

·综述 General review·

药物缓释微球肝动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展

赵 艳, 韩国宏, 白 苇, 樊代明

【摘要】 动脉化疗栓塞术(TACE)是中期肝癌患者的主要治疗方法。但是,由于这种技术存在着种种缺陷,比如药物局部释放的不可控制性、全身不良反应等,限制了其临床应用。而新出现的药物缓释微球(drug-eluting beads, DEB)可以负载着阿霉素应用于TACE中,不仅可以长时间维持化疗药物的局部浓度,达到更高的客观反应率,并且降低了不良反应的发生率,从而使患者获益。目前,药物缓释微球动脉化疗栓塞术(DEB-TACE)在国外已经得到了广泛的应用和推广,更多相关临床试验也正在进行中。本文针对DEB-TACE的特性及最新研究进展予以综述。

【关键词】 肝癌; 经导管动脉化疗栓塞术; 药物缓释微球

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)01-0079-05

Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma: its research progress ZHAO Yan, HAN Guo-hong, BAI Wei, FAN Dai-ming. Department of Liver Disease and Digestive Interventional Radiology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: HAN Guo-hong, E-mail: guohhan@126.com

【Abstract】 Transarterial chemoembolization (TACE) has been the main treatment for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC). However, the clinical application of TACE is limited due to the technical deficiencies, such as uncontrolled local drug delivery and systemic toxicity. Recently, the new drug-eluting beads (DEB), loading with doxorubicin, have been used in the TACE procedures. This new technique can not only maintain the local drug level for quite a long time and thus get a higher objective response, but also decrease the systemic toxicity. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads (DEB-TACE) have already been widely used abroad, and more related clinical trials are underway to clarify its advantages. This paper aims to make a comprehensive review in the respects of its characteristics and the latest research progress in DEB-TACE. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 79-83)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; drug-eluting bead

经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)目前已成为中期肝癌的主要治疗措施^[1-2]。传统的TACE常用碘油加阿霉素、顺铂或其他化疗药物混合给药。但是,这种方法存在2个主要缺陷:①碘油乳剂的局部沉积有时不能取得令人满意的效果,随着时间的延长,化疗药物对肿瘤组织的细胞毒效应也随之下降^[3-4];②传统的药物载体是脂质,而化疗药物是水溶性的,这种传统乳剂会导致化疗药物迅速释放入血流中,从而快速进入全身循环系统,增加了全身的不良反应并且降低了

局部效能^[5]。但是,在肝癌的治疗中,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。因此,近年来的研究方向一直朝着改善所使用的栓塞剂及化疗药物载体以达到降低全身不良反应、提高效能的目标进行。其中,药物缓释微球(drug-eluting beads, DEB)就可以用和碘油-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。新出现的DC Bead(biocompatibles UK)就是这样一种负载着阿霉素的微球,具有生物相容性、亲水性、非吸收性以及精确定制的性质,可以负载着阿霉素在肝脏肿瘤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^[6]。目前使用DC Bead的TACE(DEB-TACE)已经进入临床研究,并且取得了可使临床获益的证据。本文就关于治疗原发性肝细

作者单位:710032 西安 第四军医大学西京消化病医院
消化介入科(赵艳、韩国宏、白苇);肿瘤生物学国家重点
实验室(樊代明)

通信作者:韩国宏 E-mail: guohhan@126.com

胞癌使用 DEB-TACE 的特性及最新研究进展综述如下。

1 DC Bead 特性和临床前研究

1.1 DC Bead 的性质

DC Bead 是一种柔软的、可以变形的球形微粒,由聚乙烯醇水凝胶组成,经过化学修饰成为亲水的离子单体:2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸钠盐,再通过离子交换机制将阿霉素负载在微球上。实验证明丢失在微球和对比剂的混悬液中的阿霉素仅仅只有 0.2%,因此可以最大限度的降低全身的释放量,同时也为降低全身不良反应发生率提供了理论基础^[6-7]。在吸附阿霉素的过程中,微球在无菌水溶液里最初会发生膨胀,即 DC Bead 微球混合注射用水后会从 700 ~ 900 μm 膨胀到 820 ~ 923 μm ,在吸附阿霉素后,其直径回缩,缩小至平均 536 μm (直径变化不会超过 20%),这样就可以使用内径较小的微导管输送微球^[6,8]。

1.2 DC Bead 的动物实验

在 VX-2 肝癌动物模型上进行的实验结果表明,在接受动脉内注射 DC Bead 的实验组中,阿霉素的血浆浓度在所有的时间点都是最低的(0.009 ~ 0.05 $\mu\text{mol/L}$),与没有使用 DC Bead 的单纯阿霉素动脉内灌注组相比,其血浆浓度降低了 70% ~ 85%,表明 DC Bead 具有较高的肿瘤内阿霉素沉积效应。实验进一步表明,肿瘤内阿霉素的浓度第 3 天达到峰值(413.5 nmol/g),并以较高的浓度维持到第 7 天(116.7 nmol/g),在第 14 天下降(41.76 nmol/g)^[7]。此外,阿霉素从微球中释放出来后,会缓慢地降解为阿霉素醇再释放到全身,与对照组相比,阿霉素主要代谢产物阿霉素醇的浓度稳定上升。这一结果验证了 DC Bead 可以在肿瘤内部缓慢释放药物的特性,同时降低了全身对化疗药物的暴露。实验还证明了 DC Bead 在肿瘤内的停留时间与肿瘤破坏的程度呈线性相关,且没有观察到主要的肿瘤供血血管的损伤。这也显示了 DC Bead 的另一个优越性。因为传统 TACE 在破坏肿瘤的同时也破坏了肿瘤供血血管,因而可能导致无法进行第 2 次治疗。总之,动物实验结果有力地证实了局部治疗中用微球负载药物的观念的优越性。这个新的药物负载系统可以在减轻全身不良反应的前提下,最大化地提升化疗药物的细胞毒效应^[7-8]。

1.3 DEB-TACE 中微球的直径选择

DC Bead 微球的大小有 100 ~ 300、300 ~ 500、

500 ~ 700、700 ~ 900 μm 等多种。直径在 100 ~ 700 μm 的微球可以通过 2.7 F 的微导管输送,而直径在 700 ~ 900 μm 的微球需要 3 F 的导管输送^[6]。体外实验认为阿霉素的洗脱速率取决于阿霉素的浓度及注射微球的大小(微球越大、局部释放越慢)。与使用大微球相比,小微球释放的阿霉素 24 h 浓度峰值高了 15 倍^[8]。这是因为小微球的总表面积较大,导致了阿霉素较快较多的释放。除去技术因素,微球的直径选择还视肿瘤的血供情况及是否有动静脉分流。如果忽视了动静脉分流而使用小微球,将会出现严重并发症^[9]。实验表明,使用较大直径的微球所诱导的肿瘤坏死区域比使用小直径微球范围小^[8,10],原因可能是小微球直径小,可以到达肿瘤主要供血血管末端,但用较大直径的微球则会使血液沿没有被栓塞住的侧支血管供应肿瘤^[11]。因此,直径较小的微球也许在实现细胞毒效应及导致肿瘤组织缺血坏死方面更有效。目前研究认为如果导管是选择性插管进入肿瘤,选择使用小微球较为合适^[12]。

1.4 阿霉素的剂量

关于剂量的选择目前研究设计各不相同,厂商推荐的剂量及多数实验选择使用的阿霉素剂量是 37.5 mg。Varela 等^[13]报道,采用 DEB-TACE 方法,即使注射 150 mg 的阿霉素,其血浆浓度峰值及曲线下面积(AUC)也显著低于传统的 TACE,并且没有发现与剂量相关的毒性。Poon 等^[14]报道临床一期试验所使用阿霉素的剂量梯度为 25、50、75、100 和 150 mg,试验结果均没有观察到剂量相关的毒性。总之,目前各个实验所使用的剂量从 25 ~ 150 mg,这些剂量均安全^[13-16]。

2 临床研究

2.1 DEB-TACE 适应证和禁忌证

目前认为 DEB-TACE 的适应证与传统的 TACE 相似:肝细胞癌, BCLC 分级 B 级,良好的体能状态 0 或 1 分(ECOG 评分或卡氏评分),肝功能 Child-Pugh 评分 A 或 B 级。禁忌证是:超过 BCLC 分级的 B 级;胆红素超过 51 $\mu\text{mol/L}$;AST 或 ALT 值超过正常值的 5 倍;肝脏被肿瘤侵犯超过 50%;门体静脉分流;任何多柔比星的禁忌证;心脏左室射血分数小于 50%。最初诊断时发现的门静脉癌栓并不是绝对禁忌证,但必须要结合考虑肝功能状态^[17]。此外,在没有门静脉癌栓的前提下,在两叶病灶或多病灶治疗中,每次每叶使用 300 ~ 500 μm 或更大的微

球是安全的^[12]。

2.2 DEB-TACE 临床试验结果

关于 DEB-TACE 的临床试验已经在进行中并且取得了初步的结果。Varela 等^[13]对 27 例肝癌患者进行了 DEB-TACE 治疗,所选大部分患者都是 Okuda 分级 I 级,Child-Pugh 评分 A 级,治疗病灶的平均直径 4.6 cm,治疗间隔 2 个月。试验结果表明,DEB-TACE 治疗的总体反应率是 75%(反应率根据 RECIST 标准评价^[18]),1 年和 2 年生存率分别达到 92.5% 和 88.9%。

同样,Malagari 等^[19]收集了 71 例不能外科切除的肝癌患者进行了 DEB-TACE 治疗,患者 Child-Pugh 评分多为 B 级(A/B/C:27/44/0),肿瘤直径平均 6.2 cm。4 次治疗后客观反应率 66.2% ~ 85.5%。12、24 和 30 个月生存率分别达到 97.05%、91.1% 和 88.2%。

Poon 等^[14]所选择的肝细胞癌患者的肿瘤较大,平均直径(10.0 ± 5.8)cm,但 Child-Pugh 评分均是 A 级,治疗间隔 2 个月。治疗结束 1 个月后观察到客观反应率 50%(完全反应率 0%,部分反应率 50%),如果改用修订版的 RECIST 评价标准,完全反应率 6.7%、部分反应率 63.3%。

最近,一项在 5 个国家共计 19 个中心开展的前瞻性随机对照研究(PRECISION V)^[15]中,纳入了 212 个肝功能 A 级或 B 级的不可切除的肝癌患者,随机接受 DEB-TACE 治疗(102 例)及传统的 TACE 治疗(110 例),主要的观察终点是 6 个月肿瘤反应率,尽管最终在总体上 DEB-TACE 与传统的 TACE 相比差异无统计学意义($P = 0.11$),但在重症患者(肝功能 B 级、体能评分 1 分、两叶病灶或癌症复发)中,DEB-TACE 组表现出了更高的完全反应率(27%比 22%, $P = 0.091$)、客观反应率(52%比 44%, $P = 0.038$)及疾病控制率(63%比 52%, $P = 0.026$)。

3 安全性

临床试验证明了 DEB-TACE 安全可行。虽然几乎在所有使用 DC Bead 的患者中都观察到了栓塞后 3 ~ 4 d 肝脏酶的轻微升高,并且使用小直径的微球更容易出现肝脏酶的升高^[16],但这在传统的 TACE 中也是经常发生的^[20]。90%以上患者在使用传统的 TACE 治疗后都会出现栓塞术后综合征(postembolization syndrome, PES)^[21],但使用 DEB-TACE 治疗的患者都表现出了较好的耐受性,PES 的发生率 24.7% ~ 100%。一项包括了 237 例患者针

对 DEB-TACE 安全性进行的试验发现,30 d 病死率仅 1.26%,5 级及 4 级并发症发生率仅为 2.26% 及 5.48%;并且肝功能衰竭、暂时的肝功能恶化与所使用的微球直径大小并无关系^[16]。Lammer 等^[15]报道,与传统 TACE 相比,DEB-TACE 组患者耐受性更好,整体不良反应事件发生率低于传统的 TACE(20.4% 比 30.6%);严重的肝脏毒性显著降低($P < 0.001$)、阿霉素相关不良反应明显降低(11.8% 比 25.9%, $P = 0.0001$);在传统的 TACE 中最常见的不良反应如脱发,在 DEB-TACE 组里甚至没有出现。

在已经发表的研究中发现使用 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、脓肿形成。值得注意的是,目前还没有观察到与阿霉素相关的全身并发症(诸如肺脓肿、心脏疾病、神经系统不良反应等)^[13-14,16,19-20]。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^[12-16,20]。

3 存在问题及展望

3.1 目前已有多种药物载体微球被应用于临床,LC Bead(Biocompatibles Inc.and RITA,Manchester,GA)也是类似于 DC Bead 的可以负载着阿霉素在 TACE 中使用的微球^[22],目前有试验证明使用 LC Bead 的 DEB-TACE 可使患者在生存期上获益,Dhanasekaran 等^[23]专门探索了使用 LC Bead 的 DEB-TACE 与传统的 TACE 在生存期上的差异;并且研究了基于 Child-Pugh 分级、Okuda 分级及 CLIP 评分分层后的 DEB-TACE 亚组的生存期对比。总体中位生存期 DEB-TACE 组与传统的 TACE 组分别是 601 d 和 284 d($P = 0.03$);并且肝功能越好、Okuda 分级越低、CLIP 评分越低的 DEB-TACE 组在生存期上的获益越明显。但无论是使用 LC Bead 还是 DC Bead 的 TACE 都需要通过长期大样本的试验去证明其在生存期上的优越性。

3.2 传统的判断肿瘤治疗反应率的方法依赖于测量肿瘤大小。但事实上,肿瘤坏死的范围与体积的减小是不相关的。有待于发展一种更为准确的判断治疗后反应率的技术和方法。

3.3 一种新的分子靶向药物索拉非尼已经成为晚期肝癌的一个标准治疗方案^[24-25]。而将 DEB-TACE 与索拉非尼联合应用是否会促进 BCLC 分级 B 级患者的生存期及延长疾病进展时间还没有得出结论,相关的临床试验正在进行中。

3.4 试验表明,与单独使用 TACE 相比,TACE 联合射频消融(RFA)治疗肝细胞癌可以使患者有更好的生存期获益^[26-27]。最近的一项回顾性研究认为在 2 ~ 3 cm 的小肝癌中使用 TACE 加 RFA 联合治疗是安全的,并能更好的控制肿瘤,延长无进展生存期^[28]。那么将 DEB-TACE 与 RFA 联合应用的效应也值得进一步探索和验证。

3.5 中期肝癌患者由于其肿瘤负荷、肝功能状态及病因学存在差异,使用 DEB-TACE 治疗获益也不同。有待于寻找出合适 DEB-TACE 的治疗病例。

3.6 有证据表明重复使用传统的 TACE 可以延长生存期,但是,目前关于传统的 TACE 及 DEB-TACE 的重复频率没有共识,也没有前瞻性研究去证明规律使用 DEB-TACE 和按需 DEB-TACE 哪种策略更能促进生存率。但是却有证据表明过分积极的规律使用传统的 TACE 会增加不良反应发生率^[29]。但有研究初步证明了有着规律间隔的 DEB-TACE 有益^[15]。因此,DEB-TACE 的治疗频率也值得进一步研究与探索。

3.7 目前,TACE 的抗肿瘤效应到底是由于化疗药物的细胞毒效应引起的还是栓塞导致的局部缺血坏死尚无定论,仍有学者认为单纯使用栓塞剂就可以达到治疗效果。最近 Namur 等^[30]在使用过 DEB-TACE 治疗的肝移植患者取到了 6 例组织标本,发现在治疗后 9 ~ 14 d 37%的组织标本出现凝固性坏死,51%出现纤维变性的炎症反应。32 ~ 36 d 后,40%出现凝固性坏死、60%出现纤维变性的炎症反应。其中纤维变性炎症反应是组织对微球的异物反应。值得关注的是研究发现多柔比星药物浓度在坏死区及非坏死区没有差别,这提示了局部缺血坏死效应占主导。但 Malagari 等^[31]进行的前瞻性研究对比使用 DC Bead 的 DEB-TACE 及使用没有负载药物的单纯微球 BeadBlock 的 TACE,结果发现,无论是 6 个月完全反应率还是部分反应率,DEB-TACE 都显著高于单纯栓塞组,并且前者的疾病进展时间也比后者长。

总之,负载着阿霉素的 DC Bead 可以达到较高的肿瘤内药物浓度及较低的血浆浓度,并且提供了一种精确的负载药物及释放药物的方法。DEB-TACE 的临床研究已经证明了其在 BCLC 分级 B 级的肝细胞癌患者中具有良好的反应率,尤其是没有全身的毒性反应、较低的不良反应发生率及较低的并发症发生率。临床随机对照试验正在进行中以证明其优于传统的 TACE 的其他价值。综合看来,

DEB-TACE 具有良好的应用前景及发展价值。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1020 - 1022.
- [3] Poyanli A, Rozanes I, Acunas B, et al. Palliative treatment of hepatocellular carcinoma by chemoembolization [J]. *Acta Radiol*, 2001, 42: 602 - 607.
- [4] Kameyama M, Imaoka S, Fukuda I, et al. Delayed washout of intratumor blood flow is associated with good response to intraarterial chemoembolization for liver metastasis of colorectal Cancer [J]. *Surgery*, 1993, 114: 97 - 101.
- [5] Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: effect of coadministration of lipiodol [J]. *Hepatology*, 1991, 13: 120 - 127.
- [6] Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17: 335 - 342.
- [7] 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 [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 2563 - 2567.
- [8] Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17: 1335 - 1343.
- [9] Brown KT. Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40-120-micro m tris-acryl gelatin microspheres [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15: 197 - 200.
- [10] Gonzalez MV, Tang Y, Gij P, et al. Methods for evaluating drug elution and in vitro-in vivo correlation [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19: 767-775.
- [11] Barnett BP, Liapi E, Kim GK, et al. PEGDA based spheres-chemospheres [C]. *Sir Annual Meeting*, DC, USA, 2008.
- [12] Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8: 1643 - 1650.
- [13] Varela M, Real MI, Burrell M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics [J]. *J Hepatol*, 2007, 46: 474 - 481.
- [14] Poon RT, Tso WK, Pang RW, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 1100 - 1108.
- [15] 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 [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 41 - 52.
- [16] 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.
- [17] Herber S, Pitton M, Mönch C, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) of the hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with portal vein thrombosis-experiences [J]. Zentralbl Chir, 2007, 132: 306 - 315.
- [18] Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 12: S16 - S27.
- [19] Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, et al. Transcatheter chemo-embolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loader DC Bead [J]. Abdom Imaging, 2008, 33: 512 - 519.
- [20] Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, et al. Chemoembolization of hep-atocellular carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13: 211 - 221.
- [21] Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 321 - 326.
- [22] Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV, et al. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver Cancer: review of current results[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 468 - 476.
- [23] Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. J Surg Oncol, 2010, 101: 476 - 480.
- [24] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100: 698 - 711.
- [25] Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2009, 373: 614 - 616.
- [26] Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Eur Radiol, 2006, 16: 661 - 669.
- [27] Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study[J]. J Hepatol, 2008, 49: 217 - 222.
- [28] Kim JW, Kim JH, Won HJ, et al. Hepatocellular carcinomas 2-3cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs radiofrequency ablation alone[J]. Eur J Radiol, 2011, [epub ahead of print].
- [29] Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization[J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37: 212 - 220.
- [30] 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, [epub ahead of print].
- [31] Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 541 - 551.

(收稿日期:2011-03-11)

(本文编辑:俞瑞纲)