

## 论 著

## CT扫描评估原发性肝癌介入联合分子靶向治疗价值的价值分析

攀枝花市中心医院肝胆外科  
(四川 攀枝花 617000)杨 楷 汪俊洲 冉恒全  
刘德钦 刘建平 王义刚  
孙昌勤 熊 勇

**【摘要】目的** 探讨并分析电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)对原发性肝癌(hepatic carcinoma, HCC)介入联合分子靶向治疗效果的评估价值。**方法** 选取2016年4月至2018年8月期间在我院行肝动脉插管化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合阿帕替尼治疗的HCC患者37例临床资料进行回顾性分析,患者均于术前及术后进行CT检查,观察肿瘤内碘油沉积情况及血供情况。**结果** 37例患者经联合治疗6个月后,治疗总有效率为94.59%。相关性分析显示,联合治疗4周后,肿瘤内碘油分布与治疗6个月后疗效呈正相关( $r=0.657, P<0.05$ ),联合治疗4周后,肿瘤血供有无与治疗6个月后治疗疗效呈负相关( $r=-0.561, P<0.05$ )。**结论** 采用CT扫描评估HCC患者TACE联合阿帕替尼治疗疗效具有一定应用价值。

**【关键词】** 电子计算机断层扫描; 原发性肝癌; 肝动脉插管化疗栓塞; 阿帕替尼

**【中图分类号】** R73; R81

**【文献标识码】** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.11.034

通讯作者: 杨 楷

## Value of CT scan in Evaluating the Effect of Intervention Combined with Molecular Targeted Therapy on Primary Hepatic Carcinoma

YANG Kai, WANG Jun-zhou, RAN Heng-quan, et al. Department of Hepatobiliary Surgery, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua 617000, Sichuan Province, China

**[Abstract] Objective** To evaluate the value of computed tomography (CT) scan in evaluating the effect of intervention combined with molecular targeted therapy on primary hepatic carcinoma (HCC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 37 patients with HCC who underwent transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with Apatinib in the hospital from April 2016 to August 2018. CT examination was performed on the patients before and after surgery. The deposition of iodized oil and blood supply in the tumor were observed. **Results** After 6 months of combined treatment for 37 patients, the total effective rate of treatment was 94.59%. Correlation analysis showed that after 4 weeks of combined treatment, the distribution of iodized oil in the tumor was positively correlated with the efficacy after 6 months of treatment ( $r=0.657, P<0.05$ ). After 4 weeks of combined treatment, the presence or absence of the blood supply in the tumor was negatively correlated with the efficacy after 6 months of treatment ( $r=-0.561, P<0.05$ ). **Conclusion** CT scan is valuable in evaluating the therapeutic effect of TACE combined with Apatinib in patients with HCC.

**[Key words]** Computed Tomography; Primary Hepatic Carcinoma; Transcatheter Arterial Chemoembolization; Apatinib

原发性肝癌(hepatic carcinoma, HCC)是我国常见的消化道恶性肿瘤,死亡率高。早期肝癌治疗首选外科手术切除治疗,但HCC起病隐匿、进展快,大部分患者确诊时已发展到疾病中晚期,从而错过最佳手术治疗时机,只能通过介入、分子靶向药物等非手术方式治疗<sup>[1]</sup>。肝动脉插管化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是将导管插入肿瘤供血靶动脉,通过注入栓塞剂闭塞靶动脉而引起肿瘤组织缺血坏死的介入治疗方法,由于其操作简单、安全性较高,广泛应用于中晚期HCC治疗<sup>[2]</sup>。分子靶向治疗是通过针对已明确的致癌位点设计治疗药物,该药物能特异性选择致癌位点而发挥抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。HCC治疗效果的评估对于医生判断是否需进一步治疗具有指导作用。电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)具有较高空间分辨能力,是评估HCC患者治疗疗效的首选方法<sup>[4]</sup>。本研究对37例经TACE联合分子靶向治疗的HCC患者行CT检查,分析疗效评估中CT检查的应用价值。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年4月至2018年8月期间在我院行TACE联合分子靶向治疗的HCC患者37例临床资料进行回顾性分析。其中男性22例,女性15例,年龄29~77岁,平均(58.32±8.61)岁,病灶最大直径1.2cm~14.8cm,平均(10.36±2.24)cm,Child分期:A期18例,B期19例。

纳入标准:(1)患者均符合HCC诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)均为单发病灶,均

为肿块型；(3)不能或不宜进行手术治疗者；(4)随访资料完整者。排除标准：(1)严重腹水、严重肝硬化者；(2)伴有远处转移者；(3)合并全身性严重疾病者；(4)具有精神疾病史者。

**1.2 治疗方法** TACE治疗：采用Seldinger技术进行TACE治疗，丝裂霉素10mg+超液化碘油15~20mL作为栓塞剂。再注射羟基喜树碱10mL和5-Fu 1g。对于有肝动脉-肝静脉瘘者和肝动脉-门静脉瘘者，在注入碘油前先用明胶海绵颗粒(1~2mm)封堵。

分子靶向治疗：TACE治疗2周内，给予患者阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司)治疗，每日口服2次，200mg/次，持续治疗3个月以上。患者同时接受保肝、止泻、止吐、止痛等对症治疗，治疗过程中因阿帕替尼使用造成不良反应时，可减少阿帕替尼剂量或暂停使用(减至每日1次或隔日一次)。

**1.3 CT检查方法** 于治疗前和治疗4周后，采用Sensation 64排螺旋CT机(德国西门子)进行CT扫描。患者取仰卧位，从膈顶至脐下缘连续扫描。先行常规扫描，扫描参数：电压120kV，电流210mA，层厚5mm，螺距1.15mm。然后经静脉高压注射碘佛醇(江苏恒瑞医药股份有限公司)行增强扫描，注射流速3~3.5mL/s，注射总量1.2~1.5mL/Kg。注射造影剂延时10s后开始动脉期扫描，动脉期扫描结束后延时20~30s开始门脉期扫描，门脉期扫描结束后延时50~60s开始延时期扫描。扫描完成后，进行图像重建，重建层厚1mm。

**1.4 疗效评估** 治疗6个月后，参照RESIST标准进行疗效评价<sup>[6]</sup>，分为完全缓解型(complete response, CR)、部分缓解型

(partial response, PR)、暂时稳定型(no change, NC)和进展型(progressive disease, PD)。CR：除结节性疾病外，所有病灶完全消失，无新发病灶及肿瘤血管出现，维持4周以上；PR：可测量目标病灶直径之和减小30%以上，肿瘤内强化区域25%及以下，维持4周以上；NC：不符合CR、PR或PD；PD：可测量目标病灶直径之和增大>20%或出现新发病灶。总有效=CR+PR+NC。

**1.5 统计学分析** 计量数据若符合正态分布，进行配对t检验，如数据不符合正态分布，可通过数据转换为正态分布后再行配对t检验。相关性分析采用Spearman相关性分析。数据差异性分析用SPSS20.0软件分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HCC患者TACE联合分子靶向治疗后的疗效** 37例患者经治疗6个月后，CR22例，PR9例，NC4例，PD2例，总有效率为94.59%。治疗4周和6个月后，肿瘤平均直径和肿瘤缩小率见表1。

**2.2 治疗后CT扫描碘油沉积分布及血供情况分析** 经联合治疗4周后，CT表现：碘油沉积I型14例，碘油沉积II型19例，碘油沉积III型3例，碘油沉积IV型1例。增强扫描后，动脉期呈斑块状、条状明显强化者15例，门静脉期不规则斑片状强化及边缘环形强化者7例，动脉期和门静脉期均出现病灶强化者10例，动脉期

和门静脉期均无明显强化者5例。碘油沉积典型图片见图1-4。

**2.3 肿瘤内部碘油沉积分布、肿瘤血供情况与治疗疗效关系分析** 肿瘤内部碘油沉积分布与治疗6个月后治疗疗效呈正相关( $r=0.657, P < 0.05$ )。肿瘤血供有无与治疗6个月后治疗疗效呈负相关( $r=-0.561, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

目前，对于不具备手术适应证或无法进行手术治疗的中晚期HCC患者而言，TACE是其治疗首选方法，该方法通过向肿瘤供血靶动脉灌注碘油和化疗药物，有效改变肿瘤病灶内环境与血液循环，有利于患者后续治疗。TACE治疗作用机制是肝动脉灌注碘油后，可阻断病灶血供，抑制癌细胞分化，碘油混合的丝裂霉素及后续注射的羟基喜树碱药物可将癌细胞杀灭，从而达到缩小肿瘤体积，延缓病情进展作用。但TACE治疗后因局部缺血缺氧，会导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)活化，促进新生血管生成，引起肿瘤复发<sup>[7-8]</sup>。阿帕替尼是一种特异性强、耐药性低的新颖口服药物，可通过抑制VEGF受体、血小板衍生生长因子受体、RAF/MEK/ERK信号传导通路等，影响肿瘤新生血管形成，并能直接干扰肿瘤生长，已被欧洲药品评价局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)和美国食品药品监督管理局(Food and

表1 治疗前后肿瘤平均直径和肿瘤缩小率比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	肿瘤平均直径(cm)	肿瘤缩小率(%)
治疗前	37	10.36 ± 2.24	
治疗4周后	37	6.32 ± 2.77*	48.32 ± 15.39
治疗6个月后	37	3.38 ± 1.08**	25.43 ± 7.74#

注：与治疗前期比较，\* $P < 0.05$ ；与治疗4周后比较，# $P < 0.05$

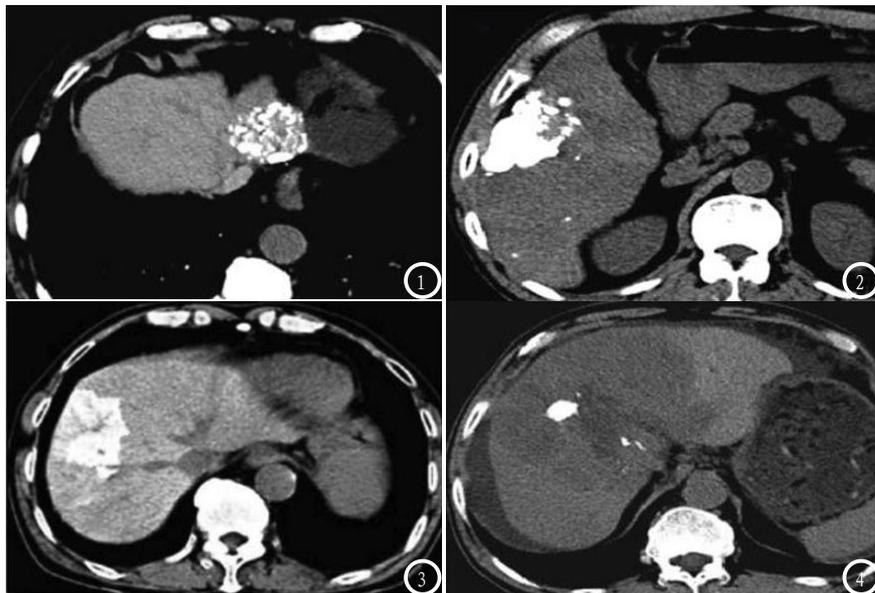


图1-4 治疗4周后腹部CT复查影像学图片；图1 肿瘤部位呈I型碘油沉积；图2 肿瘤部位呈II型碘油沉积；图3 肿瘤部位呈III型碘油沉积；图4 肿瘤部位呈IV型碘油沉积。

Drug Administration, FDA) 批准作为分子靶向药物治疗HCC<sup>[9]</sup>。许多研究显示, TACE联合阿帕替尼治疗HCC患者能有效延长患者生存期, 且患者能良好耐受<sup>[10-11]</sup>。

CT是临床上常用于HCC治疗疗效评估的影像学检查方法, 操作方便、快捷, 且空间分辨率高, 对于人体不同密度器官、组织能良好区分, 可清楚显示HCC病灶及其与邻近肝实质、血管的关系, 对病灶内碘油沉积的范围也能直观显示。本研究经CT检查图像可显示术后4周碘油在肿瘤内分布情况, 并与术后6个月治疗疗效呈正相关, 所以可认为在排除其他条件影响下, 肿瘤内碘油分布越均匀、缺损区越少, 肿瘤治疗疗效则更好。碘油栓塞的机制如下: 碘油属于脂性物质, 可经小血管进入肝窦, 然后被肝细胞吸收。在正常肝组织内, 碘油可被网状内皮系统吞噬, 最终被淋巴组织清除。但在肝癌组织内, 由于肿瘤组织血管通透性较高, 加上新生血管走行迂曲, 粘性较大的碘油易在肿瘤血管血窦内滞留, 并进入肿瘤组织间隙<sup>[12]</sup>; 另外, 肿瘤组织单核细胞及淋巴回流系统

缺乏, 无法清除碘油, 从而在肿瘤组织内聚集, 起到栓塞作用, 引起肿瘤组织缺血而坏死<sup>[13]</sup>。有报道指出, 术后碘油沉积越多越均匀, 提示肿瘤区域细胞坏死越彻底, 反之, 肿瘤存活越多<sup>[14]</sup>。所以肿瘤内碘油分布情况不仅可反映肿瘤血管栓塞程度, 还能反映治疗后肿瘤组织坏死程度, 对于治疗疗效及预后的判断具有重要意义。

治疗后侧支循环建立、肿瘤细胞残余等是引起肿瘤复发的关键因素<sup>[15]</sup>。本研究发现治疗后4周肿瘤内有无血供与术后6个月治疗疗效呈负相关。CT多期增强扫描不仅能显示肿瘤内碘油分布情况, 还可通过病灶强化情况分析治疗后肿瘤血供变化, 明确残余肿瘤活性, 并以此对治疗疗效进行评估。

综上所述, 采用CT扫描对HCC患者进行复查, 可观察到肿瘤碘油沉积分布情况及肿瘤血供情况, 且两者均与术后疗效相关, 可用于评价术后疗效, 为下一步治疗方案的制定提供参考。

#### 参考文献

- [1] 王宝玲, 周连新. 螺旋CT、能谱CT和MRI诊断原发性肝癌的临床价值比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(4): 467-470.
- [2] 许涛, 景红霞, 李林均, 等. TACE、IMRT、HIFU联合DC-CIK治疗局部晚期原发性肝癌的效果[J]. 广东医学, 2016, 37(12): 1846-1849.
- [3] 陈丹, 王凯冰, 李加桩, 等. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(3): 203-209.
- [4] 周占文. CT扫描联合磁共振诊断原发性肝癌及评估其介入治疗术后的临床效果[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(8): 926-929.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 135.
- [6] Ju H S, Han C L, Kim S O, et al. Which Response Criteria Best Help Predict Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Following Chemoembolization A Validation Study of Old and New Models[J]. International Journal of Medical Radiology, 2012, 262(2): 708-718.
- [7] 斯兴无, 周红俐, 陈华平, 等. MRI与CT对原发性肝癌TACE术后的疗效评估[J]. 西部医学, 2017, 29(8): 1150-1152.
- [8] 杨欢, 袁正, 李文涛, 等. 磁共振表观弥散系数对肝癌TACE疗效的预测价值[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(3): 257-262.
- [9] 蒋昊, 文颂, 邵国良. 原发性肝癌分子靶向药物临床研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(5): 427-434.
- [10] 姜增凯, 叶晓歌, 陈琴华. 阿帕替尼对肝癌细胞增殖和迁移能力的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1422-1424.
- [11] 杨朝旭, 孙飘扬, 秦叔逵. 小分子VEGFR-2酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼对肝癌细胞的抑制作用及其机制的研究[C]. 全国临床肿瘤学大会暨cscoc学术年会: 2012.
- [12] 曾春. DWI联合CT增强扫描在评估TACE治疗肝癌患者的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(4): 80-83.
- [13] 孙伟, 李忱瑞. CT对肝癌TACE术后疗效及其残灶活性的评估作用分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(5): 77-79, 106.
- [14] 于欣, 任克, 徐克. CT诊断肝动脉化疗栓塞术后碘油沉积区域残留肿瘤研究进展[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(5): 545-547.
- [15] 原强, 靳勇, 白旭明, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌及术后复发性肝癌的疗效比较及预后因素分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13(3): 146-150.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2019-07-14