

富血供原发性肝癌周边部双重化疗栓塞的临床应用研究

黄新宇 陈方满 汪国祥 杨肖华 裴仁广

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 放射介入科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨碘化油+明胶海绵颗粒+化疗药物混合剂双重化疗栓塞富血供原发性肝癌周边部的临床应用价值。方法: 选择影像学显示为富血供的 59 例巨块/结节型原发性肝癌患者 随机分为两组进行不同栓塞方法介入治疗。A 组 30 例(观察组) 先行供血动脉灌注化疗 后行碘化油+化疗药乳剂化疗栓塞 血流稍变慢后 使用碘化油+明胶海绵颗粒+化疗药物混合剂双重化疗栓塞肝癌周边部; B 组 29 例(对照组) 采用常规介入治疗 即先行肝癌供血动脉灌注化疗 后行碘化油+化疗药乳剂化疗栓塞 供血动脉较粗者追加少许明胶海绵颗粒栓塞。结果: A 组 AFP 阳性 19 例 治疗后下降 16 例, 下降率 84.2%(16/19); B 组 AFP 阳性 21 例 治疗后下降 11 例, 下降率 52.4%(11/21); A 组部分缓解率 56.7%(17/30) , B 组部分缓解率 27.6%(8/29) 。A 组 1、2、3 年生生存率分别为 63.3%(19/30) 、43.3%(13/30) 、30%(9/30) , B 组为 34.4%(10/29) 、24.1%(7/29) 、17.2%(5/29) 。两组间在 AFP 阳性患者 AFP 值的下降、部分缓解率、生存率方面差异有统计学意义($P_1=0.032$, $P_2=0.024$, $P_3=0.001$) 。结论: 碘化油+明胶海绵颗粒+化疗药物混合剂双重化疗栓塞富血供原发性肝癌周边部较常规介入治疗更有效。

【关键词】原发性肝癌; 富血供; 碘化油; 明胶海绵颗粒; 化疗栓塞

【中图分类号】R 735.7 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.05.010

Clinical outcomes of double chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma with rich blood supply

HUANG Xinyu , CHEN Fangman , WANG Guoxiang , YANG Xiaohua , PEI Renguang

Department of Interventional Radiology , The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College , Wuhu 241001 , China

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacies of double transarterial chemoembolization of the primary liver carcinoma with peripherally well-supplied blood by supplemental using gelatin sponge particles and iodized oil. **Methods:** A total of 59 patients of giant/nodular primary hepatocellular carcinoma displaying rich blood supply on hepatic angiography were recruited , and randomized into group A(n=30) and group B(n=29) . Patients in group A underwent initial transarterial chemoembolization , followed by chemoembolization with gelatin sponge particles plus anticancer drugs(emulsion) . Supplemental iodized oil and gelatin sponge particles were used with chemotherapeutic drugs to obstruct the peripheral blood supply to the tumors upon the blood supply being slowed down. Patients in group B were given conventional chemoembolization , followed by iodized oil and chemotherapeutic drugs , and small dose of gelatin sponge particles were used in patients with relatively larger arteries. Positive alpha fetoprotein(AFP) , clinical response and overall survival rate were analyzed and compared between groups. **Results:** Of 19 and 21 patients with positive alpha fetoprotein in group A and group B , the AFP levels were declined in 16(84.2%; 16/19) and in 11(52.4%; 11/21) after therapy. Partial clinical response was 56.7%(17/30) for group A and 27.6%(8/29) for group B. Survival rate of 1- , 2- and 3-year was 63.3%(19/30) , 43.3%(13/30) and 30%(9/30) ; 34.4%(10/29) , 24.1%(7/29) and 17.2%(5/29) , respectively for group A and group B ($P=0.024$) . The two groups were significantly different regarding the declined AFP , partial clinical response and survival rate($P_1=0.032$, $P_2=0.024$, $P_3=0.001$, respectively) . **Conclusion:** Transarterial chemoembolization with supplemental use of gelatin sponge particles and iodized oil may lead to better chemotherapeutic efficacies than conventional chemoembolization for primary unresectable hepatocellular carcinoma with rich blood feeding arteries.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; rich blood supply; iodized oil; gelatin sponge particles; chemoembolization

肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization , TACE) 是原发性肝癌的首选非手术疗法 , 近期疗效得到广泛认可。由于常规 TACE 存在栓塞不完全、侧枝循环形成等原因致癌细胞残留或易复发及转移 , 中远期疗效并不理想。本研究在栓塞方

法上加以改进 即对富血供原发性肝癌先行供血动脉灌注化疗 后行碘化油+化疗药乳剂化疗栓塞 血流稍变慢后 再使用碘化油+明胶海绵颗粒+化疗药物混合剂双重化疗栓塞肝癌周边部 取得较好的疗效 现报道如下。

基金项目: 弋矶山医院三新项目(Y1330)

收稿日期: 2016-02-19

作者简介: 黄新宇(1970-) 男 副主任医师 (电话) 13695537956 (电子信箱) whyjshxy@sina.com.

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2009 年 8 月~2013 年 8 月间收治的 59 例富血供肝癌患者,男 48 例,女 11 例,年龄 30~78 岁。所有病例均行 CT 和(或)MRI、AFP 等检查,按原发性肝癌诊断规范(2011 版),临床诊断成立,12 例行肝脏穿刺活检获得病理学诊断。入组条件:①肝脏单发或多发(不多于 5 个)病灶,CT 和(或)MRI 强化明显;②AFP 阳性者,AFP ≥ 400 ng/mL;③肝功能 Child A 或 B 级;④DSA 显示肿瘤为富血供,且单个病灶供血动脉不多于两支;⑤预计生存期在 3 月以上、TACE 至少 2 次。均获得患者知情同意。两组患者术前一般资料无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般资料

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (<50 岁/≥50 岁)	AFP (阳性/阴性)	HBV (阳性/阴性)
A 组	30	24/6	10/20	19/11	20/10
B 组	29	24/5	7/22	21/8	22/7
χ^2 值		0.074	0.608	0.557	0.608
P 值		0.786	0.436	0.456	0.436

1.2 方法 采用 Seldinger 技术穿刺患者股动脉,引入导管。先行相关动脉造影以明确肿瘤血供,再超选供血动脉。灌注化疗药物亚叶酸钙 0.2~0.4 g/氟尿嘧啶 500~1000 mg、阿霉素类或丝裂霉素 10~20 mg。随后对照组使用碘化油 5~15 mL+丝裂霉素或阿霉素类 10~20 mg 制成的乳剂进行栓塞,至碘化油不能进入为止,必要时追加少许明胶海绵颗粒栓塞供血动脉;观察组在乳剂栓塞中发现血流变慢时停止,在余下栓塞乳剂中加入细小的明胶海绵颗粒,充分混合后对肿瘤周边部进行栓塞,至肿瘤染色消失为止。

1.3 TACE 器材、设备 数字减影血管造影机(SIEMENS 公司 Angio-Plus);穿刺针及造影导管(美国 COOK 公司);导丝(J 型,日本 Terumo 公司)。

1.4 复查项目及观察内容 复查腹部 CT 或 MRI、AFP 等项目,下次介入治疗时 DSA 造影复查。观察患者临床症状(体征)及一般情况改善(AFP 下降、病灶变化情况)进行临床评效,并记录生存期。

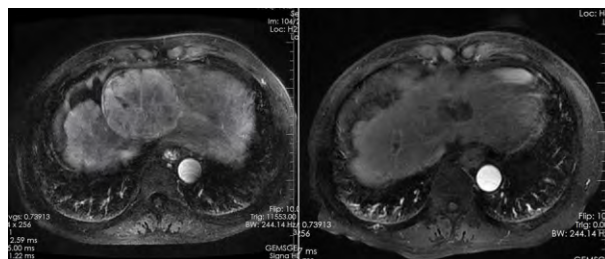
1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。计数资料采用卡方检验,两组病人累积生存期采用 Kaplan-Meier 和 Long-Rank 检验。 $P<0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

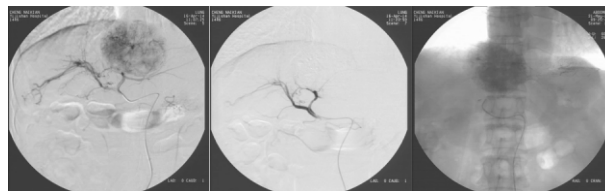
2.1 临床症状(体征)改变情况 观察组 30 例中 23 例有上腹部饱胀不适、右上腹痛、乏力等症状,

体征有肝区触痛、肝大、扪及包块等;治疗后 17 例明显减轻或消失,改善率 73.9%(23/30)。对照组 29 例中 24 例有相关症状及体征,治疗后 15 例明显减轻或消失,改善率 62.5%(15/24)。两组差异无统计学意义($\chi^2=0.704 P=0.401$)。

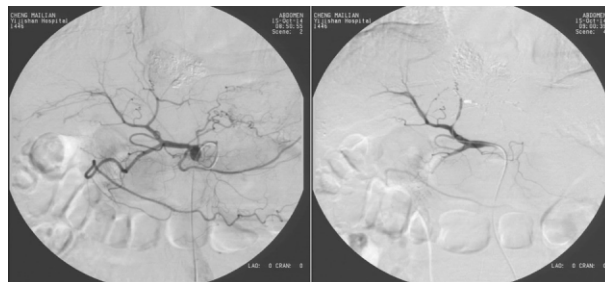
2.2 影像学表现 观察组大多数病例病灶缩小,其中缩小>50%者 14 例,最明显者达 90%以上。多数患者病灶被碘化油密实充填,边缘清晰锐利,部分病灶中间有坏死,无明显强化、染色;病灶仍有轻度强化的,染色范围明显缩小、减淡。对照组 5 例病灶缩小>50%,多数有碘化油缺损区,仍有较明显强化、染色。参照 RECIST 实体瘤疗效评价标准(完全缓解:全部病灶完全消失,至少持续 4 周;部分缓解:最大径总和变化缩小至少 30%,至少持续 4 周)进行疗效评价,无完全缓解病例,观察组部分缓解率为 56.7%(17/30),对照组部分缓解率为 27.6%(8/29)。两组间差异有统计学意义($\chi^2=5.107 P=0.024$),见图 1。



a.介入前:肝左叶较大癌肿,强化明显;介入后:病灶明显缩小,碘化油沉积良好,无强化。



b.首次介入治疗 DSA 片:病灶血供丰富、染色浓,栓塞后染色消失,碘化油沉积良好。



c. DSA 复查,病灶明显缩小,无强化。

图 1 典型病例介入治疗前后 MRI、DSA 片病灶变化

2.3 AFP 值下降情况 观察组 AFP 阳性者 19 例,治疗后下降 16 例,明显下降 14 例,转阴 6 例,下降率 84.2%(16/19);对照组 AFP 阳性者 21 例,治疗后下降 11 例,明显下降 6 例,转阴 3 例,下降率

52.4%(11/21); 两组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.607, P=0.032$)。

2.4 累计生存率 生存期为从入组开始,至患者死亡或未次随访的时间。随访时间最长 66 月。观察组 1、2、3 年生存率为 63.3%(19/30)、43.3%(13/30)、30%(9/30),对照组为 34.4%(10/29)、24.1%(7/29)、17.2%(5/29)。两组间差异有统计学意义 ($P<0.01$),见图 2。

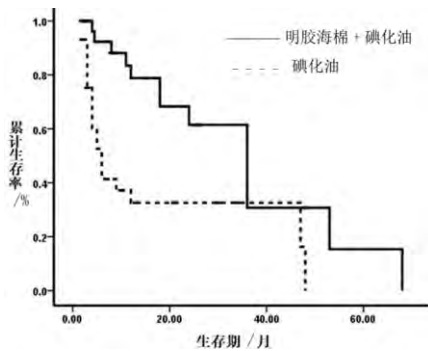


图 2 两组患者总生存时间-生存率曲线图

2.5 术后不良反应 观察组术后出现化疗栓塞不良反应 20 例,发生率 66.7%(20/30),对照组为 17 例,发生率 58.6%(17/29)。主要有上腹部疼痛、恶心呕吐、发热等,均为 TACE 常见反应。对症处理后不良反应多在 3~5 d 内缓解。无肝衰竭、死亡等严重并发症发生。

3 讨论

原发性肝癌恶性程度高,预后差,大多数患者确诊时已属中晚期而失去手术切除机会。经导管肝动脉灌注化疗栓塞术已被公认为肝癌非手术疗法的首选方法,近期疗效令人瞩目^[1-3]。介入治疗肝癌的本质是超选供养动脉实施局部化疗,并加以栓塞,使肿瘤细胞在受高浓度化疗药物持续杀伤的同时因缺血、缺氧而死亡。

碘化油-化疗药物乳剂经肝动脉进入癌灶内可使高浓度化疗药物在瘤内保持较长时间,同时碘化油可栓塞瘤内血管,阻断瘤细胞的血液供应。碘化油在肿瘤内充填程度与疗效密切相关,越密实,肿瘤坏死率越高,疗效越好。但实际工作中我们发现,随着碘化油-抗癌药乳剂进入瘤体达一定量时,栓塞剂不再容易进入,致病灶不能被碘化油-抗癌药乳剂完全充填,特别是肿瘤边缘及血管门处留有缺损区。对瘤血管增粗、血供丰富的患者,为防止病灶内的碘化油受血流冲击过快流失、影响疗效,常使用明胶海绵颗粒作为补充栓塞剂栓塞供血动脉。张杰等^[4]选用明胶海绵颗粒联合 THP 碘化油乳剂化疗栓塞治疗巨块型肝癌 36 例,在肿瘤坏死率、AFP 下降、延

长患者生存期方面较单纯碘化油乳剂化疗栓塞有更好的疗效。陈广等^[5]采用 CT 灌注成像技术显示:明胶海绵+碘化油栓塞可更有效减少 TACE 术后肝癌组织动脉灌注,较单纯碘化油栓塞效果好。吴汉平等^[6]建议为防止栓塞不够彻底及瘤周侧枝动脉血流对瘤内沉积碘化油冲刷流失,可联合使用 2 种栓塞剂以加强栓塞效果。

碘化油-抗癌药乳剂栓塞肿瘤血管及瘤床后,用明胶海绵颗粒行补充性小动脉栓塞,因明胶海绵颗粒直径相对较大,主要停留在细小动脉处,这样就在碘化油与明胶海绵颗粒栓塞水平间留有间隙,易形成负压,促使异常侧枝循环开放及门静脉参与供血。缺血缺氧刺激肿瘤细胞分泌促血管生成物质功能增强,致新生肿瘤血管形成。随着时间延长,明胶海绵颗粒逐渐分解可使阻断血流复通,沉积在肿瘤内的碘化油易被血流冲刷流失及廓清。因此常规的肝癌 TACE 方法只能使碘化油缺损区癌细胞短时间缺血缺氧,难以完全杀灭肿瘤细胞,致癌细胞残留或易复发及转移,即使多次治疗,中远期疗效仍不理想。

近年来有学者尝试把明胶海绵颗粒作为化疗药物的载体使用^[7],明胶海绵具有形态可变、易制作、吸附性强、可降解、价格低廉等优点。吸附充填化疗药物的明胶海绵颗粒停留在肿瘤近端供血动脉内,对化疗药物起缓释作用,因其具有可降解的特性更提高了化疗药物在局部组织中的生物利用度。本研究在现有肝癌 TACE 栓塞方法进行改进,对富血供肝癌病灶先用碘化油-抗癌药乳剂对肿瘤瘤体及毛细血管床进行栓塞,待血流变慢后再用碘化油-抗癌药-明胶海绵颗粒混和剂栓塞肿瘤边缘部及近端供血小动脉。初步结果显示在 AFP 下降率、病灶部分缓解率、累计生存率方面均高于常规 TACE 组,疗效优于后者。观察组有两例患者介入治疗后行手术治疗,病理提示 1 例肿瘤细胞完全坏死,1 例仅边缘少许癌细胞残留。分析和推测作用机制可能为:三者混合后碘化油及化疗药物充填、吸附于明胶海绵间隙,碘化油、明胶海绵颗粒可对肿瘤最活跃的周边部的双重栓塞具有协同作用,延长其吸收清除时间,继发形成的血栓更加牢固,使血管再通时间延长、侧枝循环难以形成,致肿瘤细胞长时间缺血缺氧;随停留在肿瘤近端的明胶海绵颗粒的分解,吸附其中的高浓度化疗药物缓慢释放可持续杀伤碘化油缺损区肿瘤细胞;癌肿内的碘化油亦免遭血流冲击过快流失,在病灶内能存留更长时间;既阻断肿瘤的供血动脉使肿瘤缺血缺氧时间更长、又增加肿瘤周边部的化疗药物浓度及作用持续时间,有可能在侧枝循环、