

肝癌的灭能治疗术

李麟荪

自 1979 年日本学者中熊健一郎首先发现碘化油能选择性长期滞留于肝癌内以后, 肝动脉化疗栓塞术(TAE) 已被公认为非手术治疗肝癌的首选方法。但是化疗栓塞造成正常肝组织损害, 而瘤内仍有存活的肿瘤细胞, 最后肝功能日益恶化同时肿瘤复发, 仍是治疗难题。在寻求新疗法中 1983 年 Sugiura(杉浦) 等对实验性小鼠肝癌灶注射无水乙醇治疗(PEI) 获得成功, 1986 年 Livraghi 等报道临床应用无水乙醇治疗小肝癌, 这一方法逐步得以推广。

机理 无水乙醇治疗实体瘤的作用分二方面: 一是对实体瘤的破坏引起肿瘤细胞质凝固、胞浆脱水, 收敛作用使瘤组织硬化; 二是肿瘤血管上皮细胞坏死、血管内血小板凝集、小血管血栓形成从而肿瘤组织缺血坏死。

无水乙醇比较容易弥散在瘤组织内是因为瘤体内血管丰富, 使组织结构一致, 而瘤体周围为肝硬化组织, 二者强度不一致。使乙醇能局限在瘤体内。

禁忌证 晚期肝癌、有出血倾向者凝血酶元时间少于 40% 或血小板低于 $4 \times 10^9 / L$ 者, 其它如门脉主干癌栓及大而弥漫的肝癌等。

器械 导向设备可用超声、CT 或者 MR。药物为无菌的 95% 无水乙醇。

穿刺针用 21G(20~22G) 干叶针, 单纯端孔针的弥散力成点状, 台湾学者采用端部封闭, 附近有三个侧孔的注射针, 注射后弥散较好。最近 Cook 公司推出套管针, 在外套针内有 2~3 个注射针, 此针有弧度, 从外套针穿出后能像喷泉状进入周围瘤体, 边回收注射针边注射无水乙醇, 再旋转一定角度, 又可注射一片, 使瘤内广泛浸润无水乙醇。

方案 一般可在门诊局麻下进行, 肿瘤选择 3 以下, 可有 2~3 个。现在已应用到瘤体为 4~5 大小。甚至当单瘤或多瘤瘤体不超过肝体积的 35%, 肝静脉或门静脉主干无癌栓者可在全麻下进行。

术前禁食 4 小时, 用镇静剂与局麻药。

治疗每周二次, 每次注射不要在同一穿刺部位, < 2 瘤体注射 3~4 次, 2~3.5 的 4~8 次, 3.5~5 的 6~12 次, 一般说注射次数大概为病灶直径() 的 2 倍。

注射无水乙醇量 1~8ml 或用公式 $V = 4/3\pi(R + 0.5)^3$ 计算。R 为肿瘤半径。Livraghi 提出在全麻下一次注射量不必限制, 根据肿瘤大小被浸润为止。但在同时应静脉内注射二磷酸果糖 150mg 与谷胱甘肽 1200mg, 以通过加快代谢减少全身毒副作用。

方法 在超声导向下, 患者屏气, 进针至病灶。到位后可作浅呼吸, 注射要缓慢, 在超声监视下可见注射所到之处病灶出现高回声区, 注射液在针孔周围 2~3 圆径内弥散, 先注射

瘤体深部, 逐渐退针, 到瘤体浅部, 避免注入肝静脉, 否则大量高浓度乙醇能引起低血氧症与心肺衰竭。如发现乙醇弥散在瘤区外, 或看不清弥散情况时注射停止。为避免乙醇从针道返流, 留针 10~30s 后拔针, 拔针要慢, 如见有强回声沿针道快速运动时, 表示有返流, 立即停止退针。每次治疗时间需 15~50min。

为了便于 CT 复查, 罗鹏飞、胡景铃等提出将碘油与无水乙醇混合成乳状液后注入, 吴沛宏等实验研究碘油与无水乙醇比例, 以 1:9 为好, 1 周后可见注射处肝细胞大部分完全坏死, 2 周后完全坏死, 坏死灶周围有明显纤维增生, 形成包膜。术后休息 1~2h, 无明显异常即可离院。

门脉癌栓的处理 Livraghi 提出对门脉癌栓可以用端孔针直接穿刺, 注入 1~2ml 无水乙醇, 它能选择性地弥散在瘤栓内, 有治疗作用。但笔者试用此法无明显效果。

副作用与并发症 疼痛是常见的, 约占 76%, 均能忍受, 且不持久。多局限于穿刺部位, 有时见于右肩部或剑突下。

发热占 43%~57%, 这是肿瘤坏死, 常持续数天, 可应用消炎镇痛控制; 酒精反应, 常轻度; 肝功能异常, 常为一过性, 占 25%, 属轻并发症。

大剂量乙醇时可能出现酒精中毒, 当注射量在 50ml 时出现高热, 由于肝坏死、溶血和局部肝静脉血栓形成而使转氨酶、胆红素、血细胞、血小板、血红蛋白、纤维蛋白原与血红球蛋白水平有变化。此外, 有严重出血(需输血)、肾功能衰竭、均少见。死亡率为 0.9%。

严重并发症很少, 占 1.3%~2.4%, 均可保守治疗, 包括腹腔内出血、右侧胸膜腔积液, 胆管炎或胆管损伤继发黄疸、肝脓肿、由于乙醇返流门静脉所致肝梗死、胆汁血症、动-门脉分流与休克。肿瘤沿针道播散者罕见。

随访 治疗后每月一次及以后每 3~6 个月复查一次, 观察肿块大小的改变, 肿块内的反应及肿瘤标记。

超声可以观察肿块大小的改变, 病灶从低回声转向等回声或高回声乃至坚硬的表现。但超声对认定肿瘤内是否有肿瘤存活不很可靠。

彩色多普勒如见瘤区有动脉血流则为有肿瘤残存, 但因为小肿瘤的新生血管无法检出, 而肿瘤内只要发现彩超的信号, 就需继续治疗, 如无信号则需用 CT 或 MR 去除假阴性的诊断。

CT 上如果肿瘤体积增大, 而瘤内没有增强区则为反应完全, 反之, 即使反应完全, 其大小改变也不会很显著。如果注射液中有碘油, 则比较碘油沉积范围, 碘油分布广泛、密集则效果较好, 分布稀疏或有欠缺处需予补充, 如果原本密集区出现碘油稀疏现象则有肿瘤复发, 要继续治疗。

在 MRI T₁ 加权相上肝癌常为等信号而 T₂ 加权相上为高信号; 坏死组织则在 T₂ 加权相上为低信号, 而活组织保留高信号, 在 T₁ 加权相上对比增强比不增强更可靠。

血管造影是侵袭性检查,不常应用,但它是很可靠的,如果肿瘤染色消失表示肿瘤坏死。

AFP也是观察肿瘤退缩和复发的良好指标。

疗效分析 Shiina报道410例中1、3、5、7、10年生生存率分别为:89%~93%,58%~66%,36%~45%,32%~39%与17%~25%,Chiba大学112例,3cm以下的肿瘤1、3、5年生生存率按病情分级分别为:Child A级者分别为96%、72%与51%,Child B级90%、72%与48%,Child C级94%、25%与0%。

主要死亡原因:A级者出现新病灶,C级者为肝功能损害,5年出现新病灶者占64%~100%。

注射药物研究 由于无水乙醇的毒性仍存,且需多次治疗,而剂量越大或累积剂量越大并发症越多,50ml时即会出现副作用。注射中弥散欠均匀,所以不少学者寻求新的方法与新的灭能药物。

①醋酸 日本学者 Ohnishi 等于1994年报道用50%的醋酸代替无水乙醇有较好疗效,但是他的初步研究资料欠完整,缺乏与乙醇的对比。庄振武对此作了对比研究,采用50%醋酸、98%乙醇与等渗盐水三组作 Walker-256 鼠肝癌的注射研究。上述药用量分别为0.05~0.08ml,0.10~0.2ml及0.2~0.3ml,10天后肿瘤生长率分别为-14%~-60%、36%~384%及830%~1776%,肿瘤坏死定量分析分别为90%~100%、64%~90%与17%~41%。

光镜下见乙醇组瘤中心完全坏死,边缘为部分坏死,在坏死组织与正常组织之间有薄层纤维组织,而坏死组织与癌瘤之间没有纤维组织。而乙酸组的瘤中心、边缘及包膜处都呈现坏死。在坏死与正常组织之间有白细胞聚集,纤维包膜被破坏。

电镜下乙酸组的瘤破坏也较乙醇组彻底。

庄振武等认为乙酸的作用为直接破坏细胞膜加速凝固性坏死,而乙醇是通过脱水、部分蛋白质变性与血栓栓塞形成之故。所以注射后组织学改变乙酸组快、早、明显与完全,应可取

代乙醇。

Ohishi 又报道25例临床结果,其中2例手术病理证实完全坏死,另23例1年存活100%,2年92%,无严重并发症。

②化疗药:有人主张在肝动脉化疗栓塞与注射无水乙醇后加注抗癌药,其生存率可高于单一的治疗,但并无大组病例报道。

③热水或热造影剂:Ohnishi 等于1993年用热水治疗作实验获得满意肿瘤坏死效果,随后 Ohnishi, Honda 与郭启勇等均报道取得满意临床效果,且无明显副作用。

④免疫制备或基因:1997年 Gelzer 用注射 Allovectin(含 HLA-B₇基因)治疗肝转移瘤,虽然引起免疫反应但肿瘤未见明显缩小。

笔者认为这一方法仍处研究阶段,将来会有光明前途。

新的治疗方式 ①经皮激光热治疗:1985年 Hashimoto 最早报道,通过穿刺针导入激光纤维治疗肝癌,其他学者也随后作了临床研究, Caspani 认为此法的完全坏死率可达74.3%, Maurizio 等主张仍需结合其它治疗。

②经皮微波高温治疗:1995年 Murakami 首先报道,在穿刺针内插入微波电极针,根据肿瘤大小选用不同功率与发射时间作治疗,取得满意效果。

③经皮射频间质热治疗:1996年 Goldberg, Buscasini 等分别报道,认为对小肝癌的治疗优于手术切除,我国王应才等也作过研究。

④经皮冷冻治疗:1995年 D'Agostino 等报道经皮冷冻治疗,多数学者则用开腹治疗。虽有疗效但并不比其它方法更优,且有很多麻烦之处,故未广泛应用于肝脏。

⑤经皮放射性核素瘤内注射治疗:1996年魏庆堂等注入¹³¹I作治疗,1997年 Lee 报道用钬治疗,但均未见突破。

以上研究均有效果,但设备昂贵,操作麻烦,疗效并未突破其它的研究结果。

(1999-06-16 收稿)

宜昌市放射学会召开首届介入放射学年会

湖北省宜昌市放射学会首届介入放射学会议于1999年11月12~14日在长阳县召开。与会代表77人,专题讲座9篇,论文交流22篇。本次会议以介入放射学的继续教育和推广普及为主,兼顾基础临床应用和发展。会议邀请到同济大学胡道予副教授,就介入放射学新进展作了5个专题讲座。省、市介入放射学组的成员戴洪修、曹野、李红等人分别作了肝癌、肺癌、PLD等介入治疗的普及性专题发言。会议交流采取限时宣读和自由提问相结合的形式,学术气氛紧张而活跃。

宜昌市介入放射学组于1998年11月在湖北省内率先成立,学组成员13人,组长为宜阳市中心医院放射科主任谭光喜,副组长有曹野、戴洪修、赵然中。介入放射学组一年多来已将介入放射技术普及到半数的县级医院。首届学术会议充分展示了市、县级医院在介入放射领域所取得的成绩。市放射学会主任委员张在沛教授、朱元富主任鼓励大家努力工作,不断进取,继续开创宜昌市介入放射新局面。

(戴洪修、曹野)