

## • 综 述 General review •

## 载药微球栓塞治疗在肝癌全程管理中的临床应用进展

吴 迪, 郑 琳

**【摘要】** 载药微球 TACE(DEB-TACE)是应用可加载药物的微球作为栓塞剂,不仅可以永久性栓塞靶血管,而且其加载的化疗药物可缓慢释放,持续作用于靶病灶。近年来,DEB-TACE 在肝癌各期的临床治疗中均显示出其重要的作用。对于早期肝癌,DEB-TACE 可作为长径 $>3$  cm、为无法外科切除或消融的富血供肝癌的替代疗法,也可作为肝移植前的桥接治疗。对于早期的大肝癌及有潜在根治机会的中期肝癌,DEB-TACE 可快速缩小肿瘤活性区域,后续联合消融治疗有望使患者获得根治。对于不可根治的中晚期肝癌,DEB-TACE 联合靶向及免疫药物,三者优势互补,可加强短期疗效、延长患者的生存期。精准 DEB-TACE 联合 HAIC 治疗,有望成为中晚期肝癌患者介入治疗的新手段。

**【关键词】** 肝细胞癌; 载药微球; 经动脉化疗栓塞术; 介入治疗

中国分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-08-0921-07

**Application progress of drug-loaded microspheres embolization therapy in the clinical full-process management of hepatocellular carcinoma** WU Di, ZHENG Lin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University (Henan Provincial Cancer Hospital), Zhengzhou, Henan Province 450008, China

Corresponding author: ZHENG Lin, E-mail: linhyzhenglin@163.com

**【Abstract】** Drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB-TACE) is a technique that uses drug-loading microspheres as the embolization agents in performing TACE. These microspheres can not only cause a permanent embolization of targeted blood vessels but also release the loaded chemotherapy drugs slowly, producing a sustained therapeutic effect on the targeted lesions. For recent years, DEB-TACE has demonstrated that it carries important role in the clinical treatment of all stages of hepatocellular carcinoma (HCC). For early-stage HCC, DEB-TACE can be used as an alternative therapy to surgery for the treatment of  $>3$  cm blood-rich HCC that cannot be surgically removed or ablated. DEB-TACE may also be used as a bridging therapy before liver transplantation. For early-stage large HCC and medium-stage HCC carrying the possibility of potential radical cure, DEB-TACE can rapidly reduce the active tumor volume, and the subsequent combination ablation therapy is expected to radically cure the patient's tumor. For unresectable intermediate-stage and advanced-stage HCC, the combination of DEB-TACE plus targeted and immunotherapeutic agents, which carries the effect of three complementary advantages, can strengthen the short-term efficacy and prolong the survival time of patients. Precision DEB-TACE combined with HAIC treatment is expected to become a new means of interventional therapy for patients with advanced HCC.

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

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤,发病率居第 4 位、病死率居第 2 位,其中 75%~85% 为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC),因 HCC 发

病隐匿,多数患者就诊时已不适合外科手术切除<sup>[1-3]</sup>。常规经动脉化疗栓塞术 (conventional transarterial chemoembolization, cTACE) 作为重要

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.08.021

作者单位: 450008 河南郑州 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院微创介入科

通信作者: 郑琳 E-mail: Linhyzhenglin@163.com

的非外科治疗手段,在 HCC 各期治疗中均有指南的应用推荐<sup>[1]</sup>。载药微球 TACE (drug-eluting beads TACE, DEB-TACE) 相比 cTACE, 有永久性闭塞目标血管, 并通过栓塞的微球缓慢释放其所吸附化疗药物的优点, 近年来在 HCC 各期治疗中均有研究和应用。现将 DEB-TACE 在 HCC 全程管理治疗中的临床应用进展进行综述。

## 1 载药微球的定义、治疗 HCC 的适应证和禁忌证

### 1.1 载药微球的定义

载药微球是一种能够吸附、携带化疗药物的永久性栓塞材料, 具有可加载化疗药物、适型性栓塞、永久性栓塞等特点<sup>[4]</sup>。载药微球进入肿瘤血管后, 一方面可以较长时间内缓慢向周围释放化疗药物, 持续作用于肿瘤, 使局部肿瘤组织内保持较高的药物浓度; 另一方面, 载药微球的原料是不可降解的聚乙烯醇, 具有良好的变形能力, 最大可压缩变形至 50%<sup>[5]</sup>。这使其更容易到达肿瘤供血动脉的远端, 随后其原始直径的恢复有利于适型栓塞靶血管, 取得良好的栓塞效果<sup>[6-7]</sup>。

### 1.2 治疗 HCC 的适应证

①与 cTACE 的适应证相同, 可参考《原发性肝癌诊疗指南(2022 版)》<sup>[1]</sup>; ②可用于 cTACE 治疗后仍进展的 HCC 患者; ③对于肝功能 Child-Pugh B 级, 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 1 分, 病变位于双叶或 HCC 术后复发的患者, DEB-TACE 可能比 cTACE 更有效<sup>[8-9]</sup>。

### 1.3 相对禁忌证

①肿瘤占全肝比例  $\geq 70\%$ , 如果肝功能为 Child-Pugh A-B 级, 可考虑分次栓塞; ②脾功能亢进所致的白细胞计数  $< 3.0 \times 10^9/L$ , 血小板计数  $< 50 \times 10^9/L$ , 应先行部分脾栓塞术; ③根据程氏分型 II 型及以上门静脉癌栓患者, 肝功能分级为 Child-Pugh A-B 级, 如果存在门静脉侧支循环, 则可行 DEB-TACE 治疗; ④合并肝动脉-门静脉瘘患者在进行 DEB-TACE 治疗前应先行栓塞矫正<sup>[9-10]</sup>。

### 1.4 绝对禁忌证

①肝功能严重障碍, 包括严重黄疸、肝性脑病、难治性腹水或肝肾综合征; ②无法纠正的凝血功能严重减退; ③门静脉主干被癌栓完全栓塞, 侧支血管形成少, 且不能行门静脉支架复通门静脉主干恢复向肝血流; ④合并活动性肝炎或严重感染且不能同步治疗; ⑤弥漫性肿瘤或远处广泛转

移, 预期生存期  $< 3$  个月; ⑥ ECOG 评分  $> 2$  分、恶液质或多脏器功能衰竭; ⑦肾功能障碍, 肌酐  $> 176.8 \mu\text{mol/L}$  或者肌酐清除率  $< 30 \text{ mL/min}$ ; ⑧化疗或其他药物引起的白细胞计数  $< 3.0 \times 10^9/L$ , 血小板计数  $< 50 \times 10^9/L$ , 且不能纠正; ⑨严重碘对比剂过敏; ⑩无法通过栓塞纠正的肝动脉-肝静脉瘘<sup>[10]</sup>。

## 2 DEB-TACE 微球粒径的选择

载药微球有多种尺寸。最常用的粒径为  $70 \sim 150 \mu\text{m}$ ,  $100 \sim 300 \mu\text{m}$  和  $300 \sim 500 \mu\text{m}$ 。研究显示, 如果仅进行 DEB-TACE 治疗, 应用较小粒径规格 ( $< 300 \mu\text{m}$ ) 会获得更好的疗效<sup>[11]</sup>。Huo<sup>[12]</sup> 等使用  $70 \sim 150 \mu\text{m}$  微球治疗不可切除的 HCC 相比  $100 \sim 300 \mu\text{m}$  微球, 患者的 1 个月客观缓解率 (objective response rate, ORR) 更高 ( $96.2\%$  比  $61.9\%$ ); 患者的 1 年生存率也更高 ( $86\%$  比  $64\%$ ); 而两组的不良反应无明显差异。Yang 等<sup>[13]</sup> 研究显示, DEB-TACE 治疗不可切除肝癌  $100 \sim 300 \mu\text{m}$  微球组的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 较  $300 \sim 500 \mu\text{m}$  微球组更长。同样, Lee 等<sup>[14]</sup> 发现, 与  $300 \sim 500 \mu\text{m}$  粒径相比,  $100 \sim 300 \mu\text{m}$  微球组有更高的完全缓解 (complete response, CR) 率 ( $56.0\%$  比  $33.3\%$ ), 且并发症更少。分析小粒径微球效果更优的原因可能在于其可到达肿瘤供血动脉的更远端, 并永久性栓塞供血动脉, 使化疗药物更充分作用于肿瘤内部, 相比大粒径微球不易较早地出现栓塞血管的血流停滞, 不易出现栓塞微球的反流而导致异位栓塞, 降低了正常肝脏损伤风险<sup>[15]</sup>。另一方面, 微球粒径越小, 其栓塞微球总量的表面积越大, 载药量越大, 化疗药物在肿瘤内释放量也就越多<sup>[4]</sup>。

DEB-TACE 治疗时应根据肿瘤大小、血供等情况选择合适的粒径规格<sup>[11, 16-17]</sup>: ①  $70 \sim 150 \mu\text{m}$  粒径推荐用于病灶长径  $\leq 5 \text{ cm}$  或  $> 5 \text{ cm}$  的乏血供病灶, 且不存在动静脉瘘; ②  $100 \sim 300 \mu\text{m}$  粒径推荐用于长径  $> 5 \text{ cm}$  的富血供 HCC 病灶; ③  $300 \sim 500 \mu\text{m}$  粒径推荐用于长径  $> 7 \text{ cm}$  的富血供 HCC 病灶; ④  $500 \sim 700 \mu\text{m}$  粒径对于富血供的巨块型肝癌可选择使用, 但目前临床较少推荐。

近期临床开始应用均一粒径微球, 研究显示在相同内径的肿瘤血管内, 均一粒径微球的进入量和载药量都要大于非均一粒径微球, 在分布区间更加

精准,可进一步提高对肿瘤的杀伤效率,且不良反应发生率更低<sup>[18-19]</sup>。

### 3 DEB-TACE 在早期肝癌中的应用

依据中国肝癌的分期标准<sup>[1]</sup>,早期 HCC 指:PS 0~2 分,肝功能 Child-Pugh A/B 级,无血管癌栓和肝外转移的前提下,单个肿瘤、直径 $\leq 5$  cm(I a 期);单个肿瘤、直径 $> 5$  cm,或 2~3 个肿瘤、最大直径均 $\leq 3$  cm(I b 期)。肝切除、局部消融或肝移植是首选方案<sup>[20]</sup>。然而,部分患者经多学科讨论不适合外科手术或消融治疗,推荐采用 TACE 治疗<sup>[20-21]</sup>。

对于直径 $\leq 3$  cm 的 I a-I b 期肝癌,DEB-TACE 与 cTACE 的疗效孰优孰劣尚有争议。Kang 等<sup>[22]</sup>对比了 36 例接受 DEB-TACE(75~150  $\mu$ m 粒径微球)治疗与 40 例接受 cTACE 治疗的直径 $< 3$  cm 的小肝癌患者,结果显示 DEB-TACE 组 CR 率及部分缓解(partial response, PR)率均优于 cTACE 组(69.4%比 60.0%、25.0%比 22.5%),且 DEB-TACE 组术后转氨酶水平和栓塞后综合征发生率也更低。而 Lee 等<sup>[23]</sup>分析了使用 cTACE 或 DEB-TACE(100~300  $\mu$ m 粒径微球)的 198 例 HCC 数据,显示在 $\leq 3$  cm 的亚组中,cTACE 组的疾病进展时间显著长于 DEB-TACE 组,而在 $> 3$  cm 亚组 cTACE 组没有优势。分析其原因可能是:早期小肝癌(直径 $\leq 3$  cm)的供血动脉内径通常 $< 200$   $\mu$ m,且尚未充分发育为肿瘤的优势血供,此阶段门静脉的肿瘤供血尚处于优势<sup>[24]</sup>。cTACE 治疗中碘油乳液可以穿过动静脉窦进入肿瘤周围的门静脉内,实现小肝癌的彻底栓塞。而规格为 100~300  $\mu$ m 的载药微球无法很好地通过小于自身内径的动脉血管,也无法有效栓塞肿瘤的动脉血供<sup>[25]</sup>。由此,治疗直径 $\leq 3$  cm 的 I a-I b 期肝癌可能需选择更小粒径的载药微球并精准地超选择栓塞来发挥其作用优势。

在直径 $\leq 5$  cm 的 I a-I b 期肝癌的转化治疗或肝移植前桥接治疗中,DEB-TACE 均显示出较好的优势。Razi 等<sup>[26]</sup>回顾性分析了 DEB-TACE 对比 cTACE 转化治疗 40 例直径 $\leq 5$  cm 的早期 HCC,DEB-TACE 组根治性治疗(外科手术或热消融)的转化成功率显著高于 cTACE 组(40%比 10%)。Nicolini 等<sup>[27]</sup>回顾性研究了等待肝移植的早期 HCC 患者,在肝移植前行 DEB-TACE 桥接治疗较

cTACE 组可获得更高的 CR(77.0%比 27.2%),且未发生严重的不良事件。

对于直径 $> 5$  cm 的 I b 期肝癌治疗,DEB-TACE 显示出比 cTACE 更优的疗效。Song 等<sup>[28]</sup>对大肝癌进行前瞻性对照研究显示,治疗后 1 个月 DEB-TACE 组(平均肿瘤直径 6.3 cm)的 ORR 为 83%,显著高于 cTACE 组(平均肿瘤直径 6.2 cm)的 16%( $P=0.003$ )。Shi 等<sup>[29]</sup>对 90 例大肝癌进行 1:1 的前瞻性随机对照研究,术后 3 个月 DEB-TACE 组的 CR 为 22.2%、ORR 为 73.3%、疾病控制率(disease control rates, DCR)为 86.7%,均显著高于 cTACE 组的 CR 6.7%、ORR 42.2%、DCR 66.7%。DEB-TACE 组的中位 PFS、OS 也显著长于 cTACE 组(PFS: 352 d 比 278 d, OS: 534 d 比 367 d)。

因为 DEB-TACE 在控制直径 $> 3$  cm 肝癌的突出效果,使得 DEB-TACE 联合消融成为根治直径 $> 3$  cm 早期肝癌的重要方法。Iezzi 等<sup>[30]</sup>采用 DEB-TACE 联合射频消融 RFA 治疗 $> 3$  cm 的单发 HCC,CR 达 69.6%,2 年 OS 率为 91.1%。Liu 等<sup>[31]</sup>用 DEB-TACE 联合微波消融(microwave ablation, MWA)治疗早期 HCC(长径 $\leq 5$  cm,数目 $\leq 3$ ),6 个月的 ORR 显著高于单纯 MWA 组(93.6%比 78.2%),中位 OS 也显著优于单纯 MWA 组(60 个月比 55 个月)。徐鹏程等<sup>[32]</sup>采用 DEB-TACE 联合 MWA 治疗单发长径在 5~10 cm 的 HCC,术后 1、9、15 个月 ORR 和 DCR 分别为 86.9%、77.0%、57.2%和 100.0%、92.3%、85.7%,且联合治疗对比单纯的 TACE 或消融治疗,并未明显增加不良反应或严重并发症。以上研究显示,对于直径 $> 3$  cm 的早期 HCC,相较于 cTACE,DEB-TACE 因可永久栓塞肿瘤供养动脉并可更长时间地维持局部化疗药物高浓度,从而快速缩小活性肿瘤区域,若联合消融治疗可进一步提升 CR<sup>[33]</sup>。

上述研究显示,对于早期 HCC 经多学科讨论推荐 TACE 治疗的患者,若直径 $\leq 3$  cm,DEB-TACE 尚无替代 cTACE 的优势;若直径 $> 3$  cm,DEB-TACE 可替代 cTACE 治疗。尤其是 I b 期 HCC,DEB-TACE 联合消融可获得更好的疗效,且安全性良好。

### 4 DEB-TACE 在中晚期肝癌中的应用

中期肝癌指:PS 0~2 分,肝功能 Child-Pugh

A/B 级,且无血管侵犯和肝外转移的前提下,肝内 2~3 个肿瘤、最大径 $>3$  cm(Ⅱa 期),或肿瘤数目 $\geq 4$ 个、肿瘤长径不论(Ⅱb 期)<sup>[1]</sup>。可做局部治疗的晚期肝癌指:伴有血管癌栓(Ⅲa 期)或肝外转移(Ⅲb 期),且门脉主干没有癌栓或虽有癌栓但已形成门脉侧支循环的患者,肝功能 Child-Pugh A/B 级,PS 0~2 分<sup>[34-35]</sup>。

对于中期肝癌中肿瘤负荷较大的Ⅱa 期患者,或肝内非弥漫性生长的Ⅱb 期患者,以上情况有潜在根治性机会,按照指南推荐,可通过 TACE 联合消融治疗使患者达到根治<sup>[1]</sup>。相比 cTACE,DEB-TACE 因有快速缩小肿瘤活性区域的优势,可使患者更快地接受联合消融治疗<sup>[36-37]</sup>。Shi 等<sup>[38]</sup>对比研究了 DEB-TACE 与 cTACE 治疗超过 up-to-seven 标准不可切除 HCC 患者,结果显示 DEB-TACE 能取得更高的 ORR (76.1% 比 40.4%) 和 DCR (91.3% 比 75.0%),以及更长的 PFS (12 个月比 7 个月)和 OS (21 个月比 14 个月),并且两组的安全性相似。Savic 等<sup>[39]</sup>报道对于包膜型不可切除 HCC,DEB-TACE 可较 cTACE 获得更长的 OS (39.4 个月比 18.0 个月)。Zhang 等<sup>[36]</sup>对 40 例Ⅱa 期以内的 HCC 患者采用 DEB-TACE 联合 RFA 治疗,结果显示第 1 年、第 2 年和第 3 年 PFS 率分别为 75.0%、51.7% 和 35.4%,OS 率分别为 97.5%、84.7% 和 66.1%。上述研究结果提示,DEB-TACE 较 cTACE 更适用于中期富血供的大肝癌及包膜型肝癌的缩瘤治疗,因此后续联合热消融将对有潜在根治性机会的中期 HCC 带来更好的疗效。

对于评估没有潜在根治性机会的Ⅱb-Ⅲa 期 HCC,指南推荐的首选方法是 TACE。DEB-TACE 通过永久性、超选择性的肿瘤滋养动脉栓塞以及肿瘤组织中持续的药物传递而导致明显的肿瘤坏死,此外肿瘤血管的完全栓塞可降低肿瘤供血动脉再形成和侧支循环形成的可能性,从而降低肿瘤复发和进展的风险<sup>[40]</sup>。上述优点使 DEB-TACE 可作为 cTACE 的替代手段应用于不可切除的中晚期富血供 HCC 的栓塞治疗。DEB-TACE 治疗后,残留活性肿瘤可导致肿瘤微环境的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达增高,靶向药物可以抑制肿瘤供血血管的生长,联合 DEB-TACE 优势互补<sup>[41]</sup>。Lencioni 等<sup>[41]</sup>研究了 DEB-TACE 加索拉非尼组对比 DEB-TACE 加安慰剂的 307 例中期多结节性 HCC 患者,结果显示 DEB-TACE 联合索拉非尼组可较单纯 DEB-TACE

获得更好的 ORR (55.9% 比 41.3%) 和 DCR (89.2% 比 76.1%)。Liu 等<sup>[42]</sup>报道了 32 例接受 DEB-TACE 联合阿帕替尼治疗的中晚期 HCC 患者,治疗后 1 个月的 ORR 和 DCR 分别为 62.5% 和 96.9%,中位 PFS 为 9.5 个月,中位 OS 为 22.0 个月,病例中均未出现 4 级不良反应,显示出良好的安全性和有效性。Xia<sup>[43]</sup>报道了 DEB-TACE 联合仑伐替尼对比仑伐替尼单药治疗晚期 HCC,联合治疗组的中位 OS 和中位 PFS 明显长于仑伐替尼单药组 (15.9 个月比 8.6 个月,8.6 个月比 4.4 个月),且联合治疗组的 ORR 更高 (46.48% 比 13.05%)。

随着免疫治疗时代的到来,靶向联合免疫治疗已成为不可根治的中晚期 HCC 药物治疗的优先一线推荐<sup>[20]</sup>。靶向药物可能通过抗血管生成使肿瘤血管正常化,促进 T 细胞浸润,促进肿瘤相关巨噬细胞 (tumour-associated macrophages, TAM) M2 型向 M1 型转化,下调调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg),改善肿瘤微环境利于免疫治疗发挥效应<sup>[44-45]</sup>。有学者对比分析了 62 例 CNLC Ⅱb-Ⅲb 的 HCC 患者,按照治疗方案分为 DEB-TACE 组 (D 组)、DEB-TACE + 仑伐替尼组 (DL 组) 和 DEB-TACE + 仑伐替尼 + 程序性死亡受体 1 (programmed death receptor, PD-1) 组 (DLP 组),组间基线具有可比性;结果显示 DLP 组 mOS 最长,其次是 DL 组, D 组最短,分别为 15 个月、12 个月、7.5 个月;DLP 组的 mPFS 最长,其次是 DL 组, D 组最短,分别为 10 个月、6 个月、4 个月,表明 DEB-TACE 联合靶向免疫治疗可获得最佳的 PFS 和 OS<sup>[46-47]</sup>。Wang 等<sup>[48]</sup>报道 89 例接受过 DEB-TACE 联合阿帕替尼治疗不可切除的 HCC 患者,进展后联合卡瑞利珠单抗治疗,3 个月及 6 个月的 ORR 和 DCR 分别为 39.3% 和 80.9%、22.4% 和 54.1%,中位 PFS 为 7.0 个月,1 年 PFS 率为 18.4%,中位 OS 为 17 个月,1 年 OS 率为 73.9%,提示在 DEB-TACE 联合靶向治疗进展时,加用免疫治疗可有效控制肿瘤及延长生存期。分析 DEB-TACE 联合靶向免疫治疗获得较好疗效的原因在于:DEB-TACE 导致肿瘤的大面积局部坏死,使肿瘤相关抗原释放,通过远隔效应可增强 PD-1 抑制剂的作用;而靶向药物可抵消 TACE 后缺氧诱导的血管生成作用,并能调节肿瘤免疫微环境,增强 PD-1 抑制剂在 HCC 中的免疫应答,三者相互影响,提升了疗效<sup>[49-51]</sup>。

肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion

chemotherapy, HAIC)是通过留置导管对肝肿瘤持续灌注化疗药物,被指南推荐治疗如产生 TACE 抵抗的Ⅱb期、肝癌伴门脉癌栓的Ⅲa期、肝外转移的Ⅲb期<sup>[52]</sup>。在 HAIC 的基础上精准 DEB-TACE 治疗,也成为中晚期肝癌介入治疗的一种新的思路。Huang 等<sup>[53]</sup>研究发现,接受 DEB-TACE 联合 HAIC 的大肝癌或巨块型肝癌患者比单纯接受 DEB-TACE 或 HAIC 的患者展示出更长的 PFS (9.3个月比 8.2个月比 5.9个月)和 OS(37.0个月比 35.0个月比 13.9个月),且 DEB-TACE 联合 HAIC 组较单纯 DEB-TACE 组显著改善了 ORR (71.0%比 51.3%)和 DCR(94.2%比 79.7%)。这种联合治疗的优点在于:DEB-TACE 可控制富血供的肿瘤区域活性,而后 HAIC 治疗持续动脉输注抗癌药物可以延长对 DEB-TACE 栓塞不到区域的药物作用时间,覆盖更大的区域,进一步杀灭肿瘤<sup>[54]</sup>。

## 5 结语

综上所述,对于早期肝癌,DEB-TACE 可推荐作为 cTACE 的升级治疗手段,用于治疗无法外科切除或消融的长径>3 cm 的富血供患者,也可作为肝移植前的桥接治疗;尤其是早期富血供的大肝癌,DEB-TACE 联合热消融治疗有望获得更好的疗效。对于中期肝癌,DEB-TACE 是重要的一线治疗手段,当评估患者有潜在根治机会时,可用 DEB-TACE 作为快速转化手段,再联合消融治疗达到根治。对于没有潜在根治机会的中期多结节肝癌及晚期肝癌,DEB-TACE 联合靶向免疫治疗可实现三者的优势互补,使患者获得更好的短期疗效和长期生存。而 DEB-TACE 联合 HAIC 治疗有望成为中晚期肝癌介入治疗的新手段。

## 【参考文献】

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21: 143-168.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394: 1145-1158.
- [3] 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 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [4] 龚元川, 邵国良. 载药微球的理化特性及其在肝癌介入治疗中的应用进展[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 616-622.
- [5] 金泓宇, 袁 驰, 廖明恒, 等. 载药微球在肝细胞肝癌动脉化疗栓塞治疗中的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27: 232-238.
- [6] Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, et al. DEB-TACE: a standard review [J]. Future Oncol, 2018, 14: 2969-2984.
- [7] Peng ZY, Cao GH, Hou QM, et al. The comprehensive analysis of efficacy and safety of CalliSpheres® drug-eluting beads transarterial chemoembolization in 367 liver cancer patients: a multiple-center, cohort study [J]. Oncol Res, 2020, 28: 249-271.
- [8] 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.
- [9] 郭 志, 滕皋军, 邹英华, 等. 载药微球治疗原发性和转移性肝癌的技术操作推荐[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53: 336-340.
- [10] Shao G, Zou Y, Lucatelli P, et al. Chinese expert consensus on technical recommendations for the standard operation of drug-eluting beads for transvascular embolization [J]. Ann Transl Med, 2021, 9: 714.
- [11] Lencioni R, de Baere T, Burrel M, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35: 980-985.
- [12] Huo YR, Xiang H, Chan MV, et al. Survival, tumour response and safety of 70-150  $\mu\text{m}$  versus 100-300  $\mu\text{m}$  doxorubicin drug-eluting beads in transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2019, 63: 802-811.
- [13] Yang T, Qin W, Sun X, et al. Efficacy and safety of drug-eluting bead-transcatheter arterial chemoembolization using 100-300  $\mu\text{m}$  versus 300-500  $\mu\text{m}$  CalliSpheres microspheres in patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16: 1582-1587.
- [14] Lee SY, Ou HY, Yu CY, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does size really matter? [J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26: 230-235.
- [15] 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.
- [16] Chang PY, Huang CC, Hung CH, et al. Multidisciplinary Taiwan consensus recommendations for the use of DEBDOX-TACE in hepatocellular carcinoma treatment [J]. Liver Cancer, 2018, 7: 312-322.
- [17] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会. 药物洗脱微球治疗不可切除原发性肝癌的临床应用共识[J]. 中华放射学杂志, 2022, 56: 349-355.

- [18] Fu Q, Lv P, Chen Z, et al. Programmed co-delivery of paclitaxel and doxorubicin boosted by camouflaging with erythrocyte membrane[J]. *Nanoscale*, 2015, 7: 4020-4030.
- [19] 韦 玮, 马光辉. 尺寸均一微球制剂的研究进展[J]. *化工学报*, 2021, 72: 6176-6187.
- [20] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2018, 69: 182-236.
- [21] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8165.
- [22] Kang YJ, Lee BC, Kim JK, et al. Conventional versus small doxorubicin-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization for treating Barcelona clinic liver cancer stage 0/a hepatocellular carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43: 55-64.
- [23] Lee IJ, Lee JH, Lee YB, et al. Effectiveness of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A patients [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919866072.
- [24] Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis [J]. *Abdom Imaging*, 2011, 36: 264-272.
- [25] Irie T, Kuramochi M, Takahashi N. Diameter of main tumor feeding artery of a hepatocellular carcinoma: measurement at the entry site into the nodule [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46: E100-E104.
- [26] Razi M, Safiullah S, Gu J, et al. Comparison of tumor response following conventional versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization in early- and very early-stage hepatocellular carcinoma [J]. *J Interv Med*, 2022, 5: 10-14.
- [27] Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, et al. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 327-332.
- [28] Song MJ, Park CH, Kim JD, et al. Drug-eluting bead loaded with doxorubicin versus conventional Lipiodol-based transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a case-control study of Asian patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23: 521-527.
- [29] Shi Z, Wang D, Kang T, et al. Comparison of CalliSpheres® microspheres drug-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial [J]. *Radiol Oncol*, 2023, 57: 70-79.
- [30] Iezzi R, Pompili M, La Torre MF, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47: 242-248.
- [31] Liu J, Zhang W, Lu H, et al. Drug-eluting bead trans-arterial chemoembolization combined with microwave ablation therapy vs. microwave ablation alone for early stage hepatocellular carcinoma: a preliminary investigation of clinical value [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148: 1781-1788.
- [32] 徐鹏程, 张庆桥, 徐 浩, 等. CalliSpheres 载药微球 TACE 联合微波消融治疗原发性大肝癌疗效评价 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30: 620-623.
- [33] Cai L, Li H, Guo J, et al. Drug-eluting beads-transarterial chemoembolization plus microwave ablation is an effective and safe treatment strategy in treating hepatocellular carcinoma adjacent to gallbladder [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 7677-7686.
- [34] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival [J]. *Radiology*, 2011, 258: 627-634.
- [35] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study [J]. *Liver Int*, 2015, 35: 2155-2166.
- [36] Zhang Y, Zhang MW, Fan XX, et al. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization sequentially combined with radiofrequency ablation in the treatment of untreated and recurrent hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2020, 12: 355-368.
- [37] Liu F, Chen M, Mei J, et al. Transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in the treatment of stage B1 intermediate hepatocellular carcinoma [J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 6298502.
- [38] Shi Q, Liu J, Li T, et al. Comparison of DEB-TACE and cTACE for the initial treatment of unresectable hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria: a single-center propensity score matching analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46: 101893.
- [39] Savic LJ, Chen E, Nezami N, et al. Conventional vs. drug-eluting beads transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score weighted comparison of efficacy and safety [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 5847.
- [40] 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.
- [41] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial [J]. *J Hepatol*, 2016, 64: 1090-1098.
- [42] Liu J, Xu J, Zhang W, et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead transarterial chemoembolization combined with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Acad Radiol*, 2020, 27: 704-709.
- [43] Xia D, Bai W, Wang E, et al. Lenvatinib with or without concurrent drug-eluting beads transarterial chemoembolization

- in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma; a real-world, multicenter, retrospective study[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11:368-382.
- [44] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32); a randomised, open-label, phase 2 - 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22:977-990.
- [45] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase I b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 2960-2970.
- [46] 石 洋. DEB-TACE 联合仑伐替尼或 PD-1 治疗 CNLC II b~III b 期肝细胞癌的近期疗效及预后因素分析[D]. 河南: 郑州大学 2021.
- [47] 薛怀博, 赵国刚, 熊永福. 肝癌免疫治疗联合靶向治疗的研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7:191-194, 198.
- [48] Wang M, Sun L, Han X, et al. The addition of camrelizumab is effective and safe among unresectable hepatocellular carcinoma patients who progress after drug-eluting bead transarterial chemoembolization plus apatinib therapy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47:102060.
- [49] Chang X, Lu X, Guo J, et al. Interventional therapy combined with immune checkpoint inhibitors; emerging opportunities for cancer treatment in the era of immunotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 74:49-60.
- [50] Cheu JW, Wong CC. Mechanistic rationales guiding combination hepatocellular carcinoma therapies involving immune checkpoint inhibitors [J]. *Hepatology*, 2021, 74: 2264-2276.
- [51] Yi C, Chen L, Lin Z, et al. Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of anti-programmed cell death-1 in HCC[J]. *Hepatology*, 2021, 74:2544-2560.
- [52] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion; a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5:953-960.
- [53] Huang J, Huang W, Zhan M, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization combined with FOLFOX-based hepatic arterial infusion chemotherapy for large or huge hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1445-1458.
- [54] Wu Y, Zheng S, Zhang Z, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin plus raltitrexed as an alternative option in advanced hepatocellular carcinoma patients with failure of, or unsuitability for, transarterial chemoembolization[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2022, 58:1343.

(收稿日期:2023-09-04)

(本文编辑:新 宇)