

肝癌介入治疗若干问题探讨

王建华 顾志平 王小林 李茂全 程洁敏

肝癌是一种严重危害人们健康的恶性肿瘤,在国内其发病率占恶性肿瘤的第三位,并有上升趋势。由于肝癌起病隐匿,患者就诊时大多已属中晚期,再加上合并肝硬化率高及术后复发率高等多种因素,手术切除率很低,为此绝大部分肝癌患者需非手术治疗。在目前有肯定疗效的非手术疗法中,介入治疗是应用最广的方法。我院自 80 年代中期开展肝癌介入治疗至今,已治疗肝癌患者约 6000 人次,1、2、3、4 年生存率分别为 60.5%、35.3%、24.6%、9.8%,其中 1 例患者存活已达 9 年。为了进一步提高肝癌介入治疗效果,我们结合本院十多年的工作实践,对肝癌介入治疗中的若干问题进行如下探讨。

一、肝癌介入治疗的适应证与禁忌证

(一) 适应证 各期肝癌,以早中期为好。以往治疗对象几乎全为中晚期,且主要是晚期肝癌患者,尽管我们取得了令人瞩目的疗效,但毕竟病情已属晚期,疗效难以进一步提高。为此,我们认为应改变这种状况,争取以早中期肝癌患者为介入治疗的主要对象。

(二) 禁忌证 尽管因可采取的介入治疗手段不同,通常认为肝癌介入治疗无绝对禁忌证,但有下列情况的患者,因疗效差、并发症发生率高或预后极差等多种因素,我们认为不宜采用介入治疗:① 严重肝细胞性黄疸;② 大量腹水,尤其是伴少尿的患者;③ 肝硬化明显,肝功能严重受损,Child's C 级患者;④ 肿瘤病变已超过整个肝脏的 4/5 以上;⑤ 全身广泛转移(若采用介入治疗缓解症状则另当别论);⑥ 终末期患者。

二、介入治疗间隔与综合治疗

肝癌介入治疗通常第一疗程需 3~4 次,每次间隔时间为 2~3 月左右。原则上患者全身情

况及肝功能基本恢复正常 3 周以上,才行下一次介入治疗。第一疗程结束后再次介入治疗的时间则完全由随访结果而定。决定治疗间隔的长短有二个因素,即肿瘤病灶和机体状况。单从肿瘤治疗角度考虑,治疗间隔短较长好,但由于介入治疗同时也给正常组织尤其是肝脏及机体免疫系统带来了损害,机体需要有一定的时间来恢复以期能耐受再次的介入治疗。为此应根据每个患者的不同情况来安排其治疗间隔。原则上既要让正常组织得到最大程度恢复,又能保持治疗效果。对于已作有效栓塞、肿瘤内碘油沉积良好的患者,其治疗间隔理应延长,我们时常看到存活已 2~3 年的患者只做了 3~6 次。

介入治疗间隙宜采用保肝、提高免疫及中医扶正固本治疗,但我们反对以攻泻为主的中医治疗,因这对患者机体恢复无益。同时我们也劝导患者正确对待气功疗法,不要盲从,更不要劳累过度。应加强免疫指标监测及免疫治疗,常用的免疫监测指标有 NK, CD3, CD4, CD8 等,若检查结构示免疫功能低下者,更应加强免疫治疗。常用提高免疫功能的药物有:胸腺肽、转移因子、干扰素、白细胞介素 II、肿瘤坏死因子、LAK 细胞、保尔佳、芸菇多糖等,可单独或多种药物联合使用。免疫治疗只是综合治疗中配合介入治疗提高机体免疫机能的一种方法,不能作为肝癌的主要疗法。

三、肝癌伴门脉癌栓患者的栓塞治疗

肝癌患者伴门脉癌栓是常见的情况,尤其是伴门脉分支癌栓。由于门脉癌栓形成常常是一较缓慢的过程,多数情况下并非完全阻塞,且门脉癌栓的患者其门脉系统有时也有侧支循环形成,为此对这类患者应分别对待并予以正确处理。对伴有门脉分支癌栓患者可按常规进行栓塞治疗,虽有门脉主干癌栓但小于门脉主干

作者单位:200032 上海医科大学中山医院放射科

直径的 50%，这时因对门脉血流影响不大，故仍可进行常规栓塞治疗；癌栓为门脉主干直径的 50%~80% 者，应酌情减少栓塞剂量，尤其是明胶海绵用量；如癌栓大于门脉直径的 80%，且 CT 检查肝门区无明显门脉侧支循环者不宜作介入治疗，其原因是一方面由于这类患者无法进行栓塞因而疗效差，另一方面因肝脏门脉血供严重不足及门脉高压术后容易出现严重并发症。

四、肝癌伴随疾病和并发症的介入治疗

肝癌介入治疗已从单一的经动脉灌注 (TAI) 及经动脉栓塞 (TAE) 发展成一种多种方法并举、标本兼治的较完整的治疗系统，包括肿瘤本身的诊治及伴随疾病和并发症的治疗。

(一) 肿瘤本身的诊治包括：肿瘤诊断 (穿刺活检以明确肝癌的诊断，运用肝动脉造影、碘油-CT、CTA 及 CTAP 等明确肿瘤的范围及数目) 及肿瘤治疗 (经皮穿刺瘤内注入无水酒精等药物、TAI 及 TAE)。

(二) 伴随疾病和并发症的治疗 1. 梗阻性黄疸：肝癌病灶位于肝门区时常可引起梗阻性黄疸，此类梗阻性黄疸由于梗阻位置高，经皮穿肝胆管减压术 (PTCD 或 PTBD) 常难以有效解除黄疸。对这类患者的治疗应坚持有效引流黄疸和对引起胆道阻塞的肿瘤病灶进行有效治疗并重的原则，如能有效引流黄疸则应先行 PTCD (必要时可放置 stent)，待黄疸消退或明显下降时再行 TAE，通常 PTCD 术后 2 周是行 TAE 的最佳时期。反之，如不能有效引流黄疸则应尽早作 TAE 以达到抑制肿瘤生长、缩小肿瘤和复通胆道的目的。

2. 门脉高压：肝癌常伴有门脉高压症，如病灶不在穿刺道上，则可行 TIPS 或 PTPE 以减轻门脉压力、治疗静脉曲张破裂出血。

3. 脾功能亢进：这是肝癌患者常见的伴随病变，对这类患者应在 TAE 治疗同时进行部分性脾动脉栓塞术，以减轻门脉高压缓解脾亢症状。

4. 其它：急症 TAE 治疗肝癌病灶破裂出血；栓塞肝动-门静脉瘘以降低门静脉高压，防

治静脉破裂出血；放置金属内支架来缓解因下腔静脉癌栓或压迫所致的阻塞。

五、肝癌肺转移的介入治疗

肺转移也是中晚期肝癌患者的常见现象，对这类患者的治疗应以治疗原发灶为主，尽可能控制肝癌病灶，同时对肺部转移灶采用多种方法进行介入治疗。目前可采用的方法有：① 肺动脉一次性大剂量化疗灌注；② 肺动脉保留导管连续化疗灌注；③ 支气管动脉一次性大剂量化疗灌注；④ 肺内转移灶不超过 3 个的患者可行碘油乳剂肺动脉化疗栓塞，如病灶易于经皮肺穿刺者可行局部无水酒精及碘油乳剂瘤内注射术。在介入治疗间期应加强免疫治疗，必要时可酌情使用全身静脉化疗。

六、肝癌Ⅱ期手术切除与带瘤生存

对于 TAE 治疗后肿瘤病灶碘油沉积良好患者的处理有两种意见，一种认为由于此类患者病灶切除标本有时仍可见有少量存活的癌细胞，因而主张尽量手术切除，即所谓的Ⅱ期手术切除是积极的治疗，一来可以争取使部分患者达到治愈目的，二则也可以减轻或解除患者的心理压力，但必须严格掌握其适应证。对那些碘油 CT 未能发现肝内其它部位有肿瘤子灶、手术切除难度较小或估计术后预后较好的患者可考虑手术切除以期达到根治。此外，对多次 TAE 治疗后肝癌病灶的供血动脉主干被完全阻塞，所形成的侧支供血动脉难以超选择插管，无法进行有效化疗栓塞来控制病灶者也可酌情考虑行Ⅱ期手术，即使是姑息性切除也可。反之对那些碘油 CT 发现肝内其它部位有肿瘤子灶、严重肝硬化、手术切除较难或估计术后预后较差的患者那就不应考虑手术切除。中晚期肿瘤治疗的原则应以延长生存期和提高生存质量并重，这样更符合医学伦理学观点。让患者带着已得到控制的肿瘤病灶较高质量地生活着 (我们称之为“带瘤生存”) 有时也是一种较为妥善的处理方法，要让患者理解“带瘤生存”在肝癌治疗中的价值。我们之所以提出“带瘤生存”这一新观点，是希望减少因盲目手术切除给患者造成的损失。

七、肝癌介入治疗术后并发症的防治

有关肝癌介入治疗术后的并发症及防治已有大量的文献及书籍进行了阐述,在此,我们仅就下列常见并发症的防治谈点看法。

(一) 胆囊炎 发病率极高,约 80%~90% 的患者术后可有此并发症。其根本原因是胆囊动脉源于肝右动脉,而导管头端通常不超过该动脉,化疗栓塞时的化疗药物及栓塞剂或多或少地会进入该动脉而引起胆囊炎,临床上主要表现为右上腹痛伴胆囊区压痛及反跳痛等。

防治胆囊炎的基本要点是在不影响疗效的情况下导管头端尽可能越过胆囊动脉,推注化疗药及栓塞剂时速度不宜太快,如发现碘油乳剂进入胆囊动脉,则应停止栓塞,术后按胆囊炎进行治疗,治疗原则为抗菌、消炎、解痉及利胆。

(二) 胃十二指肠病变 也相当常见,其主要原因有:① 因部分化疗药及栓塞剂进入或返流至胃十二指肠的供血动脉所造成的毒副作用和异位栓塞作用,② 应激性反应,等。临床上主要表现为中上腹疼痛、反酸、饱胀、上消化道出血等,胃镜检查可见胃粘膜炎症、糜烂、溃疡等。

防治胃十二指肠病变的要点是:① 因部分化疗药及栓塞剂进入或返流至胃十二指肠的供血动脉所造成的毒副作用和异位栓塞作用,② 应激性反应,等。临床上主要表现为中上腹疼痛、反酸、饱胀、上消化道出血等,胃镜检查可见胃粘膜炎症、糜烂、溃疡等。

防治胃十二指肠病变的要点是:① 术前行上消化道钡餐检查,② 术中尽量避免化疗药及栓塞剂进入胃及十二指肠动脉,③ 术后常规应用胃肠道粘膜保护剂及止酸药物,如舒克菲、喜克溃、西咪替丁、洛赛克等。

(三) 食管胃底静脉曲张破裂出血 也是一较常见的并发症,其主要原因是:① 患者原有肝硬化门脉高压、肿瘤累及门脉及动静脉等所致的食管胃底静脉曲张,② 介入治疗中栓塞剂经动静脉进入门脉及术后的恶心呕吐等均可能进一步加重门脉高压并导致食管胃底静脉曲张破裂出血。临床上主要表现为大量呕血,血液

为暗红色,注意与剧烈呕吐造成的胃粘膜撕裂出血相鉴别。

防治要点:① 术前常规上消化道钡餐检查,② 有门脉高压但无癌栓者,可口服心得安,使心率减为服药前的 75%,如门脉高压伴癌栓,可用安体舒通 20mg 4 次/日,③ 门脉高压患者输注白蛋白、血浆时宜少量分次,输注后静推速尿 20~40mg,④ 对门脉高压所致的食管胃底静脉曲张破裂出血者,可先用内科治疗,如静脉滴注垂体后叶素、善得定。如出血仍控制不住,可使用三腔管压迫止血、内镜下注射硬化剂,必要时可行急症 TIPS。

八、肝癌介入治疗与外科手术的关系

尽管手术切除仍是肝癌的首选疗法,但目前仍存在着居高不下的“复发率”。复发率高的原因:一是由于肝癌可呈多中心发生,再一就是许多患者手术切除时实际上已有肝内播散,只不过没有察觉而已,即使术前曾行 B 超或 CT 检查,但这两种方法对 <1cm 病灶的检出率相当低。加以手术创伤及术后全身静脉化疗使机体免疫系统功能下降,以致原有的微小病灶迅速增大形成所谓的“复发”。鉴于这种情况,对于准备手术切除的患者,我们认为术前介入治疗是非常有价值的:(1) 术中的肝动脉造影,特别是术后的碘油 CT,对判断该患者是否可作根治性切除极有价值。(2) 术前予肿瘤病灶有效打击,便于手术切除并减少了播散机会。肝癌术后的病例如有条件应在术后有计划地行 TAI 或 TAE 治疗,以取代常规化疗,并予以免疫治疗等综合方法,以进一步提高疗效。由于目前埋藏式灌注泵(PORT)经过 3 次左右大剂量化疗灌注后常常无法使用,且这类患者此后的介入治疗也多有不便,为此我们认为术中放置灌注泵应慎重。

九、肝癌经门静脉途径的治疗

以往采用离体标本硅酮灌注方法的研究结果表明:门静脉参与肝恶性肿瘤的供血,尤其是 <1cm 病灶,甚至是部分大肿瘤的边缘也有门静脉血供的存在。但这种研究方法是在非生理状态下进行的,其结果与灌注的手法与压力

有相当大的关系,即其中可能有部分是正常状态下业已闭塞的侧支循环或动静脉瘘开放所造成的现象,为此需要活体状态下的研究来纠正其中的偏差。Conway 用含荧光标记右旋糖酐(微粒直径为 12μ)的液体对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌模型进行活体灌注研究,认为没有动脉血供的肿瘤其生长不可能超过 1mm 直径。临床上条件很好的肝动脉造影片上可发现小至 2mm 的肿瘤病灶这一事实也证实了这一点,其他活体研究结果也证实肝癌确有门脉供血。由此可见,尽管肝癌的主要血供来自于肝动脉,但门静脉血供对肝癌的作用也应重视,尤其是肝内小结节灶及行多次肝动脉栓塞术后的肝癌病灶。在设计临床治疗方案时,应考虑到肝癌的门静脉血供问题,以期取得更好的疗效。但由于肝硬化患者门静脉血流的特殊性(离肝血流及肝内门静脉分支血流的再分布)和门静脉在肿瘤血供所占的比例问题,经门静脉途径的治疗尚需进一步研究。笔者对 10 例患者(原发性肝癌 8 例,继发性肝癌 2 例)进行了经皮穿刺或

经腹切口穿刺肠系膜静脉分支碘油栓塞治疗,术中栓塞前造影未能发现肿瘤有明显的门脉血供,术后 CT 检查亦未能显示肿瘤内有碘油沉积,即使术中碘油充盈在门静脉分支内的患者也是如此,此外术后患者一般情况恢复很慢。为此笔者主张经门静脉途径的肝癌治疗尤其是栓塞治疗应慎重,不应作为常规处理,如肿瘤仍有肝动脉供血通路时,应行肝动脉途径的介入治疗。进入门静脉的途径有:经皮穿刺肝门静脉、经颈内静脉由肝静脉穿刺肝门静脉、经脐静脉至门静脉左支及经腹切口穿刺肠系膜静脉分支,其中较安全、简便、损伤最小的是前两者。

十、经皮穿刺瘤内注射药物

超声、CT 及电视透视导引下经皮穿刺瘤内注射无水酒精、碘油乳剂与无水酒精混合物(按 1:3 比例混合),带药微球、放射性微球、沸水、加热造影剂(hot contrast medium)等,多用来治疗小肝癌,但也可用于经 TAE 治疗后肿瘤中央无碘油沉积的病灶。

肝、肾复合肿瘤术后预防性动脉内灌注化疗 1 例

高德 李茂全

肝细胞肝癌、肾透明细胞癌均为较常见恶性肿瘤,但二者邂逅一体较少见。本院近期收治 1 例,报告如下:

患者男,50 岁。B 超体检发现右肝占位,CT 拟诊原发性肝癌入院。自觉无明显症状。20 年前曾有 GPT 升高,后降至正常,未确诊乙型肝炎。嗜烟酒 30 年,吸烟每日 2 包,饮白酒每日 7~8 两。查:一般状况好,巩膜黄染(-),肝掌(+),无蜘蛛痣。腹平软,肝脾未触及,腹水征(-),双肾区无叩击痛,双下肢浮肿(-),肝功:TB<17.1 μ mol/L, A/G:48/24, GPT:71U, γ GT:111U/L。复查 B 超及 CT 示:肝右后叶占位 6×6.4cm,门脉未见癌栓,左肾中下极肿块 2×2cm,拟诊原发性肝癌,左肾错构瘤。行右肝叶切除,左肾探查术,术中见左肾中下极肿块,冰冻活检为左肾错构瘤。X 故行左肾肿瘤切除术。术后病理:肝右叶肝细胞癌(Ⅱ级)。左肾透明细胞癌。40 天后行左肾切除后,病理证实肾透明细胞癌。伴异物巨细胞反

应。2 月后行动脉内灌注化疗。于肝总动脉造影未见肿瘤血管及肿瘤染色。予以 5-Fu1000mg, CDDP 80, MMC20mg 导管内注入。1 周后出院。

讨论:肝细胞肝癌较常见,为国人癌症死亡常见原因。肾透明细胞癌占原发性肾癌的首位。其病因尚不清楚。文献报道芳香胺、黄曲霉素、激素、放射线和病毒等可引起肾癌。Vecchia 报告戒烟者比从不吸烟者患肾癌的危险性高 2 倍,吸烟时间长短与患病率呈正相关。动物实验已证实烟草中的二甲基亚硝基胺可导致肾癌。该例患者长期重度吸烟加上酗酒可能与发病相关。且肝细胞癌与肾透明细胞癌二者病理发生学上无关,为两源并发癌。治疗早期手术为主,术后辅以预防性动脉内灌注化疗可杀灭可能残存的,潜在的癌细胞,提高局部组织的药物浓度,减少化疗药物的全身副反应。对预防癌和复发及转移将有一定意义。

作者单位:200032 上海医科大学中山医院介入科