

动脉内顺铂微球碘化油与抗癌药物碘化油 栓塞化疗对肝癌疗效的比较

浙江省人民医院放射科* 周文群 刘子江 袁建华 俞文强

摘要: 本文对 42 例原发性肝癌经顺铂微球碘化油化疗栓塞 A 组 22 例, 和化疗药物碘化油栓塞 B 组 20 例, 作疗效比较: 1. 肿瘤缩小率: A 组占 85%, B 组占 70%。2. 生存率: A 组 6 月、12 月、18 月及 24 月的生存率分别为 72%、45%、23% 及 4.5%; B 组分别为 60%、25%、5% 及 0%。平均生存期 A 组 10.6 月、B 组 7.6 月。顺铂微球加碘化油栓塞的效果明显高于化疗药物碘化油栓塞的效果。是治疗肝癌有效方法之一。并讨论了顺铂微球化疗栓塞的适应症、术后并发症及其处理原则。

关键词: 原发性肝癌 顺铂微球 化疗栓塞

Comparative Study of Arterial Chemo-embolization of Primary Liver Cancer with Lipiodol Plus CDDP-microspheres and Lipiodol Emulsion of Anticancer Drug

Zhou Wen-qun, et al

ABSTRACT: 42 patients A and B with primary liver cancer were randomly divided into two groups: 20 Patients in group A with lipiodol plus CDDP-microspheres and 22 patients in group B with lipiodol anticancer drug emulsion. The results revealed: 1. Tumor diminution in 85% patients in group A and 70% patients in group B. 2. The cumulative survival rates at 6, 12, 18 and 24 months were 72%, 45%, 23% and 4.5% in group A and 60%, 25%, 5% and 0% in group B respectively. The mean survival time was 10.6 months and 7.6 months in group A and group B respectively. The results of therapeutic effects of group A were obviously better than group B suggesting arterial chemo-embolization by lipiodol plus CDDP-microspheres should be the preferable method of choice, and its indications and complications (including management) were discussed.

Key words: primary liver cancer CDDP-microsphere Chemobolization

原发性肝癌发病率高、病程进展快、预后差, 发现时多已属中晚期, 能手术切除的约在 20% 左右^[1], 对不能手术的肝癌患者, 目前可用介入性插管治疗, 它包括肝动脉内灌注抗癌药物(TAI)和抗癌药物加碘化油栓塞治疗(TAE)这两种方法在减轻病人痛苦、延长生命中有一定的效果。后者已被认为是一种治疗肝癌的有效手段。本文将我院 2 年来用顺铂微球碘化油肝动脉内化疗栓塞的 22 例与单用碘化油抗癌药物化疗栓塞的 20 例进行比较, 分析如下。

资料与方法

我院自 1990 年 1 月至 1992 年 1 月共收治

76 例中晚期原发性肝癌作肝动脉化疗栓塞 216 人次对资料完整的 42 例进行疗效分析。用顺铂微球碘化油栓塞的 22 例列为 A 组, 共进行 42 人次, 平均每例 1.9 次。用抗癌药物碘化油栓塞的 20 例列为 B 组, 共进行 56 人次, 平均每例 2.8 次。

顺铂微球由本院制剂室研制, 含顺铂 60% (w/w), 微球直径 50~400 μ m, 平均 200 μ m。

42 例原发性肝癌, 2 例术后复发, 3 例做过穿刺活检, 其余病例均作过 AFP、B 型超声和血管造影。综合各项结果, 符合 1977 年制定的肝

* 邮政编码 310014

癌分型标准。肿瘤占据两叶者A组8例占36%、B组8例占40%；巨块多中心型A组16例占72%、B组14例占70%；门静脉癌栓A组7例占31%、B组6例占30%，肝功能有某一项指标异常的A、B组分别为9例、8例各占40%。经统计学处理两组无显著性差异。

治疗方法：先作腹腔动脉造影，观察肿瘤类型和血供情况，继之肝动脉超选择插管，A组病例导管头需超越胃十二指肠动脉引入肝固有动脉并尽量接近肿瘤供血动脉。本文选用5-氟脲嘧啶(5-Fu)或氟脲嘧啶脱氧核苷(FUDR)；丝裂霉素(MMC)或阿霉素(ADM)；顺铂(CDDP)或顺铂微球(CDDP-Mc)三联用药，程序如下：(1)5-Fu或FUDR 1g，后者溶于40ml生理盐水中经导管缓慢注入。(2)MMC 10mg或ADM 30mg溶于40ml生理盐水中经导管缓慢注入。(3)A组，将100mg顺铂微球加碘化油10ml及60%泛影葡胺5—10ml，通过三通管经两个注射器反复抽注混合成混悬液，电视透视监护下控制灌药速度，示有流速变慢或反流现象，宜减慢灌注速度或停止灌入。B组则将80mg顺铂溶于10ml生理盐水中再与10ml碘化油通过三通管经两个注射器反复抽注混合成混悬液，在电视透视下缓慢灌注。

4. 26例肿瘤血管较丰富者，用少量明胶海绵粒或短条在上述药物灌注后追加栓塞治疗。

两次治疗间隔时间为1~2月。

结 果

一、临床表现和并发症

两组治疗后约80%病人症状改善，精神好转、腹痛减轻、食欲增加。栓塞术后综合征，A组较B组为重，SGPT升高A组4例、B组3例，上消化道出血A组1例。

二、肝动脉造影表现

肿瘤范围缩小、供血动脉减少、变细，肿瘤染色变淡；动脉门脉瘘部分或全部消失。见图1~2。

三、治疗后肿瘤大小变化

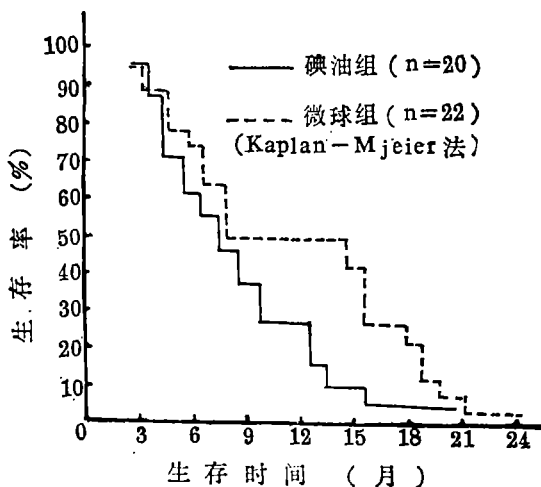
治疗前后肿瘤大小的比较见表1。

表 1 治疗后肿瘤大小变化

| | 肿瘤缩小率(%) | | | 不变 | 增大 |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| | <25 | 25~50 | >50 | | |
| A组 | 5例 (25) | 5例 (25) | 7例 (35) | 4例 (10) | 1例 (5) |
| B组 | 3例 (15) | 5例 (25) | 6例 (30) | 4例 (20) | 2例 (10) |

四、生存期和生存率比较

见两组生存率曲线图。



治疗后碘油组和微球生存率比较

A组治疗后平均生存期10.6月，B组为7.6月，A、B组间相差显著($P<0.01$)。

讨 论

正常肝组织终末小动脉直径为25~50 μ m，肝窦宽7~15 μ m，正常毛细血管直径为1~8 μ m，肿瘤组织内微血管管径粗、细不等，细的为7 μ m，粗的400 μ m，肿瘤边缘新生的动脉血管直径25~75 μ m，大多小于55 μ m^[5]。从理论上讲只要直径大于20 μ m的栓塞物，就不致通过毛细血管和肝窦。本文所用顺铂微球直径为50~400 μ m，基质稳定，不生物降解，是有效的末梢血管栓塞剂与碘化油混悬灌注更可使顺铂微球均匀一致地进入肿瘤血管内，更有效的栓塞肿瘤末梢血管，于此同时化疗药物顺铂从微球内不断地向周围组织缓慢释放，渗透能使肿

瘤局部维持 7 小时以上的高浓度药物作用,部分随血流进入系统循环起到栓塞和化疗的双重作用,是一种有效的化学栓塞剂。

一、以 A 组和 B 组总结的资料就肿瘤缩小率生存期和生存率作疗效比较见表 2。

表 2 两组疗效比较

| | 肿瘤缩小率(%) | 肿瘤缩小 >50% | 生存率(%) | | | | 平均生存期 (月) |
|----|----------|--------------|--------|-----|-----|-----|--------------|
| | | | 6月 | 12月 | 18月 | 24月 | |
| A组 | 85 | 35 | 72 | 45 | 23 | 4.5 | 10.6 |
| B组 | 70 | 30 | 60 | 25 | 5 | 0 | 7.6 |

肿瘤缩小是判断疗效的标志之一, A 组与文献报道 TAE 肿瘤缩小 >50% 的为 38% 相接近 B 组偏低。总缩小率 A 组高于 B 组^[3]。

延长生存期和提高生存率是肝癌治疗的主要目的,但其受多种因素影响,其中与药物剂型、治疗方式关系密切, TAE 优于 TAI, 文献^[2,4]报道 TAE 6 月、12 月、24 月生存率分别为 78.6%~61%, 31.6%~44%, 11.8%~29%。单用药物微球 1 年生存率 24%^[3]。本文 A、B 两组生存率从生存率曲线图中显示 A 组各期生存率比 B 组高, 9 个月以前相差小, 9 个月至 14 个月 A 组出现相对稳定期, 生存率保持在 45%, B 组阶梯下降, 两组差距加大, A 组疗效显著。A 组 1 年生存期为 45%, 比文献报道单用丝裂微球栓塞治疗 24% 为高。说明顺铂微球化学栓塞剂与碘化油合用有更高的抗癌效果, 但 1 年后远期生存率较低, 考虑本病例病变较严重有关。



图 1 左: 术前造影示右肝大量网状不规则肿瘤血管。

图 1 右: 经顺铂微球碘化油栓塞后, 肿瘤血管明显减少、变细, 肿块缩小近 50%。

图 2 左: 术前造影示大量粗、细不均网状肿瘤血管, 肝动脉主干增粗, 受压移位。

图 2 右: 经顺铂微球碘化油栓塞治疗后肿瘤血管显著减少, 肝动脉变细, 肿瘤缩小 70%, 无侧枝形成。

二、顺铂微球化疗栓塞的适应证、术后并发症及处理原则

1. 适应证: (1) 患者无黄疸、腹水、肝硬化

及门静脉高压征象; (2) 门静脉有癌栓, 但门静脉管径 < 14mm, 阻塞管腔程度小于三分之二; (3) 无肝动静脉瘘; (4) 胆囊动脉不增粗,

2. 术后并发症及处理原则: (1) 栓塞术后综合征(postembolization syndrome): 60% 的患者栓塞术后出现腹痛、发热、消化道症状。腹痛, 常由肝动脉痉挛、肝区缺血水肿引起。术中可用 1% 普鲁卡因 15ml 导管中缓慢注入, 严重者可肌注杜冷丁 50mg, 2~3 天后减轻。发热, 一般在 38℃ 左右, 由肿瘤坏死自体毒性反应。对症处理, 或可加用地塞米松 10mg 常能缓解。恶心呕吐, 可用胃复安。肝功能可有一过性损害: 如 SGPT 升高, 或少量腹水, 给予护肝治疗, 7~14 天恢复正常。

(2) 栓塞剂逆流误栓非靶血管: ① 误栓胆囊动脉、引起胆囊炎和胆囊坏死, Makunichi 等报道^[6]在用明胶海绵肝动脉栓塞治疗肝癌中有 41% 发生程度不同的胆囊损害。本组无病例发生; ② 误栓胃十二指肠动脉引起急性胰腺炎、应激性胃溃疡、胃出血等需积极对症治疗。A 组有

1 例术后二天大便隐血强阳性, 经抗酸、止血等内科治疗很快控制。本文着重指出, 在肝动脉插管超选至肝固有动脉、造影未见粗大胆囊动脉、栓塞治疗在电视透视监护下进行, 选用顺铂微球碘化油栓塞治疗是安全可靠的。

参考文献

- 1 吴孟超, 等. 肝脏外科学. 上海科学技术出版社 1982: 236.
- 2 贾雨辰, 等. 肝动脉内药物灌注与栓塞治疗肝癌. 中华放射杂志 1990年; 24: 35.
- 3 Ohnishi, et al Arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with mitomycin microcapsules. Radiology. 1984; 152: 51.
- 4 Yamada R, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma Radiology 1983; 148: 397.
- 5 杨大明, 等. 肝脏微循环与临床. 国外医学消化系疾病分册. 1986; 1: 207.
- 6 MaRunichi, et al. Bile Duct Necrosis: complication of transeatheter Hepatic Arterial embolization. Radiology 1985; 156: 331.

农村基层介入性治疗疗效不佳的因素分析

上海市南汇县周浦医院放射科* 王永彬 张余胜

本院从 1990 年始开展肝癌介入性治疗, 共做 10 例, 14 人次。体会到在县医院开展肝癌介入性治疗的难度较高, 疗效较低。其影响肝癌介入性治疗的因素, 主要与选择病例的适应症, 临床辅助治疗是否及时, 病家的经济承受能力, 以及操作者技术熟练程度等有关。

一、在刚开展肝癌介入性治疗时, 我们对中晚期肝癌的病例选择较宽, 病人情况较差。如一例弥漫型肝癌, 门脉癌栓, 且有肝硬化史 15 年, 介入性治疗时严重黄疸, 重度腹水, 伴肾功能衰竭, 术后仅一周死亡。2 例弥漫性及 4 例多发性肝癌, 均伴有肺或脑转移病灶, 术后疼痛减轻, 食欲增加, 自觉症状虽有好转, 但也仅生存 1~3 个月。

二、县医院的放射科一般设备较差, 如果操作技术不熟练甚至失误会影响介入性治疗的疗效。本院做介入性治疗的操作中, 操纵导管插至肝总动脉的时间长达 1.5~2 小时, 更难以达到肝固有动脉或超选导向到肿瘤的主要血管分枝。仅插入肝总动脉作灌注化疗的比例较高, 治疗效果自然较差。

三、县医院的病人大多来自农村, 病家的经济承受能力较低。农村的病人起初迫切要求做介入性治疗, 对延长生命的欲望较高, 后因经济承受能力低而终止

治疗者较多。例如一例单一巨块型肝癌病人, 做了 3 次介入性治疗, 经复查, 癌肿渐有缩小, 后因经济困难终止治疗, 生存 8.5 个月。如一例女性, 42 岁, 巨大型多发肝癌病人, 数十里远赶来治疗, 首次介入性治疗二周后因顾虑经费而自动出院。又有五例做了 2~3 次治疗, 见疗效缓慢, 经济困难而终止治疗。

四、临床辅助治疗是否及时也会影响肝癌介入性治疗的疗效。本院没有设置肝癌专科病房或肿瘤病房, 做肝癌介入性治疗的病人分散在三个内科病区的综合病房内, 给管理及临床辅助治疗造成困难。有的肝癌病人介入性治疗后临床没能给予特殊处理, 没有引起临床医生、护士的足够重视和关心, 由于临床医生不熟悉肝癌介入性治疗后的处理, 时常要求放射科医生去关心、联系和协调, 对介入性治疗有一定影响。

综上所述, 四个方面的因素均会影响肝癌介入性治疗的疗效。所以, 选择病例应根据肝癌的类型、大小、范围, 肿瘤的特征, 肝、肾功能等情况, 严格掌握适应症。并熟练掌握操作及超选导向技术, 并建立健全介入性治疗的肿瘤专科病房, 加强临床辅助治疗。这样, 在县级医院开展肝癌介入性治疗, 才能取得满意的效果。

* 邮政编码 201318