

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

载药微球-TACE 治疗难治性妇科恶性肿瘤  
肝转移 12 例

王惠文, 刘瑞宝, 李晓婧, 何东风

【摘要】目的 探索载药微球(DEB)-TACE 治疗难治性妇科恶性肿瘤肝转移患者的安全性及短期疗效。方法 回顾性分析我院收治的难治性妇科恶性肿瘤肝转移患者 12 例,给予 DEB-TACE 治疗肝转移病灶,观察首次治疗后不良反应情况,采用改良实体瘤疗效评价标准评估治疗后 3 个月及 6 个月的疗效。结果 常见不良反应为细胞毒性反应、肝功一过性升高、发热、恶心呕吐及腹痛,不良反应集中在 3 级以下,无严重不良反应及与手术相关的死亡病例;术后 3 个月及 6 个月总缓解率(ORR)分别为 75%,50%,疾病控制率(DCR)分别为 91.7%,83.3%。结论 DEB-TACE 治疗妇科恶性肿瘤肝转移患者安全,有效,值得临床进一步推广。

【关键词】 妇科恶性肿瘤;肝转移;经动脉化疗栓塞;载药微球

中图分类号:R735.7;R737.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-06-0568-04

**Drug-eluting beads-TACE for the treatment of refractory liver metastases from gynecological malignant tumors: preliminary results in 12 patients** WANG Huiwen, LIU Ruibao, LI Xiaojing, HE Dongfeng. Department of Intervention, Affiliated Cancer Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province 150081, China

Corresponding author: HE Dongfeng, E-mail: 13644578588@139.com

【Abstract】 **Objective** To explore the safety and short-term efficacy of drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization (DEB-TACE) in the treatment of refractory liver metastases from gynecological malignant tumors. **Methods** The clinical data of a total of 12 admitted patients with refractory liver metastasis from gynecological malignant tumor were retrospectively analyzed. All patients received DEB-TACE therapy. The adverse reactions after initial DEB-TACE treatment were recorded. The post-TACE 3-month and 6-month curative effects were evaluated by modified solid tumor curative effect evaluation standard. **Results** The common adverse reactions included cytotoxic reaction, transient increase of liver function indexes, fever, nausea and vomiting, and abdominal pain. The severity of most adverse reactions was below level 3. No serious adverse reactions or procedure-related death occurred. The post-TACE 3-month overall remission rate(ORR) and 6-month ORR were 75% and 50% respectively, and the post-TACE 3-month and 6-month disease control rates were 91.7% and 83.3% respectively. **Conclusion** For the treatment of refractory liver metastases from gynecological malignant tumors, DEB-TACE is safe and effective. Therefore, this therapy is worthy of further clinical promotion. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 568-571)

【Key words】 gynecological malignant tumor; liver metastasis; transcatheter arterial chemoembolization; drug-eluting bead

女性恶性肿瘤主要有乳腺癌,宫颈癌,子宫内膜癌及卵巢癌等,据 2018 年全球癌症统计数据报告,这些疾病发病率及死亡率位居前列<sup>[1]</sup>。这些疾病

严重威胁着广大女性的健康。肝脏是这些疾病常见的转移部位。针对手术后复发转移及放化疗失败的难治性妇科恶性肿瘤肝转移患者,寻找一种安全,

有效的治疗手段是临床上迫切需要的。传统的 TACE 在治疗局部肝转移瘤患者中取得了一定的疗效<sup>[2-4]</sup>,但总体效果还有待进一步提高。近年来,载药微球栓塞(DEB-TACE)在治疗原发性肝癌及结直肠癌肝转移患者中取得了令人满意的疗效<sup>[5-10]</sup>。本课题探索 DEB-TACE 在治疗难治性妇科恶性肿瘤肝转移患者中的安全性及疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析我院 2018 年 2 月至 2019 年 5 月

收治的妇科恶性肿瘤肝转移患者 12 例,所有患者均为外科手术后或系统放化疗后疾病进展(定义为难治性妇科恶性肿瘤),3 例患者初次发病时出现肝转移,9 例患者在疾病治疗期间出现肝转移。平均年龄( $51.3 \pm 9.8$ )岁。肿瘤平均直径( $4.7 \pm 1.9$ ) cm。原发疾病包括乳腺癌 5 例,宫颈癌 4 例,卵巢癌 2 例,子宫平滑肌肉瘤 1 例。所有患者均有病理学诊断,DEB-TACE 治疗前签署手术知情同意书。患者一般临床资料见表 1。

### 1.2 方法

1.2.1 术前准备 术前常规行上腹增强 CT 或

表 1 患者一般临床资料

患者序号	年龄/岁	ECOG 评分	Child 分级	原发疾病类型	肝脏病灶个数	肿瘤最大直径/cm	DEB-TACE 治疗次数	既往治疗轴
1	34	0	A	乳腺癌	2	4	2	右乳腺癌手术+化疗→肝转移→化疗+靶向治疗
2	60	0	A	乳腺癌	>3	3	2	乳腺癌同步出现肝转移→化疗+激素治疗
3	36	1	A	卵巢癌	3	5.3	3	手术+化疗→肝转移
4	56	1	A	卵巢癌	2	3.5	1	手术+化疗+放疗→肝转移→RFA
5	46	1	B	乳腺癌	1	10	3	手术+化疗→肝转移→化疗
6	63	0	A	宫颈癌	3	3	3	手术→肝转移→化疗+放疗
7	66	2	B	宫颈癌	1	4.8	1	同时出现肝转移→化疗+放疗
8	54	1	A	子宫平滑肌肉瘤	2	5.2	2	手术+放疗→肝转移→化疗
9	51	1	A	宫颈癌	2	3.5	1	手术+化疗→肝转移→RFA
10	53	2	A	乳腺癌	3	6.6	3	手术+化疗→肝转移→RFA
11	51	2	A	乳腺癌	>3	3.3	2	同时出现肝转移→化疗
12	48	0	A	宫颈癌	3	4.2	2	手术+放疗→肝转移→化疗

MRI,心电图,血常规,凝血功能,生化检查,体能评分及肝功能评分。

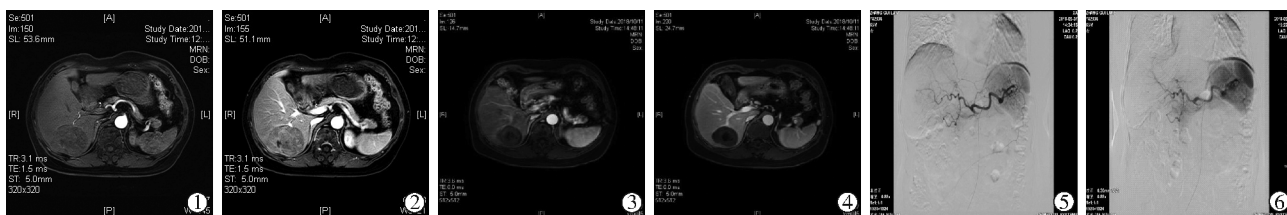
1.2.2 术中操作 选用恒瑞公司的 CalliSpheres 载药微球 100~300  $\mu\text{m}$ ,加载注射用盐酸表柔比星 40 mg。术中插管根据病变范围和程度,如为弥漫性分布的病灶,将微导管置于左右肝动脉主干,避开胆囊动脉及肝外供血动脉;如为局限于肝段及亚段的病灶,应超选择插管。注射时缓慢推注微球,推注过程中避免微球沉积,使用 1 mL 注射器,采用脉冲式注射法。栓塞终点为 3~4 个心动周期对比剂不排空视为完全栓塞,等待 5 min 后再次造影,若还存在肿瘤染色,则继续进行栓塞,直到肿瘤染色消失。

1.2.3 术后随访及评估 术后 4~6 周进行随访。

常规复查上腹增强 CT 或 MR,血常规,凝血功能,生化检查等。采用改良实体瘤疗效评价标准 mRECIST 评估疗效:①完全缓解(CR) 动脉期增强检查所有目标病灶消失。②部分缓解(PR) 动脉期增强目标病灶直径总和缩小 $\geq 30\%$ 。③疾病稳定(SD)病灶缩小未达部分缓解或病灶增加未达疾病进展。④疾病进展(PD)动脉期增强目标病灶直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。如完全缓解每 2 个月随访 1 次;如有病灶残留给予第 2 次治疗;如疾病进展,可再次治疗,2 次治疗后疾病评估为不可控制进展,则停止治疗。病例展示见图 1。

### 1.3 统计学分析

采用中文版 SPSS17.0 统计学软件。计算患者平



①②治疗前;③④治疗后病灶明显缩小,增强未见强化;⑤⑥介入栓塞前后比较,栓塞后肿瘤染色消失,肿瘤供血血管闭塞

图 1 治疗经过展示

均年龄及平均肿瘤直径,以均值 $\pm$ 标准差表示。统计首次治疗后出现的各级不良反应的例数;统计治疗后 3 个月及 6 个月达到 CR,PR,SD,PD 的例数,计算总缓解率 ORR 及疾病控制率 DCR。

## 2 结果

所有患者均完成 DEB-TACE 治疗,平均治疗(2.1 $\pm$ 0.8)次(1~3 次)。

### 2.1 疗效分析

根据改良实体瘤疗效评价(mRECIST)标准,在术后 3 个月及 6 个月达到 CR,PR,SD,PD 分别为(2,7,2,1 例)和(2,6,2,2 例),总缓解率 ORR 分别为 75%,50%,疾病控制率(DCR)分别为 91.7%,83.3%。其中在治疗后 3 个月及 6 个月时分别有 2 例患者达到完全缓解。

### 2.2 不良反应

根据 Common Terminology Criteria For Adverse Events(CTCAE) Version 5.0,常见不良反应为细胞毒性反应、肝功能一过性受损、发热、恶心呕吐及腹痛,不良反应大部分在 3 级以下,无严重不良反应及与手术相关的死亡病例。见(表 2)。

表 2 治疗后各级不良反应情况

不良事件	不良事件分级					例
	1	2	3	4	5	
白细胞下降	5	4	3	—	—	
血小板下降	8	3	1	—	—	
血红蛋白下降	9	2	1	—	—	
ALT 升高	1	5	4	2	—	
AST 升高	1	6	3	2	—	
TBil 升高	3	6	3	—	—	
发热	3	4	4	—	—	
恶心、呕吐	3	5	3	1	—	
腹痛	3	5	4	—	—	

## 3 讨论

据 2018 年全球癌症统计数据:中国癌症新发病例 380.4 万例,占全球癌症新发病例人数的 20% 以上,其中乳腺癌在女性发病率排名第 1,宫颈癌位居第 2,以及子宫体癌及卵巢癌发病率都位于前列<sup>[1]</sup>。这些疾病严重威胁着广大女性的身体健康。肝脏是这些疾病常见的转移部位。妇科恶性肿瘤出现肝转移,经积极治疗后出现耐药及进展等情况给临床治疗带来更大的困难。有文献报道针对肝转移灶进行外科手术或局部射频消融等治疗手段可使患者从中获益<sup>[11-13]</sup>。然而,不适合外科切除或局部消融治疗的患者,传统的 TACE 也为患者提供了一种有

效的选择<sup>[2-3]</sup>。近年来随着栓塞材料的不断创新,药物洗脱珠栓塞微球给临床治疗带来更好的疗效。文献报道 DEB-TACE 在治疗原发性肝癌及肝转移癌中取得了良好的效果<sup>[14-17]</sup>。

药代动力学研究证明与传统 TACE 相比,DEB-TACE 有肝脏局部药物浓度高,持续时间长,而外周血液循环药物浓度低,全身不良反应小等优点。在治疗原发性肝癌,DEB-TACE 与 c-TACE 相比,患者耐受性及短期疗效更好<sup>[18-20]</sup>。文献关于转移性肝癌药物洗脱珠治疗的指南,大多针对结直肠癌肝转移患者,推荐使用加载伊利替康的药物洗脱珠治疗。报道无法手术切除的结直肠癌肝转移患者采用 DEB-TACE 治疗可以延长疾病无进展时间和总生存时间。而且,对伊利替康全身静脉化疗耐药的患者,采用加载伊利替康的 DEB-TACE 仍然有效<sup>[21]</sup>。

Lin 等<sup>[22]</sup>报道一组乳腺癌肝转移患者给予阿霉素 DEB-TACE 治疗,疾病控制率达到 83%。本研究结果证明采用 DEB-TACE 治疗妇科恶性肿瘤肝转移患者,在术后 3 个月及 6 个月总缓解率 ORR 分别为 75%,50%,疾病控制率 DCR 分别为 91.7%,83.3%,与上述结果基本一致。其中在治疗后 3 个月及 6 个月时分别有 2 例患者达到完全缓解。不良事件主要有细胞毒性反应、恶心、呕吐、疼痛、发热,肝功能一过性改变等,无严重不良事件及死亡病例。有文献报道 RFA 在治疗乳腺癌肝转移患者中起到良好的效果<sup>[23]</sup>。我们的研究中有 3 例患者接受过射频消融治疗,其中 1 例达到完全缓解,2 例部分缓解,提示我们在消融不到的危险区域或未完全坏死的区域联合动脉栓塞治疗可能会使患者获得最大程度的益处。

## [参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [2] Wang MC, Zhang J, Ji SF, et al. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: a systematic review[J]. Breast, 2017, 36: 25-30.
- [3] Thomas JV, Naguib NN, Lehnert T, et al. Initial experience with repetitive transarterial chemoembolization(TACE) as a third line treatment of ovarian cancer metastasis to the liver: indications, outcomes and role in patient's management[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124: 225-229.
- [4] 吴建兵. 肝转移癌经动脉介入治疗进展[J]. 肝癌电子杂志, 2018, 5:30-33.

- [5] 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, 24:869-872.
- [6] 徐新建,滕飞,杜洪涛. 伊立替康载药微球治疗结肠癌肝转移瘤的系统评价[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2017, 5: 273-281.
- [7] Xing MZ, Kooby DA, El-Rayes BF, et al. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver: an evidence-based review[J]. J Surg Oncol, 2014, 110: 182-196.
- [8] 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.
- [9] 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: 69.
- [10] 翟越,赵卫,潘文秋,等. TACE 联合载药微球治疗肝癌的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:1211-1214.
- [11] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update[J]. Oncologist, 2019, 24: 990-1005.
- [12] Xiao YB, Zhang B, Wu YL. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for breast cancer liver metastasis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19: 829-843.
- [13] 王勤,李斌,石海峰,等. 射频消融治疗妇科恶性肿瘤转移性病变[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12:391-394.
- [14] Rostas J, Tam A, Sato T, et al. Image-guided transarterial chemoembolization with Drug-Eluting Beads Loaded with Doxorubicin(DEBDOX) for unresectable hepatic metastases from melanoma: technique and outcomes[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40: 1392-1400.
- [15] 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, 24:767-770.
- [16] Iezzi R, Marsico VA, Guerra A, et al. Trans-arterial chemoembolization with irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) and capecitabine in refractory liver prevalent colorectal metastases: a phase II single-center study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015, 38: 1523-1531.
- [17] Aliberti C, Carandina R, Sarti D, et al. Hepatic arterial infusion of polyethylene glycol drug-eluting beads for primary and metastatic liver cancer therapy[J]. Anticancer Res, 2016, 36:3515-3521.
- [18] 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.
- [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] Liu YS, Lin CY, Chuang MT, et al. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18: 124.
- [21] Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases[J]. World J Surg, 2016, 40:1178-1190.
- [22] Lin YT, Medioni J, Amouyal G, et al. Doxorubicin-loaded 70-150  $\mu\text{m}$  microspheres for liver-dominant metastatic breast cancer: results and outcomes of a pilot study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40: 81-89.
- [23] 白秀梅,杨薇,严昆. 乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25:1143-1149.

(收稿日期:2020-03-28)

(本文编辑:俞瑞纲)