

• 综述 •

载药微球在肝细胞肝癌动脉化疗栓塞治疗中的研究进展

金泓宇^{1,2}, 袁驰², 廖明恒¹, 王孟华², 蔡秋钰², 刘思玉², 曾勇¹

1. 四川大学华西医院肝脏外科/肝移植中心(成都 610041)

2. 四川大学华西临床医学院(成都 610041)

【摘要】 目的 就近年来国内外4种主流载药微球在肝细胞肝癌(HCC)动脉化疗栓塞(TACE)治疗中的研究进展进行总结。方法 对国内外有关4种主流载药微球的理化性质和药代动力学、临床治疗的有效性与安全性进行的相关文献进行综述。结果 目前市场上主流的载药微球具有药物装载速率高、可持续释放药物的特性,能在一定程度上降低栓塞后不良反应,接受载药微球-TACE治疗的患者比接受传统TACE治疗的患者安全性和耐受性略高,术后未见严重并发症,但两者的近远期疗效差异并不明显。结论 目前大多数研究认为载药微球的安全性和耐受性均略高于传统TACE,但是前者的有效性是否优于后者国内外仍存在较大争议,仍需更多高质量多中心随机对照试验来研究证实。

【关键词】 肝细胞肝癌; 经导管动脉化疗栓塞术; 载药微球

Research progress of drug-eluting beads in arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma

JIN Hongyu^{1,2}, YUAN Chi², LIAO Mingheng¹, WANG Menghua², CAI Qiuyu², LIU Siyu², ZENG Yong¹

1. Department of Liver Surgery & Liver Transplantation Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: ZENG Yong, Email: zengyong@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To summarize the research progress of four mainstream drug-eluting beads (DEB) in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma in recent years. **Method** Through retrieving relevant literatures at home and abroad, the physicochemical properties, pharmacokinetics, effectiveness, and safety of four mainstream DEBs were reviewed. **Results** The current mainstream DEBs on the market had the characteristics of high drug loading rate and sustained release of drugs, which could reduce the adverse reactions after the embolization to a certain extent. The safety and tolerance of patients receiving DEB-TACE were slightly higher than those receiving traditional TACE (c-TACE). There were no serious complications after the DEB-TACE, but the short-term and long-term efficacies between the two methods were not significantly different. **Conclusions** At present, most studies believe that the safety and tolerance of DEB are slightly higher than that of c-TACE, but whether the former is more effective than the latter is still controversial at home and abroad, and more high-quality multicenter randomized controlled trials are needed to confirm it.

【Keywords】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; drug-eluting bead

原发性肝癌(以下简称“肝癌”)是高发的恶性肿瘤之一,其死亡率在恶性肿瘤中居第4位,年均死亡人数高达78.2万,其中肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝脏恶性肿瘤^[1]。对于肝癌,虽然根治性方法有外科手术

切除、肝移植等,但是由于其起病隐匿,大多数患者确诊时已为中晚期,失去根治性治疗的机会。目前,对于中晚期肝癌患者我国的《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[2]中将经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)推荐为一线治疗。在传统TACE治疗方案中是以碘化油加顺铂、阿霉素或其他化疗药物为栓塞材料,但是其全身毒副作用较强,长期栓塞效果不佳^[3]。

DOI: 10.7507/1007-9424.201905100

通信作者: 曾勇, Email: zengyong@medmail.com.cn

近年来,载药微球作为一种新兴材料,拥有载药和栓塞的特性,可以持续释放抗肿瘤药物,增加肿瘤缺血强度,延长药物作用时间,通过降低血药浓度减少系统性的副作用,具有较好的治疗效果^[4-5],其也被用于中晚期肝癌的栓塞治疗。载药微球较多,其中针对 DC/LC Bead[®] 微球、CalliSpheres[®] 微球、HepaSphere[®] 微球(又称 QuadraSpheres[®] 微球)和 TANDEM[®] 微球(又称 Oncozene[®] 微球)的研究最多^[6-9]。笔者现对以上这 4 种载药微球的理化性质、临床治疗的有效性和安全性进行综述。

1 载药微球的理化性质及药代动力学

载药微球是一种新兴的、不可吸收的血管栓塞材料,能够搭载市面上常见的细胞毒性化疗药物。目前国内外主流的载药微球如 DC/LC Bead[®] 微球(Biocompatibles 公司,英国)、HepaSphere[®] 微球(又称 QuadraSpheres[®] 微球, BioSphere 公司,美国)、TANDEM[®] 微球(又称 Oncozene[®] 微球, CeloNova BioSciences 公司,美国)和 CalliSpheres[®] 微球(苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司)均已获得美国食品及药物管理局(FDA)510(k)s 认证。

1.1 DC/LC Bead[®] 微球

DC/LC Bead[®] 微球通过离子交换机制,于球体表面搭载阿霉素、表柔比星、伊立替康等正电荷药物,载药量为 25~37.5 g/L,单次治疗的最大剂量设定为 150 mg,其规格有 70~150、100~300、300~500 和 500~700 μm ,75 mg 阿霉素的载药时间(装载率达到 98%)分别为 60、90 和 120 min^[10-11]。

Weng 等^[12]发现,100~300 μm DC/LC Bead[®] 微球能在 10 min 内搭载溶液中超过 95% 的阿霉素,药物释放率平均为 80.58%。Lahti 等^[13]发现,300~500 μm DC/LC Bead[®] 微球能够在细胞培养介质上快速有效装载并迅速释放舒尼替尼,5 g/L 水合载药微球在 60 min 内达到超过 99% 的最大负荷,5 μL 装载舒尼替尼的载药微球半数最大洗脱时间为 127 min,最大平均洗脱百分率为 5.36%,值得注意的是,随着装载舒尼替尼的载药微球剂量提升,以上 2 个数值呈下降趋势。Hong 等^[14]的动物实验表明,100~300 μm DC/LC Bead[®] 微球可降低 82% 的血浆阿霉素浓度,并使肿瘤局部药物浓度将在第 3 天时达到顶峰,维持 7~14 d 后递减。

1.2 HepaSphere[®] 微球

与 DC/LC Bead[®] 微球不同,HepaSphere[®] 微球成品为干燥固体,能在球体内部负载阿霉素、表柔比星、顺铂、奥沙利铂等药物,2 mL HepaSphere[®] 微

球可负载 50~75 mg 阿霉素,干燥时规格为 30~50、50~100、150~200 μm ,当暴露于与血浆等渗的溶液时,HepaSphere[®] 微球体积可膨大 4 倍,且能根据弯曲或狭窄血管塑形以达到更好的栓塞效果^[15]。

Sottani 等^[16]在分析 8 例接受直径为 50~100 μm HepaSphere[®] 微球 TACE 治疗患者的外周血样本后发现,注射后 5 min 即在血清中观察到最高浓度的表阿霉素,最大血药浓度为 (36.3 \pm 11.0) ng/mL,随后在前 2 h 迅速下降,中位半衰期为 (8.4 \pm 5.3) h;此外,该研究还发现,HepaSphere[®] 微球 TACE 组除受试者操作特征曲线下面积(AUC)的变异性外,平均最大血药浓度、半衰期、AUC 和最大血药浓度的变异性均低于 DC/LC Bead[®] 微球 TACE 组。

1.3 CalliSpheres[®] 微球

CalliSpheres[®] 微球可搭载阿霉素、伊立替康和表柔比星,载药剂量为 50~100 mg,其规格有 100~300、300~500、500~700、700~900 和 900~1 200 μm ,加载阿霉素后呈现红色,粒径缩小 41.4%~48.6%,具有良好的生物相容性和极佳的可变弹性,可压缩形变至 50%^[17]。

动物实验^[18]表明,与传统 TACE 相比,100~300 μm CalliSpheres[®] 微球可使血浆最大阿霉素浓度下降 82.3%,5 min 后外周血阿霉素浓度达到 (39.85 \pm 13.86) ng/mL,且能保持局部组织的阿霉素浓度于相对较高的水平维持至少 1 个月,而接受传统 TACE 的组织 1 周后已无法检出阿霉素。

1.4 TANDEM[®] 微球

TANDEM[®] 微球因其有 (40 \pm 10) μm 、(75 \pm 15) μm 和 (100 \pm 25) μm 的紧密校准直径,且加载药物后收缩率小于 5% 而不同于其他微球。通过水凝胶基质上离子交换位点,每毫升 TANDEM[®] 微球能够在 60 min 内装载 50 mg 阿霉素或伊立替康,具有较高的载药量及更远端的肿瘤栓塞能力,并且能够在药物输送到靶组织时提供控制洗脱^[19]。

Malagari 等^[20]的初步研究结果显示,在注射 TANDEM[®] 微球后 5~10 min 血浆阿霉素浓度达到峰值,最大浓度可达 (203.5 \pm 225.8) ng/mL,其中使用 40 μm 的微球血药浓度上升最明显,最大浓度可达 (387.9 \pm 380.2) ng/mL,且随着微球直径增加而呈下降趋势,分析可能与表面效应有关。

综上,目前市场上主流的这 4 种载药微球均能够保持较低的血浆药物浓度,在降低药物所致的栓塞不良反应方面有一定的优势,同时表现出较为高效的药物装载速率及持续释放药物的特性,但其具

体的装配和释放速度随着不同的载药微球种类而变化^[21]。近年来,已有研究^[22-23]证实分子靶向药物凡德他尼、索拉非尼可使中晚期肝癌患者生存受益,未来分子靶向药物结合载药微球可能成为具有发展潜力的研究领域。

2 载药微球-TACE 治疗的临床研究进展

目前载药微球-TACE 已在国内外临床治疗中得到广泛应用并被认为是治疗中晚期肝癌的一种较为安全的治疗方法。目前,已有较多研究比较了传统 TACE 及载药微球-TACE 治疗的有效性,但对载药微球-TACE 疗效是否优于传统 TACE 结论并不一致,仍存在争议。

2.1 DC/LC Bead[®] 微球的应用

DC/LC Bead[®] 在载药微球-TACE 治疗中使用较为普遍,目前已有多个中心就其临床疗效进行了研究。Lee 等^[24]对 152 例接受 DC/LC Bead[®]-TACE 治疗的 HCC 患者进行了多中心前瞻性单臂临床研究,结果发现,治疗后 1 个月时的客观缓解率和完全缓解率分别达到 91.4% 和 40.1%, 术后 6 个月时则分别为 55.4% 和 43.0%, 6 个月总生存率高达 97.4%, 累积无进展生存率为 65.0%, 并认为 Child-Pugh 评分、肿瘤大小和肿瘤多发与无进展生存率相关,该研究中术后 6 个月时的完全缓解率和总生存率均优于既往文献研究^[25-26]报道,因此认为使用 DC/LC Bead[®] 微球进行 TACE 治疗有效。遗憾的是,该研究纳入患者部分接受了其他形式的治疗,可能对研究结果造成影响,且缺少与传统 TACE 疗效的对比试验。另也有研究者^[7]针对 273 例 HCC 患者的一项回顾性研究结果显示,在 5 年的随访期内,虽然在 DC/LC Bead[®] TACE 组 ($n=72$) 和传统 TACE 组 ($n=201$) 的平均生存时间均为 37 个月,但是 DC/LC Bead[®] TACE 组的无进展时间为 16 个月而传统 TACE 组为 11 个月,显示 DC/LC Bead[®] TACE 能够达到更好的临床效果。

以上这些研究结果均显示了 DC/LC Bead[®] 载药微球-TACE 治疗的有效性,然而也有不少研究者对此持怀疑态度。如 Monier 等^[27]对 131 例 HCC 患者开展了单中心回顾性研究,其中 57 例接受载药微球 (DC/LC Bead[®] 微球)-TACE, 74 例接受传统 TACE, 结果显示,载药微球-TACE 组较传统 TACE 组总生存率更低 ($P=0.08$), 且载药微球-TACE 组胆管损伤率 [$OR=3.32, 95\%CI(1.34, 8.25), P=0.01$] 和全肝损伤率 [$OR=2.5, 95\%CI(1.07, 5.83), P=0.034$] 明显增高。该研究纳入病例较多且多为

中晚期肝癌患者,与以前研究中得到的“载药微球-TACE 疗效非劣于传统 TACE”的结论截然相反,结果提示,针对载药微球-TACE 疗效的争论亟待更多优质的多中心随机对照研究来评价。另外, Duan 等^[28]也通过一项回顾性临床研究比较了传统 TACE ($n=159$)、使用 DC/LC Bead[®] 微球 ($n=47$) 和 QuadraSpheres[®]/HepaSphere[®] 微球 ($n=26$) 进行 TACE 治疗的短期有效性及安全性,结果发现,术后全肝客观缓解率分别为 63%、60% 和 38%, 完全缓解率分别达到 16%、13% 和 19%, 但除传统 TACE 组术后全肝客观缓解率明显高于 QuadraSpheres[®] 微球 TACE 治疗外,各组间缓解率比较差异并无统计学意义,因此,该研究得出载药微球-TACE 治疗效果并未比传统 TACE 具有明显优势的结论。分析其原因,由于此研究所有 TACE 均采用超选择性导管插入术,该插入术能够通过精准插入肿瘤的供血动脉支且针对性注入碘油乳剂或颗粒性栓塞剂来提高疗效并降低毒性,因此,该研究者推测,超选择性导管插入术的应用使载药微球-TACE 治疗的优势在该研究中的低风险组和高风险组中均未体现,提示 TACE 中插管术式的选择而非栓塞剂的材料对患者预后影响较大;但同时也发现,该项研究中纳入患者规模较小,随访期较短,使用的化疗方案不尽相同,所有残留或复发的患者均进行了进一步的 TACE 治疗,然而再次使用 TACE 的载体可能不同,以上因素可能对治疗效果产生不确定的影响。

2.2 TANDEM[®] 微球的应用

Malagari 等^[20]对 19 例患者进行了大小和剂量递增的初步安全性研究,然后前瞻性地对其他 52 例患者随机分配 150 或 100 mg 阿霉素 TANDEM[™] 微球-TACE 后得出结论, TANDEM[™] 微球-TACE 能提高局部反应率和中期生存时间,但过高的药物搭载浓度 (>33.3 mg/mL 微球) 对于生存受益影响不大,反而会提高血浆阿霉素浓度且具有胆管毒性。

2.3 HepaSphere[®] 微球的应用

朴相浩等^[9]对 2014 年 7 月至 2017 年 10 月期间的 24 例 HCC 患者进行了研究,患者肿瘤最长径为 (9.3 ± 4.0) cm, BCLC 分期 B 期 5 例、C 期 19 例,结果发现, HepaSphere[®] 微球-TACE 治疗后未见肝梗死等严重并发症,治疗后 1、3、6 个月时获得的疾病缓解率分别为 58.3%、45.8% 和 40.9%, 疾病控制率分别为 91.7%、83.3% 和 86.4%, 术后第 1 年和第 2 年的存活率分别为 87.5% 和 58.3%, 因此认为 HepaSphere[®] 微球-TACE 治疗中晚期 HCC 安全性好,短期疗效稳定。另外, Zurstrassen 等^[29]采用

50 ~ 100 μm 的 HepaSphere[®] 对 18 例早期 HCC 患者进行 TACE 治疗, 客观缓解率达到 53.3%, 30 d 内无患者死亡, 但出现了恶心、呕吐、腹痛、发热等副反应。

2.4 CalliSpheres[®] 微球的应用

目前针对国产 CalliSpheres[®] 微球在 TACE 治疗中的优劣国内已有多项研究进行分析, 但结论尚未统一。Xiang 等^[30]在一项临床试验中发现, 73 例 HCC 患者被分至 CalliSpheres[®] 微球 TACE 组和传统 TACE 组, 结果显示, 在治疗后 1、3 和 5 个月时 CalliSpheres[®] 微球 TACE 组有更高的疾病控制率和客观反应率, 优于传统 TACE 组, 但是该研究中 CalliSpheres[®] 微球 TACE 组和传统 TACE 组患者的基线数据存在差异, 同时样本量较小, 且该研究纳入人群主要来自于中国南方, 可能会带来选择偏倚, 影响结果可信度。Zhou 等^[17]的研究中 99 例 HCC 患者采用 CalliSpheres[®] 微球-TACE 治疗, 其中完全缓解率达到 16.2%, 部分缓解率达到 59.6%, 总有效率达到 75.8%, 且副作用均较轻, 同时该团队认为 BCLC 分期、结节数和传统 TACE 治疗史可能是 CalliSpheres[®]-TACE 治疗效果的预测因素。Wu 等^[31]在一项回顾性研究中发现, CalliSpheres[®] 微球-TACE 组的肿瘤反应率和疾病控制率在治疗后 3 个月和 6 个月时显著高于传统 TACE 组 ($P < 0.05$), 显示出了 CalliSpheres[®] 微球-TACE 的临床优越性, 但是此项回顾性研究纳入样本量较少, 因此临床参考价值有限。评价 CalliSpheres[®] 微球-TACE 治疗肝癌患者的安全性暂时缺乏统一的标准, 大多数研究依据 CalliSpheres[®] 微球-TACE 治疗后患者的治疗有效率、血常规指标、肝功能指标、肿瘤标志物、患者术后的并发症以及患者术后的体力状况来评估 CalliSpheres[®] 微球-TACE 治疗的安全性。周永祥等^[32]纳入了 28 例年龄 70 岁以上确诊为 HCC 或胆管细胞癌的患者, 28 例患者均行 CalliSpheres[®] 微球-TACE 治疗, 术后患者血常规、肝功能指标都可恢复至术前水平, 肿瘤标志物甲胎蛋白持续下降, 因此认为载药微球-TACE 有较好的安全性, 有望为老年肝癌患者提供一种更好的治疗方式。

对以上研究结论学术界也存在相反的声音。陈刚等^[33]通过回顾性分析 20 例接受传统 TACE 和 22 例接受 CalliSpheres[®] 微球-TACE 治疗的 HCC 患者资料, 指出 CalliSpheres[®] 微球-TACE 组和传统 TACE 组在治疗后 1、3 和 6 个月时的客观缓解率比较差异并无统计学意义, 相反会带来更多的并发症, 但此研究相较之下样本量较小, 研究结果不可

避免存在抽样偏差; 同时在该研究中纳入部分不推荐使用 TACE 治疗的患者可能会对结果造成影响。因此, 仍需要更大样本量的高质量临床研究进一步评估 CalliSpheres[®] 微球-TACE 的有效性。

综合以上研究后普遍认为, 载药微球-TACE 是治疗中晚期肝癌的一种有效方法, 但近年来关于载药微球临床研究纳入的病例、研究方法和研究结果差异性均较大, 且对于载药微球-TACE 与传统 TACE 治疗有效性的优劣仍存在较大争议, 笔者推测这可能与不同研究随访时间差异性大、载药微球的载药浓度、载药微球的直径、患者 BCLC 分期、Child-Pugh 评分、不同国家诱发肝癌的病因不同有关。值得注意的是, 目前的研究缺乏对不同载药微球材料对于接受 TACE 的 HCC 患者预后之间的横向对比, 这可能是未来值得探索的方向。目前大部分学者认为, 尽管接受载药微球-TACE 治疗的患者安全性和耐受性似乎高于传统 TACE 组, 但两者的近远期疗效差异并不明显。

3 载药微球的并发症

传统 TACE 由于载体碘油与化疗药物混合乳剂的不稳定性, 后者易扩散分离至人体外周循环系统, 降低其局部释放的可控性, 因而增加化疗药物的全身不良反应^[34]。据文献^[35]报道, 传统 TACE 的副作用包括短暂的栓塞后综合征即腹痛和发热, 并常伴有肝功能下降, 严重时可伴有肝功能衰竭, 伴有黄疸、腹水和肝性脑病的严重肝失代偿是相当罕见的。载药微球-TACE 因载药微球可负载化疗药物并具有持续缓释药物的特点, 可在较长时间内维持局部浓度, 提高客观反应率并减少不良反应的发生。文献^[4]报道载药微球-TACE 治疗后多为恶心、腹痛、呕吐等轻微副作用, 少见肝功能衰竭、胆管炎、脓肿形成、胆汁漏等严重并发症。

3.1 DC/LC Bead[®] 微球的并发症

Nicolini 等^[36]的研究显示, 接受传统 TACE 治疗后, 超过 90% 患者出现栓塞综合征, 相比之下 DC/LC Bead[®] TACE 的患者表现出良好的耐受性。此外, 有研究^[37]表明, 和传统 TACE 治疗相比, 载药微球-TACE 治疗并不具有更严重的肝脏毒性。Sattler 等^[38]在随访过程中发现, 32 例接受 DC/LC Bead[®] TACE 的 HCC 患者中有 5 例患者发生了 7 次轻微胆管不良反应, 11 例患者出现不同程度术后胆红素指标异常而后回落至术前水平, 只有 1 例患者接受二次载药微球-TACE 后出现肝脓肿, 所有患者在 30 d 内未发生 CTCAE 评级 5 级以上严重不良反

应,因此认为载药微球-TACE后的并发症在可接受范围内。Lee等^[39]对2组各54例HCC患者进行研究后报道,DC/LC Bead[®]微球TACE组术后肝动脉损伤的发生率明显高于传统TACE组,经多变量分析后认为与肝亚段动脉的选择无关($P=0.07$),与多霉素浓度关联程度较大($P=0.05$),推测与载药微球缓释药物的药代动力学特性相关。尽管如此,出现肝动脉损伤并未对载药微球-TACE组患者的生存预后产生影响,仅与传统TACE组患者的不良预后相关,同时也指出该项研究样本量较小,结论是否准确需要更长的随访时间以更全面评估。

3.2 HepaSphere[®]微球的并发症

邱力戈等^[40]比较68例接受HepaSphere[®]微球-TACE和61例接受传统TACE(均为肿瘤直径>5cm的大肝癌患者)治疗后不良反应发现,与传统TACE组相比,载药微球-TACE组发热患者更少、疼痛程度更轻及AST水平更低,由此认为载药微球组术后恢复速度更快。Kucukay等^[41]的一项单中心回顾性研究表明,HepaSphere[®]微球-TACE在减少栓塞后综合征方面并不优于传统TACE,此外在73例接受传统TACE和53例接受HepaSphere[®]微球-TACE的患者中,分别有5例和4例患者术后1周出现胆汁瘤,但这些患者均因Oddi括约肌功能障碍接受过内镜下括约肌切开术,提示载药微球TACE术后并发症与患者手术史相关。

3.3 CalliSpheres[®]微球的并发症

曹国洪等^[42]对20例肝癌患者行CalliSpheres[®]微球-TACE治疗后患者半年生存率为95.00%,仅出现恶心、呕吐、发热、疼痛等轻微不良反应,故认为CalliSpheres[®]微球-TACE治疗肝癌具有良好的临床缓解率及安全性。周永祥等^[32]纳入了28例行CalliSpheres[®]微球-TACE治疗的患者,术后疼痛、呕吐、发热等不良反应轻微,89.2%的患者体力情况平稳或有所改善。Zhou等^[17]纳入99例采用CalliSpheres[®]微球-TACE治疗的HCC患者,93.6%的患者术中或术后仅经历轻度或中度疼痛,大多数患者术后未出现呕吐,仅出现轻中度的发热,并未发生其他严重不良反应。以上研究结果提示,CalliSpheres[®]微球-TACE治疗肝癌有较好的安全性,但上述研究对安全性的评价都缺乏统一的标准,且纳入的样本量较小,统计学效能可能并不高。除此以外,以上研究纳入的患者部分有传统TACE治疗史,因此首次就采用CalliSpheres[®]微球-TACE治疗肝癌患者中的安全性还需进一步评估。

3.4 TANDEM[®]微球的并发症

Malagari等^[20]针对52例接受TANDEM[®]-TACE治疗HCC患者的前瞻性研究表明,3.84%的患者术后出现肿瘤破裂,5.7%的患者出现与高载药量明显正相关的术后胆管损伤,只有部分患者术后出现轻微的栓塞综合征。Greco等^[43]对48例接受TANDEM[®]-TACE治疗的早期或中期HCC合并代偿性肝硬化患者观察后发现,没有患者出现严重的系统性副反应,仅24.6%的患者出现腹痛,15%的患者出现栓塞后综合征和12.3%的患者出现恶心,所有副反应经对症治疗后有所缓解。以上研究均提示TANDEM[®]微球治疗后副反应的发生均处于可接受范围内,但以上研究观察期限较短,且缺乏对照组,因此对于TANDEM[®]微球治疗术后长期并发症的发生仍有待进行更高质量研究。

4 问题与展望

越来越多的临床证据支持TACE作为中晚期HCC患者的一线治疗,但是目前对于传统TACE和载药微球-TACE的疗效是否有差异仍然存在较大的争议。大多数研究更倾向于两者疗效无明显差异,但仍需通过优化对患者的筛选、使用优化的微粒尺寸和使用有效的化疗药物(如伊达柔比星),在包括对HCC患者的Ⅲ期临床试验或高质量多中心随机对照试验中证明其临床疗效。值得一提的是,有研究者^[4,44]提出,TACE也可以成为早期HCC患者的治疗选项之一,但遗憾的是,目前关于此方面的研究仍占少数。对于其他类型的肝脏恶性肿瘤如胆管癌或结直肠癌肝转移,目前也缺乏足够的临床证据证明载药微球-TACE的有效性。从临床经济学的角度出发,由于传统TACE术后住院时间更长且栓塞综合征发生更频繁,因此,认为载药微球-TACE能够减少栓塞治疗次数进而改善生活质量^[45]并可能降低总治疗费用^[46-47]。

值得注意的是,目前常用的载药微球多为非降解型(如DC/LC Bead[®]和HepaSphere[®]),因此,应注意防范载药微球对正常脏器和动脉的永久性栓塞和压迫并密切关注术后并发症。目前已有研究针对生物降解型微球(如壳聚糖或聚乙二醇衍生物材料)及非降解型微球的载药释药特性、栓塞特性、灌注时间、组织学改变等进行了体外和动物试验^[16,48]。生物降解型微球是以羧甲基纤维素和羧甲基壳聚糖为原料,在不添加任何外源交联剂的情况下,采用乳液交联法所制备的,这种微球具有高度多孔的内部结构,通过改变羧甲基纤维素的氧化程

度,可以调节其膨胀和体外降解时间。内皮细胞对于生物降解微球具有良好的耐受性并可在体外进行酶降解,在家兔肾栓塞模型中对生物降解微球所进行的体内评价显示出这种微球在温和的组织反应下是可生物降解的^[49]。已有的研究表明,生物降解微球可作为生物相容性和生物降解性的栓塞剂,用于肝动脉栓塞,但仍缺少高质量的临床研究以佐证生物降解型微球的安全性及有效性。

现在关于载药微球-TACE 的研究多集中于欧美地区,亚洲地区报道相较之下较为少见,相关方面研究仍处于起步阶段。由于我国中晚期肝癌患者基数大,多数需要重复治疗并且经济水平不理想,因此载药微球-TACE 的推广应用可能存在一定阻力。值得欣慰的是,目前已有较多优秀的国产载药微球如 CalliSpheres[®]^[42]、聚乙烯醇载药微球^[50]、海藻酸钠载药微球^[51]等已投入临床使用并在不断改进,同时国内外已有其他创新性材料,如放射性不透明颗粒^[52]或生物可吸收颗粒^[49]所制的载药微球正在研究中或已投入使用。但是目前针对不同载药微球之间的比较研究相对较少,因此,为不同种类的载药微球找到最适合的适应证并针对性地搭载分子靶向药物或单克隆抗体药物以符合精准医学理念,还有待更多高质量多中心前瞻性临床研究的实施。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们无相互竞争的利益。

作者贡献声明:金泓宇和袁驰提出研究思路、负责文章撰写;廖明恒研究思路指导、文章后期修改;王孟华和蔡秋钰负责文献检索、文献整理、负责撰写论文提纲;刘思玉负责技术支持、负责撰写论文提纲;曾勇对研究思路进行指导、对文章的知识性内容作后期审阅。

参考文献

- 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. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). 传染病信息, 2017, 16(7): 705-720.
- 陈猛, 陈晓明. 2017 年载药微球化疗栓塞治疗肝癌临床研究进展. *循证医学*, 2018, 18(1): 26-28.
- Raoul JL, Forner A, Bolondi L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28-36.
- Baur J, Ritter CO, Germer CT, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Hepat Med*, 2016, 8: 69-74.
- Popovic P, Stabuc B, Jansa R, et al. Survival of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma treated with superselective transarterial chemoembolization using doxorubicin-loaded DC Bead under cone-beam computed tomography control. *Radiol Oncol*, 2016, 50(4): 418-426.
- Liu YS, Lin CY, Chuang MT, et al. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 124.
- 陈圣群, 张岳林, 周官辉, 等. 国产载药微球治疗肝癌的近期疗效分析. *心理医生*, 2018, 24(16): 82-83.
- 朴相浩, 曾健滢, 杨清峰, 等. Hepasphere[®]载药微球栓塞治疗中晚期肝细胞肝癌的安全性及疗效分析. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(11): 1732-1736.
- Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, et al. DEB-TACE: a standard review. *Future Oncol*, 2018, 14(28): 2969-2984.
- Chang PY, Huang CC, Hung CH, et al. Multidisciplinary Taiwan consensus recommendations for the use of DEBDOX-TACE in hepatocellular carcinoma treatment. *Liver cancer*, 2018, 7(4): 312-322.
- Weng L, Tseng HJ, Rostamzadeh P, et al. *In vitro* comparative study of drug loading and delivery properties of bioresorbable microspheres and LC bead. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27(12): 174.
- Lahti S, Ludwig JM, Xing M, et al. *In vitro* biologic efficacy of sunitinib drug-eluting beads on human colorectal and hepatocellular carcinoma—A pilot study. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0174539.
- Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8): 2563-2567.
- Liu DM, Kos S, Buczkowski A, et al. Optimization of doxorubicin loading for superabsorbent polymer microspheres: *in vitro* analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(2): 391-398.
- Sottani C, Poggi G, Quaretti P, et al. Serum pharmacokinetics in patients treated with transarterial chemoembolization (TACE) using two types of epirubicin-loaded microspheres. *Anticancer Res*, 2012, 32(5): 1769-1774.
- Zhou GH, Han J, Sun JH, et al. Efficacy and safety profile of drug-eluting beads transarterial chemoembolization by CalliSpheres[®] beads in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 644.
- 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. *Drug delivery*, 2017, 24(1): 1011-1017.
- Delicque J, Guiu B, Boulin M, et al. Liver chemoembolization of hepatocellular carcinoma using TANDEM. *Future Oncol*, 2018, 14(26): 2761-2772.
- 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. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(10): 1379-1391.
- de Baere T, Plotkin S, Yu R, et al. An *in vitro* evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(9): 1425-1431.
- Hagan A, Phillips GJ, Macfarlane WM, et al. Preparation and characterisation of vandetanib-eluting radiopaque beads for

- locoregional treatment of hepatic malignancies. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 101: 22-30.
- 23 Cho H, Cho Y, Yu SJ, *et al.* The efficacy and safety of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization over sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *Hepatology*, 2016, 64(1 Supplement 1): 637A.
 - 24 Lee M, Chung JW, Lee KH, *et al.* Korean multicenter registry of transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting embolic agents for nodular hepatocellular carcinomas: six-month outcome analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(4): 502-512.
 - 25 Lammer J, Malagari K, Vogl T, *et al.* Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(1): 41-52.
 - 26 Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, *et al.* Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC BeadTM: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(4): 774-785.
 - 27 Monier A, Guiu B, Duran R, *et al.* Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *Eur Radiol*, 2017, 27(4): 1431-1439.
 - 28 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. *Radiology*, 2016, 278(2): 612-621.
 - 29 Zurstrassen CE, Gireli LPO, Tyng CJ, *et al.* Safety and efficacy of HepaSphere 50-100? μm in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 26(4): 212-219.
 - 30 Xiang H, Long L, Yao Y, *et al.* CalliSpheres drug-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization presents with better efficacy and equal safety compared to conventional TACE in treating patients with hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819830751.
 - 31 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. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 69.
 - 32 周永祥, 张 j 景俊, 罗志刚, 等. CalliSpheres[®]载药微球栓塞治疗高龄肝癌患者的安全性分析. *广东医学*, 2018, 39(10): 1561-1565.
 - 33 陈刚, 张鼎, 应亚草, 等. 国产载药微球经动脉化疗栓塞治疗不可切除原发性肝癌的临床研究. *浙江大学学报 (医学版)*, 2017, 46(1): 44-51.
 - 34 Rahman FA, Naidu J, Ngiu CS, *et al.* Conventional *versus* doxorubicin-eluting beads transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a tertiary medical centre experience in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(8): 4037-4041.
 - 35 Best J, Schotten C, Theysohn JM, *et al.* Novel implications in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(1): 23-32.
 - 36 Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, *et al.* Doxorubicin-eluting bead *vs* conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(34): 5622-5632.
 - 37 Song MJ, Chun HJ, Song DS, *et al.* Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1244-1250.
 - 38 Sattler T, Bredt C, Surwald S, *et al.* Efficacy and safety of drug eluting bead TACE with microspheres. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 1025-1032.
 - 39 Lee S, Kim KM, Lee SJ, *et al.* Hepatic arterial damage after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: comparison of drug-eluting bead and conventional chemoembolization in a retrospective controlled study. *Acta Radiol*, 2017, 58(2): 131-139.
 - 40 邱力戈, 梁若斯, 李勇, 等. HepaSphere[®]载药微球与碘油化疗栓塞大肝癌的不良反应比较. *中华介入放射学电子杂志*, 2018, 6(2): 99-103.
 - 41 Kucukay F, Badem S, Karan A, *et al.* A single-center retrospective comparison of doxorubicin-loaded HepaSphere transarterial chemoembolization with conventional transarterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(11): 1622-1629.
 - 42 曹国洪, 王凯, 李佳琪, 等. CalliSpheres[®]载药微球经动脉导管化疗栓塞治疗肝癌患者的有效性及安全性分析. *中国介入影像与治疗学*, 2018, 15(1): 42-46.
 - 43 Greco G, Cascella T, Facciorusso A, *et al.* Transarterial chemoembolization using 40 μm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma. *World J Radiol*, 2017, 9(5): 245-252.
 - 44 Kloekner R, Pitton MB, Dueber C, *et al.* Validation of clinical scoring systems ART and ABCR after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(1): 94-102.
 - 45 Xing M, Webber G, Prajapati HJ, *et al.* Preservation of quality of life with doxorubicin drug-eluting bead transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Longitudinal prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(7): 1167-1174.
 - 46 Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, *et al.* Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads *versus* conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(7): 798-805.
 - 47 Vadot L, Boulin M, Guiu B, *et al.* Clinical and economic impact of drug eluting beads in transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(1): 83-90.
 - 48 Pieper CC, Meyer C, Vollmar B, *et al.* Temporary arterial embolization of liver parenchyma with degradable starch microspheres (EmboCept S) in a swine model. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38(2): 435-441.
 - 49 Weng L, Rostamzadeh P, Nooryshokry N, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of biodegradable embolic microspheres with tunable anticancer drug release. *Acta Biomater*, 2013, 9(6): 6823-6833.
 - 50 徐浩. 聚乙烯醇栓塞微球可载药微球介入治疗中晚期肝癌的临床疗效及安全性观察. *实用癌症杂志*, 2017, 32(12): 1999-2001.
 - 51 刘墨, 黄伍奎, 刘登尧, 等. 国产海藻酸钠载药微球在原发性肝癌 TACE 治疗中的安全性分析. *中国实用医药*, 2017, 12(1): 37-39.
 - 52 Aliberti C, Carandina R, Sarti D, *et al.* Transarterial chemoembolization with DC Bead LUMITM radiopaque beads for primary liver cancer treatment: preliminary experience. *Future Oncol*, 2017, 13(25): 2243-2252.

收稿日期: 2019-05-28 修回日期: 2019-09-02

本文编辑: 李纓来/蒲素清