

· 论 著 ·

经肝动脉化疗栓塞联合肿瘤间质治疗肝癌临床研究

全毅^{#1,2}, 刘建刚¹, 蔡悦成², 张积仁¹

(1. 南方医科大学珠江医院肿瘤中心, 广州 510280; 2. 广东省肇庆市第一人民医院肿瘤科 526000)

摘要:目的 研究单纯经肝动脉化疗栓塞(TACE)联合肿瘤间质治疗(IT)肝癌的临床疗效及其病理变化。方法 将 40 例肝癌患者分成两组, 对照组 20 例行单纯 TACE 治疗, 实验组 20 例行 TACE 联合经皮肝癌内药物注射碘油化疗药物肿瘤间质治疗。观察两组患者术后 1 个月瘤灶内碘油沉积情况以及术后 6 个月肿瘤局控率, 2 年生存率以及中位生存期。术后 1 个月肿瘤穿刺活检, 观察瘤灶病理改变。结果 两组瘤灶碘油沉积率、术后 6 个月肿瘤局控率、2 年生存率以及中位生存期, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组瘤灶病理以大量肿瘤细胞凝固性坏死改变为主, 实验组则可见大量肿瘤细胞脂肪样变性坏死。结论 TACE 联合肿瘤间质治疗肝癌, 可以显著提高瘤灶碘油沉积率, 提高肿瘤局控率, 降低 TACE 术后残留瘤灶复发率, 延长患者生存期, 减轻介入术后不良反应。

关键词:肝癌; TACE; 瘤内注射; 碘油

中图分类号: R735.7; R730.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)08-0924-03

Clinical research in transcatheter arterial chemoembolization combined with interstitial therapy for liver cancer

QUAN Yi^{#1,2}, LIU Jian-gang¹, CAI Yue-cheng², et al.

(1. Oncology Department, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China;

2. Zhaoqing First Municipal People's Hospital, Zhaoqing, Guangdong 526000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance in transcatheter arterial chemoembolization combined with interstitial therapy for liver cancer and the changes in pathology. **Methods** 40 patients with liver cancer were divided into two groups, control group received transcatheter arterial chemoembolization, and trial group received transcatheter arterial chemoembolization combined with interstitial therapy of percutaneous lipiodol and anti-cancer agents injection intratumorally for liver cancer. Then observed the percent of lipiodol deposited in the tumor, local control ratio of 6 months, survive rate in 2 years, the median survival time, and puncher biopsy one month postoperative. **Results** There was significant difference in the percent of lipiodol deposited in the tumor, local control ratio of 6 months, survive rate in 2 years, the median survival time between control and trial groups ($P < 0.05$). And there was a great quantity of coagulation necrosis of tumor focus in control group pathology postoperative, but a great quantity of lipid degeneration necrosis in trial group pathology postoperative. **Conclusion** Transcatheter arterial chemoembolization combined with interstitial therapy of percutaneous lipiodol and anti-cancer agents injection intratumorally for liver cancer may improve the percent of lipiodol deposited in the tumor and local control ratio of 6 months, extend the life span, drop recurrence rate of remained focus tumor and relieve adverse effect postoperative.

Key words: liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; injection intratumor; lipiodol; interstitial therapy

原发性肝癌是中国最常见恶性肿瘤之一, 由于肝癌易转移和复发特性, 任何单一治疗手段均不满意。选择经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是不能切除肝癌公认的首选治疗方法, 但对于缺血供瘤灶以及 TACE 术后残存瘤灶, 仍有大量病例常存在瘤灶栓塞不充分, 是肝癌患者 TACE 治疗失败和局部复发进展的主要原因, 成为治疗难点之一。因此, 作者采用 TACE 术后, 联合经皮肝癌内药物注射碘油化疗药物乳剂, 进行肿瘤间质治疗(interstitial therapy, IT), 着重控制残存瘤灶, 以期提高肿瘤局控率, 延长患者生存期, 探讨该治疗模式的临床疗效及其病理变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2006~2009 年治疗的 40 例肝癌患者分成两组, 20 例仅行单纯 TACE 治疗作为对照组, 20 例在 TACE 术后联合 DSA 或 CT 引导下经皮肝癌内注射碘油化疗药物, 进行肿瘤间质治疗, 作为实验组。男 32 例, 女 8 例, 年龄 28~68 岁, 中位年龄 47 岁。病例肿块直径为 5~12 cm, 平均(8.5±3.5)cm, Karnofsky 体质状态评分大于或等于 70 分。

所有患者的诊断均根据病史、体格检查、AFP、CT、彩超和(或)肝穿刺活细胞学证实, 符合 2001 年肝癌诊断和分期标准。

1.2 治疗方法 对照组, 沿股动脉途径入路, 超选择性插入肝固有动脉或肝左、右动脉, 判断肿瘤大小及血供情况, 注入表阿霉素 30~50 mg、丝裂霉素 10 mg、卡铂 300 mg 和碘化油 10~30 mL 的乳化剂栓塞, 注入量依据肿瘤大小及血供而定, 之后再用适量明胶海绵颗粒栓塞, 术后间隔 1 个月复查 CT, 根据瘤灶内碘油沉积情况再重复 TACE 术(1 次或多次), 至瘤灶供血动脉闭塞难以再有碘油乳剂沉积于瘤灶内即停止介入治疗。

实验组在 TACE 术后根据术中瘤灶内所注入的碘油化疗药物乳剂沉积情况, 结合 DSA 或 CT 引导下, 采用 COOK 公司 20 G 无水乙醇穿刺针, 经皮肝穿刺肝癌碘油沉积稀疏靶区, CT 扫描或 DSA 透视下证实针尖在残余瘤灶内后, 根据残余瘤灶大小注入适量碘油化疗药物行肿瘤 IT, 如病灶较大可分多次多部位给药。用药: 表阿霉素 10~20 mg、丝裂霉素 5 mg、卡铂 200 mg 和碘化油 10 mL。

[#] 南方医科大学肿瘤学在读博士生。

表 1 术前及术后 1 周肝功能情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前			术后		
	ALT(u/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	ALT(u/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)
对照组	61 \pm 28	27.5 \pm 10.2	32.7 \pm 5.6	124 \pm 30	41.1 \pm 17.8	25.4 \pm 4.5
对照组	63 \pm 27	29.7 \pm 9.5	30.4 \pm 5.9	71 \pm 27 Δ	30.6 \pm 11.4*	29.5 \pm 5.2*

与对照组比较, * : $P < 0.05$; Δ : $P < 0.01$ 。

1.3 观察指标 所有病例于术前和术后 1 个月观察患者治疗前、后是否高热、肝功能变化等一般临床情况。复查肿瘤标记物 AFP, 观测瘤灶碘油沉积率、肿瘤缩小率、局控率以及 1~2 年生存率, 以评估疗效。术后 1 个月穿刺活检, 观察病理变化。

1.4 统计学方法 用 SPSS13.0 统计软件对统计结果进行分析, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用单样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。累计生存率采用寿命表法计算, 生存时间从第 1 次 TACE 术实施时起计算, 生存率随访 2 年。

2 结 果

2.1 发热 对照组术后体温正常者 0 例、低度发热 2 例、中度发热 5 例、高度发热 13 例; 实验组体温正常 10 例、低度发热 7 例、中度发热 2 例、高度发热 1 例, χ^2 检验两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 2 肝癌患者术后碘油沉积率及瘤灶变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	碘油沉积率 (%)	肿瘤缩小率 (%)
对照组	20	56.4 \pm 23.1	27.3 \pm 11.6
实验组	20	86.3 \pm 8.7 Δ	32.2 \pm 9.8*

与对照组比较, * : $P < 0.05$; Δ : $P < 0.01$ 。

表 3 两组术后 6 个月肿瘤局控率、生存率以及中位生存期

组别	n	局控率 (%)	1 年生存率 (%)	2 年生存率 (%)	中位生存期 (月)
对照组	20	52.0	72.0	46.5	16
实验组	20	80.0 Δ	92.5	72.0 Δ	21*

与对照组比较, * : $P < 0.05$; Δ : $P < 0.01$ 。



图 1 TACE 术前 CT

2.2 两组手术后肝功能情况 两组手术前肝功能主要指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL)、清蛋白 (ALB) 相比差异无统计学意义, 术后对照组 ALT、TBIL 及 ALB 均明显高于实验组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 近期疗效比较 两组手术后碘油沉积率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (图 1~5), 两组肿瘤缩小率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。肿瘤缩小率 = 1 - 治疗后肿瘤两相最大径乘积 / 治疗前肿瘤两相最大径乘积。两组术后 6 个月肿瘤局控率、2 年生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 两组中位生存期差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 1 年生存率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

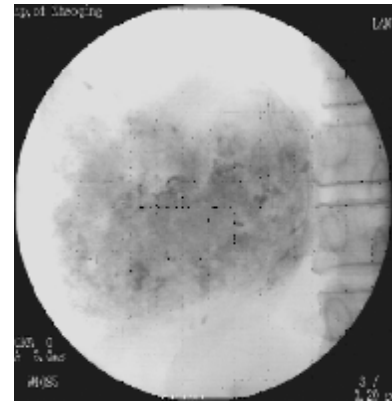


图 2 TACE 术后 DSA

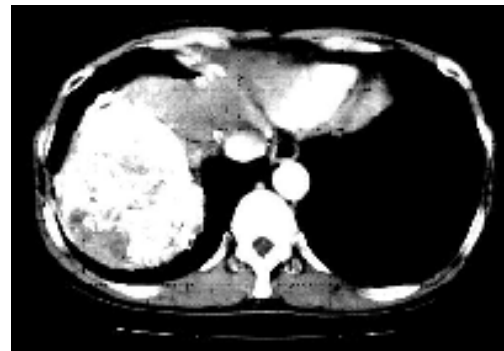


图 3 TACE 术后 CT

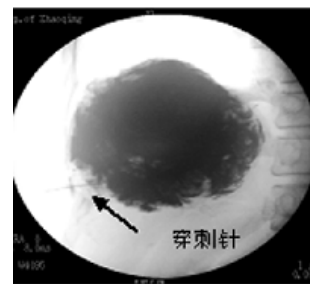


图 4 TACE 联合瘤内间质治疗 DSA 图像

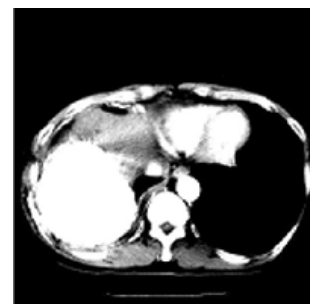


图 5 TACE 联合瘤内间质治疗 CT 图像

2.4 两组术后病理改变 TACE 术后病理 (插页 II 图 6), 以大量肿瘤细胞凝固性坏死为主, 值得注意的是边缘仍有较多存活瘤细胞, 与凝固性坏死界限分明。TACE 术后联合瘤内间质治

疗后,可见肿瘤细胞以大量脂肪样变性坏死为主;癌巢之间间质可见很多空泡样结构,为瘤内沉积碘油可能;肿瘤细胞凝固性坏死少见,见插图 II 图 7。

3 讨 论

目前,针对肝癌患者治疗模式,国内外文献报道较多和成熟的是选择 TACE 联合经皮肝肿瘤消融术(Percutaneous ablations of tumor,PAT),但二者均有其自身局限性。肝癌患者经多次 TACE 治疗后,多数患者出现肿瘤血管纤细闭塞不能探寻,TACE 时经血管内注入的碘油化疗药物混合剂少,致使瘤灶内碘油化疗药物沉积不充分,无碘油沉积部分病灶则在短期内快速增生,是此类肝癌患者治疗失败和局部复发、进展的主要原因。对于这一类肿瘤患者,目前采用较多的是各种经皮穿刺肿瘤消融术,即在超声、CT、DSA 引导下经皮穿刺到肿瘤内,主要采用射频、微波、氩氦刀等物理消融和无水乙醇或乙酸化学消融,灭活肿瘤^[1-2]。

近年,有研究将细胞毒药物或生物制剂直接植入肿瘤组织或其周围的间质组织内,对肿瘤细胞进行直接攻击的方法,即经皮穿刺瘤内抗癌药物注射(percutaneous anti-cancer agents injection,PACAD)或 IT。其注射选择药物较多,如中药抗肿瘤制剂、生物靶向制剂、放射性粒子植入、免疫制剂等等,但由于药物易从肿瘤组织间隙快速被清除而影响抗肿瘤疗效,如将细胞毒药物与肿瘤特异性受体结合的配体或某些大分子物质联合应用可弥补上述不足,在肿瘤局部缓慢释放,持续保持较高的浓度,杀灭肿瘤细胞,即为缓释化疗(slow-release chemotherapy)^[3-4]。

有文献报道,肝癌病灶手术切除后病理标本分析显示,TACE 术后碘油沉积量与肿瘤坏死呈明显正相关^[5]。碘油作为黏稠的油性液体,可以完全包围癌细胞,阻碍癌细胞与组织液进行物质交换及氧的获取,使细胞水肿和脂肪变性,重度持续缺氧引发细胞死亡。作者的研究中,将碘油作为化疗药物载体进行经皮瘤内注射治疗肝癌,与单纯 TACE 组比较,其碘油沉积率明显增高,肿瘤局控率和 2 年生长期两组相比亦有显著性统计学意义,术后发热及肝功能的损害明显低于单纯 TACE 组。单纯 TACE 组术后病理可见大量肿瘤细胞凝固性坏死,但边缘仍有较多存活瘤细胞。而 TACE 术后联合瘤内 IT 后,

可见肿瘤细胞以大量脂肪样变性坏死为主,癌巢之间间质可见很多空泡样结构,为瘤内沉积碘油可能,而肿瘤细胞凝固性坏死少见。

作者分析认为,单纯 TACE 组可以迅速使肿瘤供血动脉及其毛细血管网床的闭塞,从而导致其缺血性大量肿瘤细胞凝固性坏死病理改变,同时对应的坏死、发热等急性肿瘤坏死溶解反应较重,与其临床不良反应相符。但在其血管未栓塞区域常有残留瘤灶,成为术后局部仍多发、复发导致治疗失败的主要原因,与其病理上边缘仍有较多存活瘤细胞相印证。而实验组,可见肿瘤细胞以大量脂肪样变性坏死为主,凝固性坏死少见,与碘油结合细胞毒药物于瘤内缓慢释放、持续高浓度的杀伤、渗透作用相关,而引致的急性凝固性坏死较少。因此,在临床上其发热等急性肿瘤坏死溶解反应少见,与对照组有明显区别。

作者认为,碘油可以作为一种良好的细胞毒药物载体,于肿瘤局部缓慢释放,维持高浓度杀灭肿瘤细胞,取得良好肿瘤 IT 疗效,而急性坏死、肝损伤等不良反应较低。因此,TACE 联合肿瘤 IT 是肝癌一种有效的综合治疗模式,但其机制尚需进一步探讨。

参考文献:

- [1] 张积仁. 氩氦刀冷冻消融治疗肿瘤[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(5):335.
- [2] Mohamed N, Tatjana G, Danny Y, et al. Repetitive transarterial chemoembolization(TACE) of liver metastases from renal cell carcinoma:Local control and survival results[J]. Eur Radiol, 2008, 18:1456.
- [3] 牛俊波, 王天翔. 恶性实体肿瘤间质治疗进展[J]. 外科理论与实践, 2008, 13(1):82.
- [4] 陈翼, 黄永火. 原发性肝癌瘤内注射治疗进展[J]. 重庆医学, 2005, 34(11):1300.
- [5] 王建平, 侯鲁强, 刘军伟, 等. 肝癌碘油栓塞后碘油沉积量与疗效的相关性[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(3):308.

(收稿日期:2009-12-09 修回日期:2009-12-28)

(上接第 918 页)

参考文献:

- [1] Kuhnel TS, Hein G, Hohenhorst W, et al. Soft palate implants; a new option for treating habitual snoring[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2005, 262:277.
- [2] Maurer JT, Verse T, Stuck BA, et al. Palatal implants for primary snoring: short-term results of a new minimally invasive surgical technique[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 132:125.
- [3] Hein G, Verse T, Stuck BA, et al. Efficacy of the pillar palatal implant system: first results in OSA patients[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 131:170.
- [4] 钟刚, 孔维佳, 乐建新, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与不同体位下鼻阻力的关系[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(6):351.
- [5] Verse J, Maurer JT. Effect of nasal surgery on sleep

breathing disorder[J]. Laryngoscope, 2002, 112:64.

- [6] 李延忠, 王岩, 王欣. 1 500 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者鼻阻塞性病变分析[J]. 山东大学学报, 2006, 44(3):273.
- [7] 谷庆隆, 张庆丰. 鼻塞对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发病影响的研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(4):213.
- [8] 张庆泉, 宋西成, 张华, 等. 鼻部手术联合其他平面手术治疗 OSAHS 疗效分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2008, 22(2):104.
- [9] 李延忠, 王岩, 王欣. 鼻通气手术治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的疗效[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2006, 20(1):53.
- [10] 韩德民, 王军, 叶京英, 等. 腭咽成形术中保留悬雍垂的意义[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2000, 35(3):215.

(收稿日期:2009-09-18 修回日期:2009-10-09)