

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合氩氦刀冷冻术治疗巨块型肝细胞癌的
临床研究

黄 斌, 周 石

【摘要】 目的 探讨 TACE 采用联合氩氦刀冷冻术治疗巨块型肝细胞癌的疗效。**方法** 收集湖南省肿瘤医院 2001 年 1 月—2007 年 5 月采用 TACE 联合氩氦刀冷冻消融治疗病灶大于 5 cm 肝细胞癌 56 例(治疗组),并筛选同期在性别、年龄、病理等无显著差异的单纯 TACE 治疗的例数相同的病例(对照组)。分析比较两组 1、2、3 年生存率,治疗前后临床症状的改善,肝功能、血清肿瘤标志物(AFP)和肿瘤影像学改变(CT 或 MRI)。**结果** 治疗组 1、2、3 年生存率分别为 74.5%、68.4%和 40.7%。平均生存期 21 个月,3 个月临床症状缓解率为 80.4%。6 个月内 CT、MRI 提示治疗组病灶完全坏死者占 15.5%,病灶明显缩小者占 53.5%。对照组 1、2、3 年生存率为 52.5%、44.1%和 28.1%,平均生存期 13 个月,3 个月临床症状的缓解率为 57.1%。6 个月内对照组 CT、MRI 提示病灶完全坏死者占 7.9%,病灶明显缩小者占 28.8%。两组间差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。**结论** TACE 联合氩氦刀冷冻消融是治疗巨块型肝细胞癌是一种有效的联合治疗方法,近期疗效明显,为巨块型肝细胞癌提供了新的治疗途径。

【关键词】 肝动脉灌注化疗栓塞; 氩氦刀冷冻消融术; 巨块型肝细胞癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-01-0028-04

Transcatheter arterial chemoembolization combined with Argon-Helium cryoablation for the treatment of hepatocellular carcinoma of giant lump type: a clinical study HUANG Bin, ZHOU Shi.
Department of Radiology, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha 410009, China

Corresponding author: HUANG Bin, E-mail: hb06master@yahoo.com

【Abstract】 Objective To discuss the therapeutic value of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with Argon-Helium cryoablation in treating the hepatocellular carcinoma of giant lump type. **Methods** A total of 112 patients with giant lump hepatocellular carcinoma (HCC), encountered in author's hospital during the period of January 2001 to May 2007, were enrolled in this study. The study group included 56 HCC patients with a giant lump sized over 5cm and TACE combined with Argon-Helium cryoablation was carried out. A comparable control group had 56 HCC patients, who received TACE only. All the patients were followed up regularly, the survival rate at 1, 2 and 3 years was calculated. The improvement of clinical symptoms, the liver function tests, the serum tumor marker (AFP) and imaging findings (CT or MRI) were determined and observed. The results were analyzed and compared. **Results** During the follow-up period of 12–36 months, the survival rate at 1, 2 and 3 years in study group was 74.5%, 68.4% and 40.7% respectively with a mean survival rate of 21 months. Three months remission rate of clinical symptoms was 80.4%. The serum tumor marker (AFP) returned to normal in 42.6% patients and an obvious decrease of AFP was seen in 54.3% patients within 6 months. In the control group, the survival rate at 1, 2 and 3 years was 52.5%, 44.1% and 28.1% respectively with a mean survival rate of 13 months. The AFP returned to normal in 24.3% patients and an obvious decrease of AFP was seen in 48.6% patients within 6 months. Complete necrosis of the tumor was found in 7.9% patients and in 28.8% patients the tumor shrunk significantly on CT scan or MRI. The difference in the survival rate at 1, 2 and 3 years, in the improvement of clinical symptom, in AFP level and in the imaging manifestations between two groups was of statistical significance, while no significant difference in main liver function tests existed between two groups.

Conclusion TACE combined with Argon-Helium cryoablation is an effective and comprehensive treatment for giant lump HCC with distinct short-term effectiveness, this technique provides a new

作者单位:410016 长沙 湖南省肿瘤医院放射诊疗科(黄 斌);贵阳医学院附属医院介入科(周 石)
通信作者:黄 斌 E-mail: hb06master@yahoo.com

alternative for the treatment of giant lump HCC. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 28-31)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; giant lump hepatocellular carcinoma; Argon-Helium cryoablation

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是消化道常见的恶性肿瘤之一,其起病隐匿,出现症状就诊时,绝大部分患者已经属于中晚期而丧失手术切除的机会。TACE 能明显缩小肿瘤,改善临床症状,延长 HCC 患者的中位生存期,已经成为该类患者的首选治疗方法。但是,由于肿瘤血供的多源性和复杂性,一些乏血管肿瘤或经多次 TACE 后,肿瘤血管闭塞、广泛侧支形成等原因,导致肿瘤病灶内碘化油化疗药物充填不完全,使癌细胞不能被灭活,另外,反复多次 TACE 会损伤正常肝细胞,使肝纤维化加重,从而加重肝功能的损害,以上多因素的影响导致单纯 TACE 远期疗效不理想。我院于 2000 年引入氩氦刀系统,并将氩氦刀冷冻消融应用于治疗肝脏的恶性肿瘤。本文回顾性分析 TACE 联合氩氦刀冷冻消融治疗巨块型 HCC 患者 56 例,并与同期进行单纯 TACE 治疗的 56 例患者作比较,探讨 TACE 联合氩氦刀冷冻消融术在治疗巨块型 HCC 中的疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例选择 本组 112 例为本院 2001 年 1 月至 2007 年 5 月收治的巨块型 HCC 患者,HCC 诊断参照第四届全国肝癌学术会议制定的原发性肝癌诊断标准。除经肝脏病变穿刺活检病理证实外,对于 AFP 值为 200 ~ 400 $\mu\text{g/L}$ 的患者,至少经 2 种以上的影像学检查(腹部 CT、B 超、MRI);而 AFP 大于 400 $\mu\text{g/L}$ 的患者至少经 1 种影像学检查。单纯 TACE 治疗(对照组)56 例,其中男 51 例,女 5 例;年龄 27 ~ 68(54 ± 2)岁。病程 0.5 ~ 5 周,Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 36 例,Ⅳ期 3 例。腹部 CT 所见:肿瘤病灶共有 63 个,每例患者肿瘤负荷数为 1 ~ 3 个,平均 1.3 个,肿瘤直径 5 ~ 16 cm,平均 6.8 cm。21 例单纯通过肝脏穿刺病理证实为 HCC,其 AFP 值 7 ~ 200 $\mu\text{g/L}$;35 例 AFP 值大于 200 $\mu\text{g/L}$, (6 例 AFP 值 200 ~ 400 $\mu\text{g/L}$, 29 例 AFP 值大于 400 $\mu\text{g/L}$), AFP 平均值为 579.8 $\mu\text{g/L}$ 。

TACE 联合氩氦刀冷冻消融(治疗组)56 例,其中男 49 例,女 7 例;年龄 25 ~ 72(55 ± 1)岁。病程 0.5 ~ 6 周,Ⅱ期 21 例,Ⅲ期 33 例,Ⅳ期 2 例。腹部

CT 所见:肿瘤病灶共有 71 个,每例患者肿瘤负荷数为 1 ~ 3 个,平均 1.2 个,肿瘤直径 5 ~ 15 cm,平均 6.7 cm。19 例单纯通过肝脏穿刺病理证实为 HCC;37 例 AFP 大于 200 $\mu\text{g/L}$ 。

1.1.2 病例入围标准 ①初诊 3 个月内未行化疗;②年龄 ≥ 25 岁;③Kamofshy 评分 60 分以上;④肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B 级;⑤影像学监测肿块 ≥ 5 cm,肝癌分期(2001 年全国肝癌会议制定)Ⅱ期以上;⑥无严重心、肺、肾等脏器功能异常;⑦出凝血机制基本正常;⑧预计生存期在 2 个月以上。

1.1.3 剔除标准 肝外转移,乏动脉血供,位于肝门及肝顶部,紧靠横膈、结肠、胆道的癌肿。

两组患者的性别比、年龄、病理类型、临床分期等差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.2.1 TACE 术:采用 Seldinger 法穿刺股动脉,以 5 F Yashiro 导管至腹腔干造影,明确肿块供血血管,并了解门静脉情况,随后予以肠系膜上动脉(必要时肾动脉或膈动脉)造影,了解有无异位供血血管,引入 SP 微导管超选至肿瘤供血血管后,予以灌注化疗,具体灌注化疗方案:奥沙利铂 100 ~ 150 mg 或顺铂 80 ~ 120 mg 缓慢灌注 1 ~ 2 h。灌注化疗后行碘化油 10 ~ 30 ml + 吡柔比星 30 ~ 60 mg 乳剂栓塞化疗。存在动静脉瘘患者首次 TACE 时以 PVA 颗粒或明胶海绵栓塞在超选下堵漏后,再予以碘油+吡柔比星乳剂化疗栓塞。灌注化疗前予以肝素化(0.3 万 u),栓塞过程中必要时予以 5%利多卡因 1 ~ 4 ml 缓解动脉痉挛。术后予以解热、镇痛、止吐等对症处理及水化治疗 3 d,常规基础护肝 1 周后复查血象、肝肾功能。

1.2.1.2 氩氦刀冷冻消融治疗:使用美国 ENDOCARE 公司生产的氩氦超导手术系统。术前基础麻醉为吗啡 10 mg 或哌替啶 100 mg 肌肉注射。根据病灶大小选定氩氦刀的数量和型号;根据碘油沉积情况选择定位引导设备。其中 7 例碘油沉积欠佳者行 CT 定位引导,49 例在 DSA 下根据碘油沉积区域定位引导。确定肿瘤穿刺部位、进针方向、深度后,在上述引导下于肋间或肋缘下进带芯穿刺针,将针尖穿刺进入肿瘤底部后拔除内芯,引入金属导

丝后再拔除穿刺针,通过导丝经皮引入鞘管套后抽出内芯。将氩氦刀顺着鞘管套插入肿瘤碘油沉积区固定,根据肿瘤范围大小将鞘管套外拔 1~3 cm,不同角度的进针均依以上顺序操作,开启氩氦刀冷冻系统电脑主机,启动氩气治疗系统。刀尖温度在 1 min 内降至 -120 ~ -140℃,持续 15 min,将冰球范围超过肿瘤边缘 1 cm 以上;启动氩气加热系统直至将温度加热至 30 ~ 40℃,达到刀柄松动,对冰球进行冻融。重复冷冻、升温循环 1 次后拔出氩氦刀,保留套管,用明胶海绵颗粒填塞穿刺道止血,退出穿刺鞘。术后根据病情予以解热、镇痛等对症处理,常规基础护肝 1 周后复查肝肾功能。

1.2.1.3 单纯治疗:首次 TACE 术后 3 周,待骨髓抑制解除后拟行第 2 次 TACE,第 2 次 TACE 后每间隔 4~5 周,连续进行 3~4 次 TACE,其后定期随访复查 CT,视碘油沉积情况、肿瘤大小及 AFP 的改变必要时每年进行 1~2 次 TACE。

1.2.1.4 联合治疗:首次常规 TACE 术后 1 周复查肝肾功能、血常规、电解质,待肝肾功能、电解质正常并稳定,骨髓抑制解除后 1 周,拟行氩氦刀冷冻消融治疗,氩氦刀冷冻消融治疗术后 3 周,间隔 4~5 周行 TACE 术,累计 2~3 次 TACE 后,必要时再次予以氩氦刀冷冻消融补充治疗,随后间隔 8~15 个月行 TACE 术以巩固治疗。对坏死液化肿块予以行经皮肝穿刺引流。累计 TACE 的次数:第 12 个月治疗组平均 2 次,对照组平均 4.3 次;第 12~24 个月治疗组平均 0.6 次,对照组平均 2.3 次;第 24~36 个月治疗组平均 1.2 次,对照组平均 1.9 次。两组比较治疗组的 TACE 次数较对照组明显减少。

1.2.2 疗效评价 生存率、临床症状改善、肝功能、AFP 及影像学变化。

1.2.3 随访 所有患者定期随访,随访时间为 12~36 个月,统计 1、2 和 3 年生存率,观察临床症状有无缓解,检测肝功能,监测血清肿瘤标志物(AFP),观察肿瘤影像学(CT 或 MRI)改变。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析。以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 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 生存率

治疗组生存率:1 年 74.5%,2 年 68.4%,3 年 40.7%,平均生存期 21 个月。对照组生存率:1 年

52.5%,2 年 44.1%,3 年 28.1%,平均生存期 13 个月。结果显示治疗组的 1、2、3 年生存率显著高于对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组 1、2、3 年生存率

组别	生存率(%)			中位生存期(月)	95%可信限(月)
	1年	2年	3年		
对照组($n=56$)	52.5	44.1	28.1	13	7.4~19.8
治疗组($n=56$)	74.5	68.4	40.7	21	20.3~24.6

2.2 随访

2.2.1 治疗后 3 个月随访 治疗组 56 例中腹痛、腹胀、体重减轻等临床症状缓解率为 80.4%(其中 14 例 CR,31 例 PR);对照组 56 例患者中为 57.1%(其中 8 例 CR,24 例 PR),两组间比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗 2 周后肝功能主要指标比较差异亦无统计学意义(表 2)。

表 2 2 周后肝功能的改变

组别	ALT(u/L)	AST(u/L)	TBIL(μ mol/L)	TP(g/L)
对照组($n=56$)	39.3 \pm 3.1	42.8 \pm 4.2	16.5 \pm 2.3	63.6 \pm 2.1
治疗组($n=56$)	37.4 \pm 4.1	41.5 \pm 1.5	14.7 \pm 3.1	58.9 \pm 3.4

2.2.2 6 个月内 AFP 值的改变 治疗组 42.6%(15/35)的患者 AFP 值降至正常,对照组则为 24.3%(9/37)。两组 AFP 值比较 $t = 2.736$, $P < 0.01$,差异有统计学意义。

2.2.3 肿瘤影像学改变 6 个月复查 CT/MRI,治疗组病灶均有不同程度缩小,肿瘤大小缩小 50%以上占 53.5%,病灶完全坏死占 15.5%。对照组的肿瘤大小缩小 50%以上占 28.8%,病灶完全坏死占 15.5%。

表 3 两组 6 个月肿瘤大小缩小率比较

组别	病灶数	病灶完全坏死率	肿瘤大小 50% 以上缩小率
治疗组	71	15.5%(11/71)	53.5%(38/71)
对照组	63	7.9%(5/63)	28.8%(18/63)

注:对照组与治疗组比较, $P < 0.01$

3 讨论

巨块型 HCC 患者 TACE 治疗后仍会近期复发,尽管 TACE 治疗反复多次,但长期生存率仍然不高,1 年生存率在 28.5%~78.0%^[1]。对体积较大的癌肿,单一的治疗手段难以控制肿瘤生长。而 2 种或多种方法的联合应用则可能弥补单一疗法的不足,这是目前的研究热点和今后发展趋势^[2]。在 TACE 基础上结合其他方法(经皮化疗、射频、无水乙醇注射、冷冻消融等)以进一步杀灭残存肿瘤细胞,已成为近年研究的热点之一。

为充分兼顾 TACE 与氩氦刀冷冻消融的优势^[3], 我院于 2001 年 1 月开始将 TACE 与氩氦刀冷冻消融联合应用于治疗巨块型 HCC。在选择治疗方式上, 我们曾经试探性先行氩氦刀冷冻消融治疗, 然后再行 TACE, 发现在缓解症状和延长生存率等方面较单纯氩氦刀冷冻消融治疗无明显差异, 反而增加了患者的经济负担。随后我们对巨块型 HCC 选择先行 TACE, 再联合氩氦刀治疗, 通过对 1、3 年生存期及病灶 6 个月内复发率的统计, 生存率有所提高。而作为评估疗效和发现肝癌复发的重要指标 AFP, 治疗组下降较对照组更为明显, 患者 AFP 值上升, 影像学显示局部病变边缘有扩展者的比率也低于李征然等^[4]的报道。而通过比较增加氩氦刀冷冻消融治疗, 患者的肝功能与单纯 TACE 病例间无显著性差异, 而且明显地延长了 TACE 的治疗间隔时间和次数, 尽管治疗组治疗手段增加, 对肝脏的损伤并没有增加。

TACE 联合氩氦刀冷冻消融, 通过先行 TACE, 可以准确判断病灶大小、范围和数目, 有利于氩氦刀治疗方式的选择, 并对碘油缺失区行氩氦刀冷冻治疗, 有效地扩大了冷冻治疗的指征, 减少了多次穿刺创伤, 且 TACE 后由于病灶供血受阻, 减少了穿刺通道出血发生的概率, 并增加了冷冻毁损的范围和有效地预防冷冻后所致的动静脉瘘^[5]。巨大肿瘤 TACE 后缩小的瘤体更易于冷冻包裹, 减少大冰球的并发症, 如肝破裂、冷休克, 还可减少对正常组织的损害。TACE 术后 2~4 周患者身体已经恢复, 肿瘤新生血管尚未形成, 此时行氩氦刀治疗, 由于肿块血管的栓塞, 可有效减少因血流而对氩氦刀冷冻治疗的影响。冷冻后由于癌细胞膜通透性增加, 化疗药物更易进入细胞内。另外, 由于单纯 TACE 后化疗药物对造血功能和免疫功能有抑制作用, 而冷冻消融治疗在原位灭活肿瘤的同时, 可诱发机体的抗肿瘤免疫力。我们通过监测冷冻 1 周后外周血 CD4 细胞、CD4/CD8 比值及 NK 细胞水平均升高, 提示冷冻后细胞免疫功能提高, 这对残存肿瘤和微小转移灶均有进一步杀灭的作用。

TACE 联合氩氦刀冷冻消融治疗巨块型 HCC

是安全、有效的方法, 近期疗效明显。但目前尚缺乏 5 年以上年的临床随访资料, 未能进一步考察临床疗效。同时各报道组间缺乏治疗评判的统一标准, 难以相互比较分析。如何认识和评价 TACE 联合氩氦刀冷冻治疗在肝癌中的远期疗效, 如何设计治疗前后的辅助放疗、化疗方案, 如何设计最佳氩氦刀冷冻消融治疗手术规程等, 今后还任重道远。尤其是实现个体化的综合治疗(如联合分子靶向治疗及其他局部消融治疗), 也将是未来治疗巨块型 HCC 的发展方向^[6-9]。

[参 考 文 献]

- [1] 保志军, 竺越, 于晓峰, 等. 中晚期原发性肝癌介入治疗的疗效和经济学评价[J]. 肝脏, 2000, 5: 221.
- [2] 郭伟剑, 于尔辛. 原发性肝癌的综合治疗研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2000, 10: 275 - 277.
- [3] Hinshaw JL, Lee FT Jr. Cryoablation for liver cancer[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2007, 10: 47 - 57.
- [4] 李征然, 朱廉顺, 单鸿, 等. CT 导向下射频消融联合 TACE 治疗原发性肝癌[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27: 1749 - 1751.
- [5] Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6: 95 - 101.
- [6] Mok KT, Wang BW, Lo GH, et al. Multimodality management of hepatocellular carcinoma larger than 10 cm [J]. J Am Coll Surg, 2003, 197: 730 - 738.
- [7] Livraghi T, Meloni F, Morabito A, et al. Multimodal image-guided tailored therapy of early and intermediate hepatocellular carcinoma: long-term survival in the experience of a single radiologic referral center[J]. Liver Transpl, 2004, 10: S98 - S106.
- [8] Li N, Zhou J, Weng D, et al. Adjuvant adenovirus mediated delivery of herpes simplex virus thymidine kinase administration improves outcome of liver transplantation in Patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13: 5847 - 5854.
- [9] Kulik LM, Atassi B, Van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation[J]. J Surg Oncol, 2006, 94: 572 - 586.

(收稿日期: 2010-07-07)