

海藻酸钠微球栓塞治疗术后复发性肝细胞癌40例

李保国, 温浩, 郭志

■背景资料

TAE是不能再手术的复发性HCC首选的非手术治疗方法之一,但明胶海绵、超液化碘油等传统栓塞材料难以实现完全性、彻底栓塞,中长期疗效并不令人满意。

李保国, 温浩, 新疆医科大学第一附属医院肝移植腔镜外科
新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

郭志, 天津医科大学附属肿瘤医院介入治疗科 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市 300060

国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2007BAI05B06

作者贡献分布: 李保国、温浩及郭志对此文所作贡献均等; 此课题由温浩、郭志及李保国设计; 研究过程由温浩、郭志及李保国共同操作完成; 数据分析由李保国完成; 本论文写作由李保国、温浩及郭志完成。

通讯作者: 温浩, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院肝移植腔镜外科, dr_wenhao@163.com
收稿日期: 2010-02-24 修回日期: 2010-04-24

接受日期: 2010-04-27 在线出版日期: 2010-05-18

Transcatheter arterial embolization therapy of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy with kelp micro gelation: an analysis of 40 cases

Bao-Guo Li, Hao Wen, Zhi Guo

Bao-Guo Li, Hao Wen, Department of Liver Transplantation and Laparoscopic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Zhi Guo, Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Supported by: the National Key Technology R&D Program of China, No. 2007BAI05B06

Correspondence to: Professor Wen Hao, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. dr_wenhao@163.com

Received: 2010-02-24 Revised: 2010-04-24

Accepted: 2010-04-27 Published online: 2010-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the safety and efficacy of transcatheter arterial embolization (TAE) therapy of recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy with kelp micro gelation (KMG).

METHODS: The clinical data for 40 patients who had recurrent HCC after hepatectomy and were treated by TAE with KMG between June 2007 and December 2007 were reviewed retrospectively. The postoperative complications, the incidence of side effects, 1-month tumor necrosis

rate, 1- and 2- year overall survival rates, and prognostic factors in these patients were analyzed.

RESULTS: These patients, including 32 men and 8 women, had a median age of 42 years. All patients were treated on an inpatient basis. Treatment times ranged from 2 to 7. A total of 76 tumor nodules (diameter range, 2-14 cm; average diameter, 4.2 cm) underwent 196 embolization procedures during the 2-year follow-up period. The dose of KMG used in each embolization procedure ranged between 0.2 and 1.2 g. The common adverse reactions after embolization were liver pain (39.8%), fever (35.2%), and nausea and vomiting (34.2%). No severe complications and treatment-related deaths occurred. According to modified RECIST criteria, the response rate at one year was 60% (complete response, 13% complete response; partial response, 47%). The 1- and 2-year survival rates were 85% and 47.5%, respectively.

CONCLUSION: Hepatic artery embolization with KMG is safe and effective in the therapy of postoperative recurrent HCC and can be used as a new option for recurrent HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Transarterial embolization; Kelp micro gelation

Li BG, Wen H, Guo Z. Transcatheter arterial embolization therapy of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy with kelp micro gelation: an analysis of 40 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(14): 1504-1508

摘要

目的: 评价海藻酸钠微球栓塞(kelp micro gelation, KMG)治疗术后复发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的安全性及有效性。

方法: 回顾性分析2007-06/2007-12以海藻酸钠微球超选择性肝动脉栓塞治疗的40例根治性肝切除术后复发的HCC患者的临床资料, 分析其栓塞治疗后并发症、不良反应的发生率

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

与1 mo后肿瘤坏死率, 1、2年的总生存率及影响其生存的相关因素。

结果: 男32例, 女8例, 平均年龄42岁, 总共76个肿瘤结节(直径2-14 cm, 平均4.2 cm), 从初次栓塞治疗到治疗后2年共计实施了196例次栓塞, 每例栓塞治疗2-7次, 每次栓塞剂量在0.1-1.2 g。常见的不良反应分别是肝区疼痛(39.8%)、发热(35.2%)和恶心呕吐(34.2%), 无严重并发症和治疗相关的死亡发生。初次栓塞后1 mo, 复查增强CT或MRI并测量肿瘤坏死率, 按照修正的RECIST标准评价: 完全坏死13%(10/76), 部分坏死47%(36/76), 无变化32%(24/76), 进展8%(6/76)。1年、2年生存率分别是85%、47.5%。

结论: 海藻酸钠微球栓塞治疗术后复发性HCC安全、有效, 可作为复发性HCC栓塞治疗时的新选择。

关键词: 肝细胞癌; 肝动脉栓塞; 海藻酸钠微球

李保国, 温浩, 郭志. 海藻酸钠微球栓塞治疗术后复发性肝细胞癌40例. 世界华人消化杂志 2010; 18(14): 1504-1508
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1504.asp>

0 引言

经导管选择性肝动脉栓塞术(transcatheter hepatic arterial embolization, TAE)是目前不能手术的中晚期细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的首选非手术治疗手段, 在提高HCC患者的生存率和延长生存期方面起到了非常重要的作用^[1-3]。但不同的栓塞材料阻塞肿瘤血管的程度及栓塞作用持续时间的长短存在着明显差异, 栓塞治疗效果也各不相同。根治性肝切除术后复发性HCC多为富血供的散发肿瘤结节且生血管能力较强, 传统的栓塞材料明胶海绵、碘化油等由于其自身理化特性很难使其实现彻底性永久栓塞, 甚至还可能因为栓塞不完全而诱导新生肿瘤血管生成并促进肿瘤进展, 中、长期治疗效果并不令人满意。海藻酸钠微球栓塞(kelp micro gelation, KMG)是近年来新开发的海藻酸盐类永久性栓塞剂, 用于脾功能亢进、子宫肌瘤等富血供疾病的治疗中已取得了满意的临床疗效^[4,5], 但在根治性肝切除术后复发性HCC中的研究较少。现将我院2007-06/2007-12收治并实施KMG栓塞治疗的复发性HCC病例研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组40例根治性肝切除术后复发性

HCC患者, 男32例, 女8例, 年龄28-65(平均年龄42)岁。全部病例经CT或MRI检查发现肝内新病灶, 临床确诊为复发。复发后初次TAE治疗据手术时间为1-35(平均6.4) mo, 中位时间为4 mo初次栓塞治疗前行为状态指数评分(performance status test, PST)≤2分, 肝功能Child-Pugh分级为A级或B级, 无腹水、出血。肿瘤数目不超过3个, 直径(如系多发, 则为全部肿瘤直径之和)为2-14(平均4.1) cm, ≤5 cm的12例, >5 cm的28例, 共76个肿瘤结节, 单发11例, 2个结节的22例, 3个结节的7例; 有远处转移的4例, 无转移36例; TNM分期为I-II期者14例, III期以上者26例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 栓塞治疗前仔细分析CT或MRI检查资料, 明确复发病灶的解剖部位及具体数目。在东芝DFP2000 DSA引导下, 行选择性肝动脉、肠系膜上动脉造影及周围可疑供血动脉分支造影, 再次明确肿瘤数目及供血血管分布, 肿瘤血管直径等; 引入微导管至靶血管, 选择直径100-300 μm和/或350-450 μm的KMG(北京圣医耀科技发展有限公司生产, 每瓶1.0 g, 不透X线), 以生理盐水200 mL分3次漂洗去除KMG表面的固定液后, 再加入生理盐水10 mL及造影剂碘普罗胺20 mL(拜耳先灵公司生产)混合, 使其悬浮于该混合液中。在透视的严密监视下分别进行缓慢栓塞, 监控时发现血管完全闭塞或返流时即刻终止栓塞并再次随访造影。

1.2.2 术后处理及随访: 栓塞治疗后常规给予保肝、预防性抗炎治疗, 有不良反应者给予对症处理。术后1 mo结合术前检查使用方法, 复查相应的CT或MRI平扫及增强检查, 测量肿瘤坏死率并按照修正的RECIST标准评价疗效、确定下一步治疗时间, 病情进展者改用支持治疗。观察期间以电话随访, 均随访至初次栓塞治疗后2年或出现死亡。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析, 以Log-Rank检验单因素对患者生存率的影响, 以COX比例风险模型分析多因素对生存预后的影响。

2 结果

40例患者, 初次接受栓塞治疗时总共76个肿瘤结节(直径2-14 cm, 平均4.1 cm), 随访满2年时共计实施了196例次栓塞治疗, 每例治疗次数在2-7次之间, 每次栓塞剂量为0.1-1.2 g, 无治疗相关死亡。随访终止日期为2009-12, 无失访患者。

■研究前沿

大量循证医学研究证据认为采用能够与肿瘤血管造形的持久性栓塞材料进行栓塞是提高TAE疗效的关键。探索栓塞治疗复发性HCC的新型有效的栓塞材料是目前临床广泛关注的问题。

■相关报道

刘兆玉等分别报道了KMG应用于子宫肌瘤及脾功能亢进等富血供疾病的栓塞治疗中并取得了满意的临床疗效。

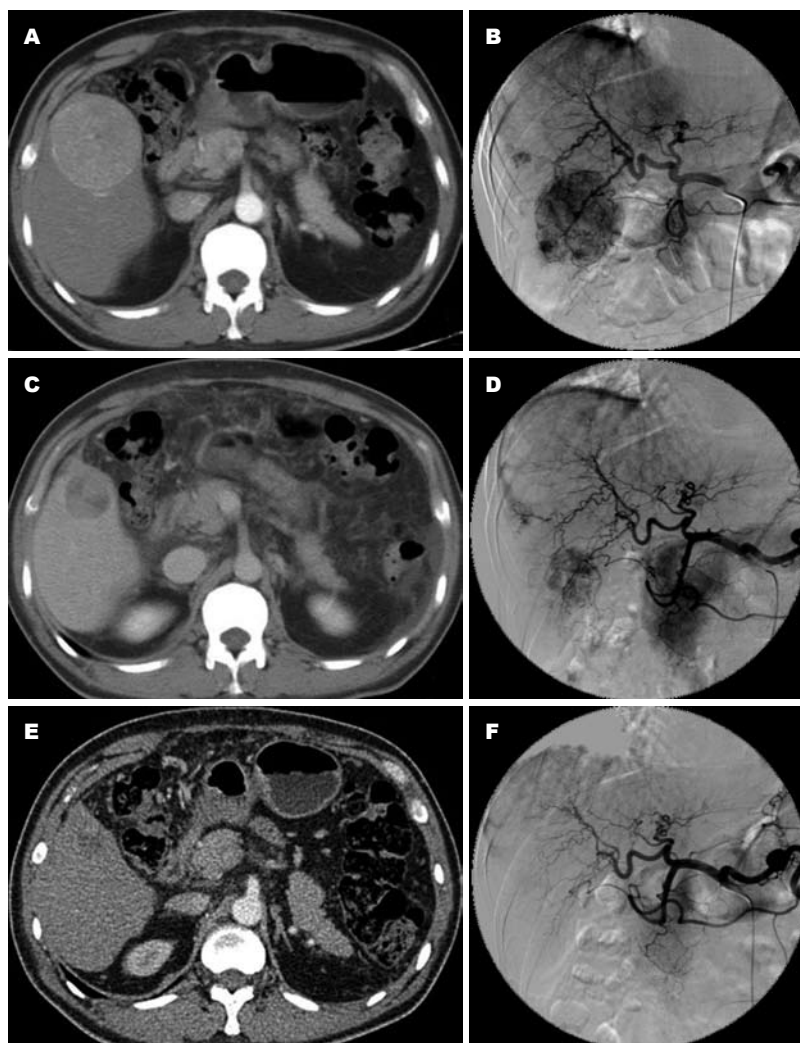


图1 海藻酸钠微球栓塞治疗复发性HCC前后CT及DSA造影表现变化。A: 肝细胞肝癌术后1年, 复查CT见肝右叶明显强化的8 cm×8 cm大小复发病灶; B: DSA造影可见巨块型肿瘤染色, 血供丰富; C: 同一患者, 3次KMG栓塞治疗后, 强化CT示复发肿瘤明显缩小至4 cm×3 cm大小; D: DSA造影可见肿瘤染色变淡, 血供减少; E: 同一患者, KMG栓塞治疗后2年随访, 强化CT显示复发肿瘤完全性坏死; F: DSA造影随访未再显示明显肿瘤血管。

表1 196例次海藻酸钠微球栓塞治疗复发性肝细胞肝癌的常见不良反应 (%)

不良反应	无	轻度	中度	重度	总发生率(%)
疼痛	118	42	28	8	39.8
发热	127	19	47	3	35.2
恶心、呕吐	129	45	17	5	34.2

2.1 不良反应 196例次栓塞治疗后常见的不良反应主要是肝区疼痛、发热和恶心呕吐(表1)。对症处理后大多数均在1 wk内快速缓解, 少数患者持续至2 wk左右。

2.2 肝功能变化 本组病例在栓塞治疗后1 wk及1 mo复查时76%患者肝功能较术前无明显变化, 24.0%患者出现肝功能损害表现, 其中轻度损害约占78.7%, 中度损害约占20%, 仅1例合并重度肝功能损害保肝、支持治疗2 wk后好转。

2.3 肿瘤大小变化 本组病例按照修正的RECIST标准在初次栓塞治疗后1 mo复查CT或MRI测量肿瘤坏死率时, 完全坏死13%(10/76), 部分坏死

(坏死≥50%)占47%(36/76), 无变化(坏死<50%或进展≤25%)占32%(24/76), 进展(肿瘤增大>25%)占8%(6/76)。至随访结束时, 现存的典型病例复查强化CT及DSA造影时可见肿瘤明显坏死缩小, 瘤体供血血管分支消失(图1)。

2.4 生存获益 至随访结束时, 19例存活, 21例死亡, 1年、2年生存率分别达85%、47.5%。死亡原因中, 与肝癌进展和转移相关的有14例, 与基础肝病相关的有4例, 2例为上消化系大出血, 另外1例则因继发肺部感染死亡。单因素分析结果表明, TNM分期、肝功能分级、瘤体直径、是否合并远处转移等是影响KMG栓塞治疗术后复发性HCC预后的相关因素($P<0.05$)。COX比例风险模型多因素生存分析结果显示, 初次治疗前的TNM分期是影响KMG栓塞治疗生存预后的独立因素($P=0.02$, RR: 0.232, 95%CI: 0.066-0.811)。

3 讨论

HCC术后的高复发率与复发后难以有效治疗是

目前肝癌临床亟待解决的问题之一^[6-8]。研究证实, 原发性HCC, 即使是非常早期的小肝癌(直径<2 cm), 在根治性肝切除或肝移植术后5年复发率仍可高达50%以上, 且复发后的HCC常因为呈多中心生长、进展较快或伴有血管侵犯等而失去再手术或消融治疗机会, 预后较差^[9]。传统的放化疗治疗不仅不良反应大, 治疗效果也不佳, 目前已很少应用。近年的研究发现, 栓塞治疗复发性HCC有一定的疗效, 能够在短期内快速控制病灶进展, 而且肿瘤血管栓塞越完全、持续时间越长, 肿瘤坏死就越彻底、患者的生存期也越长^[10,11]。但研究也发现, 栓塞治疗同手术、消融治疗等方法一样, 其疗效会受到一些影响因素的制约, 如肿瘤自身的血管丰富程度、栓塞材料与肿瘤血管内腔的适形能力以及栓塞作用持续时间的长短、是否超选择性栓塞等, 其中, 栓塞材料的影响作用最为突出。

HCC为富血供肿瘤, 理论上来说, 能够完全充填不同直径的肿瘤血管管腔且降解时间较长的栓塞材料最适宜于栓塞治疗。但实际上常用的栓塞剂中很少能兼备既彻底栓塞又长久栓塞的特点, 使得不同栓塞材料应用于HCC治疗时疗效上存明显的差异^[12]。明胶海绵与自体血凝块均属于小动脉栓塞水平的临时栓塞剂, 其颗粒或粉末形态不均一, 降解速度快, 难以持久性栓塞。无水乙醇属于毛细血管水平的栓塞剂, 有可能实现完全性栓塞, 但栓塞效果具有剂量依赖性, 较大的肿瘤在增加剂量时患者常不能耐受。碘化油作用时间短、低黏度、易流动, 需要反复多次栓塞才能达到治疗目的, 对于术后快速复发的HCC患者, 疗效有限^[13]。PVA是目前普遍认可的永久性或非永久性栓塞剂, 栓塞后持续时间较长也可获得较好的坏死范围, 但价格较昂贵, 术后疼痛发生率较高、程度较重。弹簧圈则一般只适用于一些大血管栓塞或阻断异常分流, 临床应用较少。有关不同栓塞剂之间疗效比较的对照研究较少, Brown等^[14]的研究证实, PVA与明胶海绵栓塞治疗同质的HCC患者时, 虽然在生存率上无显著差异, 但PVA组因栓塞作用持久所需要的栓塞次数明显少于明胶海绵组, 是更适合HCC的治疗选择。

复发性HCC的肿瘤血管同正常肝组织血管分支有着明显的不同, 更加迂曲和容易建立侧支循环, 普通栓塞材料栓塞治疗难度较大。KMG具有形态均一、无抗原性、生物相容性好, 降解时间长等优点, 进入血液后可迅速膨胀并嵌

顿在靶血管的部位, 中断肿瘤血供持续时间较长、阻塞更完全, 应用于复发性HCC中应较普通栓塞材料更为理想。

本研究结果证实, KMG在复发性HCC中的治疗效果令人满意。术后1 mo内, 近60%的患者术后无任何不适。部分患者虽然出现了肝区疼痛、发热及胃肠道反应, 但持续时间均较短, 重度疼痛和高热比例也较低, 对症治疗后多能快速缓解; 仅有1例合并了重度肝功能损害, 也在保肝支持治疗2 wk后恢复至正常; 这说明了应用海藻酸钠超选择性栓塞治疗复发性HCC是安全的。术后1 mo时复查时肿瘤坏死率测定, 完全坏死占13%, 坏死范围超过50%的占60%, 进展的仅占8%。至随访结束时, 患者的1年、2年总生存率分别达85%、47.5%, 明显优于碘油等传统栓塞剂的治疗效果^[13], 甚至接近小肝癌的单纯消融疗效^[15,16]。这也提示我们, KMG作为一种新型栓塞剂, 有可能在改善不能手术治疗的HCC患者的生存预后上发挥重要作用。

生存分析的结果也进一步显示了KMG栓塞治疗复发性HCC时, 有着明确的生存获益。TNM分期在I期或II期的采用KMG栓塞治疗后其2年生存率可达78.6%, III期以上的可达30.8%, 显著增加了肝切除术后复发性HCC的生存获益。随访过程中影像学检查还发现, DSA造影时肿瘤供血血管分支越少坏死范围越大, 少数早期复发的HCC如果有明确供血分支即使血供不太丰富, 栓塞治疗后也有较好的治疗反应。这可能与KMG具有较好的血管管腔的适形能力, 并能够在细小动脉水平上最大限度地阻断肿瘤供血血管有关。

总之, KMG作为一种新型的永久性的栓塞剂, 初步研究结果显示其在术后复发性HCC的栓塞治疗安全、有效, 既能在短期内快速降低肿瘤负荷又可提高患者的中长期总生存率, 不良反应能够接受, 可作为复发性HCC栓塞治疗时的新选择。由于本研究样本量和观察时间有限, 对于KMG与放射微球等其他栓塞剂之间的差异比较, 以及KMG栓塞联合其他治疗技术如射频消融或降期后部分肝切除生存获益情况是否会更好, 还需要进一步的大样本、多中心随机对照研究来证实。

4 参考文献

- 1 Choi JW, Park JY, Ahn SH, Yoon KT, Ko HK, Lee do Y, Lee JT, Kim KS, Choi JS, Han KH, Chon CY, Kim do Y. Efficacy and safety of transarterial

■应用要点

KMG应用于术后复发性HCC的栓塞治疗中疗效优于传统栓塞材料, 能进一步改善术后复发性HCC的生存预后, 可作为栓塞治疗时的新选择。

■同行评价

本研究显示海藻酸钠微球应用于肝癌TAE治疗,可获得较好的效果,对临床应用有一定参考价值。

- 2 Zhong C, Guo RP, Li JQ, Shi M, Wei W, Chen MS, Zhang YQ. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1437-1445
- 3 Molinari M, Kachura JR, Dixon E, Rajan DK, Hayeems EB, Asch MR, Benjamin MS, Sherman M, Gallinger S, Burnett B, Feld R, Chen E, Greig PD, Grant DR, Knox JJ. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 684-692
- 4 刘兆玉, 单明, 卢再鸣, 郑加贺, 张军, 孙巍. 海藻酸钠微球颗粒子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的疗效分析. *中国临床医学影像杂志* 2006; 17: 12-14
- 5 孙伟, 周纯武, 李忱瑞. 海藻酸钠微球栓塞剂在肿瘤治疗中的应用现状. *癌症进展* 2009; 7: 52-55
- 6 Choi GH, Kim DH, Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. Prognostic factors and optimal treatment strategy for intrahepatic nodular recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 618-629
- 7 丁义涛. 肝细胞癌的肝脏切除治疗进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 955-961
- 8 Kawano Y, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Shibata K, Ohta M, Kitano S. Prognosis of patients with intrahepatic recurrence after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 174-179
- 9 Yang LT, Cheng XD, Du YA, Wang XB, Zhang YL, Guo JM. [Prognostic factors and outcome in patients with intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma] *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2009; 31: 612-616
- 10 Shim JH, Kim KM, Lee YJ, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, Park KM, Lee SG, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Complete necrosis after transarterial chemoembolization could predict prolonged survival in patients with recurrent intrahepatic hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 869-877
- 11 梁斌, 郑传胜, 冯敢生, 王勇, 赵辉, 夏向文. 经导管动脉栓塞对肝癌血管生成的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2881-2886
- 12 Gomes AS, Rosove MH, Rosen PJ, Amado RG, Sayre JW, Monteleone PA, Busuttil RW. Triple-drug transcatheter arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: assessment of survival in 124 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1665-1671
- 13 Eguchi S, Matsumoto S, Hamasaki K, Takatsuki M, Hidaka M, Tajima Y, Sakamoto I, Kanematsu T. Re-evaluation of lipiodolized transarterial chemoembolization therapy for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 627-633
- 14 Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, Fundakowski CE, Lisker-Melman M, Chapman WC, Crippin JS. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1661-1666
- 15 Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009; 252: 905-913
- 16 Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 31

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)发布 《世界华人消化杂志》2008年影响因子 0.547

本刊讯 中国科学技术信息研究所发布2008年《世界华人消化杂志》的总被引频次为2 480, 位居1 868种中国科技论文统计源期刊的第100位, 41种内科学类期刊的第6位。2008年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.547, 41种内科学类期刊的第17位。大家最为关注的是《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)中新增一个综合评价指标, 即综合评价总分, 该指标根据科学计量学原理, 系统性地综合考虑被评价期刊的各影响力指标(总被引频次、影响因子、他引率、基金论文比、引文率等)在其所在学科中的相对位置, 并按照一定的权重系数将这些指标进行综合集成, 对期刊进行综合评价。《世界华人消化杂志》总分为49.5, 在41种内科学类期刊中排名第8位, 在1 868种中国科技期刊排名第341位。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)