

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## HAIC 序贯 TAE 治疗不可切除肝细胞癌的安全性和有效性

杨 俊, 印 于, 张 申, 朱晓黎, 倪才方, 仲斌演, 周帮健, 王万胜

**【摘要】目的** 评估肝动脉灌注化疗(HAIC)序贯肝动脉栓塞术(TAE)治疗不可切除肝细胞癌的安全性及有效性。**方法** 收集 2020 年 4 月至 2021 年 4 月采用 HAIC 序贯 TAE 治疗的 25 例肝癌患者的临床资料,以 ALBI 评分评估患者肝功能变化情况,记录术后出现的不良反应。根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评估肿瘤客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR),并随访患者的疾病进展时间(TTP)和生存时间(OS)。**结果** 患者首次治疗后 3 个月 ALBI 评分( $-2.29 \pm 0.53$ )与术前( $-2.32 \pm 0.44$ )相比,差异无统计学意义( $t=-0.223, P=0.825$ )。主要不良反应包括肝功能损伤、骨髓抑制、腹痛、恶心呕吐、发热等,4 例患者出现Ⅲ级不良反应(3 例 ALT 升高,1 例骨髓抑制),其余均为Ⅰ~Ⅱ级不良反应。术后 6 周 ORR、DCR 分别为 68%、92%,术后 12 周 ORR、DCR 分别为 72%、88%,中位 TTP 为 271 d(95%CI:115.9~426.0),中位 OS 为 510 d(95%CI:491.5~528.5)。**结论** HAIC 序贯 TAE 治疗不可切除肝癌临床疗效显著,具有良好的耐受性,是安全可行的。

**【关键词】** 肝动脉灌注化疗;肝动脉栓塞;肝细胞癌;不良反应

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-03-0229-04

**The safety and efficacy of sequential hepatic arterial infusion chemotherapy and transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma** YANG Jun, YIN Yu, ZHANG Shen, ZHU Xiaoli, NI Caifang, ZHONG Binyan, ZHOU Bangjian, WANG Wansheng. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215000, China

Corresponding author: WANG Wansheng, E-mail: wwsdj2002@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the safety and efficacy of sequential hepatic arterial infusion chemotherapy(HAIC) and transarterial embolization(TAE) in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data of 25 patients with HCC, who received sequential HAIC and TAE during the period from April 2020 to April 2021, were collected. ALBI score was used to evaluate the changes of liver functions, and the postoperative adverse reactions were recorded. The tumor objective remission rate(ORR) and disease control rate(DCR) were evaluated by the modified response evaluation criteria in solid tumor(mRECIST). All the patients were followed up to check the time to progression(TTP) and overall survival(OS). **Results** The ALBI score obtained at 3 months after the initial treatment was ( $-2.29 \pm 0.53$ ) points, which was not significantly different from the preoperative ( $-2.32 \pm 0.44$ ) points ( $t=-0.223, P=0.825$ ). The main adverse reactions included liver function damage, suppression of bone marrow, abdominal pain, nausea and vomiting, fever, etc. Four patients developed grade Ⅲ adverse reactions (including elevated alanine aminotransferase in 3 patients and suppression of bone marrow in one patient), and the remaining patients had grade Ⅰ-Ⅱ adverse reactions. At 6 weeks after treatment the ORR and DCR were 68% and 92% respectively, and at 12 weeks after treatment the ORR and DCR were 72% and 88% respectively. The median TTP was 271 days(95%CI=115.9-426.0) and the median OS was 510 days(95%CI=491.5-528.5). **Conclusion** For the treatment of unresectable HCC, sequential HAIC and TAE is clinically safe and effective, and the patients can well tolerate this treatment. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 229-232)

**【Key words】** hepatic arterial infusion chemotherapy; hepatic arterial embolization; hepatocellular carcinoma; adverse reaction

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.03.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81901847)

作者单位:215000 江苏苏州 苏州大学附属第一医院介入科

通信作者:王万胜 E-mail: wwsdj2002@163.com

目前,经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)是常用的非手术治疗肝癌手段<sup>[1]</sup>。TACE 一方面栓塞肿瘤供血血管,引起肿瘤缺血、缺氧,另一方面局部灌注化疗药物,增加肿瘤内化疗药物浓度,促进肿瘤坏死<sup>[2]</sup>。有学者发现,肝动脉栓塞术(transarterial embolization, TAE)序贯肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)可延长不可切除肝癌患者无进展生存期,但是栓塞术后化疗药物无法进入堵塞的肿瘤供血血管,可能会降低对肿瘤细胞的杀伤效果<sup>[3]</sup>。因此,先行肝动脉灌注,使化疗药物充分作用于肿瘤细胞,之后行 TAE 阻断肿瘤供血动脉,可能有助于提高治疗效果。本研究采用 HAIC 序贯 TAE 治疗不可切除肝癌,以评估其安全性及有效性。

## 1 材料与方法

### 1.1 患者资料

收集苏州大学附属第一医院 2020 年 4 月至 2021 年 4 月收治的 25 例肝癌患者的临床资料,所有患者均接受 HAIC 序贯 TAE 治疗。纳入标准:①肝癌的诊断符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》<sup>[4]</sup>,且均为Ⅱa~Ⅲa 期肝癌患者,靶病灶最大直径 $\geq 3$  cm;②患者年龄 $\geq 18$  岁;③肝功能 Child-Pugh 评分为 A 或 B 级,ECOG 评分 $\leq 2$  分;④白细胞计数 $> 3 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $> 60 \times 10^9/L$ ,AST、ALT $< 5 \times$ 正常值上限。排除标准:①心肺肾功能不全;②碘剂过敏;③难以纠正的凝血功能障碍;④此前接受过全身系统治疗;⑤失访;⑥肝外转移或合并有其他恶性肿瘤。本研究纳入患者均签署知情同意书,并已获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

所有患者均选择股动脉入路,改良 Seldinger 技术穿刺股动脉,置入 4 F 鞘管,选用 4 F RH 导管选择至肠系膜上动脉造影,观察有无迷走肝动脉。随后将导管选择至腹腔干,造影明确肿瘤供血动脉,之后采用同轴导管法将 2.7 F 微导管选择至肝固有动脉,注意避开胃十二指肠动脉,如无法避开用弹簧圈进行保护性栓塞。置管完成后肝素水封管,体表固定并使用无菌敷料覆盖,返回病房后接输液泵,采用 mFOLFOX6 方案 5 动脉内持续灌注。药物剂量及灌注时间:奥沙利铂  $85 \text{ mg/m}^2, 2 \text{ h}$ ;亚叶酸钙  $400 \text{ mg/m}^2, 1 \text{ h}$ ;氟尿嘧啶  $400 \text{ mg/m}^2, 15 \text{ min}$ ;氟尿嘧啶  $2400 \text{ mg/m}^2, 46 \text{ h}$ 。灌注结束再次至导管室行栓塞治疗,将微导管超选择至肿瘤供血动脉,使用超液化碘油进行栓塞,

碘油用量不超过 20 mL,之后追加适量明胶海绵颗粒。结束后拔除鞘管,压迫止血,术后加强保肝治疗。

根据复查结果决定后续治疗方案,若影像学检查未见活性病灶,则定期复查,反之继续 HAIC 序贯 TAE 治疗,两次治疗间隔时间为 6~8 周。经过两次治疗后,若病灶仍有进展,根据患者意愿,可联合全身系统治疗。

### 1.3 随访及观察指标

定期复查患者血细胞、肝功能等实验室指标,观察患者 ALBI 分级变化,同时记录出现的不良反应及并发症,以评估 HAIC 序贯 TAE 的安全性。每隔 6 周复查增强 CT 或 MRI,根据 mRECIST 标准统计肿瘤客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR), $\text{ORR}=\text{CR}+\text{PR}$ , $\text{DCR}=\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}$ ,同时,以疾病进展时间(TTP)和生存期(OS)来进行疗效评估。随访截止日期为 2022 年 4 月。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间对比采用  $t$  检验, TTP 和 OS 采用 Kaplan-Meier 法进行分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

25 例肝癌患者中,男 22 例,女 3 例,年龄( $58.5 \pm 9.6$ )岁;年龄 $\geq 60$  岁 12 例, $< 60$  岁 13 例;HBV 感染 23 例,HCV 感染 2 例;ALBI 分级:1 级 6 例,2 级 19 例;Child-Pugh 分级:A 级 24 例,B 级 1 例;CNLC 分期:Ⅱa 4 例,Ⅱb 13 例,Ⅲa 8 例;BCLC 分期:B 期 17 例,C 期 8 例;肿瘤数目:1 枚 4 例,2 枚 4 例, $\geq 3$  枚 17 例。靶病灶最大直径( $6.3 \pm 3.0$ )cm。所有患者共接受 79 次 HAIC 序贯 TAE 治疗,平均 3.2 次/例。

### 2.2 肝功能变化和不良反应

患者首次治疗后 3 个月 ALBI 评分( $-2.29 \pm 0.53$ )与术前( $-2.32 \pm 0.44$ )相比,差异无统计学意义( $t=-0.223, P=0.825$ );3 例患者 ALBI 分级由 1 级升至 2 级,2 例患者由 2 级升至 3 级,3 例患者由 2 级降至 1 级。治疗后 3 个月 ALT、AST、TBil 分别为( $42.0 \pm 29.1$ ) U/L、( $49.0 \pm 28.1$ ) U/L、( $20.6 \pm 8.5$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,术前分别为( $37.7 \pm 29.9$ ) U/L、( $44.3 \pm 27.2$ ) U/L、( $18.5 \pm 6.1$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,差异无统计学意义( $t=-0.516, -0.593, -1.048, P=0.608, 0.556, 0.300$ )。根据常见不良反应评价标准(CTCAE V5.0),有 15 例患者 ALT 升高,其中 I~II 级 12 例,III 级 3 例;12 例患者 AST 升高,均为 I~II 级;14 例

患者 TBil 升高,均为 I ~ II 级。上述患者经保肝、降黄疸对症治疗后,肝功能逐渐好转,没有患者出现不可逆的肝功能损伤,术后 3 个月肝功能指标相比于术前无明显差异。

另外,还有一些常见的不良反应包括骨髓抑制、发热、呕吐、腹痛、腹泻、乏力,发生率分别为 28%(7 例)、44%(11 例)、36%(9 例)、48%(12 例)、4%(1 例)、32%(8 例)。7 例发生骨髓抑制的患者均出现血小板减少,其中 4 例伴白细胞减少。1 例患者骨髓抑制反应较重,表现为 III 级的白细胞减少症和血小板减少症,其余均为 I ~ II 级不良反应,所有患者经药物对症治疗后症状改善。

### 2.3 疗效评价

HAIC 序贯 TAE 治疗肝癌的实体瘤疗效评价结果,术后 6 周 CR、PR、SD、PD 分别为 1 例(4%)、16 例(64%)、6 例(24%)、2 例(8%),ORR、DCR 分别为 68%、92%;术后 12 周 CR、PR、SD、PD 分别为 3 例(12%)、15 例(60%)、3 例(12%)、4 例(16%),ORR、DCR 分别为 72%、84%。随访过程中,14 例(56%)患者在 1 年内病灶有进展,中位疾病进展时间(mTTP)为 271 d (95%CI:115.9~426.0),见图 1。所有患者 1 年生存率为 84%,中位生存期(mOS)为 510 d (95%CI:491.5~528.5),见图 2。至随访截止,10 例患者在疾病进展后接受靶向药物治疗(索拉非尼 4 例,仑伐替尼 6 例),8 例患者接受靶向联合免疫药物治疗(仑伐替尼联合卡瑞利珠单抗 2 例,仑伐替尼联合信迪利单抗 6 例)。

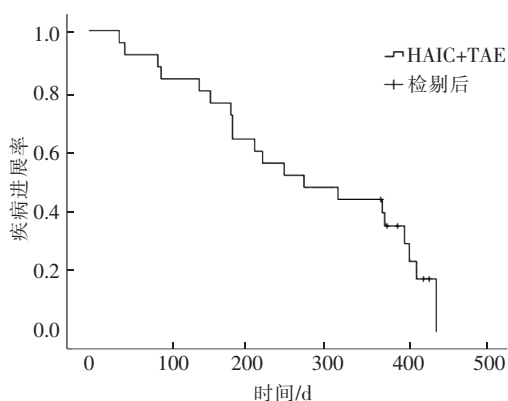


图 1 疾病进展时间分析曲线

### 3 讨论

TACE 治疗常规使用的化疗药物包括顺铂、表柔比星、5-氟尿嘧啶等。有研究显示,相比于应用广泛的表柔比星,FOLFOX 静脉化疗方案能够提高晚期肝癌的客观反应率并延长生存期<sup>[5-6]</sup>。另外,有学者证实了 FOLFOX 方案经肝动脉灌注的可行性,

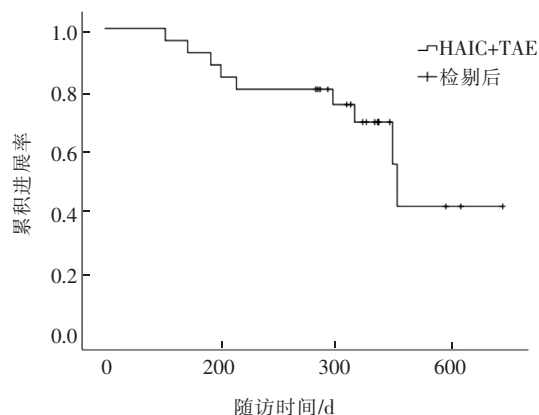


图 2 患者生存曲线

HAIC 联合索拉非尼相比于单一的索拉非尼治疗肝癌伴门脉癌栓,可以延长患者的生存期,这与所灌注药物适当的药代动力学和药效学特性密切相关<sup>[7]</sup>。

本研究采用 mFOLFOX6 方案代替 TACE 治疗中常规化疗药物灌注,临床疗效良好。

Guo 等<sup>[3]</sup>评估了 TAE 序贯 HAIC 治疗不可切除肝癌的安全性和有效性,发现该方案的不良反应发生率是可以接受的,而且相比于 TACE 能够延长患者的无进展生存期,但是在肿瘤 ORR、DCR 方面未显示其优越性。本研究中 HAIC 序贯 TAE 治疗后 6 周 ORR、DCR 高于 Fu 等<sup>[8]</sup>报道的常规 TACE 治疗(ORR 为 31.7%,DCR 为 86.7%)。在一项针对不可切除肝癌局部治疗的研究中,TACE 治疗术后 1 个月 ORR、DCR 分别为 51.8%、85.5%,术后 3 个月分别为 43.7%、67.6%,mTTP 为 5.3 个月<sup>[9]</sup>。另外,有研究显示 TACE 联合靶向药物治疗晚期肝癌,mOS 和 mTTP 分别为 13.6 个月和 4.0 个月<sup>[10]</sup>。本研究中近期临床疗效及长期生存效果优于上述研究结果。可能的原因是,相比于常规 TACE,HAIC 序贯 TAE 使化疗药物在肝动脉内持续灌注,并维持有效药物浓度,进而提高药物作用效率;另外相比于 TAE 序贯 HAIC 治疗,本研究先行肝动脉持续灌注化疗,利用肿瘤血管的虹吸效应,增加肿瘤内药物浓度,使化疗药物充分作用于肿瘤细胞,之后再行 TAE 阻断肿瘤供血动脉,从而避免栓塞后化疗药物无法进入肿瘤供血动脉。基于此,认为 HAIC 序贯 TAE 可能会给肝癌患者带来更大获益。

既往文献报道,TACE 相关病死率仅有 0.6%,最常见的不良反应是转氨酶升高<sup>[11]</sup>。本研究中部分患者术后出现一过性肝功能损伤,其中以 ALT 升高最为常见,经过保肝治疗,肝功能均能恢复至术前水平,与魏庭丰等<sup>[11]</sup>报道 TACE 术后肝功能损伤情

况相似。因此,HAIC 序贯 TAE 相比于 TACE 并不会增加肝脏负担。本研究中近一半患者出现腹痛症状,大部分患者为栓塞后综合征,部分患者在灌注奥沙利铂时出现腹痛,这可能与奥沙利铂引起血管痉挛有关<sup>[12]</sup>。针对 TACE 血液学不良反应研究显示,血小板减少症和白细胞减少症的发生率为 16.0%和 3.8%<sup>[13]</sup>。本研究中血液学不良反应发生率偏高,但是没有患者出现感染、出血等骨髓抑制相关并发症。

综上所述,HAIC 序贯 TAE 治疗不可切除肝癌临床疗效显著,具有良好的耐受性,是安全可行的。但本研究还有一些不足之处:治疗过程时间较长,需在导管室和病房之间反复转运患者;纳入病例较少,缺乏与 TACE 的对照研究,需要更大的样本量进行随机对照研究,进一步证实 HAIC 序贯 TAE 治疗肝癌的有效性。

#### [参考文献]

- [1] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101:1848-1862.
- [2] Tsurusaki M, Murakami T, et al. Surgical and locoregional therapy of HCC: TACE[J]. Liver Cancer, 2015, 4: 165-175.
- [3] Guo W, Gao J, Zhuang W, et al. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching cohort study[J]. JGH Open, 2020, 4: 477-483.
- [4] 吴孟超, 汤钊猷, 刘允怡, 等. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40:121-138.
- [5] Zhao X, Sun X, Jing J, et al. Safety study of Folfox-HAIC in relieving bed restriction[J]. J Interv Med, 2021, 4: 203-207.
- [6] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 3501-3508.
- [7] Zhuang BW, Li W, Xie XH, et al. Sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49: 845-855.
- [8] Fu Z, Li X, Zhong J, et al. Lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma(uHCC): a retrospective controlled study[J]. Hepatol Int, 2021, 15: 663-675.
- [9] Chen S, Yu W, Zhang K, et al. Comparison of the efficacy and safety of conventional transarterial chemoembolization with and without drug-eluting beads embolization for the treatment of unresectable large hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2021, 51: 482-489.
- [10] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64: 106-116.
- [11] 魏庭丰, 何仕诚, 朱海东, 等. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞治疗间隔长短对近期肝功能影响的比较[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:1126-1130.
- [12] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5: 953-960.
- [13] Li S, Lyu N, Han X, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus transarterial chemoembolization as initial treatment for locally advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2021, 32: 1267-1276.

(收稿日期:2022-06-01)

(本文编辑:新 宇)