

## • 综 述 General review •

## 小粒径载药微球在肝细胞癌治疗中的安全性和疗效分析

张赛锋, 王道仁, 邵国良

**【摘要】** 肝细胞癌(HCC)是全球最常见恶性肿瘤之一,经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗中晚期 HCC 重要方法。目前药物洗脱微球 TACE(DEB-TACE)广泛应用于 HCC 治疗,并研究开发出不同品牌、不同大小载药微球。临床应用中根据肿瘤大小、血供情况选择载药微球粒径大小,一般推荐粒径为 $<300\ \mu\text{m}$ ,目前较多选择粒径为 $100\sim300\ \mu\text{m}$ ,更小粒径载药微球近年开始应用。该文就小粒径载药微球( $<150\ \mu\text{m}$ )有效性和安全性进行综述,以期为临床治疗提供参考。

**【关键词】** 肝细胞癌;载药微球;经导管动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-12-1373-05

**Small-size drug-eluting beads TACE for the treatment of hepatocellular carcinoma: its safety and efficacy analysis** ZHANG Sai feng, WANG Daoren, SHAO Guoliang. Department of Radiology, Tiantai County People's Hospital (Tiantai Branch of Zhejiang Provincial People's Hospital), Hangzhou, Zhejiang Province 310053, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors worldwide. Transarterial chemoembolization (TACE) has been an important method for the treatment of advanced HCC. At present, drug-eluting beads chemoembolization (DEB-TACE) has been widely employed in the treatment of HCC, and different brands and different sized drug-eluting beads have been developed and used in DEB-TACE. In clinical practice, the particle size of drug-eluting beads is selected according to the HCC size and its blood supply, generally,  $<300\ \mu\text{m}$  drug-eluting beads are recommended. At present,  $100\sim300\ \mu\text{m}$  drug-eluting beads have been frequently used. In recent years, smaller-sized drug-eluting beads have been employed in TACE. This article reviews the clinical effectiveness and safety of small-sized drug-eluting beads ( $<150\ \mu\text{m}$ ) in DEB-TACE for HCC, so as to provide reference for clinical treatment.

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

肝细胞癌(HCC)是富血供恶性肿瘤,90%血供来自肝动脉。我国约80%肝癌患者发生于乙型肝炎病毒感染<sup>[1-2]</sup>。HCC常见治疗方法包括肝切除术、肝移植术、消融治疗、经导管动脉化疗栓塞术(TACE)、放射治疗、系统抗肿瘤治疗等<sup>[3]</sup>。由于HCC发病隐匿,确诊时多属中晚期,且肝功能差、严重肝硬化等,仅不到20%患者可接受手术切除或肝移植治疗<sup>[4]</sup>。目前TACE被公认为是中晚期HCC首选治疗方式<sup>[5]</sup>。TACE术包括传统TACE(conventional TACE,

cTACE)、药物洗脱微球TACE(drug eluting bead-TACE, DEB-TACE)、经导管动脉放疗栓塞术(transcatheter arterial radioembolization, TARE)等3种。载药微球作为一种可均匀加载抗肿瘤药物的新型血管栓塞材料,有助于提高肿瘤内药物浓度,减少外周血药物浓度,从而减少全身不良反应,临床应用越来越广<sup>[6-7]</sup>。目前常用载药微球有粒径 $100\sim300$ 、 $300\sim500$ 、 $500\sim700$ 、 $700\sim900\ \mu\text{m}$ 等。临床应用中根据肿瘤大小、血供情况选择载药微球粒径大小,一

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.12.020

基金项目:国家自然科学基金(82072032),浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1420)

作者单位:310053 浙江杭州 天台县人民医院(浙江省人民医院天台分院)放射科(张赛锋、王道仁);浙江中医药大学研究生院(张赛锋);中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入科(邵国良)

通信作者:邵国良 E-mail:shaogl@zjcc.org.cn

般推荐粒径 $<300\ \mu\text{m}$ 载药微球<sup>[7]</sup>。目前较多选择 $100\sim300\ \mu\text{m}$ 载药微球,但关于更小粒径载药微球( $<150\ \mu\text{m}$ )有效性和安全性存在一些分歧。本文就小粒径载药微球( $<150\ \mu\text{m}$ )的有效性和安全性进行综述。

## 1 常见载药微球种类

### 1.1 DC Beads 微球

DC Beads 微球交联物上有阴离子磺酸盐基团修饰物,其阴离子硫酸盐基团可吸引结合带正电的阿霉素、表柔比星、伊立替康等。DC Bead 微球负载及释放速度与微球直径相关。微球直径越小,表面积越大,与药物接触面积更多,更容易与药物结合,而且在载药后 DC Bead 微球体积会减小。目前临床应用的 DC Beads 微球粒径有 $70\sim150$ 、 $100\sim300$ 、 $300\sim500$ 、 $500\sim700$ 、 $700\sim900\ \mu\text{m}$ 等。DC Bead LUMI 是一种基于磺酸基修饰合成的聚乙烯醇水凝胶微球,其内含共价结合碘,具有不透射线特性,目前研究开发出微球粒径为 $40\sim90\ \mu\text{m}$ 。

### 1.2 HepaSphere 微球

HepaSphere 微球是由丙烯酸酯钠和聚乙烯醇组成的聚合物微球,其带负电荷丙烯酸酯基团可结合带有正电的阿霉素、伊立替康、顺铂等。目前临床应用的粒径主要有 $30\sim60$ 、 $50\sim100$ 、 $100\sim150$ 、 $150\sim200\ \mu\text{m}$ ,但该种微球在吸收液体后可发生膨胀,与人血清结合后体积可膨胀至原来 4 倍,如 $30\sim60\ \mu\text{m}$ 可膨胀至 $(148.0\pm45.0)\ \mu\text{m}$ ( $145\sim213\ \mu\text{m}$ )。

### 1.3 CalliSpheres 微球

CalliSpheres 微球是我国自主生产,由聚乙烯醇构成,其内带有负电荷离子团,可通过吸引正电荷完成药物加载,可加载如阿霉素、伊立替康等带正电药物。粒径主要规格有 $70\sim150$ 、 $100\sim300$ 、 $300\sim500$ 、 $500\sim700$ 、 $700\sim900$ 、 $900\sim1\ 200\ \mu\text{m}$ 等。

### 1.4 EqualSpheres 微球

EqualSpheres 微球是我国首个上市的均一粒径载药微球,可在肿瘤血管内实现精准再分布。目前粒径规格有 $70$ 、 $100$ 、 $250$ 、 $400$ 、 $500$ 、 $700$ 、 $900$ 、 $1\ 200\ \mu\text{m}$ 等。

### 1.5 Tandem 微球

Tandem 微球由带负电荷甲基丙烯酸钠水凝胶基质组成,药物可通过基于离子交换机制加载和释放带正电微球,如阿霉素、伊立替康等。Tandem 微球粒径有 $(40.0\pm10.0)$ 、 $(75.0\pm15.0)$ 、 $(100.0\pm25.0)\ \mu\text{m}$ 等。

### 1.6 DiaSphere 微球

DiaSphere 是一款“仿生核壳”载药微球,其表面带负电,可吸附带正电化疗药物,外壳较硬,不易破碎。粒径主要规格有 $75\sim150$ 、 $100\sim300$ 、 $300\sim500$ 、 $500\sim700$ 、 $700\sim900$ 、 $900\sim1\ 200\ \mu\text{m}$ 等。

## 2 载药微球临床应用原理

DEB-TACE 具有更好的载体效应,载药微球能持续、稳定地释放加载的抗肿瘤药物,使肿瘤内药物浓度增加,从而提高化疗效果,而正常肝组织及全身药物浓度相对较低,使得药物不良反应较全身静脉化疗少<sup>[8-10]</sup>。cTACE 使用的是将碘化油和化疗药物均匀混合的乳剂对肿瘤供血动脉进行栓塞,但因药物局部释放不可控,乳剂部分药物会进入血液循环系统,可增加化疗药物相关不良反应<sup>[11]</sup>,而载药微球刚好可弥补这些不足。微球粒径越小,越可达到肿瘤内部更多远端微小分支血管,更均匀地覆盖病灶,远端栓塞后可避免缺氧诱导形成侧支循环,进而获得更佳疗效,同时避免肿瘤供血血管近端过早闭塞<sup>[12-14]</sup>。

## 3 小粒径 DEB-TACE 动物实验

Zhang 等<sup>[15]</sup>在兔子实验中证明载药微球比碘化油更能持续释放加载的化疗药物,使用载药微球栓塞后外周血浆药物浓度低于使用碘化油栓塞。Dreher 等<sup>[16]</sup>在一项实验中使用加载有阿霉素的载药微球对猪肝脏、肾脏进行栓塞,结果表明粒径 $70\sim150\ \mu\text{m}$ 微球与 $100\sim300\ \mu\text{m}$ 微球相比能栓塞更远端动脉,其在血管内分布更均匀,能更快释放药物,提高药物覆盖率;药物覆盖率与微球相对表面积(表面积与体积比值)相关,直径越小相对表面积越大。

一项兔 VX2 肝肿瘤模型研究证实,粒径 $70\sim150\ \mu\text{m}$ 微球能栓塞深部靶血管,肿瘤内化疗药物浓度高于使用粒径 $100\sim300\ \mu\text{m}$ 载药微球的对照组;肝功能结果上,24 h 血浆天冬氨酸转氨酶测定显示 $70\sim150\ \mu\text{m}$ 载药微球组远高于 $100\sim300\ \mu\text{m}$ 对照组,36 h 血浆天冬氨酸转氨酶测定显示 $100\sim300\ \mu\text{m}$ 组远高于 $70\sim150\ \mu\text{m}$ 组<sup>[17]</sup>。

## 4 小粒径载药微球有效性

现有关于应用粒径 $100\sim300$ 、 $300\sim500$ 、 $500\sim700\ \mu\text{m}$ 载药微球数据显示,不良事件发生率为 $10\%\sim58\%$ ,而较小颗粒不良事件发生率更少<sup>[18-20]</sup>。HCC 血管形态复杂,可有灌木状血管模式

(约 60%)、棉质血管模式(约 32%)和较大的浮木血管模式(约 8%)<sup>[21]</sup>。小粒径载药微球更能实现所有这 3 种 HCC 血管类型的远端栓塞目标,因为较大微球可能只在较大浮木血管模式中提供远端栓塞。小粒径微球还可更好地重新分配细胞毒性药物,增加肿瘤内部药物浓度,减少药物向周边扩散<sup>[22]</sup>。

理论上,较小颗粒可被输送至更深部靶血管,增强了局部栓塞和化疗效果。Spreafico 等<sup>[23]</sup>研究报道对 45 例 HCC 患者使用粒径 70~150  $\mu\text{m}$  微球(LC Bead M1)治疗,结果 12 例接受了肝移植,1 例接受了切除术;组织病理学数据也证实放射影像变化,28 个结节中有 10 个坏死 $>90\%$ ,组织学证实有 25% 结节完全坏死。

Deipolyi 等<sup>[24]</sup>研究显示,联合应用粒径 70~150、100~300  $\mu\text{m}$  微球与单独应用 100~300  $\mu\text{m}$  微球相比,治疗效果差异无统计学意义。然而 Cura 等<sup>[25]</sup>研究显示单独 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球疗效优于联合 100~300  $\mu\text{m}$  载药微球,单独 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球客观反应率(ORR)达到 65%,疾病控制率(DCR)达到 90%。Huo 等<sup>[26]</sup>研究显示 70~150  $\mu\text{m}$  DC Beads 治疗 1 个月后 ORR 达到 96.2%,明显高于应用 100~300  $\mu\text{m}$  DC Beads。Balli 等<sup>[27]</sup>研究报道应用 40~75  $\mu\text{m}$  TANDEM 微球也取得良好疗效,ORR 达到 86.6%。良好疗效的取得均受益于小粒径微球能到达肿瘤血管深部及释放更多药物,使肿瘤血管内药物剂量明显提高。

## 5 小粒径载药微球安全性

DEB-TACE 并发症及不良反应,包括肝胆管损伤、术中胆心反射、过敏、出血、骨髓抑制、肝脓肿、胆汁瘤、肝肾功能衰竭、异位栓塞等。正常肝脏终末小动脉内径为 20~50  $\mu\text{m}$ ,肝窦宽为 7~15  $\mu\text{m}$ ,毛细血管为 1~8  $\mu\text{m}$ ,肿瘤组织微血管管径为 7~400  $\mu\text{m}$ ,所以理论上 70~150  $\mu\text{m}$  载药微球不会通过肝窦和毛细血管造成异位栓塞。Deipolyi 等<sup>[24]</sup>研究中联合应用 70~150、100~300  $\mu\text{m}$  DC Bead M1 治疗的肝胆管损伤发生率为 25%,高于单纯应用 100~300  $\mu\text{m}$  DC Bead M1 发生率,原因可能是胆囊周围血管丛来自肝动脉引流至门静脉,或是胆道对肝动脉缺血较肝组织敏感。Cura 等<sup>[25]</sup>报道应用 70~150  $\mu\text{m}$  微球栓塞治疗后,无明显并发症发生,90% 以上患者术后 24 h 内出院,无术后超过 48 h 出院患者;联合应用 70~150、100~300  $\mu\text{m}$  患者中有 2 例因腹痛延长住院时间。Balli 等<sup>[27]</sup>应用 40~

75  $\mu\text{m}$  TANDEM 微球治疗后,22.2% 患者出现栓塞后综合征,57.7% 一过性胆红素升高,40% 转氨酶升高,无明显并发症发生。

Sakamoto 等<sup>[28]</sup>研究认为 HCC 直径 $<5\text{ cm}$  是胆汁瘤发生的重要因素。较大肿瘤患者胆汁瘤发病率较低的原因可能为较大肝癌瘤内血液空间扩张,使载药微球聚集在肿瘤内部,从而减少了微球在肿瘤外正常肝组织中聚集,胆管损伤可能性降低。若肠道细菌进入胆管坏死区域,可引起肝脓肿发生,过度栓塞可加重肝脓肿发生概率<sup>[29]</sup>。理论上小粒径微球能进入肿瘤深部血管,其可能更适合治疗较小肿瘤,超选择栓塞条件下也能减少胆脂瘤发生率。Lewis 等<sup>[30]</sup>研究表明,应用 40~90  $\mu\text{m}$  DC Bead LUMI 可视化载药微球可实现术中实时定位,有效防止非靶器官栓塞,具有可靠的安全性。还有更多研究中观察到应用小粒径载药微球无明显严重并发症发生,轻微全身不良反应与较大直径载药微球相比差异无统计学意义<sup>[31-33]</sup>。无论是大粒径还是小粒径载药微球,采用超选择栓塞及合理判断栓塞终点可减少术后并发症发生<sup>[34]</sup>。

## 6 载药微球联合免疫治疗进展

近年研究显示,载药微球加载免疫药物或联合免疫治疗等综合性疗效要高于单纯载药微球疗效<sup>[35-37]</sup>。贝伐珠单抗是重组人源化单克隆抗体,能通过抑制血管内皮细胞生长因子(VEGF)与受体结合抑制其生物学作用,从而抑制肿瘤新生血管形成及肿瘤生长、转移,延长患者生存期。

## 7 小结及展望

小粒径载药微球治疗 HCC 是安全有效的。上述临床应用早期数据表明,小粒径载药微球栓塞治疗效果更好,无明显严重并发症,相关轻度不良反应经对症治疗后均可好转;载药微球粒径并非越小越好,应根据肿瘤大小、血供情况选择合适粒径载药微球;手术过程中做到精细 TACE,亦是提高疗效及减少并发症的关键要点。目前研究大多为近期小样本回顾性分析,其远期疗效仍不明确。应用小粒径载药微球联合免疫、靶向药物是否能取得更好疗效,尚需更多数据支撑。目前已有可生物降解载药微球相关研究报道,具有减少栓塞后综合征的优势,未来在材料改进上能否减少小粒径载药微球栓塞并发症发生率,值得期待。

## [参 考 文 献]

- [1] Wang F, Fan J, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease; the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60: 2099-2108.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8: 16-53.
- [4] Sottani C, Poggi G, Quaretti P, et al. Serum pharmacokinetics in patients treated with transarterial chemoembolization (TACE) using two types of epirubicin-loaded microspheres[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32: 1769-1774.
- [5] Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, et al. DEB-TACE: a standard review[J]. *Future Oncol*, 2018, 14: 2969-2984.
- [6] 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.
- [7] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023 年版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103: 2674-2694.
- [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] 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.
- [10] Chang Y, Jeong SW, Young JJ, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8165.
- [11] 王 宁, 刘 硕, 杨 雷, 等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5: 87-97.
- [12] 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, 55: 1332-1338.
- [13] Razi M, Gu JP, Xu H, et al. Conventional versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization: a better option for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Interv Med*, 2021, 4: 11-14.
- [14] 中国医师协会介入医师分会介入药物专业组. 原发性肝细胞癌经动脉内用药与联合用药中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62: 785-801.
- [15] 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.
- [16] Dreher MR, Sharma KV, Woods DL, et al. Radiopaque drug-eluting beads for transcatheter embolotherapy: experimental study of drug penetration and coverage in swine[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 257-64.
- [17] Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Geschwind JF, et al. Evaluation of 70-150  $\mu\text{m}$  doxorubicin-eluting beads for transcatheter arterial chemoembolization in the rabbit liver VX2 tumour model[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26: 3474-3482.
- [18] Martin R, Irurzun J, Munchart J, et al. Optimal technique and response of doxorubicin beads in hepatocellular cancer: bead size and dose[J]. *Korean J Hepatol*, 2011, 17: 51-60.
- [19] Padia SA, 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.
- [20] Joskin J, de Baere T, Auperin A, et al. Predisposing factors of liver necrosis after transcatheter arterial chemoembolization in liver metastases from neuroendocrine tumor[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38: 372-380.
- [21] Yang H, Liu GJ, Lu MD, et al. Evaluation of the vascular architecture of hepatocellular carcinoma by micro flow imaging: pathologic correlation[J]. *J Ultrasound Med*, 2007, 26: 461-467.
- [22] Guiu B, Schmitt A, Reinhardt S, et al. Idarubicin-loaded ONCOZONE drug-eluting embolic agents for chemoembolization of hepatocellular carcinoma: in vitro loading and release and in vivo pharmacokinetics[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 262-270.
- [23] Spreafico C, Cascella T, Facciorusso A, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new Generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38: 129-134.
- [24] Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, et al. Safety and efficacy of 70-150  $\mu\text{m}$  and 100-300  $\mu\text{m}$  drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 516-522.
- [25] Cura M, Heithaus E. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization with 70-to 150- $\mu\text{m}$  drug-eluting beads alone or in combination with 100-to 300- $\mu\text{m}$  drug-eluting beads[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2018, 31: 428-431.
- [26] Huo Y, Xiang H, Chan M, et al. 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.
- [27] Ballt HT, Aikimbaev K. Super-selective transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-eluting beads sized 40-75 microns: assessment of efficacy and safety[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2020, 26: 482-487.
- [28] Sakamoto I, Iwanaga S, Nagaoki K, et al. Intrahepatic biloma formation (bile duct necrosis) after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181: 79-87.
- [29] 朱孟超, 张庆桥, 徐 浩, 等. CalliSpheres 载药微球治疗原发