

· 专 论 Special comment ·

再论精细 TACE

张 雯, 周永杰, 颜志平

【摘要】 经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是中期肝细胞肝癌的标准治疗方案,是不可手术切除肝癌的主要治疗方式。然而多种因素导致 TACE 具有明显的异质性,使 TACE 临床疗效和地位受到影响。为此,必须强调精细 TACE,并在当今肝癌综合治疗背景下重新定义精细 TACE,赋予其更广内涵。新的精细 TACE 以延长肝癌患者生存时间、提高生存质量为治疗宗旨,为患者制定个体化治疗目标。本文除了关注 TACE 操作过程,更从全程管理角度,就重视栓塞材料联合应用和栓塞程度把握,完善疗效评判标准,联合其他局部和系统治疗等方面提出建议。精细 TACE 有望成为肝癌介入治疗的新理念。

【关键词】 经导管动脉化疗栓塞术,精细;肝细胞肝癌;异质性

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-10-0971-05

Further discussion on the precision TACE therapy ZHANG Wen, ZHOU Yongjie, YAN Zhiping. National Clinical Research Center for Interventional Medicine; Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University; Shanghai Institute of Medical Imaging; Shanghai 200032, China

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

【Abstract】 Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has been the standard treatment for middle-term hepatocellular carcinoma (HCC), and it has also been the main treatment for inoperable HCC. However, there are many factors that can lead to significant heterogeneity of TACE, which affect the clinical efficacy and the therapeutic value of TACE. Therefore, precision TACE must be emphasized, and in the background of the current comprehensive therapeutic mode for HCC the concept of precision TACE should be redefined and should also be endowed with a broader connotation. The purposes of novel precision TACE treatment are to prolong the survival time and to improve the life quality of HCC patients, therefore, an individualized therapeutic scheme should be formulated for each given patient. This paper aims to make a comprehensive review concerning precision TACE treatment, focusing on the details of operation procedure, the combination use of embolization materials, the control of embolization degree, the improvement of the efficacy evaluation criteria, and the clinical applications of precision TACE plus other local and systemic treatments. It is hopefully expected that the precision TACE will be able to become a new concept of the interventional therapeutic strategy for HCC. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 971-975)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; precision; hepatocellular carcinoma; heterogeneity

据 2020 年世界卫生组织统计,原发性肝癌居全球肿瘤发病率第 6 位、病死率第 3 位,而我国新增病例占近半^[1]。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是全球公认的不可手术切除肝癌的主要治疗方式。然而,由于肝癌

存在异质性,TACE 亦存在很大异质性。TACE 治疗方式在各临床中心也存在巨大差异,显著的 TACE 异质性导致疗效差异大,对临床研究结果评判存在不公。如何使 TACE 治疗规范化,多年来一直是困扰肿瘤介入人的难题。虽然一直在提倡精细 TACE,

但以往所称的精细 TACE 只是局限于 TACE 术中如何做。近年随着新的治疗技术和治疗药物不断涌现,中晚期肝癌治疗也不断取得突破,其他局部治疗如消融术、血管近程内放疗、放射治疗展现出明显疗效,系统性治疗特别是靶向药物和免疫治疗初显锋芒,中晚期肝癌以 TACE 为基础的综合治疗体系逐渐成为真实世界的共识。为此,有必要顺应发展,从更高层次、更广视角来定义精细 TACE。

1 TACE 理论基础

肝脏有双重血供,肝动脉占 20%~25%,门静脉占 75%~80%,而肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的血供 95%以上来自动脉。因而栓塞肿瘤供血动脉能使肝癌缺血坏死,而正常肝组织损伤小;同理,经肝动脉灌注化疗药比静脉化疗更有效。这就是 TACE 治疗 HCC 的理论基础。

2 TACE 发展历史

1977 年 Yamada 将明胶海绵浸入丝裂霉素(MMC)对肝癌进行化疗栓塞,1979 年 Nakakuma 用碘化油栓塞治疗肝癌,这是最早“TACE”雏形^[2]。1986 年 Uchida 将碘化油与化疗药物混合,再用明胶海绵颗粒进行栓塞治疗肝癌,开启了现代意义的 TACE 治疗^[3]。1995 年新英格兰医学杂志发表研究称,对于不可切除肝癌,TACE 相比对症支持治疗虽可有效控制肿瘤进展,但术后较高的并发症并不能延长患者生存期^[4]。直到 2002 年巴塞罗那和香港的两项随机对照研究和 meta 分析显示,TACE 与最佳对症支持治疗相比,可有效延长不可手术切除肝癌患者生存期,使中期 HCC 患者 3 年总体生存率提升至 26%~29%,3~6 个月持续客观有效率提升至 35%~39%,才奠定了 TACE 成为中期肝癌标准治疗的基础^[5-8]。国外指南推荐 TACE 作为巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期 B 期患者的标准治疗,国家卫生健康委《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》中 I b 期至 III b 期均为 TACE 适应证,其中 II b 期、III a 期肝癌患者首选 TACE 治疗^[9-12]。随着栓塞材料发展,目前常将 TACE 分为传统 TACE(conventional TACE, C-TACE)和药物洗脱微球 TACE(drug-eluting beads TACE, D-TACE)。

3 TACE 异质性

虽然 TACE 是肝癌介入治疗中最常用、最基本的疗法,但由于多种因素导致临床实践中不易做到

同质化。Lencioni 等^[13]系统性分析 1980 年至 2013 年 33 年间全球 10 108 例 HCC 患者 TACE(C-TACE)疗效,中位总生存期(overall survival, OS)为 19.4 个月,客观反应率(objective response rate, ORR)为 52.5%(95%CI=43.6%~61.5%)。该疗效明显高于目前的靶向药物治疗及免疫治疗。该研究显示不同地域生存差异明显,日本、西方国家、亚太地区国家 OS 分别为 31.3、18.3、15.6 个月。不同时间点间 OS 也存在差异,2002 年之前和之后 3 年生存率分别为 27.8%和 43.4%,存在显著差异。这种差异称为 TACE 异质性。

TACE 异质性表现在:治疗目标差异,患者个体差异,TACE 具体操作细节差异。

3.1 治疗目标差异

选择 TACE 治疗肝癌的目标有:病灶完全坏死(complete response, CR)、病灶部分坏死(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)以及肝癌破裂出血以止血为主要目标的栓塞治疗。

真实世界的单次 TACE 大多以病灶大部分坏死、控制疾病,即 PR 为目标;小部分以 CR,甚至病理完全缓解(pathological complete response, PCR)为目标;部分只能获得 SD。TACE 目标不同导致具体操作的差异。确定合理的治疗目标、制定合适的治疗方案、保护患者肝功能、延长生存期、提高生存质量,是更人性化的治疗思路。

3.2 患者个体差异

TACE 疗效受个体多重因素影响,包括肝硬化程度、肝功能状态,血清 AFP 水平,肿瘤容积和负荷量,肿瘤包膜是否完整、门静脉是否有癌栓,肿瘤血供情况,肿瘤病理分型,病毒性肝炎控制情况,患者美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)评分以及个性差异等^[8,14-18]。

3.3 具体操作细节差异

TACE 在不同国家及地区、不同中心、不同术者间均有差异,尤其是在靶血管评估、超选择插管技术熟练程度、化疗药物和栓塞材料选择、栓塞终点把握及围手术期处理方面均存在差异。

TACE 异质性导致临床疗效的巨大差异,不仅严重影响多中心随机对照临床试验研究结果,也使以此为基础的临床疗效预测类研究结果受到质疑,如所谓“TACE 抵抗”等,更使 TACE 疗效和地位受到影响。为此,必须重视 TACE 异质性,并有合适的应对措施。诚然,TACE 本身也在进步,如为了患者利益最大化行保护探索性 TACE,但更应提倡践行

精细 TACE,减少、杜绝粗糙 TACE。

4 精细 TACE

4.1 概念

精细 TACE: 依据患者具体情况确立合理的治疗目标,精心策划准备、精细实施,术后密切随访,做到全程管理。

由此可见,精细 TACE 不只是 TACE 术中的具体操作,而是贯穿从患者选择、TACE 目标确立、种类预选、术中具体步骤的实施,到 TACE 舒适度关注、围手术期处理、肝储备功能保护以及术后随访、全程管理等整个医疗过程,甚至还涉及 TACE 疗效评判方法、社会适应证及效价比的把握。

精细 TACE 包括优质 TACE 和适度 TACE 两大类。优质 TACE 是以 CR 或接近 CR 为目标,以病灶完全栓塞为终点,既精准定点治疗肿瘤病灶,又尽量避免正常肝组织损伤,适用于一般情况良好、直径 $<10\text{ cm}$ 、包膜完整的病灶。适度 TACE 是以 PR 或 SD 为目标,对部分或整个病灶做适度化疗栓塞,待情况改善后适时再次治疗,适用于整体状况及肝功能不良或病灶直径 $>10\text{ cm}$ 的患者。

4.2 患者选择及 TACE 目标确立

根据国家卫生健康委《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[15]临床分期及治疗路线图选择患者,同时还需要重视社会适应证和治疗效价比,因为在真实世界中患者家庭、社会关系、经济状况,患者及家属依从性均会成为影响选择治疗方式的因素。

肿瘤治疗的终极目标是延长生存期和提高生存质量。为此,根据患者具体情况,确定合理的 TACE 治疗目标至关重要,TACE 目标应根据不同时期作必要的调整。虽然小肝癌病灶经精细 TACE 治疗可达到优质 TACE 的疗效(即 CR 或近 CR),但对于大部分中晚期肝癌患者而言,通过适度 TACE 控制肿瘤生长,带瘤长期生存是现实可行的目标。

4.3 具体步骤实施

1) 依据术前疾病分期、靶病灶评估(包括位置、数目、大小等),制定 TACE 计划。

2) 完整的 DSA 造影:对术前影像学检查预判的相关肝内外供血动脉进行全面造影检查,包括动脉期、实质期和静脉期,明确病灶数目、位置、大小,有无动脉-静脉或动脉-门静脉瘘,以及动脉血供情况,并确立需处理的靶动脉,必要时可借助锥形束 CT (cone beam CT, CBCT) 或相关 DSA 辅助功能快速寻找、确认肿瘤血管。

3) 超选择插管:采用微导管技术,尽量超选择插管至肿瘤供血动脉的段、亚段,甚至亚亚段直接动脉分支。对于难以超选择血管,可采用母导管侧孔或斜面技术,用更细的甚至 1.7 F 微导管进行超选择插管。必要时,可采用微球囊导管防反流技术。

4) 合理选择栓塞材料:根据 DSA 造影结果选择不同的栓塞材料。大量实验和临床研究表明,碘化油乳剂可进入肿瘤组织(超末梢栓塞),而微球只能栓塞肿瘤血管。越近肿瘤末梢的血管栓塞材料栓塞效果越好。根据肿瘤血管情况,调节碘化油乳剂黏稠度,先用碘化油乳剂进行栓塞,再联合其他栓塞材料;根据肿瘤血管直径,选择不同粒径微球,粒径自小而大。如果存在动脉-门静脉瘘或动静脉瘘,应超过瘘口先进行栓塞肿瘤血管;如果无法超过瘘口,应先用大粒径栓塞材料栓塞瘘口,再栓塞肿瘤。载药微球的出现无疑为 TACE 增加了一种新颖高效的栓塞材料,由此衍生出 D-TACE,临床上也得到大量应用。目前关于 D-TACE 和 C-TACE 疗效对比仍有争议,比较统一的结论是 D-TACE 治疗患者可耐受性高,药物全身反应相对更小^[19-24]。虽然通过提高超选择插管技术、合理选择载药微球粒径及准确判断栓塞终点等能进一步提高 D-TACE 疗效,但必须清楚地认识到:微球只能栓塞肿瘤血管,而碘化油乳剂却可进入肿瘤组织,甚至逆流入门静脉。因此,应该充分发挥碘化油与载药微球各自优点,联合应用,让两者优劣互补而不是相互对立。

在此提出 TACE 三段式栓塞理念及复合 TACE (mixed-TACE, M-TACE) 概念。

三段式栓塞:①超末梢栓塞——碘化油乳剂栓塞,可达到进入肿瘤组织、逆流入门静脉分支形成动脉及门静脉的双重栓塞、阻断肿瘤微动脉侧支形成的目的;②末梢动脉栓塞——用小粒径微球(载药微球可能更好)栓塞;③分支动脉栓塞——用较大粒径微球或微粒加强栓塞。

M-TACE:先予适量碘化油乳剂行超末梢栓塞,再以小粒径微球为主要栓塞材料行远端末梢动脉栓塞,最后再辅以较大粒径颗粒栓塞近端动脉,做到不同级别(肿瘤组织、门静脉分支、微动脉侧支、肿瘤供血动脉)及不同管径肿瘤供血动脉多层次全程栓塞,以提高 TACE 疗效。

5) CBCT 合理应用:随着 DSA 设备软硬件技术发展,CBCT 可实现肿瘤供血动脉自动追踪,可大大提高术者寻找、超选择难以分辨的肿瘤血管的速度。CBCT 亦可显示靶动脉的肿瘤供血范围。CBCT

更可用于监测栓塞过程,精准判定栓塞终点。

6) 栓塞终点判定及栓塞度把握:优质 TACE 要求尽可能完全栓塞所有肿瘤供血血管,做到全肿瘤去血管化栓塞,碘化油可在门静脉端显示、肿瘤供血动脉血流停滞则作为栓塞终点指标,血流停滞以栓塞后 5~10 min 的造影结果更可靠。但就适度 TACE 而言,由于患者整体状况及肝功能评估不良或病灶太大,一次 TACE 只能对部分或整个病灶做适度化疗栓塞,待情况改善后适时再次治疗,这时如何把握栓塞度非常关键。栓塞度把握的原则,是在保证安全前提下取得最好效果。影响栓塞度把握的因素较多,除了患者病情外,合理选择、使用栓塞材料是重要因素,这与医师临床经验关系很大。没有安全的栓塞材料,只有安全地使用栓塞材料!

7) 疗效评估:以“存活肿瘤”作为评估对象的改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)是目前评价 TACE 疗效最重要的方法。但出现肝内转移或多中心病灶是 HCC 的生物学特性。真实世界中中晚期肝癌患者即便肝内有新病灶出现,TACE 依然有效,因此这类患者不能被判定为病情进展而放弃 TACE。建议采用 Kudo 等^[25]的观点——根据肝癌反应评价标准(response evaluation criteria in cancer of the liver, RECIST)出现新病灶,不视为“肿瘤进展”,不代表治疗失败,也不建议换用后线治疗。延长生存期、提高生存质量是肝癌疗效评估金标准,为此亟需创建能对“非病灶根治性治疗手段”(如 TACE 等)的效果作出正确评估的评判标准。

5 关注 TACE 舒适度

提高患者治疗过程的舒适度,如围手术期心理疏导、合理镇痛,术后快速康复是提升医疗质量的重要一环。经桡动脉途径 TACE 可提高患者舒适度、降低出血风险、缩短卧床时间,还能减少深静脉血栓形成导致的肺栓塞等严重并发症发生,值得推广^[26]。

6 重视 TACE 为主要的综合治疗

在做好 TACE 治疗的同时,重视联合消融、放射性粒子植入等其他局部治疗手段,并善用以靶向药物和免疫治疗为代表的系统治疗,取长补短,有助于进一步延长患者生存期,提高患者生存质量^[27-28]。

7 做好患者全程管理

TACE 治疗不仅是术中精细操作,还包括全面的术前评估和术前准备,积极谨慎的术后处理以及

全病程密切随访。做好全程管理,准确把握患者病情变化,及时有效地作出处理,可提高诊疗效率,融洽医患关系,改善患者依从性。

肝癌治疗已进入综合治疗时代。为此,除了做好局部治疗如精细 TACE 外,还需善用系统治疗药物、重视全程管理,更需制定合理方案、保护肝脏储备,并重视治疗的社会适应证及效价比。充分发挥 TACE 的平台作用,联合其他局部及系统治疗使患者获益最大化,为延长肝癌患者生存期和提高生存质量努力。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma[J]. Radiology, 1983, 148: 397-401.
- [3] Uchida H, Ohishi H, Matsuo N, et al. Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anticancer drug and gelfoam particles for hepatocellular carcinoma [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 1990, 13: 140-145.
- [4] Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 1995, 332:1256-1261.
- [5] 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: 1734-1739.
- [6] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35: 1164-1171.
- [7] Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Radiology, 2002, 224: 47-54.
- [8] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37: 429-442.
- [9] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2018, 68: 723-750.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [11] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma;

- a 2017 update[J]. *Hepatology*, 2017, 11: 317-370.
- [12] 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]. *中华医学杂志*, 2018, 98:3811-3819.
- [13] 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: 106-116.
- [14] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 70-76.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 10:22-48.
- [16] 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: 334-343.
- [17] Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2007, 245: 831-842.
- [18] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 1274-1283.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31: 645-653.
- [23] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111: 255-264.
- [24] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48: 571-577.
- [25] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. *Gut*, 2020, 69: 1492-1501.
- [26] Du N, Ma J, Yang M, et al. Transradial access chemoembolization for hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Vis Exp*, 2020.
- [27] 孙惠川, 谢青, 姜卫东, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41:618-632.
- [28] Lau WY, Lai ECH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. *J Intervent Med*, 2019, 2: 43-46.

(收稿日期:2021-08-09)

(本文编辑:边 皓)