

HepaSphere 载药微球栓塞治疗不可切除肝癌 15 例

周官辉, 孙军辉, 张岳林, 聂春晖, 周坦洋, 朱统寅, 王宝泉, 陈圣群,
陈黎明, 王伟林, 郑树森

【摘要】 目的 观察新型载药栓塞微球(HepaSphere)治疗不可切除肝癌的安全性及近期临床疗效。**方法** 15 例不可切除肝癌患者在经导管动脉化疗栓塞术(TACE)中使 HepaSphere 微球栓塞,对患者临床资料、影像随访资料、介入治疗的并发症和预后等情况进行总结和分析。采用改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST),术后每月随访 1 次。15 例患者共行 23 次 TACE。**结果** 15 例患者随访 6~15 个月,中位随访时间为 10 个月,根据 mRECIST 标准,3 个月疾病缓解率(CR+PR)为 73.3%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 93.3%,6 个月疾病缓解率(CR+PR)为 73.3%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 86.7%。所有患者均未出现胆汁漏并发感染、肝脓肿、腹腔出血、肿瘤破裂出血及消化道出血等严重并发症。**结论** 应用新型 HepaSphere 微球栓塞治疗不可切除肝癌的近期临床疗效及安全性均较好,远期效果仍需扩大样本进一步观察。

【关键词】 TACE; 肝癌; HepaSphere 微球; 载药微球

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-10-0869-04

Interventional chemoembolization with hepasphere-loaded microspheres for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: preliminary results in 15 cases ZHOU Guan-hui, SUN Jun-hui, ZHANG Yue-lin, NIE Chun-hui, ZHOU Tan-yang, ZHU Tong-yin, WANG Bao-quan, CHEN Sheng-qun, CHEN Li-ming, WANG Wei-lin, ZHENG Shu-sen. Hepatobiliary and Pancreatic Intervention Center, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang Province 310003, China

Corresponding author: ZHENG Shu-sen, E-mail: shusenzheng@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and clinical short-term efficacy of interventional embolization with hepasphere-loaded microspheres in treating inoperable hepatocellular carcinomas. **Methods** A total of 15 patients with unresectable hepatocellular carcinoma underwent transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using hepasphere-loaded microspheres as embolic agent. The clinical data, imaging follow-up materials, complications of interventional treatment, prognosis, etc. were summarized and analyzed. The results were evaluated with modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST); monthly follow-up was made for all patients. A total of 23 TACE procedures were performed in 15 patients. **Results** The following-up period ranged from 6 months to 15 months, the median follow-up time being 10 months. According to mRECIST, the 3-month objective response rate (CR+PR) was 73.3% and disease control rate (CR+PR+SD) was 93.3%; the 6-month objective response rate (CR+PR) was 73.3% and the disease control rate (CR+PR+SD) was 86.7%. No severe complications, such as bile leak complicated by infection, liver abscess, abdominal hemorrhage, bleeding due to tumor rupture, gastrointestinal bleeding, etc. occurred in all patients. **Conclusion** In treating unresectable hepatocellular carcinomas, TACE using newly-developed hepasphere microspheres carries satisfactory clinical short-term efficacy and safety, although the

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.10.009

基金项目: 国家传染病重大专项项目(2012ZX10002-017)、国家自然科学基金(81371658)、国家自然科学基金(81172315)、国家自然科学基金青年基金(30901446)、浙江省医药卫生科研项目(2013KYB097)

作者单位: 31003 杭州 浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰介入中心

通信作者: 郑树森 E-mail: shusenzheng@zju.edu.cn

log-term results need to be further investigated with larger sample trial. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 869-872)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma; hepaSphere microsphere; drug-loaded microsphere

经导管动脉化疗栓塞术(TACE)被许多医学中心确认为治疗中期原发性肝癌的常规治疗方案^[1-3]。近年来,新型栓塞材料可携带蒽环类药物,并具有缓释效应的载药微球受到关注。HepaSphere 微球(Merit Medical, 美国)作为一种新型可载药微球,已进入国内市场。国外已有相关研究报道 HepaSphere 微球应用于原发性肝癌的治疗,已初步取得较为良好的效果^[4]。本中心应用 HepaSphere 微球治疗不可切除肝癌,并评价近期临床疗效及安全性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 患者资料 回顾性分析 2014 年 2 月至 2014 年 11 月我中心收治的不可切除、经临床或病理明确诊断肝癌患者 15 例,所有患者均接受加载表柔比星的 HepaSphere 微球(直径 50~100 μm)TACE 治疗,其中男 11 例,女 4 例;中位年龄 55 岁(43~75 岁)(表 1)。

表 1 患者术前基线资料

参数	数值
年龄(平均/中位)/岁	(53.5 \pm 7.7)(范围 45~75)/55
性别(男/女)/n	11/4
病因(乙肝/未知)/n	13/2
肝硬化(有/无)/n	11/4
Child-Pugh 分级(A/B)/n	10/1
BCLC 分期(A/B/C)/n	0/12/3
ECOG 评分(0/1)/n	11/4
肿瘤范围(单叶/双叶)/n	6/9
肿瘤数量(单个/小于 3 个/多个)/n	8/3/4
肿瘤直径/cm	(8.9 \pm 3.3)(范围 5.2~15.1)
中位直径/cm	9.5

1.1.2 入组标准和排除标准 入组标准:①外科手术不能切除原发性病灶;②肝功能 Child-Pugh 分级 A、B 级,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~1 分;③门静脉主干未完全阻塞,或虽然门静脉主干完全阻塞,但肝门有较多代偿性侧支血管形成。排除标准:①肝功能属 Child-Pugh C 级;②凝血功能严重减退,且无法纠正;③门静脉主干完全由癌栓阻塞,侧支血管形成少或门静脉高压伴逆向血流;④合并感染,如肝脓肿不能同时得到治疗;⑤肿瘤全身广泛转移,

估计患者生存期<3 个月。

1.2 方法

1.2.1 HepaSphere 加载表柔比星方法 准备 50 mg 表柔比星,用 20 ml 生理盐水溶解共 20 ml 表柔比星溶液(内含 50 mg 表柔比星)。打开 HepaSphere 微球小瓶翻盖,向微球瓶中注入 10 ml 表柔比星溶液。轻轻颠倒溶液 5~10 次,静置 10 min。取含剩余表柔比星的注射器,将 HepaSphere 微球和表柔比星悬液抽出。共计为 20 ml 液体和 50 mg 表柔比星。静置 60 min。将注射器竖直让微球充分沉淀,通过三通阀将上层的表柔比星溶液尽量吸出。然后混入 20 ml 非离子型对比剂,将微球悬液全部抽出即可使用。

1.2.2 应用已加载表柔比星的 HepaSphere 微球栓塞治疗 ①肝动脉造影:与传统 TACE 造影方法相同,若发现肝脏某区域血管稀少或缺乏,则探查可能存在供养肿瘤的侧支血管。②肿瘤供血动脉栓塞:栓塞时尽量经 2.7 F Progreate 微导管(Terumo, 日本)超选择插管至肿瘤供血动脉内。缓慢注入混有对比剂的 HepaSphere 微球(1 ml/min)。待对比剂流速缓慢甚至停滞时,停止栓塞。③再次造影:等待 5 min 后再次造影,如发现仍有肿瘤染色,继续栓塞,直至造影显示肿瘤染色消失。如 1~2 瓶载药 HepaSphere 微球使用完毕后,仍无法有效全部栓塞肿瘤,逐级使用不同直径的 Embosphere 微球栓塞肿瘤,直至造影证实肿瘤染色消失。④拔除导管及导管鞘:栓塞完毕,拔除导管鞘,压迫穿刺部位止血,包扎伤口。患者仰卧,术侧下肢伸直、制动 6~12 h。

1.2.3 术后处理 介入术后给予患者保肝、支持、止吐、镇痛等对症治疗 3~5 d;酌情使用抗生素,静脉应用制酸药 3 d。

1.2.4 术后随访 ①记录患者治疗前及末次治疗后 1 个月后的 CT 或 MR 检查结果,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)标准评价^[5],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。②对比患者每次治疗前与治疗 3 d、1 个月肝功能变化;统计患者术后平均住院时间;③根据 NCI 制定的 CTCAE 4.0 标准评价术后不良反应及并发症,累计患者治疗过程中的不良反应及并发症(包

括发热、疼痛、呕吐、肝破裂、上消化道出血、肝肾功能衰竭等。

1.3 统计学处理

本研究采用 SPSS 19.0 统计分析软件。数据表示为 ($\bar{x} \pm s$) (范围), 治疗前后肝功能变化采用 Wilcoxon 符号秩和检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

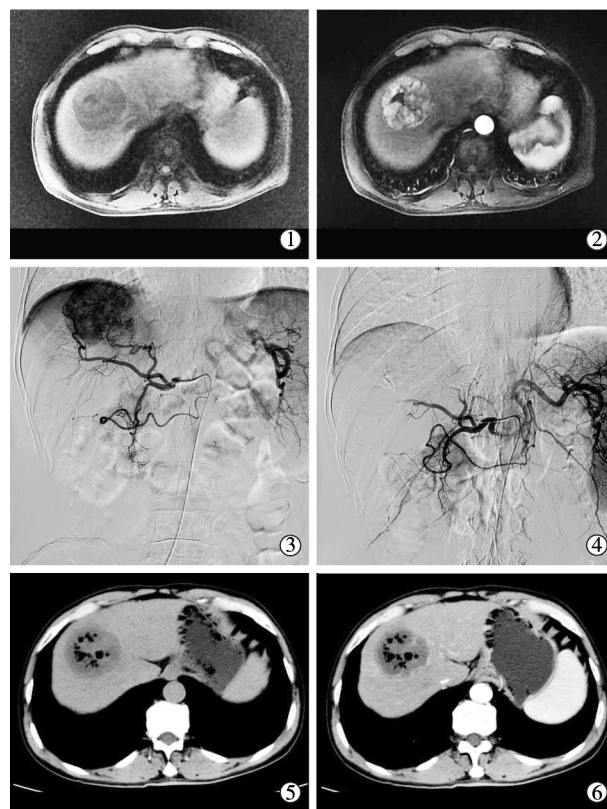
本组介入治疗的技术成功率为 100%, 15 例患者均顺利接受 HepaSphere 微球栓塞治疗, 患者平均术后住院时间 3.6 d。15 例患者随访 6~15 个月, 中位随访时间为 10 个月, 根据 mRECIST 标准, 3 个月疾病缓解率 (CR+PR) 为 73.3%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为 93.3%, 6 个月疾病缓解率 (CR+PR) 为 73.3%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为 86.7%, 9 个月疾病缓解率 (CR+PR) 为 70%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为 80% (见表 2)。术前肿瘤平均直径 8.9 cm, 术后平均直径 5.1 cm (图 1)。根据 CTCAE 4.0 标准, 患者术后肝功能 Grade 1 级 4 例, Grade 2 级 7 例, Grade 3 级 4 例。术后肝功能变化主要表现为转氨酶及胆红素轻度升高, 白蛋白变化不明显 (见表 3), 术后反应主要表现为轻度恶心呕吐、发热、腹痛不适。其中有 8 例出现中热, 根据 CTCAE 4.0 标准, 为 Grade 1 级, 发热持续 1 周左右。有 2 例术后当天出现呕吐, 1 例患者术后当天腹痛较重 (VAS 评分 5 分), 需盐酸哌替啶止痛, 1 例腹痛 VAS 评分 3 分, 其余腹痛 VAS 评分均小于 3 分, 对症处理后症状消失。术后所有患者均未出现肝肾功能衰竭、胆汁漏并发感染、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。

表 2 根据 mRECIST 标准的随访结果 n (%)

术后时间	1 个月 (n=15)	3 个月 (n=15)	6 个月 (n=15)	9 个月 (n=10)
CR	1(6.7)	1(6.7)	2(13.3)	2(20)
PR	11(73.3)	10(66.7)	9(60.0)	5(50)
SD	2(13.3)	3(20.0)	2(13.3)	1(20)
PD	1(6.7)	1(6.7)	2(13.3)	2(10)
CR+PR	12(80.0)	11(73.3)	11(73.3)	7(70)
CR+PR+SD	14(93.3)	14(93.3)	13(86.7)	8(80)

3 讨论

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。目前手术切除仍是治疗肝癌的首选方法, 对于不能接受手术切除的中期肝癌患者的治疗方法推荐 TACE^[6], 传统 TACE 常用碘油加阿霉素、顺铂或其他化疗药物混合给药, 这种传统乳剂



①②术前 MR 平扫+增强, 显示肝左右叶交界处可见一直径 6 cm 肿瘤, 动脉期明显强化; ③栓塞前 DSA 造影, 显示团块状肿瘤染色; ④ HepaSphere 微球栓塞后造影, 肿瘤染色完全消失; ⑤⑥术后 1 个月增强 CT, 可见肿瘤液化坏死非常明显, 边缘未见明显强化, 此时患者 AFP 下降为 15.2 ng/mL

图 1 原发性肝癌 TACE 前后图像

表 3 患者治疗前后肝功能变化比较

肝功能指标	治疗前	治疗后 3 d (P 值)*	治疗后 1 个月 (P 值)*
白蛋白/(g/L)	40.7±3.74	37.9±5.62(0.12)	38.9±4.68(0.19)
ALT/(U/L)	31.8±12.2	86.1±53.9(0.001)	33.8±10.2(0.15)
AST/(U/L)	39.3±17.3	132.1±82.3(0.002)	42.2±15.3(0.12)
总胆红素/(μmol/L)	13.8±4.52	19.3±7.75(0.001)	14.2±6.52(0.11)

注: * 此处 P 值为治疗前肝功能与治疗后 3 d 比较。* 此处 P 值为治疗前肝功能与治疗后 1 个月比较

可导致化疗药物进入全身循环系统, 增加了全身的不良反应并且降低了局部治疗效果^[7]。在肝癌治疗中, 药物的持续释放及肿瘤内部药物浓度的维持起着重要的作用, 而药物缓释微球 (drug eluting beads, DEB) 的发展在一定程度上解决了该问题, 这种新型栓塞剂可以用和碘油化疗药物混悬剂一样的方法在 TACE 的治疗过程中实现动脉内注射^[8]。新出现的 DC Bead、LC bead 和 HepaSphere 微球^[9], 可以负载阿霉素在肝癌细胞中达到较高的浓度并且延长阿霉素与肿瘤细胞的作用时间。

HepaSphere 微球是一种新型可加载化疗药物的栓塞材料, 能与蒽环类药物 (阿霉素或表柔比星等) 结

合。与传统 TACE 的栓塞材料碘油相比, HepaSphere 携带药物的剂量远大于碘油,且安全性较高;具有缓释效应,可较长时间持续释放阿霉素;便于统一 TACE 操作的技术方法,从而使 TACE 技术更规范。本研究中选用的微球为 50~100 μm ,但目前国际上应用最小的微球直径为 30~60 μm ,尚未在国内上市。

目前国外已有 HepaSphere 微球治疗原发性肝癌的报道, Malagari 等^[4]使用加载阿霉素的直径 30~60 μm 的 HepaSphere 微球治疗原发性肝癌,结果显示 3 个月疾病缓解率(CR+PR)为 68.9%,疾病控制率为 88.9%。国内有较多研究碘油联合普通栓塞微球治疗肝癌的报道,邵海波等^[10]应用普通栓塞微球联合碘油栓塞治疗原发性肝癌取得比较良好的治疗效果。段峰等^[11]应用装载阿霉素的 DC-beads 栓塞治疗 4 例不可切除原发性肝癌,随访 4 个月,结果为部分缓解 2 例,疾病稳定 1 例,疾病进展 1 例。本研究结果显示,根据 mRECIST 标准,6 个月疾病缓解率(CR+PR)为 73.3%,疾病控制率为 86.7%,并且随着时间的延长,疾病缓解率及疾病控制率均出现不同程度的下降。

目前已有随机对照临床试验证明了 DEB 栓塞安全可行^[12-13],该研究证实 DEB 栓塞与传统 TACE 相比,术后并发症 DEB 栓塞术后腹痛程度比传统 TACE 较轻,肝功能变化主要表现为术后 1 周内转氨酶轻度升高。本研究的结果中(表 3)显示在术后 3 d 转氨酶较术前轻度升高,但术后 1 个月再次检测时肝功能恢复至术前水平。虽然几乎所有患者在栓塞后 3~4 d 会出现肝脏转氨酶的轻度升高,但在传统 TACE 中也是经常发生的。90%以上患者在传统 TACE 治疗后都会出现栓塞术后综合征(post-embolization syndrome, PES),但使用 DEB 栓塞治疗的患者都表现出了较好的耐受性。本研究中患者术后大多出现轻度的栓塞后综合征,主要为轻度腹痛、发热及呕吐。根据文献报道使用 DC Bead 的并发症发生率为 4.2%~11.4%,包括胸膜渗出、胃溃疡出血、食管静脉曲张出血、肝功能衰竭、胆囊炎、肝脓肿形成。与治疗相关的病死率为 0%~3.7%,造成死亡的原因有肝功能衰竭、肝破裂、肝脓肿和胆囊炎等^[17]。本研究所有患者均未出现肝功能衰竭、胆汁漏、感染、肝脓肿、肿瘤破裂出血、消化道出血、

骨髓抑制及心脏毒性等严重并发症。

[参考文献]

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1020-1022.
- [2] Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7: 350-391.
- [3] 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: 908-943.
- [4] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 μm . Safety and efficacy study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37: 165-175.
- [5] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52-60.
- [6] Forner A, Reig ME, de Lope CR, et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 61-74.
- [7] 敖劲, 张跃伟. 原发性肝癌介入治疗的药代动力学研究现状[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 749-752.
- [8] 赵艳, 韩国宏, 白苇, 等. 药物缓释微球肝动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 79-83.
- [9] Jordan O, Denys A, de Baere T, et al. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 1084-1090.
- [10] 邵海波, 张曦彤, 李红, 等. 栓塞微球在肝癌介入治疗中的应用[J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17: 776-778.
- [11] 段峰, 阎洁羽, 刘凤永, 等. 装载阿霉素的 DC-Beads 经导管化疗栓塞治疗不可切除性原发性肝癌的初步经验[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36: 314-315.
- [12] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111: 255-264.
- [13] Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, et al. Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34: 774-785.

(收稿日期:2015-06-01)

(本文编辑:俞瑞纲)