

D-TACE联合靶免治疗与c-TACE联合靶免治疗 中晚期肝癌临床疗效对比研究

宋威, 王砚亮*, 李发中

郑州大学附属洛阳中心医院介入科, 河南 洛阳 471000

摘 要 : 目的: 观察 D-TACE 联合靶免治疗与 c-TACE 联合靶免治疗中晚期肝癌临床疗效并进行对比研究。方法: 对 20 例 (1 组) 及 21 例 (2 组) 中晚期肝癌患者分别进行 D-TACE 联合靶免治疗与 c-TACE 联合靶免治疗, 观察两组近期 (6 个月) 疗效和远期 (48 个月) 疗效。治疗后每三个月复查, 记录两组患者 6 个月 CR、PR、ORR、SD、DCR; 两组中位生存期。结果: DEB-TACE 联合靶免组在近期疗效 (6 个月) 优于 c-TACE 联合靶免组, 前者 6 个月 ORR 达到 65%, 后者 ORR 为 47.62%; 前者 DCR 达到了 85.00%, 而后者为 71.43%。1 组中位生存期 31.067 个月, 2 组中位生存期 26.126 个月。结论: DEB-TACE 组联合靶免 (1 组) 与 c-TACE 联合靶免组 (2 组) 在治疗中晚期肝癌相比临床疗效具有优势。

关 键 词 : 中晚期肝癌; D-TACE;c-TACE; 靶免治疗

A Comparative Study of the Therapeutic Effects of D-TACE Combined with Target Immunotherapy and c-TACE Combined with Target Immunotherapy on Advanced Hepatocellular Carcinoma

Song Wei, Wang Yanliang*, Li Fazhong

Department of interventional, LuoYang central hospital affiliated to Zheng Zhou University, Luoyang, Henan 471000

Abstract : Objective: To observe and compare the clinical effects of D-TACE combined with target immunotherapy and c-TACE combined with target immunotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: 20 patients (Group 1) and 21 patients (Group 2) were treated with D-TACE and c-TACE respectively, the short-term (6 months) and long-term (48 months) effects were observed. Follow-up every three months after treatment, CR, PR, ORR, SD and DCR were recorded at 6 months and the median survival time was recorded. Results: The short-term efficacy of D-TACE group was better than that of c-TACE group, the ORR of the former was 65%, the latter was 47.62%, the DCR of the former was 85.00%, the latter was 71.43%. The median survival time was 31.067 months in Group 1 and 26.126 months in Group 2. Conclusion: D-TACE group (Group 1) and c-TACE Group (Group 2) were superior in the treatment of advanced liver cancer.

Keywords : advanced hepatocellular carcinoma; D-TACE; c-TACE; target immunotherapy

TACE 作为治疗原发性肝癌的重要手段已在临床上应用了 40 多年, 随着不同栓塞剂的应用^[1], 明胶海绵、弹簧圈、PVA、白芨、土贝母、碘化油以及各种类型的微球用于肝癌的文献也都有相应报道^[2]。而目前碘化油作为栓塞剂在临床上较为常见^[3], 随着载药微球在临床上的不断应用, 其安全性及近期疗效国内外也有不少报道^[4]。本文回顾性分析了 41 例 D-TACE (Drug-eluting beads—Transcatheter Arterial Chemoembolization) 联合靶免治疗与 c-TACE (Conventional—Transcatheter Arterial Chemoembolization) 联合靶免治疗中晚期肝癌病例, 并对其近期疗效及远期疗效做了对比性研究。

一、资料与方法

(一) 研究对象

回顾性分析 2017 年 2 月—2020 年 2 月间在我院行 D-TACE

或 c-TACE 联合靶免治疗的中晚期原发性肝癌患者。诊断及分期标准采用《原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版)》, 研究纳入标准: ①原发性肝癌诊断明确; 随访资料完整。②初次行 D-TACE 或 c-TACE 联合靶向药物及免疫治疗患者, 预期生存时间 > 3 个

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20210865)。

作者简介: 第一作者: 宋威 (1986—), 男, 河南洛阳人, 硕士, 主治医师。研究方向: 肿瘤及血管介入治疗;

通讯作者: 王砚亮 (1981—) 男, 河南洛阳人, 副主任医师, 研究方向: 影像诊断与介入治疗。

月。③使用 CalliSpheres载药微球或碘化油乳剂栓塞且按诊疗规范使用靶向药物联合免疫药物治疗。排除标准：①肿瘤体积>肝脏75%，弥漫性、非局灶性病灶；②造影发现有门静脉主干完全闭塞，肝动脉-静脉瘘者。③使用其他治疗手段包括外科手术、消融等治疗。共有41例患者符合研究标准，其中DEB-TACE联合靶免治疗组纳入20人（为1组），c-TACE联合靶免治疗组纳入21人（为2组）。所有入组者均签署知情同意书。患者一般资料见表1。两组患者基本资料差异无统计学意义。（ $P>0.05$ ）

表1 原发性肝癌两组患者一般资料

组别	DEB-TACE联合靶免组 (n=20)	c-TACE联合靶免组 (n=21)	χ^2 或t	P
性别：（男/女）	14/6	14/7	0.053	0.819
年龄：	56.67±11.33	57.32±7.06	0.036	0.936
Child-Pugh 分级： A/B/C	12/7/1	13/7/1	0.016	0.992
临床分期 （Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ）：	0/10/9/1	0/10/10/1	0.028	0.986
门脉侵犯[例（%）]：	13（65.0%）	14（66.7%）	0.003	0.959
病灶数[例（%）]： 1—3个	12（60.0%）	13（61.9%）	0.016	0.901
多发	8（40.0%）	8（38.1%）		

（二）方法

1. D-TACE联合靶免治疗

DEB-TACE联合靶免治疗组栓塞剂为 CalliSpheres载药微球（江苏恒瑞医药有限公司），规格大小100–300 μm ，加载表柔吡星60mg—80mg不等（根据患者体重适度选择具体剂量）。在DSA引导下选择插管至肝脏肿瘤供血动脉内，将加载药物的载药微球缓慢注入肿瘤供血动脉，至继续推注时流速非常缓慢或停滞。术后常规应用护肝药物及对症治疗^[5]。D-TACE联合靶免治疗组患者同时采用靶向药物采用索拉菲尼、仑伐替尼、阿帕替尼、瑞戈非尼中一种；免疫治疗通常指PD-1或PDL-1的单抗，采用卡瑞利珠单抗或信迪立单抗。向患者推荐，由患者自行选择。患者无法耐受，或不良反应严重时停药。

2. c-TACE联合靶免治疗

c-TACE治疗组栓塞剂为常规碘化油混合表柔比星，具体剂量根据患者体重而定。在DSA引导下超选择插管至肝脏肿瘤供血动脉内，缓慢注入碘化油和表柔比星混合乳剂，至肿瘤供血血管血流非常缓慢或者停滞。术后常规应用护肝药物及对症治疗^[5]。c-TACE联合靶免治疗组靶免药物的选择及服用方法同D-TACE联合靶免治疗组。

随访：两组随访时间均为48个月，每3个月随访一次，末次随访时间为2023年2月，患者死亡或者失联，随访截止。

二、结果

（一）两组间患者及病灶的6个月临床疗效评估，DEB-TACE联合靶免组在近期疗效（6个月）优于c-TACE联合靶免

组，前者6个月ORR达到65%，后者ORR为47.62%；前者DCR达到了85.00%，而后者为71.43%。（见表2）

表2. 两组间患者及病灶的6个月临床疗效评估 [例（%）]

评价指标	DEB-TACE联合靶免组 患者数 (n=20)	c-TACE联合靶免组 患者数 (n=21)
CR	3 (15.00)	2 (9.52)
PR	10 (50.00)	8 (38.10)
ORR	13 (65.00)	10 (47.62)
SD	4 (20.00)	5 (23.81)
DCR	17 (85.00)	15 (71.43)
PD	3 (15.00)	6 (28.57)

（二）两组患者远期（48个月）疗效比较

图1中，1组中位生存期31.067个月，2组中位生存期26.126个月。可以看出DEB-TACE组联合靶免（1组）与c-TACE联合靶免组（2组）在治疗中晚期肝癌，前者相比具有优势。

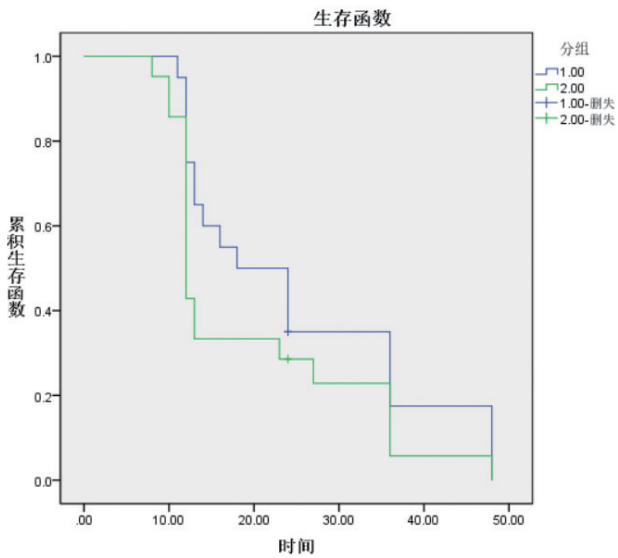


图1，DEB-TACE组（1组）与c-TACE组（2组）患者生存函数曲线。

（三）图2—图5为5例临床病例展示。

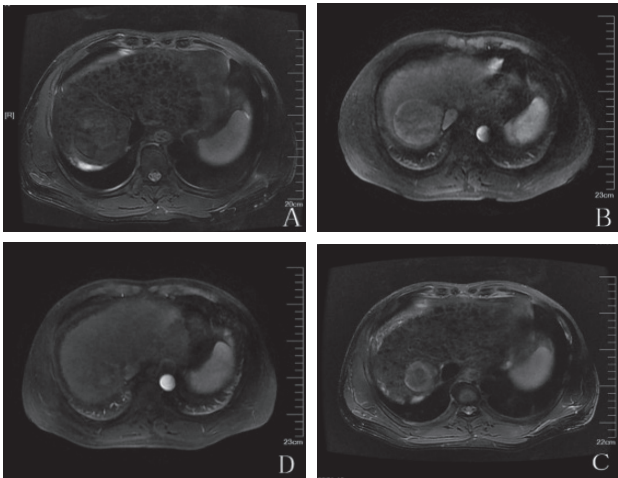


图2 男性 54岁 肝硬化病史多年，发现肝占位6天 A.磁共振提示肝Ⅶ段单发病灶，结合临床诊断肝癌。B.增强动脉期病灶明显强化。C. DEB-TACE术后3月病灶直径较前明显缩小。D.增强动脉期病灶强化不明显，疗效评价为PR^[5]。

三、统计学方法

统计分析使用 spss19.0 软件进行。计量资料用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm S$) 表示, 行 t 检验或 U 检验, 计数资料用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

四、讨论

对于中晚期肝癌患者, 治疗上主要有手术、TACE、射频消融、系统抗肿瘤治疗、放射治疗等^[6]。原发性肝癌根据分期不同, 临床上治疗方法和手段不同。对于中晚期肝癌患者, 以 TACE 为基础的综合治疗方案在临床上较为常见^[14,15]。本研究所有病例均以 TACE 为基础, 联合靶向药物和免疫治疗。结果显示, D-TACE 联合靶向治疗组与 c-TACE 联合靶向治疗组相比, 前者 6 个月 ORR 达到 65%, 后者 ORR 为 47.62%; 前者 DCR 达到了 85.00%, 而后者为 71.43%。前者中位生存期 31.067 个月, 后者生存期 26.126 个月。本人对两组数据存在差异的原因做了分析, 两组不同之处在于栓塞材料的选择上。c-TACE 联合靶向治疗组选择了常规的碘化油结合表柔比星, 而 D-TACE 联合靶向治疗组选择了载药微球加载表柔比星, 这是导致两组数据产生差异的主要原因。

随着栓塞材料的不断进展, 目前以载药微球为栓塞剂的 TACE 逐渐在临床上应用^[7]。将载药微球 (Drug-eluting Beads, DEB) 超选择性送入肿瘤供血血管而进行的 TACE 与 c-TACE 相比, 不仅可以堵住血管, 让肝肿瘤缺血坏死, 还可以把化疗药物运送到肝肿瘤处, 使化疗药物持续杀灭肿瘤细胞^[8]。本研究 D-TACE 联合靶向组中 CalliSpheres 可载药微球结合了栓塞剂和药物载体, 提高了肿瘤区的表柔比星药物浓度, 降低了全身循环中表柔比星的药量。药物集中在肝脏局部, 并缓慢释放, 外周血药浓度较低, 全身毒副反应较轻^[9]。

CalliSpheres 可载药微球为表面光滑, 大小均一的圆形微球, 物理性状与碘化油存在差异。微球可压缩变形, 与血管壁更好的贴合以释放药物。栓塞永久、长效、不可吸收^[10]。而碘化油进入肿瘤后随着时间推移, 逐渐代谢掉了。这可能是导致 D-TACE 联合靶向治疗组患者 DCR 达到了 85.00% 的原因 (高于对照组为 71.43%)。而它的化学特点也与碘化油不同。载药微球带有负电荷, 化疗药物有正电荷, 正负离子交换实现对化疗药物的吸附作用, 正负电荷之间的相互吸引形成离子键在吸附的过程中起着决定性的作用, 分子间氢键扮演着将药物固定在微球内的角色, 外界环境变化后, 吸附的药物分子就会在其他种类离子的帮助下从微球中释放出来^[11]。这使得 D-TACE 联合靶向组表柔比星能够缓慢释放, 并且持续对肿瘤细胞进行作用^[12]。这可能与 D-TACE 联合靶向治疗组中位生存期高于 c-TACE 联合靶向治疗组有关^[13]。

参考文献

- [1] 吉效东, 王德军, 夏扬, 等. 一项临床研究的初步报告: TACE 栓塞剂中两种成分临床疗效的随机对照 [C] // 第二届亚太肿瘤介入大会第十二届中国肿瘤介入大会暨介入放射学新技术推广和诊疗规范普及大会会议汇编, 2011:195-198.
- [2] 石钦, 周晨, 刘家成, 等. 载药栓塞材料在肝癌治疗中的应用 [J]. 中华介入放射学电子杂志, 2020, 8(04):364-369.
- [3] 刘嵘, 程永德, 王小林, 等. 中国肝细胞癌 TACE 治疗的历史、现状和展望——纪念我国介入放射学奠基人林贵教授 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(08):743-746.
- [4] Chen Qinyue, Shu Lan, Sun Yali, et al. In Vitro Drug Loading, Releasing Profiles, and In Vivo Embolic Efficacy and Safety Evaluation of a Novel Drug-Eluting Microsphere (CalliSpheres). CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS. 2021. doi:10.1089/cbr.2020.3766.
- [5] 王砚亮, 宋威, 卞益同, 等. CalliSpheres 载药微球与常规 TACE 在治疗原发性肝癌中的临床疗效及安全性对比 [J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(09):1853-1859. DOI:10.13437/j.cnki.jcr.2020.09.039.
- [6] 刘春龙, 于江涛, 吴盼盼. 中晚期原发性肝癌治疗的研究进展 [J]. 山东医药, 2022, 62(28):91-95.
- [7] 黄永东, 毛健, 张英, 等. 国产 CalliSpheres 载药微球经导管肝动脉化疗栓塞治疗肝恶性肿瘤的临床分析 [J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(05):246-247.
- [8] Han Xiaoli, Chen Qinyue, Sun Yali, et al. Morphology, Loadability, and Releasing Profiles of CalliSpheres Microspheres in Delivering Oxaliplatin: An In Vitro Study. TECHNOLOGY IN CANCER RESEARCH & TREATMENT. 2019;18: 1533033819877989. doi:10.1177/1533033819877989.
- [9] Zhou Guan-Hui, Han Jun, Sun Jun-Hui, et al. Efficacy and safety profile of drug-eluting beads transarterial chemoembolization by CalliSpheres® beads in Chinese hepatocellular carcinoma patients. BMC cancer. 2018;18 (1): 644. doi:10.1186/s12885-018-4566-4.
- [10] Lu Enhao, Shao Guoliang, Ma Jingqin, et al. Optimized Loading of Idarubicin in CalliSpheres® Drug-Eluting Beads and Characterization of Release Profiles and Morphological Properties. Pharmaceutics. 2021;13 (6). doi:10.3390/pharmaceutics13060799.
- [11] 郭志, 滕皋军, 邹英华, 等. 载药微球治疗原发性和转移性肝癌的技术操作推荐 [J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(5):336-340. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.002
- [12] 肖全平, 牛焕章, 高万勤, 等. TACE 联合小剂量阿帕替尼治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(11):662-667. DOI:10.13929/j.1672-8475.201906029.
- [13] Wang Wenhui, Li Fenqiang, Gan Peiying, et al. Callispheres drug-eluting bead transhepatic artery chemoembolization with oral delivery of sorafenib for the treatment of unresectable liver cancer. Frontiers in surgery. 2022;9: 981116. doi:10.3389/fsurg.2022.981116.
- [14] 章浙伟, 郑家平, 郭立文, 等. TACE 联合瑞戈非尼序贯治疗中晚期肝细胞癌的疗效和安全性 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(12):1198-1202.
- [15] 邢泽宇, 甄艳华, 龚正, 等. CalliSpheres 载药栓塞微球治疗中晚期肝癌的短期效果与安全性 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2022, 34(12):747-751.
- [16] 谭余平, 廖正银. TACE 联合分子靶向药物及免疫检查点抑制剂治疗肝癌的研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(10):1027-1031.