

化学栓塞-冷消融-酒精注射序贯治疗 不能手术切除性肝细胞癌 51 例

徐克成 牛立志 周强 何卫兵 郭子倩 左建生

(广州复大肿瘤医院微创治疗中心, 广东 510300)

摘要 目的: 探讨肝动脉化学栓塞(TACE)-冷消融-经皮酒精注射(PEI)序贯治疗对不能手术切除性肝细胞癌(HCC)的治疗价值。方法: 对 51 例 HCC 患者先作 TACE, 2~3 周后, 作冷消融, 2~3 周后再作 PEI。冷消融治疗采用 Cryocare 冷冻外科系统完成。结果: 48 例获 6~20 个月随访, 39 例(81.2%)治疗后肝内肿瘤缩小, 6 例(12.5%)无变化, 3 例(6.2%)增大, 治疗前 AFP 升高 34 例, 治疗后 AFP 下降 29 例(85.3%), 4 例(11.8%)无明显改变, 1 例(2.9%)升高; 42 例(87.5%)已生存 6~20 个月, 6 例(12.5%)死亡, 生存时间 4~17 个月。按 Kaplan Meier 法计算, 半年生存率 89.6%, 1 年生存率 80.0%, 1 年半生存率 66.6%。结论: 将 TACE-冷消融-PEI 序贯应用, 有相辅相成作用, 可作为治疗不能手术切除性 HCC 的安全而有效的方法。

关键词 肝细胞癌; 化学栓塞; 氩氦刀冷消融; 酒精注射

中图分类号 R730.58

肝细胞癌(HCC)的根治方法是手术切除, 但 70% 以上的病例确诊时, 已失去手术机会^[1]。对此种不能手术切除性 HCC, 一般首选肝动脉化学栓塞(TACE), 能使肿瘤缩小。冷消融是近年来受到关注的 HCC 治疗方法^[2]。但单独应用此种方法也有残存癌细胞的缺点, 且可并发术后出血。经皮酒精注射(PEI)是根治小肝癌的微创治疗, 但不适用于治疗大肝癌^[3]。我们 2001 年 3 月~2002 年 12 月对 HCC 患者常规给予 TACE-冷消融-PEI 序贯治疗, 效果较好。

1 资料和方法

1.1 一般资料 共有 51 例 HCC 患者接受 TACE 和经皮冷消融-PEI 序贯治疗。男 35 例, 女 16 例, 年龄 24~78 岁, 中位年龄 46.5 岁。HCC 按中国抗癌协会肝癌诊断标准进行诊断^[4]。48 例合并肝硬化, 34 例血清甲胎蛋白(AFP)升高, 有 26 例的诊断得到肝组织学证实。肝功能状态 Child-Pugh A 级者 41 例, B 级 10 例, 无 C 级。

1.2 治疗方法 患者入院后, 如无禁忌证, 先作 TACE, 2~3 周后, 作冷消融, 2~3 周后再作 PEI。(1) TACE: 按 Seldinger 法股动脉插管, 在 X 线监视下, 将管端插至肝动脉或供血肿瘤的分支。在 DSA 下造影, 证实供血血管和管端位置后, 注入碘化油-化疗药混悬液, 内含超水化碘油 10~15ml, 阿霉素 40~60mg, 顺铂 60~80mg, 丝裂霉素 10~20mg, 最后注入明胶海绵, 直至出现返流止。(2) 冷消融治疗: 采用 Cryocare 系统(Endocare, Irvine, CA, USA) 完成, 使用氩

气作为冷却剂。将冷却刀(3、5 或 8mm) 在超声引导下插入瘤块中心, 作 2 个循环的冷却-复温。每次冷消融均要求冷却刀尖温度降到-130~-175。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 15min, 然后复温 5min, 再冷却 15min。要求肿瘤周围至少有 1cm 正常组织同时被冷冻。大于 5cm 的瘤块, 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 40℃ 时, 拔出冷却刀, 立即用纤维素胶封闭穿刺道, 以保证止血。(3) PEI: 应用 19G 注射针, 在超声引导下对肿瘤冷冻区边缘, 经皮注射无水酒精, 每点 5ml, 间隔 3cm, 共注射 5~6 点, 每周 1 次。

1.3 疗效判断 术前和术后初 3 个月内每月, 以后每 3 个月检测一次血清转氨酶、胆红素和血清甲胎蛋白水平, 同时作 B 超和 CT 检查; 总生存时间从冷消融起计至死亡或最后一次随访时, 按 Kaplan-Meier 法计算生存率。

2 结果

2.1 治疗情况 51 例中 TACE 32 例作过 1 次, 17 例作过 2 次, 3 例作过 3 次; 冷消融 44 例作过 1 次, 7 例作过 2 次; PEI 32 例作过 3 次, 12 例作过 4 次, 7 例作过 5 次。TACE 后主要不良反应是发热、肝区痛, 无 1 例出现肝衰竭; 冷消融治疗后 3 例出现暂时性血小板降低, 4 例局部疼痛, 无 1 例发生肝破裂和出血。PEI 后多数有肝区疼痛, 但可耐受, 少数有低度发热, 持续 3~5 天。

2.2 随访结果 48 例接受 6~21 个月的随访。(1) 肿瘤大小变化: 治疗前 48 例中 31 例(64.6%)为单个肿瘤, 其中位于右叶 24 例, 左叶 6 例, 尾状叶 1 例; 13 例(27.1%)有 2 个肿瘤同时存在, 4(8.3%)例有 3 个肿瘤; 肿瘤大小 4.8~13.8cm, 中位值 6.4cm。治疗后, 39 例(81.3%)肿瘤缩小至 1.1~7.9cm, 中位值 4.1cm; 6 例(12.5%)无变化; 3 例(6.2%)增大。(2) 血清甲胎蛋白水平: 治疗前 34 例 AFP 升高, 80~4 000ng/L, 中位值 240ng/L, 治疗后下降者 29 例(85.3%), 4 例(11.8%)无明显改变, 1 例(2.9%)升高。(3) 生存率: 目前尚生存者 42 例(87.5%), 已生存 6~20 个月; 6 例(12.5%)死亡, 生存时间 4~17 个月, 其中 3 例死于肿瘤复发, 2 例死于肝衰竭, 1 例死于肺部感染。按 Kaplan-Meier 法计算, 半年生存率 89.6%, 1 年生存率 80.0%, 1 年半生存率 66.7%。

3 讨 论

冷消融是一种通过低温破坏靶细胞的治疗方法。-35 以下的低温可通过直接或间接机制引起细胞死亡。直接机制是细胞内、外冰晶形成和溶质转移, 间接机制是小血管闭塞引起组织缺血缺氧^[9]。临床应用证明, 冷消融作为一种原位清除的手段, 尤其适用于肿瘤大于 5cm、伴有肝硬化、肝储备功能较差、不适宜手术切除, 或邻近大血管的肝癌。TACE 通过其栓塞肿瘤血管和化疗药, 可清除大部分肝癌细胞, 但不能根治肝癌, 只能为其他治疗创造条件^[6]。

将 TACE 和冷消融序贯应用, 有相辅相成作用, 冷消融的主要并发症是肿瘤在复温后裂开, 引起出血, TACE 预先将血管栓塞, 从而可减少冷冻后出血的发生。TACE 使肿瘤缩小, 也减少冷冻范围。有学者发现, 冷冻可促进化疗药进入瘤细胞内, 因此可强化先前 TACE 的化疗作用^[7]。

冷消融形成的“冰球”内, 以中心区冷却速度最快, 温度最低, 对瘤细胞的破坏也最严重; 而周边区冷却速度相对慢, 温度也相对较高, 以致可能存在活存瘤细胞, 特别是邻近肝内大血管的肿瘤, 因为血流可减弱冷消融的作用。活存的瘤细胞可引起肿瘤复发^[8]。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; 继之发生的纤

维化和小血管闭塞也可导致瘤细胞死亡。但是 PEI 只适用于小肝癌, 冷消融后使大肝癌变成适于 PEI 的小肝癌, 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, 预防复发^[9]。本组结果明显优于文献中未作特殊治疗的病例^[10]。但是本组病例随访时间尚短, 长期疗效尚待作进一步观察。

TACE 和冷消融之间的间隔时间以多长为适宜, 尚无一致看法, 2~3 周可能较为恰当, 因为这一时间允许患者从 TACE 的反应中恢复, 且 TACE 引起的癌组织坏死也是见于 2 周后。PEI 一般在冷消融后 1 周开始进行, 每周至少 1 次, 至少连续 5 次。本组病例接受上述治疗后, 未见明显不良反应。因此这一组合治疗, 看来是安全的。

参考文献

- [1] 徐克成.原发性肝癌的现代治疗.见徐克成, 江石湖主编.消化病现代治疗[M].上海: 上海科技教育出版社, 2001.345-358.
- [2] Crew KA, Kuhn JA, McCarty TM, et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors[J]. Am J Surg, 1997, 174: 614-618.
- [3] Bennett Jr CC, Curley SA. Ablative techniques for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Oncol, 2001, 28: 487-496.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌诊断标准[J].中华肝脏杂志, 2000, 8: 135.
- [5] Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours[J]. Brit J Surg, 2002, 89: 1396-1401.
- [6] Groupe d'Etude ED. A comparison of lipiodol, chemoembolization and conservative treated for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 1995, 332: 1256-1261.
- [7] Mir LM, Rubinsky B. Treatment of cancer with cryochemotherapy[J]. Brit J Cancer, 2002, 86: 1658-1660.
- [8] Lau WY, Leung WT, Yu SCH, Ho SKW. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg, 2003, 237: 171-179.
- [9] Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryoablation as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma [J]. Am Cancer Soc, 1998, 82: 1268-78.
- [10] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment[J]. Cancer, 1985, 56: 918-928.