

介入性热化疗治疗肝癌的研究现状

王执民 曹 玮

(第四军医大学唐都医院介入科, 西安 710038)

中图分类号: R735. 7; R730. 53

文献标识: C

文章编号: 1009-6604(2007)06-0666-02

肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 占我国恶性肿瘤的第二位, 目前认为外科手术仍是惟一可能治愈的方法。但由于肝癌发病隐匿, 大多数患者就诊时已失去手术机会。近几年, 介入放射学发展迅速, 介入性灌注化疗栓塞术已成为中晚期肝癌患者的首选疗法^[1]。

1 介入疗法与热疗

肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是目前较普及的治疗肝癌的有效介入疗法。超选择的 TACE 将微导管插入肝细胞癌存在的段或亚段支, 灌注抗癌剂, 并予一定浓度的栓塞物质注入肿瘤内, 可防止非肿瘤部肝储备能力下降。临床上常将溶解于造影剂的化疗药和碘化罂粟油的混合乳剂 (或化疗药与明胶海绵碎片的混合液) 注入供养肝细胞癌的动脉分支。其作用: ①滞留在肿瘤内的碘化罂粟油乳剂释放出的抗癌药产生的化学杀伤作用; ②栓塞物质对肿瘤滋养血流产生的阻断作用。

温热疗法 (hyperthermia) 最初应用于临床是利用细胞对热的感受差异性, 以高热杀死肿瘤细胞。Maeda 等^[2]研究表明, 42.5℃ 是细胞维持功能的危险点。恶性细胞和正常细胞对温热的感受性具有明显的差异, 正常细胞加热到 45℃ 以上才开始死亡, 而肿瘤细胞一般加热到 40~43℃ 就会开始死亡, 这种特殊敏感性使局部加热到 39~40℃, 癌细胞开始停止分裂, 41~42℃ DNA 损伤破坏, 到约 43℃ 癌细胞死亡。肿瘤的血管神经不健全, 加温后肿瘤血管不出现扩张反应, 故与正常组织相比, 肿瘤组织散热功能降低, 热量易聚集, 肿瘤区域的温度可比周围正常组织高 5~10℃。热疗后酸性代谢产物乳酸和 β -羟丁酸含量明显增加, 由于 pH 值稍下降就可明显增加肿瘤细胞的热敏感度, 所以加热可以有选择性地作用于肿瘤组织而不一定损伤邻近的正常组织, 这是热疗治癌的一个重要因素。

2 介入性热化疗

我们的研究表明^[3], 存活 1 年以上的中晚期肝癌病人, 介入疗效会逐渐降低, 最终难免复发。究其原因: ①多药耐药基因的表达和 p53 功能的异常, 使瘤细胞对化疗药产生耐药性; ②局部缺氧等因素引起肿瘤新生血管大量形成。而热对上述两种因素均有逆转作用。

那么, 能否利用介入技术通过肿瘤血管进行肝癌的加温呢? 杨继金等^[4]首先建立了大鼠的肝癌模型, 然后分为四组, 用自制导管分别经肝动脉灌入常温生理盐水、常温氟尿嘧啶、加热生理盐水、加热氟尿嘧啶, 观察对肿瘤生长的影响。结果表明, 无论从大鼠的存活时间, 还是从肿瘤的生长抑制率, 或是对治疗后的肝癌进行病理检查, 均提示热化疗组具有最大的肿瘤杀伤作用。

在临床应用中, 通过导管将温热的化疗药及温热

的碘化油进行灌注化疗栓塞, 并维持一定的治疗时间, 这种介入治疗称介入性热化疗。由于温热可使细胞膜的通透性增强, 促进化疗药进入细胞内并在细胞内移行, 在作用部位反应, 恢复或增强敏感性, 减少耐药, 同时提高癌组织中活性氧的含量, 利于杀伤各期癌细胞。

介入热化疗具有如下优点: ①利用肿瘤固有的解剖结构血管网进行深部肿瘤的加温。肿瘤组织生长最旺盛的地方血供必然丰富, 利用介入技术使温热的化疗药由供血动脉进入瘤体, 其对旺盛增殖的瘤细胞杀灭作用远胜于单纯热疗或介入化疗的效果。②肝脏血供 25% 源于肝动脉, 75% 源于门静脉, 而肝癌 90% 以上由肝动脉供血, 这种特殊的血管解剖, 使得动脉灌注热化疗药, 其热杀伤作用得以保证。而回流至正常肝组织的热化疗药, 由于门静脉血的稀释冷却, 使热毒性降低, 安全性大为提高。③热对化疗药的增敏作用, 使得化疗药多药耐药性减低, 通过介入途径给药, 可在确保疗效的情况下, 使化疗药用量进一步减少, 从而减轻化疗副作用。

3 介入热化疗研究现状

3.1 热化疗时间

热化疗效果与肿瘤组织中心温度和加热的时间密切相关^[5]。在一定范围内, 肿块中心温度越高, 肿瘤坏死越完全, 但温度过高又可造成正常肝细胞损伤。吴良浩等^[6]的动物实验表明, 以 43℃ 左右的温度持续加热 20 min 左右, 血管扩张, 血流加快。30 min 后, 血管收缩, 血流减慢。因此, 同时做栓塞时, 因为顾虑到肿瘤血管收缩会令栓塞剂进入困难, 所以单纯灌注时间不应超过 30 min。

3.2 热化疗温度

为了探讨最佳的灌注温度, 张家兴等^[7]实验体外模拟测量表明, 如以 20~40 ml/min 的流率, 经 80 cm 长的 5F 导管灌注 60~65℃ 液体, 液体从导管口流出温度为 (47.55±0.44)℃, 达到肿瘤的有效杀伤温度。控制导管流出的温度在 45~50℃ 之间, 并维持灌注 10 min, 对正常肝组织不产生明显的损伤。并以此为参数, 对 35 例肝癌进行介入性热化疗, 近期有效率和 1 年生存率分别达到 79.2% 和 50%。

3.3 热化疗常用的药物

迄今已经证实可与热疗发挥协同作用的药物有铂类、拓扑异构酶 II 抑制剂、拓扑异构酶 I 抑制剂、吉西他滨 (健择)、紫杉醇、长春碱、环磷酰胺及丝裂霉素等。但常用于肝肿瘤的药物有以下几种:

①顺铂 (DDP) 是最早被发现与热疗有协同作用的药物, 热疗增加细胞的 DDP 摄入和 DNA 交联的程度, 部分或完全逆转细胞对 DDP 的耐受, 也减少因 DDP 所致损伤细胞修复的能力。增加由 DDP 引发的自由基数量。在 41~43℃ 时, DDP 与热疗的协同效应较为理想。

②多柔比星(ADM)是肿瘤细胞有丝分裂 S 期特异性阻滞药物,使大量细胞处于 S 期, S 期对热最敏感;因此,先化疗后热疗对肿瘤细胞的杀伤作用增强, ADM 对热疗具有增敏作用^[8]。

③羟基喜树碱(HCPT)及其衍生物是拓扑异构酶 I 抑制剂。HCPT 可选择性抑制拓扑异构酶 I, 从而干扰 DNA 复制, 特异作用于细胞周期的 S 期。肿瘤细胞单独接受热疗或喜树碱治疗, 细胞生长在一段时间内受阻, 但是经过大约 15 天生长又开始活跃起来。两者联合则细胞丧失增殖能力。

④环磷酰胺、丝裂霉素等^[9]实验表明, 热疗对环磷酰胺和丝裂霉素单药细胞毒性的增强效果最明显, 优于 ADM、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤和长春新碱。

3.4 灌注液的总量及流速

考虑到药物的有效浓度量一般为 600 ~ 1000 ml。当总流量和时间决定后, 流速也随之确定, 即 20 ~ 50 ml/min。实际操作过程中, 需要根据患者的具体情况来调整流速。肿瘤少血管, 重复治疗血管变细的患者, 灌注速度减慢; 肿瘤血管丰富, 首次治疗的患者速度可大些, 必须以患者可以耐受为度。

3.5 热疗的连续性

在一定的时间内将热灌注液灌注完毕, 即连续灌注。连续灌注注可以维持温度和药物浓度, 但可能引起机体血压、脉搏、呼吸等生命指标的改变。刘毅勇等^[10]采用间歇灌注的方法即在精确测温指导下, 分次灌注定量 60 °C 恒温盐水加化疗药物, 用有限的热容量使肿瘤组织维持一定时间的有效治疗温度, 从而达到热化疗之功效。实验证明^[10]: 与连续性热灌注相比, 经动脉间歇性热灌注化疗的温度持续时间和药物浓度与连续灌注无显著性差异 ($P < 0.05$), 而间歇灌注组与常温灌注组兔的呼吸、心率、体温变化差异无显著性 ($P > 0.05$)。说明经动脉间歇性热灌注化疗的方法更安全。

3.6 关于加热碘化油的方法

杨利等^[11]试验研究表明, 多柔比星碘油混悬剂和普通乳剂加热后, 黏度下降, 稳定性降低, 药物释放速度减缓, 这种特性在肿瘤热栓塞化疗中具有较大的应用价值, 其中普通乳剂相对混悬剂的应用价值更高, 因为加热后的普通乳剂中有受热后由小油滴融合成的较大油滴, 也有赋形剂和碘油形成的细小颗粒, 但较混悬剂形成的颗粒小, 能更广泛地分布到肿瘤组织中, 栓塞肿瘤毛细血管更广泛。

3.7 介入性热化疗的适应证与禁忌证^[12]

首选直径 < 3 cm 的肝癌原发性与转移性单发肿瘤或病灶个数在 3 个以下者, 其次选肿瘤大小在 3 ~ 8 cm 之间, 病灶个数在 3 个以下者。

禁忌证: 大量腹水, 特别是肝包膜外较多积液者; 重度黄疸和肝功能衰竭者; 有严重出血倾向, 凝血酶原时间延长或血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$; 有严重心脏病者。

3.8 介入性热化疗的疗效

根据加热的温度高低可分为温热治疗 (41.5 ~ 60 °C) 和热消融治疗 (60 ~ 105 °C)。前者的温度相对较低, 不会对正常肝组织造成损伤, 但要求温度持续作用的时间较长, 才能获得癌细胞的完全凋亡。后者温度较高, 癌细胞凝固坏死迅速, 但在加热的过程中对肿瘤区域之外的正常肝组织及加热通道中的组织可能会有一定的损害。高建华等^[13]将氟尿嘧啶、卡铂、丝裂霉素与碘油混合后一同加热到 55 ~ 65 °C, 然后经动脉超选择热化疗栓塞治疗肝癌, 10 min 内注射完毕。研究结果表明, 实验组从肿瘤缩小、血清 AFP 变化上明显优于对照组, 差异有极显著性 ($P < 0.001$)。碘油在肿瘤内沉积方面实验组也明显优于对照组, 差异有极显著性 ($P < 0.001$)。说明热化疗栓塞在治疗肝癌协同性方面具有较大优势。

3.9 热化疗的副作用

兔流体实验证明^[14], 在介入性热化疗过程中, 兔的呼吸、心率、体温都有一定程度的加快, 但 1 h 内全部恢复正常, 肝、肾动脉改变为一过性。在临床应用过程中^[15], 常有一过性热感、疼痛、全身出汗及心率加快等热疗不良反应, 恶心、呕吐等反应较普通灌注化疗栓塞程度轻, 治疗后出现白细胞水平下降, 肝肾功能轻至中度损害, 与对照组无显著差异, 经临床处理都可在较短时间内消失^[16]。因此, 介入性热化疗方法是安全的, 它可使肿瘤组织快速升温至有效治疗的目的。

4 展望

介入性热化疗具有选择性强, 操作简单、安全, 病人反应小, 可使热疗与化疗同步进行, 并减少药物副作用等优点, 已在临床得到广泛的应用并显示出良好的效果。但由于目前尚缺乏供临床方便使用的微创测温装置、热灌注恒温装置, 迄今为止, 临床上所进行的还主要是有效性及安全性的观察, 对温热化疗栓塞在临床怎样联合协同作用最佳, 以及是否所有肝脏肿瘤都适合介入性热化疗等, 有待于进一步深入的认识^[17]。

能否研究一种可控恒温、可间歇调控灌注速度的热化疗泵, 将介入性热化疗技术由实验转化为实用, 将是人们期待的, 随着加温、测温装置及技术的更新, 新型化疗药及栓塞剂的开发成功, 介入性热化疗将具有良好的应用前景。

参考文献

- 1 黄洁夫, 李绍强, 梁力建. 肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌治疗中的地位和作用. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6: 3 - 6.
- 2 Maeda T, Kuramoto S, Hino Y, et al. Basic studies intra arterial hyper-thermic treatment. Gan To Kagaku Ryoho, 1992, 19: 1667 - 1670.
- 3 曹 玮, 王执民, 梁志会, 等. 动脉热灌注化疗治疗中晚期肝癌的疗效评价. 临床放射学杂志, 2001, 20(7): 530 - 531.
- 4 杨继金, 朱永法. 经动脉热化疗治疗大鼠肝肿瘤. 中华放射学杂志, 1995, 5: 331 - 333.
- 5 Masunaga S, Ono K, Mitsumori M, et al. Clinical usefulness of determining the rate of thermal clearance within heated tumors. Jpn J Clin Oncol, 1996, 26(6): 428 - 437.
- 6 吴良浩, 陈新龙, 蒋红良. 家犬肝动脉热化疗的实验研究. 介入放射学杂志, 2001, 10(6): 351 - 353.
- 7 张家兴, 樊树峰, 郑家平, 等. 肝癌的介入性热化疗: 最佳灌注温度的探讨. 介入放射学杂志, 2004, 13(5): 450 - 452.
- 8 张洪新, 刘 燕, 李文献, 等. 阿霉素热化疗对兔鳞癌 VX2 细胞的毒性作用. 第四军医大学学报, 2000, 21(12): 1457 - 1460.
- 9 Monge OR, Rofstad EK, Kaalhus O. Thermochemotherapy in vivo of a C3H mouse mammary carcinoma: single fraction heat and drug treatment. Eur J Cancer Clin Oncol, 1988, 4(10): 1661 - 1669.
- 10 刘毅勇, 王执民, 曹 玮, 等. 经动脉间歇性热灌注化疗方法的实验研究. 临床放射学杂志, 2003, 22(2): 158 - 160.
- 11 杨 利, 王执民, 吴道澄, 等. 加热处理阿霉素碘油制剂临床意义的实验研究. 实用放射学杂志, 2004, 20(4): 293 - 297.
- 12 赵维勇, 王洪芬, 刘 正. 彩色多普勒监测下肝癌的经皮介入热化疗. 实用医技杂志, 2006, 13(9): 1438 - 1439.
- 13 高建华, 张迎光, 彭志康, 等. 经动脉超选择热化疗栓塞治疗肝癌的临床应用. 中国医学影像技术, 2003, 19(4): 454 - 456.
- 14 曹晓明, 王执民, 张洪新, 等. 经肝动脉介入热化疗对荷瘤兔 VX2 肝肾功能的影响. 第四军医大学学报, 2002, 23(9): 793 - 795.
- 15 杨继金, 孔庆德, 田建明, 等. 动脉热化疗治疗肝癌的临床应用. 中华消化杂志, 1999, 19: 401 - 405.
- 16 王执民, 曹 玮, 张洪新, 等. 中晚期肝癌热灌注 TAE 疗效与毒副作用评估. 实用放射学杂志, 2003, 19(3): 258 - 260.
- 17 Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical applicatna of thermochemotherapy given at mild temperatures. Int J Hyperthermia, 1999, 15(2): 99 - 107.

(收稿日期: 2006 - 10 - 23)

(修回日期: 2006 - 12 - 28)

(责任编辑: 王惠群)