

•肿瘤介入 Tumor intervention•

CalliSpheres 载药栓塞微球加载表柔比星治疗不可切除原发性肝癌的疗效

李坤峰, 郑 睿, 胡章明

【摘要】 目的 探讨 CalliSpheres 载药栓塞微球加载表柔比星在不可切除原发性肝癌(PLC)中的疗效。**方法** 选取 2016 年 2 月至 2020 年 10 月铜陵市人民医院收治的 104 例不可切除 PLC 患者为研究对象,以随机数字表法分为研究组、对照组,每组各 52 例。对照组采用常规动脉化疗栓塞(TACE)表柔比星,研究组采用 CalliSpheres 载药微球加载表柔比星的 TACE。治疗后 3 个月观察效果,并随访 12 个月。记录患者抗肿瘤疗效、血液肿瘤标志物、肝功能、并发症情况,统计患者预后情况。**结果** 研究组客观缓解率、临床控制率高于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患者的甲胎蛋白(AFP)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)、核因子 κ B(NF- κ B)均低于治疗前($P<0.05$),研究组治疗后的 AFP、BFGF、NF- κ B 均低于对照组($P<0.05$)。治疗前后两组患者的天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)水平对比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组总不良事件发生率对比差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组存活 33 例,对照组存活 22 例,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CalliSpheres 载药栓塞微球加载表柔比星治疗不可切除 PLC 疗效显著,安全性及预后良好。

【关键词】 原发性肝癌;经导管动脉化疗栓塞;载药微球;疗效

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-02-0131-05

Clinical efficacy of CalliSpheres drug-eluting beads loaded with epirubicin in the treatment of unresectable primary liver cancer LI Kunfeng, ZHENG Rui, HU Zhangming. Department of Interventional Radiology, Tongling Municipal People's Hospital, Tongling, Anhui Province 244000, China

Corresponding author: LI Kunfeng, E-mail: n0r8v9@163.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of CalliSpheres drug-eluting beads (DEB) loaded with epirubicin in treating unresectable primary liver cancer (PLC). **Methods** A total of 104 patients with unresectable PLC, who were admitted to the Tongling Municipal People's Hospital of China between February 2016 and October 2020 to receive treatment, were enrolled in this study. By using random digital table method, the patients were randomly and equally divided into study group and control group with 52 patients in each group. Conventional transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using epirubicin was adopted for the patients of the control group, while TACE using DEB loaded with epirubicin was employed for the patients of the study group. Three months after treatment, the clinical effect was assessed, and the patients were followed up for 12 months. The anti-tumor efficacy, blood tumor markers, liver function, and complications were recorded. The patient prognosis of both groups was calculated. **Results** The objective remission rate (ORR) and clinical control rate in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The postoperative levels of alpha-fetoprotein (AFP), basic fibroblast growth factor (BFGF), and nuclear factor kappa B (NF- κ B) were lower than preoperative ones in both groups ($P<0.05$), and the postoperative levels of AFP, BFGF and NF- κ B in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). No statistically significant differences in the preoperative and postoperative levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil) and albumin (Alb) existed between the two groups (all $P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of total adverse events between the two groups ($P>0.05$). Thirty-three patients in the study group and 22

patients in the control group survived, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For the treatment of unresectable PLC, TACE using DEB loaded with epirubicin is remarkably effective, safe with good prognosis.

【Key words】 primary liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; drug-loaded microspheres; curative effect

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是病死率较高的恶性肿瘤,PLC 患者 5 年生存率小于 20%^[1-2]。早期 PLC 可行以根治性手术为主的综合治疗,但 PLC 潜伏期长,早期难以诊断,发现时多已发展至中晚期,错过最佳手术切除治疗时机,对于不可切除 PLC 治疗方案有限,多学科治疗是目前临床公认的观点。多个肝癌指南均推荐图像引导介入治疗作为中晚期肝癌患者的治疗方案之一,经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)被推荐用于无法手术切除的中晚期肝癌^[3-4]。

目前,国内外研究均已证实中晚期肝癌患者接受 TACE 治疗可临床受益^[5-6]。常规 TACE 多采用碘化油配伍化疗药物作为栓塞剂,具有栓塞时间短、周围扩散快、碘化化疗药物乳剂易分离等不足之处。随着栓塞材料的快速发展,近几年来载药微球作为新型栓塞剂已逐渐用于肝癌的介入治疗中,与常规碘化油乳剂相比,具有永久栓塞肿瘤血管、长时间维持肿瘤内部化疗药物浓度的优势。有研究显示,将 CalliSpheres 载药栓塞微球用于 PLC 比常规 TACE 疗效更佳^[7]。但国内关于 CalliSpheres 载药栓塞微球加载表柔比星的报道较少,且样本量偏小、多为单臂研究^[8-9]。本研究探讨 CalliSpheres 载药栓塞微球加载表柔比星对不可切除 PLC 的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月至 2020 年 10 月铜陵市人民医院收治的不可切除 PLC 患者 104 例,以随机数字表法分为研究组和对照组,每组 52 例。纳入标准:①符合 PLC 诊断标准者^[10];②年龄 > 18 岁;③外科手术无法切除原发病灶、巴塞罗那肝癌分期为 C 期;④肝功能 Child-Pugh 为 A 级、B 级;⑤美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 < 2 分、首次采用本研究方案治疗者;⑥病灶可测量;⑦预计生存期 > 3 个月;⑧卡氏功能评分 > 60 分;⑨研究知情同意。排除标准:①重要脏器功能障碍;②伴有认知功能障碍、严重心脑血管疾病;③合并凝血功能异常、活动性胃肠出血;④伴有局

部严重感染;⑤免疫功能缺陷;⑥合并其他恶性肿瘤、肿瘤远处转移、门静脉主干完全被癌组织阻塞;⑦既往有药物滥用史、吸毒史;⑧对治疗药物过敏;⑨处于妊娠期、哺乳期者。剔除标准:①治疗过程中死亡;②自行终止治疗;③依从性差。本研究经医院伦理委员会审批通过(2022002)。

1.2 方法

两组患者均口服索拉非尼(德国拜耳制药公司,产品批号:701994、701956)进行靶向治疗,400 mg/d,2 次/d,21 d 为 1 个疗程,持续治疗至疾病进展或患者不耐受。

研究组在靶向治疗基础上行 CalliSpheres 载药栓塞微球(江苏恒瑞医药股份有限公司,直径 100 ~ 300 μm)加载表柔比星(国药准字 H20000496,辉瑞制药有限公司)TACE 治疗。患者常规局部麻醉,利用 Seldinger 技术经皮穿刺右股动脉,经腹腔干将 4 F RH 导管(日本泰尔茂株式会社)置入肝总动脉,对患者腹腔干、肝动脉行造影检查,导管选择性插至肿块供血动脉,2 mL 注射器推注微球(已加载表柔比星),直至对比剂流速停止,现血管铸型、肿瘤颜色消失时停止栓塞,注入聚乙烯醇微粒(安泰国瑞医疗器械有限公司,直径 350 ~ 560 μm)栓塞到肿瘤供血动脉中直至到达栓塞终点,使用上述方法逐个栓塞其余肿瘤供血动脉。

对照组在靶向治疗基础上行常规 TACE 治疗。TACE 方法同研究组一致,栓塞剂为碘化油 10 mL、表柔比星 20 mg、聚乙烯醇微粒混合制成的乳剂(11.84 ± 1.46)mL。

术后根据个体情况给予保肝、抑酸等基本治疗,治疗后 3 个月观察效果。复发转移患者视个体情况给予放疗、肝动脉灌注化疗、高强度聚焦超声、微波消融、替吉奥治疗等。

1.3 观察指标

1.3.1 抗肿瘤疗效 依据实体瘤疗效评价标准 1.1 版^[11]评价疗效,治疗后 3 个月评价临床疗效,包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stability disease, SD)、疾病进展(progression disease, PD)。临床控制率 =

(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$,客观缓解率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血液肿瘤标志物 治疗前后采集空腹静脉血,离心分离,采用化学发光法检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)含量,采用酶联免疫吸附法测定血浆碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, BFGF)、血清核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)水平。

1.3.3 肝功能 治疗前、治疗后 1 个月检测血清 AST、ALT、TBil、Alb 水平。

1.3.4 并发症 参照常见不良反应事件评价标准 4.0(CTCAE)^[12],记录患者术后 1 个月并发症状况,包括腹痛、发热、恶心呕吐、出血、腹腔积液、肝脓肿、肝功能损伤、胆管损伤等。

1.3.5 预后 随访 12 个月,统计随访期间生存情况,患者出现癌因死亡则停止随访。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验,理论频数 <5 则采用校正 χ^2 检验。等级分布资料比较采用秩和检验。Kaplan-Meier 法制作生存曲线,并进行 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

两组患者基本资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本资料

基本资料	对照组($n=52$)	研究组($n=52$)	P 值
性别(例)			0.430
男	31	27	
女	21	25	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	54.6 \pm 6.9	56.1 \pm 7.3	0.284
体质量指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.8 \pm 2.1	23.2 \pm 2.3	0.357
肿瘤最大直径(cm, $\bar{x}\pm s$)	6.9 \pm 1.1	7.2 \pm 1.3	0.207
Child-Pugh 分级(例)			0.491
A 级	38	41	
B 级	14	11	
门静脉侵犯(例)	20	17	0.539
肝外转移(例)	31	33	0.687
ECOG 评分(例)			0.427
0 分	28	32	
1 分	24	20	
合并肝硬化(例)	33	31	0.687
肿瘤数量(个, $\bar{x}\pm s$)	1.8 \pm 0.3	1.9 \pm 0.4	0.152
HBV DNA(Ig 拷贝/mL, $\bar{x}\pm s$)	3.6 \pm 0.4	3.5 \pm 0.5	0.263
AFP(μ g/L, $\bar{x}\pm s$)	576.4 \pm 49.2	560.3 \pm 41.8	0.075

2.2 两组近期抗肿瘤疗效

研究组客观缓解率、临床控制率均高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组近期抗肿瘤疗效[例(%)]

疗效	对照组($n=52$)	研究组($n=52$)	P 值
CR	0	0	
PR	10(19.23)	19(36.54)	
SD	18(34.62)	19(36.54)	
PD	24(46.15)	14(26.92)	
客观缓解率	10(19.23)	19(36.54)	0.049
临床控制率	28(53.85)	38(73.08)	0.042

2.3 血液肿瘤标志物表达情况

治疗前两组患者的 AFP、BFGF、NF- κ B 水平对比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后 AFP、BFGF、NF- κ B 均低于治疗前(均 $P<0.05$),治疗后研究组患者的 AFP、BFGF、NF- κ B 水平均低于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后两组患者血液肿瘤标志物对比($\bar{x}\pm s$)

肿瘤标志物	对照组($n=52$)	研究组($n=52$)	P 值
AFP(μ g/L)			
治疗前	576.4 \pm 49.2	560.3 \pm 41.8	0.075
治疗后	530.2 \pm 40.3	509.6 \pm 38.9	0.009
BFGF(ng/L)			
治疗前	160.2 \pm 18.7	165.9 \pm 19.5	0.131
治疗后	142.1 \pm 16.3	135.3 \pm 15.2	0.030
NF- κ B(ng/L)			
治疗前	231.2 \pm 31.1	226.5 \pm 27.9	0.419
治疗后	199.7 \pm 26.3	185.1 \pm 24.2	0.004

2.4 肝功能情况

治疗前后两组患者的 AST、ALT、TBil、Alb 水平对比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后肝功能对比($\bar{x}\pm s$)

肝功能	对照组($n=52$)	研究组($n=52$)	P 值
AST(U/L)			
治疗前	36.9 \pm 5.1	38.1 \pm 5.5	0.251
治疗后	39.0 \pm 5.9	40.2 \pm 5.7	0.297
ALT(U/L)			
治疗前	37.1 \pm 4.9	38.9 \pm 5.2	0.072
治疗后	38.8 \pm 4.6	40.8 \pm 6.1	0.062
TBil(μ mol/L)			
治疗前	21.6 \pm 3.8	20.5 \pm 3.4	0.123
治疗后	23.1 \pm 4.1	21.7 \pm 3.9	0.077
Alb(g/L)			
治疗前	45.3 \pm 6.9	46.8 \pm 7.2	0.281
治疗后	43.1 \pm 5.7	44.2 \pm 6.3	0.353

2.5 安全性

两组患者总不良事件发生率对比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表5。

表5 两组患者不良事件发生情况[例(%)]

不良事件		对照组(n=52)	研究组(n=52)	P值
腹痛	1~2级	1(1.9)	1(1.9)	1.000
	3~4级	0	0	
	合计	1(1.9)	1(1.9)	
发热	1~2级	2(3.9)	1(1.9)	0.647
	3~4级	1(1.9)	1(1.9)	
	合计	3(5.8)	2(3.9)	
恶心呕吐	1~2级	1(1.9)	1(1.9)	0.647
	3~4级	2(3.9)	1(1.9)	
	合计	3(5.8)	2(3.9)	
腹水	1~2级	2(3.9)	1(1.9)	0.696
	3~4级	2(3.9)	2(3.9)	
	合计	4(7.7)	3(5.8)	
肝功能损伤	1~2级	1(1.9)	2(3.9)	1.000
	3~4级	1(1.9)	0	
	合计	2(3.9)	2(3.9)	
总发生率		13(25.0)	10(19.2)	0.478

2.6 预后情况

截止12个月随访结束,研究组1例失访,对照组2例失访。研究组51例患者中死亡18例,存活33例;对照组50例患者中死亡28例,存活22例,差异有统计学意义($\chi^2=4.874, P=0.027$)。

两组均无降期手术切除病例,对照组有8例给予调强放疗、肝动脉灌注化疗、替吉奥治疗,6例给予调强放疗、高强度聚焦超声;研究组有6例给予调强放疗、肝动脉灌注化疗、替吉奥治疗,5例给予调强放疗、高强度聚焦超声治疗。

3 讨论

PLC患者早期症状隐匿,一旦发现多为中晚期,能手术切除者仅占10%~15%^[13]。对于不可切除的PLC,介入治疗、靶向治疗等成为重要措施,TACE为重要的介入手段之一。DEB-TACE是一种新的局部区域疗法,已普遍用于肝癌治疗。CalliSpheres载药栓塞微球的TACE通过栓塞肿瘤区域后缓慢释放药物杀死肿瘤细胞,CalliSpheres载药栓塞微球的主要成分是直径为100~300 μm 的带负电荷的聚乙烯醇纤维,具有良好的可压缩性和组织相容性,正负电荷间的吸引力可负载带正电荷的表柔比星等抗肿瘤药物,其治疗肝癌的有效性及安全性已得到临床认可^[14]。

CalliSpheres载药栓塞微球是近几年广泛使用

的新型栓塞剂,不仅具有永久栓塞优点,还可缓慢释放化疗药物,使病灶内维持一定药物浓度,最大程度发挥抗肿瘤作用。本研究显示CalliSpheres载药栓塞微球加载表柔比星治疗不可切除PLC,可增强近期抗肿瘤疗效。与常规TACE比较,CalliSpheres载药微球TACE维持肿瘤动脉血管内表柔比星药物浓度减小了70%左右,但病灶局部药物浓度可在栓塞3 d后达到高峰,并维持高峰浓度14 d,最大程度杀死肿瘤细胞,增强抗肿瘤效果。索拉非尼是一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制c-Kit、Met等激酶,进而发挥抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤生长的效果,CalliSpheres载药栓塞微球和索拉非尼联合应用也可能增加疗效。Li等^[7]研究显示,药物洗脱微球TACE可提高PLC的短期抗肿瘤疗效,显著提高客观缓解率,在无肝外转移患者中的疗效更为明显,有益于延长患者生存时间。

本研究显示,研究组存活33例,对照组存活22例,两组患者总存活率差异有统计学意义,提示CalliSpheres载药栓塞微球加载表柔比星治疗不可切除PLC可改善近期预后。常规TACE中碘化油乳剂的流动性可明显减小负载药物浓度,直接影响抗肿瘤疗效。DEB-TACE可永久栓塞,高浓度释放化疗药,其安全性备受临床关注。相关报道显示,CalliSpheres载药微球TACE和常规TACE术后并发症发生率相近,甚至载药微球TACE安全性更好^[15-16]。但也有载药微球TACE严重并发症的报道,主要有肝功能衰竭、肝脓肿等,治疗相关病死率为0~3%^[17-19]。寸江平等^[14]研究发现,中晚期肝癌患者经CalliSpheres载药微球治疗后未出现肝脓肿、肝功能衰竭等严重不良事件,与本研究结果相似。但CalliSpheres载药微球是一种非降解型微球,临床中仍需高度警惕微球对周围正常肝脏组织误栓的风险。

本研究纳入病例数有限,随访时间较短,为非多中心研究,后期需开展多中心、大样本量研究。综上,CalliSpheres载药栓塞微球加载表柔比星治疗不可切除PLC疗效显著,安全性良好,具有临床推广价值。

[参考文献]

- [1] Wang C, Vegna S, Jin H, et al. Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer[J]. Nature, 2019, 574:268-272.
- [2] Calderaro J, Ziol M, Paradis V, et al. Molecular and histological

- correlations in liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2019, 71: 616–630.
- [3] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11: 317–370.
- [4] Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49: 1109–1113.
- [5] 张浩, 仲富瑞, 程宜立, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29: 35–42.
- [6] Kim AR, Park E, Kwon SY, et al. Efficacy and safety of combined radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization in patients with Barcelona clinic liver cancer stage A hepatocellular carcinoma ineligible for curative treatment [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2019, 73: 167–176.
- [7] Li J, Wang N, Shi C, et al. Short-term efficacy and safety of callispheres drug-loaded microsphere embolization in primary hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17: 733–739.
- [8] 侯勤明, 王国伟, 任鲜华, 等. 基于 CalliSpheres 载药微球的肝动脉栓塞化疗治疗不可切除的原发性肝癌[J]. *浙江实用医学*, 2019, 24: 431–433.
- [9] 王砚亮, 宋威, 卞益同, 等. CalliSpheres 载药微球与常规 TACE 在治疗原发性肝癌中的临床疗效及安全性对比[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39: 1853–1859.
- [10] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40: 865–872.
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 228–247.
- [12] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 1051–1059.
- [13] Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-pacific primary liver cancer expert consensus statements [J]. *Liver Cancer*, 2020, 9: 245–260.
- [14] 寸江平, 姜永能, 宗璇, 等. 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[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28: 237–241.
- [15] Zhang X, Zhou J, Zhu DD, et al. CalliSpheres® drug-eluting beads (DEB) transarterial chemoembolization (TACE) is equally efficient and safe in liver cancer patients with different times of previous conventional TACE treatments: a result from CTILC study[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21: 167–177.
- [16] Zhou TY, Zhou GH, Zhang YL, et al. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization with CalliSpheres microspheres for treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11: 4534–4541.
- [17] Ma Y, Zhao C, Zhao H, et al. Comparison of treatment efficacy and safety between drug-eluting bead transarterial chemoembolization with CalliSpheres® microspheres and conventional transarterial chemoembolization as first-line treatment in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 7456–7470.
- [18] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. *J Interv Med*, 2018, 1: 70–76.
- [19] Qian K, Zhang F, Allison SK, et al. Image-guided locoregional non-intravascular interventional treatments for hepatocellular carcinoma: current status[J]. *J Interv Med*, 2021, 4: 1–7.

(收稿日期: 2022-01-20)

(本文编辑: 新宇)