

肝癌经导管动脉灌注栓塞中操作技术对疗效的影响

欧阳庸 马和平 张学军 张晓琴 王 琦

摘要: 对 50 例肝细胞癌(HCC)作 105 疗次经导管动脉灌注栓塞术(TAI/TAE)。发现 16 例 TAI/TAE 操作技术不当,包括:肝动脉超选插管不成功 6 例;首次或第 2 疗次后之 TAI/TAE 术中经狭窄肝动脉再插管失败 6 例;其余 4 例为未发现肿瘤的寄生性膈下动脉供血,因而未对其行 TAI/TAE 治疗,是由于在 TAI/TAE 术中忽略了腹主动脉造影造成。此 16 例操作技术不当的分析显示:肿瘤缩小程度多小于 50%,或无变化,少数病例肿瘤较前增大。16 例之肿瘤缩小率与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。笔者认为 TAI/TAE 操作技术不当可明显影响 HCC 之 TAI/TAE 疗效。

关键词: 肝癌 灌注 栓塞 治疗性

Influence of Operative Technique on Therapeutic Effect of TAI/TAE in HCC

Ouyang Yong, et al. Department of Interventional Radiology,
Inner Mongolia Autonomous Region Hospital, Huhehaote 010017

ABSTRACT: Fifty cases of HCC with 105 procedures of TAI/TAE performed by DSA system were analysed retrospectively. Improperly operative technique used in the procedure of TAI/TAE was found in sixteen cases of this series, included: unsuccessfully superselective catheterization of the hepatic artery in 6 cases, resulting from the unskillful catheterization or the abnormality of target arteries, etc. Failure recatheterizations of the hepatic arteries in the initial or subsequent procedures of TAI/TAE were occurred in the other 6 cases. (because of the stenosis/obstruction of hepatic artery resulted from the intimal injury of the target artery by repeated catheterization, the infusion of anticancer drugs (MMC, 5-Fu) and excessive embolization of hepatic artery with gelatine sponge, etc); In the remaining 4 cases, the tumor's parasitic vessels-inferior phrenic arterier were neglected due to no abdominal aortography was performed. The results of 16 cases with improperly operative technique of TAI/TAE showed that the decrease of tumor's size was frequently less than 50 per cent, or no change, and in few cases the size of tumor became larger than before. Comparing the decrease rate of tumor in this 16 cases with the comparative group also confirmed the presence of the significant difference ($P < 0.01$). Finally we considered that the improperly operative technique used in the procedure of TAI/TAE, including the operative technique and procedure of catheterization, angiography, infusion and embolization, etc., may be a markedly affecting factor on therapeutic effect of TAI/TAE in HCC.

Key words: Hepatic carcinoma; Infusion; Embolization; Therapeutic

作者单位: 010017 内蒙古自治区医院介入放射科

本文通过对资料完整、随访 3 年以上之 50 例肝细胞癌(HCC)105 疗次经导管动脉灌注化疗栓塞术(简称 TAI/TAE)的回顾性分析,并结合文献复习,着重就操作技术因素对 HCC 之 TAI/TAE 疗效影响作了探讨。

资料和方法

50 例中,男 43 例,女 7 例;年龄 28~66 岁,平均年龄 52.9 岁;有明确乙型肝炎史 46 例(92%),肝硬化 22 例(44%);伴有黄疸 7 例,腹水 10 例,恶病质 5 例和远隔脏器(肺、骨、脑等)转移 9 例。全部病例 TAI/TAE 每疗次前,都例行作肝脏超声和 CT 扫描、肝动脉 DSA、AFP、肝肾功能化验、血象、食管钡餐造影和胸片等。50 例中,HBsAg 阳性 39 例(78%)、肝功能明显损害 19 例(38%)、AFP 值 100~4000 ng/ml 36 例(72%);超声和 CT 扫描表现为巨块型 40 例、结节型 8 例和弥漫型 2 例、瘤体直径>10 cm 30 例(60%)。50 例 DSA 中,47 例(94%)肝动脉发自腹腔动脉(CA),发自肠系膜上动脉(SMA)或胃左动脉 3 例(6%);8 例(16%)同时有膈下动脉(IPA)寄生性供血,其中 4 例在第 2 疗次或以后始被发现,6 例(12%)在首次或第 2 疗次后肝动脉呈现严重狭窄/闭塞,均伴有多数侧支供血,瘤体供血动脉显增粗,亦可见程度不等的肿瘤血管和肿瘤染色;21 例(42%)门脉癌栓/动静脉瘘。综合 50 例之临床表现、实验室和影像学检查所见等,确认符合 1977 年全国肝癌防治研究协作会制定的 HCC 诊断标准;按其临床分期标准,Ⅱ期占 29 例(58%),Ⅲ期 21 例(42%)。

50 例皆在局麻下采用 Seldinger 法经股动脉穿刺逆行插管,常用 5F 猪尾导管以及 7F 向右两弯导管、Cobra 导管和盘曲导管;先于日本 TOSHIBA DFP-03A DSA 系统下行腹主动脉、CA 和 SMA DSA(包括经 SMA DSA 之门脉造影),之后将导管超选插入瘤体供血动脉(包括变异性和寄生性供血支)行 TAI/TAE。一般使用离子型造影剂(复方泛影葡胺和 Angiografine)少部分病例曾选用非离子型造影

剂(Omnipaque 和 Ultravist);动脉 DSA 时造影剂浓度为 30%(=1/2×300 mgI/ml),经 SMA DSA 显示门脉时用 60%(=300 mgI/ml),术中试验注射用 76%浓度,注速和剂量随靶血管和目的的不同而异。TAI 常联合应用丝裂霉素(MMC)10~20 mg,顺铂(DDP)80~100 mg 和 5-氟脲嘧啶(5-Fu)1000~1500 mg,少部分病例曾使用阿霉素和卡铂等。周围性栓塞(TAE-Lp)早期应用 40%碘化油与 10 mg MMC 的混悬剂,后期改用 38%超液化碘油与直接溶入其中之 10 mg MMC 充分混匀而成的乳剂,碘油用量为 6~15 ml;中央性栓塞用明胶海绵细条(TAE-Gs)或不锈钢圈。对合并门脉主干或主支癌栓者,仅行 TAI 治疗;合并动静脉主支瘘者,先以 GS 或不锈钢圈栓塞瘘道,其后根据情况再行 TAE-Lp 治疗;合并动静脉周围支瘘者,仍慎行 TAE-Lp+Gs 治疗。一般 30~40 天进行一疗次,3~4 疗次后间隔时间适当延长。

50 例 105 疗次 TAI/TAE 中,我们将因主观和客观原因而未能按上述操作技术和程序进行 TAI/TAE 的 16 例称之为“操作技术不当”组,将按上述操作技术要求进行 TAI/TAE 的其余 34 例列为“操作技术适当”组以作对照,对两组之肿瘤缩小率作以比较和统计学分析。肿瘤缩小率是根据 CT 和 DSA 测得瘤体之长、宽径值代入下列公式获得:术前瘤体长径×宽径—术后瘤体长径×宽径/术前瘤体长径×宽径,并将其分为>50%、<50%和不变/增大三组。

结果和分析

“操作技术不当”16 例的结果分析。(一)未能将导管超选插入供血肝脉者 6 例,其原因是由于早期术者插管技术不熟练所致,部分是由于老年患者的动脉硬化导致 CA 与其分支明显迂曲或因巨大瘤体和明显增大的肝脏使 CA 与其分支推移变位或供血肝动脉的先天性变异所致。此 6 例由于导管先端只置于 CA、肝总动脉或未能从 SMA 深入由其分出之变异肝动脉内,因而多数只能作 TAI 治疗,个别慎行 TAE-Lp 者,注入之碘油乳剂量也不足,明显影

响了 TAI/TAE 疗效(图 1);(二) 首次或第 2 疗次 TAI/TAE 后经靶动脉再插管失败者 6 例,其原因是由于前一、二疗次 TAI/TAE 术中下列不适当操作技术因素导致肝动脉严重狭窄/闭塞:(1) 早期术者对肝动脉的过度 TAE-Gs 导致缺血、缺氧和血栓形成;(2) 早期术者插管技术不熟练,反复多次插入的导管先端对血管内膜的机械性损伤;(3) 多次经导管注入化疗药(尤其是 MMC、5-Fu)和高浓度离子型造影剂对靶动脉内膜的化学刺激和直接毒性作用。此 6 例疗程中观察到:原已缩小的瘤体复见增大,侧支供血丛生,瘤周子灶或/和肝内新灶出现以及 AFP 值降而复升和临床症状恶化(图 2);(三) 其余之 4 例是未能及时发现和处理肿瘤之寄生性供血-IPA 供血和超选插管作 TAI/TAE 治疗,其原因主要是术者在 TAI/TAE 术中未按规定程序进行造影,一开始即将

导管超选插入供血肝动脉所致;其结果导致瘤灶内碘油潴积量不足(呈缺损型)、瘤体缩小不明显并渐有瘤周子灶或/和肝内新灶出现(图 2,3)。50 例中,“操作技术不当”一组和“操作技术适当”对照组之肿瘤缩小率比较结果,也证实两者有显著性差异($P<0.01$),见附表。此外,本文 50 例中,有 1 例出现严重并发症——胆囊误栓和肝脏多发性梗塞并导致死亡:此例为肝右叶巨块型 HCC,同时有 IPA 寄生性供血,第 2 疗次始被发现和处理,第 3 疗次中 DSA 发现肝左叶新灶并拟行 TAI+TAE 治疗,导管未能超选插入左肝动脉情况下注入碘油化疗药混悬液 15 ml,术中见其大量流向右肝动脉并滞留于其分支中,但未能引起警惕及时中止治疗(图 3)。

讨 论

影响 HCC 之 TAI/TAE 疗效因素包括患者本身状况、肿瘤大小和类型、门脉受累与否及其程度、以及治疗方法和疗次等,近年来国内外各家报道的大病例组 HCC 之 TAI/TAE 近远期疗效观察结果,也与这些影响因素密切相关^(1~4)。本文 50 例 HCC 之生存率和肿瘤缩小率,也随这些影响因素有显著差异($P<0.01$)。

附表 TAI/TAE 操作技术与肿瘤缩小率

TAI/TAE 操作技术	肿瘤缩小率			合计	P 值
	>50%	<50%	不变/增大		
不当	0	5	11	16	$X^2=16.18$
适当	20	6	8	34	$P<0.01$
合计(例)	20	11	19	50	

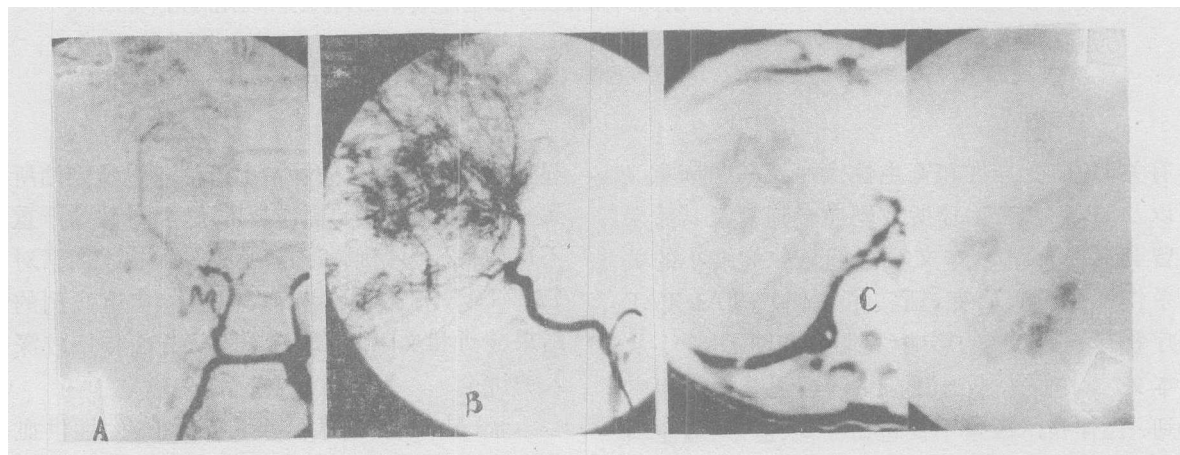


图 1. 男, 66 岁。术前 CA 和 SMA DSA(A, B) 示具有丰富肿瘤血管之肝右叶 HCC 主要由发自 SMA 之副右肝脉供血, 但导管先端未能超选深入该动脉; 术前 CT 增强(C, 左) 示肝右叶巨块型 HCC 瘤灶内大片强化区, 第 3 疗次后之上腹平片(C, 右) 仅见少量碘油潴积于瘤灶之上述强化区内。存活 8 个月。

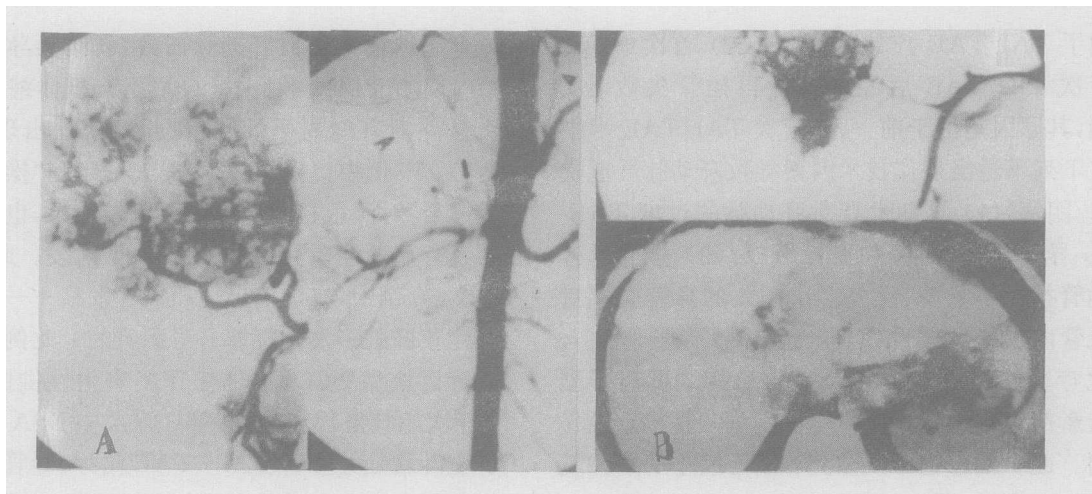


图 2. 女, 28 岁。术前肝固有动脉 DSA(A, 左)见丰富肿瘤血管, 未注意到瘤体内上方之少血区; 第 3 疗次肝动脉插管未成功, 腹主动脉 DSA(A, 右)证实有肝总动脉严重狭窄和一假性动脉瘤(↓)伴侧支供血(↑), 并发现左侧 IPA 增粗(←); 同次行 IPA DSA 证实 IPA 供血并作 TAI/TAE(B, 上); 第 5 疗次后 CT 复查(B, 下)见肝右叶前段碘油滞积良好, 原有缩小之瘤灶复增大以及瘤周出现多数子灶。存活 14 个月。

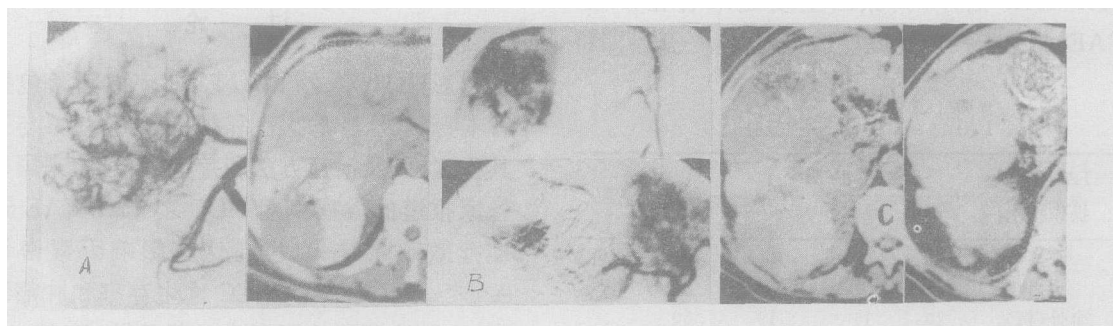


图 3. 男, 65 岁。术前肝固有动脉 DSA(A, 左)见丰富肿瘤血管, 未注意到瘤体外上方之少血区; 术后 CT 复查(A, 右)示肝右叶后段瘤灶内碘油滞积呈缺损状; 第 2 疗次中 IPA DSA(B, 上)证实有 IPA 供血并作 TAI/TAE; 第 3 疗次中肝固有动脉 DSA(B, 下)示肝右叶瘤灶内碘油滞积 > 50% 和肿瘤血管明显减少, 但左叶又出现大片浓密肿瘤染色; 第 3 疗次后 CT 复查(C, 左和右)示胆囊误栓、肝脏多发梗塞和局限性肝萎缩以及残留于肝动脉分支的碘油影。存活 6 个月。

有关 HCC 变异性和寄生性供血及其临床意义以及 HCC 介入治疗所致靶血管损害及其后果曾有文提及^(5~7), 本文对它们与肿瘤缩小的关系作了进一步研究, 证实了它们对 TAI/TAE 疗效有不可忽视的影响(见附表和图 1~3)。从本文“操作技术不当”的 16 例结果分析中观察到: 操作技术因素不仅包括插管、造影、灌注和栓塞等的操作技术和程序, 还包括 TAI/TAE 术中所采用之造影剂、化疗药和栓塞剂的种类、浓度、剂量和配制方法等。本文 50 例中出现的一例胆囊误栓和肝脏多发性梗塞的原因分析,

显然是由于未超选插管情况下注入过量碘油所致; 实际上, 也属于“操作技术不当”导致的严重不良后果。为克服和预防上述操作技术因素对 TAI/TAE 疗效的影响, 我们结合本组病例的结果分析和文献复习, 对下列三方面作一较深入的讨论。

一、早期发现 HCC 变异性和寄生性供血并及时给予有效的治疗措施

HCC 多途径供血可达 40.1%, 其中变异性和寄生性肝动脉多发自 SMA(68.7%)和胃左动脉(15.6%), 寄生性供血常来自 IPA; 而且, 由于变异

性和寄生性供血动脉之开口位置和走行的特异性,使其在选择性肝动脉造影中可被遗漏且超选插管和栓塞成功率低,从而使这些病例的 TAI/TAE 疗效低,生存期也短^[5]。早期发现肝癌之多途径供血的要点是:在 TAI/TAE 术中,尤其是首次 TAI/TAE 时,应常规行腹主动脉、CA 和 SMA 造影,切忌一开始即行选择性肝动脉插管。在实际工作中,提高插管技巧、选择相适应的导管、应用同轴导管和可控导丝等尽力将导管先端深入靶血管,是提高其疗效的关键。

二、肝动脉狭窄/闭塞形成原因和预防

肝动脉狭窄/闭塞在 TAI/TAE 中出现率为 25%~62%^(6,7),可导致其后疗次之肝动脉插管失败,直接影响 TAI/TAE 疗效。其形成原因皆与 TAI/TAE 操作技术有关^(6,7)。本文 6 例肝动脉狭窄/闭塞的引起原因与其雷同,但其中有 2 例在首次 TAI/TAE 术中曾对肝动脉主干作了过量的明胶海绵栓塞,可能更加重了缺血,缺氧和血栓形成,结果早期就出现肝动脉严重狭窄/闭塞(见图 2)。为防止或减少肝动脉损伤,我们认为应注意以下几点:1. 插管:除应掌握熟练的插管技术外,选择性插管时应尽量选用较细的导管(如 5F)和 J 形导丝,尤其在动脉发育细小之年青女性、动脉明显迂曲之老年患者和供血肝动脉呈折弯状态者⁽⁷⁾;另外,选择性插管前先行腹主动脉造影观察 CA 及其分支的开口、走行和形态,有利于导管类型的选择并从而减少反复插管所造成的动脉内膜机械性损伤;2. 造影注射:造影前先行试验注射观察导管先端位置是否恰当,以减轻鞭梢运动对动脉内膜的物理性损伤和高压注入的高浓度造影剂对血管内膜的化学刺激和直接毒性作用(尤其使用离子型造影剂时);3. 灌注栓塞:灌注栓塞前和其过程中应经导管间断注入少量 1%利多卡因和肝素生理盐水溶液,以减少化疗药和栓塞剂等所引起的血管痉挛和内膜损伤;化疗药应选用对血管内膜化学刺激或毒性小者,如阿霉素或表阿霉素,并应充分稀释后缓慢注入;另外,切不可对肝动脉近段作过度的明胶海绵

栓塞,因其是进行插管治疗的通道;4. DSA 的应用:由于 DSA 具有瞬间减影、实时显像、检索再现和“roadmap”等功能,可明显降低造影剂浓度和用量且节时省事,从而可缩短导管在血管腔内滞留时间和减少血管内膜的损害⁽⁸⁾。本文肝动脉狭窄/闭塞的发生率为 12%,低于文献报道^(6,7),可能与此有关。

三、碘油化疗药乳剂的配制和用量以及误栓的预防

TAE-Lp 的作用机理主要是携入化疗药物之载体碘油对肿瘤血管之栓塞作用和缓慢释放的化疗药物的持续化疗作用,其疗效好坏与配制的乳剂稳定性等物理化学特性、用量和瘤灶内淤积量等密切相关。近来施海彬等⁽⁹⁾指出:以超液化碘油配制的含乳化剂的乳剂稳定性最好、油水不分层,化疗药释放缓慢,能以一定的浓度持续作用于肿瘤,可提高临床疗效且易于推注。化疗药物,日本近来多采用阿霉素或表阿霉素;碘油用量(Dml)随肿瘤直径(dcm)成比例增加:肿瘤直径(ϕ) <5 cm, D 略大于 d; $\phi>5$ cm 时, D 等于或略小于 d⁽¹⁾。但在实际工作中,除肿瘤大小外,还应根据肿瘤血供、门脉有无受累及其程度、拟栓塞区面积、肝脏功能和治疗方法(节段性栓塞碘油用量要小些)等来确定碘油用量。其原则是既要达到注入足够量的碘油,又要保证正常肝组织的最小损伤。否则,不是碘油量不足,影响疗效;就是碘油过量,导致肝脏正常组织的梗塞和胆囊误栓等严重后果⁽¹⁰⁾。一般情况下,在超选插管和电视严密监视下缓慢注入碘油化疗药乳剂进行 TAE-Lp,胆囊误栓等严重并发症是可以预防的。

参考文献

1. Uchida H, Matsuo N, Nishimura NI, et al. Chemoembolization for hepatoma with lipiodol and results. See: Edited by Tan L and Siew E: proceedings of 18th ICR. Singapore, 1994:361.
2. Han MC, Park JH, Han JK, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Experiences with 1067 patients in Korea. See: Edited by Tan L and Siew E. Proceedings of 18th ICR. Singapore,

- 1994;365.
3. Hiramatsu K, Nakatsuka S. Embolization in hepatoma-various factors affecting survival rates. See: Edited by Tan L and Siew E. Proceedings of 18th ICR. Singapore, 1994;357.
4. 林贵, 王建华, 顾正明, 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.
5. 田建明, 王飞, 叶华, 等. 肝癌的规则性, 变异性供血及其临床意义. 中华放射学杂志 1994;28:93.
6. 董永华, 林贵, 肝癌介入治疗致靶血管损害的长期随访. 临床医学影像杂志 1993;4:81.
7. 洪澄, 杨四清, 胡国栋等. 长期应用肝动脉栓塞治疗的肝细胞癌患者的影像分析. 临床放射学杂志, 1994;13:301.
8. 欧阳墉. 数字减影血管造影术. 李麟荪, 主编. 临床介入治疗学. 第 1 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 1994:482.
9. 施海彬, 李麟荪, 谈恒山. 碘油抗癌药化疗栓塞剂的理化特性研究. 中华放射学杂志, 1994;28:510.
10. Park JH. Complications of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. See: Edited by The Korea Society of CVIR. Proceedings of 1st APCCVIR. Seoul, 1993;53.

作者书写主题词须知

本刊论著稿刊出主题词。为了帮助作者把主题词列准列全, 请注意以下各点。

1. 刊出主题词的目的, 主要为了便于年终作主题索引, 便于读者检索文献。因此, 要求尽可能标引准, 标引全。

2. 本刊采用“浅标引”, 即标引文章所研究和讨论的重点内容, 仅在研究方法中提及的手段(未作研究和讨论的主体)不予标引。论著类文章一般每篇标引 2~5 个关键词。请尽可能使用中国医学科学院医学情报研究所翻译出版的《医学主题词注释字顺表(1984 年版)(英汉对照)》译自美国国家医学图书馆编辑的《Index Medicus》中的医学主题词表(MeSH)内所列的词。如果最新的 MeSH 中尚无相应的词, 处理办法有: (1) 可选用直接相关的几个主题词组配, 例如, 给有关食管异物的文章标引主题词, 而在 MeSH 中无“食管异物”一词, 则可用 MeSH 中列有的“食管”和“异物”两个主题词分别列出。(2) 如果无法组配时, 可选用最直接的上位主题词, 例如“五硫化物”(MeSH 中无), 则标“硫化物类”(MeSH 中有)。(3) 必要时, 可适当地习用自由词。

3. 肿瘤的标引。肿瘤(neoplasm)包括癌(cancer)、瘤(tumor)和囊肿(cyst)。MeSH 中对肿瘤有两种表达方法, 一种是按发病部位表达(如肺肿瘤、胃肿瘤等), 一种按组织类型表达(如“腺癌”、“癌、鳞状细胞”等)。MeSH 中对恶性肿瘤和良性肿瘤未加区别, 其恶性程度由肿瘤的组织类型决定, 因此, 对肿瘤研究类文章的主题词标引, 尽可能标引两个主题词, 分别表明发生部位和组织类型, 如胃腺癌需标引“胃肿瘤”和“腺癌”。

4. 缩写词一般应按 MeSH 还原为全称, 如“HBsAg”标引“乙型肝炎表面抗原”。

5. 列关键词时, 各词汇之间空两个字, 以便倒装的词汇(如“结核, 肿”)与顺装词汇明显地分开。英文关键词每个词第一个字母要大写。