

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.030

三氧化二砷栓塞联合肝动脉介入治疗转移性肝癌的疗效并 33 例 临床观察 *

刘国东¹ 李欣¹ 孟维旭¹ 李佳航² 张卓航²

(1 沈阳军区勤联部第一分部第 321 医院肿瘤科 吉林 白城 137000; 2 第三军医大学临床医学系 重庆 400038)

摘要 目的:观察并探讨三氧化二砷碘油栓塞联合置管介入化疗治疗转移性肝癌的临床效果。**方法:**选取辽宁省肿瘤医院介入治疗科 2008-2010 年收治的转移性肝癌患者 33 例,进行肝动脉造影及间接门脉造影,根据肝动脉造影或门脉造影结果,根据肝动脉供血情况分别采取肝动脉化疗栓塞及肝动脉灌注化疗方法治疗,3-4 周为 1 治疗周期,共完成 4 个治疗周期,治疗结束后评价患者临床有效率,随访半年、1 年、2 年患者生存率。**结果:**①介入治疗后,患者临床症状均改善, KPS 得分明显高于化疗前 ($P < 0.05$),临床总有效率 81.82%。②随访半年、1 年、2 年生存率分别为 90.91%、66.67%、33.33%,肝动脉化疗栓塞组患者中远期生存率明显高于肝动脉灌注化疗的患者。**结论:**三氧化二砷可从多角度抑制癌细胞,临床应用安全有效;对于不能手术和不适宜手术的转移性肝癌患者,根据肝动脉供血情况和特点选择合适的介入治疗,可获得满意疗效。

关键词:转移性肝癌;三氧化二砷碘油;介入栓塞;化疗;效果

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)08-1510-03

Arsenic Trioxide Embolization Combined with Hepatic Artery Interventional Therapy for Metastatic Liver Cancer and 33 Cases Study*

LIU Guo-dong¹, LI Xin¹, MENG Wei-xu¹, LI Jia-hang², ZHANG Zhuo-hang²

(1 Department of Tumor, 321 Hospital of the First Division, Shenyang Military Command of PLA, Baicheng, Jilin, 137000, China;

2 Clinical Medicine, the Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT Objective: The paper is to observe and explore clinical efficacy of arsenic trioxide embolization combined with hepatic artery interventional therapy in treatment of metastatic liver cancer. **Methods:** 33 metastatic liver cancer patients from 2010 to 2012 of Liaoning Province Tumor Hospital were chosen as study objects, of which hepatic artery angiography and indirect portal vein angiography were performed, according to results of hepatic artery angiography or portal vein angiography, treatment of arsenic trioxide embolism chemotherapy of hepatic artery and hepatic arterial infusion chemotherapy were taken, 3-4 weeks for one therapeutic cycle, after total completion of 4 treatment cycles, clinical efficiency was noted and compared between 2 kinds of Interventional therapies, and survival rate for half a year, 1 years, 2 years was followed after treatment. **Results:** ① After interventional treatment, clinical symptoms of patients were all improved, KPS score was significantly higher than that of pre-treatment ($P < 0.05$), and total clinical efficiency rate was 81.82%. ② Patients' survival rates for 6 months, 1 year, 2 year were 90.91%, 66.67%, 33.33% respectively, hepatic artery embolism chemotherapy patients with higher long-term survival rate than patients conducted hepatic arterial infusion chemotherapy. **Conclusion:** Arsenic trioxide can inhibit cancer cell from multiple perspectives, whose clinical application is effective. For metastatic liver cancer patients who were not suitable for operation, proper hepatic artery interventional therapy should be selected based on hepatic artery blood supply and other characteristics, which will get satisfactory curative effect.

Key words: Metastatic liver cancer; Arsenic trioxide lipiodol; Interventional embolization; Chemotherapy; Clinical efficacy

Chinese Library Classification: R735.7 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)08-1510-03

肝脏是全身各脏器肿瘤晚期转移的主要器官,据统计,约 30%-50%的恶性肿瘤会发生肝转移。转移性肝癌的血液供应极其复杂,与转移肿瘤细胞的分化程度、原发灶位置、肿瘤生长速度、细胞学类型、转移方式等有关^[1]。因肝脏的血流灌注来源于门静脉系统,若门脉受肿瘤挤压而移位甚至闭塞,其供血会逐渐减少,导致肝动脉供血增加,为临床经肝动脉进行介入栓塞

提供基础。目前,转移性肝癌的治疗手段有保守治疗和手术治疗,但实际能手术治疗的患者还不到 20%,介入栓塞治疗局部疗效确切、副作用低、微创且可重复进行,可明显延长患者的生存时间,提高生存质量。我们依据肝动脉供血情况,对转移性肝癌应用三氧化二砷碘化油栓塞,同时采用最新 NCCN 化疗方案行肝动脉置管治疗,取得了满意效果,现报告如下。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30872464)

作者简介:刘国东(1980-),男,主治医师,研究方向:肿瘤介入治疗,电话:15142531830, E-mail:a30319981481@163.com

(收稿日期:2013-06-24 接受日期:2013-07-21)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院介入治疗科 2008-2010 年收治的转移性肝癌患者 33 例, 其中男 21 例, 女 12 例, 年龄 31-63 岁, 平均年龄 (48.48±9.27) 岁; 肝转移癌中结肠、直肠转移 13 例, 胰腺癌转移 8 例, 肺癌转移 5 例, 胃癌转移 4 例, 胆囊癌转移 2 例, 乳腺癌转移 1 例。患者 Karnofsky (KPS) 评分 62-71 分, 平均 (65.7±3.2) 分。所有患者原发肿瘤均经根治性切除, 一般状况佳, 无肝肾功能不全等严重合并症, 无碘过敏史。

1.2 临床体征及影像学表现

患者查体上腹部可触及肿块, 临床表现以腹胀、腹痛、上腹部隐痛、厌食、便秘为主。所有患者经 CT 扫描, 胆囊、胰腺转移的患者行 MRI 扫描, 单发病灶 11 例, 多发病灶 22 例; 单枚肿瘤最大直径 8.1 cm, 最小直径 1.9 cm, 平均直径 (4.18±0.97) cm。

1.3 治疗方法

患者仰卧, 双腿略分开, 常规术前备皮, 碘化醇皮试, 术野消毒, 穿刺点局麻, 采用改良 Seldingers 穿刺技术, 行右侧 / 左侧股动脉穿刺操作, 沿穿刺针尾送入短导丝, 退出穿刺针, 推注 15 mL 肝素盐水, 置入 RH 导管行腹腔动脉造影, 仔细观察肿瘤供血血管及肝动脉形态, 评价有无血管变异、有无动静脉瘘、有无门静脉及动静脉阻塞发生, 评价肿瘤大小、位置、供血类型等。根据肝动脉供血情况采取不同的介入治疗方法, ①肝动脉化疗栓塞: 对于供血情况丰富或中等的病灶, 在导丝引导下将微导管超选择性插入肿瘤供血动脉, 采用“脉冲式”注入配制好的混悬剂 (由超液化碘油 10-20 mL、三氧化二砷 10-20 mL、少量造影剂配置而成) 进行栓塞, 栓塞结束后, 采用同轴导管技术 2.7F 微导管超选择性插入病灶血管。化疗方案具体为: 肠、直肠转移癌采用 FOLFOX4 方案: 100 mg 奥沙利铂, 6h 内经动脉泵入, 3.0g 氟尿嘧啶 (5-FU) 48h 内动脉泵入, 同时静脉输入 0.3g 亚叶酸钙; 胰腺转移癌动脉泵 4h 内泵入 1200 mg 单药吉西他滨; 胃癌转移采用 EOF 方案: 动脉泵 2h 泵入 40 mg 表柔比星, 6h 内泵入 100 mg 奥沙利铂、48h 泵入 3.0 g 氟尿嘧啶; 胆囊癌转移用 TP 方案: 动脉泵 4h 泵入 60 mg 多西他赛、4h 泵

入 100 mg 奈达铂; 乳腺癌转移用 ADF 方案: 动脉泵 2h 泵入 60 mg 阿霉素、4h 泵入 60 mg 顺铂、24h 泵入 1.5 g 氟尿嘧啶。导管保留 2-3 天, 每次化疗周期 3-4 周, 共进行 4 个周期化疗。②肝动脉灌注化疗: 对于供血较差的病灶, 在导丝引导下将微导管超选择性插入肝左 / 肝右动脉, 进行肝动脉灌注化疗, 保留导管 2-3 天, 化疗方案及治疗周期均同化疗栓塞组。

1.4 疗效评价

根据 WHO 实体瘤评价标准进行疗效评价: 所有患者完成 4 个化疗周期后结合影像学检查结果和临床体征, 评价患者临床症状。完全缓解 (CR): 无新病灶出现, 碘油完全填充肿瘤组织, 造影肿瘤无染色。部分缓解 (PR): 无新病灶出现, 碘油部分填充肿瘤组织, 肿瘤灶最大直径与最大垂直直径乘积缩小 50% 以上, 并维持 4 周以上, 肿瘤周边染色。无变化 (NC): 无新病灶出现, 肿瘤最大直径与最大垂直直径乘积增大 25% 以上或缩小 50% 以下。进展 (PD): 有新病灶出现, 肿瘤最大直径与最大垂直直径乘积增大至 50% 以上。总有效例数 = CR + PR, 以患者半年、一年、两年生存率来评价远期疗效。

1.5 统计学方法

平均数用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 平均数的比较采用 t 检验, 临床疗效构成的比较采用 Wilcoxon-W 秩和检验, 构成比的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, 所有数据经 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 疗效评价

33 例转移性肝癌患者 23 (69.70%) 例行肝动脉化疗栓塞, 10 例行肝动脉单纯置管灌注化疗, 所有患者均完成介入化疗, 临床症状明显改善, 化疗后 KPS 评分 (74.3±6.2) 分, 较之介入化疗前明显改善 ($t=7.081, P=0.000$)。介入化疗后 CR6 (18.18%) 例, PR21 (63.64%) 例, NC3 (9.09%) 例, PD3 (9.09%) 例, 临床总有效率 81.82%。肝动脉化疗栓塞组疗效构成与总体有效率略优于灌注化疗组, 但两组差异不具有统计学意义 ($P>0.05$), 具体结果见表 1。

表 1 33 例转移性肝癌患者介入治疗效果 (%)

Table 1 Interventional therapy effects (%) of 33 metastatic hepatic carcinoma patients

Treatment methods	n	therapy effects				total cases
		CR	PR	NC	PD	
Hepatic arterial chemoembolization group	23	4(17.39)	16(69.57)	2(8.70)	1(4.35)	20(87.0)
Hepatic artery infusion chemotherapy group	10	2(20.00)	5(50.00)	1(10.00)	2(20.00)	7(70.0)
Z/ χ^2 value	-		0.493			fisher
P-value	-		0.576			0.336

2.2 患者介入治疗后中远期生存率

33 例转移性肝癌患者随访 2 年, 随访半年、1 年、2 年生存

率分别为 90.91%、66.67%、33.33%。化疗栓塞组远期生存率均高于灌注化疗组, 具体结果见表 2。

表 2 33 例转移性感染患者介入治疗后中远期生存率对比情况一览表(%)

Table 2 The comparison of long-term survival rate after interventional therapy of 33 patients with metastatic infection(%)

Treatment methods	n	Half-year survival rate	One-year survival rate	Two-year Survival rate
Hepatic arterial chemoembolization group	23	22(95.65)	17(73.91)*	9(39.13)*
Hepatic artery infusion chemotherapy group	10	8(80.00)	5(50.00)	2(20.00)
χ^2 value		Fisher	0.879	0.448
P-value	-	0.212	0.349	0.503

2.3 不良反应及并发症

患者介入治疗后会有不同程度的肝区不适或疼痛、恶心、呕吐等,可给予氨酚待因、托烷司琼等对症处理,一般 3-5 天症状即可消失;对胃肠道反应患者予帕洛诺司琼治疗,呕吐、腹泻症状会明显好转;对骨髓Ⅱ度以上抑制患者给予重组人粒细胞集落刺激因子后,基本能在放化疗期间保持正常;个别患者有肝功能损伤,出现 AST、ALT、DBIL、TBIL、IBIL 等升高,予还原性谷胱甘肽与常规保肝治疗,一般经保肝治疗 7-14 天可好转;栓塞患者还会出现不同程度的发热,一般体温不超过 38.5℃,温度过高者可应用退热栓或物理降温处理,其他与介入有关的严重并发症未见发生。

3 讨论

肝脏是最容易形成肿瘤转移的器官,约 30-50%的恶性肿瘤发生肝转移^[2-3],胃、胆道系统的肿瘤可直接浸润蔓延至肝,门脉引流区内脏如结肠、胰腺等肿瘤可经门脉转移,乳腺癌、肺癌等多经肝动脉转移^[6],个别有经淋巴途径转移。本组 33 例转移性肝癌中 81.82%(27 例)继发于腹腔的肿瘤,18.18%(6 例)继发于肺、乳腺等部位。转移性肝癌不治疗的患者生存期约 2 个月至半年,有学者认为^[7]转移性肝癌可能治愈的唯一方法是根治性切除原发灶的基础上完全切除转移灶,但多数病例发现时已不具备手术切除条件,这样的病例即使大面积切除病灶对生存率的提高也无利。随着微导管技术的应用,经肝动脉化疗栓塞术在临床广泛开展,显著提高了转移性肝癌患者的生存质量,同时也有效延长了患者的生存期。李善春^[8]等经报道,转移性肝癌患者应用介入栓塞治疗后,半年、1 年、2 年生存率分别为 84.6%、46.0%和 13.5%;本研究中对供血丰富或中等的转移性肝癌应用动脉化疗栓塞治疗共 23 例,其半年、1 年、2 年的生存率分别为 95.65%、73.91%和 39.13%,生存率较之前研究结果均有不同程度提高,原因可能是因为应用了含三氧化二砷的栓塞剂。

对于供血丰富或中等的转移性肝癌首选肝动脉介入栓塞治疗目前已经成为业界公认的治疗方法,其理论基础是:一方面,肿瘤供血血管被栓塞可阻止肿瘤的血液供应,导致肿块因缺血而变小、萎缩,最终坏死;另一方面栓塞剂中加入抗肿瘤药物,即可诱导肿瘤细胞分化,同时能促进肿瘤细胞的凋亡^[9-10],抗肿瘤药物在栓塞剂中缓慢释放,起到持续杀灭癌肿的作用,同时也降低了全身化疗的毒副作用^[11-13]。三氧化二砷已经被中国食品药品监督管理局批准应用于肝脏肿瘤和 APL 的治疗,同时三氧化二砷还能治疗血液系统疾病,对很多恶性实体瘤也有强大杀灭作用。三氧化二砷抗肿瘤作用的机理可能是:诱导

肿瘤细胞分化和凋亡、抑制肿瘤细胞增值和转移、抑制血管生成、直接损伤 DNA。本研究在栓塞剂中应用三氧化二砷,充分发挥其杀灭肿瘤细胞的特性,降低了化疗的毒副作用,又极大提高了肝动脉栓塞效果。

化疗的效果与药物与肿瘤接触的时间、肿瘤对药物的敏感性及局部药物浓度有关,肝转移瘤采用肝动脉置管持续化疗灌注,可维持肝脏肿块中较高的药物浓度,最大程度杀灭肿瘤细胞。对于血液供应欠佳的肝转移瘤治疗方法有肝动脉置管化疗、肿块固化消融、全身静脉化疗等方法,临床报道疗效不一^[14,15],但临床治疗偏向持续灌注、局部治疗等措施。对于不同的转移瘤采用化疗方案各异^[16],一般胃癌肝转移多采用 EOF 方案、直肠癌肝转移者采用 FOLFOX4 方案、胆囊癌肝转移采用 TP 方案即可、乳腺癌肝转移多采用 ADF 方案、胰腺癌肝转移多用单药吉西他滨。我们对于血液供应欠佳的转移性肝癌患者,应用同轴导管技术于肝动脉置管,应用以上化疗方案持续灌注,10 例患者中半年、1 年和 2 年生存率分别为 90.91%、66.67%和 33.33%,总体效果较为可靠。

总之,转移性肝肿瘤非手术治疗的主要方法是介入治疗^[17],其优点是疗效好、创伤小、可重复操作及副作用低。本研究根据肝动脉供血情况分别采取的两种治疗方案远期生存率比较提示,血供欠佳的肝转移瘤长期效果不是很理想,但是对于肝转移瘤介入栓塞手段仍是临床不错的治疗方法。临床应根据造影结果评价肿瘤血液供应情况,采取恰当的治疗方法,可明显提高患者生存质量、延长生存期,取得较满意的临床效果。

参考文献(References)

- [1] 闫东,李槐,魏文强,等. 经肝动脉介入治疗肝转移瘤的疗效分析[J]. 中华消化外科杂志,2009, 8(2):107-109
Yan Dong, Li Huai, Wei Wen-qiang, et al. Via hepatic artery interventional therapy curative effect analysis of liver metastatic carcinoma [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2009, 8(2): 107-109
- [2] Shimizu, H, Isoda H, Fujimoto K, et al. Comparison of acquired diffusion weighted imaging and computed diffusion weighted imaging for detection of hepatic metastases [J]. European Journal of Radiology, 2013, 82(3):453-458
- [3] Johnston, Mavros M.N, Herman J.M, et al. Local Therapies for Hepatic Metastases[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2013, 11(2): 153-160
- [4] Weiss, M.J. Hepatic Pedicle Clamping During Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases: No Impact on Survival or Hepatic Recurrence[J]. Annals of Surgical Oncology, 2013, 20(1):285-294

(下转第 1521 页)

- applying clinical path practice for therapy of type 2 diabetes mellitus [J]. Health must read magazine, 2012, 2: 37
- [13] 刘兵. Z 医院临床路径实施效果评价[D]. 北京中医药大学, 2012
Liu Bing. Assessment of effect of application progress of clinical pathway[D]. Beijing Traditional Chinese Medicine University, 2012
- [14] 李勉, 毕宇芳, 宁光. 临床路径在糖尿病管理中的应用进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(8): 973-976
Liu Mian, Bi Yu-fang, Ning Guang. Application progress of clinical pathway for diabetes management [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Sciences), 2010, 30(8): 973-976
- [15] 王长远, 秦俭. 临床路径在医学领域的应用[J]. 中华误诊学杂志, 2007, 7(6): 1169-1170
Wang Chang-yuan, Qin Jian. Application of clinical way in medicine [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2007, 7 (6): 1169-1170
- [16] Kampan P. Effects of Counseling and Implementation of Clinical Pathway on Diabetic Patients Hospitalized with Hypoglycemia [J]. Journal of Medical Association Thailand, 2006, 89(5): 619-625
- [17] 何梦泽, 李波, 卞鹰. 糖尿病住院病人医疗费用构成分[J]. 中国卫生经济, 2009, 28(11): 22-24
He Meng-ze, Li bo, Bian Ying. The structure analysis of hospitalization costs on the diabetics of in-patient [J]. Chinese Health Economics, 2009, 28(11): 22-24
- [18] Selby JV, Ray GT, Zhang D, et al. Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population [J]. Diabetes Care, 1997, 20: 1396-1402
- [19] Kangas T, Aro S, Koivisto VA, et al. Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland [J]. Diabetes Care, 1996, 19(5): 494-497
- [20] Canadian Diabetes Association. An economic tsunami the cost of diabetes in Canada[J]. 2009, 1-21
- [21] Jonsson PM, Marke LA, Nystrom L, et al. Excess costs of medical care 1 and 8 years after diagnosis of diabetes: estimates from young and middle-aged incidence cohorts in Sweden [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2000, 50: 35-47
-
- (上接第 1512 页)
- [5] Marshall, E. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients [J]. British Journal of Ophthalmology, 2013, 97(2): 159-163
- [6] 王加荣, 王凤玲. 肝癌介入治疗的护理体会[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(4): 86-88
Wang Jia-rong, Wang Feng-ling. Experience from the nursing of interventional therapy of liver cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2006, 6(4): 86-88
- [7] Westermann A M, Wiedemann G J, Jacer E, et al. A systemic hyperthermia oncologic working group trial, ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma[J]. Oncology, 2003, 64(4): 312-314
- [8] Shimizu, H., Isoda H, Fujimoto K, et al. Comparison of acquired diffusion weighted imaging and computed diffusion weighted imaging for detection of hepatic metastases [J]. European Journal of Radiology, 2013, 82(3): 453-458
- [9] Johnston, F.M., Mavros M.N, Herman J.M, et al. Local Therapies for Hepatic Metastases. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2013, 11(2): 153-160
- [10] Weiss, M.J., Ito H., Araujo R.L.C, et al. Hepatic Pedicle Clamping During Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases: No Impact on Survival or Hepatic Recurrence [J]. Annals of Surgical Oncology, 2013, 20(1): 285-294
- [11] Marshall, E. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients [J]. British Journal of Ophthalmology, 2013, 97(2): 159-163
- [12] Westermann A M, Wiedemann G J, Jacer E, et al. A systemic hyperthermia oncologic working group trial, ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma[J]. Oncology, 2003, 64(4): 312-314
- [13] 李善春, 王建华, 颜志平, 等. 转移性肝癌的介入治疗及影响因素分析[J]. 医学影像学杂志, 2001, 16(8): 414-415
Li Shan-chun, Wang Jian-hua, Yan Zhi-ping, et al. Metastatic liver cancer in interventional therapy and influencing factors analysis [J]. Journal of Medical Imaging, 2001, 16(8): 414-415
- [14] Yamashita K, Urakami A, Kubota H, et al. Results of hepatic arterial infusion chemotherapy with 5-FU and leucovorin for unresectable liver metastases from colorectal cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2008, 35(1): 71-76
- [15] 骆益宙, 廖辉, 黄琪, 等. 晚期肝癌介入栓塞化疗加射频热疗的疗效评价[J]. 西南国防医药, 2008, 18(4): 485-487
Luo Yi-zhou, Liao Hui, Huang Huang, et al. Interventional embolism chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and the curative effect of radiofrequency hyperthermia[J]. Southwest national defense medicine, 2008, 18(4): 485-487
- [16] Taieb J, Barbare JC, Boussaha T, et al. Management of hepatocellular carcinoma. Where are we now What's next [J]. Bull Cancer, 2009, 96(1): 19-34
- [17] 刘辉, 张斌, 张顺, 等. 影响肝切除术后行 TACE 患者预后因素的分析[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(7): 1293-1297
Liu Hui, Zhang Bin, Zhang Shun, et al. Analysis of Prognostic Factors Affecting Patients Receiving TACE after Liver Resection Surgery[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(7): 1293-1297