

综述

经皮注射无水乙醇治疗肝癌

吴汉平 冯敢生

肝癌是常见的肿瘤之一,一直认为外科切除是肝癌的根治方法,但手术切除率一直很低,许多病人发现时因合并肝硬化,肝功能不良或肿块过大、多发病灶等因素而不能行外科治疗。对不能手术治疗的肝癌,经导管肝动脉化疗栓塞术是常见的治疗方法,但其效果亦有限,其缺陷在于肿瘤坏死不完全、对肿块包膜及包膜周围浸润灶效果差、易复发,少血管肿瘤效果不理想。1983 年 Sugiura^[1]等首先报道经皮注射无水乙醇(percutaneous ethanol injection, PEI)治疗肝癌,取得了很好的疗效,并逐渐被人们所重视。现就 PEI 治疗肝癌的方法、应用范围、影像学表现、疗效及并发症等问题作一综述。

一、适应证及禁忌证

目前报道 PEI 治疗最多的是肝细胞癌。肝转移癌、胆管癌、腹膜后转移的淋巴结、肝硬化腺样结节增生和门脉癌栓亦见报道。肿瘤直径 5cm,个数 3 个,但以单个直径 3cm 的肝癌治疗效果最好,PEI 后可完全坏死。TAE 后的残留灶和复发灶及外科手术后的复发灶均可行 PEI 治疗。

大量腹水、凝血机制差及肝外转移为 PEI 的禁忌证。PEI 对肝功能影响不大,部分 Child 'C 级的病人亦可行 PEI 治疗。

二、器械及操作方法

B 超是 PEI 治疗最为方便和常用的导向方法,CT 和 MR 亦可导向。治疗可在门诊进行。术前病人禁食水 6h,酌情用止痛和镇静药。穿刺针为 21G 或 22G,15 或 20cm 长 Chiba 针。多侧孔的穿刺针更便于乙醇的弥散;B 超探头为凸型或扇型穿刺探头。先行 B 超确定最佳穿刺路径。穿刺点消毒铺巾,并行局部麻醉。穿刺时嘱病人摒气,在 B 超引导下,将穿刺针针尖置于肿瘤内或其边缘处,缓慢注入无水乙醇。乙醇在肝组织内呈强回声,故在 B 超下可以监视其弥散情况。因乙醇的后方为声影,有作者认为注射乙醇时应边注射边回退,以便更好地观察乙醇弥散范围。若乙醇流入血管或胆管应立即

停止注射,调整针尖位置再次注射。每次可多点注射,1~8ml/次,2~3 次/周,每次注射的部位应尽量是原来没有注射的部位。每个肿瘤注射总量以下列公式计算: $V = 4/3 \times \pi \times (r + 0.5)^3$ (ml),0.5 为了使乙醇弥散至肿瘤的周边使肿瘤周边部分正常肝组织亦发生坏死^[2]。但总量和注射次数应根据病人的症状、病变位置、术后影像学有无残留肿瘤灶而决定。一般而言,肿瘤直径小于 2cm 者共注射 3~6 次;直径 2~3.5cm 者注射 10 次;直径为 3.5~5.0cm 者注射 12~15 次。注射后应将针留在肝内 20~30s 以防乙醇流入腹腔。针道内注入明胶海绵粉可预防出血。手术历时约 10~20min,治疗后病人卧床休息至少 3h。

三、有关的动物实验

Tanpni^[3]等在离体猪肝上研究了 B 超监测乙醇弥散的准确情况,发现 B 超下乙醇弥散表现为高回声线样以针尖为中心向四周扩散,B 超观察的扩散范围比实际大,提示以 B 超导向行 PEI 肿瘤边缘有存活的可能。同时他还研究了注射速度与弥散形态的关系^[4],发现慢速(<0.3ml/sec)注射时,乙醇以针尖为中心球形弥散;速度越快,弥散形态越不规则;注射的剂量与弥散形态关系不大。Vehams^[5]等在活体猪肝内注射乙醇 0.5~2ml,注射后 30min 和 2 周后行病理学检查,发现肝坏死灶的直径(cm)大约是注入乙醇毫升数的一半;术后 2 周,肝内疤痕形成严重且腹腔内亦见粘连;提示乙醇无控制的弥散(uncontrolled spread)是 PEI 的潜在危险。他还发现乙醇沿针道逆流至腹腔与穿刺针的粗细、穿刺的深浅、速度有关,与乙醇的剂量和注射后穿刺针停留在肝内的时间无关^[6]。Hahn^[7]等对 7 只正常兔肝内和 18 只肝转移瘤兔的肝肿瘤内注入乙醇,发现乙醇均弥散至肝包膜,89%的转移瘤灶内乙醇不完全分布。

四、PEI 并发症

常见的并发症为注射部位疼痛、发热、酒精中毒。疼痛为局部轻至中度疼痛,12%需用止痛剂;发热(可超过 38℃)大多不超过 3d。肝功能改变轻微,表现为 ALT 一过性升高。严重并发症为:腹腔出

血、腹水、右侧胸水、黄疸、肝坏死和一过性低血压等,与肿瘤坏死、正常肝组织破坏、血管及胆管损伤有关。严重并发症发生率为 2.4 ~ 2.8 %,死亡率为 0.1 %,明显低于外科手术,后者并发症发生率高达 58 %,死亡率为 1.4 % ~ 11.0 %。PEI 的针道种植转移发生率极低,约为 0.66 %。

五、PEI 后组织学表现及效果评价

评价 PEI 后病灶坏死情况以组织学最为准确。获得病理材料最理想的方法是 PEI 后行二期手术切除,但能行二期切除者毕竟是少数,大多数报道采用肝穿刺活检的方法。肝穿刺活检因受取材的局限,假阴性率较高。从术后二期手术活检结果看,大多数肿瘤 PEI 治疗后可以大部分坏死或完全坏死。肿瘤包膜及周边肝组织亦变性坏死,这是 PEI 优于 TAE 所在。肿瘤的完全坏死与肿瘤的大小、是否存在分隔、乙醇的剂量及注射的准确性等因素有关。肝癌不同的组织学类型 PEI 治疗后坏死情况亦不同,Yamashita^[8]分析了 125 个肝癌的活检结果与介入疗效的关系,发现高度及中度分化者 PEI 后坏死完全;硬癌因乙醇弥散差而疗效差。

六、PEI 后的影像学表现及评价

PEI 治疗后为评价疗效、发现新病灶及决定是否再次治疗,应定期行影像学检查随访,一般随访时间为 PEI 后 1,2 个月,其后每 2 ~ 3 个月一次。

(一) B 超表现 PEI 后肿瘤有不同程度的缩小,回声性质改变较复杂。一般而言,PEI 后肿瘤回声是增加的。Lencioni^[9]报道了 25 个肝癌结节 PEI 治疗前与治疗一个月后 B 超变化,5 个等回声结节,PEI 后 2 个回声无改变,另 3 个变为高回声;15 个低回声结节治疗后回声有不同程度的增加,其中 8 个变为等回声与周围肝组织无法分辨,7 个变为高回声;5 个高回声结节中 4 个治疗后仍为高回声,1 个变为等回声。但由于肿瘤坏死后的纤维化与残存的肿瘤的超声表现相同,故 B 超不能评价肿瘤坏死情况,只能观察肿块的大小有无变化。

(二) CT 表现 虽然 PEI 后 CT 平扫可见肿瘤部分区域密度更低,但 CT 值仍在实质范围,气化少见,肿块有不同程度缩小甚至消失。平扫不能准确评价肿瘤坏死情况,增强 CT(CECT)价值较大。一般行动态螺旋 CT 扫描,早期和晚期均不增强者即为坏死区。病灶周边强化是肿瘤残存或复发的表现,但应和肿瘤坏死后周围反应性炎症组织的强化或微小的动静脉瘘相鉴别。癌性组织表现为早期强化,晚期不强化;炎性组织则早晚期均强化。

(三) MR 表现 MR 平扫 T₂ 和增强 MR (CEMR) T₁WI 对 PEI 后肿瘤坏死情况的评价意义较大。PEI 后坏死区 T₂ 表现为低信号,其原因是酒精使肿瘤组织脱水。肿瘤区存在高信号提示有残存肿瘤组织,但有少数报道 PEI 后肿瘤液化性坏死在 T₂ 上亦表现为高信号。增强 CEMR T₁WI 上无强化表示肿瘤完全坏死,残存肿瘤组织可以强化,但要注意的是,PEI 后瘤周的慢性炎症组织可表现为瘤周的环状强化^[10]。由于碘油不影响肝癌组织的 MR 信号,评价 PEI + TAE 治疗后的癌组织坏死情况 MR 检查优于 CT^[11]。

七、PEI 后生存率、复发率及其影响因素

直径 3cm 肝癌 PEI 治疗后累计生存率 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年和 7 年大约为 80 % ~ 98 %, 54 % ~ 87 %, 33 % ~ 74 %, 34 % ~ 60 %, 24 % ~ 55 %, 20 % ~ 40 % 和 12 % ~ 31 %^[12-15]。其影响因素较多,有以下几个: 肿瘤大小; 病灶的多少; 合并肝硬化的程度; 肝功能情况; 术后肿瘤坏死情况等。Ebara^[12]报道一组 67 例小肝癌(3cm), 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年和 8 年生存率分别为 98 %、84 %、67 %、56 %、56 %、41 %、31 % 和 31 %;Lencioni^[13]等报道 184 例 HCC, PEI 后 3、5、7 年生存率为 67 %、41 %、19 %。其中单个直径 3cm 者为 78 %、54 %、28 % 明显优于单个直径为 3.1 ~ 5cm 者(61 %、32 %、16 %) 和多个病灶者(51 %、21 %、0 %);Child A 级(49 %、53 %、32 %) 优于 B 级(50 %、28 %、8 %)。Castellano^[14]报道 71 例合并肝硬化的肝癌经 PEI 治疗,1、3、5 年生存率为 89 %、54 %、24 %。单因素分析发现单个肿瘤、无腹水、CT 或 MR 示肿瘤完全坏死、术后 AFP 正常和 Child A 级病人生存率较高;逐步回归分析显示基础 AFP、肿瘤数目和血浆白蛋白水平是有意义的生存预后因素。

局部复发指治疗的肿瘤进展,肿瘤边缘出现肿瘤染色,局部肿瘤扩大。Ishii^[16]等分析了一组小肝癌病例的病灶(直径 5 ~ 39mm)局部复发与肿瘤大小、肿瘤细胞分化程度和染色等因素间的关系,发现 1、2、4 年的局部复发率为 6.6 %、14.2 %、14.2 %,肿瘤复发与大小有关,直径大于 31mm 的 2 年局部复发率显著增加,为 30 %,直径为 21 ~ 30mm 和小于 20mm 者分别为 17.9 % 和 9.6 %。局部复发与肿瘤分化程度和染色无明显关系,并认为病灶若随访 2 年末局部复发可以认为病灶完全坏死。Castellano^[14]报道 71 例合并肝硬化的肝癌经 PEI 治疗,

1、3、5 年复发率为 32 %、73 %、81 %。肿瘤有包膜、CT 或 MR 示肿瘤完全坏死、术后 AFP 正常者复发率低。肝内新病灶的出现与肿瘤的转移和肿瘤多中心发生等因素有关,部分病灶在 PEI 治疗之前已发生肝内转移。PEI 后 5 年新病灶发生率为 64 % ~ 100 %,与外科术后复发率相当,后者为 75 % ~ 100 %^[15]。

不少学者比较了 PEI 与其它方法的疗效比。Livaraghi^[15]统计单个直径小于 5cm 的肝癌经各种不同治疗方法后的 5 年平均生存率,外科切除、PEI、节段性 TACE 和 TACE 分别为 49 %、48 %、44 %和 14 %。说明对于小肝癌 PEI 的疗效最佳,可与手术切除媲美。TAI + TAE 治疗 3 年生存率为 35 % ~ 47 %,不及 PEI 的疗效,其原因在于小肝癌周边癌组织为门脉供血。

八、有关方法的改进

(一) B 超定位的改进 CO₂ 增强 B 超可以发现部分普通 B 超不能发现的病灶^[17]。方法是经导管肝动脉内注入 CO₂ 5 ~ 10ml,可使肝癌病灶显示 15 ~ 60min,有足够的时间行 PEI。对于位于肝顶近膈面的肿瘤,B 超难以显示,报道采用人工胸腔积液的方法使其显示,经胸腔行 PEI。为便于再次治疗 B 超定位,首次 PEI 后植入微钢圈、明胶海绵使定位更加容易^[2]。有学者报道将酒精与 CO₂ 微气泡混合后注射,超声表现为高回声,但后方声影不明显,因而使注射更加完全^[18]。

(二) 穿刺针的改进 带侧孔的穿刺针便于酒精向四周弥散。Akamatsu^[19]等设计出一种三面针,在其尖端 3cm 有 3 个侧孔。这种针在超声下反射性强,易于定位,且酒精易于向四周弥散。

(三) 一次大剂量疗法 常规 PEI 每次注射的酒精量为 2 ~ 8ml,主要是担心酒精剂量大后的并发症。Giorgio^[20]、Livaraghi^[15,21]等均报道了单次大剂量酒精注射 PEI 方法。治疗在全麻下进行,剂量平均在 49 ~ 60ml (6 ~ 210ml),除少数几例发生了术后消化道出血、肝功能衰竭外,其余均耐受良好,疗效与常规 PEI 相当。其优点在于减少治疗次数,且对更大(报道中肝癌最大者直径达 9cm)和多个病灶均可治疗并取得了较好的效果,扩大了 PEI 的适应证。

(四) 与 TAE 联合治疗肝癌 PEI 与 TAE 联合治疗肝癌的报道不少,PEI 一般在 TAE 后 2 ~ 4 周进行。几乎都认为 TAE 后行 PEI 可以提高肝癌的疗效,其机理是肿瘤经 TAE 治疗后部分坏死,使

乙醇更易弥散,注入的量更多,同时由于肿瘤的供血动脉栓塞使乙醇更长时间停留在肿瘤组织内,使肿瘤坏死更完全。对于直径大于 5cm 的肿块,由于肿瘤质地不均匀、存在间隔和乙醇弥散困难等因素,单行 PEI 治疗效果差,TAE 后再行 PEI 治疗,延长病人生命期^[5]。特别是肿瘤经多次 TAE 后肝动脉完全闭塞者,PEI 是较好的适应症。对于小肝癌而言,TAE + PEI 治疗与单独 PEI 治疗的生存率无显著差别。对于大肝癌,PEI 联合 TAE 治疗可以提高生存率,Tanaka^[22]报道 43 例直径在 3 ~ 8cm 大小的巨块型肝癌,21 例行 TAE 治疗,22 例行 TAE + PEI 治疗,1 年、2 年、3 年生存率分别为 68 %、37 %、0 %和 100 %、85 %、85 %。Ishii^[23]等报道 97 例肝癌切除术后复发的病例,PEI + TAE 治疗后 1、3、5 年生存率分别为 100 %、73.2 %、27.2 %;而 TAE 治疗组为 88.9 %、30.2 %、5.5 %。

参考文献

1. Sugiura N, Ohto M, et al. Percutaneous intratumoral injection of ethanol under ultrasound imaging for treatment of small hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol Jpn*, 1983, 24:920.
2. Shina S, Tagawa K, Unuma T, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *AJR*, 1990, 154:947-951.
3. Tapani E, Vehmas T, Taavitsainen M. Ultrasound monitoring of experimental ethanol injection into pig liver. *Acad Radiol*, 1994, 1: 21-24.
4. Tapani E, Vehmas T, Voutilainen P. Effect of injection speed on the spread of ethanol during experimental liver ethanol injections. *Acad Radiol*, 1996, 3:1025-1029.
5. Vehmas T, Tapani E. Echogenicity of experimental liver ethanol injections. *Ultrasound Med Biol*, 1995, 21:1137-1141.
6. Vehmas T. Reflux of ethanol during experimental liver ethanol injections. *Invest-Radiol*, 1992, 27:918-921.
7. Hahr PF, Gazelle GS, Jiang DY, et al. Liver tumor ablation:real-time monitoring with dynamic CT. *Acad Radiol*, 1997, 4:634-638.
8. Yamashita Y, Matsukawa T, Arakawa A, et al. US-guided liver biopsy:predicting the effect of interventional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 1995, 196:799-804.
9. Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C. Hepatocellular carcinoma: use of color Doppler US to evaluate response to treatment with percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 1995, 194:113-118.
10. Sironi S, Cobelli FD, Livraghi T, et al. Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ethanol injection:unenanced and gadolinium-enhanced MR imaging follow-up. *Radiology*, 1994, 192: 407-412.
11. Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Hepatocellular carcinoma:CT and MR features after transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 1994, 191:123-128.

12. Ebra M, Kita K, Sugiura N, et al. Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection on small hepatocellular carcinoma: evaluation with CT. Radiology, 1995, 188: 371-377.
13. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, et al. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. Eur Radiol, 1997, 7: 514-519.
14. Castellano L, Calandra M, Del Vecchio-Blance C, et al. Predictive factors of survival and intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhosis after percutaneous ethanol injection: analysis of 71 patients. J Hepatol, 1997, 27: 862-870.
15. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology, 1995, 197: 101-108.
16. Ishii H, Okada S, Nose H, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. Cancer, 1996, 77: 1792-1796.
17. Imari Y, Sakamoto S, Shinichi S, et al. Hepatocellular carcinoma not detected with plain US: treatment with percutaneous ethanol injection under guidance with enhanced US. Radiology, 1992, 185: 497-500.
18. Hayashida K, Ooi J, Omagari K, et al. Percutaneous ethanol injection therapy by ethanol mixed with CO₂ microbubble for hepatocellular carcinoma. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 1997, 94: 730-738.
19. Akamatsu K, Miyauchi S, Ito Y, et al. Development and evaluation of a needle for percutaneous ethanol injection therapy. Radiology, 1993, 186: 284-286.
20. Giorgio A, Tarantino L, Francica G, et al. One-shot percutaneous ethanol injection of liver tumors under general anesthesia: preliminary data on efficacy and complications. Cardiovasc Intervent Radiol, 1996, 19: 27-31.
21. Livraghi T, Lazzaroni S, Pellicano S, et al. Percutaneous ethanol injection of hepatic tumors: single-session therapy with general anesthesia. AJR, 1993, 161: 1065-1069.
22. Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. Radiology, 1992, 185: 457-460.
23. Ishii H, Okada S, Sato T, et al. Effect of percutaneous ethanol injection for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma in combination with transcatheter arterial embolization. Hepatogastroenterology, 1996, 43: 644-650.

(收稿日期: 2000-03-06)

病例报告

移植肾微导管栓塞治疗一例

谭孝华 许日初 熊宗凡 睦卫国

男性, 42 岁。肾移植术后 5 年, 慢性排异反应, 无尿 6 个月, 每周血透 2 次维持生命, 一般情况良好。彩超显示右髂窝内移植肾脏体积变小, 肾动脉主干细小, 血供减少, 阻力指数增加。生化: 血清肌酐 309 μmol/L, 血清尿素氮 25 mmol/L, 临床要求结束移植肾, 再行肾移植。

技术与方法: 在局麻下, 采用 Seldinger 插管选择移植肾相对的一侧股动脉穿刺, 将造影导管送至移植侧的髂外动脉造影, 显示移植肾的血管及血供情况 (见图 1)。根据移植肾动脉的直径大小选择微导管 (一般 3F/2F) 及配套的同轴导引导管。先将导引导管送至移植肾动脉开口, 再送入带超滑微导丝的微导管, 在微导丝的引导下, 将微导管送入肾动脉分支近端, 抽回导丝, 装入 3mm 的微型弹簧圈 (长度 3~5cm)。用 1ml 的注射器抽 1ml 造影, 将微型弹簧圈送至靶血管。在装弹簧圈之前, 应用微导管造影证实导管在所栓塞血管。弹簧圈到位后, 应再行髂外动脉造影, 确认栓塞成功 (见图 2)。

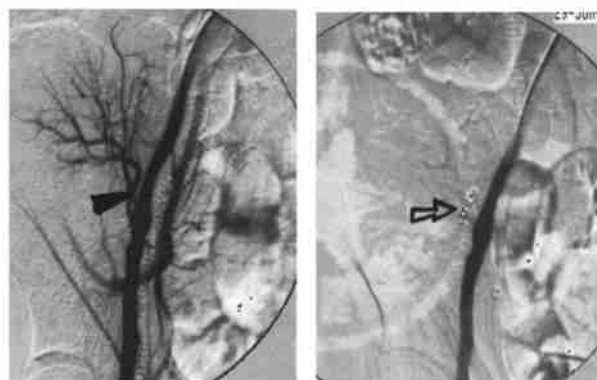


图 1 移植侧髂外动脉造影, 显示移植肾的血管及血供情况

图 2 移植肾血管弹簧圈栓塞, 显示移植肾的血管及血供情况

(收稿日期: 2000-04-17)

作者单位: 541002 桂林市解放军 181 医院