

· 院士笔谈 ·

微创在肝癌外科治疗中的地位

吴孟超 陈汉 沈锋 程树群

上海第二军医大学东方肝胆外科医院(上海 200438)

中图分类号 R735.705

文献标识 :C

文章编号 :1009-6604(2002)02-0069-02

自法国医师 Mouret 首例腹腔镜胆囊切除术(LC)成功实施以来,随着新技术、新材料及高新医疗器械的发展,以低创为特征的微创治疗方法逐步得到重视并很快在全世界普及,手术的种类也扩展到了除 LC 外的其它普通外科、妇科、泌尿科、胸科等领域^[1]。由于微创治疗创伤小,并发症低,病人痛苦少,恢复快,很受病人的欢迎。在肝癌外科治疗领域,由于肿瘤与肝脏功能相互制约的特殊性,微创治疗的地位同样也越趋重要。

一、肝癌微创治疗的必要性

肝癌是我国高发的恶性肿瘤,至今其死亡率已上升至恶性肿瘤的第二位,治疗面临的难题颇多,其中微创治疗相当必要,因为(1)我国肝癌患者绝大多数有肝炎和肝硬化的背景,我院从 1960~1998 年 5524 例手术切除肝癌的病例资料表明,84% 的肝细胞性肝癌(HCC)伴有肝硬化^[2]。因此,在肝癌治疗中,面临的对象不仅仅是肝癌本身,同样重要的是病理性的肝实质,由于其对各种治疗的耐受性均显著下降,临床上因为肝功能失代偿导致难以对肝癌实施有效治疗的情况相当普遍,这是许多病人失去有效治疗机会的重要原因。(2)肝脏代谢功能复杂,肝脏一旦受损伤,将对机体的内平衡产生极大的影响。(3)肝癌早期发现难,临床就诊的病人大多属中晚期,治疗的方法和机会少,微创尤其必要。(4)肝脏血管丰富,手术易出血,对机体的创伤大。(5)肝癌易于复发,肝癌切除后 5 年复发率达 70%,并多见于术后(1~2)年内^[3],病人往往在有效的肝再生之前就需要反复的治疗,加重了对肝脏耐受性的要求,因此对低创性治疗的需求十分迫切。(6)相比较而言,单一治疗对肝癌的总体疗效不理想,各种方法的综合治疗才能使疗效有一定程度的提高,但不适当的治疗组合同时也会增加创伤的程度。因此,努力减少创伤,在肝癌治疗中具有特殊重要的意义。

二、微创体现肝癌治疗水平的进步

在既往五十余年里,我国肝癌外科的发展过程,实质上就是向微创化外科发展的过程,微创体现肝癌研究和治疗水平的进步^[2,4]。例如(1)小肝癌的手术:70 年代以前,临床上遇到的绝大多数是巨大肝癌,小肝癌仅在尸检和手术探查时偶尔发现,70 年代中期以后,随着 AFP 和影像学技术的提高,早期肝癌的发现率逐渐增加,外科手术的技术也随之由既往的规则性肝叶切除向局部根治性切除过渡,有效地减少了手术创伤。(2)肝切除技术的提高:从切口处理,间歇肝门阻断,肝实质分离和止血等技术各方面进行了多项创新和改良,有效地减少了术中失血和肝实质缺血造成的创伤,大大缩短了手术时间,有效减少了手术死亡率。(3)二期切除:该方法

提出的前提,就是对巨大且紧贴大血管的肝癌,或伴有严重肝硬化等手术耐受力差的病人实施的分期治疗方法,实质上是减少术中大出血的危险,对缩小后的肿瘤切除利于保护较多肝实质,将手术创伤定位于病人能安全耐受的基础之上。(4)综合治疗:不适当的综合治疗会增加创伤的程度,但通过长期临床研究证实的合理的综合治疗措施,对减少创伤具有一定作用。如对一个肝功能濒于失代偿的小肝癌病人,近年来发展起来的微创局部治疗,其安全性显然优于手术切除,对一个紧贴下腔静脉的巨大肝癌且伴有严重肝硬化者,介入治疗不仅相对比手术安全,而且有争取二期手术的机会,对多数病人辅以扶正、健脾的中医治疗和免疫治疗显然能改善手术对免疫、营养代谢等方面的打击。上述治疗的进步程度不同地减少了病人的创伤,同时获得了较好的治疗效果。

三、肝癌微创治疗方法层出不穷^[5~10]

近年来,肝癌微创治疗方法发展迅速,并逐步形成新的特色学科。在临床上,这些微创方法已取代或正在取代过去传统的手术治疗。肝癌微创治疗主要包括经导管动脉栓塞术(TAE)或化疗栓塞术(TACE)、经皮无水酒精注射(PEI)、射频、微波、氩氦刀冷冻、高功率聚焦超声等。

肝动脉栓塞疗法(TAE/TACE)目前已成为不能切除的巨大、多发性肝癌的首选方法,对于肿瘤巨大或多发不能行手术切除者,只要肝功能良好,都可以行 TACE,门静脉分支癌栓也不是绝对禁忌证。一般 TAE/TACE 治疗的 5 年生存率在 5%~15% 之间。部分病人在 TACE 后可获得二期切除的机会。经皮无水酒精注射(PEI)对适用于初发或术后复发的、直径小于 3cm 的孤立性,或少量多发性肝癌(一般少于 3 个),疗效较佳。对不适合手术治疗的大肝癌或复发灶,也可采取多点注射治疗,具有微创、安全、经济和反复等优点,对肝功能影响较小。近年来我们对 1500 例肝癌采用 PEI 治疗共注射 10547 次, < 3cm 和 3cm~5cm 的肝癌患者的 1 年及 3 年生存率分别为 100%、81% 和 92%、48.9%,未发生严重并发症。射频治疗是一种有效安全的高温物理方法,对于肝实质内的小肝癌,尤其是伴有重度肝硬化的、或位于肝门区靠近大血管的小肝癌,疗效好且损伤小。对于大肝癌,射频可与 TACE 联合应用,明显提高疗效。我院 1999 年 10 月至 2000 年 10 月,100 例肝癌行射频治疗,其中小肝癌甲胎蛋白转阴占 75.0%(21/28),明显下降为 21.4%(6/28)。B 超复查肿瘤缩小、MPI 或 CT 提示直径小于 5cm 肿瘤完全凝固性坏死率达 85.9%(61/71)。微波治疗机理与射频相似,主要是利用微波的热效应,使肿瘤组织凝固、坏

死,达到原位灭活和局部根治的目的。近年来的研究发现微波除热凝固效应外,还有增强机体免疫功能作用。微波治疗主要适用于肝硬化重、不宜手术切除的小肝癌患者。我院用微波治疗肝癌 52 例,总有效率达 96%, $<3\text{cm}$ 的肿瘤全部坏死率达 61%。氩氦刀冷冻是一种只在刀尖冷冻,刀柄保持常温,唯一可用氦气解冻的微创靶向冷冻仪器。刀尖在几秒内温度降至 -140°C ,借助氦气又可使温度急速升至 $+20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$,这种冷热逆转疗法对肿瘤摧毁更为彻底,并可调控肿瘤抗原,激活机体抗肿瘤免疫反应。氩氦刀冷冻治疗肝癌的适应证同微波和射频,术中冷冻对直径大于 3cm 肝癌也有较好的疗效。另外,氩氦刀在 CT 引导下可对肺转移灶进行冷冻灭活,由于仅杀伤转移病灶,对肺功能影响小,不失为一种较好的微创方法。高功率聚焦超声(HIFU)由于受到人体肋骨对超声的阻挡以及超声定位的限制,目前还难于在临床广泛应用,有待于在技术上的更大突破。高功率聚焦超声不需要穿刺,相对于射频、微波和冷冻而言,是一种更微创的技术,因此对不宜手术的肝癌病人是更理想的一种治疗手段,但不适合于大肝癌的治疗。

四、肝癌微创治疗具有很大的发展空间

随着新技术、新方法的不断涌现,肝癌微创治疗具有很大的发展空间。如在治疗技术微创化方面,可能会从大体、细胞、分子走向基因水平,但达到这一目的可能需要比较漫长的过程,这方面的研究正在进行之中。尽管计算机控制的微创外科在其它外科领域展现了其独特的作用,但在肝癌外科中的作用有待探讨和证实。针对肝癌细胞,相关分子和基因设计的干预方法,如小分子化合物、人源化单抗、基因治疗等有一定的研究前景。纳米技术可能是一种值得关注的新技术,在肿瘤导向方面已显示其独特的价值,如果出现纳米机器人,参与血管内癌栓的清除,完成紧贴大血管的微细手术,或帮助清除肝癌 DNA 的异常,有可能使肝癌的总体疗效有一定程度的改观。在减轻肝功能的损害方面,采用细胞和分子生物学的方法改善肝脏对创伤的耐受程度,也是微创化发展的一个方向,例如现今研究较多的肝细胞移植(HTX)^[11],如果在改善移植途径、移植细胞量及细胞存活方面多作一些深入的工作,也可很大程度提高肝脏的耐受性。再如促进肝细胞再生的研究,近十余年来进展不大,关键是缺乏对肝细胞再生信号调控方面的认识。近年来从干细胞分化、体细胞的克隆这些生命科学的前沿领域获得的信息可以推测,病肝的部分或全部替代可能会在将来成为现实。现代的生物技术、信息技术和新材料技术可能使肝癌治疗的微创化得到实现,使病人得到真正的微创治疗。

五、微创要以疗效作为前提

目前,绝大多数肿瘤治疗目的还只能局限于有效地延长病人的生存时间,并尽量保证其生存质量。因此在选择治疗方法时,应在病人能安全耐受的范围内,尽量选择疗效更好的治疗方法;在预期疗效相似情况下,尽量选择创伤更小的方法。无视病人的状况,一味追求肿瘤的扩大根治术,导致并发症的发生率和死亡率升高的情况固然十分错误,但一味追

求微创化,忽视无瘤原则,导致肿瘤复发率升高和生存时间缩短的情况也不可取。循证(evidence-based)医学要求在选择治疗方法时应视病人个体的状况而定。

在肝癌临床上,我们认为对于可切除性肝癌,经典的肝切除术仍是首选的方法^[2]。我院从 1960~1998 年手术切除肝癌 5524 例,总死亡率为 0.62%,5 年生存率为 38.1%。国内其它单位大宗的临床资料亦表明,手术切除仍是目前可切除性肝癌的有效方法,这一疗效尚无其它治疗方法的疗效可以比拟;部分可切除性肝癌,主要是伴有肝硬化的微小肝癌,射频、微波、冷冻、PEI 为代表的局部治疗亦可达到较好的疗效,对不可切除的肝癌,放射介入和局部治疗等可有一定作用。选择这些治疗方法的态度应是积极的,而不应视为无奈的选择。

微创要以疗效作为前提,目前具有微创特征的治疗尽管是肝癌治疗的重要组成部分,还不足以成为肝癌治疗的主流,原因在于这些治疗与手术相比较,多数为非根治性方法,已确认的如放射介入、PEI 等,治疗后难以将癌细胞彻底消灭,在良好掌握适应证的前提下,二期切除率的报道均低于 20%;腹腔镜下的肝癌肝切除在国内外均有报道,总体而言适用于肝脏周边型的肝癌,射频、微波、冷冻等局部治疗尽管被寄予很大的期望,但适应证相对狭窄;尽管肝癌病人初诊时仅有约 1/5 的病人有手术切除机会,绝大多数病人选择介入、局部治疗,但肿瘤缩小后二期切除 5 年生存率达 60% 以上。因此,手术还是显著提高肝癌疗效的最重要措施。对肝癌病人,尤其是可切除性肝癌片面强调治疗的微创化,可能会导致病人失去根治性切除的机会,影响疗效,由于采用了非根治性治疗,残余癌细胞生长更为活跃,更易转移,需要更频繁的、大量的治疗,可能反而增加创伤。

参 考 文 献

- 1 黄志强. 微创外科时代对传统胆道外科的挑战及其对策. 解放军医学杂志, 1998, 23: 241-243.
- 2 吴孟超, 陈汉, 沈锋. 原发性肝癌的外科治疗 - 附 5524 例报告. 中华外科杂志, 2001, 39: 25-28.
- 3 陈汉, 吴孟超, 尉公田, 等. 162 例原发性肝癌术后复发再切除的体会. 中国现代普通外科进展, 1999, 2: 40-43.
- 4 吴孟超. 肝脏外科的回顾、现状及展望. 中国实用外科杂志, 2000, 20: 5-8.
- 5 Zhang ZJ, Liu Q, He J, et al. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Cancer, 2000, 89: 2606-2609.
- 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 张智坚, 吴孟超. 射频热凝固治疗在肝癌临床治疗中的应用. 国外医学外科学分册, 2000, 27: 194-196.
- 8 陈夷, 贾兴国, 谢企良. 微波治疗肿瘤进展. 中华理疗杂志, 1999, 1: 46-48.
- 9 Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryosurgery as a treatment for advanced stage HCC: results, complications and alcohol ablation. Cancer, 1998, 82: 1268-1271.
- 10 程树群. 高功率聚焦超声在肿瘤治疗中的应用. 国外医学肿瘤学分册, 1994, 21: 74-77.
- 11 薛国柱, 杨继震, 高毅, 等. 生物人工肝现状. 国外医学外科学分册, 1996, 23: 131-133.

(2001-12-10 收稿)