

## • 艾滋病相关肿瘤影像学专题 •

## 肝动脉化疗栓塞术在艾滋病合并肝癌患者中的应用价值

周粟, 袁敏, 施裕新, 顾宇国, 王峻峰, 杨柏帅, 李清涛

**【摘要】 目的:**探讨肝动脉化疗栓塞术(TACE)在艾滋病合并肝癌患者中的应用价值。**方法:**回顾性分析 9 例艾滋病合并肝癌患者(研究组)及 35 例普通肝癌患者(对照组)的临床及影像资料,分析 TACE 术前、术后肝功能指标(ALT、TBIL)、细胞免疫指标及 AFP 值的变化情况,并采用 mRECIST 标准对肿瘤近期疗效进行评价。**结果:**研究组 TACE 术后 1 周肝功能指标(ALT、TBIL)较术前明显升高( $P < 0.05$ ),术后 1 个月恢复至术前水平( $P > 0.05$ ),与对照组变化一致;研究组 TACE 术后 1 个月 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平与术前差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与对照组变化一致;研究组 TACE 术后 1 个月肿瘤疗效与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**肝动脉化疗栓塞术对艾滋病合并肝癌患者是安全、有效的治疗方法。但由于艾滋病患者的特殊性,术前应根据患者机体免疫状况行高效抗逆转录疗法及抗微生物治疗预防真菌等机遇性感染,严格掌握 TACE 适应证,术中采用低于常规剂量的化疗药物。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征; 肝肿瘤; 经导管动脉化疗栓塞

**【中图分类号】** R512.91; R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)09-0918-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.09.007

**The clinical applications of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating AIDS patients complicated with primary liver cancer** ZHOU Su, YUAN Min, SHI Yu-xin, et al. Department of Interventional Radiology, Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** The purpose of this study was to investigate the clinical application value of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating primary liver cancer (PLC) in patients with AIDS. **Methods:** A total of 44 patients with PLC treated with TACE were divided into study group ( $n=9$ , AIDS) and control group ( $n=35$ , Non-AIDS). The liver function, T lymphocyte subsets and changes of AFP level of PLC patients were analyzed before and after the treatments. The therapeutic effectiveness was assessed by use of mRECIST within one month after the treatment, which was based on contrast CT or MR results. **Results:** In the study group, ALT and TBIL levels were increased in one week after TACE ( $P < 0.05$ ), and ALT and TBIL levels were decreased in one month after TACE ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in CD4<sup>+</sup> T lymphocyte and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> between the data before and one month after TACE ( $P > 0.05$ ). Also the results about therapeutic effectiveness showed no significant differences between study and control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** TACE can be a safe and effective procedure in treating primary liver cancer (PLC) in patients with AIDS. No significant differences were observed on the changes of liver function, cellular immunity indices and therapeutic effectiveness between the two groups according to our data. However, due to its particularity, the patients should be treated by highly active antiretroviral therapy (HART) and anti microorganism treatment to prevent opportunistic infections according to the patients' immune status before TACE. The indications for TACE should be reviewed strictly before decisions are made, and the doses of chemotherapy during TACE procedures should be lower than regular ones.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; Liver neoplasms; Transcatheter arterial chemoembolization

中国自 1985 年发现首例艾滋病患者以来,感染者或患者呈指数速度上升,2014 年新报告感染者或患者达 10.4 万例<sup>[1]</sup>。原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,80%以上的肝癌发生在肝硬化基础上,主要原因是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)慢性感染,在我国,85%~90%的肝癌与 HBV 有关。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)与 HBV/HCV

有相似的传播途径,故 HIV/HBV(HCV)合并感染的比例也在逐年上升<sup>[2]</sup>。随着越来越多的艾滋病患者使用规范的高效抗逆转录疗法(high antiretroviral therapy, HAART),生存期延长,肝癌发生在艾滋病群体中的机会也逐渐增加<sup>[2-4]</sup>。经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)作为治疗肝癌的主要方法之一,有关其安全性及有效性的研究众多,但在免疫功能受限的艾滋病合并肝癌患者中,TACE 的应用鲜有报道,本文搜集了本院 2010 年 1 月至 2015 年 5 月共计 9 例艾滋病合并肝癌患者行 TACE 治疗的临床及影像资料,并进行回顾性分

**作者单位:** 201508 上海,复旦大学附属公共卫生临床中心医学影像科、介入科

**作者简介:** 周粟(1982-),男,湖南株洲人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤性疾病影像诊断及介入治疗工作。

**通讯作者:** 施裕新, E-mail: shiyuxin@shaphc.org

析,旨在探讨 TACE 在艾滋病合并肝癌患者中的应用价值。

材料与方法

1. 病例资料

搜集我科行 TACE 治疗的 44 例原发性肝癌患者,所有病例均符合卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》诊断标准,巴塞罗那分期(BCLC)为 A—B 期,体力状况(performance status,PS)评分 0 分,肝功能 Child-Pugh A 或 B 级,无大血管癌栓、无明显肝动脉-门静脉/肝静脉瘘及无远处转移。HIV 感染者共 9 例为研究组,非 HIV 感染者共 35 例为对照组,两组病例一般状况具可比性(表 1)。两组患者均为首次行 TACE 治疗,治疗前 60 d 均未接受过放化疗;研究组患者均已接受或正接受 HAART 治疗,CD4+T 淋巴细胞数均大于 100 个/UL,没有机遇性感染。

2. 治疗方法

所有患者均采用 Seldinger 法行股动脉穿刺插管,置导管于腹腔动脉或肝总动脉造影,根据具体情况行肠系膜上动脉或膈动脉等血管造影,寻找肝癌可能的变异或寄生血管,根据造影图像,将导管超选至肿瘤供血动脉,必要时采用 2.8 F 微导管超选择插管,经导管注入化疗药物和碘油制成的乳剂行动脉内化疗栓塞,治疗方案:吡柔比星 20~30 mg,奥沙利铂 50~100 mg,与超液化碘油充分乳化。对照组化疗药物及碘油量根据肿瘤数目、大小及血供丰富程度使用常规剂量<sup>[5]</sup>;研究组所用化疗药物剂量为常规剂量的一半,碘油量为常规剂量;术后两组均给予常规保肝、水化和利尿等对症支持治疗。

3. 随访评估

安全性指标评估:TACE 术前 1 天、术后 1 周和术后 1 个月检测肝功能指标,TACE 术前 1 天和术后

1 个月检测 T 淋巴细胞亚群,评价肝功能及细胞免疫变化情况。

近期疗效评估:术前 1 周内及术后 1 个月行影像学(CT 或 MRI)检查,采用基于 CT 或 MRI 检查的影像学评估方法—mRECIST 标准评价疗效;检测术前与术后 1 个月甲胎蛋白(alpha fetoprotein,AFP)值的变化情况。

4. 统计学处理

采用 Stata 10.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计量资料的比较采用 *t* 检验、近似 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验;计数资料的比较采用校正卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

所有患者术后均予保肝等对症支持治疗,术中、术后均未出现严重并发症。肝功能指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、总胆红素(total bilirubin,TBIL)在术后 1 周较术前明显升高(*P*<0.05),术后 1 个月基本恢复至术前水平(*P*>0.05,表 2)。两组患者 TACE 术后均出现不同程度栓塞后综合征(疼痛、发热、恶心)等反应,对症处理后均逐渐缓解恢复。TACE 术前、术后外周血 CD4+T 细胞百分比、CD4/CD8 值变化见表 2。

两组近期疗效比较:采用 mRECIST 标准进行疗效评价,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD);肿瘤控制率为 CR+PR+SD。研究组 9 例中 CR、PR、SD 和 PD 分别为 1、5、1 和 2 例;对照组 35 例中分别为 2、16、11 和 6 例(表 3)。研究组(77.8%,7/9)和对照组(83.9%,29/35)肿瘤控制率差异无统计学意义( $\chi^2$ 值=0.02,

表 1 研究组和对照组患者一般情况对比

| 参数                           | 研究组(n=9)   | 对照组(n=35)  | 统计量               | <i>P</i> 值 |
|------------------------------|------------|------------|-------------------|------------|
| 男/女(例)                       | 9/0        | 32/3       | —                 | 1.000*     |
| 年龄(岁)                        | 51.33±9.49 | 54.94±9.48 | <i>t</i> =−1.0186 | 0.3142     |
| BCLC 分期(例)                   |            |            | $\chi^2=0.10$     | 0.7521     |
| A 期(≤3 个肿瘤且直径≤3 cm 或单个≤5 cm) | 2          | 7          |                   |            |
| B 期(多个或单个肿瘤直径>5 cm)          | 7          | 28         |                   |            |
| 肝功能分级(例,%)                   |            |            | $\chi^2=0.24$     | 0.6266     |
| Child-Pugh A                 | 8          | 26         |                   |            |
| Child-Pugh B                 | 1          | 9          |                   |            |
| 血清 AFP(例,%)                  |            |            | $\chi^2=0.09$     | 0.7704     |
| >400 ng/mL                   | 7(77.8%)   | 23(65.7%)  |                   |            |
| <400 ng/mL                   | 2(22.2%)   | 12(34.3%)  |                   |            |
| HBsAg(例)                     |            |            | $\chi^2=0.00$     | 0.9445     |
| 阳性                           | 8          | 29         |                   |            |
| 阴性                           | 1          | 6          |                   |            |

注:\* 采用 Fisher 确切概率法。

表 2 TACE 术前、术后各指标变化情况对比

| 组别/时间   | 术前            | 术后 1 周       | 术后 1 月      | 统计量             |             |
|---------|---------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|
|         |               |              |             | 1               | 2           |
| 研究组     |               |              |             |                 |             |
| CD4     | 31.2±8.5      | —            | 36.9±7.9    | —               | $t=-1.4615$ |
| CD4/CD8 | 0.95±0.52     | —            | 1.24±0.55   | —               | $t=-1.1531$ |
| ALT     | 64.89±68.21   | 165.56±90.79 | 69.22±46.19 | $Z=-2.606^{*}$  | $z=-1.725$  |
| TBIL    | 14.02±4.03    | 25.71±9.49   | 18.76±3.00  | $t'=-3.402^{*}$ | $t'=-1.459$ |
| 对照组     |               |              |             |                 |             |
| CD4     | 40.69±5.70    | —            | 42.60±4.61  | —               | $t=-1.545$  |
| CD4/CD8 | 1.78±0.38     | —            | 1.88±0.39   | —               | $z=-1.727$  |
| ALT     | 58.29.4±17.85 | 131.17±48.97 | 63.83±12.97 | $z=-1.757^{*}$  | $z=-1.760$  |
| TBIL    | 20.05±4.53    | 34.64±8.35   | 21.16±4.26  | $z=-6.368^{*}$  | $t=-1.057$  |

注:统计量 1 代表各指标术后 1 周与术前的比较结果,统计量 2 代表各指标术后 1 个月与术前的比较结果。※  $P<0.05$ ,差异有统计学意义。

$P=0.8949$ )。

表 3 TACE 治疗近期疗效 (例)

| 类型 | 评价标准                                        | 研究组 | 对照组 |
|----|---------------------------------------------|-----|-----|
| CR | 靶病灶(动脉期增强显影)消失维持 4 周,无新病灶出现                 | 1   | 2   |
| PR | 靶病灶(动脉期增强显影)单向测量最大径之和减少 30% 以上维持 4 周,无新病灶出现 | 5   | 16  |
| SD | 不符合 PR 和 PD 任何一种                            | 1   | 11  |
| PD | 所有靶病灶(动脉期增强显影)直径之和增加大于 20% 或出现新病灶           | 2   | 6   |

血清 AFP 值变化情况:研究组 9 例中术前血清 AFP 大于 400 ng/mL 者 7 例,经治疗后 1 个月 AFP 值降幅超过 50% 者 6 例;对照组 35 例中术前血清 AFP 大于 400 ng/mL 者 23 例,经治疗后 1 个月 AFP 值降幅超过 50% 者 18 例。研究组 AFP 阳性率(77.8%)大于对照组(65.7%),但差异无统计学意义( $P>0.05$ );研究组 AFP 下降率为 85.7%(6/7),对照组为 78.3%(18/23),两组间差异无统计学意义( $\chi^2=0.01, P>0.05$ )。

讨 论

肝癌患者进行 TACE 治疗时,在阻断肿瘤供血及使用大量化疗药物在杀伤肿瘤细胞及促使肿瘤细胞凋亡的同时,也会对正常肝细胞造成缺血坏死、再灌注损伤及细胞毒性反应<sup>[6]</sup>,故 TACE 术后 1 周血清 ALT 和 TBIL 会上升,1 个月后经过修复逐渐恢复<sup>[7]</sup>。通过本文研究组 9 例患者 TACE 术前与术后 ALT、TBIL 的变化,可以看出艾滋病合并肝癌患者在术后 1 周内肝功能受损,1 个月后肝功能恢复到术前水平,与对照组 35 例普通肝癌患者 TACE 治疗前后的变化相仿。由于 HIV 与 HBV/HCV 有相似的传播途径,故 HIV/HBV(HCV)合并感染的比例逐年上升,相关研

究表明肝癌在艾滋病患者中的发生主要归因于慢性 HBV(HCV)感染<sup>[2]</sup>,本文研究组 9 例患者中有 8 例 HBsAg 呈阳性,虽然 HIV 病毒可能通过促进肝癌细胞增殖的生长因子或产生较弱的抗肿瘤免疫应答,但并无证据表明肝癌的发生与 HIV 感染有明确相关性<sup>[2]</sup>,因此艾滋病合并肝癌患者 TACE 术后肝功能变化与普通肝癌患者基本一致。

CD4+T 淋巴细胞为辅助性 T 淋巴细胞,具有协助体液免疫和细胞免疫的功能,CD4+ 和 CD4+/CD8+ 两者失调会影响人体免疫系统内环境稳定,降低抗肿瘤的免疫效应,因此 CD4+T 淋巴细胞计数和 CD4+/CD8+ 值是测定免疫功能的主要指标<sup>[7-9]</sup>。TACE 对肝癌患者免疫功能的影响,界内有不同观点,一部分学者认为肝癌患者免疫低下,行常规化疗剂量 TACE 术后,患者由于肿瘤负荷减低,使肿瘤分泌的可溶性免疫抑制因子减少,患者机体免疫力将得到增强<sup>[8-12]</sup>;另一部分学者认为 TACE 术使肝癌患者脆弱的免疫系统受到打击而进一步降低<sup>[13,14]</sup>。本文对对照组 35 例患者术后 1 个月复查 CD4+T 淋巴细胞、CD4+/CD8+ 值与术前相比差异无统计学意义,说明肝癌患者细胞免疫功能在 TACE 治疗前后处于相对稳定的状态;同时 CD4+T 淋巴细胞又是 HIV 感染的主要靶细胞,是提示 HIV 感染患者免疫系统损害状况最明确的指标<sup>[15]</sup>;相关研究表明艾滋病患者 CD4+T 淋巴细胞在 200 个/UL 以下时进行手术需高度谨慎,因为此时容易导致机会感染的发生,但是有时手术对这类患者是唯一挽救生命的选择,应根据具体情况向患者及家属充分说明手术风险及预后,再选择是否手术<sup>[15,16]</sup>。TACE 属于微创手术,相对于外科手术创伤较小;相关研究认为 TACE 术中合适剂量的化疗药物对于患者预后的影响不大<sup>[17,18]</sup>,术中亦可视具体情况减少化疗药物使用量。本文研究组 9 例艾滋病患者均已接受及正在接受 HAART 治疗,TACE 术前 CD4+T 淋巴细胞均>100 个/UL,其中 4 例<200 个/UL,

予以抗微生物治疗预防真菌等机遇性感染,同时严格掌握 TACE 术适应证,术中化疗药物剂量为常规剂量的 1/2,栓塞剂碘油量与普通肝癌患者一致,视肿瘤数目、大小及血供情况而定,术后 1 个月复查 CD4+T 淋巴细胞、CD4+/CD8+ 值与术前相比差异无统计学意义,说明 TACE 术对艾滋病合并肝癌患者免疫情况的影响与普通肝癌患者基本一致。

TACE 治疗肝癌疗效确切,卢伟等<sup>[18]</sup>研究发现使用小剂量化疗药物可取得与常规剂量同样的疗效,胡道予等<sup>[19]</sup>研究认为小剂量组与常规剂量组患者的生存率没有显著差异。本文 9 例艾滋病合并肝癌患者 TACE 术中采用常规化疗剂量的一半,由于本组研究样本量较小,无法精确计算生存曲线及进行多因素分析,但从术后 1 个月采用基于 CT 或 MRI 检查的影像学评估方法—mRECIST 标准进行的疗效评价可以看出,研究组近期的肿瘤控制率与对照组差异无统计学意义。AFP 是由胚胎肝细胞和卵黄囊细胞产生的一种特殊糖蛋白,是目前诊断原发性肝癌的重要标志物,也是判断病情变化和疗效的敏感指标之一<sup>[20]</sup>;本组病例中艾滋病合并肝癌患者 AFP 阳性率与普通肝癌患者虽无统计学差异,但研究组 AFP 阳性率(77.8%)大于对照组(65.7%),是否与可能的 HIV 相关的特殊特性有关还需进一步验证。梁茂全等<sup>[20]</sup>研究发现血清 AFP 变化模式对原发性肝癌 TACE 术后的疗效具有指导作用,转阴或下降模式与不变或上升模式相比,生存期明显延长。本文研究组 AFP 下降率(85.7%)虽高于对照组(78.3%),但两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。以上说明 TACE 术对艾滋病合并肝癌患者的近期疗效与普通肝癌患者基本一致。

综上所述,笔者认为对艾滋病合并肝癌患者可以行 TACE 术,但由于艾滋病患者的特殊性,术前应根据患者机体免疫状况行 HAART 及抗微生物治疗预防真菌等机遇性感染,严格掌握手术适应证,采用低于常规剂量的化疗药物进行治疗。本研究表明艾滋病合并肝癌患者 TACE 术后肝功能变化、免疫功能影响及疗效与一般肝癌患者无明显差异。由于临床上还没有艾滋病合并肝癌患者的治疗指南,且本研究样本量较小,随访时间较短,对艾滋病合并肝癌患者 TACE 术相关问题还需进行大样本的进一步研究,以便提高其安全性和有效性。

#### 参考文献:

[1] 胡浩.我国 2014 年新报告艾滋病感染者和病人 10.4 万例[EB/OL]. [http://news.xinhuanet.com/politics/2015-01/15/c\\_1114010443.htm](http://news.xinhuanet.com/politics/2015-01/15/c_1114010443.htm),2015-01-15.

- [2] 刘丽杰,罗治文,朱樑.合并感染人类免疫缺陷病毒的肝癌患者的治疗[J].胃肠病学和肝病杂志,2006,15(6):630-633.
- [3] 张永喜,桂希恩,钟亚华,等.艾滋病病毒感染人群中恶性肿瘤的常见类型及其生存分析[J].肿瘤研究与临床,2010,22(11):764-766.
- [4] Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients; role of hepatitis C and B viruses and alcohol[J]. J Hepatology, 2005, 42(6): 799-805.
- [5] 杨永波,程红岩.肝动脉化疗栓塞治疗中碘油用量的现状与研究进展[J].介入放射学杂志,2012,21(4):348-352.
- [6] 肖恩华,胡国栋,李锦清,等.化疗栓塞后肝细胞癌细胞凋亡和耐药基因表达的改变[J].放射学实践,2000,15(6):387-389.
- [7] 黄得校. IFN-TACE 对肝癌患者 T 细胞亚群的影响及安全性研究[D]. 广州:南方医科大学,2009.
- [8] 侯恩存,王新,练祖平,等.肝动脉化疗栓塞术对肝癌患者细胞免疫功能的影响[J].实用肿瘤学杂志,2006,20(5):372-374.
- [9] 王立静,苗同国,宁更献,等.肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J].介入放射学杂志,2015,24(2):165-168.
- [10] 侯恩存,王新,练祖平,等.肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J].临床外科杂志,2006,14(11):725-726.
- [11] 廖娟,王春晖,李肖,等.经导管肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者细胞免疫及调节 T 细胞的影响[J].肝脏,2011,16(3):198-201.
- [12] 潘初,王南,吴剑宏,等.原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞治疗后 T 细胞亚群改变及临床意义[J].放射学实践,2000,15(4):234-235.
- [13] 李彩霞,李传福,曹驰,等.肝癌患者 TACE 前后细胞免疫状态变化[J].山东大学学报(医学版),2003,41(5):553-555.
- [14] 卢伟,李彦豪,何晓峰,等.经导管动脉化疗栓塞术中化疗药物剂量对肝癌患者 T 细胞亚群的影响[J].第一军医大学学报,2002,22(6):524-526.
- [15] 夏咸军,陈辉,刘永福,等.艾滋病合并恶性肿瘤的临床特征及外科治疗分析[J].中华普通外科杂志,2012,27(9):763-765.
- [16] Xia XJ, Liu BC, Su JS, et al. Preoperative CD4 count or CD4/CD8 ratio as a useful indicator for postoperative sepsis in HIV-infected patients undergoing abdominal operations[J]. J Surg Res, 2012, 174(1):25-30.
- [17] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma; a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359(9319):1734-1739.
- [18] 卢伟,李彦豪,李祖国,等.小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉内化疗栓塞后肝癌细胞坏死及凋亡的比较研究[J].中华放射学杂志,2003,37(3):232-236.
- [19] 胡道予,李震,王南,等.小剂量与常规剂量化疗药物经动脉化疗栓塞术治疗肝癌的对照研究[J].临床放射学杂志,2004,23(6):502-506.
- [20] 梁茂全,苏洪英.肝癌化疗栓塞前后甲胎蛋白变化模式的临床意义[J].介入放射学杂志,2012,21(4):333-338.

(收稿日期:2015-07-22 修回日期:2015-09-01)