论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201502002

原发性肝癌首次TACE治疗时RIPA参与肿瘤供血的影响因素分析

罗家敏,罗小平,刘 曦,何明菊,杨 伟 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院放射科)

[摘要] **目的** 分析原发性肝癌首次经动脉插管化疗栓塞时右侧膈下动脉(right inferior phrenic artery,RIPA)参与肿瘤供血的相关影响因素,作为术前判断其是否存在供血的重要参考依据。**方法** 回顾性分析我院161例原发性肝癌首次行插管化疗栓塞时即行右侧膈下动脉造影者的MRI或CT、DSA资料,按肿瘤是否有RIPA参与供血分RIPA组与NRIPA组,分析两组病例肿瘤大小、位置、包膜,并对其行单因素分析及多因素logistic回归分析。**结果** 161例中RIPA参与肿瘤供血77例(47.8%),单因素分析显示肿瘤大小($P<0.01$)、是否累及肝包膜($P=0.034$)、肿瘤有无完整包膜($P<0.01$)、肿瘤主要部分所在肝段($P<0.01$)在两组间有统计学差异,多因素logistic回归分析显示肿瘤大小分类、有无完整包膜及肿瘤主要部分所在肝段为首次TACE治疗时RIPA参与肿瘤供血的独立预测因素。**结论** 原发性肝癌首次TACE治疗时,当肿瘤为位于肝裸区或膈下的大肝癌,尤其是位于Ⅶ段且无完整包膜者,RIPA参与肿瘤供血的机会增加。

[关键词] 原发性肝癌;经动脉插管化疗栓塞;右侧膈下动脉;肿瘤血供;影响因素
[中图法分类号] R331.37; R730.53; R735.7 [文献标志码] A

Causative factors of right inferior phrenic artery participating in blood supply of primary liver cancer at initial session of transcatheter arterial chemoembolization

Luo Jiamin, Luo Xiaoping, Liu Xi, He Mingju, Yang Wei (Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the causative factors of right inferior phrenic artery (RIPA) participating in the blood supply of primary liver cancer (PLC) at initial session of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) so as to provide important reference for judging whether there is blood supply from RIPA before TACE. **Methods** A retrospectively analysis was performed on the radiological data (MRI, CT or DSA) of 161 PLC patients who underwent RIPA angiography at the first TACE treatment in our hospital from November 2010 to November 2013. The patients were divided into RIPA group and non-RIPA group according to whether RIPA participated in tumor blood supply. Tumor size, location and tumor capsule were analyzed and compared between the 2 groups. Univariate and multivariate analyses were performed in this study. **Results** Among the 161 cases, 77 cases (47.8%) were founded to have the blood supply from RIPA at initial TACE session. Univariate analysis showed that tumor size ($P<0.01$), involving the liver capsule ($P=0.034$), intact tumor capsule ($P<0.01$) and liver segment of tumor location ($P<0.01$) were significantly associated with the blood supply. Multiple logistic regression analysis showed that the tumor size, intact tumor capsule and liver segment of tumor location were independent predictive factors for whether the PLC has blood supply from RIPA or not at initial TACE session. **Conclusion** When PLC is located in the bare area or directly beneath the diaphragm and of massive type, especially located in segment 7 and without an intact capsule, there are more chances for RIPA participating in blood supply of PLC at initial TACE session.

[**Key words**] primary liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; right inferior phrenic artery; blood supply; causative factors

Corresponding author: Luo Xiaoping, E-mail: luoxiaoping123@126.com

[通信作者] 罗小平,E-mail: luoxiaoping123@126.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150617.0848.010.html(2015-06-17)

原发性肝癌(primary liver cancer,PLC,简称肝癌)因其生物学特性等原因,往往在发现时已无法进行外科切除。目前经动脉插管化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)治疗是不可切除肝癌的首选治疗方法[1],而影响TACE疗效的关键在于完全栓塞肿瘤血供[2]。肝癌的滋养动脉多十分复杂,除肝动脉外,常并存多种肝外侧枝,如膈下动脉、内乳动脉、肋间动脉、网膜动脉等,其中以RIPA最常见[3]。既往研究发现,多次TACE治疗易引起肝动脉狭窄闭塞而增加RIPA参与肿瘤供血的概率,首次TACE治疗时,肝动脉多通畅,此时RIPA参与肿瘤供血的原因被认为主要与肿瘤的位置、大小有关[4-5]。我们在临床工作中发现,肝癌患者肿瘤包膜的出现率并不低,研究报道肝癌有包膜者在肝内转移、血管侵犯、预后及生存方面明显优于无包膜者[6-8],但尚无关于肝癌包膜与RIPA参与肿瘤供血之间关系的研究。本研究通过回顾性分析首次TACE治疗且行RIPA造影者之影像资料,评估肿瘤大小、位置、包膜对RIPA参与肿瘤供血的影响,以期对肝癌的TACE治疗提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集整理我院2010年11月至2013年11月间161例肝癌首次TACE治疗时怀疑有RIPA供血并于术中行RIPA造影的CT或MRI、DSA资料,其中,男性151例,女性10例,年龄28~83(52.69±12.08)岁。当出现以下情况时作为怀疑有RIPA供血:①肿瘤位于膈下并累及肝包膜;②肿瘤位于肝裸区;③术中肝动脉造影显示肿瘤染色与术前MRI或CT资料不符者[9]。纳入标准:①按原发性肝癌诊疗规范(2011年版)临床确诊肝癌[10];②有完整的术前CT或MRI资料及术中DSA资料;排除标准:①肿瘤为弥漫型而不能准确测量肿瘤大小者;②既往有肝肿瘤自发破裂病史、外科治疗史和/或经皮穿刺治疗史而可能形成侧支供血者。

1.2 仪器与方法

1.2.1 术前影像检查 术前影像检查采用PHILIPS 3.0T双源磁共振(Achieva TX)、TOSHIBA 320排螺旋CT(Aquilion ONE TSX-301A)、GE 1.5T磁共振(Signa EchoSpeed Excite Ⅱ)或GE 16层螺旋CT(LightSpeed Ulra16),上腹部CT检查包括平扫及常规动脉期、门脉期及平衡器三期增强扫描,上腹部MRI检查包括T_1WI、FSE T_2WI及三期增强扫描。

1.2.2 血管造影及TACE技术方法 在TOSHIBA数字平板X线血管机(INFX-8000V)或SHIMADZU数字血管机(Digitex Primier)下,采用Seldinger技术经右侧股动脉穿刺,以5F RH管选择性插管至腹腔干动脉、肝总动脉行DSA检查,包括动脉期、毛细血管期、静脉期图像;对疑有RIPA供血者,于腹腔干开口部或其邻近腹主动脉前壁、右肾动脉开口部或其邻近腹主动脉右前壁、肝总动脉、胃左动脉等寻找RIPA开口,寻找困难时可更换4F Yashiro或4F Cobra导管插管继续寻找直至成功后行DSA检查,必要时可以2.7F微导管(日本泰尔茂公司)行超选择性插管造影。根据肿瘤部位、形态、供血情况超选择性插管行TACE治疗。

1.2.3 影像资料分析 根据RIPA造影结果,将病例分为有RIPA供血组和无RIPA供血组,分别评估两组影像资料。由2名放射科主治以上医师独立评估,意见不同时经讨论达成一致。评估内容包括:①肿瘤部位,包括是否累及肝包膜与肿瘤所在肝段,肝段以肿瘤主要部分所在肝段记载;②肿瘤大小,以肿瘤最大直径记载;③肿瘤是否有完整包膜:包膜在CT平扫表现为肿瘤边缘等或稍低密度影,增强延迟期强化呈高密度;MRI上纤维包膜表现为T_1、T_2低信号环,假包膜则呈长T_1长T_2信号,纤维包膜与假包膜均表现为延迟强化。Ishigami等[11]研究发现,在肿瘤的大小、分级及侵袭力方面,有纤维包膜和有假包膜的肿瘤没有明显统计学差异,所以本研究将CT/MRI上有瘤周延迟强化的统归为有包膜,而不区分其包膜为纤维包膜或假包膜,但将包膜缺损部分大于1/3者列为无完整包膜组。

1.3 统计学处理

对两组间计量资料比较,采用独立样本t检验,计数资料采用χ^2检验。对肿瘤直径、是否累及肝包膜、肿瘤主要部分所在肝段、有无完整包膜行单因素分析后,纳入$P<0.05$的变量行多因素logistic回归分析。肿瘤大小转换为大小分类的计数资料后引入模型,肿瘤主要部分所在肝段为非等级多分类变量,所以将其用哑变量引入回归模型。采用SPSS 19.0统计软件处理,双侧检验,$\alpha=0.05$为检验水准。

2 结果

2.1 单因素分析

年龄、性别在两组中无统计学差异,资料具有可比性。单因素分析显示,肿瘤直径($P<0.001$)、是否累及肝包膜($P=0.034$)、有无完整包膜($P<0.001$)、肿瘤主要部分所在肝段($P<0.001$)在两组间有统计学差异,见表1。

肿瘤有完整包膜者65例,无完整包膜者96例。65例有完整包膜的肿瘤中,50例未发现RIPA参与供

血(图1);96例无完整包膜者中,62例发现有RIPA供血(图2)。

表1 首次TACE治疗时RIPA参与肝癌供血影响因素单因素分析

变量	初次TACE时HCC有无RIPA供血		t/χ^2	P值
	无(n=84)	有(n=77)		
年龄	53.6±12.0	51.5±12.4	1.09	0.277
性别			0.633	0.426
男	80	71		
女	4	6		
直径	72.36±39.84	116.7±41.2	6.930	<0.001
≤30 mm	15	0		
31~50 mm	17	3	40.987	<0.001
51~100 mm	33	23		
≥100 mm	19	51		
部位			5.728	0.017
未累积肝包膜	28	13		
累积肝包膜	56	64		
包膜				
无完整包膜	34	62	26.759	<0.001
有完整包膜	50	15		
肝段				
Ⅰ段	3	1		
Ⅱ段	4	1	31.297	<0.001
Ⅲ段	3	1		
Ⅳ段	7	3		
Ⅴ段	19	3		
Ⅵ段	15	6		
Ⅶ段	10	28		
Ⅷ段	23	34		

2.2 多因素logistic分析

纳入单因素分析$P<0.05$的变量(肿瘤直径、是否累及肝包膜、有无完整包膜、肿瘤主要部分所在肝段)进行多因素logistic回归分析,肿瘤主要部分所在肝段为非等级多分类变量,将其用哑变量引入回归模型。结果显示肿瘤直径、有无完整包膜及所在肝段与RIPA参与肝癌供血相关($P<0.05$),且肿瘤直径为危险因素($P<0.01$),肿瘤包膜为保护因素($P<0.01$),见表2。肿瘤所在肝段亦为RIPA参与肝癌供血影响因素,我们对各肝段进一步行单因素分析显示,肿瘤位于Ⅶ、Ⅷ、Ⅱ段时,为RIPA参与肝癌供血的危险因素,其中,又以位于Ⅶ段肿瘤最易产生RIPA供血。

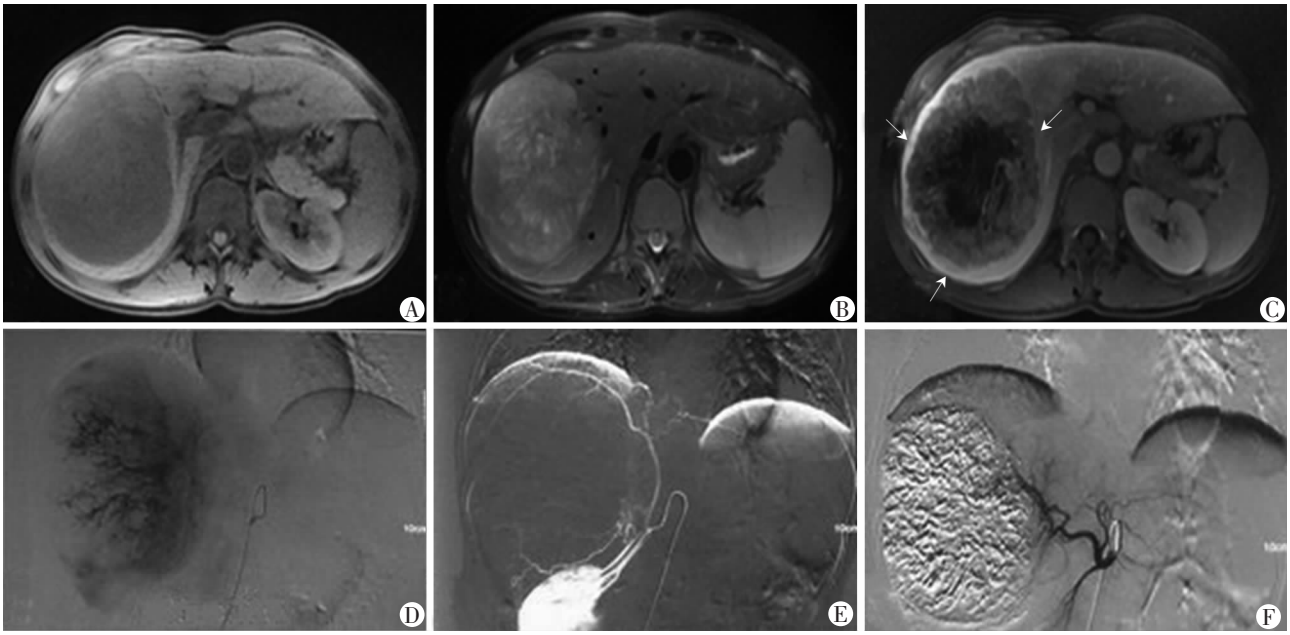
表2 首次TACE治疗时RIPA参与肝癌供血多因素logistic回归分析

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% *CI* for Exp(B)	
						Lower	Upper
直径	1.57	0.31	25.37	0.000	4.809	2.610	8.859
包膜	-1.68	0.45	13.97	0.000	0.185	0.076	0.448
肝段哑变量4	-1.76	0.65	7.27	0.007	0.171	0.047	0.617
肝段哑变量5	-1.34	0.66	4.05	0.044	0.262	0.071	0.965
肝段哑变量6	1.48	0.66	5.02	0.025	4.424	1.205	16.234
常量	-4.35	1.06	16.60	0.000	0.013		

*B:偏回归系数;SE:标准误;Wald:卡方值,等于B/SE的平方值;Exp(B):即OR值;CI:置信区间。肝段哑变量4、5、6分别代表不同水平的哑变量赋值

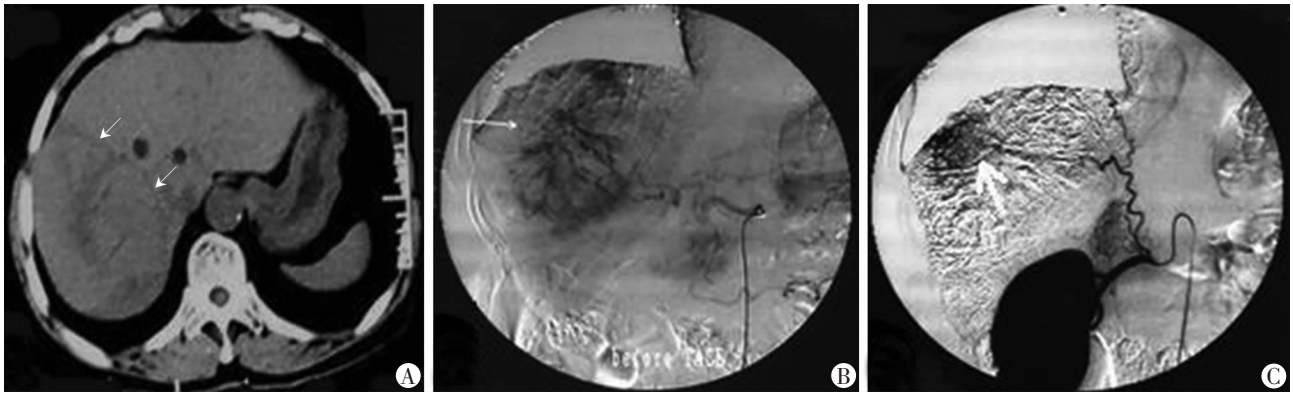
3 讨论

肝癌TACE治疗因其具有创伤小、副作用低、疗效



A:右肝占位T_1相;B:右肝占位T_2相;C:延迟相肿瘤周围完整包膜(箭头所示);D:右肝团块状肿瘤染色;E:RIPA造影未见肿瘤染色;F:右肝碘油沉积形态与术前MRI相符

图1 包膜完整之HCC首次TACE治疗时影像表现



A:有部分包膜肿瘤CT平扫(箭头所示);B:腹腔干造影肿瘤染色部分缺损(箭头所示);C:RIPA分支肿瘤染色(箭头所示)

图2 无完整包膜之HCC首次TACE治疗时影像表现

肯定等众多优势而成为不可切除肝癌尤其是大肝癌的首选治疗方法。该技术成功的前提与疗效的根本保障在于对肿瘤肝内及肝外滋养动脉超选择性插管并彻底阻断其血供。在众多肝外侧枝血供中,RIPA为最常见也最主要的侧枝血供。RIPA是膈肌的主要血供,在肝裸区RIPA分支与肝脏直接接触并与肝动脉存在潜在交通,可因肿瘤病灶缺氧或侵犯而参与肿瘤供血[12-13]。

3.1 RIPA参与肿瘤供血与肿瘤大小相关性

当肝癌体积较大、外生性生长、位于包膜下区域时易形成肝外侧枝血供,也有位于肝包膜下、肝裸区或悬韧带旁的小肝癌获得肝外侧枝供血。对临近器官、组织的直接侵犯或粘连被认为是形成侧枝血供的主要机制,而肝动脉的狭窄、闭塞可加速肝外侧枝血供的形成[4]。在首次TACE治疗,且之前无相关外科手术及介入治疗史时,肝动脉多通畅,对此种情况下RIPA形成肿瘤侧枝的影响相关报道较少[5],且样本量较小。

Chung等[14]发现与肿瘤侧枝形成最相关的原因为肿瘤大小,当肿瘤直径>6 cm时,侧枝出现率明显增高;本次研究发现,当肿瘤直径>5 cm时,RIPA参与肿瘤供血率较<5 cm者明显增加(74/126与3/35),这也与Chen等[15]报道结果相符。可见,肿瘤大小为肝癌形成RIPA侧枝的一个危险因素,随着肿瘤体积增大,肝动脉可能不足以供给肿瘤所需营养,肿瘤更易侵及其周围动脉以形成侧枝血供,因此RIPA参与肿瘤供血的几率增高。

3.2 RIPA参与肿瘤供血与肿瘤所在肝段相关性

文献[16-17]发现有RIPA供血者肿瘤多位于肝右后叶、肝裸区及近膈顶处,但未进一步具体分析其所在肝段。在肝脏后膈面没有腹膜包被而直接与膈肌相接触的部分被称为肝裸区,其包含了Ⅰ、Ⅱ、Ⅶ段的一部分,在此区域,RIPA分支直接与肝脏表面接触并存在潜在交通[18]。因此,位于上述肝段的肿瘤易形成RIPA侧枝血供。

在本研究中,位于Ⅰ~Ⅷ段的肿瘤均发现有RIPA供血,但以位于Ⅶ、Ⅷ段的肿瘤为主(62/77),且较无RIPA供血组有明显差异($P<0.001$)。再次行统计分析后发现,肿瘤位于Ⅶ、Ⅷ、Ⅱ段时,为RIPA参与肝癌供血的危险因素,其中,又以位于Ⅶ段肿瘤最易产生RIPA供血(表2)。我们认为这与RIPA各分支及其走行相关。RIPA发出后沿脊柱侧缘上行,分出前支、后支、横膈支及肾上腺上、中支,部分LIPA的前支也可起源于RIPA[19],各分支发出后沿膈肌走行分布于膈肌相应区域。位于右肝近横膈及裸区的肿瘤可能由前支、后支供血,位于左肝近横膈及裸区的肿瘤则可能有起源于RIPA的LIPA前支供血。

3.3 RIPA参与肿瘤供血与肿瘤包膜相关性

本研究除发现肿瘤大小(直径)、位置与RIPA参与肿瘤供血相关外,也证实了肿瘤包膜的形态影响RIPA的侧枝血供形成。肿瘤包膜形成是肝癌的一个形态特征,其形成机制目前尚存争议,但被认为是肿瘤生长缓慢的一种标志。当肿瘤呈浸润性生长时,可侵及包膜进而突破包膜,境界变为模糊不清,出现局部结节状突出,甚至瘤旁卫星灶形成。既往研究发现肝癌包膜与肿瘤的侵袭力、预后及生存相关,文献[6-8]报道有包膜者在术后生存期、血管侵犯及肝内转移等方面均优于无包膜者,其原因可能与肿瘤包膜形成了一道屏障,延缓或阻止肿瘤细胞向周围扩散有关。

在本研究中,有完整包膜者RIPA侧枝形成少于无完整包膜者(表1),甚至位于膈下且呈外生性生长累及肝包膜之巨块型肝癌病例,但因其有完整肿瘤包膜而RIPA并未参与肿瘤供血(图1)。我们认为其原因与肿瘤包膜形成降低肿瘤侵袭力类似,即肿瘤包膜延缓甚至阻挡了肿瘤组织向周围浸润,从而减少甚至

避免了肝包膜受累及肿瘤组织对膈肌的侵犯、粘连,进而降低了RIPA参与肿瘤供血的概率。

青云等[20]报道在该研究167例病例中,首次TACE时发现RIPA参与供血所占比例较大(约56%),并认为其原因与组中病灶直径较大、病变解剖部位及生长方式有关。本研究对161例首次TACE时发现RIPA供血的肝癌病例行回顾性研究,发现首次TACE时RIPA参与供血与肿瘤大小、所在部位及肿瘤包膜相关,肿瘤包膜形成间接反映了肿瘤膨胀性缓慢生长,因此,本研究证实了青云等关于首次TACE时RIPA参与供血影响因素的猜想。

因此,我们认为首次TACE治疗时,根据术前影像资料,评价肿瘤大小、位置及包膜情况,而综合考虑其有无RIPA侧枝血供可能。若肿瘤位于肝裸区或膈下,尤其是位于Ⅶ段的大肝癌,且肿瘤部分突破包膜甚至无包膜者,即使为首次TACE治疗,RIPA参与肿瘤供血的可能性也极高,术中应于各部位仔细寻找RIPA并行超选择性插管以明确其血供情况,对有RIPA供血者行完全、彻底栓塞,以增强TACE疗效,延长治疗间期。

参考文献:

[1] Mitchell J W, OConnell W G, Kisza P, *et al*. Safety and feasibility of outpatient transcatheter hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20(2): 203-208.

[2] Paul S B, Gamanagatti S R, Mukund A, *et al*. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: significance of extrahepatic collateral supply[J]. Indian J Cancer, 2011, 48(3): 339-344.

[3] Cheng L F, Ma K F, Fan W C, *et al*. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic collateral arterial supply[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2010, 54(1): 26-34.

[4] Kim H C, Chung J W, An S, *et al*. Hepatocellular carcinoma: detection of blood supply from the right inferior phrenic artery by the use of multi-detector row CT[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(11): 1551-1557.

[5] Hieda M, Toyota N, Kakizawa H, *et al*. Evaluation of hepatocellular carcinoma supplied by the right inferior phrenic artery at initial treatment[J]. J Comput Assist Tomogr, 2008, 32(6): 877-881.

[6] 刘杨安, 刘富瑶, 张二雷, 等. 无肿瘤包膜的肝细胞癌临床病理特征及术后预后分析[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2013, 42(5): 592-596.

[7] Jun L, Zhenlin Y, Renyan G, *et al*. Independent factors and predictive score for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following curative hepatectomy[J]. Oncologist, 2012, 17(7): 963-969.

[8] Kim I, Kim M J. Histologic characteristics of hepatocellular carcinomas showing atypical enhancement patterns on 4-phase MDCT examination[J]. Korean J Radiol, 2012, 13(5): 586-593.

[9] Cazejust J, Bessoud B, Colignon N, *et al*. Hepatocellular carcinoma vascularization: from the most common to the lesser known arteries[J]. Diagn Interv Imaging, 2014, 95(1): 27-36.

[10] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.

[11] Ishigami K, Yoshimitsu K, Nishihara Y, *et al*. Hepatocellular carcinoma with a pseudocapsule on gadolinium-enhanced MR images: correlation with histopathologic findings[J]. Radiology, 2009, 250(2): 435-443.

[12] Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, *et al*. Chemoembolization for the treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21(8): 1226-1234.

[13] Gwon D I, Ko G Y, Yoon H K, *et al*. Inferior phrenic artery: anatomy, variations, pathologic conditions, and interventional management[J]. Radiographics, 2007, 27(3): 687-705.

[14] Chung J W, Kim H C, Yoon J H, *et al*. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: prevalence and causative factors of extrahepatic collateral arteries in 479 patients[J]. Korean J Radiol, 2006, 7(4): 257-266.

[15] Chen G W, Song B, Li Z L, *et al*. Ectopic blood supply of hepatocellular carcinoma as depicted by angiography with computed tomography: associations with morphological features and therapeutic history[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71942.

[16] 李华南, 成艺, 潘素珍. 膈下动脉参与肝脏肿瘤供血的影像与介入治疗[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(8): 1044-1045.

[17] 傅晓明, 刘圣, 施海彬, 等. 原发性肝癌右膈下动脉的栓塞治疗[J]. 江苏医药, 2011, 37(2): 199-200, 封2.

[18] Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y, *et al*. Arterial blood supply to the caudate lobe of the liver from the proximal branches of the right inferior phrenic artery in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after chemoembolization[J]. Jpn J Radiol, 2012, 30(1): 45-52.

[19] Miyayama S, Yamashiro M, Yoshie Y, *et al*. Inferior phrenic arteries: angiographic anatomy, variations, and catheterization techniques for transcatheter arterial chemoembolization[J]. Jpn J Radiol, 2010, 28(7): 502-511.

[20] 青云, 罗小平, 刘曦, 等. 右侧膈下动脉起源及其在原发性肝癌中参与供血的影像特征[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(5): 478-482.

(**收稿**:2015-02-01;**修回**:2015-03-19)

(编辑 汪勤俭)