

• 临床研究 Clinical research •

贝伐单抗联合 TACE 治疗 TACE-抵抗性肝癌 13 例
疗效观察

曹耿飞, 纪卫政, 顾俊鹏, 朱帝文, 张海满, 任伟新

【摘要】 目的 探讨经导管灌注贝伐单抗联合肝动脉化疗栓塞术(TACE),治疗 TACE-抵抗性肝癌的安全性及有效性。**方法** 2012 年 10 月—2013 年 9 月,行介入治疗的 584 例肝细胞肝癌患者中,13 例患者出现 TACE-抵抗,并行经导管灌注贝伐单抗联合 TACE。术后依据 mRCIST 标准评价肿瘤反应,观察患者体能评分、肝功能改善情况,以及患者无疾病生存期和总生存期。**结果** 13 例患者中 PR 2 例,SD 8 例,PD 3 例。ECOG 评分改善者 6 例,肝功能改善者 6 例,中位无疾病进展生存期为 356.5 d,中位生存期 410.0 d;无治疗相关性死亡及严重并发症。**结论** 经导管灌注贝伐单抗联合 TACE,在治疗 TACE-抵抗性肝癌中疗效肯定,方法安全。

【关键词】 肝癌;贝伐单抗;TACE;TACE-抵抗

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2015)-01-0069-05

Transarterial infusion of bevacizumab combined with TACE for the treatment of TACE-refractory HCC: therapeutic analysis of 13 cases CAO Geng-fei, JI Wei-zheng, GU Jun-peng, ZHU Di-wen, ZHANG Hai-xiao, REN Wei-xin. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, the Xinjiang Uygur Autonomous Region 830054, China

Corresponding author: REN Wei-xin, E-mail: cjr.renweixin@vip.163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of transarterial infusion of bevacizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating TACE-refractory hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** During the period from October 2012 to September 2013 at author's hospital, a total of 584 patients underwent TACE. Of the 584 patients, TACE-refractory HCC was observed in 13. Then transarterial infusion of bevacizumab together with conventional TACE was carried out in these patients. After the treatment the tumor response was evaluated according to the modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST). The patient's physical ability scores and liver functions were determined before and after the treatment. Progression free survival time and overall survival time were recorded. The results were analyzed. **Results** Of the 13 patients, partial response was obtained in 2, stable disease in 8 and progressive disease in 3. Improvement of patient's physical ability scores was observed in 6 patients, and improved liver function was seen in 6 patients. The median progression free survival time and overall survival time were 356.5 days and 410.0 days respectively. No procedure-related death or severe complications occurred. **Conclusion** For the treatment of TACE-refractory HCC, transarterial infusion of bevacizumab combined with conventional TACE is safe and effective. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 69-73)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; bevacizumab; transcatheter arterial chemoembolization; TACE-refractory tumor

目前,TACE 治疗已成为不可切除的中晚期肝

癌的首选治疗方案^[1]。但 TACE 术后病灶血管再生往往是肿瘤复发进而导致对 TACE 治疗抵抗的重要原因之一^[2]。贝伐单抗是重组的人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体,可通过封闭 VEGF,阻断其与 VEGF 受体结合,阻断 VEGF 介导

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.01.016

作者单位:830054 乌鲁木齐 新疆医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者:任伟新 E-mail: cjr.renweixin@vip.163.com

的血管生成,而发挥抗血管生成的作用^[3]。本研究通过动脉灌注贝伐单抗联合 TACE 治疗肝细胞肝癌,初步探讨其安全性及有效性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 2012 年 10 月—2013 年 9 月,有 13 例患者出现 TACE-抵抗,其中男 12 例、女 1 例,中位年龄 55 岁 (34 ~ 73 岁)。ECOG 评分 3 分者 4 例、2 分者 9 例;肝功能 Child-Pugh 评分 A 级 1 例, B 级 9 例, C 级 3 例;肝癌巴塞罗那分期, BCLC-C 期 10 例, BCLC-D 期 3 例。患者一般资料见表 1。

表 1 13 例肝细胞肝癌 TACE-抵抗患者的一般特征

一般特征	数量
病因/例	
乙型肝炎	12
丙型肝炎	1
实验室检查,中位数(范围)	
甲胎蛋白/($\mu\text{g/L}$)	640.10(4.7 ~ 1 000)
总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	2.0(0.65 ~ 17.7)
白蛋白/(g/L)	3.56(2.10 ~ 4.10)
肿瘤特征	
肿瘤大小/($\bar{x} \pm s$)cm	(7.2 \pm 2.3)
多结节	10
血管侵犯	5
术前 TACE 次数	4(2 ~ 7)
TACE 联合 BEV 次数	3(2 ~ 5)

1.1.2 TACE-抵抗的定义 TACE-抵抗被定义为至少 2 次 TACE 后出现下列情况之一:①影像学显示肝脏的瘤组织仍有残留、增大或出现新病灶;②肿瘤进展致血管侵犯;③远处转移;④血清 AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 并持续升高;⑤肝功能 Child-Pugh 分级进展^[4]。本组患者情况见表 2。

1.2 方法

患者在确认为 TACE-抵抗后,有进一步治疗意愿而又拒绝或不适宜放化疗者,实施本治疗方案。

1.2.1 具体操作步骤 在数字减影血管造影(DSA)设备监视下,按 Seldinger 穿刺技术规范行股动脉穿刺,选择性插管分别至腹腔干和(或)肠系膜上动脉,高压注射对比剂进行动脉造影,观察肝脏内病灶的供血状况,然后进行选择性或超选择插管至肿瘤供血动脉,经导管灌注贝伐单抗 5 mg/kg,再根据肿瘤的供血状况、患者肝功能及肿瘤的大小等,选择越过正常肝脏组织的肿瘤供血动脉分支给予适量的碘化油与奥沙利铂 40 mg/m² 配置成的混悬液行化疗栓塞术。

1.2.2 不良反应及疗效评价 治疗结束后 1 周,以

表 2 13 例患者 TACE 抵抗认定及后续治疗概况

患者编号	前期治疗	TACE 抵抗认定 ^a	贝伐单抗灌注次数
1	TACE(6 次)	① + ② + ④	2
2	RFA + TACE(3 次)	④	4
3	TACE(5 次) + 放疗(2 次)	①	2
4	TACE(6 次)	③	3
5	TACE(4 次)	①	3
6	TACE(3 次)	④	4
7	外科切除 + TACE(3 次)	② + ④ + ⑤	5
8	TACE(4 次)	②	5
9	TACE(2 次)	① + ④	3
10	TACE(5 次)	① + ⑤	4
11	射频消融 + TACE(4 次)	② + ⑤	2
12	TACE(4 次)	①	2
13	TACE(7 次)	② + ④	4

注:^a①影像学显示肝脏的瘤组织仍有残留、增大或出现新病灶;②肿瘤进展致血管侵犯;③远处转移;④血清 AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 并持续升高;⑤肝功能 Child-Pugh 分级进展

美国国家癌症研究所通用毒性标准 4.0(CTCAE v4.0)评价术后不良反应,主要评价指标有:血常规、肝肾功能、血压、出血倾向、胃肠道症状、一般状况等。从药物近期不良反应评价经导管灌注贝伐单抗联合 TACE 治疗原发性肝癌的安全性。

所有患者 4 ~ 8 周后再次复查 CT, 甲胎蛋白, 肝肾功能。按照改良版实体肿瘤疗效评价标准(mRECIST)评价近期疗效,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

术后规律随访,每 4 ~ 8 周复查,记录患者疾病进展时间,患者生存期等指标。

1.3 统计学方法

本研究采用描述性统计法。

2 结果

2.1 疗效评价

后期随访过程中,1 例患者失访、4 例死亡、8 例存活。术后总体肿瘤评价完全缓解 0 例、部分缓解 2 例、疾病稳定 8 例、疾病进展 3 例,疾病缓解率 76.9%。无疾病进展生存期为 356.5(220 ~ 452 d),总生存期为 410.0(246 ~ 585 d)。术后 6 例患者肝功能好转,Child-Pugh 评分等级上升;6 例患者肝功能保持稳定,1 例患者肝功能恶化。一般体能评价,ECOG 评分改善者 6 例,稳定 7 例,恶化 0 例。治疗结果见表 3、图 1。

2.2 不良反应

13 例患者接受经导管灌注贝伐单抗联合 TACE 治疗后,主要不良反应包括栓塞后综合征(发热、腹痛,6 例),转氨酶升高(11 例),胆红素升高(2

表 3 13 例患者接受动脉灌注贝伐珠单抗联合传统 TACE 后的临床结果

患者 编号	肿瘤 评价	生存 状态	无疾病进 展时间/天	存活 时间/天	肝功 变化 ^a	ECOG 评 分变化 ^b
1	SD	存活	266	266 ⁺	B→B	2→2
2	SD	存活	415	415 ⁺	B→A	2→1
3	PD	死亡	421	482	C→D	3→3
4	PR	存活	332	332 ⁺	B→B	3→2
5	SD	存活	246	246 ⁺	B→A	2→2
6	PD	死亡	220	319	B→A	2→1
7	SD	存活	308	308 ⁺	B→B	2→2
8	SD	存活	410	410 ⁺	B→A	2→1
9	PD	死亡	321	438	C→C	3→3
10	SD	死亡	452	585	C→B	3→3
11	PR	存活	381	413 ⁺	A→A	2→1
12	SD	失访	—	—	B→A	2→1
13	SD	存活	410	410 ⁺	B→B	2→2

注:a,b:经动脉灌注贝伐单抗,术前及术后 1 个月,肝功能 Child-Pugh 评分及体能 ECOG 评分变化情况

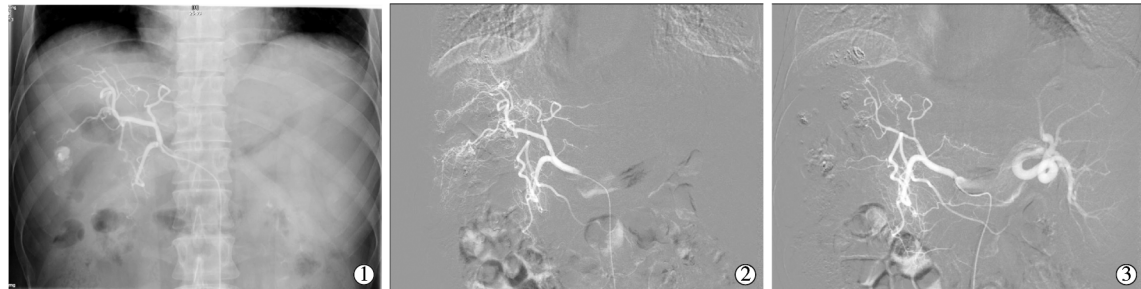
例),胃肠道反应(恶心及呕吐,5 例)。另外,有 2 例出现过过敏反应,表现为颜面及手部出现皮肤红疹,给予地塞米松注射液抗过敏治疗后恢复;2 例患者出现黑便,出血量较少,未给予特殊处理。无其他严重药物及治疗相关性不良反应发生。见表 4。

表 4 治疗相关性不良反应

表现	分级 I/II/III/IV (例)
栓塞后综合征	5/2/0/0
转氨酶升高	2/3/3/2
高胆红素血症	1/0/1/0
胃肠道反应	5/0/0/0
过敏反应	2/0/0/0
黑便	2/0/0/0

3 讨论

肝癌的治疗方案依据患者肝功能受损情况、肝癌临床分期以及患者体能评分等指标分为肝癌切



①首次血管造影表现,肝内可见多发异常血管染色,常规给予 TACE 治疗;②TACE 治疗 2 次后,患者肝内病灶体积及数目较前明显增多,甲胎蛋白由 247 ng/ml 增至 472 ng/ml,评估为 TACE 抵抗,并行贝伐单抗联合 TACE 治疗;③患者行经贝伐单抗联合 TACE 治疗后 1 个月,再次造影可见肝内病灶体积明显缩小,病灶内碘油沉积致密

图 1 肝细胞癌患者 TACE 联合贝伐单抗治疗前后图像

除、RFA、TACE、原位肝移植、全身治疗和支持治疗等。TACE 主要应用于大(> 3 cm)或多结节性肝癌,即巴塞罗那分期 B 期的患者^[5]。尽管 TACE 从治疗手段上讲为姑息性手术,但其在抑制肿瘤生长、缩小肿瘤体积,甚至达到二期切除或肝移植效果方面已得到临床广泛认同。

TACE 的治疗基础为肝癌血供特点。肝癌血供主要来自肝动脉,而正常肝组织主要由门静脉供血^[5]。通过肿瘤供血血管直接灌注化疗药物,继而栓塞靶血管,可使化疗药物长时间聚集于肿瘤细胞周围,并且能阻断肿瘤滋养血管。这种术式与支持疗法相比较能提高总生存率^[6]。然而,最终 TACE 可因不全性栓塞、栓塞后再通和(或)血管代偿等因素而失效^[7]。

目前关于 TECE-抵抗并没有令人满意的定义,各中心报道亦略有差异。关于 TECE-抵抗的原因已有初步研究,主要有肿瘤新生血管侧支代偿,反复介入后肝脏血管恶化,抗肿瘤药物反复使用而产生

耐药性,肿瘤侵犯血管以及肝内及肝外肿瘤播散等^[2]。其中肿瘤新生血管,在介入术后肿瘤复发中的作用尤为重要。VEGF 是一种强效血管生成调节剂,并且在肝癌生长中起到一定作用^[8]。与肝脏良性病变者或正常对照者相比,肝癌患者血清 VEGF 值较高^[9]。而且较高的血清或血浆 VEGF 值可预测肝癌的一些临床病理学特征,包括肿瘤体积增大、远处转移、血管侵犯以及肿瘤分期进展等^[9-10]。我们之前研究表明术前血清 VEGF 高水平患者其无进展生存期及总生存期较短^[11]。另外,TACE 可导致肿瘤缺血缺氧,进而上调 VEGF 水平^[7,12]。虽然已有多项研究表明,可通过初次介入术后肿瘤反应、肿瘤分期或亚分期进展等指标预测 TACE-抵抗性肝癌的出现^[4,13]。但患者对 TACE 治疗失效后的进一步治疗意见尚不统一,国内及国际肝癌诊疗规范亦未对其进行进一步说明。

贝伐单抗是重组的人源单克隆抗体,能封闭 VEGF,阻止其在血管内皮细胞中发挥作用,进而抑

制肿瘤细胞新生血管生成,而血管生成正是实体肿瘤生长及转移的基础。贝伐单抗在结肠癌和结肠癌肝转移的治疗中应用较为成熟,能显著提高不能接受一线治疗方案者的无疾病进展期和生存期^[14],且能有效预防化疗药物如奥沙利铂等带来的肝功能损害^[15]。

本研究意义在于联合血管阻断疗法和抗血管生成治疗。贝伐单抗半衰期 21 d,在体内维持较长时间有效浓度,经导管直接灌注贝伐单抗,可做到靶向药物靶向灌注,能有效抑制 TACE 后 VEGF 高表达,并促进肿瘤血管正常化,减少因 VEGF 增高所致肿瘤进展及复发。

贝伐单抗直接经导管灌注至肝癌供血血管,与 Britten 等^[16]经静脉给药不同,用药量明显减少,不良反应发生率较低。13 例患者术后不良反应大多为 I 度及 II 度,经对症处理后明显好转。6 例患者出现栓塞后综合征,其中 5 例为 I 度。术后 1 周内患者会出现一过性肝功能受损表现,11 例患者出现转氨酶升高,其中 2 例 IV 度,究其原因,可能与肝内病灶较多,碘油用量较多有关。2 例患者出现高胆红素血症,5 例出现栓塞后综合征。以上不良反应主要由介入治疗引起,本研究结果与 Ren 等^[17]报道肝癌介入术后不良反应基本一致。2 例患者出现过敏反应,但反应程度轻微,抗过敏治疗后恢复良好;2 例患者有黑便,但出血量较少,并未给予特殊处理。本研究中 13 例患者中无一例出现胃肠道穿孔,高血压,肝功能衰竭等其他严重并发症,表明经动脉灌注贝伐单抗联合 TACE 治疗肝细胞肝癌是安全的。

本组 13 例患者中,10 例为 BCLC 分期 C 期患者,3 例为 D 期。术后复查有 2 例疾病部分缓解,8 例患者保持稳定,仅有 3 例疾病继续进展。至成稿前 13 例患者中位总生存时间已达 410 d,较类似分期患者明显延长^[18]。另外,13 例患者经动脉灌注贝伐单抗后,6 例肝功能 Child-Pugh 分级上升,6 例保持稳定,仅有 1 例下降。这或许与 VEGF 可作用于肝窦内皮细胞(SEC)降低基质金属蛋白酶(MMP-9)的表达有关^[19],而 MMP-9 在窦周基质降解及肝窦扩张中发挥重要作用,因此贝伐单抗封闭 VEGF 后,可降低 MMP-9 的表达,进而改善患者肝功能^[15]。

经肝动脉灌注贝伐单抗联合 TACE,在治疗 TACE 抵抗性肝癌中,方法安全,患者能从中获益,在改善患者肝功能,阻止肝脏功能进一步恶化方面,初步显示出较好作用。

[参考文献]

- [1] Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8 510 patients [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131: 461 - 469.
- [2] Seki A, Hori S. Switching the loaded agent from epirubicin to cisplatin; salvage transcatheter arterial chemoembolization with drug - eluting microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 555 - 562.
- [3] Poon RT, Ho JW, Tong CS, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2004, 91: 1354 - 1360.
- [4] Yamanaka K, Hatano E, Kitamura K, et al. Early evaluation of transcatheter arterial chemoembolization-refractory hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47: 343 - 346.
- [5] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2005, 42: 1208 - 1236.
- [6] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359: 1734 - 1739.
- [7] Wang, B, Xu H, Gao ZQ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Acta Radiol*, 2008, 49: 523 - 529.
- [8] Finn RS, Zhu AX. Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: focus on VEGF and bevacizumab [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9: 503 - 509.
- [9] Chao Y, Li CP, Chau GY, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin in patients with resectable hepatocellular carcinoma after surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10: 355 - 362.
- [10] Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study [J]. *Ann Surg*, 2001, 233: 227 - 235.
- [11] 管清龙, 任伟新, 纪卫政. 肝癌治疗后血清内血管内皮生长因子对预后影响的研究进展 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 701 - 704.
- [12] Li X, Feng, GS, Zheng CS, et al. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 2878 - 2882.
- [13] Kim YH, Park JW, Joo J, et al. Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*,

- 2012, 27: 1051 - 1056.
- [14] Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 3697 - 3705.
- [15] Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis[J]. Histopathology, 2010, 56: 430 - 439.
- [16] Britten CD, Gomes AS, Wainberg ZA, et al. Transarterial chemoembolization plus or minus intravenous bevacizumab in the treatment of hepatocellular cancer: a pilot study [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 16.
- [17] Ren JJ, Jiang T, Peng R. Adverse reaction of a combined treatment for unresectable liver cancer [J]. Cent Eur J Med, 2014, 9: 272 - 278.
- [18] Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions [J]. Semin Liver Dis, 2012, 32: 348 - 359.
- [19] Deleve LD, Wang X, Tsai J, et al. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition [J]. Gastroenterology, 2003, 125: 882 - 890.

(收稿日期:2014-05-23)

(本文编辑:俞瑞纲)

·临床研究 Clinical research·

钨铼靶立体定位在乳腺病变穿刺中的应用价值

陈水斌, 欧阳林, 尹伊君, 黄小锦, 杨莎莎, 林惠卿, 郝璿新

【摘要】 目的 探讨全数字化钨铼靶乳腺机三维立体定位系统在乳腺病变穿刺活检术中的应用价值。**方法** 对 102 例乳腺摄影发现病变的患者均行乳腺 X 线下三维立体定位穿刺,抽取部分组织进行活检,结合病理结果进行分析。**结果** 102 例三维立体定位穿刺中,一次性准确定位穿刺 97 例,成功率为 95%,3 例定位穿刺多次,另有 1 例因乳房厚度小于射程,穿刺点无法准确选取。病理结果乳腺癌 63 例,占 61.8%,乳腺良性病变 39 例,占 38.2%。**结论** 全数字化钨铼靶乳腺机三维立体定位穿刺术,具有操作简便,安全可靠,定位精确,成功率高等优点,能较早地明确乳腺病变的定性诊断,尤其对临床未触及肿块、超声阴性的早期乳腺癌具有重要的临床价值。

【关键词】 乳腺病变; 立体穿刺; 全数字化钨铼靶

中图分类号:R735 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2015)-01-0073-04

Clinical application of stereotactic biopsy localization with tungsten rhodium target in puncturing breast lesions CHEN Shui-bin, OUYANG Lin, YIN Yi-jun, HUANG Xiao-jin, YANG Sha-sha, LIN Hui-qing, JIA Qian-xin. Department of Medical Imaging, No.175 Hospital of PLA, Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian Province 363000, China

Corresponding author: OUYANG Lin, E-mail: ddcqzg@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical application of digital mammography tungsten rhodium target three-dimensional positioning system in the puncture biopsy of breast lesions. **Methods** A total of 102 patients with breast lesions on mammography were enrolled in this study. Three-dimensional stereotactic localization and puncture of the breast lesions were performed in all the patients. Part of lesion was extracted and sent for pathological examination. The results were analyzed. **Results** Of the 102 stereotactic punctures,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.01.017

作者单位: 363000 福建 漳州解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院)医学影像科

通信作者: 欧阳林 E-mail: ddcqzg@163.com