

• 综述 •

Research progress in blood of liver cancer

LU Dong, LV Wei-Fu*

(Department of Interventional Radiology, The Affiliated Provincial Hospital
of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

ABSTRACT There are reliability therapeutic effects in transvascular interventional therapy on unresectable liver cancer. It is important to exactly describe the blood supply of liver cancer in interventional therapy. In the past few years, studies indicate that the presence of blood supply of liver cancer involving hepatic artery, extrahepatic collateral arteries, portal vein, and both hepatic artery and portal vein. The blood supply of liver cancer can be changed after multiple interventional therapy. These studies directly influence the alternative of modality in interventional therapy and therapeutic effect.

KEY WORDS Liver cancer; Blood supply; Interventional radiology

肝癌血供研究进展

鲁东 综述, 吕维富* 审校

(安徽医科大学附属安徽省立医院介入放射科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] 对于不能手术切除的肝脏恶性肿瘤, 经血管途径行介入治疗可获得可靠疗效。所以准确的描述肿瘤血供对肝癌的介入治疗就显得尤为重要。近年来研究表明, 肝癌血供较为复杂, 存在肝动脉、肝外侧支、门静脉供血及肝动脉门静脉双重供血等情况。随着介入治疗次数的增加, 肝癌血供亦发生变化。肝癌血供研究直接影响对其介入治疗方式的选择和疗效。

[关键词] 肝癌; 血供; 介入放射学

[中图分类号] R445; R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2007)03-0227-05

0 引言

原发或转移性肝癌的化疗或放射治疗效果欠佳, 外科手术切除只适用于早期肝癌, 然而多数患者在发现时已至中晚期, 只有少于 20% 的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者适合手术切除^[1], 且手术相关并发症的发生率较高。经皮肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter hepatic artery chemoembolization, THACE) 广泛应用于治疗不能手术切除的肝癌, 可使肿瘤组织缺血坏死, 控制病灶进展或使病灶缩小以达到二期手术切除的目的。这是建立在肝恶性肿瘤主要由肝动脉供血的理论基础之上的。随着介入放射治疗

技术及临床经验的积累, 人们发现很多患者经 THACE 后病灶控制不满意, HCC 患者总的 5 年生存率仅约 6%~8%^[2], 这就使人们不得不重新审视研究肝癌的血供来源。本文就近年来有关肝癌血供研究综述如下。

1 肝癌的动脉供血

国内外学者研究表明, 根据靶动脉起源部位和正常状态下的功能分布, 肝癌动脉血供可大致分为肝动脉对肝癌的血液供养和非肝动脉对肝癌的血液供养, 前者包括规则性供血型和变异性供血型, 肿瘤的供养动脉无论其起源部位如何, 均为正常肝组织的供养动脉; 后者则指肝动脉以外的其他器官或组织的营养动脉参与供养肝癌, 亦即肝癌的寄生性动脉供血^[3]。寄生性动脉供血在肝动脉闭塞以后常增多, 肝外侧支供血动脉 (extrahepatic collateral arteries, ExCAs) 在化疗栓塞 3~4 次后出现率为 17.9%, 5~6 次后则为

[作者简介] 鲁东(1975—), 男, 主治医师, 在读硕士(导师吕维富)。研究方向: 介入放射学。

[通讯作者] 吕维富, 安徽医科大学附属安徽省立医院介入放射科, 230001。E-mail: lwf99@126.com

[收稿日期] 2007-03-17 [修回日期] 2007-04-28

56.4%^[4]。ExCAs 的形成与肿瘤大小、患者年龄、是否位于肝表面及裸区显著相关,多重 logistic 回归分析显示只有肿瘤大小是其重要的诱发因素^[5]。当肿瘤存在肝外动脉供血时,增加肝外侧支的栓塞可增加肝癌 THACE 疗效。

2 肝癌的门静脉供血及肝动脉门静脉双重供血

人们曾一度认为肝癌仅由肝动脉供血,但部分肝癌尤其巨大肝癌在经充分的 THACE 治疗后仍存在栓塞不完全及复发和转移。由于肝脏由肝动脉和门静脉双重供血的特点,国内外学者推测门静脉也可能参与肿瘤血供并进行了相关研究。

2.1 原发性肝癌的门静脉供血 对大鼠肝癌模型作碘油肝动脉栓塞的研究^[6]显示肝癌主要由肝动脉供血,门静脉在肝癌周边部位参与血供,并以细小分支向中心延伸,在较大的肿瘤中(>5 cm)肝动脉与门静脉分支交织在一起,形成“血管湖”,而较小肿瘤结节内(<5 cm),其肿瘤血供部分或完全来自门静脉。肝癌结节的血管铸型研究中亦发现 75.6% 的癌结节中有门静脉分支的存在,在直径小于 3 cm 的癌结节中有 20% 呈门静脉单独分布。随着肿瘤的增大,动脉血供形成,并逐渐成为主要血供,而门脉血供逐渐移向肿瘤的周边部,肝动脉、门静脉双重血供的比例增加。还有学者认为典型肝癌为肝动脉供血,包膜周围的门静脉为引流血管^[7]。

由于肝动脉和门静脉间的潜在的交通支,通过实验或离体标本进行研究,不能真实反应人体肝癌血供,只有在活体正常血液动力学状态下研究肝癌的门脉血供才有临床意义。袁建华等^[8]通过间接门静脉造影 DSA 研究在正常血液动力学下,门脉很少参与肝癌的血供,仅有 10.3% 的 HCC 有门静脉参与供血。Guan 等^[9]通过多层螺旋 CT (multislice computed tomography, MSCT) 研究 32 例 THACE 后 HCC 低密度区血供显示:25 例由肝动脉供血,5 例门静脉供血,5 例双重供血,2 例为少血供。其中 6 例应用三维 CT 成像技术可清楚显示肝动脉或门静脉与低密度区的关系。

2.2 转移性肝癌的门静脉供血 从理论上讲,转移性肝癌大部分由门静脉供血。早期活体动物模型研究显示肝动脉与门静脉在肿瘤周围相交通,小于 10 mm 的转移灶门静脉供血比例较大^[10]。近年来研究表明肝转移癌早期新生血管几乎均来自于肝动脉系统,且肿瘤血管在直径 200 μm 的肝转移癌中即可形成^[11]。时高峰等^[12]通过 MSCT 灌注成像技术研究大鼠微小转移

性肝癌的血流动力学变化,可显示 0.5~6.6 mm 的微小肝转移癌,肝动脉灌注量 (hepatic arterial perfusion, HAP) 增加而门静脉灌注量 (portal vein perfusion, PVP) 降低,进而提出转移性肝癌血供均来自于肝动脉而不是门静脉。同时几乎所有的肝癌结节都存在着不同程度和不同情形的门静脉供血或引流,且其与肿瘤发展阶段、分化程度及病灶大小相关。

3 影响肝癌血供的因素

3.1 病理组织学类型 研究显示,随着肝内病灶良恶性成分的变化,供血比例也相应地发生变化,由正常的门静脉供血为主逐渐转变为肝动脉供血为主^[13]。原发性肝细胞癌分化程度高者则主要为门静脉供血,分化程度低者门静脉参与供血的比例也相应减少。肝癌血供变化的过程也就是其恶性特征形成的过程,病理形态学研究发现,从良性普通型腺瘤样增生经非典型腺瘤样增生到肝癌形成,随恶性程度增加,门脉血供不断减少而动脉血供不断增加^[7,14]。肿瘤细胞分化好时可接受肝动脉、门静脉或双重供血;随着肿瘤细胞分化程度降低则以肝动脉供血为主。

3.2 肿瘤血管生成 肿瘤组织细胞及周围的炎细胞产生一类血管生长因子,如纤维母细胞生长因子、血小板衍化内皮细胞生长因子、转化生长因子、血管内皮细胞生长因子、促红细胞生成素等均与肿瘤血管生成密切相关^[15]。血管生长因子是肝癌新生血管生成的决定性因素,已有临床研究表明少血供肝癌的血管生长因子少于富血供肝癌^[16]。血管生成素与血管内皮细胞生长因子之间的平衡为成功的血管发生所必需,研究显示血管生成素-2 是肿瘤血管生成起始因素,而血管生成素-1 的过度表达可降低血管渗透性、抑制血管发生和肝转移灶的生长^[17]。某些有脂肪变性的肝癌血管造影表现为少血供,其免疫组化结果却为富血供^[18]。临床有应用球囊导管治疗少血供肝癌,使肿瘤血流重新分配,药物在短时期内更多进入少血供区域,延长了药物与肿瘤的作用时间,提高了疗效,延长了患者的生存期^[19]。

4 肝癌 THACE 后血供变化

THACE 难以使肝癌组织完全坏死,Ⅱ期手术切除标本统计显示其完全坏死率仅为 22%~72%^[20]。肝癌边缘部是肿瘤生长最活跃的部位,也是复发最为常见的部位。THACE 后行手术切除的肝癌标本中可见残存癌组织常位于小静脉周围、坏死区边缘和较薄纤维包膜下,连续切片证实包膜下残存癌组织通过纤维包膜内扩张的薄壁血管网与癌旁非癌肝组织内门静

脉沟通。包膜内肝动脉小分支管腔常闭塞、或血栓形成、机化再通,肝癌周边部癌组织在肝动脉血流阻断后可从邻近非癌肝组织区的门静脉获得额外的血供而残留下来^{21]}。国外众多实验研究也表明^{22]}:因为新生血管在血管发生时可以起源于小静脉,在肝动脉闭塞后,可通过未受影响的肿瘤周边区域包括邻近的窦状隙治疗复发肿瘤转移,其主要为门静脉供血。化疗栓塞术后残癌组织存在丰富的肿瘤血供,残癌组织肿瘤细胞血管内皮细胞生长因子表达明显升高,刺激新生血管的生成,有助于残存癌细胞的存活,可能在栓塞后残癌组织血供重建中起到重要的作用^{23]}。Kim 等^{24]}亦证实 THACE 后残癌组织中肿瘤细胞、内皮细胞的增殖活性增强,以邻近血管狭窄处最明显。碘油肝动脉栓塞不可能产生完全性的肿瘤双重血供的栓塞,门静脉参与肝癌血供,尤其是肝动脉阻断后门静脉血供增加,是造成肝动脉栓塞后部分肿瘤细胞残存的一个重要原因,肿瘤的肝动脉及门静脉双栓塞治疗的疗效显著优于单纯的肝动脉栓塞治疗^{25]}。

CT 作为常用的检查方法,可观察肿瘤的大小、形态、数目和位置,显示碘油在肿瘤组织和瘤周肝实质内的分布情况。CT 增强扫描有利于显示存活的肿瘤,反映 HCC 血供的丰富程度,对预测疗效有一定的帮助^{26]}。郑小华等^{27]}采用 MSCT 研究表明 HCC 经肝动脉灌注碘油栓塞术后肿瘤存活区的血液供应以肝动脉供血和肝动脉、门静脉双重供血为主,单纯门静脉供血及少血供较少,门静脉对肿瘤存活区的供血较术前有增加。

5 肝癌门静脉血供研究方法进展

5.1 US 彩色多普勒超声是观察原发性肝癌肝动脉栓塞治疗前后较好的影像学检查方法。可观察病变内部和边缘回声及血流分布状况,显示病变血流动力学特征,可发现肿瘤血管在治疗过程中明显减少、无变化、完全消失或增多、侧支形成、动静脉分流以及有无新瘤体出现,预测 THACE 的预后并为下一步重复治疗提供依据^{28]}。肝动脉栓塞后肝动脉血流减少,而阻力指数和肝动脉内径改变不明显;门静脉血流及流速增加,门静脉内径无明显变化;瘤体明显缩小,瘤体血供减少;肝静脉的血流治疗前后无明显改变。CO₂ 增强超声检测肝脏肿瘤血供的敏感性为 90%~100%,在富血供肝细胞癌中的敏感性要优于血管造影术、CT 及碘化油 CT,对治疗后肝癌血供的显示更具优势^{29]}。

5.2 CT 及 MRI 近年来 CT 及 MR 等检查技术的进步,使无创门静脉检查的图像得到了极大的提高。CT

灌注成像技术可以用来评价肝脏的血流动力学变化,对于早期诊断肝脏转移癌具有潜在的临床应用价值^{12]}。还能提供肝肿瘤血管生成的灌注定量信息,用于 THACE 术后疗效评价^{30]}。肝动脉造影 CT 扫描 (computed tomography hepatic arteriography, CTHA) 和动脉性门脉造影 CT 扫描 (computed tomography arterial portography, CTAP) 在显示复发转移病灶,判断肿瘤血供,提示侧支供血等许多关键问题上提供了常规 CT 和血管造影难以获得的有用信息,从而有利地指导了介入治疗的具体实施^{31]}。MR 能较准确地显示肿瘤坏死和存活,三维对比剂增强 MR 门静脉成像在鉴别肝内门静脉分支狭窄或闭塞时有一定局限性,而在显示门静脉小栓子方面具有优势^{32]}。

5.3 DSA

5.3.1 间接门静脉造影 动脉法间接门静脉造影术为经肠系膜上动脉、脾动脉造影以间接显示门静脉来研究肝癌有无门脉供血,方法简单可靠^{8]}。但在肝硬化、门脉高压患者,常因门脉血流动力学不同程度改变使间接门脉 DSA 门脉显示质量差。主要表现为门脉显影淡、显影延迟,门脉 4~5 级分支不显影,从而影响诊断质量。不同程度肝硬化的 CTAP 三维成像质量及显示门脉分支破坏优于间接门脉 DSA,在显示门脉分支推移改变上无差异。所以在常规间接门脉 DSA 显示门脉欠佳时可选择 CTAP,间接门脉 DSA 可指导 CTAP 选择扫描时间^{33]}。

5.3.2 直接门静脉造影 目前最清楚的显像方法为直接门静脉造影。可有以下几种途径^{34]}:①经皮穿肝门静脉造影。②经颈静脉、肝静脉穿刺门静脉造影。③外科经腹切口穿刺回结肠静脉作门静脉造影。④部分病例可经脐静脉造影。⑤经皮穿脾静脉造影。以上几种方法一般只在诊断时一次性穿刺,不作长期置管。研究表明经脾穿刺门静脉置管为一相对安全的方法,可为重复造影随访提供方便,并为经门静脉途径治疗提供基础通道,最大风险为脾穿刺置管时的损伤出血,出血的最高几率为术后 1 周内^{25,34]}。研究表明应用 26G 细针经皮脾穿刺行 CO₂ 门静脉造影术安全可靠,优于经肠系膜上动脉门静脉造影及三维动态增强 MR 门静脉成像,其对肝内门脉分支、腔内充盈缺损、血管轮廓及侧支循环的显示率明显优于间接法门静脉造影^{35]}。

6 肝癌血供研究对介入治疗的意义

肝癌的多发结节若同时伴有肝动脉起源变异以及

寄生性供血则可致肝癌血供有多个动脉来源。应行相应的选择性动脉造影,进行一次或分次多支血管的介入治疗以提高介入疗效。特别是对于曾经多次进行过栓塞治疗的患者,则存在肝外血管参与供血的机会增多,更应详细观察肿瘤血供。以下情况下应注意肝外侧支供血的有无^{36]}:①巨块型肝癌。②肿瘤向肝外生长或侵犯邻近组织器官。③肿瘤位于肝脏表面或裸区附近。④CT 扫描发现肝外侧副血管。⑤术中造影显示肝脏局部动脉分支稀疏或缺如,肿瘤仅部分染色存在缺损区。⑥化疗栓塞或随访 CT 扫描时发现肿瘤外围碘油缺损区。⑦治疗后的肿瘤外周局部复发。⑧经充分的肝动脉栓塞后血甲胎蛋白水平仍持续升高。

介入治疗术中造影检查、术前术后相关影像学检查可帮助了解肝癌有无血供变异及门静脉供血的存在。当肿瘤存在肝外动脉供血时,增加肝外侧支的栓塞可增加肝癌 THACE 疗效。对于无法施行超选择插管的肝癌变异性供血动脉或少血供肝癌,因缺乏必要的介入治疗血管路径,这时不可盲目进行栓塞治疗,可结合其他如无水乙醇注射、射频消融、微波固化等治疗措施^{1,2]}。近年来对于肝癌门静脉供血的研究表明部分肝癌存在门静脉供血及肝动脉阻断后门静脉血供的增加,则必要时还应经肝动脉及门静脉双路栓塞以提高疗效。

[参考文献]

- 1] Guan YS, Liu Y. Interventional treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(4): 495-500.
- 2] Tang ZY. Hepatocellular carcinoma-cause, treatment and metastasis. *World J Gastroenterol*, 2001, 7(4): 445-454.
- 3] Tian JM, Wang F, Ye H, et al. Classification study of arterial blood supply of hepatic cancer: regular, variant and parasitic blood supply. *J Clin Radio(Chinese)*, 1997, 16(1): 40-43.
- 4] Wang YL, Li MH, Cheng YS, et al. Influential factors and formation of extrahepatic collateral artery in unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(17): 2637-2642.
- 5] Chung JW, Kim HC, Yoon JH, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: prevalence and causative factors of extrahepatic collateral arteries in 479 patients. *Korean J Radiol*, 2006, 7(4): 257-266.
- 6] Dong YH, Lin G. Experimental studies of portal venous embolization with iodized oil in rats with experimentally induced liver cancer. *J Vasc Interv Radiol*, 1993, 4(5): 621-624.
- 7] Tajima T, Honda H, Taguchi K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(4): 885-897.
- 8] Yuan JH, Chen FH, Yu WQ, et al. The studies on the blood supply of liver carcinoma in indirect portal vein digital subtraction angiography. *J Interv Radio (Chinese)*, 1999, 8(2): 85-88.
- 9] Guan YS, Zheng XH, Zhou XP, et al. Multidetector CT in evaluating blood supply of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(14): 2127-2129.
- 10] Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, et al. In vivo microscopy of hepatic tumors in animal models: a dynamic investigation of blood supply to hepatic metastases. *Radiology*, 1993, 187(3): 621-626.
- 11] Terayama N, Terada T, Nakanuma N. A morphometric and immunohistochemical study on angiogenesis of human metastatic carcinomas of the liver. *Hepatology*, 1996, 24(4): 816-819.
- 12] Shi GF, Wang SJ, Wang Q, et al. Effect of perfusion CT scan on hepatic hemodynamic changes in rats with liver micrometastases. *Chin J Cancer(Chinese)*, 2006, 25(7): 849-854.
- 13] Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology*, 2002, 225(1): 143-149.
- 14] Ueda K, Terada T, Nakanuma Y, et al. Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma: a morphometric study. *Hum Pathol*, 1992, 23(6): 619-626.
- 15] Li Q, Xu B, Fu L, et al. Correlation of four vascular specific growth factors with carcinogenesis and portal vein tumor thrombus formation in human hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2006, 25(3): 403-409.
- 16] Hisai H, Kato J, Kobune M, et al. Increased expression of angiogenin in hepatocellular carcinoma in correlation with tumor vascularity. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13): 4852-4859.
- 17] Stoeltzing O, Ahmad SA, Liu W, et al. Angiopoietin-1 inhibits vascular permeability, angiogenesis, and growth of hepatic colon cancer tumors. *Cancer Res*, 2003, 63(12): 3370-3377.

- 18] Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, et al. Changes in blood supply in small hepatocellular carcinoma: correlation of angiographic images and immunohistochemical findings. *J Hepato*, 1997, 27(4):654-660.
- 19] Isambert N, Correia M, Cercueil JP, et al. Hepatic arterial infusion of cisplatin diluted in hypotonic 25 g/l glucose solution administered in balloon-occluded hepatic artery: experimental rationale and clinical pilot study. *J Exp Clin Cancer Res*, 2001, 20(2):183-188.
- 20] Palma LD. Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol*, 1998, 71(848):808-818.
- 21] Tan YS. Residual liver cancer after transcatheter hepatic arterial chemoembolization in patients with large primary hepatic carcinoma. *Chin J Surg (Chinese)*, 1992, 30(6):346-348.
- 22] Paku S, Bodoky G, Kupcsulik P, et al. Blood supply of metastatic hepatic tumors: suggestions for improved delivery of chemotherapeutic agents. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(12):936-937.
- 23] Wang B, Xu H, Cao WG, et al. The effect of transcatheter arterial chemoembolization on angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma. *Chin J Radio(Chinese)*, 2005, 39(2):204-206.
- 24] Kim YB, Park YN, Park C. Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumour cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization. *Histopathology*, 2001, 38(2):160-166.
- 25] Wang JH, Shao GL, Yan ZP. Technique of percutaneous transsplenic portal catheterization and its clinical application in interventional treatment of liver cancer. *J Clin Radio(Chinese)*, 2001, 20(5):385-387.
- 26] Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, et al. Prognostic significance of arterial phase CT for prediction of response to transcatheter arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175(6):1665-1672.
- 27] Zheng XH, Guan YS, Zhou XP, et al. Blood supply of viable tumor area of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Chin J Interv Imaging Ther(Chinese)*, 2006, 3(3):195-200.
- 28] Li XH, Feng YQ, Lei JM, et al. Color doppler observation of liver vascular hemodynamics before and after hepatic artery embolization treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *Chin J Ultrasound Diagn(Chinese)*, 2005, 6(7):496-498.
- 29] Chen RC, Chen WT, Tu HY, et al. Assessment of vascularity in hepatic tumors: comparison of power Doppler sonography and intraarterial CO₂-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(1):67-73.
- 30] Tsushima Y, Funabasama S, Aoki J, et al. Quantitative perfusion map of malignant liver tumors, created from dynamic computed tomography data. *Acad Radiol*, 2004, 11(2):215-223.
- 31] Kim HC, Kim TK, Sung KB, et al. CT during hepatic arteriography and portography: An illustrative review. *Radiographics*, 2002, 22(5):1041-1051.
- 32] Lin J, Zhou KR, Chen ZW, et al. 3D contrast-enhanced MR portography and direct X-ray portography: a correlation study. *Eur Radiol*, 2003, 13(6):1277-1285.
- 33] Hu DY, Hu GD, Xu MY, et al. A comparative study of indirect portography DSA and three-dimensional reconstruction of spiral-CT arterial portography. *J Huazhong Univ Sci Tech[Health Sci](Chinese)*, 2002, 31(2):209-210.
- 34] Cheng JM, Wang JH, Gong GT, et al. Percutaneous transsplenic portal indwelling catheterization: an experimental study. *J Clin Radio (Chinese)*, 2002, 21(2):146-149.
- 35] Teng GJ, Deng G, Liu ZS, et al. Ultrafine needle CO₂ splenopography: a comparative investigation with transarterial portography and MR portography. *Eur J Radiol*, 2006, 59(3):393-400.
- 36] Kim HC, Chung JW, Lee W, et al. Recognizing extrahepatic collateral vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization. *Radiographics*, 2005, 25(Suppl 1):25-39.