

• 实验研究 •

经肝动脉化疗栓塞术联合激光热疗治疗大鼠肝转移癌

钱骏, Maataoui A, Oppermann E, Vogl T, 冯敢生

【摘要】 目的:评价经肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合激光热疗(LITT)治疗大鼠肝转移癌的疗效。**方法:**30 只雄性 WAG 大鼠肝包膜下注入 CC531 结直肠癌肝转移癌细胞混悬液,种植术后 13 天行 MRI 检查,测量肿瘤体积 V_1 ,然后采取介入治疗措施:①第 14 天时采取单纯 TACE 治疗(丝裂霉素(碘油(降解淀粉));②第 14 天时采取单纯 LITT 治疗(Nd:YAG 激光);③联合 TACE(第 14 天时)和 LITT 治疗(第 21 天时)。第 28 天时再次行 MRI 检查以确定肿瘤体积 V_2 变化,比较肝肿瘤体积生长率 V_2/V_1 。**结果:**介入治疗后肿瘤体积与治疗前肿瘤体积之比分别为 A 组 5.42、B 组 6.14、C 组 3.15。与对照组 A 组和 B 组相比,采取 C 组即 TACE 联合 LITT 的治疗方案明显抑制肝肿瘤的生长(Bonferroui 检验, $P < 0.01$)。**结论:**联合 TACE 和 LITT 的综合介入治疗方法与单纯 TACE 以及 LITT 相比,能明显抑制大鼠肝转移癌的生长。

【关键词】 肝肿瘤; 肿瘤转移; 放射学,介入性; 栓塞,治疗性

【中图分类号】 R815.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)12-1269-03

Combination of Chemoembolization and Laser-induced Thermotherapy in the Treatment of Liver Metastasis in Rats QIAN Jun, Maataoui A, Oppermann E, et al. Department of Radiology, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: To assess the effect of combined chemoembolization (TACE) and laser-induced thermotherapy (LITT) in an animal model of liver metastasis from colon carcinoma. **Methods:** Liver metastases were implanted in 30 WAG rats by subcapsular injection of cells from a colorectal cancer strain (CC531) (day 0). The animals were randomized into two control groups (group A and group B) and one therapy group (group C). Then the following protocols of interventional procedure were performed: Group A (TACE alone, $n=10$, at day 14): After laparotomy and retrograde placement of a microcatheter into the gastroduodenal artery, mitomycin (0.1 mg), lipiodol (0.1 ml) and degradable starch microspheres (DSM, 5.0 mg) were injected with a sandwich technique in 20 minutes; Group B (LITT alone, $n=10$, at day 14): Tumors were exposed to 1064nm Nd:YAG laser light at 2 watts for 5 minutes from a diffuser tip applicator placed in the tumor; Group C (TACE+LITT, $n=10$): The combined treatment of TACE and LITT was performed at day 14 and 21 after implantation, respectively. The tumor volumes before (V_1) (at day 13) and after treatment (V_2) (at day 28) were determined by MRI and the mean tumor growth ratio (V_2/V_1) was calculated. **Results:** The mean tumor volume V_1 and V_2 were 0.1100cm^3 and 0.5988cm^3 in group A, 0.1108cm^3 and 0.6763cm^3 in group B, 0.1110cm^3 and 0.3503cm^3 in group C, respectively. The mean tumor growth ratio (V_2/V_1) was 5.42 in group A, 6.14 in group B and 3.15 in group C, respectively. Compared with the control groups A and B, group C showed all significant inhibition of tumor growth by Bonferroui test ($P < 0.01$ both). **Conclusion:** The combined interventional treatment of TACE and LITT retards the growth of liver metastasis more significantly compared to either TACE or LITT alone in rats.

【Key words】 Liver neoplasms; Neoplasm metastasis; Radiology, interventional; Embolization, therapeutic

原发性肿瘤最常见的转移器官是肝脏。肝转移癌多来自于结直肠癌^[1]。目前,外科手术切除术仍为根治性治疗肝转移癌的首选疗法,但仅 20%~25% 的患者适合于外科手术疗法^[1,2]。在各种介入疗法中,经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)和激光热疗(laser-induced thermotherapy, LITT)是选择性治疗肝转移癌最常用的两种方法。本

研究旨在建立结直肠癌肝细胞癌大鼠模型,并在此动物模型上评价 TACE 联合 LITT 综合治疗肝转移癌的疗效。

材料与方法

1. 肝转移癌模型

动物和瘤株:选择雄性 WAG 大鼠共 30 只,其中, A 组, TACE 10 只, B 组: LITT 10 只; C 组, TACE 联合 LITT 10 只, 作为受试动物, 体重 (230 ± 20) g (Charles River 实验室, Sulzfeld, 德国), 术前动物在室温 $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, 相对湿度 55% 及 12h 昼夜更替节律

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科(钱骏、冯敢生); 60590 德国法兰克福, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Frankfurt University Hospital (Maataoui A, Oppermann E, Vogl T)

作者简介: 钱骏(1967—), 男, 湖北人, 博士, 副教授, 主要从事综合介入治疗大鼠肝恶性肿瘤。

中生长,普通喂养,自由饮水。结直肠癌肝转移瘤株(CC531)由德国海德堡癌症研究中心提供。

动物模型:在受试大鼠经正中腹切开术后,在肝包膜下注入 CC531 癌细胞混悬液($1 \times 10^6 / 0.1 \text{ ml}$),轻微加压穿刺点片刻后将肝脏送回原位并关腹。13 天后,肝肿瘤生长至 0.5~0.7 cm 大小。

2. 术前 MRI 检查

种植肿瘤术后 13 天时,选择 MRI 仪(Sonata, 1.5 T, Siemens 公司, Erlangen, 德国)测量肿瘤术前体积。选择手部小线圈, $T_1 \text{ WI}$ TR 460 ms, TE 15 ms; $T_2 \text{ WI}$ TSE 序列, TR 3170 ms, TE 99 ms; 层厚 2.0 mm, 无间距横轴面扫描, 矩阵 184×256 。在 $T_2 \text{ WI}$ 上利用下列公式计算肿瘤体积:

$$V = 0.5 \times d_1 \times d_2^2$$

公式中, d_1 为肿瘤最大径, d_2 为与之呈垂直方向的最小径。

3. 介入治疗

实验所采用的介入治疗方案: ① A 组(TACE 组), 第 14 天时, 经大鼠正中腹切开术进行 TACE 治疗(图 1)。于显微镜下经胃十二指肠动脉逆行插管至肝动脉(Portex PE10, 内径 0.28 mm, 外径 0.61 mm, Wenzel 公司, Heidelberg, 德国), 注入 0.1 mg 丝裂霉素(0.1 ml 碘油加 5.0 mg 降解淀粉。在注药后拔出导管时结扎胃十二指肠动脉。② B 组(LITT 组), 第 14 天时, 经大鼠正中腹切开术进行激光治疗(图 2); 选用 Nd: YAG 激光(1064 nm), 功率为 2 W, 每次治疗时间为 5 min, 激光治疗器(针)的外径为 0.8 mm, 激光头长度为 5.0 mm(LMTB GmbH, Berlin, 德国), 每次将激光治疗器(针)插至肿瘤中心部分, 激光作用区半径为 0.5 cm。③ C 组(TACE 联合 LITT 组), 第 14 天时, 经大鼠正中腹切开术进行 TACE 治疗, 再于第 21 天时进行激光治疗。

4. 术后 MRI 检查

第 28 天时, 再次进行 MRI 检查, 测得肝肿瘤体积 V_2 。计算肿瘤治疗前后的体积变化 V_2/V_1 作为评价各组疗效的指标。

5. 统计学处理

采取 Bonferroui 检验(SPSS 软件包/12.0, 美国)比较 C 组(TACE 联合 LITT)与对照组 A(单纯 TACE)及对照组 B(单纯 LITT)肿瘤体积平均增长率差异的显著性, $P < 0.05$ 被视作统计学有显著性意义。

结 果

所有动物均存活, 肝转移癌移植率为 100%, MRI 检查均发现肿瘤, 病灶在 $T_1 \text{ WI}$ 上呈低信号, 在 $T_2 \text{ WI}$ 上呈不均匀高信号, 边界较清晰。

A、B、C 三组大鼠介入治疗前后肝肿瘤体积分别为 0.1100 和 0.5988 cm^3 、0.1108 和 0.6763 cm^3 、0.1110 和 0.3503 cm^3 , 介入治疗后肿瘤体积与治疗前肿瘤体积之比($\text{mean } V_2/V_1$)分别为 A 组 5.42、B 组 6.14、C 组 3.15。与对照组 A 和 B 相比(表 1), 采取 C 组即 TACE 联合 LITT 的治疗方案明显抑制肝肿瘤的生长(Bonferroui 检验, $P < 0.01$), 肝肿瘤坏死明显, 且未见肿瘤复发和肝内新转移灶(图 3)。

讨 论

目前, 经肝动脉化疗栓塞术(TACE)是选择性治疗肝转移癌的一种重要手段^[3], 但迄今为止, 其总体生存率和疗效仍欠佳, 它对较大肝肿瘤的疗效并不理想,

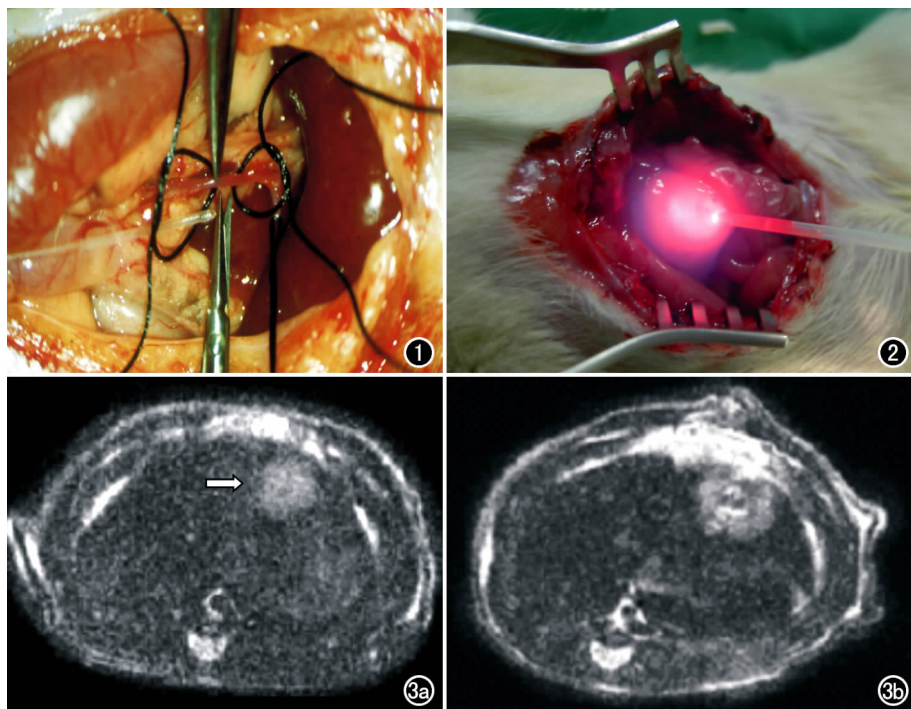


图 1 显微镜下经大鼠胃十二指肠动脉逆行插管至肝动脉和进行 TACE 治疗。

图 2 经大鼠正中腹切开术进行激光治疗。图 3 C 组经 TACE 加 LITT 治疗前后肝肿瘤 MRI- T_2 加权表现。a) MRI 示经介入治疗前肝左叶有一较小的类圆形高信号肿瘤(0.63 cm $\times$ 0.61 cm); b) MRI 示经介入治疗后肿瘤体积(0.92 cm $\times$ 0.89 cm)与术前相比仅轻微增大, 且肝肿瘤内可见坏死明显, 未见肝内肿瘤转移。

表 1 采取不同介入治疗方案治疗肝转移癌体积的变化

大鼠	A 组 (TACE)	B 组 (LITT)	C 组 (TACE 联合 LITT)
1	5.4378	6.0198**	3.2373**
2	5.5631	6.0651**	3.3533**
3	5.6615*	6.1250**	3.2002**
4	5.7117	6.1638**	2.9287**
5	5.2300	5.9607**	3.1390**
6	5.2779	6.2029**	3.1136**
7	5.4074	5.8456**	3.0795**
8	5.6694**	6.2791**	3.1538**
9	5.2733	6.2052**	3.1089**
10	5.3073	6.2699***	3.2494**

注：* 肝内肿瘤新转移灶；** 肝肿瘤内坏死。

且经多次 TACE 治疗后肝功能明显下降也是一个重要因素^[4]。激光热疗在局部介入治疗肝转移癌策略中占有重要的一席之地,其原理是利用激光产生热效应和肿瘤不耐热的特点对肝肿瘤进行治疗,导致肿瘤凝固坏死,以达到灭活肿瘤和减少瘤负荷的目的^[5]。利用特殊的激光头和冷却装置以及采取同一通道治疗多瘤灶技术可明显提高疗效,减少并发症和提高患者的生存率^[6],但该疗法同样只适用于较小(小于 5cm)和较少(少于 5 个病灶)的肝转移癌^[7]。

提高肝转移癌的总体疗效依赖于综合治疗已成为共识。Pacella 等^[8]联合 TACE 与 LITT 疗法以综合介入治疗原发性肝癌患者,患者 1、2、3 年生存率分别达 92%、68%和 40%。Germer 等^[9]联合 LITT 与肝动脉栓塞术(降解淀粉栓塞)以治疗大鼠肝转移癌,发现其治疗效果优于任一单一疗法的疗效。Heisterkamp 等^[10]通过实验证实,联合 LITT 与肝动脉栓塞术能阻止 LITT 治疗时产生的“血流降温现象”,提高 LITT 的疗效。但截止目前为止,尚无有关联合 TACE 和 LITT 疗法治疗肝转移癌的实验报道。

我们首次在实验中采用 TACE 与 LITT 疗法相结合的手段综合介入治疗大鼠肝转移癌,实验证明,采取单纯 TACE、单纯 LITT 和 TACE 联合 LITT 介入治疗肝转移癌,其肿瘤体积增长率分别为 5.42、6.14 和 3.15。与单纯 TACE、单纯 LITT 相比,采取 TACE 联合 LITT 的综合介入治疗方案能明显抑制肝肿瘤的生长($P<0.01$),肝肿瘤内坏死明显,未见肝内肿瘤转移和复发。推测其原理是^[11,12];综合介入疗法具有强大的抗癌优势,一方面利用化学药物直接杀死肿瘤细胞,并利用栓塞剂栓塞局部血管以减缓药物的清除并阻止 LITT 治疗时的“血流降温现象”,另一方面,激光热疗与 TACE 合用能造成肝肿瘤明显坏死,从而减少总的治疗次数,降低并发症的发生率和肝损坏的

程度。Vogl 等^[12]首次报道了该综合疗法治疗临床肝转移癌患者的经验,进一步证实该综合疗法能产生协同作用,明显提高其中任一单一疗法的疗效和患者的生存率。

综上所述,采用经肝动脉化疗栓塞术联合激光热疗的综合介入治疗措施能明显抑制大鼠结直肠癌肝转移癌的生长,有着广泛的临床应用前景。

参考文献:

[1] Liu LX,Zhang WH,Jiang HC. Current Treatment for Liver Metastases from Colorectal Cancer[J]. World J Gastroenterol,2003,9(2):193-200.

[2] Poston G. The Argument for Liver Resection in Colorectal Liver Metastases[J]. Hepatogastroenterology,2001,48(38):345-346.

[3] Patel NH,Jindal RM. The Role of Chemoembolization in the Treatment of Colorectal Hepatic Metastases[J]. Hepatogastroenterology,2001,48(38):448-452.

[4] Zangos S,Mack MG,Straub R,et al. Transarterial Chemoembolization (TACE) of Liver Metastases; a Palliative Therapeutic Approach[J]. Radiologe,2001,41(1):84-90.

[5] Muralidharan V,Christophi C. Interstitial Laser Thermotherapy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases[J]. J Surg Oncol,2001,76(1):73-81.

[6] Dick EA,Joarder R,de Jode M,et al. MR-guided Laser Thermal Ablation of Primary and Secondary Liver Tumours [J]. Clin Radiol,2003,58(2):112-120.

[7] Vogl T,Mack M,Straub R,et al. Thermal Ablation of Liver Metastases; Current Status and Prospects[J]. Radiologe,2001,41(1):49-55.

[8] Pacella CM,Bizzarri G,Cecconi P,et al. Hepatocellular Carcinoma; Long-term Results of Combined Treatment with Laser Thermal Ablation and Transcatheter Arterial Chemoembolization[J]. Radiology,2001,219(3):669-678.

[9] Germer CT,Isbert C,Albrecht D,et al. Laser-induced Thermotherapy Combined with Hepatic Arterial Embolization in the Treatment of Liver Tumors in a Rat Tumor Model[J]. Ann Surg,1999,230(1):55-62.

[10] Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Mulder PG, et al. Importance of Eliminating Portal Flow to Produce Large Intrahepatic Lesions with Interstitial Laser Coagulation[J]. Br J Surg,1997,84(9):1245-1248.

[11] Fan J,Tang ZY,Yu YQ,et al. Improved Survival with Resection after Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. Dig Surg,1998,15(6):674-678.

[12] Vogl TJ,Mack MG,Balzer JO,et al. Liver Metastases; Neoadjuvant Downsizing with Transarterial Chemoembolization before Laser-induced Thermotherapy[J]. Radiology,2003,229(2):457-464.