

· 临床研究 ·

高强度聚焦超声联合肝动脉介入化疗治疗 45 例中、晚期肝癌的临床研究

庄兴俊, 欧娟娟^{#△}, 高云姝, 高百春, 顾 军

(解放军 401 医院综合科, 青岛 266071)

摘要:目的 探讨利用高强度聚焦超声(HIFU)联合肝动脉介入化疗(TACE)对中、晚期肝癌进行综合治疗的疗效。方法 将确诊的中、晚期原发性肝癌患者 45 例分为 A、B 组, A 组 23 例先行 TACE 后再行 HIFU 治疗(治疗剂量 20s, 40s, 8 次, 1 次/周, 总疗程 3~4 周; B 组 22 例单纯行 HIFU 治疗, 治疗剂量同 A 组。比较两组的不良反应和近期疗效。结果 A 组完全缓解(CR)2 例, 部分缓解(PR)17 例, CR + PR 82.6%; B 组 CR 0 例, PR 13 例, CR + PR 59.1%, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 3.97, P = 0.03$)。肝脏急性不良反应 A 组 1 级 3 例, 2 级 1 例, 无 3、4 级不良反应。B 组 1 级 2 例, 无 2 级以上不良反应。结论 HIFU 联合 TACE 能提高中、晚期肝癌的疗效, 不增加不良反应。

关键词:肝癌; 高强度聚焦超声; 肝动脉介入化疗

中图分类号: R735.7; R730.53

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)01-0046-02

High intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatoma

ZHUANG Xin-jun, OU Juan-juan^{#△} GAO Yun-shu, et al.

(Department of Oncology, 401 Hospital of PLA, Qingdao 266071, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic alliance effect of high intensity focused ultrasound (HIFU) and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating hepatoma. **Methods** Forty-five patients were divided into two groups A and B. The patients in group A were treated by TACE following with HIFU treatment 3-4 times, and the patients in group B were treated only by HIFU with the same energy dose. To observe the therapeutic effects and side effects. **Results** In group A, there were 2 patients reaching CR and 17 reaching PR, CR + PR 82.6%; in group B, there were 0 CR and 13 PR, CR + PR 59.1%, the difference between two sets was significant ($\chi^2 = 3.97, P = 0.03$). In group A, there were 3 patients with Class I adverse effect of liver and 1 with Class II, there was no patient with Class III or Class IV. In group B, there were only 2 with Class I. **Conclusion** Treatment of HIFU combined with TACE can benefit the patients of hepatoma without additional side effects.

Key words: hepatoma; high intensity focused ultrasound; transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌是我国最常见的十大恶性肿瘤之一, 我国肝癌死亡率已上升为癌症死亡率的第 2 位。肝动脉介入化疗(TACE)是目前治疗中、晚期不能手术的原发性肝癌的首选疗法, 但单纯 TACE 难以使肿瘤区域中对化疗药物耐药及有侧支血供的癌组织完全坏死, 高强度聚焦超声(HIFU)为有效的肿瘤深部热疗方法, 对放、化疗抗拒的肿瘤组织仍具有较强的杀伤效应, 采用 TACE 和 HIFU 治疗相结合, 利用 HIFU 精确定位、精确治疗的优势, 在栓塞治疗的基础上对肿瘤组织实施进一步的治疗, 能有效克服 TACE 的不足, 进一步提高中、晚期肝癌姑息性治疗的疗效。本院肿瘤科从 2003 年开始采用 HIFU 联合 TACE 对中、晚期肝癌进行综合治疗, 取得较好疗效。

1 临床资料

1.1 研究对象 全组共 45 例, 男 33 例, 女 12 例, 年龄 35~70 岁, 中位年龄 53 岁。将患者分为 A 组 23 例, B 组 22 例。

1.1.1 入组条件 (1)不能手术或拒绝手术者; (2)年龄 25~70 岁; (3)KPS 评分大于或等于 60 分; (4)按最新中国抗癌协会专业委员会 2001 年通过的“原发性肝癌临床诊断标准”确诊的肝癌病例或经病理证实的原发性肝癌; (5)无明显骨髓抑制(白细胞大于或等于 $3 \times 10^9/L$, 血小板大于或等于 $80 \times 10^9/L$) 和无明显肾功能损害; (6)肝硬化 Child-Pugh 分级 A 或 B; (7)所有患者均获知情同意; (8)肝脏左叶肿瘤。

1.1.2 排除标准 (1)肝硬化 Child-Pugh 分级 C; (2)出现肝外转移和(或)远处转移; (3)肿瘤的边界超出 HIFU 治疗范围者; (4)合并其他内科疾病无法完成治疗计划者; (5)炎症型肝癌; (6)肝脏肿瘤体积超过整个肝脏体积的 3/4。

1.1.3 剔除标准 (1)没有按计划完成者; (2)治疗中出现治疗区域外新的肝内及肝外转移病灶; (3)治疗期间出现严重不良反应不能继续耐受治疗及合并其他疾病经治疗后仍无法控制者。

1.2 治疗方案 A 组先行 TACE 治疗后再行 HIFU 治疗, B 组单纯行 HIFU 治疗(治疗剂量同 A 组), 末次介入治疗和 HIFU 治疗间隔时间为 2 周。治疗前后均查 CT 评价疗效。

1.2.1 TACE 经股动脉插管作肝动脉造影, 超选至靶动脉, 一次大剂量冲击疗法, 同时进行肝动脉栓塞治疗。经导管注入化疗药物后用碘油剂行周围性栓塞, 再用明胶海绵行中央性栓塞。化疗药物及剂量: 氟尿嘧啶(5-Fu) 1g, 顺铂(PDD) 40~60mg, 表阿霉素 40~80mg, 丝裂霉素 6~10mg。

1.2.2 HIFU 治疗剂量 20s, 40s, 8 次, 1 次/周, 总疗程 3~4 周, 治疗技术及步骤: (1)采用真空垫制作体位固定装置; (2)训练患者平静呼吸; (3)在体模固定下做治疗体位的外置 B 超定位; (4)HIFU 治疗仪内置 B 超定位靶区, 正常重要脏器的确认, 逐层勾画治疗靶区。

[#] 第三军医大学在读博士生。 [△] 通讯作者, E-mail: ojj521000@sina.com。

1.3 疗效评价标准 近期疗效评价:按 WHO 实体瘤的疗效评价标准评定,在治疗结束后 3 个月查腹部 CT 进行评价。完全缓解(CR)为肿瘤完全消退,并持续超过 4 周;部分缓解(PR)为肿瘤消退大于或等于 50%,并持续超过 4 周;稳定(SD)为肿瘤消退小于 50%或增大小于 25%,并持续超过 4 周;病变进展(PD)为肿瘤增大大于或等于 25%或出现新病灶。CR+PR 为近期治疗有效例数。

2 结 果

A 组 CR 2 例,PR 17 例,CR+PR 占 82.6%;B 组 CR 0 例,PR 13 例;CR+PR 59.1%。两组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.97, P=0.03$)。肝脏急性不良反应 A 组 1 级 3 例,2 级 1 例,无 3、4 级不良反应。B 组 1 级 2 例,无 2 级以上不良反应。

3 讨 论

TACE 是目前治疗不能手术原发性肝癌的首选疗法,已成为肝癌治疗的主要手段,通过碘油和抗癌药物混合栓塞肿瘤血管,明胶海绵栓塞肿瘤供血动脉后,其杀灭肿瘤细胞的作用已得到大多数学者的公认^[1-2]。但单一采取 TACE 治疗效果并不理想^[3-5],尤其是肝癌肿块较大时,TACE 术后肿瘤坏死率不超过 44%^[6]。肝癌的肿瘤血供十分复杂,当动脉栓塞后很快建立侧支循环,使得肿瘤重新建立新的血供,且肿瘤组织中只有部分肿瘤细胞对介入化疗药物敏感,对化疗药物耐药的肿瘤细胞成为肿瘤再生的隐患。临床上反复行 TACE 患者胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制等不良反应会逐渐加重。

HIFU 是在肿瘤组织内利用高温、空化效应等物理作用破坏肿瘤组织,使对化、放疗敏感及抵抗的肿瘤组织均能发生凝固性坏死,组织细胞不可逆破坏,可有效地缓解肿瘤耐药及后期建立侧支循环导致的肿瘤复发和再生。而 TACE 有助于控制局部血流,利于靶区升温,提高 HIFU 疗效^[7]。其机制:(1) TACE 抗癌药栓塞肿瘤能杀灭大部分癌细胞;(2) TACE 能阻断或减慢肿瘤区血流,使 HIFU 治疗时产生的高温能量不易随血流带走,且肿瘤组织由于血供减少,肿瘤细胞增殖减慢甚至发生大面积凋亡;(3) TACE 治疗时肿瘤区内填充的碘油在 HIFU 治疗时温度升高,热能保持时间长,对 HIFU 治疗剂量达到有效补充,对肿瘤细胞杀伤力更强。

平扫联合增强 CT 检查评价 TACE 联合 HIFU 治疗肝癌效果的优点:能显示凝固性坏死区,呈低信号区,增强扫描能清楚显示低密度区及边缘有无强化表现。患者治疗前,治疗后 2 周、1 个月 CT 平扫及增强扫描检查示肿瘤区完全无强化、肿瘤血供阻断呈凝固坏死 16 例;肿瘤区周边少许强化、肿瘤血供未完全阻断 4 例,追加 HIFU 治疗后示完全无强化。

本研究结果提示,采用 HIFU 联合 TACE 治疗中、晚期肝癌可使患者得到更高的临床获益及临床缓解率,疗效显著优于单一的 TACE 或 HIFU 治疗,为原发性肝癌的无创原位灭活提供了一个较佳的治疗方案。

参考文献:

[1] 杨建勇,陈伟.介入放射学临床实践[M].北京:北京科学出版社,2002:133.
 [2] 梁立华,刘新.微导管亚肝段栓塞技术在小肝癌中的应用评价[J].肿瘤学杂志,2003,9(4):192.
 [3] Seong J, Park HC, Han KH, et al. Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47: 1331.
 [4] Seong J, Keum KC, Han KH, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43: 393.
 [5] Hee CP, Jinsil S, Kwang HH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 150.
 [6] Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M, et al. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial chemoembolization. A histopathologic study of 84 resected cases[J]. Cancer, 1994, 73: 2259.
 [7] 潘春华,罗荣城.高强度聚焦超声治疗肿瘤原理及应用原则[J].中国肿瘤,2003,12(9):530.

(收稿日期:2009-07-13)

(上接第 45 页)

Regulation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation at atopic status and express of allergic diseases[J]. Lancet, 2004, 363 (9409): 608.
 [8] Grindebacke H, Wang K, Andersson AC, et al. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in birch allergies during pollen season[J]. J Clin Exp Allergy, 2004, 34(9): 1364.
 [9] Shi HZ, Li S, Xie ZF, et al. Regulatory CD4⁺ CD25⁺ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma[J]. Clin Immunol, 2004, 113(2): 172.
 [10] Chen X, Murakami T, Oppenheim JJ, et al. Differential re-

sponse of murine CD4⁺ CD25⁺ and CD4⁺ CD25⁻ T cells to dexamethasone-induced cell death[J]. Eur J Immunol, 2004, 34(3): 859.
 [11] Jaffar ZH, Sullivan P, Page C, et al. Low-dose theophylline modulates T-lymphocyte activation in allergen-challenged asthmatics[J]. Eur Respir J, 1996, 9(3): 456.
 [12] Nie HX, Yang J, Hu SP, et al. Effects of theophylline on CD4⁺ T lymphocyte, interleukin-5, and interferon gamma in induced sputum of asthmatic subjects[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(3): 267.

(收稿日期:2009-08-25 修回日期:2009-09-14)