

光动力治疗肝癌远期疗效及影响因素探讨

曾超英¹ 杨栋¹ 黄萍¹ 张惠娟¹ 陈骥² 吕国荣²

摘要

目的 分析光动力治疗肝癌的临床表现和远期疗效, 探讨疗效影响因素和治疗适应证, 为临床推广应用提供参考数据。

方法 肝癌患者 70 例, 其中小肝癌 2 例, 大肝癌 68 例。均经 B 超、CT 定位, 甲胎蛋白(AFP)定量, 病理组织学确诊。治疗前 48 h, 患者行血卟啉衍生物(HPD)皮试, 阴性者按每公斤体重 5 mg 静脉给药。治疗时, 在 B 超引导下, 用 18G 肝穿针经皮穿刺将石英光纤导入肝肿瘤内进行光辐照。激光器为氩离子激光泵浦染料激光器系统, 激光波长 630 nm, 光纤末端为 1 cm 长柱状弥散头, 输出功率 300~350 mW, 每一照射点能量累积约 220 J, 肿瘤内实行多点照射。治疗后 1 周, 检查血常规、肝功能、AFP 及 B 超, 一个月后, 行肝穿活检。多次治疗间歇时间为 1 个月。

结果 70 例肝癌行 170 次治疗, 其中接受 1 次治疗 30 例, 多次治疗 40 例。1 次治疗组 1 年生存率 10%, 无生存 2 年者; 2 次治疗组 1 年生存率 50%, 2 年以上生存率 8%; 3 次以上治疗组 1 年生存率 82%, 2 年生存率 50%, 3 年生存率 32%, 其中 3 例存活 5 年以上。全组只有 18% 的患者出现治疗后短期内一过性 ALT、AST 轻度升高(< 50 U)和 TBIL 轻度升高, 余未见明显异常。

随访患者 1~5 年, 未见肝功能远期受损。病人接受治疗后, 只有 17% 出现低热 3~4 天, 30% 的患者需口服少量止痛药 3~5 天。未出现肝穿大出血、胆汁性腹膜炎、肝功能衰竭等严重并发症。

结论 光动力治疗肝癌疗效确切, 安全简便, 创伤小, 副作用少, 生存质量高, 值得进一步研究和推广应用。

关键词 肝癌; 血卟啉衍生物; 光动力学疗法

中图分类号: TN249; R730.57 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-9430(2000)03-0146-04

Long-term Follow-up Results of 70 Liver Cancer Cases Received Ultrasound Guided Percutaneous PDT

ZENG Chaoying¹, YANG Dong¹, HUANG Ping¹, ZHANG Huijuan¹, CHEN Ji², Lü Guoron²

1. Cancer Research Center, Xiamen University, Xiamen, 361005, China 2. Second Affiliated Hospital of Fujian Medical College, Quanzhou

ABSTRACT

Objective To investigate the long-term follow-up results of ultrasound-guided percutaneous PDT for liver cancer and to evaluate the efficacy and safety of this technique.

Methods 70 patients with liver cancers including 2 small tumors and 68 large tumors were examined by ultrasound, CT, AFP assay, and diagnosed by histopathology of needle biopsy. The patients received injection of hematoporphyrin derivative(HPD) i. v. in a dose of 5 mg/kg body weight 48 h prior to laser irradiation. An argon laser pumped dye laser system was used to give a CW laser beam at 630 nm. The light

基本项目: 福建省“95”重点科技项目资助课题

作者单位: 1. 厦门大学生命科学学院抗癌研究中心(福建省厦门市, 361005) 2. 福建医科大学附属第二医院

作者简介: 曾超英(1959—), 女, 广东人, 厦门大学抗癌研究中心副主任, 副主任医师, 主要从事光动力治疗恶性肿瘤和激光荧光光谱诊断恶性肿瘤的研究工作。

beam was split and coupled into three optical fibers. An ultrasound-guided percutaneous liver puncture was performed and optical fibers were inserted into the tumors via 18G needles. Efforts were made to ensure that irradiation points were distributed in entire tumor volume and a light output of 300 ~ 350 mW for 12 minutes per point was used. The patients were examined with routine blood test, liver functions, AFP assay and USG at one week after treatment. A month later they were reexamined by needle biopsy and received next PDT treatment.

Results Total 170 treatments were performed in the 70 patients. Among them 30 cases were treated for only once, 12 cases twice, 12 cases 3 times, and 16 cases 4 times or more. All 70 cases were followed up for 1-5 years. The results showed that multiple treatment is more effective than single treatment. The 1-, 2- and 3-years survival rate was 10%, 0, 0 in the group by single treatment, respectively, 50%, 8% and 8% in the group treated twice, and 82%, 50% and 30% in the group treated by 3 or more times, respectively. Three patients from the last group have already been surviving for longer than 5 years. Slight increase of ALT, AST and total bilirubin occurred in only 18%, and mild fever occurred in 17% of the 70 cases for 3-4 days shortly after PDT treatment. No severe complications due to PDT such as severe hemorrhage after liver puncture, hepatic failure, biliary peritonitis or long-lasting liver dysfunctions were observed in our group.

Conclusions Photodynamic therapy is effective and safe for the treatment of liver cancers including those following hepatic resection or those failed after embolic chemotherapy by hepatic artery infusion. However, we would suggest that single PDT treatment is not enough and repeated PDT treatments are recommended in order to obtain a significant therapeutic effect to patients with large liver cancers.

Key words Liver cancer; Hematoporphyrin derivative; Photodynamic therapy

光动力疗法(PDT)是治疗肝癌的一项新方法,近年的临床研究结果令人鼓舞,显示了良好的发展前景^[1-2]。由于中晚期肝癌常已体积很大,肝脏背景条件差,病情复杂,而且光动力疗法中使用的光敏药物在正常肝组织内蓄留量高^[3],因此,人们对这一新疗法的临床应用仍十分谨慎^[4]。为了给临床应用提供有益的参考数据,本文对 70 例患者的 170 次治疗和 1~5 年的随访资料进行分析,探讨光动力治疗肝癌的远期疗效、影响因素、对肝功能的远期影响以及光动力治疗肝癌的适应症。

对象与方法

一、临床资料

70 例肝癌患者,男性 64 例,女性 6 例,年龄 12~67 岁。所有病例均经肝功能检查、AFP 定量、B 超、CT 检查和肝穿活检确诊。肿瘤组织分型:肝细胞癌 63 例,腺癌 4 例,胆管细胞癌 2 例,肝母细胞瘤 1 例。肿瘤直径:5 cm ~ 26 例,11 cm ~ 35 例,15 cm 以上 9 例。肿瘤转移情况:肺转移 8 例,骨转移 4 例,腹腔淋巴结转移 2 例,胰腺浸润 1 例,门静脉癌栓 15 例,下腔静脉癌栓 2 例,肝内胆管癌栓 1 例。甲胎蛋白定量:AFP > 400 ng/ml 31 例,AFP < 400 ng/ml 39 例。首次治疗者 56 例,其他方法治疗无效或复发者 14 例。全组 70 例共行 170 次 PDT 治疗,治疗 1 次者 30 例,治疗 2 次者 12 例,治疗 3 次者 12 例,治疗 4 次以上 16 例。

二、治疗方法

光敏药物选用血卟啉衍生物,治疗前行皮肤划痕试验,阴性者以每公斤体重 5 mg 的剂量给药,药物用 5% 葡萄糖溶液 100 ml 稀释后静脉点滴,给药后 48 h 开始照光。患者取平卧或侧卧位,常规消毒,铺无菌巾,用 1% 利多卡因局部麻醉。在 B 超引导下,将 18G 肝穿针经皮穿刺进肝肿瘤内,退出针芯,导入光纤进行光辐照。肿瘤内分区布点照射。激光波长选择 630 nm 红光,光纤末端为 1 cm 长的柱状弥散头,输出功率 300~350 mW,每点光能量累积约 220 J。治疗间歇时间 4~5 周,治疗后需避免阳光照射 1 个月。疗程结束以前每个月查肝功能、AFP、血常规、B 超及肝穿活检。疗程结束时行肝脏 CT 检查。进入随访期后,每 3 个月复查肝功能、AFP 和 B 超,必要时行 CT 检查。

结 果

一、光动力治疗远期疗效

70 例患者 1~5 年随访结果显示:1 次治疗组 1 年生存率 10% (3/30),无生存 2 年者。2 次治疗组 1 年以上生存率 50% (6/12),3 年以上生存率 8% (1/12)。3 次以上治疗组 1 年以上生存率 82% (23/28),2 年生存率 50% (14/28),3 年生存率 32% (9/28),其中 3 例存活 5 年以上,见表 1。

二、肿瘤大小与疗效的关系

1 次治疗组:肿瘤直径 5 cm ~ 者,1 年生存率 9% (1/11); 10 cm ~ 者,1 年生存率 11% (2/17); 均无生存 1 年以上者; 2 例 15 cm 以上者,生存均未满

表 1 肝癌 PDT 远期疗效

Tab. 1 Long term follow up results of PDT of liver cancer

治疗次数 Number of PDT	例数 Cases	生存期(月) Survival (months)					
		0.5~	12~	24~	36~	48~	≥60
1	30	27	3	0	0	0	0
2	12	6	5	0	1	0	0
3	12	3	4	3	1	0	1
4 及 4 以上	16	2	5	2	5	0	2

1 年。多次治疗组: 肿瘤直径 5 cm ~ 者 1 年、2 年及 3 年以上生存率分别为 33% (5/15), 13% (2/15), 40% (6/15)。直径 10 cm ~ 者 1 年、2 年及 3 年以上生存率分别为 28% (5/18), 11% (2/18), 22% (4/18)。直径大于 15 cm 者 1 年、2 年及 3 年以上生存率分别为 57% (4/7), 14% (1/7), 0 (0/7)。

三、肿瘤组织学类型与疗效的关系

1 次治疗组, 肝细胞癌和胆管细胞癌均未见生存 2 年以上。29 例肝细胞癌病人中, 26 例生存未 1 年; 胆管细胞癌 1 例, 也未生存 1 年。多次治疗组, 肝细胞癌和胆管细胞癌对治疗敏感, 肝母细胞瘤和腺癌对治疗敏感性较差, 见表 2。

表 2 多次治疗疗效与肿瘤组织学类型的关系

Tab. 2 Relationship between results of repeated treatments and histopathological types of the tumors

肿瘤组织学类型 Histopathological types of the tumors	例数 Cases	生存期(月) Survival (months)					
		0.5~	12~	24~	36~	48~	≥60
肝细胞癌 Hepatocellular carcinoma	34	9	11	5	6	0	3
胆管细胞癌 Cholangiocarcinoma	1	0	0	0	1	0	0
肝母细胞瘤 Hepatoblastoma	1	1	0	0	0	0	0
管状腺癌 Tubular adenocarcinoma	1	1	0	0	0	0	0
低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma	3	0	3	0	0	0	0

四、肿瘤转移部位与疗效的关系

一次治疗组显示肿瘤远处转移(胰腺 1 例、肺 4 例、骨 2 例)和门脉浸润 7 例, 均未见生存 1 年以上。多次治疗组显示只有 2 例门脉分枝癌栓者生存 3 ~ 4 年, 见表 3。

五、甲胎蛋白与疗效的关系

多次治疗组显示, 甲胎蛋白定量大于 400 ng/ml 与小于 400 ng/ml 者远期疗效无明显差异, 表 4。

表 3 多次治疗疗效与伴有转移的肝癌的关系

Tab. 3 Relationship between results of repeated treatments and tumor metastasis

转移部位 Metastasis sites	例数 Cases	生存期(月) Survival (months)					
		0.5~	12~	24~	36~	48~	≥48
门静脉 Portal vein	8	5	1	0	1	1	
下腔静脉 Inferior vena cava	2	2	0	0	0	0	
肝内胆管 Hepatic duct	1	1	0	0	0	0	
腹腔淋巴结 Celiac Lymph nodes	2	1	1	0	0	0	
肺 Lung	4	3	1	0	0	0	
骨 Bone	2	0	1	1	0	0	

表 4 多次治疗疗效与甲胎蛋白定量关系

Tab. 4 Effects of the AFP level on survival of patients by repeated treatments

AFP 定量 AFP level (ng/ml)	例数 Cases	生存期(月) Survival (months)					
		0.5~	12~	24~	36~	48~	≥60
≥400	16	5	5	3	1	1	1
<400	24	9	6	3	5	0	1

六、临床表现

本组病例中约 17% 的患者于治疗后第 3 天出现体温升高, 一般在 38 °C 左右, 经对症处理, 3 ~ 4 天后恢复正常。约 30% 病人于治疗后 3 ~ 5 天需口服少量止痛药。18% 的患者于治疗后出现一过性 ALT、AST 升高(20 ~ 50 U)和 TBIL 轻度升高, 血常规检查, 白细胞计数和血小板计数无异常。患者均可于治疗后第二天下床活动, 没有出现肝穿大出血、胆汁性腹膜炎或急性肝功能衰竭等严重并发症。

讨 论

一、光动力治疗远期疗效及影响因素

1996 年我们报道了光动力治疗肝癌的近期疗效令人满意, 显效率达 62%^[1]。近年来我们继续扩大临床病例研究, 并对治疗病例进行定期随访。至今已完成 70 例患者 170 次治疗和 1 ~ 5 年的随访, 结果显示: 3 次以上治疗组的 1 年以上生存率达 82%, 2 年以上生存率为 50%, 3 年以上生存率为 32%, 其中有 3 例存活 5 年以上。结果表明光动力治疗肝癌远期疗效确切, 是治疗大肝癌的较好方法。

光动力治疗肝癌疗效显著,但疗效与许多因素有关。本组临床资料显示:仅做一次治疗的疗效差。一次治疗组中,不同肿瘤直径、不同组织类型的病人均未出现生存期达 2 年者,显然与局部治疗不充分密切相关。这是因为光纤在组织间照射时受限于焦化功率阈值,输出功率不能太高;而且 630 nm 红光对组织穿透深度浅,每一照射区的杀伤范围是有限的,因此对于大肝癌,在 B 超二维图像引导下,仅作一次治疗不可能达到无遗漏杀伤,只有采取多次治疗,使杀伤区互相交叠,才能获得较好的治疗效果^[4]。病期较晚也是影响疗效的重要因素,一次治疗组中,伴远处转移或静脉系统浸润的 14 例患者,由于病情发展不能接受多次治疗,因此达不到预期疗效,我们认为较晚期病人不适宜本疗法。在多次治疗组中,显示疗效与下列因素有关:3 次以上治疗效果优于 2 次或 1 次治疗,因此我们建议大肝癌以连续 3 次以上治疗为宜。疗效与肿瘤大小有密切关系,肿瘤直径大于 15 cm 者,2 年生存率仅为 14%;肿瘤直径 10 cm ~ 者,2 年以上生存率为 33%;肿瘤直径 10 cm 以下者,2 年以上生存率达 53%。疗效与肿瘤类型密切相关,肝细胞癌和胆管细胞癌对治疗较敏感,2 年以上生存率达 43%,而肝母细胞瘤和腺癌对治疗敏感性较差。疗效与病期直接相关,多次治疗只能提高部分晚期病人的近期(1~2 年)疗效,但不能提高远期(3~4 年)疗效。表 3 表明,19 例伴有远处转移或静脉系统、淋巴系统、胆管系统浸润的患者中,只有 2 例癌浸润局限在门静脉分枝的病人生存期达 3~4 年,余均未有较长生存期。这与光动力疗法是局部治疗有关,今后进一步探讨综合治疗是必要的。表 4 还显示,甲胎蛋白量的高低与治疗效果无明显关系,但是甲胎蛋白量随肿瘤缩小而下降,它是反应疗效的敏感指标。

二、光动力治疗的安全性和生存质量

在肝癌光动力治疗中,减少创伤,保护肝功能是避免严重并发症的重要环节。临床上我们重视:①选择合适病例。治疗前 AST<120U,白蛋白>32 g/L,总胆红素<40 μmol/L,白细胞计数正常,血小板>70×10⁹/L,无消化道出血征象,无或少量可纠正腹水的病例方可接受治疗。②控制光辐照范围。肿瘤直径<10 cm 者,光辐照范围可超出肿瘤边界 0.5 cm,肿瘤直径>10 cm 者,光辐照范围在肿瘤区内。③超声引导注意光辐照点在肿瘤区内分布均匀,同时必须严格避免损伤肝内较大血管和胆管。

④治疗后预防出血,加强保肝治疗。本组 170 次治疗获得成功,仅 18%患者近期出现 AST、ALT 和总胆红素轻度升高,余无明显异常。1~5 年的随访无远期副作用,经 4~6 次治疗的患者,3 年以上随访,没有肝功能失代偿者。全组病例未出现肝穿大出血、胆汁性腹膜炎、气胸和肝功能衰竭等严重并发症。生存质量得到提高,接受治疗的患者出现低热反应仅 17%,局部疼痛需口服少量止痛药者仅 30%,且无恶心、呕吐、厌食或脱发等现象,治疗次日均能下床活动,可进普食,身体恢复快,治疗后 7 天出院率 100%,经 2~3 个疗程治疗者约有 65%的病人体重增加 2~3kg。生存期超过 1 年者大部分恢复正常工作。

三、光动力治疗适应证

选择好适应证是保证光动力治疗肝癌安全、有效的前提。我们的体会是:肝功能处于代偿期内,非弥漫性的大、小肝癌;经其他方法治疗无效或复发者;肿瘤位于大血管区不能手术切除者;伴有慢性心、肺、肾疾病,但不在急性期,功能处于代偿期者;无严重伴发疾病的高龄患者,可适用本疗法。ALT100~150 U,皮肤轻度黄染,少量腹水者;门静脉分枝癌栓、肝内小胆管癌栓、早期远处转移者,可视为相对禁忌证。皮肤重度黄染,ALT>150 U,白蛋白低于 30 g/L,中等量以上不能纠正的腹水,消化道出血者;门静脉主干、下腔静脉、胆总管癌浸润者;远处转移有伴发症状者;伴全身急性感染,凝血机制障碍或其他系统严重疾病者,应视为绝对禁忌证。

四、小结

光动力疗法治疗肝癌具有创伤小,安全有效,操作简便,适应证宽,生存质量好等优点,值得临床推广应用。但必须强调:大肝癌是难治性复杂性疾病,临床治疗时应选好适应证,掌握好治疗方法,否则也会出现严重并发症。

参 考 文 献

- [1] 曾超英,杨栋,陈骥,等. B 超引导经皮介入光动力治疗中晚期肝癌 30 例[J]. 中国激光医学杂志, 1996, 5: 63-66.
- [2] Chaoyin Zeng, Dong Yang, Ping Huang et al. Ultrasound guided interventional PDT of liver cancer[J]. SPIE, 1996, 2887:68-72.
- [3] 许德余,陈文晖,张浩,等. 光动力治癌新药血卟啉单甲醚(HMME)的研究[J]. 中国激光医学杂志, 1993, 2: 3-7.
- [4] 杨栋. 组织间照射光动力治疗的光辐照设计[J]. 中国激光医学杂志, 1993, 2: 142-145.

(收稿日期:2000-06-12)