

· 综述 ·

经动脉灌注化疗栓塞联合经皮瘤内乙醇注射治疗肝癌的进展

王 宁, 杨海山

在我国,介入治疗已成为多数不宜手术肝细胞癌(HCC)患者的主要治疗方法之一。经动脉灌注化疗栓塞(TACE)和经皮瘤内乙醇注射(PEI)是较为常用的治疗方法,有各自的优缺点。有资料提示,对于合适的患者,联合应用TACE和PEI治疗有很好的疗效。现就有关研究情况予以综述。

TACE具有能够选择肝肿瘤供血血管进行治疗的优势。HCC的供血主要来自于肝动脉,正常的肝实质则由门静脉供应大部分血液,肝动脉仅参与少量供血。理论上讲,经供血动脉灌注化疗药并行栓塞,能够延长局部化疗药发挥作用的时间,并能导致肿瘤缺血、坏死。虽然TACE是目前不能手术切除的原发性肝癌首选治疗方法之一,但肿瘤组织在TACE后完全坏死率较低。肝癌除了肝动脉供血外,还可能从肝外其他动脉得到血供。对多支、多源性供血的肿瘤,原则上要对其供血动脉逐一进行栓塞治疗。而且导管要尽可能超选择接近肿瘤边缘,尽可能避开沿途正常分支。近年来超选择技术应用逐渐普及,肝段栓塞、亚段栓塞成为TACE治疗的主要方法,对正常肝脏损伤较小,生存率有所提高。曾庆乐等^[1]报道40例微导管超选择肝动脉插管治疗原发性肝癌与40例非超选择插管“低压流控法”进行栓塞化疗的临床对比研究,结果认为微导管超选择插管组与非超选择插管组相比,疗效更佳,不良反应更轻。但TACE的远期治疗效果不令人满意,复发率仍较高。有学者认为与肿瘤的不完全坏死有关。

经皮乙醇注射(PEI)是局部肿瘤损毁技术,其作用机制依赖于乙醇的毒性效应。乙醇渗入细胞引起蛋白质变性,细胞脱水,继而凝固坏死。注射部位也可以产生局部纤维化和小血管栓塞。PEI通常分为两种不同的技术方法。最常见的是局麻下“多点”注射法。在放射(也可在超声)引导下,应用1枚20或22G针刺入病灶内,通常每个点总的乙醇注射量为8~10 ml。体积可以由以下公式换算出: $V = 4/3\pi(R$

$+ 0.5)^3$ 其中, V 是总注射体积, R 是病灶直径。0.5是用以保证有足够体积的边缘正常组织产生坏死。这只能大概的估算乙醇总量,依据这些计算,直径1、2、3和5 cm肿瘤乙醇估计用量分别为4、14、33和113 ml,但最大注射体积多限于20~30 ml。即使有这个体积的限制,一些患者仍然会出现乙醇全身中毒现象,需要在治疗后密切观察,及时处理。PEI也可以用单点方式进行,在全身麻醉下,用大量的乙醇注入病灶。该技术首先由Livraghi等在1993年提出,目的是治疗大的病灶或多个病灶。与传统的多点PEI相比,这种方法损伤性更强,并发症发生率更高。临床研究证实PEI治疗<3 cm的肿瘤效果满意,长期生存率可以与手术相媲美^[2]。但PEI也有以下不足:①当肿瘤较大时(>3 cm),由于肿瘤质地不均、分隔等因素,每次注入量受限,且无法均匀地分布在整個肿瘤内,不能使肿瘤细胞完全坏死。②HCC大多血供丰富,尤其当肿瘤靠近较大血管时,大量的血流会冲刷停留于病灶内的乙醇,从而减弱乙醇对瘤细胞的脱水和凝固坏死作用。③HCC大多是多中心起源,PEI无法杀灭目前影像学未发现的肿瘤灶。④靠近肝表面的癌灶PEI治疗时乙醇易流入腹腔内,引起疼痛等不良反应,影响治疗。

为了克服PEI和TACE的局限性,一些学者提出将两者结合起来作为治疗HCC的一种多模式联合治疗方法。理论上TACE-PEI联合治疗可以克服两者单独治疗的局限性,取得更好的治疗效果。首先,先期进行的TACE治疗杀死了大量的癌细胞,并且破坏肿瘤内纤维隔,可以促进乙醇在肿瘤中的弥散,从而增加注射纤维乙醇的量;其次,肝动脉栓塞后可阻断或减少肿瘤的血供,从而避免和减少乙醇被血流冲刷,延长乙醇在病灶内停留的时间。再者,TACE治疗后可以在肿瘤周围形成纤维带,使乙醇能够长时间滞留于肿瘤组织中,提高PEI治疗效果,减轻治疗相关不良反应。杨毅军等^[3]研究发现TACE-PEI较单纯TACE治疗后肿瘤完全坏死的比例高。一般认为这一联合疗法主要适于治疗小肝癌以及癌灶较大,但有包膜,无浸润的较大肝癌^[4]。

Allgaier 等^[5]报道了一项前瞻性对照研究结果 , 132 例肝癌患者分为 PEI 治疗组(15 例) ,TACE 治疗组(33 例) ,TACE-PEI 治疗组(39 例) ,最佳支持治疗组(45 例) 。 4 组患者的中位生存时间分别为 18、8、25 和 2 个月。多因素分析表明 TACE-PEI 治疗对生存率的改善优于 PEI、TACE 以及最佳支持治疗。李忱瑞等^[6]报道 87 例原发性肝癌 TACE 与 TACE-PEI 对比研究结果 ,其中 TACE 组 45 例 ,TACE-PEI 组 42 例。TACE 组组织学检查仅 26.1% 的病变完全坏死 ,TACE-PEI 组有 81.8% 的病变完全坏死。两组间在生存率和肿瘤完全坏死率间差异均有显著性($P < 0.05$) 。 也认为对于原发性肝癌 ,TACE-PEI 疗效优于单纯 TACE。

有关联合疗法治疗小肝癌方面的研究 ,Koda 等^[7]报道 52 例小肝癌($< 3\text{ cm}$)患者 TACE-PEI 与 PEI 治疗对照研究结果 ,TACE-PEI 组 26 例 ,PEI 组 26 例 ,随访时间(30.1 ± 17.5)个月 ,1、3 年累计残余灶检出率分别为 3.7%、19.3% ;26.9%、80.1% ($P = 0.057$) ,1、3、5 年的累计生存率分别为 :100%、80.8%、40.4% ;91.3%、65.9%、37.7%($P = 0.45$) 。但在癌灶 $< 2\text{ cm}$ 的患者中 ,TACE-PEI 组生存率优于

PEI 组($P < 0.01$) ,在不良反应方面两组之间差异无显著性。总结认为 ,治疗小肝癌患者尤其是癌灶 $< 2\text{ cm}$,TACE-PEI 优于 PEI。Kamada 等^[8]报道 69 例小肝癌(癌灶 $< 3\text{ cm}$,癌灶数 = 3)患者 TCAE-PEI 与 TACE 的对照研究结果 ,TACE-PEI 组 32 例 ,TACE 组 37 例。5 年生存率分别为 50% 和 22%($P > 0.05$) ,单一病灶患者 5 年生存率分别为 61% 和 24% ,复发率 TACE-PEI 组 $<$ TACE 组($P < 0.05$) 。 结论认为 ,对进展性小肝癌 TACE-PEI 是更有效的治疗方法。许国辉等^[9]比较 TACE-PEI 与单纯 TACE 治疗单个、有包膜、大病灶原发性肝癌的疗效 ,45 例原发性肝癌患者随机分成 TACE 组($n = 23$) ,TACE-PEI 组($n = 22$) 两组。TACE 组肿瘤治疗的部分缓解率仅为 9% ,1、2、3 年生存率分别为 59%、32% 和 0% ,病灶完全坏死率为 0/5。而 TACE-PEI 组肿瘤治疗的部分缓解率增加 40%($P < 0.05$) ,1、2、3 年生存率分别为 88%、56% 和 21%($P < 0.05$) ,病灶完全坏死率为 4/6。结论认为 TACE-PEI 对有包膜的单个大病灶肝癌的治疗是安全、有效的 ,对这部分患者进行二期切除手术也是有好处的 ,表 1。

在治疗相关并发症及死亡原因方面 ,Kamada

表 1 TACE-PEI 对肝癌患者生存率影响的总结

作者	年代	例数	瘤灶大小	治疗	生存率
Li 等 ^[4]	2003	106	3 ~ 13 cm	TACE-PEI	第 1 ~ 6 年分别为 78%、54%、40、22%、12.5%、5%
李忱瑞等 ^[6]	2001	87	3 ~ 23 cm	TACE-PEI(42 例)	第 1 ~ 3 年分别为 97.1%、85.7%、65.7% *
				TACE(45 例)	第 1 ~ 3 年分别为 66.7%、41.2%、21.4%
杨毅军等 ^[3]	2000	193		TACE-PEI(78 例)	第 0.5、1、2 年分别为 85.9%、61.5%、41.0% *
				TACE(115 例)	第 0.5、1、2 年分别为 69.6%、45.2%、25.2%
Kamada 等 ^[8]	2002	69	$< 3\text{ cm}$	TACE-PEI(32 例)	第 5 年为 50%
				TACE(37 例)	第 5 年为 22%

注 : * 组间差异具有显著性

等^[8]报道了 69 例 TACE 和 32 例 TACE-PEI 治疗的并发症 ,腹痛在 TACE 组发生率为 20%(14/69) ,联合治疗组 PEI 后一过性疼痛 41%(25/32) ;发热(体温 $> 38^{\circ}\text{C}$) ,TACE 组 19%(13/69) ,联合治疗组 41% (13/32) ;血清酶学变化 ,PEI 后有 6 例患者(19%) 出现 ALT、AST、LDH 水平升高 ;1 例患者(3%) 出现腹腔内出血 ;2 例患者(6%) 出现节段性肝脏梗死。上述 3 例患者经支持治疗均恢复。联合治疗组有 12 例患者在研究结束之前死亡 ,其中有 1 例死于肝功能衰竭 ,11 例因一般状况恶化死亡。TACE-PEI 治疗的并发症主要有下列数种。①腹痛 ,TACE 组发生

率为 73%(39/53) 联合治疗组在 PEI 后一过性疼痛 69%(18/26) ;②发热 ,TACE 组 92%(49/63) ,联合治疗组 58%(15/26) ;PEI 后有 2 例患者出现门静脉节段性化学栓塞 ,于 6 个月内自行恢复。杨毅军等^[3]报道中晚期肝癌 115 例单纯 TACE 及 78 例 TACE-PEI 的治疗相关并发症。两组患者治疗后均出现不同程度的低热 ,经对症处理 ,大多于 2 周内好转。TACE-PEI 组 12 例有一过性局部疼痛、胸闷、恶心或短时面部灼热感 ,均较轻微 ,对症处理后缓解。无出血和胆漏所致腹膜炎。对比治疗前后的肝功能分级 ,转氨酶 TACE 组 38 例下降 ,占 33.0% ,TACE-PEI

组 24 例下降,占 30.8%,两组相比差异并无显著性 ($\chi^2 = 0.11, P > 0.50$)。TACE 组 4 例, TACE-PEI 组 1 例发生肝功能衰竭死亡,差异无显著性 ($\chi^2 = 0.23, P > 0.50$)。所有死亡病例治疗前肝功能均为 Child C 级。其余肝功能受损病例均经 2~6 周保守治疗好转,未发生肝功能衰竭。

多因素分析表明 TACE-PEI 治疗对生存率的改善优于 PEI、TACE 以及最佳支持治疗 ($P < 0.01$)。研究还发现,肝硬化代偿期,低 Okuda 分级, AFP $< 100 \text{ ng/ml}$, 无门静脉栓塞者,治疗效果良好, Li 等^[4]报道的 153 例肝癌患者 TACE-PEI 治疗研究, Cox 模型分析结果表明肝硬化分级是惟一的危险因素。单因素分析发现癌灶 $> 5 \text{ cm}$ 预后差。多因素分析中,肝硬化的程度及最大病灶的大小是与生存率相关的独立因素。就肝硬化分级而言, Child A 级患者生存时间明显长于 Child B、Child C 级患者;就肿瘤大小而言,癌灶最大直径在 3~5 cm 者生存时间明显长于 $> 5 \text{ cm}$ 患者。在单因素分析中,癌灶大小是有统计学意义的生存预测因素,但在多因素分析中未被证实。Arata 等^[9]报道 61 例大肝癌患者(病灶最大直径 $> 3 \text{ cm}$)复发危险因素研究结果,所有患者均接受 TAE-PEI 治疗,1、3 和 5 年无瘤生存率分别为 61%、23% 和 13%。Log-rank 检验和 Cox 模型分析发现肿瘤直径 $> 5 \text{ cm}$ 是独立的预后因素。Log-rank 检验还发现乙醇注入的总量与复发相关。结论认为:肿瘤直径 $> 5 \text{ cm}$ 、乙醇注入不充分与联合治疗后肝内复发明显相关。

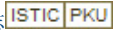
从目前的研究结果看, TACE-PEI 联合治疗对小肝癌以及有包膜的较大肝癌有较好的治疗效果,但尚缺乏 TACE-PEI 与 PEI 的前瞻性随机对照研究。此外,目前多数的研究样本较小,且为回顾性研究,

降低了研究结论的可靠性。大样本的多中心前瞻性随机对照研究对于进一步研究这种联合治疗方法的疗效和预后因素等将具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 曾庆乐, 李彦豪, 陈勇, 等. 微导管超选择插管在肝癌介入治疗中的应用. 中国医学影像技术, 2002, 18: 113-115.
- 2 Livraghi T, Guidelines for treatment of liver cancer. Ultrasound, 2001, 13: 167-176.
- 3 杨毅军, 许菊萍, 伊强, 等. 肝动脉化疗栓塞及无水酒精注射联用治疗中晚期肝癌. 肝胆外科杂志, 2000, 8: 99-101.
- 4 Li YH, Wang CS, Liao LY, et al. Long-term survival of Taiwanese patients with hepatocellular carcinoma after combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection. J Formos Med Assoc, 2003, 102: 141-146.
- 5 Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, et al. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection—a single-center analysis including 132 patients. Int J Cancer, 1998, 79: 601-615.
- 6 李忱瑞, 史仲华, 郝玉芝, 等. 经皮肝穿刺注射无水乙醇配合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌. 中华肿瘤杂志, 2001, 23: 490-492.
- 7 Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. Cancer, 2001, 92: 1516-1524.
- 8 Kamada K, Kitamoto M, Aikata H, et al. Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma. Am J Surg, 2002, 184: 284-290.
- 9 Arata S, Tanaka K, Okazaki H, et al. Risk factors for recurrence of large HCC in patients treated by combined TAE and PEI. Hepatogastroenterology, 2001, 48: 480-485.

(收稿日期 2005-08-11)

作者: [王宁](#), [杨海山](#)
作者单位: [130031, 长春, 吉林大学中日联谊医院, 放射科](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) 
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): [2005, 14\(1\)](#)
被引用次数: [6次](#)

参考文献(9条)

1. 曾庆乐, 李彦豪, 陈勇 [微导管超选择插管在肝癌介入治疗中的应用](#) [期刊论文] - [中国医学影像技术](#) 2002 (01)
2. Livraghi T [Guidelines for treatment of liver cancer](#) 2001
3. 杨毅军, 许菊萍, 伊强 [肝动脉化疗栓塞及无水酒精注射联用治疗中晚期肝癌](#) [期刊论文] - [肝胆外科杂志](#) 2000
4. Li YH, Wang CS, Liao LY [Long-term survival of Taiwanese patients with hepatocellular carcinoma after combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection](#) 2003
5. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M [Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection-a single-center analysis including 132 patients](#) 1998
6. 李忱瑞, 史仲华, 郝玉芝 [经皮肝穿刺注射无水乙醇配合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌](#) [期刊论文] - [中华肿瘤杂志](#) 2001
7. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A [Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study](#) 2001
8. Kamada K, Kitamoto M, Aikata H [Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma](#) 2002
9. Arata S, Tanaka K, Okazaki H [Risk factors for recurrence of large HCC in patients treated by combined TAE and PEI](#) 2001

引证文献(6条)

1. 刘德鑫, 李华东, 李新丰, 吕国荣, 叶超平, 李平 [肝动脉栓塞化疗联合射频及无水乙醇注射治疗中晚期肝癌的评价](#) [期刊论文] - [介入放射学杂志](#) 2009 (5)
2. 竺松波, 李东风, 董胜利 [肝动脉化疗栓塞结合无水乙醇瘤内注射治疗原发性肝癌](#) [期刊论文] - [中国现代医生](#) 2008 (21)
3. 蔡东顺, 朱望东, 李哲 [超选择性肝动脉栓塞与射频消融术联合治疗小肝癌](#) [期刊论文] - [介入放射学杂志](#) 2008 (3)
4. 周胜利, 张旭, 王宗盛, 吴华连 [CT引导下经皮乙酸注射联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌](#) [期刊论文] - [介入放射学杂志](#) 2007 (6)
5. 谢太喜, 李平, 侯庆荣, 张红 [综合介入与中医药结合治疗中晚期肝癌](#) [期刊论文] - [中国中西医结合影像学杂志](#) 2006 (2)
6. 姚红响, 陈根生, 刘伟, 陈洪波, 张卫平, 曾群 [原发性肝癌腹壁转移的介入治疗](#) [期刊论文] - [介入放射学杂志](#) 2006 (12)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200501036.aspx
授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: cf576dca-9541-412f-9893-9e1c00016961

下载时间: 2010年10月27日