

•临床研究 Clinical research•

单纯经典肝动脉化疗栓塞术治疗巴塞罗那 C 期肝癌的临床分析

阚雪锋, 郑传胜, 熊斌, 周国锋, 梁惠民, 宋松林, 钱坤

【摘要】 目的 讨论单纯经典肝动脉化疗栓塞术(cTACE)治疗巴塞罗那临床肝癌(BCLC)C 期肝癌的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月至 2017 年 6 月 95 例 BCLC C 期肝癌患者行单纯 cTACE 治疗的临床资料。**结果** 本组病例中位肿瘤进展时间为 3 个月,中位总生存时间为 6 个月,肿瘤和甲胎蛋白的疾病控制率分别约为 15%和 41%。3 例患者术后出现肝脓肿、2 例患者术后出现腹股沟区血肿、2 例患者出现肝动脉夹层、1 例患者术后出现碘油肺栓塞、3 例患者术后出现肝肾综合征、4 例患者术后出现自发性腹膜炎,经临床相应处理后,上述并发症均逐渐好转,1 例患者术后因肝功能衰竭死亡。**结论** 单纯 cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌总体较为安全,但其疗效仍有待提高。

【关键词】 经典肝动脉化疗栓塞术;晚期肝癌;有效性;并发症

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2018)-12-1182-04

Simple conventional hepatic artery chemoembolization for the treatment of Barcelona stage C liver cancer: a clinic analysis KAN Xuefeng, ZHENG Chuansheng, XIONG Bin, ZHOU Guofeng, LIANG Huimin, SONG Songlin, QIAN Kun. Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: ZHENG Chuansheng, E-mail: hqzcsxh@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of simple conventional transcatheter arterial chemoembolization (cTACE) in treating hepatocellular carcinoma (HCC) of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C. **Methods** The clinical data of 95 patients with BCLC stage C HCC, who underwent simple cTACE therapy during the period from June 2015 to June 2017, were retrospectively analyzed. **Results** In this group of patients, the median tumor progression time was 3.0 months, and the median total survival time was 6.0 months. The disease control rate of tumor was 15%, and the disease control rate of AFP response was 41%. Post-cTACE complications included liver abscess ($n=3$), inguinal hematoma ($n=2$), hepatic artery dissection ($n=2$), pulmonary lipiodol embolism ($n=1$), hepatorenal syndrome ($n=3$) and spontaneous bacterial peritonitis ($n=4$), and all the above complications were gradually improved after corresponding clinical treatment. One patient died of liver failure after cTACE. **Conclusion** For the treatment of BCLC stage C HCC, simple cTACE is generally safe, although its curative effect still needs to be improved. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 1182-1185)

【Key words】 conventional transcatheter arterial chemoembolization; advanced hepatocellular carcinoma; effectiveness; complication

原发性肝癌是世界上最常见的第 6 大恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第 3 大原因^[1-2]。该病一经发现,大多是中晚期,而且进展迅速,往往失去外科

手术机会,60%~70%患者只能选择非外科手术治疗^[3]。TACE 是中晚期肝癌的一种有效性姑息治疗方法^[4]。根据巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)治疗指南,TACE 是 BCLC B 期肝癌的标准性治疗方法,而对 BCLC C 期的肝癌,推荐使用分子靶向药物索拉菲尼治疗^[5]。但近年来越来越多的研究表明,BCLC C 期的肝癌患者接受 TACE 治疗可能会生存获益,同时较为安全^[6-8]。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.12.015

作者单位:430022 武汉 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科

通信作者:郑传胜 E-mail: hqzcsxh@sina.com

2015 年 6 月—2017 年 6 月, 我院采用单纯经典肝动脉化疗栓塞术 (conventional transcatheter arterial chemoembolization, cTACE) 治疗 BCLC C 期肝癌 95 例, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 6 月至 2017 年 6 月在我科行 cTACE 治疗的 95 例 BCLC C 期肝癌患者的临床资料。本组 95 例中, 男 85 例, 女 10 例。患者年龄 36~78 岁, 平均 53.6 岁。63 例患者 AFP>20 ng/mL, 32 例患者血清 AFP≤20 ng/mL。61 例患者合并门静脉癌栓。52 例患者合并肝外转移。

1.2 方法

1.2.1 入组标准 ①根据病理检查或欧洲肝脏研究协会/美国肝病研究协会指南的非侵袭性诊断标准^[9], 诊断为原发性肝癌; ②肝癌分期为 BCLC C 期; ③肝功能为 Child-Pugh A 级或 B 级; ④体力评分 (Eastern Cooperative Group, ECOG) ≤2 分。

1.2.2 排除标准 ①门脉主干完全栓塞且侧支血管形成少; ②肝功能 Child-Pugh C 级; ③合并严重的心、肺、肾功能不全; ④在 cTACE 治疗前后接受了其他治疗, 如分子靶向药物、放射治疗、化疗、消融治疗等。

1.2.3 cTACE 的具体操作 采用 Seldinger 技术穿刺股动脉, 行腹腔动脉及肝总动脉造影。寻找肿瘤供血动脉, 观察肿瘤的位置、大小、数目、有无动-静脉瘘及异位血供等。将导管尽可能超选到肿瘤供血动脉支, 将 10~20 mL 碘油与 20~40 mg 表阿霉素混匀形成碘油乳化剂, 再根据肿瘤的大小及肝功能储备情况, 在透视监视下缓慢注入 5~20 mL 碘油乳化剂, 最后加用合适大小及适量的明胶海绵颗粒行栓塞治疗, 直至肿瘤供血动脉的血流停滞。如造影发现有动-静脉瘘, 则先使用合适大小及适量的聚乙烯醇颗粒行栓塞治疗以堵塞瘘口, 再同上使用碘油乳化剂及明胶海绵颗粒行肿瘤供血动脉栓塞治疗。

1.2.4 随访及重复 cTACE 本组患者随访截止时间为 2017 年 7 月 31 日。第 1 次随访时间为首次 cTACE 治疗后 4 周, 之后每隔 2 个月复查随访。每次随访的实验室检查资料包括血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、AFP 等, 影像学检查资料包括肝脏增强 CT 或 MRI 等。如患者增强影像学资料显示肝内原肿瘤有活病灶残存或新的病灶复发, 则再次行 TACE

治疗。同时记录患者每次 TACE 术后的不良反应与并发症。

1.2.5 疗效的评估 根据改良实体瘤疗效评价标准 (mRESIST) 评估实体瘤的疗效^[10], 把疗效定义为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD); 统计患者肿瘤进展时间 (time-to-tumor progression, TTP) 和总生存时间 (overall survival, OS)。首次 TACE 治疗后 4 周 AFP 的变化定义为 CR (降至正常)、PR (较基线值下降 >50%)、SD (在基线值的 -50% 至 +50% 变化)、PD (较基线值上升 >50%)^[11]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 采用乘积极限法 (Kaplan-Meier 法) 分析患者的肿瘤进展时间及生存时间。采用 Log-Rank 检验对可能影响患者生存的因子进行单因素分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

所有患者均成功行 cTACE 治疗, 见典型病例图 1 所示。本组病例平均随访 6.5 个月, 截至随访时间, 78 例 (82.1%) 患者死亡。本组患者生存曲线图及肿瘤进展曲线图分别为图 2 和图 3, 其中位 OS 为 6.0 个月, 中位 TTP 为 3.0 个月。按 mRESIST 评价标准评价实体瘤的疗效, 本组 4 例患者达到 PR, 10 例患者达到 SD, 81 例患者出现 PD, 疾病控制率 (CR+PR+SD/总病例数) 约为 14.7%。

2.2 单因素的生存分析

对可能影响患者生存的因子如肝功能 Child-Pugh 分级、AFP 值 (>20 ng/mL、≤20 ng/mL)、有无腹水、有无门脉癌栓、有无肝外转移进行单因素分析, 结果显示患者累计生存时间与患者肝功能 Child-Pugh 分级 (P=0.701)、AFP 值 (P=0.164)、有无腹水 (P=0.571)、有无门脉癌栓 (P=0.672)、有无肝外转移 (P=0.493) 无关。

2.3 不良反应及并发症

至随访截止日, 本组患者平均每例行 2.2 次 cTACE 治疗, 患者 cTACE 治疗后的不良反应有发热、疼痛、恶心、呕吐等, 在首次 TACE 治疗期间, 其发生率分别约为 92%、90%、40%、32%, 经对症治疗, 上述不良反应均逐渐好转。本组 3 例患者术后出现肝脓肿、2 例术后出现腹股沟区血肿、2 例患者出现肝动脉夹层、1 例患者术后出现碘油肺栓塞、3 例患者术后出现肝肾综合征、1 例患者术后因肝



①患者,男,59岁,肝右叶膈顶部肝癌(5.4 cm×4.6 cm)并肝左静脉侵犯(箭头);②cTACE 治疗时超选择肝动脉造影可见团状肿瘤染色(箭头);③4 周后复查可见肿瘤内碘油聚集良好,病灶较强缩小(4.3 cm×3.8 cm)

图 1 cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌典型病例

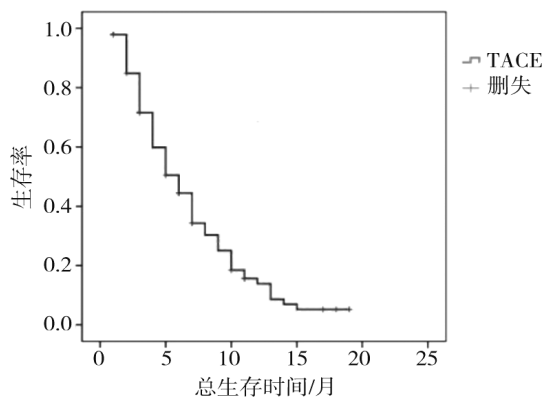


图 2 本组患者生存曲线图

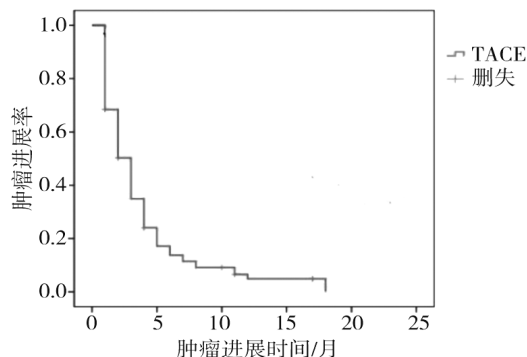


图 3 本组患者肿瘤进展曲线图

功能衰竭死亡、4 例患者术后出现自发性腹膜炎。

3 讨论

cTACE 治疗一方面使肿瘤区域内药物浓度高,且缓慢的释放出来持续杀伤肿瘤,另一方面阻断了肿瘤的血液供给,使肿瘤缺血缺氧而坏死。Llovet 等^[12]对多个随机试验进行系统性回顾分析,发现 TACE 治疗可使不可切除的肝癌患者生存获益。同时,我国卫生计生委颁布的 2017 年原发性肝癌诊疗规范,将 TACE 列为中晚期肝癌的重要治疗方法^[13]。本组病例均符合卫生部肝癌诊疗规范,所有患者均采用 cTACE 治疗,但这部分患者因为经济条件、身

体状况等因素影响,未采取联合其他手段的综合治疗。本组患者中位 TTP 为 3.0 个月,中位 OS 为 6.0 个月,肿瘤疾病控制率为 14.7%,且单因素生存分析显示,患者累计生存时间与患者肝功能 Child-Pugh 分级、AFP 高低、有无腹水、有无门脉癌栓、有无肝外转移这些可能影响患者生存的因子无关。本研究中患者总体疗效欠佳,可能与未采用综合手段治疗和病例数相对较少有关。

cTACE 术后的不良反应有发热、疼痛、恶心、呕吐等,这些不良反应经临床对症处理,大多患者在 1 周内均可逐渐缓解。本组病例中有 3 例患者术后出现肝脓肿并发症,经置管外引流及抗炎治疗后好转。3 例患者术后出现肝肾综合征,经血液透析及配合特利加压素治疗后好转。1 例患者因肝功能衰竭死亡。1 例患者因存在肝动脉-门静脉瘘,虽用聚乙烯醇颗粒堵塞瘘口后再行碘油栓塞,患者术后仍出现少许碘油肺栓塞,经抗凝及抗炎等治疗后,肺栓塞症状逐渐好转。2 例患者出现肝动脉夹层并发症,未经特殊处理,在下次 TACE 治疗时,肝动脉造影发现夹层均较之前明显好转。2 例患者术后出现腹股沟血肿,经再次行股动脉压迫后,血肿逐渐吸收好转。4 例患者术后出现自发性腹膜炎,经内科药物治疗后均可逐渐好转。总之,cTACE 治疗 BCLC C 期的肝癌总体较为安全,其不良事件在及时和合理处理后,大多患者均可好转。

从本组病例的分析中显示 cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌应注意:①单独 cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌的疗效不佳。在本组病例中,患者肿瘤进展时间相对较短,且总生存时间不长。有研究报道,cTACE 联合索拉菲尼、外放射治疗或射频消融治疗可提高晚期肝癌的疗效^[14-16]。因此,如患者合适采取综合治疗,应尽量联合多种手段治疗。②在首次 cTACE 治疗时,如栓塞剂的用量太多,患者术后出现发热、疼

痛、恶心、呕吐等症状较重,同时会增加肝功能衰竭、肝脓肿等并发症的发生率。对较大的肿瘤,建议分次行 cTACE 治疗。③如肝癌合并肝动-静脉瘘,在使用聚乙烯醇颗粒堵塞瘘口后,再行碘油加明胶海绵颗粒栓塞后,仍有碘油肺栓塞可能,本组 1 例患者在术后出现碘油肺栓塞。为防止碘油导致致死性的肺栓塞,建议适当控制碘油的用量,以使用明胶海绵颗粒栓塞为主。④尽量超选择栓塞肿瘤供血动脉,可以有效降低肝脏的损伤,提高 cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌的安全性。

总之,cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌总体较为安全,但单独 cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌的疗效欠佳。我们相信,随着新型栓塞剂的研发应用及多种手段的综合治疗,cTACE 治疗 BCLC C 期肝癌的疗效可能会得到进一步提高。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 3994-4005.
- [3] Liu YS, Lin CY, Chuang MT, et al. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18: 124.
- [4] Varghese J, Kedarisetty CK, Venkataraman J, et al. Combination of TACE and sorafenib improves outcomes in BCLC stages B/C of hepatocellular carcinoma: a single centre experience[J]. Ann Hepatol, 2017, 16: 247-254.
- [5] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [6] Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients?[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26: 145-154.
- [7] Ye HH, Jz Y, Xie ZB, et al. Comprehensive treatments for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in major portal vein[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 3632-3643.
- [8] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival[J]. Radiology, 2011, 258: 627-634.
- [9] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, et al. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 53: 1208-1236.
- [10] Lencioni R, Llovet JR. Assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [11] Zhang Y, Fan W, Wang Y, et al. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis[J]. Oncologist, 2015, 20: 1417-1424.
- [12] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37: 429-442.
- [13] 李 照,朱继业.《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33: 1655-1657.
- [14] Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib: a retrospective controlled study[J]. Radiology, 2014, 272: 284-293.
- [15] 陈德连,胡坚超,江会红,等. TACE 联合调强放疗治疗晚期肝癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 799-802.
- [16] Tang CW, Shen J, Feng WM, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95: e3754.

(收稿日期:2018-05-17)

(本文编辑:俞瑞纲)