

。 论 著 。

B超引导经皮介入光动力治疗 中晚期肝癌 30例^{*}

曾超英¹ 杨 栋¹ 陈 骥² 吕国荣² 黄 萍¹ 张惠娟¹ 黄木印¹

Ultrasound Guided Percutaneous PDT for Advanced Liver Cancer— A Report of 30 Cases

Zeng Chaoying Yang Dong Huang Ping Zhang Huijuan Huang M uyin
Cancer Research Center, X iamen University, X iamen (361005)

Chen j i Lü Guorong
Second Affiliated Hospital of Fujian Medical College, Quanzhou

摘要 为探讨治疗中晚期肝癌的理想方法,扩大和发展光动力疗法,自1994年6月起,我们应用光动力疗法(PDT)治疗中晚期肝癌30例,其中肝细胞癌28例、腺癌2例。肿瘤直径7~10cm的13例,10cm以上至16cm的17例。伴肺转移5例、骨转移5例、门静脉或腔静脉浸润4例。首次治疗19例,其他方法治疗无效或复发者11例。本研究采用氩激光泵浦染料激光器系统,获得630nm波长的连续波治疗光。光敏剂选用血卟啉衍生物(HpD)。治疗时通过B超引导经皮肝穿,将光纤导入肿瘤组织中布点照射。治疗后未见肝功能明显损伤,未出现肝穿出血、腹膜炎等严重并发症,没有一个月病情恶化者。有14例患者只作一次治疗,其中5例出院后随访;另9例肿瘤部分缓解率为22%。16例患者接受二、三次治疗,肿瘤部分缓解率达到62%。随访病例中有8例已存活1年以上。

关键词 肝癌 激光 血卟啉衍生物 B超引导经皮肝穿

ABSTRACT

30 patients with advanced liver cancer were treated by interstitial photodynamic therapy (PDT). These included 28 hepatocellular carcinoma and two adenocarcinoma. 19 primary tumors and 11 recurred following other treatments. The diameter of tumors were 7-10 cm in 13 cases and 10-16 cm in 17 cases. In this study, an argon laser pumped dye laser system was used to give a CW laser beam at 630 nm which was split and coupled into three optical fibers. The patients received injection of photosensitizer of hematoporphyrin derivative (HpD) i.v. at a dose of 5 mg/kg body weight 48 h prior to laser irradiation. Then the fibers were inserted into tumor by ultrasonic visualization guided percutaneous liver puncture. The inserted irradiation points were spaced in entire tumor volume and the tumor was irradiated with a light output power of 300mW for 12 minutes per point. Totally 52 treatments were performed in 30 patients. Among them, 14 cases were

* 本文为福建省“八五”攻关资助课题

作者单位: 1 厦门大学抗癌研究中心激光医学研究室(361005) 2 福建医学院附属第二医院肝胆研究室

treated by only one time and 16 cases 2 or 3 times. The follow-up were carried out in 25 cases for 3- 18 months. The results show that significant remission was 22% (2/9) in those patients by only one treatment and 62% (10/16) in those by 2 or 3 treatments. The reduction rate of tumor size was over 90% in five out of six cases after 3 treatments. 8 patients have been surviving over one year. No obvious changes were found in all patients examined by liver function test, renal function test and blood routine examination. The level of AFP depicted a descending tendency after PDT. Our findings indicate that PDT is effective and safe for the treatment of large liver cancers including those recurred following hepatic resection and those failed in hepatic artery infusion embolic chemotherapy.

Key words Laser; Photodynamic therapy; Hepatic carcinoma

中晚期肝癌目前虽有多种治疗方法,但疗效不理想。PDT对某些肿瘤疗效较好^[1-6],但因正常肝组织摄取、滞留血卟啉衍生物(HpD)的浓度高于肿瘤组织^[7],认为此方法不适用于肝肿瘤的治疗^[8]。本研究通过B超引导经皮肝穿刺,将传输激光的光纤导入肿瘤内布点照射,有效地控制了光动力杀伤范围,在尽可能减少正常肝组织光敏损伤的情况下,实现了对肿瘤的大体积杀伤,取得较好的治疗效果。

材料与方 法

一、光敏药物 血卟啉衍生物(HpD),北京制药工业研究所生产。给药前皮肤划痕试验阴性者按每公斤体重5mg给药。药物经40ml生理盐水稀释后静脉注射。用药后一个月内,患者应避免阳光照射和强烈辐射。

二、激光设备 氩离子激光(Spectra-Physics 171-09)泵浦连续波可调谐染料激光器(Spectra-Physics 375B)系统。630nm波长染料激光分束处理后,耦合进三条芯径为400 μ m的石英光纤,每条光纤输出功率300mW。

三、照光方法 给药48小时后行激光照射。患者取平卧位或左侧卧位,常规消毒,铺无菌巾,用1%利多卡因局麻。在B超引导下,将三根18G肝穿针经皮穿刺进肝肿瘤内,退出针芯,导入光纤,在肿瘤组织内布点照射,每点照射12分钟,释放光能量约220J。

四、临床资料 30例中,男27例,女3例,年龄23~66岁。均作AFP测定、B超、CT检查,并经肝穿活检确诊。肿瘤直径:10cm以上至16cm的17例,7~10cm的13例。肝细胞癌28例,腺癌2例。肝右叶20例,肝左叶5例,肝左、右叶5例,其中伴腹腔淋巴结转移2例,门静脉、下腔静脉浸润4例,肺转移5例,骨转移5例。2例腺癌临床上表现为肝内孤立大肿块,未查出其他系统病灶。AFP(甲胎球蛋白)大于400 μ g/L的9例,100~400 μ g/L的5例,小于100 μ g/L的8例,阴性者8例。首次治疗者19例,肝肿瘤破裂出血止血术后2例,手术加肝动脉全埋入式药物输注治疗后复发2例,肝动脉介入化疗无效6例,瘤内无水酒精注射后1例。本组病人共进行52次PDT治疗,其中14例接受一次治疗,10例接受二次治疗,6例接受三次治疗。接受一次治疗的患者中,有5例出院后未来复查,1例于PDT1个月后进行手术切除。多次治疗间歇期为4~6周。

五、疗效评定标准 肿瘤大小由B超、CT检查确定。疗效评定采用1991年版《中国常见恶性肿瘤诊治规范》制定的标准:(1)完全缓解:肿瘤消失,并持续一个月以上;(2)部分缓解:肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积减少50%以上,并保持一个月以上;(3)稳定:肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积减少不足50%,增加不超过25%,并持续一个月以上;(4)恶化:肿瘤两个最大相互垂直

的直径乘积增加超过 25%。

结 果

一、影像表现 第一次 PDT 后 7~15

天, B 超检查见肿瘤内出现许多点、片状低回声区, 部分肿瘤呈蜂窝状。一个月后 B 超见肿瘤区回声略增强, 边界尚清, 直径不同程度缩小。CT 检查见肿瘤坏死液化和实体瘤并存, 肿瘤体积不同程度缩小。第二、三次治疗后短期内 B 超仍可见肿瘤内许多点片状低回声区, 一个月后肿瘤明显缩小, 肿瘤区回声增强, 边界模糊, 有的只见到局部区域粗的强回声点。CT 检查见肿瘤体积明显缩小。

二、病理变化 PDT 后一个月, 肝穿标本光镜下见癌细胞核固缩, 变性坏死, 肝纤维组织增生。PDT 后手术标本光镜下见肿瘤细胞大量坏死, 其间出现较多嗜伊红细胞、淋巴细胞和巨噬细胞。肿瘤周边正常肝细胞未见损伤。电镜下见大量肿瘤细胞发生不同程度损伤, 大部分呈无结构, 一部分线粒体呈空泡状, 质膜缺失, 核膜不完整, 坏死区见许多磷脂细胞、纤维细胞和一定数量的吞噬细胞。

三、生化检查 治疗后 AFP 水平呈下降趋势, 其他指标如肝功能、肾功能及血常规未发现明显异常。治疗前 AFP 高于 $400 \mu\text{g/L}$ 的 9 例, 治疗后 2 例转阴, 4 例降至 $400 \mu\text{g/L}$ 以下, 3 例未复查。治疗前 AFP 在 $400 \mu\text{g/L}$ 以下者, 治疗后 AFP 未见升高。

四、疗效评价 本组治疗后 25 例接受随访 (附表)。只做一次治疗的 9 例, 肿瘤部分缓解

附表 肝癌 PDT 近期疗效评价

PDT 次数 PDT treatment	疗效 Therapeutic effect				合计 Total
	完全缓解 CR	部分缓解 PR	稳定 Stable	恶化 Worsen	
1	0	2	7	0	9
2-3	0	10	6	0	16

解率为 22% (2/9), 作二、三次治疗的 16 例, 肿瘤部分缓解率达到 62% (10/16), 其中作了第三次治疗的 6 例, 有 5 例肿瘤体积缩小

超过 90%, 并保持至今未见增大 (随访期 1 年以上)。随访病例存活已 1 年以上者 8 例。

讨 论

光动力疗法引发光动力反应, 须具备三个必要条件: (1) 组织内含有一定量的光敏药物; (2) 组织受到足量的光辐照; (3) 组织中氧的存在。只要采取合理的激光照射技术, 严格控制有效光辐照的范围, 就可以在 PDT 治疗过程中尽量减少对正常肝组织的损伤。我们对离体正常肝组织和肝肿瘤组织进行光学实验, 结果表明, 630 nm 红光对正常肝组织的穿透深度甚浅, 光在肝组织内迅速衰减, 肿瘤边界处正常肝组织光动力杀伤范围非常有限。本研究 52 次 PDT 治疗中注意使光纤端完全布插在肿瘤边界以内, 未出现肝功能指标明显变化和短期内肝功能衰竭死亡者。对 1 例 PDT 后一个月手术切除的肝癌标本病理观察, 见肿瘤细胞大量崩解坏死, 肿瘤周边的正常肝细胞未见损伤。因此, PDT 用于肝癌的治疗是安全的。

PDT 治疗中晚期肝癌的杀伤效果明显。在随访的 25 例中, 无治疗无效者。但因肿瘤体积较大, B 超引导下经皮肝穿难以保证照射点均匀分布, 实现充分杀伤, 一次治疗部分缓解率较低, 仅为 22% (2/9)。在连续治疗二、三次的 16 例中, 肿瘤缩小达部分缓解的就占 62% (10/16), 其中作了第三次治疗的 6 例, 有 5 例肿瘤体积缩小超过 90%, 并保持至今未见增大 (随访期 1 年以上)。可见疗效与治疗次数呈正相关。我们的初步体会是, 中晚期肝癌的 PDT 治疗以连续进行三次或三次以上为宜。动态测定患者 AFP 值的结果, 见 AFP 值随肿瘤体积缩小而不同程度下降, 特别是肿瘤体积缩小达 90% 以上的病例, AFP 值下降更明显, 有的已经转阴。随访患者中, 生存期超过一年的已有 8 例。

PDT 治疗肝癌具有操作简便、创伤小、痛苦轻、无严重并发症和副反应等优点。52

次治疗,患者只在治疗后 10~ 15天内感到局部轻度胀痛,无剧烈腹痛,无发热、恶心、呕吐、腹泻等,未见肝穿大出血、腹膜炎、气胸、肝功能衰竭等并发症。肝、肾功能及周围血象无异常变化。病人于治疗次日均能自行下床活动。因伴心、肺疾病不能耐受手术的患者接受本法治疗,未引起不良反应。PDT后临床症状均获明显改善,腹胀、腹痛减轻或消失,食欲增加,大部分病人体重明显增加。

本工作初步结果令人鼓舞,预示 PDT 治疗中晚期肝癌是一项有发展前景的新方法。今后在继续改进这项新技术的同时,还将探讨 PDT 与化疗、生物调整治疗综合应用的可能性,以进一步提高疗效,扩大适应证。

参 考 文 献

1 Haya ta Y, Kato H, Konoda C, et al Hem atopophyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of

lung cancer Chest 1981, 81: 269

2 K rasher N, Chatlani PT, Barr H. Photodynamic therapy of tumours in gastroenterology - a review. Laser Med Sci 1990, 2: 233

3 Benson R. Treatment of bladder cancer with hem atopophyrin derivatives and laser light. Urology (Suppl), 1988, 31: 13

4 Li JH, et al Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumours: an analysis of 540 cases. J Photochem Photobiol B, Biol 1990, 6: 149

5 Chao YZ, Dong Y, Wang KH, et al Interstitial photodynamic therapy for cancer of cavum oris, skin and cervix. SPIE, 1991, 1616: 102

6 Jiao ZY, Zhang DQ, et al Photodynamic treatment of bladder cancer: 117 cases report. SPIE, 1991, 1616: 127

7 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.中国激光医学杂志,1993,2: 3

8 刘庆森.光动力疗法治疗消化道肿瘤的进展.中国激光医学杂志,1994,3: 108

(1996年 4月 30日收稿)

CO₂激光耳垂穿孔 9 876例

师文志 高 潮 张立夫 王淑敏 李兰敏

耳饰是自古以来人类装饰品的代表。关于扎耳眼的方法,早在公元前 600年左右的古印度医书中就有详细记载。为拓展激光医学的应用范围,为美化人民的生活服务,我们从 1981年开始,采用自制的耳垂固定夹,应用 CO₂激光聚焦光斑,为准备佩戴耳饰的女性耳垂穿孔 9 876例,效果理想。

耳垂穿孔者年龄 3~ 75岁,以 21~ 40岁为主。用 CO₂激光治疗机输出功率 25W,波长 10.6 μ m,聚焦光斑直径约 0.3mm。具体操作方法:以 2.5%碘酊和 75%酒精常规消毒耳垂皮肤,龙胆紫液标示穿孔位置,穿孔者,取坐位或卧位。操作者左手持固定夹固定耳垂,使穿孔处皮肤标点暴露于孔中。右手持激光聚焦治疗头,并使之与耳垂呈垂直角度。嘱穿孔者

切勿因疼痛而躲闪。脚踏激光输出开关,约 1秒钟即可将耳垂穿透。将已消毒的耳环或耳钉即时顺耳孔戴上,之后涂以少许消毒液。耳孔上皮一周修复。

实践证明:CO₂激光耳垂穿孔比较其他方法具有明显优点:操作简便,省时,孔径合适,约 1mm大小,消毒严密,激光高温灭菌效果好。安全准确,从未发生意外损伤。血小板数偏低者也能同时封闭止血。有显著的经济效益和社会效益。

操作时应注意耳垂穿透即可,耳孔要小,时间要短。应注意防止耳孔不圆或过大,避免因继发感染增加瘢痕增生等不良后果。

作者单位:北京军区总医院理疗科(100700)