

腹腔动脉输注化疗联合热疗治疗供血动脉闭塞的肝癌

程先鸣, 倪荣清, 潘伟, 王红民, 余意

【摘要】 目的:探讨腹腔动脉输注化疗联合热疗治疗供血动脉闭塞的肝癌的疗效和不良反应。方法:47例接受过TACE的原发性肝癌病例,腹腔动脉注入DDP60mg,5-FU1000mg,MMC 10mg,拔除导管压迫止血后立即在内生场热疗机上对肝区进行热疗,时间为60~90分钟/次,2次/周,每次输注化疗后热疗6~8次,热疗时直肠内温度在40.2℃~42.8℃。结果:47例患者治疗后36例肝脏肿瘤缩小,占76.6%;33例AFP阳性的患者26例转阴或明显下降。不良反应较轻。结论:腹腔动脉输注化疗联合热疗治疗供血动脉主干闭塞的肝癌疗效肯定,毒性较低,值得总结和探索。

【关键词】 腹腔动脉输注化疗; 高温,热疗; 肝肿瘤

【中图分类号】 R735.7; R818.051 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)08-0824-03

Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Occlusion of Supplying Artery by Combined Application of Intraarterial Infusion Chemo-therapy and Hyperthermia CHENG Xian-ming, Ni Rong-qing, PAN Wei, et al, Department of Oncology, Hankou Railway Hospital, Wuhan 430012P, R. China

【Abstract】 **Objective:** To search curative and adverse effects of intraarterial infusion chemo-therapy combined with hyperthermia in treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with occluded supplying artery. **Methods:** 47 cases of HCC with occluded supplying artery due to previous transcatheter arterial chemoembolization (TACE) were studied, DDP 60mg, 5-FU 1000mg and MMC 10mg were infused into coeliac artery, then hyperthermia was performed on the local liver region by endogeny magnetic field machine after the procedure immediately. The course of hyperthermia was 60~90min/each procedure, 2 procedures per week and 6~8 times hyperthermia after per chemo-therapy. Intrarectal temperature was 40.2℃~42.8℃ during the hyperthermia. **Results:** In 47 cases, hepatic mass reduced in size in 36 cases, with the efficiency rate of 76.6%; In 26 of 33 cases with elevated AFP, it converted to negative or decreased obviously, and adverse reactions were mild. **Conclusion:** The combined application of intraarterial infusion chemotherapy and hyperthermia is valuable for the treatment of HCC with occlusion of supplying artery, with high curative effect and mild noxious effects.

【Key words】 Intra-arterial infusion chemo-therapy; Hyperthermia; Liver neoplasms

经肝动脉导管栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已广泛用于治疗中晚期肝癌。但反复多次行TACE治疗易导致肿瘤供血动脉主干显著狭窄或闭塞,因此形成侧支循环的病例为数不少,导管不易插入形成侧支循环的细小血管,因而不能行栓塞治疗,进而影响治疗效果。2002年6月以来笔者对47例原发性肝癌TACE后所致肝动脉闭塞形成侧支循环的病例行腹腔动脉输注化疗联合热疗取得较好效果,现报告如下。

材料与方 法

经AFP、B超、CT、血管造影符合原发性肝癌临床诊断标准^[1]的47例接受过TACE均有供血动脉闭塞的病例,由于一些因素未行“二步切除”,如患者不愿意

接受手术切除,肝硬化较重、肿瘤较大、多发等。其中男38例,女9例,年龄20~65岁,平均42岁。TACE3次15例,4次24例,5次7例,6次1例;肝功能代偿;心、肺、肾功能检查正常;Karnofsky评分 ≥ 70 分。预计生存期 > 3 个月。

采用Seldinger技术经皮股动脉穿刺插管至腹腔干和肠系膜上动脉行DSA造影,证实肝动脉显著狭窄或闭塞,有侧支循环建立,不能行栓塞治疗。将导管置于腹腔动脉注入DDP 60mg, 5-FU 1000mg, MMC 10mg,然后拔除导管,局部压迫止血后立即在内生场热疗机(吉林省迈达科技发展有限公司生产)上对肝区进行热疗,频率为 (35.71 ± 0.1) MHz和 (40.32 ± 0.1) MHz,治疗时输入功率1100W,治疗时间为60~90分钟/次,2次/周,每次输注化疗后热疗6~8次,热疗时直肠内温度在40.2℃~42.8℃。47例患者每例行2~4次输注化疗,12~32次热疗。

作者单位:430012 武汉,汉口铁路医院肿瘤科

作者简介:程先鸣(1956-),男,武汉人,副主任医师,主要从事肿瘤内科的临床工作。

结果

47 例患者经腹腔动脉输注化疗联合热疗治疗后通过 CT 复查, 36 例肝脏肿瘤有不同程度的缩小, 没有完全消失的病例, 占 76.6% (36/47), 稳定 9 例, 进展 2 例; 33 例 AFP 阳性患者, 26 例转阴或定量明显下降, 6 例无显著改变, 1 例升高。不良反应较轻, 多数病例仅有轻度的恶心、呕吐, 白细胞减少, 脱发及肝功能损害, 均为 I 度。典型病例经 TACE 治疗(图 1), 存活 5 年。由于供血动脉闭塞, 其后又应用腹腔动脉输注化疗联合热疗又存活 3 年, 目前已存活 8 年。

讨论

TACE 疗效颇好, 目前已被视为非手术疗法中的首选方法。栓塞剂常用碘化油(Lipiodol)及明胶海绵碎片等, 前者能栓塞 3~5mm 微小血管, 造成肿瘤缺血坏死的结果。但明胶海绵能被吸收, 侧支循环亦可

产生。TACE 需 6~8 周重复进行才有较好的疗效。由于肝癌组织排出机制不全, 碘化油能长期滞留其中, 持久地发挥阻断血流的作用。将其与化疗药物混合, 当碘化油滞留在肝癌组织中亦使药物在肝癌组织中滞留, 从而更好地发挥其疗效^[1]。由于多次插管对供血动脉的损伤、化疗药物及栓塞物质对供血动脉血管壁的影响, 可造成供血动脉狭窄甚至闭塞。由于肝脏供血特点, 正常肝脏存在多支潜在供血侧支, 一旦肝动脉明显狭窄或闭塞, 侧支供血动脉可迅速开放。对于多次 TACE 治疗侧支循环建立的病例, 因侧支多且细小, 导管难以进入, 只能进行输注化疗, 难以进行栓塞治疗。以上 47 例肝动脉供血动脉明显狭窄或闭塞的病例, 采用动脉输注化疗联合热疗, 达到了继续治疗及 76.6% 肿瘤缩小的效果。

高频透热可以治疗各种肿瘤, 热疗本身即具有一定程度的细胞杀伤作用。体内及体外实验均证实热疗可以促进一些化疗药物的细胞毒作用。同时或化疗后

进行热疗可以对化疗制剂如 VP-16、HCFU、PEP、CDDP、MMC、CTX、melphalan、ADM、BLM、CCNU 等发挥增效作用^[2-6]。作用于瘤组织(局部化疗)的药物浓度应该适量提高以满足热增效作用。热疗后瘤组织内的氧合作用或氧分压(PO_2)即刻增加, 肿瘤内血流量增加是产生这一效应的主要原因。另一方面, 由热疗引起的血流量增加可以使更多的化疗药物进入肿瘤组织中发挥作用^[7]。热疗与某些化疗药物联合使用可起协同作用, 热疗可增强细胞膜的通透性, 有利于抗肿瘤药物的渗透吸收, 促进药物进入肿瘤细胞。热疗促进药物诱发肿瘤细胞凋亡, 很多化疗药物可以通过不同的机制最终诱发细胞凋亡, 热疗可促进这一进程。实验发现热疗后的癌细胞凋亡率明显高于单纯热疗和单纯化疗之和, 其机制是热疗可能与抑制 Bcl-2 基因的表达, 促进 Bax 从细胞质进入细胞核, 使 Bax/Bcl-2 比值增大, 从而促进细胞凋亡的发生^[8]。热疗降低癌细胞的多种药物抗药性(MDR)^[9]。

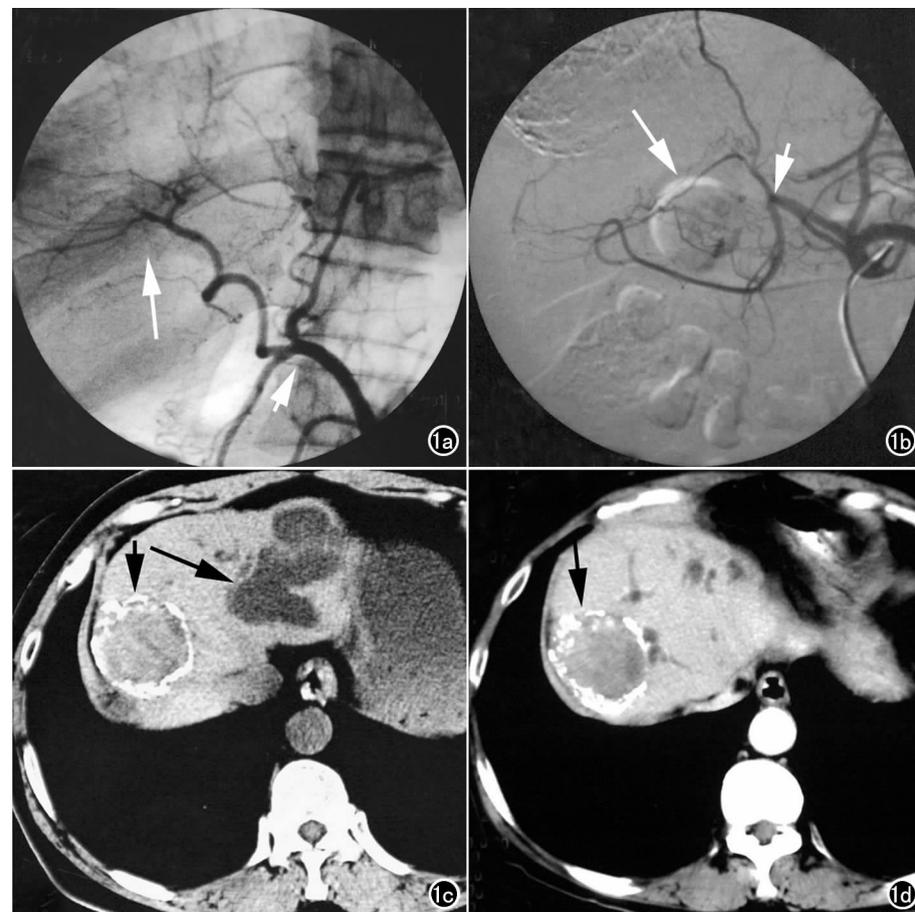


图 1 a) 第一次 TACE 时造影示肝动脉明显增粗, 迂曲(短箭), 并可见肿瘤染色(长箭); b) 5 次 TACE 治疗后肝动脉变细, 闭塞(短箭), 并可见细小侧支进入(长箭); c) TACE 治疗后右肝叶可见碘油沉积(短箭), 左叶可见扩张的胆管(长箭); d) 腹腔动脉输注化疗联合热疗治疗后肝脏病灶稍有缩小(箭), 胆管扩张不明显。

化疗对富氧细胞的敏感性高于乏氧细胞,热疗对乏氧细胞的敏感性高于富氧细胞,可用化疗配合热疗来达到既杀灭富氧细胞又杀灭乏氧细胞的目的^[10]。

热化疗临床治疗肝癌方法主要包括全身温热化疗和局部温热化疗,全身温热化疗对肝癌的疗效不明显且不良反应大。由于肝脏的特殊解剖位置,局部温热化疗有巨大的优势,它主要包括区域性加热疗合并肝动脉栓塞化疗和肝脏灌注热化疗两个方面,后者又包括介入性热化疗和隔离肝脏热灌注(IHLP)。其灌注途径有肝动脉、门静脉以及两者同时应用3种,目前多主张经皮介入肝动脉灌注或联合肝动脉高压及门静脉低压灌注(开腹手术时)^[11]。

输注化疗加热疗增加疗效,不良反应不增加,我们的病例除存在常见化疗后不良反应外,未见其它不良反应,提示该综合治疗方案是非手术治疗原发性肝癌的有效综合治疗方法。但因目前尚缺乏标准化的热化疗模式,对于热疗治疗剂量,疗程问题等有待以后不断总结和探索,以便能进一步提高治疗肝癌的效果。

参考文献:

[1] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001. 579-585.
 [2] Pantazis P, Han ZY, Wyche J. Schedule-dependent Efficiency of Thermochemotherapy in Vitro with Etoposide and Heating at 43 Degrees[J]. Anticancer Res, 1999, 19(7):995-998.
 [3] Ohtsubo T, Saito H, Tanaka N, et al. Effect of Heat-drug Sequences on Thermo-enhancement and Uptake of Cis-DDP in Human Pharyngeal Carcinoma[J]. Anticancer Res, 1996, 16(1): 297-300.

[4] Ohtsubo T, Saito H, Hoda I, et al. Effects of Sequence and Temperature of Hyperthermia and Peplomycin on Human Pharyngeal Carcinoma KB Cells in Vitro[J]. Neoplasma, 1996, 43(3): 179-183.
 [5] Sakurai K, Yoshiga K, Tsumura M, et al. Effects of Thermochemotherapy 1-Hexylcarbonyl-5-fluorouracil (HCFU) Combined with Hyperthermia: A Basic Study on the Most Effective Timing and Sequence in Vivo[J]. Anticancer Res, 1996, 16(5A): 2729-2733.
 [6] Takeuchi H, Baba H, Maehara Y, et al. Flavone Acetic Acid Increases the Cytotoxicity of Mitomycin C when with Hyperthermia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1996, 38(1): 1-8.
 [7] 梁寒. 热疗的生物学机制[J]. 国外医学:肿瘤学分册, 2001, 28(6): 440.
 [8] Arends J. Effects of a Combined Thermochemotherapy on Markers of Apoptosis, Differentiation and Adhesion in the Human Mammary Carcinoma MX-1. A light Microscopic and Immunohistochemical Study[J]. Anat Anz, 2000, 182(4): 339-347.
 [9] Stein U, Jurchott K, Walther W, et al. Hyperthermia-induced Nuclear Translocation of Transcription Factor YB-1 Leads to Enhanced Expression of Multidrug Resistance-related ABC Transporters[J]. J Biol Chem, 2001, 276(30): 28562-28569.
 [10] 高绪照. 肝癌与热化疗[J]. 国外医学:肿瘤学分册, 2005, 32(8): 613.
 [11] Takahashi T, Ku Y, Tominaga M, et al. Phase I Study of Super Highdose Chemotherapy for Liver Cancer with Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion (PIHP) and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (PBSCT)[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27(12): 1801-1804.

(收稿日期:2005-11-17)

中华医学会放射学分会第九次全国神经放射学术会议暨四川省医学会第十次放射学术会议通知

由中华医学会放射学分会主办,中华放射学分会神经学组和四川省医学会承办的中华医学会放射学分会第九次全国神经放射学术会议暨四川省医学会第十次放射学术会议定于2006年11月10~13日在四川省成都市召开(10日报到,13日下午撤离)。本会议为国家级医学继续教育项目,会议期间将邀请多名全国知名专家前来作神经系统影像诊断学术讲座,并进行学术交流。与会者可获得国家级医学继续教育I类学分。现将征文及有关事宜通知如下:

1. 征文内容:神经系统的普通X线、CT、MRI、DSA诊断方法、基础研究、经验交流,个案报告以及最新医学影像技术等。

2. 征文要求:来稿请寄800字左右的中文摘要,按“目的、方法、结果、结论”四部分撰写,并注明论文题目、作者、单位、邮编。电子版应附寄软盘、光盘,或以E-mail附件(Word文件)形式递交大会秘书处及联络人。

3. 截稿日期:2006年9月15日。

4. 来稿请寄:第九次全国神经放射学会暨第十次四川省放射学会秘书处(610041 四川省成都市国学巷37号 四川大学华西医院放射科)。请在信封上注明会议名称。联系人:张瀚智 电话:13198525407 028-85422746 电子邮件:cjr.ZhXP@vip.163.com

(中华医学会放射学分会神经学组 四川省医学会)