

## 原发性肝癌的介入治疗

贾雨辰 程红岩 陈 栋 王振堂 叶 华 田建明

原发性肝癌(HCC)仍然是最难治疗的癌肿之一。外科手术切除虽是首选的方法,但由于肝硬化,或发现太晚,已失去手术时机,肝硬化的患者行手术切除有发生肝功能衰竭的危险。仅有 15%~30%的 HCC 患者适于手术切除,而其复发率又很高,在 36%~66%之间。

对不能手术的 HCC,全身化疗的效果不佳无助于生存期的延长。尽管动脉内插管化疗(TAT)能直接经靶动脉灌注抗癌药,理论上应比全身化疗为好、副作用轻,但其优越性和安全性,并未在临床使用中得到充分证明。经验证明,明胶海绵栓塞(GSTAE)与 TAT 相结合(GSTACE)是代替全身化疗的有效方法,对有包膜的肿瘤效果更好,但对小的肝内转移、门脉癌栓和包膜受侵的癌肿无效。1979 年 Nakamura 首先报道用 LP 灌注到肝动脉内治疗肝恶性肿瘤以来,现已广泛应用抗癌药、LP、GS 三者混合栓塞化疗(TOCE)治疗不能手术的或复发性 HCC,其疗效较全身化疗和不加 LP 的化疗为好,但对肿瘤的完全消失和远期生存率仍逊于手术结果。由于医学影像学进步、US、AFP 的检查能发现早期小肝癌,加之,诸如 TOCE、经皮无水乙醇注射(PEI)等非手术疗法已广为承认,近十年来,对肝癌治疗的策略已有了很大的变化。现结合文献综述如下。

### 一、HCC 的发生率

HCC 是最常见的肝肿瘤,占肝癌的 91%,其发病率,高发区(东南亚,非洲)的男性为  $30/10^5$ ,而北美、北欧仅为  $2/10^5$ ,每年全球约 125 万人为此而丧生。在日本和中国,HCC 占男性死因的第三位,而女性占第 5 位。我国是肝癌的高发区,标准化发病率约  $10/10^5$ ,而上海市男性发病率为  $32.1/10^5$ ,且有上升的趋势。

### 二、危险因素

经流行病学研究证实,HCC 的发生与以下因素有关,包括:男性多于女性,饮酒,黄曲霉素,钼,外源性类固醇性激素,代谢病变,乙、丙型病毒性肝炎等,其中肝硬化患者是肯定的 HCC 高危组,大约 30%~40%的肝炎后肝硬化病人死后尸检发现 HCC,80%~90%的 HCC 伴发肝硬化。美洲的病毒性肝炎较少,而酒精性肝硬化较多,故美国 HCC 的发病率很低,每年约 5000 人发病。

### 三、自然发展过程和分期

HCC 是预后极差,如不给予特殊治疗,总的中位生存期为 1.6m。有两个主要的致死性原因,34%为肿瘤巨大生长所致的恶液质,35%为肝功能衰竭。日本尸检统计了 1916 例 HCC,其远处转移的顺序如下:肺 47%,淋巴结 30%,腹腔内脏器 19%,腹膜 17%,肾上腺 13%和脑 2%。

过去美国癌症联合会所制定的 TNM 分期系统,未包括对肝癌预后有重大影响的肝功能储备,而 TNM 分期对远期结果的评价不够准确。不能预测肿瘤的数目、血管受侵、浸润性质和肝门淋巴结情况。在 HCC 的治疗中,血浆蛋白、胆红素、肿瘤大小,靛青绿试验均是重要的预后因素。林贵提出影响 HCC 的主要因素为肿瘤类型、门脉癌栓、治疗方法和肝功能等。贾雨辰等用 Cox 风险模型分析影响预后的因素为肿瘤大小、门脉癌栓和治疗方法等。HCC 的预后与肝功能储备有直接关系,当白蛋白  $> 3.5\text{g/dL}$ ,胆红素  $> 2\text{mg/dL}$ ,无腹水也无肝性脑病属于 Child A 级;白蛋白  $> 3\text{g/dL}$ ,胆红素  $> 3\text{mg/dL}$ ,有大量腹水或有肝性脑病,则属 Child C 级。Ohnishi 报告未经特殊治疗的 HCC, A 级 37 例的

作者单位:2000433 第二军医大学东方肝胆外科医院

中位生存期为 37m, B 级 36 例为 16m, C 级 27 例为 2m。Okuda 介绍了一种对肝癌简单而适用的分期方法, 仅 4 个临床征象作为条件用于分期: 1、肿瘤占据率 > 50%, 2、腹水, 3、血浆蛋白 < 3g/dL, 4、胆红素 > 3mg/dL。I 期: 以上 4 项均无; II 期: 有 1~2 项; III 期: 有 3 项以上, 作者统计 229 例无特殊治疗 HCC 的生存期, I、II、III 期分别为 8.3m, 2.0m 和 0.7m。

#### 四、小肝癌(SHCC)及其前体或癌前病变

US 和 AFP 对高危人群的筛检, 加上医学影像学技术的进步, 使得早癌及其前体易于早期发现。小结节性病变在组织学上可分为: 1、腺瘤样增生(AH): 仅为细胞数的增多, 但缺乏组织结构上的变化; 2、非典型腺瘤样增生(AAH): 属局灶性异常, 为早癌和腺瘤样增生的中间状态; 3、早癌: 为分化好的癌, 含有不典型细胞的肝细胞, 有组织结构的变化; 4、早期进展期癌: 有“结节中结节”的表现, 伴有中等分化中央小结节和边缘区分化良好的 HCC; 5、确诊癌(overt cancer): 为明确的癌肿。Takayasu 对 100 例 < 3cm HCC 各种影象检查方法的敏感性进行了对比: US 为 84%、CT 为 84%、血管造影为 81%、CTA 为 82%、CTAP 为 91%、CTLP 为 93%、术中 US 为 96%。血管造影对各类小癌的检出率为, 确诊癌为 84%、早期进展型癌为 23%、早癌为 9%、AAH 和 AH 均为 0%。他们还发现 < 5cm 的 HCC, 血管造影的漏检率为 18%, 74% 是 < 2cm 的分化好的 HCC。Takayama 报告 17 例 20 只活检证明的 AH 结节的发展过程, 18 个结节中的 9 个, 从结节的倍增时间和影象表现, 符合恶性肿瘤的发展规律, 其后 9 例中的 7 个结节经组织学证明为 HCC。AH 是 HCC 肯定的前体, 因此应将其视为潜在的恶性病变去处理。Ebara 报告 22 例 < 3cm 的 HCC 伴有肝硬化未作特殊治疗的病例, 观察 6~37m, 用 Kaplan-Meier 法分析其生存曲线, 1、2、3 年生存率分别为 91%、55% 和 13%。

#### 五、经导管 LP 栓塞化疗

(一)、碘化油(LP) 1922 年开始应用 LP 作子宫输卵管造影和淋巴造影, LP 或超液化 LP

均可用于 TOCE, 两种油性造影剂的性质相同, 只不过名称不一样, 含碘量为 480mg/mL 的 LP 可同时作为造影剂、栓塞剂并可作为输送各种化疗药物(ADM、CDDP、MMC、5-FU)的载体介质。因此, LP 已成为 TOCE 治疗 HCC 的重要药剂。LP 经动脉灌注到肝动脉后, 主要沉积于瘤血管、瘤周肝窦和附近肝组织内。瘤内 LP 的廓清较其临近肝组织为慢。过去推测 LP 从正常肝实质廓清是由于 Kupffer 细胞的吞噬作用和由淋巴管排除, 可是在动物实验研究, 未发现 LP 经淋巴管排出, 整个肝脏的 Kupffer 细胞、巨嗜细胞的活性增加, 并不限于肿瘤附近。LP 在体内按以下顺序排出: 肝、肝静脉、下腔静脉、肺、主动脉、肾、动脉肾、最后进入尿液。经研究证明,  $^{131}\text{I}$  标记的 LP, 30%~50% 的  $^{131}\text{I}$  8 天后经小便排出, 3% 5 天后经大便排出, < 2% 4 天后由胆汁排出。

(二)、LP 栓塞化疗的理论根据 TAE 和 TOCE 治疗肝癌的理论是这些肿瘤的营养主要由动脉供给, 而正常肝则为动门脉双重供血。特别是有包膜的肿瘤, 这些肿瘤对栓塞的反应率很高。而那些无包膜的浸润性病变和快速增殖的转移性子结节兼有肿瘤附近的门脉经肝窦供血。Ekelund 报告用小鼠实验证明, 肝动脉用 GS 或乙醇栓塞后, 门脉血供明显增加。Taniuchi 在术前或术中用溴化去氧尿核甙注入肝动脉或门静脉, 发现 HCC 和转移性肝癌两者均有动脉和门脉供血, 因此, 认为单纯栓塞肝动脉是不够的, 必须结合门脉栓塞。Nakao 1986 年介绍经皮肝穿门脉栓塞与肝动脉栓塞并用治疗 HCC, 他们发现 HCC 的主瘤和子灶均完全坏死, 但操作技术复杂, 难以推广应用。大量的临床试验证明, 用 LP 作栓塞剂治疗 HCC, LP 进入肝窦并存留其中, 经动脉灌注后, 可在门脉内发现油珠, 因此, 肿瘤暴露于由动门脉供给的化疗药物之中, 能使各型肿瘤发生坏死, 取得较好的生存率。Nakamura 报告当 TOCE 时, 门静脉的显示率与 LP 的用量有关, 5mm 以上门静脉的显示率, LP 10ml, 29% 可显示; LP 10~20ml, 67% 的门脉可见; LP 用量 > 20ml, 则 86% 可见。Uchida 观察

到门脉的显示常与节段性栓塞有关,节段性末梢动脉注射,即使少于 10ml 的 LP,也能显示门脉。HCC 的包膜为一层透明变性膜所形成,其中含有少数肝细胞和退化的胶原纤维,膜内很少有血管,但其外周却有丰富的血管。Wakasa 用硫酸钡液注射到门静脉内,发现无包膜的瘤内有造影剂进入,而有包膜的不能进入瘤内。常规 TAB 后经手术切除组织学检查,行 TOCE 后,23/25 例(95.83%)的子结节发生完全坏死。作者认为 LP 干扰了门脉循环,因此,对转移性子结节可取得有效治疗。Higuchi 报告 50 例经 TOCE 后切除的小 HCC,发生安全坏死的仅有 19 例(34.5%),推测这可能由于包膜外残存的癌组织主要为门脉供血所致。

近几年的动物实验阐明了临床观察中引起的几个有争议的基本问题:为什么 LP 持续存留于多血管的肿瘤内?经动脉灌注 LP 如何进入肝窦和门脉内?以及正常肝内 LP 是如何廓清的?Kan 报告 LP 油珠并不直接进入末梢小动脉,而是经动-门脉交通支,由中央肝动脉很快进入门静脉的。正常肝脏经 4 种不同的动物实验证明,LP 也由门静脉经肝窦进入肝静脉,最后到体循环。Kruskal 也作了同样的实验,并发现正常肝脏对 LP 有很好的耐受性,即使高达正常用量的 20 倍。这可能由于周围小动脉有很高的血流量,持续冲刷肝窦,当 LP 大量增加后,持续过量的 LP 从肝动脉小支分流到门脉小支。肿瘤的血管网与肿瘤周围的门脉和肝窦直接交通,而看不到肝小动脉与肿瘤直接交通。动脉血经门静脉小支进入肿瘤没有阻力,而在肿瘤的周边,门静脉的血流遇到的阻力很大,仅有少量血流进瘤内。单纯阻断肝动脉或门静脉都不能造成肝肿瘤血循环的中断,而一个经动-门脉交通支供应肿瘤的动门脉相互关联的理论被提了出来。解剖学的研究显示,末梢肝动脉在肝小叶周围,于肝窦前水平动-门脉之间,存在着种交通支:1、门脉输入小静脉(经肝窦);2、门脉营养静脉(经血管);3、胆管静脉丛(经丛);4、经肝动脉与末梢门静脉之间的直接交通支。当肝实质内生长了肿瘤,血流在进入肿瘤前,经动

-门脉交通支,有更多的血流进入门脉小支。董永华和林贵报道,用亚硝酸胺诱发的 25 只小鼠肝癌作实验,经肝动脉灌注 LP, < 5mm 的肿瘤 LP 不进去,但经门脉灌注微粒(microfil)则能完全充盈;与之对比, > 5mm 瘤结节的血管经门脉灌注微粒不充盈,但经动脉灌注 LP,则可填充,从而认为微小瘤结节主要由门脉供血,而肿瘤变大,则动脉供血变为主要的。

(三)明胶海绵栓塞(GSTAE)的作用 明胶细粒的作用主要是加强 TOCE 治疗的效果, GSTAE 可阻断动脉血流的冲刷,增加 LP 在末梢微小动脉和肝窦内滞留的时间。Takayasu 根据主瘤和子瘤坏死的程度,对比研究了 TOCE 的效果,LP 用加 ADM 混合灌注,最后再加 GS 栓塞(TOCE),可见主瘤完全坏死率为 83%;用 LP 加 ADM(LPTACE)和仅用 LP 栓塞,而不用 GS 的肿瘤坏死率分别为 13%和 0%。以上 3 种方法,子瘤的完全坏死率,分别为 53%、6%和 0%。Kan 对正常动物的肝脏作镜检,发现同时应用 LP 和 GS,则 LP 沉积于肝窦内,并发生肝坏死,坏死程度决定于 LP 的用量。如仅用 LP,则肝窦内的 LP 不断被冲掉;光用 GS 则不会发生坏死。Kruskal 报告用氟化<sup>3</sup>Hdaunomycin (ADM 同类药),在体外缺氧的情况下作实验,肝癌细胞对药物的吸收量增加。Raoul 比较了三种不同治疗 HCC 的方法:仅用 ADR 灌注(TAT);ADR 加 LP(LPTACE);ADR 加 LP 加 GS(LPGSTACE)。LP 可降低 ADR 浓度的峰值,增加肿瘤内药物浓度和 ADR 的半衰期,这些药代动力学的改善,在加 GS 用后更明显。用<sup>131</sup>I 闪烁图显示瘤/非瘤比率 3 种方法分别为:ADRTAI 为  $1.0 \pm 0$ , ADR + LP 为  $1.5 \pm 0.1$ , ADR + LP + GS 为  $4.7 \pm 0.5$ 。GSTAE 栓塞应在 LPTOCE 之后,其目的在于阻止瘤血管内、肝窦和肿瘤附近门脉内的 LP 被冲掉,并可引起瘤细胞缺氧情况下,吸取更多的抗癌药。保持供应肿瘤主支动脉的再通是 TOCE 成功的重要因素,主支动脉应该保持到下次重复 TOCE 时,并防止细小侧支循环的发生。Taourel 发现用 GSTOCE 后,肝动脉近段收缩期血流速峰值即刻明显下降。而 2 天后回复到基

线,很快恢复的原因,可能由于栓塞剂和血栓形成环的发生在肝动脉血的恢复中也起着一定的作用。

表 1 HCC 不同疗法的效果比较

报告单位、作者	例数	方法	生存率(%)						中位生存复发率
			1年	2年	3年	4年	5年	期(m)	
Liver Cancer Study	2478	S	67	50	40	29	29	—	—
Group of Japan	1306	S-C	73	60	54	46	46	—	—
Tokyo University	94	S	58	—	33	—	20	—	56
Keio University	119	S	80	65	47	41	39	—	—
Tokyo									
Pittsburgh	76	S	71	55	47	37	33	—	50
University	105	T	66	49	39	36	36	—	43
Cincinnati	365	T	46	30	20	20	18	—	39
University									
Toromonon Hospital	83	S-C	94	78	70	66	66	—	54
	158	G	77	55	41	31	22	—	—
Wakayama University	739	G	51	28	13	8	6	—	—
Kumamoto University	58	G	71	55	—	—	—	—	—
	135	L	38	13	—	—	—	—	—
	62	O	62	44	—	—	—	—	—
	20	C	17	0	—	—	—	—	—
Osaka University	104	G	45	16	4	—	—	—	—
	100	O	54	33	18	—	—	—	—
	228	G	49	—	10	—	3	—	—
	215	O	64	—	27	—	13	—	—
	57	O-S	87	66	—	—	—	—	—
Nara Medical	212	G	49	25	14	8	6	—	—
University	863	O	61	38	22	15	7	—	—
	98	O-S	89	69	59	44	30	—	45
Tokyo University	146	E	79	64	46	38	38	—	—
	98	E-C	85	70	62	52	52	—	60
Kew	585	N	—	—	—	—	—	1.5	—
Okuda	100	C	13	0	—	—	—	5.5	—
Hirai	191	C	22	8.9	4	—	—	—	—
国内	258	IV	5.4	0	—	—	—	—	—
吴孟超	1102	S	64.8	45.6	28.2	—	—	—	—
贾雨辰	68	C	27.9	4.96	0	0	0	8.33	—
	168	O	59.5	22.1	14.3	7.17	5.8	15.1	—
	385	GSO	66.6	29.5	12.5	7.6	7.6	17.37	—
王建华		GSO	60.5	35.3	24.6	9.8	—	—	—

编写代号说明:S=手术切除,SC=根治切除,肝段,亚段,IV=全身化疗,T=肝移植 G=GS 栓塞,L=LP 栓塞,O=TOCE=LPCESTACE,C=TAI,O-S=STOCE,E=EPI,E-C=BPI+手术切除,N=无特殊治疗

## 六、适应证

国内外治疗肝癌的现行方案及其疗效对比如表 1,TOCE 是对不能切除的巨块型、多结节型 HCC 应用最多的。门脉主干癌栓是否栓塞的适应证或禁忌证,存在着不同的看法,要视具体情况下定。我们是主张积极治疗的。过去多把门脉主干癌栓作为禁忌,2、3 级门脉分支有癌栓可作 TOCE,但要适当减少 LP 和抗癌药剂量。当有明显的动静脉瘘或动门脉瘘时,可先用钢丝圈或大的 GS 栓塞,一旦,瘘口被栓堵,再行

TOCE 治疗。近年来,由于导管、导丝和血管造影技术的进步,超选插管,肝段和周围亚段肝动脉插管行 TOCE 已毫无问题。Uchida 根据导管在肝动脉的位置,将此超选技术命名为节段、亚段、亚亚段化疗栓塞。节段性 TOCE(STOCE)对多血性 HCC 的效果很好。因此,适应证的范围,也应包括能切除的小 HCC。在血管造影上显示为少血的肿瘤常常是分化好的 HCC 或腺瘤样增生,TOCE 治疗的效果较差。对这些少血管性 < 3mm 的肿瘤,适用于 PEI 或其它非手术

性的经皮穿刺治疗。术后复发的 HCC 也适于作 TOCE 治疗。LP 可经栓塞和手术后形成的侧支循环小动脉进入复发的瘤内。尽管不能切除的肿瘤经 TOCE 后转变为二期手术的病例已有不少报告,但对能手术切除的 HCC 术前行 TOCE 仍有争论。为希望减少复发率,术前行 TOCE 可使肿瘤缩小,防止术中的扩散。但也有持反对意见的, Nagasue 对比了两组病人,一组手术前行 TOCE,另一组不作栓塞,术后复发率,两组没有差别,不能延长生存期,并可引起一些并发症,给手术造成麻烦。Adachi 对比手术前用与不用 TOCE 的 1、2、3 年生存率分别 89%、76%、52% 和 89%、65%、49%。最好的预后是 TOCE 后肿瘤完全坏死,他们的结论是 TOCE 不能提高生存率,TOCE 引起的肿瘤部分坏死,容易引起手术后的转移复发。此外,手术前行 TOCE 有损于肝功能,因此,对能够切除的 HCC,术前应避免作 TOCE。

#### 七、禁忌证

TOCE 有以下禁忌:1、门脉主干完全为癌栓阻断,且无侧支循环者,但可根据情况作 STOCE;2、广泛肝外转移;3、总胆红素  $> 50\mu\text{mol/L}$ ,但作 STOCE 是安全的;当胆红素  $> 34.2\mu\text{mol/L}$  时,应避免从肝固有动脉作 TOCE,而应超选至左右叶分期进行。

#### 八、技术

(一)乳剂与混悬液 LP 与 ADR 的配制有三种形式,即油包水(W/O)乳剂,水包油(O/W)乳剂和混悬液。ADR 加入 LP 充分混摇,即成 W/O 乳化液;混悬液的制备为 ADR 与 LP 和单硬脂酸铝的混和液。Yamashita 经体内外实验研究表明,混悬液和 W/O 和乳剂具有同样的抗癌作用,ADR 缓慢释放。ADR 在 W/O 中释放最慢,其次是混悬液,而 O/W 中的 ADR 释出最快。在家兔移植的 Vx2 肿瘤实验中,ADR 的生物性在 W/O 型和混悬液中均较高,并可见明显的缩瘤作用。Nakamura 经动脉输注 ADR 与 LP 的 W/O 乳剂后,检测 HCC 患者的血液和组织中 ADR 的浓度,结果显示,在血液中 W/O 乳剂传输到肿瘤内无明显的时相分离,ADR 从乳剂中

缓慢释放。肿瘤内 ADR 的浓度与 TOCE 和手术相隔时间长短成正比。W/O 乳剂在 TOCE 前,临时容易配制,应用方便;而混悬液必须事先在药房无菌条件下配制。

(二)、LP 用量的估计 准确的评估 ADR 和 LP 合适的剂量,使取得最大的效应和最小的毒性是很难的,过去是根据肿瘤的大小以决定 LP 的用量。肿瘤最大横径以 dcm 表示,LP 用量以 DmL 表示,但当肝功能较差时,乳剂的用量应减少。Nakao 报道大剂量的 LP,并不能得到长期好的效果,反而有损于预后。当 LP 的用量与肿瘤的横径相等或  $< 1.5$  倍( $d \leq D < 1.5$ )JF,2 年后可见到最好的效果;当 LP 用量等于或  $>$  于肿瘤横径 2 倍( $2d \leq D$ )时,则积累生存率反而下降,更大剂量的 LP 会损害肝实质引起肝硬化。在 STOCE 时,LP 的用量与常规 TAE 或非 STOCE 时相同,用量不足则主瘤和子瘤的疗效不佳,过量则影响瘤周的正常肝组织,发生肝梗塞和肝萎缩。LP 的最大限量在基础研究方面还未测定出来,但从临床经验来看,15mL 作为 TOCE 的上限是安全的。Chung 报告 LP 用量  $> 20\text{mL}$ , TOCE2~5 天后,发生肺梗塞的 14 例中有 6 例(43%);如 TOCE 的用量  $< 20\text{mL}$ ,则很少看到明显的油性肺栓塞。

(三)、ADR-LP 乳剂的配制 盐酸 ADR 是用于 TOCE 的主要抗癌药物,其标准剂量是  $20 \sim 30\text{mg}/\text{m}^2$  ( $20 \sim 90\text{mg}$ , 平均  $40\text{mg}$ ),其量可根据肿瘤大小、数目、栓塞范围和肝功能情况酌情增减。Nishida 报告在 TOCE 时,大剂量的抗癌药可引起严重肝功能损害。他们发现仅用 GSTAE,不发生肝坏死;ADRO,  $4\text{mg}/\text{kg} + 0.2\text{mg}/\text{kgMMC}$ ,有 1% 发生肝坏死;  $0.8\text{mg}/\text{kgADR} + 0.4\text{mg}/\text{kgMMC}$ ,85% 发生肝坏死;  $1.6\text{mg}/\text{kgADR} + 0.8\text{mg}/\text{kgMMC}$ ,则有 92% 发生肝坏死。结论是  $0.4\text{mg}/\text{kgADR} + 0.2\text{mg}/\text{kgMMC}$  剂量,在 TACE 时是安全的。市售的 ADR 为粉剂,采用的溶解液,应与 LP 具有同样的比重。以往,溶液的配制是用 1.7mL 的蒸馏水,加到 10mL60% 泛影葡胺中,取上述溶液 1mL 溶解 20mg 的 ADR,然后加入 LP3mL,混匀成乳剂备用,经 24h 后也不会

有时相分离。自从有了非离子型造影剂如 51.8% 的 Iohexol (Omnipaque) 含碘 240mg/ml 或 50.9% 的 Ioversol (optiray) 含碘 240mg/ml。在常温 25°C, 它们的比重分别为 1.268、1.296 和 1.279, 与 LP 的比重 (1.275、1.290, 25°C) 相同, 可直接加到 ADR 和 LP 混合成乳剂, 与离子型造影剂相比, 不易离解, 稳定时间长。如上所述, LP 的用量 (Dml) 根据肿瘤的大小 (dcm) 而定, 把 ADR 粉剂先溶与 D/2ml 的 pmnipaque 之中, 然后加入 LP, 在两个相接的注射器中, 来回推注 10 次以上, 直至均匀混合呈橘黄色的乳剂, 制成总量为 3/2Dml 的 ADR-LP 乳剂备用。表阿霉素 (EPI) 是 ADR 的衍生物, 可代替 ADR, 其抗癌使用与 ADR 相同, 但恶心呕吐等急性毒性较小, 骨髓抑制较轻, 充血性心衰的积累剂量较高, 要得到与 ADR 同样的生物效应, EPI 的剂量需多加 25%, 即 EPI 2540mg/m<sup>2</sup> 大约与 ADR 2030mg/m<sup>2</sup> 相等。

(四)、导管与栓塞技术 在 TOCE 时, 导管放置在靶动脉内的位置, 其尖端靠近肿瘤是增强疗效、减轻正常组织损伤和延长生存期最重要的技术因素。当肿瘤占据一个叶或多个亚段、明显肝功能损害时, 应采取 STOCE。采用 2.5~3F 的同轴导管和输注导丝, 如 Medi-tech 公司的 Cragg 导丝、Terumo 公司的 SP 导管或 TRACKER-18 导管等, 经常规 5~6.5F 的导管中引入, 对所有肿瘤供血动脉分别超选插管栓塞。在 STOCE 时, 乳剂的用量, 根据供血动脉的范围分别灌注。STOCE 的缺点是不能发现全肝的转移性子灶; 而常规 TOCE 作的段肝动脉灌注 LP 则能显示。因此, 在作 STOCE 之前, 特别对不拟栓塞的部位, 准确的影象学明确子结节是非常重要的。有些作者报告采用动脉内注射肾上腺素 (0.5~1μg) 稀释于 10ml 的生理盐水中, 于栓塞前尽快注入肝固有动脉或左右肝动脉, 使正常的末梢小动脉收缩。当导管不能放入肝固有动脉时, 可在肝总动脉内放置球囊导管行 TOCE 治疗。一旦导管放入靶动脉, 在电视下用手缓慢推注 LP 乳化剂, 于动脉内间断推注 2% 的 lidocaine 可防止动脉痉挛, 减轻疼痛。电视下仔细观察, 对避免 LP 返流是十分关键的, 并

注意非栓塞区的门脉显示。当大量的 LP 返流到正常肝实质或非栓塞叶段的门脉显影, LP 栓塞应当结束, 肿瘤的栓塞用 ADR+LP 乳剂之后, 应增加 GS 粉剂 (1×1mm) 栓塞。栓塞的范围, 应根据肝功储备和肿瘤血管多少而定。首次栓塞的计划往往是不全面的, 当多支供血动脉显示了首次的血管造影片上, 应先选 1、2 支主要供血动脉进行栓塞治疗。在 TOCE 治疗 1 个月后, 作 CT 随访, 显示肿瘤内 LP 沉积不完全, 应再作血管造影, 如发现新的供血动脉, 应对所见肿瘤血管作第二次栓塞。

(五) ADR 的替代抗癌药 顺铂 (CDDP) 60mg/m<sup>2</sup> 和卡铂 (CP) 250mg/m<sup>2</sup> 都是治疗肝癌有效的抗癌药, 可替代 ADR。当使用 ADR 临床发现患者有心脏毒性时或希望增强 ADR 的协同作用时, 可改换或增加 CDDP。由于 CDDP 和 CP 不易与 LP 混合, 可采取“夹心面包”技术给药。首先估计 LP 的用量与含有 CDDP 或 LP 等量的生理盐水混合, 放入用橡皮管连接的两个针筒内来回抽吸充分混合成乳剂。先将其半量推注于靶动脉内, 然后将溶于生理盐水中的 CDDP 或 CP 于 30m 内经动脉推注, 接着再将另一半乳剂注入, 最后用 GS 栓塞。这种方法称谓“复合夹心面包”技术。

#### 九、并发症

TOCE 之后, 常发生肿瘤坏死和一些正常组织细胞的死亡, 临床上表现为栓塞术后综合征, 其特点是恶心、呕吐、腹痛、食欲不振和间歇性发热等。发热持续的时间与肿瘤大小和坏死程度有关, 这些症状会逐渐好转。轻到中度的肝功能损害, 多在数周内恢复正常, 但肝功能储备差的患者恢复迟缓。应用不同的栓塞剂于 TAB 或 TOCE 后, 可发生多种严重并发症, 包括肝功能衰竭, 肝梗塞, 肝脓肿, 致死性败血症, 肿瘤内出血, 弥漫性血管内凝血, 肺动脉油栓, 胆囊坏死或穿孔, 气性坏疽胆囊炎, 胆道坏死, 脾梗塞, 急性胰腺炎和胃肠道溃疡或糜烂等。Bismuth 报道 291 例 HCC, 经 TOCE 后, 有以下并发症: 胆囊炎 10%, 脉管炎 14%, 腹水增加 14%, 肾功能损害 13%, 黄疸 12%, 但少有致死性的。大多数

严重并发症发生于应用 GS 粉剂的病人。严重并发症发生的频率,随着 TOCE 后加用 GS 粉的量而增高。Kishimoto 报道单纯用 TAI 或 LP 作栓塞的患者,其血清酶活性很少有增高的;用 GS 碎屑栓塞,常有轻高增高;而用 GS 粉剂,则所有患者的血清酶活性均显着增高。电子显微镜扫描显示 GS 粉主要栓塞胆管周围的毛细血管层,而肝小动脉仍保持通畅,用 GS 粉作栓塞,能使  $30\mu\text{m}$  口径的末梢小动脉保持通畅;而 GS 颗粒仅能阻塞  $250\mu\text{m}$  以上的较大血管。GS 粉似乎对胆管血循环有更大危害。同样,小的 PVA 微粒也不该用。Chung 报告,认为  $>500\mu\text{m}$  的栓塞物质是正常肝组织能够耐受的。Hirakawa 在 TOCE 前后作上消化道内镜检查,发现 TOCE 后,45% 的患者新发生或加重了胃十二指肠溃疡或糜烂;如栓塞部位在左右肝动脉,其发生率为 36%,这可能由于栓塞剂的直接返流所致。已知白介素 6(IL-6)能调节体温和急性炎症反应的发热,Gabexate mesilate 是一种血清蛋白酶抑制物,经静脉注射可防止血循环中 IL-6 升高,藉此可抑制炎症反应的发热。TOCE 后,肿瘤常发生液化坏死,梭形芽孢杆菌易在坏死组织中繁殖生长。Gersan 提出在 TOCE 后。为防止梭菌血症潜在的致死性并发症,服用甲硝唑是必要的。Sternlicht 报告预防性抗生素用药可减少肝坏死。Reed 报告 27 例于 TAE 后用抗生素预防,发生脓肿的仅 6 例(3%);而对照组不用抗生素,9 例中 1 例(11%),于 24 小时之内发生了致死性败血症,但这不是随机性研究,且例数相差悬殊。弥漫性血管内凝血(DIC)是可能发生的并发症,严密检测血小板和纤维蛋白原,为早期发现 TOCE 后的 DIC 是非常必要的。TOCE 明显增强了凝血和纤维蛋白溶解,TOCE 后的肝脏缺血,也促进了由肝脏非瘤区释放过多的凝血激酶,呈过度凝血状态。临床表现为血小板减少、凝血酶原时间延长。Yamashita 报告 TOCE 后发生肝实质损害的机会较 STOCE 明显为高;肝萎缩(定义为被栓塞的肝实质体积缩小  $>20\%$ ),在 37 例用 LPGSTOCE + CDDP 中,肝萎缩占 51%;46 例行 LPTOCE + CD-

DP 中为 20%;35 例 GS + CDDP 中为 14%。STOCE 后仅有轻度发烧,其副作用明显少于常规 TOCE。非超选的 TOCE 出现胰蛋白酶升高的占 57%;而 STOCE 后未见有胰酶升高的病例。STOCE 对肝功能的影响极其轻微。

#### 十、肿瘤血清标志物及其影像学随访

治疗前患者血清 AFP 值升高是评价治疗效果有用的指标,成功的 TOCE,AFP 值应当下降。近来应用对肿瘤有特异性的果糖 1,6-双磷酸酶(FDP)醛糖酶和肿瘤非特异性果糖 1-磷酸酯(FIP)醛糖酶,于 TOCE 后,分别评肿瘤内和非瘤区组织损伤的程度。HCC 组织内有高浓度的 FDP 酶,而 FIP 酶的浓度较非瘤区为低。STOCE 后,FDP 酶显着升高,而 FIP 酶不高;与之对比,在常规非节段性 TOCE,FIP 酶可明显升高,因此,FIP 酶的高低可用以预测 TOCE 后肝萎缩的进程。

TOCE 后,即时摄腹部平片,并于 7~14 天后作 CT 扫描复查,用以评价比较肿瘤内及其周围肝实质中 LP 沉积的情况。LP 选择性的存留于瘤内,甚易在 CT 扫描上显示。LP 在瘤内及其周围肝实质中的存量和分布图象为评价 TOCE 的疗效并对下次 TOCE 的时间,提供了有用的信息。微小的转移性子灶不能为常规 CT 或血管造影所发现,TOCE 后能容易的发现小至 1~2mm 的高密度微小结节。于动脉内注射 3~5ml 的 LP(不与抗癌药混合)作 CT 扫描,可明确肝内有无转移子灶,为肝癌手术前提供了有用的信息。LPCT 对鉴别转移性子灶和再生结节也是有用的,因为,LP 可沉积于 HCC 子灶内,而后者看不到。精心的影象复查随访,对早期确认肿瘤复发是特别重要的。CT 随访时间应为 TOCE 后,1、3、6m,其后每 6m 一次。当肿瘤生长时,CR 扫描发现实体瘤内沉积的 LP 被冲释,或于未栓塞的部位看到新病灶,应进一步作血管造影和 TOCE 治疗。

彩色 Doppler US 有助于评价 TOCE 后残留和复发的病灶。Tanaka 报告,TOCE 前,氦 HCC 彩色 Doppler US 均可看到肿瘤周围的搏动性血流,当肿瘤坏死后,则看不到搏动现象。从未见

到无异常血流的病灶,在增强 CT 扫描上强化或血管造影上显示瘤血管的;与此对比,TOCE 后,显示异常彩色 Doppler 血流的病灶,在随访 CT 扫描上显示出增强病灶或在血管造影上见到肿瘤血管,表示有残留的 HCC 或已复发。MRI 有利于评价 HCC 经 TOCG 后的远期疗效。TOCE 后,在  $T_2$  加权图象上显示信号增强,表示出血坏死,肿瘤内的低信号,表示凝固坏死,已没有活的癌组织。用 $^{31}\text{P}$ 作 MR 定量光谱分析,可评价肝癌 TOCE 后的代谢状况,例如磷酸单酯/腺甙-三磷脂降低、腺甙三磷脂升高,而在一般 MRI 和 CT 扫描上则看不到这种变化。

#### 十一、远期效果

多种非手术疗法曾用于治疗肝癌,取得了肿瘤的完全坏死、长期生存率高和复发较少的结果,但有数个因素明显影响着治疗效果,包括

治疗方法、肿瘤形态学因素(大小、类型、肝内转移、门脉受侵等)、AFP 值、总胆红素升高、肝功储备状态等。不同治疗方法的结果见表 1(不同方法)、表 2(根据 Child 分期)、表 3(根据肿瘤大小)、表 4(根据 CT 复查 LP 沉积的状态)。

(一)、不同治疗方法生存率 有几位作者报告的生存率较高,如 GSTAE 和 TOCE 的 3 年生存率,分别为 4% ~ 14% 与 18% ~ 27%。Nakamura 报道服 TOCE 治疗 215 例 HCC,其 5 年生存率为 13%;而 228 例 GSTAE 的 5 年生存率仅为 3%(表 1)。但也有报告两者的远期生存率没有差别的。Uchida 报告 5 年生存率两者一样,863 例 TOCE 的 5 年生存率为 7%,212 例 GSTAE 为 6%。Yamashita 报告不同方法的 2 年生存率分别为:GSTAE 为 55%、TOCE 为 44%、LPTAE 为 13%、TAI 为 0%。

表 2 Child 分级与治疗效果的关系

报告单位、作者	分级	例数	方法	生存率(%)					中位生存复发率
				1 年	2 年	3 年	4 年	5 年	期(m)
Verona University	A	25	N	96	50	—	—	—	—
		12 <sup>b</sup>	S-C	92	39	—	—	—	0
Tokyo University	A	46	S	78	61	47	43	28	—
	B	20	S	79	55	37	28	18	—
		19	O	90	72	43	22	11	—
Kanazawa University	A	51 <sup>b</sup>	O-S	100	97	97	83	—	—
	B	31 <sup>b</sup>	O-S	100	92	78	67	—	—
Ospedale Civile	A	162 <sup>d</sup>	E	97	92	76	—	—	—
	B		E	88	68	42	—	—	—
	C		E	40	0	0	—	—	—
Yang	A	190	O	60	30	20	—	—	14.5
	B	95	O	35	20	10	—	—	8.0
	C	44	O	35	20	10	—	—	7.5
德山胜之	A	124	O	64.5	38.1	27.2	12.1	4.5	19.8
	B	50	O	38.2	16.3	10.6	0	0	8.8
	C	38	O	3.0	0	0	—	—	2.0

说明:b = 所有肿瘤均小于 4cm,d = 均为小于 5cm 单结节,N = 无治疗,自然过程

STOCE 可以加强常规 TOCE 的疗效,对主瘤、子瘤以及包膜浸润的效果均较好,且可减少对正常组织的损害。Nishimine 对比了 STOCE 与常规 TOCE 的 1、2、3、4、5 年生存率,STOCE 分别为 89%、69%、59%、44%、30%,而较 TOCE 61%、38%、22%、15% 和 7% 为高。Matsui 报告 51 例 Child A 级的 HCC,STOCE 治疗后,1、2、3、4 年生存率分别为 100%、97%、97%、83%;而 31 例 Child B 级的 HCC,为 100%、92%、78% 和 67%,

未发现明显肝功能损害。STOCE 较非节段性 TOCE 为好的原因有二,其一是较多的 LP 进入肝窦和门脉,造成门脉血供更大的损害;有高浓度的抗癌药物进入瘤体;其次是由于癌段的靶动脉给药,保护了非瘤区的肝实质,因此,对伴有肝硬化的病人是安全的疗法。

已有临床症状的 HCC,经手术切除,5 年生存率为 10% ~ 25%;没有症状的小 HCC 为 40% ~ 70%。Kanematsu 对比了可切除 HCC 不同治



疗方法的生存率,手术切除 67 例的 1、3、5 年生存率为 89%、75%、和 5%;而 TAE 或 TOCE 分别为 90%、50%、18%。Yoshimi 报告肝叶切除和 TOCE,两组之间的生存曲线没有明显差别,5 年生存率,Child A 级分别为 28% 和 65%;Child B 级为 18% 和 11%。有人报告,根据肿瘤缩小、主瘤和门脉癌栓的组织学变化,TOCE 时,采用 CDDP 较 ADR 为好,但其 1、2 年生存率都在 53%~55 与 34%~45% 之间,两者没有差别。Nakao 报道复合性多药化疗(ADR 和 CDDP)并不能改进预后,他们的解释是:1、所用药物不敏感;2、剂量太小;3、TOCE 的栓塞坏死作用太强,掩盖了药物的作用;4、药物对正常肝实质的损害,影响了长期预后。TOCE 栓塞对手术后复发的 HCC 是有效的。Nakao 报告一组手术后复发的 HCC,经 TOCE 后,1、2、3、5 年的生存 88%、57%、42%、27%;而与口服抗癌对比,1、2、3 年生存率为 80%、27% 和 8%,TOCE 组的结果明显优于对照组。国内报告的远期疗效较差(见表 1),可能由于我们经治的多为瘤体较大的中晚期肝癌。

(二)、肿瘤形态结构因素与生存率 Yamashita 报道肿瘤类型(单结节、多结节、巨块型、弥漫型)是最重要的预后因素,依次为 AFP、腹水、治疗方案和肿瘤占据率。Nishimura 报告 177 例 < 5cm 的单结节 HCC,经 TAE 或 TOCE 治疗后,3 年生存率为 34%;而 > 5cm 单结节 203 例 HCC,3 年生存率为 12%;125 例巨块型 HCC,3 年生存率仅为 2%。贾雨辰报道 < 5cm 的单结节预后最好,3 年生存率为 23.57%,但巨块型 HCC 的疗效并不一定差,我们统计一组 10~15cm 的 198 例 HCC,1、3 年生存率为 69.23% 和 12.40%。肝癌的多重性对手术后的复发是重要的预后因素,但对 HCC 的 TAE 或 TOCE 治疗并不重要。Nakao 报告有包膜肿瘤的预后较无包膜者为好。230 例有包膜的 HCC,1、2、3、4、5 年生存率分别为 79%、63%、46%、40%、19%;143 例无包膜 HCC 的 1、2、3 年生存率分别为 54%、37% 和 11%。Taniguchi 报道对单结节无严重肝硬化的 HCC,经 TOCE 治疗,肿瘤大小并

不影响患者的长期生存率。但多数作者报道,手术、介入等多种治疗效果,小 HCC 的治疗效果较大的好。Nishimine 报告 327 例 < 5cm HCC 的,经 TOCE 治疗后的 1、2、3、4、5 年生存率,分别为 79%、52%、36%、28%、15%;另一组 319 例 > 5cm 的 HCC,其生存率分别是 57%、35%、16%、9% 和 5%。采用 STOC 效果较好, Nishimine 报告 36 例 < 3cm 的 HCC,1、2、3、4 年的生存率为 100%、85%、73%、73%;而 > 3cm 的结节型分别为 86%、67%、56% 和 30%;巨块型的 1 年生存率为 50%;2 年以上的没有(见表 3)。

有人报告小 HCC、AH 和 AAH 等癌前病变有对抗 TOCE 治疗的现象。Takayasu 对 27 例 69 个小癌灶,用 3 种不同的介入治疗方法(LP+TAE、LP+ADR、LP+ADR+GS)进行治疗,均经手术组织学检查,显示 AH、AAH 和早癌没有坏死;而早期进展期癌和确证癌的平均坏死率为 14% 和 56%。在 TOCE 组中早期进展期癌和确证癌的平均坏死率为 10% 和 72%。小的癌结节对 TOCE 有不同的反应,主要看肿瘤血管发展的情况,在血管造影上视其为多血或少血性肿瘤。据推测肿瘤血管的发育是在 HCC 的多个发展阶段中逐渐进行的,即从 AH→AAH→早 HCC→早期进展期癌→确证癌。Nakamura 对 50 例 < 3cm 的 HCC,在 TOCE 后,经手术切除,评价其治疗效果,认为肿瘤组织学分化程度与肿瘤坏死之间无明显相关。治疗反应主要取决于肿瘤生长的镜检结构,有无包膜和肿瘤大体的分型。

当 HCC 门脉受侵时预后很差,Nishimura 研究了门脉受侵 HCC,经 TAE 或 TOCE 治疗后的长期生存率。门脉未受侵的以  $V_{p0}$  表示,其 1、2、3、4、5 年的生存率分别为 74%、47%、29%、18%、10%;门脉分支受侵以  $V_{p1}$  表示,生存率为 41%、18%、12%、8% 和 6%;门脉主干受侵以  $V_{p3}$  表示,其生存率为 20%、6%、3%、3% 和 0%。Bismuth 报道无癌栓 HCC 的 1 年生存率为 44%; $V_{p1}$  为 46%, $V_{p2}$  为 27%, $V_{p3}$  为 25%。刘崎报道门脉无癌栓的 1、3、5 年生存率为 67.9%、28.6%、12.8%;门脉主干有癌栓者,1、2、3

年生存率为 36.9%、9.8%、3.3%

表 3 肿瘤大小与生存率的关系

报告单位、作者	大小	例数	方法	生存率(%)				
				1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
Liver Cancer Study	< 2	282	S	81	66	40	—	—
Group of Japan	2 ~ 5	1054	S	71	52	43	—	—
	5 ~ 10	650	S	62	45	37	—	—
Shanghai Medical	< 4	97	S	95	—	81	—	70
University	4 ~ 5	47	S	86	—	63	—	45
National Cancer	< 5	87	S - C	86	78	49	45	40
center, Tokyo								
Pittsburgh	< 5	28	T	77	—	68	—	68
University	> 5	43	T	51	—	25	—	25
Barcelona University	< 4	33	S	81	73	44	44	—
		30	E	83	66	55	34	—
Chiba University	< 3	22	N	91	55	13	—	—
	< 5	17	N	44	13	—	—	—
		34	S - C	76	62	46	28	—
		20	G	69	61	46	46	—
		25	C	32	18	12	0	—
Ospedale Civile	< 3	112	E	93	84	63	40	39
	< 5	51	N	—	—	12	—	—
		772	S	—	—	58	—	—
		278	E	—	—	64	—	—
Kurume University	< 3	217	E	—	87	73	61	48
		250	E	—	—	—	—	47
Kanazawa University	< 4	82	O - S	100	92	78	67	—
Nara Medical	< 5	63	G	77	42	27	20	12
University		327	O	79	52	36	28	15
	> 5	319	O	57	35	16	9	5
	M	70	G	25	10	4	4	4
		125	O	26	7	7	—	—
	< 3	36	O - S	100	85	73	73	—
	> 3	57	O - S	86	67	56	30	—
Niigata Cancer Center	> 3	24	O	51	32	9	—	—
		22	O - E	87	65	40	—	—
贾雨辰等	< 5cm	14		75.00	58.92	23.57	11.78	—
	5 ~ 10cm	98		69.89	27.66	16.90	14.79	—
	10 ~ 15cm	198		69.23	26.87	12.40	03.10	—
	> 15cm	311		56.43	24.55	11.41	07.98	—

缩写说明: S = 外科手术, S - C = 根治手术, T = 肝移植, E = EPI, G = GSTAE, C = TAI, O = TOCE, O - S = STOCE, O - E = TOCE + PEI

表 4 LP 充盈情况与生存率的关系

报告单位、作者	类型	例数	生存率(%)					中位生存期(m)	复发率
			1 年	2 年	3 年	4 年	5 年		
Nara Medical	I a	18	94	86	86	57	—	—	57
University	I b	29	88	71	59	44	—	—	55
	II	19	89	66	53	35	—	—	100
德山胜之	I	19	92.9	79.6	79.6	19.6	0	48.9	—
	II	22	68.8	29.1	7.3	0	—	20.4	—
	III	16	61.5	0	—	—	—	16.3	—
陶正龙	I	33	84.8	—	—	—	—	—	—
	II	38	26.3	—	—	—	—	—	—
	III	19	10.5	—	—	—	—	—	—

(三)、AFP 值、肝功能储备、肿瘤分期与生存率的关系 AFP 值是 HCC 重要预后因素,因为 AFP 升高直接影响着肿瘤进展的程度。接受 STOCE 治疗患者的 AFP 值,较常规 TOCE 治疗有明显的下降。但也有人报告,除非 AFP 非常高,一般并不完全与预后一致。在肝功诸多有关因素中,仅有总胆红素的水平高低与预后有关。Ohnishi 报道了 TAE 或手术后,生存率与 HCC 分级的关系,Child A 级,1、2、3、4 年生存率为 78%、66%、52%、34%;B 级为 65%、33%、17%和 7%;C 级仅 1 年为 25%,2 年以上的为 0%。在 A 级病人中,手术组较栓塞组的生存率稍高;而 B 级病人中,TAE 组的生存率反较手术组为长,但相差不显著。Yoshimi 报道对能手术切除的 HCC 病人,A 级行 TOCE 后,其生存率较手术切除为好,对比如下:TOCE 组 1、2、3、4、5 年分别为 78%、65%、65%、65%、65%;手术组为 78%、61%、47%、43%、28%;B 级病人两组大致相似,分别为 90%、72%、43%、22%、11%;79%、55%、37%、28%、18%。如用 STOCE 可提高生存率,Matsui 报道 A 级病人,STOCE 后的生存率,1、2、3、4 年为 100%、97%、97%、83%;B 级为 100%、92%、78%、67%。Yang 和德山胜之等分别根据 Child A、B、C 分级分析了患者的生存率(见表 1)。Okuda 报告了 157 例,I、II 期肝癌的手术切除后,1、2 年生存期分别为 26m 和 12m,其预后较其它疗法为好,但该组病人不多,随访时间不长,仅能作参考。Vetter 报告 TOCE,1、2 年生存率较高,I 期 HCC 为 80%;II 期为 72%、13%;III 期为 29%、0%。与对照组非侵袭疗法相比;仅 I 期 12% 活到 1 年,II 期以上的未超过 1 年。

(四)、LP 在瘤内沉积的图象与生存率的关系 TOCE 治疗后 4 周,LP 在 CT 扫描上沉积的图象,对评价 TOCE 的疗效是非常重要的。Uchida 等根据 CT 随访,将 LP 沉积的图象分为 4 种类型:I 型,LP 均匀一致的沉积于瘤内,又分两个亚型。I a 型,癌周肝组织内有 LP 沉积;I b 型,瘤周无 LP 沉积;II 型,瘤内 LP 沉积有部分缺损;III 型,非均质性沉积,散在斑点状;

IV 型,仅有少量 LP。在常规 TOCE 上,Uchida 统计 24 例中 16 例(67%)属 I b 型,16 例中主瘤完全坏死的占 11 例(69%),转移性子瘤和包膜受侵的坏死率为 50%。在 STOCE 的 CT 扫描上,LP 沉积呈 I a 型的 12 例中有 10 例(83%),10 例中主瘤全部坏死,子瘤和包膜完全坏死率为 80%。1 例 I b 型,1 例 II 型显示 95% 和 90% 的肿瘤坏死。12 例于 STOCE 后,在平片上均能看到门脉分支显影;组织学证明转移性子灶和包膜浸润区完全坏死的比率,STOCE 较常规 TOCE 为高。坏死程度与 STOCE 后,门脉在平片上显示的程度和 CT 随访 LP 沉积的图象密切相关。肿瘤周围正常肝组织可有部分坏死,但并不引起严重肝功异常。Choi 报道 LP 充盈情况与坏死密切相关,完全、部分和不充盈的肿瘤坏死率,分别为 100%、74% 和 62%,可见 LP 在瘤在及其周围完全充盈的疗效最好。Nishimine 报告 I 型的肿瘤复发率较其它 3 型为低,I a 型的积累生存率最高。1、2、3、4 年生存率,I a 型为 94%、86%、86%、57%;I b 型为 88%、71%、59%、44%;II 型为 89%、66%、53%、35%。德山胜之和陶正龙等亦对 LP 的沉积与生存率的关系进行了分析(见表 4)。Matsuo 对 12 行 TOCE 后 HCC 的组织标本进行了检查,深入研究了 STOCE 对瘤周正常组织的影响,瘤周区(peritumor area 即肿瘤周 10mm 宽),在 I a 型肿瘤完全坏死,所有病例均有包膜增厚、纤维组织增生,轻至中度肝细胞坏死;瘤旁区(paratumor area)而不是肿瘤,在 I a 型仅有轻度纤维组织增生,均无肝细胞坏死。

## 十二、肿瘤复发

肿瘤复发的表现为 LP 沉积图象的缺损,揭示含药物的 LP 已被残存的癌细胞所清除。STOCE 后,局部复发率较其它疗法为低。Matsui 报道 < 4cm 的 HCC,STOCE 后,1、2、3、4 年的复发率为 8%、30%、33%、33%;而对照组常规 TOCE 的复发率为 63%。与其它疗法相比,无水乙醇注射(PEI)疗法,< 3cm HCC 的复发率,根据 Tanikdwa 的报告,1、2、3、4、5 年的复发率为 27%、57%、74%、87% 和 96%。Ikeda 报道手术

切除后,1、2、3、4、5 年的复发率为 37%、57%、72%、72%、81%。从第一次手术切除到复发后的辅助治疗,如再切除、TOCE、PEI,其 5 年生存率为 65%。Belghiti 报道手术切除术后,3、5 年后肝内复发率为 81% 和 100%,当肿瘤 > 5cm 和手术前 AFP 值 > 100ng/ml 的患者。复发率更高。

### 十三、其它有发展前途的经动脉介入疗法

(一)、经动脉免疫疗法 目前应用最多的是白细胞介素-2(IL-2),它是一种淋巴激活杀伤(LAK)细胞、细胞毒素 T 淋巴细胞(CTL)和肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的免疫调节剂。系统性(静脉和皮下注射)用药疗效有限,且毒副作用大。近来,持续性动脉内灌注 IL-2,用于治疗手术切除、TOCE 或 PEI 之后的辅助治疗,能进一步清除癌细胞。在有些病例,动脉内灌注 IL-2 有明显疗效,延长了生存期,大多数病人,新的转移灶显示快速退化坏死。实验证明 TIL 较 LAK 细胞或 NK 细胞有更大的杀伤能力,更能使肿瘤局限化。经初步临床研究,动脉内灌注 TIL 治疗恶性肿瘤效果较好。 $\alpha$ -2b 干扰素(IFN)也可经动脉灌注治疗转移性肝癌,其疗效在 10%~20%之间。OK-432 是由减毒链球菌制备的免疫调节剂,其抗癌作用是间接的加强宿主的免疫功能。在体外实验研究显示 OK432 是单核细胞的吞噬作用,可产生多种细胞因子,如 TNF 和 IL-2 等。用 OK432 与纤维蛋白原、凝血素 LP 和混合于手术前经靶动脉灌注,手术后标本显示癌巢周围有大量单核细胞浸润,并有溶解坏死,同时可见主瘤和子瘤均有凝固坏死。随机对比研究证明,HCC 行 TOCE 治疗之后,每周注射 OK432,可明显延长生存期。最近我们综合文献,并初试于临床,经导管,特别是经皮下埋植药盒持续灌注生物制剂,或与化疗药物相结合能进一步提高治疗效果,我们称之为“介入性生物化疗”是一种大有前途的综合性治疗方法,有待进一步开发研究。

(二)、经动脉内放射治疗 不少作者用<sup>131</sup>I 标记的 LP 治疗 HCC 和转移性肝癌。Kajiya 报告疗效与用药剂量有关,剂量 > 50Gy 时,使

肿瘤缩小 > 50% 的占 75%,1 年生存率 67%;与此对比,剂量 < 50Gy 的 50% 缩瘤率仅为 22%,1 年生存率为 11%。Raoul 用<sup>131</sup>I 标记 LP 作动脉内灌注,对 Okuda I 期 HCC 病人 6m、12m 的生存率为 8% 和 0%;II 期为 47% 和 19%。Abrams 报告 10 例不能手术的 HCC,用<sup>131</sup>I-抗铁蛋白与化疗药物复合治疗,10 例均缩小 > 50%,并经再次手术切除。颜志平用<sup>90</sup>Y 玻璃微球作 HCC 的内照射,已初试于临床,证明是安全有效的。Ohara 等研究证明 BrdU 有增强放疗敏感性的作用。

(三)、SMANCS(苯乙烯-缩苹果酸与新癌停相结合的制剂) 新癌停是一种蛋白质类抗癌药物,可增强细胞毒性和延长半衰期。日本学者报告该制剂为嗜油性,易溶于 LP 用 TOCE 后,其生物活性在瘤内较其它抗癌药持续时间长。但经临床应用,疗效并不理想。Kanno 报道 166 例,中位生存期仅为 11m。Shibata 用 SMANCS 治疗 HCC 的 1、2 年生存率仅为 30% 和 11%;低于对照组 TOCE 的 1、2 年生存率,55% 和 4%。

(四)、不同栓塞剂的应用 有人报道用脂质体,作肝动脉内注射治疗 HCC,可增加疗效。但脂质体多为 < 5 $\mu$ m 的微小脂球,容易进入肝窦和体循环。除常用的 LP 和 GS 外,还有各种各样的栓塞剂,包括自体血块、淀粉微球、化疗微球、胶原制剂、聚乙烯醇(PVA)和 GS 粉剂。栓塞剂种类繁多,大小不一,栓塞水平不一样,阻塞时间随生物降解性而异。虽已广泛应用于临床,但仍缺乏大宗病例的系统随访报告。单独应用某一种,不可能比 TOCE 好。但短效栓塞剂如淀粉微球,可用于栓塞明显肝硬化的患者。

(五)、消融疗法或去血疗法包括 PEI、微波凝固疗法(ILP)、经皮高热生理盐水注射(PSIT)、高强度聚焦超声(HIFU)、冷冻疗法、激光疗法(LITT)、乙酸注射疗法(PAI)等。这些疗法对 < 3cm 的 HCC 均有较好的疗效;而对大的 HCC,则应采取与 TOCE 相结合的方法。热疗曾复合用于放疗、化疗和 TAE,但其疗效并不令

人满意,有效率仅有 28%。

#### 十四、HCC 的治疗方法 & 决策

HCC 治疗成功的关键在于早期发现和及时治疗,治疗方法取决于肿瘤的类型、大小、数目、门脉癌栓、分期和肝功储备以及有无肝外转移等。对不能切除的 HCC > 3cm 结节型 无门脉受侵的 HCC,采取 STOCE 与 PEI 结合的治疗方法,可取得最好的疗效。对多于 3 个结节性的 HCC,应采取分期分叶作 TOCE。当 HCC 位于中心肝门部或多发性占 1 叶以上伴肝硬化的 HCC 可作肝移植。巨块型 HCC 应作部分性 TOCE 或肝移植(参见表 5)。

#### 总结

肝癌的手术死亡率,根据日本文献统计,已从 16%下降到 4%,这是由于 HCC 的早期诊断和手术的进步。尽管如此,Truzuki 统计手术的死亡率和并发症还是很高的,30 天内死亡率为 10%,住院死亡率为 19%。即使 A 级的病人, < 4cm HCC 的死亡率也有 8% 由于肝硬化 HCC 能够行手术切除的在 20% 以下。因此应致力于发展更有效的新疗法,包括 STOCE、经动脉免疫疗法、PEI、经皮沸水注射、经皮微波疗法以及对能切除肝癌其它介入技术。

几乎所有关于 TOCE、PEI 治疗 HCC 的临床研究都在美洲之外,主要在日本和中国,这是由于地亚洲是肝癌的高发区,亚洲与美洲的 HCC 有明显的不同。日本的 HCC 多为有包膜的小结节,91% 伴有肝硬化;而美洲 HCC 的包膜不常见,伴有肝硬化的比例较低(56%)。尽管东西方有些差别,如给予相应的处理,其治疗效果还是一样。

STOCE 是一种安全有效的治疗方法,并显示良好的病理组织学变化,与外科手术相比,远期生存率较好。STOCE 后的复发率,较 PEI 或手术为低,但 STOCE 未与肝移植及其 PEI 的复合疗法相比。此外,TOCE 的结果,不同作者有很大的差别,可能与以下因素有关,如导管位

置、LP 用量、抗癌药物剂量、间隔时间,更重要的是病人的选择等。

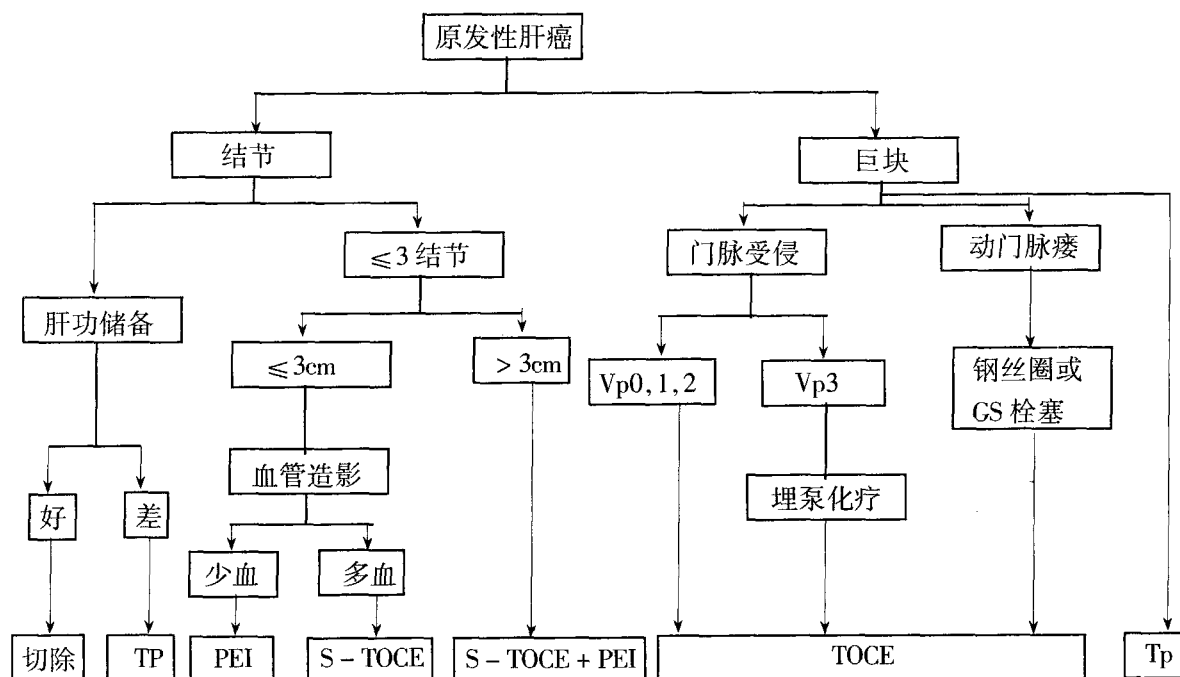
小 HCC,在血管造影上未能发现的原因,有以下组织学上的特点:a、癌结节的周围无纤维包膜;b、替换生长(replacing growth)的癌细胞图象;c、分化良好的肿瘤;d、肿瘤内保留有门脉血管。这种少血性肿瘤对 TOCE 治疗的反应较差。对于小癌或癌前病变的治疗,有两种对策:第一,紧密随访,延缓 STOCE 直到确认血流动力学的变化,从少血变为多血性;第 2,对超声波能够发现的所有病灶作无水乙醇或沸水注射,即使病灶不是恶性,因为确证癌往往是从 AH 等癌前病变发展起来的。

肝移植是代替手术切除的治疗方法。但肝移植治疗 HCC 的结果不理想的,3 年生存率在 50% 以下,手术死亡率和术后复发率都很高。美国匹茨堡大学回顾性综述比较了肝叶切除与肝移植的 3 年生存率仅为 6%,而肝移植为 43%。在筛选病例中,对伴有肝硬化的 HCC,肝移植应是最好的选择,因为同时也治愈了肝硬化。Yokoyama 等报道,由于外科手术技术的进步,术后的及时处理和严格的选择病例,使得肝移植 3 年生存率提高到 68%。然而因费用昂贵,供肝者难寻,因此肝移植未必能广泛的开展。

有人统计,不管你采用什么样的方法,术后 2~3 年出现新病灶的有 54%~66%,因此肝癌的治疗应采用损伤最小的方法。

遗憾的是还没有各种不同治疗方法的对比试验研究如病例的选择、伴发肝病的分期、抗癌药物的剂量与多药的配合、对照组的选择、栓塞技术以及治疗的间隔等,文献上都有很大的差别。随机的前瞻性研究,对手术切除、肝移植、STOCE、PEI 和其他经皮经肝治疗或综合治疗以确定小 HCC 最有效的治疗方法是非常重要的。此外,因有 26% 的患者于肝内复发时已有肝外转移,因此强调 TOCE 治疗肝内病变的同时,也不能忽视全身化疗对控制肝外转移的重要性。

表 5 肝癌治疗的方法与决策



## 尿激酶阴茎海绵体冲洗治疗阴茎海绵体血栓形成一例

池宝成 程悦好 王亚军 张晓静

阴茎海绵体血栓形成致阴茎异常勃起是外科少见的急症,我院遇到 1 例,行阴茎海绵体穿刺尿激酶生理盐水冲洗和经皮穿刺股动脉插管双侧髂内动脉灌注尿激酶治愈,现报告如下。

患者男性,43 岁,主诉性交后阴茎持续性勃起,伴胀痛 48 小时,在外院治疗无效转入我院。

查体:阴茎海绵体充血,勃起、肿胀、皮肤有暗色瘀斑。

临床诊断:阴茎异常勃起;阴茎海绵体血栓形成。

治疗:1%利多卡因阴茎根部浸润麻醉,用 12 号针行阴茎海绵体穿刺,抽出暗紫色瘀血约 100ml,用含尿激酶 1 万单位加 1%利多卡因 5ml 的溶液行阴茎海绵体冲洗抽出,然后再用上述溶液 60ml 灌注到阴茎海绵体内保留 30 分钟,抽出。用时行经皮穿刺股动脉插管双侧髂内动脉分别灌注含尿激酶 4 万单位生理盐水 150ml。经上述方法治疗,1 小时后阴茎松软,6 小时后阴茎恢复正常。术后每天口服阿斯匹林 0.9 克,一周后痊愈出院,随访三个月,性功能正常。

作者单位:123002 辽宁省阜新铁路医院