中晚期巨块型原发性肝癌的介入热化疗栓塞治疗

罗 舒,陈 非,郭 黔 (遂宁市第一人民医院肿瘤科,四川 遂宁 629000)

[摘 要] **目的** 探讨介入热化疗栓塞(IHC)治疗巨块型原发性肝癌的疗效,并与经肝动脉化疗栓塞(TACE)进行对比。**方法** IHC 治疗的中晚期巨块型原发性肝癌患者 68 例作为观察组,同期单纯行 TACE 治疗 32 例患者作为对照组。比较 2 组患者的疗效、生存质量、二次手术率、血清 AFP 下降程度、生存率及毒副作用。**结果** 观察组有效率(79.4%)显著高于对照组(56.3%),$P<0.05$。观察组经治疗后二次手术切除率(70.6%)显著高于对照组(43.8%),$P<0.01$。观察组经治疗后 Karnofsky 评分增加 20 分以上者(35.3%)显著高于对照组(12.5%),$P<0.01$;AFP 下降程度大于 50% 者所占比例(52.9%)显著高于对照组(25.0%),$P<0.01$。观察组术后 12、18、24 个月患者存活率均分别显著高于对照组($P<0.01$)。**结论** IHC 治疗巨块型原发性肝癌疗效显著,可增加患者二次手术的机会,是治疗巨块型肝癌安全有效的治疗方式之一。

[关键词] 原发性肝癌;巨块型;介入热化疗栓塞;经肝动脉化疗栓塞;疗效
[中图分类号] R735.7;R730.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2013)06-0611-02

Interventional heated chemotherapy for moderate and advanced huge primary hepatocellular carcinoma

LUO Shu, CHEN Fei, GUO Qian (Department of Oncology, First People's Hospital of Suining City, Suining Sichuan 629000, China)

Abstract: Objective To explore the effects of the therapeutic effects of interventional heated chemotherapy (IHC) for moderate and advanced huge primary hepatocellular carcinoma and compare with transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** The 68 patients with moderate and advanced huge primary hepatocellular carcinoma accepted the treatment of IHC were considered as the observation group, and 32 patients managed TACE were regarded as the control group. The therapeutic effects, living quality, secondary surgery rates, The reduced level of serum AFP, survival rate, and toxic side effects of 2 groups were contrasted. **Results** The effective rate of observation group was obviously higher than that of control group (79.4% vs 56.3%, $P<0.05$), and secondary surgery rates was increased (70.6% vs 43.8%, $P<0.01$). The ratio of increased Karnofsky score was more than 20 in observation group, which was obviously higher than that of control group (35.3% vs 12.5%, $P<0.01$). T The reduced level of serum AFP was more than 50% in observation group, which was higher than that of control group (52.9% vs 25.0%, $P<0.01$). The survival rate of 12, 18, 24 months after treatment in control group was increased than that in control group individually ($P<0.01$). **Conclusion** IHC is effective for huge primary hepatocellular carcinoma and increases the secondary surgery rates, which is one of the safe and effective methods for huge primary hepatocellular carcinoma.

Keywords: primary hepatocellular carcinoma; huge; interventional heated chemotherapy; transcatheter arterial chemoembolization; therapeutic effect

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,手术切除是根治原发性肝癌的主要方法,但由于其恶性程度高,许多患者一经发现已处于肝癌晚期,尤其是巨块型肝癌,肿瘤体积较大,疗效及预后差[1]。经肝动脉化疗栓塞(TACE)是目前保守治疗中晚期肝癌的首选方法。尽管 TACE 能够延长患者的生存期,减缓痛苦,提高生活质量,但因肿瘤血管侧支循环的建立以及肿瘤细胞对化疗药物的耐药性等,影响了 TACE 的疗效[2-4]。介入性热化疗(IHC)是在介入治疗的基础上联合肿瘤局部热疗,促进肿瘤细胞的坏死,是近年来国内外广泛关注的肿瘤治疗新方法[5-6]。目前,IHC 治疗原发性肝癌尤其是巨块型肝癌的报道较少,笔者对比分析了 IHC 与 TACE 治疗巨块型肝癌的疗效,为肝癌的介入治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008 年 1 月至 2011 年 1 月行 IHC 治疗的中晚期巨块型原发性肝癌患者 68 例作为观察组。其中男性 42 例,女性 26 例,年龄 32~76 岁,平均(56.8±12.2)岁。同期单纯行 TACE 治疗 32 例患者作为对照组,其中男性 20 例,女性 12 例,年龄 28~74 岁,平均(54.2±14.6)岁。所有病例诊断依据病史、肝脏 CT、MRI、DSA 等检查以及血清肿瘤标记物明确诊断。癌灶直径在 10 cm 以上,均符合巨块型肝癌的诊断标准。肝功能分级在 Child B 级以上,无肝硬化、严重心、肾、肺功能损害,无介入治疗禁忌证。2 组患者年龄、性别构成及病变部位分布无显著差异。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201306012
[收稿日期] 2013-07-22 [修回日期] 2013-08-25

1.2 方法

采用 Seldinger 穿刺技术经股动脉穿刺插入导管至腹腔干、肝总动脉、肠系膜上动脉造影,确定肿瘤供血动脉,以及肿瘤的位置、大小、范围,热疗温度的设定根据患者肿瘤的数量、大小、肝功能情况以及肿瘤供血动脉的管径和血流速度,结合患者的耐受程度,参照肿瘤介入热疗机(珠海和佳医疗设备公司)操作说明进行。温度设置范围在 46 ~ 60 ℃。治疗方案参考文献[7]进行,其中热化疗药物为奥沙利铂注射液 100 ~ 120 mg 加 5% 葡萄糖注射液 540 mL,加入热化疗机高压注射筒中进行热化疗;表柔比星 40 ~ 60 mg 加 5% 葡萄糖注射液 100 mL,羟基喜树碱 20 ~ 30 mg 加 0.9% 氯化钠 100 mL 经导管灌注。博来平阳霉素 8 ~ 16 mg 加超液化碘油(法国加柏公司)5 ~ 30 mL 进行肿瘤血管栓塞,部分小动脉再用明胶海绵栓塞。4 周后进行第 2 次介入热化疗治疗,患者接受 1 ~ 2 次热化疗。对照组除奥沙利铂不加热外,其余治疗方案及疗程与观察组相同。

1.3 观察指标

比较 2 组患者治疗副作用、疗效、生存质量及血清甲胎蛋白(AFP)水平。随访 2 年,分别记录患者治疗后 6、12、18、24 个月生存率、肿瘤转移发生率以及手术切除率。患者疗效评价根据治疗前后 CT 检查判断肿瘤体积变化情况,采用美国肝病学会 RECIST 修订标准进行评价。完全缓解(CR):所有病灶消失。部分缓解(PR):病灶直径总和较治疗前缩小 30% 以上。进展(PD):病灶直径总和增加 20% 以上或出现新的病灶。稳定(SD):肿瘤直径缩小未达到 PR,增加未达到 PD。患者生活质量依据 Karnofsky 评分标准进行评分。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者疗效分析

观察组疗程结束后病灶变化 CR 2 例,PR 52 例,SD 12 例,PD 2 例,有效率(CR + PR)79.4%,其中经介入治疗后可手术切除病灶 48 例(70.6%);对照组 CR 0 例,PR 18 例,有效率(56.3%),SD 12 例(37.5%),PD 2 例(6.25%),经治疗后行手术切除病灶 14 例(43.8%)。2 组相比,观察组有效率显著高于对照组($P<0.05$),观察组经治疗后二次手术切除率显著高于对照组($P<0.01$)。

2.2 治疗后生活质量改善及 AFP 下降程度

观察组经治疗后 Karnofsky 评分增加 20 分以上者有 24 例(35.3%),显著高于对照组(12.5%),$P<0.01$;Karnofsky 评分无改善或下降者对照组显著多于观察组($P<0.01$);观察组 AFP 下降程度大于 50% 者所占比例显著高于对照组($P<0.01$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗后 Karnofsky 评分增加、AFP 下降程度及治疗后生存率对比

组别	n	Karnofsky 评分增加[n(%)]			AFP 水平下降[n(%)]			治疗后生存时间[n(%)]			
		≥20	≥10	无或下降	>50%	20% ~50%	<20%	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
对照组	32	4(12.5)	18(56.2%)	10(31.3)	8(25.0)	20(62.5)	4(12.5)	32(100)	22(68.8)	18(56.3)	8(25.0)
观察组	68	24(35.3)*	38(55.9)	6(8.8)*	36(52.9)*	26(38.2)*	6(8.8)	68(100)	66(97.1)*	58(85.3)*	36(52.9)*

*:与对照组比较,$P<0.01$

2.3 治疗后生存率

观察组与对照组相比在治疗后 6 个月内无死亡病例出现,存活率均为 100%,术后 12、18、24 个月观察组患者存活率均分别显著高于对照组($P<0.01$),见表 1。治疗后 12 个月观察组 2 例死亡,66 例存活,其中 48 例行手术切除,对照组死亡 10 例,存活 22 例,其中 14 例行手术治疗。

2.4 毒副反应

2 组患者在治疗过程中均出现不同程度的恶心、呕吐、腹痛等毒副反应,但均能耐受,完成规定疗程治疗。毒副反应发生率 2 组相比无显著差异。

3 讨论

巨块型肝癌在临床上相对少见,尽管不少研究表明部分肝切除治疗巨块型肝癌是安全有效的[8],但我国肝癌多伴有病毒性肝炎,临床上许多病例在就诊时已经存在肝硬化、腹水等,已失去手术的机会。TACE 不仅可以延长患者生存期,提高生存质量,同时还可使不能切除的肝癌缩小,获得二次手术的机会,目前成为中晚期肝癌保守治疗的首选方法[9]。但是反复的 TACE 治疗导致患者免疫功能下降,肿瘤细胞对化疗的耐药性增高,肿瘤新生血管再生。IHC 是在介入治疗的基础上利用物理能量使肿瘤温度上升,加速肿瘤细胞的坏死同时又不损伤正常组织。研究表明介入热化疗有利于化疗药物进入癌细胞,增强化疗药物的毒性,提高疗效,能够诱导细胞凋亡,增强机体的免疫反应,同时还能逆转肿瘤对化疗药物的耐药性[5-6,10],从而弥补了 TACE 的不足。

本研究对 IHC 治疗巨块型肝癌的疗效与 TACE 进行了对比分析,结果发现 IHC 不仅能够提高巨块型肝癌的疗效,同时还能在较短时期内缩小肿瘤的体积,增加了二次手术的机会。这对于巨块型肝癌患者预后是至关重要的。同时,我们还发现,IHC 治疗巨块型肝癌后患者的生活质量较单纯 TACE 患者得到明显改善,并且生存期延长,同时不增加明显的毒副作用。能够

(下转第 614 页)



①:腮腺第 1 叶间导管;②:腮腺第 2 叶间导管;③:腮腺第 3 叶间导管;④:腮腺第 4 叶间导管;⑤:面神经颧支

图 2 腮腺区局部解剖标本

时溢泪等缺点[7],其中以腮腺副导管转位术治疗干眼症的效果较好。本文结果显示,腮腺浅部第 1 支叶间导管注入腮腺导管的部位较为恒定,其长度能达到转位至结膜穹的距离要求,外径大小适合。第 1 叶间导管与面神经颧支的解剖关系虽然密切,但不复杂,临床可采用坐标图做出比较准确定位。在实施第 1 叶间导管转位治疗干眼病术及腮腺区其他手术时,可根据面神经颧支粗大,位置恒定,分支较少的特点,在颧骨下方钝性分离腮腺组织寻找面神经颧支,从颧支解剖面神经,是一种减少面神经损伤较好的手术方式[8-10]。由于叶间导管收集的腮腺小叶分泌物少,可避免出现术后进食溢泪的问题。因此,第 1 叶间导管转位治疗干眼病术式有望成为临床较理想的选择。

[参考文献]

[1] 何 昆,李 萌. 腮腺导管转位结膜囊内治疗干眼症 13 例体会[J]. 临床军医杂志,2003,31(6):112 -113.

[2] 张 雄,朱 旌,吴哲民. 改良腮腺导管转移术治疗眼干燥症[J]. 浙江医科大学学报,1998,27(1):33 -34.

[3] 何 昆,康振忠,翟晓芳. 应用腮腺导管转位结膜囊内治疗干眼症例[J]. 沈阳部队医药,1999,12(6):495.

[4] 黄渭清,方柏荣,闫迎军,等. 腮腺外面神经颊支的应用解剖研究[J]. 中国美容医学,2006,15(6):679 -681.

[5] 向宇燕,陈胜华,谭建国,等. 腮腺导管转移术治疗干眼病的应用解剖[J]. 中国临床解剖学杂志,2007,25(3):288 -289.

[6] 陈少娜,黄晓燕,唐焕萍,等. 自体颌下腺移植再造泪腺治疗干眼病的手术配合[J]. 中华护理杂志,2004,39(10):789 -790.

[7] 罗顺荣,邹留河. 重症角膜干燥症的手术治疗[J]. 国际眼科纵览,2010,34(5):295 -298.

[8] 陈明福,谢旺祥,丰章坤,等. 不同方法解剖面神经对面神经损伤的比较[J]. 口腔医学研究,2009,25(2):240 -241.

[9] 刘志勇,丁自海. 面神经颞、颧、颊支与 SMAS 关系的解剖研学期究[J]. 解剖学研究,2011,33(3):211 -214.

[10] 曹钟义,钱 永,张 绚,等. 腮腺手术中面神经解剖术式与面神经功能损伤的临床研究[J]. 实用口腔医学杂志,2012,28(5):630 -632.

(编辑:兰阳军)

(上接第 612 页)

弥补反复 TACE 治疗后造成的耐药性增加、机体免疫力下降等不足。研究表明,IHC 能够增加肝癌患者 T 淋巴细胞及 NK 细胞的数量,抵消常规介入引起的免疫功能下降,对控制肿瘤的转移可能起到积极的作用[7,11]。国内相关研究结果表明 IHC 是治疗原发性肝癌比较安全有效的方法,值得在临床上进一步推广应用[12]。本文认为,IHC 是治疗巨块型肝癌安全、有效的方法之一。

[参考文献]

[1] Choi GH, Han DH, Kim DH, et al. Outcome after curative resection for a huge (> or = 10 cm) hepatocellular carcinoma and prognostic significance of gross tumor classification[J]. Am J Surg, 2009, 198(5): 693 -701.

[2] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(4): 914 -921.

[3] Farinati F, Giacomin A, Vanin V, et al. TACE treatment in hepatocellular carcinoma: what should we do now? [J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 221 -222.

[4] Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design [J]. J Hepatol, 2012, 56(6): 1330 -1335.

[5] Cianos R, Lafever S, Mills N. Heated intraperitoneal chemotherapy in appendiceal cancer treatment[J]. Clin J Oncol Nurs, 2013, 17(1): 84 -87.

[6] 王执民,曹 玮. 介入性热化疗治疗肝癌的研究现状[J]. 中国微创外科杂志,2007,7(7):666 -667.

[7] 王 徽,张北光,金 刚,等. 介入热化疗对肝癌患者淋巴细胞免疫功能的影响[J]. 肿瘤,2007,27(11):920 -922.

[8] Zhou YM, Li B, Xu DH, et al. Safety and efficacy of partial hepatectomy for huge (≥10 cm) hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(3): RA76 -RA83.

[9] 陈自谦,杨 利,杨熙章,等. 肝癌介入治疗现状及展望[J]. 介入放射杂志,2008,17(3):223 -227.

[10] 陈 健,王艳梅,孙志强,等. 介入热化疗治疗肝癌的临床应用[J]. 中国老年学杂志,2012,32(8):1773 -1775.

[11] 邹劲林,吕宝军,杨光伟,等. 介入热灌注化疗中晚期肝癌患者免疫功能的影响[J]. 中国实用医药,2009,4(35):19 -20.

[12] 孙志强,王 微,陈 健. 介入热化疗栓塞术治疗中晚期肝癌 60 例临床观察[J]. 中国老年学杂志,2012,32(4):842 -843.

(编辑:余汇洋)