

# 经导管动脉载药微球栓塞与经导管动脉化疗栓塞治疗结直肠癌肝内转移的远期疗效

张景俊, 首峰, 周永祥, 罗志刚, 刘贤国, 叶世富 (简阳市人民医院 肿瘤科, 四川 简阳 641400)

**摘要:** 目的 探讨经导管动脉载药微球栓塞与经导管动脉化疗栓塞治疗结直肠癌肝内转移的疗效。方法 选取2017年2月至2019年2月于简阳市人民医院进行治疗的70例结直肠癌肝内转移患者为研究对象, 采用随机数表法分为观察组(36例)和对照组(34例), 对照组患者采用经导管动脉化疗栓塞, 观察组患者采用经导管动脉载药微球栓塞。比较两组患者治疗的总有效率、血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、生存率及并发症。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为77.78% (28/36), 显著高于对照组的52.94% (18/34), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.787$ ,  $P = 0.029$ )。观察组患者治疗前后VEGF分别为( $306.27 \pm 80.71$ ) ng/L、( $224.15 \pm 61.58$ ) ng/L, CEA分别为( $19.35 \pm 5.42$ )  $\mu$ g/L、( $12.06 \pm 3.24$ )  $\mu$ g/L; 对照组患者治疗前后VEGF分别为( $307.14 \pm 81.72$ ) ng/L、( $269.37 \pm 68.42$ ) ng/L, CEA分别为( $19.84 \pm 5.53$ )  $\mu$ g/L、( $16.51 \pm 4.36$ )  $\mu$ g/L, 治疗前两组患者血清VEGF和CEA水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者血清VEGF、CEA水平均较治疗前显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者1年生存率[100.00% (36/36) vs 73.53% (25/34)]和2年生存率[83.33% (30/36) vs 58.82% (20/34)]均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2$ 值分别为10.935、5.147,  $P$ 值分别为0.001、0.023)。观察组和对照组不良反应发生率分别30.56% (11/36)、64.76% (21/34), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.863$ ,  $P = 0.009$ )。**结论** 经导管动脉载药微球栓塞治疗结直肠癌肝内转移效果显著, 可有效改善患者生存状况, 不良反应少, 值得推广应用。

**关键词:** 转移性肝癌; 经导管动脉载药微球栓塞; 经导管动脉化疗栓塞; 血管内皮生长因子; 癌胚抗原; 疗效

## Long-term efficacy of drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization and transcatheter arterial chemoembolization on colorectal cancer with intrahepatic metastasis

Zhang Jingjun, Shoufeng, Zhou Yongxiang, Luo Zhigang, Liu Xianguo, Ye Shifu (Department of Oncology, Jianyang People's Hospital, Jianyang 641400, Sichuan Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the long-term efficacy of drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization and transcatheter arterial chemoembolization on colorectal cancer with intrahepatic metastasis. **Methods** Total of 70 colorectal cancer patients with intrahepatic metastasis treated in Jianyang People's Hospital from February 2017 to February 2019 were selected and divided into observation group (36 cases) and control group (34 cases) according to random number table method. Patients in control group were treated with transcatheter arterial chemoembolization and patients in observation group were treated with drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization. The clinical efficacy, serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), cancer embryo antigen (CEA), survival rate and complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total efficacy rates of patients in observation group and control group were 77.78% (28/36) and 52.94% (18/34), respectively. The difference was statistically significant ( $\chi^2 = 4.787$ ,  $P = 0.029$ ). VEGF levels of patients in observation group were

(306.27 ± 80.71) ng/L and (224.15 ± 61.58) ng/L before and after treatment, respectively. CEA levels of patients in observation group were (19.35 ± 5.42) μg/L and (12.06 ± 3.24) μg/L before and after treatment, respectively. VEGF levels of patients in control group were (307.14 ± 81.72) ng/L and (269.37 ± 68.42) ng/L before and after treatment, respectively. CEA levels of patients in control group were (19.84 ± 5.53) μg/L and (16.51 ± 4.36) μg/L before and after treatment, respectively. There were no significant differences in serum levels of VEGF and CEA between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the serum VEGF and CEA levels of patients in two groups were significantly lower than those before treatment, which were significantly lower in observation group than those in control group, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The 1-year [100.00% (36/36) vs 73.53% (25/34)] and 2-year [83.33% (30/36) vs 58.82% (20/34)] survival rates of patients in observation group were significantly higher than those in control group ( $\chi^2 = 10.935, 5.147; P = 0.001, 0.023$ ). The complication incidence of patients in observation group and control group were 30.56% (11/36) and 64.76% (21/34), respectively. The difference was statistically significant ( $\chi^2 = 6.863, P = 0.009$ ). **Conclusions** The efficacy of drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization on patients with metastasis is significant, which can effectively improve the survival situation of the patients and with less adverse reactions. It is worthy of promotion and application.

**Key words:** Metastatic liver cancer; Drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization; Transcatheter chemoembolization; Vascular endothelial growth factor; Carcinoembryonic antigen; Curative effect

转移性肝癌是临床常见的转移性肿瘤之一,其临床表现与原发肝癌相似,但无肝硬化且症状较轻,随疾病发展会出现肿瘤增大、肝区痛及乏力等症状,严重影响患者的生活质量<sup>[1,2]</sup>。转移性肝癌的主要治疗方法有肝移植、外科切除及经动脉化疗栓塞等,但该病发病隐匿,多数患者治疗时已是晚期,无法进行手术等根治性治疗,故经动脉化疗栓塞已成为不可手术患者的常规治疗方法,但术后并发症较多,严重者可能会出现上消化道出血及肝衰竭等<sup>[3,4]</sup>。载药微球栓塞是一种新型可载药微球,通过缓慢释放药物对肿瘤起到持续杀伤作用<sup>[5,6]</sup>。国外研究表明,载药微球栓塞用于转移性肝癌的治疗效果良好<sup>[7]</sup>,但国内相关研究较少,因此,本研究旨在探讨经导管动脉载药微球栓塞与经导管动脉化疗栓塞治疗结直肠癌肝内转移的远期疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择2017年2月至2019年2月于简阳市人民医院治疗的70例结直肠癌肝内转移患者为研究对象。结直肠癌肝内转移的诊断符合相关标准<sup>[7]</sup>。纳入标准:①不愿或不能手术切除;②预计生存期>3个月;③不伴有其他严重影响生存时间的疾病;④中医证型与体力状态评分≤2分;⑤育龄女性妊娠试验为阴性;或男女患者同意在治疗期间及随后的1年内采用有效避孕措施。排除标准:①可进行外科切除或局部消融者;②凝血功能差、有出血性疾病者;③合并其他器质性疾病不能耐受介入手

术治疗者;④感染严重者;⑤伴有其他原发性肿瘤者;⑥存在巨大动-静脉或动-门静脉分流或门静脉主干完全被癌栓堵塞,且侧支循环形成少;⑦肿瘤巨大,估计肿瘤总体积占肝脏体积比例>75%。脱落标准:①出现严重不良反应或不能耐受者,但应分析和记为不良反应;②患者本人要求退出(失随访);③研究者认为从医学角度应退出本研究。所有患者均知情同意并签署知情同意书,研究经本院伦理委员会批准(简医伦理2019048)。

**1.2 研究方法** 采用随机数表法将患者分为观察组(36例)和对照组(34例)。观察组采用经导管动脉载药微球栓塞,对照组采用经导管动脉化疗栓塞。对照组患者麻醉后,股动脉穿刺将导管插入肝动脉造影,明确肿瘤病灶直径、数目及供血动脉后经动脉注入奥沙利铂50 mg+雷替曲塞4 mg,按照伊立替康80 mg+碘化油10 ml制成乳剂,同轴导管法微导管超选择责任供血动脉插管,缓慢推注栓塞治疗达末梢栓塞水平后拔管。3~4周重复1次,共治疗2次。观察组灌注药物的配置与对照组相同,将配置好的Hepasphere载药微球(直径50~100 μm,2倍法配置,美国麦瑞通医疗器械有限公司)缓慢经导管注入肿瘤营养血管。两组其余全身治疗相同。

**1.3 观察指标** 两组患者治疗前后分别采集肘静脉血4 ml,3500 r/min离心10 min(离心半径为13.5 cm),提取血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF) 和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA); 观察记录并发病(发热、腹痛、恶心、乏力)发生情况, 电话随访患者生存时间, 统计1年存活率和2年存活率。术后4周进行疗效评价, 疗效评定标准<sup>[7]</sup>: 显效为病灶完全消失; 有效为病灶直径缩小 $> 50\%$ ; 无效为病灶直径增加 $\geq 25\%$ , 或出现新病灶。显效率+有效率=总有效率。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理, 年龄、肿瘤直径、VEGF和CEA为计量资料, 符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较使用独立样本 $t$ 检验, 同组间治疗前后的比较采用配对样本 $t$ 检验; 性别、生存率、Child-Pugh分布和不良反应发生率为计数资料, 以例数或百分数表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 疗效为等级资料, 采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 观察组和对照组患者性别、年龄、肿

瘤直径及Child-Pugh分级等基线资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表1。

2.2 两组患者的疗效 观察组总有效率为77.78%, 显著高于对照组的52.94% ( $P < 0.05$ ), 见表2。

2.3 两组患者血清VEGF、CEA水平 治疗前两组患者血清VEGF和CEA水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者血清VEGF、CEA水平均较治疗前显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表3。

2.4 两组患者存活率 观察组患者1年生存率和2年生存率均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2$ 值分别为10.935、5.147,  $P$ 值分别为0.001、0.023), 见表4。

2.5 两组患者不良反应 观察组患者出现发热、腹痛、恶心、乏力分别为3例、2例、4例、2例; 对照组分别为5例、8例、3例、5例。观察组不良反应总发生率为30.56% (11/36), 显著低于对照组的64.76% (21/34), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.863$ ,  $P = 0.009$ )。

表1 观察组和对照组结直肠癌肝内转移患者一般资料

组别	男/女(例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	肿瘤直径 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	Child-Pugh分级	
				A级	B级
观察组( $n = 36$ )	19/17	47.52 $\pm$ 7.42	10.47 $\pm$ 2.31	20 (55.56)	16 (44.44)
对照组( $n = 34$ )	20/14	48.01 $\pm$ 7.63	10.51 $\pm$ 2.28	18 (52.94)	16 (47.06)
统计量值	$\chi^2 = 0.259$	$t = 0.272$	$t = 0.073$	$\chi^2 = 0.048$	
$P$ 值	0.611	0.786	0.942	0.826	

注: 观察组采用经导管动脉载药微球栓塞, 对照组采用经导管动脉化疗栓塞

表2 观察组和对照组结直肠癌肝内转移患者疗效

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率[例(%)]
观察组( $n = 36$ )	16	12	8	28 (77.78)
对照组( $n = 34$ )	11	7	16	18 (52.94)
统计量值	$z = 2.663$			$\chi^2 = 4.787$
$P$ 值	0.048			0.029

注: 观察组采用经导管动脉载药微球栓塞, 对照组采用经导管动脉化疗栓塞, “-”为无相关数据

表3 观察组和对照组结直肠癌肝内转移患者血清 VEGF、CEA 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	VEGF (ng/L)				CEA ( $\mu$ g/L)			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
观察组( $n = 36$ )	306.27 $\pm$ 80.71	224.15 $\pm$ 61.58	4.853	$< 0.001$	19.35 $\pm$ 5.42	12.06 $\pm$ 3.24	6.927	$< 0.001$
对照组( $n = 34$ )	307.14 $\pm$ 81.72	269.37 $\pm$ 68.42	2.066	0.043	19.84 $\pm$ 5.53	16.51 $\pm$ 4.36	2.757	0.008
$t$ 值	0.045	2.909	-	-	0.374	4.865	-	-
$P$ 值	0.964	0.005	-	-	0.709	0.000	-	-

注: 观察组采用经导管动脉载药微球栓塞, 对照组采用经导管动脉化疗栓塞, “-”为无相关数据

表4 观察组和对照组结直肠癌肝内转移患者1年存活率和2年存活率[例(%)]

组别	1年存活率	2年存活率
观察组(n=36)	36(100.00)	30(83.33)
对照组(n=34)	25(73.53)	20(58.82)
$\chi^2$ 值	10.935	5.147
P值	0.001	0.023

注:观察组采用经导管动脉载药微球栓塞,对照组采用经导管动脉化疗栓塞

### 3 讨论

结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤,肝脏是结直肠癌血行转移的主要靶器官,肝转移也是结直肠癌患者最主要的死因<sup>[9,10]</sup>。研究表明,15%~25%结直肠癌患者确诊时合并肝转移,另有15%~25%患者在结直肠癌原发灶根治术后发生肝转移,绝大多数的肝转移灶无法获得根治性切除<sup>[11,12]</sup>。对于不可切除结直肠癌肝转移患者的治疗包括全身化疗和介入栓塞化疗等,其中经动脉化疗栓塞是最常用的方法。传统经动脉化疗栓塞以加载碘油为主,属于经典栓塞剂,能够定位肿瘤,但稳定性较差,可能导致较多的并发症,影响疗效<sup>[13-15]</sup>。载药微球栓塞可加入多种类型的化疗药物,缓慢持续注射药物可有效保证药效时间和局部药物浓度,避免药物向外周循环系统扩散,安全性较好<sup>[16,17]</sup>。杨锦钊等<sup>[18]</sup>研究表明,载药微球栓塞能引导化疗药物从肿瘤动脉注入,局部肿瘤栓塞可控制肿瘤进展,从而阻断血液供应,促进肿瘤细胞凋亡。本研究表明,经导管动脉载药微球栓塞治疗有效率显著高于经导管动脉化疗栓塞治疗,且发热、腹痛、乏力等不良反应发生率较低,提示经导管动脉载药微球栓塞可提高转移性肝癌的治疗效果,降低不良反应的发生。陈刚等<sup>[19]</sup>研究也表明,载药微球栓塞可延长药物释放时间,提高治疗效果,减少化疗药物进入全身血液循环系统引起的不良反应,与本研究结果相似。分析原因可能是因为载药微球栓塞后可缓慢释放药物,使药物在肿瘤组织中保持较高浓度,延长药物与肿瘤细胞的接触时间,因此治疗效果和安全性均较好。

VEGF和CEA与肿瘤的发生关系密切<sup>[20]</sup>。VEGF可促进新生血管形成和肿瘤发育,当肿瘤体积较大时呈高表达<sup>[21,22]</sup>。CEA是消化系统肿瘤常见的肿瘤指标,可反映肿瘤转移及病情变化<sup>[23,24]</sup>。本研究中两组患者治疗后VEGF和CEA均显著改善,且经导管动脉载药微球栓塞患者改善程度优于经导管动脉化疗栓塞患者。曹国洪等<sup>[25]</sup>研究也表明,载药微球栓塞患者外周血肿瘤指标水平显著低于经导管动脉

化疗栓塞患者。本研究中经导管动脉载药微球栓塞患者1年生存率和2年生存率均显著高于经导管动脉化疗栓塞患者,提示载药微球栓塞可提高转移性肝癌患者的生存率。但因本研究时间较短、样本量不足,该方案的远期疗效仍需持续探讨。

综上,载药微球栓塞对转移性肝癌患者效果显著,可有效改善患者生存情况,降低并发症发生率,值得推广应用。

### 参考文献

- [1] 汪瀚韬, 王文平, 张小龙, 等. 超声造影在神经内分泌来源及非神经内分泌来源转移性肝癌中鉴别诊断的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(11): 981-985.
- [2] 伍松, 杨志明, 张君莉, 等. 超声引导PMCT联合阿帕替尼治疗转移性肝癌的临床评价[J]. 西南国防医药, 2017, 27(9): 921-924.
- [3] FINN R S, ZHU A X, FARAH W, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 422-435.
- [4] 蔡鸿宇, 邵冰峰, 徐爱兵, 等. 序贯经动脉化学栓塞联合微波消融治疗原发性肝癌患者的安全性[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(4): 401-404.
- [5] 王会品, 张丽红, 李雷可. 多柔比星载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌临床疗效观察[J]. 中国药师, 2018, 21(4): 654-656.
- [6] CHEN S C, CHAO Y, YANG M H. Complete response to the combination of pembrolizumab and sorafenib for metastatic hepatocellular carcinoma: a case report[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(4): 659-660.
- [7] REIG M, BOIX L, MARIÑO Z, et al. Liver cancer emergence associated with antiviral treatment: an immune surveillance failure?[J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(2): 109-118.
- [8] 黄汝哨, 林晋华, 刘丹, 等. 超声造影对最大径≤ 2 cm转移性肝癌的诊断价值: 与增强CT的对比研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(6): 486-490.
- [9] 徐安, 李华兰, 王红娣, 等. 卡培他滨、贝伐单抗、经导管动脉化疗栓塞联合治疗结直肠癌肝转移临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(4): 61-64.
- [10] 彭威, 邱胤. 跨膜4超家族成员1在原发性肝细胞癌组织中的表达及其对患者预后的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(6): 427-430.
- [11] GODOS J, MICEK A, MARRANZANO M, et al. Coffee consumption and risk of biliary tract cancers and liver cancer: a dose-response Meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 950.
- [12] 秦建民, 顾新刚, 王之, 等. 原发性肝癌术后复发或转移性肝癌微创治疗的指征与临床处理[J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24(5): 365-369.
- [13] ALIBERTI C, CARANDINA R, SARTI D, et al. Transarterial chemoembolization with DC Bead LUMI™ radiopaque beads for primary liver cancer treatment: preliminary experience[J]. Future Oncol, 2017, 13(25): 2243-2252.
- [14] 陈威, 段峰, 张孟增, 等. 海藻酸钠微球与碘化油介入栓塞治疗转移性肝癌的临床研究[J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24(5): 385-388.
- [15] BETTINGER D, SPODE R, GLASER N, et al. Survival benefit of transarterial chemoembolization in patients with metastatic hepatocellular carcinoma: a single center experience[J]. BMC Gastroenterology, 2017, 17(1): 98.

- [16] 朴相浩, 曾健滢, 杨清峰, 等. Hepasphere载药微球栓塞治疗中晚期肝细胞肝癌的安全性及疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(11): 1732-1736.
- [17] GLANTZOUNIS G K, KYROCHRISTOS I D, ZIOGAS D E, et al. Novel translational therapeutic strategy by sequencing primary liver cancer genomes[J]. Future Oncol, 2017, 13(12): 1049-1052.
- [18] 杨锦钊, 陈锦棠, 赵振梁, 等. 载药微球经动脉栓塞治疗原发性巨块型肝癌的对比分析研究[J]. 现代医学影像学, 2019, 28(3): 715-717.
- [19] 陈刚, 张鼎, 应亚草, 等. 国产载药微球经动脉化疗栓塞治疗不可切除原发性肝癌的临床研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(1): 44-51.
- [20] 韩洪武, 李楠. <sup>125</sup>I植入联合TACE治疗原发性肝癌效果及对血清B7-H4、VEGF、CEA、sIL-2R水平的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 202-205.
- [21] 尹剑, 郭安红. 肝动脉化疗栓塞联合肝复乐胶囊治疗原发性肝癌疗效及对血浆VEGF和毒素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24): 2696-2699.
- [22] CARTIER F, INDERSIE E, LESJEAN S, et al. New tumor suppressor microRNAs target glypican-3 in human liver cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 41211-41226.
- [23] 李嘉妍, 宋金云, 王建芳, 等. AFP、CA19-9、CEA联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1291-1295.
- [24] 刘永伟, 吴向民. 血清AFP、CA199和CEA水平在肝癌诊断和预后中的作用[J]. 检验医学, 2017, 32(5): 406-409.
- [25] 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(1): 42-46.

收稿日期: 2019-10-11

张景俊, 首峰, 周永祥, 等. 经导管动脉载药微球栓塞与经导管动脉化疗栓塞治疗结直肠癌肝内转移的远期疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(2): 76-80.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法律法规及人民卫生出版社有限公司相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有; 人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社有限公司同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部