

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 颗粒型栓塞材料治疗原发性肝癌的临床疗效及安全性分析

余磊, 唐璠, 曹志伟, 张诚琮, 苏孙欢, 钟越, 张丽萍

**【摘要】 目的** 探讨 TACE 中颗粒型栓塞材料的选择。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月至 2018 年 6 月, 符合入组标准的原发性肝癌患者 97 例, 按颗粒型栓塞材料的类型分为粒径 100~300  $\mu\text{m}$  Embosphere 微球组 (EBM 组)、150~350  $\mu\text{m}$  PVA 颗粒组 (PVA 组)、150~350  $\mu\text{m}$  明胶海绵颗粒组 (GSM 组), EBM 组 35 例, PVA 组 32 例, GSM 组 30 例, 分别采用 40% 碘化油与盐酸表柔吡星注射液混悬液, 3 种颗粒型栓塞材料栓塞肿瘤靶血管, 栓塞终点为 3~5 个心动周期对比剂未排空, 随访术后 1、3、6 个月患者疾病缓解率、临床获益率, 比较 3 组患者至疾病进展时间、总生存时间、栓塞术后综合征发生率、肝功能损害情况。**结果** EBM 组术后 1、3、6 个月缓解率分别为 82.86%、77.14%、71.42%, PVA 组为 50.00%、43.75%、37.50%, GSM 组为 56.67%、50.00%、46.67%; EBM 组至疾病进展时间为 16 (95% CI 10~21) 个月, PVA 组为 8 (95% CI 6~9) 个月, GSM 组为 9 (95% CI 5~12) 个月; EBM 组术后腹痛、发热发生率分别为 45.7%、88.6%, PVA 组为 75.0%、56.2%, GSM 组为 80.0%、56.7%; EBM 组术后近期疾病缓解率高于 PVA 组和 GSM 组, 至疾病进展时间长于 PVA 组和 GSM 组, 腹痛发生率低于 PVA 组和 GSM 组, 发热发生率高于 PVA 组和 GSM 组, EBM 组与 PVA 组、GSM 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.0167$ ), PVA 组与 GSM 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.0167$ ); 3 组患者间术后临床获益率、总生存时间、恶心及呕吐发生率、肝功能损害差异无统计学意义 ( $P > 0.0167$ )。术后患者未出现肝功能衰竭、肝脓肿、消化道出血、胆管损伤、胆囊坏死等严重并发症, 未出现手术并发症相关死亡病例。**结论** 100~300  $\mu\text{m}$  Embosphere 微球、150~350  $\mu\text{m}$  PVA 颗粒、150~350  $\mu\text{m}$  明胶海绵颗粒栓塞原发性肝癌靶血管安全有效, 100~300  $\mu\text{m}$  Embosphere 微球栓塞术后患者近期疗效更优, 更适合应用于原发性肝癌的介入栓塞治疗。

**【关键词】** 原发性肝癌, 经导管动脉化疗栓塞术, 疗效, 栓塞术后综合征

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-09-0900-07

**Granular embolization material in the treatment of primary hepatic carcinoma: analysis of clinical efficacy and safety** YU Lei, TANG Fan, CAO Zhiwei, ZHANG Chengcong, SU Sunhuan, ZHONG Yue, ZHANG Liping. Department of Interventional Radiology, Affiliated Sanming First Hospital of Fujian Medical University, Sanming, Fujian Province 365000, China

Corresponding author: YU Lei, E-mail: 155213545@qq.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the selection of optimal granular embolization material used in transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 97 patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC), who met the inclusion criteria and were admitted to hospital during the period from June 2016 to June 2018, were enrolled in this study. According to the type of granular embolic material, the patients were divided into 100-300  $\mu\text{m}$  Embosphere microspheres group (EBM group,  $n=35$ ), 150-350  $\mu\text{m}$  PVA particles group (PVA group,  $n=32$ ) and 150-350  $\mu\text{m}$  Gelatin sponge particles group (GSM group,  $n=30$ ). The suspension of 40% lipiodol and epirubicin hydrochloride together with each of the above mentioned granular embolic material was separately used for the patients of the corresponding group to occlude the target vessels. The embolization endpoint was achieved when the contrast agent could not be emptied within the time of 3-5 cardiac cycles. All

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.09.010

作者单位: 365000 福建三明 福建医科大学附属三明第一医院介入科 (余磊、曹志伟、张诚琮、苏孙欢、钟越、张丽萍)、放疗科 (唐璠)

通信作者: 余磊 E-mail: 155213545@qq.com

the patients were regularly followed up at 1,3 and 6 months after treatment, the disease remission rate and clinical benefit rate were calculated. The time to progression (TTP), the overall survival time, the incidence of post-embolization syndrome (PES), and liver function impairment were compared between each other among the three groups. **Results** The disease remission rates at 1,3 and 6 months after treatment in EBM group were 82.86%, 77.14% and 71.42% respectively, which were 50.00%, 43.75% and 37.50% respectively in PVA group and were 56.67%, 50.00% and 46.67% respectively in GSM group. The TTPs in PVA group, EBM group and GSM group were 16 months (95%CI:10-21months), 8 months (95%CI:6-9 months) and 9 months (95%CI:5-12 months) respectively. The incidences of postoperative abdominal pain and fever were 45.7% and 88.6% respectively in EBM group, 75.0% and 56.2% respectively in PVA group and 80.0% and 56.7% respectively in GSM group. The short-term disease remission rate in EBM group was higher than that in PVA group as well as in GSM group, while TTP in EBM group was longer than that in PVA group as well as in GSM group, and the incidence of fever in EBM group was higher than that in both PVA group and GSM group; the differences in the above items were statistically significant between EBM group and PVA group as well as between EBM group and GSM group ( $P < 0.0167$ ), but no statistically significant differences in the above items existed between PVA group and GSM group ( $P > 0.0167$ ). There were no statistically significant differences in postoperative clinical benefit rate, overall survival time, incidence of nausea and vomiting and liver function impairment between each other among the three groups ( $P > 0.0167$ ). After treatment, neither serious complications such as liver failure, liver abscess, gastrointestinal hemorrhage, bile duct injury, gallbladder necrosis, etc., nor surgery-related death occurred. **Conclusion** The use of granular embolization materials, regardless of using 100-300  $\mu\text{m}$  Embosphere microspheres, 150-350  $\mu\text{m}$  PVA particles, or Gelatin sponge particles, to occlude the target vessels of primary HCC is clinically safe and effective. The use of 100-300  $\mu\text{m}$  Embosphere microspheres may obtain a better short-term response, it is more suitable for interventional embolization of primary HCC. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 900-906)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; curative effect; post-embolization syndrome

TACE 是目前国际上公认的非手术治疗肝癌的首选方法<sup>[1]</sup>, TACE 术的原理是对肿瘤行局部化疗, 同时栓塞肿瘤血管切断其血液供应, 使肿瘤缺血缺氧坏死, 从而达到治疗的目的。文献报道 TACE 术与经 TAE 治疗肝癌的疗效并无明显差异<sup>[2]</sup>, 故 TACE 术的疗效主要取决于肝动脉的栓塞程度<sup>[3]</sup>, 而栓塞程度与栓塞材料的粒径及类型密切相关, 栓塞材料的粒径及类型影响 TACE 术的疗效, 本研究在 TACE 术中采用 3 种不同类型的颗粒型栓塞剂, 通过比较术后疗效的差异, 得出疗效更佳, 安全性更高的栓塞剂类型。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2016 年 6 月至 2018 年 6 月采用颗粒型栓塞材料行 TACE 术的原发性肝癌患者 97 例, 诊断标准为《原发性肝癌诊疗规范(2017 年)》。入组标准为: ①临床或病理诊断为原发性肝细胞性肝癌; ②首次治疗行 TACE 术者; ③病灶直径  $\geq 5\text{ cm}$  者, 单个或多个; ④肝功能 Child-Pugh 分级 A 或 B 级,

KPS 评分 70 分以上; ⑤治疗过程中未服用分子靶向药或接受免疫治疗。⑥无其他远处转移。排除标准为: ①肝功能 Child-Pugh 分级 C 级, KPS 评分低于 70 分; ②严重凝血功能障碍无法纠正者; ③碘对比剂过敏者; ④年龄大于 80 岁者。按 TACE 术中所用颗粒型栓塞材料分为 Embosphere 微球组 (EBM 组)、PVA 颗粒组 (PVA 组)、明胶海绵颗粒组 (GSM 组), EBM 组 35 例, PVA 组 32 例, GSM 组 30 例。患者一般临床资料差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 1.2 方法

1.2.1 栓塞方法 常规消毒铺巾, 2%利多卡因局麻后采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉, 置入 5 F 导管鞘, 经导管鞘送入 5 F 肝动脉导管至腹腔动脉动脉造影, 对比剂总量 26 mL, 流速 4 mL/s, 明确肿瘤靶血管, 经 5 F 导管导入 2.7 F 微导管至肝肿瘤靶血管, 经微导管缓慢注入盐酸表柔吡星注射液 30~50 mg (肿瘤长径小于 10 cm 者 30 mg, 大于等于 10 cm 者 50 mg) 与 40%碘化油 10~20 mL (肿瘤长径小于等于 10 cm 者 10 mL, 大于 10 cm 者 20 mL), 再用栓塞材料 (EBM 组为 100~300  $\mu\text{m}$  EBM 微球、PVA

表 1 患者一般临床资料情况表

内容	EBM 组(35)	PVA 组(32)	GSM 组(30)	$\chi^2/F$ 值	P 值
性别/例				0.318	0.853
男	26	25	24		
女	9	7	6		
年龄/例				0.943	0.624
≤ 60 岁	25	21	18		
> 60 岁	10	11	12		
肝功能分级/例				0.235	0.889
A	20	19	16		
B	15	13	14		
肝功能					
ALT/(U/L)	45.86±12.75	39.00±14.00	43.17±13.41	2.216	0.115
AST/(U/L)	50.06±15.04	44.00±13.26	46.07±16.40	1.432	0.244
TB/(μmol/L)	22.91±9.08	22.24±9.40	24.02±7.91	1.721	0.728
ALB/(g/L)	36.93±1.47	36.52±2.37	35.95±2.39	1.740	0.181
AFP/例				0.320	0.852
<400 ng/mL	11	12	11		
>400 ng/mL	24	20	19		
肿瘤长径/cm	9.23±3.95	9.05±3.99	9.31±3.52	0.038	0.963
HBV 阳性例数/例	23	19	16	1.033	0.596
病灶总数/个	62	53	48	2.779	0.249
血管侵犯/例	20	18	17	0.005	0.997

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TB: 总胆红素;  
ALB: 白蛋白

组为 150~350 μm PVA 颗粒、GSM 组为 150~350 μm GSM) 栓塞肿瘤靶血管, 栓塞终点为 3~5 个心动周期对比剂未排空, 退出导管, 拔除鞘管, 手术结束。

1.2.2 临床疗效评价 据 mRECIST<sup>[4]</sup> 标准, 统计术后完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)患者例数, CR 为所有目标病灶(动脉期增强显影)消失, PR 为目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小≥30%, PD 为目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增大≥20%或出现新病灶, SD 为直径缩小未达 PR 或增大未达 PD; 首次及再次随访时间为 TACE 术后 4~6 周, 按随访复查结果决定是否再次行 TACE 治疗, 即“按需”行 TACE 术。随访 3 组患者术后 1、3、6 个月疾病缓解率(RR)、临床获益率(CBR), 统计第一次介入治疗后至疾病进展之间的时间(TTP)、患者总生存时间(OS)。RR 定义为(CR+PR)/

本组患者总数×100%, CBR 定义为(CR+PR+SD)/本组患者总数×100%; 平均随访时间(18.3±7.1)(6~36)个月。

### 1.3 统计方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用单因素方差分析(两两比较采用 LSD 法),  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义; 计数资料用例数(百分比)表示, 采用 Kaplan-Meier 法分析患者至疾病进展时间, 采用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $P < 0.0167$  (因本研究为 3 组病例间比较, 故检验水准为  $0.05/3 = 0.0167$ ), 表示差异有统计学意义; 两两比较采用  $\chi^2$  分割法。

## 2 结果

### 2.1 近期肿瘤缓解情况

3 组患者均按照既定方案完成 TACE 术, 术后复查 CT/MR 增强检查, 近期疗效按照 mRECIST 标准与术前影像学结果对比分析评价。EBM 组术后 1、3、6 个月 RR 分别为 82.9%、77.1%、71.4%, PVA 组分别为 50.0%、43.8%、37.5%, GSM 组分别为 56.7%、50.0%、46.7%, EBM 组术后 1、3、6 个月 RR 高于 PVA 组、GSM 组, 差异有统计学意义( $P < 0.0167$ ), PVA 组与 GSM 组差异无统计学意义( $P > 0.0167$ ); EBM 组术后 1、3、6 个月 CBR 分别为 81.6%、77.4%、68.6%, PVA 组分别为 81.3%、75.0%、62.5%, GSM 组分别为 83.3%、76.7%、63.3%, 3 组患者术后 1、3、6 个月 CBR 差异无统计学意义( $P > 0.0167$ ), 见表 2, 图 1~3。

### 2.2 各组 TTP 和 OS

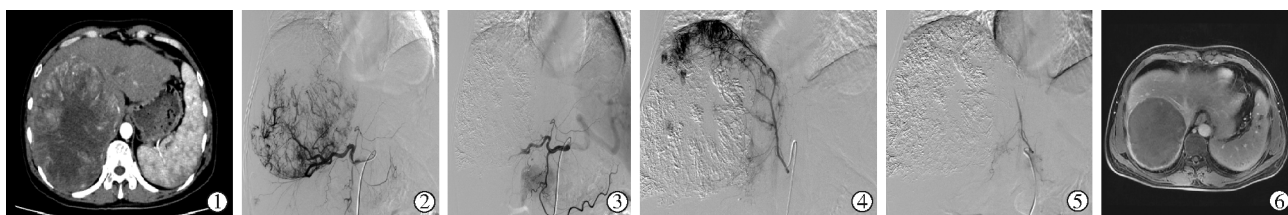
截止随访时间, EBM 组 35 例患者中 26 例患者出现疾病进展, TTP 最长为 22 个月, 中位 TTP 分别为 16(95%CI 10~21)个月; PVA 组 32 例患者中 28 例出现疾病进展, TTP 最长为 17 个月, 中位 TTP 为 8(95%CI 6~9)个月; GSM 组 30 例患者中 27 例出现疾病进展, TTP 最长为 16 个月, 中位 TTP 为 9

表 2 疾病缓解率(RR)、临床获益率(CBR)情况表

RR/CBR	EBM 组(35)	PVA 组(32)	GSM 组(30)	$\chi^2$	P 值	$P_{EP}$ 值	$P_{EC}$ 值	$P_{PC}$ 值
1 个月 RR	29(82.9%)	16(50.0%)	17(56.7%)	8.815	0.011	0.003	0.011	0.632
3 个月 RR	27(77.1%)	14(43.8%)	15(50.0%)	8.703	0.013	0.005	0.011	0.840
6 个月 RR	25(71.4%)	12(37.5%)	14(46.7%)	9.324	0.009	0.003	0.016	0.871
1 个月 CBR	31(88.6%)	26(81.2%)	25(83.3%)	0.734	0.693	0.504	0.542	0.830
3 个月 CBR	27(77.4%)	24(75.0%)	23(76.7%)	0.046	0.977	0.837	0.964	0.878
6 个月 CBR	24(68.6%)	20(62.5%)	19(63.3%)	0.729	0.694	0.437	0.484	0.946

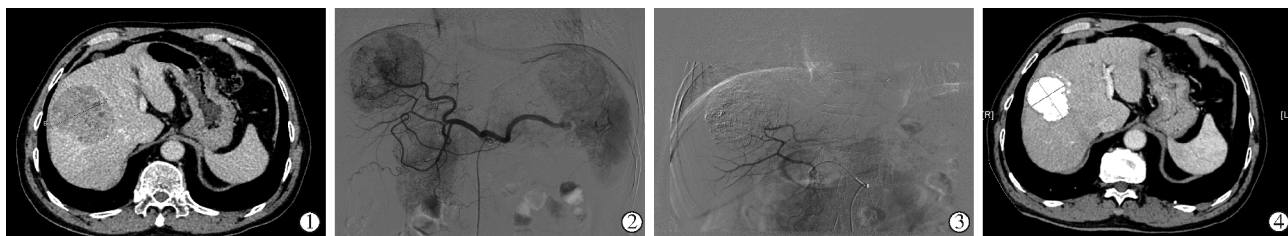
两两比较结果中校正后以  $P = 0.0167$  为检验水准,  $P < 0.0167$  为差异具有统计学意义;  $P_{EP}$  为 EBM 组比 PVA 组,  $P_{EC}$  为 EBM 组比 GSM 组,  $P_{PC}$  为 PVA 组比 GSM 组





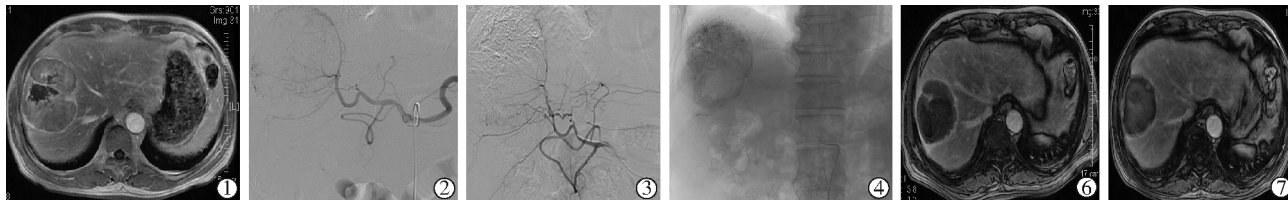
①术前 CT 动脉期显示大小为 9.4 cm×10.0 cm 病灶;②肝动脉造影见肿瘤内不规则肿瘤血管,由肝右动脉分支参与供血;③40%碘化油 5 mL+盐酸表柔吡星注射液 20 mg 混悬液先栓塞肿瘤靶血管,再采用 100~300  $\mu$ m EBM 微球加强栓塞至肿瘤靶血管闭塞;④将 5F 导管超选至右膈动脉造影,发现右膈动脉参与供血,残余肿瘤染色;⑤采用 40%碘化油+盐酸表柔吡星注射液 10 mg 混悬液先栓塞膈动脉,再采用 100~300  $\mu$ m EBM 微球加强栓塞至膈动脉主干闭塞;⑥2 次 TACE 术后复查 MR 增强动脉期示病灶缩小为 7.6 cm×8.0 cm,其内未见强化组织,术后 AFP 降至 18.6 ng/mL,mRECIST 疗效评价为 CR

图 1 患者男,62 岁,确诊肝 VI~VIII 段原发性肝癌,术前 AFP 1 304.0 ng/mL



①CT 增强动脉期示肝 VIII 段病灶,边界清楚,大小约 7.4 cm×8.8 cm;②肝动脉造影见病灶内肿瘤血管丰富,染色明显,由肝右动脉分支供血;③40%碘化油 5 mL+盐酸表柔吡星注射液 20 mg 混悬液先栓塞肿瘤靶血管,再采用 150~350  $\mu$ m PVA 颗粒栓塞至肿瘤靶血管闭塞;④TACE 术后 1 个月复查 CT 动脉期示病灶大小为 3.2 cm×4.5 cm,AFP 降至 14.9 ng/mL,肿块内碘化油致密沉积,未见强化肿瘤组织,mRECIST 疗效评价为 CR

图 2 患者男,64 岁,确诊原发性肝癌,术前 AFP 796.40 ng/mL



①MR 增强动脉期示肝 VIII 段病灶,边界清楚,大小约 8.6 cm×10.0 cm;②肝动脉造影见病灶内肿瘤血管丰富,染色明显,由肝右动脉分支供血;③40%碘化油 5 mL+盐酸表柔吡星注射液 20 mg 混悬液先栓塞肿瘤靶血管,再用 150~350  $\mu$ m 明胶海绵颗粒栓塞至肿瘤靶血管闭塞;④病灶下部见碘油缺损区;⑤TACE 术后 1 个月复查 MR 增强动脉期示肿块大小为 7.0 cm×8.8 cm,病灶内及边缘见强化肿瘤组织,AFP 升至 1325.6 ng/mL,mRECIST 疗效评价为 PR;⑥采用与第 1 次 TACE 相同的方法栓塞后 1 个月复查 MR 增强动脉期示肿块大小为 6.0 cm×8.0 cm,AFP 升至 2 643.7 ng/mL,病灶内见最长径为 7.4 cm 的强化肿瘤组织,mRECIST 疗效评价为 SD

图 3 患者男,57 岁,确诊原发性肝癌,术前 AFP 2357.0 ng/mL

(95%CI 5~12)个月;EBM 组中位 TTP 长于 PVA、GSM 组,差异有统计学意义( $P<0.0167$ ),PVA 组与 GSM 组间差异无统计学意义( $P>0.0167$ ),见图 4;EBM 组 35 例患者中死亡 24 例,中位 OS 为 20 (95%CI 14~25)个月;PVA 组 32 例患者中死亡 23 例,中位 OS 为 14(95%CI 11~16)个月;PVA 组 30 例患者中死亡 21 例,中位 OS 为 16(95%CI 13~18)个月;3 组患者间 OS 差异无统计学意义( $P>0.0167$ ),见表 3、图 5。

### 2.3 并发症和不良反应

2.3.1 栓塞术后综合征(PES) 介入术后 3 组患者均发生不同程度栓塞术后综合征,包括上腹部疼痛,

发热、恶心、呕吐,EBM 组、PVA 组、GSM 组患者腹痛发生率分别为 45.7%、75.0%、80.0%,发热发生率分别为 88.6%、56.2%、56.7%,EBM 组腹痛发生率低于 PVA 组、GSM 组,发热发生率高于 PVA 组、GSM 组,差异有统计学意义( $P<0.0167$ ),PVA 组与 GSM 组间差异无统计学意义( $P>0.0167$ );3 组患者术后恶心、呕吐发生率差异无统计学意义( $P>0.0167$ ),见表 4。

### 2.3.2 TACE 术后肝功能损害

TACE 术后 7 d 复查肝功能,ALT、AST、TBIL 较前升高,ALB 较前下降,经保肝、营养支持治疗未出现重症黄疸、肝功能衰竭等严重并发症。3 组患者术后 7 d 肝功能差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

表 3 中位至疾病进展时间(TTP)、总生存时间(OS)情况表

参数	EBM 组(n=35)	PVA 组(n=32)	GSM 组(n=30)	$\chi^2$ 值	P 值	$P_{EP}$ 值	$P_{EG}$ 值	$P_{PG}$ 值
中位 TTP/月	16(10~21)	8(6~9)	9(5~12)	8.316	0.016	0.012	0.011	0.897
中位 OS/月	20(14~25)	14(11~16)	16(13~18)	2.554	0.279	0.127	0.239	0.797

两两比较结果中校正后以  $P=0.0167$  为检验水准,  $P<0.0167$  为差异具有统计学意义,  $P_{EP}$  为 EBM 组比 PVA 组,  $P_{EG}$  为 EBM 组比 GSM 组,  $P_{PG}$  为 PVA 组比 GSM 组。

表 4 栓塞术后综合征(PES)发生情况表

症状	EBM 组(n=35)	PVA 组(n=32)	GSM 组(n=30)	$\chi^2$ 值	P 值	$P_{EP}$ 值	$P_{EG}$ 值	$P_{PG}$ 值
腹痛	16(45.7%)	24(75.0%)	24(80.0%)	10.191	0.006	0.015	0.005	0.638
发热	31(88.6%)	18(56.3%)	17(56.7%)	10.615	0.005	0.003	0.004	0.974
恶心、呕吐	24(68.6%)	20(62.5%)	18(60.0%)	0.556	0.757	0.601	0.471	0.840

两两比较结果中校正后以  $P=0.0167$  为检验水准,  $P<0.0167$  为差异具有统计学意义;  $P_{EP}$  为 EBM 组比 PVA 组,  $P_{EG}$  为 EBM 组比 GSM 组,  $P_{PG}$  为 PVA 组比 GSM 组。

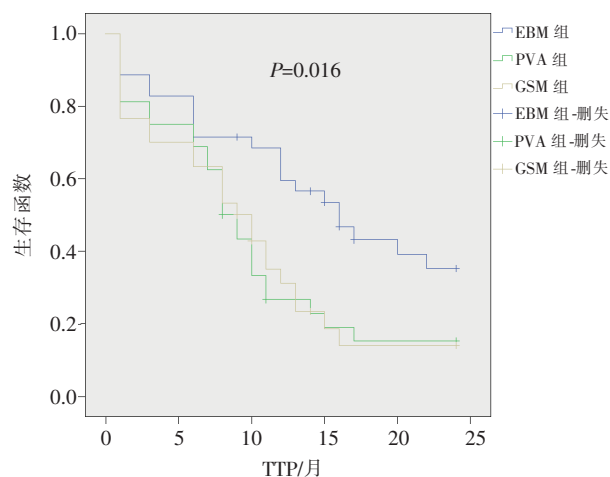


图 4 至疾病进展时间

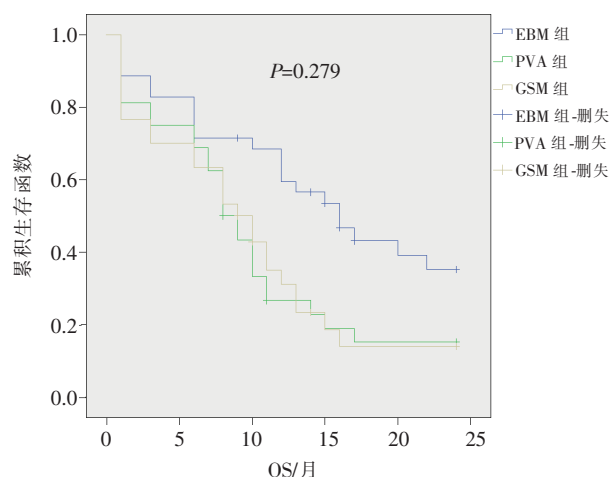


图 5 总生存时间

表 5 术后肝功能情况表

内容	EBM 组(n=35)	PVA 组(n=32)	GSM 组(n=30)	F 值	P 值
ALT(U/L)	82.71±18.22	79.09±25.02	84.00±21.59	0.433	0.650
AST(U/L)	91.66±22.11	87.81±23.89	96.30±28.03	0.919	0.402
TB(mol/L)	44.52±16.65	45.75±13.07	43.77±14.61	0.139	0.870
ALB(g/L)	33.06±1.60	32.69±1.97	32.06±1.96	2.397	0.097

患者仅为 30%~40%<sup>[5-6]</sup>,能够手术切除者术后 1 年复发率高达 36%~66%<sup>[7]</sup>,低切除率、高复发率使得外科手术在中晚期肝癌的治疗中所占比重大大下降,以 TACE 为基础的综合介入治疗的临床疗效已被广泛肯定<sup>[8]</sup>,是目前公认的肝癌非手术治疗首选和有效的治疗方法<sup>[9]</sup>。

随着介入技术和栓塞材料的不断发展,颗粒型栓塞材料开始应用于 TACE 术中,目前广泛应用的颗粒型栓塞材料有 Embosphere 微球、PVA 颗粒、明胶海绵颗粒。Osuga 等<sup>[10]</sup>采用 Embosphere 微球栓塞肝细胞性肝癌,术后 1、3 个月肿瘤局部反应率分别为 46.7%、55.8%。Kocyigit 等<sup>[11]</sup>采用 PVA 颗粒栓塞原发性肝癌,结果显示 12、24、36、48、60 个月生存率分别为 55%、36%、15%、7%、5%。Zhao 等<sup>[12]</sup>采用明胶海绵颗粒栓塞肝细胞癌,1 个月后疾病客观缓解率 86.67%,中位生存期 28 个月。

### 3.2 TACE 术中颗粒型栓塞材料的粒径、类型

目前 TACE 术中何种粒径、类型的颗粒型栓塞剂疗效更佳未达成共识。Cheng 等<sup>[13]</sup>分别采用 EBM 微球与明胶海绵颗粒,栓塞不可切除原发性肝癌,结果显示 EBM 微球疾病控制率高于明胶海绵颗粒组,且肿瘤进展率更低。Brown 等<sup>[14]</sup>报道,TACE 术中选用 EBM 微球、GSM 或 PVA 颗粒,患者临床疗效及生存期无显著差异;Lima 等<sup>[15]</sup>采用 100~300  $\mu\text{m}$  Embosphere 微球栓塞原发性肝癌,疗效确切,且栓塞术后综合征发生率低。Yang 等<sup>[16]</sup>采用 300~500  $\mu\text{m}$

## 3 讨论

### 3.1 TACE 治疗原发性肝癌的疗效

肝癌患者发病初期往往没有明显的症状,多数患者在发现时已属于中晚期,能接受根治性治疗的

Contourse 微球栓塞大肝癌,认为 300~500  $\mu\text{m}$  微球栓塞效果好且安全性高。

### 3.3 颗粒型栓塞材料治疗肝癌的临床疗效分析

Hao 等<sup>[17]</sup>报道采用 EBM 微球与 GSM 栓塞不可切除肝细胞性肝癌,结果显示 EBM 组 TTP 为 7.0 个月,GSM 组为 5.4 个月,EBM 组 TTP 长于 GSM 组 ( $P=0.035$ );Scaffaro 等<sup>[18]</sup>报道采用 EBM 微球与 PVA 栓塞原发性肝癌,EBM 组 12、18、24、36、48 个月生存时间为 97.9%、88.8%、78.9%、53.4%、21.4%,PVA 颗粒组为 100%、92.9%、76.6%、58.8%、58.0%,两者生存时间无明显差异 ( $P=0.734$ )。Kocyigit 等<sup>[11]</sup>报道采用 PVA 颗粒、GSM 栓塞不可切除原发性肝癌,两组间总生存率亦无明显差异 ( $P=0.235$ )。本研究结果显示 EBM 组术后 1、3、6 个月 RR 分别为 82.9%、77.1%、71.4%,TTP 为 16 个月;PVA 组分别为 50.0%、43.8%、37.5%,TTP 为 8 个月;GSM 组分别为 56.7%、50.0%、46.7%,TTP 为 9 个月;EBM 组近期疾病缓解率高于 PVA 组、GSM 组,TTP 长于 PVA 组、GSM 组,提示 EBM 组患者近期疗效优于 PVA 组、GSM 组。以上结果考虑与 3 种颗粒型栓塞剂应用于肝癌靶血管栓塞中的特性有关:①EBM 微球为液态固体型栓塞剂,具有可塑变形性,更容易栓塞末梢血管,栓塞肿瘤血管更彻底,肿瘤组织坏死更明显。②EBM 微球表面具有极小微孔,微球颗粒在受压情况下可以更容易与拟栓塞的血管相弥合,从而达到完全堵塞肿瘤供血血管的效果<sup>[19]</sup>。③EBM 微球可栓塞至毛细血管网前末梢动脉,可有效防止碘化油被血流冲刷和化疗药物的流失,减少碘化油和化疗药物的用量,减轻两者对肝脏的毒性反应<sup>[20]</sup>。④EBM 微球与 PVA 颗粒、GSM 相比,可实现末梢栓塞和靶向栓塞,同时 EBM 微球更容易通过微导管,不会出现堵管现象,微球结合微导管可达到“精准栓塞”的效果。⑤粒径相近的 EBM 微球与 PVA 颗粒、GSM 相比,栓塞原发性肝癌靶血管更末梢且为永久性栓塞,TACE 术后肿瘤坏死更明显,重复次数更少,对肝脏功能的损害更轻,故其疗效更佳。⑥PVA 颗粒遇水后体积膨胀,无法达到末梢血管水平栓塞,肿瘤靶血管栓塞后肝内侧支循环形成引起肿瘤复发,且 PVA 颗粒容易堵塞微导管,使得采用 PVA 颗粒栓塞肝肿瘤血管无法达到满意疗效。⑦GSM 是中短期栓塞剂,其降解时间为 14~90 d,降解后易导致肿瘤血管再通而引起肿瘤复发,影响治疗效果。

### 3.4 颗粒型栓塞剂的安全性分析

TACE 术后常见的并发症为栓塞术后综合征,

发生率为 60%~80%<sup>[21]</sup>,表现为不同程度腹痛、发热、恶心、呕吐、黄疸等,经对症处理一般 3~5 d 症状好转,中重度并发症包括肝脓肿、肝功能衰竭、胆囊及胃肠道穿孔、大出血<sup>[22]</sup>等。Bonomo 等<sup>[23]</sup>报道,EBM 微球与其它颗粒型栓塞剂相比,能降低术后毒副作用发生率;TACE 术易引起一过性急性肝功能损伤,主要表现为术后 ALT、AST、TBIL 一过性升高,ALB 一过性降低,考虑系化疗药毒副作用及栓塞剂栓塞肿瘤供血动脉致肝细胞破坏所致<sup>[24]</sup>。本研究 EBM 组、PVA 组、GSM 组术后患者腹痛发生率分别为 45.7%、75.0%、80.0%,发热发生率分别为 88.6%、56.2%、56.67%,EBM 组患者术后腹痛发生率低于 PVA 组、GSM 组,发热发生率高于 PVA 组、GSM 组,有统计学意义 ( $P<0.0167$ )。3 个治疗组介入术后 7 d ALT、AST、TBIL 较前升高,ALB 较前下降,但差异无统计学意义。

本研究 TACE 术后 EBM 组发热发生率高于 PVA 组、GSM 组,考虑与 EBM 组患者肝癌组织坏死更彻底,产生的致热源导致发热更明显有关。EBM 组患者腹痛发生率低于 PVA 组、GSM 组,则考虑与 EBM 组微球栓塞肝动脉更末梢,肝脏缺血范围更小,引起的缺血性疼痛范围更小、程度更轻有关。3 组患者介入术后 7 d 肝功能损害差异无统计学意义,考虑以下原因:①TACE 术肝功能的损害主要来源于碘化油、化疗药物对肝细胞的损伤,本研究 3 组患者所用碘化油剂量相同,排除了碘化油用量不同对肝功能损害的差别;②3 组患者介入治疗时未在肝动脉灌注化疗药物,而是采用化疗药物与碘化油乳剂混合液栓塞肿瘤靶血管,减轻了化疗药物对肝功能的损害;③3 组病例每例患者均使用微导管超选,肝动脉栓塞对肝功能的损伤局限于肝段甚至肝亚段,对肝功能影响小;④TACE 术前及术后常规使用保肝药物,肝功能的损害一周内大部分恢复,术后 7 d 复查肝功能差异不明显。

本研究存在病例数较少、随访时间短、非随机对照研究、未比较 3 种颗粒型栓塞材料的远期疗效差异,未进一步分析 3 种栓塞材料对不同大小肝癌靶血管的栓塞疗效差异等不足,有待进一步的研究探索。

综上所述,100~300  $\mu\text{m}$  Embosphere 微球、150~350  $\mu\text{m}$  PVA 颗粒、150~350  $\mu\text{m}$  明胶海绵颗粒栓塞原发性肝癌靶血管安全有效,100~300  $\mu\text{m}$  Embosphere 微球栓塞术后患者近期疗效更优,更适合应用于原发性肝癌的介入栓塞治疗。



## [参 考 文 献]

- [1] 陈奇峰,贾振宇,杨正强,等. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融与单独肝动脉化疗栓塞治疗大肝癌疗效 meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:225-231.
- [2] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [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] 刘秋松,梅雀林. PVA-TACE 治疗肝癌并肝动-静脉分流的疗效及生存预后[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2016, 4:136-141.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 传染病信息, 2017, 30:111-127.
- [6] Pinter M, Weinmann A, Woms MA, et al. Use of inhibitors of the renninangiotensin system is associated with longer survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. United Eur Gastroenterol J, 2017, 5: 987-996.
- [7] Li W, Wu H, Han J. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma invading hepatocaval confluence[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15: 593-601.
- [8] Yee LW, Lai EC. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 43-46.
- [9] Wang YX, De Baere T, Idee JM, et al. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27: 96-121.
- [10] Osuga K, Nakajima Y, Sone M, et al. Transarterial embolization of hyper vascular tumors using trisacryl gelatin microsphere (Embosphere): a prospective multicenter clinical trial in Japan [J]. Jpn J Radiol, 2016, 34: 366-375.
- [11] Kocyigit A, Dicle O, Goktay Y, et al. The effect of using different embolic agents on survival in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: gelfoam versus polyvinyl alcohol[J]. Diagn Interv Radiol, 2014, 20: 323-329.
- [12] Zhao GS, Li C, Liu Y, et al. 350-560  $\mu$ m gelatin sponge particles combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of elderly hepatocellular carcinoma: the safety and efficacy[J]. Medicine, 2017, 96:6629-6635.
- [13] Cheng Y, Zhang S, Ai ZG, et al. Clinical study of Embosphere microspheres and gelatin sponge particles used in transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatopancreatobil Surg, 2018, 30: 293-297.
- [14] Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16: 1661-1666.
- [15] Lima M, Dutra S, Gomes FV, et al. Risk factors for the development of post-embolization syndrome after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma treatment[J]. Acta Med Port, 2018, 31: 22-29.
- [16] Yang JH, Cheng Y, Luo JJ, et al. Preliminary clinical study of transcatheter arterial chemoembolization with Contourse microspheres and lipiodol in patients with large hepatocellular carcinoma[J]. Clin Med J(China), 2008, 15: 798-801.
- [17] Hao MZ, Lin HL, Chen QZ, et al. Safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with embospheres in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Dig Dis, 2017, 18: 31-39.
- [18] Scaffaro LA, Kruel CD, Stella SF, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: a comparison between nonspherical PVA and microspheres[J]. Biomed Res Int, 2015, 43: 120-124.
- [19] Miyoshi A, Kitahara K, Kohya N, et al. Outcomes of patients with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma[J]. Hepato-gastroenterology, 2011, 58: 99-102.
- [20] Orlacchio A, Chegai F, Merolla S, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside up-to-seven criteria: strategies using degradable starch microspheres transcatheter arterial chemoembolization[J]. World J Hepatol, 2015, 7: 1694-1700.
- [21] Zhou ZG, Chen JB, Qiu HB, et al. Parecoxib prevents complications in hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic transarterial chemoembolization: a prospective score-matched cohort study[J]. Oncotarget, 2016, 7: 27938-27945.
- [22] 邱力戈,梁若斯,李 勇,等. HepaSphere 载药微球与碘油化疗栓塞大肝癌的不良反应比较[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 99-103.
- [23] Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 552-559.
- [24] Yoo SH, Jang JW, Kwon JH, et al. Preemptive antiviral therapy with entecavir can reduce acute deterioration of hepatic function following transarterial chemoembolization[J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22: 458-465.

(收稿日期:2019-11-01)

(本文编辑:俞瑞纲)