

·临床研究 Clinical research·

载药微球加载贝伐珠单抗治疗难治性实体瘤 4 例

于 奇, 吴 杰, 高 飞, 刘 静, 张 亮, 宋 磊

【摘要】 目的 探讨载药微球(HepaSphere)加载贝伐珠单抗治疗难治性实体瘤的安全性及有效性。**方法** 2016 年 8 月—2017 年 3 月, 4 例难治性实体瘤患者接受载药微球加载贝伐珠单抗动脉灌注化疗栓塞术。其中 2 例为胰腺癌腹腔转移, 1 例为胃癌术后复发, 1 例为直肠癌术后肝转移。术后根据 mRECIST 标准评价疗效, 同时评价患者无进展生存时间(PFS), 评价治疗的安全性以及不良反应。**结果** 4 例患者均可以评价疗效以及不良反应, 其中 1 例为 PR, 3 例为 SD。其中胃肠道反应 3 例, 腹痛不适 1 例, 骨髓抑制 1 例, 均为 I~II 度, 经对症治疗后均好转, 无严重不良反应发生。**结论** 载药微球加载贝伐珠单抗, 在治疗难治性实体瘤中疗效肯定, 方法安全。

【关键词】 难治性实体瘤; 贝伐珠单抗; 载药微球; TACE; HepaSphere 微球

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2019)-01-0081-04

HepaSphere loaded with bevacizumab for the treatment of refractory solid tumors: preliminary results in 4 patients YU Qi, WU Jie, GAO Fei, LIU Jing, ZHANG Liang, SONG Lei. Department of Interventional Radiology, Affiliated Second Hospital, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning Province 116027, China

Corresponding author: SONG Lei, E-mail: songlei_1975@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of hepaSphere loaded with bevacizumab in treating refractory solid tumors. **Methods** From August 2016 to March 2017, a total of 4 patients with refractory solid tumors received interventional embolization therapy with hepaSphere loaded with bevacizumab at author's hospital. The diseases included pancreatic cancer associated with retroperitoneal metastasis ($n=2$), postoperative recurrence of gastric cancer ($n=1$) and liver metastasis after surgery of rectal cancer ($n=1$). The curative effect was assessed according to the modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST). Progression free survival time were recorded. The clinical safety, toxicity and side effects of the treatment were evaluated. **Results** Among the 4 patients, partial remission (PR) was obtained in one and stable disease (SD) in 3. Gastrointestinal reaction was observed in 3 patients, abdominal pain and discomfort was seen in one patient, and bone marrow suppression of degree I - II occurred in one patient, all of which were improved after symptomatic treatment. No serious adverse reactions occurred. **Conclusion** In treating refractory solid tumors, interventional embolization with hepasphere loaded with bevacizumab is technically safe with reliable curative effect. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 81-84)

【Key words】 refractory solid tumors; bevacizumab; drug-eluting microsphere; transcatheter arterial chemoembolization; hepasphere microsphere

难治性肿瘤是指常见恶性肿瘤多线治疗进展后所处的难治状态以及无指南推荐标准治疗方案的少见恶性肿瘤。对于这类患者, 介入治疗不失为一种有效的治疗方法。然而, 传统介入栓塞化疗还存在着一些缺陷, 比如传统栓塞剂在肿瘤局部的沉

积有时并不能取得满意的效果, 远期栓塞效果难以维持; 碘化油本身并不具有载药功能, 通过碘化油混合化疗药物进行栓塞治疗, 仍不能维持肿瘤局部的有效药物浓度。同时, TACE 术后也不可避免地会导致肿瘤细胞及周围组织缺氧, 因此 TACE 在栓塞肿瘤血管的同时也会上调血管内皮生长因子(VEGF), 进而导致残存肿瘤进展、转移, 甚至新瘤灶的生成^[1]。本研究通过联合新型载药微球 HepaSphere

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.01.017

作者单位: 116027 辽宁 大连医科大学附属第二医院介入科

通信作者: 宋 磊 E-mail: songlei_1975@126.com

加载贝伐珠单抗治疗难治性实体瘤,以期弥补传统介入栓塞化疗的缺陷,初步探讨其安全性及有效性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2016 年 8 月—2017 年 4 月我科收治了 4 例难治性实体瘤患者,其中 3 例为男性,1 例为女性,年龄 41~64 岁。4 例患者于治疗前均已诊断明确。其中 2 例为胰腺癌腹腔转移,1 例为胃癌术后复发,1 例为直肠癌术后肝转移。4 例均为不适合手术治疗的肿瘤术后复发患者,既往曾行多周期、多方案静脉及动脉灌注化疗,因不良反应严重难以耐受,抑或病情持续进展,转入我科。均行载药微球加载贝伐珠单抗治疗。

1.2 治疗方法

1.2.1 载药微球加载贝伐珠单抗治疗方法 ①穿刺及造影:与传统 TACE 造影方法相同,应用 Seldinger 技术,经皮股动脉穿刺插管。根据原发肿瘤部位选择相应导管插入动脉进行 DSA,若发现某区域排列

紊乱的肿瘤血管、血管湖样充盈,则探查可能存在的肿瘤供养血管,然后将导管插入肿瘤的供血动脉,必要时使用同轴导管或微导管进行超选。②动脉灌注化疗:在导管插入后,先行化疗药物灌注,尽可能超选择至肿瘤供血动脉再进行化疗药物的动脉灌注。③肿瘤供血动脉栓塞:栓塞时经 2.7 F Renegade HI-FLO 微导管(Boston Scientific,US)超选择插管至肿瘤供血动脉内。造影明确肿瘤染色后缓慢灌注化疗药物,其后缓慢予以加载贝伐珠单抗的 HepaSphere 微球行栓塞治疗,注射速率为 1 mL/min。当观察到对比剂流速减慢甚至停止时,栓塞终止。④造影检查:等待 5 min 后复查造影,如发现仍有肿瘤染色则继续栓塞,直至造影未发现明显肿瘤染色为止。如果在 1~2 瓶载药 HepaSphere 微球使用完毕后,仍无法有效地全部栓塞肿瘤,则逐级采用不同直径的 Embosphere 微球(Merit Medical,US)栓塞肿瘤,直至造影证实肿瘤染色消失。⑤拔除动脉导管及动脉鞘:栓塞完毕后,拔除动脉鞘,动脉压迫止血器加压包扎。患者仰卧,术侧下肢伸直、制动 6~8 h。4 例患者基本情况及治疗方案见表 1。

表 1 4 例行载药微球加载贝伐珠单抗治疗方案选择情况

病 例	年 龄	性 别	初 次 治 疗	既往治疗	临床诊断	药物选择	肿瘤供血动脉	HepaSphere 微球粒径/ μm
1	55	女	直肠癌根治术	奥沙利铂(ivgtt)+卡培他滨、卡培他滨、伊立替康(ivgtt)+替吉奥、伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(ivgtt)、奥沙利铂+雷替曲塞(iA)、贝伐珠单抗+奥沙利铂+雷替曲塞(ivgtt/iA)	直肠癌术后肝转移	奥沙利铂+雷替曲塞	肝左动脉及肝右动脉	50~100
2	64	男	胃癌根治术	伊立替康+顺铂(iA)、伊立替康+洛铂(iA)	胃癌术后腹腔转移	奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙	胃十二指肠动脉	30~60
3	51	男	胰头癌根治术	吉西他滨+顺铂(ivgtt)、白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨(iA)、白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨(ivgtt)	胰腺癌术后腹腔转移	白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨	腰动脉	50~100
4	41	男	静脉化疗	白蛋白结合型紫杉醇(ivgtt)+替吉奥、紫杉醇(ivgtt)+替吉奥	胰腺癌腹膜后淋巴结转移	奥沙利铂+吉西他滨+氟尿嘧啶	胃十二指肠动脉及肠系膜上动脉	30~60 50~100

注: ivgtt: 静脉滴注; iA: 动脉灌注

1.2.2 术后处理 术后给予患者保肝、抑酸、补液、止吐、镇痛等对症支持治疗 3~5 d;根据病情,必要时使用抗生素预防感染。

1.2.3 疗效评价 ①所有患者治疗前及术后 4 周行 CT 或 MR 检查,按照改良版实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评价近期疗效^[2],分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总有效率=SD+PR+CR。②对比患者治疗前与治疗后 3 d、1 个月的相关肿瘤标志物变化。

1.2.4 不良反应评价 患者接受治疗后即开始评

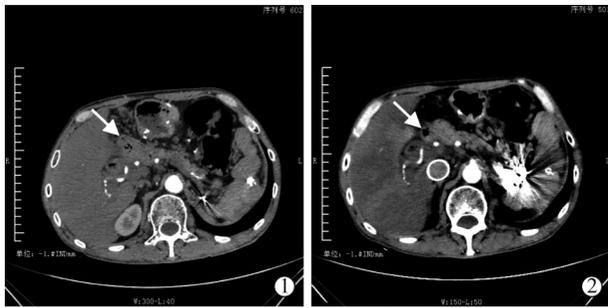
价其不良反应,以美国国家癌症研究所通用毒性标准 4.0(CTCAEv4.0)评价术后不良反应,评价载药微球加载贝伐珠单抗介入治疗术后的不良反应发生率及其严重程度,主要评价的指标有:血常规、生化、肾功能、血压、出血倾向、胃肠道症状、一般状况等。从术后及药物近期不良反应情况评价载药微球加载贝伐珠单抗栓塞化疗的安全性。

1.2.5 随访 术后规律随访,每 4 周复查,记录患者疾病进展时间,患者生存期等指标。末次随访时间为 2017 年 4 月 28 日或患者死亡。

2 结果

2.1 疗效评价

本组 4 例患者均顺利接受 HepaSphere 微球加载贝伐珠单抗栓塞化疗,4 例患者随访 4~12 个月,中位随访时间为 6 个月。根据 mRESCIST 标准,无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 分别为 175、104、260 和 96 d,临床获益率为 100%。术后总体肿瘤评价 1 例为 PR,3 例为 SD。术后 1 个月复查影像学提示肿瘤缩小,图 1(①②)为其中 1 例患者治疗前后影像学比较。定期复查相关肿瘤标志物较术前均有不同程度的降低。



①术前增强 CT 可见胰头、肝门区一大约 52 mm×37 mm 腹腔转移瘤,术中造影可见肿瘤由腰动脉 2 分支供血,栓塞后未见明显肿瘤染色;②术后 1 个月增强 CT,可见肿瘤较前缩小,界限较前清晰

图 1 胰头癌腹腔转移治疗前后图像

2.2 不良反应

4 例患者接受载药微球加载贝伐珠单抗介入治疗手术后,主要不良反应包括栓塞后综合征(发热、腹痛不适),骨髓抑制,转氨酶及胆红素升高,胃肠道反应。均为 I、II 度,无其他严重药物及治疗相关性不良反应发生。

3 讨论

动脉灌注化疗药物与静脉化疗相比,肿瘤组织中的局部药物浓度可高达全身浓度的 100~400 倍,同时也减轻了化疗药物的全身不良反应^[3]。TACE 治疗因其在肿瘤局部药物浓度较静脉化疗高,可以达到更好的治疗效果,在延长生存期、改善疾病相关症状、减少转移及复发的发生率等方面均取得了很好的效果^[4-5]。对于已失去手术机会及术后复发的实体瘤患者,TACE 是主要的治疗手段之一^[6-7]。在实体瘤的治疗中,持续性的释放药物及药物在肿瘤局部浓度的维持起着重要的作用,载药微球的发展在一定程度上解决了这个问题。载药微球可以通过与碘化油混合化疗药物一样的方法在 TACE 的治疗中实现动脉内灌注化疗栓塞。载药微球通过离子交

换释放药物,可减少药物的全身分布,同时提高肿瘤局部药物浓度。另一方面,载药微球的缓释效应可以长时间的保持肿瘤局部的药物浓度,使远期疗效得以实现。Gupta 等^[8]报道传统 TACE 中碘化油混合阿霉素术后 3 d 血液中药物浓度接近为 0,而 HepaSphere 加载阿霉素术后 14 d 后局部药物浓度仍可以达到治疗效果。我们尝试在 TACE 术中应用贝伐珠单抗,希望可以抑制肿瘤的残留、复发,达到更好的治疗效果。贝伐珠单抗是一种重组人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,它能通过与 VEGF-A 结合,抑制其与 VEGF 受体-2 的结合,进而抑制 VEGF 的生物学活性。因此,贝伐珠单抗能通过影响血管增生和内皮细胞的迁移及存活,从而达到抑制肿瘤新生血管生成、生长及转移的作用^[9]。与单独的化疗相比,贝伐珠单抗与化疗药物联合应用可提高化疗药物的抗肿瘤作用,这可能由于贝伐珠单抗可以减小肿瘤内组织间隙的液压,增强化疗药物在肿瘤内部的渗透作用相关^[10]。此外,贝伐珠单抗也通过抗体依赖介导的细胞毒作用及补体依赖的细胞毒作用抗肿瘤并逆转肿瘤细胞的耐药性,提高化疗药物的敏感性。目前,贝伐珠单抗已经被广泛用于肝细胞癌、胰腺癌、结直肠癌、肺癌、卵巢、输卵管、腹膜癌、宫颈癌、胃食管癌、尿路上皮癌、胶质母细胞瘤、肾癌等多种肿瘤的治疗^[11-15]。贝伐珠单抗联合放化疗在这些实体瘤一、二线治疗及维持治疗中均显示了较强的抗瘤活性。

4 例治疗结果表明,载药微球加载贝伐珠单抗进行动脉灌注化疗栓塞主要通过以下 3 个方面发挥其对肿瘤的治疗作用:①血管栓塞作用。通过超选择将载药微球注入到供养肿瘤的毛细血管前动脉,阻断肿瘤组织摄取营养,发挥其治疗作用。相较于普通栓塞具有更好的栓塞效果,而且安全、有效^[16]。②抗血管生成作用。新生血管生成是恶性肿瘤生长、浸润和转移的重要前提之一。贝伐珠单抗能够通过抑制肿瘤组织的新生血管生成,从而达到抑制肿瘤生长的作用。另外,贝伐单抗还可以通过促进现有肿瘤血管退化、降低组织间隙压和血管的通透性,从而增加到达肿瘤细胞的有效药物浓度,提高疗效^[17]。③药物缓释作用。载药微球 HepaSphere 通过离子交换释放药物,具缓释效应,相比于碘化油能够更加显著的减少药物的全身分布,同时提高肿瘤局部药物浓度^[18]。这在一方面增加了药物的疗效,减少了治疗的次数,另一方面减少了药物的全身不良反应。

综上所述,载药微球加载贝伐珠单抗治疗难治性实体瘤患者,有较好的疗效和安全性,对于已失去手术机会或术后复发转移后经全身化疗或传统 TACE 难以控制的患者仍有较好的肿瘤控制作用。但由于本报道案例较少,疗效评价和不良反应的结果可能存在一定程度偏差,因此,需要更多相关案例的疗效及安全性评价。

[参考文献]

- [1] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma(HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 914-921.
- [2] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52-60.
- [3] Namur J, Citron SJ, Sellers MT, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants [J]. *J Hepatol*, 2011, 55: 1332-1338.
- [4] Terai Y, Kanemura M, Sasaki H, et al. Long-term follow-up of neoadjuvant intraarterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon (4L-DB) catheter for locally advanced uterine cervical cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14: 56-62.
- [5] Shimamoto H, Takizawa K, Ogawa Y, et al. Clinical efficacy and value of redistributed subclavian arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer[J]. *Jpn J Radiol*, 2011, 29: 236-243.
- [6] 李国平, 龚高全, 王建华, 等. 不可切除的胰腺癌 TAI/TACE 治疗后回顾性生存分析[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 118-123.
- [7] 徐国辉, 徐宗全, 周 峥, 等. TACE 联合贝伐珠单抗治疗不可切除结直肠癌肝转移的临床研究[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30: 1493-1497.
- [8] Gupta S, Wright KC, Ensor J, et al. Hepatic arterial embolization with doxorubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres in an animal model[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34: 1021-1030.
- [9] 周振兴, 宋军民, 陈姬华, 等. 贝伐珠单抗在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. *药学进展*, 2015, 39: 525-532.
- [10] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1129-1136.
- [11] Raez LE, Santos ES, Webb RT, et al. A multicenter phase III study of docetaxel, oxaliplatin, and bevacizumab in first-line therapy for unresectable locally advanced or metastatic non-squamous cell histology non-small-cell lung cancer(NSCLC)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72: 1103-1110.
- [12] Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al. Independent radiologic review of the gynecologic oncology group study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131: 21-26.
- [13] Scheffter T, Winter K, Kwon JS, et al. RTOG 0417: Efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88: 101-105.
- [14] Sohal DP, Metz JM, Sun W, et al. Toxicity study of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab, followed by 5-fluorouracil, oxaliplatin, bevacizumab, and radiotherapy, in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71: 1485-1491.
- [15] Uronis HE, Bendell JC, Altomare I, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in the treatment of metastatic esophagogastric adenocarcinomas[J]. *Oncologist*, 2013, 18: 271-272.
- [16] Namur J, Pascale FT, Dinca H, et al. Safety and efficacy compared for two doxorubicin loaded microspheres in liver VX2 model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: S115-S116.
- [17] Prager GW, Lackner EM, Krauth MT, et al. Targeting of VEGF-dependent transendothelial migration of cancer cells by bevacizumab [J]. *Mol Oncol*, 2010, 4: 150-160.
- [18] van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drugeluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Onkologie*, 2011, 34: 368-376.

(收稿日期:2018-01-24)

(本文编辑:俞瑞纲)