

·述 评 Comment·

中国肝细胞癌 TACE 治疗的历史、现状和展望 ——纪念我国介入放射学奠基人林贵教授

刘 嵘, 程永德, 王小林, 王建华, 颜志平

【摘要】 经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是肝细胞癌(简称肝癌)最重要的非手术治疗方法。20 世纪 70 年代,我国介入放射学奠基人之一林贵教授在国内率先开展了肝癌选择性血管造影和栓塞治疗研究,为肝癌 TACE 治疗做出了突出贡献。目前,肝癌 TACE 治疗正向规范化、精细化和“个体化”综合治疗方向发展。以 TACE 为基础的综合治疗方案已成为不可手术切除肝癌最常用的治疗模式。本文总结中国肝癌 TACE 治疗历史,阐述其治疗现状及对未来肝癌 TACE 治疗的展望,以此铭记林贵教授等介入先驱对肝癌 TACE 的贡献,做好新时代下肝癌 TACE,同质化提高我国肝癌 TACE 治疗水平。

【关键词】 肝细胞癌; 经导管动脉化疗栓塞术; 林贵; 历史; 现状; 展望

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-08-0743-04

The history, status and future of transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma in China: in memory of Professor Gui Lin, the founder of interventional radiology in China LIU Rong, CHENG Yongde, WANG Xiaolin, WANG Jianhua, YAN Zhiping. Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: WANG Jianhua, E-mail: wang.jianhua@zs-hospital.sh.cn; YAN Zhiping, E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Transarterial chemoembolization(TACE) has been the most important non-surgical treatment for hepatocellular carcinoma(HCC). In the 1970s, Professor Gui Lin, one of the pioneers of interventional radiology in China, lead the groundbreaking research on selective angiography and embolization of HCC in China, and made outstanding contributions to the TACE treatment of HCC. At present, TACE treatment of HCC is developing towards the standardization, refinement and “individualized” comprehensive treatment. The comprehensive protocol based on TACE has become the most commonly used treatment mode for unresectable HCC. This article summarizes the history of TACE, expounds the current status, and envisions the future of TACE for HCC in China, so as to remember the contribution of Professor Gui Lin and other interventional pioneers, to spread the excellent TACE for HCC in the new era, and to homogeneously improve TACE level as well. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 743-746)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; Professor Gui Lin; history; status; future

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 简称肝癌)是我国第 5 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因^[1]。经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)自 20 世纪 70 年代应用于临床治疗肝癌以来,经过 40 余年发展,已成为肝癌

最常用的非手术治疗方法^[2]。20 世纪 70 年代中期,复旦大学附属中山医院林贵教授在中国率先开展肝癌 TACE 诊疗工作,经过几代介入人共同努力, TACE 治疗技术不断提高、理念不断创新、规范不断增强,疗效明显提高。根据最新《原发性肝癌诊疗指

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.08.001

作者单位: 200032 上海 复旦大学附属中山医院介入科(刘 嵘、王小林、王建华、颜志平);介入放射学杂志编辑部(程永德)

通信作者: 王建华 E-mail: wang.jianhua@zs-hospital.sh.cn 颜志平 E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

南(2022 年版)》,TACE 被推荐为中国肝癌分期方案(China liver cancer staging, CNLC) I b~III b 期患者的治疗方法,其中 II b、III a 期为首选^[1]。目前,在不可手术切除的中晚期肝癌真实世界治疗中,TACE 为基础的综合治疗已成为共识和常用治疗模式^[3]。

1 中国肝癌 TACE 治疗历史(20 世纪 70-90 年代)

我国肝癌 TACE 诊疗的历史开始于 20 世纪 70 年代中期。我国介入放射学奠基人之一的林贵教授等于 1974 年在国内率先开展选择性腹腔动脉和肠系膜上动脉造影,对肝癌进行了诊断性血管造影研究,并于 1979 年发表我国第一篇有关选择性血管造影诊断肝癌的论著^[4]。1981 年荣独山教授、孔庆德教授、林贵教授和陈星荣教授一起为介入性放射学写了第一篇综述,介绍介入放射学应用^[5];针对肝、肾肿瘤栓塞治疗,林贵教授等开展了一系列实验和临床研究,1981 年报道明胶海绵和液态硅橡胶等多种栓塞剂栓塞肝、肾动脉的实验研究和病理学研究^[6-7]。这些里程碑式研究成果标志着我国介入放射学及肝癌 TACE 治疗兴起。1981 年林贵教授赴瑞典隆德大学学习血管造影和介入性治疗技术,期间他通过实验研究证明“肝肿瘤双重血供”的崭新理论,改变了世界医学界“肝肿瘤只有单血供”传统观念,为提高肝肿瘤患者介入疗效提供了理论基础^[8]。学成回国后,林贵教授采用“明胶海绵栓塞肝动脉”技术治疗肝癌,以及联合碘化油乳剂对肝癌进行 TACE,使中晚期肝癌患者 1 年生存率由原来“0”提高至 62%,填补了我国肝癌 TACE 治疗研究空白^[9]。该成果 1987 年获卫生部“走向世界奖”,1988 年获卫生部科技进步二等奖。

在当时介入进口导管相对匮乏情况下,林贵教授团队主动联系研究所和工厂,一起攻克制造技术难关,为研究开发国产介入医疗器械做出了突出贡献,研制出用于腹腔内脏动脉的 7 F 国产盘曲导管及 6 F 支气管动脉专用导管。20 世纪 90 年代初,在林贵教授指导下,颜志平等与上海建筑材料工业学院玻璃二系、中国原子能科学研究院同位素研究所合作研制成功钇-90 玻璃微球,并进行一系列基础研究和治疗肝癌的临床研究^[10-11],这也是中国最早开展的放射性微球栓塞治疗工作。

林贵教授为积极推广介入放射学做了大量工作^[12]。首先在中山医院建立了介入基地,逐步向上海及全国兄弟医院推广,为中国介入放射学发展做出了巨大贡献。1988 年与上海市第八人民医院合

作,在国内率先建立介入放射学联合治疗中心,并于 1991 年在中山医院建立第一家正式介入放射学病房,为介入学科发展奠定了基础。沈阳市、北京市、广州市等多地许多医院也相继成立专门的介入病房。1988—1990 年,受卫生部委托,林贵教授举办 3 期“全国肝肾肿瘤栓塞疗法推广学习班”,培训了大批来自全国各地的专项技术人员。林贵教授和陈星荣教授、程永德教授等积极推动了《介入放射学杂志》创刊,该杂志从 1992 年 7 月创刊至今,已成为我国介入放射学领域重要的核心杂志。

除林贵教授外,国内一大批介入学者自 20 世纪 80 年代中期开始对肝癌动脉血供、TACE 不同栓塞剂、节段性栓塞、TACE 疗效和影响因素、TACE 后病理学改变、TACE 联合其他治疗等方面进行了大量实验和临床研究^[13],并出版多部专著,提高了我国肝癌 TACE 治疗技术水平。

2 中国肝癌 TACE 治疗现状(21 世纪初至今)

2.1 肝癌 TACE 进一步规范

为规范肝癌 TACE 临床应用,中华医学会中华放射学杂志编委会介入放射学组在 2001 年制定并发表《肝癌介入治疗规范化条例(草案)》^[14],王建华等^[15]在 2002 年发表《肝癌综合性介入治疗规范化方案(草案)》,从肝癌 TACE 适应证选择、技术操作程序和要点、围手术期处理、并发症防治、疗效评价以及肝癌合并症介入治疗等方面做了规定和推荐,开启了我国肝癌 TACE 规范化先河,并用规范指导临床实践^[16]。2011 年,中华医学会放射学分会介入学组协作组(王建华教授牵头)制定《原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术规范专家共识》^[17],使肝癌 TACE 技术得以进一步规范化。鉴于 TACE 理念进步、栓塞剂种类增加以及 TACE 综合治疗等发展,由滕皋军院士领衔的中国医师协会介入医师分会分别制定了《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南(2018 年版)、(2021 年版)》^[18-19],使中国肝癌 TACE 治疗规范得以进一步发展。我国介入放射学专家还积极参加我国《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)、(2017 年版)、(2019 年版)》^[20-22]以及《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[1]的制定,使 TACE 治疗与外科治疗、消融治疗等共同成为肝癌多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT)诊疗模式。

规范制定后,我国介入学者还利用会议和学术平台积极进行宣讲和实践,极大地规范了我国肝癌

TACE 诊疗行为。

2.2 肝癌 TACE 进一步精细化

为提高栓塞疗效,减少肝功能损伤等并发症,目前提倡肝癌精细 TACE 治疗。精细 TACE 也首次被《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[1]推荐。肝癌精细 TACE 需在规范动脉造影、准确评估肝癌血供的基础上实施,包括:①微导管超选择插管至肿瘤供血动脉分支进行栓塞;②推荐采用锥形束 CT (cone beam CT,CBCT)技术为辅助的靶血管精确插管及监测栓塞后疗效;③栓塞材料合理应用,包括碘化油、微球、药物洗脱微球等;④根据患者肿瘤状况、肝功能情况和治疗目的采用不同的栓塞终点。精细 TACE 不仅体现在术中精细操作,还包括适应证选择、术前评估、术后处理以及密切随访和全程管理等^[3]。

2.3 肝癌 TACE“个体化”综合治疗广泛应用

随着肝癌局部治疗和系统抗肿瘤治疗等的发展,肝癌 MDT 治疗模式的应用和推广,目前已形成早期肝癌以外科治疗为主,中晚期肝癌以 TACE 为主的综合治疗模式。采用以 TACE 为基础的局部联合局部以及局部联合系统治疗能进一步提高 TACE 疗效,对部分中晚期肝癌患者还能转化/降期,获得外科手术、肝移植或消融等根治性治疗机会^[1,19]。

TACE 联合消融治疗是介入领域常用的局部联合局部治疗模式。21 世纪初,吴沛宏教授等^[23]提出 TACE 序贯消融治疗肝癌的综合治疗模式。研究表明,对直径 ≤ 7 cm 肝癌联合治疗优于单一 TACE 或消融^[24-25]。复旦大学附属中山医院在国内率先开展 TACE 同步消融治疗大肝癌/巨块型肝癌,取得较好疗效^[26]。对肝癌伴门静脉主干/一级分支癌栓患者,在 TACE 基础上采用门静脉内支架置入术联合碘-125 粒子条或碘-125 粒子门静脉支架置入术,可有效治疗门静脉癌栓^[27-29]。

肝癌系统抗肿瘤治疗是近 10 余年发展迅速的肝癌治疗方式,适用于 CNLC II b~III b 期患者^[1,22]。随着药物不断开发和多种药物联合应用(如靶向+免疫、双免治疗等),肝癌局部控制率有所提高,生存期延长^[1,19]。但现有单一靶向或免疫治疗肿瘤客观有效率均 $<20\%$,靶向联合免疫或免疫联合治疗有效率虽有明显提高,但大多仍在 $20\% \sim 40\%$,最佳中位生存期为 20 个月左右^[30],而 TACE Meta 分析显示其有效率可达 52.5% ^[31],BCLC B 期肝癌 TACE 中位生存期超过 2.5 年^[32-33]。因此,TACE 治疗效果优于目前系统抗肿瘤治疗。TACE 联合系统抗

肿瘤治疗可进一步提高肝癌疗效,但仍需 III 期临床研究进一步证实^[1,19]。

3 中国肝癌 TACE 治疗展望

3.1 做好肝癌 TACE 质量控制,促进我国肝癌 TACE 整体水平均衡发展

肝癌 TACE 治疗是异质性很高的治疗方式,主要表现在以下 3 个方面:①TACE 治疗的肝癌目标人群异质性强——CNLC Ia~III b 期肝癌均可采用;②从事 TACE 治疗的医师人群异质性强——多个学科参与,包括介入科、肿瘤内科、肝外科、中医科、消化科等医师;③TACE 手术本身异质性强——化疗药物、栓塞剂各异,导致其临床实际疗效差异较大。

目前需在国家或本行业层面建立肝癌 TACE 治疗质控体系,包括医师资质管理、TACE 常规标准操作流程(SOP)、质量监控、风险和不良事件防范和处理;建立权威的质控专家委员会,定期开展培训工作;开展质量督察;建立肝癌 TACE 数据库和生物样本库,建立国内多中心的临床研究合作组等。只有真正把肝癌 TACE 质量控制做好,才能减少 TACE 水平异质性,促进我国肝癌 TACE 整体水平均衡发展。

3.2 开展 TACE 为主的高质量临床研究,提升我国肝癌介入国际影响力

目前,TACE 治疗是不能手术切除中晚期肝癌的重要治疗方法,但真正能确立 TACE 在其适应证范围内具有明显优效性的高质量临床研究还非常少。在肝癌系统治疗、外科手术/消融/放疗等其他局部治疗日新月异的今天,TACE 治疗地位也受到很大挑战。因此,开展 TACE 或以 TACE 为主的联合治疗的高质量临床研究,获得高质量循证医学证据迫在眉睫。滕皋军院士牵头,借助中国肝癌介入 MDT 联盟平台开展的 CHANCE 系列多项多中心前瞻性/回顾性研究正在进行。期待这些临床研究结果能提升我国肝癌介入的国际影响力。

3.3 加速肝癌 TACE 相关器械等国产化,解决“卡脖子”问题

以往肝癌 TACE 治疗所用 DSA 机器,各种导管和栓塞剂等均有赖于进口。近些年已部分国产化,如国产微导管、国产超液化碘油、CalliSpheres 载药微球等。在当今世界大变革情况下,需要加强研制和开发国产 DSA 机器和各类介入器械。联影公司已研制出国产大型 DSA 机器,恒瑞公司研究开发出新型可视化载药微球,国产钇-90 放射性微球也在研

究开发过程中。

3.4 加强肝癌 TACE 人才培养,促进良性可持续性发展

肝癌治疗已从单一治疗转变成有序组合的个体化、规范化综合疗法,MDT 已成为标准治疗模式^[1]。要求从事肝癌 TACE 的介入医师不断更新肝癌治疗理念,规范、合理地应用 TACE 综合治疗。同时,需加强介入青年医师规范化培养,使之成为肝癌 MDT 中优秀中坚力量。

[参 考 文 献]

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 60:288-303.
- [2] 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.
- [3] 张 雯,周永杰,颜志平. 再论精细 TACE[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:971-975.
- [4] 林 贵,顾 璿,韩莘野,等. 选择性血管造影诊断原发性肝癌[J]. 中华放射学杂志, 1979, 13:129-132.
- [5] 荣独山,孔庆德,林 贵,等. 手术放射学概述[J]. 中华放射学杂志, 1981, 15:304-307.
- [6] 林 贵,顾正明,徐从德,等. 实验性肝肾动脉栓塞及其临床应用[J]. 中华放射学杂志, 1981, 15:241-243.
- [7] 黄士通,费绍华,林 贵,等. 实验性肝、肾和胃肠道动脉栓塞的病理学研究[J]. 中华病理学杂志, 1983, 12:115-117.
- [8] Lin G, Hagerstand I, Lunderquist A. Portal blood supply of liver metastases[J]. AJR Am J Roentgenol, 1984, 143: 53-55.
- [9] 林 贵,王述静,顾 璿,等. 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, 18:241-243.
- [10] Yan ZP, Lin G, Zhao HY, et al. Yttrium-90 glass microspheres injected via the portal vein. An experimental study[J]. Acta Radiol, 1993, 34: 395-398.
- [11] Yan ZP, Lin G, Zhao HY, et al. An experimental study and clinical pilot trials on yttrium-90 glass microspheres via the hepatic artery for treatment of primary liver cancer[J]. Cancer, 1993, 72: 3210-3215.
- [12] 李麟荪,程永德. 评我国介入医学启蒙——纪念林贵、刘子江教授[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:807-809.
- [13] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Interv Med, 2018, 1: 70-76.
- [14] 中华医学会中华放射学杂志编委会介入放射学组. 肝癌介入治疗规范化条例(草案)[J]. 中华放射学杂志, 2001, 35:887-891.
- [15] 王建华,周康荣. 肝癌综合性介入治疗规范化方案(草案)[J]. 临床放射学杂志, 2002, 21:497-500.
- [16] 王建华. 呼唤规范化的肝癌介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16:145-147.
- [17] 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗技术操作规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45:908-912.
- [18] 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.
- [19] 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(2021 年版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101:1848-1862.
- [20] 卫生部医政司. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16:929-946.
- [21] 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(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16: 635-647.
- [22] 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(2019 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 28:1-2.
- [23] 吴沛宏, 张福君. 原发性肝细胞癌介入治疗基本模式的转变——经动脉导管栓塞化疗序贯联合消融治疗[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37:870-871.
- [24] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 426-432.
- [25] Lau WY, Lai ECH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2019, 2: 43-46.
- [26] Si ZM, Wang GZ, Qian S, et al. Combination therapies in the management of large(≥ 5 cm) hepatocellular carcinoma: microwave ablation immediately followed by transarterial chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 1577-1583.
- [27] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma invading the main portal vein: treatment with transcatheter arterial chemoembolization and portal vein stenting[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32: 52-61.
- [28] Luo JJ, Zhang ZH, Liu QX, et al. Endovascular brachytherapy combined with stent placement and TACE for treatment of HCC with main portal vein tumor thrombus[J]. Hepatol Int, 2016, 10: 185-195.
- [29] Lu J, Guo JH, Zhu HD, et al. Safety and efficacy of irradiation stent placement for malignant portal vein thrombus combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 786.e3-794.e3.
- [30] Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19: 151-172.
- [31] 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.
- [32] Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18: 293-313.
- [33] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76: 681-693.

(收稿日期:2022-06-15)

(本文编辑:边 佑)