

肝癌的介入放射学新进展

第二军医大学长海医院放射科* 贾雨辰 王振堂 田建明 刘 峙

动脉内灌注药物(TAI)和栓塞(TAE)治疗肝癌,近年来又有很大进展。本院已收治 1500 余例,插管化疗或栓塞近 3000 人次,现结合文献综述如下。

一、TAI 和 TAE 的理论根据

(一) 血液供应^[1]:

1. 正常肝脏的血液供应: 25%~30%来自肝动脉, 70%~75%来自门静脉。

2. 肝癌的血液供应: 90%~99%来自肝动脉。因此, 栓塞或结扎肝动脉后, 肝癌的血供可减少 90%, 致使肿瘤坏死。

3. 双重血液供应^[2]: <7mm 的小肝癌 38.46% 为双重血液供应, 19.23% 单由门静脉供血, 42.3% 为动脉供血。大肝癌肿瘤的包膜上有动脉和门脉的双重血供。

(二) 肝脏的氧供应^[1]: 肝脏的氧供应, 肝动脉和门静脉各提供 50%, 如氧供应减少 50%, 仍可维持正常功能。

(三) 肝动脉非终末动脉: 肝动脉结扎 24 小时后, 在叶段之间、包膜下即可出现侧枝循环。侧枝循环有 26 种之多。

(四) 肝脏代偿功能好^[3]: 切除正常肝组织的 70%~80%, 剩余的肝组织甚至留 10%, 即可维持正常的代谢功能。实践证明, 占据率达 80~90% 的肝癌, 肝功能往往无异常。

(五) 动脉内药物灌注的优点: (1) 动静脉灌注后, 瘤区和正常组织内药物的分布 IVI 约 10% 的药物进入靶动脉; (2) 药物浓度与供血动脉血流量的关系, 颈外 A 占全身 A 流量的 4%, 故超选插管可提高浓度 25 倍; (3) 药代动力学根据^[45]: $R_t(RE) = 1 + \frac{Cl_b}{Q}$

相对暴露 = 1 + 总体清除率/肿瘤血流

① IAI 较 IVI 高 6 倍; ② IVI 仅 1/100~1/1000 药液进入瘤组织^[6]; ③ 阻断血流: 10 分钟提高血药浓度 6~7 倍, 30 分钟可达 30 倍。

(4) 从抗癌药的药理特性说明 TAI 的优点: ①CCN-SA 类剂量依赖性药物剂量增 1 倍, 杀伤癌细胞的能力增加数十或上百倍; ②TAI 能减少抗癌药物与血浆蛋白结合, DDP 经 IVI 2 小时后, 98% 与血浆蛋白结合, 仅

2% 发挥抗癌作用。TAI 比 IVI 的药物有效值高 2~22 倍, 提高疗效 4~10 倍^[5]; (5) 动脉血流缓慢化疗 (Arterial Stasis Chemotherapy), 如用含药微球作动脉内灌注可提高药物浓度 13~15 倍。

二、适应症和禁忌症

(一) 适应症: 无黄疸、无腹水、无严重食管静脉曲张, S.B < 51.3 μmol/L, ALT < 5000 nmol/L, 白细胞计数 $3 \times 10^9/L$ 以上, 血小板 $5 \times 10^9/L$ 以上, 心、肾功能正常, 肿瘤占 70% 以下, 门脉主干无完全栓塞^[7]。

(二) 禁忌症: 碘过敏, 严重肝、肾功能不全。一般把门脉主干癌栓和动脉门脉瘘作为绝对禁忌症。根据我们的实践证明, 有动脉门脉瘘的患者门脉内都有大小不等的癌栓, 为了更好地控制肿瘤灌注 10ml 左右碘油乳剂是有益无害的。如有大的动脉门脉瘘也可用明胶海绵条进行栓塞^[7]。

三、栓塞与化疗方法

(一) 留置导管法: 过去多采用手术切开插管, 现已改为经皮穿刺法, 由于经股动脉插管病人活动不便, 可经肱动脉穿刺, 但也因并发症多而很少使用。皮下包埋型输液器, 由外科医师术中插管固定并连接小型输液器埋藏于皮下, 定期灌注药液保持瘤组织中高浓度, 但易发生药物性胃溃疡和胆道炎症, 为防止胃肠道严重并发症的发生, 可借助介入疗法于术前行胃十二指肠动脉和胃右动脉栓塞术。小剂量间歇性 IAI, 保留导管 1~18 月, 有效率为 69.5%。

(二) 栓塞疗法的分类:

1. 近端(中心性)栓塞: 肝固有动脉和 1 级分支大血管被栓堵, 常用的栓塞剂为明胶海绵条、不锈钢圈和 IBC 胶等。易发生侧枝循环, 肿瘤不易坏死。

2. 远端(末梢性)栓塞: 常用碘油、明胶海绵粉、聚乙烯醇和微球等, 肿瘤易坏死, 效果好。

3. 叶段性或分次肝动脉栓塞术: 对范围广泛的肝癌, 可分次交替化疗栓塞。

4. 侧枝循环栓塞术^[8]: 近膈面的肝癌常有膈下动脉供血; 而肝下部的肿瘤往往由胃十二指肠动脉参与供血; 在栓塞肝动脉的同时, 栓堵这些侧支可大大提高疗效。介入治疗后往往有肝动脉主支的狭窄或闭塞, 经侧支治疗更是十分需要的。

* 邮政编码 200433

5. 动-门脉联合疗法^[9]: 由于肝癌有双重血液供应, 肝动脉栓塞化疗常不能完全使肿瘤坏死, PVE 可使主瘤坏死率从 TAE 的 23.3% 提高到 64.7%。

6. 球囊导管阻塞法^[10]: 可用以诊断治疗。(1) 球囊阻断肝动脉造影(BOHA): 通常以 3ml/秒的慢速注入造影剂 30~40ml, 能显示甚至 1~2mm 的小病灶;(2) 球囊阻断动脉内灌注疗法(BOAI): 可提高肿瘤区的药液 30 倍, 且停留时间长。

7. 水门汀疗法^[11]: 超选插管动脉内碘油灌注, 超过一定限量后, 碘油即从肝窦返流至门脉小支, 达到动脉同时治疗的目的, 中村仁信称之为“水门汀疗法”。1、2 年生存率为 86.7% 和 60.7%。

8. 动脉升压疗法^[12]: 肿瘤血管对血管活性物质不起直接反应, 在收缩药的反应上, 产生继发的被动性血管床扩张。肝动脉内灌注 AT-Ⅰ 后, 瘤区血流量比非瘤区高 3.3 倍, 100 秒达最高值。因此, 用此药既可提高疗效, 又保护了正常组织少受抗癌药的毒害。有人用正肾上腺素 20~50μg 混入 MMC 和 ADM 中, 使患者的生存期延长一倍。以 2.5~20μg AT-Ⅰ 在灌注抗癌药前 2 秒钟作动脉内推注或将 20μg 的 AT-Ⅰ 混入抗癌药内分次灌注。

9. 夹心面包疗法或夹馅疗法^[13]: 先用碘化油作肝动脉栓塞, 中间注大量的抗癌药, 最后再行碘油和明胶海绵栓塞, 同时应用 AT-Ⅰ 升压药。

10. 化疗性栓塞^[14]: 其主要作用是微囊/球注入到瘤区后, 缓慢释放所含抗癌药, 长时间保持瘤组织内的高浓度(较其他器官高 13~15 倍), 受抗癌药作用的癌细胞对缺血缺氧的敏感性增强, 更易发生坏死, 起到了栓塞化疗相互促进增强的作用。常用的微球/囊有两类:(1) 可降解性,(2) 不能降解性微球。

11. 动脉灌注内放射治疗^[15]: ¹³¹I 或 ¹²⁵I 标记碘油已初步应用于临床, 有效率为 55%。理想的局部内放射核素应能产生 β 射线, 不含 γ 射线, 符合这一条件的有 ⁹⁰Y 和 ³²P, 前者的能量比后者大, 国内已制成钇-90 玻璃微球, 是一个有前途的内放射栓塞剂。

12. 经皮瘤内无水酒精注射: 对小肝癌可完全治愈, 大肝癌可结合 TAI 和 TAE 杀灭肿瘤边缘部的癌细胞。酒精用量根据肿瘤大小而定, 注射 0.3ml 平均坏死范围为 0.5cm × 0.5cm × 0.5cm, 一般用量为 5~10ml, 不超过 20ml, 每周 1 次, 10 次为一疗程。有效率为 90%, 一年生存率占 92%。主要副作用是局部疼痛、发热和一过性黄疸。

日本学者认为肝癌的治疗历经了三个时代: 化疗, 外科手术切除, 介入治疗和无水酒精注射。

13. 部分脾动脉栓塞与肝动脉插塞并用治疗肝癌^[16]: 原有脾功能亢进血小板降低的患者, 肝动脉栓

塞化疗 1~3 天后, 血象会再度降低, 易发生上消化道出血(占 10.2%), 生存率较低。部分脾动脉栓塞 2 周后即见血小板上升, 预后明显改善。脾栓塞可与 THAE 同时进行, 一般用明胶海绵粉行脾动脉 30%~60% 的部分性栓塞, 患者易于耐受, 效果较好。

四、抗癌药物与栓塞剂的选配

(一) 抗癌药的疗效比较^[17]: 临床试用证明 LP·G-STAE·CDDPTAI 较 LP·GSTAE·ADMTAI 的效果好, 主瘤和子瘤坏死率分别为 85%、77% 和 50%、40%。CDDP·ADMTAI·TAE 较 ADM·MMCTAI·TAE 为好, 肿瘤缩小率 >50% 的前组为 30% 而后组为 13%。

(二) 碘油在肝癌的组织中选择积存特性的原因:(1) 与碘油的粘稠度、表面张力有关的物理因素;(2) 与肿瘤新生血管的血液流速、压力有关的血流动力学原因;(3) 肿瘤血管缺乏神经、肌层, 致使管壁不能收缩、流速缓慢, 粘附的碘油不易被冲掉, 部分碘油向管腔外渗出;(4) 碘油和正常血管的内皮细胞均带负电荷, 而癌肿新生血管的内皮细胞带正电荷, 异性相吸也是碘油在瘤内滞存的原因之一。

(三) 碘油的作用^[18]: 碘油不是阻断电流的理想栓塞剂, 而是抗癌药的重要载体。碘油抗癌药乳剂在肝癌组织内保持高浓度。实验证明用 ¹³¹I 标记碘油, 肿瘤内的放射性较血流内高数千倍, 抗癌的生物活性大大高于周围血流。碘油 ADM 乳剂于肝动脉灌注后, 20~27 天癌组织中的浓度为 1.233~6.636μg/g, 47 天仍可测到。碘油能在肝窦内形成微栓, 少量碘油(<5ml) 仅能栓堵部分肝窦, 不造成血流阻断, 大量碘油则充满肝窦并向门脉小支反流, 使末梢门脉显影且与碘油用量呈正相关。碘油用量 <10ml 门脉出孔率为 29%, 10~20ml 为 69%, >20ml 为 86%。

(四) 碘油制剂:(1) SMANCS 动脉内灌注, 大分子亲脂性抗癌药物以 1mg:1ml 的比例作动脉内灌注, 用量为 3~8ml, 平均 4ml, 并可与 MMC 或 ADM 混合注射;(2) 碘油与 MMC 混悬液中加入单硬脂酸铝可延缓吸收、提高疗效;(3) CDDP、碘油混悬液: CDDP 90~100mg, 每 20mg 加入碘油 1ml, 亦可加入磷脂酰胆碱(PC)等表面活性剂, 制成乳剂作动脉内灌注;(4) MMC、ADM 与碘油的混悬液: 根据肿瘤大小, 碘油用量为 6~30ml, 加入 MMC 10~20mg、ADM 30~40mg, 亦可加入 1~2ml 多相脂质体促进乳化;(5) MFA 碘油乳剂: Tada 等利用 MMC 10mg、ADM 10mg 溶于 10ml(500mg) 5-Fu 中, 然后加入 10ml 碘油, 制成碘油乳剂(W/O), 微粒大小在 5~45μm 之间。

五、并发症

(一) TAI 治疗常见的并发症是化学性肝炎引起的肝损害, 高达 58.7%, 其次是胆囊炎, 胆管炎, 胆管狭窄

占 17.4%, 特别多见于保留导管的患者^[19]。

(二) TAI 反复应用可引起血管硬化、狭窄和闭塞, MMC 比 ADM 和 CDDP 更严重。

(三) TAE 可有上消化道出血, 胃镜证实用 TAE 后 54.3% 可见糜烂性胃炎或胃溃疡。

(四) 有 A-VS 的患者常并发肺栓塞、肺炎和间质性肺炎。

(五) 假性动脉瘤: 文献少有报道, 我们遇到 8 例约占检查人数的 0.5%;

(六) 其他: 呃逆, 导管打结, 肝破裂。

综合国内外文献和我们自己的体会, 肝癌的介入治疗应以碘油、抗癌药乳剂和明胶海绵三结合方式作为基本模式, 在此基础上应用微球、夹心面包疗法、水门汀疗法和升压疗法, 定会进一步提高疗效^[20]。

参考文献

- 1 吴孟超, 等. 肝脏外科学, 第一版, 上海: 上海科技出版社, 1982: 417.
- 2 Ackerman NB, et al. The blood supply on experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. Surg 1974; 75:589.
- 3 Chuang VP, et al. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. Radiology 1981;140:51.
- 4 李振, 等. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗, 第一版, 北京: 人民卫生出版社, 1990: 27.
- 5 Chen HG, et al. Intraarterial infusion of antitumor drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of response. Cancer Treat Rep 1980;64: 3140.

- 6 Taguchi T, et al. Arterial Infusion Chemotherapy 1st ed. Tokyo, Jpn. J. Cancer and Chemother. Pub. Inc., 1989;3812.
- 7 刘琦, 等. 肝癌侵犯门静脉的影像表现及其临床意义. 中华放射学杂志 1991;25: 152.
- 8 田建明, 等. 肝动脉闭塞后肝癌的侧枝循环通路分析. 中华放射学杂志 1992;26:344
- 9 Kinoshita H et al. Preoperative portat vein embolization for hepatic carcinom. World J surg 1986;10:803.
- 10 高岛澄夫, 他. 新レい肝动脉造影法 Balloon-Occluded hepatic arteriography. 临床放射学 1984;29:3
- 11 中村仁信, 他. 肝细胞癌にスよする肝区域性动脉同时塞栓化疗法(リット疗法)肝臓. 1990;31:1094.
- 12 Onohara S, et al: Intraarterial cis-platinum infusion with sodium thiosulfate protection and angiotensin II induced hypertension for treatment of hepatocellular carcinoma. Acta Rad 1988-29:197.
- 13 左左木洋, 他. 肝细胞癌にうよする新レい动注化学栓塞疗法日本癌治疗学会志 1986;21:647
- 14 郝楠馨, 等. 甲氧蝶呤明胶微球术前动脉内化疗栓塞治肝癌临床医学影像杂志 1991;2:129.
- 15 董永华, 等. 肝癌介入导向核素内放射治疗国外医学(临床放射线分册) 1991;5:261.
- 16 山本亮辅, 他. 部分腺动脉塞栓并用肝动脉塞栓治疗肝癌肝脏 1989;30:131.
- 16 王云, 等. 肝癌的顺铂局部化疗国外医学(临床放射线分册)1992;1:10.
- 18 Nakamura H, et al. Iodized oil in the portal vein after arterial embolization. Rad 1987;162:849.
- 19 贾雨辰, 等. 实体瘤介入治疗的并发症及其防治实用外科杂志 1992;12:271.
- 20 林贵, 等. 肝动脉化疗、栓塞治疗中、晚期肝癌的疗效和影响因素中华放射学杂志 1992;26:311,

防止X线胶片粘连的方法

(李学银《中华放射学杂志》1992;26:8)

我院用生石灰防止夏季胶片的粘连、发霉、变质等, 取得了较好的效果。此法适用于没有空调设施的放射科, 现介绍如下:

夏季湿度大, 暗室里尤甚。铅箱里的胶片常因湿度大而粘连在一起或发霉、变质, 若用力撕拉粘连在一起的胶片, 胶片很易被撕坏, 造成废片, 带来损失。我们利

用生石灰具有吸潮作用这一特点, 用三层白布缝成一个能容纳 1~1.5kg 生石灰的口袋, 放入铅箱里, 经常检查口袋里石灰的情况。若发现已变成粉状, 说明这些石灰吸潮作用变弱了。再换上新的生石灰即可。我院使用该法已有 5 年, 只要及时更换石灰, 便可达到防潮的目的。