

·临床研究 Clinical research·

DEB-TACE 治疗乏血供肝恶性肿瘤 23 例

黄洪华, 徐爱兵, 田思源, 徐虎, 于洋

【摘要】目的 探讨 CalliSpheres 可载药微球经导管肝动脉化疗栓塞(DEB-TACE)治疗乏血供肝恶性肿瘤的近期临床疗效和安全性。**方法** 对 23 例乏血供肝恶性肿瘤患者采用 DEB-TACE 治疗的临床资料进行回顾性分析。治疗后采用改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评价靶病灶的近期疗效,分析患者治疗前后的肝功能与血象变化,评估治疗后的不良反应及并发症的发生情况。**结果** 23 例乏血供肝恶性肿瘤患者均成功接受 DEB-TACE 治疗,介入技术成功率为 100%。根据 mRECIST 的评价标准,治疗后 1、3 个月左右的疾病缓解率(CP+PR)分别为 60.9%(14/23)、56.5%(13/23),疾病控制率(CP+PR+SD)分别为 82.6%(19/23)、69.6%(16/23)。所有患者治疗后 5~6 d 的实验室检查主要表现为 ALT、AST 及总胆红素(TBIL)升高,与术前相比,差异有统计学意义($P<0.05$);白蛋白(ALB)下降不明显,与术前相比,差异无统计学意义;白细胞(WBC)和血小板(PLT)计数变化不明显,与术前相比,差异无统计学意义。术后患者出现疼痛、发热及呕吐等不良反应与术前相比,差异有统计学意义。所有患者治疗后均未出现肝脓肿、胆汁瘤、胆囊坏死、上消化道出血以及粒细胞缺乏等严重并发症。**结论** 对于乏血供肝恶性肿瘤,采用 CalliSpheres DEB-TACE 治疗是一个新的选择,近期疗效肯定,安全、可行,远期疗效需进一步观察随访。

【关键词】 CalliSpheres; 可载药微球; 乏血供; 肝恶性肿瘤; 经导管肝动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-05-0485-04

Transcatheter arterial chemoembolization using CalliSpheres drug-eluting beads for the treatment of hypovascular liver cancer: preliminary results in 23 cases HUANG Honghua, XU Aibing, TIAN Siyuan, XU Hu, YU Yang. Department of Interventional Radiology, Affiliated Tumor Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province 226361, China

Corresponding author: TIAN Siyuan, E-mail: tsy007@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical short-term efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization using CalliSpheres drug-eluting beads(DEB-TACE) in the treatment of hypovascular hepatic malignancy. **Methods** The clinical data of 23 patients with hypovascular hepatic malignancy, who were treated with DEB-TACE, were retrospectively analyzed. The modified response evaluation criteria in solid tumor (mRECIST) was used to evaluate the short-term effect of target lesions. The preoperative and postoperative liver function and blood routine testing were analyzed, and the incidences of postoperative adverse reactions and complications were evaluated. **Results** Successful DEB-TACE was accomplished in all 23 patients with hypovascular hepatic malignancy, the technical success rate was 100%. According to mRECIST, the postoperative 1-month and 3-month disease remission rates (CP+PR) were 60.9% (14/23) and 56.5% (13/23) respectively, the postoperative 1-month and 3-month disease control rates (CP+PR+SD) were 82.6% (19/23) and 69.6% (16/23) respectively. Laboratory examination performed in 5-6 days after treatment showed that elevations of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) were observed in all patients, the changes in these elevations were statistically significant when compared with the preoperative levels ($P<0.05$). The decrease in albumin (ALB) level was not obvious, which was not statistically significant when compared with the preoperative level. Postoperative white blood cell count and platelet count showed no statistically significant changes when compared with the preoperative data. Postoperative adverse reactions included pain, fever and vomiting, which were remarkably different from the preoperative condition. After treatment, no serious complications such as liver abscess, biloma, gallbladder necrosis, upper

gastrointestinal bleeding, agranulocytopenia, etc. occurred in all patients. **Conclusion** For the treatment of hypovascular hepatic malignancy, CalliSpheres DEB-TACE is a new choice. It is clinically safe and feasible with reliable short-term curative effect, although its long-term curative effect needs further observation and follow-up before it can be clarified. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 485-488)

【Key words】 CalliSpheres; drug-loaded microspheres; hypovascular tumor; hepatic malignancy; transcatheter arterial chemoembolization

发生于肝脏的恶性肿瘤包括原发性和转移性两种,而临床上根据肿瘤的血液供应情况,将肝癌分为富血供和乏血供两大类。目前认为 TACE 是治疗无法手术切除的中晚期肝癌的首选方案。但对于乏血供的肝癌,传统的 TACE 治疗效果往往不尽如人意。而国产 CalliSpheres 载药微球能加载多种化疗药物,作为栓塞材料能持续有效释放化疗药物杀伤肿瘤细胞,为治疗乏血供肝癌提供了新的思路^[1]。本研究采用 CalliSpheres 可载药微球栓塞治疗乏血供肝恶性肿瘤患者,探讨其近期的临床治疗效果和安全性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2018 年 10 月至 2019 年 12 月南通大学附属医院收治的中晚期无法手术切除乏血供肝恶性肿瘤患者 23 例,男 15 例,女 8 例,中位年龄 63 岁(47~81 岁)。其中肝细胞癌 3 例,胆管细胞癌 6 例,混合型肝细胞癌与胆管细胞癌 1 例,肝平滑肌肉瘤 1 例,转移性肝癌 12 例。其中 2 例肝细胞癌患者的诊断参考 2017 年版我国《原发性肝癌诊疗规范》临床标准诊断,21 例肝恶性肿瘤患者均有病理确诊。患者中肿瘤最大径小于 5 cm 者 3 例,5~10 cm 者 16 例,大于 10 cm 者 4 例;肿瘤单发病灶 5 例,2~3 个病灶 15 例,多发病灶 3 例;位于肝右叶 12 例,肝左叶 5 例,左右叶均有 6 例。所有患者通过 CT/MR 影像评估,均为乏血供肿瘤,影像增强表现为:动脉期肿瘤边缘或内部轻度不均匀强化,病灶较周边正常肝组织密度升高相差 ≤ 10 HU;门静脉期及延迟期均呈低密度,较周围正常肝实质密度 ≤ -10 HU;术中 DSA 造影肿瘤呈轻度或少许染色,肿瘤供血动脉细小、不丰富(表 1)。

1.2 方法

1.2.1 国产 CalliSpheres 载药微球加载化疗药物方法 肝脏原发性肿瘤选用 40~50 mg 吡柔比星,肝脏转移性肿瘤根据原发癌种选择不同种类化疗药,具体为 100 mg 伊立替康或 100 mg 奥沙利铂或

表 1 患者一般资料

参数	数量
性别/n(%)	
男	15(65.2)
女	8(34.8)
年龄/岁	(62.8)
肿瘤大小 n(%)	
<5 cm	3(13.0)
5~10 cm	16(69.6)
>10 cm	4(17.4)
病灶数目/n(%)	
单发	5(21.7)
2~3 个	15(65.2)
>3 个	3(13.0)
分型/n(%)	
原发性肝癌	11(47.8)
肝细胞癌	3(13.0)
肝胆管细胞癌	6(26.1)
混合型	1(4.4)
肝平滑肌肉瘤	1(4.4)
转移性肝癌	12(52.2)
胃癌肝转移	5(21.7)
肠癌肝转移	3(13.0)
食管癌肝转移	2(8.7)
乳腺癌肝转移	1(4.4)
鼻咽癌肝转移	1(4.4)
病灶位置/n(%)	
肝右叶	12(52.2)
肝左叶	5(21.7)
肝左右叶	6(26.1)

40~50 mg 吡柔比星。治疗程序:①选用 CalliSpheres 蓝色待载药栓塞微球 1 瓶(粒径为 100~300 μm ,苏州恒瑞迦俐生物医药科技有限公司),用 20 mL 注射器抽出微球后静置 2~3 min,尽量完全推出上清液,保留蓝色微球。②用 10 mL 注射器抽吸 5%葡萄糖水或者注射用水完全溶解待载的化疗药,建议配置浓度为 20 mg/mL。③通过三通使化疗药物与蓝色微球混合进行载药,每 5 min 上下摇动 1 次,吡柔比星载药时间 15 min,其余化疗药载药时间 30 min。④将载药完成的微球与非离子型对比剂按体积 1:1.2 混匀后待用。

1.2.2 介入手术过程 与常规 TACE 步骤相同,造影后了解肿瘤供血动脉特点,根据肿瘤病理类型灌注 1~2 种化疗药,选用 2.7 F 微导管(TERUMO,

Japan)成功超选插管至肿瘤靶血管内,如有多支肿瘤血管分别超选,用 1 mL 注射器抽取混合均匀的载药微球,透视下缓慢脉冲式注射,速率为 1~2 mL/min,待对比剂流速减慢或者基本停滞时停止栓塞,再次造影了解肿瘤栓塞情况,以肿瘤染色消失、肿瘤供血动脉闭塞为栓塞终点。

1.2.3 术后处理 介入术后常规给予护肝、护胃、止吐、镇痛及补液支持治疗,对于肿瘤大于 5cm 的患者同时给予 3~5 d 抗生素预防感染,并根据病情变化予以对症治疗。

1.2.4 术后随访和疗效评估 记录患者介入术后不良反应的发生情况,治疗后 5~6 d 行实验室检查,对比患者治疗前后血常规与肝功能的变化情况。分别于术后 1、3 个月左右进行 CT/MR 增强扫描,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[4]评估肝脏肿瘤的控制情况,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),疾病缓解率(CR+PR),疾病控制率(CR+PR+SD);根据常见不良反应术语评定标准(CTCAE)5.0 版(2017 年 11 月,美国卫生和公共服务部)评价术后不良反应与并发症发生情况。

1.3 统计学分析处理

采用 SPSS 22.0 版本统计分析软件。计量资料

采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后肝功能及血常规的变化采用配对样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 技术资料

23 例患者经微导管超选后行载药微球化疗栓塞技术成功率为 100%,其中 18 例患者使用载药微球量均在 1 g 以内,5 例巨大肿瘤患者栓塞后发现肿瘤仍有染色,后联合使用 100~300 μm 的无色空白微球栓塞,术后平均住院日为 5.8 d。

2.2 疗效评估

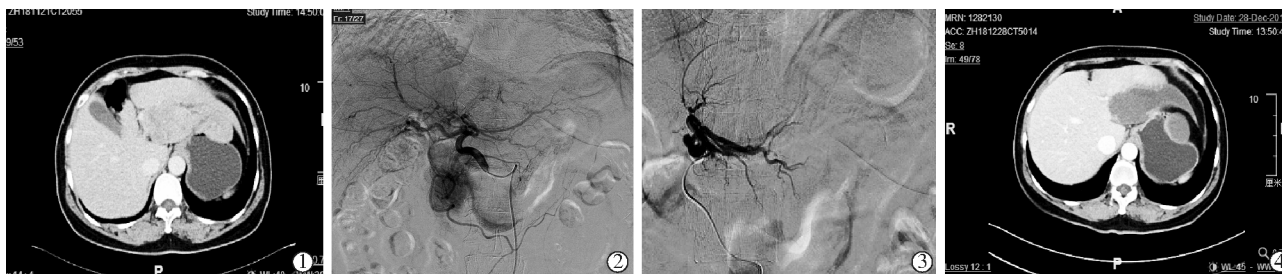
所有患者术后 1、3 个月行 CT/MR 检查,根据 mRECIST 评价标准,术后 1、3 个月的疾病缓解率(CP+PR)分别为 60.9%(14/23)、56.5%(13/23),疾病控制率(CP+PR+SD)分别为 82.6%(19/23)、69.6%(16/23)。(见表 2,图 1)。

表 2 23 例患者疗效随访情况

随访时间	临床效果/n(%)	
	疾病缓解	疾病控制
术后 1 个月	14(60.9)	19(82.6)
术后 3 个月	13(56.5)	16(69.6)

2.3 安全性评估

所有患者均在介入术后 5~6 d 行生化和血常



①肌平滑肌肉瘤;②栓塞前 DSA 造影示肝左叶 2 枚肿瘤少许染色;③CalliSpheres 载药微球栓塞后,肝左叶肿瘤染色完全消失,肿瘤血管闭塞;④术后 1 个月复查 CT 示肿瘤完全坏死、肿瘤较前缩小

图 1 患者肝脏 CT 和血管造影表现

规实验室检查,主要表现为 ALT、AST 及 TBIL 的升高,与术前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);ALB 下降不明显,与术前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);WBC 及 PLT 变化不明显,与术前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表 3)

2.4 术后不良反应及并发症

所有患者行 CalliSpheres 载药微球化疗栓塞后的副反应及并发症主要表现为:腹痛、发热、恶心呕吐及纳差等,根据常见不良反应术语评定标准(CTCAE)5.0 版(2017 年 11 月,美国卫生和公共服

表 3 患者术前及术后 5~6 d 肝功能及血常规变化

时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALB(g/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)
术前	34.0±13.9	42.9±18.3	16.4±10.0	36.8±3.2	6.31±1.81	125.10±20.6
术后 5~6 d	77.0±16.2	86.3±24.6	32.5±16.5	35.6±6.1	6.28±1.97	129.30±17.68
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.482	0.936	0.323

务部),其中 2 例患者腹痛明显,达Ⅲ级,其余患者不良反应均在Ⅰ~Ⅱ级,均给予对症治疗后好转出院,所有患者均未出现肝脓肿、胆汁瘤、胆囊坏死、上消化道出血以及粒细胞缺乏等严重并发症。(见表 4)

表 4 患者不良反应发生情况 $n(\%)$

不良反应	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
腹痛	18(78.26)	3(13.04)	2(8.70)
发热	21(91.30)	2(8.70)	0
恶心呕吐	22(95.65)	1(4.35)	0
纳差	20(86.96)	3(13.04)	0

3 讨论

传统的 TACE 治疗原理是将碘化油与化疗药物的混合乳剂经靶血管注入肿瘤内杀伤癌细胞,目前已成为中晚期不可切除肿瘤的标准治疗方案。但对于乏血供的肝恶性肿瘤,因肿瘤的供血动脉血管比较细小,碘油乳剂进入肿瘤内往往比较困难,在肿瘤内沉积不理想,而且碘油乳剂容易被血流冲刷、流失,造成血管再通,故传统 TACE 对此类患者的治疗效果不理想^[2,3]。多数学者认为栓塞材料的改进对于乏血供的肝恶性肿瘤的疗效提高有重要临床意义。

有研究表明,国产 CalliSpheres 载药微球具有良好的可变弹性及顺应性,不易堵塞微导管,可加载多种化疗药,能长时间持续释放化疗药,延长对肝脏恶性肿瘤细胞的作用时间并且在肿瘤细胞中达到较高浓度^[4]。CalliSpheres 载药微球通过超选择栓塞肿瘤供血动脉,可抵达肿瘤末梢血管,达到完全永久性栓塞,降低血管再通及侧枝循环的形成,可弥补碘油乳剂栓塞不彻底的缺点,使肿瘤缺血坏死更加明显^[5-6]。

目前国产的 CalliSpheres 可载药微球的规格有多种不同的直径,关于微球直径的选择,目前尚无统一论,国外报道的文献采用微球粒径为 100~300 μm ,因粒径的微球具有更小的毒性和更好的栓塞治疗效果^[7]。一般情况下直径较大微球往往用于富血供的巨块型 HCC 患者,直径较小的微球用于乏血供或小病灶肝癌,本研究中患者全部选用 100~300 μm 的粒径用于乏血供肝恶性肿瘤的治疗,取得了不错的临床疗效,且安全性也较好。冯锐等^[1]采用 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗肝脏乏血供恶性肿瘤也取得了较好的临床缓解率。然而,国内有研究比较认为微球(Contour SE, Boston Scientific)+碘化油联合栓塞治疗肝癌可加重肝功能损害^[8]。国外 Malagari 等^[8]研究报道使用微球栓塞的并发症发

生率为 4.2%~11.4%,主要包括肝功能损害、上消化道出血、胆囊炎、胆汁瘤及肝脓肿等。本组 23 例患者均成功给予了 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗,研究表明并未增加肝功能损害的风险以及肝脓肿、胆汁瘤、胆囊炎等感染的发生,其中对于 5 cm 以上的肿瘤患者,我们术后通常给予抗感染治疗 3~5 天,只有 2 例患者出现重度腹痛,其余患者栓塞后综合征等不良反应均在Ⅰ~Ⅱ级,表现出了良好的耐受性。我们分析认为术后严重不良反应及并发症的发生可能与选择微球种类、患者肝功能分级、介入超选技术、栓塞终点的程度以及未使用抗生素等因素有关。

总之,CalliSpheres 载药微球为临床治疗不可切除的乏血供肝恶性肿瘤提供了一种新的选择,近期临床疗效肯定,安全、可行,可弥补传统 TACE 的不足,令患者受益。由于本研究病例数较少,且均为无手术切除指征的中晚期肝癌,故长期疗效需联合化疗、分子靶向及免疫等治疗措施进一步观察随访。

[参考文献]

- [1] 冯锐,陶志刚,徐后云,等. CalliSpheres 载药微球栓塞治疗肝脏乏血供恶性肿瘤近期疗效分析[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38:1107-1111.
- [2] 陆小华,朱小庆,储玉山,等. 碘油联合 Embosphere 微球对肝癌患者 TACE 疗效及预后的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13:186-190.
- [3] 陈刚,张鼎,应亚草,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, 46:44-51.
- [4] 邵海波,张曦彤,李红,等. 栓塞微球在肝癌介入治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17:776-778.
- [5] 吴宝林,周军,凌公豪,等. 8Spheres 微球联合碘油 TACE 治疗原发性肝癌的疗效及安全性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39:248-252.
- [6] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48: 571-577.
- [7] Sa PD, Shivaram G, Bastawrous S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small-versus medium-size particles[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 301-306.
- [8] Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, et al. Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead™: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 774-785.

(收稿日期:2020-07-09)

(本文编辑:俞瑞纲)