

·肿瘤介入 Tumor intervention·

TACE 术中应用三氧化二砷 CalliSpheres 载药
栓塞微球治疗 BCLC B 期原发性肝癌 13 例

李亚华, 段旭华, 韩新巍, 任建庄, 李臻, 陈鹏飞

【摘要】 目的 观察 TACE 中应用三氧化二砷(ATO)CalliSpheres Bead(CB)(CBATO)治疗 BCLC B 期原发性肝癌的临床疗效。方法 收集 2017 年 1 月至 2017 年 9 月 13 例 TACE 术中应用 CBATO 治疗 BCLC-B 期原发性肝癌患者,对患者临床资料、影像资料、实验室检查、介入治疗的并发症和预后等情况进行总结和分析。结果 13 例患者随访 9~15 个月,中位随访时间为 11 个月,生存率 100%。术后 1、3、6、9 个月的疾病缓解率(CR+PR)分别为 76.9%、76.9%、69.2%、61.5%,疾病控制率(CR+PR+SD)分别 92.3%、92.3%、92.3%、84.6%。所有患者均未出现肝功能衰竭、肾功能不全、骨髓抑制、肝脓肿、胆汁漏并发感染及消化道出血等严重并发症。结论 TACE 术中应用 CBATO 治疗原发性肝癌安全有效、近期临床疗效好。

【关键词】 三氧化二砷;原发性肝癌;经肝动脉化疗栓塞;载药微球

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-03-0232-05

TACE by using arsenic trioxide drug-bearing CalliSpheres beads for the treatment of BCLC stage B HCC: preliminary results in 13 patients LI Yahua, DUAN Xuhua, HAN Xinwei, REN Jianzhuang, LI Zhen, CHEN Pengfei. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: DUAN Xuhua, E-mail: xuhuaduan@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinic effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) by using arsenic trioxide (ATO) drug-bearing CalliSpheres beads (CB) in treating BCLC stage B hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 13 patients with advanced HCC, who received TACE by using CB loaded with ATO(CBATO) during the period from January 2017 to September 2017, were retrospectively analyzed. The clinical data, imaging materials, laboratory examinations, interventional complications, prognosis, etc., were summarized and evaluated. **Results** The patients were followed up for 9–15 months, with a median period of 11 months. The survival rate was 100%. One, 3, 6 and 9 months after treatment, the disease remission (CR+PR) rates were 76.9%, 76.9%, 69.2% and 61.5% respectively, and the disease control rates were 92.3%, 92.3%, 92.3% and 84.6% respectively. In all 13 patients, no severe complications such as hepatic failure, renal insufficiency, bone marrow suppression, liver abscess, bile leakage complicated by infection and gastrointestinal bleeding occurred. **Conclusion** For the treatment of BCLC stage B HCC, TACE by using CBATO is safe and effective with reliable short-term effect. (J Intervent Radiol, 2019, 28; 232-236)

【Key words】 arsenic trioxide; CalliSpheres bead; primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; drug-bearing microspheres

原发性肝癌发病隐匿,发现时就已失去外科手术的机会,而以 TACE 为主的介入治疗是目前公认的非手术治疗肝癌的最常用方法之一^[1]。TACE 术

后引起的缺血和化疗药物中毒性损伤易引起慢性肝细胞损伤、肝纤维化、肝硬化,这已成为多次 TACE 术后重要并发症^[2]。载药微球具有加载化疗药物、缓慢释放药物、提高局部药物浓度、降低全身血药浓度等优势,可以对肿瘤持续杀伤,已取得良好的临床疗效^[3]。随着三氧化二砷(ATO)在临床上的应用,多

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.006

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院放射介入科

通信作者:段旭华 E-mail: xuhuaduan@163.com

项研究证实了其在肝癌中的抗瘤效果^[4-6]。为更好发挥 ATO 与载药栓塞微球特性,本研究采用 ATO 与国产 CalliSpheres 载药栓塞微球(CalliSpheres Bead, CB)(CBATO)结合应用于 TACE 术中,现将治疗 BCLC B 期原发性肝癌患者 13 例报道如下。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 1—9 月于我科治疗的 13 例使用 ATO 载药微球 TACE 肝癌患者的病例资料和影像学检查。13 例患者中男 11 例,女 2 例,年龄为 26~87 岁,中位年龄 58 岁。其中 10 例患乙型病毒性肝炎,9 例患者存在肝硬化,4 例经病理结果证实为肝细胞肝癌,9 例经两种影像学检查及 AFP 化验结果诊断为原发性肝癌。BCLC 分级均为 B 期;Child-Pugh A 级 11 例,B 级 2 例。肿瘤大小在 32 mm×40 mm~138 mm×119 mm,无肝外转移,无门脉、腔静脉或胆管癌栓(表 1)。

表 1 患者术前基本资料

参数	数值
年龄(平均/中位)/岁	56.5/58
性别(男/女)/n	11/2
病因(乙肝/未知)/n	10/3
肝硬化(有/无)/n	9/4
Child-Pugh 分级(A/B)/n	11/2
BCLC 分期(A/B/C)/n	0/13/0
肿瘤数量(1 个/2 个/3 个/>3 个)/n	10/1/1/1
ECOG 评分(0/1)/n	12/1
肿瘤范围(单叶/双叶)/n	12/1
肿瘤直径/cm	7.9±2.8
中位直径/cm	7.2

1.2 方 法

1.2.1 载药微球制备 5%葡萄糖 6 mL 溶解 ATO 60 mg 抽入 10 mL 注射器,制备 10 mg/mL ATO 溶液。选取粒径 300~500 μm 聚乙烯醇栓塞微球(CalliSpheres,苏州恒瑞迦俐生物医药科技有限公司)1 瓶(1 g),用 20 mL 注射器抽出并垂直放置 2~3 min 直至微球沉降,弃去上清液。使用三通将载有微球的 20 mL 注射器与载有 ATO 的 10 mL 注射器相连,两注射器重复推拉,进入 20 mL 注射器内,摇匀并垂直放置,使微球吸附 ATO 45 min,排出上清液,根据前期体外释药实验证实 1 瓶×1 g 装 300~500 μm CalliSpheres 载药微球共荷载 ATO 约 15 mg;1:1 加入对比剂备用。

1.2.2 TACE 手术 与传统 TACE 治疗方法相同,采用微导管插管至肿瘤供养动脉,给予 CBATO 栓塞,

直至肿瘤染色消失,若载药微球使用完毕,仍有肿瘤染色,则追加粒径 300~500 μm 栓塞微球(EmboSpheres, Merit Medical, South Jordan, USA),直至血流接近停滞。拔出鞘管,加压包扎。术后给予保肝、止痛、止吐、抑酸等对症支持治疗。

1.2.3 观察指标 术后反应主要观察恶心、呕吐、腹痛,并根据 CINV、VAS 做出相应分级和评分。记录治疗前后的 CT 或 MR 检查结果,根据改良实体瘤疗效评价标准^[7](mRECIST)进行评估:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、疾病进展(PD)。疾病缓解率为 CR+PR,疾病控制率为 CR+PR+SD。实验室检查结果主要有丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)和血小板(PLT)等。

1.3 统计学方法

所有数据使用 SPSS 21 统计软件分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性,符合正态分布采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;配对的计量资料比较采用配对 *t* 检验。 $P<0.05$ 认为差异存在统计学意义。

2 结 果

本组病例严格按照巴塞罗那分期(BCLC)进行纳入,所有 13 例患者初次治疗时均符合 BCLC 分期中的 B 期,推荐行 TACE 治疗。截止 2018 年 4 月,13 例患者随访时间 9~15 个月,中位随访时间为 11 个月。1 例患者联合 MWA 治疗,无患者使用靶向药物治疗。13 例患者行 3~7 次 TACE 治疗,12 例 AFP ≥ 200 μg/L 患者,自术前(11 870.85±2 397.60) ng/mL 降为术后 9 个月(1 115.20±769.14) ng/mL(图 1)。术后各随访期疗效见表 2。

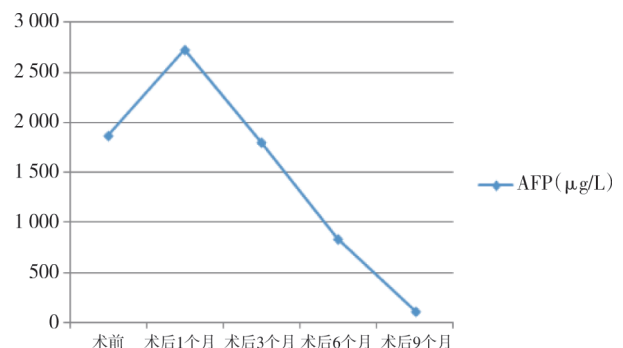


图 1 术前与术后随访期 AFP 变化趋势图

术前与术后 5 d 实验室检查对比发现,ALT、AST 于术后 5 d 增高,较术前差异有统计学意义($P<0.05$);ALB 术后 5 d 轻度降低,差异无统计学

表 2 患者近期疗效评价 (n=13)

近期疗效	术后			
	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月
CR	1(7.7%)	2(15.4%)	1(7.7%)	1(7.7%)
PR	9(69.2%)	8(61.5%)	8(61.5%)	7(53.8%)
SD	2(15.4%)	2(15.4%)	3(15.4%)	3(23.1%)
PD	1(7.7%)	1(7.7%)	1(7.7%)	2(15.4%)
CR+PR	10(76.9%)	10(76.9%)	9(69.2%)	8(61.5%)
CR+PR+SD	12(92.3%)	12(92.3%)	12(92.3%)	11(84.6%)

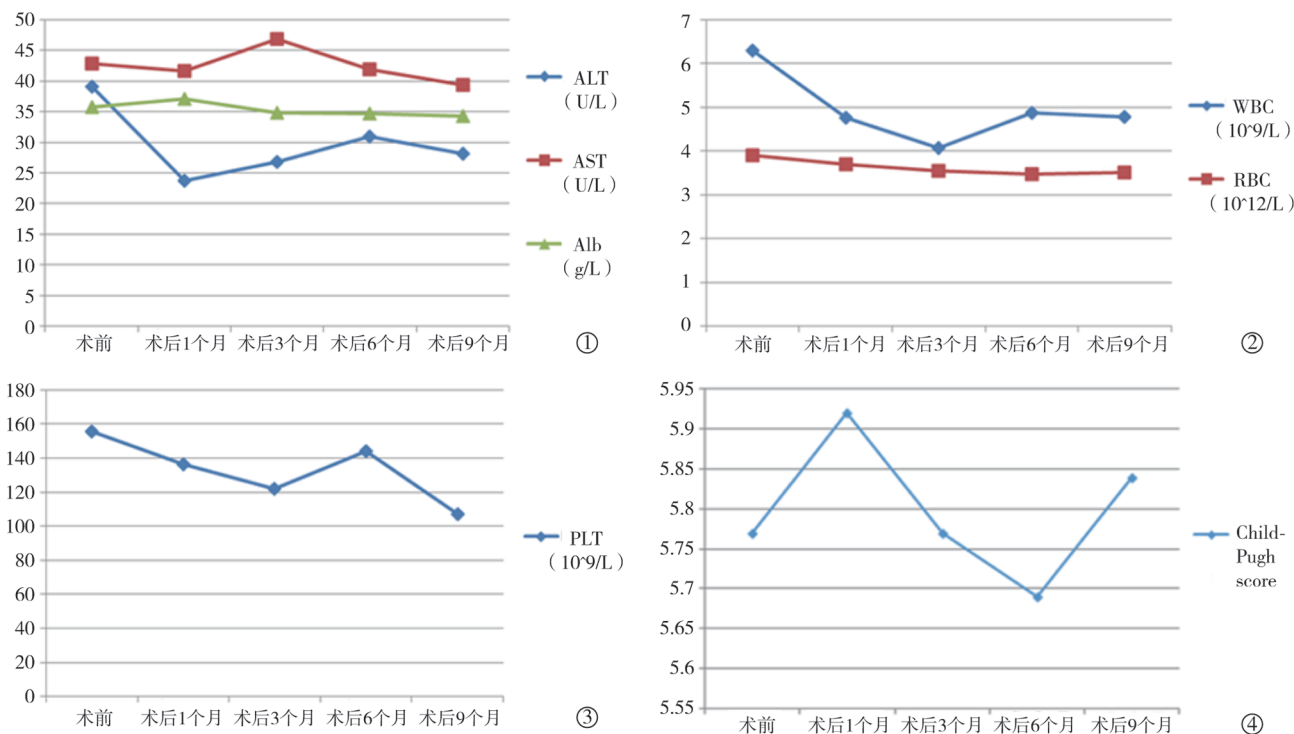
意义 ($P>0.05$); WBC、PLT 轻度升高, 差异无统计学意义。术后 1、3 个月 ALT 较术前降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而 AST 的变化差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后 6、9 个月 ALT 与 AST 的变化与术前相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 ALB 的变化与术前相比差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 1 个月 WBC、RBC、PLT 较前轻度降低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 术后 3 个月 WBC、PLT 较术前降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), RBC 较术前降低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后 6、9 个

月 RBC、WBC、PLT 较术前降低, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图 2)。除术后 5 d 肝功能 Child-Pugh 得分较前升高差异有显著统计学意义外, 其余变化差异无统计学意义 (表 3)。

术后不良反应主要表现为胃肠道反应、发热、腹痛不适。化疗所致的恶心呕吐 (CINV) 分级 0 级 3 例, I 级 6 例, II 级 3 例, III 级 1 例; 疼痛 VAS 评分 >4 的患者 2 例 (表 4)。给予对症处理后均好转。术后所有患者均无严重不良反应。

3 讨论

ATO 通过上调磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 使细胞停滞 G2/M 期, 直接损伤肝癌细胞 DNA 以及阻断血管因子的形成, 进而抑制肝癌细胞的生长^[8-9]。Zhao 等^[10]采用低浓度 ATO 治疗裸鼠肝癌模型, 发现 ATO 具有抑制肝癌转移的能力, 主要方式为下调 MMP-2 和上调 nm23-M1。Xu 等^[11]发现



①ALT、AST、ALB, ②WBC、RBC, ③PLT, ④Child-Pugh score

图 2 术前与术后 1、3、6、9 个月 ALT、AST、ALB、WBC、RBC、PLT、Child-Pugh score 的变化趋势图

表 3 患者术前与术后实验室检查结果对比

时间	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALB/(g/L)	Child-Pugh score	WBC/($10^9/L$)	RBC/($10^{12}/L$)	PLT/($10^9/L$)
术前	39.4±17.5	42.7±13.7	33.5±4.0	5.77	6.3±2.2	3.9±0.7	149.2±92.1
术后							
5 d	90.1±50.7	53.3±20.1	30.5±3.9	6.15	7.7±3.4	3.8±0.6	149.7±89.7
1 个月	23.7±10.9	41.6±24.7	37.1±5.9	5.92	4.8±1.5	3.7±0.6	136.3±83.1
3 个月	26.8±15.8	46.9±27.2	34.7±5.7	5.77	4.1±1.4	3.5±0.5	122.1±84.7
6 个月	31.0±25.3	41.9±19.1	34.6±5.3	5.69	4.9±2.1	3.5±0.5	144.1±104.6
9 个月	28.1±12.8	39.4±15.8	34.3±5.3	5.84	4.8±2.8	3.5±0.6	107.0±81.5

表 4 术后并发症

并发症	n(%)
腹水增多	2(15.4)
发热	13(100)
疼痛(VAS>4)	2(15.4)
CINV 分级	
0 级	3(23.1)
I 级	6(46.2)
II 级	3(23.1)
III 级	1(7.7)
IV 级	0

CINV(化疗所致的恶心呕吐分级, chemotherapy-induced nausea and vomiting): 0 级-无恶心呕吐; I 级-恶心但无呕吐; II 级-一过性呕吐伴恶心; III 级-呕吐需要治疗; IV-难控制性呕吐

ATO 能导致肝癌细胞的坏死,并且能抑制肿瘤细胞的增殖而无显著的肝肾功能的损害。ATO 被认为通过抑制 MMP-9 表达,进而调节细胞间的黏附和抑制肿瘤血管的生成,从而达到抑制肿瘤细胞侵袭转移作用^[12]。

ATO 单药全身化疗治疗中晚期肝癌总缓解率 10.7%~20%,并且对于肝功能、肾功能影响较小,骨髓抑制不明显,目前 SFDA 已经批准 ATO 用于肝癌的治疗。郭换珍等^[13]通过静脉滴注 ATO 治疗晚期原发性肝癌 26 例,有效率为 19.2%。因为全身化疗中使用的 ATO 在治疗剂量和中毒剂量之间的界限不清,在抑制肿瘤生长的同时可导致严重的不良反应。研究证实长期使用 ATO,砷剂可在体内蓄积,易发生致畸、致突变作用^[14]。

与其他化疗药物一样,混合 ATO 碘化油乳剂能明显降低血药峰值浓度,并能选择性分布于肝癌病灶内,达到靶向治疗肝癌的目的。然而以 ATO 或其他化疗药物与碘化油乳剂组成 TACE 治疗直径 5 cm 以上的 HCC,不能有效控制肿瘤生长,需多次 TACE 治疗,反复使用的大剂量化疗药物与碘化油,不仅能加重肝硬化程度,而且增加患者肝功能衰竭及上消化道出血风险,使 TACE 仅能作为姑息治疗而受到应用限制^[15]。

载药栓塞微球通过离子基团的相互作用以及吸附功能将药物加载,并具有极好的可变弹性和良好的生物相容性,其用于原发性肝癌及转移性肝癌的治疗,已取得较为良好的效果^[16]。无论是外周血药峰值浓度(C_{max})还是曲线下面积(AUC),载药微球栓塞均显著低于阿霉素碘油乳剂栓塞^[17]。载阿霉素微球的 DEB-TACE 和传统的 TACE 对肝癌治疗结果比较,DEB-TACE 在安全性和有效性方面明显优于 TACE。疾病进展时间方面,DEB-TACE 组也显著的好于 TACE 组,其中接受 DEB-TACE 治疗的

期 HCC 显著的表现出更好的治疗效应^[18]。此外,微球的直径越小越能达到肿瘤供养动脉末梢,其缓释的化疗药物能达到更好的细胞毒性,肿瘤组织的坏死缺血就会越明显^[19]。相比较于碘化油,微球能携带更大浓度的药物,并且能缓慢进行药物释放,达到提高局部药物浓度的效果。多项研究证实接受 DEB-TACE 的患者 1 年和 2 年生存率高于接受 cTACE 的患者,且安全性更高^[20]。刘金等^[21]应用国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌 12 例取得了较好的初步效果,术后 3 个月和 6 个月的疾病缓解率分别为 75%和 66.7%,疾病控制率为 91.7%和 83.3%。

本研究将 ATO 与国产 CalliSpheres 载药微球联合应用,从而达到 CBATO 于栓塞部位缓慢释放持续作用的效果,使 ATO 在肿瘤内环境中持续发挥其抗肿瘤及抑制肿瘤转移特性。13 例肝癌患者在疾病控制率、疾病缓解率与样本量相当的刘金等^[21]的阿霉素载药微球研究结果相似。在术后随访中,本组患者肝功能变化不大,未造成明显的肝功能损伤。虽然 WBC、RBC、PLT 整体表现出较前下降的状态,但仍处于正常水平范围内,未造成显著的骨髓造血系统的影响。除发生轻微相同 cTACE 的并发症之外,随访过程中亦未发生严重并发症。所以,ATO 与国产 CalliSpheres 载药微球联合应用治疗原发性肝癌安全可行。

与 ATO 碘化油乳剂栓塞肿瘤血管相比,CBATO 能更彻底栓塞肿瘤血管,载药微球在局部又达到缓慢释放 ATO、持续作用于肿瘤细胞的效果。TACE 术中应用 CBATO 安全性高、近期临床疗效好,对于 ATO 能否在治疗过程中抑制肿瘤转移,尚需入组更多患者观察其中远期远期疗效。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 传染病信息, 2017, 30: 111-127.
- [2] Lu W, Li YH, He XF, et al. Necrosis and apoptosis in hepatocellular carcinoma following low-dose versus high-dose preoperative chemoembolization[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 1133-1140.
- [3] Huang K, Zhou Q, Wang R, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29: 920-925.
- [4] Duan X, Li T, Han X, et al. The antitumor effect of Arsenic trioxide on hepatocellular carcinoma is enhanced by andrographolide

- [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 90905-90915.
- [5] Dugo EB, Yedjou CG, Stevens JJ, et al. Therapeutic Potential of Arsenic Trioxide (ATO) in Treatment of Hepatocellular Carcinoma_Role of Oxidative Stress in ATOInduced Apoptosis [J]. *Ann Clin Pathol*, 2017, 5: pii: 1101.
- [6] Yang H, Zhou S, Shen R, et al. Evaluation on efficacy and safety of arsenic trioxide plus transcatheter arterial chemoembolization versus transcatheter arterial chemoembolization alone for unresectable primary liver cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18: 2695-2701.
- [7] Meyer T, Palmer DH, Cheng AL, et al. mRECIST to predict survival in advanced hepatocellular carcinoma; analysis of two randomised phase II trials comparing nintedanib vs sorafenib [J]. *Liver Int*, 2017, 37: 1047-1055.
- [8] 彭贵主, 叶启发, 王 垒. 三氧化二砷治疗肝癌的出路—联合用药[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2016, 28: 441-447.
- [9] 赵 巍, 胡亚男, 蒋学君, 等. 三氧化二砷诱导肝癌细胞凋亡的机制研究[J]. *四川大学学报医学*, 2014, 45: 739-743.
- [10] Zhao XS, Song PL, Sun B, et al. Arsenic trioxide inhibits metastatic potential of mouse hepatoma H-22 cells in vitro and *in vivo*[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8: 510-517.
- [11] Xu HY, Yang YL, Liu SM, et al. Effect of Arsenic trioxide on human hepatocarcinoma in nude mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 3677-3679.
- [12] Tingting R, Wei G, Changliang P, et al. Arsenic trioxide inhibits osteosarcoma cell invasiveness via MAPK signaling pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10: 251-257.
- [13] 郭换珍, 赵直光, 唐中权, 等. 三氧化二砷治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J]. *中国肝脏病杂志·电子版*, 2014, 6: 5-7.
- [14] 张 波, 孟紫强. 砷的致癌, 致畸及致突变作用研究进展[J]. *癌变·畸变·突变*, 1997, 9: 180-181.
- [15] Hu HT, Yao QJ, Meng YL, et al. Arsenic trioxide intravenous infusion combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis: long-term outcome analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32: 295-300.
- [16] Song MJ, Chun HJ, Song DS, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 57: 1244-1250.
- [17] Zhang S, Huang C, Li Z, et al. Comparison of pharmacokinetics and drug release in tissues after transarterial chemoembolization with doxorubicin using diverse lipiodol emulsions and CalliSpheres Beads in rabbit livers[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24: 1011-1017.
- [18] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with hepasphere 30-60 mum. safety and efficacy study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37: 165-175.
- [19] 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: 1052-1056.
- [20] Huang K, Zhou Q, Wang R, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29: 920-925.
- [21] 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: 993-998.

(收稿日期:2018-05-10)

(本文编辑:俞瑞纲)