

• 专 论 Special comment •

球囊封堵 TACE 治疗肝癌的临床应用研究

司同国

【摘要】 随着相关材料技术的进步,球囊封堵经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)技术逐渐应用于临床,成为近年来临床关注的热点。初步结果显示,球囊封堵 TACE 技术可以提高部分肝癌患者的肿瘤局部控制率,降低病灶复发率,可以应用于常规 TACE 后复发患者、外科术前桥接治疗,还可以与选择性内照射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)、消融联合应用。但该技术的最佳适用人群、是否增加肝功能损伤、有无特殊并发症等都是临床应用中需要关注的问题,其临床应用的技术条件、预后因素以及如何与其他介入技术联合都值得进一步探讨。

【关键词】 球囊封堵;化疗栓塞;肝癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-09-0935-04

Clinical application research of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer

SI Tongguo. Tianjin Medical University Cancer Hospital (Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital, National Clinical Medical Research Center for Malignant Tumors, Tianjin Municipal Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Municipal Clinical Research Center for Malignant Tumors), Tianjin 300060, China

Corresponding author: SI Tongguo, E-mail: drsitg@163.com

【Abstract】 With the continuous development of relevant materials, balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization(TACE)has been gradually applied in clinical practice and has become a clinical hot spot of attention in recent years. The results of preliminary studies indicate that balloon-occluded TACE technology can improve the local control rate and reduce the recurrence rate of lesion in some patients with hepatocellular carcinoma(HCC),and this therapeutic technology can be employed in patients who develop recurrence after receiving conventional TACE and in patients who are scheduled to receive preoperative bridging treatment,besides,it can also be adopted together with selective internal irradiation therapy(SIRT)and ablation therapy. However,how to determine the best suitable patients for the technique,whether this technology will increase liver function damage,whether there are special complications,etc.,are all the issues that need to be paid attention to in clinical application. The technical conditions of its clinical application,prognostic factors and how to combine it with other interventional techniques need to be further discussed.

【Key words】 balloon occlusion;chemoembolization;liver cancer

经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic artery chemoembolization, TACE)一直是中晚期肝癌的主要治疗手段^[1]。为进一步提高 TACE 治疗的有效率,2009 年 Irie 等^[2]引入了球囊封堵 TACE(balloon-occluded TACE, B-TACE)技

术,应用球囊微导管在肿瘤供血动脉内充盈球囊,通过改变局部血流动力学增加栓塞剂与药物对肿瘤的栓塞,同时防止栓塞剂的异位栓塞。这项技术首先应用于常规 TACE(conventional TACE, cTACE)治疗,后逐渐应用于载药微球栓塞治疗(drug-

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.09.001

作者单位:300060 天津 天津医科大学肿瘤医院(天津市肿瘤医院空港医院,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心)

通信作者:司同国 E-mail: drsitg@163.com

eluting beads TACE, D-TACE)、 ^{90}Y 选择性内照射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT), 衍生出 B-cTACE、B-D-TACE、B-SIRT 等新技术。尽管迄今为止还没有明确的 B-TACE 适应证, 目前已有多个研究探讨了 B-TACE 的临床疗效及相关预后因素, 值得临床关注。

1 B-TACE 技术可以提高肿瘤局部控制率

早期研究首先将球囊微导管技术用于肝癌的 cTACE 治疗(B-cTACE)^[3], 结果显示 B-cTACE 组 1、3、5 年肿瘤控制率分别为 92.4%、69.9% 和 69.9%, 而 cTACE 组分别为 63.1%、31.6% 和 25.3%, 提示 B-cTACE 可以提高 cTACE 的肿瘤控制率($P=0.0016$)。近期一项单中心回顾性研究^[4]比较了 B-cTACE 与 cTACE 治疗单发病灶肝细胞癌(HCC)的临床疗效。在倾向评分匹配(PSM)后 32 对患者队列中, 靶病灶直径无明显差别(3.2 cm vs 3.7 cm), B-cTACE 治疗病灶初始完全缓解(complete response, CR)率显著高于 cTACE (93.8% vs 62.5%, $P=0.005$)。在中位随访 37 个月期间, 13 例(40.6%)接受 B-TACE 治疗的患者和 16 例(50%)接受 cTACE 治疗的患者出现了靶病变的局部进展, 至局部进展的中位时间 cTACE 组为 24 个月, B-cTACE 组为 38 个月。而且在随访期间, B-TACE 组残存肿瘤重复治疗次数显著低于 cTACE 组 $[(1.3 \pm 1.4) \text{ vs } (2.2 \pm 1.7), P=0.009]$ 。

Gwon 等^[5] 回顾性分析了 HCC 患者在 B-TACE 后达到影像学 CR 后的局部复发情况, 研究包括了 2017 年 11 月至 2021 年 9 月期间 60 例患者 72 个病灶(平均直径 31 mm)。首次随访时(平均 41 d)CR 率为 97.2% (70/72)。随访期间仅 13 例 HCC (19.7%) 表现出局部复发, 6、12、24、36 和 48 个月累计复发率分别为 1.5%、14.2%、21%、21% 和 21%。72 个病灶中有 28 个(38.9%)实现了碘化油亚段切除, 肿瘤标志物恢复正常, 无局部复发。还有研究比较了 B-cTACE、cTACE、D-TACE 治疗后获得影像学 CR 的肝癌病灶局部无复发(local recurrence-free, LRF)时间^[6]。该研究收集了 2013 年 6 月至 2019 年 4 月行 TACE 治疗的 580 例患者, 其中, B-cTACE 组 25 例患者 45 个病灶、cTACE 组 43 例患者 58 个病灶、D-TACE 组 30 例患者 33 个病灶在治疗后达到 CR, 中位 LRF 时间分别为 39.3、13.0、9.1 个月。该研究也提示 B-TACE 技术对肝癌病灶的局部控制率明显提高, 更容易获

得根治性效果。

2 B-TACE 适用人群的选择

一项回顾性研究总结了 B-cTACE 治疗 cTACE 后残留或复发的 HCC 的临床疗效^[7], B-cTACE 治疗的有效率为 100% (CR 75%, PR 25%), 与最后一次 cTACE 相比, 至疾病进展时间明显延长(4.4 m vs 2.7 m)。另一项来自欧洲 6 个医疗中心的回顾性研究^[8]使用 PSM 法对 B-TACE 治疗组与非 B-TACE 治疗组($n=434$)进行比较(每组 91 例患者), 评估第一次治疗后的 ORR、CR 率以及 TACE 再治疗次数。B-TACE 组包括 B-cTACE 22 例, B-D-TACE 组 69 例。结果显示 B-TACE 组与非 B-TACE 患者最佳 ORR 相似(90.1% vs 86.8%, $P=0.644$); B-TACE 组 1~6 个月的 CR 率显著高于对照组(59.3% vs 41.8%, $P=0.026$)。接受 B-TACE 治疗的患者在前 6 个月的再治疗率显著降低(9.9% vs 22.0%, $P=0.041$)。这也提示 B-TACE 治疗有更高的缓解率, 可作为 cTACE 复发或难治性 HCC 的替代疗法。

另有研究报道 25 例单发 HCC 患者行亚节段 B-TACE 治疗后肝切除手术^[9], 肿瘤大小平均 45 mm (20~100 mm)。B-TACE 术后 24 例(96%)患者表现为 CR, 1 例(4%)表现为 PR。其中 18 例表现为碘化油段性切除患者, 均获得病理学 CR, 病理完全坏死率为 72% (18/25), 其余 7 例均达到广泛性坏死(其中 4 例坏死 99%, 1 例坏死 98%, 2 例坏死 90%)。而前期报道直径小于 5 cm 的 HCC 患者肝移植前接受 cTACE 治疗, 病理完全坏死率约 53.8%^[10]。如此对于等待肝移植或肝切除的 HCC 患者, B-TACE 可以作为一种桥接治疗的有效手段。

对于 B-TACE 治疗最佳靶病灶也有研究进行相关探讨。一项回顾性、病例对照研究纳入了 HCC 患者 149 例(包括 226 个病灶), 其中 B-D-TACE 组 22 例(35 个病灶), D-TACE 组 127 例(191 个病灶)^[11]。B-D-TACE 组病灶直径更大(27 mm vs 15.5 mm, $P=0.005$)。结果显示 B-D-TACE 与 D-TACE 在 1 个月和 3~6 个月的客观缓解率无明显差别(65.7% vs 62.3%, 72.4% vs 57.4%, $P>0.05$)。在 9~12 个月时, B-D-TACE 组明显高于 D-TACE (78.9% vs 53.9%, $P=0.05$), 提示在肿瘤稍大的患者中, B-D-TACE 的有效率优于 D-TACE。在一项包括 325 例患者的回顾性研究中, B-TACE 组 91 例, 其中 B-cTACE 22 例, B-D-TACE

69 例,对照组 cTACE 234 例^[12]。每组根据肿瘤大小分为 3 个队列: <30 mm, 30~50 mm, >50 mm, 使用 PSM 评估第一次治疗后的 ORR 和 CR 率以及 6 个月内 TACE 再干预的次数。不同组别 CR 率比较分析,在 <30 mm 的病变中, cTACE 组 CR 率略高于 B-TACE 组 (61.9% vs 56.3%, $P=0.680$); 在 30~50 mm 病灶中, B-TACE 组 CR 率显著优于 cTACE 组 (72.3% vs 54.1%, $P=0.047$); 在 >50 mm 的病变中, cTACE 和 B-TACE 组 CR 率相似且较低 (22.6% vs 23.1%)。该研究结果提示对于直径 30~50 mm 的 HCC 病灶, 可以首选 B-TACE, 对于更大的病灶 B-TACE 优势并不明显, 还需要联合其他治疗方法。

3 球囊微导管的其他临床应用

3.1 球囊微导管选择性闭塞供血动脉

对多支动脉供血的肿瘤, 其中主要供血动脉通过非球囊微导管行化疗栓塞, 而另外动脉分支则选择性地使用微球囊导管阻断。Yu 等^[13]报道 8 例肝癌患者中位最大肿瘤直径为 47 mm (32~61 mm), 供血动脉分支 2~5 条。应用 7 F 引导导管至腹腔干, 后引入 2 个 2.4 F 微导管, 其中 7 例患者通过 1 条主要供血动脉行 cTACE 治疗, 整个肿瘤血管床达到碘化油完全沉积。在中位 25 个月的观察期内所有病例均实现了持续完全缓解。

3.2 B-TACE 技术与 SIRT 联合

Lucatelli 等^[14]比较了 SIRT 和 B-SIRT 后 SPET-CT 的 2D/3D 剂量测定。SIRT 治疗后 1~20 h 进行 SPECT/CT 扫描以评估⁹⁰Y 微球分布, 评价⁹⁰Y 树脂-微球活性分布的准确性和强度。结果显示 B-SIRT 在 2D 和 3D 分析中均表现出更好的剂量学特征。在二维评价中, B-SIRT 亚组的活性强度峰值明显高于 SIRT [(987.5 ± 393.8) vs (567.7 ± 302.2), $P=0.005$], 在相同给药活性下, 更多的⁹⁰Y 微球被递送到治疗靶区。在三维剂量分析方面, B-SIRT 组治疗部位的平均剂量明显高于 SIRT 组 [(151.6 ± 53.2) Gy vs (100.1 ± 43.4 Gy), $P=0.01$], 正常肝脏的平均剂量几乎没有增加 [(29.4 ± 5.7) Gy vs (28.0 ± 8.8 Gy), $P=0.70$]。

3.3 B-TACE 与消融治疗联合

有学者报道 23 例肝脏恶性肿瘤, 利用球囊微导管阻断供血动脉行微波消融治疗, 然后进行 B-TACE 治疗^[15]。结果显示肿瘤坏死体积是消融

坏死体积的 103.2%。术中无严重并发症发生, 术后栓塞综合征发生率为 12/23。疗效评价术后 1 个月 CR 91.3% (21/23), PR 8.7% (2/23), 术后 3~6 个月 CR 85.7% (18/21), PR 为 9.5% (2/21), PD 4.8% (1/21)。另有学者报道, 利用球囊微导管阻断联合射频消融治疗肝动脉门静脉瘘, 可以为进一步 TACE 做准备^[16]。

4 B-TACE 相关并发症

有关 B-TACE 治疗报道的大多数并发症, 如栓塞后综合征和转氨酶水平升高, 都与 TACE 手术本身有关, 在血清 AST、ALT、ALP 和白细胞计数升高方面, 与非球囊闭塞的 TACE (cTACE 或 D-TACE) 比较, 严重不良事件 (CTCAE 分级大于 3 级) 的发生率差异无统计学意义^[17-18]。肝动脉假性动脉瘤^[19]发生与微球囊导管应用相关, 考虑与球囊充盈对血管内皮损伤有关, 如此球囊充盈直径与靶血管直径的比例需要进一步探讨。另外也有报道 B-TACE 术后肝脓肿^[5]、胆汁瘤^[10]等并发症, 考虑与栓塞程度或栓塞剂粒径选择有关, 还需进一步研究。

5 展望

从当前研究报道的结果看, B-TACE 技术的临床应用能够提高部分肝癌患者靶病灶的 CR 率, 减少 TACE 重复治疗次数, 降低靶病灶局部复发率等, 但仍有一些临床问题需要进一步探讨。目前临床研究 B-TACE 对于 cTACE 治疗后进展患者、直径 3~5 cm 的病灶有一定优势。但对于肿瘤负荷更大患者, B-TACE 能否提高临床疗效, 是否会引起更严重并发症还需要进一步评估^[20]。对于多支供血的靶病灶如何治疗, 球囊微导管分别超选择治疗还是只选择主要供血动脉。对于乏血供肿瘤 B-TACE 技术能否发挥优势, 均有待进一步研究论证。不同粒径的栓塞剂对肝癌介入治疗疗效有所不同, 粒径越小栓塞坏死越彻底^[21], B-TACE 技术的应用是否可以选择小粒径栓塞剂, 甚至液体栓塞剂, 值得探讨。长时间、过度充盈球囊不可避免会损伤靶血管, 因此球囊充盈的压力、持续时间应根据靶血管直径制定更个体化的方案, 也需要更多临床数据的支持。球囊微导管的应用对 CBCT 技术参数的影响, 对肝外异位供血动脉的栓塞, 与消融的联合应用, 能否与 HAIC 技术联合应用等, 值得进一步研究。

总之,球囊微导管技术的应用为肝癌的介入治疗提供了新的治疗方式。该技术在肝癌 TACE 治疗中的综合应用尚需在更多的临床实践中总结相关经验。

〔参考文献〕

- [1] 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.
- [2] Irie T, Kuramochi M, Takahashi N. Improved accumulation of lipiodol under balloon-occluded transarterial chemoembolization (B-TACE) for hepatocellular carcinoma; measurement of blood pressure at the embolized artery before and after balloon inflation[J]. Jpn J Interv Radiol, 2009, 26: 49-54.
- [3] Irie T, Kuramochi M, Kamoshida T, et al. Selective balloon-occluded transarterial chemoembolization for patients with one or two hepatocellular carcinoma nodules: retrospective comparison with conventional super-selective TACE [J]. Hepatol Res, 2016, 46: 209-214.
- [4] Chu HH, Gwon DI, Kim GH, et al. Balloon-occluded transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis [J]. Eur Radiol, 2023, 33: 2655-2664.
- [5] Gwon DI, Kim GH, Chu HH, et al. Local recurrence following radiological complete response in patients treated with subsegmental balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2023, 15: 4991.
- [6] Shirono T, Iwamoto H, Niizeki T, et al. Durable complete response is achieved by balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Commun, 2022, 6: 2594-2604.
- [7] Kim PH, Gwon DI, Kim JW, et al. The safety and efficacy of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma refractory to conventional transcatheter arterial chemoembolization [J]. Eur Radiol, 2020, 30: 5650-5662.
- [8] Golfieri R, Bezzi M, Verset G, et al. Retrospective European multicentric evaluation of selective transarterial chemoembolisation with and without balloon occlusion in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2021, 44: 1048-1059.
- [9] Kim J, Gwon DI, Kim Y, et al. Preoperative balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization followed by surgical resection: pathological evaluation of necrosis [J]. Diseases, 2023, 11: 149.
- [10] Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (< 5 cm) hepatocellular carcinomas [J]. Hepatology, 2011, 53: 1580-1589.
- [11] Lucatelli P, De Rubeis G, Rocco B, et al. Balloon occluded TACE (B-TACE) vs DEM-TACE for HCC: a single center retrospective case control study [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21: 51.
- [12] Golfieri R, Bezzi M, Verset G, et al. Balloon-occluded transarterial chemoembolization: in which size range does it perform best? A comparison of its efficacy versus conventional transarterial chemoembolization, using propensity score matching [J]. Liver Cancer, 2021, 10: 522-534.
- [13] Yu SCH. Blood flow diversion within hepatocellular carcinoma (HCC) after selective occlusion of feeding arteries (SOFA) and feasibility of utilizing the SOFA technique in transarterial chemoembolization (SOFA-TACE) [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2022, 45: 121-126.
- [14] Lucatelli P, De Rubeis G, Trobiani C, et al. In vivo comparison of micro-balloon interventions (MBI) advantage: a retrospective cohort study of DEB-TACE versus b-TACE and of SIRT Versus b-SIRT [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2022, 45: 306-314.
- [15] Lucatelli P, Argirò R, Crocetti L, et al. Percutaneous thermal segmentectomy: proof of concept [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2022, 45: 665-676.
- [16] Iezzi R, Posa A, Santoro M, et al. Balloon-occluded radiofrequency ablation as bridge to TACE in the treatment of advanced HCC with arteriportal shunt [J]. Curr Radiopharm, 2022, 15: 194-198.
- [17] Ogawa M, Takayasu K, Hirayama M, et al. Efficacy of a microballoon catheter in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma using miriplatin, a lipophilic anticancer drug: short-term results [J]. Hepatol Res, 2015, 46: E60-E69.
- [18] Arai H, Abe T, Takayama H, et al. Safety and efficacy of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin for hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res, 2014, 45: 663-666.
- [19] Hatanaka T, Arai H, Shibasaki M, et al. Factors predicting overall response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients undergoing balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization: a retrospective cohort study [J]. Hepatol Res, 2017, 48: 165-175.
- [20] Lucatelli P, Rocco B, Ciaglia S, et al. Microballoon interventions for liver tumors: review of literature and future perspectives [J]. J Clin Med, 2022, 11: 5334.
- [21] 马靖巍, 颜志平. 肝癌介入治疗进一步思考 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 507-510.

(收稿日期: 2024-02-13)

(本文编辑: 茹实)