

化学栓塞 - 冷消融 - 酒精注射序贯治疗不能手术切除的肝细胞癌

徐克成 牛立志 周强 何卫兵 郭子倩 左建生

【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** 51例HCC患者先作TACE,2~3周后,作冷消融,再2~3周后作PEI。冷消融治疗采用Cryocare冷冻外科系统完成。**结果** 48例得到6~20个月的随访,有81.3%的患者治疗后肝内肿瘤缩小,12.5%无变化,6.3%增大;85.3%的患者血清AFP下降,11.8%无明显改变,2.9%升高;87.5%的患者已生存6~20个月,12.5%生存4~17个月。按Kaplan Meier法计算,半年生存率89.6%,1年生存率80%,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的可供选择的安全而有效的方法。

【关键词】肝细胞癌;化学栓塞;冷消融;酒精注射

Sequential therapy consisted of transarterial chemoembolization-cryoablation-percutaneous ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. XU Ke-cheng, NIU Li-zhi, ZHOU Qiang, et al. Guangzhou Fuda Tumor Hospital(510300)

【Abstract】Aim To study the therapeutic value of sequential therapy consisted of transarterial chemoembolization(TACE)-cryoablation-percutaneous ethanol injection(PEI) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Fifty-one patients with unresectable HCC were given the sequential therapy. TACE was given at first, followed by cryoablation 2~3 weeks later, and lastly PEI was given. Cryoablation was performed with Endocare cryosurgery system. **Results** Forty eight patients were followed-up for 6~20 months. The decreased volume of intrahepatic tumor was seen in 81.3 percent of patients, no change of tumor in 12.5 percent and increased volume in 6.3 percent. The level of serum alpha-fetoprotein was decreased in 85.3 percent, no significant change in 11.8 percent and increased in 2.9 percent. 87.5 percent of patients were alive for 6~20 months and 12.5 percent of patients died with life span of 4~17 months. According to Kaplan Meier method, the survival rate was 89.6 percent in 6 months, 80 percent in 12 months and 66.6 percent in 18 months. **Conclusions** The sequential therapy consisted of TACE-cryoablation-PEI has complementary value for HCC treatment and may be an alternative modality in selective patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; TACE; Cryoablation; PEI

肝细胞癌(HCC)的根治方法是手术切除,但70%以上的病例明确诊断时,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,但此法不可能治愈肝癌,多数情况下在肿瘤包膜内或包膜外周仍残存癌细胞,因此必须采取清除残存癌肿的手段,手术切除是最佳选择。但遗憾的是,由于肿瘤很难缩小到可切除的程度,或病人合并肝硬化,肝储备功能差,手术往往难以实施。

冷消融是近年来受到关注的HCC治疗方法^[2]。经皮穿刺冷冻,可使一些不能手术切除的HCC改

善预后,提高生存率。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(PET)是根治小肝癌的微创治疗,但不适用于治疗大肝癌^[3]。近3年来,我们对HCC患者给予TACE-冷消融-PEI序贯治疗,取得较好效果,现报道如下。

材料和方法

一、病例资料

自2001年3月至2002年12月,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46.5岁。HCC按中国抗癌协会肝癌诊断标准进行诊断^[4]。

作者单位:510300 广州复大肿瘤医院

有 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。48 例合并肝硬化,肝功能状态 Child-Pugh A 级者 41 例, B 级 10 例, 无 C 级。

二、治疗方法

病人入院后,如无禁忌症,先作 TACE, 2~3 周后,作冷消融,再 2~3 周后作 PEI。

1. 经肝动脉化学栓塞: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恰当后,注入碘化油-化疗药混悬液,内含超水化碘油 10~15 ml,阿霉素 40~60 mg,顺铂 60~80 mg,丝裂霉素 10~20 mg,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 -180°C 。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。大于 5 cm 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 0°C 时,拔出冷却刀,立即用纤维素胶封闭穿刺道,以保证止血。

3. 经皮酒精注射: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 3 cm,共注射 5~6 点,每周一次。

三、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。

结 果

51 例中,32 例作过 1 次 TACE;17 例作过 2 次,3 例作过 3 次;冷消融在 44 例作过 1 次,7 例作过 2 次;PEI 在 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、肝区痛等,无 1 例出现肝衰竭;冷消融治疗后有 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 d。

3 例失去随访,48 例接受 6~21 个月的随访。48 例的治疗结果如下:

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%)有二个肿瘤同时存在,4(8.3%)例有 3 个肿瘤;肿瘤大小 4.8~13.8 cm,中位值 6.4 cm。治疗后,39 例(81.3%)肿瘤缩小至 1.1~7.9 cm,中位值 4.1cm;6 例(12.5%)无变化;3 例(6.3%)增大。

血清甲胎蛋白水平:治疗前 34 例 AFP 升高,80~4000 ng/L,中位值 240 ng/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。

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%,1 年半生存率 66.6%。

讨 论

冷消融是一种通过低温破坏靶细胞的方法^[5]。 -35°C 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^[6]。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 5 cm、伴肝硬化、肝储备功能差、不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^[7]。

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^[8]。有人发现,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^[9]。Clavien 等^[8]报道 15 例合并肝硬化的 HCC 患者,其中 14 例在冷冻治疗前 2~3 周均作过一次或几次 TACE,无 1 例发生出血并发症,有 1 例冷冻治疗前未作 TACE,则发生出血而需手术治疗。在平均随访 2~5 年期间,3 例有疾病复发,13 例至报道时仍生存,最长 1 例已生存 5 年,5 年生存率 79%。

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,以致可能存在活的残存瘤细胞,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。活的残存瘤细胞可引起肿瘤复发^[10]。酒精可弥散入瘤细胞内,引起非选

(下接第 142 页)

或 55 岁的无预警症状(贫血, 体重下降, 吞咽困难, 可触及的包块, 吸收不良等)的消化不良患者, 推荐“检测 - 治疗”策略, 见图 1。

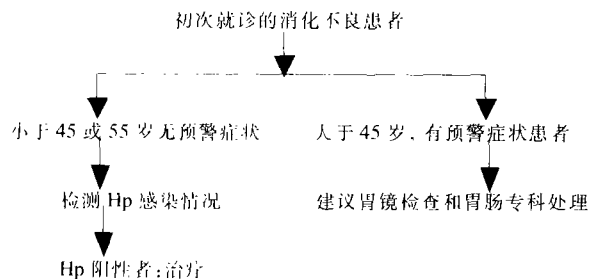


图 1. 消化不良患者“检查-治疗”策略

McColl 最近评价了 708 例消化不良患者, 发现对于 55 岁以下无预警症状者实行“检测 - 治疗”策略, 与胃镜检查一样安全, 减少了 62 % 的胃镜检查量。而对消化不良症状, 生活质量和病人满意程度的改善等效果上, 与立即的胃镜检查及随后治疗效果相当, 而此类病人的年诊治开销下降一半以上。其他一些研究也有类似发现。

对不同非侵入性手段的比较发现, 在大部分国家, 血清学试验最便宜, 而尿素呼气试验和粪抗原检测相对昂贵, 但由于这些方法的高准确性, 其相对于血清学或床旁试验的费效比还是合理的。

(收稿日期: 2003-08-16)

(接第 129 页)

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 PEI 只适用于小肝癌, 冷消融后如果有残存肿瘤, 就使大肝癌变成适于 PEI 的小肝癌, 因此, 在冷消融破坏绝大部分肿瘤组织后, 预防复发^[11]。

本组 51 例接受 TACE-冷消融-酒精注射序贯治疗, 其中 48 例得到 6~20 个月的随访, 有 81.3 % 的患者肿瘤缩小, 85.3 % AFP 下降, 87.5 % 已生存 6~20 个月, 1 年生存率 80 %, 这一结果明显优于文献中未作特殊治疗的病例^[12]。但本组病例随访时间尚短, 长期疗效有待观察。

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, 因为这一时间允许病人从 TACE 的反应中恢复, 且 TACE 引起的癌组织坏死也是见于 2 周后^[4]。PEI 一般在冷消融后一周开始进行, 每周至少一次, 连续至少 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。

综上所述, 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 的可供选择的安全而有效的方法。

参考文献

1. 徐克成. 原发性肝癌的现代治疗. 徐克成, 江石湖. 消化病现代治疗. 上海: 上海科技教育出版社. 2001; 345-358.
2. Crew KA, Kuhn JA, Mc Carty TM, et al. Cryosurgical ablation of

hepatic tumors. Am J Surg 1997; 174: 614-618.

3. Bennett Jr CC, Curley SA. Ablative techniques for hepatocellular carcinoma. Semin Oncol 2001; 28: 487-496.
4. 中国抗癌协会肝癌专业委员会; 原发性肝癌诊断批准, 中华肝脏杂志 2000; 8: 135.
5. Lam CM, Yuen WK, Fan ST. Hepatic cryoablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a preliminary report. J Surg Oncol 1998; 68: 104-106.
6. Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. Brit J Surg 2002; 89: 1396-1401.
7. Groupe d'Etude. et al. Traitement du carcinome hepatocellulaire. A comparison of lipiodol, chemoembolization and conservative treated for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1995; 332: 1256-1261.
8. Clavien PA, Kang KF, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemotomoligation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. J Gastrointest Surg 2002; 6: 95-101.
9. Mir LM, Rubinsky B. Treatment of cancer with cryochemotherapy. Bri J Cancer 2002; 86: 1658-1660.
10. Lau WY, Leung WT, Yu SCH, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003; 237: 171-179.
11. Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryoablation as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma. Am Cancer Soc 1998; 82: 1268-78.
12. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 1985; 56: 918-928.

(收稿日期: 2003-08-19)