

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.10.019

肝动脉化疗栓塞联合经皮氩氦冷冻及无水乙醇注射治疗肝癌的临床研究

朱伟良¹, 李民英², 张 健¹, 汪森明¹, 张积仁¹

Clinical Trial Report of TACE Combined with PLCT and PEIT in Treatment of Liver Cancer

ZHU Wei-liang¹, LI Min-ying², ZHANG Jian¹, WANG Sen-ming¹, ZHANG Ji-ren¹

1. Department of Oncology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; 2. Department of Radiology, Zhongshan City People's Hospital

Abstract: Objective To assess the safety and effect of transarterial chemoembolization (TACE), associated with percutaneous local cryotherapy (PLCT) and percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) in treating unresectable liver malignance, and compared with TACE combined with PEIT alone. **Methods** One hundred and thirty-two patients with unresectable HCC were enrolled in this study. Seventy-six patients underwent TACE associated with PLCT and PEIT (triple-modality group), 56 patients underwent TACE associated with PEIT alone (bi-modality group). **Results** Response rate (RR) (42.1% vs 17.9%), Clinical benefited rate (85.5% vs. 69.6%) and Time to progress (TTP) (12w vs. 10w) between triple-modality and bi-modality group were statistically significant ($P < 0.05$). 1-year survival rate was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** TACE combined with PLCT and PEIT is more effective than TACE combined PEIT alone, is a rational safe and effective multi-modality treatment model for unresectable HCC and worth further attention.

Key words: Hepatic neoplasms; Embolization; Cryotherapy; Ethanol

摘 要:目的 联合肝动脉栓塞化疗 (transarterial chemoembolization, TACE)、经皮局部氩氦刀消融 (percutaneous local cryotherapy, PLCT) 和经皮瘤内无水乙醇注射治疗 (percutaneous ethanol injection therapy, PEIT) 三种微创方法综合治疗失去手术机会的肝癌, 并与 TACE 单纯联合 PEIT 治疗相比较, 观察其疗效和安全性。 **方法** 132 例巨块型或结节型原发性肝癌入选, 76 例接受 TACE、PLCT、PEIT 三种微创治疗 (三联组), 56 例接受 TACE 及 PEIT 两种微创方法治疗 (两联组)。 **结果** 三联组和两联组之间的有效率 (42.1% 和 17.9%)、临床获益率 (85.5% 和 69.6%)、中位疾病进展时间 (12 周和 10 周) 比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 1 年生存率 (75.0% 和 60.7%) 比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。 **结论** TACE 联合 PLCT 及 PEIT 比单纯联合 PEIT 治疗, 明显提高了有效率和临床获益率, 并延长了中位疾病进展时间, 是一种合理、安全、有效的综合治疗模式。

关键词: 肝癌; 栓塞; 冷冻治疗; 乙醇

中图分类号: R735.7; R730.53 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2009)10-0882-04

0 引言

经皮经导管肝动脉栓塞化疗术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 目前被公认为是不能手术切除的肝癌的首选疗法之一, 但由于 TACE 未能使肿瘤细胞完全坏死, 成为复发或转移的根源, 反复 TACE 还可以加重肝功能损害, 影响其远期疗效^[1-3]。经皮无水乙醇注射 (Percutaneous

ethanol injection therapy, PEIT) 治疗小肝癌取得了显著效果, 不过由于无水乙醇在大肿瘤的弥散程度有限, 导致其对大肝癌疗效欠佳。有学者认为将 TACE 与 PEIT 联合, 可以相互取长补短提高疗效, 先后进行随机对照研究发现 TACE/PEIT 优于单纯 TACE^[4-5], 然而研究中发现 TACE 联合 PEIT 后疗效仍不够满意。本肿瘤中心将经皮局部氩氦冷冻 (percutaneous local cryotherapy, PLCT) 与 TACE 及 PEIT 相联合 (TACE/PLCT/PEIT), 综合治疗失去手术机会的肝癌, 取得了一定疗效。

收稿日期: 2008-10-26; 修回日期: 2009-04-29
作者单位: 1. 510282 广州, 南方医科大学珠江医院肿瘤科; 2. 中山市人民医院放疗科
作者简介: 朱伟良 (1977-), 男, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤的微创治疗研究

1 资料与方法

1.1 临床资料

入选标准:巨块型或结节型原发性肝癌,主瘤直径>3 cm。全部病例均经病理学、影像学或肿瘤标记物确诊。患者心、肺、肝肾功能、出凝血机制基本正常。所有患者均签署手术知情同意书。

排除标准:1)弥漫型肝癌;2)一般情况差,KPS评分低于50;3)肝功能 Child-Pugh C 级;4)有脑、肺等重要脏器转移。

根据上述标准,132 例入选。男 106 例,女 26 例,年龄(26~72)岁,平均年龄45.8岁。肝功能 Child-Pugh A 级 103 例,B 级 29 例。肿瘤最大直径22.0 cm。两组患者的基本资料具有可比性,见表 1。

表 1 患者基本资料
Table 1 Basic data of the patients

Group	n	Age (y)	M/F	A/B*	Tumor diameter (cm)	AFP >200μg/L
Triple-modality	76	45.3±6.4	60/16	59/17	5.8±1.4	52
Bi-modality	56	50.1±4.8	46/10	44/12	5.3±1.8	33
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Note: * Child-Pugh grade

1.2 治疗方法

所有患者均首先行肝动脉介入栓塞化疗,TACE/PLCT/PEIT 组 TACE 后 1~2 周后针对栓塞不满意病灶行氩氦冷冻治疗(一般选择病灶直径>3 cm,非临近横膈、胆囊、肝门等部位),最后针对栓塞化疗及冷冻治疗后残留病灶行 PEIT 治疗。TACE/PEIT 组在 TACE 治疗一周左右后即进行 PEIT 治疗。联合治疗后 1 月复查 CT,肿瘤缩小或稳定者继续观察,肿瘤进展者根据分组继续 TACE/PLCT/PEIT 或 TACE/PEIT 治疗。

1.2.1 TACE

术前 30 min 肌注非那根 25 mg、杜冷丁 50 mg,静脉注射格拉司琼 5 mg、地塞米松 5 mg。患者仰卧位,采用 Seldinger 技术,经皮股动脉穿刺,在数字减影系统下将导管超选择插入肿瘤供血动脉(肝固有动脉或者肝左/右动脉),注射超液化碘油(5~30)ml、阿霉素或吡柔比星(10~20)mg、丝裂霉素(2~6)mg 三种药物的混悬液。术后股动脉穿刺侧下肢伸直制动(6~8)h,观察生命体征、穿刺局部渗血情况。

1.2.2 PLCT

术前 30 min 皮下注射阿托品0.5 mg。静脉注入芬氟合剂 1/2 量或杜氟合剂 1/2 量以麻醉诱导。穿刺进针前 3 min,静脉慢注异丙酚 2 mg/kg 以维持麻醉。视手术进度以 1 mg/kg 追加,B 超或 CT

确定穿刺点后,用 2%利多卡因在穿刺进针点局部逐层浸润麻醉。切开皮肤,切口约 1 cm,用带 J 型导丝的穿刺针在 B 超或 CT 引导下穿刺至肿瘤中央,退出穿刺针,扩张管扩张后插入非金属鞘管,将冷冻探头插至肿瘤对侧边缘处,穿刺过程注意避免损伤横膈、大血管、胆囊和消化道。根据肿瘤大小选择不同直径冷冻探头,一般 2、3、5 mm 直径冷冻探头分别可形成约 3、5、8 cm 直径冰球,必要时可选择 2~3 根冷冻探头。开启氩氦刀,予氩气快速冷冻,冷冻中央最低温度达 140℃左右,持续 15 min。氦气解冻至 4℃~8℃后,重复冻融 1 个周期。术中 B 型超声或 CT 监测冰球形成,动态观察冷冻范围,了解冰球与周边重要脏器毗邻情况,若肿瘤小于 5 cm,冰球应完全包裹肿瘤,并尽量超过肿瘤边缘 1 cm。治疗结束,拔出冷冻探头,用止血胶经鞘管注射堵塞针道,预防出血。术中持续心电图监护,监测血氧饱和度,注意体温变化,必要时留置导尿,观察尿量、颜色。术后患者卧床休息(6~8)h,观察生命体征、尿量、腹部体征、穿刺局部渗出情况。

1.2.3 PEIT

B 型超声确定穿刺点后,用 2%利多卡因在穿刺进针点局部逐层浸润麻醉。在 B 型超声引导下,用顶端封闭并有三个侧孔的穿刺针穿刺至肿瘤中央,用注射器缓慢注入无水乙醇,停留半分钟左右,退出穿刺针同时注入 2%利多卡因(3~5)ml。注射无水乙醇的总量可以通过公式 $V(\text{ml}) = 4/3 \times \pi \times (r + 0.5)^3$ 计算出来,其中 V 代表总量,r 代表肿瘤半径。分多次注射,每周根据患者情况注射 1~2 次,每次注射量为(4~15)ml,如果在治疗过程中发现无水乙醇渗入胆管或血管则立即停止治疗。术后卧床休息(2~4)h,疼痛明显时对症处理。

1.3 评价标准

1.3.1 有效率及临床获益率

治疗后 1 月复查上腹部平扫 + 增强 CT 或 PET-CT 评价客观疗效。完全缓解(CR)定义为:原 AFP 升高者降至正常,肿瘤完全为碘油覆盖,或者未覆盖区域经过冷冻或无水乙醇注射后 CT 或 PET-CT 扫描认定为灭活区域。部分缓解(PR)定义为:肿瘤 50%以上区域为碘油覆盖,或者经过冷冻或无水乙醇注射后 CT 或 PET-CT 扫描认定为灭活区域。进展(PD)定义为:出现新发病灶或肿瘤增大 25%以上。介于 PR 与 PD 之间定义为稳定(NC)。CR + PR 定义为有效率,CR + PR + NC 定义为临床获益率。

1.3.2 疾病进展时间(time to progress, TTP)及生存率

随访 1 年以上,评价两组患者的中位 TTP 及总生存率。

1.4 统计学方法

应用 SPSS10.0 统计软件包,完全缓解率、有效率和临床获益率比较使用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法作生存曲线。

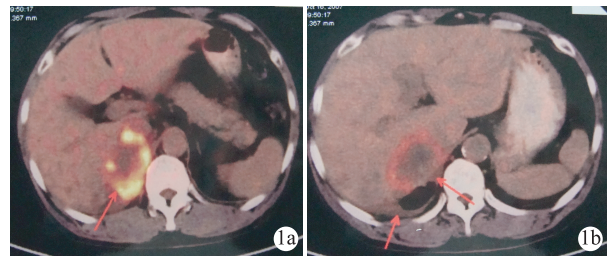
2 结果

2.1 治疗后患者一般情况

全组患者均顺利完成 TACE、PLCT 和 PEIT,无手术死亡者。三联组治疗后 47 人次出现发热,36 人次出现上腹部疼痛,29 人次出现谷丙转氨酶 (ALT) 升高超过正常值 2 倍以上。两联组 22 人次出现发热,15 人次出现上腹部疼痛,12 人次出现谷丙转氨酶 (ALT) 升高超过正常值 2 倍以上。副反应程度大都较轻,经过护肝、对症治疗 1 周左右可恢复正常。治疗过程中未出现 TACE 可能发生的重要脏器非靶向栓塞、动脉夹层,PLCT 可能出现内出血、胆瘘、“冷休克”、肝破裂,以及 PEIT 可能导致的出血、胆瘘、针道种植等严重并发症。

2.2 近期疗效

综合治疗后 1 月行 CT 或 PET-CT 复查,见图 1。完全缓解率三联组 13.2% (10/76),两联组 7.1% (4/56),未达到统计学差异 ($P>0.05$)。三联组 28.9% (22/76) 的患者部分缓解、43.4% (33/76) 稳定,14.5% (11/76) 的患者进展,有效率 (response rate, RR) 42.1% (32/76),临床获益率 85.5% (65/76),中位疾病进展时间 (time to progressive, TTP) 12 周。两联组 10.7% (6/56) 的患者部分缓解,51.8% (29/56) 稳定,30.4% (17/56) 进展,有效率 17.9% (10/56),临床获益率 69.6% (39/56),中位疾病进展时间 10 周。两组之间的有效率、临床获益率及中位疾病进展时间差异显著。



1a: PET-CT image of HCC before combination therapy;
1b: PET-CT image of HCC after combination therapy

图 1 肝癌的 PET-CT 影像图
Figure 1 PET-CT image of HCC

2.3 生存期

全部患者治疗后随访 1 年,无失访。三联组 1

年生存率 75.0% (57/76)。两联组 1 年生存率 60.7% (34/56),两组之间无统计学差异,见图 2。两组共 41 例患者死亡,死亡原因相似,主要为肝功能衰竭,并发肝昏迷或上消化道出血、肾功能不全等。

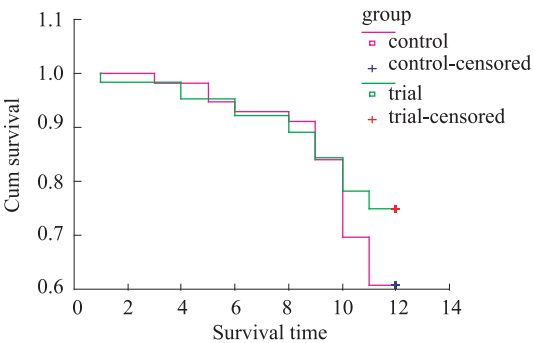


图 2 生存期曲线
Figure 2 survival curve

3 讨论

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,每年约 13 万患者死于肝癌。其发病率现已上升为恶性肿瘤的第二位,在城市仅次于肺癌,在农村仅次于胃癌。手术切除或肝移植是其目前首选治疗方法,但临床上由于各种原因,手术切除率仅为 10%~30%。近年来随着微创技术水平的提高及其设备的发展,为临床能最大限度地杀灭肿瘤、最大程度地减轻患者痛苦、同时最大限度地保留肝功能提供了方便。但是目前任何单一治疗均有其局限性,因此目前国内外很多学者联合应用多种微创手段来弥补单一疗法的不足,发挥相加或协同的抗癌效应,这是目前肝癌临床研究热点和今后发展趋势^[6-8]。

肝癌结节富含血供,其来源约 90% 为肝动脉供血,肝动脉栓塞化疗可致癌灶缺血坏死达到治疗目的。因此在临床上,对于不能切除的巨块型或结节型肝癌, TACE 是重要治疗手段。但由于癌结节周边多由门静脉供血或栓塞后肿瘤有侧支血供,因此单纯栓塞治疗难以达到根治目的。无水乙醇注射治疗通过使细胞脱水、蛋白质变性及栓塞小血管而使肿瘤坏死^[9-10]。自 1983 年日本学者杉甫报道以来广泛应用于临床取得了较好的疗效,尤其对于 < 3 cm 的小肝癌,多个报道其疗效与手术切除相近,其优点是操作简单、穿刺损伤很小,但每次消融范围不大,且无法杀灭不能通过影像学发现或定位的病灶,尤其是亚临床病灶。

冷冻治疗是通过细胞内外冰晶的物理损伤作用、脱水和复温后细胞内外水电解质及酸碱代谢失衡、微循环障碍以及冷冻免疫等综合因素来灭活肿瘤细胞^[11-12]。影响冷冻治疗疗效的因素主要为冰球

大小是否能完全包裹肿瘤,包裹不完全是局部复发和转移的主要因素。其优点是能一次性快速达到较大范围的消融,且消融范围边界清晰明确,但操作难度及穿刺损伤相对无水乙醇注射要大,也无法对亚临床病灶进行消融。另外由于冷冻治疗所形成的冰球为较规则的椭圆形,当肿瘤形状不规则、位于肝顶部或相邻于横膈、结肠、大胆管、大血管等重要结构、肿瘤较大需要多根冷冻针时,冰球往往不能完全包裹肿瘤而造成“漏空现象”。而且当肝内肿瘤数量较多时,多次穿刺将增加出血、针道种植等并发症发生的几率。

对于无法手术切除的大肝癌,根据 TACE 与 PEIT 的优势互补性,已有许多学者将两者联合,取得了较好疗效。但是许多肝癌尤其是大肝癌有肿瘤隔膜,限制了无水乙醇的扩散,导致乙醇在肿瘤内扩散不均一。而且治疗过程中其扩散范围不易清晰监测,很难预计其所能形成的坏死区域的大小^[13-14]。因此 TACE 联合 PEIT 后虽能提高疗效,但仍远未达到理想效果,尤其是对于 TACE 治疗后碘油沉积不佳的较大肿块,由于 PEIT 每次消融范围小,需多次穿刺,增加患者痛苦及针道种植机会同时很难使肿块完全消融。

因此我们根据这三种微创手段的不同作用机制及优缺点,利用其优势互补,进行三种疗法联合治疗无法手术切除的肝癌。首先进行 TACE 治疗,栓塞肿瘤供血动脉后可使大部分病灶包括一些亚临床病灶失去活性,同时可减少随后进行冷冻或乙醇注射治疗时出血的机会。然后针对栓塞不满意的病灶,尤其是直径>3 cm 的肿块,首先进行 PLCT 治疗,进一步消融绝大部分肿瘤尤其是较大的肿块同时,冷冻可以破坏肿瘤隔膜,使肿瘤组织疏松,使后续的 PEIT 治疗时无水乙醇更易弥散至整个肿瘤。最后针对血供不丰富、肿块较小或者靠近横膈、大胆管、大血管等重要结构的病灶,由于 TACE 栓塞不满意,冷冻消融不完全的残留病灶进行 PEIT 治疗。相对于单纯 TACE 联合 PEIT 而言,加上冷冻治疗后可以快速减轻肿瘤负荷,减少 PEIT 的穿刺次数,提高肿瘤的完全消融率。本研究进行对照试验比较 TACE/PEIT 联合加与不加冷冻治疗的疗效,所有患者均顺利完成各微创手术,无手术相关死亡及其内出血、胆瘘、肝破裂等严重并发症。三联组 13.2% (10/76) 患者完全缓解, 28.9% (22/76) 的患者部分缓解, 43.4% (33/76) 患者稳定, 14.5% (11/76) 的患者进展, 有效率 42.1% (32/76), 临床获益率 85.5% (65/76), 中位疾病进展时间 (TTP) 12 周, 1 年生存率 75.0% (57/76)。两联组 CR 7.1% (4/56), PR

10.7% (6/56), NC 51.8% (29/56), PD 30.4% (17/56), RR 17.9% (10/56), 临床获益率 69.6% (39/56), TTP10 周, 1 年生存率 60.7% (34/56)。统计学分析显示 TACE/PEIT 联合加上冷冻治疗后明显提高了有效率和临床获益率,并延长了中位疾病进展时间。1 年生存率上统计学分析虽无显著差异,但已较对照组提高了 15%,考虑可能是大部分患者生存时间超过 1 年,尚有待更长时间的随访方可观察到两组间的生存期差异。因此我们认为 TACE 联合 PLCT 及 PEIT 是一种合理、安全、有效的综合治疗模式,值得更大样本量、更长随访时间的研究。

参考文献:

- [1] Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Radiology, 2002, 224(1):47-54.
- [2] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007,30(1):6-25.
- [3] 徐辉,王滨,高志芹,等. 肝动脉化疗栓塞对肝癌肿瘤新生血管生成的影响[J]. 实用放射学杂志, 2004,20(7):620-622.
- [4] Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, et al. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and ethanol injection for advanced hepa-tocellular carcinoma [J]. Sem Oncol, 1997,24: 6(Suppl):50-55.
- [5] Kamada K, Kitamoto M, Aikata H, et al. Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma [J]. Am J Surg, 2002,184(3): 284-290.
- [6] 张丽萍,齐文杰,刘志发. 中晚期肝癌的非手术治疗临床进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2004,31(5):903-905.
- [7] Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update [J]. Arch Iran Med, 2007,10(3):361-371.
- [8] Jasen MC, Van hillegersberg R, Chamuleau RA, et al. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review [J]. Eur J Surg Oncol, 2005,31(4):331-347.
- [9] Cho YB, Lee KU, Suh KS, et al. Hepatic resection compared to percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma using propensity score matching [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007,22(10):1643-1649.
- [10] Shiina S, Tateishi R, Yoshida H, et al. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. From ethanol injection to radio-frequency ablation [J]. Saudi Med J, 2007,28(6): 831-837.
- [11] 张积仁,刘端祺. 肿瘤物理治疗新技术 [M]. 北京:人民军医出版社, 2006: 113-114.
- [12] Jungraithmayr W, Burger D, Olschewiski M, et al. Cryoablation of malignant liver tumors: results of a single center study [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005,4(4):554-560.

[编辑:周永红;校对:杨 卉]