

载吡柔比星微球经导管肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼 在原发性肝癌患者介入治疗中的应用价值

何耀强¹, 陈焕伟², 杨少苏¹

(佛山市第一人民医院影像科¹, 肝外科², 广东 佛山 528000)

摘要: **目的** 探究载吡柔比星微球经导管肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的效果。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 6 月于佛山市第一人民医院进行原发性肝癌介入治疗的 185 例患者作为研究对象, 根据治疗方法不同分为观察组 (93 例) 和对照组 (92 例)。观察组采用载吡柔比星微球 TACE 联合阿帕替尼治疗, 而对照组采用吡柔比星+碘油 TACE 联合阿帕替尼治疗。比较两组无进展生存期 (PFS)、总生存期、临床总有效率、甲胎蛋白 (AFP) 水平及不良反应情况。**结果** 观察组 PFS 长于对照组 ($P<0.05$); 观察组随访 12 个月生存率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但两组随访 6、18 个月生存率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组临床有效率、疾病控制率高于对照组 ($P<0.05$); 两组治疗后 AFP 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$); 观察组恶心呕吐发生率低于对照组 ($P<0.05$), 但两组疼痛和发热发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 与传统 TACE 相比, 载药微球搭载吡柔比星 TACE 联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的效果更好, 可延长患者原发性肝癌, 提高患者生存率, 同时胃肠道反应更轻。

关键词: 载吡柔比星微球; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 阿帕替尼; 原发性肝癌

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.021

文章编号: 1006-1959(2024)01-0125-05

Application Value of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Pirarubicin-loaded Microspheres Combined with Apatinib Therapy in the Interventional Treatment of Patients with Primary Liver Cancer

HE Yao-qiang¹, CHEN Huan-wei², YANG Shao-su¹

(Department of Imaging¹, Department of Liver Surgery², Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of transcatheter arterial chemoembolization with pirarubicin-loaded microspheres combined with apatinib orally in the treatment of patients with primary liver cancer. **Methods** A total of 185 patients who underwent interventional therapy for primary liver cancer in Foshan First People's Hospital from January 2020 to June 2021 were selected as the research objects. According to different treatment methods, they were divided into observation group (93 patients) and control group (92 patients). The observation group was treated with pirarubicin-loaded microsphere TACE combined with apatinib, while the control group was treated with pirarubicin+lipiodol TACE combined with apatinib. The progression-free survival (PFS), overall survival, clinical total effective rate, alpha-fetoprotein (AFP) level and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The PFS of the observation group was longer than that of the control group ($P<0.05$). The survival rate of the observation group was higher than that of the control group after 12 months of follow-up, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference in the survival rate between the two groups after 6 and 18 months of follow-up ($P>0.05$). The clinical effective rate and disease control rate of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the AFP level of the two groups was lower than that before treatment, and that of the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). The incidence of nausea and vomiting in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$), but there was no significant difference in the incidence of pain and fever between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with traditional TACE, transcatheter arterial chemoembolization with pirarubicin-loaded microspheres combined with apatinib is more effective in the treatment of PLC, which can prolong the PFS of patients, improve the survival rate of patients, and at the same time, the gastrointestinal reaction is lighter.

Key words: Pirarubicin-loaded microspheres; Transcatheter arterial chemoembolization; Apatinib; Primary liver cancer

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是恶性较高的消化系统疾病, PLC 初发时不易察觉, 但发展迅速, 具有较高的发病率和死亡率^[1,2]。由于发现

时病情已经较为严重, 因此手术切除通常不适用于 PLC 患者。靶向治疗和经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)等

是目前治疗 PLC 的主要方法^[3,4]。随着 TACE 治疗技术的进步,TACE 逐渐被推荐用于中、晚期肝癌的治疗^[5,6]。TACE 的治疗包括动脉内灌注药物和栓塞^[7],碘油作为化疗药物的载体,可以通过肝动脉选择性地将药物递送到肝肿瘤组织的微血管中,提高肝癌的治疗效果^[8]。脂溶性化疗药溶于碘油中,在肝肿瘤内滞留时间更长,可能增强化疗药的抗肿瘤疗效^[9]。药物洗脱微球作为一种新型肿瘤周围血管栓塞剂,可增强栓塞效果,且不受栓塞材料被血流冲刷的影响,也不受组织降解的影响^[10]。研究表明^[11,12],顺铂联合吡柔比星治疗 PLC 的效果明显,不良反应轻微,可延长患者的生存期。阿帕替尼是一种通过抑制酪氨酸酶来抑制肿瘤血管形成的小分子抑制剂^[7,9]。研究发现^[13-16],阿帕替尼辅助治疗可以增强晚期肝癌 TACE 的疗效。基于此,本研究旨在探讨载吡柔比星微球栓塞联合阿帕替尼治疗 PLC 的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月-2021 年 6 月于佛山市第一人民医院治疗的 PLC 患者 185 例。根据治疗方法不同将患者分为观察组($n=93$)和对照组($n=92$)。观察组男 73 例,女 20 例;年龄 34~66 岁,平均年龄(52.13 ± 13.12)岁。对照组男 76 例,女 16 例;年龄 33~65 岁,平均年龄(50.36 ± 11.09)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①活检病理确诊;②肝功 A~B 级;③甲胎蛋白(AFP)水平 >50 ng/ml;④无转移、无门静脉血栓形成。排除标准:①合并其他类型癌症患者;②碘过敏患者;③严重心、肝功能不全;④动静脉分流患者。

1.3 方法 观察组采用载吡柔比星微球 TACE 联合阿帕替尼治疗,对照组采用吡柔比星+碘油 TACE 联合阿帕替尼治疗。TACE:置入 5-F 导管,进行血管造影确定供血动脉及是否存在肝动-门静脉瘘或肝动-静脉瘘。然后将 2.2F 微导管插入供血动脉分支进行化疗栓塞。观察组将 5~40 ml 载吡柔比星微球(DBead,英国)在透视下缓慢注射。密切监测患者,直到造影显示血管内血流中断。对照组将 5~40 ml 载吡柔比星微球与碘油 5~20 ml 混合后,注入 350~560 μm 大小的明胶海绵颗粒,阻断肿瘤供血动脉。

栓塞终点为血流完全淤滞或接近淤滞。对于双叶或巨大病变,至少行 2 次 TACE。两组术后均随访 18 个月。两组均在 TACE 后 3~5 d 开始口服阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20140103,规格:250 mg/片),500 mg/d。阿帕替尼的减量是基于患者对药物的耐受性。不良事件根据《不良事件通用术语标准》4.0 版进行监测和分级。若阿帕替尼不良事件 ≥ 3 级,则将阿帕替尼剂量减至 250 mg/d,以缓解或消除不良事件。如果剂量调整后不良事件(≥ 3 级)仍持续或发生阿帕替尼相关消化道出血,则停用阿帕替尼。对于需要多次 TACE 的患者,在 TACE 前 2 d 停用阿帕替尼,并在 TACE 后 3~5 d 恢复用药。

1.4 观察指标 随访 18 个月,统计所有患者治疗情况,并比较两组无进展生存期(PFS)、总生存期、临床疗效、AFP 水平及不良反应发生情况。临床疗效:完全缓解(complete remission, CR)为病灶造影增强全部消失;部分缓解(partial remission, PR)为病灶造影增强后直径缩小超过 30%;病情稳定(stable disease, SD)为增强计算机断层扫描动脉期肿瘤增强程度降低,但未观察到 PR 或疾病进展(progressive disease, PD);疾病进展为造影增强直径总和增加超过 1/5。临床有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)或中位数(M)表示,采用 t 检验或 Z 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

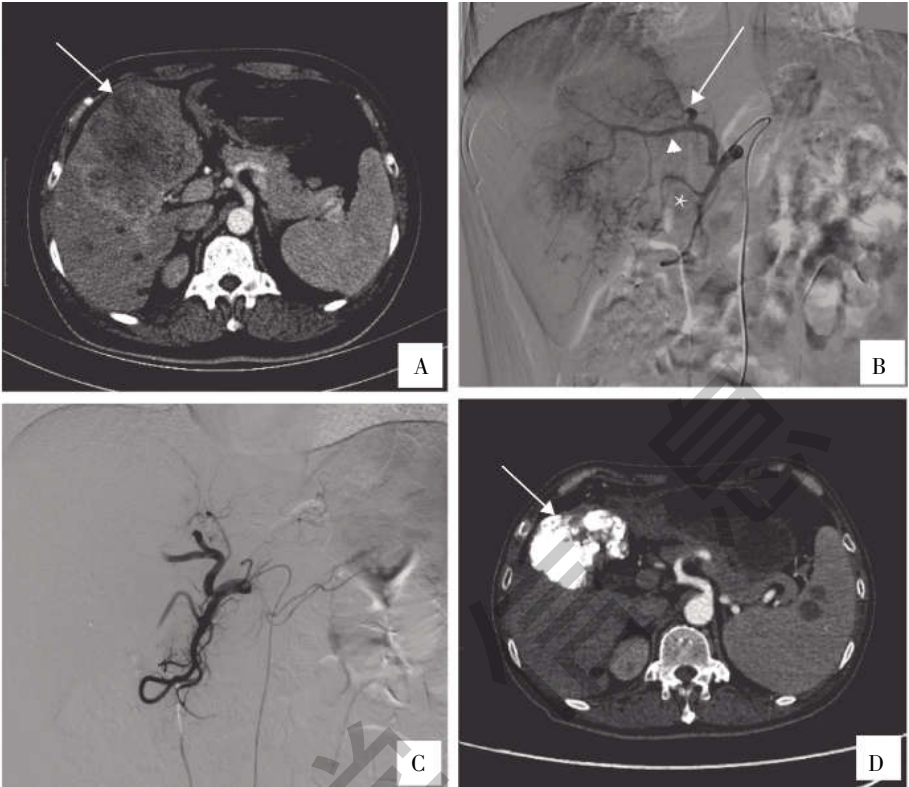
2.1 治疗情况 185 例患者均顺利完成 TACE 治疗(图 1)。入组后,患者接受 TACE 治疗 1~14 次,平均 TACE 治疗次数为(3.64 ± 2.88)次。阿帕替尼给药方案中,163 例患者给予 500 mg/d,22 例患者因不良反应而减量至原来的 250 mg/d。

2.2 两组 PFS 及总生存期比较 观察组 PFS 为 14 个月,长于对照组的 9 个月,差异有统计学意义($Z=9.663, P<0.05$)。观察组随访 12 个月生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组随访 6、18 个月生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 两组术后 6 个月临床效果比较 观察组临床有效率、疾病控制率高于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.4 两组 AFP 水平比较 两组治疗后 AFP 水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.5 两组术后不良反应发生情况比较 观察组恶心呕吐发生低于对照组($P<0.05$),但两组疼痛和发热发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。



注:患者,男,59岁;A:TACE术前增强CT图像显示IV、V、Ⅷ段有富血供肿块(箭头);B:第1次TACE期间的肝动脉造影显示富血供的肿块,由肝右动脉(箭头)、肝中动脉(箭头)和胃十二指肠动脉(星号)的分支供血;C:化疗栓塞后的动脉造影证实肿瘤供血动脉闭塞,首次TACE后第3天开始服用阿帕替尼;D:联合治疗后6个月的增强CT图像显示治疗病灶内碘油沉积(箭头),肿瘤缩小

图 1 TACE 联合阿帕替尼治疗患者的影像图

表 1 两组生存情况比较[n(%)]

组别	n	随访 6 个月	随访 12 个月	随访 18 个月
观察组	93	84(90.32)	62(66.67)	22(23.66)
对照组	92	75(81.52)	45(48.91)	13(14.13)
χ^2		2.966	5.978	2.736
P		0.085	0.005	0.098

表 2 两组术后 6 个月临床效果比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	临床有效率	疾病控制率
观察组	93	22(23.66)	45(48.39)	18(19.35)	8(8.60)	67(72.04)	85(91.40)
对照组	92	15(16.30)	34(36.96)	24(26.09)	19(20.65)	49(53.26)	73(79.35)
χ^2						6.976	5.388
P						0.008	0.020

表 3 两组 AFP 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	93	621.07±154.76	299.06±77.21
对照组	92	609.76±145.69	368.01±73.53
t		1.024	6.843
P		0.237	0.034

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	疼痛	发热
观察组	93	27(29.03)	63(67.74)	33(35.48)
对照组	92	56(60.87)	66(71.74)	37(40.22)
χ^2		18.951	0.350	0.441
P		0.000	0.554	0.507

3 讨论

目前 PLC 的诊断主要采用影像学检查和手术切除后活检。然而,大多数肝癌患者在确诊前已处于中晚期,治疗难度大,病死率高^[17,18]。肝癌的最佳治疗方法是手术切除,可彻底切除原发病灶,且复发率低。但该疗法仅适用于 Child-Pugh A 级或 B 级、非转移性的早期 PLC 患者^[19,20]。对于不适合手术的患者,目前公认采用 TACE 治疗方法,通过阻断肝脏内肿瘤的血流,切断肝脏肿瘤的营养供应,有效抑制 PLC 的发展^[21,22]。研究报道^[23,24],吡柔比星+碘油乳剂联合顺铂栓塞,可使肿瘤细胞和组织失活,并在一定程度上抑制肿瘤生长,导致肿瘤萎缩和坏死。然而传统化疗药物配合碘油乳剂 TACE 治疗存着一定的缺陷,混合乳剂无法长时间维持在肝癌细胞内的有效浓度,随着治疗时间的延长,肝脏组织亦可代谢混合乳剂,肝癌组织内药物浓度持续降低,治疗效果明显下降。同时,化疗药物配合碘油乳剂可能会进入循环系统,产生较多的毒副作用^[25]。

载药微球作为一种 TACE 新型栓塞材料,近年来已被广泛应用于肝癌的介入治疗。载药微球通过自身负电荷装载正电荷药物,同时通过多种氢键与药物结合,稳定性较好。载药微球具有一定的可变弹性能力,不同环境下可做到压缩和恢复,且载药微球大量聚集于肝癌组织供血动脉,产生更为充分的栓塞。此外,载药微球表面光滑,可靶向选择肝癌组织,药物释放速度较慢,可在肝癌组织长时间维持较高的药物浓度,提高化疗效果^[26]。目前已有较多学者通过载药微球搭载蒽环类化疗药、铂类、三氧化二砷等治疗中晚期肝癌,取得较为不错的临床效果^[27]。王忠等^[28]认为,与传统 TACE 相比,载药微球 TACE 在无法手术肝癌治疗中应用效果更好,可提高中期生存率,改善肝功能紊乱,严重不良反应较少。

相比于阿霉素等其他蒽环类化疗药,吡柔比星具有毒副作用更低,对肝癌组织 DNA 合成抑制更显

著,作用更加持久等优点。本研究采用载药微球搭载吡柔比星 TACE 治疗,结果显示观察组 PFS 为 14 个月,长于对照组的 9 个月($P<0.05$);观察组随访 12 个月生存率高于对照组($P<0.05$);两组治疗后 AFP 水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),这充分说明相比于吡柔比星+碘油混合乳剂,载药微球搭载吡柔比星 TACE 治疗原发性肝癌效果更好,与既往研究结果相符合^[28]。同时,观察组恶心呕吐发生低于对照组($P<0.05$),但两组疼痛和发热发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),亦说明载药微球搭载吡柔比星 TACE 毒副作用更轻,患者胃肠道反应更小。

综上所述,与传统 TACE 相比,载药微球搭载吡柔比星 TACE 联合阿帕替尼治疗 PLC 的效果更好,可延长患者 PFS,提高患者生存率,同时胃肠道反应更轻。然而本研究仍然存在一定的局限性,如样本量较小、随访时间过短等,故本研究结果仍需大样本、高质量、多中心的随机对照研究加以证实。

参考文献:

- [1]魏秋良,蔡珊珊.中晚期原发性肝癌 TACE 介入微创治疗疗效和对肝功能影响观察[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(18):1314-1317.
- [2]Gholamrezaezhad A,Mirpour S,Geschwind JF,et al.Evaluation of 70-150- μ m doxorubicin-eluting beads for transcatheter arterial chemoembolization in the rabbit liver VX2 tumour model[J].Eur Radiol,2016,26(10):3474-3482.
- [3]Luz JH,Luz PM,Martin HS,et al.DEB TACE for Intermediate and advanced HCC-Initial Experience in a Brazilian Cancer Center[J].Cancer Imaging,2017,17(1):5.
- [4]周虹,张婧.DSCT 双能量扫描成像对肝癌 TACE 术后碘油沉积缺损区监测分析[J].医学影像学杂志,2023,33(1):157-160.
- [5]Young S,Craig P,Golzarian J.Current trends in the treatment of hepatocellular carcinoma with transarterial embolization: a cross-sectional survey of techniques[J].Eur Radiol,2019,29(6):3287-3295.

- [6] Luo L, Xiao Y, Zhu G, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors and tyrosine kinase inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: A tertiary medical center experience [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1004652.
- [7] Ren Y, Liu Z, Makamure J, et al. Addition of Camrelizumab to Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma With Untreatable Progression [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221131385.
- [8] Cosgrove DP, Reyes DK, Pawlik TM, et al. Open-Label Single-Arm Phase II Trial of Sorafenib Therapy with Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Clinical Results [J]. *Radiology*, 2015, 277(2): 594-603.
- [9] Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, et al. Safety and efficacy of 70-150 μm and 100-300 μm drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(4): 516-522.
- [10] 张发林, 雍昉. 应用空白微球行 TACE 治疗肝癌临床疗效分析 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(4): 339-342.
- [11] 徐微尘. 鸦胆子油乳与顺铂联合吡柔比星介入治疗原发性肝癌的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(8): 1029-1031.
- [12] 薛建章, 陈良峰, 廖凌峰, 等. 肝动脉栓塞化疗联合冷循环微波消融治疗肝癌的临床疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(6): 458-460.
- [13] Yang Z, Chen G, Cui Y, et al. The safety and efficacy of TACE combined with apatinib on patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(3): 321-327.
- [14] Lu W, Jin XL, Yang C, et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: A single-center randomized controlled trial [J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6): 433-438.
- [15] Chen S, Yu W, Zhang K, et al. Comparison of the efficacy and safety of Transarterial chemoembolization with and without Apatinib for the treatment of BCLC stage C hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1131.
- [16] Kan X, Liang B, Zhou G, et al. Transarterial Chemoembolization Combined With Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 970.
- [17] 杜品清, 刘云国, 王东, 等. 载药微球经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者的疗效及对血清胎盘生长因子、异常凝血酶原水平的影响 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(13): 1358-1362.
- [18] Malagari K, Kiakidis T, Pomoni M, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Tightly Calibrated Small Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(10): 1379-1391.
- [19] Urbano J, Echevarria-Uraga JJ, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multicentre prospective study of drug-eluting bead chemoembolization safety using tightly calibrated small microspheres in non-resectable hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 126: 108966.
- [20] Huo YR, Xiang H, Chan MV, et al. Survival, tumour response and safety of 70-150 μm versus 100-300 μm doxorubicin drug-eluting beads in transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019, 63(6): 802-811.
- [21] Kang YJ, Lee BC, Kim JK, et al. Conventional Versus Small Doxorubicin-eluting Bead Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treating Barcelona Clinic Liver Cancer Stage 0/A Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43(1): 55-64.
- [22] Mikhail AS, Negussie AH, Mauda-Havakuk M, et al. Drug-eluting embolic microspheres: State-of-the-art and emerging clinical applications [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(3): 383-398.
- [23] de Baere T, Guiu B, Ronot M, et al. Real Life Prospective Evaluation of New Drug-Eluting Platform for Chemoembolization of Patients with Hepatocellular Carcinoma: PARIS Registry [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3405.
- [24] 袁红纲, 龙兵, 董自强, 等. 吡柔比星联合顺铂膀胱灌注预防膀胱癌复发的诊治体会 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(6): 835-836.
- [25] 李欣依, 王其美, 邓湘生, 等. 经肝动脉灌注鸦胆子油乳注射液联合碘油栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床研究 [J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(8): 5-7, 17.
- [26] 邢泽宇, 甄艳华, 龚正, 等. CalliSpheres 载药栓塞微球治疗中晚期肝癌的短期效果与安全性 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(12): 747-751.
- [27] 徐伟, 吴福林, 陈暑波, 等. 奥沙利铂、替吉奥化疗联合仑伐替尼治疗老年晚期肝癌效果及对血清肿瘤标志物的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 563-565.
- [28] 王忠, 刘启榆, 杨伟, 等. 国产 CalliSpheres 载药微球 DEB-TACE 治疗无法手术肝癌的临床价值 [J]. *肝脏*, 2019, 24(7): 767-770.

收稿日期: 2023-02-01; 修回日期: 2023-02-17

编辑/杜帆