临床研究 文章编号:0253-3626(2009)07-0951-04

小肝癌肿瘤滋养动脉超选择性无水乙醇栓塞治疗的临床价值(附 95 例报告)

罗小平,谢微波,何明菊
(重庆医科大学附属第二医院放射介入中心,重庆 400010)

【摘 要】目的:回顾性评价小肝癌滋养动脉超选择性插管无水乙醇栓塞治疗的安全性、技术成功率、疗效,以探索小肝癌治疗的新途径。方法:对 CT 或 MRI 等检查发现的小肝癌或临床高度怀疑小肝癌者 95 例实施选择性肝动脉造影检查,经 DSA 证实后,以微导管对小肝癌滋养动脉行超选择性亚节段插管,并以无水乙醇 + 超液态碘油(1:1)对 143 个病灶实施完全性充填栓塞。结果:95 例共 143 个小肝癌病灶超选择性插管、栓塞技术成功 100%,全部病例术后无严重并发症发生。术前病灶直径 0.5~3 cm,平均直径 2.3 cm;术后 3 月复查,肿瘤平均直径 1.2 cm。术后 1、3、5 年复发率分别为 19%(18/95)、27%(26/95)、37%(35/95)。1、3、5 年生存率分别为 100%(95/95)、85%(81/95)、67%(64/95)。结论:小肝癌滋养动脉超选择性插管并无水乙醇栓塞治疗疗效显著、并发症发生率极低、术后复发率低于外科切除术,应作为小肝癌治疗首选方法。

【关键词】小肝癌;栓塞;超选择性;无水乙醇;碘油
【中国图书分类法分类号】R735.7;R815 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-10-13

Evalution of ultraselective transcatheter tumor feeding arterial embolization with ethanol and lipidol for small hepatocellular carcinoma (SHCC) in 95 cases

LUO Xiao-ping, et al
(*Center of Interventional Treatment, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To retrospectively evaluate the safety, technical success rate, and effectiveness of ultratranscatheter tumor feeding arterial embolization with ethanol and lipidol for SHCC, and to explore the new therapy for SHCC. *Methods*: To 95 cases carry out hepatic selective arterial angiography for SHCC by CT or MRI be diagnosed and clinical very doubt be SHCC, after was diagnosed by DSA, to transcatheter ultraselective subsegmental feeding artery with microcatheter for tumor, employ ethanol and lipidol (1/1) to full fill embolized 143 tumors. *Results*: Technical success rate was 100% for the ultraselective subsegmental feeding artery transcatheter and embolizatoin in SHCC, There were no major complications in all cases. Before embolization, the diameter of tumors were 0.5~3cm, average diameter 2.3 cm. after tumors were embolized, average diameter 1.2 cm. The 1, 3and 5 year recurrence rates were 19% (18/95), 27% (26/95), 37% (35/95), and the survival rates were 100% (95/95), 85% (81/95), 67% (64/95) respectively. *Conclusion*: Its effectiveness was very notable, there were no major complications and recurrence rates was less than surgical resection in ultraselective transcatheter tumor feeding arterial embolization with ethanol and lipidol for SHCC, It should become the first selective therapy for SHCC.

【Key words】Small hepatocellular carcinoma(SHCC); Embolization; Ultraselective; Ethanol; Lipidol

中晚期肝癌经动脉化疗栓塞的近期、中期疗效显著,已被公认为非外科手术的首选治疗方法。文献报道,小肝癌经动脉超选择性插管化疗栓塞的远期疗效略差于外科手术切除,但并发症发生率明显低于外科切除术。现将我院 1999~2004 年采用肿瘤滋养动脉超选择性插管并以无水乙醇+碘油栓塞的 95 例小肝癌等报道如下。

作者介绍:罗小平(1964-),男,副教授,
研究方向:肿瘤精细血管性介入治疗。

1 方 法

1.1 对 象

我院 1999~2004 年经超声、CT 增强、MRI 等检查发现并且影像表现符合原发性肝癌特征、病灶直径≤3 cm 78 例(其中 45 例在 CT 引导下穿刺活检并经病理证实为原发性肝癌),有慢性乙型肝炎、肝硬化病史,甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)明显升高,CT 及 MRI 等影像检查无阳性发现,临床疑诊而行数字减影(Digital subtraction angiography, DSA)检查证实影像特征符合原发性肝癌、病变直径<1.5 cm 者 17 例;

其中，男 66 例，女 29 例，年龄 24~89岁，平均 52.5 岁；有慢性乙型肝炎、肝硬化病史 88 例；AFP>1 132 μg/L 21 例，AFP>500 μg/L 64 例，AFP 正常或轻微升高 10 例；按 child-Pugh 分级法，肝功能 A、B、C 级分别为：10、65、20 例；术前 KPSS 评分为：60、70、80、90、100 分分别为 5、9、12、45、24 例。

1.2 设备与器材

1250MA DIGTEX PREMIER VC X 线机（日本岛津公司）；5F RH 管、4F YASHIRO 超滑导管及 3F SP 微导管（日本泰尔茂公司）；超液态碘化油（法国加柏公司）；分析纯无水乙醇（重庆川东化工集团有限公司化学试剂厂，符合 GB/T678-2002，批号 20040022）。

1.3 介入资料

首先选择性插管至肝总动脉行动脉造影检查（对比剂为美国先令公司生产 60%安其格那芬，高压注射速度 4 ml/s，总量 10 ml），多数于注入对比剂 7~10 s（毛细血管及实质显影期）可发现对比剂浓染结节，结合 CT 及或 MRI 资料综合分析可寻找到肿瘤滋养动脉（包括所有供养肿瘤的动脉，同一病变可有多支动脉供养）。若肝总动脉造影为阴性者，则依据 CT 或 MRI 等影像资料提示的病变所在节段，进行肝叶、肝段超选择性插管行 DSA 检查（对比剂注入速度 1.5~2 ml/s，总量 6~8 ml），发现病变后再行亚节段动脉甚至亚亚节段动脉插管。对术前 CT 等影像资料无阳性发现者，于肝固有动脉造影常难于发现肿瘤病变所在，需要分别插管至肝各段动脉造影方能发现病变所在与找到其滋养动脉。在 DSA 的引导下以 3F 微导管超选择性插管至肿瘤滋养动脉深部（肿瘤所在肝段动脉的第 2 甚至第 3 级动脉分支），尽量避开所有非肿瘤血管分支，在严密透视监视下以 2.5 ml 或 1 ml 注射器缓慢注入碘油 + 无水乙醇直到局部血液停止流动、病变区亚节段门静脉小分支内出现较多碘油积聚为止；对于有动 - 静脉瘘（肝动脉 - 门静脉瘘及肝动脉 - 肝静脉瘘）者可先以 1~2 粒 1 mm 大小明胶海绵颗粒堵塞瘘口，再注入碘油与无水乙醇；碘油与无水乙醇的比例为 1:1，注入时以栓塞剂不返流至非病变供养动脉为原则；无水乙醇使用量 1~10 ml，平均 2.8 ml。以 2%利多卡因 1~2 ml 经导管注入可以缓解栓塞引起的疼痛及避免小动脉痉挛。最后以 3~5 粒 1 mm 大小明胶海绵颗粒补充栓塞直至靶动脉血流停止，栓塞后于段动脉、肝固有动脉进行 DSA 检查观察栓塞效果以避免遗漏细小侧支肿瘤滋养动脉。

2 结 果

2.1 肝动脉造影表现

本组病例肝动脉主要表现为局部动脉血管增多、肿瘤血管、肿瘤染色（图 1B，图 2C），其中，于肝总动脉造影出现上述征象而发现 63 例（图 1B），于肝固有动脉造影无阳性发现而肝叶动脉造影方才发现病变 32 例（图 2C）。75 例肿瘤血管丰富、典型（图 1B），12 例局部血管增多，8 例血管改变不明显。83 例为结节样肿瘤染色（图 1B、C，图 2C、D），12 例不均匀染色。病灶直径 0.5~1、1~2、2~3 cm 分别为 33、43、19 例；孤立病灶 63 例（图 1、2），同时并有 2 个及多个病灶 32 例，全部病灶合计 143 个。

2.2 肿瘤区域碘油沉积与肿瘤大小的变化

本组 95 例全部实施超选择性肿瘤滋养动脉内无水乙醇+碘油栓塞及明胶海绵小颗粒补充栓塞治疗，95 例在栓塞后即刻平片显示肿瘤内碘油浓聚、清晰勾画出肿瘤轮廓（图 1C、图 2D），其中，肿瘤周围门静脉小支显影 57 例（图 1C），因 A-V 瘘而其周围非癌肝出现部分碘油 12 例。本组 95 例小肝癌为单个病灶直径≤3 cm 或多个病灶直径之和≤3 cm，介入治疗前肿瘤直径 0.5~3 cm，平均直径 2.3 cm。栓塞治疗后 3 月 CT 或 MRI 复查，肿瘤平均直径 1.2 cm，55 例肿瘤缩小程度≥100%，25 例≥50%，10 例≥25%，5 例无明显缩小，全部病灶碘油充填良好（图 1D、E，图 2E）。

2.3 术后肿瘤复发

术后 3 ~12 月、1~3 年、3~5 年复发率分别为 19%（18/95）、27%（26/95）、37%（35/95），原位复发 2 例，原病灶邻近区域出现复发病灶 25 例、其它肝叶复发 10 例，其中 10 例经过 2~3 次栓塞治疗。

2.4 栓塞后并发症

95 例均出现恶心、腹痛、低热等栓塞后综合征，但程度均较轻，经支持、对症、保肝等处理，1 周左右恢复如初。术后出现转氨酶轻度增高 67 例，7 d 内全部恢复如初。

2.5 生存率及影响因素

截止统计日，95 例患者仍生存 64 例，死亡 31 例，死亡病例平均生存时间 29 个月。死亡主要原因为门脉高压引起的消化道大出血、肝衰竭，部分因肿瘤发展与远处转移。仍生存的 64 例患者中，6 例病情进展包括肝内出现较多病灶 3 例、远处转移（肺、骨）3 例。经过统计处理发现：肝脏本身状况、肿瘤是否合并 A-V 瘘、病灶内碘油沉积情况等因素明显影响患者的生存率。

3 讨 论

原发性肝癌多发生于慢性肝炎、肝硬化基础之上，早期常无明显症状，肿瘤较小时常侵犯门静脉小分支而出现邻近区域肝内转移，同时因不同肝硬

化结节的恶变而在肝内出现多个癌病灶[1]。外科手术切除的不足：外科手术的进行依据 CT、MRI 等影像资料，而 CT、MRI 对微小病变的发现率有限，尤其是与较大病灶同时并存的小于 1 cm 的病灶常容易遗漏[2]，外科手术后机体血管新生因子等活性增加，抑制免疫活性细胞的增殖，导致术后残癌生长迅速[3]；外科手术创伤对患者全身情况及肝脏储备功能造成明显影响，尤其是对肝硬化较重的患者影响更为明显[3,4]。

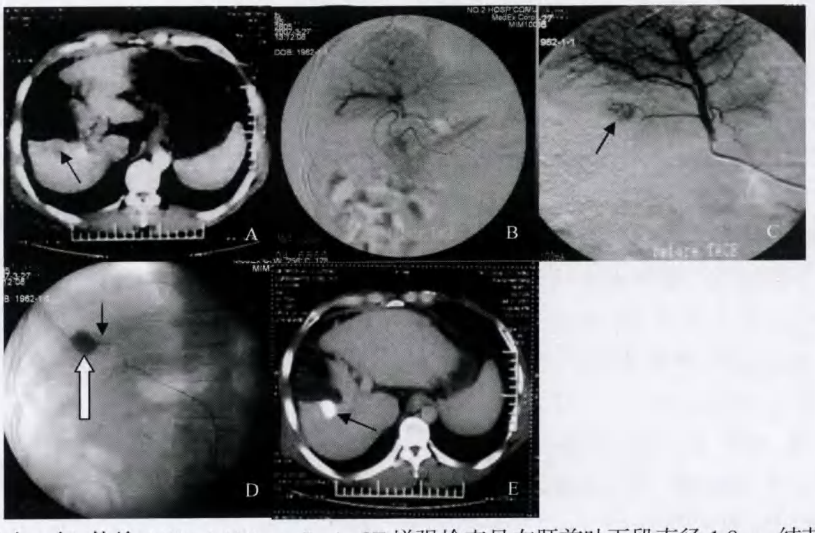
3.1 超选择性插管行 DSA 检查对发现微小病变的优势

文献报道，DSA 对小肝癌的发现与诊断准确率明显高于 CT 及 MRI 检查[5,6]。但肿瘤直径小于 1 m 时，因肿瘤滋养动脉细小，于肝固有动脉造影有时会因进入病灶内的对比剂较少而难于发现，超选择性插管实施各肝叶动脉造影可明显提高微小病变的检出率，超选择性造影时常能发现微小病变的结节样肿瘤染色及肿瘤血管[6]。



A. CT 扫描见右肝前叶上段直径约 1 cm 低密度结节影，动脉期明显强化（黑箭头），同时见中～大量腹水（白箭头）；B. 肝总动脉造影（DSA）见右肝上部区中分一直径约 1.5 cm 结节样富血肿瘤染色（白箭头）；C. 以 3F 超滑微导管进行右肝前叶上段亚节段肿瘤滋养动脉超选择性插管并以超液态碘油 + 无水乙醇 4 ml (1:1)栓塞、明胶海绵小颗粒补充栓塞，见病变内碘油高度浓聚，邻近细小门静脉分支有部分碘油进入（箭头所指）；D. 术后 1 月 CT 增强扫描见原病灶直径缩小至约 1 cm，其内碘油浓密沉积、边界清晰光整（黑箭头），周边未见复发病灶；E. 术后 3 年余 CT 增强见原病变缩小至约 0.5 cm，病灶内碘油致密、边界清晰光整（黑箭头）

图 1 肝硬化失代偿合并小肝癌



男，42 岁，慢性乙型肝炎史 5 年，体检 AFP> 1 132 μg/L，A. CT 增强检查见右肝前叶下段直径 1.8 cm 结节样病灶，动脉期轻微不均匀强化，增强扫描门静脉期强化减退呈低密度结节影；B. 肝总动脉造影（60%安其格那芬 3 ml/s，总量 10 ml），毛细血管期未发现结节样对比剂浓染区；C. 右肝动脉 DSA 检查见右肝中外侧区直径 2 cm 结节样对比剂浓染，并可见肿瘤血管；D. 以 3F 微导管超选择性插管至肿瘤滋养动脉深部（黑箭头指示为微导管），以超液态碘油 2 ml+ 无水乙醇 2 ml 实施栓塞后见病灶内碘油高度浓聚（白箭头）；E. 15 月后 CT 复查见原病灶内碘油浓聚、边界光整（黑箭头），其周边区域未发现复发病灶

图 2 小肝癌肿瘤滋养动脉超选择性插管栓塞

3.2 超选择性肿瘤滋养动脉插管栓塞的价值

超选择性肿瘤滋养动脉插管可以准确无误并且有效阻断肿瘤组织的血液供养,避免返流引起非癌肝组织不必要的损伤,同时由于导管楔入肿瘤滋养动脉深部可使注入栓塞剂压力增加进而使栓塞剂顺利逆流进入滋养肿瘤的门静脉小支而彻底阻断病变组织的血液供养而使肿瘤彻底坏死,进入局部门静脉的碘油数量的多少将直接显著影响病灶的术后原位复发率与术后生存率[6]。

3.3 无水乙醇在肿瘤滋养动脉内栓塞的应用价值

(1) 因其在 X 线下不显影,加入等量碘油混匀可利用 X 线严密监视注入肿瘤滋养动脉内,同时不会因浓度降低影响其疗效,碘油淤塞于肿瘤区便于术后 CT 随访复查。(2)它可使血液的有形成分破坏淤塞靶区的毛细血管床产生微循环阻塞,同时可使靶区血管内皮坏死进而引起永久性血管闭塞而导致靶区肿瘤组织彻底坏死。(3)它几乎没有全身毒副作用而避免了使用化疗药物而产生的全身毒副反应,术后反应小、恢复快,价格低廉是其另一优势。但其局部作用强烈,注入时应非常严格控制注射速度,避免因返流引起非肿瘤组织的严重损害[7]。(4)化疗栓塞常会对同一病灶实施 1 次以上治疗[6],而无水乙醇因其局部作用强烈,只要保证栓塞彻底,常不需要对同一病变实施再次栓塞治疗而减少重复治疗的次数,进而明显提高患者的生活质量。(5)局部肿瘤组织彻底坏死产生的抗原物质激活机体的免疫系统,对肿瘤产生免疫反应。本组病例原位病灶复发率明显低于 Miyayama S 等[6]的报道,可能与无水乙醇的作用密切相关。

3.4 小肝癌栓塞治疗后的随访与重复治疗的选择原则

对于小肝癌的介入治疗间隔时间,应根据 AFP、CT 及 MRI 等复查资料综合分析随即而定[6],术前 AFP 显著或部分增高者,使用本方法治疗后 1 周内迅速降低至正常或接近正常,这可能与无水乙醇迅速、彻底杀灭局部癌组织使其无法产生 AFP 密切相关[8];以后每月复查 AFP 1 次,1~3 月复查 CT、MRI,若无新病灶出现,AFP 无升高,则每月复查彩超 1 次、每 6 月复查 CT 或 MRI1 次,出现新病灶或 AFP 再次明显升高则再实施栓塞治疗。

3.5 小肝癌栓塞治疗后的生存率、并发症、复发率与外科手术的比较

张晓磷等[9]报道 42 例肿瘤直径≤5 cm 的肝癌介入治疗 1、3、5 年生存率为 88%、72%、52%;本组患者的 1、3、5 年生存率分别为 100%、85%、67%,高于张晓磷等报道,可能与肿瘤平均直径相对较小、栓塞所用材料、栓塞技术方法不同密切相关。郭荣平等[10]报道 849 例肿瘤直径≤5 cm 的肝癌,手术组 406 例、微创组 443 例,两组术后生存率与复发率相近,但并发症发生率手术组明显高于微创组。本组病例术后复发率低于郭荣平报道,可能与本组肿瘤滋养动脉超选择性插管、完全性充填栓塞、及使用无水乙醇作为栓塞材料等因素密切相关,也与超选择性动脉插管能更早发现微小病变并及时、彻底栓塞治疗有关。

总之,对小肝癌尤其是伴有明显肝硬化而不适宜进行外科切除者,应首选肝肿瘤滋养动脉超选择性插管并以无水乙醇+碘油栓塞治疗,将有助于提高其生存率与生活质量。

参 考 文 献

[1] Libbrecht L,Severi T,Cassiman D,et al. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis,dysplastic nodules,and focal nodular hyperplasia-like nodules [J]. American J of Surg Path,2006,30(11): 1405-1411.

[2] Zhao H,Yao J L,Wang Y,et al. Detection of small hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic enhancement magnetic resonance imaging and multiphase multirow-detector helical CT scanning [J]. World J of Gastroenterology,2007,13(8): 1252-1256.

[3] Jiang K,Huang Z Q,Li W H,et al. Study for the clinical and pathological factors influencing the early postoperative recurrence of the small hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Exp Pathol,2003,19(3):258-262.

[4] Tanaka S,Noguchi N,Ochiai T,et al. Outcomes and recurrence of initially resectable hepatocellular carcinoma meeting milan criteria: Rationale for partial hepatectomy as first strategy [J]. J of the American Coll of Surg,2007,204(1):1-6.

[5] 杨 涛,姚家琪,杨广夫,等.经皮肝动脉的门静脉造影诊断小肝肿瘤的价值[J].中国医学影像学杂志,2007,15(2):92-94.

[6] Miyayama S,Matsui O,Yamashiro M,et al.Ultraselective transcath eter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil [J]. J of Vasc and Interv Radiol,2007,18(3): 365-376.

[7] 王果兵,熊光明,罗小平.30 例肝癌合并脾功能亢进超选择性肿瘤动脉栓塞联合部分性脾动脉栓塞治疗报道[J]. 重庆医学,2008,37(3):300-302.

[8] 刘忠和,龚 明,肝动脉化疗栓塞联合无水乙醇注射治疗中晚期肝癌的近期疗效观察[J].重庆医学,2007,36(8):733-736.

[9] 张晓磷,谭光喜,胡道予,等.经动脉超选择性肝段、亚肝段联合栓塞治疗小肝癌的临床研究[J].临床放射学杂志,2005,24(9):807-810.

[10] 郭荣平,陈敏山,林小军,等.小肝癌的临床治疗[J].中国医学科学院学报,2006,28(3):318-321.

(责任编辑:冉明会)