

肝癌介入治疗的近展

贾雨辰

80 年代后期,对中晚期肝癌广泛地开展了动脉内药物灌注(TAI)或栓塞化疗(TACE),现已被公认介入治疗是最有效的保守疗法,取得了较好的成绩,TACE 的 1、3 年生存率在 44%~68%和 12%~30%之间。而单纯的 TAI 的疗效较差,1 年生存率为 8.8%~20.5%,现已很少单独使用。

一、小肝癌的介入治疗

小肝癌是指<3 cm 的肿瘤,目前倾向于 2 cm 以下的病灶。其传统治疗方法是肝叶切除, Farmer^[1]综合文献报道 1、3、5 年的生存率分别为 33%~80%、20%~50%、12%~39%。近年来,美国对肝癌无肝外转移的患者进行了肝移植,1、3、5 年的生存率分别达到 42%~71%、21%~45%和 20%~45%。中位生存期,<5 cm 的肿瘤为 55±8 月。

由于医学影像学的飞速发展,使得 2~3 cm 的小肝癌易于发现,在日本经治的肝癌 70%其直径<3 cm,但由于伴发肝硬化或为多发性,70%~80%不能手术切除,因此介入治疗肩负着更重要的任务。一般 TACE 很难达到肿瘤完全坏死,而多次重复治疗又易导致肝功能损害。为此,对小肝癌的特殊疗法引起了人们的关注。目前多采用以下处理方法。

(一)中村仁信^[2,3]发现无动-门脉瘘的肝癌,超选动脉内插管灌注 Lp,超过一定量时,即可见 Lp 逸入门静脉,门脉显示的程度与 Lp 用量呈正相关,Lp 量<10 ml 可见 29%的门脉显影,>20 ml 时,86%可见门脉末梢显影,这一现象联想起到了动门脉同时栓塞的设想,中村仁信^[3]称之为“水门汀(Cement)疗法或“浇灌疗法” Charnsangvaeij 称作“过量栓塞疗法(Over embolization)”。1990 年 Uchida^[4,5]根据插管的

部位和深度又提出了“肝段栓塞术(Segmental TAE)”。亚段(Sub-segmental)、亚亚段栓塞术(Sub-sub-segmental TAE)。

已证实肝动脉与门静脉之间存在着 4 种吻合支,正常情况下,这些交通支是关闭的,由于动脉压是门脉压的 8 倍,血流方向是单向性的,仅在门脉高压或动脉压异常升高时,这些吻合支才开通,这就是经动脉行动门脉复合栓塞的理论基础。此外,肝癌患者 63.2%可见动门脉瘘,行 LpTACE 时少量 Lp 和抗癌药可通过瘘道进入门脉,起到动门脉双路治疗(TAPCE)的作用。由于大量的 Lp 灌注于肝亚段区,不但肿瘤发生坏死,连同瘤周的肝实质也萎缩变性,起到了“内科肝段切除的效应(medical segmentectomy effect)”。

栓塞方法为先行腹腔动脉或肝固有动脉造影找到肿瘤的供血动脉,然后换成前端为 4F 的导管或用同轴导管法引入 3F 导管如 Tracker-18 微导管直至载瘤亚段分支。先灌注 2% Lidocaine 1~2 ml 防止疼痛与血管痉挛。

用药与一般 TACE 相同,Lp 乳剂的配法为 1 ml 的造影剂加 1~5 ml 的 Lp 与 10~30 mg ADM 混合。Lp 用量大约是肿瘤直径的数值,即肿瘤 3 cm 大约 3 ml 的 Lp 乳剂,但也可根据肿瘤血管的多少酌情增减,灌注 Lp 乳剂后再用明胶海绵细粒栓塞。在 S-TAE 治疗中,Lp 的用量平均为 4.5 ml,绝不能超过 10 ml,因为是肝段超选,S-TAE 1~5 ml 即相当于全肝灌注 8~40 ml,过量的 Lp 进入正常的肝实质会引起肝坏死。山田龙作对 Lp 的毒性用猪作了实验研究,Lp 用量 0.5 ml/kg 体重可使 2/3 的猪死亡,0.2 ml/kg 可见肝脏散在坏死,0.1 ml/kg 为安全范围。

作者单位:200433 (上海)第二军医大学长海医院放射科

Seg-LpTACE 因有节段切除的效应,故不仅对主瘤,而且对门脉供血为主的子灶和包膜外围的浸润都有良好的治疗效果。Matsui^[6]报道一次 Seg-LpTACE 可使 70% 的小肝癌完全坏死,重复治疗能使残余癌全部坏死,在其 100 例 124 个结节中 11 例手术切除,7 例完全坏死,4 例 50%~80% 坏死,1、3、5 年生存率为 100%、87% 和 60%。Nishimine^[5]98 例 Seg-LpTACE 1、3、5 年的生存率为 89.2%、58.9% 和 30.2%,其中 Sub-sub-seg-TACE 的结果 1、3 年生存率为 100% 和 83.3%,明显高于常规 TACE,并高于 Kawasaki^[7]87 例 <5 cm 肝癌经外科手术切除,1、3、5 年 86%、49% 和 40% 的生存率。超选插管节段性 TACE 是一项值得推广应用,具有广阔发展前途的新技术。

(二) 无水乙醇在肝癌中的应用 1. 经皮肿瘤内无水乙醇注射(PEIT)治疗小肝癌。对于少血管的小肝癌 TACE 的效果较差,如行 PEIT 可使肿瘤完全凝固坏死。一般在 B 超引导下,向肿瘤内注射无水乙醇,1 次 5~10 ml,每周 1 次,疗程视肿瘤大小而定。有效率高达 90%。小肝癌可完全坏死治愈。Horiguchi^[8]报道 75 例,按肿瘤大小分为 2 组,<1.5 cm 组,PEIT 治疗后 1、3 年生存率为 82% 和 42%。作者认为对小于 1.5 cm 的早癌应首选 PEIT;而对较大的肝癌应作 TACE。

对 >3 cm 的肿瘤单独 TACE 或 PEIT 的效果均较差,二者联合治疗可提高生存率。Koda^[9]对 >3 cm 的肝癌进行了 PEIT 复合治疗,1、3 年生存率为 100% 和 53%;生存期较单纯 TAE 长 5 倍。Tatsishi^[10]对 35 例进行了复合治疗,1、3 年生存率分别为 83% 和 64%,中位生存 37.8 月。

2. 无水乙醇 Lp 乳剂动脉内灌注治疗肝癌。超选插管至肝段动脉,灌注 3:1 比例的无水乙醇:Lp 的乳剂 1~4 ml。Park^[11]对 143 例 2~5 cm 的肝癌进行治疗,随访 9~37 月,5 例手术切除者,肿瘤完全或近于完全坏死。胡国栋等利用无水乙醇 Lp 乳剂对 45 例肝癌作栓塞治疗,1 年生存率为 71.4%。

3. 动脉内灌注 Lp 与无水乙醇乳剂治疗肝破裂。巨块型肝癌发生肝破裂的并非少见,1965 年 Ong 报告占原发性肝癌的 14.5%。80 年代以来由于普遍地实行了 TAE 治疗,肝破裂的发生率有所下降。Ito^[12]报道一组 316 例肝癌伴有自发性肝破裂的 11 例(3.5%),但其中 75 例属于高危将破裂型。肝癌破裂的死亡率甚高,急诊手术行肝叶切除或动脉结扎的死亡率高达 44%~75%。Ito 对 5 例已破裂和 42 例将破裂的病例进行了 TAE 治疗。栓塞剂为等量的 Lp 与无水乙醇的混合液,超选插管至段以下出血动脉,用量 2~40 ml,平均 10.6 ml。效果良好,起到了立即止血,防止破裂和缓解疼痛的作用。

二、植入型药盒的临床应用

经皮穿刺或外科手术中将导管放于肝动脉内,外连置于皮下的药盒,定期输注抗癌药物。经皮穿刺可采用股动脉或肱动脉两条进路,前者在技术上比较简单,导管易滑脱移位;经肱动脉插管,不影响患者的生活,是值得推广的方法。开腹术中插管虽能直观进路的大血管,但对导管在肝内迂曲的行径难以预测,如不在电透监护下,甚易损伤穿破动脉壁,造成动静脉瘘、动脉胆管瘘或血管闭塞等并发症。

对该疗法的评价尚有分歧,Arai^[13]等对 50 例转移性肝癌应用药盒灌注治疗,肠癌肝转移的中位生存 12 月,胃癌肝转移为 15 个月。Iwamiya^[14]对 68 例原发性肝癌用药盒灌注,其中 56 例经股动脉插管,12 例由肱动脉灌注,每周或 2 周注药一次,平均 13.5 次。单用药为表阿霉素,总量平均 269 mg,亦有用 ADM、MMC、5Fu 和 CDDP 等复合灌注。有效率为 25%,1、2 年生存率为 45% 和 17%,中位生存期为 390 天。作者认为该疗法是有效的。

Yasui^[15]应用埋植药盒治疗 61 例不能手术的原发肝癌和 25 例术后复发肝癌。前者用 250 mg 的 5-Fu 每日灌注一次,连续两周,同时每周灌注 0.4 mg/kg 的 ADM 和 0.12mg/kg-MMC 与 Lp 的混悬液,每 3 月重复一次,1、3 年的生存率为 31.5% 和 10.7%。而术后复发癌 1、3 年的生存率为 69.6% 和 14.9%。

尽管植入型药盒灌注有一定的疗效,但 Pentecost^[16]提出局部动脉内药物灌注包括植入药盒,不能提高生存率和生存期,其主要原因是药盒的并发症高、局部毒性大。目前国内亦试行从肱动脉插管埋植药盒,定期灌注抗癌药 Lp 乳剂,较单纯 TAI 的效果好。

三、肝癌的加热疗法

肝癌热疗的主要作用是细胞热死亡和升温与抗癌药物的协同作用。加热的方法很多,但很难达到局部高温的热效应,经导管动脉内肿瘤区加热正在实验,是很有前途的新疗法。

经皮穿刺肿瘤内加热取代无水乙醇注射已初试于临床。郭启勇与本田申行^[17]有鉴于 PEIT 需多次穿刺且无水乙醇有一定的副作用,采用经皮肝穿沸腾生理盐水注入法 (PHOT),肿瘤大小在 18~30 mm 之间,每次注入 6~25 ml,平均 18 ml,每个病灶治疗 2~4 次,治疗效果肯定,18 个病灶追踪观察 33 个月无局部复发。2 例手术切除和 4 例活检病灶均呈完全坏死。为了便于术中或术后对比观察,作者试用了沸腾造影剂代替生理盐水局部注射。

四、与外科手术相结合的介入疗法

(一) 栓塞门静脉为大块肝叶切除作准备

肝脏有很强的代偿与增生能力,儿童的肝脏切除 80% 仍能生存,而成人切除 65% 有增加肝功能衰竭的危险。成功的肝叶切除有赖于剩余肝量的多少。由于门静脉血流有养肝特性 (hepatotrophic properties),改变门静脉血流方向,可诱发剩余肝叶 (Future remnant liver, FRL) 的肥大增生,有助于肝肿瘤根治术疗效的提高。Baere^[18]对 10 例无肝硬化的右叶大肝癌进行了右支门静脉栓塞。于剑突下行经皮肝穿,用 5-F 导管经门脉主干引入右支门脉。栓塞剂为明胶海绵或正丁基-2-氰丙烯酸酯 (NBCA) 与 Lp 的混合液。栓塞后 17~48 天 (平均 34 天) 作肝右叶切除,经影像学测定,剩余肝叶增大 64%,约为术前肝体积的 31%。作者认为门静脉栓塞是安全易行的,为大面积肝叶切除创造了条件。

(二) 包裹疗法 (Wrapping therapy) 与 TAPCE 复合治疗晚期肝癌 晚期肝癌的邻近

常有侧支或寄生供血,如邻近膈面的肿瘤常有右膈下动脉供血,大大影响了 TAE 的疗效。有鉴于此 Iwamoto^[19]为了阻断肝癌的侧支供血,对 5 例晚期肝癌用硅酮橡胶薄膜置覆于肝脏表面以防止侧支循环的滋生和供血,继之作 TACE,并行门静脉内灌注化疗药物。5 例中 CR 和 PR 各 2 例,1 例无变化,生存期为 7~54 月。该疗法从理论上讲是可行的,但手术的创伤较大,其确切疗效值得进一步研究。

五、与肝癌治疗有关的诊断方法

(一) 动脉内灌注^{99m}锝巨球蛋白核素扫描 (^{99m}Tc MMAScan) 在肝癌中的应用 原发性肝癌多数是侵蚀性强、血管丰富的肿瘤,对不能手术的病例多采用 TACE 或 ¹³¹I 或 ⁹⁰Y 选择性血管内照射,这些治疗成功的关键在于肿瘤和正常组织对药物摄取比值的高低 (T/N 比率)。比值高效果好, T/N 比值取决于肿瘤的血流量和血管的多少,肿瘤血管过少则不能容纳足量的抗癌药物,而使过量药物溢入正常肝组织。因此在介入治疗前,正确了解肿瘤的血供情况,有助于治疗选择。

Leung^[20]对 55 例原发性肝癌用超选择血管造影 (HAG) 和 ^{99m}Tc-MAA Scan 比较测定肿瘤血管的多少。在 HAG 上把血管分为四级,核素扫描用模拟数字 γ 照像机测算肿瘤和正常区血管数的比值。两者对比看不出相应的关系,作者认为 HAG 是二维图像的评价,不能真正反应血管的多少,有时可能导致误解,如肿瘤外表有一薄层丰富血管,而中心有大块坏死,看上去似为多血性肿瘤。作者认为 ^{99m}Tc-MMA 扫描对确定肝癌血管的多少是比较可靠的方法,在 TACE 前应作该项检查。

(二) CO₂DSA 在肝癌 TACE 中的作用 肝癌预后与门脉癌栓和动静脉瘘有直接关系,肝动静脉瘘的部位与大小又与 TACE 的治疗方案紧密相关,但常规肝动脉造影包括 IA-DSA 很难显示动门脉瘘的存在。Teshima^[21]采用 CO₂-IA-DSA 和常规 IA-DSA 进行对比研究。在 CO₂-IA-DSA 中采用 CO₂ 30 ml 作动脉内灌注,31 例中能显示 AP(AV) 瘘的 21 例占

69%，而用碘水造影剂 IA-DSA 显示 AP(AV) 瘘的仅 3 例(9.6%)。根据 APS 的有无采取不同的治疗方案。没有 APS 的先灌注 Lp 与表阿霉素乳剂再用明胶海绵栓塞；有 APS 的先用明胶海绵栓塞瘘道，再灌药物和 Lp；有 AVS 则光用不锈钢圈堵塞瘘道，而后灌注 Lp 和表阿霉素。

肝癌的治疗虽在不断的发展，但总的来看，综合治疗是发展方向。免疫功能监测与生物治疗；中医中药的开发有其广阔的前景。

参考文献

- Farmer DG. Current treatment modalities for primary hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994; 219: 236.
- Nakamura H, et al. Iodized oil in the portal vein after arterial embolization. *Radiology* 1988; 167: 415.
- 中村仁信, 他. 肝细胞癌に対する肝区域性动脉门脉同时塞栓化疗法肝脏 1990; 31: 1094.
- Uchida H, et al. Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anti-cancer drug and gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular intervent Radiol* 1990; 13: 140.
- Nishimine K, et al. Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anti-cancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology CCP* 1994; 33(Suppl): S-60.
- Matsui O, et al. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas. *CCP* 1994; 33(Suppl): 84.
- Matsui O, et al. Small hepatocellular carcinoma treatment with Subsegmental TAE. *Radiology* 1993; 188: 79.
- Horiguchi Y, et al. Treatment of choice unresectable small liver cancer: Percutaneous ethanol injection therapy or trans arterial chemoembolization therapy. *CCP* 1994; 33(Suppl): S-111.
- Koda M, et al. Combination therapy with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 25.
- Tateishi H, et al. Follow-up study of combination treatment (TAE and PEIT) for unresectable hepatocellular carcinoma. *CCP* 1994; 33(Suppl): 119.
- Park TH, et al. Superselective transcatheter arterial embolization with ethanol and iodized oil for hepatocellular carcinoma. *J vascular and Interventional Radiology* 1993; 4: 333.
- Ito K, et al. Intraarterial alcoholization of advanced hepatocellular carcinoma. *CCP* 1994; 33(Suppl): S-42.
- Arai Y, et al. Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system. *CCP* 1992; 31(Suppl) S-99.
- Iwamiya T, et al. Repeated arterial infusion chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma using an implantable drug delivery system. *CCP* 1994; 33(Suppl): S-134.
- Yasui M, et al. Effects of hepatic arterial infusion chemotherapy on unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma. *CCP* 1994; 33(Suppl): S-139.
- Pentecost MT, et al. Transcatheter treatment of hepatic metastasis. *AJR* 1993; 160: 1171.
- 郭启勇, 等. 肝细胞癌的一种新的治疗方法-经皮经肝煮沸生理盐水注入法. *中国医学影像学杂志* 1994; 2: 16.
- Baere T, et al. Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology* 1992; 188: 73.
- Iwamoto, et al. "Wrapping therapy" for advanced hepatic cancer with arterial and intraportal infusion chemotherapy. *Gan to kagaku Ryoho* 1992; 14 (Suppl): 1481.
- Leung TWT, et al. Determination of tumor vascularity using selective hepatic angiography as compared with intrahepatic-arterial technetium-99m macroaggregated albumin scan in hepatocellular carcinoma. *CCP* 1994; 33(Suppl): 33.
- Teshima Y, et al. Efficacy of CO₂-DSA in embolizations. *CCP* 1994; 33(Suppl): 109.