

肝动脉化疗栓塞同步经皮肝穿瘤内无水乙醇注射治疗原发性肝癌

纪民, 蒲春文, 李本科, 迟坤, 孙卫翔 (大连市第六人民医院 介入治疗科, 大连 116031)

摘要: 目的 探讨肝动脉化疗栓塞术(TACE)在超声及数字血管造影机(DSA)监视下行经皮肝穿瘤内无水乙醇注射(PEI)治疗原发性肝癌(PLC)的安全性及疗效。方法 选择57例PLC患者随机分为联合治疗组(TACE + PEI)30例和对照组(单纯TACE)27例。联合治疗组在DSA下行TACE术后即刻在超声及DSA引导下细针PEI。对照组行常规TACE治疗。结果 联合治疗组在超声及DSA引导下全部精准穿刺靶点, 术中中等疼痛18例, 无其他严重不良反应, 其术后发热、肝肾功能、血常规、PT等指标与对照组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 57例患者均无严重并发症出现。联合治疗组有效率为83.3% (25/30), 对照组为55.6% (15/27); 联合治疗组1年生存率为86.7%, 对照组为63%, 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 肝动脉化疗栓塞同时行PEI治疗PLC安全性较好, 其1年生存率优于单纯TACE治疗者。

关键词: 肝肿瘤; 放射学, 介入性; 治疗结果

Combinatorial effect of transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for treatment of primary liver cancer

Ji Min, Pu Chun-wen, Li Ben-ke, Chi Kun, Sun Wei-xiang (Department of Interventional Radiology, The Sixth People's Hospital of Dalian, Dalian 116039, China)

Abstract: Objective To investigate the efficiency and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with percutaneous ethanol injection (PEI) in patients with primary liver cancer (PLC).

Methods Total of 57 cases of PLC patients were divided into combination therapy group (TACE + PEI, 30 cases) and control group (TACE alone, 27 cases) randomly. Combination therapy group was treatment in DSA downward showed immediate with conventional ultrasound and DSA guided fine needle PEI. Control group was treatment by conventional TACE treat. **Results** No major complication occurred except for moderate pain in 18 cases in combination treatment group. No significant difference between combination therapy group and control group in terms of occurrence of postoperative fever, liver and kidney injury, blood test abnormalities, and abnormal prothrombin time (all $P > 0.05$). The overall response rate (complete response and partial response, CR + PR) in the combination therapy group was 83.3% (25/30), whereas in control group, it was 55.6% (15/27). The 12-month survival rate for the combination therapy group was 86.7%, which was significantly higher than that in control group (63%) ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared to TACE alone, combination of TACE and PEI demonstrated a better 12-month survival rate with similar safety profile in PLC patients.

Key words: Liver neoplasms; Radiology, interventional; Treatment outcome

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)起病隐匿,发现时多属中晚期,很多患者已失去手术治疗机会。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)作为无法手术切除PLC的首选方法,已经获得国内外的一致认可^[1],但疗

效仍有一定的局限性。为进一步提高HCC的疗效,本课题组在TACE治疗时同步应用经皮肝穿瘤内无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)联合治疗PLC,观察其安全性及疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年3月至2012年9月本院收治的PLC患者57例,随机分为联合治疗组30例和对照

组27例。联合治疗组包括男性26例,女性4例,年龄42~75岁,平均年龄59.5岁。对照组包括男性22例,女性5例,年龄39~76岁,平均年龄62岁。两组患者年龄、性别、Child-Pugh分级、ECOG评分及肿瘤大小数目等方面,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 入组标准 ①PLC病灶 ≤ 6 cm,病灶数目 ≤ 3 个;②符合接受介入治疗的适应证,未接受过其他治疗;③无手术切除指征;④肝功能Child-Pugh分级在Child-Pugh B级以上,血常规、凝血酶原时间及肾功能检查指标均正常;⑤未发现远处转移征象;⑥预计生存期3个月以上;⑦随访资料完整。

1.3 仪器及设备 应用HITACHI 5500彩超诊断仪、PHILIPS 800 mA数字减影血管造影机及八光21G PTC酒精疗法针。

1.4 方法 对照组单纯应用TACE治疗,联合治疗组应用TACE + PEI联合治疗。

1.4.1 肝动脉化疗栓塞 两组患者均行TACE术治疗,Seldinger技术穿刺股动脉置管,RH或Yasiro导管肝总动脉造影,明确肿瘤供血动脉后,超选择插管到尽可能靠近或进入肿瘤供血动脉,供血动脉为多支时则选择分别插管,栓塞剂以栓塞超液态碘化油与吡柔比星、5-FU及奥沙利铂乳化剂为主,栓塞程度以肿瘤周边末梢小静脉显影、总量碘油不超过20 ml、超声及数字血管造影机(digital subtraction angiography, DSA)造影显示肿瘤染色基本消失为标准,肿瘤体积较大或患者耐受性差时分次施术。合并动脉肝静脉瘘或动脉门静脉瘘时加明胶海绵栓塞瘘口。

1.4.2 瘤内无水乙醇注射 联合治疗组在TACE治疗后,即刻2%利多卡因局麻,在超声及DSA引导下将21G酒精疗法针穿刺至病灶靶点,DSA可变换角度证实针尖位于肿瘤中心,无水乙醇按10:1混碘油超声及DSA监视下缓慢注射,无水乙醇量2~10 ml,避免顺穿刺道、血管胆管流到其他部位。

1.5 评价标准 根据WHO1981年指定的近期疗效评价标准,以完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)进行疗效评

价,计算有效率 $[(CR + PR) \times 100\%]$ 及1年生存率;疼痛分级按5分法分类(0 = 无痛、1 = 轻微疼痛、2 = 中度疼痛、3 = 重度疼痛、4 = 无法忍受的酷痛)。改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST)根据CT或MRI强化程度判定治疗肝癌疗效,即通过CT或MRI检查,完全缓解(CR):所有目标病灶动脉期无强化者;部分缓解(PR):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$;疾病进展(PD):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增长 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶;疾病稳定(SD):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小为达到PR或增加未达PD者^[2]。

1.5 统计学处理 应用SPSS 11.0软件进行统计学分析,计量资料采用 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。

2 结果

2.1 两组患者安全性比较 联合治疗组在超声及DSA引导下全部精准穿刺靶点,术中中等疼痛18例,无其他严重不良反应,术后肝肾功能、凝血酶原时间(PT)等指标与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1、2。所有病例无严重并发症。

2.2 两组患者疗效评价比较 联合治疗组有效率为83.3%(25/30),对照组为55.6%(15/27),两组差异有显著统计学意义($\chi^2 = 5.239$, $P < 0.01$)。

2.3 两组患者1年生存率比较 联合治疗组1年生存率为86.7%(26/30),对照组为63%(17/27),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.309$, $P < 0.05$)。

3 讨论

TACE是国内外肝癌治疗指南公认无法手术切除的PLC首选治疗方法之一^[3-6],但仍存在一些问题:①治疗不彻底,TACE治疗仅可使部分肿瘤完全坏死,其原因与肝脏双重血供、肿瘤多支血供、及栓塞不全或血管再通、乏血供肿瘤碘油沉积差等很多原因导致肿瘤坏死不完全有关^[7];②反复多次栓塞造成肝功能损伤,加重肝硬化基础疾病;③肝动脉栓塞后肿瘤微环境缺氧可导致血浆及肿瘤内血管内皮生长因子(VGEF)水平的上升,从而促进

表 1 两组患者治疗前后间肝功能各项指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

	ALB (g/L)		ALT (U/L)		TBil (μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组 (n=30)	34.7 ± 6.5	34.1 ± 5.6	45.8 ± 5.6	78.5 ± 16.6	25.6 ± 8.2	31.8 ± 7.1
对照组 (n=27)	35.1 ± 5.2	34.6 ± 4.9	43.8 ± 14.7	75.9 ± 15.4	24.7 ± 5.5	29.6 ± 7.6
t	-0.373	-0.318	0.492	0.615	0.481	1.104
P	0.878	0.606	0.790	0.921	0.181	0.506

表 2 两组患者治疗前后肾功能及PT指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

	PT (秒)		Cr (μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组 (n=30)	12.1 ± 2.3	13.5 ± 1.6	88.2 ± 22.4	87.5 ± 17.7
对照组 (n=27)	12.6 ± 1.8	13.1 ± 2.0	82.6 ± 19.6	79.8 ± 21.1
t	-0.723	0.886	1.008	1.494
P	0.179	0.448	0.942	0.470

肿瘤的生长^[8,9]。PEI是通过无水乙醇在肿瘤组织内弥散渗透,引起肿瘤组织细胞脱水、蛋白凝固变性,微血管闭塞等作用杀灭肿瘤细胞,具有操作简便,准确率高,不良反应少,可重复使用,对全身脏器几乎无影响等优点^[10,11],但因为多数PLC血运丰富,注入的无水乙醇易被血液稀释而影响疗效;对于瘤体较大的肿瘤,受无水乙醇单次用量的限制,无水乙醇很难完全渗透至整个瘤体而影响疗效的发挥,使PEI在临床上应用受到一定的限制。许多临床学者进行各种治疗手段的联合治疗,取得了一定的疗效^[12]。

本研究在TACE术时同步进行PEI,将两种治疗手段结合应用于PLC的治疗上,旨在充分发挥两种治疗方法的优势互补,首先通过TACE使肿瘤血管栓塞,减少PEI时肿瘤血流对无水乙醇的稀释冲刷与分流,使无水乙醇更易于在瘤体内弥散。造成癌灶内及边缘血管的血栓形成及癌组织发生凝固坏死,弥补了单纯TACE时肿瘤不能完全坏死的缺陷;其次在DSA透视下缓慢注射混有少量碘油的无水乙醇,可以监视无水乙醇的弥散程度,避免其沿血管胆管流到其他部位,保证治疗效果。本研究结果显示,TACE同步行PEI对患者的肝、肾功能及PT无明显影响,未发生严重不良反应,安全性较好;而且其有效率及患者的1年生存率显著优于单纯TACE的对照组,至于远期疗效则需更多的大样本研究。

参考文献

[1] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatology,2012,56:908-943.

[2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer,2009,45:228-247.

[3] 吴沛宏, 黄金华, 罗鹏飞, 等. 肿瘤介入诊疗学[M]. 北京: 科学出版社,2005:662-664.

[4] 杨广顺, 吴孟超, 吴志全. 原发性肝癌的规范化综合治疗[J]. 中华外科杂志,2001,39:742-744.

[5] Liovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet,2003,362:1907-1917.

[6] Alsowmely AM, Hodgson HJ. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther,2002,16:1-15.

[7] 王建华, 王小林, 颜志平, 等. 腹部介入放射学[M]. 上海: 上海医科大学出版社,1998:63.

[8] 邵国良, 王建华, 周康荣, 等. 肝癌化疗栓塞术后残癌组织微血管密度及血管内皮细胞生长因子表达的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2002,10:170-173.

[9] Wang B, Xu H, Gao ZQ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Acta Radiol,2008,49:523-529.

[10] 黄光亮, 谢晓燕, 徐辉雄, 等. 射频消融联合乙醇注射和生理盐水注射的离体猪肝实验研究[J]. 中国超声医学杂志,2011,27:491-493.

[11] 郭佳, 张丽. 超声引导下经皮肝穿刺瘤内无水酒精注射治疗小肝癌[J]. 中国介入影像与治疗学,2009,6:254-256.

[12] 杨倩, 何光彬, 刘卫辉, 等. 超声引导经皮无水酒精注射增效射频消融治疗肝癌的近期疗效[J]. 中华消化外科杂志,2012,11:155-158.

[13] 代向党, 王赢, 程喆, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的临床疗效分析[J]. 放射学实践,2010,25:799-802.