

·综述 General review·

载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展

赵 倩, 颜志平

【摘要】 肝细胞肝癌是肝脏最常见原发性恶性肿瘤,经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是外科手术不能切除中晚期肝癌首选的有效治疗方法。载药微球 TACE 术是一种新兴治疗方式,能够持续缓慢释放化疗药物,提高药物局部浓度,降低全身血药浓度。在超选择基础上,直径 $>100\ \mu\text{m}$ 载药微球 TACE 术安全有效,在肿瘤缓解率、减少手术次数、减少不良反应、缩短住院时间、提高生活质量等方面均较传统 TACE 术具有优势,对中期、Child-Pugh B 级、体能活动状况 1 级、有两叶病变、复发性疾病患者治疗效果较好。但价格昂贵及当地医疗条件、医务人员能力、医保政策等限制了载药微球临床应用。载药微球 TACE 治疗肝癌临床效果,有待进一步研究证实。

【关键词】 肝细胞肝癌;经导管动脉化疗栓塞术;载药微球

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-11-1052-05

Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for the treatment of hepatocellular carcinoma: recent progress in research ZHAO Qian, YAN Zhiping. Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

Corresponding author: YAN Zhiping, E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn.

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant liver cancer. Transarterial chemoembolization (TACE) has been the preferred effective treatment for unresectable advanced HCC. TACE with drug-eluting beads is a newly emerging therapeutic means, with which the chemotherapy drugs can be continuously and slowly released into the tumor tissue, thus, increasing the local drug concentration and reducing serum drug concentration. The use of drug-eluting beads with $>100\ \mu\text{m}$ diameter is safe and effective when super-selective catheterization of the tumor-feeding artery is successfully accomplished. TACE with drug-eluting beads is superior to traditional TACE in improving tumor remission rate, decreasing the number of operations, reducing adverse reactions, shortening hospitalization time, improving the quality of life, etc. This therapy is more effective for the patients who have advanced liver cancer, Child-Pugh B grade liver function, level I physical activity status, lesions of two hepatic lobes, and recurrent HCC. Because of expensive medical cost, need of high-quality medical conditions and experienced medical staffers, as well as need of fully guaranteed health insurance policy, the clinical application of drug-eluting beads has been limited. The clinical effect of TACE with drug-eluting beads needs to be further studied and proved. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 1052-1056)

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

肝细胞肝癌是肝脏最常见原发性恶性肿瘤,发病率、致死率在世界范围内分别占第 6、第 3^[1-2],目前根治性方法有外科手术切除、肝移植、消融术。由于起病隐匿,大多数患者确诊时已达中晚期,失去根

治性治疗机会^[3],经导管动脉化疗栓塞术(TACE)已成为目前首选的有效治疗方法^[3-4]。TACE 术包括传统 TACE(碘油+化疗药物+颗粒类栓塞剂)、载药微球 TACE、放射性微球 TACE 等 3 种,其中载药微球是一种新型血管栓塞材料,可持续释放抗肿瘤药物,以提高其局部浓度,延长作用时间,降低外周血药浓度,减少全身不良反应^[5-6]。现就载药微球理化性质、药代动力学、安全性和有效性等作一综述。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.11.021

作者单位: 200032 上海 复旦大学附属中山医院介入科、上海市影像医学研究所

通信作者: 颜志平 E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

1 载药微球理化性质及药代动力学

国外上市的载药微球主要有 DC/LC Bead™(英国 Biocompatibles 公司)、HepaSphere™(美国 Merit 医疗系统公司),国内载药微球有 CalliSphere®(苏州恒瑞迦俐生生物医药科技公司)。载药微球药物加载机制,主要是阳离子与阴离子基团相互作用,同时也有吸附作用。DC/LC Bead™为阴离子磺酸盐通过离子交换机制将带正电荷药物,如阿霉素、表柔比星、伊立替康加载于微球上,规格有 100~300 μm 、300~500 μm 、500~700 μm 和 700~900 μm ,载药量为 5~45 mg/ml 微球。HepaSphere™是一种生物相容、亲水、不可吸收和可膨胀微球,不仅可通过离子交换与带正电阿霉素结合,还可通过吸水膨胀吸收不带电荷药物(如顺铂),干燥状态下规格有 30~50 μm 、50~100 μm 、100~150 μm 、150~200 μm ;体外实验显示水溶液中微球直径约增大为原来的 2 倍、3.5 倍,人血浆中增大为 4 倍,故可根据血管塑形达到更好的栓塞效果。CalliSphere®具有良好的生物相容性及极好的可变弹性,可压缩形变至 50%,通导性好,不堵塞微导管,达到靶位快速恢复至原状,其规格有 100~300 μm 、300~500 μm 、500~700 μm 、700~900 μm 和 900~1 200 μm 。

动物实验显示,与单纯动脉给药相比,DC Bead 可使血浆阿霉素药物浓度降低 70%~85%,肿瘤局部药物浓度在 3 d 达到高峰,并维持至 7~14 d^[7]。Varela 等^[6]研究显示,载药微球 TACE 与传统 TACE 相比,可明显降低最大血药浓度和曲线下面积;载药微球局部高浓度、外周血低药物浓度,可有效减少不良反应。由于阿霉素载药微球无抑制肿瘤新生血管作用,有研究报道将靶向药物舒尼替尼用于载药微球,它作为多目标酪氨酸激酶抑制剂,可作用于血管内皮细胞生长因子和血小板源性生长因子受体,抑制肿瘤新生血管,但该设想目前仍然处于动物实验阶段。Fuchs 等^[8]报道舒尼替尼微球装载实验,显示该微球具有快速装载及高释放率特点;新西兰大白兔经动脉插管试验显示,实验 6、24 h 时局部舒尼替尼浓度分别为口服时的 3.5 倍、1.3 倍,说明药物在肝脏高浓度、全身低浓度。载舒尼替尼微球用于 TACE 术具有优势,是一新研究领域。

不同种类载药微球装载化疗药物均通过离子间相互作用完成,化疗药物释放的量、时间虽有所差异,但多项研究均表明载药微球具有快速装载及高释放率、局部药物浓度增高、外周血药浓度降低、全身不良反应少等优势。近年已证实分子靶向药物

索拉非尼可使中晚期肝癌患者生存获益,未来载药微球结合分子靶向药物可能成为一前景良好的研究领域。

2 载药微球 TACE 安全性

研究显示,载药微球(300~500 μm 、500~700 μm DC Bead,每次 150 mg 阿霉素)TACE 较传统 TACE 治疗中期甚至晚期肝癌患者术后不良反应少,肝脏耐受性高;根据美国西南肿瘤研究协作组(SWOG)标准评价,最大谷氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶值均低于传统 TACE 组,同时肝胆道不良反应较低(16.1%对 25.0%)^[9-10]。可见,适当直径载药微球是安全的。Padia 等^[11]采用 100~300 μm 、300~500 μm LC Bead(阿霉素 50 mg)治疗 61 例肝癌患者,结果 100~300 μm 组发生栓塞术后综合征、疲乏较低于 300~500 μm 组(8%对 40%,36%对 70%);根据欧洲肝病研究学会(EASL)标准,100~300 μm 组患者完全缓解率较高(59%对 36%)。

微球直径越小,细胞毒效应、肿瘤组织缺血坏死越明显。微球栓塞颗粒直径越小,越能到达供养肿瘤末梢血管,造成更多凝固性坏死及远端栓塞^[12],同时微球总表面积越大,释放药物速度越快。Lee 等^[13]动物实验显示 100~300 μm 微球主要位于肿瘤实质细胞内,300~500 μm 微球主要位于肿瘤周边。Gholamrezanezhad 等^[14]动物研究也显示,直径较小载药微球更多位于肿瘤中心。然而,Deipolyi 等^[15]回顾性比较 70~150 μm +100~300 μm 和单纯 100~300 μm DC Bead 治疗肝癌患者术后不良反应和术后 1 个月随访结果,两组术后影像学随访结果差异无统计学意义,但 70~150 μm 组肝胆管不良反应(腹痛、腹水、胃肠道出血、肿瘤出血、肝性脑病、胆囊炎、胆管扩张、门静脉血栓形成等)发生率较高,分析原因可能是胆囊周围血管丛源于肝动脉,引流入门静脉,胆道对肝动脉缺血较肝组织敏感,载药微球直径较小,很可能栓塞胆囊动脉,并且若存在肝动脉-门静脉瘘,栓塞剂也可移位。但具体原因尚需进一步确认。因此,选择合适直径栓塞剂才能有效治疗疾病。

多项研究表明,载药微球 TACE 术安全性、有效性及不良反应发生率与载药微球直径密切相关。正常肝脏终末小动脉内径为 20~50 μm ,肝窦宽为 7~15 μm ,毛细血管为 1~8 μm ,肿瘤组织微血管管径粗细不等,细者 7 μm ,粗者达 400 μm ,肿瘤边缘新生动脉血管直径 25~75 μm ,大多<55 μm 。理

论上,只要载药微球直径 $>20\ \mu\text{m}$,就不至于通过肝窦和毛细血管造成异位栓塞,但实际操作中需根据肿瘤病灶大小、血供状况及超选插管程度等决定,否则直径越小微球越能进入末梢动脉,引起异位栓塞,导致正常肝组织及胆管缺血坏死,加重肝脏损伤。经肝动脉造影可明确肿瘤病灶大小、血供状况及主要供养动脉,超选择肝动脉插管至肿瘤供养动脉,根据动脉直径选择适当载药微球直径行栓塞治疗,一般选择 $300\sim 500\ \mu\text{m}$ 微球是安全的;随着微导管发展,可超选插管至肿瘤动脉,尝试更小直径微球栓塞。Malagari 等^[16]尝试采用 $30\sim 60\ \mu\text{m}$ 直径 HepaSphere 治疗 45 例肝癌患者,栓塞后综合征发生率为 18.54%,术后 1 个月内无患者死亡,未发生 5 级不良反应,完全缓解、部分缓解率达 68.9%,治疗效果良好。

总体上,在超选择基础上,用直径 $>100\ \mu\text{m}$ 载药微球行 TACE 术安全,不良反应少,但对直径 $<100\ \mu\text{m}$ 载药微球或巨块型肝癌,应注意术后肝脏及胆道并发症发生。对肿瘤直径 $>5\ \text{cm}$ 患者,为保证术后肝功能恢复,可选择分次栓塞,后期达到按需栓塞治疗。因此,适当直径载药微球是安全的,较传统 TACE 术不良反应发生率低,且住院天数减少。虽然也会发生栓塞后综合征,但经积极对症支持治疗大多可缓解。

3 载药微球 TACE 临床研究进展

目前多个中心对载药微球 TACE 治疗效果开展研究。Frenette 等^[17]报道比较载药 LC Bead 微球 TACE($100\sim 300\ \mu\text{m}$ 或 $300\sim 500\ \mu\text{m}$,每次治疗阿霉素最大剂量 150 mg)和传统 TACE(阿霉素 50 mg、顺铂 50 mg、丝裂霉素 C 10 mg)治疗肝癌,结果载药 LC Bead 组与传统 TACE 组肿瘤完全坏死率分别为 57.1%、50.9%,两组 3/4 患者肿瘤至少有 50%坏死;认为两种方法均可用于肝癌患者等待肝移植期间,可有效控制肿瘤进展及生长,甚至使肿瘤降级。研究报道载阿霉素微球用于 T3N0M0 肝癌患者很可能使肿瘤(77%)降级,符合 Milan 肝移植标准^[18]。

关于载药微球 TACE 临床疗效是否优于传统 TACE,目前有许多研究报道,但研究结论不一致。一部分研究认为载药微球能栓塞终末血管,总体疾病控制率高^[10,19-22],另一部分研究认为载药微球 TACE 与传统 TACE 疗效相当^[23-25]。Song 等^[19]回顾性分析 129 例 Barcelona 临床肝癌(BCLC)分期 A/B 级肝癌患者接受载药微球 TACE(DC Bead $100\sim$

$500\ \mu\text{m}$,阿霉素 50 mg)和传统 TACE(阿霉素 $40\sim 60\ \text{mg}$,或表柔比星 $40\sim 60\ \text{mg}$ 和顺铂 $60\sim 70\ \text{mg}$)后治疗反应、总生存率,载药微球组治疗反应较传统 TACE 组高($P<0.001$),总体生存率高于传统 TACE 组($P=0.005$)。Lammer 等^[10]采用随机分组法以载药微球 TACE(DC Bead $300\sim 500\ \mu\text{m}$ 、 $500\sim 700\ \mu\text{m}$,阿霉素 150 mg/次)和传统 TACE(阿霉素最大剂量 150 mg,根据胆红素浓度和体表面积调整)治疗 212 例肝硬化肝癌患者,结果显示载药微球组较传统 TACE 组肿瘤完全缓解率、客观缓解率、疾病控制率稍高。然而,Golfieri 等^[23]报道将 177 例肝癌患者随机分成载药微球组(DC Bead $100\sim 300\ \mu\text{m}$,阿霉素 50 mg/次)和传统 TACE 组(表柔比星最大剂量 75 mg),研究显示两组局部和整体肿瘤缓解率、中位肿瘤进展时间、1 年和 2 年生存率差异,无明显统计学意义。Facciorusso 等^[26]报道对载药微球 TACE 与传统 TACE 治疗肝癌患者效果进行 meta 分析,包括 12 项临床研究(4 个随机对照试验和 8 个观察性研究)1 449 例患者,结果显示载药微球 TACE 组患者生存期、肿瘤缓解率较传统 TACE 组无明显优势。

由于国内之前无批准上市的载药微球,相关研究报道较少。有个别学者回顾性分析载药微球 HepaSphere($50\sim 100\ \mu\text{m}$)TACE 治疗 15 例不可切除肝癌患者,结果 3 个月疾病缓解率、控制率分别为 73.3%、93.3%,6 个月疾病缓解率、控制率分别为 73.3%、86.7%,均未出现肝胆道及消化道严重并发症,显示近期临床疗效及安全性较好^[27]。国内对非载药微球 TACE 术有丰富经验,研究认为微球+碘化油联合 TACE 治疗原发性肝癌较单纯碘化油 TACE 更有效,肿瘤坏死率更高,因其能彻底栓塞末梢血管,避免侧支循环建立^[28]。

目前研究认为,载药微球 TACE 适应证与传统 TACE 相似,为肝细胞肝癌、BCLC 分期 B 级、美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)简化体能活动状况评分 0~1 分、Child-Pugh A/B 级,但载药微球 TACE 对中期、Child-Pugh B 级、体能活动状况 1 级、有两叶病变、复发性疾病较传统 TACE 疗效佳。Song 等^[19]、Huang 等^[29]亚组分析也体现这一结果,载药微球 TACE 对传统 TACE 效果欠佳的术后复发、肝内胆管细胞癌、转移癌、碘油易廓清肿瘤均可能取得较好近期疗效,对肝癌伴血管癌栓及肝功能较差患者也可尝试应用。与非载药微球相比,载药微球能持续缓慢释放化疗药物,栓塞使肿瘤缺血缺氧、肿瘤细胞跨膜泵衰竭,持续缓慢释放化疗药物更易向肿

瘤扩散,肿瘤对化疗药物敏感性增加,同时由于肿瘤细胞缺血缺氧耐受性降低,栓塞与化疗具有协同抗肿瘤效果。Liu 等^[20]回顾性分析载药微球与非载药微球治疗肝癌临床效果,载药微球较非载药微球完全缓解率高、无疾病进展生存时间长,效果较优。

载药微球价格昂贵,治疗时如何优化选择是一需解决的问题。有研究提出载药微球可减少 TACE 次数,且提高患者生活质量^[25,30]。Cucchetti 等^[31]比较载药微球 TACE 与传统 TACE 成本效益,并结合疾病治疗全程及患者生活质量,认为载药微球 TACE 成本效益,在有一定支付能力情况下较传统 TACE 更高。但临床上选择时还需结合医疗条件、医务人员能力及医保政策,充分选择最优化治疗方式,掌握载药微球最佳适应证,发挥其独特优势。

4 展望

多数研究认为,在超选择基础上选择合适直径载药微球行 TACE 术是安全的,且药物局部浓度高、全身血药浓度低、术后不良反应少于传统 TACE 术。但由于研究类型及样本量、患者一般情况(疾病原因、临床分期、肝功能分级、肿瘤直径)、载药微球直径及剂量、化疗药物种类及剂量、研究终点、评价指标、随访时间、医师技术娴熟程度等不同,对疗效、长期生存获益研究结果不尽相同,仍有争议。合理应用载药微球应会获得良好临床效果,选择合适患者、超选择插管、缓慢注入载药微球至预定靶血管是重要的。

目前载药微球 TACE 术在肿瘤缓解率、减少手术次数、术后不良反应发生率、住院时间、生活质量等方面均较传统 TACE 术具有优势,对中期、Child-Pugh B 级、体能活动状况 1 级、有两叶病变、复发性疾病的治疗效果较传统 TACE 术好。价格昂贵及当地医疗条件、医务人员能力、医保政策等限制了载药微球临床应用。但结合疾病治疗全程及患者生活质量,载药微球 TACE 较传统 TACE 成本效益稍高,因此合理选用载药微球可发挥其独特的肿瘤栓塞优势。至于载药微球 TACE 患者长期生存获益,尚需进一步长期随访、随机对照前瞻性研究证实。目前有研究报道载药微球联合射频/微波消融^[32]、分子靶向药物^[33]治疗肝癌,伊立替康载药微球治疗结肠癌肝转移(一线治疗失败或暂不能外科手术)^[34-37]安全有效。期待多种治疗方式结合,有效提高不可手术切除肝癌患者长期生存获益,延长生存期。

[参考文献]

- [1] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379: 1245-1255.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.
- [3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2005, 42: 1208-1236.
- [4] 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.
- [5] Poon TP, 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.
- [6] Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics [J]. *J Hepatol*, 2007, 46: 474-481.
- [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] Fuchs K, Bize PE, Dormond O, et al. Drug-eluting beads loaded with antiangiogenic agents for chemoembolization: in vitro sunitinib loading and release and in vivo pharmacokinetics in an animal model [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 379-387.
- [9] Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197: W562-W570.
- [10] 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.
- [11] Padia A, Shivaram G, Bastawrous S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small - versus medium - size particles [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24: 301-306.
- [12] Namur J, Wassef M, Millot JM, et al. Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 259-267.
- [13] Lee KH, Liapi E, Vossen JA, et al. Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with MR imaging and implication for therapy [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19: 1490-1496.
- [14] Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Geschwind JH, et al. Evaluation of 70-150- μ m doxorubicin-eluting beads for transcatheter arterial

- chemoembolization in the rabbit liver VX2 tumour model[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 3474-3482.
- [15] Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, et al. Safety and efficacy of 70-150 μm and 100-300 μm drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26: 516-522.
- [16] 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.
- [17] Frenette CT, Osorio RC, Stark J, et al. Conventional TACE and drug-eluting bead TACE as locoregional therapy before orthotopic liver transplantation[J]. Transplantation, 2014, 98: 781-787.
- [18] Green TJ, Rochon PJ, Chang S, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside of Milan criteria: strategies using drug-eluting bead chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 1613-1622.
- [19] Song MJ, Chun HJ, Song DS, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57: 1244-1250.
- [20] Liu YS, Ou MC, Tsai YS, et al. Transarterial chemoembolization using gelatin sponges or microspheres plus lipiodol-doxorubicin versus doxorubicin-loaded beads for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Radiol, 2015, 16: 125-132.
- [21] 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.
- [22] Wiggermann P, Sieron D, Brosche C, et al. Transarterial chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE(DEB TACE) vs. TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE)[J]. Med Sci Monit, 2011, 17: CR189-CR195.
- [23] 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.
- [24] Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 1545-1552.
- [25] Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 465.
- [26] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48: 571-577.
- [27] 周官辉, 孙军辉, 张岳林, 等. HepaSphere 载药微球栓塞治疗不可切除肝癌 15 例[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 869-872.
- [28] 罗剑钧, 颜志平, 王建华, 等. 微球+碘化油联合栓塞与碘化油单独栓塞治疗肝癌的比较研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2008, 14: 154-159.
- [29] Huang K, Zhou Q, Wang R, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29: 920-925.
- [30] 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]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30: 1167-1174.
- [31] Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, et al. Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads versus conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48: 798-805.
- [32] Hoffmann R, Rempp H, Syha R, et al. Transarterial chemoembolization using drug eluting beads and subsequent percutaneous MR-guided radiofrequency ablation in the therapy of intermediate sized hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2014, 83: 1793-1798.
- [33] Cosgrove DP, Reyes DK, Pawlik TM, et al. Open-label single-arm phase II trial of sorafenib therapy with drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: clinical results[J]. Radiology, 2015, 277: 594-603.
- [34] Martin RC, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18: 192-198.
- [35] Bower M, Metzger T, Robbins K, et al. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study[J]. HPB(Oxford), 2010, 12: 31-36.
- [36] Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting(irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases[J]. World J Surg, 2016, 40: 1178-1190.
- [37] Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads(DEBIRI) versus intravenous therapy(FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study[J]. Anticancer Res, 2012, 32: 1387-1395.

(收稿日期:2016-10-08)

(本文编辑:边 皓)