

## 中晚期肝癌根治术后介入放射学治疗的临床研究

李茂全 王 烈 陆继珍 颜志平

周康荣 余业勤 王 瑜 姚如祥

**摘要:** 报告 153 例中晚期肝癌根治术后行肝动脉内化疗栓塞的结果。所有患者于根治术后 45~90 天行介入治疗, 两组共计治疗 497 次, 其中单纯肝动脉内化疗灌注 399 次, 化疗栓塞 98 次, 平均每例行 3.65 次, 最多 12 次。本组资料 1、2、3 年复发率为 20.3%, 44.4%, 和 55.6%, 低于文献报告。其生存率 1、2、3 年分别为 70.6%, 60.8%, 55.6%。本研究表明: 外科切除+预防性肝动脉内化疗栓塞, 可提高中晚期肝癌的生存率和降低术后复发率, 是一种有效可取的术后治疗方法。

**关键词:** 肝肿瘤 外科切除 动脉内化疗灌注 化疗栓塞

### Postoperative Intraarterial Chemotherapeutic Infusion or/and Embolization after Radical Resection in Advanced Liver Cancer

Li Mao-quan, et al. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Shanghai Medical University (200032)

**ABSTRACT:** Postoperative intraarterial chemotherapeutic infusion or/and embolization were performed in 154 patients with advanced hepatocellular carcinoma after radical resection, from 45 to 90 days, totally 497 times including hepatic arterial infusion (HAI) 399 times, and chemoembolization (HAE) 98 times. With an average of 3.65 times per patient, the utmost reached a time. The recurrence rates in this series 1, 2, 3yr were 20.9%, 44.4%, 55.6% respectively, after interventional management, somewhat lower than those of the other reports, the survival rates of 1, 2, 3yr were 70.6%, 60.8% and 55.6% respectively. After all the result suggested that surgical resection combined with preventive HAI or HAE would increase the survival rates of small liver cancer and decrease the recurrence rates greatly.

**Key Words:** Hepatic neoplasm Surgical resection Chemotherapeutic Infusion Chemoembolization

原发性肝癌根治术后, 瘤体复发转移的主要根源是瘤体过大, 包膜不完整, 门静脉癌栓及慢性肝硬化<sup>[1]</sup>, 目前尚无防范术后复发的有效手段, 对于亚临床肝内复发最为有效的治疗, 依然是二期手术切除<sup>[2]</sup>。本文报告两院自 1990 年 6 月~1993 年 12 月 153 例中晚期肝癌根治术后, 早期多次给予预防性肝内动脉化疗栓塞 (AGI/AGE), 旨在进一步探讨减少中晚期肝癌术后复发, 提高生存率。现将有关结果报告如下。

### 材 料 和 方 法

#### 一、一般资料

本组 153 例, 男性 132 例, 女性 21 例, 年龄 29~65 岁 ( $47.37 \pm 5.18$  岁), 肿瘤直径  $1.0 \times$

作者单位: 200032 上海医科大学中山医院放射科(李茂全、颜志平、周康荣); 上海医科大学肝癌研究所(陆继珍、余业勤); 南京军区福州总医院肝胆外科(王烈、王瑜、姚如祥)

1.0~12.0×16.5cm(平均为 8.5cm),平均体积 67.56cm<sup>3</sup>,其中门静脉左、右支或主干癌栓者 146例(94.1%)。并肝硬化者 124 例(81.1%)。肝内肿瘤单发 119 例,两个者 24 例,三个或以上者 16 例。总计病灶数为 191 个,包膜不完整者 179 个。按 TNM 分期标准:Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 67 例,Ⅲ期 83 例。

二、肝癌根治的标准为(1)无肉眼残瘤,无远处转移;(2)术前甲胎蛋白>400ng/L,术后二周甲胎蛋白须降至<20ng/L 或以下<sup>[3]</sup>。

三、肝癌根治术后介入治疗的适应证:(1)肝功正常:总蛋白>5.8g,白蛋白>3.4g,黄疸指数<5U,GPT<40U,(2)白细胞>4×10<sup>9</sup>/L,(3)心、肺、肾功能正常,伤口基本愈合。(4)无明显食道静脉曲张,(5)出凝血时间正常。

四、所有患者于术后 2 周~3 个月行预防性介入治疗,先行肝动脉造影,根据其表现,再超选至肝固有动脉,或病灶供血动脉,若未见明显肝内复发或残留病灶者行单纯化疗药物灌注(HAI 治疗 399 次)。如有肝内复发或残留组织给予碘化油+抗癌化疗药物混合栓塞(HAE 治疗 98 次),碘化油的剂量按 1~2ml/每 1cm 肿瘤直径。两组共计治疗 497 人次,平均每 3.56 次,最多 12 次,每人平均治疗间隔为 2.82 月,化疗药物及用量见表 1 所示。

五、所有患者于术后定期行肝功能,AFP,B 超、CT 检查。其随访时间,1 年为每月复查一次,2 年内间隔 4~6 月,3 年及以上者 8~12 本复查一次。肝功能异常,AFP 升高,B 超、胸片可疑病灶者行 CT 检查。

表 1 化疗方案及药物剂量

化疗方案	次数	药物	剂 量
5-Fu+CDDP+ADM	147	5-uF	750~1000mg
5-Fu+CDDP+MMC	114	CDDP	100~200mg
5-Fu+卡铂+MMC	50	MMC	10~20mg
5-Fu+卡铂+ADM	187	ADM	30~60mg
化疗方案+碘化油	98	碘化油	4~20mg

## 结 果

一、生存时间及生存率 本组 153 例行预防性HAI/HAE治疗后的中位生存率为28.75±3.57月,最长存活时间为 54 个月,至今存活 56 例,死亡 97 例(死亡原因主要有肝功能衰竭 30 例,上消化道出血 43 例,多器官衰竭 8 例,肺、肾上腺、脑转移 13 例,其他原因 3 例)。

本资料的 12 个月生存率为 70.6%(108 例),24 个月为 60.8%(93 例),36 个月为 36.6%(56 例)。其中 12 例肝包膜完整的至今存活,病理分化高者肿瘤 37 例,至今存活 8 例,术前 AFP 阴性 15 例,至今存活 6 例。本资料同时显示:其生存时间亦与化疗方案密切相关,二种以上的化疗方案交替使用,其生存时间长。

二、复发率 本资料显示,肝癌复发转移主要部位为肝内局部扩散(53 例),肺部(21 例),骨髓(4 例),脑(2 例),肾上腺(3 例),其他(1 例)其复发的时间,3 个月内 3 例(1.96%),6 个月内 9 例(5.98%),1 年内复发 32 例(20.9%),2 年内复发 68 例(44.4%),3 年内复发 85 例(55.6%)。详见表 2。

三、介入治疗的并发症 胃肠道反应有:恶心、呕吐、腹胀、纳差。轻度的肝功能损害,肝区胀痛,粒细胞暂时性下降,部分患者可有消道出血或鼻衄,大多数发热在 39℃ 以下,经保肝及对症处理后常于一月内恢复正常。

表 2 生存率及复发率

	1年	2年	3年	平均(月)
生存率	70.6% (108例)	60.8% (93例)	36.6% (56例)	28.15±3.57
复发率	20.9% (32例)	44.4% (68例)	55.6% (85例)	

## 讨 论

目前临床最多见的肝癌仍为中晚期,早期肝内转移和多病灶,概括为:术后复发、转移的

表 3 术后 HAI/HAE 复发的  
部分及时间\*(例/月)

	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
肝内	1	2	4	5	4	5	5	7	6	5	4	2	3
肺			1	4	4	1	3	2	2	1	2		
骨			1		1			2					
脑				2									
肾上腺					3								
其他							1						

注: 该月所出现转移病例数

重要根源。肝癌切除后进行预防性肝内化疗灌注、栓塞。可进一步延长中晚期肝癌的生存期, 减少肝内复发与转移。

### 一、预防性 HAI/HAE 的重要性

国人肝癌多伴有肝硬化及慢性肝炎, 肝硬化可有多个中心发生癌变可能, 外科切除目前有癌灶及相应肝段切除两大类, 无论何种方法, 即便扩大手术范围, 肝硬化基础的存在, 加之潜在的致癌因素长期存在, 并不能根治癌灶; 再者, 切除癌灶巨大, 肝包膜不完整, 及门静脉癌栓形成, 以及术中切除对肿瘤的挤压等人为因素, 均可导致转移; 加之, 切除后相对机体免疫力及抵抗力低下, 也可以造成肝内早期扩散、复发和转移。基于上述原因, 在肿瘤术后, 相对发生转移高危期, 进行预防性治疗是完全必要。肝内化疗、栓塞可直接对肝内残留癌细胞及有可能癌变细胞杀伤。对根治后, AFP > 20ng/L 者血管造影检查, 未发现明确肝内占位, 亦进行小剂量(不超过 5ml)碘化油混合乳剂栓塞, 之后 CT 随访即可明确诊断, 亦可早期治疗, 其局部浓度高而全身副反应小, 较常规的化疗并发症少。本组患者行切除术后 3 周以后进行介入治疗, 并予干扰素, 白细胞介素-Ⅱ 综合治疗, 取得较满意的效果。作者认为: 手术切除系统性肝内化疗灌注, 加免疫治疗, 是提高肝癌患者生存率的有效方法。

### 二、早期发现病灶、早期治疗

本组 7 例患者在术后 6 个月, 肝动脉造影示, 发生肝内转移、复发。血管造影较常规 CT、B 超检出早期肝内小病灶更为敏感(5mm 以上病灶即可检出), 而检出病灶者除大剂量冲击化疗外, 还可同时进行化疗栓塞。多数患者是在先行血管造影及时发现病灶, 再行预防性治疗, 间隔 45~90 天, 重复 3 次以后有 48 例(45.4%), 3 年随访未发现复发。说明: 中晚期患者预防性 HAI + HAE + 免疫治疗能有效控制复发及转移。7 例中除 2 例死于肝肾功能衰竭外, 其余存活; 即说明早期发现肝内复发, 及时化疗, 对复发者即可明显提高生存期。

### 三、提高生存率、降低复发率

本组生存率较之文献报告单纯手术 + 免疫治疗者要高<sup>[1]</sup>。而复发率较我院林芷美报告要低<sup>[2]</sup>, 提高生存率降低复发率, 可以从以下三方面着手, 首先, 改进预防性治疗方法。本组对于门静脉癌栓患者, 除肝动脉内预防化疗灌注/栓塞外, 还有意将 1/3~1/2 化疗药自脾动脉注入行间接门静脉化疗, 这样可预防门静脉癌细胞外移。其次, 加强保肝措施。一方面多数患者存在肝硬化, 另一方面化疗药灌注对正常肝脏损伤, 作者提倡中药结合长期保肝, 同时改善饮食习惯。第三, 改进化疗药物方案, 减少残存癌细胞耐药性, 本组多行三种化疗方案, 且几种化疗方案交替使用, 以便充分发挥药物疗效。

### 参考文献

- 1 林芷英, 周信达, 余业勤, 等. 原发性肝癌根治切除术后复发和治疗. 1991; 29: 93.
- 2 余业勤, 陆继珍, 汤钊猷. 中国肝癌外科治疗进展. 中国实用外科杂志; 1991; 11: 457.
- 3 汤钊猷. 影响小肝癌预后因素分析及提高远期疗效的途径. 中华消化杂志 1990; 10: 65.
- 4 Archer SG. Visualisation of Small Liver Metastases Br J Surg 1989; 29: 545.
- 5 王六翔. 经植入式灌注装置行肝动脉门静脉双介入治疗晚期原发性肝癌. 肿瘤 1994; 14: 2.