

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 载药微球对比传统化疗栓塞治疗分支门脉癌栓肝癌的临床研究

周腾超, 龙 林, 孙 林, 龙 瑶

【摘要】 目的 对比不同经导管动脉内化疗栓塞(TACE)方式应用于分支门脉癌栓(PVTT)肝细胞癌(HCC)患者的疗效及安全性。方法 回顾性纳入自 2019 年 12 月至 2022 年 8 月符合纳排标准的 122 例有分支 PVTT 的 HCC 患者,根据不同的 TACE 方式分为载药微球组(DEB-TACE)和传统 TACE 组(cTACE)。通过比较两组患者术后并发症、疼痛来评估两者的安全性。比较两组患者术后 1 个月的肿瘤反应率、术后的无进展生存时间(PFS)和总体生存时间(OS),探究哪一种 TACE 方式对有分支 PVTT 的 HCC 患者疗效更优。结果 两组的术后疼痛分级和并发症发生率基本无差异。TACE 后 1 个月,DEB-TACE 组的 ORR ( $P=0.033$ )及 DCR( $P=0.096$ )优于 cTACE 组。DEB-TACE 组和 cTACE 组的中位 PFS 分别为 10.5 个月及 6.4 个月( $P=0.003$ ),中位 OS 为 19.3 个月及 16.8 个月( $P=0.019$ )。结论 TACE 应用于分支 PVTT 的 HCC 患者是有效、安全的,DEB-TACE 的术后疗效优于 cTACE。为提高这部分患者的预后,我们更应该推荐 DEB-TACE 作为初次介入治疗的方式。

【关键词】 经导管动脉内化疗栓塞;载药微球;碘油;分支门脉癌栓;疗效

中图分类号:R753.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-06-0616-07

**Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for liver cancer with branch portal vein tumor thrombus: a clinical study** ZHOU Tengchao, LONG Lin, SUN Lin, LONG Yao. Department of Interventional Vascular Surgery, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha, Hunan Province 410002, China

Corresponding author: LONG Lin, E-mail: 24847229@qq.com

【Abstract】 **Objective** To compare the clinical efficacy and safety of different transcatheter arterial chemoembolization(TACE) schemes in treating hepatocellular carcinoma(HCC) patients with branch portal vein tumor thrombus (PVTT). **Methods** A total of 122 HCC patients complicated by PVTT, who met the inclusion and exclusion criteria, were enrolled in this retrospective study. According to the TACE scheme used, the patients were divided into drug-eluting beads TACE(DEB-TACE) group and conventional TACE(cTACE) group. The postoperative complications and pain score were used to evaluate the safety of both schemes. The postoperative one-month tumor response rate, the progression-free survival (PFS) and the overall survival(OS) were compared between the two groups, and the results were used to clarify which TACE scheme had a better efficacy for HCC patients complicated by branch PVTT. **Results** There were no obvious differences in the postoperative pain grade and the incidence of complications between the two groups. One month after TACE, in DEB-TACE group the objective response rate (ORR,  $P=0.033$ ) and disease control rate (DCR,  $P=0.096$ ) were better than those in cTACE group. The median PFS in DEB-TACE group and cTACE group was 10.5 months and 6.4 months respectively( $P=0.003$ ), and the median OS in DEB-TACE group and cTACE group was 19.3 months and 16.8 months respectively( $P=0.019$ ). **Conclusion** For the treatment of HCC patients complicated by branch PVTT, TACE is clinically effective and safe. DEB-TACE is superior to cTACE in the postoperative efficacy. In order to improve the prognosis of such patients, DEB-TACE should be strongly recommended as an initial interventional treatment scheme. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 616-622)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; drug-eluting bead; iodized oil; branch portal vein tumor thrombus; curative efficacy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.06.006

基金项目:湖南省卫生健康委 2020 年度科研立项课题

作者单位:410002 湖南长沙 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)介入血管外科

通信作者:龙 林 E-mail: 24847229@qq.com

肝细胞癌(HCC)是我国乃至全球的高发肿瘤之一,其发病隐匿、进展较快,在初诊时多已处于疾病中晚期,丧失肝移植及根治性切除、消融的机会。在中晚期 HCC 患者中,经导管动脉内化疗栓塞术(TACE)是国内外肝癌指南的标准治疗方式之一<sup>[1-2]</sup>。TACE 栓塞肿瘤供血动脉并通过化疗药物的缓释作用,使得肝癌病灶发生坏死,由于肝脏的双重血供,TACE 栓塞肿瘤血管后不会引起肿瘤临近肝实质坏死<sup>[3]</sup>。门脉癌栓(PVTT)是晚期肝癌的重要标志之一,是预后不良的重要因素,对于合并 PVTT 的患者治疗方式有限,其最佳治疗方式仍存在争议。对于合并 PVTT 的进展期 HCC,巴塞罗那临床肝癌(BCLC)指南推荐系统治疗,而中国肝癌分期(CNLC)指南将 TACE 作为常规治疗方式之一。Silva 等<sup>[4]</sup>进行的一项荟萃分析研究显示,对于肝功能代偿(Child-Pugh 分级标准 A 及 B 期)的晚期 HCC 患者,PVTT 不是 TACE 的绝对禁忌,部分患者仍可以从 TACE 中获益。

TACE 的方式主要包括传统化疗栓塞(cTACE)及载药微球化疗栓塞(DEB-TACE)<sup>[5]</sup>。cTACE 通过碘油与化疗药充分乳化,形成“油包水”乳化颗粒后栓塞肿瘤血管床。DEB-TACE 通过载药微球搭载并缓慢释放化疗药物,起到杀死肿瘤组织的效果。一项研究表明,与 cTACE 相比,DEB-TACE 可以减少 TACE 次数并提高术后肿瘤反应率<sup>[6]</sup>。TACE 在 CNLC IIIa 期肝癌中的应用已得到广泛认可,然而不同 TACE 方式在分支 PVTT 患者中的疗效及安全性仍需要进一步对比。

本研究回顾性纳入了我院介入中心近年来接受 TACE 治疗的分支 PVTT 患者,旨在对比分支 PVTT 患者接受不同 TACE 方式的疗效及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究纳入了自 2019 年 12 月至 2022 年 8 月在我院行 TACE 的 PVTT HCC 患者 358 例,最终纳入符合纳排标准的 122 例有 PVTT 的 HCC 患者。纳入标准:①影像学(Li-Rads 5 类)或病理确诊的不可切除 HCC;②在我院介入中心行第一次 TACE;③肝功能 Child-Pugh A-B 级;④TACE 前的影像学资料确认 PVTT。排除标准:①TACE 前接受过其他治疗(如手术、肝移植、消融或放疗栓塞等);②门脉主干癌栓;③弥漫性肝癌;④伴随其他恶性肿瘤患者;⑤美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况(PS)评分>2 分;⑥随访期间失访。TACE 前行三期增强

CT/MR 证实 PVTT 的存在,PVTT 在增强 CT/MR 图像上表现为动脉期强化的门脉内肿块,并且在门脉期的肿块强化明显减弱。使用程式分型法将 PVTT 进行分型<sup>[7]</sup>,具体流程图见图 1。

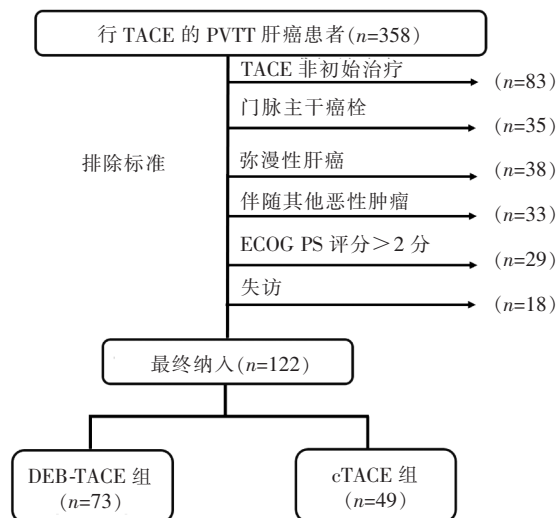


图 1 研究患者流程图

本研究通过湖南省人民医院伦理委员会审核,并遵循赫尔辛基宣言的标准。由于本研究为回顾性研究,伦理委员会豁免了患者书面知情同意的要求。

### 1.2 cTACE 及 DEB-TACE 操作方法

cTACE:常规经右侧股动脉入路,使用 5 F Yashiro 导管(TERUMO,日本)或 RH 导管(Cook, Bloomington, 美国)进行常规腹腔干或肠系膜上动脉超选造影,若肿瘤显示不完全,则进行肝外血管的超选及造影(如膈动脉、肋间动脉、腰动脉等),以确保肿瘤的有效栓塞。根据造影结果,使用 2.7 F 微导管(埃普特,湘潭,中国;TERUMO,日本)进行肿瘤供血动脉超选及注入化疗栓塞药物。cTACE 组使用 10 mL 碘油(罂粟乙碘油,恒瑞,苏州)混合 10 mg 伊达比星(正大天晴,南京)或 40~80 mg 表柔比星(瀚晖制药,杭州),采取油包水技术(碘油:化疗药用水为 2~4:1)充分乳化。cTACE 栓塞终点为肿瘤周围门脉显影(一级栓塞)和肿瘤所在肝段门脉显影(二级栓塞),最多使用 15 mL 碘油。为了保证化疗栓塞剂的最大作用,在碘油乳化剂栓塞完毕后,使用明胶海绵颗粒/栓塞微球混适量造影剂进行追加栓塞,栓塞终点为肿瘤供血动脉血流滞留。

DEB-TACE:根据肝内血管造影情况使用合适大小的载药微球(DCB, Biocompatibles, UK; 恒瑞,苏州),载 10 mg 伊达比星或 40~80 mg 表柔比星后进行肿瘤供血化疗栓塞。DEB-TACE 栓塞的终点

是肿瘤供血动脉血流滞留。对于存在动脉-门脉瘘(APS)的患者,在注入超乳化碘油或载药微球前,使用 300~700  $\mu\text{m}$  栓塞微球(Merit Medical, USA)进行 APS 栓塞。

对于局限于单叶的病灶,一次 TACE 栓塞所有的病灶,并全部达到栓塞终点。对于双叶的多发病灶,为防止术后肝功能衰竭或严重并发症的发生,单次 TACE 只治疗一侧的病灶,其余的病灶在 1 个月后再进行 TACE 治疗。

### 1.3 TACE 安全性及术后疼痛评估

PVTT 患者 TACE 后的安全性通过介入放射协会(SIR)指南的 TACE 不良反应(AEs)进行评估<sup>[8]</sup>。主要包括发热(体温 $\leq 38^{\circ}\text{C}$ ,无需处理)、发热(体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ ,需处理)、恶心或呕吐、胸腔积液(新发/增多)、腹水(新发/增多)、肝脓肿、肝癌破裂出血。在 TACE 结束 8 h 后使用 VAS 评分,对患者术后疼痛进行评估<sup>[9]</sup>。

### 1.4 影像学评估

TACE 前 1 周内的增强 CT/MR 作为基线影像资料。初次 TACE 治疗 1~2 个月后患者再次入院进行影像学及抽血复查。使用 mRECIST 进行靶病灶和整体的疗效评估,整体疗效可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)及病情进展(PD),疗效为 CR 及 PR 的患者定义为客观缓解(OR),cTACE 及 DEB-TACE 两组的客观缓解率(ORR)进行了对比。术后复查若患者仍存在活性肿瘤组织,则会根据残余肿瘤负荷、病史及患者意愿进行重复 cTACE/DEB-TACE。常规推荐靶向药物(仑伐替尼、多纳非尼、贝伐珠单抗等)及免疫抑制剂(信迪利单抗、阿替利珠单抗等),患者或家属根据其实际情况决定是否使用。

### 1.5 随访

患者每隔 2~3 个月进行影像学及生化随访,根据患者的肿瘤控制情况、肝功能、体力评分及患者意愿进行再次 TACE 治疗。无进展生存时间(PFS)定义为患者初次 TACE 治疗后到发生整体 PD 或死亡的时间间隔。总体生存时间(OS)定义为患者初次 TACE 治疗后到死亡的时间间隔。最后电话随访时间为 2023 年 2 月 24 日,未到达终点事件的患者记录为删失数据。

### 1.6 统计学方法

分类变量比较使用  $\chi^2$  或 Fisher 精准检验。使用 KS 检验进行连续变量的正态性检验,比较采用  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验。两组患者的 PFS 及 OS 使

用 Kaplan-Meier 法进行评估,使用 Log-rank 法进行检验。使用 Cox 回归模型确定 TACE 后 OS 的影响因素,将单因素分析中  $P<0.1$  的因素纳入多因素分析中。 $P<0.05$  提示具有统计学差异。数据分析软件使用 SPSS (International Business Machines Corporation, USA)及 R 语言(4.0.2, <http://www.R-project.org>)。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析

两组患者基线数据比较的详细结果见表 1。本

表 1 两组患者基线数据对比 [ $n(\%)$ ]

参数	cTACE( $n=49$ )	DEB-TACE( $n=73$ )	$P$ 值
年龄(岁)	56.7 $\pm$ 14.8	58.4 $\pm$ 12.0	0.496
性别			0.483
男	42 (85.7)	59 (80.8)	
女	8 (14.3)	14 (19.2)	
肝炎类型			0.666
HBV	5 (10.2)	13 (17.8)	
HCV	39 (79.6)	52 (71.2)	
酒精性	1 (2.0)	1 (1.4)	
无	4 (8.2)	7 (9.6)	
Child-Pugh 评分			0.917
A	34 (69.4)	50 (68.5)	
B	15 (30.6)	23 (31.5)	
ECOG 评分			0.787
0	36 (73.5)	52 (71.2)	
1~2	13 (26.5)	21 (28.8)	
AFP			0.793
$< 400$ ng/mL	15 (30.6)	24 (32.9)	
$\geq 400$ ng/mL	34 (69.4)	49 (67.1)	
PIVKA			0.914
$< 40$ mAU/mL	11 (22.4)	17 (23.3)	
$\geq 40$ mAU/mL	38 (77.6)	56 (76.7)	
SII			0.963
$< 450$	19 (38.8)	28 (38.4)	
$\geq 450$	30 (61.2)	45 (61.6)	
肿瘤数量			0.438
$\leq 3$ 个	29 (59.2)	38 (52.1)	
$> 3$ 个	20 (40.8)	35 (47.9)	
肿瘤累及范围			0.265
单叶	35 (71.4)	45 (61.6)	
双叶	14 (28.6)	28 (38.4)	
最大肿瘤长径			0.247
$\leq 5$ cm	9 (18.4)	8 (11.0)	
$> 5$ cm	40 (81.6)	65 (89.0)	
PVTT 分级			0.675
vp1	15 (30.6)	25 (34.2)	
vp2	34 (69.4)	48 (65.8)	
累及下腔/肝静脉			0.245
是	25 (51.0)	45 (61.6)	
否	24 (49.0)	28 (38.4)	
肝外转移			0.788
是	4 (8.2)	7 (9.6)	
否	45 (91.8)	66 (90.4)	

HBV:乙型肝炎病毒;HCV:丙型肝炎病毒;ECOG:美国东部肿瘤协作组;AFP:甲胎蛋白;PIVKA:异常凝血酶原;SII:全身炎症系数(血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数)

研究共纳入 122 例 HCC 患者, 其中 49 例接受 cTACE, 其余 73 例接受 DEB-TACE。两组的年龄、性别、肝炎类型、肝功能评分、PS 评分、甲胎蛋白 (AFP)、异常凝血酶原 (PIVKA)、全身免疫炎症指数 (SII)、肿瘤数量、最大肿瘤长径、PVT 分级、下腔/肝静脉受累情况及肝外转移情况均无统计学差异。

## 2.2 术后疼痛及并发症比较

两组患者术后疼痛情况无显著差异, 两组术后的发热 ( $\leq 38^{\circ}\text{C}$ , 无需处理)、发热 ( $> 38^{\circ}\text{C}$ , 需处理)、恶心或呕吐、胸腔积液 (新发/增多)、肝脓肿及肝癌破裂出血发生率无显著差异, 但 DEB-TACE 术后的腹水 (新发/增多) 发生率高于 cTACE 组 (8.2% vs 0%,  $P=0.005$ )。两组患者术后疼痛及并发症的详细比较结果见表 2。

表 2 两组患者术后疼痛及并发症比较 [n(%)]

术后疼痛及并发症	c-TACE (n=49)		DEB-TACE (n=73)		P 值
	分级	数量 (%)	分级	数量 (%)	
术后疼痛					0.338
	无	17 (34.7)	无	17 (23.3)	
	轻度	28 (57.1)	轻度	51 (69.9)	
	中度	4 (8.2)	中度	5 (6.8)	
AEs					
发热 (体温 $\leq 38^{\circ}\text{C}$ , 无需处理)	I	1 (2.0)	I	0 (0)	0.402
发热 (体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ , 需处理)	II	6 (12.2)	II	7 (9.6)	0.641
恶心或呕吐	II	8 (16.3)	II	10 (13.7)	0.688
胸腔积液 (新发/增多)	III	1 (2.0)	III	8 (11.0)	0.065
腹水 (新发/增多)	III	0 (0)	III	6 (8.2)	0.04
肝脓肿	III	0 (0)	III	1 (1.4)	0.411
肝癌破裂出血	III	2 (4.1)	III	2 (2.7)	0.683

AEs: 不良反应

## 2.3 术后 1 个月的疗效比较

详细记录并比较所有患者术后 1 个月的影像学反应。cTACE 组的 22 例 (44.9%) 患者为客观

缓解 (1 例为 CR, 21 例为 PR), DEB-TACE 组 47 例 (56.6%) 患者达到客观缓解 (1 例为 CR, 46 例为 PR), DEB-TACE 的 ORR 显著优于 cTACE 组 ( $P=0.033$ )。DEB-TACE 组的 DCR 优于 cTACE 组, 但无统计学意义 (94.5% vs 85.7%,  $P=0.096$ )。两组患者 TACE 后 1 个月的疗效比较详细结果见表 3。

表 3 两组患者 TACE 后 1 个月疗效比较 [n(%)]

疗效	cTACE (n=49)	DEB-TACE (n=73)	P 值
整体反应			0.125
CR	1 (2.0)	1 (1.4)	
PR	21 (42.9)	46 (63.0)	
SD	20 (40.8)	22 (30.1)	
PD	7 (14.3)	4 (5.5)	
ORR	22 (44.9)	47 (56.6)	0.033
DCR	42 (85.7)	69 (94.5)	0.096

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; ORR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率

## 2.4 两组患者 PFS、OS 比较及 Cox 回归分析

DEB-TACE 组的 PFS 及 OS 均优于 cTACE 组 (图 2①②)。DEB-TACE 组和 cTACE 组的中位 PFS 为 10.5 (95%CI: 9.6~11.4) 个月及 6.4 (95%CI: 2.5~10.3) 个月 ( $P=0.003$ ), 两组的中位 OS 为 19.3 (-) 个月及 16.8 (95%CI: 12.7~20.9) 个月 ( $P=0.019$ )。

采用单因素及多因素 Cox 风险回归模型分析 OS 的影响因素。在单因素回归模型中, PS 评分 0 分、AFP  $< 400\text{ ng/mL}$ 、肿瘤数量  $\leq 3$  个、无肝外转移、DEB-TACE 及术后 1 个月达到客观缓解和疾病控制是影响 OS 的重要影响因素。所有  $P < 0.1$  的因素纳入多因素 Cox 回归分析, 结果显示 PS 评分 0 分 ( $P < 0.001$ ), DEB-TACE ( $P=0.01$ ), 术后 1 个月达到客观缓解 ( $P=0.008$ ) 和疾病控制 ( $P=0.006$ ) 是更长 OS 的独立预测因素。Cox 单、多因素分析的详细结果见表 4。

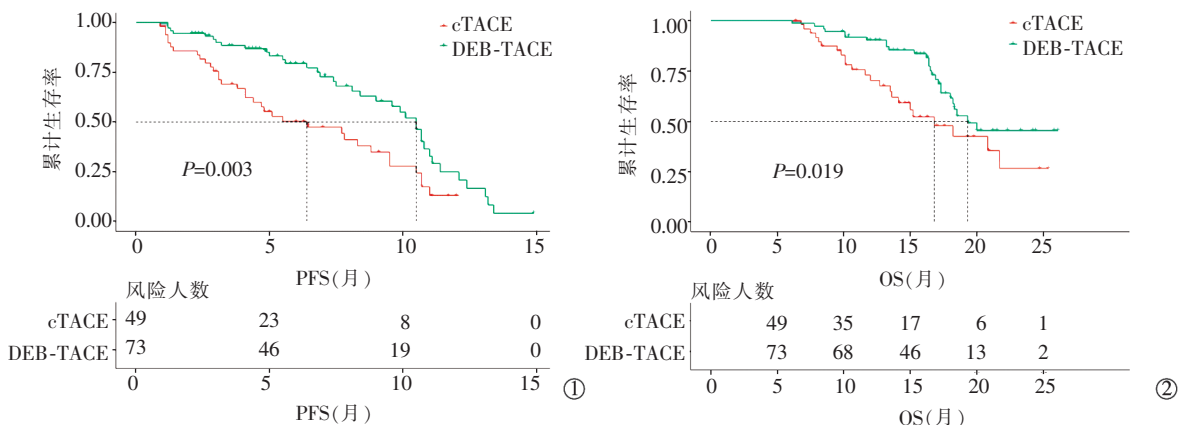


图 2 两组患者 PFS、OS 比较



表 4 影响复发的多因素 Cox 回归分析(Enter 法)

参数	例数	单因素		多因素	
		中位 OS(95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
性别			0.425		
男	101	18.3 (16.9~19.7)			
女	21	—			
肝炎类型			0.538		
HBV	91	16.4 (—)			
HCV	2	17.3 (—)			
酒精性	11	—			
无	18	18.50 (—)			
Child-Pugh 评分			0.364		
A	84	19.3 (16.8~21.7)			
B	38	18.3 (15.1~21.4)			
ECOG 评分			<0.001		<0.001
0	88	20.8 (17.7~23.9)			
1~2	34	13.2 (10.7~15.7)		4.34 (2.17~8.65)	
AFP			0.003		0.481
<400 ng/mL	39	19.3 (16.8~23.5)		1	
≥400 ng/mL	83	14.3 (12.8~18.5)		1.29 (0.64~2.60)	
PIVKA			0.472		
<40 mAU/mL	28	—			
≥40 mAU/mL	94	18.3 (16.9~20.1)			
SII			0.284		
<450	47	—			
≥450	75	18.0 (15.4~21.3)			
肿瘤数量			0.012		0.528
≤3 个	67	—		1	
>3 个	55	17.3 (15.3~19.3)		1.13 (0.64~1.83)	
肿瘤累及范围			0.250		
单叶	80	—			
双叶	42	18.2 (16.2~20.2)			
最大肿瘤长径			0.366		
≤5 cm	17	18.4 (17.7~21.3)			
>5 cm	105	17.2 (15.3~20.6)			
PVTT 分级			0.781		
vp1	40	18.4 (15.6~21.8)			
vp2	82	18.2 (15.9~20.3)			
累及下腔/肝静脉			0.236		
是	70	17.6 (16.8~19.5)			
否	52	—			
肝外转移			0.008		0.970
是	11	—		1	
否	111	18.5 (16.7~20.3)		—	
TACE 类型			0.019		0.011
cTACE	49	16.8 (12.7~20.9)		1	
DEB-TACE	73	19.3 (—)		0.52 (0.23~0.94)	
术后 1 个月 ORR			0.001		0.008
客观缓解	69	20.8 (17.3~24.3)		1	
无缓解	53	15.2 (11.9~18.5)		2.54 (1.27~5.09)	
术后 1 个月 DCR			<0.001		0.006
疾病控制	111	19.3 (16.6~22.0)		1	
疾病进展	11	9.5 (7.7~11.3)		4.16 (1.50~11.6)	

OS: 总体生存时间; HR: 风险比; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; AFP: 甲胎蛋白; PIVKA: 异常凝血酶原; SII: 全身炎症系数(血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数); ORR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率

3 讨论

HCC 患者 PVTT 的形成机制尚未明确, 现主流

观点认为, 肝癌组织与肝血窦之间无严密屏障, 容易直接浸润生长导致 PVTT<sup>[10]</sup>。根据最新的巴塞罗

那肝癌指南,当患者出现 PVTT 时已处于晚期(BCLC-C),仅推荐系统治疗<sup>[2]</sup>。但既往研究通过肝动脉造影及尸检证实,PVTT 主要由肝动脉供血,这一发现为 TACE 治疗 PVTT 提供了理论依据<sup>[11]</sup>。国内外的多项研究也已证实,在有 PVTT 的 HCC 患者中 TACE 是一项安全、有效的治疗方式,以 TACE 为主导的一系列序贯治疗可明显改善 PVTT 患者的疗效及预后<sup>[12-15]</sup>。

本研究中,两组患者术后的不良反应发生率基本上无明显差异,cTACE 及 DEB-TACE 两组术后的并发症发生率均较低,说明在 PVTT 患者中行 TACE 是安全、可控的。TACE 后的疼痛主要源于栓塞后肿瘤组织缺血坏死及炎症反应所致。既往研究显示,DEB-TACE 术后疼痛的控制优于 cTACE<sup>[16]</sup>。然而,本研究中两组患者术后疼痛无显著差异,无患者出现止痛药无法缓解的重度疼痛。这可能是因为本中心创建无痛病房,对于 TACE 后疼痛高危患者即时给予止痛及心理安慰治疗,大大降低了术后中、重度疼痛的发生率<sup>[17]</sup>。

在 TACE 后应答率方面,DEB-TACE 的 ORR 显著优于 cTACE 组(56.6% vs 44.9%, $P=0.033$ ),其 DCR 也优于 cTACE 组,但无统计学意义(94.5% vs 85.7%, $P=0.096$ )。一些研究已证实,DEB-TACE 的肿瘤反应率优于 cTACE,这可能与两种栓塞材料本身性质及 PVTT 患者肿瘤特性相关<sup>[18]</sup>。载药微球在肝癌中的应用起源于介入治疗发展初期,由小颗粒的栓塞剂联合动脉灌注化疗药物治疗实体肿瘤演变而来<sup>[16]</sup>。载药微球主要通过阴、阳离子基团相互作用而结合化疗药物,同时微球的吸附能力可提高载药能力。DEB-TACE 优于 cTACE 主要表现在以下方面:①化疗药物缓释作用更好;②降低了全身化疗药物毒性;③增加了 HCC 肿瘤对化疗药物的暴露;④远端肿瘤血管栓塞超选择性更好<sup>[19-21]</sup>。

此外,PVTT 患者中更常发生动脉-门脉瘘,由于碘油是一种液体栓塞剂,较难沉积于肿瘤血管床,导致疗效欠佳。载药微球可吸附、携带化疗药物,进入肿瘤血管后可有效栓塞肿瘤血管床,持续的化疗药物缓释作用可使局部肿瘤组织保持一定的药物浓度,从而提高疗效<sup>[22]</sup>。江福生等<sup>[20]</sup>研究对比 DEB-TACE 及 cTACE 在治疗巨块型肝癌中的应用,发现术后 DEB-TACE 组的肝功能恢复较 cTACE 组更好,DEB-TACE 组术后的 ORR 及 DCR 也明显优于 cTACE 组。

本研究中 DEB-TACE 组的 PFS 及 OS 均显著优

于 cTACE 组。Kim 等<sup>[23]</sup>的研究纳入了 331 例 cTACE 作为初始治疗有分支 PVTT 的 HCC 患者,初次 TACE 后的 ORR 为 53.8%,患者的中位 OS 为 10.7 个月。该研究使用 Cox 多因素回归分析,确认了 up-to-11 标准、肝外转移、肝功能评分及初次 TACE 应答是影响 OS 的独立预测因素。本研究中 cTACE 组的中位 OS 为 16.8 个月,优于 Kim 等研究中的 10.7 个月,这可能是因为靶免药物在大部分患者中的应用,这也侧面反应了 TACE 联合靶免治疗的有效性。

本研究的 Cox 回归分析结果中,患者的 PS 评分、TACE 类型及术后早期的治疗效果(ORR 及 DCR)是影响患者术后 OS 的独立预测因素。PS 评分越好,预示着患者更好的身体状态、发生疲劳、疼痛、厌食症和便秘等概率下降<sup>[24]</sup>。我国肝癌的主要致病因素为慢性乙型肝炎病毒感染,常伴随严重的肝硬化,PS 评分越高代表更差的肿瘤分期及预后<sup>[1,3]</sup>。此外,既往研究已证实,初次 TACE 后的疗效是肝癌患者预后的重要因素,达到客观缓解的患者会有更长的 OS<sup>[25]</sup>。对于初次 TACE 后肿瘤无缓解的 HCC 患者,更容易出现 TACE 抵抗,这部分患者应尽早开始系统治疗<sup>[26]</sup>。

本研究存在一些局限及不足。首先,本研究为回顾性研究,患者选择方面存在一定的选择偏倚,可能会影响结论的可靠性。其次,本研究未能详细记录患者靶免治疗的具体情况,对研究结论会有一定影响。最后,本研究纳入的患者较少,需要更多大型的前瞻性对比研究来验证本研究的结论。

综上所述,TACE 应用于有分支 PVTT 的 HCC 患者是有效、安全的,DEB-TACE 的疗效优于 cTACE。为提高这部分患者的预后,我们更应该推荐 DEB-TACE 作为初次介入治疗的方式。

#### [参考文献]

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肿瘤整合诊治指南-肝癌(2022 精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49:993.
- [2] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76: 681-693.
- [3] 安天志,高嵩,靳勇,等. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7: 178-184.
- [4] Silva JP, Berger NG, Tsai S, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. HPB (Oxford), 2017, 19: 659-666.

- [5] Razi M, Safiullah S, Gu J, et al. Comparison of tumor response following conventional versus drug - eluting bead transarterial chemoembolization in early - and very early - stage hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2021, 5: 10-14.
- [6] Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug - eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 465.
- [7] Shi J, Lai EC, Li N, et al. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011, 18: 74-80.
- [8] Khalilzadeh O, Baerlocher MO, Shyn PB, et al. Proposal of a new adverse event classification by the society of interventional radiology standards of practice committee[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 1432-1437.
- [9] Hawker G, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain(VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain(NRS Pain), McGill Pain Questionnaire(MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire(SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale(CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale(SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain(ICOAP)[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2011, 63: S240-S252.
- [10] 刘 崎,贾雨辰,贺 佳,等. 肝癌合并门脉癌栓的化疗栓塞治疗[J]. 中华放射学杂志, 1995, 29:239-242.
- [11] Chern MC, Chuang VP, Liang CT, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 32-40.
- [12] 喻安琪,杨继元. 肝动脉栓塞化疗治疗肝癌合并门静脉癌栓的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18:977-980.
- [13] 陈科利,高 建. 原发性肝癌合并门静脉癌栓的 TACE 治疗进展[J]. 科学咨询, 2020:20-21.
- [14] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival[J]. Radiology, 2011, 258: 627-634.
- [15] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. J Interv Med, 2021, 4: 105-113.
- [16] 韩建军,宋金龙,谢印法,等. 载药微球治疗恶性肝脏肿瘤的全程管理[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7:7-16.
- [17] 王 志,陆骊工,陈 磊,等. 无痛介入——我们仍需做得更多[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31:949-953.
- [18] Chu HH, Gwon DI, Kim JH, et al. Drug-eluting microsphere versus cisplatin-based transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: propensity score-matched analysis[J]. AJR Am J Roentgenol, 2020, 215: 745-752.
- [19] Han T, Yang X, Zhang Y, et al. The clinical safety and efficacy of conventional transcatheter arterial chemoembolization and drug-eluting beads - transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta - analysis [J]. Biosci Trends, 2019, 13: 374-381.
- [20] 江福生,王 敏,郑 伟,等. 载药微球与碘油动脉化疗栓塞治疗巨块型肝癌效果对比研究[J]. 江西医药, 2021, 56:930-933, 964.
- [21] Tang J, Huang Z, Xu J, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization(TACE) exhibits superior efficacy and equal tolerance to conventional TACE in hepatocellular carcinoma patients with conventional TACE history[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46: 101814.
- [22] Shi Q, Liu J, Li T, et al. Comparison of DEB-TACE and cTACE for the initial treatment of unresectable hepatocellular carcinoma beyond up - to - seven criteria: a single - center propensity score matching analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46: 101893.
- [23] Kim JH, Shim JH, Yoon HK, et al. Chemoembolization related to good survival for selected patients with hepatocellular carcinoma invading segmental portal vein[J]. Liver Int, 2018, 38: 1646-1654.
- [24] Daly LE, Dolan RD, Power DG, et al. Determinants of quality of life in patients with incurable cancer[J]. Cancer, 2020, 126:2872-2882.
- [25] Kim BK, Kim SU, Kim KA, et al. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2015, 62: 1304-1310.
- [26] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update[J]. Liver Cancer, 2021, 10: 181-223.

(收稿日期:2023-06-16)

(本文编辑:茹 实)