

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

HepaSphere载药微球栓塞治疗原发性肝癌的近期疗效及安全性

陈猛, 许荣德, 胡宝山, 陈晓明, 李伟科, 周泽健, 庄文行, 麦启聪

引用本文:

陈猛, 许荣德, 胡宝山, 等. HepaSphere载药微球栓塞治疗原发性肝癌的近期疗效及安全性[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(07): 627-631.

CHEN Meng, XU Rongde, HU Baoshan, et al. Short-term Efficacy and Safety of HepaSphere Drug-loaded Microsphere Embolization on Primary Hepatocellular Carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(07): 627-631.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0029>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

脂质体紫杉醇在中晚期肺鳞癌维持治疗中的疗效观察

Clinical Efficacy of Liposomal Paclitaxel in Maintenance Treatment of Patients with Advanced Squamous Cell Lung Carcinoma
肿瘤防治研究. 2018, 45(8): 583-586 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1042>

长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗一线治疗老年非小细胞肺癌临床疗效观察

Clinical Observation of Metronomic Oral Vinorelbine Monotherapy as First-line Treatment on Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer
肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 909-912 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0841>

口服依托泊苷治疗难治性转移性乳腺癌的疗效及安全性

Efficacy and Safety of Oral Etoposide on Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer
肿瘤防治研究. 2017, 44(5): 347-350 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.05.007>

雷替曲塞为基础化疗方案治疗晚期原发性肝癌的临床观察

Clinical Observation of Raltitrexed-based Regimen for Advanced Primary Liver Carcinoma
肿瘤防治研究. 2017, 44(4): 281-285 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.04.009>

射频消融术与立体定向放射治疗原发性小肝癌的临床效果比较

Comparison of Efficiency and Safety Between Radiofrequency Ablation and Stereotactic Body Radiotherapy on Primary Small Hepatocellular Carcinoma
肿瘤防治研究. 2017, 44(12): 831-835 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0613>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0029

• 临床应用 •

HepaSphere载药微球栓塞治疗原发性肝癌的近期疗效及安全性

陈猛, 许荣德, 胡宝山, 陈晓明, 李伟科, 周泽健, 庄文行, 麦启聪

Short-term Efficacy and Safety of HepaSphere Drug-loaded Microsphere Embolization on Primary Hepatocellular Carcinoma

CHEN Meng, XU Rongde, HU Baoshan, CHEN Xiaoming, LI Weike, ZHOU Zejian, ZHUANG Wenhong, MAI Qicong

Interventional Department, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510000, China

Corresponding Author: CHEN Xiaoming, E-mail: cxmdj@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the short-term clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization using HepaSphere microsphere in the treatment of primary hepatocellular carcinoma with HepaSphere microspheres. **Methods** We retrospectively analyzed 58 patients with hepatocellular carcinoma treated with HepaSphere microspheres (loaded with pirarubicin) from June 2015 to July 2017. We compared the local tumor response by CT or MR. The postoperative complications and liver function changes were compared by relevant examination results and clinical symptoms. **Results** The liver function showed a transient change after TACE. Postoperative complications were acceptable and could be alleviated after symptomatic support. The average postoperative hospital stay was 1.72 days. According to the mRECIST criteria, the objective response rates (CR+PR) were 81.0%, 75.9%, 65.5%, and the disease control rates (CR+PR+SD) were 96.6%, 93.1%, 87.9% at 1, 3, 6 months after treatment. The one-year survival rate was 93.1%. **Conclusion** The short-term clinical efficacy and safety of transarterial chemoembolisation using HepaSphere microspheres on unresectable hepatocellular carcinoma are acceptable.

Key words: Drug-eluting beads; Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; HepaSphere microspheres; DC Bead

摘要: 目的 观察HepaSphere载药栓塞微球的肝动脉化疗栓塞术在原发性肝癌治疗中的近期临床疗效及其安全性。**方法** 回顾性收集分析2015年6月—2017年7月使用DEB-TACE治疗的原发性肝癌患者共58例。通过CT或MR比较患者近期肿瘤局部反应, 通过相关检查结果及临床症状观察对比患者术后并发症、肝功能改变等。**结果** TACE术后肝功能表现为一过性改变; 术后并发症均在可接受范围内, 对症支持处理后均可缓解; 术后平均住院时间为1.72天。根据mRECIST标准, 1月客观缓解率(CR+PR)为81.0%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为96.6%; 3月客观缓解率(CR+PR)为75.9%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为93.1%; 6月客观缓解率(CR+PR)为65.5%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为87.9%; 一年生存率为93.1%。**结论** 使用DEB-TACE治疗不可切除肝癌的近期临床疗效及安全性均较好。

关键词: 载药洗脱微球; 肝细胞癌; 经导管动脉栓塞化疗; HepaSphere微球; DC Bead

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗中期原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的常规治疗方案, 传统TACE(conventional transcatheter arterial

chemoembolization, c-TACE)通常使用碘化油与化疗药混合乳液作为栓塞材料, 但其疗效及安全性尚不能令人满意。HepaSphere微球作为一种新型不可降解型载药微球, 通过加载正电荷蒽环类化疗药并缓慢释放, 能够有效地提高局部化疗药物浓度, 降低外周血药物浓度。迄今为止, 有关使用HepaSphere微球的文献报道不多, 本研究将回顾性分析一组使用HepaSphere微球栓塞治疗的不可切除肝癌的相关病例, 对其近期疗效和安全性作出评

收稿日期: 2019-01-09; 修回日期: 2019-03-20

作者单位: 510000 广州, 广东省人民医院介入科

通信作者: 陈晓明, E-mail: cxmdj@sina.com

作者简介: 陈猛(1993-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤及外周血管介入治疗的研究

估, 以期为进一步开展此项新技术提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准

需满足以下所有标准方纳入分析: (1) 年龄>18岁, 经过组织学诊断或欧洲肝病学会(EASL)影像学标准确诊HCC的患者; (2) 直径≤150 mm; 肝功能Child-pugh为A或B; 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分; (3) BCLC B期或无法接受根治术的BCLC A期患者; 肝功能Child-pugh为A或B、ECOG≤2的BCLC C期患者; 预期生存期≥3月; (4) 无TACE手术相关禁忌证。

1.2 排除标准

符合下列条件中的任何一条标准, 将不纳入本研究: (1) 同时患有严重的心血管疾病(行TACE治疗前6个月内), 如心肌梗塞、不稳定型心绞痛、恰当药物治疗后仍无法控制的高血压、充血性心力衰竭、需药物治疗的心律失常; (2) 曾患或体格检查显示中枢神经系统疾病(如原发性脑肿瘤、标准治疗无法控制的癫痫、任何脑转移或中风史); (3) 有任何肝动脉栓塞治疗禁忌证者: 肝动静脉分流、门静脉闭塞、凝血功能严重障碍、肝肾功能衰竭、严重的无法控制的全身并发症如感染或糖尿病; (4) 对吡柔比星或对造影剂过敏者; (5) 曾患或现正并发其他恶性肿瘤, 已治愈的基底细胞癌、原位癌除外。

1.3 患者资料

回顾性分析2015年6月—2017年7月广东省人民医院介入科收治的经影像资料或病理检查确诊不可切除的肝细胞恶性肿瘤患者58例, 所有患者均接受DEB-TACE(transcatheter arterial chemoembolization using drugeluting beads)栓塞治疗, 患者详细基线资料见表1。

表1 原发性肝癌患者术前基线资料

Table1 Baseline characteristics of primary hepatocellular carcinoma patients

Characteristic	Parameter
Age(Average/Median, years)	58.60/60.57
Gender(Male/Female, n)	49/9
History of hepatitis B(n)	27
History of cirrhosis(n)	18
Child-Pugh score(A/B)	49/9
BCLC stage(A/B/C)	10/45/3
ECOG PS(0/1/2, n)	36/19/3
Lesion characteristic (Single/<3/Multifocal, n)	10/39/9
Diameter of lesion(Average/Median/Range, mm)	65.17/60.75/16-122
Vascular involvement(n)	3

1.4 手术方法

本研究采用50~100 μm规格HepaSphere微球(MeritMedical, 美国)行TACE术。使用Seldinger穿刺法行股动脉穿刺, 同时行肝动脉造影, 使用微导管超选择至肝肿瘤供血动脉, 向动脉内缓慢推注HepaSphere微球(加载吡柔比星50 mg)进行栓塞, 直至达到栓塞终点(肿瘤血管血流变缓, 2~5个心跳造影剂消失); 若目标剂量完全注入后仍未达到栓塞终点, 额外推注空白微球, 直至达到栓塞终点; 对于双叶肿瘤, 先治疗严重叶, 间隔2~4周后治疗对侧叶, 治疗前确保肝功能恢复到基线水平。

1.5 术后随访

每完成1次治疗后1月复查增强CT/MRI, 采用国际通用的改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation in solid tumors, mRECIST)评价疗效。如果为CR(complete response), 进入医院随访体系; 若为PR(partial response)或SD(stable disease)或1次治疗内为PD(progressive disease), 予重复治疗, 重复治疗前确保肝功能恢复到基线水平; 对于同一病灶接受过2次DEB-TACE后仍为PD的患者, 不再继续接受载药微球肝癌动脉栓塞治疗。对比患者每次治疗前后1周内、1月肝功能变化及评价1、3、6月疗效, 统计患者1年生存率; 根据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)制定的CTCAE 4.0标准评价术后不良反应及并发症。

1.6 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行统计分析。计数资料的比较, 采用卡方检验或Fisher's精确检验, 等级资料及不服从正态分布的计量资料采用两独立样本非参数性检验, 服从正态分布计量资料比较采用两样本t检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

本组介入治疗的技术成功率为100%, 58例患者均顺利接受HepaSphere微球栓塞治疗, 典型病例见图1。58例患者随访12~15月, 使用mRECIST标准评估患者术后疗效, 见表2。

2.2 肝功能及相关血液指标变化

TACE术后肝功能复查主要表现为白蛋白、胆碱酯酶降低, 差异具有统计学意义(P=0.004、0.013), ALT、AST、总胆红素明显升高, 差异具有统计学意义(P=0.012、0.003、0.002)。一月后复查相关指标, 白蛋白、胆碱酯酶、ALT、AST、总胆红素较术前

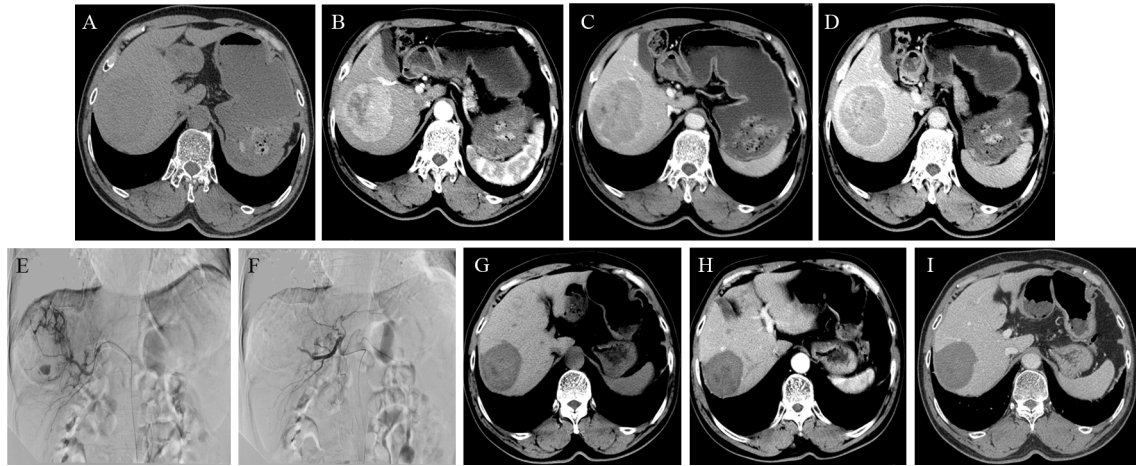


图1 54岁男性患者HepaSphere微球栓塞近期肿瘤局部反应
Figure1 Short-term local tumor response of a 54-year-old male patient treated with HepaSphere microspheres

A: CT scan showed a circular low-density mass shadow in the right lobe of liver, with the size of 66mm×58mm; B-D: enhanced CT showed the space-occupying lesion in right lobe tumor was unevenly enhanced, showing a classic imaging features of hepatocellular carcinoma (enhanced on arterial phase and washed out on portal venous phase); E: In the interventional procedure, we entered the tumor feeding artery, arteriography showed obvious tumor staining; we used 50~100µm HepaSphere microspheres (loading 50mg pirarubicin) to embolize the feeding artery of tumor; F: Postoperative angiography showed complete embolization of tumor feeding artery; G-I: Enhanced CT examination at 1, 3 and 6 months after surgery showed no enhanced lesions in the right lobe tumor, and the efficacy evaluation was CR.

表2 根据mRECIST标准的随访结果 (n(%))

Table2 Follow-up results according to mRECIST criteria (n(%))

Clinical follow-up	1 st month	3 rd month	6 th month
CR	9(15.5)	8(13.8)	6(10.3)
PR	38(65.5)	36(62.1)	32(55.2)
SD	9(15.5)	10(17.2)	13(22.4)
PD	2(3.4)	4(6.9)	7(12.1)
ORR(CR+PR)	47(81.0)	44(75.9)	38(65.5)
DCR (CR+PR+SD)	56(96.6)	54(93.1)	51(87.9)

Notes: CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate

无明显改变，差异无统计学意义 ($P=0.275$ 、 0.396 、 0.824 、 0.180 、 0.222)，见表3。

2.3 不良反应评估

术后反应主要表现为腹痛、恶心呕吐、发热，给予对症处理后症状可缓解，见表4。术后所有患者均未出现肝肾功能衰竭、胆汁漏并发症、肝脓肿、腹腔出血、肿瘤破裂出血、消化道

出血、骨髓抑制及心脏毒性表现等严重并发症。患者术后住院时间平均为1.72天，见表5。

表4 原发性肝癌患者术后常见不良反应

Table4 Common adverse reactions of primary hepatocellular carcinoma patients after operation

CTCAE grade	Stomachache(n)	Vomiting(n)	Fever(n)
0	41	44	48
1	15	9	9
2	2	5	1
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0

表5 原发性肝癌患者术后住院天数

Table5 Postoperative days in hospital of HCC patients

Postoperative days	Frequency(n)	Proportion	Average value
1	27	46.6%	1.72
2	20	34.5%	
3	11	19.0%	
4	0	0	

表3 原发性肝癌患者治疗前后血液指标的变化

Table3 Comparison of blood index in primary hepatocellular carcinoma patients before and after operation

Blood index	Before surgery	One week after surgery	P	One month after surgery	P
Albumin(g/L)	35.0±4.93	34.1±6.70	0.004	34.6±4.87	0.275
ALT(U/L)	39.2±27.39	41.0±31.63	0.012	40.1±30.13	0.824
AST(U/L)	53.3±37.49	57.1±40.39	0.003	73.2±115.80	0.180
TBil(µmol/L)	21.4±11.20	24.3±14.00	0.002	28.9±49.28	0.223
Cholinesterase	5351.4±1775.72	5242.3±1807.27	0.013	5167.9±2156.48	0.396
PTA	88.7±14.98	87.7±16.18	0.154	88.1±16.08	0.624
Platelet	132.0±55.85	149.9±158.73	0.367	133.52±63.50	0.743
AFP	6076.5±15387.38	6034.8±15381.55	0.040	6284.4±15820.91	0.610

Notes: ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; TBil: Total bilirubin; PTA: prothrombin time activity; AFP: alpha fetoprotein

3 讨论

3.1 载药微球国内外临床应用现状

载药微球主要有生物降解型和非生物降解型两大类, 临床主要应用非生物降解型微球一般有DC-Bead微球、HepaSphere微球等^[1]。目前关于DEB-TACE与c-TACE临床疗效优劣的报道不在少数, 但目前尚未有明确定论。在药代动力学上, 良好的栓塞效果及缓慢释放药物的能力使DEB-TACE可能比c-TACE更有优势。然而, 有人将1 449例患者纳入荟萃分析, 发现DEB-TACE在肿瘤应答率或生存期方面与c-TACE比较差异无统计学意义^[2]; 另一方面, 也有研究对1 832例患者 (DEB-TACE: $n=822$, c-TACE: $n=1 010$) 进行分析, 结果显示DEB-TACE治疗显著改善1年、2年和3年总生存率和1年、2年无复发生存率^[3]。

3.2 Hepasphere微球栓塞疗效评估

根据mRECIST标准, 本研究中患者1月客观缓解率 (CR+PR) 为81.0%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为96.6%; 3月客观缓解率 (CR+PR) 为75.9%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为93.1%; 6月客观缓解率 (CR+PR) 为65.5%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为87.9%; 1年生存率为93.1%。

Hepasphere载药微球与传统碘化油栓塞治疗的对比研究中, Morimoto等^[4]将105例患者纳入研究, 其中50例患者使用HepaSphere-TACE治疗和55例采用c-TACE, 术后1月两组患者的客观反应率分别为50%和62% ($P=0.358$), 部分反应率分别为42%和44% ($P=0.866$), 疾病稳定率分别为48%和35% ($P=0.131$); 1年生存率分别为76%和74%; 中位生存时间分别为18月和21月 ($P=0.810$), 上述指标差异均无统计学意义。该研究得出Hepasphere-TACE疗效与本研究相比, 主要表现在1年生存率上有明显差异, 可能是由于该研究所纳入患者平均年龄较大, 肝肾功能储备较低, 且所纳入病例丙型肝炎病毒感染所占比例较多, 而中国肝恶性肿瘤主要原因为乙型肝炎病毒感染。

目前关于Hepasphere微球与DC-bead微球性质或疗效对比研究相对较少。Hepasphere微球在加载药物后会发生溶胀, 30~60 μm 规格微球加载药物可达到100~200 μm ^[5], 本研究采用50~100 μm 规格HepaSphere微球加载药物后粒径可达200~300 μm 。而DC-bead在载药后粒径将缩小 (药物加载量越大, 粒径减小越显著)^[6], 所以在栓塞肿瘤远端血管能力上, DC-bead可能在栓塞肿瘤内部微小血管方面更有优势^[7]。Duan等^[8]将166例患者进行回

顾性研究 (共232次TACE术; c-TACE: $n=159$, DC-Bead TACE: $n=47$, HepaSphere-TACE: $n=26$), 结果显示c-TACE、DC-Bead TACE和HepaSphere-TACE术后治疗病灶疗效达到CR分别占16%、15%和19%, 客观反应率分别为65%、64%和54%, 疾病控制率分别为80%、85%和69%, 三组数据之间差异均无统计学意义。

CalliSpheres为新型国产载药微球, 目前尚无HepaSphere微球与CalliSpheres微球在疗效及安全性上的直接对比。在针对中国肝恶性肿瘤患者的研究中, Wu等^[9]回顾分析了54例肝恶性肿瘤患者 (24例CalliSpheres-TACE, 30例c-TACE), 结果发现DEB-TACE组患者在术后3月和6月肿瘤应答率和疾病控制率显著高于c-TACE组 ($P<0.05$), 且c-TACE的6月复发率显著更高 (43.3% vs. 16.7%; $P=0.036$)。

3.3 HepaSphere微球栓塞对肝功能的影响及不良反应评价

相对于传统TACE术, DEB-TACE最大的特点是可以提高肿瘤栓塞部位的化疗药物浓度而降低周围循环的药物浓度, 从而减少术后肝外不良反应发生率, 有荟萃分析报道, DEB-TACE在发热、乏力、腹痛、恶心、脱发、骨髓抑制等术后常见不良反应发生率明显低于c-TACE^[10]。通过本次回顾性分析, 可发现患者术后有17例 (29.3%) 出现患者出现腹痛, 14例 (24.1%) 出现恶心呕吐, 10例 (17.2%) 出现发热, 予对症支持处理后均可缓解。DEB-TACE术后可出现肝功能的可逆性损伤, 主要表现为白蛋白、胆碱酯酶降低, ALT、AST、总胆红素可见明显升高, 但术后一月复查相关血液指标与术前比较差异无统计学意义。可看出HepaSphere微球是安全有效的TACE栓塞剂, 其对肝功能的影响及术后常见并发症均在可接受范围之内, 且可能在栓塞后反应方面优于传统碘化油。

另一方面, 由于目前常用载药微球DC-Bead、HepaSphere、国产CalliSpheres微球均为非降解型微球, DEB-TACE术中对周围正常组织的误栓, 可导致肝功能衰竭、胆囊坏死、膈肌坏死等严重并发症。

综上所述, 对于不可外科切除HCC的患者, 由于较好的近期疗效及1年生存率、良好的安全性以及可接受的术后患者肝功能改变, 可以认为HepaSphere-TACE是比c-TACE更有吸引力的治疗不可根治肝癌的有效方法, 但尚需要前瞻性、多中心的大样本研究对不同载药微球及不同粒径微球对肝癌患者远期疗效进一步探索。

参考文献:

- [1] Fuchs K, Duran R, Denys A, *et al.* Drug-eluting embolic microspheres for local drug delivery-State of the art[J]. *J Control Release*, 2017, 262: 127-138.
- [2] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N, *et al.* 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.
- [3] Chen P, Yuan P, Chen B, *et al.* Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(1): 75-85.
- [4] 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*, 2017, 42(2): 612-619.
- [5] Namur J, Pascale F, Maeda N, *et al.* Safety and efficacy compared between irinotecan-loaded microspheres HepaSphere and DC bead in a model of VX2 liver metastases in the rabbit[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(7): 1067-1075, e3.
- [6] de Baere T, Plotkin S, Yu R, *et al.* An *in vitro* evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(9): 1425-1431.
- [7] Akinwande OK, Philips P, Duras P, *et al.* Small versus large-sized drug-eluting beads (DEBIRI) for the treatment of hepatic colorectal metastases: a propensity score matching analysis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38(2): 361-371.
- [8] Duan F, Wang EQ, Lam MG, *et al.* Superselective chemoembolization of HCC: comparison of short-term safety and efficacy between drug-eluting LC Beads, quadraspheres, and conventional ethiodized oil emulsion[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 612-621.
- [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(1): 69.
- [10] Hui Y, Ruihua T, Jing L, *et al.* Meta-analysis of doxorubicin-eluting beads via transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(140): 1002-1006.

[编辑: 周永红; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

陈猛、许荣德、胡宝山: 临床试验实施及论文撰写

陈晓明: 指导临床试验、数据收集及论文撰写

李伟科、周泽健、庄文行、麦启聪: 协助临床试验并数据收集