

进化中的肿瘤经导管动脉化疗栓塞术

黄勇慧

(中山大学附属第一医院放射介入科, 广东 广州 510080)



作者简介:黄勇慧,中山大学附属第一医院放射介入科副主任,主任医师,医学博士,博士生导师。从事放射介入治疗的临床和科研工作20余年。对肝癌的综合治疗,肝移植并发症的介入治疗、透析血管通路并发症的介入治疗等方面的有较深认识。研究领域:肝癌治疗的相关分子生物学机制,血管支架及新型栓塞材料的应用开发,血管通路并发症的血流动力学基础。曾赴意大利博洛尼亚大学短期学习肝癌的TACE等治疗技术进展,师从著名的肝病学家Bolondi教授和Golfieri教授。作为主要作者在国内外权威学术期刊上发表论著数十篇。广东省管理学会介入医学专业委员会副主任委员兼执行主任委员、广东省基层医药学会肿瘤多学科综合诊治专业委员会副主任委员、广东省医院协会肿瘤防治分会肿瘤分子靶向治疗专业委员会常务委员、广州市肿瘤分子靶向治疗专业委员会副主任委员。E-mail: hyongh@mail.sysu.edu.cn。

摘要:肝动脉化疗栓塞术(TACE)作为中晚期肝癌的首选治疗手段,经历了反复论证和不断完善的历程,目前已经被各大指南所推荐。但在精准医学的时代,TACE仍然面临很多新的挑战。目前TACE最主要的任务是提高其的有效性和安全性。同时顺应医学进步的要求,在包括肝癌的实体肿瘤全程医学管理中,明确其在各期肿瘤中的作用和地位,使其进一步使其成为一种标准化的治疗方案。

关键词:肝动脉化疗栓塞术;肝癌;介入医学

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2020)06-0825-09

Evolution of Transcatheter Arterial Chemoembolization

HUANG Yong-hui

(Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: HUANG Yong-hui; E-mail: hyongh@mail.sysu.edu.cn

Abstract: Having been modified and improved in the past 40 years, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has now been widely accepted and recognized as the standard treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) by various clinical practice guidelines. In the era of precision medicine, although TACE has been faced with many new challenges, enhancing the effectiveness and security of TACE will be always our core mission. In accordance with the requirements of medical progress, interventionalists should be clear how to improve TACE technique and find more evidence to push the treatment forward.

Key words: transcatheter arterial chemoembolization (TACE); liver cancer; interventional medicine

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(6): 825-833]

收稿日期:2020-06-18

基金项目:广州市科技计划项目(202002030084)

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是最常用的一项治疗肿瘤的放射介入技术。它是将导管选择性或超选择性插入到肿瘤供血靶动脉后,以适当的速度注入适量的化疗药物和栓塞剂,使化疗药物达到局部高浓度,以充分发挥抗癌作用的同时,利用栓塞剂使肿瘤靶动脉闭塞,引起肿瘤组织缺血坏死。该技术诞生于上世纪70年代,在多年的发展历程中,它不断推演变化,经历了被质疑到被认可被优化以及逐步标准化和规范化的过程,最终蜕茧成蝶成为了一项实体肿瘤重要治疗手段和放射介入的支柱技术^[1-2]。目前,基于高级别的循证学依据,TACE已被多数肝癌的国际治疗指南列为不可切除的肝癌的一线治疗策略(表1)。正如著名肝病学家Lencioni^[2]选择了“(进化evolution)”这个词来形容TACE的产生和发展历程,我们也能从其历史的脉络预见其未来的发展方向。

1 TACE的产生和发展

TACE的发展历程,可以简要概括为技术诞生

和地位确立两个历史性阶段。上世纪中期,随着人们对化疗的应用和认识的深入,开始探索化疗药物的局部灌注。Chuang等^[9-10]率先开始研究明胶海绵等经动脉栓塞治疗肝肿瘤的可行性和疗效。1978年日本大阪市立大学Yamada等^[11]开始尝试将碘化油经肝动脉注入治疗肝癌,并于1983年首次报道了其对120例肝癌患者采用TAE治疗的临床结果,奠定了现在常规TACE技术(conventional-TACE, cTACE)的基础。随后,cTACE技术被广泛应用于肿瘤治疗中。但是,在强调循证学依据的欧美医疗体系中,TACE的疗效一直存在争议。主要是TACE疗效肯定的研究证据级别较低^[12-13]。1995年《新英格兰杂志》的报道^[14]更是对TACE的疗效提出了质疑。该研究通过随机对照研究认为TACE虽能有效控制肿瘤生长,但对比支持治疗并不能明显延长患者生存期。该研究也发现影响TACE整体疗效的重要原因就是急性肝功能衰竭的发生率较高。随着肝癌病情评价体系的完善和TACE技术的成熟,极大地减少了对正常肝组织的损害,TACE的疗效和安全性在不断提高。2002年,Llovet^[15]和Lo^[16]的两项前瞻性随机对照研究结论

表1 全球范围内关于肝细胞肝癌临床诊疗指南中TACE适用的范围

Table 1 Scope of application of TACE in clinical guidelines for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma worldwide

| 国别 | 时间(年) | 指南名称 | 编写单位 | 分期系统 | TACE适用范围 | 推荐级别 |
|----|-------|--------------------------------------|------------------|----------|--|---------|
| 中国 | 2019 | 原发性肝癌诊疗规范 | 中华人民共和国国家卫生健康委员会 | CNLC分期 | CNLC IIb、IIIa 和部分 IIIb 期或者不能或不愿接受手术治疗的 CNLC Ib、II a 期的肝癌患者 | 证据等级 1 |
| 亚洲 | 2019 | JSH 共识 HCC 治疗策略 ^[3] | 日本肝病协会 (JSH) | JSH 分期 | 肝功能 Child-Pugh A 和 B 级且肿瘤数目 ≥ 4 或者肿瘤直径 > 3 cm 的无肝外转移的肝癌患者 | N/A |
| | 2014 | HKLC HCC 诊疗指南 | 香港肝癌协会 (HKLC) | HKLC 分期 | Stage III a 或 Stage III b 的肝癌患者 | N/A |
| | 2017 | APSAI HCC 治疗指南 ^[4] | 亚太肝病协会 (APSAI) | APSAI 分期 | 不可切除的无血管侵犯或肝外转移的大肝癌或多结节的肝癌患者 | 证据等级 1A |
| 欧洲 | 2018 | EASL-EORTC HCC 临床实践指南 ^[5] | 欧洲肝脏研究协会 (EASL) | BCLC 分期 | BCLC B 期患者 | 强烈推荐 |
| | 2018 | ESMO HCC 临床实践指南 ^[6] | 欧洲肿瘤医学协会 (ESMO) | BCLC 分期 | 不适合手术切除或消融的 BCLC 0-A 期或 BCLC B 期肝癌患者 | 证据等级 1A |
| 美国 | 2018 | AASLD HCC 临床实践指南 ^[7] | 美国肝病学会 | BCLC 分期 | 不适合切除或移植且无血管侵犯或肝外扩散的患者 | 强烈推荐 |
| | 2019 | NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南 ^[8] | 美国国家综合癌症网络 | TNM 分期 | 病变不可切除的患者和局限病灶或者有轻微肝外转移的局限病灶,但因身体状况或并发症而不能手术的患者 | 证据等级 2A |

确立了TACE在肝癌治疗中的地位,证明与最佳支持治疗相比,TACE治疗能明显延长不能手术根治肝癌的生存期。Lencioni等^[17]对101篇关于TACE论文中10 108例肝癌患者的系统回顾分析显示,TACE的客观有效率为52.5%,1、2、3、5年生存率分别为70.3%、51.8%、40.4%、32.5%,中位生存期为19.4个月,从而进一步明确了TACE的疗效和安全性。回顾TACE的发展归功于技术的不断改进和适应症的进一步明确,同时这也贯穿TACE今后发展的两个主题。

2 进入精准医学时代的TACE技术

正如前述,早期的TACE技术没有统一的标准,各医疗中心之间差异很大。广义的TACE技术涵盖了动脉灌注术、动脉栓塞术、单纯碘油栓塞术、碘油酒精乳化剂栓塞术、常规TACE技术(cTACE)。近年来产生的DEB-TACE技术(trans-arterial chemoembolization with drug eluting microspheres, DEB-TACE)也加入到这一行列。2012年,Lencioni等^[2]提出了DEB-TACE规范化的建议。随之,2016至2018年,在肝病权威杂志Hepatology和介入医学权威杂志JVIR和CVIR上,又先后刊登数篇关于cTACE的标准化和规范化建议^[17-21]。这些建议和指引的刊发,起到了排沙简金、提要钩玄的作用,将焦点集中到cTACE和DEB-TACE两个重点技术上,开启了今天TACE的精准医学时代。

2.1 栓塞技术的提升和标准化探索

在技术方面最为突出的就是栓塞技术的精细化,在治疗肿瘤的同时,尽可能保护非肿瘤器官成为提升整体疗效的保证,而超选择插管是实现这一要求的基本手段。超选择插管技术是指将导管插管至肝癌的供血动脉内,尽可能避开正常肝段供血动脉^[20]。

超选择插管技术的实现主要依赖两方面的进步,首先是微导管的广泛应用和导管设计的不断改进,其次是影像引导技术的提高。在微导管设计方面,微导管不仅具备了更好的可视性和可操控性,同时带有阻塞球囊以及带侧孔的微导管也被生产和应用到肿瘤的TACE中。这些微导管极大地降低了返流性误栓的可能性同时也保障了肿瘤栓塞的充分性,提高了栓塞效率和安全性^[20, 22-23]。影像引导设备的提升为超选择插管提供了保障。

目前angio-CT和CBCT(cone beam CT)已成为TACE治疗不可或缺的评价手段。Angio-CT是将血管造影和CT扫描同步进行,与普通CT扫描相比能更加清晰地显示病灶供血动脉的关系。但是要进行angio-CT必须将介入手术室和CT扫描室融合成一体复合手术室,对硬件要求比较高^[24-25]。CBCT是angio-CT的实用替代版。CBCT通过血管造影机(DSA机)配备的旋转平板探测器系统实现CT扫描的功能。虽然其清晰度不及angio-CT,但是简化了手术室配置的要求,提高了其可操作性。目前市面上销售的DSA机均具备旋转平板探测功能,也就是说在所有TACE操作中都进行CBCT扫描是切实可行的^[26]。由于肿瘤的供血动脉复杂多变,术前的CT血管成像可以清晰勾画出靶肿瘤的供血动脉的3D路径,这为TACE时导管的选择靶血管提供路径,减少了超选择插管的透视时间。术中利用angio-CT或CBCT可以辅助判断插管的精准度和肿瘤栓塞的充分性。术后利用这些设备可以精确地判断是否残留肿瘤供血动脉,也为后期评价肿瘤疗效提供了依据^[27]。

随着超选择插管技术的提升,对非肿瘤的肝组织的保护在不断提高,同时也给临床带来了另一方面的思考:既然超选择插管尽可能地保证栓塞不累及正常肝组织,那么对肿瘤的栓塞是不是越彻底越好?这就是我们关注的栓塞技术另一个问题-栓塞终点问题。上个世纪90年代,日本专家^[28]提出过水门汀(cement)栓塞的概念,也就是理想的栓塞效果应该事先碘油对肿瘤的小动脉、毛细血管以及经肿瘤引流静脉,包括门静脉和肝静脉都实现填充,达到“混凝土灌注”的效果。但实际操作中,由于肿瘤的异质性和碘油乳剂的物理特性,即使采用球囊辅助插管,这一要求也只能偶尔达到。所以,近年来临床评价栓塞终点的标准多采用肿瘤染色是否消失和顺向肿瘤的血流是否停止两项指标。韩国的研究^[29-30]发现,如果按照这两项指标把栓塞程度定为4级,从最终患者生存获益来看,2级和3级的栓塞反而比4级的栓塞取得临床效果要更好。也就是说我们的栓塞终点应该定位在肿瘤顺向血流减慢而非消失,肿瘤染色力争消失的程度为最佳。随着DEB-TACE的产生和发展,人们对栓塞终点和栓塞价值的认识也在不断更新,这方面的探索还在继续,本文将在展望中阐述。

2.2 从cTACE到DEB-TACE

TACE技术进步的另一方面是栓塞材料的不断改进。血管内栓塞材料至今经历了几次的交替更新,第一代的栓塞材料主要有明胶海绵颗粒,聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)颗粒以及三丙烯酸明胶微球等,主要用于止血以及子宫肌瘤栓塞治疗,也可作为cTACE治疗中化疗药物碘油乳化剂栓塞后的补充栓塞。第二代栓塞材料为碘油类栓塞材料,目前常用的是超液化碘油(Lipidol®)。Lipidol是碘化的乙基罂粟籽油,含有37%~39%的碘,从而使其可以在透视下清晰地显影。在TACE中使用的通常是Lipidol和阿霉素(doxorubicin)的混合乳剂(LIPDOX),这种乳剂进入血管后部分LIPDOX分解成碘油和游离的阿霉素,其中阿霉素可以进入组织间液,最后被肿瘤细胞摄入。部分LIPDOX可以溢出肿瘤血管,LIPDOX在正常组织中可以被巨噬细胞吞噬分解,但是肿瘤内往往缺乏巨噬细胞,所以可以较长期地存留在肿瘤组织间液内,并缓慢释放阿霉素达到治疗肿瘤的目的。此外还有一小部分LIPDOX在血管内分离出阿霉素后的碘油微粒在血流的冲刷下,会进一步变细,最终通过毛细血管进入静脉系统。所以,超液化碘油是否为严格意义上的栓塞剂仍然存在争议。有学者^[31-32]认为LIPDOX只能算是一种TACE中的化疗药物载体。而完整的TACE必须在超选择插管的前提下,使用PVA或明胶海绵颗粒栓塞材料进行补充栓塞。第三代的栓塞材料根据其能否负载化疗药物分为载药微球(drug-eluting Beads, DEB)和PVA微球。PVA微球不同于第一代的PVA颗粒:PVA颗粒是一种不规则的微粒,在血管里易聚集,从而影响栓塞效率。而微球呈圆球形,微球间摩擦系数低,聚集性低,从而可以保证栓塞到微球直径一致的血管层面^[33]。

DEB是最受关注的第三代栓塞材料,既具备PVA微球的物理学特征,还具备了负载药物的能力。换句话说,DEB不但具备第一代栓塞材料阻断血流的作用,同时也具备第二代Lipidol运载药物的功能,是两者的结合和升级版。之所以说它是升级版,在于它除了具备球形光滑,直径分布比较集中,聚集更低的特性,同时还在负载化疗药物剂量和控释方面都优于LIPDOX^[34]。因此采用DEB为栓塞和化疗药物载体的TACE技术又被称为DEB-TACE,用于和常规的TACE技术-conventional

TACE(cTACE)相区别^[17]。目前已经上市的DEB主要是采用类同于三代微球的材料,并在表面涂覆的一层磺酸盐基团来实现吸附药物的作用,由于磺酸盐基团是负电极性基团,所以它只能吸附带正电的化疗药物,其中最常用的就是阿霉素或表阿霉素,因此,DEB和阿霉素配制的载药微球也成为DEBDOX。一项药代动力学的研究^[35]对比了cTACE和DEB-TACE的外周血药浓度变化趋势。研究显示,DEBDOX整体载药不但比LIPDOX更多(平均DEB-TACE:106 mg vs. cTACE:70 mg),而且其外周血液药浓度峰值明显较低(DEB-TACE:78.97 ng/mL vs. cTACE:895.66 ng/mL),7 d内释放曲线下面积也明显低于cTACE(DEB-TACE:662.6 ng/mL·min vs. cTACE:1 532.98 ng/mL·min)。这说明DEB-TACE会较慢地将化疗药物释放到外周血液中,而在一定时间内有更多的药物停留在栓塞的肿瘤内,这为DEB-TACE全身毒副作用更低且治疗持续时间更久提供了理论依据。但是研究表明LIPDOX可以溢出肿瘤血管,从而更加接近肿瘤细胞发挥作用,而DEBDOX只能滞留在肿瘤血管内,无法进一步接近肿瘤细胞。阿霉素释放后能否有效弥散到肿瘤区域内达到控制肿瘤的有效浓度成为关键的问题。一项研究采用了移植术前的病例进行DEB-TACE干预,在DEB-TACE干预后9~36 d进行移植手术,然后对切除标本进行分析,结果显示在围绕载药微球600 μm范围内都可测得远高于最低检测浓度的阿霉素分布,随着时间的推移,虽然肿瘤间阿霉素浓度在下降,但是阿霉素肿瘤坏死的比率逐步递增^[36]。除了这些体内的实验研究外,大量的关于载药微球颗粒理化性质的研究也在进行,包括各种材质的压缩性、直径分布的均一性、在造影剂中的悬浮性、通过微导管投放的顺畅以及影像学下的可视性等^[37-39]。

虽然DEBDOX在基础理化数据上比LIPDOX丰富且优越,但临床疗效更加重要。在DEB-TACE的早期临床研究显示:治疗相关并发症发生率为11.4%,无相关的死亡。根据实体瘤反应评估标准(RECIST),TACE的部分反应率(PR)为50%,完全反应率(CR)为0%。根据综合肿瘤坏死的程度的修正实体瘤反应评估标准(mRECIST),PR为63%,CR为6.7%^[40]。另一项开放标签的研究^[41]显示:根据欧洲肝病协会(EASL)标准在3次治疗后评价客观反应率分别为:59.6%、81.8%及70.8%,在

第9个月可以CR达12.2%。2010年,Lammer等^[42]发表至今最为权威的关于DEB-TACE vs. cTACE的随机对照研究(PRECISION V),表明DEB-TACE组完全缓解、客观缓解和疾病控制率都优于cTACE分别为44%, 63% vs. 52% vs. 27% vs. 22%, 52%。但基于研究设计的优势假设并不满足(one-side, $P = 0.11$)。与cTACE相比,Child-Pugh B、ECOG=1、病变累及双叶和复发性疾病患者的客观反应显著增加($P = 0.038$)。DEBDOX使治疗耐受性明显改善、严重肝毒性显著降低、阿霉素相关的副作用显著降低($P = 0.0001$)。说明DEB-TACE治疗HCC安全有效,尤其对特定晚期HCC患者较cTACE有优势。中山大学2014年将包括PRECISION V研究在内的7项研究700例病例纳入meta分析^[43]后显示,与cTACE相比,DEB-TACE的客观肿瘤反应明显更好(OR = 1.92, 95% CI [1.34, 2.77]; $P = 0.0004$),相对危险度差为0.15 [0.07, 0.24] ($P = 0.0003$)。DEB-TACE的1年和2年生存率明显高于cTACE (peto OR, 95% CI: 0.64 [0.46, 0.89], $P = 0.007$ 和0.61 [0.47, 0.80], $P = 0.0003$)。6个月和3年生存期Peto OR分别为0.72 [0.46, 1.14] ($P = 0.16$)和0.77 [0.55, 1.06] ($P = 0.11$),差异无统计学意义,但有一定倾向于DEB-TACE的趋势。

当然,在新型DEB材料应用的同时,cTACE技术也没有停滞不前。尤其在LIPDOX的制备方面,也进行了相应的研究,为制备更好的LIPDOX和更有效cTACE提供理论依据。既往LIPDOX有两种制备方式:水包油(水溶性的药物包含碘油油滴)和油包水(碘化油油滴包含水溶性的药物)。研究表明:油包水比水包油更容易在肿瘤内部致密沉积,从而发挥更佳的栓塞效果^[17, 44-45]。为了得到良好的油包水乳剂,碘油与水溶液的体积比建议为2~3:1。混合时,应该使用三通连接器连接注射器,先将化疗药物溶液注入碘油中,再以每秒1~2次的速度在两个注射器内反复推抽混合10~20次,从而可以达到很好油包水颗粒以及理想的粘滞度^[46]。近期的研究表明,3:1的油水比例,20 mg/mL的药物浓度以及持续缓慢的推注方式能更好的实现油包水颗粒的稳定性^[47]。使用非离子型造影剂溶解药物制备阿霉素溶液,可增加药物溶解度,从而提高药物/碘化油乳剂的稳定性^[48]。

DEB-TACE和cTACE都在进步,那么两者间如何选择呢?我们知道,患者的治疗获益其实就

来源于尽可能地提高肿瘤的治疗反应的同时尽可能地降低治疗的毒副作用,具体到TACE治疗HCC,那就是肝功能损害的控制^[49]。基于前述的研究,安全性成为放弃cTACE考虑的最首要考虑的因素。因此,患者术前的肝功能就是预测安全性和DEB-TACE必要性的依据。目前评价HCC患者肝功能最常用的指标主要有Child-Pugh评分系统和MELD评分系统。研究发现虽然Child-Pugh评分有最大值限制,但是它与cTACE预后的相关性更明确,并且Child-Pugh评分大于7分的患者预后明显较差^[50-51],所以Child-Pugh评分在7分以上的患者应该考虑放弃cTACE。而鉴于DEB-TACE对肝功能影响更小,DEB-TACE可放宽到8分的HCC患者。除了肝功能以外,是否还有其他因素使我们会更加倾向选择DEB-TACE呢?PRECISION V的研究也提示多叶病变中DEB-TACE存在优势。根据这些线索,Kudo又根据BCLC B期的Bolondi's subclassification提出了进一步的修改建议,被称为京畿道标准(Kinki Criteria)。这一标准明确限制cTACE适用于直径3~6cm内肿瘤且肿瘤结节不超过6个的病变,对于超过上述范围,未达7个结节的病例可考虑DEB-TACE,超出7个结节就应该考虑靶向药物和HAIC治疗,这一标准也被称为TACE的up-to-7标准(图1)^[52]。

3 多学科全程管理模式下的肝癌TACE治疗

得益于严格的肝癌高风险人群医疗监控措施的普及,按照传统分期,极早期和早期病例的比例在不断增加,这些都是传统意义上的可手术根治的病例数。但另一方面,随着新治疗手段的发展和运用,他们又在整体疗效等综合数据上不断挑战手术的地位。因此传统的以手术为核心的肝癌治疗体系被逐步改变。TACE在挑战外科手术的地位同时又受到来自靶向药物和免疫治疗的挑战。既往,巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)是HCC治疗的基石之一。随着治疗的进步,传统的基于BCLC阶段的疗法界限已经模糊。由于肝癌存在很大异质性,同一分期的肿瘤采用同一治疗方案未必就能得到同样的获益,因此个性化治疗方案被提出和重视。肝癌的全程管理也要求从治疗开始到结束对治疗方案进行不断优选、淘汰、引入、

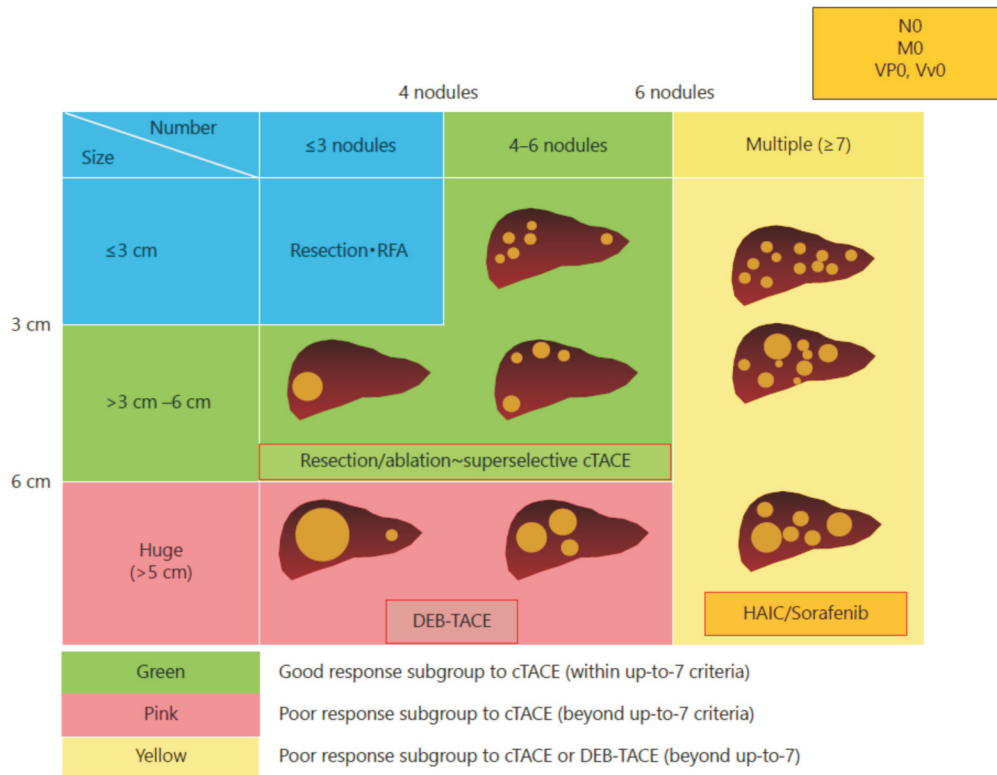
图1 中晚期HCC(B1、B2亚期)的异质性及治疗策略^[52]

Fig.1 Heterogeneity and treatment strategy of advanced HCC (B1, B2)

联合和转换。此外,每个学科在肝癌方面的治疗技术都在不断精进,如外科有术中3D荧光成像,机器人辅助技术以及ALPPS技术等,内科的免疫治疗和生物治疗方兴未艾。随着各个学科深度的提升,跨学科认知度会相应降低,这就需要多学科共同组建成一个团队来完成肝癌的全程管理,也就是肿瘤最现代的治疗模式-多学科管理模式(multidisciplinary team, MDT)。在MDT模式下TACE技术的作用也发生了一些变化。

3.1 术前的桥接治疗和降级治疗

肝移植是肝癌外科根治治疗的重要手段。研究显示,肝癌患者肝移植只有在符合米兰标准(单个结节<5 cm或3个结节<3 cm)才能达到明显的生存获益,其5年生存率可达60%~70%^[53]。但是,供体短缺造成的等待时间延长导致每年30%~40%的肝移植患者在等候移植期因为肿瘤进展而失去移植的指征(脱落)。因此,移植前对肝癌患者进行局部区域治疗以降低肿瘤负荷并延缓肿瘤进展在大多数中心已经成为标准方法^[54-56]。2003年至2004年美国器官获取与移植网络的数据显示,原发性肝癌伴有肝硬化的患者3、6及12个

月脱落率分别为8.7%、16.9%和31.8%^[54]。而在另一项回顾性分析中,2001年至2011年之间因肝癌首次登记等待肝移植的患者,36名患者在等待期接受RFA+TACE的桥接治疗,结果显示,患者3、6及12个月脱落率分别为0%、2.8%和5.5%^[55]。也就是说TACE可以使计划肝移植的早期肝癌患者在1年等候期的脱落率降低超过80%。

3.2 TACE作为肝癌切除术后的辅助治疗的价值

在部分结肠癌和乳腺癌患者,外科手术后进行辅助治疗被证实有效^[57]。而在肝癌切除后是否需要类似的辅助治疗目前尚未有明确结论^[5]。meta分析^[58]显示术后TACE安全有效,可以提高整体生存率和无病生存率,对MVI阳性患者的益处最大。目前的证据支持辅助TACE用于无PVTT的患者、未累及主干的PVTT患者、切除缘<1 cm的患者以及伴卫星结节的患者。

4 TACE治疗技术的展望

随着肿瘤治疗理念的不断更新,人们对疾病和治疗手段的认识也在不断加深,而两者之间又

相互促进和相互制约。其中,肝癌和TACE治疗技术就是最典型的例子。随着人们对肝癌生物学行为的认识加深,肝癌的治疗模式由最开始的外

科单一治疗发展到以TACE为枢纽的整体治疗模式。同时,TACE的联合治疗(包括消融、靶向药物及免疫治疗)可能使肝癌患者获得更大福音。

参考文献

- [1] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(12): 1117-1126.
Chinese College of Interventionalists, Chinese Medical Doctor Association. Chinese clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Radiol, 2018, 27(12): 1117-1126.
- [2] 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(5): 980-985.
- [3] Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update [J]. Hepatol Res, 2019, 49(10): 1109-1113.
- [4] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370.
- [5] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.
- [6] Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv238-iv255.
- [7] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2018, 67(1): 358-380.
- [8] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 2.2019 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(4): 302-310.
- [9] Chuang VP, Wallace S. Chemoembolization: transcatheter management of neoplasms [J]. JAMA, 1981, 245(11): 1151-1152.
- [10] Chuang VP, Wallace S. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms [J]. Radiology, 1981, 140(1): 51-58.
- [11] Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma [J]. Radiology, 1983, 148(2): 397-401.
- [12] Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, et al. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. Radiology, 1989, 170(3 Pt 1): 783-786.
- [13] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC [J]. J Hepatol, 1998, 29(1): 129-134.
- [14] A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 1995, 332(19): 1256-1261.
- [15] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1734-1739.
- [16] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1164-1171.
- [17] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data [J]. Hepatology, 2016, 64(1): 106-116.
- [18] Gaba RC, Lewandowski RJ, Hickey R, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(4): 457-473.
- [19] de Baere T, Arai Y, Lencioni R, et al. Treatment of liver tumors with lipiodol tace: technical recommendations from experts opinion [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39(3): 334-343.
- [20] Miyayama S, Matsui O. Superselective conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: rationale, technique, and outcome [J].

- J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(9): 1269-1278.
- [21] Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, et al. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy [J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28(9): 1210-1223.
- [22] Morishita H, Takeuchi Y, Ito T, et al. Balloon blocking technique (BBT) for superselective catheterization of inaccessible arteries with conventional and modified techniques [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39(6): 920-926.
- [23] Yamagami T, Yoshimatsu R, Nishimori M, et al. Use of proximal side-hole micro-balloon catheter in transcatheter hepatic arterial chemoembolization [J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2017, 26(6): 372-376.
- [24] Racadio JM, Babic D, Homan R, et al. Live 3D guidance in the interventional radiology suite [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(6): W357-364.
- [25] Kumada T, Nakano S, Toyoda H, et al. Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings [J]. Liver Int, 2004, 24(5): 425-431.
- [26] Bapst B, Lagadec M, Breguet R, et al. Cone beam computed tomography (cbct) in the field of interventional oncology of the liver [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39(1): 8-20.
- [27] Kattipatanapong T, Nishiofuku H, Tanaka T, et al. Improved local tumor control and survival rates by obtaining a 3d-safety margin in superselective transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43(3): 423-433.
- [28] Oi H, Yamamoto T, Sawai Y, et al. Segmental arterio-portal chemo-embolization in hepatocellular carcinoma (cement therapy) [J]. Gan To Kagaku Ryo-ho, 1989, 16(8 Pt 2): 2853-2857.
- [29] Jin B, Wang D, Lewandowski RJ, et al. Chemoembolization endpoints: effect on survival among patients with hepatocellular carcinoma [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(4): 919-928.
- [30] Zhang XB, Zhuang ZG, Ye H, et al. Objective assessment of transcatheter arterial chemoembolization angiographic endpoints: preliminary study of quantitative digital subtraction angiography [J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(5): 667-671.
- [31] Dubbelboer IR, Lilienberg E, Ahnfelt E, et al. Treatment of intermediate stage hepatocellular carcinoma: a review of intrahepatic doxorubicin drug-delivery systems [J]. Ther Deliv, 2014, 5(4): 447-466.
- [32] Kan Z, Wright K, Wallace S. Ethiodized oil emulsions in hepatic microcirculation: in vivo microscopy in animal models [J]. Acad Radiol, 1997, 4(4): 275-282.
- [33] Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, et al. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation [J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(11): 1625-1638.
- [34] de Baere T, Plotkin S, Yu R, et al. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(9): 1425-1431.
- [35] 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(3): 474-481.
- [36] 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(6): 1332-1338.
- [37] Caine M, Carugo D, Zhang X, et al. Review of the development of methods for characterization of microspheres for use in embolotherapy: translating bench to cathlab [J]. Adv Healthc Mater, 2017, 6(9): 1601291. doi: 10.1002/adhm.201601291.
- [38] Johnson CG, Tang Y, Beck A, et al. Preparation of radiopaque drug-eluting beads for transcatheter chemoembolization [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(1): 117-126.e3.
- [39] 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(2): 257-264.
- [40] 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(2): 269-280.
- [41] 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(9): 1100-1108.
- [42] 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(1): 41-52.
- [43] 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(5): 920-925.
- [44] de Baere T, Zhang X, Aubert B, et al. Quantification of tumor uptake of iodized oils and emulsions of iodized oils: experimental study [J]. Radiology, 1996, 201(3): 731-735.
- [45] de Baere T, Dufaux J, Roche A, et al. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study [J]. Radiology, 1995, 194(1): 165-170.
- [46] Tzeng WS, Wu RH, Chang SC, et al. Ionic versus nonionic contrast media solvents used with an epirubicin-based agent for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(3): 342-350.
- [47] Deschamps F, Moine L, Isoardo T, et al. Parameters for stable water-in-oil lipiodol emulsion for liver trans-arterial chemo-embolization [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40(12): 1927-1932.
- [48] Masada T, Tanaka T, Nishiofuku H, et al. Techniques to form a suitable lipiodol-epirubicin emulsion by using 3-way stopcock methods in transarterial chemoembolization for liver tumor [J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28(10): 1461-1466.
- [49] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCS-GJ criteria 2014 update [J]. Oncology, 2014, 87(Suppl 1): 22-31.
- [50] Brown DB, Fundakowski CE, Lisker-Melman M, et al. Comparison of MELD and Child-Pugh scores to predict survival after chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15(11): 1209-1218.
- [51] Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34(1): 37-49.
- [52] Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, et al. Subclassification of bclc b stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified bolondi's subclassification (Kinki Criteria) [J]. Dig Dis, 2015, 33(6): 751-758.
- [53] Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(4): 1001-1007.
- [54] 唐纓, 杨木蕾, 于慧敏, 等. 中国器官移植超声影像学诊疗技术规范(2019版) [J]. 器官移植, 2019, 10(1): 16-31.
- Tang Y, Yang ML, Yu HM, et al. Technical specification for diagnosis and treatment of ultrasonic imaging of organ transplantation in China (2019 edition) [J]. Organ Transplant, 2019, 10(1): 16-31.
- [55] Ashoori N, Bamberg F, Paprottka P, et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation [J]. Digestion, 2012, 86(4): 338-348.
- [56] 陈磊, 陈诗, 郑传胜. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞术后疗效预测的研究进展 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2019, 28(6): 445-450.
- Chen L, Chen S, Zheng CS. Research progress in prediction of therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. Diagn Imaging & Interv Radiol, 2019, 28(6): 445-450.
- [57] Sun JJ, Wang K, Zhang CZ, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after r0 hepatectomy improves outcomes of patients who have hepatocellular carcinoma with microvascular invasion [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(4): 1344-1351.
- [58] Huo YR, Chan MV, Chan C. Resection plus postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization (tace) compared with resection alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43(4): 572-586.

(编辑 余菁)