

文章编号:1005-6947(2004)03-0175-04

·原发性肝癌专题研究·

# 肝动脉、门静脉双栓化疗治疗不能切除的原发性肝癌

潘万能, 毛盛名, 李荣祥, 李金龙, 李劲, 何平, 陈勇

(四川省攀枝花市第五人民医院 肝胆外科, 四川 攀枝花 617000)

**摘要:**目的 探讨肝动脉、门静脉双栓化疗对不能切除的原发性肝癌的治疗作用。方法 对81例不能切除的原发性肝癌进行随机分组:双栓组41例,术中植入皮下埋藏式投药泵(CDDS),通过药泵经肝动脉行栓塞化疗+门静脉局部灌注化疗;术后定期用同法栓塞化疗。肝动脉栓塞化疗(TACE)组40例按Seldinger法进行,用药与术中肝动脉用量相同。栓塞化疗3次后,记录甲胎蛋白(AFP)、肿瘤大小、肝功能、体重、腹围及生存期,并进行比较。结果 栓塞化疗3次后体重、AFP、肿瘤的缩小双栓组均明显优于TACE组( $P < 0.01$ ),而肝功能、腹围无明显区别( $P > 0.05$ )。双栓组与TACE组的中位生存期分别为18.0个月及11.1个月;6,9,12,24个月累积生存率分别为87.80%,78.0%,68.29%和31.70%及70.0%,52.5%,30.0%和5.0%。影响生存的因素主要是治疗方法、肝功能及肿瘤大小。结论 皮下埋藏式投药泵肝动脉、门静脉双插管栓塞化疗给药途径简单、方便、并发症少、疗效较TACE好,是治疗不能切除的肝癌的有效方法之一。

**关键词:**肝肿瘤/药物疗法;栓塞,治疗性;肝动脉;门静脉

中图分类号:R735.7;R459.9 文献标识码:A

## The effect of combination of embolization and chemotherapy via hepatic artery and portal vein in the treatment of unresectable primary hepatic carcinoma

PAN Wan-neng, MAO Sheng-ming, LI Rong-xiang, LI Jin-long, LI Jing, HE Pin, CHEN Yong

(Department of Hepatobiliary Surgery, The Fifth Hospital of Panzhihua City, Panzhihua, Sichuan 617000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the therapeutic effect of dual perfusion embolization and chemotherapy via hepatic artery and portal vein (combination treatment) in the treatment of unresectable PHC. **Methods** Eighty-one cases of unresectable PHC were randomly divided into two groups: (1) Combination treatment group. Forty-one cases, These cases received embolization and chemotherapy via hepatic artery and portal vein through a drug delivery system intraoperatively, and then embolization and chemotherapy via the drug pump were given periodically. (2) TACE group. Forty cases. These cases were treated with Seldinger's technique, the dosage of drugs were the same as used in the former group during laparotomy. After 3 times of treatment, AFP, the size of tumor, liver function, body weight, abdominal perimeter, survival time of the two groups were compared. **Results** The weight, AFP, decrease of tumour size in combination group were much better than those in TACE group ( $P < 0.01$ ); but liver function, abdominal perimeter of the two groups were no significant difference ( $P > 0.05$ ). The median survival time in the two groups were 18.0 months and 11.1 months ( $P = 0.0001$ ). The accumulating survival rate of 6, 9, 12, 24 months were 87.8%, 78.0%, 68.2%, 31.7% in combination group, and 70.0%, 52.5%, 30.0%, 5.0% in TACE group, respectively. The factors affecting survival were therapeutic method, liver function, size of tumour.

收稿日期:2003-06-17; 修订日期:2004-01-27。

作者简介:潘万能(1961-),男,四川双流人,四川省攀枝花市第五人民医院副主任医师,主要从事肝胆胰外科临床方面的研究。

**Conclusions** Combination treatment is simple, convenient with less complications, and the effect is better than TACE. So it is an effective method for the unresectable hepatic carcinoma.

**Key words:** LIVER NEOPLASMS/drug ther; EMBOLIZATION, THERAPEUTIC; HEPATIC ARTERY PORTAL VAIN

**CLC number:** R735.7; R459.9

**Document code:** A

原发性肝癌( PHC )的恶性程度高、发展快,多数病例在确诊时已属中晚期。仅有 15% ~ 30% 的病例适合手术切除,手术切除复发率高达 36% ~ 66%<sup>[1]</sup>。对不能切除的 PHC 采用多种方法的综合治疗已成共识。近年来肝动脉栓塞化疗(TACE)已得到广泛应用,但尚需多次反复,治疗费用昂贵,且肿瘤坏死不完全是其缺点。对不能切除的 PHC 笔者在采用术中肝动脉、门静脉置入皮下埋藏式投药泵联合双路栓塞化疗取得较好疗效的基础上<sup>[2]</sup>,于 1997 ~ 2002 年与 TACE 进行前瞻性比较,报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 病例选择

纳入标准:按临床诊断标准<sup>[3]</sup>诊断为 PHC 的病例,术前 CT 检查癌肿巨大、紧贴肝内外重要管道,癌肿广泛,或不能耐受手术切除者。排除标准:肝功能 Child-Pugh C 级,影像学检查已发现门静脉癌栓,门静脉高压症上消化道出血;双栓塞化疗组治疗少于 3 次者。

### 1.2 分组与手术方法

1.2.1 分组 抽签法将 81 例随机分为双栓组(41 例)和 TACE 组(40 例)。双栓化疗组与 TACE 组的性别(男/女)。年龄、术前体重、Child-Pugh 肝功能分级、腹围、肿瘤大小、肿瘤数目、甲胎蛋白(AFP)值均无显著差异,具有可比性(表 1)。

表 1 术前两组的一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	体重(kg)	腹围(cm)	肝功能(Child-Pugh)	肿瘤大小(cm)	肿瘤数目	AFP( $\mu\text{g/L}$ )
双栓组( $n=41$ )	46.6 $\pm$ 9.58	58.2 $\pm$ 9.17	71.0 $\pm$ 8.50	8.0 $\pm$ 1.36	9.85 $\pm$ 1.94	1.73 $\pm$ 1.12	751 $\pm$ 361.4
TACE 组( $n=40$ )	46.7 $\pm$ 9.96	58.6 $\pm$ 9.42	72.3 $\pm$ 9.83	8.03 $\pm$ 1.14	9.75 $\pm$ 1.92	1.65 $\pm$ 0.9	758 $\pm$ 367.6
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

注:CT 测量最大直径,多个肿瘤者为每个肿瘤最大直径之和

1.2.2 手术方法<sup>[2]</sup> 双栓化疗组经探查决定不能切除肿瘤后取活检,选择胃十二指肠动脉或胃网膜右动脉、胃右动脉,胃右静脉或胃网膜右静脉、结肠中静脉、肠静脉之一分别向肝动脉、门静脉插入投药泵导管并注射亚甲蓝确定至满意的位置后固定。术中经肝动脉药泵注入碘化油 15 ~ 20 ml, 5-FU 500 mg, 阿霉素 50 mg, 顺铂 20 mg, 丝裂霉素 8 mg 制成的乳剂;门静脉药泵注入 5-FU 500 mg, 投药泵分别埋入上腹部皮下。术后 7 ~ 10 d 在 X 线监护下分别经肝动脉泵、门静脉泵各注入术中肝动脉用药量及碘化油的 1/2; 2 周后各应用 5-FU 500 mg 双路局部化疗 1 次,以后每月重复 1 次双栓化疗,交替进行,每次给药后用 1% 的肝素液 3 ~ 5 ml 封管防凝。

TACE 组:局部麻醉下,按 Seldinger 法经皮穿刺股动脉插管至肝固有动脉或肝右动脉或肝左动脉,所用药物与术中肝动脉泵所用者相同,每月 1 次。

### 1.3 观察指标

栓塞化疗 3 次后观察并记录 AFP、肝功能(Child-Pugh)、肿瘤大小(CT 测量)和体重变化,以及治疗过程中的严重并发症和栓塞化疗后的生存时间。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 及 STATA 统计软件包,计量资料选成组比较的 *t* 检验、计数资料选  $\chi^2$  检验。Kaplan-Meier 法计算 6, 9, 12, 24 个月累积生存率。生存期采用中位数、四分位数描述。两组生存期比较选对数秩

检验。生存因素分析采用 Cox 比例风险模型。

## 2 结果

### 2.1 栓塞化疗的次数

双栓化疗组共进行栓塞化疗 279 次,平均 6.9 次,其中 2 例因有门静脉反流,仅进行了门静脉灌注化疗;TACE 组栓塞化疗 153 次,平均 3.8 次。

### 2.2 主要观测指标的变化

两组治疗 3 次后 AFP,肝功能,体重,腹围,肿瘤大小的比较见表 2。

### 2.3 副作用与并发症

两组病例栓塞化疗后均有不同程度的肝区不适、发热、恶心、呕吐、转氨酶升高,尤其于首次栓塞后明显。给予对症、保肝支持治疗缓解。两组各出现 1 例胃底、食管下段静脉破裂出血,经非手术治疗出血控制。无导管、药泵的其他并发症,无

异位栓塞。

### 2.4 生存分析

双栓组及 TACE 组的中位生存期分别为 18.0 (  $Q_L = 10.3, Q_U = 25$  ) 个月及 11.1 (  $Q_L = 5.2, Q_U = 13.7$  ) 个月 (  $\chi^2 = 18.91, P = 0.0001$  ); 6, 9, 12, 24 个月累积生存率分别为 87.80%, 78.0%, 68.29%, 31.70% 及 70.0%, 52.5%, 30.0%, 5.0%。双栓组有 1 例进行了二期肿瘤切除术。治疗方法、肝功能、肿瘤大小是影响患者术后生存时间的因素(表 3)。由上述三因素建立的模型 (  $\ln [ H_i(t) / H_0(t) ] = 1.45989 \times \text{治疗方法} + 0.42517 \times \text{肝功能} + 0.49193 \times \text{肿瘤大小}$  ) 显示,当肝功能、肿瘤大小固定时, TACE 组预期生存到时间  $H_i(t)$  的概率为双栓化疗组的 23.23% (  $\chi^2 = 65.2, P < 0.001$  ) (表 4)。

表 2 栓塞化疗 3 次后主要临床指标比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

比较指标	体重(kg)	腹围(cm)	肝功能(Child-Pugh)	肿瘤大小(cm)	AFP( $\mu\text{g/L}$ )
双栓组 ( $n = 41$ )	66.3 $\pm$ 10.73	70.6 $\pm$ 7.93	8.2 $\pm$ 1.40	8.43 $\pm$ 2.26	482 $\pm$ 646.9
TACE 组 ( $n = 40$ )	58.7 $\pm$ 9.52	72.4 $\pm$ 9.94	8.5 $\pm$ 1.04	10.03 $\pm$ 2.32	834 $\pm$ 395.8
P 值	< 0.01	> 0.05	> 0.05	< 0.01	< 0.01

表 3 生存因素的 Cox 比例风险模型

因素	回归系数	标准误	Z 值	P 值	回归系数的 95% 可信限	
治疗方法	1.49905	0.28819	5.202	< 0.01	0.934207	2.063892
性别	0.249302	0.31773	0.785	> 0.05	-0.373436	0.872040
年龄	-0.27909	0.20222	-1.380	> 0.05	-0.675440	0.117252
肝功能	0.42090	0.20279	2.076	< 0.05	0.023432	0.818375
肿瘤大小	0.39982	0.10169	3.931	< 0.01	0.200490	0.599140
肿瘤数目	0.29446	0.17914	1.644	> 0.05	-0.056649	0.645571
AFP	0.58179	0.45749	1.272	> 0.05	-0.314883	1.478457

表 4 影响生存的回归方程

因素	回归系数	标准误	Z 值	P 值	RR 值	回归系数的 95% 可信限	
治疗方法	1.45989	0.28045	5.206	< 0.01	0.2323	0.910200	2.009550
肝功	0.042517	0.19498	2.181	< 0.05	0.6537	0.043016	0.807317
肿瘤大小	0.49193	0.07674	6.411	< 0.01	0.6411	0.341533	0.642345

### 3 讨论

PHC 是肝胆外科常见的肿瘤之一,对其综合治疗是肝脏外科医生们需要继续努力的方向<sup>[4~7]</sup>。Kan 等<sup>[8]</sup>认为,PHC 存在双重供血,中心以肝动脉为主,门静脉主要供养肿瘤浸润生长最活跃的边缘区。经肝动脉注入碘油后可在门静脉内发现碘油,但显影的强度与超选择性灌注及碘油的用量有关。常规 TACE 后切除的 PHC 标本显示,无包膜的有 25%,有包膜的 66.7% 的主瘤发生坏死,但转移性子瘤门静脉内无碘油,故认为微小结节主要由门静脉供血,肿瘤增大则由肝动脉供血。经皮肝门静脉穿刺栓塞与肝动脉栓塞并用(TAPVE),可导致 PHC 的主瘤和子灶完全坏死,但此项操作技术复杂难以普及<sup>[1]</sup>。PHC 为多中心性起源以及早期侵犯门静脉并播散形成子灶,肝癌主瘤周围卫星灶或子瘤亦多由门静脉供血<sup>[9]</sup>。对门静脉癌栓的血供研究<sup>[10]</sup>表明,癌栓全部由门静脉或肝动脉供血者分别占 1/2 及 1/3,其余则是双重供血。因此,理论上肝动脉、门静脉双重栓塞化疗是治疗不能切除的 PHC 理想的手段。本组资料显示:双栓化疗 3 次后肝功能无明显恶化;肝功能、腹围与 TACE 组无明显的区别 ( $P > 0.05$ );但肿瘤缩小、AFP 的降低、体重增加、生存期等方面均明显优于 TACE 组 ( $P < 0.01$ )。在本组病例生存因素的 Cox 比例风险模型中,治疗方法、肝功能、肿瘤大小是影响生存的主要因素,若其他两因素相同,治疗方法从双栓化疗改变成 TACE 其 RR 值为 0.2323,即 TACE 组预期生存到时点  $H_i(t)$  的概率为双栓组的 23.23%,或双栓化疗组预期生存到时点  $H_i(t)$  的概率为 TACE 组的 4.30 倍 ( $1/RR = 4.30$ ),此结果说明双栓化疗是有利因素。经 CDDS 进行肝动脉、门静脉联合双栓化疗重复治疗方便易行、费用低,能使更多的患者有能力

并愿意坚持长期治疗,也是取得良好疗效的关键。

我国 85% 以上的 PHC 合并肝硬化,肝脏的血液动力学发生了变化。每次重复栓塞时在 X 线监测下进行较为安全,尤其是门静脉途径更应注意防止异位栓塞。本组有 2 例门静脉有逆流仅行门静脉灌注化疗。每次经药泵注药后应用 1% 的肝素液 3ml 至 5ml 防凝,若长时间不使用,每 4 周重复封管以保证投药泵的畅通。

#### 参考文献:

- [1] 贾雨辰,程红岩,陈栋,等.原发性肝癌的介入治疗[J].肝胆外科杂志,1998,6(5):316-318.
- [2] 潘万能,毛盛名,李荣祥,等.肝动脉、门静脉栓塞化疗治理不可切除的原发性肝癌[J].肝胆外科杂志,2001,9(6):445-447.
- [3] 吴孟超.原发性肝癌[A].见:吴阶平,裘法祖.黄家驹外科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,1992.1326-1338.
- [4] 沈康年.中晚期原发性肝癌的治疗[J].中国普通外科杂志,1999,8(2):81-82.
- [5] 张晓华.提高肝癌治理效果的途径[J].中国普通外科杂志,2002,11(9):513-514.
- [6] 左朝辉,李永国.原发性肝癌治疗方法选择[J].中国普通外科杂志,2002,11(9):557-559.
- [7] 王志明,周乐杜,吕新生,等.以手术切除为主的综合疗法治疗原发性肝癌[J].中国普通外科杂志,2003,12(9):677-681.
- [8] Kan Z, Ivancer K, Lunderquist A, et al. In vivomicroscopy of hepatic tumors in animal models: a dynamic investigating of blood supply to hepatic metastases[J]. Radiology, 1993,187(7):621-626.
- [9] 孙经建,杨甲梅.TACE 联合 PCV/E 用于肝癌治疗的进展[J].中国实用外科杂志,2002,22(5):307-308.
- [10] 黄洁夫,李绍强,梁力建.肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌治疗的地位和作用[J].中华肝胆外科杂志,2000,6(1):3-6.