

·临床研究 Clinical research·

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

周胜利, 张旭, 王宗盛, 吴华连

【摘要】目的 研究经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)联合经皮乙酸注射(PAI)治疗原发性肝癌的疗效。**方法** 选择 52 例肝癌患者,分为 TACE 联合 PAI 治疗组(26 例)和单纯 TACE 组(26 例),比较两组治疗效果。**结果** 联合组与单纯 TACE 组 AFP 下降率为 78.3%和 50.0%,肿瘤体积缩小有效率分别为 65.4%(17/26)和 38.5%(10/26),1、2 年生存率分别为 73.1%(19/26)、38.5%(10/20)和 57.7%(15/26)、19.2%(5/26),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TACE 联合 PAI 治疗原发性肝癌效果明显优于单纯 TACE 组。

【关键词】 原发性肝癌;化学栓塞;乙酸;介入放射学

中图分类号:R735.7 文献标识码:B 文章编号:1008-794X(2007)-06-0414-03

CT-guided percutaneous acetic acid injection combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of primary hepatocellular carcinoma ZHOU Sheng-li, ZHANG Xu, WANG Zong-sheng, WU Hua-lian. Department of Radiology, First People's Hospital of Lianyungang, Jiangsu 222002, China

【Abstract】 Objective To study the curative effect of CT-guided percutaneous acetic acid injection (PAI) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. **Methods** 52 cases with primary hepatocellular carcinoma were divided into two groups. 26 cases were treated with TACE and PAI, combined group comparing with other 26 cases treated with TACE group. **Results** Decrease of AFP, shrinkage of tumor mass and survival rate of 1-2 years of the combined group and TACE group were 78.3% vs 50.0%, 65.4% (17/26) vs 38.5% (10/26) and 73.1% (19/26), 52.6% (10/19) vs 57.7% (15/26), 33.3% (5/15), respectively; with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The curative effect of TACE with PAI is superior to TACE alone for patients with primary hepatocellular carcinoma. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 414-416)

【Key words】 Primary hepatocellular carcinoma; Acetic acid; Chemoembolization; Interventional treatment

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已经成为多数不宜手术患者首选的治疗方法。但对于肿瘤体积较大等情况,单纯 TACE 治疗效果尚不够理想。随着介入放射学的发展,各种新技术、新方法不断出现在原发性肝癌的介入治疗中,经皮乙酸注射(percutaneous acetic acid injection PAI)近年来开始在临床得到应用,其对直径 < 3 cm 的原发性肝癌效果良好^[1,2],我院于 2003 至 2005 年共收治直径 ≥ 3 cm 原发性肝癌患者 52 例,随机分组后分别采用 TACE + PAI 及

单纯 TACE 治疗,分析比较各组疗效差异,系统评价其治疗效果。

1 材料和方法

1.1 临床资料

本组 52 例患者中,男 34 例,女 18 例,平均年龄 56 岁(32 ~ 76 岁),经检查确诊为原发性肝细胞肝癌,临床表现主要为不同程度的上腹饱胀不适、腹痛、肝脏包块等临床症状,45 例患者 AFP 升高,最高值达 1705.9 ng/L,31 例伴有不同程度的肝硬化病史,所有病例均经 B 超、CT 或 MRI 等影像学(或)穿刺病理证实,符合 1977 年全国肝癌防治会议制定的诊断标准;肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 19 例, B 级 33 例, Karnofsky 评分 ≥ 60 分;全部病例

肝脏病灶为巨块型或结节型,肿块直径 ≥ 3 cm,无其他器官严重疾患及远处转移,无外科手术指征或患者拒绝手术,患者随机分为两组,TACE + PAI 治疗组及单纯 TACE 治疗组均各为 26 例。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 常规进行血常规、血凝常规、AFP、肝肾功能,乙型肝炎病毒抗原及抗体、碘过敏试验、胸部透视及心电图检查等。术前 4 h 禁食,术前 30 min 肌注镇静剂。手术前与患者讲解手术过程并训练患者学会摒气呼吸以取得良好配合。

1.2.2 介入治疗方法

1.2.2.1 TACE 治疗:所有患者均先行 TACE,采用 Seldinger 法经股动脉穿刺插管行选择性腹腔动脉,肝左、右动脉或肠系膜上动脉造影,使用 4 ~ 5 F 的 RH 导管超选至肿瘤供血动脉,导管头端尽量进入瘤体,注入药物有 5-Fu 1 000 ~ 1 250 mg,DDP 60 ~ 80 mg,MMC 10 ~ 20 mg,EADM 30 ~ 60 mg,化疗方案采用 5-Fu + DDP + MMC(或 EADM)。栓塞剂为 38%超液化碘油和明胶海绵,碘油剂量为 5 ~ 20 ml(与 MMC 或与 EADM 混合乳化完全后注入)。药物和碘油剂量视肿瘤大小、数量、患者肝功能以及肿瘤内碘油充填情况而定,同时视门静脉有无癌栓、肿瘤供应动脉的粗细程度等情况而决定是否加用明胶海绵。

1.2.2.2 PAI 治疗:26 例在 TACE 术后 2 ~ 3 周后再行 PAI 治疗,采用 50%的医用冰醋酸加少量非离子对比剂(欧苏碘海醇 300)的混合剂,注药针为 21 G 多侧孔穿刺针及 25 G 头部可弯曲穿刺针。操作步骤包括:①患者取平卧位,肝区放置自制定位栅,平静呼吸状态下行 CT 平扫,层厚 5 ~ 10 mm,间距 5 mm,范围包括全肝,根据扫描图像选择最佳进针层面,设计进针路线、进针角度和深度,对位置较深、靠近肝门大血管及膈顶区的病变采用头部可弯曲穿刺针,并用龙胆紫做体表标记。②进针点用 2%利多卡因行局部浸润麻醉,嘱患者平静呼吸状态下屏气,经穿刺点按预设进针角度及深度送入穿刺针,再次行 CT 扫描,了解针尖位置,及时调整进针及扫描观察,直到针尖位于最佳位置,然后通过穿刺针向病灶内注入乙酸混合剂,首次注入约 0.5 ml,CT 扫描后观察药物的瘤内分布情况,采用少量多次的原则,多次注药和观察,直到病灶充填较为满意为止,注射量按 $V = 3/4 \pi(r + 0.5)^3$ ml 计算,总量控制在 15 ml 以内,进针过程中应不断调整进针角度,使针道始终显示在扫描切面上,准确无误地刺

入肿瘤内以减少乙酸误入瘤外组织;注药结束后,经穿刺针注入少量利多卡因和明胶海绵或碘化油溶液,拔除穿刺针后局部压迫 5 min 左右。术后给予保肝、抗感染及对症处理。根据患者情况隔 1 周 ~ 1 个月门诊复查。

1.2.2.3 TACE + PAI 治疗组和单纯 TACE 组每 1 ~ 2 个月重复上述治疗经过,连续重复 3 次以上为一疗程,所有患者均完成一个以上疗程的治疗。

1.2.3 随访 所有患者治疗结束后即开始随访,术后每月复诊直至病情进展,定期复查 AFP、B 超及腹部 CT,评价治疗效果。

1.3 评价指标

包括:①AFP 降低情况,记录治疗 3 个月后患者 AFP 值。②不良反应发生率。③肿瘤体积缩小情况,采用最后一次介入治疗后肝内病灶最大层面量取相互垂直直径乘积作为评价标准(多个病灶采取直径之和乘积方式计算)。治疗结束 1 个月后进行评价,根据 WHO 实体肿瘤近期疗效评定标准,分为完全缓解(CR):病灶消失至少维持 4 周;部分缓解(PR)病灶消退 $\geq 50\%$,不少于维持 4 周,且无新的病灶出现;稳定(NC):病灶消退 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;进展(PD):病灶增大 $\geq 25\%$ 或出现新的病灶进行统计;记录 3 个月后患者肝内病灶大小。④生存期,从介入治疗开始之日起到死亡或随访截止日,随访观察患者 1、2 年的存活率及影响因素。

1.4 统计处理

采用 SPSS10.0 统计软件,对治疗前后的有关指标进行配对资料 χ^2 或 t 检验、相关分析等处理。

2 结果

2.1 肿瘤体积缩小情况

TACE + PAI 治疗组(26 例)完全缓解(CR)0 例,部分缓解(PR)17 例,稳定(NC)8 例,进展(PD)1 例,总有效率(CR + PR)65.4%(17/26)。单纯 TACE 组(26 例)CR 0 例,PR 10 例,NC 14 例,PD 2 例,总有效率为 38.5%(10/26)。两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 生存情况

TACE + PAI 治疗组患者 1、2 年生存率分别为 73.1%(19/26)、38.5%(10/26),单纯 TACE 组分别为 57.7%(15/26)、19.2%(5/26),差异有统计学意义($P < 0.05$)。在全部患者中,肝功能 Child A 级和 B 级患者 2 年生存率分别为 52.6%(10/19)和 15.2%(5/33)。

2.3 AFP 降低情况

TACE + PAI 治疗组 23 例升高患者中有 18 例患者降至正常范围, 4 例无明显变化, 1 例升高, 总有效率为 78.3%; TACE 组 22 例升高患者中有 11 例降至正常范围, 8 例无明显变化, 3 例升高, 总有效率为 50.0%。

2.4 随访

截止 2006 年 6 月 30 日, 两组 52 例随访率 100%, 中位随访时间 26 个月 (12 ~ 48 个月), 其中随访 2 年以上者 36 例。

2.5 不良反应

TACE 后部分患者出现轻度发热、疼痛、食欲下降等; PAI 后 1 例患者出现肝区剧烈疼痛, 均经对症治疗后缓解; 全部病例未出现明显肝、肾功能损害及白细胞、血红蛋白和血小板下降等严重并发症。

3 讨论

TACE 目前被公认为不能手术切除肝癌患者的首选治疗方法之一, 但单纯 TACE 疗效不够满意, 肿瘤无法达到完全坏死, 而且肝癌患者多合并有不同程度的肝硬化, 多次 TACE 易损害正常肝实质, 导致肝功能恶化, 直接影响患者生存率^[9]。近年来经皮肝穿刺局部治疗原发性肝癌有了很大进展, 其中无水乙醇 (PEI) 因其简单、方便、经济、疗效满意在临床上得到广泛应用, 但乙醇的渗透能力有限, 需较大剂量和多次多部位注射才能使肿瘤完全坏死, 增加了不良反应和并发症发生的可能性, 且部分患者易出现过敏现象^[4,5]。Ohnishi 等^[1]于 1994 年首次报道应用 PAI 治疗原发性肝癌, 研究表明乙酸是一种较无水乙醇能产生更强烈、更广泛的肿瘤组织坏死的物质, 50% 乙酸能发挥最大效能, 与无水乙醇相比其细胞毒作用是后者的 3 倍, 不良反应明显减低; 由于乙酸 pH 值较低, 可以很容易地引起肝癌内纤维隔膜肿胀、破坏, 从而使乙酸容易渗透, 达到在瘤内的广泛、均匀分布, 杀死所有残存的癌细胞, 因而治疗次数减少, 不良反应降低, 而疗效更好^[6]。

本组 TACE + PAI 治疗直径 ≥ 3 cm 原发性肝癌肿瘤体积缩小情况、生存率、AFP 降低情况及生存率影响因素与文献报道相似^[7-9], 均明显优于单纯 TACE 治疗组, 综合分析其主要原因在于: ①TACE 使肝癌内纤维组织间隔缺血坏死, 有利于乙酸在肿块内充分弥散; ②TACE 对 PAI 无法发现的播散病

灶具有杀灭作用; ③TACE 术后堵断肿瘤血供, 可以减少血液流动引起的乙酸损失, 延长其在病灶内的存留时间, 增强 PAI 的治疗效果; ④PAI 能杀灭碘油沉积区及病灶周围的残存癌细胞, 提高介入治疗效果; ⑤乙酸可引起肿瘤血管内血栓形成, 减少肿瘤细胞血行播散机会, 降低复发率。

在 PAI 治疗过程中, 本组病例均未发生严重并发症, 主要原因在于我们严格遵循以下几点操作要领: ①结合患者病灶情况合理选用穿刺针, 尽量避免多次穿刺, 减轻肝功能损害, 确保治疗效果; ②注射部位包括肿瘤中央、周边及紧贴肿瘤包膜外, 采取少量、分次、多点及多平面注射原则; ③术后在拔针的同时及时注入少量明胶海绵或碘化油以封闭穿刺通道, 阻断乙酸逆针道渗出, 可以有效减轻术后肝区疼痛问题; ④术后及时为患者补液 2 500 ~ 3 000 ml 以稀释血液中的乙酸浓度, 减少乙酸对肾脏的毒性。

[参考文献]

- [1] Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with us guided intratumoral injection of acetic acid[J]. Radiology, 1994, 193: 747 - 752.
- [2] 周义成, 杨华芬, 张军宪, 等. 肝肿瘤化学灭活治疗的初步报告[J]. 放射学实践, 2001, 16: 73 - 76.
- [3] 王天卉, 赵建江, 于天琢. 肝动脉化疗栓塞与注射无水酒精联合治疗原发性肝癌[J]. 医学影像学杂志, 2005, 15: 474 - 476.
- [4] 王 宁, 杨海山. 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[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 98 - 100.
- [5] 刘亚洪, 彭志康, 全显跃. 经皮乙酸局部注射治疗小肝癌[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22: 597.
- [6] 张大海, 顾伟中, 叶 强, 等. 肝细胞癌的非手术治疗[J]. 介入放射学杂志, 2000, 9: 122 - 124.
- [7] 胡大武, 陈君辉, 伍海翔, 等. 肝动脉化疗栓塞结合经皮肝穿刺瘤内注射醋酸治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 53 - 55.
- [8] 杨海山, 王 宁, 商健彪, 等. TACE 联合 PAI 治疗原发性肝癌疗效分析[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25: 554 - 556.
- [9] Huo TI, Huang YH, Wu JC, et al. Sequential transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection therapy versus repeated percutaneous acetic acid injection for unresectable hepatocellular carcinoma: A prospective study[J]. Ann Oncol, 2003, 14: 1648.

(收稿日期 2006-12-18)