

# CalliSpheres 微球联合空白微球 TACE 治疗 中晚期肝癌的近期疗效及安全性研究

寸江平, 姜永能, 宗璇, 万程, 范宏杰, 蔡顺然

**【摘要】目的** 探讨 CalliSpheres 载药微球联合空白微球(8Spheres)TACE 治疗中晚期肝癌近期临床疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 7 月至 2017 年 11 月行 CalliSpheres 载药微球联合 8Spheres 栓塞微球(DEB-TACE 组)TACE 50 例, 罂粟乙碘化油联合 8Spheres 栓塞微球(cTACE 组)48 例患者的临床资料, 比较两组间疾病缓解率、控制率及并发症发生率, 比较两组患者术前和术后 3 d 肝功能指标。**结果** 基线数据在两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。DEB-TACE 组 3、6 个月疾病缓解率均高于 cTACE 组( $P<0.05$ ), 且 DEB-TACE 组 6 个月疾病进展发生率、血清 AFP 升高率较低, 近期疗效优于 cTACE 组( $P<0.05$ )。术后 3 d cTACE 组 ALT、AST 较 DEB-TACE 组升高明显( $P<0.05$ )。两组患者术后均无严重不良反应发生。**结论** CalliSpheres 载药微球联合 8Spheres 栓塞微球 TACE 在中晚期肝癌中的近期临床疗效优于罂粟乙碘化油联合 8Spheres 栓塞微球, 且安全性较高。

**【关键词】** 原发性肝癌; CalliSpheres; 肝动脉化疗栓塞; 8Spheres 栓塞微球; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-03-0237-05

**Transarterial chemoembolization by using CalliSpheres drug-eluting beads combined with 8Spheres microsphere for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: study on its short-term efficacy and safety** CUN Jiangping, JIANG Yongneng, ZONG Xuan, WAN Cheng, FAN Hongjie, CAI Shunran. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: JIANG Yongneng, E-mail: 2643167338@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical short-term efficacy and safety of transarterial chemoembolization (TACE) by using CalliSpheres drug-eluting beads combined with blank microspheres (8Spheres) in treating advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 98 HCC patients, who were treated at authors' hospital during the period from July 2016 to November 2017, were retrospectively analyzed. The patients were divided into DEB-TACE group (receiving TACE by using CalliSpheres drug-eluting beads combined with 8Spheres embolic microspheres,  $n=50$ ) and cTACE group (receiving TACE by using opium poppy ethyl iodized oil together with 8Spheres embolic microspheres,  $n=48$ ). The disease remission rate, control rate and incidence of complications as well as preoperative and 3-day postoperative hepatic function indexes were collected, and the results were compared between the two groups. **Results** No statistically significant differences in baseline data existed between the two groups ( $P>0.05$ ). Both the 3-month and the 6-month disease remission rates in DEB-TACE group were remarkably higher than those in cTACE group ( $P<0.05$ ), besides, the 6-month disease progression rate and the incidence of elevated serum AFP in DEB-TACE group were lower than those in cTACE group, the short-term efficacy of DEB-TACE group was better than that of cTACE group ( $P<0.05$ ). Three days after treatment, the levels of ALT and AST in cTACE group were strikingly higher than those in DEB-TACE group ( $P<0.05$ ). No serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion** In treating advanced HCC with TACE, the short-term efficacy and safety of CalliSpheres drug-eluting beads combined with 8Spheres embolic microspheres are

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.007

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院医学影像科

通信作者: 姜永能 E-mail: 2643167338@qq.com

superior to those of opium poppy ethyl iodized oil together with 8Spheres embolic microspheres. (J Intervent Radiol, 2019, 28; 237-241)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; CalliSpheres; transarterial chemoembolization; 8Spheres embolic microsphere; curative efficacy

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma)是全球最常见的恶性肿瘤,在我国有着较高的发病率,由于肝癌患者早期无特殊症状,临床诊断时多为中晚期,已失去外科切除的机会<sup>[1-2]</sup>。cTACE 是手术不可切除肝癌患者的姑息性疗法,cTACE 是将碘化油与化疗药物混合乳化后对肿瘤供血动脉超选择性注射,通过细胞缺血作用、细胞毒性作用使肿瘤发生坏死<sup>[3]</sup>。然而与碘化油混合的药物会随着血流的冲刷迅速进入全身血液循环中,局部药物浓度较低,短时间内容易引起不良反应的发生。与单纯碘化油栓塞相比较,8Spheres 栓塞微球具有极好的可变弹性,可压缩变形至 50%以上,并能快速恢复到原状,从而提高了靶向治疗的精准性弥补碘油栓塞的不足。目前,CalliSpheres 载药微球作为一种新型化疗药物的传送载体已越来越受到国内外学者的关注,与 cTACE 和 TAE 相比,CalliSpheres 具有永久栓塞肿瘤供血动脉和持续缓慢释放化疗药物的优点,不仅长时间维持化疗药物的局部浓度,达到更高的客观反应率,而且降低了全身药物不良反应的发生率。多项研究表明,CalliSpheres 载药微球的临床疗效优于单纯碘油 cTACE 和单纯聚乙烯醇适形栓塞微球<sup>[4-6]</sup>。本研究旨在探讨 CalliSpheres 载药微球联合 8Spheres 栓塞微球在肝癌患者中的近期临床疗效及其安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 患者资料 回顾性分析我院 2016 年 7 月至 2017 年 11 月采取两种治疗方法的中晚期肝癌患者 98 例。本研究只收集了术中使用粒径为 100~300  $\mu\text{m}$  CalliSpheres 载药微球患者的临床资料。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范》标准<sup>[3]</sup>,有 cTACE 治疗指征,且患者要求介入治疗;②cTACE 治疗方案为 CalliSpheres 载药微球联合空白微球或碘化油联合空白微球;③负载药物均为表柔吡星 50 mg;④预期生存时间多于 6 个月。排除标准:①合并其他部位的恶性肿瘤;②介入治疗同期结合其他手术治疗或使用其他抗肿瘤药物;③负载除表柔吡星之外化疗药物;④失访。

1.1.2 载药过程 用 20 mL 注射器将 7 mL CalliSpheres 载药微球全部抽出,然后将含有微球的注射器静置 1~2 min,直至微球沉降完全,分层明显,将上清液(0.9%NaCl 溶液)推出,最后剩余载药微球约 3~4 mL。于此同时,用 1 mL 注射器抽取 5%葡萄糖 0.5 mL 溶解表柔比星 10 mg,总剂量为 50 mg。配制浓度 20 g/L,确认化疗药完全溶解后,使用三通将装有微球的 20 mL 注射器和化疗药物 5 mL 注射器联通,将微球和化疗药物混合到同一个注射器(20 mL),充分混合微球与化疗药物后,开始计时载药,每 5 min 轻摇 1 次,共 6 次,载药时间 30 min。确认载药微球吸附表柔比星完毕后,按体积 1:1 加入高浓度非离子型对比剂(碘佛醇 33.9 g I/mL),轻轻摇匀,静置 5 min 后即可开始使用。

### 1.2 方法

1.2.1 介入治疗 所有病例均在美国 GE DSA 机上进行。应用 Seldinger 穿刺技术,穿刺成功后,常规腹腔干造影明确血管走行及肿瘤供血情况后。采用同轴导管法将 2.7 F Progreat (TERUMO, Japan)超选至肿瘤供血动脉。CalliSpheres 联合 8Sphere 组:用 1 mL 或 2 mL 注射器抽取载药微球,经微导管将药物缓慢推注到病灶内(注射时采用脉冲式注射,注射速度 1~2 mL/min)。直至靶血管血流明显减慢,随后根据靶血管的直径选取相应大小的 8Spheres (苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司生产)栓塞微球尺寸对其把血管主干进行栓塞,直至靶血管主干血流停止,异常血管闭塞。罂粟乙碘化油联合 8Spheres 组:将 50 mg 表柔吡星与罂粟乙碘化油充分混合乳化后,透视下经微导管缓慢的将碘油推注至病灶内,靶血管主干栓塞方法同 CalliSpheres 组,选用 8Spheres 栓塞微球。

1.2.2 术后疗效评估 结果由 2 名经验丰富的腹部影像学医师独立评价,如有意见分歧时协商后达成共识。患者术后 3、6 个月复查 MRI,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评价疗效<sup>[7]</sup>:所有目标病灶动脉期增强无强化为完全缓解(CR);目标病灶动脉期显影的直径总和缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解(PR);病灶动脉期显影直径总和缩小未达到 30%或增加未达到 20%为疾病稳定(SD);目标病灶动脉期

显影的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶为疾病进展(PD)。疾病缓解(OR)为 $CR+PR/总例数 \times 100\%$ , 疾病控制(DC)为 $CR+PR+SD/总例数 \times 100\%$ 。所有患者术前、术后 3、6 个月分别测定血清 AFP; AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$  为阳性。

1.2.3 安全性分析 记录两组患者术后不良反应及并发症发生的种类(发热、恶心、呕吐、腹痛、胆漏、脓肿形成等)、频次及持续时间, 同时对比两组患者术前与术后 3 d 肝功能变化情况, 包括白蛋白(ALB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)及间接胆红素(IBIL)等指标。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 (IBM, Armonk, NY) 软件进行统计分析, 计量资料服从正态分布的数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验。不服从正态分布的数据采用中位数  $M$  及四分位间距(25%, 75%)表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料和等级资料列出频数(百分比)表示, 两组间比较采用 $\chi^2$  检验。所有的统计学检验均采用双侧检验,  $P < 0.05$  为差别有统计意义。

## 2 结果

### 2.1 基线数据

98 例中晚期肝癌患者纳入本研究中, DEB-TACE 组 50 例, 年龄为 28~88 岁, 平均 $(58 \pm 12)$ 岁, 术前 AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$  为 28 例(56.0%); cTACE 组 48 例患者, 年龄为 32~80 岁, 平均 $(56 \pm 11)$ 岁, 术前 AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$  为 27 例(56.3%), 两组的年龄、性别、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、病灶数目、病灶最大直径、病因和术前血清 AFP 升高人数等数据差异均无统计学差异( $P > 0.05$ )(见表 1)。

### 2.2 疗效评估

术后病灶控制率: DEB-TACE 组 3 个月复查 CR、PR、SD、PD 患者分别为 33.3%(16/50), 43.8%(21/50), 16.0%(8/50), 6.0%(3/50), 6 个月复查分别示 22.0%(11/50), 44.0%(22/50), 18.0%(9/50), 16.0%(8/50), 3、6 个月的 OR 分别为 74.0%(37/50), 66.0%(33/50); DC 分别为 90.0%(45/50), 84.0%(42/50)。与 cTACE 组相比较, CR、OR 在 3、6 个月的随访过程中两组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 6 个月随访 cTACE 组 PD 高于 DEB-TACE 组, 两组间有统计学差异( $P = 0.028$ )。DEB-TACE 组 3、6 个月病灶缓解率优于 cTACE 组。术后 3 个月血清 AFP 升高的水平两组间无统计学差异(见表 2), 而 DEB-TACE 组中 6 个月

表 1 患者基线数据及肿瘤参数比较

临床特征	cTACE(48)	DEB-TACE(50)	$\chi^2$ 或 $t$ 值	$P$ 值
年龄/岁	56 $\pm$ 11	58 $\pm$ 12	0.560	0.577*
性别/例(%)				
男	44(91.7)	47(94.0)	0.201	0.712*
女	4(8.3)	3(6.0)		
Child-Pugh 分级/例(%)				
A 级	29(60.4)	33(66.0)	0.328	0.676*
B 级	19(39.6)	17(34.0)		
BCLC 分期/例(%)				
B 期	32(66.7)	38(76.0)	1.045	0.307*
C 期	16(33.3)	12(24.0)		
病灶数目/例(%)				
1~2	33(68.8)	28(56.0)	1.694	0.217*
$\geq 3$	15(31.3)	22(44.0)		
病灶最大直径/cm	9.40 $\pm$ 3.56	10.00 $\pm$ 3.64	0.104	0.420*
病因/例(%)				
HBV	42(87.5)	39(78)	1.542	0.288*
其他	6(12.5)	11(22)		

\* 统计结果来自  $t$  检验, # 统计结果来自  $\chi^2$  检验

表 2 血清 AFP 变化 例(%)

AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$ (%)	治疗前	治疗后	
		3 个月	6 个月
cTACE( $n=48$ )	27(56.3%)	6(12.5%)	13(27.1%)
DEB-TACE( $n=50$ )	28(56.0%)	4(8.0%)	5(10.0%)
$\chi^2$ 值	0.001	0.541	4.767
$P$ 值	0.980	0.462	0.029

血清 AFP 升高的人数低于 cTACE 组( $P=0.029$ )。

### 2.3 安全性

术前两组患者肝功能指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后 3 d cTACE 组患者 ALT、AST 升高较 DEB-TACE 组明显(见表 3), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其余 TBIL、IBIL、ALB 等指标两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。DEB-TACE 组患者发热、腹痛、恶心、呕吐等栓塞后相关症状较轻, 耐受性较好。所有患者中未发生胆漏、脓肿及肝功能衰竭等严重不良反应。图 1。

## 3 讨论

国产的 CalliSpheres 载药微球是一个网状结构的微球, 主要通过离子交换和氢键的方式载药, 这是一个可逆的过程, 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脱离微球的引力作用, 从微球中释放出来。与 cTACE 的栓塞材料碘油相比, CalliSpheres 可载药栓塞微球具有持久栓塞、缓慢稳定释放药物的优势<sup>[7]</sup>。最佳栓塞材料的选择应该是在阻塞肿瘤供血动脉的基础上, 保持药物局部浓度同时降低全身不良反应。为了排除血流冲刷作用的影响, 本研究的对照组收集了碘化油联合 8Spheres 栓塞治疗患者的临床资料, 结果显示两组



表 3 两组术后 3 d 肝功能比较

参数	治疗前		<i>t</i> / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	治疗后 3 d		<i>t</i> / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
	cTACE( <i>n</i> =48)	DEB-TACE( <i>n</i> =50)			cTACE( <i>n</i> =48)	DEB-TACE( <i>n</i> =50)		
TBIL	17.121±11.77	15.24±7.68	-0.941	0.349 <sup>*</sup>	31.63±17.23	26.07±17.98	-1.571	0.119 <sup>*</sup>
IBIL	8.10±5.40	7.17±3.49	-1.007	0.316 <sup>*</sup>	13.37±7.59	12.40±9.35	-0.566	0.573 <sup>*</sup>
ALT	32.00 (19.50, 45.70)	34.00 (18.35, 50.90)	-0.207	0.836 <sup>#</sup>	137.30 (63.90, 246.10)	93.50 (50.80, 123.45)	-2.556	0.011 <sup>#</sup>
AST	34.80 (25.80, 55.40)	41.45 (26.50, 56.70)	-0.424	0.672 <sup>#</sup>	182.00 (92.40, 238.90)	122.85 (58.33, 206.65)	-2.199	0.028 <sup>#</sup>
ALB	38.83±5.06	37.82±5.28	-0.972	0.334 <sup>*</sup>	33.13±5.45	32.81±4.04	-0.329	0.743 <sup>*</sup>

注: \**t* 检验, # 秩和检验

①术前 MRI 增强示肝右叶(箭头)见一类圆形肿块影,呈明显不均匀强化,大小约 6.5 cm×7.4 cm×6.3 cm;  
 ②介入术中超选至肝总动脉造影示肿瘤血供较丰富;③介入术中 2.7 F Progreat 微导管超选至肿瘤供血动脉作造影;④肝右叶病灶采用 CalliSpheres 载药微球 100~300 μm 负载表柔吡星 50 mg+8Spheres 栓塞微球 300~500 μm 进行联合栓塞,术后造影见病灶供血动脉闭塞;⑤⑥分别为术后 3、6 个月 MRI 增强(箭头)示,病灶均缩小,大小分别为 4.6 cm×6.3 cm×5.5 cm,4.0 cm×5.8 cm×5.2 cm,其内无强化,为完全缓解

图 1 介入治疗前后图像

的基线数据,包括术前肝功能 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、病灶数目、病灶最大直径及术前血清 AFP 等资料差异均无统计学差异( $P>0.05$ )。DEB-TACE 组 3、6 个月 CR 率、OR 率均高于 cTACE 组,同时 DEB-TACE 组 6 个月疾病进展率低于 cTACE 组。由于两组均采用了聚乙烯醇为原材料设计的球形栓塞颗粒栓塞肿瘤供血动脉,排除颗粒异质性及血流冲刷作用的影响。两组间的差异可能与 CalliSpheres 载药微球局部持续释放化疗药物的作用相关。本研究对照组与观察组负载的化疗药物均是表柔吡星,结果显示 CalliSpheres 载药组 3、6 个月疾病控制率高于对照组。由此可见负载药物的持

续缓释协同栓塞,更大程度地发挥了表柔吡星抑制和杀灭肿瘤细胞的作用,使细胞发生毒性坏死,以提高抗肿瘤效应,延长疾病进展时间。除此之外,本研究结果显示两组患者 6 个月疾病缓解率相对 3 个月较低,可能与栓塞后肿瘤新生血管形成有关。

AFP 作为原发性肝癌重要的肿瘤标志物,在其诊断、临床疗效及预后的评估中发挥着重要的作用<sup>[8]</sup>。本研究结果显示 DEB-TACE 组和 cTACE 组 3 个月血清 AFP 水平均有明显下降,两组间差异无统计学意义,而 DEB-TACE 组 6 个月复查血清 AFP 阳性水平低于对照组,两组间差异有统计学意义( $P=0.029$ )。AFP 高应答(DEB-TACE 组)其临床疗

效明显高于低应答(cTACE 组)。证明血清 AFP 水平的监测可以作为 cTACE 治疗后临床疗效的评价指标之一。

研究表明采用 DC-Beads(Biocompatibles, 英国)负载阿霉素经动脉化疗栓塞后 1 周肝酶 57.4%(31/54)升高, 1 个月后肝酶学指标下降至正常基线水平, 与传统碘化油栓塞相比, 阿霉素相关不良反应发生率明显降低<sup>[9]</sup>。本研究结果示, DEB-TACE 和 cTACE 组术后 3 d ALT、AST 均明显升高, 两组比较差异有统计学意义( $P=0.011$ 、 $P=0.028$ )。提示 DEB-TACE 对肿瘤组织的选择性较高, 可有效地减少正常肝细胞的损伤, 因此 CalliSpheres 载药微球联合 8Spheres 微球经动脉化疗栓塞对于肝脏相对是安全的。DEB-TACE 组栓塞后发热、腹痛、恶心、呕吐等栓塞后症状相对较轻, 患者整体耐受性较好。所有患者术后无肝脓肿、肝衰竭、胆漏等严重不良反应发生。因此, 可以认为 CalliSpheres 联合 8Spheres 微球在降低中晚期肝癌栓塞后不良反应方面具有显著的优势。

本研究两组患者是根据患者手术方案的不同来分组, 这种非随机化设计可能会存在患者的选择偏移, 其组间的安全性及疗效有待于前瞻性, 多中心, 大样本的研究进一步证实。本研究结果显示 CalliSpheres 联合空白微球组肿瘤控制率相对较好, 但只进行了 3、6 个月的近期随访, 关于患者生存率的影响无法推断, 值得进一步长期随访研究。

#### [参考文献]

[1] Fateen W, Khan F, O'Neill RJ, et al. Healthcare costs of

transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2017, 4: 123-130.

[2] 乔彬彬, 虞希祥, 王舒婷, 等. TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 349-353.

[3] Asayama Y, Okamoto D, Ushijima Y, et al. Predictors of therapeutic effect of transarterial chemoembolisation using drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Radiol, 2017, 72: 780-785.

[4] 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.

[5] 姜松, 李桂杰, 周祝谦, 等. CalliSpheres 载药栓塞微球治疗中晚期肝癌临床效果评价[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2017, 5: 174-178.

[6] 王亚勋, 吴宝林, 周军, 等. 载药微球与空白微球栓塞治疗原发性肝癌的对比分析研究[J]. 影像诊断与介入放射学, 2017, 26: 445-450.

[7] Zhang S, Huang C, Li Z, et al. Comparison of pharmacokinetics and drug release in tissues after transarterial chemoembolization with doxorubicin using diverse lipiodol emulsions and CalliSpheres Beads in rabbit livers[J]. Drug Deliv, 2017, 24: 1011-1017.

[8] 刘金, 曹刚, 张根山, 等. 国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌 12 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 993-998.

[9] 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.

(收稿日期: 2018-06-20)

(本文编辑: 俞瑞纲)