

- 30:1714-1718.
- [6] 周毅,蒋忠仆,王海亭,等. PET-CT 引导在放射性粒子植入治疗肺癌中的价值[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19:389-391.
- [7] 李琪,聂芳,杨丹,等. 超声造影联合穿刺活检在肺周围型病变定性诊断中的应用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14:274-277.
- [8] 陈霞,徐丽伟,邢恩芳,等. 超声造影及介入在周围型肺部病变诊断中的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31:1080-1082.
- [9] 张燕,章美武,范晓翔,等. 超声引导下经皮肺穿刺活检术对周围型肺癌的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23:1087-1088.
- [10] 胡兰,郭庆,文丹,等. CT 引导下经皮肺穿刺活检术诊断肺癌准确性的回顾性分析[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:274-277.
- [11] 马永强,韩嵩博,杨宁. CT 引导经皮肺穿刺活检术对肺门肿块的诊断价值[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:231-233.
- [12] 杨肖华,黄新宇,汪国祥. CT 引导下经皮肺穿刺活检术并发症的影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22:658-662.
- [13] 何沂峰,王新文,李天平,等. 能谱 CT 对肺组织含血量测定的研究及初步应用[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2014, 20:227-230.
- [14] 张堃,朱璐译. 影像引导下经皮穿刺活检[M]. 湖南科学技术出版社, 2017:42-49.

(收稿日期:2019-09-16)

(本文编辑:俞瑞纲)

•临床研究 Clinical research•

CalliSpheres 载药微球与碘化油栓塞治疗肝转移瘤的近期疗效与安全性对比分析

樊敏, 徐浩, 祖茂衡, 许伟, 王勇, 马雷, 徐文海

【摘要】目的 对比分析 CalliSpheres 载药微球与碘化油栓塞治疗肝转移瘤的近期疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 12 月连续收治的肝转移瘤患者 51 例,共 213 个病灶。根据患者所使用栓塞材料分为碘化油组(29 例)和微球组(22 例),两组患者分别使用碘化油配伍+盐酸吡柔比星、CalliSpheres 微球负载盐酸吡柔比星行 TACE 治疗,所有患者在栓塞之前均使用奥沙利铂及雷替曲塞行肝动脉化疗灌注。比较分析两组治疗的近期疗效及安全性。**结果** 两组患者行 TACE 术后,根据改良实体瘤疗效评价(mRECIST)标准评估患者近期疗效,微球组的总缓解率(CR+PR)及获益率(CR+PR+SD)分别为 59.1%、90.9%,高于碘化油组的 31.0%、65.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后栓塞后综合征发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后肝功能变化差值对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。6 个月内微球组行 TACE 次数少于碘化油组($P<0.05$)。**结论** CalliSpheres 载药微球栓塞治疗肝转移瘤的近期疗效优于碘化油,安全性与碘化油栓塞 TACE 相仿,临床上可推广应用。

【关键词】 肝转移瘤; CalliSpheres; 碘化油; TACE;

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2020)-12-1253-05

CalliSpheres drug-loaded microspheres embolization versus iodized oil embolization for the treatment of hepatic metastases: a comparative study of short-term efficacy and safety FAN Min, XU Hao, ZU

Maoheng, XU Wei, WANG Yong, MA Lei, XU Wenhui. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221006, China

Corresponding author: XU Hao, E-mail: xuhao585@126.com

【Abstract】Objective To compare the short-term efficacy and safety of CalliSpheres drug-loaded microspheres embolization with those of iodized oil embolization in the treatment of hepatic metastases. **Methods** The clinical data of a total of 51 consecutive patients with hepatic metastases(213 lesions in total),

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.12.017

作者单位: 221006 江苏 徐州医科大学附属医院介入放射科

通信作者: 徐浩 E-mail: xuhao585@126.com

who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University of China during the period from January 2016 to December 2018, were retrospectively analyzed. According to the embolization materials used in treatment, the patients were divided into iodized oil group ($n=29$) and microsphere group ($n=22$). Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) by using iodized oil plus pirarubicin hydrochloride was performed for the patients of iodized oil group, while TACE by using microspheres loaded with pirarubicin hydrochloride was adopted for the patients of microsphere group. Pre-embolization hepatic artery chemotherapy with perfusion of oxaliplatin and retitreflex was employed in all patients of both groups. The short-term efficacy and safety were compared between the two groups. **Results** The mRECIST evaluation criteria was used to assess the short-term efficacy. The overall remission rate (CR+PR) and the benefit rate (CR+PR+SD) in the microsphere group were 59.1% and 90.9% respectively, which were higher than 31.0% and 65.5% respectively in the iodized oil group, the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). No statistically significant difference in the incidence of post-embolization syndrome existed between the two groups ($P>0.05$). There were no statistically significant differences in liver function indexes between preoperative values and postoperative ones ($P>0.05$). The number of TACE times performed within 6 months in the microsphere group was remarkably less than that in the iodized oil group ($P<0.05$). **Conclusion** For the treatment of hepatic metastases, the short-term efficacy of CalliSpheres drug-loaded microspheres embolization is better than that of iodized oil embolization, while its safety is similar to that of iodized oil embolization. Therefore, CalliSpheres drug-loaded microspheres embolization should be popularized in clinical practice. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1253-1257)

【Key words】 hepatic metastasis; CalliSpheres; iodized oil; transcatheter arterial chemoembolization

目前,肝转移瘤在适宜条件下的首选治疗方法是外科切除,外科切除可使肝转移瘤患者 5 年生存率达 50%~60%,但这仅限于 20%可行外科切除术的患者,大多数肝转移瘤患者在治疗初已经失去手术的机会^[1]。TACE 是目前治疗肝转移瘤常用的姑息治疗之一,其疗效肯定^[2]。以往研究显示,载药微球在原发性肝癌的治疗上较传统碘油具有更好的疗效及安全性^[3]。本研究旨在对比分析 CalliSpheres 载药微球与碘化油栓塞治疗肝转移瘤的近期疗效及安全性,为综合治疗不可切除肝转移瘤提供依据和参考。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2016 年 1 月至 2018 年 12 月徐州医科大学附属医院介入放射科收治的 51 例肝转移患者的临床资料。所有患者根据临床、病理、影像学及实验室资料诊断为肝转移瘤,其中乏血供者 47 例,中等血供 4 例,无明显其他部位转移,行 TACE 治疗前原发肿瘤已行手术切除。其中原发肿瘤为结肠、直肠癌患者 19 例,胆道系统癌 10 例,胃癌和胰腺癌各 5 例,肺癌 4 例,乳腺癌和食管癌各 2 例,其他部位 4 例。转移瘤单发 17 例,多发 34 例。根据患者所使用栓塞材料不同分为碘化油组(29 例),微球组(22 例),两组患者基本资料对比差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。所有患者在术前均充分沟通,并

签署相关知情同意书。

表 1 碘化油组与微球组患者基本资料

参数	碘化油组($n=29$)	微球组($n=22$)	t/χ 值	P 值
性别/例				
男	15	17	3.493	0.062
女	14	5		
年龄/岁	61.7±1.9	64.4±2.9	-0.788	0.435
肝功能分级/例				
Child-Pugh A	25	20	0.006	0.938
Child-Pugh B	4	2		
病灶数量/例				
单个	10	7		
多个	19	15	0.040	0.842
肿瘤血供/例				
乏血供	26	21		
中等血供	3	1	0.056	0.813

1.2 方法

1.2.1 载药微球准备 将 20 mL 注射器插入准备好的 CalliSpheres 载药微球(规格:100~300 μm)瓶中,平衡瓶内压力,轻摇瓶身使微球分布均匀后,将微球混悬液吸到注射器中,竖立静置 1~2 min。同时配制盐酸吡柔比星(THP)40 mg 与适量 5%葡萄糖注射液于 10 mL 于注射器中(化疗药物浓度原则上不低于 20 mg/mL),待载药微球完全沉降后,推出 20 mL 注射器内上清液,使用三通连接 2 支注射器,将 10 mL 注射器内的化疗药物推至 20 mL 注射器内,当 THP 和微球混合后,将注射器盖帽静置,每 5 min 摇匀 1 次,共计加载 30 min。当 THP 加载到微

球中后,以 1:1 配比加入对比剂备用。

1.2.2 TACE 治疗 在 DSA 引导下,经右股动脉穿刺入路送 4F RH 导管至主动脉弓处成形,选择性插管至腹腔干(必要时查探肠系膜上动脉等),造影观察肿瘤病灶供血情况,然后同轴送入 3 F 微导管超选插管至肿瘤供血动脉,再次造影明确上述诊断。碘化油组灌注 5%葡萄糖注射液 50 mL+奥沙利铂 100 mg、5%葡萄糖注射液 50 mL+雷替曲塞 2 mg,然后缓慢推注碘化油混合乳剂(超液化碘油 10 mL+盐酸吡柔比星 40 mg)适量,造影证实肿瘤病灶供血动脉血流停止,肿瘤染色消失为栓塞终点。微球组则同样灌注化疗药后透视下注入已载药的 CalliSpheres 微球混悬液适量(具体药量视术中栓塞情况),栓塞终点同碘化油组。当肿瘤为多发时,重复上述操作方法逐个栓塞。术中及术后视患者具体情况予以对症支持治疗。

1.2.3 疗效评价与随访 所有患者术后 1 周复查肝功能、血常规等实验室检查及上腹部 CT 平扫观察术后病情,术后 1 个月行彩超造影/腹部增强 CT/MR 等检查,结合改良实体瘤疗效评价(mRECIST)^[4]标准评价术后近期疗效:观察靶病灶动脉期强化情况,完全缓解(CR)指靶病灶未示明确强化;部分缓解(PR)指靶病灶强化直径之和减少 30%及以上;疾病进展(PD)指靶病灶强化直径之和增加大于 20%或发现新病灶;疾病稳定(SD)指靶病灶强化的直径之

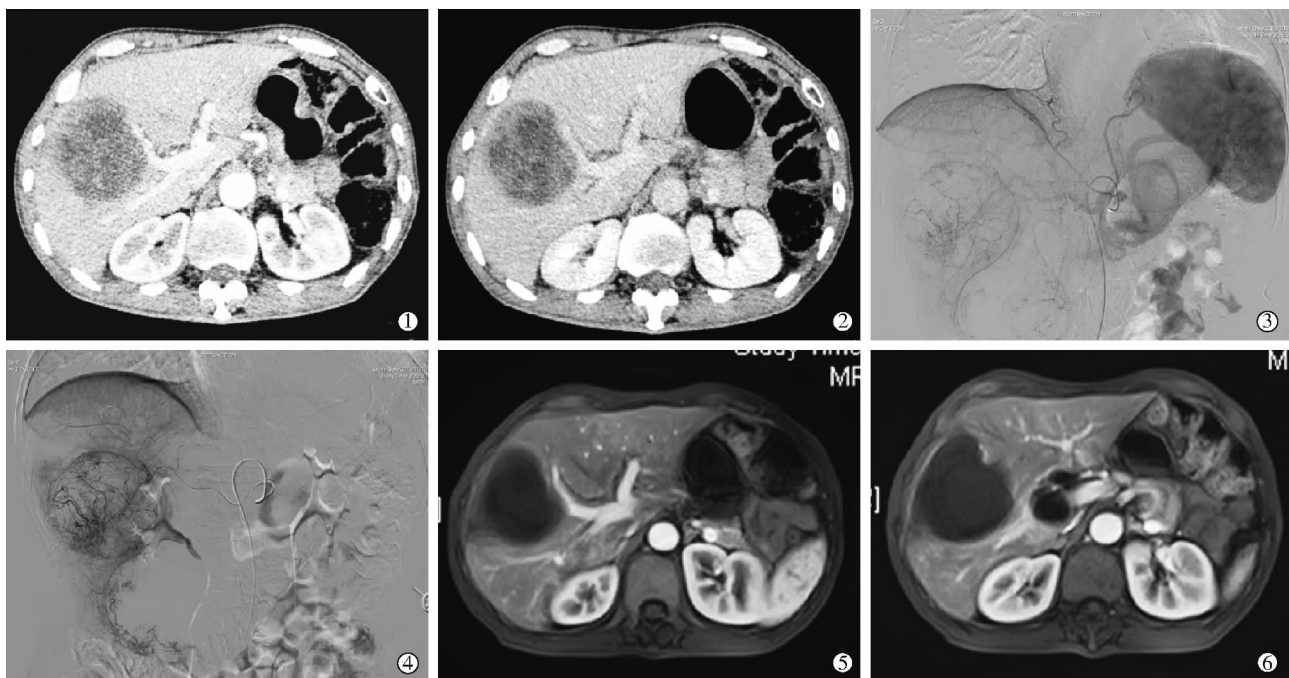
和减少未达 PR 或增加未达到 PD;有效计 CR+PR,获益计 CR+PR+SD。记录两组患者术后 1 周 AST、ALT 及 TBIL 值变化,并观察两组患者栓塞后综合征(腹痛、发热及恶心、呕吐等消化道反应)发生情况。所有患者术后密切观察病情变化,记录并发症发生情况并积极予以对症处理。所有患者均随访 6 个月,每 1 个月复查上述影像学及实验室检查,根据有无活性灶判断是否需再次治疗。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件系统分析数据,计量资料组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料组间比较使用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,当 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

第 1 次治疗至随访 6 个月,所有患者共行 126 次 TACE 治疗,其中碘化油组每例平均(2.7 ± 0.1)次,微球组(2.1 ± 0.1)次,差异具有统计学意义($P<0.05$)。第 1 次治疗时,碘化油组使用碘化油乳剂(6.3 ± 0.7) mL,微球组使用微球混悬液(5.9 ± 0.5) mL。术后 1 个月经腹部增强影像学检查随访复查,碘化油组 CR 1 例,PR 8 例,SD 10 例,PD 10 例,有效率为 31.0%,获益率为 65.5%。微球组 CR 1 例(图 1),PR 12 例,SD 7 例,PD 2 例,有效率为 59.1%,获益率为 90.9%,均高于碘化油组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。



①②TACE 治疗前上腹部 CT 增强示肝右叶近门静脉转移瘤灶;③④术中造影及载药微球栓塞;⑤⑥CalliSphere 微球 TACE 术后 1 个月行上腹部增强 MR 复查动脉期肝右叶病灶未示明显强化

图 1 食管癌术后肝转移患者 TACE 治疗图像

表 2 碘化油组与微球组患者近期疗效对比

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD
碘化油组	29	1(3.4)	8(27.6)	10(34.5)	10(34.5)	9(31.0)	19(65.5)
微球组	22	1(4.5)	12(54.5)	7(31.8)	2(9.1)	13(59.1)	20(90.9)
χ^2 值		0.000	3.814	0.040	4.483	4.015	4.483
<i>P</i> 值		1.000	0.051	0.842	0.034	0.045	0.034

微球组术后腹痛患者 13 例(59.1%),发热 9 例(40.9%),恶心、呕吐 6 例(27.3%),碘化油组术后腹痛患者 14 例(48.3%),发热 9 例(31.0%),恶心、呕吐 12 例(41.4%),差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后 1 周较术前肝功能变化比较(AST、ALT、TBIL 差值),差异无统计学意义($P>0.05$) (表 3)。

表 3 碘化油组与微球组治疗前后肝功能变化对比

组别	AST 差值/(U/L)	ALT 差值/(U/L)	TBIL 差值/($\mu\text{mol/L}$)
碘化油组	27.3 \pm 6.0	42.4 \pm 13.3	9.4 \pm 2.3
微球组	20.5 \pm 4.1	32.1 \pm 8.5	8.8 \pm 2.2
<i>t</i> 值	0.866	0.614	0.178
<i>P</i> 值	0.391	0.542	0.860

3 讨论

对于不可手术的肝转移瘤患者,全身化疗的不良反应多、肿瘤局部化疗药物浓度相对低且部分患者对全身化疗药物不敏感,导致患者生存质量差,总体疗效不理想。TACE 以微创的方式使化疗药物经肝动脉局部作用,根据首过效应原则,经肝动脉给药与全身给药相比可提高 10~30 倍药物效价^[5],并且其局部作用,与全身化疗相比毒副反应少,提高了患者的生存质量。

碘化油是目前 TACE 最常用的栓塞材料,其不仅可作为栓塞剂阻断肿瘤供血动脉使肿瘤缺血、坏死,还可作为化疗药物的载体,直接杀灭肿瘤细胞。但是碘化油栓塞不完全,短时间内碘油沉积良好,随着时间延长,病灶周围侧支循环冲刷导致碘油流失,长期栓塞效果差^[6]。且碘化油栓塞的效果取决于碘油沉积情况,当肿瘤血供丰富时,碘油沉积更好^[7]。而肝转移瘤多为乏血供肿瘤,富血供者仅占 4%~7%^[8],当使用碘化油栓塞乏血供肿瘤时,由于乏血供肿瘤新生血管少,直径小,碘化油乳剂较难进入肿瘤,而进入肿瘤的碘化油沉积不良导致栓塞效果差,甚至部分碘化油可能反流至正常肝动脉、邻近的胃十二指肠动脉等,提高了不良反应风险^[9]。同时,碘化油与化疗药物结合不牢固,短时间内化疗药物即可与碘化油分离,进入全身血液循环,导致全身不良反应的发生^[10]。CalliSpheres 微球是我国

首个载药微球产品,是以聚乙烯醇为主要结构的带负电荷的离子交换珠,可以载带正电荷的化疗药物如阿霉素等。其具有多种直径可供选择(75~100 μm , 100~300 μm , 300~500 μm) 且具有可变弹性,易通过微导管及细小血管,可以达到肿瘤血管的远端永久性栓塞血管,降低侧枝循环形成率,同时局部缓慢释放化疗药物,延长了药物作用时间,降低全身毒性,从而达到更好的近期疗效^[11-12]。

本研究将 51 例肝转移瘤患者分为两组,分别使用碘化油、CalliSpheres 微球(100~300 μm)作为栓塞材料行 TACE 术,结果显示微球组的近期有效率及获益率,均高于碘化油组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。比较两组栓塞后反应,微球组的恶心、呕吐发生率低于碘化油组,而腹痛、发热的发生率虽然高于碘化油组,但是差异无统计学意义($P>0.05$),这种结果可能是由于 CalliSpheres 微球栓塞比较彻底,肿瘤坏死物质吸收所致,这与既往研究结果一致^[13]。微球组患者治疗前后肝功能 AST、ALT、TBIL 变化差值均低于碘化油组,差异无统计学意义($P>0.05$)这说明虽然 CalliSpheres 微球具有较强的栓塞效应,但是仍具有良好的耐受性。研究表明,使用 CalliSpheres 微球是预测更高总缓解率的独立因素^[11,14-15]。在研究使用负载阿霉素微球栓塞与碘化油栓塞 TACE 的毒性分析中发现,微球 TACE 术后较传统碘化油 TACE 术后的肝酶及乳酸脱氢酶显著降低、全身不良反应率降低^[16-17]。随访 6 个月后,碘化油组平均行 TACE(2.7 \pm 0.1)次,大于微球组的(2.1 \pm 0.1)次,差异具有统计学意义($P<0.05$),显示了载药微球栓塞的稳定性,其可提高缓解率并减少 TACE 次数,降低肝损伤次数,有利于患者的预后,这与既往研究结果相似^[18]。但本研究是小样本、单中心、回顾性研究,缺乏随机性,且只评价了近期疗效,有待于今后行大样本、多中心的随机试验进一步评价 CalliSpheres 载药微球治疗肝转移瘤的远期疗效。

综上所述,国产 CalliSpheres 载药微球经肝动脉栓塞治疗肝转移瘤是一种安全、有效的治疗方案,其较传统碘化油栓塞可提高经肝动脉化疗栓塞治疗乏血供肝转移瘤的近期疗效,为临床治疗不可

切除肝转移瘤甚至肝脏其它乏血供恶性肿瘤提供了参考。

[参考文献]

- [1] Tzeng CW. Colorectal liver metastases[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17:195-201.
- [2] 沈桂新. 消化道肿瘤并肝转移的介入治疗分析[J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13:44-45.
- [3] 张锡武,陈莹,黄娟,等. CalliSpheres®载药微球化学栓塞治疗中早期肝细胞癌患者的疗效、安全性及预后因素分析[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40:399-407.
- [4] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27:172-181.
- [5] 李慧,江旭,杨朝爱,等. 改良XELOX方案治疗结直肠癌伴肝转移的临床研究[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31:1506-1510.
- [6] 池琦,张玲玲,刘彬,等. 表柔比星分别联合碘油与Hepasphere载药微球对肝癌患者TACE的疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26:2090-2093.
- [7] 李国文,梁赵玉,于小平,等. 肝转移瘤血供对肝动脉化疗栓塞的近期疗效影响[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19:493-496.
- [8] 刘建国,刘福尧,张新广. 多排螺旋CT多期增强扫描对富血供肝转移瘤的影像分析及意义[J]. 现代医用影像学, 2015, 24:616-619.
- [9] 张英,邓俊,周颜,等. 栓塞微球应用于肝动脉化疗栓塞治疗乏血供肝癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24:533-536.
- [10] 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.
- [11] 李红,尹芳,罗贯虹,等. CalliSpheres载药脂微球联合TACE与传统TACE治疗肝癌疗效对比分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28:171-174.
- [12] Wu B, Zhou J, Ling G, et al. CalliSpheres drug - eluting beads versus lipiodol transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a short - term efficacy and safety study[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16:69.
- [13] Liu Y, Huang W, He M, et al. Efficacy and safety of Calli - Spheres® drug - eluting beads transarterial chemoembolization in Barcelona clinic liver cancer stage C patients[J]. Oncol Res, 2019, 27:565-573.
- [14] Xiang H, Long L, Yao Y, et al. CalliSpheres drug - eluting bead transcatheter arterial chemoembolization presents with better efficacy and equal safety compared to conventional TACE in treating patients with hepatocellular carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18:1533033819830751.
- [15] Zhou GH, Han J, Sun JH, et al. Efficacy and safety profile of drug - eluting beads transarterial chemoembolization by Calli - Spheres beads in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18:644.
- [16] Recchia F, Passalacqua G, Filauri P, et al. Chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma: decreased toxicity with slow - release doxorubicin - eluting beads compared with lipiodol[J]. Oncol Rep, 2012, 27:1377-1383.
- [17] Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single - center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug - eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States[J]. Cancer J, 2009, 15:526-532.
- [18] 游建雄,王精兵,艾松涛,等. 微球联合碘油栓塞治疗肝癌的近期疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:531-534.

(收稿日期:2019-09-17)

(本文编辑:俞瑞纲)