

· 文献综述 ·

肝癌微创治疗的并发症

夏景林

(复旦大学附属中山医院 复旦大学肝癌研究所, 上海 200032)

【内容提要】 本文就肝癌的微创治疗, 包括肝动脉灌注化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 射频消融毁损(radiofrequency ablation, RF), 经皮瘤内无水酒精注射(percutaneous ethanol injection, PEI), 冷冻(cryosurgery) 的并发症进行综述。

【关键词】 肝癌; 微创治疗; 肝动脉灌注化疗栓塞术; 射频消融; 并发症

中图分类号 R735.7

文献标识 :A

文章编号 :1009-6604(2005)07-0591-03

肝癌的治疗方法除手术切除外, 还包括肝动脉灌注化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 射频消融毁损(radiofrequency ablation, RF), 经皮瘤内无水酒精注射(percutaneous ethanol injection, PEI), 冷冻(cryosurgery) 等治疗。这些治疗均属于微创治疗(minimally invasive therapy) 的范畴。微创治疗的特点是创伤小、较安全, 但它们也会发生一些并发症。尽管大多并发症较轻, 但有时也会发生一些较严重的并发症, 甚至危及生命。

1 肝动脉灌注化疗栓塞术的并发症

1.1 术中可能出现的并发症

1.1.1 动脉夹层 主要发生在穿刺点近心端的髂动脉或腹主动脉, 也可发生在选择性插管和超选择时。发生的原因主要是导丝导管对血管的损伤, 往往发生在老年有动脉硬化和血管走向扭曲的患者。推注造影剂发现在夹层部位有滞留或逆流现象, 即说明有动脉夹层的发生。应将导管退至发生夹层动脉的远心端, 重新用导丝软头避开夹层进入动脉的目的部位。避免动脉夹层的发生, 主要是应在透视下插管, 动作要熟练而轻柔; 当感觉插管有阻力时, 应及时停止并推注造影剂以明确是否发生动脉夹层。

1.1.2 肝动脉痉挛 由于导管、导丝、化疗药物、碘油等对肝动脉的刺激, 可出现肝动脉痉挛伴较剧烈疼痛。这时应暂停操作, 在导管内缓慢注入稀释的利多卡因(2% 利多卡因 4 ml 稀释成 20~40 ml) 多可缓解。

1.1.3 心动过缓 少数患者可出现, 可能和疼痛刺激引起迷走神经兴奋有关, 可给予阿托品 0.5 mg 肌注。

1.1.4 导管导丝打结或折断 由于操作不熟练或导管导丝质量方面的原因, 可致导管导丝打结, 严重的可发生折断。

1.2 术后常见并发症

1.2.1 穿刺点出血 股动脉穿刺点经常规的加压包扎(12 h 以上), 绝大多数患者不会出现穿刺点周围出血和血肿。约 5% 患者可在穿刺点周围出现皮下出血(但多无活动性出血) 表现为大片瘀斑。发生的原因有: 压迫部位偏离动脉穿刺点; 患者肥胖、皮下组织厚而松弛; 凝血功能障碍。如患者凝血功能正常, 无须特殊处理, 只需在 2~3 d 后给予热敷以促进积血吸收。如凝血功能

不全, 则可给予凝血酶原复合物等治疗。在解除加压包扎后, 极少数患者穿刺点仍有少量渗血, 应予重新加压包扎。

1.2.2 栓塞后综合征 约半数以上患者会发生栓塞后综合征, 表现为发热、腹痛、恶心、呕吐、纳差、腹胀等不适。这些反应多在术后 1~2 周内逐渐消失, 关键是要注意检查腹部体征, 如排除了急腹症, 则可给予对症支持治疗, 如解热镇痛、止吐等。由于止吐药物的应用, 加之下床活动少、进食少、低钾等原因, 患者可出现较严重的腹胀, 应查明原因、对因处理。

1.2.3 碘油等栓塞物反流造成非靶脏器栓塞 由于解剖学的关系, 碘油(或其他栓塞物) 可进入胆囊动脉、胃十二指肠动脉、脾动脉, 分别可引起胆囊炎、胃十二指肠溃疡(甚至穿孔)、消化道出血、胰腺炎、脾栓塞。①胆囊炎 因胆囊动脉为终末动脉, 碘油进入可引起胆囊炎, 多不需外科处理。严重的可发生胆囊穿孔, 但临床上十分罕见。②胃十二指肠溃疡 对上腹痛持续时间超过 2 周且疼痛较为严重者, 在排除胆囊炎、胰腺炎、肝脓肿后, 应做胃镜检查以明确有无胃十二指肠溃疡的发生。③消化道出血 这是肝硬化患者的常见并发症, 发生较难以预料, 不少患者在出血前无任何先兆。发生的可能原因除碘油进入胃十二指肠动脉外, 还有应激性溃疡、栓塞后门脉高压等。④脾栓塞: 一般不会造成严重的临床后果。

1.2.4 化疗反应 包括胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制等。值得一提的是肝功能损害, 除和化疗药物有关外, 还和栓塞有关。多数患者在术后的 1~4 d 内出现总胆红素、转氨酶等升高, 常在正常值的 2 倍以内, 且多在 1 周内恢复正常。但对于老年患者, 肝功能损害可在 1 周后出现, 恢复也较晚, 故老年患者肝功能的观察时间应不少于 2 周。

1.3 其他少见而严重的并发症

1.3.1 肝癌破裂 TACE 可作为肝癌自发破裂的急诊治疗措施之一。TACE 术后肝癌自发性破裂实属罕见。近 10 年 Medline 收录的文献中, 有 2 篇文献各报道了 1 例^[1,2]。此 2 例均为巨大肝癌, 且均发生于术后 1~2 周内。文献报道与肝癌自发性破裂出血有关的因素主要有 2 个: ①肿瘤巨大; ②肿瘤向肝表面突出。

1.3.2 肝脓肿(败血症) 关于 TACE 术后发生肝脓肿

的报道较多,有 2 篇文献分别报道了 282、351 例肝癌, TACE 后各发生 6、1 例肝脓肿^[3,4]。发生肝脓肿的可能因素有:①在肝栓塞坏死的基础上继发细菌感染;②手术时污染。

关于肝脓肿的诊断,如患者术后有高热且持续 2 周以上不退,不论是否有 WBC 升高都应考虑到肝脓肿,并及时做 B 超和(或)CT 检查,必要时做诊断性穿刺。所幸, Tarazov 等^[3]报道并发肝脓肿者并不影响预后。他们分析了 282 例 TACE, 13 例(4.6%)术后发生缺血相关性并发症(ischemic complications),包括肝脓肿 6 例、脾脓肿 1 例、胆囊炎 3 例、胆管坏死 3 例。上述并发症都未经外科治疗而治愈,且不影响预后。

1.3.3 罕见部位栓塞 除了上述常见的异位栓塞外,还有较罕见部位的栓塞,包括肺栓塞、脊髓供血动脉栓塞。引起肺栓塞的原因有:碘油通过肝癌造成的动静脉瘘而进入肺,也有文献报道由于膈动脉在造影时可和肝癌的肿瘤血管十分相似,而被误认为是供肝血管,在其中注入碘油,通过交通支进入肺^[5]。膈动脉上有分支供应脊髓,碘油进入可栓塞脊髓动脉而引起脊髓损伤^[4]。

关于肺栓塞, Chung 等^[6]报道了 6 例 TACE 术后发生的肺动脉栓塞,该研究共 336 例接受了 TACE 治疗,其中 14 例注入的碘油量超过 20 ml, 6 例在术后 2~5 d 出现咳嗽、痰血、呼吸困难、动脉血氧分压低(39~60 mm Hg)(1 mm Hg = 0.133 kPa)。胸片示:双肺弥漫性渗出(diffuse bilateral pulmonary parenchymal infiltrate)。1 例由于双肺渗出增加、呼吸停止,于术后 10 天死亡。其余 5 例于术后 10~28 d 症状消失、氧分压及胸片恢复正常。

碘油所致的肺动脉栓塞(pulmonary embolization of iodized oil)的防治,要注意以下几点:①术中造影时要注意有无动静脉瘘;②注碘油时要注意有无咳嗽;③一次 TACE 碘油不要超过 20 ml(也有文献报道一次用量可高达 40 ml^[4]);④术后要加强观察有无肺栓塞的症状,必要时行胸片和血气分析。

1.3.4 肝动脉狭窄甚至闭塞 TACE 治疗对肝动脉的损伤可造成肝动脉痉挛、炎性狭窄,严重的可引起肝动脉闭塞。Belli 等^[7]报道了 117 例肝癌 TACE 治疗,在第 2 次肝动脉造影时发现肝动脉狭窄 7 例,肝动脉闭塞 2 例。肝动脉的损伤可能与手术时导管导丝的机械性刺激、化疗药物和碘油、明胶海绵的刺激有关^[7,8]。

1.3.5 胆管损伤 因胆管由肝动脉供血,TACE 后可发生胆管损伤。文献报道 5%~29% 的患者 TACE 后发生硬化性胆管炎^[9,10]。转移性肝癌无肝硬化基础,胆管血供正常,原发性肝癌多有肝硬化基础,胆管血供明显减少,因而转移性肝癌做 TACE 治疗时比原发性肝癌更易发生胆管损伤。

1.3.6 股神经损伤 可能与股动脉穿刺不准有关,患者可出现损伤侧下肢行走不便,伴局部感觉障碍。

1.3.7 其他 TACE 治疗还可并发高血糖^[11]、肾功能衰竭、血栓形成、肝动脉瘤等。Chung 等^[4]认为伴有下列因素提示易发生较严重的并发症:门脉主干、肝储备功能不良(compromised hepatic functional reserve)、胆管堵塞、有胆管手术史、碘油用量 > 20 ml、反复 TACE 致肝动脉闭塞、未超选择即行栓塞。

1.3.8 多次 TACE 对肝组织和肝功能的损伤 文献报道多次 TACE 可损伤非肿瘤肝组织,加重肝功能损伤^[12,13]。

1.3.9 国内文献报道的少见并发症 十二指肠穿

孔^[14]、幽门梗阻、下肢深静脉血栓形成、造影剂过敏、导管在主动脉内打结^[15]、心脏并发症^[16]。

2 肝癌射频消融治疗的并发症

几十年前,射频就用于烧灼切割组织;后来又用于治疗三叉神经痛^[17]、骨肿瘤^[18]引起的疼痛和治疗心律失常;近来用于肿瘤的局部治疗,包括肝、肾、肾上腺^[19]、前列腺的肿瘤^[20]、骨、神经、软组织肿瘤引起的疼痛。肝癌常发生在肝硬化的基础上,且常有包膜形成,这使得射频产生的热量能很好地在肿瘤组织内传导和保留。对于肿瘤较局限、肝功能失代偿而不适合手术,或肝癌复发对传统治疗方法不敏感的患者,射频不失为一种安全有效的治疗方法^[21~24]。

关于肝癌射频消融治疗的疗效,尽管目前还缺乏长时间临床随机对照试验的结果,但通过严格掌握指征,射频治疗的疗效可以和手术、瘤内无水酒精注射相媲美^[24]。Curley 等^[25]对 123 例原发和转移性肝癌(169 个肿瘤,平均直径 3.4 cm)射频治疗后平均随访 15 个月,肿瘤复发率为 1.8%。RFA 治疗并发症的总发生率为 2%~7%^[26,27]。

2.1 肝癌射频消融治疗的常见并发症

2.1.1 疼痛 一般发生在术中和术后 1~2 d,多为轻、中度,无须特别处理,疼痛较剧烈者可给予吗啡类药物。极少数患者可出现剧烈疼痛且持续时间超过 1 周,要考虑到射频引起膈肌、胆囊、肠道、肝包膜、门脉主干损伤的可能,注意排除其他急腹症。

2.1.2 肝功能损伤 射频消融可引起肝功能损伤,多表现为 ALT、AST 升高,主要是消融引起肿瘤周围正常肝组织损伤所致,几乎所有的肝功能损伤 1 周内可恢复正常。

2.1.3 射频消融后综合征 是由于消融引起细胞凋亡,诱发性炎症介质的释放而出现的一系列临床表现。其严重程度和消融毁损的肿瘤体积有关。小肿瘤常出现中度发热(<38.5℃)、全身不适、白细胞增高,出现的时间为术后第 3~4 天,持续 7~10 d。大肿瘤治疗后出现的发热更高,全身不适和乏力等症状更为明显,还可出现恶心、呕吐。症状出现的时间也较早,持续的时间也更长,常在术后第 1 天即出现,可持续 2~3 周。对射频消融后综合征的治疗,主要是对症支持,可给予退热、止吐、补液等处理。鉴别诊断方面,主要需排除肝脓肿和败血症。在怀疑有感染时,应做血培养,同时给予广谱抗生素,并做 B 超和 CT 检查,如提示有坏死和液化,应立即做穿刺引流,并将引流物送细菌涂片和培养。CT 检查可能会发现穿刺部位有气泡,这并不是诊断肝脓肿的充分条件,因为气体可能是在穿刺时带入的。

2.2 其他少见而严重的并发症

2.2.1 出血 发生出血的部位主要为腹腔。肿瘤邻近肝边缘、凝血功能不正常是发生出血的常见原因。由于射频的热凝固作用,出血的发生率少于肝活检。如肿瘤位于膈顶部,可引起胸膜和肺损伤,致胸腔出血。

2.2.2 感染 可发生腹腔感染、肝脓肿、败血症等。

2.2.3 肝内血管和胆管损伤 血管的损伤可引起假性动脉瘤和动静脉瘘。胆管损伤可引起胆管狭窄或胆漏。

2.2.4 邻近器官或组织的损伤 肿瘤位于膈顶部可引起胸膜和肺的损伤,从而出现胸痛、气胸、痰血。胆囊损伤可引起胆囊炎。肠道损伤引起肠道缺血坏死等。

2.2.5 肿瘤沿针道播散 文献报道肝活检后肿瘤沿针道播散发生率为 3.4%~5.1%^[28,29]。射频针的大小与

肝活检针相仿,但由于射频的热凝固作用,射频治疗引起的肿瘤播散要少于肝活检。

2.2.6 其他 有文献报道电极板可引起局部皮肤烧伤^[30]。如在麻醉下或剖腹手术下行射频消融治疗,还可出现麻醉及手术相关并发症。严重射频并发症引起死亡的发生率约为 1%^[31]。国内马庆久等^[32]报道 563 例肝癌行 1 510 例次射频治疗,发生并发症的情况为:①肝脓肿 3 例,肾周脓肿 1 例;②结肠穿孔 1 例;③十二指肠穿孔 1 例;④腹腔内出血 1 例;⑤肝包膜下血肿 1 例;⑥心血管意外 1 例;⑦背部皮肤电极板烫伤 5 例,共 6 例次;⑧胸腔积液、气胸 2 例;⑨皮下穿刺针道癌肿转移 3 例,共 4 例次。

3 肝癌冷冻和酒精注射治疗的并发症

这两种治疗大多通过经皮肝穿刺的途径进行,它们的并发症和射频消融治疗相似。这三种治疗方法相比,酒精注射治疗最安全,并发症最少,常见的有酒精刺激引起的疼痛、发热、肝功能损害(比射频和冷冻治疗明显)。冷冻治疗发生并发症的可能性比射频治疗要高^[33],在解冻过程中可能出现肝破裂^[34],值得引起重视的还有膈下积液和肝脓肿。

参考文献

- Bilbao JI, Ruza M, Longo JM, et al. Intraperitoneal hemorrhage due to rupture of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization with Lipiodol. A case report. Eur J Radiol, 1992, 15 (1): 68 - 70.
- Pijl ME, Pattynama PM, van Hoek B. Liver rupture after transcatheter arterial chemoembolization of a giant hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol, 1999, 10(7): 895 - 897.
- Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV, et al. Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. Acta Radio 2000, 41(2): 156 - 160.
- Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. Radiology, 1996, 198(1): 33 - 40.
- Lee DH, Hwang JC, Lim SM, et al. Pleural and pulmonary staining at inferior phrenic arteriography mimicking a tumor staining of hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol, 2000, 23(2): 109 - 113.
- Chung JW, Park JH, Im JG, et al. Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology, 1993, 187(3): 689 - 693.
- Belli L, Magistretti G, Puricelli GP, et al. Arteritis following intra-arterial chemotherapy for liver tumors. Eur Radiol, 1997, 7(3): 323 - 326.
- Kwok PC, Lam TW, Chan SC, et al. A randomized clinical comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2000, 32: 955 - 964.
- Kemeny M, Battifora H, Blayney D, et al. Sclerosing cholangitis after continuous hepatic artery infusion of FUDR. Ann Surg, 1985, 202(8): 176 - 181.
- Kim HK, Chung YH, Song BC, et al. Ischemic bile duct injury as a serious complication after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol, 2001, 32(5): 423 - 427.
- Farinati F, De Maria N, Marafin C, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis: survival, prognostic factors, and unexpected side effects after transcatheter arterial chemoembolization. Dig Dis Sci, 1996, 41(12): 2332 - 2339.
- Khan KN, Nakata K, Tsutsumi T, et al. Evaluation of non tumorous tissue damage after transcatheter arterial embolization for hepatocellular

- carcinoma. Cancer Res, 1991, 51: 5667 - 5671.
- Nishiizaki T, Takenaka K, Yoshida K, et al. Influence of lipiodolization on a cirrhotic liver. J Surg Oncol, 1995, 58: 263 - 268.
- 夏景林, 任正刚, 叶胜龙. 肝癌肝动脉灌注化疗栓塞术严重与少见并发症研究. 中华临床医学杂志, 2004, 5(6): 30 - 32.
- 钱国军, 曲增强, 陈汉. 肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的副作用和并发症(附 1 000 例报告). 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(1): 38 - 39.
- 彭实, 李少波. 中晚期肝癌介入治疗后并发症及分析. 影像诊断与介入放射学, 2003, 12(1): 39 - 40.
- Oturai AB, Jensen K, Eriksen J, et al. Neurosurgery for trigeminal neuralgia: comparison of alcohol block, neurectomy, and radiofrequency coagulation. Clin J Pain, 1996, 12: 311 - 315.
- Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MW, et al. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. J Bone Joint Surg Am, 1998, 80(6): 815 - 821.
- McGovern FJ, Wood BJ, Goldberg SN, et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrode. J Urol, 1999, 161(2): 599 - 600.
- Zlotta AR, Djavan B, Matos C, et al. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effect on human prostate cancer. Br J Urol, 1998, 81(2): 265 - 275.
- Patterson EJ, Scudmore CH, Buczkowski AK, et al. Radiofrequency thermal ablation in surgery. Surg Overview, Surg Technol Int, 1997, 6: 69 - 75.
- Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. Am J Surg, 1999, 177(4): 303 - 306.
- Rossi S, Stasi MD, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. Cancer J Sci Am, 1995, 1: 73 - 81.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiol, 1999, 210(3): 655 - 661.
- Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: Results in 123 patients. Ann Surg, 1999, 230: 1 - 8.
- Choi H, Loyer EM, DuBrow RA, et al. Radiofrequency ablation of liver tumors: Assessment of therapeutic response and complications. Radio Graphics, 2001, 21: S41 - S54.
- Iannitti DA, Dupuy DE, Mayo-Smith WW, et al. Hepatic radiofrequency ablation. Arch Surg, 2002, 137: 422 - 427.
- Kim SH, Lim HK, Lee WJ, et al. Needle - tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5 - gauge automated biopsy gun. Abdom Imaging, 2000, 25(3): 246 - 250.
- Takamori R, Wong LL, Dang C, et al. Needle - tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary? Liver Transpl, 2000, 6(1): 67 - 72.
- McGahan JP, Dodd GD III. Radiofrequency ablation of liver. AJR Am J Roentgenol, 2001, 176: 3 - 16.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: Radiofrequency ablation of medium and large lesions. Radiology, 2000, 214: 761 - 768.
- 马庆久, 王青, 鲁建国. 经皮肝穿刺集束电极射频消融治疗肝肿瘤并发症的原因分析及其防治. 第四军医大学学报, 2002, 23(24): 2216.
- Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. Am J Surg, 1999, 178: 592 - 599.
- Scudamore CH, Patterson EJ, Shapiro J, et al. Liver tumor ablation techniques. J Invest Surg, 1997, 10: 157 - 164.

(收稿日期 2005 - 01 - 21)

(修回日期 2005 - 02 - 21)