

CalliSpheres[®]载药微球经动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌 186 例的临床分析

侯勤明 王国伟 吴宝亮 李运江 冯锐

【摘要】 目的 评估 CalliSpheres[®]微球(CSM)载药微球(DEB)经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝细胞癌(HCC)的疗效和安全性,并探讨影响 HCC 患者预后的因素。方法 连续纳入 186 例接受 CSM DEB-TACE 治疗的原发性 HCC 患者,于治疗 1 个月后评估治疗应答,在 1 周和 1 个月后检测患者的生化指标,记录术中及术后 1 个月的不良反应。计算患者的总体生存期(OS)。结果 治疗 1 个月后,患者的完全缓解(CR)率和客观应答率(ORR)分别为 25.3%和 86.6%,患者的平均 OS 为 19.8 个月(95%CI:18.8~20.7)。年龄 ≥ 60 岁($P=0.030$)和有门静脉侵犯($P=0.010$)是 HCC 患者未达到 CR 的独立因素。有肝静脉侵犯($P=0.031$)和有传统 TACE 史($P=0.017$)是 HCC 患者未达到 ORR 的独立预测因素。肿瘤分布为双叶($P=0.000$)、有门静脉侵犯($P=0.000$)和巴塞罗那肝癌分期(BCLC)为 C 期($P=0.011$)是患者 OS 短的独立预测因素。与治疗前相比,治疗 1 周后患者的肝功能指标恶化(均 $P<0.05$);治疗 1 个月后,患者大部分肝功能指标恢复(均 $P<0.05$)。CSM DEB-TACE 术中和术后出现的不良反应多为疼痛、发热、恶心、呕吐。结论 CSM DEB-TACE 治疗 HCC 具有好的疗效及安全性,年龄、双叶肿瘤、静脉侵犯、BCLC C 期和传统 TACE 史是患者预后较差的独立预测因素。

【关键词】 CalliSpheres[®]微球 载药微球经导管动脉化疗栓塞 肝细胞癌 治疗应答 安全性 总体生存

Evaluation of transarterial chemoembolization with CalliSpheres[®] microspheres in treatment of patients with hepatocellular carcinoma HOU Qinming, WANG Guowei, WU Baoliang, et al. Department of Radiology, Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310023, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with CalliSpheres[®] microspheres(CSM) in treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) patients. Methods A total of 186 primary HCC patients who received DEB-TACE with CSM treatment were enrolled in this study. The therapeutic response was assessed 1 month after treatment, and the biochemical parameters were measured 1 week and 1 month after treatment; the adverse events during procedure and 1 month post operation were observed. The overall survival (OS) of patient was assessed. Results After 1 month of treatment, the complete response (CR) rate and objective response rate (ORR) were 25.3% and 86.6%, respectively. The mean OS was 19.8 months (95%CI:18.8–20.7 months). Age ≥ 60 years ($P=0.030$) and portal vein invasion ($P=0.010$) were independent factors for predicting worse CR. Hepatic vein invasion ($P=0.031$) and previous convention TACE ($P=0.017$) were independent factors for predicting lower ORR. Bilobar tumor distribution ($P=0.000$), portal vein invasion ($P=0.000$) and BCLC stage C ($P=0.011$) were independent factors for predicting shorter OS. Compared with baseline, the liver function was deteriorated(all $P<0.05$). After 1 month of treatment, liver function indexes in most of the patients were recovered(all $P<0.05$). The adverse events during and after DEB-TACE with CSM treatment were mainly pain, fever, nausea and vomiting. Conclusion DEB-TACE with CSM treatment has good efficacy and safety in HCC patients; while advanced age, bilobar tumor involvement, venous invasion, BCLC stage C and previous TACE are independent factors for poorer prognosis of HCC patients.

【Key words】 CalliSpheres[®] microspheres Drug eluting bead transcatheter arterial chemoembolization Hepatocellular carcinoma Therapeutic response Safety Overall survival

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.12.2019-1260

基金项目:杭州市卫生科技计划(一般)项目(2017A44)

作者单位:310023 杭州市西溪医院放射科

通信作者:王国伟,E-mail:dou32530333@163.com

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界致死率排名第二的肿瘤,全球每年有超过 74 万例患者死于该病^[1]。由于 HCC 起病隐匿,大多数患者在确诊时已处于中晚期,5 年总体生存率为 24%~41%^[2]。近年来,载药微球经导管动脉化疗栓塞术(drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization, DEB-TACE)被用作治疗 HCC 的新型药物输送和栓塞系统(如 DC Beads[®]、HepaSphere[®]和 TANDEM[™]),与传统 TACE 相比具有持续缓慢释放抗肿瘤药物,提高局部药物浓度,延长药物作用时间,降低外周血药物浓度从而减少全身不良反应等优点,并且其不良事件的发生率较低^[3]。而作为首个中国自主研发和生产的 CalliSpheres[®] 载药微球(CalliSpheres[®] microspheres, CSM),在临床中的应用时间较短,目前大样本研究中并未得到评估^[4]。因此,本研究旨在大样本评估 CSM DEB-TACE 治疗 HCC 患者的治疗应答、生存获益和安全性,并探讨影响 HCC 患者预后的因素。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2016 年 7 月至 2017 年 12 月我院接受 CSM DEB-TACE 治疗的原发性 HCC 患者 186 例,男 159 例,女 27 例;年龄 18~75(59.2±10.2)岁;其中有饮酒史 91 例(48.9%),乙肝病史 162 例(87.1%),肝硬化史 113 例(60.8%);单病灶和多病灶患者分别为 55 例(29.6%)和 131 例(70.4%);肿瘤分布于单叶 123 例(66.1%),双叶 63 例(33.9%);最大肿瘤直径中位数为 4.6(2.4~8.1)cm;门静脉侵犯 49 例(26.3%),肝静脉侵犯 27 例(14.5%);美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0、1 和 2 分患者分别有 122 例(65.6%)、56 例(30.1%)和 8 例(4.3%);巴塞罗那肝癌分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期为 A、B 和 C 期患者分别有 42 例(22.6%)、75 例(40.3%)和 69 例(37.1%);Child-pugh 分级为 A 期 158 例(84.9%),B 期 28 例(15.1%)。此外,分别有传统 TACE 治疗史 86 例(46.2%),手术史 50 例(26.9%),射频消融治疗史 28 例(15.1%)。本研究经医院伦理委员会审查通过,所有患者知情同意。

1.2 DEB-TACE 治疗过程 注射用水 4ml 溶解表阿霉素 50~80mg 后用 CSM(江苏恒瑞伽俐生生物医药科技有限公司,规格 100~300 μ m)1 瓶进行加载吸附 30min。加入 1:1 碘比醇注射液静置 5min 备用。通过 DSA 造影明确肿瘤供血动脉,运用微导管将 CSM 以 1ml/min 的速度超选栓塞到肿瘤供血动脉中,若肿瘤血管出现血流

停滞,则结束栓塞;如 1 瓶 CSM 不足以到达栓塞终点,可根据患者实际情况加用 300~500 μ m 普通微球超选栓塞到肿瘤供血动脉中直至到达栓塞终点。

1.3 治疗应答评估 CSM DEB-TACE 术后 1 个月采用磁共振成像平扫+增强检查。根据改良实体肿瘤应答评估标准(mRECIST)评估治疗应答:(1)完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶消失;(2)部分缓解(partial response, PR):以治疗前靶病灶直径总和为参照,靶病灶直径总和下降至少 30%;(3)疾病进展(progressive disease, PD):以治疗前靶病灶直径总和为参照,靶病灶的直径总和增加至少 20%或出现新病灶;(4)疾病稳定(stable disease, SD):靶病灶直径缩小程度未达到 PR,增加程度未达到 PD。客观应答率(ORR)定义为 CR+PR,疾病控制率(DCR)定义为 CR+PR+SD。

1.4 安全性评估 分别于 CSM DEB-TACE 治疗后 1 周和 1 个月检测患者肝功能指标(ALT、AST、ALB、TP、TBil)。此外,CSM DEB-TACE 术中和术后 1 周及 1 个月后发生的不良反应均详细记录,包括疼痛、发热、呕吐、恶心及骨髓抑制等不良反应。

1.5 生存随访 所有患者术后均通过住院和电话随访,随访时间 1.4~23.0 个月,中位随访 16.2 个月,最后随访时间为 2018 年 6 月 10 日。总体生存期(OS)定义为从患者接受治疗的时间到患者死亡的时间。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件和 Graph-Pad Prism 6.01 软件。计数资料亚组间比较采用 χ^2 检验,前后配对比较采用 McNemar 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法绘制,亚组间生存差异比较采用 log-rank 检验。采用单因素和多因素逻辑回归模型分析影响 CR 和 ORR 的因素,采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析 OS 的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DEB-TACE 治疗 HCC 患者的应答率 经 CSM DEB-TACE 治疗 1 个月后,达到 CR、PR、SD 和 PD 的患者分别为 47 例(25.3%)、114 例(61.3%)、19 例(10.2%)和 6 例(3.2%);患者的 ORR 和 DCR 分别为 86.6%和 96.8%。

2.2 影响 CR 的因素分析 为评估影响患者达到 CR 的因素,本研究进一步作了亚组分析,结果显示年龄 ≥ 60 岁、最大肿瘤直径 ≥ 5 cm 以及有门静脉侵犯的患者

中达到 CR 的比例较低,见表 1;影响 CR 的其他因素如患者性别($P=0.932$)、饮酒史($P=0.737$)、乙肝病史($P=0.592$)、肝硬化史($P=0.617$)、肿瘤分布($P=0.162$)、肝静脉侵犯($P=0.176$)、ECOG 评分($P=0.677$)、BCLC 分期($P=0.616$)、Child-pugh 分级($P=0.612$)、DEB-TACE 治疗次数($P=0.952$)、传统 TACE 史($P=0.928$)、手术史($P=0.368$)、射频消融史($P=0.054$)等差异均无统计学意义。单因素逻辑回归分析结果提示,年龄 ≥ 60 岁、最大肿瘤直径 ≥ 5 cm 和有门静脉侵犯是患者不容易达到 CR 的预测因素;进一步多因素逻辑回归分析显示,年龄 ≥ 60 岁和有门静脉侵犯是 HCC 患者接受 CSM DEB-TACE 治疗不容易达到 CR 的独立预测因素。见表 2。

表 1 CR 亚组分析[例(%)]

特征	达到 CR 患者($n=47$)	未达到 CR 患者($n=139$)	P 值
年龄			
≥ 60 岁	16(18.4)	71(81.6)	0.043
< 60 岁	31(31.3)	68(68.7)	
最大肿瘤直径			
≥ 5 cm	16(18.2)	72(81.8)	0.035
< 5 cm	31(31.6)	67(68.4)	
门静脉侵犯			
有	6(12.2)	43(87.8)	0.015
无	41(29.9)	96(70.1)	

表 2 影响 CR 的因素分析

因素	逻辑回归模型		
	P 值	OR 值	95% CI
单因素逻辑回归			
年龄(≥ 60 岁比 < 60 岁)	0.045	0.494	0.248~0.984
最大肿瘤直径(≥ 5 cm 比 < 5 cm)	0.037	0.480	0.241~0.957
门静脉侵犯(有比无)	0.018	0.327	0.129~0.827
多因素逻辑回归			
年龄(≥ 60 岁比 < 60 岁)	0.030	0.455	0.223~0.928
门静脉侵犯(有比无)	0.010	0.286	0.111~0.738

2.3 影响 ORR 的因素分析 达到 ORR 患者与未达到 ORR 患者的有肝静脉侵犯和有传统 TACE 史差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3;而年龄($P=0.573$)、性别($P=0.701$)、饮酒史($P=0.921$)、乙肝病史($P=0.620$)、肝硬化史($P=0.601$)、病灶数($P=0.260$)、肿瘤分布($P=0.486$)、最大肿瘤直径($P=0.941$)、门静脉侵犯($P=0.096$)、DEB-TACE 治疗次数($P=0.236$)、手术史($P=0.269$)或射频消融史($P=0.179$)的差异均无统计学意义。单因素逻辑回归分析结果显示,有肝静脉侵犯和有传统 TACE 史是预测 HCC 患者不易达到 ORR 的因素,进一步多因素逻辑

回归分析结果显示,有肝静脉侵犯和传统 TACE 史是 HCC 患者接受 CSM DEB-TACE 治疗未达到 ORR 的独立预测因素,见表 4。

表 3 ORR 亚组分析[例(%)]

特征	达到 ORR 患者($n=161$)	未达到 ORR 患者($n=25$)	P 值
肝静脉侵犯			
有	20(74.1)	7(25.9)	0.040
无	141(88.7)	18(11.3)	
传统 TACE 史			
有	69(80.2)	17(19.8)	0.019
无	92(92.0)	8(8.0)	

表 4 影响 ORR 的因素分析

因素	逻辑回归模型		
	P 值	OR 值	95% CI
单因素逻辑回归			
肝静脉侵犯(有比无)	0.046	0.365	0.135~0.982
传统 TACE 史(有比无)	0.023	0.353	0.144~0.865
多因素逻辑回归			
肝静脉侵犯(有比无)	0.031	0.324	0.116~0.903
传统 TACE 史(有比无)	0.017	0.327	0.131~0.816

2.4 影响患者 OS 的因素分析 本研究中,患者的平均 OS 为 19.8 个月(95%CI: 18.8~20.7)(图 1);亚组分析结果显示,肿瘤分布为双叶($P=0.000$)(图 2a)、有门静脉侵犯($P=0.000$)(图 2b)、有肝静脉侵犯($P=0.015$)(图 2c)和 BCLC 分期为 C 期($P=0.000$)(图 2d)的患者 OS 较短,而年龄、性别、饮酒史、HBV 史、肝硬化史、病灶数、最大肿瘤直径、ECOG 评分、BCLC 分期、Child-pugh 分级、DEB-TACE 治疗次数、传统 TACE 治疗史、手术史或射频消融史均与患者的 OS 不相关(均 $P > 0.05$)。单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示肿瘤分布为双叶($P=0.000$)、有门静脉侵犯($P=0.000$)、有肝静脉侵犯($P=0.018$)以及 BCLC 分期为 C 期($P=0.000$)是 HCC 患者 OS 较短的预测因素;进一步多因素 Cox 比例风险回归分析发现,肿瘤分布为双叶($P=0.000$)、有门静脉侵犯($P=0.000$)和 BCLC 分期为 C 期($P=0.011$)是患者 OS 较短的独立预测因素,见表 5。

2.5 治疗前后肝功能的改变 经 CSM DEB-TACE 治疗 1 周后,与治疗前相比,患者的肝功能指标包括 ALT、AST、ALB、TP 和 TBIL 水平以及肝功能指标异常的患者比例均升高(均 $P < 0.001$),见表 6。

2.6 不良事件 CSM DEB-TACE 术中及术后 1 周出现疼痛的患者为 106 例(57.0%),出现发热及恶心、

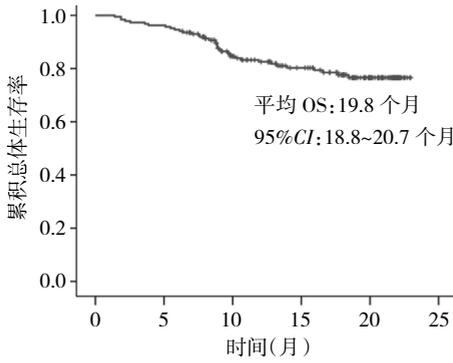


图 1 186 例 HCC 患者的生存曲线

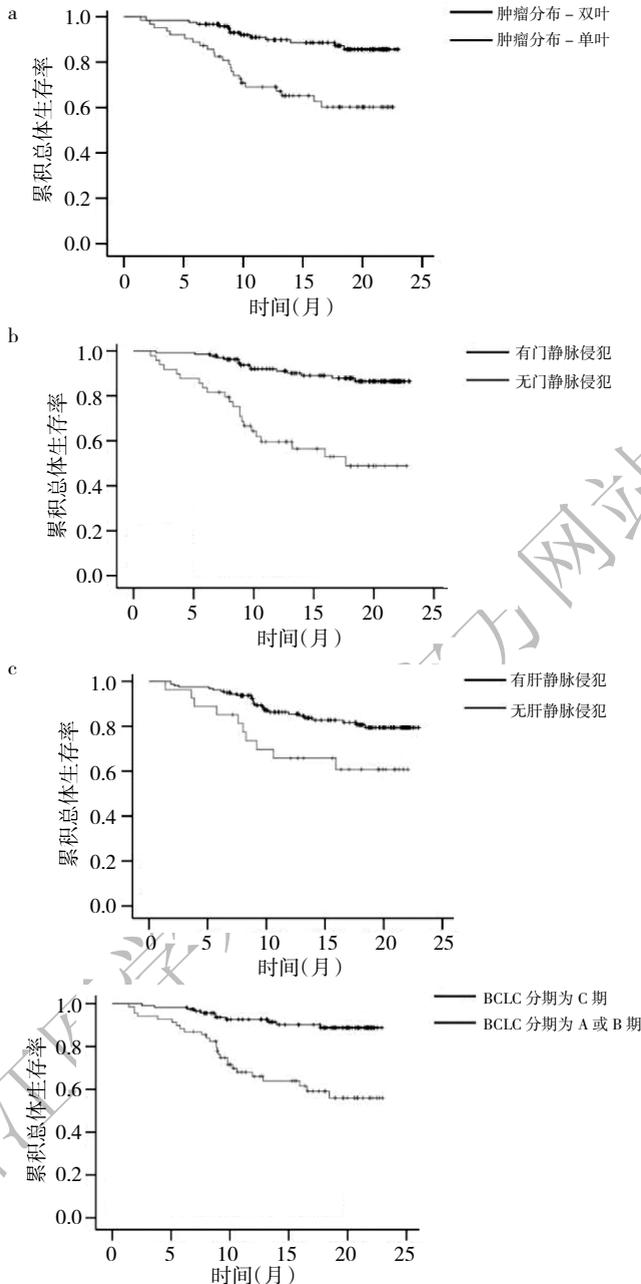


图 2 186 例 HCC 患者不同亚组的生存曲线(a:肿瘤分布单叶、双叶生存曲线;b:有无门静脉侵犯的生存曲线;c:有无肝静脉侵犯的生存曲线;d:BCLC 分期的生存曲线)

表 5 影响 OS 的因素分析

因素	Cox 比例风险回归模型		
	P 值	OR 值	95% CI
单因素 Cox 回归			
肿瘤分布(双叶比单叶)	0.000	3.563	1.832~6.930
门静脉侵犯(有比无)	0.000	5.273	2.726~10.200
肝静脉侵犯(有比无)	0.018	2.400	1.161~4.959
BCLC 分期(C 比 A/B)	0.000	4.720	2.327~9.573
多因素 Cox 回归			
肿瘤分布(双叶比单叶)	0.000	3.410	1.734~6.708
门静脉侵犯(有比无)	0.000	3.630	1.777~7.417
BCLC 分期(C 比 A/B)	0.011	2.695	1.259~5.770

呕吐的患者分别为 70 例(37.6%)、31 例(16.7%);CSM DEB-TACE 术后 1 个月出现骨髓抑制的患者为 2 例(1.1%)。

3 讨论

既往研究表明,使用其他的微球(如 DC Beads[®]和 TANDEM[™])DEB-TACE 治疗 HCC 患者具有很好的治疗应答和生存期效益。如 Song 等^[5]研究 60 例 HCC 患者接受 DC Beads[®] DEB-TACE 治疗 3 个月后有 55.0%的患者达到 CR,81.6%的患者达到 ORR。此外在 Richter 等^[6]研究显示,21 例无法进行手术切除的 HCC 患者接受 TANDEM[™] DEB-TACE 治疗后 2 周内患者的 CR 和 ORR 分别为 48% 和 67%。而 CSM 是一种带负电荷官能团的离子交换颗粒,CSM 具有快速和较高的载药能力,此外 CSM 的药物释放呈现一定的缓释特性,其在 8h 时药物释放量可 >80%,同时 CSM 良好的可变弹性,能够在被栓塞血管内紧密聚集,从而增强栓塞疗效^[7]。这些表明 CSM 有治疗 HCC 的巨大潜能,目前已有一些小样本研究评,如 Liu 等^[8]评估了 39 例 BCLC 分期为 C 期的 HCC 患者经 CSM DEB-TACE 治疗 1 个月后的治疗应答,结果显示 CR 和 ORR 分别为 5.1%和 66.7%。陈刚等^[9]研究发现,CSM DEB-TACE 治疗 22 例不可切除原发性 HCC 患者 1 个月后,分别有 17.6%和 58.8%的患者达到 CR 和 ORR。这些研究表明 CSM DEB-TACE 治疗 HCC 具有较好的治疗应答,然而,这些研究的样本量较小,且患者的疾病严重程度不同,为进一步验证 CSM DEB-TACE 的疗效,本研究纳入了更多的 HCC 患者,并评估 CSM DEB-TACE 治疗 HCC 的治疗应答,结果本研究发现,186 例 HCC 患者接受 CSM DEB-TACE 治疗 1 个月后发现达到 CR 和 ORR 的比例分别为 25.3%和 86.6%,数值上高于上述文献报道的治疗应答。这可能是因为:(1)本研究样本量较大,统计效能较

表 6 DEB-TACE 治疗前后生化指标的变化

生化指标	治疗前	术后 1 周	术后 1 个月	P 值 ^a	P 值 ^b
ALT(μ L)	29.0(20.0~42.0)	56.5(36.5~111.0)	27.0(20.3~39.8)	0.000	0.424
ALT 异常[n(%)]	38/186(20.4)	102/162(63.0)	38/186(20.4)	0.000	1.000
AST(μ L)	38.0(27.0~53.5)	57.5(38.0~128.8)	35.0(28.0~48.0)	0.000	0.413
AST 异常[n(%)]	74/186(39.8)	109/162(67.3)	65/186(34.9)	0.000	0.262
ALB(g/L)	39.3(35.6~43.9)	36.3(32.0~39.2)	38.2(34.5~42.1)	0.000	0.008
ALB 异常[n(%)]	67/186(36.0)	86/162(53.1)	74/186(39.8)	0.000	0.337
TP(g/L)	69.4(65.0~74.1)	64.1(59.6~69.3)	71.6(66.3~76.5)	0.000	0.020
TP 异常[n(%)]	44/186(23.7)	79/162(48.8)	39/186(21.0)	0.000	0.583
TBIL(μ mol/L)	16.1(12.0~23.0)	22.6(16.0~29.9)	15.3(11.0~20.5)	0.000	0.725
TBIL 异常[n(%)]	47/186(25.3)	79/162(48.8)	41/186(22.0)	0.000	0.488

注:^a表示术后 1 周与治疗前比较,^b表示术后 1 个月与治疗前比较

高;(2)我们的研究与其他使用 CSM 的研究相比,患者的疾病严重更低。

关于 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗的生存获益, Lee 等^[3]研究显示, 106 例 HCC 患者接受 DC Bead[®] DEB-TACE 治疗后中位 OS 为 46.6 个月。在 Zeng 等^[10]研究中, 29 例接受 HepaSphere[®] DEB-TACE 联合冷冻消融治疗的 HCC 患者 OS 为 16.8 个月。这些研究表明, DEB-TACE 治疗 HCC 患者具有较好的 OS。CSM DEB-TACE 治疗 HCC 的生存状况, Liu、陈刚等^[8-9]研究均并未评估, 对此, 笔者进一步评估了患者的 OS, 结果显示 HCC 患者接受 CSM DEB-TACE 治疗后, 患者的平均 OS 为 19.8 个月, 这与上述研究报道的 OS 不一致。造成这个结果的可能原因是:(1)使用微球的种类和直径不同, 微球载药或释放的药物浓度不一致, 从而导致患者的治疗应答有差异, 进而影响患者的 OS。(2)由于研究间患者的入排标准不同, 因此不同的疾病严重程度影响了患者的 OS。

众多研究报道肿瘤大小、肿瘤分布、病理分期等与 HCC 患者接受 DEB-TACE 治疗预后相关, 如 Vesselle 等^[11]研究发现, 肿瘤大小 <5cm 的 HCC 患者接受 DC Bead[®] DEB-TACE 治疗更容易达到 CR。在 Sellers 等^[12]研究发现 ECOG 评分和 Child-Pugh 分期较高的患者与接受 LC DEB-TACE 治疗更短的 OS 独立相关。此外, Kloeckner 等^[13]研究发现, 较高的 Child-Pugh 分期和有门静脉侵犯的 HCC 患者接受 DC Beads[®] DEB-TACE 治疗后 OS 较差。这些研究表明, ECOG 评分、Child-Pugh 分期、门静脉侵犯或许可以作为 DEB-TACE 治疗 HCC 患者疗效的预后因素。本研究发现年龄 ≥ 60 岁、有门静脉侵犯、肝静脉侵犯和传统 TACE 史是 HCC 患者接受 CSM DEB-TACE 治疗不容易达到治疗应答的独立预测因素, 并且肿瘤分布为双叶、有门静脉侵犯和

BCLC 分期为 C 期可以独立预测 HCC 患者接受 CSM DEB-TACE 治疗后较短的生存期, 这些预测因素将有利于优化接受 CSM DEB-TACE 治疗的 HCC 患者的个体化治疗, 改善患者的预后。关于这些因素可预测较差的疗效可能的解释如下:(1)年龄 >60 岁的患者可能由于肝肾等器官功能以及免疫功能的下降, 治疗耐受较差, 可能导致应答较差。(2)有肝、门静脉侵犯以及 BCLC 分期较高提示患者的疾病严重程度较高, 肝功能也较差, 这些都会导致较差的应答。(3)进行多次传统 TACE 治疗也会对肝功能造成损伤, 因此治疗应答可能较差。(4)肿瘤分布为双叶、有门静脉侵犯和 BCLC 分期为 C 期这些特征提示患者的疾病严重程度和肝损伤更重, 所以患者 OS 同样较差。

关于 CSM DEB-TACE 的安全性, Liu 等^[8]研究显示 HCC 患者治疗后肝功能在短期内恶化, 而治疗 1 个月后患者的肝功能恢复, 且患者出现的不良反应多为程度较轻的发热、疼痛、呕吐等。本研究发现 CSM DEB-TACE 治疗 HCC 1 周后, 患者的肝功能恶化, 而治疗 1 个月后患者大部分肝功能指标恢复, 表明 CSM DEB-TACE 未对患者的肝功能造成长期损伤。造成以上结果可能的原因有: CSM DEB-TACE 堵塞的肝动脉使肿瘤缺血的同时也会导致病灶周围组织的缺血缺氧, 从而导致肝功能一过性恶化, 而随着时间的推移, 正常肝细胞逐渐修复, 肝功能也随即恢复。本研究发现, HCC 患者行 CSM DEB-TACE 术后出现的不良反应多为疼痛、发热及恶心、呕吐, 出现骨髓抑制的患者比例较低, 而出现这些轻度不良反应的原因可能是:(1)CSM DEB-TACE 治疗后, 正常肝组织缺血、肿胀, 肝脏包膜紧张牵拉所引起的疼痛。(2)CSM DEB-TACE 导致肿瘤坏死吸收热。(3)术后恶心、呕吐是栓塞综合征的一部分,

(下转第 1263 页)

- [15] Sai C, Yunhan J, Zhao J, et al. Cyclin Dependent Kinase 1 (CDK1) Activates Cardiac Fibroblasts via Directly Phosphorylating Paxillin at Ser244[J]. *Int Heart J*, 2019, 60:374–383. DOI: 10.1536/ihj.18–073.
- [16] Madejon A, Sheldon J, Francisco–Recuero I, et al. Hepatitis C

virus–mediated Aurora B kinase inhibition modulates inflammatory pathway and viral infectivity[J]. *J Hepatol*, 2015, 63:312–319. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.036.

(收稿日期: 2020–06–09)

(本文编辑: 陈丹)

(上接第 1258 页)

且可能与化疗药物本身引起的胃肠道反应有关。(4) 出现骨髓抑制的患者比例较低, 可能是因为 CSM 极大减少了化疗药物进入循环系统, 从而减少了骨髓抑制等严重不良反应的发生。

综上所述, CSM DEB–TACE 治疗 HCC 患者具有高的治疗应答、良好的生存获益及较低的不良副反应率, 此外年龄、双叶肿瘤、静脉侵犯、BCLC C 期和传统 TACE 史是患者预后较差的独立预测因素。

4 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015, 65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] Recio–boiles A, Babiker HM. *Cancer, Liver*[M]. Stat Pearls. Treasure Island (FL), 2018.
- [3] Lee YK, Jung KS, Kim DY, et al. Conventional versus drug–eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Emphasis on the impact of tumor size[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 32(2):487–496. DOI: 10.1111/jgh.13501.
- [4] 官泳松, 贺庆, 靳勇, 等. 伽俐生聚乙烯醇栓塞微球的研制[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(7):549–551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2016.07.016.
- [5] Song MJ, Chun HJ, Song DS, et al. Comparative study between doxorubicin–eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatology*, 2012, 57(6):1244–1250. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.017.
- [6] Richter G, Radeleff B, Stroszczyński C, et al. Safety and Feasibility of Chemoembolization with Doxorubicin–Loaded Small Calibrated Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results of the MIRACLE I Prospective Multicenter Study[J]. *Car-*

diovascular and Interventional Radiology, 2018, 41(4):587–593. DOI: 10.1007/s00270–017–1839–2.

- [7] Lewis AL. DC Bead: a major development in the toolbox for the interventional oncologist[J]. *Expert Review of Medical Devices*, 2009, 6(4):389–400. DOI: 10.1586/erd.09.20.
- [8] Liu Y, Huang W, He M, et al. Efficacy and safety of CalliSpheres (R) drug–eluting beads transarterial chemoembolization in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C patients[J]. *Oncology Research*, 2018, 27(5):565–573. DOI: 10.3727/096504018X15313896322888.
- [9] 陈刚, 张鼎, 应亚章, 等. 国产载药微球经动脉化疗栓塞治疗不可切除原发性肝癌的临床研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(1):44–51. DOI: 10.3785/j.issn.1008–9292.2017.02.07.
- [10] Zeng JY, Piao XH, Zou ZY, et al. Cryoablation with drug–loaded bead embolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: safety and efficacy analysis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(7):7557–7566. DOI: 10.18632/oncotarget.24029.
- [11] Vesselle G, Quirier–leleu C, Velasco S, et al. Predictive factors for complete response of chemoembolization with drug–eluting beads (DEB–TACE) for hepatocellular carcinoma[J]. *European Radiology*, 2016, 26(6):1640–1648. DOI: 10.1007/s00330–015–3982–y.
- [12] Sellers MT, Huggins S, Kegley K, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for survival following doxorubicin–eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2013, 24(5):647–654. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.12.003.
- [13] 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. DOI: 1186/s12885–015–1480–x.

(收稿日期: 2019–04–24)

(本文编辑: 严玮雯)