

- 引导下纳米刀消融治疗局部进展期胰腺癌的效果与安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37:6-10.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21: 143-168.
- [8] Kantarci M, Pirimoglu B. Radiological response to the locoregional treatment in hepatocellular carcinoma: RECIST, mRECIST, and others[J]. J Gastrointest Cancer, 2017, 48:282-285.
- [9] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update[J]. Oncologist, 2019, 24:990-1005.
- [10] 肖彦, 周磊, 成伟, 等. 术中多影像融合介入导航系统在复杂肝胆管结石病诊断与治疗中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19:7-11.
- [11] 姜梅, 高德宏, 张凯, 等. CT 平均动脉增强分数彩图在肝细胞型肝癌中的诊断价值[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36:55-57.
- [12] Zhang PF, Gao C, Huang XY, et al. Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2020, 19:110.
- [13] 程笑, 黄静, 李文飞, 等. 微波消融治疗小肝癌的效果分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29:4-8.
- [14] 王超, 王启荣, 王向涛, 等. 常规二维超声, 超声造影及 MSCT 对小肝癌早期诊断价值对比[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20:33-37.
- [15] 杨志企, 陈小凤, 杨佳达, 等. 双源 CT 双动脉期, 双门脉期对肝硬化背景下小肝癌的诊断价值[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36:3-6.
- [16] 马小琳, 谭翔文, 蔡浦玉, 等. 原发性肝癌超声造影表现及其分化程度的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31:3-7.
- (收稿日期:2022-10-19)  
(本文编辑:谷珂)

## ·临床研究 Clinical research·

### 小粒径 DEB-TACE 治疗肝恶性肿瘤 22 例分析

张赛锋, 邵国良

**【摘要】** 目的 探讨使用 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球经导管肝动脉化疗栓塞(DEB-TACE)治疗肝恶性肿瘤的临床疗效和安全性。方法 回顾性分析 2021 年 9 月至 2022 年 5 月中国科学院大学附属肿瘤医院使用 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球治疗的 22 例肝恶性肿瘤患者临床资料,观察记录术后不良反应,分析影像学资料,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评价术后 1 个月的疗效。结果 22 例肝恶性肿瘤患者均成功接受介入治疗。根据 mRECIST 的评价标准,治疗后 1 个月后的客观缓解率为 81.8%,疾病控制率为 90.9%。所有患者治疗后均未出现严重并发症。结论 70~150  $\mu\text{m}$  DEB-TACE 对于肝恶性肿瘤治疗效果良好,且无明显严重并发症,值得推广。

**【关键词】** 肝恶性肿瘤;载药微球;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(2023)-07-0667-05

**Small-sized drug-eluting beads TACE for hepatic malignant tumors: analysis of 22 cases** ZHANG Saifeng, SHAO Guoliang. Tiantai County People's Hospital, Zhejiang University of Traditional Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang Province 310053, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of drug-eluting beads (70-150 $\mu\text{m}$ ) transcatheter arterial chemoembolization (DEB-TACE) in the treatment of hepatic malignancies. **Methods** The clinical data of 22 patients with hepatic malignant tumors, who received DEB-TACE by using 70-150 $\mu\text{m}$

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.07.009

基金项目:国家自然科学基金(82072032)

作者单位:310053 浙江杭州 浙江中医药大学、天台县人民医院(张赛锋);中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入科(邵国良)

通信作者:邵国良 E-mail:shaogl@zjcc.org.cn

drug-loaded microspheres at the Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences of China between September 2021 and May 2022, were retrospectively analyzed. The postoperative adverse reactions were recorded. The imaging findings were analyzed. According to the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(mRECIST), the postoperative one-month efficacy was evaluated. **Results** Successful DEB-TACE was accomplished in all the 22 patients with hepatic malignant tumor. Based on the mRECIST, the postoperative one-month objective remission rate was 81.8 %, disease control rate was 90.9%. No serious complications occurred in all patients after treatment. **Conclusion** For the treatment of hepatic malignant tumor, DEB-TACE by using 70-150  $\mu\text{m}$  drug-loaded microspheres is clinically effective with no serious complications, therefore, this therapy deserves promotion in the clinical practice. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 667-671)

**[Key words]** hepatic malignancy; drug-eluting bead; transcatheter arterial chemoembolization

肝脏的恶性肿瘤有原发性肝癌与转移性肝癌两种,目前认为 TACE 是治疗中晚期肝恶性肿瘤的主要方案。TACE 治疗肝恶性肿瘤可分为 3 种:①常规 TACE (conventional-TACE, cTACE):使用碘油混合化疗药物对肝恶性肿瘤供血动脉进行栓塞;②药物洗脱微球 TACE (drug eluting beads-TACE, DEB-TACE):使用加载了化疗药物的微球对肝恶性肿瘤的供血动脉进行栓塞;③放射性微球 TACE (transarterialradioembolization, TARE):使用携带有高强度放射性元素钇-90 的玻璃微球或树脂微球对肿瘤供血动脉进行栓塞。在 DEB-TACE 中, DC Beads 微球是带有吸引结合带正电的多柔比星、表柔比星、伊立替康等的阴离子磺酸盐基团修饰物。DC Beads 微球特点是加载化疗药物后体积会减小<sup>[1]</sup>。目前临床上应用较多的 DC Beads 微球的粒径有 100~300  $\mu\text{m}$ 、300~500  $\mu\text{m}$ 、500~700  $\mu\text{m}$ 、700~900  $\mu\text{m}$  等。本研究回顾性分析采用新型 70~150  $\mu\text{m}$  DC Beads 载药微球治疗的 22 例肝恶性肿瘤患者临床资料,探讨其近期疗效和安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

共收集 2021 年 9 月至 2022 年 5 月中国科学院大学附属肿瘤医院收治的 22 例肝恶性肿瘤患者的临床资料。其中男 17 例,女 5 例,年龄(57.5±12.6)岁。入组标准:①年龄 18~80 岁,男女均可;②经病理诊断证实或临床诊断的肝恶性肿瘤;③肝脏肿瘤负荷≤70%;④肝内可测量病灶数≥1 个,各病灶长径≥3 cm 且≤20 cm;⑤ECOG PS 评分≤2。排除标准:①患者不适合进行 TACE 治疗;②肝功能失代偿或存在肝性脑病;③孕妇或哺乳期妇女;④存在化疗药物的禁忌证;⑤存在肝外转移者。22 例肝恶性肿瘤中原发性肝细胞癌 10 例,肝神经内分泌癌 1 例,

胆管细胞癌 1 例,结直肠癌肝转移 8 例,黑色素瘤肝转移 1 例,乳腺癌肝转移 1 例(表 1)。

表 1 患者一般资料

参数	数量
性别[n(%)]	
男	17(77.3)
女	5(22.7)
年龄(岁)	57.5±12.6
肿瘤大小[n(%)]	
<5 cm	11(50.0)
5~10 cm	11(50.0)
病灶数目[n(%)]	
单发	8(36.4)
2~3 个	3(13.6)
>3 个	11(50.0)
分型[n(%)]	
原发性肝癌	10(45.5)
肝神经内分泌癌	1(4.5)
结肠癌肝转移	8(36.4)
肝胆管细胞癌	1(4.5)
黑色素瘤肝转移	1(4.5)
乳腺癌肝转移	1(4.5)
病灶位置[n(%)]	
肝左叶	3(13.6)
肝右叶	11(50.0)
肝左右叶	8(36.4)

### 1.2 方法

1.2.1 DC Beads 载药微球加载化疗药物种类 肝细胞肝癌中选用 50 mg 表柔比星或伊达比星 10 mg;结直肠癌肝转移选用伊达比星 10 mg、伊立替康 100 mg 或表柔比星 50 mg;胆管细胞癌选用表柔比星 60 mg,黑色素瘤肝转移、乳腺癌肝转移、肝神经内分泌癌选用伊达比星 10 mg。

1.2.2 介入手术过程 手术均在 DSA 室完成,先用 Seldinger 穿刺技术对右侧股动脉穿刺引入 4 F 短

鞘,将 4 F RH 导管经导管鞘插入腹腔干动脉与肠系膜上动脉造影,观察肝脏肿瘤的数目与位置,并观察有无肝动静脉瘘。若肿瘤染色显影不全,则再寻找其他参与肿瘤供血的动脉。使用微导管超选择插至肿瘤供血动脉,必要时术中行肝动脉造影观察肿瘤强化范围。确认肿瘤供血动脉后用 1 mL 注射器抽取 70~150  $\mu\text{m}$  DC Beads 微球,经微导管以脉冲式注射入载药微球,注射速度为 1 mL/min,透视下注入确保无栓塞剂反流。若 3~4 个心动周期后对比剂不排空则视为完全终点,等待 5 min 后再次造影,若还存在肿瘤染色,则继续进行栓塞,直到肿瘤染色消失。

1.2.3 术后处理 介入术后常规给予护肝、护胃、止吐及补液水化等对症支持治疗,并根据病情变化及时调整治疗方案。

1.2.4 术后随访和疗效评估 ①记录患者介入术后不良反应的发生情况,根据常见不良反应术语评定标准(CTCAE)5.0 版评价术后不良反应与并发症发生情况;②对比患者治疗前后血常规与肝功能的变化情况;③术后 1 个月左右进行 CT 或 MR 增强扫描,对比术前术后影像学图像,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评估,将结果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),并计算客观缓解率 ORR(CR+PR),疾病控制率 DCR(CR+PR+SD)。

### 1.3 统计学分析处理

采用 SPSS 25.0 软件统计分析。计量资料采用四分位法表示,治疗前后肿瘤指标的变化比较采用非参数检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 技术资料

22 例患者均成功接受 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球的栓塞治疗,影像学表现见图 1~图 3。

### 2.2 疗效评估

根据 mRECIST 评价标准,术后 1 个月的 ORR 与 DCR 分别为 81.8%(18/22)、90.9%(20/22)。

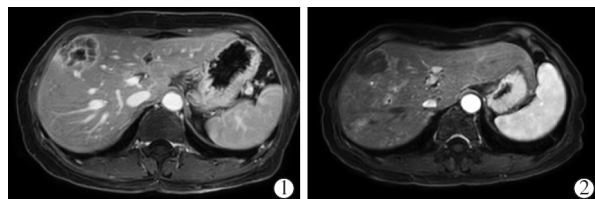
### 2.3 安全性评估

丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)及总胆红素(TBIL)较术前升高明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );白蛋白(ALB)较术前下降不明显,但差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 2)。

### 2.4 术后不良反应及并发症

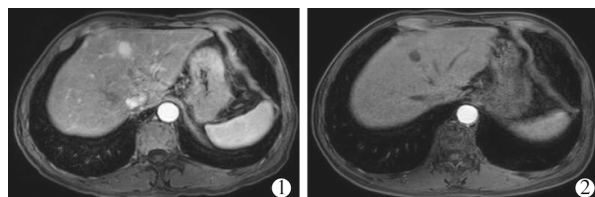
根据 CTCAE 5.0 版,有 11 例患者发生腹痛,7 例

出现发热,12 例患者有恶心呕吐的症状,均给予对症治疗后好转;1 例出现胆管扩张,1 例出现皮肤红肿伴局部破溃,未出现严重并发症。



患者女,64 岁,肝 IV/Ⅶ段结肠癌肝转移瘤:①为增强 MR 动脉期图像,病灶环形强化;②为使用 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球超选择性栓塞后 1 个月复查,肿瘤无强化

图 1 使用 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球超选择性栓塞治疗结肠癌肝转移瘤影像学表现



患者男,43 岁,肝 IV 段肝细胞癌:①为增强 MR 动脉期图像,病灶血供丰富,动脉期强化明显;②为使用 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球超选择性栓塞后 1 个月复查,肿瘤无强化

图 2 使用 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球超选择性栓塞治疗肝细胞癌影像学表现



可见肿瘤强化区域,无明显正常肝脏组织强化,预估为栓塞范围,减少正常组织异位栓塞

图 3 原发性肝癌患者 TACE 术中行肝动脉造影

表 2 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)
术前	(13.0,30.8)	(22.0,33.5)	(7.8,18.5)	(40.1,45.7)
术后 5~7 d	(32.0,82.8)	(39.8,98.8)	(10.3,22.1)	(33.1,37.5)
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

## 3 讨论

肝脏是双重供血器官,约 75%是由门静脉供血,约 25%是由肝动脉供血。但大部分肝脏恶性肿瘤是由肝动脉供血,少部分由门静脉供血,所以使

用加载有化疗药物的载药微球栓塞肝恶性肿瘤的供血血管可以使肿瘤细胞缺血坏死。不仅如此,载药微球还可以持续释放其加载的抗肿瘤化学药物,能够提高对肿瘤治疗的有效率。

正因为载药微球的优点,DEB-TACE 在肝恶性肿瘤中的临床效果较 cTACE 更有优势<sup>[2-4]</sup>。与大粒径的载药微球相比,较小的微球可以被输送到更远的靶血管,可以增强局部栓塞和化疗的效果。在一项动物模型研究中就证实了 70~150  $\mu\text{m}$  的载药微球比 100~300  $\mu\text{m}$  的载药微球有着更高的药物覆盖率<sup>[5]</sup>。70~150  $\mu\text{m}$  的载药微球能够阻塞肿瘤周围和肿瘤内较小的供血动脉,而 100~300  $\mu\text{m}$  的载药微球有阻塞近端血管的趋势<sup>[6]</sup>。另一项分析药物浓度分布的动物研究实验表明,使用 100~300  $\mu\text{m}$  的载药微球时只有 42% 的闭塞血管位于肿瘤内部<sup>[7]</sup>。

一项使用加载伊达比星微球(粒径为 75  $\mu\text{m}$  与 100  $\mu\text{m}$ )对 72 例肝癌患者行 DEB-TACE 治疗的回顾性研究报告显示,ORR 为 65%,中位总生存期为 34.6 个月<sup>[8]</sup>;Aliberti 等<sup>[9]</sup>的研究中,使用 70~150  $\mu\text{m}$  的载药微球栓塞肝恶性肿瘤效果明显,中位总生存期为 42 个月。这些研究都表明了使用小粒径的载药微球能有效延长患者生存期。Huo 等<sup>[10]</sup>使用 DC Beads 微球治疗肝癌的研究表明,70~150  $\mu\text{m}$  的 DEB-TACE 治疗 1 个月的 ORR 明显高于 100~300  $\mu\text{m}$  (96.2% 比 61.9%),研究认为这是得益于 70~150  $\mu\text{m}$  的微球能到达肿瘤血管的深部以及能持续释放更多的药物,从而明显提高了治疗效果。更有文献报道,使用小粒径载药微球栓塞治疗在肝癌肝移植前取得了较好的肿瘤坏死率与降期成功率<sup>[11]</sup>。本研究术后 1 个月的 ORR 为 81.8%,与以往文献报道的相似,也取得了较好的结果。笔者认为取得较高的 ORR 需要准确寻找肿瘤供血动脉进行精准超选栓塞,术中可进行肝动脉造影显示肝动脉及肿瘤供血动脉三维血管影像,为超选 TACE 提供准确的引导<sup>[12]</sup>,也可预评估是否会明显栓塞正常肝组织。超选靶血管后的精准栓塞能使肿瘤坏死更彻底,减少对正常肝组织异位栓塞的发生。反复多次的 TACE 可能会刺激新的肿瘤血管形成,对于栓塞肿瘤供血动脉的新生血管,使用小粒径载药微球栓塞也比大粒径的微球更有优势<sup>[13]</sup>。

使用 70~150  $\mu\text{m}$  DEB-TACE 的不良反应主要有栓塞后综合征、肝胆管损伤、术中胆心反射、骨髓抑制、肝脓肿、肝肾功能衰竭、异位栓塞等。本研究

中 11 例患者出现腹痛,7 例出现发热,为常见的栓塞后综合征,均经对症治疗后好转,可能原因是肿瘤供血动脉被栓塞后引起肿瘤细胞坏死;肝功能异常、恶心、呕吐可能与受到载药微球释放的化疗药物刺激有关,在对症治疗后也明显好转,肝功能指标也有下降。另一使用 100~300  $\mu\text{m}$  的载药微球栓塞乏血供肝恶性肿瘤的研究中<sup>[14]</sup>,栓塞综合征中腹痛、发热、呕吐发生率为 100%,发生率远高于本研究,笔者推测栓塞后综合征发生率不仅与载药微球的大小有关,还与患者耐受程度、肿瘤大小、肿瘤血供程度等因素相关,需要进一步研究证实。1 例出现上腹部皮肤小面积发黑,原因是栓塞了参与肿瘤供血的膈动脉,膈动脉可能有小分支参与了该区皮肤的供血。

Odisio 等<sup>[15]</sup>的一项回顾性研究共纳入了 37 例肝癌患者(其中 25 例为原发性肝癌,12 例为转移性肝癌),该研究采用 70~150  $\mu\text{m}$  的载药微球加载多柔比星/伊立替康对患者进行了多次 DEB-TACE 治疗,并对其安全性进行分析,整个研究中无严重不良事件发生。Aliberti 等<sup>[9]</sup>使用 70~150  $\mu\text{m}$  的 DEB-TACE 治疗肝恶性肿瘤的研究中,822 次 TACE 手术无死亡发生,仅有 6.1% 的 3/4 级不良事件。但 Deipolyi<sup>[16]</sup>等的研究中,联合使用 70~150  $\mu\text{m}$  与 100~300  $\mu\text{m}$  的载药微球栓塞治疗后的肝胆管损伤发生率为 25%,高于单纯使用 100~300  $\mu\text{m}$  的载药微球进行栓塞的发生率,研究者认为原因可能是胆道对肝动脉缺血较肝组织敏感,但笔者认为出现较高的胆管损伤是因为他们未进行超选择性栓塞。本组研究中出现 1 例胆管扩张,发生率仅为 4.5% (1/22),未出现 3/4 级不良事件,笔者认为超选择栓塞降低了发生异位栓塞的概率,也不排除本研究样本量较少的可能,故 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球对胆管损伤的发生率仍值得进一步探讨。

本研究为单中心回顾性研究,且病例数较少,具有一定的局限性,未对进展时间和总生存时间进行统计研究,对于小粒径载药微球是否能延长患者生存时间无明确结论,有待于进一步研究。

综上所述,70~150  $\mu\text{m}$  DEB-TACE 治疗肝恶性肿瘤是有效的,使用 70~150  $\mu\text{m}$  DEB-TACE 的不良事件与使用大粒径的 DEB-TACE 的不良事件发生率相似。采用 70~150  $\mu\text{m}$  DEB-TACE 是一种安全有效的治疗方法,值得推广。

## [参考文献]

- [1] Wei G, Yang J. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma using drug-eluting beads[J]. J Interv Med, 2020, 3: 122-127.
- [2] Razi M, Safiullah S, Gu J, et al. Comparison of tumor response following conventional versus drug - eluting bead transarterial chemoembolization in early -and very early -stage hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2021, 5: 10-14.
- [3] 樊 敏, 徐 浩, 祖茂衡, 等. CalliSpheres 载药微球与碘化油栓塞治疗肝转移瘤的近期疗效与安全性对比分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 1253-1257.
- [4] Razi M, Gu JP, Xu H, et al. Conventional versus drug - eluting bead transarterial chemoembolization: a better option for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2020, 4: 11-14.
- [5] Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Geschwind JF, et al. Evaluation of 70-150 $\mu$ m doxorubicin-eluting beads for transcatheter arterial chemoembolization in the rabbit liver VX2 tumour model[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 3474-3482.
- [6] Lewis AL, Dreher MR, O'Byrne V, et al. DC BeadM1™: towards an optimal transcatheter hepatic tumour therapy[J]. J Mater Sci Mater Med, 2016, 27: 13.
- [7] Namur J, Citron SJ, Sellers MT, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug - eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants[J]. J Hepatol, 2011, 55: 1332-1338.
- [8] Guiu B, Colombat S, Piron L, et al. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with idarubicin-loaded tandem drug-eluting embolics[J]. Cancers(Basel), 2019, 11: 987.
- [9] Aliberti C, Carandina R, Lonardi S, et al. Transarterial chemoembolization with small drug - eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma: experience from a cohort of 421 patients at an Italian center[J]. Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 1495-1502.
- [10] Huo YR, Xiang H, Chan MV, et al. Survival, tumour response and safety of 70-150  $\mu$ m versus 100-300  $\mu$ m doxorubicin drug-eluting beads in transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. Med Imaging Radiat Oncol, 2019, 63: 802-811.
- [11] 王 浩, 陈 光, 高海军, 等. 小粒径载药微球介入栓塞治疗在肝癌肝移植术前应用的疗效分析[J]. 中华肝胆外科志, 2020, 26: 805-808.
- [12] 孔铭新, 于曰俊, 马飞飞, 等. 锥形束 CT 双期扫描在肝恶性肿瘤介入治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 38-41.
- [13] Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, et al. Hepatic function during repeated TACE procedures and prognosis after introducing sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: multicenter analysis[J]. Dig Dis, 2017: 602-610.
- [14] 黄洪华, 徐爱兵, 田思源, 等. DEB-TACE 治疗乏血供肝恶性肿瘤 23 例[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 485-488.
- [15] Odisio BC, Ashton A, Yan Y, et al. Transarterial hepatic chemoembolization with 70-150  $\mu$ m drug-eluting beads: assessment of clinical safety and liver toxicity profile[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26: 965-971.
- [16] Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, et al. Safety and efficacy of 70 - 150  $\mu$ m and 100 - 300  $\mu$ m drug - eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. Vasc Interv Radiol, 2015, 26: 516-522.

(收稿日期: 2022-11-07)

(本文编辑: 茹 实)