

doi:10.3969/j.issn.1005-0264.2019.01.014

# 国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗不可切除肝癌 17 例分析

葛世堂 张希全<sup>△</sup> 窦树彬 郭 锋 陆圣月 王 鑫  
中国人民解放军第 960 医院全军腔内介入诊疗中心 (山东 淄博, 255300)

**摘要** **目的:**探讨国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗不可切除肝癌的安全性及临床疗效。**方法:**回顾性分析 2016 年 11 月至 2017 年 12 月在本中心接受 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗的 17 例不可切除肝癌患者临床资料,并依据国际通用的改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评价治疗效果。**结果:**17 例患者均成功完成手术,技术成功率 100%。术后 1 周患者 AST、ALT、肌酐、血红蛋白、白细胞及血小板数值与术前比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );17 例患者随访 6~12 个月,中位随访时间为 9 个月。依据 mRECIST 标准,术后 3、6 个月时疾病缓解率(CR + PR)分别为 76.5%、70.6%;疾病控制率(CR + PR + SD)分别为 94.1%、82.4%。所有患者均未出现肝功能衰竭、胆管炎、胆汁瘤及消化道出血等严重并发症。**结论:**国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗不可切除肝癌是安全可行的,近期临床疗效较好,值得临床推广应用。

**关键词** 国产 CalliSpheres 载药微球;肝癌;肝动脉化疗栓塞术;临床疗效

## Interventional chemoembolization with drug-eluting microspheres of domestic CalliSpheres for the treatment of unresectable hepatocellular carcinomas: preliminary results in 17 cases

GE Shi-tang, ZHANG Xi-quan<sup>△</sup>, DOU Shu-bing, et al. Department of Interventional Vascular, the 148th Hospital of Chinese People's Liberation Army (Zibo Shandong, 255300) China

**Abstract Objective:** To investigate the safety and clinical effect of interventional chemoembolization with drug-eluting microspheres of domestic CalliSpheres for the treatment of unresectable hepatocellular carcinomas. **Methods:** The clinical data of 17 patients with unresectable hepatocellular carcinomas, admitted to our hospital from November 2016 to December 2017, were retrospectively analyzed. A total of 17 patients with unresectable hepatocellular carcinomas underwent transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres of domestic CalliSpheres, the results were evaluated with modified response evaluation criteria in solid tumors mRECIST. **Results:** The procedure was all successful in 17 patients, technical success rate was 100%. There was no significant difference in AST, ALT, creatinine, hemoglobin, white blood cell count and Platelet count existed between preoperative data and postoperative ones ( $P > 0.05$ ). All the 17 cases were followed up for 6 to 12 months, with a mean of 9 months. According to mRECIST, the disease remission rate (CR + PR) were 76.5% and 70.6% respectively, the disease control rate (CR + PR + SD) were 94.1% and 82.4% respectively. No serious complications, such as hepatic failure, cholecystitis, intrahepatic biloma and gastrointestinal bleeding, etc. occurred in all patients. **Conclusion:** The use of domestic CalliSpheres, as a drug-eluting microspheres for the treatment of unresectable hepatocellular carcinomas is safe and effective with short-term efficacy, which is worthy of clinical popularization and application.

**Key Words:** Domestic CalliSpheres of drug-eluting microsphere; Hepatocellular carcinomas; Transcatheter arterial chemoembolization; Clinical efficacy

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,为我国第 2 位癌症死因<sup>[1]</sup>。目前肝癌根治性方法有外科手术切除、肝移植、射

<sup>△</sup>通讯作者, E-mail: jrkzxq@163.com

频消融术<sup>[2,3]</sup>,但由于起病隐匿,进展迅猛,大多数患者确诊时已达中晚期,失去根治性治疗机会<sup>[4,5]</sup>,对于大多数不能接受根治治疗的患者,肝动脉化疗栓塞术(TACE)是首选的治疗方法<sup>[6]</sup>。载药微球 TACE 近年来逐渐受到关注。我们应用国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗 17 例不可切除肝癌患者,取得了较好临床效果,现报道如下。

### 1. 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我中心 2016 年 11 月至 2017 年 12 月接受国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗的不可切除肝癌患者的临床资料。纳入标准:①外科不能手术切除原发性肝癌,诊断符合中华医学会肝病学会制定的标准;②肝功能 Child-Pugh 分级 A 或 B 级;③根据患者意愿和临床需要准备接受国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗;④估计患者生存期 > 6 个月。排除标准:①肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级;②门静脉高压伴逆向血流,门静脉主干完全阻塞,侧枝血管减少者;③全身已发生广泛转移者;④其他不适宜行介入治疗者。共纳入 17 例,其中男 12 例,女 5 例,年龄 50 ~ 74 岁,中位年龄 60 岁。肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 11 例,B 级 6 例。BCLC 分期:A 期 0 例,B 期 13 例,C 期 4 例。肿瘤范围:单叶 12 例,双叶 5 例。肿瘤直径范围:小于 5cm 者 3 例,5 ~ 10cm 者 9 例,大于 10cm 者 5 例。合并疾病:合并乙型肝炎 14 例、高血压 6 例。

#### 1.2 治疗方法

1.2.1 国产 CalliSpheres 载药微球加载吡柔比星方法 ①准备直径为 100 ~ 300 $\mu$ m CalliSpheres 载药微球 1 瓶(苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司,国械注准 20153771072),打开微球瓶盖,插入 1ml 针头,以平衡瓶内压力,轻摇西林瓶后,用 20ml 注射器抽出微球及生理盐水,再将注射器竖立放置 1 ~ 2min,待微球沉降完全后将上清液推出。②准备盐酸吡柔比星(THP)40 ~ 60mg,再用 10ml 注射器抽取 5% 葡萄糖溶液 2 ~ 3ml 溶解(化疗药配置浓度不低于 20mg/ml)。③使用三通将装有 CalliSpheres 微球的 20ml 注射器和 THP 的 10ml 注射器联通(三通连接牢固,同时注意流向边推动化疗药的 10ml 注射器,边抽拉微球的 20ml 注射器),将微球和 THP 混合到一个 20ml 注射器中,盖上帽并静置,然后每隔 5min 摇匀 1 次,共计加载 15min。④待加载完毕后,以 1:1 的比例加入非离子型对比剂并混匀,静置 5min

后即可使用。

1.2.2 CalliSpheres 微球栓塞治疗 所有病例均在德国西门子数字减影血管造影机上进行。患者平卧,局部麻醉后采用 Seldinger 技术经右侧股动脉穿刺并置入 4F 血管鞘(日本 Terumo 公司),插入 4F RH 导管(美国 Cordis 公司),将 RH 导管插入肠系膜上动脉行间接门静脉造影,造影显示门静脉主干及分支显影良好,同时注意肠系膜上动脉是否有侧枝参与肿瘤供血。将 RH 导管退出肠系膜上动脉,再置入腹腔干或肝总动脉造影,造影明确肿瘤的部位、大小、数量及供血动脉。采用同轴导管技术将 2.7 F Progreat 微导管(日本 Terumo 公司)超选择插管至肿瘤供血动脉内,使用三通将 1ml 注射器和含有微球 + THP + 对比剂的 20ml 注射器联通(每次向 1ml 注射器内注入混合液前,均需要摇匀 20ml 注射器内的混合液),然后使用 1ml 注射器连接微导管并采用脉冲式按 1ml/min 速度缓慢注射,待混合液流速缓慢直至停滞时,即可停止栓塞,等待 5min 后继续造影,若发现仍有肿瘤染色,继续栓塞,直至染色灶消失。

1.2.3 术后处理及随访 术后给予患者保肝、止吐、抑酸、镇痛等对症治疗 3 ~ 5 d,记录患者术中及术后出现的不良反应及并发症(包括肝功能衰竭、胆囊炎、胆汁瘤及消化道出血等),并复查丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、血红蛋白(HGB)、白细胞(WBC)及血小板(PLT)等数值。出院后 1 个月行腹部增强 CT,之后每 3 个月复查 1 次。

1.3 疗效评价 根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)进行评价<sup>[7]</sup>,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),疾病缓解率为 CR + PR,疾病控制率为 CR + PR + SD。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后肝功能变化采用配对 *t* 检验,计数资料采用百分比表示,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 手术完成情况 17 例患者均成功完成手术,技术成功率 100%。

2.2 17 例患者术前、术后 1 周实验室指标检测结果 见表 1。

2.3 17 例患者疗效随访情况 见表 2。

表 1 17 例患者术前和术后 1 周实验室指标检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	n	AST(U/L)	ALT(U/L)	Cr( $\mu$ mol/L)	HGB(g/L)	WBC( $\times 10^9$ /L)	PLT( $\times 10^9$ /L)
术前	17	32.94 $\pm$ 9.95	29.82 $\pm$ 18.05	68.65 $\pm$ 5.01	131.65 $\pm$ 15.39	5.52 $\pm$ 1.08	139.59 $\pm$ 29.52
术后 1 周	17	31.47 $\pm$ 10.38	32.82 $\pm$ 9.57	67.41 $\pm$ 11.20	133.35 $\pm$ 12.91	5.75 $\pm$ 1.07	142.29 $\pm$ 28.08
<i>P</i> 值		0.509	0.393	0.551	0.615	0.068	0.443

表 2 17 例患者疗效随访情况 [n(%)]

时间	n	CR	PR	SD	PD	CR + PR	CR + PR + SD
术后 1 个月	17	2(11.8)	12(70.6)	2(11.8)	1(5.9)	14(82.4)	16(94.1)
术后 3 个月	17	2(11.8)	11(64.7)	3(17.6)	1(5.9)	13(76.5)	16(94.1)
术后 6 个月	17	3(17.6)	9(52.9)	2(11.8)	3(17.6)	12(70.5)	14(82.4)

2.4 1 例患者介入术肝动脉造影情况 见图 1。



a. 肝动脉造影显示右肝两血管分支异常染色血管团供血,染色明显;b. 4F RH 导管置入微导管超选择性插入肝右动脉造影,见典型供血动脉显影;c. 用 100~300 $\mu$ m CalliSpheres 微球栓塞后,肿瘤染色消失,肿瘤血管达到完全栓塞

图 1 1 例患者肝动脉造影图

2.5 17 例患者术后不良反应情况 术后常见不良反应包括发热 10 例,恶心、呕吐、胃肠道不适 8 例,上腹部疼痛 14 例,均给予对症处理后好转。所有患者未出现肝功能衰竭、胆囊炎、胆汁瘤及消化道出血等严重并发症。

3 讨论

目前手术切除仍是治疗原发性肝癌的首选方法,对于不能手术切除的肝癌患者首选 TACE 治疗<sup>[8-10]</sup>。常规 TACE 用碘油加阿霉素、顺铂或其他化疗药物混合给药,这种传统乳剂可导致化疗药物进入全身循环系统,增加全身的不良反应发生并且降低局部治疗效果<sup>[11]</sup>。基于常规 TACE 治疗存在这些缺陷和不足,限制了介入治疗的整体治疗效果<sup>[12]</sup>,载药微球 TACE 术是一种新兴治疗方式,能够持续缓慢释放化疗药物,提高药物局部浓度,降低全身血药浓度,减少全身副作用<sup>[13]</sup>。载药微球作为一种新型栓塞材料,在原发性肝癌的治疗中取得了较为理想的治疗效果<sup>[14,15]</sup>。本组 17 例不可切除肝癌患者接受国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗,技术成功率 100%,均获得了良好临床疗效。

根据国外学者对进口载药微球的报道,在原发性肝癌的治疗中安全可行<sup>[14,16,17]</sup>。我们选用的 CalliSpheres 载药微球作为国内自主研发的新型产品,已获得国家专利,与进口的 DC Bead 和 Hepasphere 等同类产品相比,具有载药速度快、载药量大、缓释时间久、无需溶胀等优势<sup>[18]</sup>。在本研究中术后 1 周患者 AST、ALT、Cr、HGB、WBC、PLT 数值与术前差异无统计学意义,这表明 CalliSpheres 载药微球在不可切除肝癌治疗过程中并不加重肝硬化及脾功能亢进的进展,也无明显的化疗药物的骨髓抑制反应。本研究中患者随访结果与 Sattler 等<sup>[19]</sup>的研究结果相近。

微球结合微导管使用,可达到“精准栓塞”效果。由于载药微球不同于碘油,不具有肝癌细胞亲和性,我们对所有患者均行逐支超选肿瘤供血动脉插管,明确肿瘤供血动脉后,再经微导管输送载药微球(将微导管置于肝段/亚肝段肿瘤供血动脉,导管尖端尽可能靠近肿瘤,同时保证前向血流,以便血流将微球输入肿瘤血管系统),以避免损伤正常肝组织,并于术中即时血管造

影评估栓塞程度及均匀度,尽可能地做到真正去血管化。

关于载药微球 TACE 治疗中微球大小的选择,目前尚无统一论。不同大小载药微球具有不同属性,一般情况下直径较小的微球栓塞效果好于直径较大的微球,而直径较大微球缓释效应强于直径较小的微球。目前国外应用微球直径为 100~300 $\mu$ m 的较多,100~300 $\mu$ m 的微球具有更小的毒性和更好的栓塞治疗效果<sup>[20]</sup>。本研究中,我们选用的 CalliSpheres 微球直径亦为 100~300 $\mu$ m。

既往研究显示<sup>[3,21,22]</sup>,载药微球 TACE 不良反应发生率低于传统 TACE。这表明肝癌患者对载药微球 TACE 治疗具有较好耐受性。Malagari 等<sup>[16]</sup>报道使用微球栓塞的并发症发生率为 4.2%~11.4%,包括肝功能衰竭、食管静脉曲张出血、胸膜渗出、胃溃疡出血、胆囊炎及肝脓肿形成。本研究中患者均未发生肝功能衰竭、胆囊炎、胆汁瘤及消化道出血等严重并发症,仅观察到轻度的栓塞后综合征(包括发热、恶心、呕吐、疼痛等),均给予对症处理后好转。

综上所述,国产 CalliSpheres 载药微球栓塞治疗不可切除肝癌近期临床疗效较好,不良反应小,无严重并发症,安全可行,与传统 TACE 相比,CalliSpheres 载药微球具有明显优势,可以成为碘油的一个替代品,值得临床推广应用。但国产 CalliSpheres 载药微球的长期疗效仍有待继续积累病例作进一步分析。

参考文献

- [1] 周官辉,孙军辉,张岳林,等. HepaSphere 载药微球栓塞治疗不可切除肝癌 15 例[J]. 介入放射学杂志,2015,24(10):869-872.
- [2] Best J, Schotten C, Theysohn JM, et al. Novel implications in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30(1): 23-32.
- [3] Wu B, Zhou J, Ling G, et al. CalliSpheres drug-eluting beads versus lipiodol transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a short-term efficacy and safety study[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 69.
- [4] Ling H, Xu QY, Chen LG, et al. A Meta-Analysis of Arsenic Trioxide Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treatment of Primary Hepatic Carcinoma[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 26(5): 1-10.
- [5] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1208-1236.
- [6] 于海鹏,郭志,杨雪玲,等. 经肝动脉放射性栓塞治疗肝癌的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(3): 626-629.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.
- [8] European Association for the Study of the liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908-943.

- [9] Kishore S, Friedman T, Madoff D C. Update on Embolization Therapies for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(6):40.
- [10] 赵倩, 颜志平. 载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26(11):1052-1056.
- [11] 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(2):44-51.
- [12] 徐彦哲, 丁佑铭, 杨阳, 等. 微球联合碘化油栓塞化疗治疗肝细胞癌的 Meta 分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20(1):24-28.
- [13] 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(6):571-577.
- [14] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 $\mu$ m. Safety and efficacy study[J]. *Cardiovascular & Interventional Radiology*, 2014, 37(1):165-175.
- [15] Megías Vericat J E, García M R, López B E, et al. Trans-arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting particles versus conventional trans-arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A study of effectiveness, safety and costs[J]. *Radiología*, 2015, 57(6):496-504.
- [16] Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos T N, et al. Safety Profile of Sequential Transcatheter Chemoembolization with DC Bead: Results of 237 Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(4):774-785.
- [17] Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1330-1335.
- [18] 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(3):174-178.
- [19] Sattler T, Bredt C, Surwald S, et al. Efficacy and Safety of Drug Eluting Bead TACE with Microspheres <150  $\mu$ m for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2):1025.
- [20] Padia SA, 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(3):301-306.
- [21] Recchia F, Passalacqua G, Filauri P, et al. Chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma: Decreased toxicity with slow-release doxorubicin-eluting beads compared with lipiodol[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5):1377-1383.
- [22] Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial[J]. *Am J Roentgenol*, 2011, 197(4):562-570.

(修回日期:2018-11-23 编辑:韦怡)

(上接第 39 页)

分流进行积极处理,对于脾肾分流血管内径达到多少需要处理,尚缺乏相关的临床证据,需要进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 张俊勇, 蒯景华, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压并发症对预后的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(4):263-265.
- [2] Tarantino G, Citro V, Conca P, et al. What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9:89.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*. 2000, 8(6):324-329.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2016, 8(1):1-18.
- [5] Watanabe N, Toyonaga A, Kojima S, et al. Current status of ectopic varices in Japan: Results of a survey by the Japan Society for Portal Hypertension[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(8):763-776.
- [6] 潘卫东, 许瑞云, 郑丰平, 等. 自发生脾肾分流对门静脉高压性胃病的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2005, 11(5):481-483.
- [7] Rogal SS, Hu A, Bandi R, et al. Novel therapy for non-cirrhotic hyperammonemia due to a spontaneous spleno-renal shunt[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(25):8288-8291.
- [8] Wu W, He C, Han G. Embolization of spontaneous spleno-renal shunt for after-TIPS hepatic encephalopathy in a patient with cirrhosis and variceal bleeding[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5):1761-1762.
- [9] 王瑶, 杨帆. 肝硬化门静脉高压动物模型研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2016, 26(3):188-190.

(修回日期:2018-10-16 编辑:高翔)