

·肿瘤介入 Tumor intervention·

经肝动脉热化疗及热碘油栓塞治疗
原发性肝癌

王 焯, 陈小飞, 董伟华

【摘要】 目的 评价经肝动脉热化疗及热碘油栓塞治疗原发性肝癌的疗效。方法 将 116 例原发性肝癌分为 3 组。A 组(常规组)38 例,采用常温动脉灌注化疗及常温碘油栓塞。B 组 40 例,采用热化疗及常温碘油栓塞。C 组 38 例,采用热化疗及热碘油栓塞。B 组加 C 组为热疗组。结果 热疗组肿瘤缩小率优于常规组,3 组术后肝功能变化情况无显著性差异。6、12、18、24 个月生存率常规组分别为 97%、58%、39%和 18%,热疗组分别为 99%、79%、57%、36%。B 组和 C 组间在肿瘤缩小率及生存率方面均无显著性差异。结论 肝动脉热化疗栓塞治疗原发性肝癌有明显的疗效,而对肝功能无明显的损害。

【关键词】 肝肿瘤;热化疗;放射学/介入性

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-06-0384-03

Clinical application of transcatheter arterial thermo-chemotherapy and thermo-lipiodol embolization in treatment of hepatocellular carcinoma WANG Xuan, CHEN Xiao-fei, DONG Wei-hua. Department of Intervention Radiology, First Hospital of Huai'an 223300, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical efficacy of thermo-chemotherapy and thermo-lipiodol embolization in treatment of primary hepatocellular carcinoma(PHC). **Methods** One hundred and sixteen cases of PHC were divided into three groups. Group A (38 cases) was treated with normal temperature chemotherapy and normal temperature lipiodol, Group B (40 cases) with thermo-chemotherapy and normal temperature lipiodol and group C (38 cases) with thermo-chemotherapy and thermo-lipiodol. Group B and group C were called the thermotherapy group. **Results** In the thermotherapy groups, the rates of tumor size reduction were significantly greater than those in the normal group. There were no significant difference in the hepatic function tests among the three groups. The 6-, 12-, 18-, and 24- month survival rates of the normal group and thermotherapy groups were 97%, 58%, 39% and 18%, versus 99%, 79%, 57% and 36%, respectively. No significant differences were found in the rates of reduction of tumor size and survival rates between group B and group C. **Conclusion** Thermo-chemotherapy and thermo-embolization possess significant effect on PHC but without conspicuous damage to liver function. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 384-386)

【Key words】 Liver neoplasms; Thermo-chemotherapy; Radiology/Intervention

自 1996 年 9 月 - 2004 年 3 月, 我院对部分原发性肝癌病例进行了肝动脉灌注热化疗及热碘油栓塞治疗, 取得了较为满意的疗效。其中资料完整的有 78 例, 另设对照组 38 例, 现报道如下。

1 材料与方法

基金项目: 江苏省淮安市科技局(HAS04030)

作者单位: 223300 淮安市 南京医科大学附属淮安第一医院介入放射科(王 焯、陈小飞); 第二军医大学长征医院放射科(董伟华)
通讯作者: 董伟华

1.1 临床资料

本组 116 例患者经临床检查, 甲胎蛋白(AFP)测定及影像学检查诊断为原发性肝癌, 所有病例均无严重黄疸及大量腹水, 亦无肝脏外转移性病灶。1 个月内未接受过其他抗肿瘤治疗, 其中采用常温肝动脉化疗及栓塞的 38 例作为 A 组(又称常温组), 采用热化疗及常温碘油栓塞的 40 例作为 B 组, 既采用热化疗又采用热碘油栓塞的 38 例作为 C 组。B 组加 C 组称为热疗组。

经统计学检验: 3 组病例临床资料的比较, P 值均 > 0.05 。3 组病例的临床资料见表 1。

表 1 3 组病例的临床资料

组别 (n)	性别 (n)		年龄 (平均年龄 \bar{x} 岁)	主瘤大小 (平均大小 \bar{x} cm)	伴门脉瘤栓 (n)		肝功能Child分级 (n)	
	男	女			主干	大分支	A 级	B 级
A 组 (38)	35	3	28 ~ 70 (49)	2.3 ~ 16 (7.9)	2	4	22	16
B 组 (40)	36	4	35 ~ 82 (54)	2.1 ~ 14.1 (7.8)	2	3	24	16
C 组 (38)	33	5	35 ~ 74 (52)	2 ~ 16.2 (8)	2	2	20	18
检验值			$f = 1.249$	$f = 0.497$	$\chi^2 = 0.200$		$\chi^2 = 0.450$	
P 值			0.29	0.61	0.906		0.797	

1.2 方法

采用 Seldinger 法经股动脉穿刺插管,将导管送至腹腔动脉或肝总动脉造影,确定肿瘤的供血动脉情况及肿瘤的大小范围。再把导管选至肝固有动脉,肝左或肝右动脉及载瘤的肝段动脉,进行灌注化疗及栓塞治疗。化疗药物:多柔比星(ADM)20 ~ 50 mg、丝裂霉素(MMC)10 ~ 20 mg、顺铂(PDD)40 ~ 80 mg、5-氟尿嘧啶(5-Fu)500 ~ 1 000 mg,多采用三联用药。栓塞剂为碘油与部分化疗药物混合成乳剂。碘油用量为 4 ~ 20 ml,根据肿瘤大小及供血情况而定,多数为 1 ~ 2 ml/cm 肿瘤直径,部分病例加用明胶海绵颗粒栓塞。热疗组用生理盐水 300 ~ 350 ml 将化疗药物稀释后,在恒温水浴槽内加温。其温度依据导管所在位置设定:肝固有动脉为 55℃ ($\pm 1^\circ\text{C}$)。肝右或肝左动脉为 60℃ ($\pm 1^\circ\text{C}$)、载瘤肝段动脉为 65℃ ($\pm 1^\circ\text{C}$)。20 ~ 25 min 注完。C 组热碘油药物混合乳剂的温度设定:肝固有动脉为 58℃ ($\pm 1^\circ\text{C}$),肝左或肝右动脉为 63℃ ($\pm 1^\circ\text{C}$)载瘤肝段动脉为 68℃ ($\pm 1^\circ\text{C}$)。常规组所用生理盐水(150 ~ 200 ml)和化疗药物稀释后的温度,碘油温度及 B 组所用的碘油温度为 25℃ ($\pm 2^\circ\text{C}$)。

所有患者在术前 2 ~ 5 d 行影像学检查及肝功能测定,术后 4 ~ 6 d 复查肝功能,术后 20 ~ 35 d 再行影像学检查以观察治疗前后肿瘤(主瘤)大小的变化,多数患者在 1 ~ 3 个月后重复插管治疗。全部病例均进行 2 次以上治疗。

经统计学检验:3 组患者介入治疗的次数、加用明胶海绵栓塞的次数及导管先端的位置相比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者介入治疗次数、加用明胶海绵栓塞次数及导管先端位置情况见表 2。

1.3 统计学处理方法

采用 SPSS 13 软件包处理

2 结果

2.1 生存率

表 2 3 组病例介入治疗次数、加用明胶海绵栓塞次数及导管先端位置的情况

组别 (n)	介入治疗 次数	加用明胶海 绵栓塞次数	导管先端位置 [例]		
			肝固有动脉	肝左或 肝右动脉	肝段动脉
A 组 (38)	96	42	11	21	6
B 组 (40)	100	40	10	25	5
C 组 (38)	90	36	9	25	4
检验值	$\chi^2 = 0.370$	$\chi^2 = 0.475$		$\chi^2 = 0.997$	
P 值	0.831	0.811		0.910	

经统计学检验:热疗组(B 组 + C 组)与常温组(A 组)的生存率相比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 B 组与 C 组的生存率相比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 热疗组与常温组生存率统计(例,%)

组别 (n)	生存 时 间				χ^2 值	P 值
	≥ 6 个月	≥ 12 个月	≥ 18 个月	≥ 24 个月		
常规组 (38)	37 (97%)	22 (58%)	15 (39%)	7 (18%)	5.710	0.017
热疗组 (78)	77 (99%)	62 (79%)	46 (59%)	28 (36%)		

表 4 B 组与 C 组生存率统计(例,%)

组别 (n)	生存 时 间				χ^2 值	P 值
	≥ 6 个月	≥ 12 个月	≥ 18 个月	≥ 24 个月		
B 组 (40)	40 (100%)	32 (80%)	25 (63%)	13 (33%)	0.410	0.522
C 组 (38)	37 (97%)	30 (79%)	21 (55%)	15 (39%)		

2.2 治疗后肿瘤大小变化

经统计学检验:热疗组与常温组治疗后肿瘤大小变化情况相比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 B 组与 C 组治疗后肿瘤大小变化情况相比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5、6。

2.3 治疗后门脉瘤栓的变化情况

常温组 6 例门脉主干或大分支瘤栓,术后复查无一例消失。热疗组 10 例门脉主干或大分支瘤栓,术后复查有 4 例消失(B 组和 C 组各有 2 例)。

2.4 治疗后肝功能的变化情况

经统计学检验:3 组病例治疗后肝功能变化情况相比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

2.5 并发症

116 例患者术后常出现发热、呕吐、腹痛等栓塞

表 5 热疗组与常温组治疗后肿瘤大小变化情况(例,%)

组别	缩小超过 75%	缩小 75%~30%	缩小不超 过30%	增大	χ^2 值	P值
常温组(38)	4(11%)	10(26%)	19(50%)	5(13%)	10.233	0.017
热疗组(78)	13(17%)	39(50%)	23(29%)	3(4%)		

表 6 B 组与 C 组治疗后肿瘤大小变化情况(例,%)

组别	缩小 >75%	缩小 75% - 30%	缩小 <30%	增大	χ^2 值	P值
B组(40)	5(13%)	20(50%)	14(35%)	1(3%)	2.009	0.554
C组(38)	8(21%)	19(50%)	9(24%)	2(5%)		

表 7 3 组病例治疗后肝功能变化情况(例,%)

组别	肝功能Child分 级无变化	肝功能Child分级有变化		χ^2 值	P值
		A→B	B→C		
A组(38)	19(50%)	16(42%)	3(8%)	0.582	0.965
B组(40)	18(45%)	17(43%)	5(12%)		
C组(38)	17(45%)	17(45%)	4(10%)		

后综合征表现,部分病例出现一过性肝功能异常,以上情况经对症处理后,可逐渐缓解。A 组有 1 例出现消化道出血,B 组 1 例出现胆囊坏死,经止血治疗及外科胆囊切除术后得以好转。

3 讨论

研究发现癌细胞超过 41℃即开始破坏,到约 43℃则加速破坏^[1]。恶性细胞和正常细胞对温热的感受具有明显差异,恶性组织的温热感受性比正常组织高。施以温热后肿瘤部位温度明显增高,对温热的耐受性降低,在乏氧状态下,其杀瘤细胞作用进一步增强。同时温度升高可以破坏细胞的稳定性,使膜通透性增加,进而使化疗药在作用部位的浓度增加,反应速度加快,而且可以阻碍化疗药所致 DNA 损伤的修复,增进癌细胞对化疗药物的敏感性^[2]。采用经导管肝动脉灌注热化疗及热碘油栓塞治疗原发性肝癌,也正是依据这一原理。利用超选插管技术,将温热的化疗液体经肿瘤供养动脉灌注,使肿瘤局部的热量和化疗药相对集中,起协同作用效果^[3]。并将其与肿瘤供血动脉的栓塞结合在一起,以获得更好的治疗效果。本研究常温组和热疗组的疗效相比其后者无论在生存率还是肿瘤缩小率方面均优于前者,说明在治疗原发性肝癌方面,肝动脉热化疗及栓塞术,比常温肝动脉化疗栓塞术更为有效,但本研究 B 组与 C 组之间的疗效并无明显差异,也就是说常温的碘油栓塞与热碘油栓塞对疗效的影响不大。本组病例所用碘油量多在 10 ml 左右,最多者不超过 20

ml。这与所灌注的 300~350 ml 热生理盐水化疗药物稀释液相比,则少了很多。

热化疗后肝脏组织会受到一定程度的损伤^[4],尽管热化疗的温度越高抗肿瘤的作用越强,但温度过高亦可损伤正常组织^[5]。杨继金等^[6]报道,当用 80 cm 导管以 40 ml/min 速度推注 65℃的水时导管口温度约为 52.2℃、60℃时为 50℃、55℃时约为 48℃。再与 37℃左右的肝动脉血液混合后,温度还将有所下降,故认为是较为安全的温度。对此我们在设定热化疗的温度时,还根据导管头端所在肝动脉位置的远近,对温度的高低进行调节。导管先端的位置越接近肿瘤供血动脉,设定的温度越高,这样既保证了热化疗灌注液在靶动脉局部的有效温度,更好地提高疗效,又可以尽量减轻因热化疗对肝脏组织引起的损害。本研究 3 组治疗后肝功能 Child 分级的变化无统计学差异,亦说明只要热化疗所设定的温度适当,则不会对肝脏组织造成严重损害。

本组热化疗组有 10 例门脉瘤栓,术后复查有 4 例消失,而常温组 6 例门脉瘤栓,术后无一例消失。尽管本组病例少,尚不能说明问题。但因门脉瘤栓既接受来源于肝动脉的血供,又接受门脉血供^[7],加之某些病例存在的动门脉分流。所以从理论上来说,肝动脉热化疗对门脉瘤栓的疗效,亦应较常温的介入治疗为佳。

[参考文献]

- [1] 曹 玮,王执民,郭卫平. 化学药物加温灌注肝癌[J]. 国外医学临床放射学分册, 2001, 24: 22 - 24.
- [2] Kobayash N, Ishii M, Ueno Y, et al. Co-expression of Bel-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization[J]. Liver, 1999, 19: 25 - 31.
- [3] 樊树峰,顾伟中,叶 强. 经动脉灌注温热化疗药物治疗肝肿瘤[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 224 - 226.
- [4] 梁志全,王执民,张洪新,等. 经肝动脉介入性热疗对犬肝功能的影响[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21: 430 - 431.
- [5] 张洪新,王执民,郭卫平,等. 丝裂霉素 C 热化疗对人肝癌细胞-7221 的细胞毒作用[J]. 第四军医大学学报, 1998, 19: 636 - 637.
- [6] 杨继金,孔庆德,田建明,等. 经动脉热化疗治疗肝癌的临床应用[J]. 中华消化杂志, 1999, 19: 401 - 402.
- [7] 陆继珍,刘康达,余业勤,等. 人体肝细胞肝癌血供的观察[J]. 肿瘤, 1986, 6: 183 - 184.

(收稿日期:2006-08-29)