

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

微球联合碘油栓塞治疗肝癌的近期疗效分析

游建雄, 王精兵, 艾松涛, 范新东, 郑连洲, 苏立新, 温明哲, 杨西涛

【摘要】 目的 评价微球联合碘油栓塞肝细胞癌(HCC)的近期疗效及安全性。**方法** 87 例病理证实的肝细胞癌患者随机分为两组,微球组,采用粒径 100~300 μm 的 Embosphere 微球联合碘化油栓塞;对照组,采用粒径 350~560 μm 明胶海绵颗粒联合碘化油栓塞。术后观察生化及影像学变化,分析临床疗效与不良反应。**结果** 共 87 例患者行 TACE 治疗,微球组 44 例,对照组 43 例,治疗后微球组疾病获益率与 AFP 下降较对照组更明显($P<0.05$),肝功能指标与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$),6 个月的随访期间微球组介入治疗平均次数少于对照组($P<0.05$)。两组患者 6、12 和 18 个月生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 微球联合碘化油栓塞 HCC 安全,较明胶海绵联合碘化油栓塞近期疗效更明显,能减少患者治疗次数,栓塞前应注意肝动脉门静脉瘘的预处理及微导管的超选。

【关键词】 微球;碘化油;经导管动脉化栓塞术;肝细胞癌;介入放射学

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-06-0531-04

TACE by using microspheres and lipiodol for the treatment of hepatocellular carcinoma: analysis of short-term efficacy YOU Jianxiong, WANG Jingbing, AI Songtao, FAN Xindong, ZHEN Lianzhou, SU Lixin, WEN Minzhe, YANG Xitao. Department of Interventional Radiology, Affiliated Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China

Corresponding author: AI Songtao, E-mail: ai.songtao@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term curative effect and the safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy by using microspheres and lipiodol for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 87 patients with pathologically proved HCC were randomly divided into the study group ($n=44$, using embospheres of 100–300 μm in diameter together with lipiodol) and the control group ($n=43$, using gelfoam particles of 350–560 μm in diameter together with lipiodol). Postoperative biochemical (liver function and AFP) findings and imaging (CT and/or MRI) manifestations were recorded, and the clinical efficacy and adverse reactions were analyzed. **Results** TACE was performed in all 87 patients. After the treatment, both the disease benefit rate and the postoperative reduction in AFP level in the study group were remarkably better than those in the control group ($P<0.05$), but postoperative liver function indexes were not significantly different from the preoperative ones ($P>0.05$). The average number of interventional therapy within the follow-up period of 6 months in the study group was smaller than that in the control group ($P<0.05$). No statistically significant differences in 6-, 12- and 18-month survival rates existed between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** In treating HCC, TACE by combination use of microspheres and lipiodol is safe, its short-term curative effect is more obvious than TACE by combination use of gelfoam particles and lipiodol, and it can reduce the times of interventional procedure. Before TACE, careful planning of the pre-treatment of hepatic artery-portal vein fistula and the superselective catheterization with micro catheter should be taken into consideration. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 531-534)

【Key words】 microsphere; lipiodol; transcatheter arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma; interventional radiology

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.06.013

作者单位: 201999 上海交通大学医学院附属第九人民医院介入科(游建雄、王精兵、范新东、郑连洲、苏立新、温明哲、杨西涛)、放射科(艾松涛)

通信作者: 艾松涛 E-mail: ai.songtao@qq.com

TACE 治疗肝细胞癌(HCC)疗效确切,已成为 HCC 患者非手术治疗的首选方法^[1]。明胶海绵颗粒联合碘化油是迄今常规 TACE 最常用的栓塞剂,但明胶海绵颗粒由于相互黏附、聚集,常难以到达肿瘤的末梢供血动脉,且其再降解的特性,造成肿瘤栓塞不彻底,是肿瘤复发或转移的主要原因。微球是一种新型的末梢栓塞剂,近年来的研究表明,微球联合碘油栓塞近期疗效优于单纯应用碘油的常规 TACE^[2-3]。现进一步研究直径 100~300 μm 的微球联合碘化油化疗栓塞与常规 TACE 治疗 HCC 的疗效及安全性,报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

自 2014 年 6 月至 2016 年 8 月在我院治疗的 87 例 HCC 患者,其中男 56 例,女 31 例,年龄 32~74 岁,平均 64 岁。将患者随机分为微球组和对照组。本研究经医院的伦理委员会批准,且术前所有患者签署知情同意书。患者入选标准:①经病理穿刺活检确诊的结节型或巨块型原发性肝癌;②肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级;③治疗前 AFP 值超过 50 ng/ml;④没有肝外转移及门静脉主干癌栓;⑤肿瘤体积小于肝脏体积的 60%。排除标准:①合并严重心、肺、肾功能不全;②伴随其他恶性肿瘤;③碘剂过敏史;④肝内存在复杂动静脉分流;⑤孕期

或哺乳期。所有患者均进行生化、血常规、AFP 等相关指标的检测、胸部 CT 平扫及腹部 B 超、CT 和/或 MRI 增强扫描,术前评估肿瘤的血供、大小及正常肝功能的储备,排除肝外扩散和门静脉受侵。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 经股动脉穿刺,采用 5 F Yashiro 或 RH 导管(日本 Terumo 公司)插管,常规行腹腔动脉及肠系膜上动脉造影,必要时行胃左动脉、双侧膈动脉、右侧肾上腺动脉、胸廓内动脉及肋间动脉造影,明确肿瘤供血动脉及有无肝动脉-门静脉或肝动脉-肝静脉瘘。使用 2.2~2.7 F 微导管超选择性插入肿瘤供血小分支动脉内,依次进行化疗栓塞。

微球组(Embosphere 微球+碘化油-吡柔比星乳剂栓塞组):首先根据患者病情分别先灌注奥沙利铂 50~150 mg、羟基喜树碱 10~20 mg、5-FU 0.5~1.0 g,然后透视下缓慢注入 5~40 ml 碘化油+吡柔比星 10~50 mg 乳剂,直至显示肿瘤的完整轮廓、血流的速度明显减慢时停止注射,再选用(法国 Biosphere Medical 公司)粒径 100~300 μm Embosphere 微球,使用前将 Embosphere 微球 1 ml 与对比剂 2 ml 充分混合后,在透视下经导管缓慢匀速注射,边栓塞边观察,直至造影提示靶血管血流中断且肿瘤染色消失为止(图 1)。如病灶区存在末梢性肝动脉-门静脉瘘,则先经微导管于末梢靶动脉注入少许微球栓塞或其他适当的栓塞材料。



①术前 MR 增强示肝右叶 7.5 cm×6.2 cm 肿瘤,病变血供丰富,假包膜形成;②术中造影示肝右叶富血供肿瘤;③Embosphere 微球+碘化油乳剂栓塞后复查,碘油沉积良好,病变染色消失

图 1 微球栓塞治疗肝癌过程图像

对照组(明胶海绵颗粒+碘化油-吡柔比星乳剂栓塞组):选用粒径 350~560 μm 明胶海绵颗粒(杭州艾力康公司)替代微球,其它治疗同微球组。

1.2.2 术后处理及随访 术后行常规保肝、预防性抗感染、护胃及充分水化等对症治疗,术后 1 周复查血常规、肝功能的指标,每隔 30 d 复查 AFP、B 超或 CT、MR 检查,根据影像检查有无活动性病灶及 AFP 检测决定是否再次行栓塞治疗。所有患者随访至死亡或观察期终点(2016 年 8 月 31 日)。

1.2.3 疗效评价 按实体瘤 mRECIST^[4]疗效评价标准进行疗效的评价:①完全缓解(CR):所有目标病灶动脉期增强显影均消失。②部分缓解(PR):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$ 。③疾病稳定(NC):缩小未达 PR 或增加未达 PD。④疾病进展(PD):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。CR+PR 为有效,CR+PR+NC 认为疾病获益。同时比较两组患者术前及术后 30 d 的血清 AFP 值的变化;分别记录两组患者

每次治疗后出现发热、呕吐、肝区疼痛的情况,比较术前及术后 7 d 肝功能指标的变化,以比较两组治疗对患者的耐受性及肝功能造成的损害。

1.3 统计学处理

两组数据计量资料采用两独立样本的 t 检验,实验数据用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用卡方检验,采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行处理,取 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前两组患者性别、年龄、病灶数目、病灶有无包膜及肝功能情况无显著差异(表 1)。第 1 次治疗至随访 6 个月,两组患者共接受 234 例次 TACE 治疗,其中微球组每例患者平均治疗(2.3 ± 0.7)次,对照组(3.1 ± 1.1)次,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者末次治疗后 1 个月 CT 或 MRI 影像资料显示,微球组患者 CR 11 例,PR 25 例,NC 6 例,PD 2 例,总有效率(CR+PR)为 81.8%,疾病获益率(CR+PR+NC)为 95.5%;对照组 CR 7 例,PR 23 例,NC 5 例,PD 6 例,总有效率为 69.8%,疾病获益率为 81.4%,两组患者疾病获益率经卡方检验,差异有统计学意义, $P < 0.05$ (表 2)。微球组患者栓塞后碘油存在时间长,再次栓塞前 CT 检查示,病灶体积明显缩小且碘油充填密实,增强肿瘤内无异常强化(图 2)。

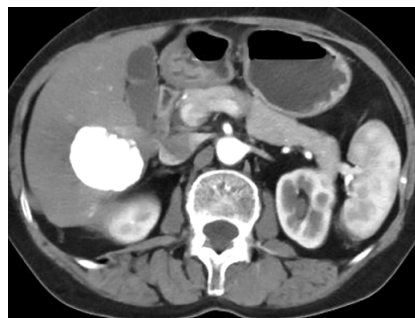
表 1 两组患者术前一般情况比较

参数	微球组($n=44$)	对照组($n=43$)	P 值
性别 男	30	26	0.507
女	14	17	
平均年龄	65	63	0.553
肝功能分级 A 级	24	24	1.00
B 级	20	19	
分型 结节型	29	27	0.761
巨块型	15	16	
病灶数 单发	10	12	0.578
≥ 2	34	31	
包膜 有	16	18	0.599
无	28	25	

表 2 两组临床疗效对比

参数	微球组	对照组	P 值
甲胎蛋白变化 术前/(ng/ml)	1 569 \pm 445.39	1 534 \pm 457.18	0.719
术后/(ng/ml)	120.53 \pm 22.88	147.70 \pm 45.88	0.001
获益率/% 缓解	81.82	69.77	0.040
稳定	13.64	11.63	

两组患者治疗前 AFP 无统计学差异,术后 30 d 血清 AFP 均明显降低,微球组治疗后为(129.11 ± 11.04) ng/ml,对照组治疗后为(140.11 ± 12.31) ng/ml,经成组 t 检验,差异有统计学意义, $P < 0.05$ (表



微球联合碘油栓塞 5 个月后复查示肿瘤碘油沉积密实,病灶大小 4.5 cm \times 3.8 cm,无强化区域

图 2 术后图像

2)。患者外周血丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)等在术后均有不同程度的升高,但大多数术后 3~5 d 即可恢复至术前水平,微球组栓塞前后 ALT 差值与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 3)。两组患者术中由于对动静脉瘘进行了预处理,未出现明显的异位栓塞并发症,但术后多数出现持续 1 周左右不同程度的肝区不适、发热及恶心等,给予适当对症处理后多数可缓解。

表 3 两组患者治疗后 1 周肝功能改变值的比较 $\bar{x} \pm s$

参数	微球组	对照组	P 值
白蛋白/(g/L)	4.23 \pm 0.97	4.23 \pm 0.80	0.900
ALT/(U/L)	34.45 \pm 15.01	39.62 \pm 15.60	0.275
TBIL/(μ mol/L)	4.48 \pm 0.19	5.09 \pm 0.63	0.580

随访截止至 2016 年 8 月,术后 87 例患者无一例失访,随访时间为 6~26 个月,随访期内 16 例患者死亡,其中肝功能衰竭 6 例,消化道出血 4 例,肝脏肿瘤进展 3 例,远处转移 3 例。两组患者的术后 6、12 和 18 个月生存率分别为 90.9%、87.2%、76.0%(微球组)和 86.7%、83.7%、65.5%(对照组),两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

常规 TACE 治疗 HCC 原理是经导管超选肿瘤的供血动脉后,透视下缓慢注射碘油乳剂及明胶海绵颗粒,主要沉积于肿瘤组织及邻近肝组织内,不但栓塞肿瘤血管,同时延长局部高浓度化疗药物对肿瘤细胞作用的时间,最终使肿瘤细胞缺血、缺氧而发生凝固坏死。但 Takayasu 等^[5]对 8 510 例接受明胶海绵颗粒联合碘油化疗栓塞的肝癌患者的分析显示,患者平均生存时间为 34 个月,1、3、5 和 7 年生存率分别为 82%、47%、26%、16%,本组中常规栓塞组 6、12 和 18 个月累计生存率分别为 86.7%、83.7%、65.5%,平均治疗次数为(3.1 ± 1.1)次,提示肝癌 TACE 远期效果仍不理想,需要反复多次栓塞提

高疗效,而多次化疗栓塞容易造成肝功能及肝动脉的损伤,不利于下一次栓塞治疗。这与常规 TACE 术后随访发现碘油乳剂容易流失,可能与碘油的易流动性,明胶海绵颗粒的黏附性及可吸收特点,不容易到达肿瘤毛细血管床,造成肿瘤栓塞不彻底及肿瘤侧支血管形成有很大关系。因此选择合适的末梢性栓塞材料是提高 TACE 疗效的关键。

本研究所采用的 Embosphere 微球是一种包裹有胶原蛋白的丙烯酸树脂微球,颗粒均匀,表面光滑亲水,易变形而通过微导管,到达肿瘤毛细血管床,保证了对肿瘤血管完全持久的栓塞^[6]。本研究两组术前资料差异无统计学意义,微球组及对照组术后均出现肝功能一过性损伤,但 1 周后肝功能结果显示肝功能术前及术后变化两组差异无统计学意义,说明微球联合碘油栓塞 HCC 不增加患者的风险,提示该技术是安全、可行的。罗剑钧等^[2]的研究提示微球联合碘油栓塞 HCC 加重肝功能损伤,可能是与选择的微球粒径及微导管超选靶动脉程度有关。我们选用的微球粒径是 100~300 μm ,栓塞时要求微导管尽可能地超选供血动脉小分支内,依次缓慢栓塞肿瘤血管,破坏肿瘤毛细血管床,避免由于超选不够而瘤内栓塞剂填满后可能反流至正常肝脏,造成正常肝脏损伤加重。同时栓塞前应仔细分析造影图像,排除肝动脉-门静脉瘘,如果发现,应该先用适当栓塞材料封堵其动静脉瘘后再行肿瘤栓塞。

本研究结果显示,微球栓塞组肿瘤治疗有效率为 81.8%,疾病获益率达 95.5%,且 6 个月随访期间内平均栓塞次数较对照组少,术后 84.8% 患者 AFP 值明显降低,6 例降至正常,提示近期疗效好于对照组,表明采用微球+碘油联合栓塞较明胶海绵颗粒联合碘油栓塞肝癌更彻底、近期疗效更好,而近期生存率差异无统计学意义,可能与样本量不大及随访时间短有关。陈红栓等^[7]报道 41 例患者,微球联合碘油组有效率为 38.1%,本研究结果有效率优于其结果,这可能与采用的微球直径 300~500 μm 或 500~700 μm 有关,而我们的微球直径 100~300 μm ,避免粒径过大的微球不能达到理想的末梢栓塞且栓塞时易造成肝动脉主要分支闭塞而病灶又栓塞不彻底,造成下次介入治疗困难。同时本研究术中先注射足量的碘化油栓塞剂,填满肿瘤毛细血管床,微球组 1 例巨块型肝癌患者术中的碘油用量达 40 ml,然后再注入适量的微球,尽量彻底地栓塞肿瘤,避免病灶边缘残留存活肿瘤组织。

关于微球粒径的选择,目前有一定分歧,国内通常采用的微球直径为 300~500 μm 。Spreafico 等^[8]研

究用 70~150 μm 载药微球 TACE 治疗肝脏恶性肿瘤,发现在肿瘤的降期及坏死方面具有良好效果,且是安全的方法。但 Deipolyi 等^[9]报道分别用 70~150 μm 混合 100~300 μm 的载药微球与单纯用 100~300 μm 载药微球栓塞 HCC 比较,发现两者近期影像随访同样有效,但前者的术后不良反应更多,所以是否直径更细的微球栓塞安全且效果更好有待进一步研究。

总之,本研究结果提示粒径 100~300 μm 的微球联合碘化油栓塞 HCC 的近期疗效较明胶海绵颗粒联合碘化油栓塞更明显,患者术后耐受性良好,肝功能恢复无明显差异,栓塞前应注意微导管超选肿瘤的供血动脉及肿瘤区域动静脉瘘的预处理,在注入微球前应先满足碘油栓塞剂量,术后注意消炎及保肝处理,预防坏死导致脓肿的形成。虽然本研究证明联合栓塞可以提高肝细胞癌的近期疗效,但需要更大宗病例及更长时间的随访观察。

[参考文献]

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1020-1022.
- [2] 朱国庆, 虞希祥, 肖池金, 等. Embosphere 微球联合碘油肝动脉栓塞治疗原发性肝癌破裂大出血 25 例疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 156-158.
- [3] 邵海波, 张曦彤, 李 红, 等. 栓塞微球在肝癌介入治疗中的应用[J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17: 776-778.
- [4] 姚雪松, 李 槐. 不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准——改良 RECIST 标准更可靠[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 177-179.
- [5] Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131: 461-469.
- [6] Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, et al. Endovascular therapeutic embolisation: an overview of occluding agents and their effects on embolised tissues[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7: 250-263.
- [7] 陈红栓, 白旭明, 程 龙, 等. 栓塞微球联合碘化油化疗栓塞治疗肝癌的临床研究[J]. *实用医学影像杂志*, 2012, 13: 266-269.
- [8] Spreafico C, Cascella T, Facciorusso A, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38: 129-134.
- [9] Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, et al. Safety and efficacy of 70-150 μm and 100-300 μm drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 516-522.

(收稿日期:2016-09-29)

(本文编辑:俞瑞纲)