

·综述 General review·

TACE 联合载药微球治疗肝癌的研究进展

翟 越, 赵 卫, 潘文秋, 张雪平, 陆 孜, 李 红, 胡继红

【摘要】 肝癌目前治疗的方法以外科切除和介入治疗为主, 其中 TACE 已成为治疗中晚期不可切除肝癌的首选方法。载药微球作为一种新型栓塞材料, 已广泛用于肝癌的 TACE 治疗, 具有一定的安全性和有效性。与传统栓塞方法相比, 载药微球能够降低全身化疗药物浓度、提高局部肿瘤药物浓度、延长药物作用时间、提高肿瘤的反应率, 进而降低肿瘤的复发率、缩短住院时间、延长患者生存期。但载药微球的使用方法、术者操作技术, 化疗药物的载入饱和量等差异, 都可能对治疗结果产生影响。因此, 载药微球的使用规范与治疗肝细胞癌的安全性及疗效, 值得进一步研究。

【关键词】 肝恶性肿瘤; 载药微球; 经导管动脉化疗栓塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-012-1211-04

TACE combined with drug-eluting beads for the treatment of hepatocellular carcinoma: recent progress in research ZHAI Yue, ZHAO Wei, PAN Wenqiu, ZHANG Xueping, LU Zi, LI Hong, HU Jihong. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: HU Jihong, E-mail: 867404586@qq.com

【Abstract】 At present, surgical resection and interventional therapy are the main methods for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has become the first choice for the treatment of advanced unresectable HCC. As a new type of embolization material, drug-eluting beads has been widely used in the treatment of HCC with TACE, and the drug-eluting beads carries certain safety and effectiveness. Compared with the traditional embolization methods, the use of drug-eluting beads can reduce the systemic concentration of chemotherapeutic drugs, increase the concentration of drugs within local tumors, prolong the time of action of drugs, and improve the response rate of tumor, and thus reduce the recurrence rate of tumors, shorten the hospitalization time, and prolong the survival time. However, the use-method of drug-eluting beads, the operator's manipulation skill, and the loading saturation of chemotherapeutic drugs may have an impact on the outcome of the treatment. Therefore, the specification for the use of drug-eluting beads, as well as the safety and efficacy of microspheres in the treatment of HCC, are worthy of further study. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 1211-1214)

【Key words】 malignant tumor of liver; drug-eluting beads; transcatheter arterial chemoembolization

肝癌早期表现无典型特征, 当患者出现临床症状时, 通常已进展至中晚期。根据肝癌巴塞罗那的临床分期标准, 经导管动脉化疗栓塞 (TACE) 是治疗中期肝癌的金标准^[1]。此外, 对于早期肝癌且不适合外科切除、消融或等待肝移植的患者来说, TACE 治疗也是一种早期有价值的治疗方法^[2]。目前

TACE 治疗肝癌大多可分为两种, 一种是碘油栓塞 (cTACE), 另一种是载药微球栓塞 (DEB-TACE)。DEB-TACE, 是建立在 cTACE 的理论基础之上, 即对肿瘤进行灌注化疗的同时对供血动脉进行栓塞^[3]。但与 cTACE 不同的是, DEB-TACE 所使用的材料载药微球 (DEB) 是一种新型栓塞材料, 在栓塞靶血管后, 进一步释放微球中的化疗药物, 持续对肿瘤细胞发挥作用, 起到长期的疗效。本文就载药微球类型、其联合 TACE 治疗肝癌的安全性和有效性作一综述, 以为临床提供指导。

1 载药微球类型

1.1 DC/LC bead®

从 DC bead®(英国 biocompatibles 公司)初始研发至应用临床应用以来,载药微球逐渐引起研究者及各大公司的关注。DC/LC bead®的载药原理主要由阴离子型硫酸基团与带正电的药物相互吸引进而结合,可结合的药物主要包括阿霉素、伊立替康、表柔比星等。DC/LC bead™的载药速度与微球大小关系密切。有研究证实,体积相同的 DC bead,其随着微球直径的减小,达到饱和和负载量的时间就会变短,其原因可能是减小微球粒径导致的表面积增加,从而提高了药物的吸收概率^[4]。此外,有学者认为这是由于微球在载入药物后,离子基团周围的水分被置换,导致水分丧失,引起的球体收缩,球径减小^[5]。因此,载入化疗药物后,微球体积也会减小。目前临床应用的 DC/LC bead®规格主要有粒径 100~300 μm(黄色)、300~500 μm(蓝色)、500~700 μm(红色)、700~900 μm(绿色)及 900~1 200 μm(紫色)。LC beadM1®的规格为 70~150 μm(黑色)。

1.2 Hepasphere bead®

Hepasphere bead®是由丙烯酸酯钠和乙烯醇组成,是一种无毒、不可降解的栓塞材料,其特点主要有柔软性以及可变形性等^[6]。微球在吸收液体后的数分钟内可发生膨胀,粒径可变为干燥状态下的 2~2.5 倍;而在与血清结合以后,其粒径可膨胀为干燥状态的 4 倍。根据相关动物实验报道,微球在进入血管后,电镜下观察其外观形态是光滑的且呈球形,并完全的贴附于血管壁,而微球与微球之间并未发生聚集现象;且粒径大小约 60 μm 的微球会导致动脉壁的扩张与破坏^[7]。基于此研究,可将此微球更好地应用于肝癌患者肝动脉的末梢血管栓塞,达到更好的效果。其可结合的药物因其特性有所不同,包括带有正电的(如阿霉素、伊立替康等)或不带电荷的药物(如顺铂等)。目前临床应用的粒径大小主要有 30~60 μm(橙色)、50~100 μm(黄色)、100~150 μm(紫色)、150~200 μm(红色)。

1.3 CalliSpheres®

CalliSpheres®是由我国自主生产的首款载药微球,由聚乙烯醇构成,结构稳定。是一种表面光滑且带有电荷的有色微球,主要特点是可变弹性,这种特性使它在小于自身粒径的空间中有一定的压缩功能,又可有一定的回弹力,在栓塞靶血管后产生聚积作用,增强栓塞效果^[8]。又因具有较好的生物相容性,而无生物降解性,可导致微球进入靶血管

后形成永久性栓塞的效果,再缓慢释放化疗药物(可达 1 个月以上)^[9],进一步提高疗效。由于其内带有负电荷离子团,可通过吸引正电荷来完成药物的装载,如阿霉素、表柔比星。其临床可选择的规格有 100~300 μm、300~500 μm、500~700 μm、700~900 μm 及 900~1 200 μm。

2 DEB-TACE 的安全性

相关动物实验的研究表明,载药微球栓塞与碘油栓塞进行对比,术后 1 周及 1 个月载药微球栓塞部位仍可检测出化疗药物,说明载药微球可延长药物释放时间,达到长效治疗的目的。有报道,载药微球相对于传统的碘油栓塞,全身最高血药浓度与曲线下面积明显下降,而肿瘤局部的血药浓度较高,进而达到减少并发症的目的^[10]。尽管 DEB-TACE 在药代动力学上优于 cTACE,但就目前的研究报道而言,两组栓塞材料术后的并发症和安全性所得出的结论差异较大。

Song 等^[11]使用 DC bead 治疗了 129 例 HCC 患者,并根据药物不良反应判定标准(NCI-CTC)比较 DEB-TACE 组与 cTACE 组的安全性,发现术后的胆红素、转氨酶等 DEB-TACE 组均稍低于 cTACE 组,但无统计学意义。Sacco 等^[12]研究提示,术后 DEB-TACE 组的丙氨酸转氨酶、胆红素显著低于 cTACE 组,差异有统计学意义;且住院时间 DEB-TACE 组低于 cTACE 组(5.8 d 比 6.8 d)。

Zurstrassen 等^[13]使用规格为 50~100 μm 的 HepaSphere bead 治疗 18 例肝癌患者,术后最常见的并发症有恶心、呕吐、腹痛,发生率为 39.8%,尽管 1 个月内无患者死亡,但不良反应发生率高。对比于 cTACE, Morimoto 等^[14]研究显示,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义,使用 HepaSphere 对减轻栓塞后并发症无明显优势;原因可能与选择的栓塞微球规格过小,导致栓塞过多的肝动脉末梢分支或反流至腹腔干的分支血管中(如肝血管、胆囊动脉、胃十二指肠动脉等)而引起患者的术后并发症加重,但目前暂无相关文献证实。

CalliSpheres 上市时间较晚,目前大多数为短期研究。Wu 等^[15]研究显示,无论是 DEB-TACE 组或是 cTACE 组,术后 1 周两组患者的白蛋白、总蛋白含量均明显下降,丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素水平明显升高,提示两组均有肝功能受损,两组患者的白蛋白、总蛋白含量无明显差异;但 DEB-TACE 组患者的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨

酶、总胆红素水平显著低于 cTACE 组,且术后 1 个月的血清 AFP 水平,DEB-TACE 组同样显著低于 cTACE 组($P=0.008$)。

3 DEB-TACE 的疗效

载药微球上市以来已引起医界广泛关注,并多个机构进行深入的分析研究。有 meta 分析指出 DEB-TACE 治疗肝癌的完全缓解率、总体有效率、无复发生存期以及患者总体生存率及生存期与 cTACE 相比有明显提高^[16-17];但也有研究结果表明两种治疗方法对于疾病控制无明显差异^[2],就目前两种治疗方法得出的结论仍存在争议。

Lee 等^[18]前瞻性研究了 152 例患者(BCLC 分期 0 期 11 例,A 期 77 例,B 期 26 例,C 期 38 例),这些患者均接受了 DEB-TACE(DC beads 100~300 μm 及 300~500 μm 阿霉素 70~75 mg)并完成了 6 个月的随访,结果显示术后 1 个月的完全缓解率(CR)及客观缓解率(OR)分别为 40.1%和 91.4%,术后 6 个月的 CR 和 OR 分别为 43.0%和 55.4%,术后 6 个月的总体生存率(OS)为 97.4%,临床疗效较好。Song 等^[11]回顾性分析了接受 TACE 治疗 129 例肝癌患者,并比较 DEB-TACE 和 cTACE 两组的术后 3 个月 CR、部分缓解率和总体生存期,结果显示 DEB-TACE 组的 55%、26.6%和(32.2 \pm 1.9)个月明显优于 cTACE 组的 23.1%、26.3%和(24.4 \pm 1.7)个月;由此可见对于中晚期肝癌,DEB-TACE 组较 cTACE 组的肿瘤无进展时间更长、肿瘤反应率更佳。

对于规格较小的 HepaSphere 载药微球,Kucukay 等^[19]回顾性研究 126 例患者(DEB-TACE 组 53 例,cTACE 组 73 例),两组患者的平均生存时间[(37.4 \pm 3.3)个月比(39 \pm 3.9)个月, $P>0.05$]、肿瘤复发率(39.2%比 32.9%, $P=0.435$)等差异均无统计学意义,且均无全身严重并发症的发生。对于选用粒径较小的载药微球有部分学者研究^[20-21]认为微球的粒径越小,微球越可以达到更多的远端微小分支血管进行栓塞。其目的是进行远端栓塞后,避免缺氧诱导形成侧支循环,进而获得更佳的疗效^[22]。

TACE 联合 Callispheres 载药微球,其疗效目前广泛受到临床认可。刘金等^[23]对 Callispheres 治疗中国肝癌患者研究,在随访疾病缓解率及疾病控制率方面效果良好,并提出在 TACE 治疗大肝癌中载药微球联合碘油有更加深入的研究价值。Wu 等^[15]对 54 例肝癌患者进行治疗(DEB-TACE 组 24 例,

cTACE 组 30 例),DEB-TACE 组(100~500 μm 阿霉素 60~80 mg)对比于 cTACE 组(碘化油 5~15 mL 阿霉素 10~20 mg)患者的 3~6 个月的肿瘤反应率 DEB-TACE 组(83.3%、62.5%)显著高于 cTACE 组(43.3%、30.0%),6 个月时肿瘤的复发率 DEB-TACE 组显著低于 cTACE 组(16.7% 比 43.3%, $P=0.036$)。在实验室指标方面,对肝功能的影响及 AFP 的指标在术后 1 个月 DEB-TACE 组显著低于 cTACE 组,且 DEB-TACE 组中有 4 例患者达到了降期效果,并实施外科切除。

4 小结及展望

TACE 已公认为中晚期肝癌的首选治疗方法。栓塞材料的研发和更新,为肝癌的临床治疗提供了更多可供选择的方案。载药微球作为新兴栓塞材料,逐渐得到认可。DEB-TACE 可明显提高肿瘤局部化疗药物浓度,减少全身高药物浓度导致的不良反应,还可延长化疗药物作用时间、提高治疗效果。其中晚期肝癌患者的总体有效率、并发症发生率、住院时间、改善患者生活质量等方面有其独特的优势^[24-25]。然而,载药微球的应用仍存在着一些局限,值得后面的研究探讨。首先,目前的研究尚未形成统一的治疗流程,这些研究还因术者的技术熟练程度、化疗药物的使用剂量、随访时间及患者自身情况而异,得出结论也不尽相同。其次,载药微球的应用受经济条件、医保政策、医疗条件、患者要求等因素的制约,如何取得较好的成本收益仍是载药微球合理应用于临床的研究重点^[26]。此外,目前的研究多为短期的回顾性、小样本分析,其长期疗效仍然不够明确,需要大样本、多中心、长期的随机对照试验来评价。最后,分子靶向药物(索拉菲尼、阿帕替尼、仑伐替尼、雷莫芦单抗等)的开发和应用也至关重要,均有可能使中晚期肝癌的患者从中受益,值得深入研究^[27-29]。相信随着肝癌的治疗方法、化疗药物、治疗技术的优化及多样化,将有更多的患者从中获益。

[参考文献]

- [1] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67: 358-380.
- [2] Facciorusso A, Licinio R, Muscatiello N, et al. Transarterial chemoembolization: evidences from the literature and applications in hepatocellular carcinoma patients[J]. World J Hepatol, 2015,

- 7: 2009-2019.
- [3] Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 5622-5632.
- [4] 金雪峰, 许颖, 沈晓兰, 等. 载药动脉栓塞微球 DC Bead™ 研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2012, 20: 319-325.
- [5] 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.
- [6] Jiaqi Y, Hori S, Minamitani K, et al. A new embolic material: super absorbent polymer(SAP) microsphere and its embolic effects [J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1996, 56: 19-24.
- [7] de Luis E, Bilbao JL, de Ciercoles JA, et al. In vivo evaluation of a new embolic spherical particle (HepaSphere) in a kidney animal model [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31: 367-376.
- [8] 官泳松, 贺庆, 靳勇, 等. 伽俐生聚乙烯醇栓塞微球的研制[J]. *中华肝病杂志*, 2016, 24: 549-551.
- [9] 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 [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24: 1011-1017.
- [10] Imai N, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a review of techniques [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6: 844-850.
- [11] 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.
- [12] Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al. Conventional vs drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1545-1552.
- [13] Zurstrassen CE, Gireli LPO, Tyng CJ, et al. Safety and efficacy of HepaSphere 50-100 μ m in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 26: 212-219.
- [14] Morimoto M, Kobayashi S, Moriya S, et al. Short-term efficacy of transarterial chemoembolization with epirubicin-loaded super-absorbent polymer microspheres for hepatocellular carcinoma: comparison with conventional transarterial chemoembolization [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42: 612-619.
- [15] 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 [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16: 69.
- [16] Zou JH, Zhang L, Ren ZG, et al. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Dig Dis*, 2016, 17: 510-517.
- [17] Chen P, Yuan P, Chen B, et al. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41: 75-85.
- [18] 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]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28: 502-512.
- [19] 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]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 1622-1629.
- [20] Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31: 269-280.
- [21] 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.
- [22] Wang B, Xu H, Gao ZQ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Acta Radiol*, 2008, 49: 523-529.
- [23] 刘金, 曹刚, 张根山, 等. 国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌 12 例 [J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 993-998.
- [24] 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.
- [25] 王亚勋, 吴宝林, 周军, 等. 载药微球与空白微球栓塞治疗原发性肝癌的对比分析研究 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2017, 26: 445-450.
- [26] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China [J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 70-76.
- [27] 赵倩, 颜志平. 载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展 [J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 1052-1056.
- [28] Chen S, Yu W, Zhang K, et al. Comparison of the efficacy and safety of transarterial chemoembolization with and without Apatinib for the treatment of BCLC stage C hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 1131.
- [29] Ikuta S, Aihara T. Efficacy of sequential sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with barcelona clinic liver cancer stage B and C hepatocellular carcinoma: a retrospective single-institution study [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018, 22: 165-171.

(收稿日期: 2018-11-28)

(本文编辑: 俞瑞纲)