

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## TACE 联合瘤体注射热碘油治疗大肝癌

何伟华, 独建库, 邹 洋, 马小桔

**【摘要】 目的** 探讨经肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 联合经皮肝穿刺注射热碘油治疗大肝癌的临床疗效。**方法** 86 例原发性肝癌随机分为 2 组, 43 例患者采用 TACE 术后并经皮肝穿刺注射热碘油治疗作为治疗组; 另外 43 例患者 TACE 治疗作为对照组。**结果** 治疗组有效率为 68%, 对照组有效率为 53%, 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组术后肿瘤大小变化差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 术后随访 6、12、18、24 个月生存例数和生存率分别为: 43 例 (100%), 36 例 (84%), 23 例 (53%), 14 例 (33%); 对照组分别为: 40 例 (94%), 30 例 (70%), 16 例 (37%) 和 9 例 (21%)。但两组术后肝功能损害比较差异无统计学意义。**结论** 经皮肝穿刺注射热碘油联合 TACE 治疗原发性肝癌的效果明显优于常规 TACE 治疗。

**【关键词】** 大肝癌; 热碘油; 注射; 经肝动脉化疗栓塞术

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-09-0777-04

**TACE combined with injection of hyper-thermic lipiodol into tumor body for the treatment of large hepatic carcinoma** HE Wei-hua, DU Jian-ku, ZOU Yang, MA Xiao-ju. Interventional Center, No.150 Central Hospital of PLA, Luoyang, Henan Province 471031, China

Corresponding author: DU Jian-ku, E-mail: jian kud@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinic effects of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with injection of hyper-thermic lipiodol into tumor body in treating large hepatic carcinoma. **Methods** A total of 86 patients with primary hepatic carcinoma were randomly and equally divided into the study group ( $n = 43$ ) and control group ( $n = 43$ ). TACE combined with injection of hyper-thermic lipiodol into tumor body was carried out in the patients of the study group, while only TACE was performed in the patients of the control group. The results were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the study group and the control group was 68% and 53% respectively, and the difference between the two groups was statistically significant. The difference in the changes of tumor size after the treatment between the two groups was also statistically significant. In the study group, the survival rates at 6, 12, 18 and 24 months after the treatment were 100% ( $n = 43$ ), 84% ( $n = 36$ ), 53% ( $n = 23$ ) and 33% ( $n = 14$ ) respectively, while in the control group the survival rates were 94% ( $n = 40$ ), 70% ( $n = 30$ ), 37% ( $n = 16$ ) and 21% ( $n = 9$ ) respectively. No statistically significant differences in postoperative liver function damage existed between the two groups. **Conclusion** TACE combined with injection of hyper-thermic lipiodol into tumor body is obviously superior to routine TACE in treating large hepatic carcinoma. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 777-780)

**【Key words】** large hepatic carcinoma; hyper-thermic lipiodol; injection; transcatheter arterial chemoembolization

近年来, 介入方法联合治疗肝癌已成为临床研究的新课题, 联合治疗能明显提高肝癌的疗效。热

灌注已广泛应用于各种实体瘤, 特别是原发性和转移性肝脏肿瘤<sup>[1]</sup>。2006 年 3 月—2010 年 4 月, 我院对 43 例直径  $> 5$  cm 的肝癌患者采用 TACE 联合超声引导下穿刺瘤体注射热碘油治疗; 取得良好的效果, 并以同期 43 例直径  $> 5$  cm 肝癌单用 TACE 治疗, 作为对照, 现报道如下。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.09.009

基金项目: 军队十二五课题资助项目 (08Z006)

作者单位: 471031 河南 洛阳 解放军 150 中心医院介入中心

通信作者: 独建库 E-mail: jian kud@163.com

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 临床资料 本组 86 例肝癌患者治疗前均经 B 型超声、CT、MRI 及 AFP 确诊为原发性大肝癌,其中男 54 例,女 32 例,年龄 23 ~ 68 岁,中位年龄 44.6 岁。所有病例均符合 2001 年第八届全国肝癌学术会议通过的原发性肝癌临床诊断与分期标准。所有患者均为不能手术切除的中、晚期肝癌,除了经 2 种以上影像学检查,即上腹部 CT、MRI 或彩色多普勒超声(彩超);还经肝脏病灶穿刺活检病理证实为原发性肝癌。均未发现肝动脉-门静脉瘘。单纯巨块型肝癌 51 例,多发结节型 35 例,病灶直径 8 ~ 15 cm。对患者肝功能进行 Child-Pugh 分级, A 级 57 例, B 级 29 例。

1.1.2 介入主要器械及栓塞材料 所以患者均采用泰尔茂公司 5 F RH 导管, Embocath 3 F 微导管及 0.038 英寸亲水超滑导丝, 21 G 细穿刺针; 设备为 GE 公司大型 X 光机 Innova3100 型数字减影系统(DSA); 超液态碘油为 Guerbet 公司生产 (10 ml/支)。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组采用 Seldinger 技术穿刺股动脉插管至肝固有动脉, 行肝固有动脉 DSA 造影, 明确肿瘤大小、数目及血供情况。将导管超选至肿瘤供血动脉, 注入治疗用药: 丝裂霉素 10 mg, 顺铂 60 mg, 5-氟尿嘧啶 1 250 mg; 经导管缓慢注入加热至 60℃碘油 10 ~ 30 ml 栓塞肿瘤。经 TACE 术后 1 ~ 2 周后在超声下行瘤体穿刺注射加热的碘油: 在德国西门子 SONLINE Omnia 型彩超显像仪监视下选择穿刺点及最佳进针路径, 常规消毒铺巾, 穿刺点局部麻醉, 用 21 G 细针穿刺, 确认穿刺针的头端位于肿瘤中心或栓塞不足区, 经穿刺针缓慢注入加热至 60℃的化疗药物和碘油混合剂(将丝裂霉素 4 mg、顺铂 20 mg 和 60℃碘油 10 ml 充分混合), 碘油用量根据肿瘤大小确定, 一般直径 1 cm 肿瘤注入 1 ml 碘油, 彩超观察碘油分布情况, 证实碘油堵塞完全, 无周围渗漏, 患者无明显不适, 退出穿刺针, 局部包扎, 送返病房观察。下次治疗根据碘油的残留情况再决定是否继续治疗。对照组采用 Seldinger 技术穿刺股动脉插管至肝固有动脉, 行肝固有动脉 DSA 造影, 治疗用药和碘油在常温 30℃进行, 用量同治疗组。治疗组和对照组均是 4 ~ 8 周重复治疗 1 次, 每例患者治疗均在 2 次以上。

1.2.2 疗效评价 按照 WHO 实体瘤的疗效标准判定疗效, 完全缓解(CR): 全部肿瘤完全坏死或消失, 并维持 4 周以上; 部分缓解(PR): 肿瘤增大  $\geq 50\%$  或病灶最大径及其垂直径线乘积  $\geq 50\%$ , 并维持 4 周以上; 进展(PD): 肿瘤增大  $\geq 25\%$  或出现新病灶; 稳定(SD): 变化介于 PR 和 PD 之间。有效为 CR + PR, 获益为 CR + PR + SD; CR + PR 计算有效率<sup>[2]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13 软件包处理, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 生存率

TACE 联合经皮肝穿注入热化疗药物和热碘油的治疗组, 43 例术后随访 6、12、18、24 个月生存例数和生存率分别为: 43 例(100%), 36 例(84%), 23 例(53%), 14 例(33%); 常规 TACE 的对照组分别为: 40 例(94%), 30 例(70%), 16 例(37%) 和 9 例(21%)。

经统计学检验, 治疗组与对照组各期生存率相比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 临床疗效

经统计学检验, 治疗组与对照组的临床疗效相比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 但有效率相比较(见表 1), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随访期间瘤体缩小(见图 1)。

表 1 治疗组与对照组临床疗效及有效率 [例, 率(%)]

组别	例数	CR	PR	NC	PD	有效率 CR + PR
治疗组	43	5(11.6)	24(55.8)	11(25.6)	3(7.0)	29(67.4)
对照组	43	1(2.3)	22(51.2)	14(32.6)	6(14.0)	23(53.5)
$\chi^2$ 值			6.36			6.312
P 值			0.054 2			0.011 6

### 2.3 治疗后肝功能变化情况

经统计学检验, 治疗组与对照组治疗后肝功能情况比较(见表 2), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 并发症

86 例患者术后常出现发热、呕吐、腹痛等栓塞后综合征表现及轻度肝功能损害。治疗组患者在术中均有不同程度穿刺部位疼痛或热胀感, 拔针后在 24 h 左右完全缓解。术后反应包括轻度疼痛、恶心呕吐, 发热, 均在 3 ~ 5 d 内自行缓解。

## 3 讨论

TACE 是目前治疗不能手术原发性肝癌的首选

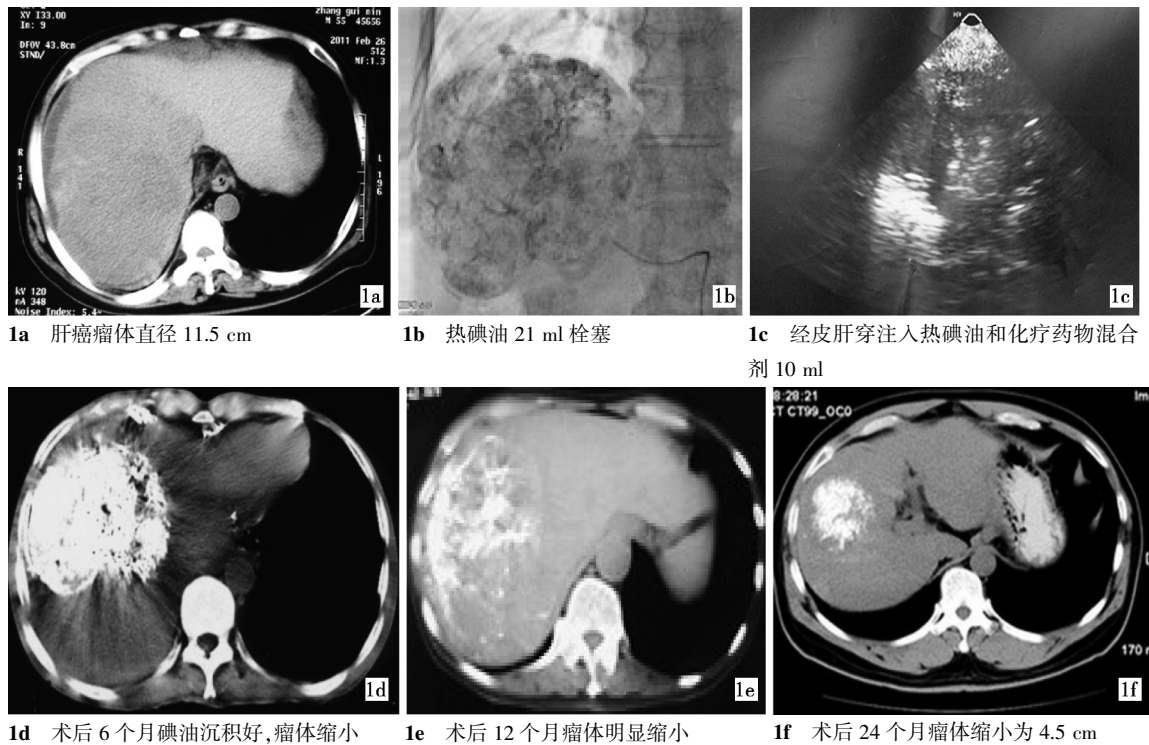


图 1 同一患者肝癌瘤体注射热碘油和随访所见

**表 2** 治疗组与对照组治疗后肝功能变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	总胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT/( $\text{u/L}$ )	AST/( $\text{u/L}$ )
治疗组	43	$18.35 \pm 2.45$	$53.55 \pm 13.68$	$42.35 \pm 10.35$
对照组	43	$18.25 \pm 3.65$	$54.15 \pm 13.55$	$41.55 \pm 9.45$
<i>t</i> 值		0.626	0.033 5	0.622 4
<i>P</i> 值		0.553	0.867 4	0.746 2

方法,已成为肝癌治疗的主要手段,但单一采取 TACE 治疗效果并不理想;尤其是肝癌肿块较大时,TACE 术后肿瘤坏死率不超过 44%<sup>[3]</sup>。肝癌的肿瘤血供十分复杂,当动脉栓塞后很快建立侧支循环,使得肿瘤重新建立新的血供,且肿瘤组织中只有部分肿瘤细胞对介入化疗药物敏感,单纯的化疗药物瘤内灌注可获得局部药物高浓度,但是由于血流冲刷,药物较易进入血循环,局部存留时间短而灭活效能欠佳<sup>[4]</sup>。单纯 TACE 治疗肝癌的疗效受到很大限制。据文献报道,癌灶的坏死与碘油-化疗药物的沉积情况密切相关,沉积不充分是癌肿不完全坏死以及复发和转移的主要原因<sup>[5]</sup>。为降低肝癌介入治疗后复发率,提高远期疗效,提倡对肝癌采取综合性介入治疗<sup>[6]</sup>。

超声引导下经皮肝穿刺将化疗药物和热碘油混合剂直接注入瘤体,具有减轻化疗药物的不良反应,可弥补 TACE 碘油不能达到癌区,增强疗效等优点。而这类药物中包括了常用于肝脏肿瘤治疗的丝裂霉素、顺铂、吡柔比星等<sup>[7]</sup>。Maeda 等<sup>[8]</sup>研究表明,局部温度高于 42.5℃时肿瘤细胞就会出现不可

逆的损伤和死亡,而正常细胞可以通过血管扩张的途径散热,自身温度仅升高 0.5 ~ 1℃,这就是热疗的重要原理。Tabaru 等<sup>[9]</sup>联合经肝动脉和局部注射碘化油治疗兔 VX2 瘤,其疗效较单独肝动脉途径灌注碘化油或化疗药物治疗显著。

我们将化疗药物和碘油混合剂加热到 60℃后,穿刺后直接注射到瘤体,热碘油混合剂在瘤体内缓慢释放,使肿瘤组织受到化疗、栓塞和热疗的治疗作用。实验显示,用 60℃碘油经微导管注入瘤区,温度仍可达到 45℃左右的有效治疗温度<sup>[10]</sup>。热碘油与化疗药物的混合剂能选择性地较长时间积聚在肝肿瘤组织中,可使热化疗药物和热碘油长期滞留在肿瘤组织内,缓慢释放,达到较长时间治疗的目的。研究表明,加热对化疗具有一定影响<sup>[11]</sup>。一定范围内,随着温度提高,达到相同 IC50 值所需浓度降低,说明加热对化疗栓塞具有增敏作用。介入性热疗是将灌注的药液和碘油加热再以一定的温度灌注到肿瘤体局部,属于内部直接加热,可以解决肿瘤深部加热的问题,提高抗癌效果等特点。瘤区内局部热疗效应使机体免疫功能增加,继而对原发性 and 转移性肿瘤均有一定的抑制作用<sup>[12]</sup>。目前热化疗栓塞的疗效已被临床证实,由于肿瘤细胞对温度的敏感度高于正常细胞,当肿瘤组织局部温度迅速升高达有效温度 60℃(即刻)以上时肿瘤可完全凝固性坏死。高热疗法 TACE 联合经皮肝穿瘤体直接注

射的结果显示效果优于常规的 TACE 治疗肝癌。

在经皮肝穿直接注射联合 TACE 热灌注治疗过程中主要不良反应有疼痛、发热及肝功能异常,经对症处理一般无严重后果,术中疼痛多为经皮肝穿时引起,肌注哌替啶可缓解疼痛。发热多为栓塞后肿瘤坏死所致,经对症处理 3 ~ 5 d 后缓解,肝功能异常与单纯 TACE 差别没有统计学意义,主要表现为转氨酶异常,经保肝治疗能较快恢复患者的肝功能。

我们认为 TACE 热灌注能有效地减少肿瘤区的血供,在此基础上再行经皮穿刺热化疗药物和热碘油注射治疗,起到互补,协调,增效的作用。使较大肝癌的完全坏死率明显提高,从而明显提高对肝癌的疗效。

#### [参 考 文 献]

- [1] 曹 玮, 万 毅, 张洪新, 等. 脉冲式温热灌注对肿瘤血管渗透性的影响[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 266 - 268.
- [2] 金懋林. 消化道恶性肿瘤化学治疗 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 16 - 19.
- [3] Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. A histopathologic study of 84 resected cases[J]. Cancer, 1994, 73: 2259 - 2267.
- [4] Duncan IC, Fourie PA, Alberts AS. Direct percutaneous intratumoral bleomycin injection for palliative treatment of impending quadriplegia[J]. AJNR, 2004, 25: 1121 - 1123.
- [5] Rand T, Loewe C, Schoder M, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2005, 28: 313 - 318.
- [6] 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.
- [7] 樊树峰, 顾伟中, 叶 强. 经动脉灌注温热化疗药治疗肝脏肿瘤[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 224 - 226.
- [8] Maeda T, Kuramoto S, Shimojima Y, et al. Basic studies of intra-arterial hyperthermic treatment[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1992, 19: 1667 - 1670.
- [9] Tabaru K, Konno T, Oda T, et al. Treatment of VX2 carcinoma implanted in the liver with arterial and intraperitoneal administration of oily anticancer agents [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2001, 47: 149 - 154.
- [10] 梁志会, 王执民, 张洪新, 等. 经肝动脉介入性热疗对犬肝功能的影响[J]. 第四军医大学学报, 2000: 430 - 432.
- [11] 曹 玮, 张洪新, 万 毅, 等. 温热(60℃)化疗栓塞对肝癌患者红细胞免疫功能的影响 [J]. 临床放射学杂志, 2008, 27: 1255 - 1257.
- [12] 李国仁, 戴建华, 陈光辉, 等. 原发性肺癌患者红细胞免疫功能检测及意义[J]. 肺癌杂志, 1999, 2: 29 - 30.

(收稿日期:2014-05-23)

(本文编辑:俞瑞纲)