

• 临床研究 Clinical research •

载药微球治疗中期原发性肝癌 25 例

王文辉, 李宝华, 李 雷, 李双喜, 杨旭军, 许方裕

【摘要】 目的 评估采用国产载药微球(CalliSpheres)TACE 治疗中期原发性肝癌的安全性及近期临床疗效。**方法** 25 例经临床确诊的中期肝癌患者,在行 TACE 治疗中使用 CalliSpheres 载药微球进行栓塞,并对患者基本资料、影像随访、栓塞治疗后的不良反应、并发症和临床疗效等进行总结和分析。**结果** 25 例患者随访 6~18 个月;采用改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST),结果显示 DEB-TACE 术后 3 个月客观缓解率(ORR)为 76%,疾病控制率(DCR)为 88%;6 个月 ORR 为 56%,DCR 为 68%;9 个月 ORR 为 47.4%,DCR 为 63.2%;中位疾病无进展生存期(mPFS)为 9.0 个月;6 个月、1 年生存率分别为 92%、76%;术后平均住院时间为(7.0±1.6)d;术后 1 d 肝功能显示 ALT、AST 升高,3 d TBIL 达最高值,之后降至正常,与术前比较差异有统计学意义($P<0.05$);ALB 与术前比较降低,差异有统计学意义($P<0.05$);术后所有患者出现不同程度疼痛,部分患者出现发热等栓塞后综合征,其中 1 例患者出现肝脓肿,经抗感染和经皮肝穿刺引流治疗后好转。**结论** 使用 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗中期肝癌的近期疗效及安全性均较好,远期疗效仍需扩大样本量及国内多中心随机对照研究观察获得。

【关键词】 原发性肝癌;经肝动脉化疗栓塞术;载药微球

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-03-0270-05

CalliSpheres-loaded microspheres for the treatment of mid-stage hepatocellular carcinoma: analysis of its efficacy and safety in 25 patients WANG Wenhui, LI Baohua, LI Lei, LI Shuangxi, YANG Xujun, XU Fangyu. Department of Intervention, First Hospital of Lanzhou University, Gansu Province 730000, China

Corresponding author: WANG Wenhui, E-mail: wangwenhui1968@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and short-term efficacy of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) using drug-eluting microsphere(CalliSpheres) in treating mid-stage hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** A total of 25 patients with clinically-proved mid-stage HCC received TACE treatment using CalliSpheres-loaded microspheres. The patients' basic data, follow-up imaging materials, post-embolization adverse reactions and complications, and clinical curative efficacy were summarized and analyzed. **Results** All the 25 patients were followed up for 6-18 months. Modified response evaluation criteria in solid tumor(mRECIST) was used to evaluate the curative efficacy. Post-TACE 3-month objective remission rate(ORR) was 76%, the disease control rate(DCR) was 88%. Post-TACE 6-month ORR and DCR were 56% and 68% respectively. Post-TACE 9-month ORR and DCR were 47.4% and 63.2% respectively. The median disease progression-free(DPF) survival was 9.0 months. The 6-month and 12-month survival rates were 92% and 76% respectively. The mean postoperative hospitalization length was (7.0±1.6) days. One day after treatment the liver function testing showed that ALT, AST and TBIL levels began to rise, which reached their peak values on the third day after treatment and then gradually returned to normal. The post-TACE changes in liver function indexes were statistically significant when compared with pre-TACE data($P<0.05$). The post-TACE ALB level was significantly decreased when compared with the pre-TACE one($P<0.05$). After TACE, all patients developed different degrees of pain, and symptoms of post-embolization syndrome such as fever occurred in some patients, among them one developed liver abscess, which was improved after anti-infection

medication and percutaneous hepatic puncture drainage treatment. **Conclusion** For mid-stage HCC, TACE treatment using CalliSpheres-loaded microspheres is clinically safe with satisfactory short-term efficacy, but further domestic multicenter randomized controlled large sample studies need to be carried out before its long-term efficacy can be clarified. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 270-274)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; drug-eluting beads

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率与死亡率均占全球 50%以上^[1];由于肝癌发病较隐匿,发现时 70~80%的患者已处于中晚期,失去外科手术切除机会。TACE 被国外内推荐为治疗中晚期肝细胞癌(HCC)的标准治疗方法^[2-3],在肝癌治疗中发挥了一定的作用。但传统 TACE 以碘化油为栓塞材料,存在远期栓塞效果欠佳、碘油易脱失、全身不良反应大等缺点;载药微球(DEB)具有可到达肿瘤末梢血管栓塞,从而使肿瘤坏死彻底,同时可使化疗药物持续缓慢释放等特点,近年来在中晚期肝癌的临床治疗中得到广泛应用^[4-5]。本研究纳入中期肝癌患者,均应用国内自主研发的 CalliSpheres 载药微球进行栓塞治疗,并探讨分析其安全性及近期临床疗效。

1 材料与方法

1.1 临床资料

完整收集 2017 年 10 月至 2019 年 7 月本科室诊治的中期原发性肝癌患者 25 例,其中男 21 例,女 4 例;年龄 39~85 岁,平均(60.6±11.1)岁。纳入标准:①参考美国肝病研究协会诊断标准(AASLD)^[6],经临床病史、影像学、实验室检查和病理确诊为原发性肝癌,依据 BCLC 分期标准的 B 期或我国《原发性肝癌诊疗规范》中期患者;②根据患者意愿同意使用 CalliSpheres 载药微球治疗。排除标准:①术前腹部增强 CT 或者 MRI 显示存在肝动脉-门静脉瘘者;②存在严重肝功能或肾功能异常,且无法纠正者;③凝血功能严重异常,且无法纠正。患者的基线资料见表 1。

1.2 治疗方法

1.2.1 微球选择及加载化疗药 本研究所有患者均采用国产 CalliSpheres 载药微球进行栓塞,根据患者病灶大小及血供丰富程度,选择载药微球大小;其中 8 例使用 300~500 μm 微球,17 例使用 100~300 μm 微球;均加载表柔比星 80 mg。

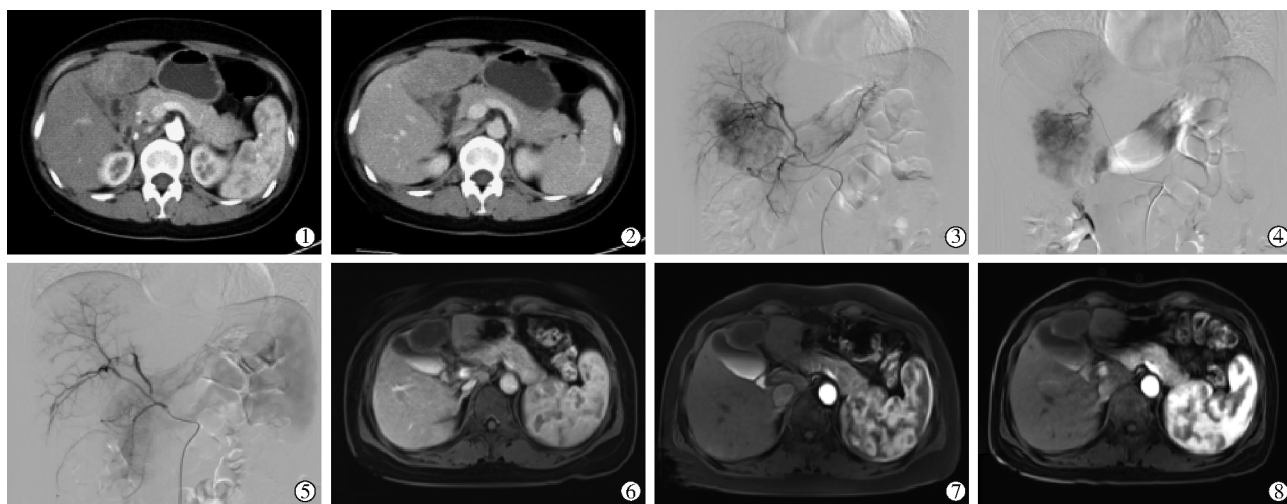
1.2.2 手术过程及术后处理 所有患者手术操作均在美国 GE 数字减影血管造影机上进行,术中常规使用 5 F RH 导管(ARMOD)、2.6 F 微导管(ASAHI

INTECC);具体操作过程:①采用改良 Seldinger 穿刺技术,成功穿刺右侧股动脉,置入 5 F 血管鞘,引入 5 F RH 导管插管至腹腔干造影,了解肿瘤的供血动脉情况,同时判断有误差肝动脉-门静脉瘘或肝动脉-肝静脉瘘;②随后将 2.6 F 微导管分别超选择至所有参与肿瘤供血动脉;以 1 mL/min 的速度注入已经配置好的载药微球,待对比剂流速缓慢时停止栓塞;③再次造影肿瘤染色全部消失,结束手术;④拔出 5 F 导管及血管鞘,并对穿刺点压迫止血加压包扎并制动 6~8 h;⑤患者送至病房,对症给予止吐、镇痛、补充能量、保肝等治疗;根据患者发热程度及实验室指标或可预防性使用抗生素,根据患者疼痛程度严重者给予地佐辛(10 mg)静脉持续泵入,轻者口服双氯芬酸钠缓释胶囊;静脉滴注抑酸药。图 1。

表 1 患者基线资料

项目	数值/n(%)
病因	
HBV	21(84)
HCV	2(8)
其他原因	2(8)
年龄	
<50 岁	4(16)
≥50 岁	21(84)
性别	
男	23(92)
女	2(8)
肿瘤大小	
<5 cm	8(32)
≥5 cm	17(68)
肿瘤数目	
1 个	20(80)
2~3 个	5(20)
AFP	
阴性	4(16)
<400 μg/L	4(16)
≥400 μg/L	17(68)
Child-Pugh	
A	24(96)
B	1(4)
ECOG	
0/1	25(100)
2	0

1.2.3 术后随访 ①对所有患者术后第 1 个月进行复查,行增强 MRI 检查;病灶为完全缓解者,可间隔 3 个月进行随访,对于病灶为部分缓解(PR)或疾



①术前增强 CT 动脉期,病灶呈不均匀性强化,大小为 7.5 cm×4.1 cm;②门静脉期,病灶密度减低,呈“快进快出”型;③肝动脉造影肿瘤染色明显,周围多发子灶;④微导管超选择至载瘤动脉;⑤载药微球栓塞完毕后造影,肿瘤染色消失;⑥术后 3 个月 MRI 显示无强化病灶,大小为 4.1 cm×2.4 cm;⑦术后 6 个月 MRI 显示无强化病灶,大小为 3.8 cm×2.0 cm;⑧术后 9 个月 MRI 显示无强化病灶,大小为 3.6 cm×1.9 cm;

图 1 患者女,39 岁;诊断为原发性肝癌,术前、术后影像资料及 DSA 手术过程

病稳定(SD)者,再行 TACE 治疗;病灶 PD 者联合口服索拉菲尼治疗,每月进行随访;②记录术后第 1 天、第 3 天、出院前以及每次随访时的肝功能、血常规、凝血及血清 AFP;③记录术中及术后出现的不良反应及并发症,包括恶心、呕吐、发热、疼痛等栓塞后综合征,肝肾功能衰竭、胆汁漏并发感染、肝脓肿、骨髓抑制及心脏毒性等严重并发症,以上采制定的常见不良反应事件评价标准进行评估。

1.3 统计学方法

本研究数据分析采用 SPSS 25.0 统计分析软件。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量采用百分比表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

25 例患者造影显示无肝动脉-门静脉或肝动脉-肝静脉瘘,5 例患者肝外膈下动脉参与肿瘤供血,均进行了超选择性栓塞,技术成功率为 100%。25 例患者随访 6~18 个月,最后 1 例纳入研究患者随访 6 个月,中位随访时间为 12 个月,术后平均住院时间为(7.0±1.6) d。

2.1 DEB-TACE 后疗效

17 例 AFP 阳性患者,DEB-TACE 治疗后 1 个月 AFP 均不同程度的下降,尤以 AFP>400 ng/L 者下降明显;6 例患者 AFP 降至正常;术前肿瘤直径中位数为 6.62 cm,术后肿瘤直径中位数为 4.0 cm,较术前均有不同程度缩小;根据改良实体瘤评价标准(mRECIST),25 例患者术后 1 个月客观缓解率(ORR)

为 92%,DCR 为 100%;术后 3 个月 ORR 为 76%,疾病控制率(DCR)为 88%;6 个月 ORR 为 56%,DCR 为 68%;9 个月 ORR 为 47.4%,DCR 为 63.2%(见表 2)

表 2 术后根据 mRECIST 标准不同时间的随访结果例(%)

疗效	1 个月 (n=25)	3 个月 (n=25)	6 个月 (n=25)	9 个月 (n=19)
CR	15(60.0)	13(52.0)	11(44.0)	6(31.6)
PR	8(32.0)	6(24.0)	6(12.0)	3(15.8)
SD	2(8.0)	3(12.0)	3(12.0)	3(15.8)
PD	0(0)	3(12.0)	5(32.0)	7(36.8)
CR+PR	23(92.0)	19(76.0)	17(56.0)	9(47.4)
CR+PR+SD	25(100.0)	22(88.0)	20(68.0)	12(63.2)

2.2 DEB-TACE 术前、术后肝功能各项指标比较

术后 1、3 d 复查肝功能、血常规及出凝血指标,肝功能变化主要表现为 ALT、AST 及 TBIL 升高,与术前有统计学意义,ALB 较术前有所降低,与术前比较有统计学意义;术后 1 个月复查,可以看出各项指标基本恢复至正常范围,与术前比较无统计学意义(见表 3)。

表 3 患者治疗前后肝功能各指标比较

时间	ALB/(g/L)	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	TBIL/(μmol/L)
术前	41.51±4.88	86±88.92	74.56±78.73	22.81±10.14
术后 3 d	34.64±3.67 ^a	68.95±45.10	96.26±105.84	29.53±12.37 ^a
术后 1 月	38.74±4.77 ^{ab}	47.49±31.24 ^{ab}	40.03±22.14 ^{ab}	20.56±6.92 ^b
F 值	26.047	3.833	6.044	10.272
P 值	0.000	0.029	0.005	0.000

^a与术前比较,^b与术后 3 d 比较, $P < 0.05$

2.3 DEB-TACE 术后不良反应及并发症

TACE 术后主要出现恶心、呕吐、发热、腹痛等

栓塞后综合征。根据 cTCAE 4.0 标准,其中有 6 例患者出现严重腹痛(VAS 评分 7 分),给予地佐辛注射液 10 mg 静脉持续泵入,持续 48~72 h 后停药;其他患者不同程度腹痛,口服双氯芬酸钠缓释胶囊 10 mg/12 h 缓解;3 例患者出现高热,给予第 3 代头孢菌素抗感染,对症降温处理;8 例中度发热,物理降温后症状消失;5 例患者术后当天出现恶心、呕吐;1 例患者 1 周后出现肝脓肿;未出现肝肾衰竭、胆汁漏并发症、骨髓抑制及心脏毒性等严重并发症。

2.4 生存期分析及肿瘤复发率比较

本研究患者随访 6~18 个月,中位随访时间为 12 个月,经 DEB-TACE 治疗后,6 个月、1 年生存率为分别 92.0%、76.0%,中位疾病无进展生存期(mPFS)为 9.0 个月;截止到研究终点,平均生存时间为 16.0(14.3~17.8)个月。

表 4 术后不同时间肿瘤复发率比较

术后随访时间/月	局部复发/n(%)	新病灶/n(%)
1(n=25)	2(8.0)	0
3(n=25)	3(12.0)	3(12.0)
6(n=25)	3(12.0)	5(20.0)
9(n=19)	3(15.8)	7(36.8)

3 讨论

国内外多项研究证实 TACE 已成为中晚期肝癌首选的治疗方法^[7-9]。BCLC 临床肝癌分期系统^[2]推荐 B 期患者,同时我国 2019 版《原发性肝癌诊疗规范》^[3],TACE 首选用于 IIb 及 IIIa 期,以及不能手术的 Ib 期和 IIa 期;在改善患者生存期方面发挥了巨大作用,但由于传统 TACE 将碘化油和化疗药混合乳剂在肿瘤内受到血液反复冲刷,体温等因素致使不能在瘤体内长时间滞留,化疗药物很快被释放进入体循环,引起心脏毒性、胃肠道反应较重。载药微球作为一种新型栓塞材料^[10-11],其微球可以加载正电荷的化疗药物,经导管送入肿瘤血管后,持续缓慢释放药物,仅有 0.2%阿霉素进入体循环,高浓度与肿瘤细胞长时间接触,大大减少了进入全身循环的化疗药物,同时也减少了与化疗药物相关的不良反应;CalliSphere 作为我国自主研发的新型载药微球,其具有粒径均一、可变弹性及压缩性好、载药速度快及载药量高、与非离子型对比剂悬浮性好等优点,自上市以来在国内临床中广泛应用。近年来,不同研究中心对 TACE 与 DEB-TACE 术后疗效及不良反应研究结果各不相同。陈元等^[12]将 92 例患者随机分为 TACE 组和 DEB-TACE 组,研究结果显

示 DEB-TACE 组患者术后总有效率为 82.6%和术后 2 年生存率为 69.6%,均明显高于 TACE 组(60.9%和 43.5%),并发症发生率(15.2%)明显低于 TACE 组(37.0%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Lee 等^[13]前瞻性多中心研究显示,DEB-TACE 术后 1 个月 CR 为 40%,ORR 为 91.4%,6 个月总生存率为 97.4%。欧盛秋等^[14]meta 分析得出,DEB-TACE 与 C-TACE 治疗肝癌患者的近期疗效差异无统计学意义,但能提高 1 年生存期。尹伟利等^[15]meta 分析结果显示,与 C-TACE 组相比 DEB-TACE 组 CR 显著增加(RR=1.42; 95% CI:1.18~1.72, $P=0.0002$),术后 12 个月生存率显著增加(RR=1.09; 95% CI:1.01~1.17, $P=0.03$)。

本研究结果数据显示,行 DEB-TACE 术后 1 个月疾病缓解率 92%,疾病控制率为 100%;术后 3 个月、6 个月、9 个月疾病缓解率分别为 76%、56%、47.4%,疾病控制率分别为 88%、68%、63.2%,mPFS 为 9 个月;6 个月、1 年生存率分别为 92%、76%;截止到研究终点,结果显示平均生存为 16.0(14.3~17.8)个月。其结果与国内几项使用 CalliSphere 微球临床研究显示出相似结果^[16-18],取得较好的近期临床疗效;在本研究随访 3 个月和 6 个月时,其中分别 13/25 例(52%)、11/25 例(44%)患者病灶达到完全缓解,就分析其原因考虑,一方面这部分患者既往确诊乙肝、丙肝已启动抗病毒治疗,或者 HBV-DNA 无复制持续抗病毒,对正常肝细胞未造成进一步损伤,同时该人群肝功能只有栓塞术后短时间内变化,之后均为 Child A 级,肝纤维化程度分期在 0~II 期;另一方面这部分患者病灶大小均在 5 cm 之内且数目不超过 3 个,肿瘤负荷小,单次栓塞所选微球均能彻底栓塞,未补用其他栓塞材料;而在随访至 9 个月时,患者完全缓解率下降,其中 2 例患者分别出现了消化道出血、门静脉血栓;1 例患者期间停用恩替卡韦,导致 HBV-DNA 滴度升高,考虑可能因肝功能减退及肝硬化程度加重导致肿瘤进展^[19];该研究随访结束时,1 次局部复发患者为 8 例均采用 TACE 治疗,2 次以上局部复发和新发病灶患者为 15 例,均采用 TACE 联合索拉菲尼抗治疗,主要因 DEB-TACE 之后责任主血管已完全闭塞,毛细血管参与局部病灶供血,无法超选择性栓塞,尤以肝门部病灶较困难;另外本研究发现行 DEB-TACE 术后复发的患者,新发病灶倾向于原发病灶外的余肝部位,鉴于此考虑肿瘤进展,单纯 TACE 效果有限联合索拉菲尼抗肿瘤治疗;随着随访时间的延长,疾

病缓解率及疾病控制率均出现同程度的下降,认为主要原因可能与患者肝功能减退、肝硬化程度加重、初治肿瘤负荷较大及乙肝、丙肝病毒未很好控制有关。

本研究的不足:①本研究为回顾性研究且样本量小,因此所得数据结果可能存在一定的误差;②所纳入患者肿瘤大小直径相差较大,所选微球粒径不一致,目前有研究显示粒径越小栓塞效果越好^[20];再者考虑到费用问题,根据肿瘤大选择大粒径微球,可能其影响研究结果;③本研究部分患者,在 DEB-TACE 治疗后对残存及新发病灶,选择 C-TACE 及索拉菲尼治疗,也影响了研究结果。

总之,CalliSphere 载药微球治疗中期原发性肝癌单次治疗效果明显,可以提高患者近期临床缓解率,延长患者无疾病进展时间,使患者生存获益,同时可以提高综合治疗效价比;不良反应较轻,对肝功能影响小,严重并发症发生率低,可以尝试用于肝癌合并 PVTT Ia~IIIa 或者门静脉海绵样变,且肝功能 Child A 级的晚期患者。

[参 考 文 献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [2] European Association for the Study of the Liver. Corrigendum to EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 70: 817.
- [3] 吴孟超,汤钊猷,刘允怡,等. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19:1-2.
- [4] Varela M, Real MI, Burrell M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics[J]. J Hepatol, 2007, 46: 474-481.
- [5] Fuchs K, Duran R, Denys A, et al. Drug - eluting embolic microspheres for local drug delivery:state of the art[J]. J Control Release, 2017, 262: 127-138.
- [6] Han S, Zhang X, Zou L, et al. Does drug - eluting bead transcatheter arterial chemoembolization improve the management of patients with hepatocellular carcinoma? A meta -analysis [J]. PLoS One, 2014, 9: e102686.
- [7] Au JS, Frenette CT. Management of hepatocellular carcinoma:

current status and future directions[J]. Gut Liver, 2015, 9: 437-448.

- [8] 王应强 李向莲 李幼平, 等. 全球肿瘤介入治疗的研究现状[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13:1060-1072.
- [9] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53: 1020-1022.
- [10] Jordan O, Denys A, De Baere T, et al. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1084-1090.
- [11] Baur J, Ritter CO, Germer CT, et al. Transarterial chemoembolization with drug - eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma [J]. Hepat Med, 2016, 8: 69-74.
- [12] 陈 元,魏晓艳,曹 凯,等. 药物洗脱微球经肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24:711-714.
- [13] Lee M, Chung JW, Lee KH, et al. Korean multicenter registry of transcatheter arterial chemoembolization with drug - eluting embolic agents for nodular hepatocellular carcinomas: six-month outcome analysis [J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 502 - 512.
- [14] 欧盛秋,陈祖毅,马亦龙,等. 阿霉素载药微球与传统的碘化油经导管动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌疗效的 Meta 分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2014, 11:712-716.
- [15] 尹伟利,连 佳,肖时湘,等. 载药微球与传统碘化油经肝动脉化疗栓塞治疗不可切除肝癌疗效比较的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35:1270-1274.
- [16] 曹国洪,王 凯,李佳琪,等. CalliSpheres®载药微球经动脉导管化疗栓塞治疗肝癌患者的有效性及安全性分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15:42-46.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2012, 8: 356-361.
- [20] Malagari K, Kiakidis T, Pomoni M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of chemoembolization with doxorubicin - loaded tightly calibrated small microspheres in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39: 1379-1391 .

(收稿日期:2020-10-11)

(本文编辑:俞瑞纲)