

·临床研究 Clinical research·

载药微球经动脉导管化疗栓塞与手术切除治疗Ⅱb期原发性肝癌患者的有效性及安全性分析

李建坤, 徐卓, 王宁, 郝哲

【摘要】 目的 评价载药微球经动脉导管化疗栓塞(TACE)与手术切除治疗Ⅱb期原发性肝癌患者的疗效差异。**方法** 收集2015年3月至2017年3月住院的Ⅱb期原发性肝癌患者85例,按照治疗方案,分为手术切除(手术组)治疗41例,载药微球化疗栓塞(DEB-TACE)治疗44例。手术组存在术后复发情况,继续TACE治疗;DEB-TACE组首次DEB-TACE治疗后,亦存在继续TACE治疗的情况,将治疗转归详细记录。比较2组治疗后1、3、6个月血清甲胎蛋白(AFP),肝功能,血常规,生存期,肝癌复发情况和药物经济学资料。**结果** TACE组2年随访期住院总时间及住院总费用低于手术切除组($P<0.05$),且TACE组后续TACE治疗次数少于手术切除组。两组患者术后1、3、6个月血清AFP水平及术后2年生存期差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** DEB-TACE治疗Ⅱb期原发性肝癌安全可行,从药物经济学方面考虑DEB-TACE治疗较手术切除治疗更加经济。

【关键词】 原发性肝癌;手术切除;有效性;安全性

中图分类号:735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-012-1181-04

Drug-eluting beads transarterial chemoembolization versus surgical resection for stage IIb primary liver cancer: analysis of clinical effectiveness and safety LI Jiankun, XU Zhuo, WANG Ning, HAO Zhe. Department of Hepatobiliary Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province 050011, China

Corresponding author: LI Jiankun, E-mail: lijiankun@126.com

【Abstract】 Objective To compare the curative effect of drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with that of surgical resection in treating stage IIb primary liver cancer. **Methods** A total of 85 patients with stage IIb primary liver cancer, who were hospitalized between March 2015 and March 2017, were enrolled in this study. According to the treatment plan, the patients were divided into surgery group ($n=41$, receiving surgical resection) and DEB-TACE group ($n=44$, receiving DEB-TACE). In the surgery group, TACE would be carried out if the patient had a recurrence after surgical resection. After initial DEB-TACE treatment in DEB-TACE group, TACE was employed in certain cases when necessary, and the treatment outcomes were recorded in detail. At one, 3 and 6 months after treatment, the serum alpha-fetoprotein (AFP), liver function, routine test of blood, survival time, recurrence of liver cancer, and pharmacoeconomics data were compared between the two groups. **Results** During a follow-up period of 2 years, the total hospitalization stay and the total hospitalization expenses in the DEB-TACE group were lower than those in the surgery group ($P<0.05$), besides, the number of subsequent TACE treatment times in the DEB-TACE group was less than that in the surgery group. No statistically significant differences in AFP levels at one, 3 and 6 months after treatment and in 2-year survival rate existed between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of stage IIb primary liver cancer, DEB-TACE is clinically safe and feasible. From the point of view of pharmacoeconomics, DEB-TACE is more economical than surgical resection. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 1181-1184)

【Key words】 primary liver cancer; surgical resection; effectiveness; safety

原发性肝癌在我国的发生率高。随着介入治疗技术的提高,对于原发性肝癌的治疗方式也多有进展,除手术切除外,TACE 也显示出了其独特的优势,其包括传统 TACE 和载药微球 TACE (DEB-TACE)。DEB-TACE 与传统 TACE 相比具有更好的载体效应,疗效更好。本研究主要收集本院采取手术切除治疗和 DEB-TACE 治疗的Ⅱb 期原发性肝癌患者的治疗资料,回顾性分析两种治疗方式的有效性、安全性,从而为临床合理选择治疗方式提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 3 月至 2017 年 3 月于我院接受手术切除与 DEB-TACE 治疗且满足纳入标准的Ⅱb 期原发性肝癌患者的临床资料。纳入标准:①符合原发性肝癌诊疗规范(2017 版)^[1]临床诊断为Ⅱb 期标准;②肝功能 Child-Pugh A 或 B 级;③无明显心、肾、肺等脏器功能损伤^[2];④术后 1、3、6 个月检测肝功能、血常规、甲胎蛋白等,同时有不良反应记录的患者。排除标准:①伴重度黄疸、远处转移等;②肝功能 Child-Pugh C 级;③凝血功能障碍;④门静脉主干、下腔静脉癌栓;⑤肝静脉、门静脉癌者。纳入患者共计 85 例,所有患者治疗后均接受了 2 年的随访调查,临床及随访资料完整。其中手术切除治疗(手术组)41 例,DEB-TACE 组 44 例。手术组患者均由同一资深肝胆科医师进行手术操作;(DEB-TACE)患者均由同一资深介入科医师进行操作,符合入选标准依次入选。2 组患者术前一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者术前一般情况比较

参数	DEB-TACE 组	手术组	P 值
年龄/岁	59±8	60±8	0.451
性别/例(男/女)	10/34	8/33	0.717
Child-Pugh 级/例	35/9	32/9	0.866
AFP/(μg/mL)	471.6 (220.6,987.5)	466.2 (209.2,936.0)	0.113
AST/(U/L)	38.2±14.0	37.0±16.9	0.670
ALT/(U/L)	38.0±19.0	36.9±16.9	0.767
ALB/(g/L)	40.9±3.7	38.2±7.0	0.306
TBIL/(μmol/L)	23.8±11.1	22.1±12.0	0.514
肿瘤长径/cm	4.21±1.33	4.23±1.39	0.997
肿瘤数目/个(1/2)	30/14	29/12	0.799

*AFP 测值为均数和四分位数

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 手术组首次治疗均采用手术切除方案,后续采取治疗方案均予记录。术前联合药物调整肝功能至可做解剖性肝切除状态。DEB-TACE 组患者采用改良 Seldinger 血管穿刺技术对股动脉进行穿刺,穿刺成功后经股动脉置入导管,将导管选至腹腔干或变异肝动脉行 DSA 分析 DSA 图像,明确肝内肿瘤情况,了解肿瘤的血供情况后,超选至肿瘤的供血动脉作造影,排除中等以上分流量肝动-静脉瘘后使用 1 mL 注射器将混有对比剂并载药后的微球溶液以 1 mL/min 的速度沿微导管推注至肿瘤供血动脉近端,待对比剂流速缓慢时停止栓塞,5 min 后继续造影,若发现肿瘤仍有染色区域,则继续推注微球混悬液,直至造影显示肿瘤染色全部消失。

根据肿瘤大小选用粒径为 100~300 μm 或 300~500 μm 的 CalliSpheres 聚乙烯栓塞微球,表阿霉素 60 mg,抽取对比剂与载药后的微球混合液混合后,栓塞肿瘤供血动脉。

1.2.2 术后随访数据分析 术后 1、3、6 个月复查增强 CT、MRI 及肝功能、血常规、AFP、ALT 等,术后平均随访 2 年。

1.2.3 评价指标 ①手术切除或 DEB-TACE 术后 1 个月测肝功能、血常规及术后 1、3、6 个月测 AFP 水平;②两组患者总生存期及后续 TACE 治疗次数;③肝癌手术切除后复发情况;④从药物经济学角度客观评价两种治疗方式给患者带来的获益。

1.3 统计学分析

采用 SPSS24.0 统计分析软件,对数据进行正态性检验;符合正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的资料采用中位数(四分位数)表示;AFP 水平总体比较采用 Friedman 法,两两比较采用秩和检验,分类变量以 χ^2 检验分析;两组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并通过 Log-Rank 检验比较两组生存时间的差异。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 生存分析

随访 2 年,DEB-TACE 组中位生存期时间为 26.7 个月,1、2 年累计生存率为 77.5%、41.3%;手术切除组中位生存时间为 23.5 个月,1、2 年累计生存率 74.2%、38.6%,DEB-TACE 组与手术切除组相比无统计学差异($\chi^2=0.973$, $P=0.324$)。两组生存函数曲

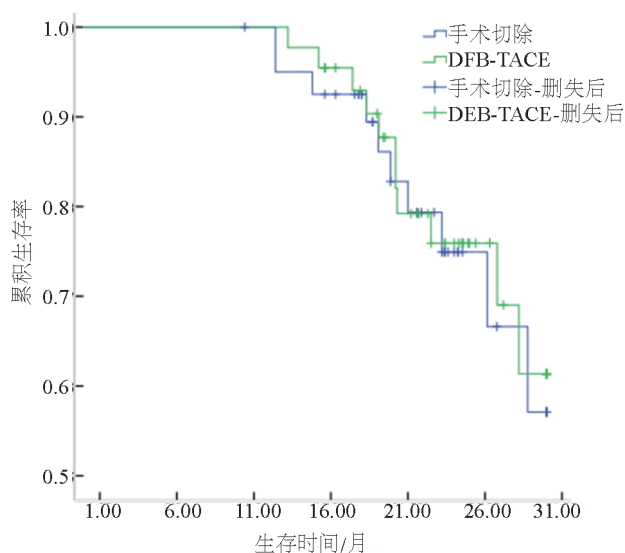


图1 2组患者生存曲线

线见图1。

2.2 两组术后1、3、6个月AFP水平

DEB-TACE组与手术切除组术后1个月与术前的AFP值比较见表2。

可知两种治疗手段术后1个月的AFP值均较术前有所下降,DEB-TACE组、手术切除组术后1、3、6个月AFP无统计学意义($P>0.05$)。但两组组内

表2 两组术后AFP值变化表

组别	治疗后AFP			
	基线	1个月	3个月	6个月
DEB-TACE	471.6 (220.6,987.5)	460.4 (200.3,987.5)	218.3 (85.8,525.7)	184.7 (54.8,500.9)
手术切除	466.5 (209.2,936)	457.5 (198.6,985.4)	215.1 (86.7,527.8)	181.2 (54.8,502.9)
<i>t</i> 值	2.016	2.072	0.779	0.682
<i>P</i> 值	0.113	0.252	0.74	0.842

DEB-TACE 项各数值为均数和四分位数

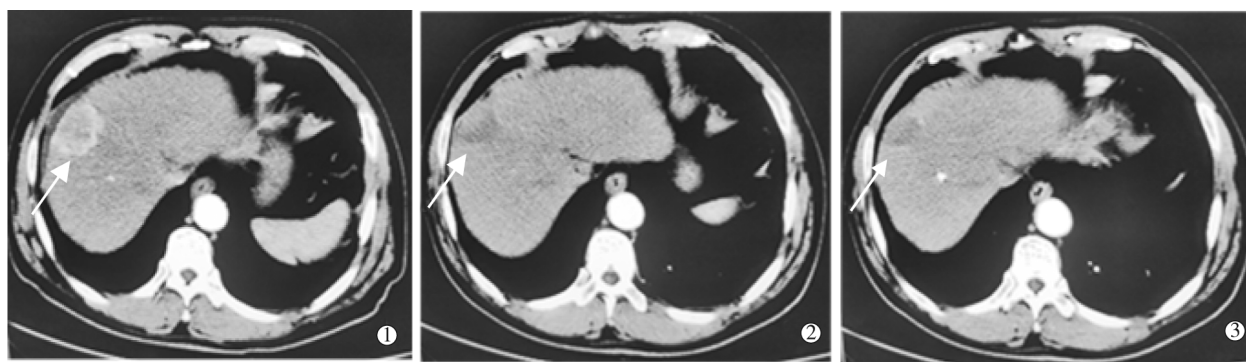
AFP值较术前有所下降,随时间变化总体差异均有统计学意义($P=0.01,0.03$)。

2.3 术后1个月肝功能、血常规

2种治疗手段术前、术后1个月肝功能及血常规检查指标差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。DEB-TACE术后CT检查结果如图2。

表3 2组术前和术后1个月肝功能及血常规检查指标比较

组别	AST/(U/L)	ALB/(g/L)	TBIL/(μ mol/L)
DEB-TACE			
术前	38.2 \pm 14.0	40.9 \pm 3.7	23.8 \pm 11.1
术后1个月	36.3 \pm 12.2	39.7 \pm 4.1	25.1 \pm 12.1
手术切除			
术前	37.0 \pm 16.9	38.2 \pm 7.0	22.1 \pm 12.0
术后1个月	37.8 \pm 15.6	39.5 \pm 4.5	23.2 \pm 14.2
<i>t</i> 值	1.376	1.967	1.934
<i>P</i> 值	0.763	0.077	0.290



①术前;②术后1个月;③术后3个月,随时间延长病灶明显缩小且坏死

图2 DEB-TACE治疗前后图像

2.4 两组治疗方法的药物经济学评价

手术切除组41例患者中,1个月复发病例为7例,3个月复发病例为10例,6个月复发病例为14例,6个月累计复发病例数为31例;复发患者中,29例进行了c-TACE治疗,2年内累计TACE治疗数为168例次。

DEB-TACE组病例数为44例,其中40例在进行1次DEB-TACE治疗后,在随后两年内,又进行多次DEB-TACE、TACE治疗。累计DEB-TACE治疗数为96例次,c-TACE治疗数为95例次。

故而,2年内,DEB-TACE组累计手术次数少于手术切除组。

以上研究中显示,两组患者的治疗效果无显著性差异($P>0.05$),依据药物经济学评价标准,可应用成本-效果分析法,即以两种治疗手段的治疗目的为衡量标准,统计单位时间里所需成本。当不同治疗方案的收益相同或相当时,可优先采用最小成本分析法,故本研究采用最小成本分析法进行比较。由于成本数据通常呈偏态分布,因此采用秩和检验。结果显示,DEB-TACE组2年随访期住院时

间、住院费用均低于手术切除组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表 4。

表 4 2 组治疗方案的 2 年随访期住院总成本比较

组别	住院总时间/d	住院总费用/万元
手术切除	44.49±23.97	15.89±6.28
DEB-TACE	29.59±10.32	13.64±3.61
<i>t</i> 值	3.675	2.006
<i>P</i> 值	0.001	0.049

3 讨论

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,Ⅱb 期原发性肝癌患者可以选择 TACE 或手术切除治疗方式^[3]。TACE 的疗效主要受肿瘤供血的影响^[4];手术切除治疗方式主要受肿瘤大小、病灶所处位置而异。DEB-TACE 还与所用栓塞微球的规格、材质、术者熟练程度有关。

对采用 DEB-TACE 和手术切除术进行治疗的Ⅱb 期原发性肝癌患者的临床资料进行分析。AFP 是评价肝癌患者术后预防的重要指标之一。本研究发现两组患者术后的 AFP、血常规、肝功能没有显著差异,提示这可能与后续治疗均采取 TACE 手段有关。但两组组内术后与术前的 AFP、血常规、肝功能相比均呈下降趋势并且组内比较有显著性差异。说明通过一定的治疗手段,确实可以对肿瘤的生长起到很大的抑制作用。

本研究表明,DEB-TACE 组的累计生存率略高于手术切除组,但是两组差异无统计学意义。分析原因:①DEB-TACE 中使用的载药栓塞微球,可以对肿瘤的供血动脉产生很好的栓塞效果,减少肝组织的供血,加速肿瘤缺氧坏死,延缓肿瘤进展;②载药栓塞微球具有缓释作用,药物的缓慢的释放,对肿瘤的生长有很好的抑制作用;③载药微球具有靶向作用,药物主要集中于肿瘤区域,对肿瘤的杀伤力更强^[5-6];④DEB-TACE 是一种栓塞手段,不会完全杀死或去除肿瘤,所以肿瘤仍有再分裂生长的可能;⑤手术切除术,一般是将可见肿瘤及其邻近区域切除,但是其有增加肿瘤转移的风险。故而,从总体来看 DEB-TACE 的累计生存率略高于手术切除术,但是两者的总体生存期差异没有达到具有统计学意义的程度。

手术切除仍是目前治疗肝癌的首选方法。从本研究来看,对于Ⅱb 期原发性肝癌患者来讲,载药微球栓塞术也可作为治疗的一种手段。术后疗效与手术切除无较大较大差异,应用载药微球栓塞术进行治疗的住院时间及成本更低^[7]。

载药微球栓塞术术后不良反应少^[3,8],总体生存期高于手术切除治疗方法。

总之,DEB-TACE 也是Ⅱb 期原发性肝癌患者可以选择的一种有效的治疗手段,其术后缓解率与手术切除没有差异,且不良反应少,没有严重并发症。

本研究的不足:①为回顾性分析研究,样本量不大;②对单纯应用 DEB-TACE 和手术切除术治疗Ⅱb 期原发性肝癌患者的有效性和成本-获益比还需进一步进行分析评估。

[参考文献]

- [1] 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]. 消化肿瘤杂志·电子版, 2017, 9: 213-228.
- [2] 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]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1117-1126.
- [3] 赵倩, 颜志平. 载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 1052-1056.
- [4] Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphniedhi S et al. Prognostic role of alpha fetoprotein response after hepatocellular carcinoma resection[J]. World J Clin Case, 2018, 6: 110-120.
- [5] 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.
- [6] 曹国洪, 王凯, 李佳琪, 等. CalliSpheres®载药微球经动脉导管化疗栓塞治疗肝癌患者的有效性及安全性分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15: 42-46.
- [7] 张颖, 蔡旭阳, 杨甜, 等. 左旋氨氯地平与氨氯地平的药理学系统评价[J]. 中国药业, 2018, 27: 40-43.
- [8] Zhang, X, Zhou, J, Zhu, DD, et al. CalliSpheres® drug-eluting beads (DEB) transarterial chemoembolization (TACE) is equally efficient and safe in liver cancer patients with different times of previous conventional TACE treatments: a result from CTILC study[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21: 167-177.

(收稿日期:2019-03-26)

(本文编辑:俞瑞纲)