (54.3±12.4) 岁。肿瘤大小为 (12.00±1.63) cm。最终随访至 2020 年 10 月 1 日, 随访患者直至死亡或随访期结束。

纳入标准: ①参考中国肝细胞癌 TACE 临床实践指南, 满足诊断标准且符合手术适应证者; ②肿瘤最大径 > 10 cm; ③BCLC 分期 B 或 C 期; ④患者自愿签署研究知情同意告知书与手术有创知情同意书。排除标准: ①年龄 < 18 岁或 > 80 岁; ②肝功能 Child-Pugh 为 C 级或终末期肝病评分 > 18 分; ③对比剂过敏者; ④心肾功能障碍或血液系统疾病患者; ⑤门静脉主干癌栓完全闭塞, 无侧支循环建立; ⑥出现不良反应停药时间超过 1 个月或更换其他靶向药物; ⑦失访。

1.2 治疗方法

1.2.1 TACE 治疗 首先经股动脉入路将 5 F YASHIRO 导管置于腹腔干动脉造影明确肿瘤供血血管。后将聚乙烯醇载药微球 (100~300 μm) 载入表柔比星 50 mg, 配置成微球混悬液。将微导管超选至肿瘤的供血动脉内, 推注载药微球混悬液, 栓塞完毕后造影见肿瘤供血血管呈残根样改变后, 退出微导管并超选择下一支肿瘤供血动脉重复栓塞过程, 若 1 瓶微球混悬液栓塞结束后, 造影仍见肿瘤显影, 则加用无色型聚乙烯醇栓塞微球 (100~300 μm) 继续栓塞, 栓塞满意后, 将 YASHIRO 导管退至肝总动脉造影, 见异常染色消失, 退管, 结束手术。

1.2.2 消融治疗 TACE 术后 2 周, 在 CT 引导下将微波消融针 (单针) 穿刺至肿瘤边缘, 消融范围应达到癌旁 5~10 mm 组织, 消融功率 50~70 W, 首次

时间为 7~10 min, 然后根据术中 CT 扫描病灶的气化程度, 决定是否继续延长消融时间或更换穿刺部位再次消融。

1.2.3 阿帕替尼的应用 DEB-TACE 术后 3 d 开始服用阿帕替尼 (江苏恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司), 初始剂量 500 mg/d。当患者出现不良反应不可耐受时, 则减量至 250 mg 或更低剂量, 甚至停药, 停药时间不超过 30 d。症状缓解后, 再选择口服合适剂量。

随访期间, 根据检查结果决定是否需要进行 DEB-TACE 或行消融治疗, 且 2 次治疗间隔需大于 30 d, 再次行 DEB-TACE 治疗或消融治疗, 则在治疗前 3 d 停药。若病灶出现进展, 则加用肝动脉置管化疗灌注术 (HAIC) 或加用免疫治疗。

1.2.4 疗效评估 按照规律间隔时间 (1、3、6、12 个月) 复查患者 AFP、肝功能及影像学, 根据修改后实体瘤疗效评价标准 (mRECIST) 1.1^[4] 评估疗效。疾病控制情况分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 或进展 (PD), 计算肿瘤客观缓解率 (ORR) = (CR+PR)/总例数×100%, 控制率 (DCR) DCR=CR+PR+SD/总例数×100%, 统计患者总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 及术后 AFP。根据术后肝功能评分及并发症的发生情况评估 DEB-TACE 及消融术后不良反应, 根据常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0^[5] 评价阿帕替尼的不良反应。

1.3 统计学分析

采用 SPSS25.0 统计分析软件, 计量资料服从正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 Fisher 精确检验评估分类变量, 计数资料以数量及百分比来表示, 采用秩和检验比较术前术后的肝功能指标, 使用 Kaplan-Meier 方法分析中位总生存期 (mOS) 及绘制生存曲线, 使用 Cox 比例风险模型进行单因素及多因素分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

2017 年 5 月至 2019 年 5 月在昆明医科大学第一附属医院接受 DEB-TACE 联合阿帕替尼及消融治疗的 23 例巨块型肝癌患者的临床资料见表 1。

2.2 疗效

本组无色型聚乙烯醇栓塞微球平均用量为 2.1 瓶, 所有患者于术后 1、3、6、12 个月复查腹部增强 MRI 或 CT; 术后 1 个月, ORR 为 56.5% (13/23), DCR 为 95.7% (22/23), 其中 CR 3 例 (13.0%), PR

表 1 患者一般资料

变量	例 (%)
性别	
男	20(87.0)
女	3(13.0)
肝癌类型	
原发性肝癌	22(95.7)
转移性肝癌	1(4.3)
ECOG 评分	
0	37(78.7)
1	10(21.2)
BCLC 分期	
B	12(52.2)
C	11(47.8)
门静脉侵犯	10(21.2)
VP2	4(17.4)
VP3	5(21.7)
VP4	1(4.3)
术前 Child-Pugh 分级	
A	19(82.6)
B	4(17.4)
术前 AFP 异常	17(73.9)

10 例(43.5%),SD 9 例(39.1%),PD1 例(4.3%);术后 6 个月,ORR 为 18/23(78.2%),DCR 为 22/23(95.7%),其

中 CR 9 例(39.1%),PR 9 例(39.1%),SD 4 例(17.4%),PD1 例(4.3%);术后 6 个月 OS 为 91.3%,至随访结束时,患者的 mPFS 为 14.0 个月(95%CI:12.1~15.9 个月),中位总生存期(mOS)为 29.0 个月(95%CI:19.5~34.5)。术后 1 年生存率达到 78.3%(18/23)、术后 1 年 PFS 为 43.5%(10/23)(表 2)。术后 6 个月 1 例患者达到 PR(图 1)。

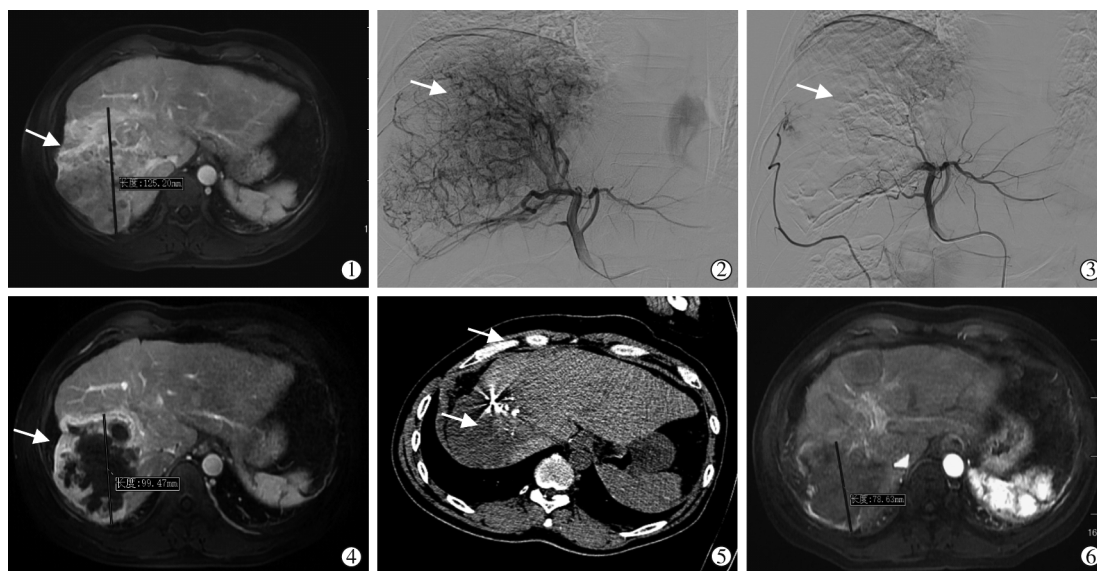
评估了每个 HCC 结节抗肿瘤反应,在 36 个肝癌结节中,术后 1 年 CR 为 22/36(61.1%),PR 为 12/36(33.3%),SD 为 0/36(0),PD 为 2/36(5.6%),ORR 与 DCR 相同,为 34/36(94.4%)。根据肝功能储备,Child-Pugh A 和 B 之间的 ORR 分别为 29/36(80.6%)和 5/36(13.9%)($P=0.020$);根据 BCLC 分期,BCLC B 期和 C 期之间的 ORR 分别为 18/36(50.0%)和 16/36(44.4%)($P=0.505$)。

2.3 安全性

TACE 治疗存在着一定的不良反应,主要以栓塞术后综合征及一过性肝功能损伤为主,在第一次 TACE 术后几乎所有患者均出现栓塞术后综合征,

表 2 23 例患者术后缓解变化情况

时间/月	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR	OS
1	3(13.0)	10(43.5)	9(39.1)	1(4.3)	13(56.5)	22(95.7)	23(100.0)
3	8(34.8)	12(52.2)	1(4.3)	2(8.7)	20(87.0)	21(91.3)	23(100.0)
6	9(39.1)	9(39.1)	4(17.4)	1(4.3)	18(78.2)	22(95.7)	21(91.3)
9	8(34.8)	10(17.4)	1(13.0)	4(39.1)	12(52.2)	19(82.6)	20(87.0)
12	7(30.5)	13(56.5)	0(0.0)	3(13.0)	20(87.0)	20(87.0)	18(78.3)



①术前 MRI 显示肝 S6 段巨大占位,增强显示明显强化;②DSA 造影显示肿瘤染色明显;③使用 callisphere 载药微球(100~300 μm)栓塞后,肿瘤染色消失,供血动脉呈残根样改变;④TACE 术后 2 周腹部 MRI 增强扫描显示肿瘤缩小,强化明显减弱,但仍有残留;⑤TACE 术后 2 周行微波消融;⑥术后 6 个月行腹部 MRI,显示肿瘤体积明显缩小,增强扫描未见明显强化

图 1 1 例巨块型肝癌患者行 DEB-TACE 联合 MWA 和阿帕替尼治疗前后影像学表现

其中主要表现为腹痛、发热、恶心、呕吐等,但症状均未超过 3 级。所有患者肝功能受损后,经过临床对症处理,肝功能大都可恢复至术前。见表 3。

在进行 TACE 术后所有患者行微波消融治疗,平均消融点为 7.05 点,消融时间为 29.65 min,对比 TACE 来说,消融减轻了肝功能的损伤。但消融也存在一定的不良反应,如气胸、肝包膜下出血、疼痛等,绝大部分患者在术后 3 d 症状逐渐缓解,只有 2

例患者出现严重的肝包膜下出血。所有术后综合征均未影响患者生存质量。

患者在术后口服阿帕替尼,不良反应主要包括手足综合征、继发性高血压、蛋白尿、脱发及皮肤色素沉着症等。所有患者不良反应均未超过 3 级(表 4),通过减量或降低服药频率不良反应得到缓解,未发生停药或者换用其他靶向药物,未发生与不良反应相关死亡。

表 3 23 例患者术前后肝功能变化

时间	肝功能分级			ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	TBiL/ (U/L)	白蛋白/ (U/L)	PT/(s)
	A 级	B 级	C 级					
术前	19(82.6)	4(17.4)	0	44.7±23.4	50.6±46.0	13.5±6.3	39.3±5.0	14.4±1.3
术后 3 d	11(47.8)	11(47.8)	1(4.3)	361.6±634.9	819.5±1641.2	29.2±13.7	35.3±5.0	15.2±1.2
术后 1 个月	15(65.2)	8(34.8)	0	36.7±25.6	47.0±46.0	15.5±10.8	37.0±4.1	14.4±1.0

表 4 23 例患者服用阿帕替尼后不良反应 [例(%)]

不良反应	I 级	II 级	III 级
手足综合征	3(13.0)	6(26.1)	1(4.3)
蛋白尿	4(17.4)	2(8.7)	2(8.7)
脱发	5(21.7)	0	0
皮肤色素沉着症	8(34.8)	2(8.7)	0

2.4 单因素分析

选择肿瘤个数、是否有门脉侵犯、TACE 次数、消融次数及术前 AFP 水平作为变量行单因素分析,结果显示,只有肿瘤个数 $P<0.05$,故未进行多因素分析。单独分析了门静脉侵犯程度与患者预后的关系,结果显示 PVTT 等级与患者预后密切相关($P=0.009$),因此肿瘤个数及 PVTT 等级可认为是患者预后的预测因素。见表 5。

表 5 单因素分析患者 OS 的影响因素

项目	例数	mOS/月	95%CI	χ^2 值	P 值
肿瘤个数					
≥3 个	14	19	15.355~30.645	3.455	<0.05
<3 个	9	26.5	14.310~31.690		
门脉侵犯					
无	13	29	15.972~42.028	0.323	0.570
有	16	25	10.143~39.857		
TACE 次数					
≤3 次	15	23	11.289~34.711	1.420	0.233
>3 次	8	28	15.169~40.831		
消融次数					
单次	16	27	19.348~34.660	0.719	0.396
多次	7	32	12.676~51.324		
AFP 水平					
<400/μg/L	17	30	26.974~39.293	0.940	0.332
≥400/μg/L	6	27	19.198~31.823		
PVTT 等级					
PV2	4	29	25.799~32.201	9.532	0.009
PV3	5	22	15.918~28.482		
PV4	1	4			

3 讨论

DEB-TACE 实现在阻断肿瘤血供的同时持续性向肿瘤组织局部输送化疗药物,降低了全身静脉化疗的不良反应,本研究中,未出现骨髓抑制等严重并发症。相对于 TACE,栓塞微球能沉积在末梢血管达到持续性栓塞效果。本研究采用了联合消融的治疗方法,尽可能使残余病灶坏死。消融术后 1 个月复查 CT 或 MR,可见病灶几乎完全坏死,AFP 明显下降,取得良好疗效。已有多项研究证实阿帕替尼对肝癌患者有明显疗效^[6-7],本研究中患者在服用阿帕替尼后肿瘤得到了有效控制,其 mOS 为 27.0 个月,与 Wu 等^[8]联合索拉菲尼对比显著提高了生存时间(27.0 个月比 21.0 个月)。

单一治疗并不能延长晚期肝癌患者生存期,TACE 可增加 VEGF-2 水平促使肿瘤血管的再生,诱发肿瘤细胞扩散及转移;并且巨块型肝癌(≥10 cm)因为其肿瘤负荷较大,易导致病灶边缘消融不彻底以致病灶残留复发,巨大病灶往往需要多针消融,存在一定风险。单一治疗存在缺陷,以 TACE 为中心的联合治疗在巨块型晚期肝癌治疗中尤为重要,TACE 联合阿帕替尼可抑制靶向性结合 VEGFR,抑制肿瘤血管生成,延长中晚期癌症患者的 OS 及 PFS。TACE 术后会造成肿瘤病灶的部分坏死,并不能达到完全坏死,存在边缘区残留,多次 TACE 很容易造成患者术后肝功能严重损伤,而微波消融已被证实对于中晚期肝癌局部控制安全有效^[9],TACE 联合 MWA 可在短期内灭活边缘残余病灶,减少 TACE 次数,对肝功能不会造成严重损伤,改善了患者肝功能受损导致的死亡^[10]。并且 TACE 可以阻断肿瘤血管,减少肝动脉血流量及减少血

液热吸收,增加了 TACE 后 MWA 的肿瘤的坏死作用,提高疗效及肿瘤控制率。

联合治疗较单一治疗不良反应会有所增多,DEB-TACE 的危害性较小,诱发的栓塞术后综合征较为轻微^[11-13]。本研究消融术后只有 2 例患者出现严重的肝包膜下出血,术后 3 d 症状逐渐缓解,没有出现膈肌损伤及肠道损伤等并发症。同时部分患者在服用阿帕替尼后出现不良反应,但均未超过 3 级,在减量或降低服药频率后症状得到缓解,本研究不存在因为不能耐受不良反应而停药或者终止治疗的患者。

本研究中,术前肝储备功能是影响肿瘤结节预后的预测因素,而与术前 BCLC 分期无关,这表明术前肝功能对于患者的预后及生存期极其重要。单因素分析显示,预后较好患者只存在单个病灶,与其他因素关系不大,在有门静脉侵犯因素中,患者预后无明显差异,但 PVTT 等级较低的患者较等级高的患者预后更好,因此肿瘤个数及 PVTT 等级是预测肝癌患者预后不良的重要因素,这也在相关研究中得到证实^[14]。术前 AFP ≤ 400 $\mu\text{g/L}$ 及无门脉癌栓患者中位生存时间更长,与之前相关研究结果相仿^[15]。

本研究仍存在一些局限性。首先,由于是一项回顾性研究,可能存在选择偏倚和混淆因素。其次,样本量较小,所有样本均来自单中心,因此需要多中心的研究来验证结果。最后,本研究可能存在一些混杂因素,例如评判肿瘤疗效时存在误差。

综上所述,DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼对巨块型中晚期肝癌具有良好的疗效及耐受性,改善了患者生存时间及生存质量。

[参 考 文 献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [2] Lau WY, Lai ECH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 43-46.
- [3] Yu JJ, Park HC. Radiotherapy as valid modality for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 6851-6863.
- [4] Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19: 1312-1314.
- [5] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events(CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr, 2021, 112: 90-92.
- [6] Zhao S, Zhang T, Dou W, et al. A comparison of transcatheter arterial chemoembolization used with and without apatinib for intermediate - to advanced - stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2020, 8: 542.
- [7] Lin G, Wang B, Wu X, et al. Efficacy and safety of apatinib treatment for patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 11523-11526.
- [8] Wu Y, Qi H, Cao F, et al. TACE-sorafenib with thermal ablation has survival benefits in patients with huge unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:1130.
- [9] Hernandez JJ, Cepeda MF, Valdes F, et al. Microwave ablation: state-of-the-art review[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 1627-1632.
- [10] Shuanggang C, Shen L, Qiu Z, et al. Transarterial chemoembolization combined with microwave ablation and apatinib in patients with Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16: 250-257.
- [11] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin - eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2014, 111: 255-264.
- [12] Xie ZB, Wang XB, Peng YC, 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.
- [13] Kobayashi S, Tajiri K, Murayama A, et al. Drug-eluting bead-transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma refractory to conventional lipiodol - based transcatheter arterial chemoembolization[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2020, 7: 181-189.
- [14] Zhang L, Zhong BY, Hu Bo. Stratification of portal vein-invaded hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization monotherapy[J]. J Intervent Med, 2020, 3: 201-207.
- [15] 陆 阳,汤蕊嘉,谢璇丞,等. TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌无进展生存时间的影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:246-250.

(收稿日期:2021-03-02)

(本文编辑:俞瑞纲)