·论 著·

# 化学栓塞-经皮冷消融序贯治疗不能切除的原发性肝癌

徐克成　牛立志　何卫兵　郭子倩　左建生　胡以则

【摘要】**目的** 评价经皮肝冷消融联合经肝动脉化学栓塞对不能切除的原发性肝癌(PLC)的治疗价值 **方法** 360 例 PLC 患者接受治疗。肝内瘤块均大于 5 cm。其中 220 例肿瘤为单个,其余为多个,但不超过 5 个。伴门静脉癌栓、肝衰竭(血清胆红素> 34 mol/L、凝血酶原时间超过正常对照 3 s)和明显腹水者除外。所有病例经过仔细评价,均失去手术切除机会。化学栓塞系采用经皮经肝动脉插管,视肿瘤部位,插管至左或右肝固有动脉或支配肝肿瘤的动脉分支。一般为碘化油和明胶海绵双重栓塞,同时给予化疗药,常用表阿霉素 40~60 mg、顺铂 100 mg、丝裂霉素 10~20 mg 等。2 周后作 CT 观察栓塞效果,如果肿瘤已被碘化油完全充填,则予冷消融治疗,否则再作化学栓塞,但不超过 3 次。冷消融采用氩氦冷冻系统(Cryocare, USA)进行,氩气作为冷却剂,靶组织内温度达-160℃,维持 15~20 min 后,给予氦气复温至 20℃,共给予 2 次冷却-复温循环。必要时冷消融治疗后 1 个月再作化学栓塞 1~2 次。**结果** 在中位随访期 21 个月(6~36 个月)内,B 超和/或 CT 随访显示,肿瘤完全反应(CR)30 例(8.3%),部分反应(PR)228 例(63.3%),无明显改变(NC)66 例(18.3%),进展(PD)36 例(10.0%)。血清甲胎蛋白(AFP)229 例治疗前为 320 ± 285 g/L,治疗后有 199 例(86.9%)下降至 126 ± 85 g/L($P < 0.05$),其中 142 例(62.0%)降至正常范围。呈 CR 和 PR 的 258 例中,有 69 例(26.7%)在治疗后 4~15 个月内复发,但其中仅 11 例(15.9%)在原冷冻部位复发,其余均为异位生长。半年生存率为 90.6%,1 年为 70.0 %,2 年为 52.1%,3 年为 41.1%。死亡 113 例,死因为肝癌广泛转移 45 例,食管静脉曲张大出血 24 例,自发性腹膜炎 23 例,肝性脑病 14 例,其他非肝癌相关性疾病 7 例。**结论** 经皮肝动脉化学栓塞-经皮冷消融序贯治疗对不能手术切除的 PLC 有良好效果,能使肿瘤退缩、延长患者生命。

【关键词】原发性肝癌;治疗;化学栓塞;冷消融

**Sequential treatment of unresectable primary liver cancer by transarterial chemoembolization -percutaneous cryoablation** *XU Ke-cheng, NIU Li-zhi, HE Wei-bing, et al. Fuda Cancer Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510300, China*

【**Abstract**】**Objective** To evaluate the effectiveness of sequential treatment of unresectable primary liver cancer (PLC) by transarterial chemoembolization (TACE) -percutaneous cryoablation. **Method** Three hundred and sixty patients with PLC received the therapy. Intrahepatic tumor masses were larger than 5 cm in size. Two hundred and twenty patients had single mass in liver and others had multiple masses but less than 5. The patients with portal vein thrombosis, hepatic failure (serum bilirubin > 34 mol/L, prothrombin time 3s longer than the control) and obvious ascites were excluded from the treatment schedule. The tumors of all patients were considered to be unresectable through comprehensive evaluation. Transarterial chemoembolization was performed routinely. The branches of the hepatic artery supplying the tumor were occluded at the arteriography by injection of lipiodol mixed with chemotherapeutic agents(adrimycin, cisplatin and mitomycin) and gelfoam. Two weeks later, if CT scanning showed good response, percutaneous cryoablation should be given, otherwise, the chemoembolization should be performed again (generally no more than 3 times). The cryoablation was performed with the Cryocare system (Endocare, USA) by using argon gas as a cryogen. Temperature in target tissue reached -160℃ for 10 to 15 min, and then, helium was sent to increase the temperature to 20℃. Two freeze-thaw cycles were performed. One month after cryoablation, the chemoembolization of one or two times may be further performed if necessary. **Results** During 21 months (6~36 months) follow-up period, ultrasound and /or CT showed that a complete response (CR) was obtained in 30 cases (8.3%), partial

作者单位:510300 广州复大肿瘤医院微创治疗中心

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

response (PR) in 228 cases (63.3%), no change (NC) in 66 cases (18.3%), and progressive disease (PD) in 36 cases (10.0%). Alpha-fetoprotein (AFP) was significantly decreased in 86.9% of patients, and 62.0% of patients was normal. Out of 258 patients with CR and PR, 26.7 % of patients had intrahepatic recurrence, but only 15.9% developed recurrence at cryosite. There were 113 patients who died during the follow-up period, and the death causes included widespread metastasis in 45 cases, esophageal variceal bleeding in 24 cases, spontaneous peritonitis in 23 cases, hepatic encephalopathy in 14 cases and other non-liver cancer-related causes in 7 cases. **Conclusion** Sequential treatment of TACE-percutaneous cryoablation offers a safe and effective treatment options, and may result in a shrinkage or eradication of tumor mass and increased survival for patients with unresectable PLC.

【**Key words**】 Primary liver cancer; Treatment; Chemoembolization; Cryoablation

肝切除是目前根治原发性肝癌(PLC)的公认疗法,但主要针对小肝癌,适于作肝切除者仅占新诊断PLC病例的5%~10% [1,2]。经皮肝动脉化学栓塞(TACE)虽能使肿瘤缩小,但其本身不可能根治PLC,只能为手术或具有根治作用的治疗手段创造条件[2-4]。近年来局部消融技术如冷消融,被用来治疗不能手术切除的肝癌[5-11]。TACE后手术切除已被认为是良好的治疗选择,TACE与冷消融,尤其与微创性经皮冷消融联合,能否产生类似疗效?近年来,我们对化学栓塞-经皮冷消融序贯治疗进行了前瞻性观察,试图评价该方法的有效性和安全性。

## 资料和方法

一、病例:2001年3月到2004年6月期内,共有565例PLC入本院接受治疗,其中360例接受了经皮肝动脉化学栓塞-经皮冷消融序贯治疗。男性247例,女性113例,年龄23~81岁,中位47岁。316例有乙型肝炎感染史,34例有丙型肝炎感染史。

诊断主要根据典型影像学(包括CT、磁共振和超声)和生化标志如血清甲胎蛋白(AFP)升高。138例的诊断得到肝组织学证实,其中124例为肝细胞癌,13例为胆管细胞癌,1例为混合细胞癌。肝内瘤块均大于5 cm。有220例肿瘤为单个,其余为多个,但不超过5个,平均每例的瘤块数为1.8个。均无门静脉干癌栓、肝衰竭(血清胆红素超过34 mol/L,凝血酶原时间超过正常对照3 s)和明显腹水。所有病例均无肝外转移证据。

除8例外,所有病例均有肝硬化。Child-Pugh分级属A级者286例,B级者74例。所有病例均经过仔细评价,被认为失去手术切除机会。接受治疗前患者均签署知情同意书。

二、治疗方法

1. 化学栓塞:系采用经皮经肝动脉插管,视肿瘤部位,插管至左或右肝固有动脉或支配肝肿瘤的动脉分支。一般予以碘化油和明胶海绵双重栓塞,同时给予化疗药,常用表阿霉素40~60 mg、顺铂100 mg、丝裂霉素10~20 mg等。2周后作CT观察栓塞效果,如果肿瘤已被碘化油完全充填,则予冷消融治疗,否则再作化学栓塞,但不超过3次。

2. 冷消融治疗:冷消融采用Cryocare氩氦系统(Endocare, Irvine, CA, USA)完成,使用氩气作为冷却剂。将冷却刀(3、5或8 mm)在超声引导下插入瘤块中心,每次冷消融均要求冷却刀尖温度降到-160℃。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15~20 min,然后输入氦气,复温至20℃ 5 min,再冷却-复温,共2个循环。要求肿瘤周围至少有1 cm正常组织同时被冷冻。常同时插入2~3根冷却刀,以保证整个肿瘤被冷冻。当冷却刀尖温度回升至0℃以上时,拔出冷却刀,立即用纤维素胶封闭穿刺道,以保证止血。

三、治疗后随访

治疗后1个月内,每周作一次常规肝功能试验;出院后每月随访1次,每次均测定肝功能试验和血清AFP。第1次肝CT扫描在冷消融后1个月内进行,以了解有无残存肿瘤,以后每3个月1次至6个月,此后每6个月作1次CT,以确定有无复发。

四、疗效判断

主要依据肿瘤反应、血清AFP水平的变化,以及患者生存时间和生存率。生存时间指从接受治疗之日至最后一次随访或死亡之日,生存率按Kaplan-Meier法计算。AFP水平分析采用SPSS 10.0软件进行,以$\bar{x} \pm s$表示,显著性测定采用$t$检验。

## 结 果

肿瘤大小:在中位随访期21个月(6~36个月)内,B超和(或)CT随访显示,肿瘤完全反应(CR)30例(8.3%),部分反应228例(PR)(63.3%),无明显改变(NC)66例(18.3%),进展36例(PD)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(10.0%)。呈 CR 和 PR 的 258 例中，有 69 例(26.7%)在治疗后 4~15 个月内复发，但其中仅 11 例(15.9%)在原冷冻部位复发，其余均为异位生长。

血清 AFP 水平：血清 AFP 治疗前有 229 例升高，为 320 ± 285 g/L(95~10 200 g/L)，治疗后 199 例(86.9%)下降至 126 ± 85 g/L (12~632 g/L)($P < 0.05$)，有 142 例(62.0%)降至正常范围。

生存情况：360 例逐年生存情况如表 1。半年生存率为 90.6%，1 年为 70.0 %，2 年为 52.1%，3 年为 41.1%。死亡 113 例，死因为：肝癌广泛转移 45 例，食管静脉曲张大出血 24 例，自发性腹膜炎 23 例，肝性脑病 14 例，其他非肝癌相关性疾病 7 例。

表 1 360 例中逐年生存例数

| 年分 | 例数 | 半年 | 1年 | 2年 | 3年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 56 | 54 | 46 | 26 | 23 |
| 2002 | 61 | 53 | 41 | 35 | |
| 2003 | 123 | 111 | 81 | | |
| 2004 | 120 | 108 | | | |
| 合计 | 360 | 326 | 168 | 61 | 23 |

并发症：本组病例中，无论是接受化学栓塞抑或冷消融，均无治疗相关性死亡发生。全部患者治疗后有血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 和门冬氨酸转氨酶(AST)升高，常达治疗前水平的 1~4 倍，有 126 例升至 10 倍以上，尤其在冷消融后。绝大多数在 1 个月内酶活性降至治疗前水平；有 165 例在冷消融后血清胆红素升高至治疗前 1 倍左右，56 例凝血酶原时间延长 3 s 以上。1 例在冷消融后 6 h 发生肝包膜裂开，经输血等保守治疗后恢复；6 例在冷消融后 1 周内发生暂时性血小板减少症，其中 2 例接了受血小板输注治疗；12 例冷消融后发生右侧无症状性胸腔积液，均见于右肝肿瘤，邻近膈顶部的患者，2~3 周后积液消失。

## 讨　论

不能手术切除的大 PLC 预后很差[1]。TACE 是最常用和首选治疗方法，其目的是引起肿瘤坏死和控制肿瘤生长，尽可能保存功能性肝组织。有一系列不同的 TACE 方案，但何种最为有效，以及是否能提高生存率，尚无共识。一些非随机研究显示 TACE 可改善生存率，但未得到随机研究证实。目前公认 TACE 仅是一姑息性或辅助性手段，或作为过渡到其他治疗的“桥梁”，其本身不能治愈肝癌[12]。

一般主张在 TACE 使肝内瘤块缩小后，应争取手术切除。但 80%以上病人合并肝硬化，肝功能储备甚差，难以耐受手术，或由于肿瘤位置特殊或呈多发性，难以切除。近年来一些微创消融治疗相继应用于不能切除性肝癌，包括酒精注射、射频、微波和激光等，但主要适用于直径小于 3 cm 的小肝癌[2,6]。

冷消融是一种原位治疗技术，可引起细胞内和细胞外冰晶形成，溶质转移，细胞脱水和破裂，直接破坏靶组织；或使血管闭塞引起细胞缺血缺氧，间接引起靶组织破坏[10,11]。随着影像监视和冷冻技术的进步，目前可通过经皮途径而达到消融目的[13,14]。与手术或其他消融技术相比，冷消融有下列优点[12-14]：①仅破坏肝内瘤组织，而保存较多未受累的组织，这对伴有肝硬化，肝储备能力差，不能切除的肝癌患者尤为重要；②由于流动血液的温热作用，本法适用于治疗邻近大血管的肿瘤，而手术或射频等治疗这些肿瘤甚为困难；③由于冷冻具有止痛作用，因此本法可治疗邻近肝包膜的肿瘤，而酒精、射频、微波或激光往往会引起疼痛，病人难以接受；④可治疗其他局部疗法(如射频)难以消融的大于 5 cm 的肿瘤。

化学栓塞-冷消融序贯的应用，对进展性肝癌可能起到相当于化学栓塞-手术切除的效果。Clavien 等[15]给 15 例不能手术切除的肝细胞癌患者先作化学栓塞后作冷消融，在平均 2.5 年的随访期内仅 3 例复发，最长生存期已 5 年，实际 5 年生存率达 79%。本组 360 例不能手术切除的 PLC，经化学栓塞-冷消融序贯治疗后，在中位随访期 21 个月(6~36 个月)内，B 超和(或) CT 随访显示，肿瘤 CR 8.3%，PR 63.3%，NC 18.3%，PD 10.0%。血清 AFP 治疗前升高的病例中，治疗后分别有 86.9%和 62.0%的病例 AFP 明显下降或降至正常范围。呈 CR 和 PR 的 258 例中，有 69 例(26.7%)在治疗后 4~15 个月内复发，但其中仅 11 例(15.9%)在原冷冻部位复发，其余均为异位生长。生存率半年 90.6%，1 年 70.0 %，2 年 52.1%，3 年 41.1%。这一结果相当于文献中手术治疗的效果[16,17]，也与我国周信达等报告的手术中冷冻的结果相似[18]。而且，如果考虑到本组病例均经过评价为不能手术者，病变均超过 5 cm，相当多的瘤块在 10 cm 以上，则以上效果应该是令人满意的。

与手术相比，经皮冷消融显然是一种相对安全的治疗方法[10]。如本组病例所见，血清转氨酶和胆红素升高为常见反应，多半很快恢复；少数发生血小板减少和凝血异常，但多无严重后果；肿瘤如邻近膈顶部，术后可发生胸腔积液。肝包膜裂开是最严重的并发症，发生在复温过程中或 1~2 小时后[6,9]，一般通

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

过保守治疗可以控制。

近年来发现,冷消融治疗肝癌后复发率可能低于手术切除后。大鼠孤立性肝肿瘤冷消融治疗后生存率较之切除后为高[19]。Allen 等[20]将实验性肝癌大鼠分为 2 组,分别作肿瘤部分肝切除(切除 30%)和冷消融。2 周后,脾内注入肝癌细胞悬液,3 周后处死动物,检查肝内肿瘤种植数目。结果显示冷冻组肝内肿瘤数明显低于肝部分切除组。有研究发现部分肝切除后,肝生成一系列能促进残存肝肿瘤生长的因子,尤其是碱性纤维生长因子(FGF-basic)增加[21],而冷消融不会促进这种因子的生成[20],可能这是肿瘤复发较少的原因。冷消融后留下的冷冻肿瘤组织可作为抗原,刺激肿瘤免疫反应。在冷冻组织周围,常有明显炎症反应,主要是淋巴细胞,提示存在抗瘤细胞的免疫反应[22]。如果以上研究得到进一步证明,则对于即使可以切除的肝肿瘤,冷消融可能不一定亚于手术切除,而对于"不能切除或估计切除效果不好"的肝肿瘤,冷消融疗法不失为一很好的选择。

我们认为,化学栓塞使 PLC 的瘤块缩小,血管闭塞,可使冷消融易于进行,也可减少出血并发症的发生;冷消融可将化学栓塞后存活的瘤组织消除,起到根治性"切除"的作用,从而弥补化学栓塞不能根治肝癌的的缺点。化学栓塞-冷消融两者序贯应用,在肝癌治疗中有相辅相成的作用。

## 参考文献


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

2 Staley CA. Surgical therapy of hepatic tumors. in: Zakim D and Boyer TD. eds. Hepatology.3rd ed. Philadelphia:Saunders 2003: 1371-1381.

3 Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2002;13 (9 Pt 2): S211-221.

4 Higashihara H, Okazaki M. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a Japanese experience. Hepatogastroenterology 2002;49:72-78.

5 Adam R, Akpinar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. Ann Surg 1997;225:39-48.

6 Bernett Jr CC, Curley SA. Ablative techniques for hepatocellular carcinoma. Semin Oncol 2001;28:487-496.

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

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

9 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.

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

11 Seifert JK, Heintz A, Junginger T. Cryotherapy for primary and secondary liver tumours. Zentralbl Chir 2002;127:275-281.

12 Groupe d'Etude et de. Traitement du Carcimome Hepatocelltaire. A comparison of lipiodol, chemoembolization and conservative treated for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1995;332: 1256-1261.

13 Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2003;9:2686-2689.

14 Nakazaki H, Watanabe M, Hasebe Y, et al. Percutaneous cryosurgery for liver tumors (Absf). Gan To Kagaku Ryoho 2001; 28:1599-1602.

15 Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. J Gastrointest Surg 2002;6:95-101.

16 The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan:clinicopathologic features and results of surgical treatment. Ann Surg 1990;211:277-287.

17 Nonami T, Harada A, Kurokawa T, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Ann J Surg 1997;173:288-291.

18 Zhou XD, Yu TQ, Tang ZY, et al. An-18year of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Asian J Surg 1992;15:43-47.

19 Tanaka S. Immunological aspects of cryosurgery in general surgery. Cryobiology 1982;19:247.

20 Allen PJ, D'Angelica M, Hodyl C, et al. The effects of hepatic cryosurgery on tumor growth in the liver. J Surg Res 1998;77:132-136.

21 Kan M, Huang JS, Mansson PE, et al. Heparin-binding growth factor type 1 (acidic fibroblast growth factor): a potential biphasic autocrine and paracrine regulator of hepatocyte regeneration. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:7432.

22 Jacob G, Li AK, Hobbs KE. A comparison of cryodestruction with excision or infarction of an implanted tumor in rat liver. Cryobiology 1984;21:148-156.


(收稿日期:2004-07-27)
(责任编辑:南清振)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net