

网络出版时间: 2020-7-15 9:02 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200713.1200.032.html>

CalliSpheres 载药微球在肝癌介入治疗中的临床疗效评价

宋文 彭赵宏 张德志 李晓舒 张国兵 施万印 熊壮 赵本胜 汪名权 陶龙香

摘要 对 58 例原发性肝癌和 24 例转移性肝癌患者采用载药微球经导管灌注化疗栓塞治疗, 采用改良实体瘤疗效评价标准对 2 组患者进行疗效评价, 比较 2 组患者治疗后肝功能变化及术后并发症发生率。原发组和转移组治疗后的 1 个月疾病缓解率分别为 74.14% 和 50.00%, 疾病控制率分别为 100.00% 和 75.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。转移组肝脏功能损害高于原发组 ($P < 0.05$)。2 组患者术后均出现不同程度的并发症, 但转移组发生概率高于对照组, 部分差异有统计学意义。CalliSpheres 载药微球经导管灌注化疗栓塞肝癌安全有效, 在疗效方面原发性肝癌比转移性肝癌更为确切, 安全性更高。

关键词 肝癌; 化疗栓塞; 载药微球; CalliSpheres

2020-04-16 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81901726)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院放射科, 合肥 230022

作者简介: 宋文, 男, 主治医师;

张德志, 男, 副主任医师, 责任作者, E-mail: hfzhangdezhi@126.com

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)08-1307-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.032

经导管灌注化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)是中晚期包括原发性肝癌和转移性肝癌主要治疗手段之一, 疗效在临床上已经获得广泛认可^[1]。常见的栓塞材料系碘化油和化疗药物的乳化剂以及明胶海绵等。然而这种乳化剂的稳定性相对较差, 化疗药物局部作用持续时间短, 周围扩散快, 易导致全身不良反应^[2]。近年来, 由于栓塞材料的不断发展, 载药微球经导管灌注化疗栓塞(drug-eluting beads transarterial chemoembolization, DEB-TACE)成为一种新的肝癌介入治疗方法, 在临床上得到逐步开展^[3-5]。载药微球是通过静电吸附化疗药物, 经导管栓塞瘤体后, 在瘤体局部化疗药物缓慢释放, 从而较长时间保持化疗药物的局部浓度,

Kitamura with a novel mutation in ADAM10[J]. Clin Exp Dermatol, 2019, 44(6): 700-3.

[14] Yavari R, Adida C, Brayward P, et al. Human metalloprotease-disintegrin Kuzbanian regulates sympathoadrenal cell fate in development and Neoplasia[J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(7): 1161-

7.

[15] Hartmann D, De Strooper B, Serneels L, et al. The disintegrin/metalloprotease Adam 10 is essential for NOTCH signalling but not for alphasecretase activity in fibroblasts[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(21): 2615-24.

Study on ADAM10 gene mutation in a pedigree with a reticulate acropigmentation of Kitamura

Ge Hongsong, Zhang Cheng, Zhou Jie, et al

(Dept of Dermatology, The Affiliated Provincial Children's Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract To investigate the clinical phenotype and ADAM10 mutated locus of reticular acral pigmentation in a Chinese pedigree. The clinical data of 54 people from 5 generations of RAK family were retrospectively analyzed, and some members of the family and 100 unrelated healthy control blood samples were collected. All exons of ADAM10 gene were amplified by PCR and sequenced. All the affected patients showed a network of freckle-like pigmentation spots distributed on the back and neck of the hands and feet. Transcoding mutations in the 4th exon of ADAM10 gene(c.425-426 delGA; p. R142Ifsx2) were detected in the probands of this family and in all patients, which was not detected in normal control family members or in non-related normal controls. A new mutation of ADAM10 gene may lead to the truncation of the protein that it encodes, resulting in the occurrence of disease.

Key words reticulate acropigmentation of Kitamura; ADAM10 genes; mutation

同时降低全身药物不良反应。现将安徽医科大学第一附属医院采用国产 CalliSpheres 载药微球治疗 58 例原发性肝癌和 24 例转移性肝癌患者临床疗效和安全性总结如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院 2017 年 1 月 ~ 2019 年 11 月收集的 82 例 CalliSpheres 载药栓塞微球治疗的肝癌患者(3 例患者行两次载药微球栓塞),其中男性 66 例,女性 16 例,年龄 41 ~ 92(61.9 ± 11.7)岁。82 例患者经病理学、实验室检查和影像学检查诊断为肝癌。58 例为原发性肝癌,24 例为转移性肝癌(其中 12 例结直肠癌肝转移,9 例胃癌肝转移,1 例食管癌肝转移,1 例喉癌肝转移,1 例卵巢癌肝转移)。肝功能 Child-pugh A 级 62 例(原发组 47 例,转移组 15 例),Child-pugh B 级 20 例(原发组 11 例,转移组 9 例),2 组患者术前肝功能差异无统计学意义,肿瘤最大直径(多结节以最大结节直径计算),< 5 cm 37 例(原发组 25 例,转移组 12 例),5 ~ 10 cm 45 例(原发组 33 例,转移组 12 例)。所有患者根据术前检查资料和一般情况进行病情评估,充分告知患者及家属病情、手术方案等并签署介入手术知情同意书。

1.2 材料与设备 大型设备:GE 公司 Optima CL323i 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)机(美国)。材料:泰尔茂公司 5 F 动脉鞘、5 F RH 造影导管、2.7 F Progreat 微导管(日本)。江苏恒瑞医药股份有限公司提供的 CalliSpheres 载药栓塞微球(直径 100 ~ 300 μm)。江苏无锡辉瑞制药有限公司提供的表柔比星,规格 10 mg/支。江苏恒瑞医药股份有限公司提供的伊立替康,规格 40 mg/支。

1.3 治疗方法 载药微球准备:介入术前 30 min 准备载药微球,先将 CalliSpheres 微球用 20 ml 注射器抽出,垂直注射器使微球沉降分层,推出上层液体部分,留置微球约 3 ~ 4 ml。用 5% 的葡萄糖 4 ml 充分溶解表柔比星或伊立替康(常规表柔比星使用量为 60 mg 用于原发性肝癌,伊立替康 160 mg 用于转移性肝癌),再将装有微球的注射器抽取全部抽取全部化疗药物,让微球与化疗药物混合载药,并且每 5 min 轻摇 1 次,使其充分载药,载药时间一般为 30 min,微球载药后用非离子型对比剂按体积 1 : 1 配比轻摇匀放

入一次性无菌杯中静置 5 min 后使用。

介入治疗过程:患者平卧于 DSA 手术台上,采用 Seldinger 穿刺术,穿刺成功后置入 5 F 血管鞘,在导丝的引导下将 5 F RH 造影导管置入腹腔干或者肠系膜上动脉造影,造影明确肝动脉及肿瘤供血动脉后,用 2.7 F Progreat 微导管超选肿瘤供血动脉,将 CalliSpheres 载药栓塞微球用 1 ml/min 速度,以脉冲的方式经微导管注射入病灶供血动脉,直至血流停滞。注射完毕,造影提示肿瘤染色消失后结束手术。术后给予保肝、抑酸、止吐、抗炎等对症处理。

术后随访:术后 3 ~ 5 d、1 个月根据情况对患者进行随访,随访内容包括患者一般情况、血常规、肝肾功能、止凝血、肿瘤指标、肝脏影像学检查等。

疗效评价:本组病例中多发病灶以最大病灶直径进行评估,术中 DSA 造影明确肿瘤血供情况。术后 3 ~ 5 d 复查肝功能,术后 1 个月复查肝脏增强 CT 或增强 MRI 检查,明确肝内病灶变化情况,有无再生活性病灶,以制定下一步治疗方案。肿瘤的疗效评价以国际通用标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)进行评价,分为完全缓解(complete remission, CR):肿瘤增强扫描无活性病灶强化;部分缓解(partial remission, PR):肿瘤病灶强化部分至少缩小 30%;疾病稳定(stable disease, SD):病灶变化情况介于 PR 和 PD 水平之间;疾病进展(progressive disease, PD):病灶强化部分超过原来病灶 20% 或出现新的病灶。疾病缓解率:CR + PR/患者总数 × 100%,疾病控制率:CR + PR + SD/患者总数 × 100%。

术后并发症:主要包括恶心、呕吐、发热、上腹饱胀不适、肝区疼痛、肝脓肿、肝肾功能异常等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 进行分析,计数资料予百分比表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 技术成功率 原发组和转移组共 82 例患者均进行 CalliSpheres 载药栓塞微球化疗栓塞,技术成功率 100%。

2.2 原发组和转移组患者 DSA 造影结果 原发组病灶强化明显,肿瘤血供丰富,染色明显,继发组病灶呈环形强化,肿瘤血供稍差,染色浅淡。

表1 两组患者临床疗效对比[$n(\%)$]

组别	患者例数	CR	PR	SD	PD	疾病缓解率	疾病控制率
原发	58	13(22.41)	30(51.72)	15(25.86)	0(0.00)	43(74.14)	58(100.00)
转移	24	3(12.50)	9(37.50)	6(25.00)	6(25.00)	12(50.00)	18(75.00)
χ^2 值						4.47	15.64
P 值						0.03	<0.01

表2 两组患者肝功能术后对比($\bar{x} \pm s$)

组别	患者例数	血清白蛋白(g/L)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)
原发	58	37.30 \pm 3.42	24.71 \pm 5.40	84.04 \pm 29.27	97.48 \pm 28.70
转移	24	32.60 \pm 3.33	48.05 \pm 6.61	116.10 \pm 38.59	131.40 \pm 36.72
t 值		1.31	4.24	2.72	3.62
P 值		0.18	<0.01	0.02	<0.01

表3 两组患者术后不良反应对比[$n(\%)$]

组别	患者例数	发热	恶心	呕吐	肝区疼痛	上腹饱胀不适
原发	58	32(55.17)	48(82.76)	25(43.10)	30(51.72)	22(37.93)
转移	24	12(50.00)	24(100.00)	16(66.67)	17(70.83)	20(83.33)
χ^2 值		0.18	4.71	3.77	2.50	14.00
P 值		0.67	0.03	0.05	0.11	<0.01

2.3 原发组和转移组临床疗效对比 原发组和转移组治疗后的1个月疾病缓解率分别为74.14%和50.00%,疾病控制率分别为100.00%和75.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体结果见表1。治疗后2组患者肝功能生化指标比较,转移组肝功能损害程度高于原发组,具体结果见表2。两组患者术后均出现不同程度的不良反应,恶心、呕吐和/或肝区疼痛不适等,转移组发生概率高于对照组,具体结果见表3。两组患者均未出现肝脓肿,肝功能衰竭等严重并发症。

2.4 两组患者典型病例 图1 患者男,67岁,术前诊断为原发性肝癌,肝脏增强CT提示肝左叶巨块型病灶,动脉期强化明显(1A),栓塞后1个月复查肝脏CT提示肝左叶病灶未见明显强化,肿瘤坏死,较术前明显缩小(1B)。术中经导管行肝动脉DSA造影显示肝左叶肿瘤染色明显(1C),采用CalliSpheres载药微球栓塞后肝动脉DSA造影显示肝左叶肿瘤供血动脉阻断,无明显肿瘤染色(1D)。图2,患者男,71岁,诊断为结肠癌伴肝脏多发转移,肝脏增强CT提示肝右叶多发类圆形病灶,动脉期轻度强化(2A),栓塞后1个月复查肝脏CT提示病灶动脉期未见明显强化,肿瘤坏死,较术前有所缩小(2B)。术中经导管行肝动脉DSA造影,肝右叶肿瘤浅淡染色(2C),采用CalliSpheres载药微球超选择栓塞后,行肝动脉DSA造影显示肝右叶肿瘤供血

动脉阻断,未见明显肿瘤染色(2D)。

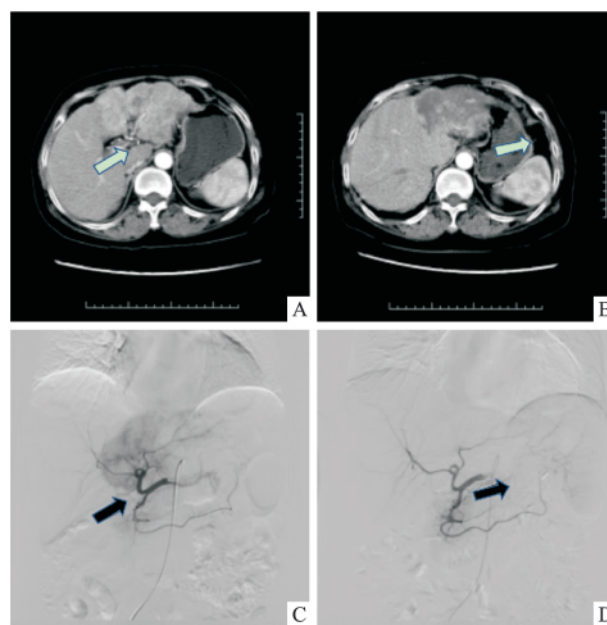


图1 原发性肝癌患者介入治疗前后CT及术中DSA造影

A: 患者术前肝脏CT检查; B: 患者术后肝脏CT检查; C: 栓塞前肝动脉DSA造影; D: 栓塞后肝动脉DSA造影

3 讨论

目前TACE仍是中晚期肝癌、外科术后复发性肝癌的主要治疗手段之一^[6]。传统的TACE采用是液态碘化油加化疗药物充分乳化成乳化剂后经导管

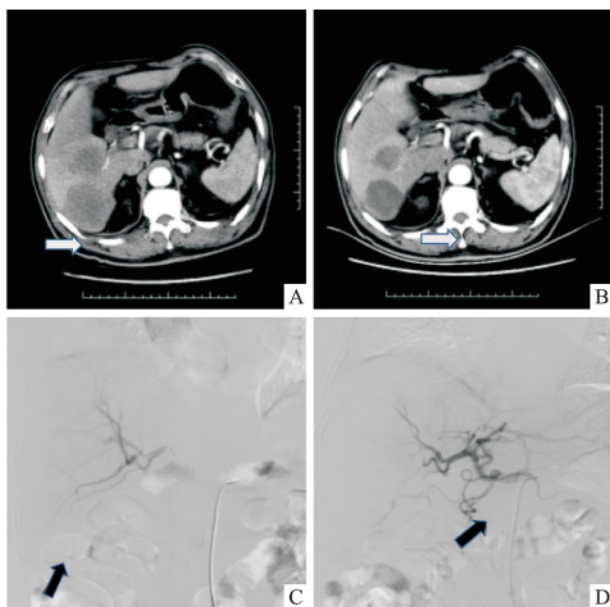


图2 转移性肝癌患者介入治疗前后 CT 及术中 DSA 造影

A: 患者术前肝脏 CT 检查; B: 患者术后肝脏 CT 检查; C: 栓塞前肝动脉 DSA 造影; D: 栓塞后肝动脉 DSA 造影

灌注栓塞病灶,但是这种乳化剂局部稳定性较差,化疗药物可以通过体循环进入全身各个系统,易导致不良反应,同时降低了局部疗效^[7]。载药微球作为一种新型的栓塞材料应用于中晚期肝癌的介入^[8-9]。载药微球具有良好的组织相容性、亲水性等优点,加载化疗药物后缓慢释放,使肿瘤内较长时间保持化疗药物的高浓度,最大程度提高了肿瘤的疗效,同时也提高了治疗的安全性。目前国内常用的栓塞微球主要有 HepaSphere 微球和国产 CalliSpheres 微球,目前国内已有临床研究两种微球在原发性肝癌的介入治疗疗效,但效果未见明显差异性^[3,9-10]。

本研究采用的是国产 CalliSpheres 载药微球,观察原发性和转移性肝癌载药微球栓塞后的临床疗效和安全性。原发性肝癌 1 个月后复查影像学资料提示疾病缓解率达到 74.14%,疾病控制率达到 100.00%,结果与国内外报道基本相似,国内刘金等^[9]报道的 CalliSpheres 载药微球栓塞术后疾病缓解率和控制率分别是 75.0% 和 91.7%,国外 Malagari et al^[11]报道的 HepaSphere 载药微球栓塞术后疾病缓解率和控制率分别是 68.9% 和 88.9%。然而,本研究中转移性肝癌的 1 个月疾病缓解率为 50.00%,疾病控制率为 75.00%,相较于原发性肝癌,疗效较差,考虑与肝癌血供相关。原发性肝癌绝

大多数是肝动脉参与供血,系富血供肿瘤,影像学检查,动脉期肿瘤明显强化,转移性肝癌绝大多数为乏血供肿瘤,在影像学检查中,大部分肿瘤动脉期呈环形轻度强化。原发性肝癌经导管肝动脉栓塞治疗较转移性肝癌更彻底。在肝功能影响上转移性肝癌治疗后大于原发性肝癌,主要因为转移性肝癌多数病灶多发,并且分散,又系乏血供,导管完全超选择肿瘤供血动脉困难,栓塞过程中难免误栓正常肝脏组织。并发症发生率与原发性肝癌传统 TACE 相似,DEB-TACE 术后并发症主要有发热、恶心、呕吐、肝区疼痛不适等^[2,12],大部分患者术后会出现转氨酶一过性升高^[8]。目前有随机对照性临床试验研究证实,与传统 TACE 相比,DEB-TACE 患者术后腹痛程度较轻^[13]。在本研究中 2 组患者术后均出现了不同程度的发热、恶心、呕吐、肝区疼痛不适等,但转移组并发症的发生率高于原发组,可能同样是因为转移性肝癌大部分为乏血供肿瘤,病灶多发,导管完全超选肿瘤供血动脉困难,正常肝脏误栓较多等原因。

本研究中的 2 组病例证实,国产 CalliSpheres 载药微球在肝癌的介入治疗中是安全有效的,能够达到一定临床疗效,同时并发症的发生轻微可逆,尤其是原发性肝癌患者,疗效确切。但是由于载药微球栓塞较彻底,病灶坏死程度较高,所以术中应尽量超选靶血管,避免误栓正常肝脏组织。由于本研究样本量有限,随访时间较短,非多中心联合研究,仍有一定局限性。因此,对于国产 CalliSpheres 载药微球的长期疗效,我们将进一步收集大样本,通过多中心联合研究等,以使得得出更加准确、客观的结论。

参考文献

- [1] Imai N, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a review of techniques [J]. World J Hepatol 2014; 6(12): 844-50.
- [2] Rahman F A, Naidu J, Ngiu C S, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting beads transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A tertiary medical centre experience in Malaysia [J]. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17(8): 4037-41.
- [3] 杨海南, 何明基, 周静文, 等. 栓塞治疗原发性肝癌中 2 种载药微球的疗效对比 [J]. 安徽医学, 2019; 40(1): 41-3.
- [4] Baur J, Ritter C O, Germer C T, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma [J].

- Hepat Med 2016 8: 69 – 74.
- [5] Morimoto M ,Kobayashi S ,Moriya S , et al. Short-term efficacy of transarterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for hepatocellular carcinoma: comparison with conventional transarterial chemoembolization [J]. *Abdom Radiol(NY)* 2017 42(2) : 612 – 9.
- [6] Kishore S ,Friedman T ,Madoff D C. Update on embolization therapies for hepatocellular carcinoma [J]. *Curr Oncol Rep* 2017 ,19 (6) : 40.
- [7] 敖 劲 张跃伟. 原发性肝癌介入治疗的药代动力学研究现状 [J]. *介入放射学杂志* 2011 20(9) : 749 – 52.
- [8] 周官辉 孙军辉 张岳林 等. HepaSphere 载药微球栓塞治疗不可切除的肝癌 15 例 [J]. *介入放射学杂志* 2015 24(10) : 869 – 72.
- [9] 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(11) : 993 – 8.
- [10] 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(1) : 44 – 51.
- [11] Malagari K ,Pomoni M ,Spyridopoulos T N ,et al. Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC BeadTM: results of 237 hepatocellular carcinoma(HCC) patients [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 34(4) : 774 – 85.
- [12] Kalva S P ,Pectasides M ,Liu R ,et al. Safety and effectiveness of chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage hepatocellular carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014 , 37(2) : 381 – 7.
- [13] Golfieri R ,Giampalma E ,Renzulli M ,et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer* 2014 ,111(2) : 255 – 64.

Evaluation of clinical efficacy of callispheres drug-eluting beads in interventional therapy of liver cancer

Song Wen ,Peng Zhaohong ,Zhang Dezhi ,et al

(*Dept of Radiology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022*)

Abstract 58 patients with primary hepatic cancer and 24 patients with metastatic hepatic cancer were treated by transcatheter chemoembolization with drug-eluting beads microspheres. The curative effect of the two groups was evaluated by modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST) . The changes of liver function before and after treatment and the occurrence of postoperative complications were compared between the two groups. After a month treatment ,the objective response rate (CR + PR) was 74. 14% in primary group ,50. 00% in metastatic group; the disease control rate was 100. 00% and 75. 00% respectively. The difference was statistically significant ($P < 0. 05$) . The damage of liver function in the metastatic group was more serious than that in the primary group ($P < 0. 05$) . Complications were occurred in both groups. The incidence in the metastatic group was significantly higher than that in the control group. Transcatheter chemoembolization with CalliSpheres drug-eluting beads microspheres is safe and effective for hepatic cancer ,and primary hepatic cancer is more accurate and safer than that of metastatic hepatic cancer.

Key words hepatic cancer; chemoembolization; drug-eluting beads microspheres; CalliSpheres