

原发性肝癌治疗的病例报告1例

霍丹, 王继红, 张小丽, 张高, 罗利琼(武汉科技大学附属天佑医院肿瘤科, 武汉, 430064)

原发性肝癌是严重危害人类健康的常见肿瘤, 我国是肝炎高流行区, 因乙型肝炎、肝硬化导致的肝癌在我国十分常见。肝癌的发病率及病死率在我国占住恶性肿瘤的第三位。目前对于肝癌的治疗以外科手术为主, 对于无手术治疗机会和术后复发的患者则采取经动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、射频消融、放疗、热疗的多种手段, 在临床上取得了一定的疗效。本院收治1例原发性肝癌患者, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 男性, 54岁。因“食欲下降, 伴有恶心、呕吐, 乏力1个月”于2012年05月16日以“肝脏占位待查”收入院。

1.2 现病史 患者于2012年5月开始无明显诱因下出现食欲下降, 伴有恶心、呕吐, 乏力。无腹痛、腹胀, 无黑便。2012年6月, 患者遂前往同济医院就诊, 彩色多普勒超声示肝脏巨大占位。发病以来, 患者精神尚可, 食欲减退, 体力及体重较前有所下降, 大小便正常。

1.3 入院后诊疗经过 患者在住院期间突发右上腹剧烈疼痛, 彩色多普勒超声示肝癌结节破裂出血, 脾大。予以紧急手术治疗, 予以肿瘤局部切除术。术后病理检查示肝细胞性肝癌, 予以异甘草酸镁等药物护肝治疗, 患者恢复好, 肝功能正常。于2012年7月20日及8月24日行两次TACE治疗, 治疗过程中患者出现恶心、呕吐, 腹痛及发热等症状, 但经过对症处理后患者症状很快缓解。但患者于2012年9月份再次出现间断性右上腹疼痛, 患者来本院行肝脏MRI平扫加增强检查示肝脏介入治疗术后改变, 局部复发并伴有肝内转移。遂予以肝脏病灶三维适形放射治疗, 放疗总量为50 GY/25F。治疗过程中予以异甘草酸镁注射液护肝治疗, 患者耐受可, 未出现肝功能异常。1个月后复查MRI示肝脏肿瘤较前明显缩小, 患者腹痛缓解。但患者于2013年4月来本院复查时, 肺部CT检查示两肺转移, 肝脏右叶病灶较前增大。患者给予口服索拉非尼治疗, 但服药2周后出现全身皮疹, 伴有瘙痒, 同时出现鲜血便, 胃内窥镜示糜烂性胃炎, 肠内窥镜示出血性肠炎。停用该药, 并予以制酸、止血治疗。患者出血停止。于2013年6月患者在同济医院再次行肝脏射频消融治疗一次, 治疗耐受尚可, 肝功能无明显异常, 复查肝脏MRI肿瘤未见明显缩小。7月复查肺

部CT示两肺转移较前进展, MRI示肝脏肿瘤略有增大, 同时右枕叶有一个大小为3 cm × 2 cm转移瘤。给予口服替吉奥60 mg/次, 2次/日化疗, 应用脑部转移瘤三维适形放疗治疗, 脱水及异甘草酸镁注射液护肝治疗。目前患者化疗已结束, 复查肝功能转氨酶正常, TBil 55 μmol/L, DBil 33 μmol/L, 轻度升高。放疗剂量为40 GY/20F时, 患者突发癫痫, 目前在控制癫痫治疗中。患者整个疾病治疗过程中, 生活质量高, 精神及食欲无明显改变, 体重无明显减轻, 生活完全自理。肝、肾功能无明显异常, 血常规检查主要为白细胞和血小板下降。考虑与患者脾大脾功能亢进有关。

1.4 既往史 患者既往有多年高血压病史, 血压最高达180/110 mm Hg, 长期服用安博诺降压治疗。有多年冠心病史(曾发生心肌梗塞1次)、肾结石病史(目前稳定)、胃溃疡病史(已治愈); 有2型糖尿病史多年, 长期应用诺和灵30R控制治疗中; 有高尿酸血症多年; 曾发生脑梗塞一次, 未留下后遗症。有乙型肝炎病史20余年, 长期口服拉米夫定治疗。

1.5 辅助检查 HBsAg阳性, HBsAb阴性, HBeAg阴性, HBeAb阳性, HBcAb阳性。HBV DNA定量< 500拷贝/ml, AFP 21.7 ng/ml, 糖类抗原CA15-3、糖类抗原CA125、糖类抗原CA19-9均为阴性。彩色多普勒超声示肝脏巨大占位。术后病理示肝细胞性肝癌。

2 讨论

肝癌患者中有超过1/3的患者有慢性肝炎史, 其中乙型肝炎和丙型肝炎病毒被确认为促癌因素之一。何平等^[1]报告病毒基因与宿主基因通常是以重排和(或)部分缺失为特点的整合, HBV致癌的重要因素可能是基因整合有关的遗传不稳定性可潜在改变癌基因、肿瘤抑制基因、微小RNA的表达。Yu等^[2]对4821例台湾男性的HBV感染者进行随访, 发现HBV基因型C比基因型B更易发生原发性肝癌, 基因型C发生肝癌的几率大约是基因型B的5倍。提示乙型肝炎患者转化为肝癌的机制可能与肝炎病毒的基因型相关。Park等^[3]报道HBV感染时肝癌发生的重要因素, 同时与HBV DNA载量有关。原发性肝癌患者的血清中HBV DNA水平较未发生肝癌患者的水平要高^[4]。肝炎患者行抗病毒治疗可能有利于延缓肝炎向肝硬化转化, 同时降低肝癌的发生^[5]。因此肝炎

后肝癌患者建议长期应用抗病毒药物治疗。可选用药物有拉米夫定和阿德福韦酯。但在抗病毒治疗过程中仍有可能发展成为肝癌^[6]。该患者长期使用恩替卡韦治疗,病毒控制良好,HBV DNA < 500拷贝/ml,肝功能维持在良好状态,但患者最后仍从乙型肝炎发展成为肝癌。

由于早期肝癌患者临床症状不典型,大多数肝癌患者对早期病情不了解和重视,导致就诊时为中晚期,失去了手术治疗的机会,所以手术切除率目前只占肝癌患者的20%^[7]。为提高肝癌的手术切除率,目前有使用肝癌术前放疗使一部分不能手术的肝癌缩小后再次获得手术切除的机会。于尔辛等^[8]通过临床实验,证明该方法在临床上可实施,并得到学术界的重视。但是肝切除的复发率高,该患者因肝癌结节破裂出血才发现为肝癌,同时肝脏肿瘤病灶切除后3个月出现肿瘤肝内转移并复发,提示单纯手术治疗不能有效控制肿瘤生长。

对于不能手术切除的肝癌患者行经股动脉和TACE已成为主要治疗手段,但难以达到根治。据梁松年等^[9]报道分析原发性肝癌行TACE后并发症较多,有上消化道出血、肝功能衰竭、肝性脑病、肺栓塞、胆汁瘤、栓塞性胆囊炎及胃肠道穿孔。其原因主要与患者行治疗前的肝功能差、化疗药物选择及剂量不当、药物反流以及异位栓塞等因素相关。同时介入治疗疗效不是十分理想的原因还包括肝癌是一种对抗癌药敏感性极低的癌症,可能与多药耐药基因(MDR)相关,不能确立标准的化疗方案。患者实施2次TACE治疗,因耐受差无法继续治疗,且治疗后缓解时间短。

近年来,随着高能量输出设备和冷循环电极的问世,射频消融的效果得到大幅度地提升,也成为了不能手术治疗的原发性肝癌的治疗的一种选择。但射频消融对单发肿瘤直径< 5 cm疗效较好,对于多发、巨块型肝癌患者疗效较差。

由于放疗技术的提高,肝癌患者越来越多的应用放疗治疗。三维适形放疗(3DCRT)技术可以提高肿瘤区域的放疗剂量,同时减少周围正常组织的损伤。2002年Park等^[10]报道三维适形放疗治疗原发性肝癌,可以使患者的中位生存期达到10个月,同时患者的2年生存率达到19.9%。并且实验证明患者放疗剂量越高治疗的疗效越好。目前治疗中需要解决的问题是肝癌放疗的适应证的选择、靶区的勾画、剂量的选择以及放射性肝病的处理。该患者应用三维适形放疗技术,对肝脏进行多个靶点的放疗,放疗耐受可,未对肝功能造成损害,同时肿瘤得到一段时间的控制。有报道肝癌患者放疗联合热疗治疗,可以提高患者的治疗有效率,但对总生存期无明显作用^[11]。

索拉非尼是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂,可以靶向作用于肿瘤细胞和血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶,具有同时抑制肿瘤细胞增殖和血管生成的双重作用。索拉非尼是目前被循证医学证实可以显著延长晚

期肝癌患者生存时间的有效治疗药物。Abou-Alfa等^[12]采用索拉非尼(400 mg/次,2次/日,口服)治疗137例晚期肝癌患者,实验结果显示部分缓解率为22%,疾病稳定超过16周的患者为33.6%,中位疾病无进展时间为4.2个月,总生存期为9.2个月。严重不良反应包括疲乏、腹泻和手足综合征。虽此例患者也口服索拉非尼,但患者出现了出血性胃炎,导致治疗无法继续进行下去。

该患者经过肝脏的手术切除、TACE、放疗及射频消融、分子靶向、化疗等多种治疗手段,生活质量较高,生存期已15月,但病情仍在逐步进展中。因为晚期原发性肝癌的预后差,总生存期短,从总体上看肝癌的疗效并不理想,尚有许多问题有待解决。但目前的工作的重点是将临床现有的各种综合治疗方法进行合理组合,有效地发挥协同作用。通过综合的治疗,使得患者在身体可耐受的范围内,最大限度地抑制肿瘤生长、转移和保护肝脏代偿功能,以进一步提高治疗效果。

参考文献

- [1] 何平, 黄天壬. 乙型肝炎病毒基因型与原发性肝癌的关系[J]. 应用预防医学, 2009, 15: 315-317.
- [2] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 265-272.
- [3] Park NH, Chung YH. Molecular mechanisms of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Hepatol, 2007, 13: 320-324.
- [4] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 265-272.
- [5] 夏欢, 孙殿兴. HBV相关性肝癌的抗病毒研究现状[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27: 429-431.
- [6] 赵世印, 雷旭, 李芳, 等. HBV感染抗病毒治疗中发生肝细胞癌24例临床分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 8-11.
- [7] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 829-830.
- [8] 于尔辛, 刘鲁明, 宋明志, 等. 全肝移动条野放射结合大肝癌的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1992, 14: 57-59.
- [9] 梁松年, 刘琳琳, 苏红英, 等. 原发性肝癌行肝动脉化疗栓塞术后的并发症及其分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30: 790-792.
- [10] Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 150-155.
- [11] 霍丹, 张小丽, 马玉芳, 等. 放疗联合热疗治疗原发性巨块型肝癌临床疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20: 774-776.
- [12] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 4293-4300.

收稿日期: 2014-03-23