

· 综述 ·

原发性肝癌介入治疗的现状与展望

张武 肖健存

北京大学第三临床医院超声诊断科(北京, 100083)

原发性肝癌(HCC)是世界范围内一种常见的恶性肿瘤,以亚洲和非洲多见,其发病率为 10 人/10 万,欧美较少见仅 1~2 人/10 万,全世界每年新发肝癌约 25 万余例,其中 45% 发生在中国。我国每年约有 10 万人死于肝癌,仅次于胃癌和肺癌,居第三位。由此可见肝癌对人类健康威胁巨大。HCC 的外科手术治疗已有 100 多年的历史,目前临床仍以其为主;但由于背景肝病—乙型病毒性肝炎、肝硬化等的存在,还存在着肝癌复发的土壤(肝癌发生理论上尚存在着多中心论),因此,单一的肝切除无论多么完美也未必达到根治的目的,更何况我们临床上常常碰到多个癌灶的肝癌—巨块型肝癌伴卫星灶及多结节型肝癌等,因受到年龄、伴随疾病、肝储备功能和肝切除量等的限制,病人不能接受手术,或虽勉强接受手术,但术后生活质量明显下降,未达到预期的目的。上海医科大学中山医院肝癌研究所 1988 年~1997 年收治肝癌 2038 例,切除率为 71.5%、术后 1、3、5 年和 10 年生存率分别达 83.3%、62.9%、52.5% 和 40.4%^[1]。

近二十年来微创介入治疗和影像医学的飞速发展,正在刷新肝癌治疗的历史,并已受到国内外学者的重视^[1~19]。影像引导介入治疗不仅适用于不能切除的肝癌,也成功地应用于可切除的肝癌,如小肝癌、直径 3~5cm 甚至更大的肝癌,起着非手术“切除”肿瘤的作用。下面就将介入治疗的现状逐一评述。

一、肝动脉栓塞疗法(Transcatheter arterial embolization, TAE)

是根据肝癌组织与非肝癌组织营养血管不同,将导管插入肝癌的动脉滋养血管后注入栓塞物质,选择性阻断血流使肝癌坏死的方法。根据其注入方法、药物种类不同,已派生出多种方法,如碘化油化疗栓塞(LP-TACE)、明胶海绵化疗栓塞(TOCE)、超选肝段或亚段 TAE(STAE)、肝动脉—门脉联合栓塞(TAPVE)、暂时性阻断肝静脉后肝动脉化疗栓塞

(TACE-THVO)等。目前,TAE 已成为不能切除肝癌的首选疗法。大系列随访其 5 年生存率约为 5%~15%^[2]。联合介入化疗的肝动脉化疗栓塞(TACE)不仅能达到瘤体缩小、延长生存时间和改善生活质量的效果,而且有 15%~20% 的病人可获得二期切除机会。二期切除的效果与小肝癌的疗效可以媲美,肝癌切除后的生存率取决于手术当时的肿瘤大小,而不是肿瘤原先的大小^[3,4]。TAE 主要适用于不能手术切除的膨胀型或包膜型肝癌^[5]。但由于癌周边部和包膜主要依赖门脉供血,且多次栓塞后肿瘤很可能建立侧枝循环,因此,TAE 不能治愈肝癌。

二、经皮无水酒精注射疗法(Percutaneous ethanol injection therapy, PEIT)

无水酒精弥散进入细胞,由于细胞膜脱水 and 蛋白质变性立即产生小血管栓塞、凝固坏死,随后纤维化,导致肿瘤细胞的坏死。经过 20 年的经验总结,PEIT 主要适用于肿瘤直径小于 5.0cm,尤其是 ≤ 3.0cm 的肝细胞癌;癌结节总数不超过 3 个,肝功能 Child A、B 级的患者及手术切除后复发的患者。其疗效已达到同类病例作手术切除者相同的生存率^[2,5,6]。本疗法的主要优点是对非癌部肝组织影响较小,且导致肝储备力降低的情况也较少见,并具有安全、经济及可重复性等优点。但无水酒精不易弥散到整个肿瘤,故治疗难以彻底,这是它的主要缺点。

三、微波凝固治疗(Microwave coagulation therapy, MCT)

MCT 主要是利用微波的热效应,使肿瘤组织凝固、变性、坏死、达到原位灭活或局部根治的目的。此外,近年来的研究还发现,MCT 还可增强机体局部和全身的细胞免疫功能,以进一步消灭肿瘤及残存癌细胞,防止肿瘤复发,这可能是 MCT 远期疗效好、复发率低的重要原因^[7,8]。目前,MCT 的应用途径有三种,即术中微波凝固治疗(Intraoperative microwave coagulation therapy, IMCT)、内镜微波凝固治疗

(Endoscopic microwave coagulation therapy, EMCT)、超声引导经皮微波凝固治疗 (Percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)。本文着重讨论最后一种应用。

超声引导经皮微波凝固治疗是 MCT 发展的一个新阶段,是近年研究的一个热点,与 IMCT 和 EMCT 相比,PMCT 更加安全,操作简便,损伤小,更适合那些由于不同程度肝硬化而导致肝功能不足的患者。早期,PMCT 主要用于直径 3.0cm 以下的小肝癌,经过设备及技术的改进,目前,PMCT 适用大大扩展,一般可用于肿瘤直径 $\leq 6.0\text{cm}$ 单发结节,或多发结节小于 3 枚;肿瘤位置合适;Child's 分级一般是 A 级或 B 级,C 级须慎重。Shibata^[9] 等研究发现,采取阻断肝动脉和门静脉使肿瘤缺血的办法,可使凝固范围倍增。董宝玮^[7] 等对 120 例肝细胞癌患者的 174 枚肿瘤结节行 PMCT,并随访 3~60 个月,肿瘤内血流信号消失率 90.4%,AFP 转正常水平占 86.2%,肿块缩小率 61.1%,活检肿瘤完全坏死率 90.6%,总生存率 78.3%,其中 1、3、5 年生存率分别为 92.5%、70.1%、67.3%,复发率分别为 30.1%、37.2%、46.7%,优于其它肝癌治疗方法。新近,我国超声引导 MCT 治疗 5~10cm 肝癌已取得了新的进展,60 例包括难以手术切除的 HCC 患者疗效良好,给进展期 HCC 患者带来了福音^[10]。目前,我国 MCT 的临床应用已属世界领先地位。本疗法可能有疼痛、皮肤轻度烫伤等缺点。但已有良好的解决办法。

四、经皮高温生理盐水注入 (Percutaneous hot saline injection therapy, PSIT) 及经皮高温蒸馏水注入 (Percutaneous hyperthermal distilled - water injection therapy, PHDI)

PSIT 和 PHDI 顾名思义就是将热盐水或热蒸馏水在超声引导下通过细针直接注入病灶内以达到杀癌目的的方法;温度超过 42℃ 时已能影响生物膜功能造成细胞损伤,60℃ 时正常肝细胞可即可死亡^[11]。PSIT 当热生理盐水冷却后即失去治疗效应,而 PHDI 当蒸馏水冷却后还能利用它的低渗特性继续发挥杀癌作用。此二种方法安全简便,对较小肿块效果较好;刺激小,毒副作用小是其突出优点。缺点是灭活的可控性和彻底欠佳;尤其对较大肿瘤,难以达到彻底之效果^[12,13,14]。

五、冷冻疗法

冷冻医学是近几十年发展的一门新兴医学科学。经研究发现温度低于零下 50℃ 时,可对肿瘤达

到理想灭活。本疗法有下列特性:1. 感觉神经灭活,减轻晚期肿瘤患者的疼痛;2. 引起肿瘤细胞不可逆坏死;3. 阻止肿瘤细胞在冷冻区种植;4. 使机体对肿瘤产生免疫反应;5. 对合并肝硬化的患者可更多的保留肝组织;6. 冷冻可避免出血发生;7. 可反复应用。其适应证是:1. 合并严重肝硬化,不能耐受手术切除者可在术中直视下进行;2. 主瘤切除后,余肝有残癌者;3. 复发性肝癌因余肝小,肝功能可能失代偿者^[15]。

六、射频疗法 (Radiofrequency ablation RFA)

射频作为一种新兴的安全、有效的高温物理方法,采用单极或多极探针,在超声引导下,经皮肝穿刺,将探针定位于肿瘤组织,通过射频输出,使靶区温度达到 50~90℃,足以使肝组织坏死、液化,达到治疗目的。Jiao^[16] 和 Curley^[17] 分别进行临床研究后,得出结论,认为 RFA 对不能切除的原发性肝癌有效,并可用于一期治疗肝切除术后对侧肝叶的残留小病灶,有助于提高切除率;但有可能出现新的转移灶,因此必须结合其他方法进行综合治疗。但 RFA 的设备及探针价格比较最贵。

七、高强度聚焦超声 (High - intensity focused ultrasound HIFU)

HIFU 治疗肿瘤的实验及临床研究已有十余年的历史,早在 1991 年, Yang^[18] 就用 HIFU 对移植性 Morris 鼠肝癌进行了实验性治疗,结果认为 HIFU 可能是一种局部治疗肝肿瘤的有效的方法。王智彪等在 HIFU 的基础和临床研究方面做了大量的卓有成效的工作,引起了国内外的关注^[19,20]。我国学者伍烽等^[21] 应用 HIFU 对 13 例 HCC 患者给予了 HIFU 全覆盖 (3 例) 和部分覆盖 (10 例) 治疗。术后患者临床症状减轻、血清 AFP 下降、病灶缩小、血供减少或消失。最后得出结论, HIFU 治疗 HCC 是有效和可行的,该技术的应用将为临床非侵入性治疗肝脏肿瘤提供一个可考虑的新的局部治疗手段。

八、基因治疗

肝癌基因治疗基本策略可归为三类 1. 肿瘤免疫基因治疗,通过增强机体的特异和非特异性免疫应答来控制肿瘤生长。2. 肿瘤转移基因治疗,通过控制肿瘤细胞的癌变基因的表达以治疗肿瘤。3. 肿瘤药物基因治疗,通过基因转移使肿瘤细胞对化疗的敏感性增加或使正常细胞对化疗的耐受性提高来治疗肿瘤。依治疗策略的不同,导入方法和转移载体系统也不同。治疗基因的导入载体有:1. 病毒类载体,其中包括逆转录病毒载体、腺病毒载体及腺

相关病毒载体等。2. 脂质体载体。导入途径包括瘤体内直接注射、基因枪直接导入以及血管导入^[21]。目前,虽然实验阶段取得了令人鼓舞的结果,但实验研究与临床应用之间尚有很长的距离要走。

此外,还有 90 钇(玻璃微球)、激光、中药介入治疗等;前者是将 90 钇均匀的注射到整个肿瘤范围,疗效十分突出。然而,其半衰期仅为 64 小时,药源供给限制了临床使用,而且可能有肝肺、肝胃等分流及骨髓抑制等并发症^[12]。激光治疗费时且费用昂贵。已有不少中药介入治疗的报道,所用药品种类繁多如:华蟾素^[23]、鸦胆子油、莪术油^[24]、乌骨藤^[25]、白芨^[26]等等,其中,中药合剂“99-克星”的实验和临床初步应用研究^[27]据报道效果诱人,如何进一步评定它们的疗效,发掘高效、低毒并增强机体免疫力的抗肿瘤中药,很值得进一步研究。

综上所述,目前临床应用的介入性治疗有血管法及间质法两类^[13]。1. 血管法:肝动脉、门静脉注药或栓塞;2. 间质法:肿瘤内直接注入药剂或导入能量。每一种方法均有其优缺点,还不都尽如人意,有些还需要联合。介入治疗经过多年的发展,已取得了长足的进步,其中微波凝固治疗、射频疗法及高强度聚焦超声是很有前途的,今后,有很好的推广应用前景。但对弥漫型、多结节型肝癌还有待进一步研究。理想的肝癌介入治疗方法应具备以下优点:1. 微创、痛苦小;2. 能显著提高病人的机体免疫力和生活质量,从而降低复发率甚至争取完全治愈;3. 操作简便、经济实用、便于推广。我们充分相信这一天会早日到来。

参 考 文 献

- 1 周信达. 肝癌外科的新进展及发展趋势. 中国实用外科杂志, 1999, 19:15~16.
- 2 何生, 薛华. 原发性肝癌治疗现状与评价. 肝胆外科杂志, 2000, 8:162~164.
- 3 Fan J, Tang ZY, Yu YQ et al. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma. Dig - Surg, 1998, 15:674~678.
- 4 张延龄. 原发无法切除的消化系统恶性肿瘤的处理. 国外医学外科学分册, 1996, 23:195~198.
- 5 黄建富. 肝癌的綜合治疗. 肝胆外科杂志, 2000, 8:164.
- 6 Horigome H, Nomura T, Saso K, et al. Standards for selecting percutaneous ethanol injection therapy or percutaneous microwave coagulation therapy for solitary small hepatocellular carcinoma: consideration of local recurrence. Am - J - Gastroenterol, 1999, 94:1914~1917.
- 7 董宝玮, 梁萍, 于晓玲等. 超声引导微波凝固治疗原发性肝癌—附 120 例临床疗效分析. 中华超声影像学杂志, 1999, 8:217~221.
- 8 管军, 姚晓平, 吴孟超等. 微波组织凝固诱导荷瘤宿主的抗肿瘤效应. 中华物理医学与健康杂志, 1999, 21:97~99.
- 9 Shibata T, Niinobu T, Shibata N, et al. clinical application of ischemic microwave coagulation therapy for malignant liver tumor. Gan - To - Kagaku - Ryoho, 1998, 25:1363~1365.
- 10 何文, 杜洪涛, 郑永才等. 超声引导微波介入治疗大肝的实验研究及临床应用. 中国超声医学杂志, 印刷中.
- 11 Stone HB, Dewey WC. Biologic basis and clinical potential of local regional hyperthermia. Radiation oncology, 1987, 2:1~2.
- 12 董宝玮, 梁萍. 肝癌的介入治疗. 中国超声医学杂志, 2000, 16:219~221.
- 13 Honda N, Guo Q, Uchida H, et al. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy. Radiology, 1994, 190:53~57.
- 14 Yoon HK, Song HY, Sung KB, et al. Percutaneous hot saline injection therapy: effectiveness in large hepatocellular carcinoma. J - Vasc - Interv - Radiol, 1999, 10:477~482.
- 15 黄建富. 肝癌的綜合治疗. 肝胆外科杂志, 2000, 8:165.
- 16 Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. Am J Surg, 1999, 177:303~306.
- 17 Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastasis hepatic malignancies: results in 123 patients. Ann Surg, 1999, 230:1~8.
- 18 Yang R, Reilly CR, Rescorla FJ, et al. High-intensity focused ultrasound in the treatment of experimental liver cancer. Arch - Surg, 1991, 126:1002~1009.
- 19 于廷和, 王智彪, 江森. 超声与分子生物学. 中国超声医学杂志, 2000, 16:307~309.
- 20 伍烽, 王智彪, 文直等. 高强度聚焦超声三维立体扫描治疗肝肿瘤. 中华实验外科杂志, 2000, 17:50.
- 21 伍烽, 陈文直, 白晋等. 高强度聚焦超声治疗原发性肝癌的初步临床研究. 中华超声影像学杂志, 1999, 8:213~216.
- 22 孙晓毅. 肝癌基因治疗中基因体内导入方法的研究. 国外医学外科学分册, 1998, 25:208~210.
- 23 陈庆强, 陈敏山, 邓方等. 介入球囊阻断肝动脉血流合并华蟾素灌注治疗易期肝癌. 癌症, 1999, 18:714~716.
- 24 韩铭钧, 任克, 赵仲春等. 油性中药抗癌剂 OCC 肝动脉栓塞治疗肝癌 84 例 3 年随访报告. 临床放射医学杂志, 1998, 17:112~114.
- 25 沈建华, 范志泽, 王之王等. 中药清平针剂经肝动脉介入治疗肝癌的近期疗效分析. 实用肿瘤学杂志, 1998, 12:28~30.
- 26 郑传胜, 冯敏生, 周汝明等. 中药白芨的新用途: 栓塞肝动脉治疗肝癌. 中华肿瘤杂志, 1996, 18:305~307.
- 27 林礼务, 高上达等. 99-克星超声介入治疗肝癌的实验研究. 中华医学影像杂志, 印刷中.