

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

栓塞微球在肝癌介入治疗中的应用

邵海波, 张曦彤, 李 红, 樊金辉

【摘要】 目的 评价栓塞微球对肝癌的栓塞性能, 观察经导管栓塞治疗肝癌的近期疗效与不良反应。方法 选择 23 例(34 个病灶)原发性肝癌患者, 经股动脉插管至肿瘤供血动脉, 注射半量化疗药物及碘油 3~5 ml 后将栓塞微球 0.5~6 ml 混入适量对比剂透视下注入, 至血流明显减慢或血管铸型时停止。每隔 1 个月复查肝脏增强 CT 或 MRI、血清 AFP。如病灶仍有强化或新生病灶、AFP 继续增高者重复治疗。观察临床疗效与不良反应。结果 全组无 CR, PR 9 例, NC 13 例, PD 1 例。有效率(CR+PR)为 39.1%, 获益率(CR+PR+NC)为 95.7%。28/34 枚血供丰富、强化明显的病灶中首次治疗后有 17 枚有残余强化, 另 11 枚病灶完全栓塞。17 枚有残余强化的病灶中, 10 枚病灶重复治疗, 其中 3 枚获完全栓塞。11 枚完全栓塞的病灶在 2~9 个月的随访中, 4 枚再次出现残余强化, 2 枚重复治疗后均获完全栓塞。AFP 阳性的 18 例患者中, 11 例明显降低, 6 例无明显变化, 1 例明显升高。术后观察 5~14 d, 发热 18 例, 肝区疼痛 11 例, 恶心呕吐 6 例, ALT 较术前明显升高 2 例, BIL 明显升高 1 例, WBC 均无变化。结论 栓塞微球经导管注射治疗肝癌, 栓塞性能优越, 临床疗效确切, 不良反应少, 是一种优良的肿瘤栓塞剂。

【关键词】 栓塞微球, 治疗应用; 肝肿瘤, 栓塞疗法; 放射学, 介入性

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2008)-11-0776-03

Application of trisacryl gelatin microspheres in the interventional treatment of hepatic carcinoma

SHAO Hai-bo, ZHANG Xi-tong, LI Hong, FAN Jin-hui. Department of Radiology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

【Abstract】 Objective To evaluate the embolization efficiency, short term clinical effect and adverse reactions of trisacryl gelatin microspheres in interventional treatment of hepatic carcinoma. Methods Twenty three cases of hepatic carcinoma (34 foci) were given 0.5-6 ml of microspheres mixed with some contrast medium via catheter after injection of chemodrugs and lipiodol 3-5 ml; and simultaneously observing the appearance of slow down of blood flow and vascular cast formation to stop the procedure. Enhanced CT or MR and AFP were performed every 1 month after the first procedure. Treatment needed to be repeated whenever the foci or new ones were enhanced in CT scans or increase of AFP value. The clinical effect and adverse reactions were also observed. Results The positive response rate was 39.1% (CR+PR). There were 9 cases of PR, 13 cases of NC and 1 of PD; but no case of CR. Residual enhancement was observed in 17 foci after first procedure, 10 of which received repeated therapy and 3 were embolized completely. The other 11 foci were completely embolized, among them 4 had new residual enhancement during 4-9 mo follow up and 2 were re-embolized completely. Eighteen cases with positive AFP showed obvious decrease in 11, no change in 6 and increase in one. Eighteen cases of pyrexia, 11 cases of pain in hepatic region and 6 cases of nausea occurred 5-14 d after the procedure together with vomiting. We also found increase of ALT in 2 cases, BIL of 1 case, and no change of WBC in all cases. Conclusion Trisacryl gelatin microspheres is an excellent embolization agent with better clinical effect and less adverse reaction in the treatment of hepatic carcinoma. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 776-778)

【Key words】 Microspheres, therapeutic use; Liver neoplasms, embolization; Radiology, interventional

肝动脉化疗栓塞术(TACE)已经成为肝癌首选的治疗方法之一, 但是肝功能损害不可避免地限制了TACE的广泛应用。一方面, 重复TACE导致持续

作者单位: 110001 沈阳 中国医科大学附属第一医院放射科
通讯作者: 邵海波

的肝功能损害限制了治疗的有序进行;另一方面,持续加重的肝功能损害导致患者死于肝功能恶化及其各种并发症而不是死于肝癌本身。肝功能损害除了化疗药物,主要来自碘化油的肝毒性。我们在 TACE 中使用了栓塞微球 (trisacryl gelatin microspheres) 进行栓塞,从而大幅度降低碘化油的用量,提高了疗效,降低了不良反应,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 病例资料

随访资料完整的原发性肝癌患者 23 例 (34 枚病灶),其中男 19 例,女 4 例,年龄 31 ~ 75 岁,中位年龄 57 岁。所有病例均通过病史、体格检查、影像学及化验检查诊断为原发性肝癌,均具有完整的影像学资料和客观的观察指标。临床分期 I 期 6 例,II 期 15 例,III 期 2 例;影像学分型巨块型 13 例,结节型 9 例,弥漫型 1 例;血清 AFP 阳性 18 例,阴性 5 例。所有病例均未发现远处转移,预计生存期 > 3 个月,无明显心肺疾患和严重的肝肾功能障碍,未接受过其他抗癌治疗, KP 评分 > 60。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有治疗均在患者或患者家属知情同意的前提下进行,术前 4 h 禁食水,腹股沟区备皮,必要时术前 30 min 给予镇静药物。术中以 Seldinger 技术穿刺股动脉插管,将导管送至肠系膜上动脉、肝动脉等处造影,观察门静脉、肿瘤供血动脉及肿瘤染色情况,再将导管 (5 F, 0.035 英寸) 超选至肿瘤供血动脉,超选困难者应用超微导管 (3 F, 0.018 英寸) 以同轴技术送至供血动脉。先将常规半量化化疗药物混以超液化碘油 3 ~ 5 ml (作为化疗药物载体),混匀后经导管注入,再将栓塞微球 2 ml 混入适量对比剂透视下经导管注入,至血流明显减慢或血管铸型时停止,注射剂量为 0.5 ~ 8 ml, 平均 3.5 ml, 栓塞微球的可选规格为直径 100 ~ 700 μm (根据肿瘤大小及血供选用)。术后穿刺点加压包扎 24 h, 给予抗炎、保肝、对症治疗。

1.2.2 随访 首次治疗后每隔 1 个月复查 1 次,复查内容包括增强 CT 或 MRI、AFP、肝功能及一般实验室检查。影像学检查提示病灶仍有强化、病灶增大或新生病灶、AFP 继续增高者重复治疗。病情稳定者适当延长复查间隔时间,每 3 ~ 6 个月复查 1 次。

1.2.3 观察指标 ①参照 WHO 实体肿瘤近期疗效标准^[1],分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无变化 (NC) 和进展 (PD),有效率为 CR + PR, 获益率为

CR + PR + NC。②治疗后影像学上残余强化灶。③治疗前后 AFP 变化。④不良反应,术后 3、7 d 查血常规、肝功能。

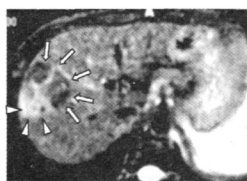
2 结果

2.1 疗效

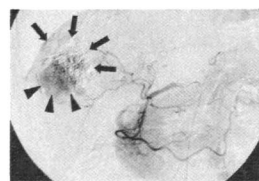
全组 23 例共 34 枚病灶均按要求单纯应用栓塞微球治疗 1 ~ 3 次,随访 3 ~ 11 个月,平均 7.7 个月。按实体肿瘤客观疗效评定标准判断,全组无 CR, PR 9 例, NC 13 例, PD 1 例。有效率 (CR + PR) 为 39.1%, 获益率 (CR + PR + NC) 为 95.7%。

2.2 残余强化

23 例随访中 21 例用增强 CT 随访, 2 例用增强 MR 随访。34 枚病灶中 28 枚血供丰富, 强化明显, 其中首次治疗后有 17 枚病灶有残余强化 (图 1), 血管造影证实了相应位置的肿瘤染色 (图 2), 另 11 枚病灶完全栓塞。17 枚有残余强化的病灶 (9 枚病灶 > 5 cm, 2 枚病灶发现肝外供血) 中, 10 枚病灶重复治疗, 其中 3 枚获完全栓塞。11 枚完全栓塞的病灶在 2 ~ 9 个月的随访中, 4 枚再次出现残余强化, 2 枚重复治疗后均获完全栓塞。



显示病灶前部组织已无活性 (白箭), 后半部可见残余强化 (黑箭)



显示肿瘤上部无染色 (黑箭), 下部有部分肿瘤染色 (箭头), 与 MRI 一致

图 1 肝癌病灶栓塞后增强 MRI 复查

图 2 血管造影

2.3 AFP 变化

全组病例经 1 ~ 3 次治疗后, 18 例 AFP 阳性患者中 11 例明显降低, 平均由 (956.13 ± 189.75) ng/ml 降至 (428.37 ± 78.29) ng/ml, 经配对 t 检验, 差异有显著意义, $P < 0.05$ 。6 例无明显变化, 1 例明显升高。

2.4 不良反应

未发生与操作相关的并发症, 术后 24 h 内无死亡病例。术后观察 5 ~ 14 d, 发热 (体温 > 38 $^{\circ}\text{C}$) 18 例, 肝区疼痛 11 例, 其中胆囊炎 1 例, 自行缓解, 恶心呕吐 6 例, ALT 较术前明显升高 2 例, BIL 明显升高 1 例, WBC 均无变化。

3 讨论

栓塞微球(Embosphere® Microspheres)是法国 Biosphere Medical™ 公司生产的一种新型栓塞材料,是丙烯酸与凝胶聚合而成的球形体,带有多个微小的渗水孔,生产工艺上采用精细校准。微球属永久性栓塞剂,表面光滑,亲水性好,毒性小。动物和临床实验均已证明其栓塞性能优越。栓塞微球已广泛应用于子宫平滑肌瘤、神经系统肿瘤、骨肿瘤等的栓塞治疗中^[24],显示出优越的栓塞性能和良好的临床疗效,逐渐成为 PVA(polyvinyl alcohol)的替代产品。与 PVA 相比,栓塞微球具有以下特点:①球形结构,直径一致,靶向性良好,能达到完全、永久性栓塞。②表面光滑,亲水性好,不易簇集和破损,因此不容易阻塞微导管。③弹性结构,具有可塑性,加压注射可使其变形,进入更末梢的血管中,从而更接近于末梢栓塞。

本组 23 例均为原发性肝癌患者,有效率为 39.1%,获益率为 95.7%,明显高于本单位应用化疗药物碘油乳剂治疗的病例^[5]。部分学者认为栓塞后影像学上有无残余强化灶可以作为评价栓塞效果的标准^[6]。但是对于巨大或血供特别丰富的肿瘤,却很难做到完全栓塞,然而有些肿瘤没有达到完全栓塞,却能明显缩小,患者获长期生存。我们观察了 23 例中 17 例病灶血供丰富的患者(共 28 枚病灶),首次治疗后 11 枚(39.3%)获完全栓塞,重复治疗后完全栓塞也只有 14 枚(50%)。AFP 是诊断肝癌的指标之一,也被认为是评价肝癌治疗效果较好的指标,在本组 AFP 阳性的 18 例患者中,11 例(61.1%)明显降低,差异显著,是末梢栓塞引起肿瘤细胞大量坏死的表现。生存率和生存时间是评价中远期疗效最为理想的指标,本组观察时间较短,未做生存率统计。

不良反应主要表现为栓塞后综合征,即栓塞后肿瘤组织缺血、坏死引起的发热、肝区疼痛和恶性呕吐,以及肝功能损害等,无白细胞明显下降者。不良反应的发生率和严重程度均不突出。有学者认为在 TACE 中起到真正意义上治疗作用的是碘化油而不是化疗药物,在碘化油中混合化疗药物并不能提高肝癌患者的生存率。碘化油具有栓塞作用,却不是真正意义上的栓塞剂,大量使用碘化油会严重的损害肝功能,如果肿瘤血管完全被碘化油充填,会发生完全坏死。总之,TACE 会严重损害肝功能,

而肝癌患者的最终死因除了多发转移和恶病质外,最主要的就是肝功能衰竭及其相关并发症,因此,任何以牺牲肝功能为代价的治疗都需慎重考虑。使用微球栓塞只会引起轻微的肝功能不良,而且是可逆的,因为微球既不能到达毛细血管网,也不能到达肝窦,避免了不必要的肝细胞和小胆管损伤。并无除肝脏外其他器官或系统的毒性,本组未发现骨髓抑制及心肾毒性,因而十分安全。

另外,我们在应用微球治疗中有如下体会:①对于巨大或血供十分丰富的肿瘤,可采用“三明治”注射法,先用直径较小的微球,如 100 ~ 300 μm ,然后用直径较大的,如 300 ~ 500 μm 或 500 ~ 700 μm ,最后再用直径较小的补充,既达到完全栓塞,又可减少微球使用量,节省费用。②微球也可以进入胆囊动脉,引起无菌性胆囊炎,因此注射时应尽量避开胆囊动脉。本组发生 1 例,对症治疗后自愈。③根据微球的可塑性特点,对比剂流动缓慢甚至停滞时,在保证无反流的前提下加压注射,可以增强栓塞效果,无不良反应,但前提是导管已经超选至肿瘤供血动脉。

[参考文献]

- [1] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 994 - 995.
- [2] Spies JB, Allison S, Flick P. Polyvinyl alcohol particles and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized comparative study [J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15: 793 - 800.
- [3] Laurent A, Wassef M, Chapot R, et al. Partition of calibrated tris-acryl gelatin microspheres in the arterial vasculature of embolized nasopharyngeal angiofibromas and paragangliomas[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16: 507 - 513.
- [4] Basile A, Rand T, Lomoschitz F, et al. Trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of bone neoplasms [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2004, 27: 495 - 502.
- [5] 邵海波, 徐克, 苏洪英, 等. 亚硝酸-碘油乳剂介入治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11: 638 - 640.
- [6] Thomas R, Christian L, Maria S, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2005, 28: 189 - 193.

(收稿日期:2008-05-05)

作者: [邵海波](#), [张曦彤](#), [李红](#), [樊金辉](#), [SHAO Hai-bo](#), [ZHANG Xi-tong](#), [LI Hong](#), [FAN Jin-hui](#)
作者单位: [中国医科大学附属第一医院放射科, 沈阳, 110001](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2008, 17(11)
被引用次数: 1次

参考文献(6条)

1. [孙燕](#) [内科肿瘤学](#) 2001
2. [Spies JB](#), [Allison S](#), [Flick P](#) [Polyvinyl alcohol particles and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized comparative study](#) 2004
3. [Laurent A](#), [Wassef M](#), [Chapot R](#) [Partition of calibrated tris-acryl gelatin microspheres in the arterial vasculature of embolized nasopharyngeal angiofibromas and paragangliomas](#) 2005
4. [Basile A](#), [Rand T](#), [Lomoschitz F](#) [Trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of bone neoplasms](#) 2004
5. [邵海波](#), [徐克](#), [苏洪英](#) [亚砷酸-碘油乳剂介入治疗原发性肝癌的临床观察\[期刊论文\]-中华肿瘤防治杂志](#) 2004
6. [Thomas R](#), [Christian L](#), [Maria S](#) [Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate](#) 2005

引证文献(1条)

1. [谭国胜](#), [杨建勇](#), [郭文波](#), [向贤宏](#), [范惠双](#), [侯昌龙](#) [应用三丙烯微球对豚鼠子宫肌瘤模型行子宫动脉栓塞的实验\[期刊论文\]-中国组织工程研究与临床康复](#) 2010(8)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200811005.aspx
授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 5b1e2641-42bb-487e-963a-9df701807b04

下载时间: 2010年9月20日