

· 院士论坛 ·

肝癌微创外科治疗的现状和展望

吴孟超 程树群

(第二军医大学东方肝胆外科医院, 上海 200438)

【内容提要】 经过多年的实践和发展,以微创为特征的肝癌外科治疗已逐渐为大家所接受,并在肝癌整体治疗的模式和格局中占据了越来越重要的地位。肝癌微创外科治疗的方法很多,从早期的经皮肝动脉插管化疗栓塞、无水乙醇注射到近年来的微波、冷冻、射频、高功率聚焦超声等的广泛应用,临床实践已积累了不少经验。微创治疗的适应证目前主要还是集中在不能手术切除的多发性肝癌、门静脉癌栓、单个肿瘤直径 < 3 cm 的小肝癌或复发性肝癌。由于肿瘤位置的不同和肿瘤生物学特性的差异,各种微创治疗的适应证应区别对待。微创治疗主张多次、联合和序贯,以降低肿瘤复发率、提高疗效。应重视微创治疗的各种并发症发生及生存质量。微创外科发展的前景广阔,今后应规范治疗指征,加强临床前瞻性的研究,探讨微创技术的改进和创新,使更多的微创新技术、新方法应用于肝癌治疗。

【关键词】

中图分类号:R735.7

文献标识:C

文章编号:1009-6604(2005)02-0085-03

经过多年的实践与发展,以微创为特征的肝癌外科治疗已逐渐为大家所接受,并在肝癌整体治疗的模式和格局中占据了越来越重要的地位^[1,2]。微创外科创伤小,治疗独特,优势明显,疗效满意,不仅是肝癌治疗重要的方法补充,而且已成为肝癌综合治疗中必不可少的治疗环节。以我院收治的肝癌病人为例,2003 年我院收治的原发性肝癌 6 907 例,其中获手术切除者 1 633 例(23.6%),化疗栓塞(TACE)3 591 例(52.0%),射频治疗 199 例(2.8%),微波治疗 33 例(0.5%),氩氦刀冷冻治疗 55 例(0.8%)。另外,门诊接受超声引导下的肝癌无水乙醇注射更达到了 5 000 多例次,医院还专门成立了肝癌微创外科病房。今年以来,单纯或联合接受介入、射频、微波、冷冻等微创外科治疗的患者比例进一步增多,疗效也得到明显的改善。

肝癌微创外科技术从早期的经皮肝动脉插管化疗栓塞、超声引导下的无水乙醇注射,发展到目前开展的超声引导下的射频、冷冻、微波、激光、高功率聚焦超声以及局部适形放疗(X刀或 γ 刀)等等,微创新技术、新方法层出不穷。微创方法的增多一方面为肝癌治疗提供了更多的选择机会,尤其是对复发性肝癌或肝功能较差不能耐受手术切除的患者;但另一方面,由于微创技术各有特点,治疗适应证不完全相同,疗效评价不很一致,目前缺乏大宗的前瞻性临床随机对照研究,因此应避免盲目、滥用的倾向。对微创外科加以规范和引导,严格掌握治疗指征,客观评价疗效及预后,并最大限度地降低并发症,是微创外科发展到今天应重视的问题。本文结合我们的工作,复习有关文献,对目前肝癌微创外科治疗的现状和前景作简要评述。

1 适应证的选择

肝切除术目前仍是肝癌治疗最有效的方法,因此对于可切除的肝癌来说,手术仍是首选^[3]。微创外科治疗的对象仍局限于不能手术肝癌患者,如肝功能差不能耐受手术者,肿瘤靠近大血管切除有相当困难者,肿瘤复发或门静脉癌栓形成者,年龄较大、全身情况不佳者等等。严重的肝功能失代偿者,如大量腹水、重度黄疸、凝血酶原时间明显延长者应属禁忌证。肝动脉化疗栓塞(TAE/TACE)目前是不能切除肝癌的首选方法,尤其是对肝癌多发、肿瘤滋养血管丰富者疗效肯定。对肝动脉有解剖变异、肿瘤少血供或肿瘤已建立侧支循环或门静脉主干充满癌栓者,肝动脉化疗栓塞则并非是最有效的方法,应慎用以免损伤肝功能。对可根治切除的肝癌,因TACE有损伤肝功能及诱发转移之虞,术前多无必要;但对肿瘤生长快、包膜不完整、有子灶或门静脉分支内有癌栓者,术前TACE有一定的价值。另外,对特殊部位的肝癌或巨块型肝癌,术前TACE能使一部分肿瘤缩小,有获二期切除可能。术后TACE对预防复发或早期发现残留子灶有一定的帮助,有文献报道^[4]术后TACE可提高肝癌患者的无瘤生存率,但也不可一味滥用,应结合手术是否根治、肝功能是否恢复酌情而定。术后TACE是否能延缓或减少复发,目前临床对照研究报道不多,结论也有争议,还需进一步验证和评价^[5]。经皮无水乙醇注射操作简单,经济安全,对小肝癌疗效确切,有报道其疗效甚至可与肝切除相比。但无水乙醇不易弥散到整个肿瘤,治疗往往难以彻底,也可引起出血、胆漏,甚至迷走神经反射致心跳骤停,对全身情况差、大量

腹水、凝血功能不佳者应慎用。近年来,随着射频、微波、冷冻治疗的开展,无水乙醇注射应用有减少趋势,但仍不失为微创外科治疗的传统项目,仍有较大的应用价值。

射频、微波或冷冻治疗是一种有效安全的高温或低温物理疗法,近年来,在国内外得到普及应用。这些技术对于小肝癌,尤其是伴有重度肝硬化或位于肝门区靠近大血管的小肝癌或复发性小肝癌,疗效好,损伤小。对于大肝癌,需反复多次治疗或结合 TACE 联合应用,可提高疗效。对肿瘤突出于肝表面、术后肠管粘连或肿瘤靠近第一、第二肝门区者,这些微创治疗还须慎用,以免肿瘤破裂出血或肠瘘、胆漏发生。尤其是体外冷冻治疗,术中术后应密切关注肝脏是否有破裂出血。近年来,随着微创技术的提高及经验的积累,微创治疗的适应证有扩大趋势,如以往认为第一肝门区肝癌不适于射频治疗,以恐损伤胆管。我们^[6]一组 21 例位于第一肝门小肝癌经射频治疗后,肿瘤完全凝固坏死率达 90.5% (19/21),胆管狭窄发生率仅为 4.8% (1/21),因此,只要穿刺点选择恰当,穿刺路径合理,热凝范围控制恰当,对肝门区肝癌用射频消融治疗也是一种行之有效的方法。再如对于大肝癌,只要肝功能允许,全身情况好,射频结合 TACE 或射频结合冷冻治疗,几种微创治疗的联合应用也可获得满意的疗效。对于门静脉癌栓,用激光消融或 TACE 结合局部适形放疗,也可获得较好的姑息效果^[7],但前提条件是病人一般情况好,能耐受这些微创技术的多次、反复治疗。

2 临床疗效评价

近几年,国内肝癌微创外科治疗有了长足的发展,积累的病例数越来越多,回顾性研究的报道较多,前瞻性的研究少。微创不同方法之间、微创与常规手术之间以及微创联合应用之间的研究报道还不多,但结合临床实践和文献参考,对微创外科的疗效评价,我们的体会会有以下几点:①单一疗法远期疗效还不十分理想。即使是无水乙醇注射治疗小肝癌,近期疗效可与外科手术相媲美,但远期疗效还不如手术切除。射频、微波或冷冻与无水乙醇注射相比较^[8],治疗次数少,肿瘤毁坏率高,肝内复发率低,但也有不少肿瘤残留或局部复发。肝动脉化疗栓塞多次治疗后,因诱导肿瘤侧支循环建立和肿瘤的耐药性,疗效显著降低。单纯的局部适形放疗也不能致肿瘤完全坏死,且往往还诱发放射性肝炎或胃溃疡,对生存质量有一定的影响。②联合应用不仅提高疗效,而且还取长补短,降低并发症,是提高微创外科治疗肝癌疗效的关键。我院一项非随机的前瞻性研究显示^[9],30 例肝癌(3~7 cm),其中 15 例先行 TACE,而后行 B 超引导下射频治疗,另 15 例单纯行射频治疗。结果前组肿瘤完全坏死率为 86.7%,而后组为 26.7%。前组 1、1.5 年生存率分

别为 100%、66.7%,而后组为 80%、40%。提示 TACE 结合射频治疗可以扩大肿瘤坏死范围,增加肿瘤完全坏死率,提高生存率。我院另一组用体外冷冻术治疗小肝癌,结合 TACE,疗效明显优于单纯的体外冷冻术,其原理是优势互补,对肿瘤杀伤有增效作用。TACE 结合适形放疗,疗效优于单纯的 TACE 或放疗。对肝癌门静脉分支内癌栓,TACE 后再结合适形放疗,对癌栓的固化有很好的治疗效果。我们用此法治疗了 10 例肝癌伴门静脉癌栓病人,其中 9 例癌栓消退或坏死固化,其中 2 例已生存 2 年以上,获得了较满意的疗效。③针对个体的微创序贯治疗,可有助于提高疗效。TACE 因破坏肿瘤滋养血管,有利于随后的无水乙醇注射至肿瘤内弥散、滞留,也有利于射频热凝范围的扩大,也有利于适形放疗的定位和增敏增效。因此,先 TACE 再无水乙醇注射或射频、微波或放疗,其疗效优于先局部毁损治疗而后再 TACE。Rossi 等^[10]报道 62 例肝癌行 TACE 后再行射频治疗,肿瘤坏死率为 90%,1 年生存率达 87%,因此 TACE 后适时再给予射频治疗是一种有效的序贯组合。④不论哪种微创治疗,判断是否有效或是否彻底是微创治疗应重视的一个问题。目前判断微创外科疗效主要依靠 CT 和 MRI。如肝癌治疗后增强 CT 扫描肿瘤无强化,MRI 在 T₂ 加权像上无相对高信号,Gd-DPTA 动态增强在动脉期、门静脉期和延迟扫描均无强化,说明肿瘤组织已完全坏死。另外,还应该重视对微创治疗后的定期观察,一般治疗后 2~3 个月应复查 CT 或 MRI,结合 AFP 检查,确认肿瘤坏死是否完全,并为下一步治疗作依据。

3 微创治疗的复发问题

由于肝癌特殊的生物学特性,术后复发率较高,即使是小肝癌的根治切除术,术后 5 年复发率仍达 60% 以上。微创治疗后肝癌的复发问题也应引起我们足够重视。从技术层面分析,目前的微创技术如射频、冷冻等均采用热或冷的方法凝固癌细胞,由于受到肿瘤形状不规则或肿瘤周围血管血流的影响或因定位困难难以全部覆盖肿瘤,导致对肿瘤的毁损不够彻底,为复发或转移留下隐患。Lu 等^[11]研究了 105 个射频术后复发的危险因素,肿瘤平均直径为 2.4 cm,结果 74 个不近血管的肿瘤中有 5 个(7%)复发,而靠近血管的 31 个肿瘤中有 15 个(48%)复发,提示肿瘤靠近肝内大血管是肝癌射频术后复发的主要危险因素。Komorizono 等^[12]报道 56 例肝癌患者,其 65 个直径≤3 cm 肿瘤单独应用射频治疗后随访 15 个月,结果局部复发率为 74%。我院 46 例小肝癌(直径≤3 cm)经射频治疗后,随访 30 个月,复发率为 13.9%,而 29 例较大肝癌(直径 3~5 cm)复发率高达 51.6%。无水乙醇注射也存在局部复发的的问题,因此特别强调多次、反复注

射。Castells 等^[13]将直径 4 cm 以下的肿瘤 PEI 后复发率与手术切除后复发率队列研究,2 年复发率分别为 66% 和 45%。因此,为了最大限度地毁损肿瘤,降低局部复发率,提高疗效,关键有以下几点:①治疗前认真审读肿瘤的相关影像学检查,了解肿瘤的位置和形态特征,最好亲自查看 B 超,做到心中有数;②对肿瘤应多次进针、多点毁损,力争覆盖肿瘤边缘外 1~2 cm;③多种微创方法联合应用或序贯治疗;④治疗后密切观察肿瘤形态变化和肿瘤指标变化。

4 并发症的防治

微创治疗与常规手术治疗比较,总体来说,创伤小,恢复快,并发症少。但适应证掌握不严,操作不当,往往也会造成大的伤害。经皮肝动脉化疗栓塞(TACE)目前普及率高,但对肝功能不良患者,TACE 有加重肝功能损害和加速患者死亡的风险。临床上因 TACE 而致肝功能衰竭死亡的病例有一定的比例,其它并发症如肝脓肿、急性胆囊炎,急性胰腺炎或消化道出血也不少见,尤其是对有门静脉癌栓、多发性和弥漫型患者,治疗前应考虑全身和肝功能情况、肝脏对药物的耐受性,严格掌握时机、方法和剂量^[14]。无水乙醇注射若操作不当,注射剂量过大,也会致肝功能损害。另外,还有一定比例的出血、胆汁漏,甚至心力衰竭、休克等发生。有报道射频治疗肝癌并发症的发生率为 12.7%^[15],主要有腹痛、发热、肝功能损害、气胸、出血,严重者致空腔脏器穿孔。微波、冷冻等的并发症与射频相似。冷冻对体积大的肝癌疗效优于其它技术,但并发症也不少见,严重者可致休克、肝功能衰竭、肝肾综合征、肠瘘,肝破裂出血需急诊手术。对特殊部位肝癌的微创治疗,如第一、第二肝门,胆囊旁,肝癌突出于肝表面等,微创治疗容易致胆管狭窄、胆绞痛或破裂出血,尤应注意。目前文献报道微创治疗的并发症并不多,但在实际临床工作中,并发症并不少见,值得大家高度重视。

5 微创外科治疗前景

肝癌外科微创治疗不论是技术还是临床普及程度都得到长足的发展,有的已取代或部分取代常规的外科手术治疗,有的协同外科治疗来提高肝癌的整体疗效。微创外科治疗肝癌前景非常广阔:一方面肝癌治疗目前还面临很多困难,有许多难题需克服,如 >3 cm 肿瘤能否一次性毁损,门静脉癌栓能否微创清除,肝癌腹腔转移或肺转移能否用微创治疗等等。另一方面,目前的微创技术还有待改进和创新,或探讨治疗的新方法、新方案,如探讨 TACE 经微导管的肝段或亚肝段栓塞,肝动脉和门静脉的双栓塞,射频结合肝内血管血流阻断以增大病灶的毁伤面积等^[16]。还应探索无创技术如高功率聚焦

超声治疗肝癌或超声消融癌栓等^[17],选择更有效的联合治疗或序贯治疗等。临床上应注重前瞻性临床试验来客观评价微创治疗的优越性。总之,微创外科治疗肝癌目前虽还不是肝癌治疗的主流,但今后会越来越能发挥它更重要的作用。

参考文献

- 1 吴孟超,陈 汉,沈 锋,等.微创在肝癌外科治疗中的地位.中国微创外科杂志,2002,2:69-70.
- 2 Lau WY, Leung TW, Yu SC, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg*, 2003, 237: 171-179.
- 3 吴孟超.原发性肝癌治疗的进展及展望.第二军医大学学报, 2002,23:1-4.
- 4 Li JQ, Zhang YQ, Zhang WZ, et al. Randomized study of chemoembolization as an adjuvant therapy for primary liver carcinoma after hepatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121: 364-366.
- 5 Cheng SQ, Wu MC, Chen H, et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin a1 on prevention recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Hepato Gastroenterology*, 2004, 51: 1445-1447.
- 6 张智坚,吴孟超,陈 汉,等.第一肝门区小肝癌的经皮肝穿射频消融治疗.中华外科杂志,2004,42:265-268.
- 7 于甬华,于金明,郭守芳,等.介入加立体定向放射治疗不能手术的原发性肝癌 36 例报告.中华普通外科杂志,2002,17:204-206.
- 8 Lencioni A, Allgaier C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis; randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003, 228:235-240.
- 9 张智坚,吴孟超,陈 汉,等.经皮肝穿射频热凝与肝动脉化疗栓塞联合治疗肝细胞癌.中华外科杂志,2002,40:826-829.
- 10 Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology*, 2000, 217:119-126.
- 11 Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14:1267-1274.
- 12 Komorizono Y, Oketani M, Sako K, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer*, 2003, 97:1253-1262.
- 13 Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology*, 1993, 18: 1121-1126.
- 14 程红岩,徐爱民,陈 栋,等.肝癌介入治疗的相关因素与死亡时间关系与探讨.中华肿瘤杂志,2002,23:497-499.
- 15 Curley SA, Izzo FE, Lee M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Am Surg*, 2000, 232:381-391.
- 16 Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer*, 2002, 95:2353-2360.
- 17 程树群,吴孟超,陈 汉,等.超声消融术治疗肝癌门静脉癌栓的实验研究.中华普通外科杂志,2000,15:24-26.

(收稿日期:2004-12-17)