

“生理性”肝去动脉化加5-Fu肝动脉灌注治疗原发性肝癌

王成恩 曹绣虎 甄宇洋 叶维基 许达生* 邓秉枢 梁力健

(第一附属医院外科)

我们根据肝癌血流动力学的特点,设计一种“生理性”肝去动脉化加肝动脉灌注化疗的方法治疗原发性肝癌(以下简称肝癌),从1983年9月至1984年8月对不能手术切除的肝癌14例进行前瞻性研临床究,从初步结果分析,疗效满意。

材料、方法及结果

一般临床资料:

本组男13例,女1例;年龄最大73岁,最小29岁,平均53岁;病史最长1年,最短2周。术前有上腹痛占92.9%(13/14),肝肿大占85.7%(12/14),有腹水2例,伴肺转移、脚肿各1例。单纯型2例,硬化型8例,炎症型4例;Ⅱ期11例,Ⅲ期3例。合并肝硬化9例,占全组64%。14例中13例有病理证实

为肝细胞癌,另1例AFP 4000毫微克/毫升,并经腹腔动脉造影、肝扫描和手术探查证实。

治疗方法:

手术探查证实肿物无法切除而无肝外转移,门静脉压在300mm水柱以下,无门静脉阻塞征象,肿瘤置换的肝组织不超过正常肝的50~70%者可施行该手术。先在肝十二指肠韧带内解剖出肝总动脉、肝固有动脉及它们的分支,结扎肝总动脉、胃右动脉、胃十二指肠动脉及经肝门进入肝脏的副肝动脉,在胃十二指肠动脉插管到肝固有动脉或肝左、右动脉。回病房后立即用动脉泵对肝动脉系统进行加压灌注,以达到肝去动脉化的目的。每天从肝动脉灌注的液体为500~2000cc,灌注时的压力为22~55mm汞柱。术后化疗是采用肝动脉持续灌注的方式,8例在术后当天开始化疗。化疗

表 14例肝癌病人症状体征和各项检查改善情况

症状体征和各项检查	例数	百分比(%)
腹痛、腹胀消失	11/13	84.6
体重增加	9/14	64.3
体检肝大肝脏缩小	11/12	91.7
AFP 对流法转阴	4/10	40
AFP 火箭电泳法转阴	/11	27.3
SGPT 降到正常值	6/6	100
r-GT 降到正常值	2/10	20
癌热消退	3/3	—
腹水消退	2/2	—
B超:肝、肿物缩小、坏死液化	8/10	80
肝动脉造影:肝、肿物缩小、肿物坏死	11/12	91.7
同位素:肝脏缩小、缺损缩小或消失	7/8	87.5

* 第一附属医院放射科

药物使用 5-Fu, 每天剂量为 0.25~0.5 克, 药物加在肝动脉注射泵的液体中每天 24 小时持续灌注化疗。

结果:

治疗后症状、体征和各项检查改善情况见上表。

主观症状和临床客观指标改善持续达 1 个月以上为有效, 其余为无效, 本组有效率为 92.9% (13/14), 无效 7.1% (1/14)。无手术死亡, 无发生肝昏迷和急性肾功能衰竭等重要并发症。随访率 100%, 至 85 年 4 月, 6 例健在, 8 例死亡, 其中 4 例不满半年, 半年生存率 71.4% (10/14), 1 年生存率 44.4% (4/9), 中位生存期 5.7 月。

讨 论

正常人的肝组织接受肝动脉和门静脉双重血液供应, 肝脏 25% 的血液和 50% 的氧由肝动脉提供, 其余 75% 的血液和 50% 的氧由门静脉提供^[1], 但肝的肿瘤, 不论是原发还是继发性的, 几乎完全由肝动脉供血, 这点已被很多学者用各种不同的方法反复证实^[2]。

1952 年 Markowitz^[3] 根据上述结论, 首先提出用肝动脉结扎术治疗肝癌的可能性。1953 年 Rienhoff 和 Woods^[4] 首先报告采用肝动脉结扎治疗继发性肝癌, 术后病人情况好转。1966 年 Piengvant^[5] 报道用肝动脉结扎术治疗肝癌 40 例, 其中 12 例症状和体征得到改善。以后, 用此法治疗肝癌的报道逐渐增多。

肝动脉结扎术治疗肝癌主要不足之处是由于侧支循环很快建立, 肿瘤缺血只是暂时的, 残留的癌细胞很快重新获得血供而继续生长, 因此疗效短暂。Michels^[6] 通过大量尸解发现人的迷走肝动脉及肝脏的侧支循环可多达 26 支, 这些动脉支在肝动脉结扎后便成为提供血供的新途径。虽然人们普遍认为侧支循环完全建立需要 4~10 天, 但有人通过动脉造影发现术后仅 4 小时便有侧支循环形成^[7], 为此有人提出肝去动脉化的方法治疗肝癌, 其方法是在手术中除结扎肝固有动脉外, 另将胃右动脉、

胃十二指肠动脉结扎, 并切断肝脏各韧带及腹膜反褶, 从而切断来自膈、腹壁和邻近器官的侧支动脉及副动脉; 在肝十二指肠韧带中只保留门静脉和胆总管, 这种术式对延迟和减少侧支循环的形成显然起一定作用; 但手术无疑因术中牵拉和挤压肝肿瘤而增加癌瘤扩散的可能, 而且手术时间长, 术后病人肝功能影响较大, 手术死亡率和并发症都较高。

为达到肝去动脉化的目的, 减少术后并发症和死亡率, 我们采用“生理性”肝去动脉化的方法治疗肝癌。此法的原理是结扎肝动脉后, 肿瘤循环发生改变, 门静脉血可返流入结扎的肝动脉内^[8], 另通过侧支循环而来的血液示可回到整个肝动脉系统内, 此时如用一定的流体压力, 将返回的血液驱赶出肝固有动脉系统, 则可使肝实质和肿瘤内缺少动脉血供, 达到肝去动脉化的目的。正常的肝动脉支在肝门附近、肝包膜下及肝叶之间存在广泛的吻合支, 但很多吻合支只有在肝动脉阻断, 动脉压力变低时才开放^[9]。我们在肝动脉结扎后通过电子压力泵不断加压灌注而恢复一定的“生理压力”状态, 用以阻止、减少和推迟这些吻合支的开放。从本组病例术后肝动脉灌注前后肝动脉压力变化可以看出此法对阻止侧支循环形成起一定作用, 本组病例术后经肝动脉加压灌注平均 25 天, 灌注前肝动脉压力平均为 30.9mm 汞柱, 灌注后肝动脉压力平均 32.4mm 汞柱, 经统计学处理, 两者间无显著差异 ($P>0.5$)。我们在病人治疗期间多次肝动脉造影的照片中亦未发现有明显的侧支循环建立。这种肝去动脉化也可有一定的选择性, 我们发现有些病例, 如在肝总动脉结扎后, 导管是插到肝右动脉的, 术后不断对肝右动脉进行加压灌注, 以后造影发现可明显阻止肝右叶的侧支循环形成, 而左叶的侧支循环则可逐渐建立。这种选择性的肝去动脉化的效果也是本疗法能有效地阻止、减少侧支循环形成的有力佐证。

除 1 例术后因合并较严重的肝内细菌感染而未化疗外, 其余所有病例术后全部加用抗癌

药化疗,原因是在肝动脉血流阻断后,虽然肝肿瘤不可避免产生坏死,但其周围仍有存活的癌细胞^[10],因此术后利用肝动脉化疗,以期把残余的癌细胞杀灭。通常经肝去动脉化后,肿瘤细胞的数量大为减少,大大改变了宿主与肿瘤的比势,化疗药物更易发挥其效能。

本治疗方法与目前国内外采用的肝动脉血流阻断、插管化疗有所不同,主要特点是:(1)较普通肝动脉结扎术阻断肝动脉血流的效果彻底,侧支循环不易形成。(2)手术简单,易于掌握,术中无需常规切断肝脏各韧带,不需游离肝脏裸区,手术创伤、术中无血及手术时间均减少,手术较传统的肝去动脉化手术大为简化,术后并发症、死亡率明显减低。(3)手术中不搬动、牵拉、游离带瘤肝脏,减少肿瘤扩散。(4)这种“生理性”肝去动脉化是暂时性的,加压灌注时可去动脉化,停止灌注时可有侧支供血,这对于病人术后一旦出现明显黄疸、腹水和肝功能严重损害时,有利于肝功能尽快恢复。(5)对于病变局限于一侧的病例,可达到选择性半肝去动脉化的目的。(6)手术后化疗时间提前,提高了化疗效果。

肝癌外科疗法中,目前仍以切除为佳,其它各种姑息性手术中,到目前为止仍未有较为满意的治疗效果。在阿霉素问世以前,肝癌全身化疗通常被认为收效甚微。肝动脉插管化疗在理论上和多年临床实践上都证明较全身化疗为优,治后半年生存率有达40%,1年生存率接近30%。肝动脉结扎治疗肝癌,方法简单、安全,近期疗效显著,治后半年生存率和1年生存率亦有明显提高。肝动脉血流阻断加插管化疗国内资料甚少,尚未见有关于其远期疗效的报道。本组病例尚少,治后半年生存率为

71.4%(10/14),1年生存率44.4%(4/9),中位生存期5.7月。从目前情况看来,疗效尚称满意。

参 考 文 献

- [1] Chuang VP. Hepatic tumor angiography. *Radiology* 1983; 148:633.
- [2] Breedis C, et al. Blood supply of neoplasms in liver. *Am J Path* 1954; 30:969.
- [3] Markowitz J. The hepatic artery. *Surg Gynecol Obstet* 1952; 95:644.
- [4] Rienhoff WE, Woods AC. Ligation of hepatic and splenic arteries in treatment of cirrhosis with ascites. *JAMA* 1953; 152:687.
- [5] Lee YTN. Systemic and regional treatment of primary carcinoma of the liver. *Cancer Treatment Reviews* 1977; 4:195.
- [6] Michels NA. Collateral arterial pathways to the liver after ligation of the hepatic artery and removal of celiac axis. *Cancer* 1953; 6:708.
- [7] Koehler RE, et al. Arteriography demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. *Radiology* 1975; 117:49.
- [8] Ackeman NB, et al. The blood supply of experimental liver metastases. *Surgery* 1972; 71:636.
- [9] 吴孟超主编. 肝脏外科学, 第1版. 上海科学技术出版社 1982; 第419页.
- [10] Paris A, et al. Histologic changes seen in the hepatic parenchyma and in metastatic nodules following hepatic dearterialization. *Journal of Surgical Oncology* 1982; 19:114.

Physiologic Hepatic Dearterialization and 5-FU Intra-arterial Perfusion for the Treatment of Primary Hepatic Carcinoma

Wang Chengen Cao Xiuhu (Edmund Siu-Hu Tsao) Zhen Yuyang Yie Weiji
Xu Dasheng Derg Bingshu Liang Lijian
(Department of Surgery, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen
University of Medical Sciences)

Abstract

A prospective study of physiologic hepatic dearterialization and 5-FU perfusion has been made in 14 cases of irresectable primary liver carcinoma, based on the hemodynamics of the liver cancer.

The common hepatic artery, its main branches, and the accessory artery as well, were individually ligated and a catheter was inserted into the hepatic artery proper for continuous perfusion with 5-FU under adequate pressure and constant rate.

The data obtained indicate a significant therapeutic effect. The total effective rate was as high as 92.9%. And the regression of the enlarged livers has been noticed in 91.7% of the cases. AFP turned to be negative in 40% of the cases determined by counter immuno-electrophoresis and in 27.3% of the cases determined by rocket immuno-electrophoresis autoradiography. The 1/2 year survival rate was 71.4% and 1 year survival rate 44.4%, with a mean survival period of 5.7 months. No severe complications such as hepatic coma or acute renal failure have occurred in this series.