

经皮冷消融联合酒精注射治疗不能切除的肝细胞癌

徐克成 牛立志 胡以则 何卫兵 郭子倩 左建生

【摘要】 目的 评价经皮冷消融联合经皮酒精注射(PEI)治疗不能切除的肝细胞癌(HCC)的有效性和安全性。方法 65 例 HCC 患者共 105 个肿瘤块接受经皮冷消融治疗。冷消融采用 Cryocare 系统,氩气作为冷却剂,共给予 2 次冷却-复温循环,每次冷却时冷冻刀顶端温度为 -180°C 。其中 36 例瘤块直径大于 6 cm 的患者,在冷消融治疗后 1~2 周接受 PEI 治疗,每周 1 次,连续 4~6 次。结果 在平均随访期为 16 个月(5~21 个月)内,32 例(49.2%)无瘤生存,22 例(33.8%)生存但有肿瘤复发,其中 2 例骨转移,3 例肺转移,其余 17 例为肝内复发,但仅有 3 例是原先冷消融部位复发。在随访 1 年以上的 41 例患者中,有 32 例(78%)迄今仍生存,包括无复发和有复发的病例。8 例(12.3%)死于肿瘤复发,3 例(4.6%)死于非癌性原因。有 CT 复查资料的 43 例中,38 例(88.4%)显示肿瘤缩小。冷消融治疗后 22 例行瘤块活检,除 1 例外,均显示为坏死性疤痕组织。冷消融治疗前血清甲胎蛋白(AFP)升高的病例中,91.3%在治疗后 3~6 个月内 AFP 下降至正常或接近正常。冷消融并发症包括 1 例发生肝包膜开裂,4 例发生一过性血小板降低,2 例发生无症状性右侧胸腔积液,2 例在原先冷消融部位发生肝脓肿。结论 经皮冷消融为不能手术切除的 HCC 提供了安全而有效的治疗手段。

【关键词】 肝细胞癌;冷消融;经皮酒精注射;治疗

Percutaneous cryoablation combined with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma XU Kecheng, NIU Lìzhì, HU Yìzhe, et al. *Oncology Center, Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510300, China*

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of percutaneous hepatic cryoablation combined with percutaneous ethanol injection (PEI) for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) unsuitable for surgical resection. **Methods** One hundred and five masses in 65 HCC patients underwent percutaneous hepatic cryoablation. The cryoablation was performed using Argon gas as a cryogen in the Cryocare System. Two freeze-thaw cycles were performed, each reaching a temperature of -180°C at the tip of the probe. PEI was given 1 or 2 weeks after cryoablation and then once a week for 4~6 weeks in 36 patients with tumor mass larger than 6 cm in diameter. Absolute alcohol (100%) was slowly injected into periphery zone of cancerous tissues in liver. **Results** During average 16 months follow-up duration (ranging 5 to 21 months), 32 patients (49.2%) were alive without tumors, and 22 patients (33.8%) were alive with tumor recurrence: two had bone metastases, three lung metastases and the remaining 17 tumor recurrences in the liver, of whom only 3 developed at a cryoablation site. Among 41 patients who had been followed up more than one year, there were 32 (78%) patients who were alive with or without tumor recurrence. Eight patients (12.3%) died of tumor recurrence. Three patients (4.6%) died of noncancer related causes. Among 43 patients who had undergone CT scan, 38 (88.4%) had a shrinkage of tumor mass. Among 22 patients who had received biopsies of cryoablated tumor mass, all but one biopsy showed necrotic or scar tissues. Serum AFP in 91.3% of the patients whose serum AFP had increased before cryoablation returned to normal or nearly normal levels during postoperative 3~6 months. Complications of cryoablation included liver capsular cracking in one patient, transient thrombocytopenia in 4 patients and asymptomatic right sided pleural effusions in 2 patients. Two per

作者单位: 510300 广州复大肿瘤医院肿瘤中心

Email: xukc1818@sina.com

tients developed liver abscess at the previous cryoablation sites after postoperative 2 and 4 months respectively and recovered after the treatment with antibiotics and drainage. **Conclusions** Percutaneous cryoablation may offer a safe and effective option for patients with HCC that cannot be surgically removed.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Cryoablation; Percutaneous ethanol injection; Treatment

肝细胞癌(HCC)是常见的消化道肿瘤,遗憾的是,只有 5%~10% 新诊断的 HCC 适于手术治疗^[1]。因此,一些替代治疗方法应运而生,包括局部消融技术,如冷冻(冷消融)和化学清除(酒精注射)^[2]。冷消融是采用极低的温度破坏组织,主要用于治疗原发性或继发性肝肿瘤^[3]。已知经皮酒精注射(PEI)对小肝癌有效,但不适宜于进展型 HCC^[4]。我们应用经皮冷消融联合 PEI 治疗不能切除的 HCC,取得较好疗效。

资料和方法

一、病例

2001 年 3 月~2003 年 1 月,65 例 HCC 接受治疗。其中男 47 例,女 18 例,年龄 32~78 岁,平均 51 岁。60 例有乙型肝炎感染史,4 例有丙型肝炎感染史。所有接受治疗的患者均签署书面知情通知。

HCC 的诊断 43 例依据肝组织学证实,其余病例系根据典型影像学(包括 CT、磁共振和超声)和生化标志[如血清甲胎蛋白(AFP)]。44 例患者肝内仅有 1 个瘤块,直径为 5.8~15.0 cm,平均 7.3 cm,21 例肝内有 2~4 个瘤块,大小为 6.0~14.0 cm。65 例患者共有 105 个瘤块,平均每例的瘤块数为 2.6 个。所有病例均无肝外转移证据。

63 例患者伴有肝硬化,其中 Child-Pugh 分级属 A 级者 38 例,B 级者 25 例。

二、治疗方法

1. 冷消融治疗:冷消融系采用 Cryocare 系统(Endocare, Irvine, CA, 美国)完成,氩气作为冷却剂。将冷却刀(3、5 或 8 mm)在超声引导下插入瘤块中心,作 2 个循环的冷却-复温。每次冷消融均要求刀尖温度降到-180℃。冷却时间取决于超声监测下所见的“冰球”状况,一般先采用最大冷却速率冷冻 15 min,然后复温 5 min,再冷却 15 min。要求肿瘤周围至少有 1 cm 正常组织同时被冷冻。对大于 5 cm 的瘤块,常同时插入 2~3 把冷却刀,以保证整个肿瘤被冷冻。当刀尖温度回升至 0℃时,拔出冷却刀,立即用纤维素胶封闭穿刺道,以保证止血。

2. 酒精注射:对 36 例瘤块直径大于 6 cm 的患者给予 PEI 治疗。在冷消融后 1~2 周开始,然后

每周 1 次,连续 4~6 次,其方法是在超声引导下将无水酒精(100%)经 20 号针缓慢注入肿瘤边缘区,要求在超声图像上靶组织内出现“黑色染色”。每个部位最多注射酒精 5 ml,每次总量不超过 20 ml。

三、治疗后随访

所有病例均每月接受随访 1 次,每次均测定血清 AFP。在冷消融 1 个月后进行第一次 CT 肝扫描,以了解有无残存肿瘤,以后 3 个月一次至 6 个月、再后每 6 个月作一次 CT,以确定有无复发。

结 果

一、患者状态和生存情况

所有患者均接受平均 16 个月(5~21 个月)的随访,见表 1。32 例(49.2%)无瘤生存,22 例(33.8%)带瘤生存,其中 2 例有骨转移,3 例有肺转移,其余 17 例肝内复发,但其中仅有 3 例为原冷消融处复发。在随访超过 1 年的 41 例中,32 例(78%)迄今仍生存,包括复发和无复发者。8 例(12.3%)死于肿瘤复发,系在平均 7.8 个月时发现肝内转移,总生存期为 13.2 个月。非癌性原因死亡 3 例,其中 1 例死于心肌梗死,1 例肺炎,1 例肝衰竭。

表 1 患者状态和生存情况

患者状态	病例数(%)	平均随访时间(月)
无瘤生存	32(49.2)	13.8
带瘤生存	22(33.8)	17.2
死于肿瘤复发	8(12.3)	16.0
死于非癌性疾病	3(4.6)	6.0

二、肿瘤大小

在 43 例有 CT 复查资料的患者中,38 例(88.4%)显示瘤块缩小,治疗前主要瘤块平均为 7.9 cm(3.7~13.2 cm),治疗后为 5.6 cm(2.1~8.0 cm)。22 例行超声引导下冷消融瘤块活检,除 1 例外,所有活检均显示为坏死或疤痕性组织。

三、血清 AFP 水平

46 例消融治疗前血清 AFP 升高,中位水平为 367 ng/L(68~1 210 ng/L),42 例(91.3%)在治疗后 3~6 个月 AFP 水平下降到正常或接近正常的范

围,中位水平为 59 ng/L (12~365 ng/L)。

四、并发症

1 例在冷消融后 6 h 发生肝包膜开裂,输血治疗后恢复;4 例在治疗后 1 周内发生一过性血小板减少症,其中 2 例予血小板输注治疗;2 例发生右侧无症状性胸腔积液,均为右肝肿瘤,邻近膈顶部,2~3 周后胸腔积液消失;2 例分别在 2 和 4 个月时于原冷消融处发生肝脓肿,经抗生素和引流治疗后康复。

所有患者治疗后 1 周内均有血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高,均升至治疗前的 1~3 倍,有 8 例升至 10 倍以上;46 例在 1 个月内降至治疗前水平;14 例血清胆红素升高,5 例出现凝血酶原时间延长,均在 1~2 个月内恢复至治疗前水平。

大多数接受 PEI 的患者主诉注射后疼痛、发热和有酒精中毒感觉,均为暂时性,经对症处理后消退。无一例发生严重并发症。

讨 论

不能手术切除的 HCC 预后很差,据日本报道,229 例未接受特殊治疗的患者平均生存期仅 1.6 个月^[5]。虽然化学栓塞治疗可引起肿瘤大小的客观应答,但就其本身而言,化学栓塞并不比单纯支持疗法更能改善患者生存率^[6]。在过去的多年内,人们为改善此种患者的生存率做出了很大努力^[7]。本研究采用经皮冷消融联合 PEI 治疗,显示较满意疗效,与其他学者报道相似。Crew 等^[8]报道,40 例肝肿瘤患者接受冷消融治疗,在 HCC 和结直肠癌转移患者预期 18 个月生存率分别为 60% 和 40%。Lam 等^[9]给 4 例曾作过治愈性肝部分切除的 HCC 复发患者作冷消融治疗,术后 12~23 个月全部健存。Sheen 等^[10]报道,冷消融治疗后 HCC 患者平均生存期为 36 个月。Zhou 等^[11]报道,HCC 患者接受手术中冷冻治疗,1、3 和 5 年生存率分别为 78%、54% 和 40%。需要指出的是,上述学者报道的冷消融治疗主要在手术中进行,侵袭性大,而本组病例全部接受经皮冷冻途径,属微创治疗,术后恢复快。

冷消融是一种肿瘤原位消融疗法。一种循环着的冷却剂作用于瘤组织,使之冷却至 -40℃ 以下,造成瘤组织不可逆性破坏。冷冻可通过直接和间接机制引起瘤细胞破坏,直接细胞损伤系由于细胞内外冰晶形成,溶质转移,从而引起细胞脱水和破裂;间接作用系血管闭塞引起缺血性缺氧^[12,13]。作为一局部治疗,冷消融具有一些优于其他方法的优

点^[14]:第一,它仅破坏肝内必需摧毁的瘤组织,而保存较多未受累组织,这对肝癌患者尤为重要,因为大多数患者伴有肝硬化,储备能力差^[15];第二,由于流动血液的温热作用,大血管如下腔静脉和门静脉,不易受冷冻作用,因此邻近这些血管的肿瘤可安全地接受冷冻治疗,而手术中切除这些肿瘤是困难的^[16];第三,肝硬化是 HCC 发生的基础,如果整个肝均硬化,则肝内任何部位均可发生肝癌。冷消融看来比手术能更有效地治疗多发性肝肿瘤;第四,其他局部疗法如射频,难以消融直径大于 5 cm 的肿瘤,而冷消融可治疗这些大肿瘤;最后,快速冷冻-复温过程引起肿瘤组织坏死,可诱发抗存活瘤细胞的免疫反应^[17]。

在冷消融过程中,“冰球”内有三区:①邻近冷冻刀的中心区,此区冷却速度最快,温度也最低;②中间区,此区冷却速度中等;③周围区,此区冷却速度慢^[17]。快速冷冻的细胞毒效应以冰球中心区最大,而周围区可能存在存活的瘤细胞,特别是肿瘤附近的肝内大血管,可减弱冷消融的作用。存活的瘤细胞可能引起肿瘤复发。酒精可弥散入瘤细胞内,引起非选择性蛋白变性和细胞脱水,进而引起凝固性坏死;继之发生纤维化和小血管闭塞可导致瘤细胞死亡。因此,在冷消融破坏绝大部分肿瘤组织后,在肿瘤的周边部给予 PEI,可破坏残存的瘤组织。显然,联合应用冷消融和 PEI 对预防复发有互补作用^[17]。本组中,36 例瘤块直径大于 6 cm 的患者在冷消融后 1~2 周开始接受 PEI 治疗,此种治疗策略可能与本组患者近期效果较好有关;在肝内肿瘤复发的 17 例中,仅有 3 例复发发生在原先冷冻部位,也显示这种联合治疗是有效的。

冷消融是一种相对安全的治疗方法^[10]。冷消融过程中暂时性低体温和肝实质酶活性升高为最常见的不良反应。使用暖床毯和热水袋可减轻低体温。一过性血小板减少和低血糖也可发生。大肿瘤 (大于 5 cm) 患者接受冷冻治疗后应密切观察可能发生的凝血异常。肿瘤如邻近膈顶部,术后可发生胸腔积液。肝包膜裂开可发生在复温过程中^[12,16,18],本组中见到 1 例。这是最严重的并发症,通过保守治疗多可予以控制。冷休克表现为不同程度的肾衰竭、弥漫性血管内凝血和成人呼吸窘迫综合征,但本组未见发生。有认为冷休克发生与冷冻的组织容量 (>40%) 成正比^[14],大于 6 cm 的肿瘤冷冻后易发生此种并发症^[16],但本组中大于 10 cm 的肿瘤冷消融后并未发生冷休克。有认为冷

冻时间较之冷冻组织容量对于冷休克发生更为重要^[10]。不管怎样,应积极预防这种严重并发症,对所有患者应给予利尿剂和甘露醇,碱化尿液,以防止肌红蛋白尿和由此引起的肾损伤。PEI 是安全的,本组中未见明显并发症。

综上所述,冷消融为一些由于解剖位置或其他原因而不能手术切除的 HCC 患者提供了一种有效的治疗手段;经皮途径具有微创的优点,患者术后能快速康复,不会产生严重并发症。

参 考 文 献

1 Staley CA. Surgical therapy of hepatic tumors. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology. 3rd. Philadelphia: Saunders, 2003. 1371-1381.

2 Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. Arch Surg, 2002, 137: 1332-1339.

3 Onik GM, Atkinson D, Zemel R, et al. Cryosurgery of liver cancer. Semin Surg Oncol, 1993, 9: 309-317.

4 Livraghi T, Solbiati L. Percutaneous ethanol injection in liver cancer: method and results. Semin Intervent Radiol, 1993, 10: 69-77.

5 Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer, 1985, 56: 918-928.

6 Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol, chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 1995, 332: 1256-1261.

7 Bennett CC Jr, Curley SA. Ablative techniques for hepatocellular carcinoma. Semin Oncol, 2001, 28: 487-496.

8 Crew KA, Kuhn JA, McCarty TM, et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. Am J Surg, 1997, 174: 614-618.

9 Lam CM, Yuen WK, Fan ST. Hepatic cryosurgery for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a preliminary report. J Surg Oncol, 1998, 68: 104-106.

10 Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. Br J Surg, 2002, 89: 1396-1401.

11 Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. The role of cryosurgery in the treatment of hepatic cancer: a report of 113 cases. J Cancer Res Clin Oncol, 1993, 120: 100-102.

12 Ross WB, Horton M, Bertolino P, et al. Cryotherapy of liver tumours—a practical guide. HPB Surg, 1995, 8: 167-173.

13 Wren SM, Coburn MM, Tan M, et al. Is cryosurgical ablation appropriate for treating hepatocellular cancer. Arch Surg, 1997, 132: 599-604.

14 Shafir M, Shapiro R, Sung M, et al. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. Am J Surg, 1996, 171: 27-31.

15 Bilchik AJ, Sarantou T, Wardlaw JC, et al. Cryosurgery causes a profound reduction in tumor markers in hepatoma and non-colorectal hepatic metastases. Am Surg, 1997, 63: 796-800.

16 Seifert JK, Morris DL. Indicators of recurrence following cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg, 1999, 86: 234-240.

17 Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma. Cancer, 1998, 82: 1268-1278.

18 Dwerryhouse SJ, Seifert JK, McCall JL, et al. Hepatic resection with cryotherapy to involved or inadequate resection margin (edge freeze) for metastases from colorectal cancer. Br J Surg, 1998, 85: 185-187.

(收稿日期: 2003-02-17)
(本文编辑: 沈洁)

• 病例报告 •

胃蝇蛆病一例

王克霞 汪雪峰 彭江龙

患者男,43岁,农民。因酒后呕吐血红色虫体1条而就诊。自述2周来上腹不适、四肢无力、头晕、食欲减退,进食时腹胀、嗝气和恶心。呕吐物中有血红色蛆虫,呈圆柱状,长约8 mm,口钩发达,前端较尖,胸腹各节前缘处有大小刺突相间的一圈刺带,第10节背面中央缺1~2个刺,第11节背侧有2~5个刺,鉴定为肠胃蝇(*Gastrophilus intestinalis*)。口服丙硫咪唑,6 h后排出蝇蛆(成熟蝇幼虫)12条,4 h后又

排出4条。3 d后症状完全消失,随访1个月无异常。

讨论 胃肠道蝇蛆病是由于误食了含有蝇卵或蝇幼虫的水或食物,幼虫在肠内生长发育引起的消化系疾病。患者常表现出食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等症状,易误诊为痢疾、慢性胃炎或其他急腹症。注意饮食卫生,不食腐烂的食物可预防本病的发生。

(收稿日期: 2003-04-03)
(本文编辑: 沈洁)

作者单位: 232001 安徽省淮南市,安徽理工大学医学院临床医学系

学系© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>