

碘化油在肝癌介入治疗中的作用

陈少骥 高 敏

碘化油是一种植物油碘化物,目前临床上除用作腔道 X 线造影和长效补碘剂外,更多的则是用作肿瘤介入治疗中的末梢血管栓塞和淋巴 X 线显影。其中临床研究最多,效果较肯定的是在肝癌介入治疗中的作用。现就其机理、作用和副作用概述如下。

机理 碘化油能一过性阻断肝脏和肿瘤组织中的毛细血管床血流,造成局部组织一过性缺血,同时,碘化油对肝癌(原发性及继发性)组织具有趋向性和亲和力,能较密集地沉积于肝癌组织中(主要滞留于癌肿血窦和坏死组织);另一方面,碘化油具有与化疗药物可逆结合与释放而不改变后者效价的特性,大大提高了肝癌组织中的药物浓度和药物滞留时间。有资料表明采用碘化油进行肝癌插管治疗时肿瘤中药物浓度比单纯动脉灌注化疗高 10~25 倍,药物滞留时间可达 1 个月左右^[1]。碘化油本身并没有抗癌活性,但它使肿瘤血管末梢栓塞治疗和肿瘤化疗有机结合起来,从而两者产生了协同抗癌作用,大幅度地提高了抗癌效果^[2~4]。因此八十年代开始逐渐兴起了经导管碘化油化疗栓塞(TOCE)治疗肝癌的方法,并成为当今肝癌临床治疗中的一种主要方法^[5]。有不少文献报道,在此基础上再加用明胶海绵细颗粒栓塞血管近端疗效更佳,但后者对正常肝组织损伤较大,因此有人不主张常规施行。

作用 在肝癌介入治疗中碘化油与化疗药物混合或先后经导管灌入靶血管能使肿瘤组织大部分甚至全部变性坏死^[6](其非离子型或超液化型,以及添加表面活性剂效果更好)^[7]。有报道肿瘤坏死达 40%~10%,直径小于 7.5cm,尤其是小于 5cm 的膨胀型肝癌几乎全部坏死^[4],血清中肿瘤标志物如 CEA、AFP 下

降达 50%以上,甚至达到正常值。因此该方法常作为肝癌术前的辅助治疗,以提高肿瘤切除率,并使肿瘤局限,防止术中转移和种植,同时降低手术风险。术后行 TOCE 则可作为保驾治疗,减少复发率,延长无瘤生存期。上海肝癌研究所认为术前、术后 TOCE、术中肿瘤大块切除,疗效和获得根治性肝癌切除的患者无显著差异^[8]。目前对可切除性肝癌的治疗方案应提倡大块切除肿瘤加术前、术后介入治疗(主要为 TOCE 治疗)。

在实际临床工作中可切除的肝癌占 20%左右,因此大多数是无法手术切除的肝癌,对这些患者行 TOCE 就显得十分重要。目前各国学者一致的观点是 TOCE 具有很好的姑息治疗作用,如缓解腹部疼痛,改善生命质量,提高半年、1、2、3 年生存率^[9]。

以往认为预后差,无有效治疗方法的转移性肝癌,有文献认为 TOCE 能起到较好的治疗作用,Wakasa 报道该方法可使 3/4 转移性癌结节完全坏死,效果明显好于单纯动脉栓塞治疗和单纯动脉灌注化疗^[10]。

出现门静脉癌栓的晚期肝癌,曾列为栓塞治疗的禁忌症,最近研究发现超选择性插管注入大量的碘化油和化疗药物的混悬液,可使门静脉癌栓缩小,甚至消失。病理切片证实该病灶发生坏死^[10,11]。对主瘤子结节 TOCE 能起到显影及治疗作用。有文献报告子结节坏死达 53%,癌栓坏死达 17%^[12],但 Yodono 则认为子结节及门静脉癌栓对该治疗的反应不明显,因此效果有待进一步观察验证。

日本学者报道用纯酒精与碘化油 1:12 混和后选择或超选择插管,治疗肝癌破裂出血,疗效满意^[13]。亦有学者将该方法作为预防肝癌破

作者单位: 215006 苏州医学院附属第一医院普外科

裂的措施。

对于一些不宜手术切除的肝癌,可用大剂量的碘化油肝段动脉内灌注,使相应门静脉亦出现碘化油栓塞,其后加用明胶海绵或永久性栓塞剂如金属圈等栓塞动脉近端,从而达到非手术“切除”肝组织及肿瘤的效果,该方法称经导管动脉性肝切除^[14]。

伴有肝硬化、出现门静脉高压,食管静脉曲张,脾功能亢进的肝癌患者,亦有行 TOCE 的报道:瘤体缩小 75%,AFP 下降,脾亢好转,一年内无食管静脉破裂及脾亢出现^[15]。因此,对这类病情危重、复杂的患者,亦可考虑施行 TOCE,起到积极的治疗作用。对晚期肝硬化、不能耐受手术的小肝癌患者,该方法治疗效果理想。对富血管瘤型癌肿效果更好。

近年来兴起经导管动脉内放射治疗(TAIR),其中有一种方法为将同位素 I^{131} 取代普通碘化油中的碘,这样使肿瘤末梢栓塞与放射治疗相结合的作用,初步研究表明其近远期疗效均较好、与栓塞化疗行对照研究无差异^[16]。

因此,碘化油大大拓宽了肝癌治疗范围,提高了治疗效果,并推进了肝癌的综合治疗。

碘化油除具有上述治疗作用外,在 MR、CT 中的显影增强作用近年越来越受到重视,它能使肝癌子结节和微小癌灶显影,且根据显影情况还可判断瘤体的血运状态,这对肝癌早期诊断,以及肝癌分期,判断手术切除效果,术后随访均具有重要价值^[2,17,18]。但英国学者 Dawson 则认为碘化油的残留易造成正常肝组织和病变组织的混淆,且无助于外科治疗中术式的选择。

碘化油化疗栓塞治疗对肝癌的近期作用及姑息治疗效果已肯定,但长期疗效尚存在争议。虽然近年持肯定观点的文献增多,但也有学者报道该治疗后患者的 5 年生存率低于对照组。因此主张对肝功能储备好的患者施行,而不宜对所有患者常规施行^[19]。还有一些学者认为该治疗仅能提高生命质量,对生存率和生存期无影响。分析其间结果不一致的原因,可能是长期

疗效的资料不充足,各研究中患者的分期、类型不一致,不一定具有可比性,而且治疗方案及措施亦不尽相同,因此长期疗效待进一步观察,不能用碘化油化疗栓塞这一单因素作出最终结论。

副作用 患者在进行碘化油化疗栓塞后除出现肝区闷痛、发热、恶心、呕吐及短暂肝功能改变等一般症状外,还可出现以下情况。

1. 感染性病变:胆囊炎、胆管炎、肝脓肿、膈下脓肿、败血症、肺炎、胸膜炎等^[15,20,21]。感染发生率约 3.4%,病原菌为 G⁻需氧及厌氧菌,术前未接受抗生素预防用药,则对抗生素敏感。

2. 异位栓塞:胆囊壁、十二指肠壁、肺、小脑、大脑等常见异位栓塞部位,导致相应病变和症状^[15],肋间动脉栓塞后可出现脊髓病^[22]。胰腺亦出现损伤,血清淀粉酶、胰蛋白酶等升高。

3. 肝脏继发病变:肝叶或肝内局灶性萎缩^[23],继发性硬化性胆管炎,这是肝组织缺氧所致,易被临床医生忽视^[24]。存在肝硬化、肝功能差的患者 TOCE 易出现肝功能衰竭。

4. 死亡:当脑、肺等部位出现严重栓塞后可出现死亡^[21]。这种情况发生率极低,偶有报道。原因是由于大的动-静脉,动-门脉短路存在,导致大量碘化油迅速而大量进入体循环。因此注入碘化油前应先造影观察是否有上述短路的存在,这是避免出现严重后果的关键。目前绝大多数文献认为 TOCE 疗法是安全的,不会出现严重的并发症。

结语:碘化油由于特殊的物理化学性质,在肝癌治疗与诊断中占有十分重要的地位,由于价廉易得,因此更易被广大医生及患者接受。为了充分地发挥其治疗作用,降低或避免并发症的发生,我们应对它的机理、作用及副作用有个全面的认识,使它更好地应用于临床。

参考文献

1. Soulen MC. Chemoembolization of hepatic malignancies. *Oncology* 1994;8:77.
2. Nakamura H, Hashimoto T, Taguchi T, et al. Chemoembolization. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987;

- 14:1656.
3. Okayasu I, Hatakeyama S, Yoshida T, et al. Selective and persistent deposition and gradual drainage of iodized oil, Lipiodol in the hepatocellular carcinoma after injection into the feeding hepatic artery. *Am J Clin Pathol* 1988;90:536.
4. Okada K, Tada I, Suzuki K, et al. Accumulation of lipiodol in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization with 5 FU-lipiodol-emulsion. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988;15:2577.
5. Ichida T, Kato M, Hayakawa A, et al. Therapeutic effect of a cddp-epirubicin-Lipiodol emulsion on advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33 suppl:S74.
6. Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987;60:1194.
7. Kodama T, Arima K, Sakamoto H, et al. Pharmacological and clinical studies on lipiodol emulsion for hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988;15:2544.
8. Yu YQ, Xu DB, Zhou XD, et al. Experience with liver resection after hepatic arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;71:62.
9. Yodono H, Takekawa SD, Tarusawa K, et al. Combination therapy consisting of arterial infusion chemotherapy (EPF, EAP) and transcatheter arterial embolization (TAE). *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33 suppl:S79.
10. Wakasa K, Sakurai M, Monden M, et al. Necrosis of portal tumor embolus of hepatocellular carcinoma by lipiodol transcatheter chemo-embolization. A case report. *Acta Pathol Jpn* 1988;38:1363.
11. Katsumori T, Fujita M, Satoh O, et al. Transcatheter hepatic segmental chemo-Lipiodol-embolization against hepatocellular carcinoma accompanied by tumor thrombosis in the portal vein. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1993;53:713.
12. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma; treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987;163:345.
13. Ito K, Kusunoki H, Okamoto E, et al. Intra-arterial alcoholization of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33Suppl:S42.
14. Nakamura H, Hashimoto T, Inoue K, et al. Transarterial segmental hepatic chemo-embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988;15:2540.
15. Tsuji Y, Nishimura A, Yasuda T, et al. Transarterial embolization in the treatment of hepatoma complicated with cirrhosis, esophageal varices and hypersplenism. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988;15:2520.
16. Kajiya Y, Kobayashi H, Nakajo M. Transarterial internal radiation therapy with I-131 lipiodol for multifocal hepatocellular carcinoma; immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993;16:150.
17. Imaeda T, Yamawaki Y, Seki M, et al. Lipiodol retention and massive necrosis after lipiodol-chemoembolization of hepatocellular carcinoma; correlation between computed tomography and histopathology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993;16:209.
18. Ohishi H, Uchida H, Ohue S, et al. Computed tomography detection of small daughter nodules in hepatocellular carcinoma after iodized oil infusion into the hepatic artery. *J Comput Tomogr* 1988;12:129.
19. Nagasue N, Kohno H, Uchida M. Evaluation of preoperative transcatheter arterial embolization in the treatment of resectable Primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1993;9:327.
20. Lorcher u, Peters J, Kollath J. Changes in the lungs and pleura following chemoembolization of liver tumor with mitomycin-lipiodol. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1990;152:569.
21. Yodono H, Tarusawa K, Kanehira J, et al. Chemoembolization therapy with cisplatin, lipiodol (cddp, lipiodol) in primary liver cancer — with special reference to hepatocellular carcinoma. *Gan To Kaga-Ku Ryoho* 1986;13:3476.
22. Uchino A, Ohno M, Kitahara Y. myelopathy due

- to intercostal artery embolization with lipiodol: a case report. Rinsho Hoshasen 1987;32:531
23. Yamashita Y, Torashima M, Oguni T, et al. Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma: CT evaluation. Abdom Imaging 1993;18:352.
24. Richardet JP, Lons T, Sibony M, et al. Secondary sclerosing cholangitis and chemo-embolization with lipiodol. Gastroenterol Clin Biol 1994;18:168.

5-FUDR 经肝动脉灌注致硬化性胆管炎

秦 伟 巫北海

经肝动脉灌注化疗(HAIC)以其特殊的药代动力学规律提高了肝脏肿瘤的化疗效果,已广泛应用于临床。自 Carrasco^[1](1983)报道经肝动脉灌注 5-氟尿嘧啶(5-FU)的衍生物 5-氟尿嘧啶脱氧核苷(5-FUDR)后胆管出殃类似硬化性胆管炎(SC)的形态学改变以来,不少学者在临床工作中也发现了这一现象。5-FUDR 经肝动脉灌注作为硬化性胆管炎新的病因学因素引起了人们的注意^[2]。

一、5-FUDR 经肝动脉灌注

5-FUDR 是 5-FU 的衍生物,可抑制胸腺嘧啶核苷合成酶,阻断尿嘧啶脱氧核苷转变为胸腺嘧啶脱氧核苷,影响 DNA 的合成,也可作用于 RNA,对增殖细胞增多有一定影响。

经肝动脉灌注分为连续性灌注和非连续性灌注。Wirtamen^[3](1968)首先经肝动脉灌注 5-FU 治疗肝脏肿瘤,取得了优于传统给药途径(如:口服、静脉注射等)的疗效。从此,经肝动脉非连续性化疗逐渐被认识和应用,成为非手术适应证的肝原发或转移癌的一种治疗方法。Blackshear 等(1972)发明了灌注泵,经过反复临床前试验,Rohde^[4](1977)将这一技术应用于临床。经肝动脉连续灌注克服了非连续灌注的反复插管、药物剂量不连续等缺点,更符合药代学规律。但是,在提高疗效的同时也增加了对正常肝及相关的组织、器官的毒性。

二、胆管的动脉血供

胆管的动脉血供相当复杂。左、右肝管及其

汇合处和肝内胆管的周围由肝动脉分支形成动脉网(约占 38%),肝外胆管远端由胃十二指肠系膜上动脉有分支到胆管,并与肝右动脉吻合^[5]。Kyung 等(1983)对发现,来自肝动脉分支的胆管动脉管径细,在肝动脉造影时常不显影;而远端胆管供养动脉管径相对稍粗,多可显影,这类血管来自胃十二指肠动脉。胆管的血管分布特点使得经肝动脉灌注化疗与胆管具有相关性^[6]。

三、发病机理的探讨

5-FUDR 经肝动脉灌注致硬化性胆管炎的机理尚不清楚,目前有以下认识。

(一)胆管缺血 Ludwig^[6]等认为,导管对肝动脉内膜损伤或药物刺激血管壁,引起肝动脉内血栓形成或管腔狭窄,胆管供血减少或中断,胆管壁组织变性、坏死,进而胶原纤维增生,胆管硬化。而 Kemeny^[7]等对 46 例肝转移瘤患者行肝动脉灌注,同时,将全部肝动脉结扎,特别强调了结扎肝动脉的全部侧支循环。这种治疗使肝外胆管缺血,但未能完全解释肝内胆管的硬化改变,因为,当肝动脉侧支循环不结扎时,5-FUDR 经肝动脉灌注引起的化学性肝炎同样可以出现肝纤维化反应,引起小胆管的硬化改变。

(二)药物的直接作用 大多数作者^[1,5~8,12]认为,5-FUDR 经肝动脉循环至胆管供养动脉,使胆管组织直接发生变性、坏死,甚至纤维化。这种看法似乎与 5-FUDR 的药理作

作者单位: 630038 第三军医大学西南医院