

小肝癌根治后预防性动脉内化疗栓塞的必要性

李茂全 陆继珍 余业勤 颜志平 王小林 周康荣 王烈 王福祥

摘要: 报告 39 例小肝癌临床治疗结果,其中预防性动脉内化疗栓塞 17 例,对照组 22 例,旨在减少肝内复发、转移和进一步提高生存率。预防治疗组共行 50 次治疗,平均 2.95 ± 0.85 次/人,最多 7 次。治疗组所有患者首次血管造影均未见明显的病灶。治疗组中,8 例根治术后 1 月内持续 $\text{AFP} > 20 \mu\text{g/ml}$,进行预防肝动脉内化疗栓塞(碘化油 3~5ml)。治疗组 1,3,5 年生存率为 100%,91.5%,84.75%,对照组 22 例患者,在未检出病灶前均未行任何常规及动脉内化疗或栓塞。对照组为 91.7%,63.5%,40.91%,两组生存率比较 $P < 0.01$ 。本研究显示预防性介入放射学处置可进一步提高小肝癌根治术后的生存率。

关键词: 肝肿瘤/早期;治疗/动脉内化疗栓塞;预防性;复发、转移;生存率。

Preventive Interventional Management Following the Focus Radical Resection in Patients with Small Hepatocellular Carcinoma

Li Mao-quan, Lu Ji-zhen, Yu Ye-qing, et al:

Department of Radiology of Zhongshan Hosital, Shanghai Medical Univeristy, 200032

ABSTRACT: PURPOSE: For minimizing recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC), and evaluating preventive hepatic arterial chemoinfusion (P-HAI) or combination with chemoembolization (P-HAE) as an alternative therapy following the focus radical resection in small HCC patients. **MATERIALS AND METHODS:** 17 patients with HCC in early stage received preventive interventional treatment within three weeks to three months after focus radical resection. Meanwhile 22 similar patients as a control group were untreated with P-HAI or P-HAE. **RESULTS:** In the preventive interventional therapy group, 50 times of treatment were performed with a mean of three times per patient, and an utmost of seven times. P-HAE was undergone lipoidal 3~5ml in eight patients with AFP abnormality ($> 20 \mu\text{g/L}$) after surgery in one month. The survival rate for 1, 3, 5yr were 100% ($n=17$), 91.5% ($n=16$) and 84.7% ($n=14$) respectively in the therapy group, and in the control group 95.45% ($n=21$), 72.7% ($n=16$), 40.91% ($n=9$) respectively. Survival rate between two groups showed significant difference ($P < 0.01$). **CONCLUSION:** Surgical resection combined with P-HAI or P-HAE may minimize liver cancer recurrence and metastasis and increase patient's survival rate.

Key words: Hepatic neoplasm; Interventional therapy; Therapeutic chemoembolization; Preventive; Survival rate

作者单位: 200032 上海医科大学中山医院(李茂全、陆继珍、余业勤、颜志平、王小林、周康荣), 300052 福州军区总医院肝胆外科(王烈、王福祥)

肝动脉内化疗栓塞术(Hepatic Arterial Chemoembolization, HAE)业已成为首选治疗中晚期肝癌的有效方法。迄今,外科根治仍为小肝癌治疗的主要手段^[1~4],但术后局部复发和转移是影响提高其生存率及生存时间的主要因素。为评价预防性肝动脉内化疗栓塞(Preventive HAI/HAE)在小肝癌根治后的临床价值,作者对单发,直径小于 3.0cm,术前 CT 团注增强未发现肝内多或子结节,术中门脉主干 B 超检查无癌栓的小肝癌术后行 P-HAI/P-HAE 治疗与不行任何化疗的患者进行生存时间比较,同时比较两组根治术后 CT 和 B 超随访发现复

发和转移的时间。

材料和方法

1989 年 1 月至 1994 年 12 月,上海中山医院及福州总院肝胆外科共行小肝癌根治术 39 例(手术切缘距病灶 2.0cm;术中 B 超未发现其他部位占位及门脉癌栓;病灶病理切片未发现门脉癌栓)。39 例中 13 例术后 5~30 天 AFP 持续大于 20 μ g/ml。所有患者术后肝功能及 γ -GT 正常。两组患者病灶大小、包膜、病理如表 1 所示。39 例术中 35 例发现程度不等的肝硬化。两组患者生存期自手术切除日开始计算。

表 1 39 例小肝癌的病理诊断、大小及包膜(例)

	病理诊断			肿瘤大小 (cm)			肿瘤包膜	
	高分化	低分化	胆管源性	<1.0	1.0~1.9	2.0~3.0m	有	无
治疗组	2	13	2	4	11	2	9	7
对照组	4	15	3	7	12	3	14	8

对照组,22 例。根治术后每 1~2 月,间隔运用 CT 平扫和 B 超进行随访。所有患者在未发现明显病灶前,均未行任何常规化疗和肝动脉造影及动脉内化疗或栓塞。其中 4 例术后 5~30 天 AFP 持续大于 20 μ g/ml 患者,进行 IL-2 及干扰素联合免疫治疗。

治疗组,17 例小肝癌行预防性 P-HAI 或 P-HAE 治疗。治疗于病灶根治后 3 周至 3 月内进行,共 50 次,平均 2.95 \pm 0.85 次/人,最多 7 次。化疗方案为:5-Fu 1000mg+DDP 80mg+ADM 60mg(18 次);5-Fu 1000mg+DDP 80mg+MMC 20mg(31 次);5-Fu 1000mg

CCDP 80mg+MMC 20mg(11 次);5-Fu 1000mg+CDDP 80mg+MMC 80MG(36 次)。碘化油(法国,Lipiodol UF)3~10ml 不等。明胶海绵细条(大小:10mm \times 2~3mm)作为中央性栓塞性。

首先行肝动脉造影。在(1)血管造影未显示明显肿瘤病灶,和(2)AFP 术后恢复至正常两种情况下,行单纯肝动脉内化疗灌注(n=9);在血管造影未显示肿瘤病灶同时其他影像学检查未发现其他部位转移者,但 AFP 在术后仍持续

大于 20 μ g/ml 者(n=8),在单纯肝动脉内化疗灌注后,再行预防性化疗栓塞(碘化油 3~5ml 与 MMC 或 CDD 或 ADM 混合乳化)。

在 P-HAI 或 P-HAE 每次治疗后,采用团注 CT 增强在术后 21~45 天进行随访,旨在了解(1)有无复发或肝内转移病灶,(2)有无碘化油的异常沉积,(3)正常肝脏的廓清情况。每次术后复查肝功能及 γ -CT 的改变。两者同时结合以确定是否重复治疗及具体间隔时间。若 6 月随访未发现病灶或病灶增大者,随访时间间隔延长至每两月一次。

一、小肝癌的复发及转移(表 2)

治疗组 17 例至资料总结日,共计有 3 例(5/17,29.41%)检出病灶,其中肝内复发 2 例(大小 1.0~5.0cm,平均 2.0cm),肺转移 1 例。3 例行 HAE 术后,2 例病灶明显缩小;1 例 3 次 HAE 治疗后病灶增大,经增加碘化油剂量分别至 15ml,20ml 治疗两次后病灶得以控制。4 例接受 P-HAE 治疗者,在末次治疗后 CT 随访 3 周~18 月,未见明显复发及残余(无明显碘化油沉积),且至今未发现复发和转移。14 例接受 P-HAI 治疗者,在末次治疗后随访 6~18 月,

未发现病灶。3 例检出病灶者的时间分别为：18,30,48 月。

对照组 22 例中,4 例根治术后 AFP 异常

者于 3 月后 CT 随访发现复发(2 例)及残余(2 例)。至资料总结日有 14 例发现复发和转移。其 1 年发现者 4 例(18.18%),2 年发现者 8 例

表 2 两组患者出现复发及转移的情况(例)

时间(月)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
治疗组				1		1				2						1				
对照组	2		2			3		1			2		2				1		1	

注:指该月所出现病例数,非累计病例数

(36.36%),3 年 10 例(45.45%),4 年 3 例(59.1%)。

二、生存率

治疗组,1,3,5 年生存率为 100%(17 例),91.5%(16 例),84.75%(14 例),至资料总结日(1994,12,31)有 13 例存活。对照组 1,3,5 年生存率为 95.45%(21 例),72.7%(16 例),40.91%(9 例),两组累计生存率比较, $P<0.01$ (非配对 T 检验,卡方检验。)

三、术后改变

本组病例术后轻中度肝能损伤。轻度黄疸 7 例,SGPT 升高 14 例, γ -GT 升高 13 例。4 例 AFP 异常者,3 例于 P-HAE 治疗术后明显降至正常。介入治疗后,多数患者于术后 1 月内肝功能恢复至正常。

讨 论

小肝癌根治术后,局部复发和转移是影响提高生存率的主要因素。原发性肝癌根治术后,1~2 年为复发高峰,其年内复发率为 35.8%^[5]。尽管局部复发和转移的机理尚未完全明确,但可能与以下因素有关:(1)手术创伤所至免疫力,抵抗力下降,致使肝细胞在肝硬化的基础上发生癌变;(2)病灶包膜不完整,导致手术过程中癌细胞由于挤压进入手术切缘正常肝组织;(3)门脉内细小癌栓而现有影像学检查方法尚不能发现。(4)可能手术前癌细胞已进入血液内。

HAE 已成为首选治疗中晚期肝癌的有效方法,其原因主要在于原发性肝癌的主要血供来自于肝动脉。自 Nakamura^[6]首次发现碘化油

可携带细胞周期性化疗药物,对肝癌具有诊治双重作用。众所周知,碘化油可选择性地沉积于肝肿瘤内,同时非肿瘤实质内碘化油能很快被排除,其原因在于瘤体内缺乏淋巴管和 Kupffer 氏细胞,以及肿瘤微血管通透性增加^[7]。

文献报告肝癌根治术前,肝动脉化疗栓塞术后碘化油 CT 随访能十分准确评价肝癌的分期^[8],因为通过肝动脉进入正常肝实质的碘化油在肝窦水平被 Kupffer 细胞和巨噬细胞分解排除,而主要进入肿瘤内的碘化油由于正常的肝窦被异常的肿瘤组织所取代而长期滞留。

正是基于上述原因,可以采取预防性化疗灌注、栓塞的方法来预防小肝癌根治术的复发和转移,尽管在治疗时未发现明显的病灶,特别是根治术后 AFP 持续异常或下降不明显者。Sato^[9]通过研究碘化油+化疗药物+明胶海绵对正常肝组织的损伤,认为:碘化油剂量为 0.1ml/kg 时,肝脏 4 周后病理切片,发现肝组织坏死为零,剂量为 0.2ml/kg 时,肝组织坏死为 67%;剂量为 0.5ml/kg 时,肝组织坏死为 100%。即: HAE 治疗时,尽管未发现明显的病灶,由动脉内注入 5ml 以下的碘化油(国人体重按 60 公斤计算),虽然一方面会导致肝细胞的一过性损伤,但对预防肝癌的复发和转移却至关重要,且其损伤可在 4 周内恢复;加上超选择性插管可进一步减少肝脏损伤。本研究预防性治疗的结果亦证明此点。因此为最大限度地减少降低复发及转移,小肝癌根治术后预防性肝动脉化疗栓塞是必要的。

预防性 HAE 在下述情况下具有诊断和治疗的双重作用,(1)AFP 持续异(下转第 19 页)

免大量正常肝细胞受到化疗药物的冲击、损伤,从而保护肝功能。肝脏由左中右三支大静脉分别收集不同区域的回流血液,肝静脉造影证实,各叶、段之间也有小的静脉支吻合,尚有许多小静脉主要收集肝背侧的血液直接进入下腔静脉。在肝静脉球囊闭塞时,应通过静脉逆行造影,选择肿瘤区的主要引流静脉。肝脏是由肝动脉与门静脉双重供血,因此一支肝静脉闭塞,虽然肝动脉一时供血不足也不足以造成整个肝脏缺血和功能严重损害。本组 10 例治疗前后肝功能的改变及恢复与一般肝动脉介入化疗、栓塞方法无不同。

肝静脉暂时闭塞,肝动脉内灌注化疗的方

法适用于肿瘤局限于某一肝叶范围内。多叶、跨叶的肿瘤需同时闭塞 2 支以上的静脉,运用腔静脉扩张球囊在肝静脉开口水平闭塞下腔静脉,也能起作用但下肢和腹部脏器的血液回流也受阻,可能会增加并发症。我们认为用分次、分段灌注的方法可能更安全而有效。

总之,为了进一步提高肝癌的疗效,肝静脉暂时闭塞,肝动脉内灌注化疗、栓塞是一种行之有效的办法。特别是发生了肝动-静脉瘘的患者,配合肝段动脉及靶血管的插管,对增加药物浓度,防止肝损害起到更积极的作用。本组病例观察时间短,样本尚小,远期疗效有待进一步总结。

(上接第 14 页)

常,(2)术中发现病灶包膜不完整,(3)临床上疑有复发和残余。基于上述原因,作者认为要进一步提高小肝癌治疗的远期疗效可采取以下手段:(1)加强完善根治术前各项检查,准确无误地了解病灶的多少大小及部位和有无包膜;(2)倡导术前进行血管造影及动脉内化疗栓塞,尽管有创伤及短期一定程度上加重患者的经济负担,但对减少术中所至转移及目前影像学无法检查出的肝内小病灶(小于 1.0cm)都十分有益,尤其碘化油注射后 CT 随访对减少手术的盲目性,进一步提高小肝癌切除成功率和延长患者的生存期及生存质量,都有十分重要的意义。为减少化疗药物及碘化油对肝组织的损伤,作者一般多在根治术后 3 周至 2 月内进行,以便患者有相应的恢复期。至于每次治疗后的间隔时间 1~3 次以 45~60 天为宜,以后依据随访结果及临床改变可至 3~12 月不等。

参考文献

1. 汤钊猷,余业勤,周信达,等.影响小肝癌愈后因素分析及提高远期疗效的途径.中华消化杂志 1990;10:65.
2. 董永华,林贵.大鼠肝癌直动脉碘油栓塞后的门脉血

供.中华放射学杂志,1994;28:582.

3. Nagao T, Inoune S, Yoshimi F. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1989; 211:23.
4. Zhou XD. Hepatoma and its treatment in China. In Uchino J. et al, eds: Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Sapporo; Fuji Shion 1990;408.
5. 林芷英,汤钊猷,余业勤,等.原发性肝癌根治术后的复发与治疗.中华外科杂志 1991;29:93.
6. Nakamura K, Tashio S, Hiraoka T, et al: Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. Cancer 1983;52:2193.
7. Valls A, Pamies JJ, Figueras J, et al. Computed tomography after chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 1994;4:238.
8. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, et al. Iodized oil in portal vein after chemoembolization. Radiology 1988;167:415.
9. Sato M, Yamada R, Uchia B, et al. Effects of hepatic artery embolization with lipoidal and gelatin sponge particles on normal swine liver. Cardiovasc Intervent Radiol 1993;16:348.