

· 专 论 Special comment ·

肝癌介入治疗进一步思考

马靖歆, 颜志平

【摘要】 肝细胞肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,发生率与死亡率均居前列。目前肝癌介入治疗在我国逐步得到推广及发展,取得了很大成就,但有些方面需要进一步思考。肝癌可视为一种慢性疾病,以介入为主综合治疗中晚期肝癌比较合理的目标是控制肿瘤生长,延长有质量的生存期。但实现这一目标并非易事,需要不断更新观念,随时调整治疗策略。制定肝癌治疗方案时,必须考虑肿瘤治疗与维持正常机体功能的平衡,同时兼顾规范化与个体化治疗。肝癌生物学特性决定了肝癌治疗是长期、多学科、多方法的综合治疗。重视肝癌治疗的社会适应证、效价比及肝功能储备,对合理安排治疗时间和间期颇为重要。应在合理选择精细 TACE 和适度 TACE 基础上,理性对待新型栓塞材料。

【关键词】 肝癌; 经导管动脉化疗栓塞术; 介入治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-06-0507-04

Further consideration on interventional therapy of liver cancer MA Jingxin, YAN Zhiping.
Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai
Institution of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

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

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in the world, its incidence and mortality are at the forefront of the list. The interventional therapy of liver cancer has been gradually popularized and developed in China, and great progress has been achieved. However, in clinical practice there are certain aspects that require further consideration. Liver cancer can be regarded as a chronic disease, and the reasonable goal of comprehensive therapy dominated by intervention for advanced liver cancer is to control the tumor growth and to prolong a good quality life span. But achieving this goal is not a easy thing, it needs to keep updating ideas and to adjust treatment strategy at all times. When making a plan for the treatment of liver cancer, it is necessary to pay attention to the balance between the treatment of tumor and the function of the body, and both standardization therapy and individualized therapy should be taken into consideration. Biological characteristics of HCC determine that the treatment of HCC requires long-term, multidisciplinary and multi-method combination therapy. In treating liver cancers, attention should be paid to social indications, the efficiency-to-price ratio and liver function reservation, which is very important for reasonably arranging treatment time and interval. On the basis of reasonable selection of fine transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and moderate TACE, the new embolic materials should be properly used. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 507-510)

【Key words】 liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; interventional therapy

肝细胞肝癌(HCC)是全球最常见恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤第6位,死亡率居第2位,每年约有59万余人死于HCC^[1]。20世纪70~80年代林贵等^[2-3]在国内率先应用选择性血管造影诊断原

发性肝癌、肝动脉栓塞治疗原发性肝癌以来,肝癌介入治疗逐步在我国得到推广发展。经过近40年努力,针对肝癌的介入治疗从经动脉途径的经导管动脉化疗栓塞术(TACE)到肿瘤消融、放射性粒子植入等局部治疗,从肝癌病灶治疗到门静脉、下腔静脉及胆道肿瘤性病变治疗,从病灶局部治疗到伴发症状、并发症的全身治疗,已形成较完整体系^[4-9]。肝癌介入治疗取得了很大成就,但有些方面也需要

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.06.001

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

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

进一步思考。

1 对肝癌另类理解

肝癌可视为一种慢性疾病,患者多有慢性肝病基础,因此治疗难以做到真正治愈,需要反复多次治疗并终身随访^[10]。医患双方均要有长期治疗、终身随访的心理准备,在制订治疗规划及方案时实现可持续发展。

2 肝癌介入治疗目标

临床医疗的终极目标是治愈疾病。由于肝癌具有肿瘤恶性程度高、起病隐匿、多伴发肝病基础等特点,多数患者在诊断明确时已处于中晚期,失去了手术治疗机会。以介入为主综合治疗中晚期肝癌比较合理的目标是控制肿瘤生长,延长有质量的生存期。

3 治病救人再考量

治病是手段,救人是目的。肝癌治疗并非简单地针对肿瘤病灶进行治疗,保护正常肝脏功能、维持患者正常社会功能、延长患者高质量生存期是肝癌治疗的根本。因此,在制定肝癌治疗方案时,必须考虑治疗肿瘤与维持正常机体功能的平衡,“带瘤生存”是一种治疗策略,即让患者带着得到控制的肿瘤较高质量地生存^[11],这是一种无奈却又实在的选择。

4 规范化与个体化治疗

由于不同患者情况不尽相同,个体化治疗永远是临床医疗的根本,但个体化治疗必须建立在规范化治疗基础上。应根据患者一般状况(年龄及机体状况)、病灶情况、经济条件、社会及家庭情况、所在医院条件、经治医师情况(技术及沟通能力)等因素进行个体化治疗;根据肿瘤病灶控制情况、机体恢复状况来平衡生存时间与生存质量,从而合理掌握治疗间期,达到既控制肿瘤,又兼顾机体功能的目的。虽然中晚期患者机体与肿瘤有时会达到相对平衡,但这种平衡是很脆弱的。为此,对相对稳定的肿瘤患者不要过度干预,以免破坏平衡,导致情况恶化。但对有进展的肿瘤,则应考虑给予重点治疗,以达到新的平衡。

5 重视综合治疗

肝癌生物学特性决定了肝癌治疗是长期、多学

科、多方法的综合治疗,包括外科手术切除、肝移植、介入治疗(TACE、消融、放射性粒子植入等)、放疗、系统治疗(中医、靶向治疗、抗病毒治疗、免疫治疗、生物治疗)等^[12]。实施综合治疗的最佳途径是多学科综合诊疗(multi-disciplinary treatment,MDT)会诊,但必须建立在各学科平等基础上,以实现真正意义上的MDT。通过MDT会诊可为某患者制定一整套比较完整的诊治方案,包括疾病诊断、分型、目前状况、亟需解决的问题、可采用的疗法、可能出现的问题与应急预案、如何实施治疗及随访观察等。此外,MDT会诊必须确定对该患者治疗的总负责医师,以免出现谁都能管但谁都不管的局面。

6 重视肝癌治疗社会适应证及效价比

社会发展导致了现今医疗模式的改变,社会因素在医疗中的作用越发明显,原先的生物医疗模式已向社会医疗模式转化。为此,严格把握疾病的社会适应证和医疗适应证同样重要。社会适应证是根据对患者经济状况、医疗依从性及家庭、社会、医院等医疗环境的综合评估确定的,其结果分为优、良、中、差4级。临床医疗实践中应重视对患者肝癌治疗社会适应证的评估结果。由于社会适应证的要素大多无法量化,把握好患者社会适应证并不简单,要花时间了解情况、掌握信息、全面综合评估后才能明确。

肝癌治疗方式方法多种多样,疗效也不尽相同,医疗费用差异巨大。由此产生的效价比也差异巨大。肝癌治疗效价比有时很难用客观指标统一衡量,与患方经济状况和治疗意愿关系甚大。因此效价比必须因人而异,根据不同患者社会和医疗适应证,选择最合适的治疗方案与策略,提高肝癌治疗效价比。

7 重视肝功能及储备

影响肝癌患者治疗方案制定的第一要素就是患者肝功能。肝癌患者肝功能受多重因素影响,如是否伴发肝病基础、有无病毒活动、肿瘤占位效应、门静脉受累情况及接受何种治疗等。

7.1 肝癌伴门静脉癌栓治疗

门静脉癌栓理想的治疗目标是直接杀灭、抑制癌栓,控制肿瘤在门静脉系统进一步浸润,同时尽可能复通受累门静脉,并恢复其正常血流,从而改善肝功能,甚至使正常肝组织代偿增生,为后续治疗增加肝功能储备;降低门静脉压力,减少门静脉

高压出血危险,使肝癌病灶治疗变得更有意义。

肝癌伴门静脉癌栓治疗方法多样,包括 TACE、腔内近程放疗(门静脉支架术结合 ^{125}I 粒子条/ ^{125}I 粒子支架植入)、外放疗等。文献报道门静脉癌栓生长速度为每月约 (0.5 ± 0.1) cm,门静脉分支部分阻塞至主干完全阻塞平均时间仅需 6 周。门静脉分支癌栓内植入 ^{125}I 粒子条,其 17 mm 辐射距离对邻近肿瘤病灶行近程放疗能有效抑制癌栓进展,避免或延缓癌栓累及门静脉主干。另外,机械性闭塞病变肝叶门静脉 1、2 级分支,协同 TACE 靶动脉栓塞及 ^{125}I 粒子持续辐射能使患侧肝叶萎缩,达到类似“内科性肝叶切除”效果^[9,13-17]。

7.2 肝癌伴动脉-门静脉分流治疗

动脉-门静脉分流(APS)是肝癌病灶特征之一,在分流量大的患者,高压动脉血流进入门静脉,引起动力性门静脉梗阻,导致肝外门静脉高压。对肝癌伴明显 APS 患者,栓塞治疗能有效减少高压的动脉血入门静脉,解除动力性门静脉梗阻,减轻门静脉高压,控制、预防门静脉高压消化道出血,缓解腹泻、腹胀及腹水等,改善肝功能。因此,针对有明显 APS 的消化道出血,应首选简单、有效的栓塞治疗。

栓塞材料选择多种多样,微粒微球、明胶海绵、 α -氰基丙烯酸正丁酯(NBCA)胶、无水乙醇及无水乙醇处理过的明胶颗粒等均可应用,应根据不同 APS 量及瘘口大小选择合适的栓塞材料与直径。

8 适度治疗与精细 TACE

适度治疗是临床医疗的基本原则,如何把握治疗的度是衡量一名临床医师成熟的重要指标,在中晚期肿瘤患者治疗中尤为重要。对于肝癌患者,如一般状况良好,各项检查结果均支持可积极治疗,可予精细 TACE;反之,适度 TACE 是一较好选择。

精细 TACE 是以微导管技术为基础,采用类 CT 技术全面监测靶血管精确插管及术中栓塞效果。精细 TACE 同时要求合理应用各类栓塞材料,如碘油、微球、载药微球及 ^{90}Y 微球等。其优点是能够定点治疗肿瘤病灶,减少周围正常肝组织损伤,尤其适合小病灶治疗;其缺点在于对设备和器械要求更高,同时相对传统 TACE 更耗时。

适度 TACE 是对部分肝癌病灶行 TACE,或对整个病灶作减量化栓塞,待患者一般情况改善后适时再行 TACE。这是基于术者对患者整体状况及肝功能综合评估后主动作出的治疗决策,而非技术原因所迫。适度 TACE 可平衡肿瘤治疗与保护肝功

能两者关系,以避免消灭了肿瘤但造成肝功能不可逆损伤情况。适度 TACE 是以降低打击肿瘤力度为代价,因此一定要掌握好“度”,不宜随意应用。

消融术最初是作为根治性治疗手段,目前也越来越多地应用于减瘤荷治疗^[18]。适度消融以降低打击肿瘤力度,甚至刺激肿瘤快速生长为代价,一定要掌握好“度”,且应与其它治疗联合。本中心近年来开展大肝癌(直径 > 5 cm)和巨块型肝癌(直径 > 10 cm)消融同步联合 TACE 治疗取得了较好疗效,疾病无进展生存时间约为 (6.3 ± 1.5) 个月,中位生存时间为 14 个月,6、12、18 个月生存率分别为 91.3%、81.5%、48.0%^[19]。

9 理性对待新型栓塞材料

微导管及类 CT 技术使靶血管超选择达到一个顶峰,精细 TACE 出现使得 TACE 疗效明显提高,但同时也遭遇瓶颈。栓塞材料成为新的研究重点,临床上应正确理解、合理应用新型栓塞材料,如普通微粒微球、载药微球、放射性微球等。

微粒类栓塞材料可有效阻断侧支循环形成,栓塞效果明确,应作为主要栓塞材料之一。与碘油乳剂能进入肿瘤组织内不同,微球只能栓塞肿瘤血管,越近肿瘤末梢血管栓塞效果越好,应根据不同肿瘤血管和不同血供程度选择不同粒径微球。与上述微粒类栓塞材料不同, ^{90}Y 微球辐射纯 β 射线,以辐射剂量达到要求为终止目标,而不是栓塞^[20-21]。

微球杀伤力与其粒径成负相关,但与其安全性成正相关。兔 VX-2 模型研究结果显示,10~300 μm 和 300~500 μm 粒径微球组肿瘤生长率与 500~700 μm 和 700~900 μm 粒径微球组比较,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);100~300 μm 和 300~500 μm 粒径微球组肿瘤坏死均以重度坏死为主,其中 100~300 μm 粒径微球组肿瘤坏死最明显^[22]。这表明 > 500 μm 粒径微球偏大,难以栓塞微循环血管,要达到更有效地阻断肿瘤血供、抑制肿瘤生长目的,选用粒径 ≤ 500 μm 微球较为合理;100~300 μm 粒径微球可造成正常组织严重坏死,因此适合精确超选择插管至肿瘤供血动脉进行栓塞;300~500 μm 粒径微球虽较大,但仍能造成肿瘤明显坏死,且安全性较好,较适于超选插管不理想患者。

兔 VX-2 肿瘤模型的血供不能代表所有临床病例情况,实际应用中仍应根据肿瘤病灶血供和超选择插管情况选择合适微球,对血供丰富的病灶可选择粒径 300~500 μm 微球,而对能精确超选择插管

至肿瘤供血动脉的病灶则选择粒径相对较小微球,甚至 40~120 μm 粒径微球。

综上所述,超选择插管,选择合适种类、粒径微球联合碘油乳剂可提高疗效,减少并发症。载药微球和放射性微球为肿瘤 TACE 提供了更好的栓塞材料,值得进一步研究。TACE 包括碘油+微粒类栓塞剂,目前仍是主要肿瘤介入治疗方法。中晚期肝癌介入治疗不仅是针对肿瘤病灶的治疗,更是对治疗与功能保留的平衡。带瘤生存虽不完美,但很实在,延长有质量的生存期是临床治疗现实目标。当前医疗环境的改变,也促使临床上更要注意治疗的社会适应证及效价比。

[参考文献]

- [1] McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability[J]. Clin Liver Dis, 2015, 19: 223-238.
- [2] 林 贵,顾 璿,韩莘野,等. 选择性血管造影在诊断原发性肝癌上的作用[J]. 中华外科杂志, 1982, 20: 71-73.
- [3] 林 贵. 肝动脉栓塞治疗原发性肝癌的初步报告[J]. 中华放射学杂志, 1984, 18: 241-244.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16: 635-647.
- [5] 杨清慧,张 雯,颜志平,等. 植入放射性支架联合经动脉化疗栓塞(TACE)治疗肝恶性肿瘤合并下腔静脉(IVC)梗阻[J]. 复旦学报·医学版, 2014, 41: 617-623.
- [6] 江 旭,杨继金,李 慧. 碘-125 粒子植入近程放疗在肝胆胰恶性肿瘤中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32: 2300-2304.
- [7] 王 勇,刘会春,李宗狂,等. 经皮胆道支架联合 ^{125}I 粒子腔内植入治疗恶性梗阻性黄疸的初步研究[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48: 403-407.
- [8] 陈敏山,陈敏华. 肝癌局部消融治疗规范的专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19: 385-388.
- [9] 张子寒,罗剑钧,颜志平,等. 血管内近程放疗联合支架植入及经动脉化疗栓塞治疗肝细胞肝癌合并门脉主干癌栓[J]. 复旦学报·医学版, 2016, 43: 1-8.
- [10] 陆培新,王金兵,吴一迁,等. 乙型肝炎病毒表面抗原携带者队列前瞻性研究在肝癌发生发展中的意义[J]. 中华医学杂志, 2001, 81: 856-859.
- [11] 王建华,王小林,颜志平. 腹部介入放射学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 1998.
- [12] 汤钊猷. 从生物学角度看肝癌治疗趋势[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15: 401-402.
- [13] 杨敏捷,罗剑钧,刘清欣,等. ^{125}I 粒子条剂量分布研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 59-63.
- [14] 李 说,颜志平,张 雯,等. 兔门静脉主干内植入连续排列 ^{125}I 粒子条的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 607-611.
- [15] 吴林霖,颜志平,张 雯,等. 经动脉灌注化疗联合 ^{125}I 粒子条治疗原发性肝癌合并门脉癌栓的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 776-780.
- [16] 罗剑钧,颜志平,王建华,等. 腔内植入 ^{125}I 粒子条及支架联合经动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门脉主干癌栓的疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33: 535-539.
- [17] 吴林霖,罗剑钧,颜志平,等. 门脉支架及 TACE 联合或未联合血管内植入碘-125(^{125}I)粒子条治疗肝癌合并门脉主干癌栓(MPVTT)的随机对照研究[J]. 复旦学报·医学版, 2013, 40: 354-359.
- [18] Wang WD, Hou S, Zhong ZL, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy versus surgical resection for Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) A hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 49-57.
- [19] 司增梅,钱 晟,刘 嵘,等. 微波消融同步联合 TACE 治疗大肝癌和巨块型肝癌的临床疗效分析[J]. 复旦学报·医学版, 2016, 43: 563-568.
- [20] 李慕行,张谓丰,程继文,等. 钇-90 微球经动脉放疗栓塞治疗不可切除原发性肝癌疗效的 Meta 分析[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2014, 3: 26-30.
- [21] 沈海洋,刘瑞宝. 钇 90 微球经肝动脉选择性放射治疗肝肿瘤应用现状[J]. 实用肿瘤学杂志, 2009, 23: 582-585.
- [22] 杨积慧,颜志平,王建华,等. 不同粒径 ContourSe 微球栓塞肝动脉治疗兔 VX-2 移植性肝癌的实验研究[J]. 中国临床医学, 2009, 16: 83-86.

(收稿日期:2018-04-10)

(本文编辑:边 信)