

# 肝癌微创治疗的疗效评价

马宽生

(第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所 中国人民解放军西南肝胆外科医院, 重庆 400038)

中图分类号: R735.7

文献标识: C

文章编号: 1009-6604(2005)02-0088-03

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,其最有效的治疗方法是手术切除,但由于就诊较晚及合并肝硬化致肝功能较差等原因,手术切除率仅 20%~30%。随着现代物理学技术向医学领域的延伸,及现代影像技术、微电子学、计算机信息处理等技术在医学领域的应用,微创治疗已成为肝癌治疗中不可缺少的重要组成部分。目前用于治疗肝癌的微创技术主要有两类:一类是以射频、微波、激光、冷冻、乙醇等为代表的通过物理和化学方法作用于病灶,使病灶坏死达到治疗目的的技术,称为间质消融疗法;一类是以选择性肝动脉化疗栓塞(TACE)为代表的将供应肿瘤的血管进行物理和化学栓塞,达到控制肿瘤生长的治疗方法。本文对几种微创治疗肝癌方法的临床应用及疗效作简要概述。

## 1 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)

20 世纪 80 年代中期,日本学者<sup>[1]</sup>开始了射频消融疗法治疗肝肿瘤的探索,90 年代初期以来,以 Rossi<sup>[2]</sup>和 McGahan 等<sup>[3]</sup>为代表的学者对 RFA 进行了系统的探索,使 RFA 的疗效有了质的飞跃。

RFA 的基本原理是在超声或 CT/MRI 引导下,经皮或腹腔镜或开腹途径穿刺将射频电极插入病灶,发射出频率为 460~500 kHz 的射频电流使其周围组织中的带电粒子高速震荡摩擦产热,温度达 50~110℃,致电极周围细胞凝固性坏死,使一定范围的病灶毁损而达到治疗目的<sup>[4]</sup>。

射频消融疗法最初仅用于直径 <3 cm 的肝肿瘤的治疗,随着设备的改进及经验的积累,其单次治疗最大毁损范围已由原来的直径 1.6 cm 扩大到 5 cm 的球形病灶,对于小肝癌的治疗可达到根治的效果。Livraghi 等<sup>[5]</sup>报道 RFA 治疗直径 5 cm 以下中小肝癌的结果表明,经过 1~2 次 RFA 治疗,3 cm 以下肝癌的完全坏死率达到 90%,3~5 cm 的肝癌的完全坏死率为 80%。我们采用 RFA 治疗 14 例 5

cm 以下肝癌的结果表明,经过 1~3 次的治疗,半年以上的增强 CT 复查,其肿瘤坏死率达到了 93%,复发的 1 例经 RFA 补充治疗后也得到了完全坏死,1 年生存率为 100%<sup>[6]</sup>。Livraghi 等<sup>[7]</sup>对 5 cm 以上肝癌的治疗结果表明,其肿瘤完全坏死率为 45.8%。Buscarini 等<sup>[8]</sup>采用联合肝动脉栓塞的方法治疗 3.8~5.2 cm 的肝癌,经过 1~3 次 RFA 治疗后,肿瘤完全坏死率达到 91.7%。Rossi 等<sup>[9]</sup>报道了 7 年来采用 RFA 治疗 50 例原发性和继发性肝癌的结果,其中原发性肝癌 1、2、3、5 年的生存率分别为 94%、86%、68% 和 40%,而转移性肝癌的效果较差,约 50% 在 1 年内复发。Solbiati 等<sup>[10]</sup>报道了采用顶端带有冷却装置的电极针对 29 例 44 个肝内转移灶的治疗结果,6、12、18 个月的生存率分别为 100%、94% 和 89%。

随着现代技术的不断完善,射频消融治疗肝脏肿瘤无疑将在肝癌的綜合治疗中占有重要的地位。

## 2 微波凝固治疗(microwave coagulation therapy, MCT)

1986 年,日本学者 Tabuse 等研制成小管径同轴微波系统,可用于经皮消融深层的肝组织,1990 年,微波技术被用于临床治疗肝癌,经过多年的发展,随着设备不断完善和治疗经验的积累,已获得良好的临床疗效。

微波消融的机制、适应证和禁忌证与射频消融相类似,主要利用微波的热效应,使肿瘤组织凝固、坏死,达到原位灭活和局部根治的目的。微波消融时间短(<60 s),并且坏死的形状呈椭圆形,因此微波消融损害较小,大的肿瘤需多次治疗;合并肝硬化的患者对微波消融的耐受性好,微波治疗后无严重并发症发生;近年研究还发现,微波除热凝固效应外,还有增强机体免疫功能的作用。

MCT 也可经皮、经腹腔镜和术中操作<sup>[11]</sup>, Lu

等<sup>[12]</sup>报道 50 例平均直径 2.7 cm 小肝癌经皮 MCT 治疗,3 年生存率为 73%。Itamoto 等<sup>[13]</sup>报道 33 例小肝癌经皮行 MCT 治疗后 5 年生存率为 48.6%。董宝玮等<sup>[14]</sup>经皮穿刺置入单导或双导微波天线对肿瘤进行一次整体覆盖原位凝固灭活治疗 120 例原发性肝癌,治疗后随访 3~60 个月,结果肿块内血流信号消失率 90.4%,AFP 转正常水平占 86.2%,再活检肿瘤完全坏死率 90.6%,局部及全身免疫均明显增强。吕明德等<sup>[15]</sup>报道治疗 50 例患者 5 年生存率可达 70%~80%。腹腔镜下行 MCT 适用于可视的表浅的肿瘤,Seki 等<sup>[16]</sup>报道对 26 例直径 1.5~4.5 cm 的原发性肝癌进行 MCT,肿瘤完全坏死率达 87.5%,3 年生存率达 92%,1 年局部复发率仅 12.5%。术中 MCT 也可与肝切除联合治疗小的肿瘤结节。合并肝硬化肝癌患者对 MCT 的耐受性好,MCT 治疗后无严重并发症,对肝功能较差的小肝癌较适用。Midorikawa 等<sup>[17]</sup>比较 38 例 MCT 治疗和 51 例经肝切除治疗肝癌患者,发现两组病例死亡率、并发症发生率、复发率、生存率均无统计学差异,但经 MCT 治疗患者肝功能明显较肝切除患者差。

### 3 激光凝固治疗 (interstitial laser photocoagulation, ILP)

1985 年,日本学者 Hashimoto 首先报道了超声引导下激光治疗原发性肝癌;其原理是利用激光的热效应、压力效应和电磁效应,使肝肿瘤凝固坏死。最新设计的激光发生器放射的激光束可一次摧毁直径 5 cm 的组织。可经皮、腹腔镜和术中进行。Giorgio 等<sup>[18]</sup>报道 85 例肝癌经皮 ILP 治疗后肿瘤完全坏死率达 82%,梁萍等<sup>[19]</sup>报道双光纤导入激光治疗小肝癌 1、2、3 年生存率分别达到 100%、73% 和 52%。Pacella 等<sup>[20]</sup>报道 15 例小肝癌 ILP 合并 TACE 治疗后 5 年生存率为 40%。

由于 ILP 设备较贵,其应用无 RFA 和 MCT 普及。

### 4 冷冻治疗 (cryosurgery therapy, CST)

利用液氮等的低温效应导致组织细胞坏死,而肿瘤细胞比正常组织对冷冻更为敏感,这是冷冻治疗肿瘤的机理。在冻结-溶解周期中产生的一系列破坏性反应及其继发性改变是冷冻治疗的基本效应。由于 CST 的穿刺针较粗且止血作用比 RFA 及 MCT 差,CST 的治疗多在术中进行,只有少数在腹腔镜下冷冻消融的尝试。目前也有少量经皮行 CST 的报道。周信达等<sup>[21]</sup>报道采用 CST 治疗的 152 例

肝癌 1、3、5 年生存率分别为 69.2%、49.2% 和 38.4%,其中直径小于 5 cm 的小肝癌 1、3、5 年的生存率分别为 91.0%、76.5% 和 64.2%。张保宁等<sup>[22]</sup>报道围冷冻手术期联合免疫疗法的抗肿瘤治疗,有明显的互补性,对常规难以治愈非免疫源性肿瘤具有显著疗效。

### 5 经皮无水乙醇注射治疗 (percutaneous ethanol injection, PEI)

PEI 是目前多种肝癌局部微创治疗中较为成熟的一种,该技术自 1983 年 Sugiura 报道以来,迅速得到推广应用,并在小肝癌的治疗中取得了较好的疗效。其原理是在 B 超或 CT 引导下将无水乙醇经皮穿刺注入癌灶内,利用无水乙醇可使细胞脱水及蛋白质变性的作用而灭活肝癌细胞。PEI 一般需多次、多点注射,对部分小肝癌患者,PEI 疗效不错,Lencioni 等<sup>[23]</sup>报道 3、5、7 年生存率分别为 67%、41% 和 19%。直径 < 3 cm 的疗效更好。Shiina 等<sup>[24]</sup>报道直径 < 3 cm 肿瘤 PEI 后 5 年生存率为 47%。PEI 的缺陷在于治疗次数多,较大肿瘤乙醇弥散不均影响疗效。为克服这一缺陷,有学者以高浓度醋酸代替无水乙醇治疗肝癌,其杀灭癌细胞的机理亦是使细胞蛋白质变性而凝固坏死,但是高浓度醋酸比无水乙醇具有更强的组织渗透能力,容易穿透癌组织的纤维间隔而均匀弥散。1、3、5 年的生存率可达 95%、80% 和 49%,疗效与 PEI 及手术切除相当。

### 6 肝动脉化疗栓塞 (transcatheter artery chemoembolization, TACE)

TACE 应用于治疗肝癌的原理基于肝癌及肝脏的生理学特性,特别是肿瘤血管生成,虽然肝脏有肝动脉及门静脉双重血供,而肝癌主要由肝动脉供血,因此,阻断肝动脉血供可以抑制肿瘤生长。TACE 可应用于小肝癌的治疗,不能手术切除的多灶肿瘤,手术切除及肝移植前的辅助治疗及术后预防复发等。Takayasu 等用单次 TACE 治疗小肝癌,1、3 年局部复发率为 33.2% 和 33.7%,总的 1、3 年的生存率分别为 93.3% 和 77.1%。TACE 也广泛应用于不可切除肝癌的姑息治疗,虽然对局部肿瘤控制有帮助,但多项随机对照研究未发现能提高此类患者的远期生存率。肝癌切除前或移植前 TACE 期望可以缩小肿瘤,减少术后的复发,提高远期生存率,但多数资料显示,由于对肿瘤的控制及对肝脏功能损害间的失衡,远期生存率并不能改善。对肝癌术后预防性

TACE 的作用也一直有争议,多项随机对照研究的综合分析提示对肝癌根治性切除术后 TACE 并不能延长患者生存时间。尽管如此,对多病灶或弥漫性肝癌,TACE 仍是微创治疗中的一个重要手段。

## 7 结语

综观肝癌治疗的历史,外科手术切除治疗始终占据重要地位,但肝癌的治疗模式和重点也逐渐改变。随着现代科学技术向医学领域的渗透,微创治疗肝肿瘤技术已渐引起重视。各种微创治疗方法的共同特点是:治疗小肝癌安全有效,损伤小、痛苦小、恢复快,可单独应用,并可重复多次应用,可与开腹手术并用作为手术治疗的补充。随着各种微创治疗手段在肝癌治疗中的普遍应用,目前已有报道 RFA 及 MCT 在小肝癌的治疗方面已经取得了与手术切除相当的疗效<sup>[25]</sup>。但我们应该认识到,由于目前技术手段的限制,在大肝癌以及转移性肿瘤的治疗中,微创手段的治疗效果还不尽如人意,仍具有很大的发展空间,如何解决现有微创技术的一些缺陷是目前微创治疗中急需解决的问题;采用何种技术手段治疗肝癌取决于肿瘤的数量、治疗的目的和技术的有效性,都要以疗效为前提,对肝癌的各种微创治疗方法目前仍需随机对照研究来评估手术与非手术及不同微创技术之间的优劣。我们相信随着影像学和其他监测技术的不断发展和完善,以及微创治疗技术的不断进步,微创外科及微创外科观念在肝癌的治疗中将受到更多的关注。

## 参考文献

- 1 吴孟超,陈汉,沈锋.原发性肝癌的外科治疗.中华外科杂志,2001,39(1):25-28.
- 2 Rossi S, Fornari F, Pathies C, et al. Thermal lesions induced by 480 kHz localized current field in guinea pig and pig liver. Tumori, 1990, 76(1):54-57.
- 3 McGahan JP, Browning PD, Brock JM, et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Invest Radiol, 1990, 25: 267-270.
- 4 Rhim H, Dodd GD 3rd. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. J Clin Ultrasound, 1999, 27: 221-229.
- 5 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology, 1999, 210: 655-661.
- 6 陈敏,马宽生,黄晓兰,等.射频消融治疗中小肝癌的近期疗效分析.第三军医大学学报,2001,23(6):1330-1332.
- 7 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. Radiology, 2000, 214:761-768.
- 8 Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. Ultrascall Med, 1999, 20:47-53.
- 9 Rossi S, Buscarini E, Carbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. AJR Am J Roentgenol, 1998, 170: 1015-1022.
- 10 Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radiofrequency ablation with cooled-tip electrodes. Radiology, 1997, 205:367-373.
- 11 Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, et al. Radiofrequency interstitial thermal ablation of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. Role of the laparoscopic approach. Surg Endosc, 2001, 15: 141-145.
- 12 Lu MD, Chen JW, Xie XY, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. Radiology, 2001, 221:167-172.
- 13 Itamoto T, Katayama K, Fukuda S, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for primary or recurrent hepatocellular carcinoma: long-term results. Hepatogastroenterology, 2001, 48: 1401-1405.
- 14 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,1999,8:217-219.
- 15 吕明德,陈俊伟,谢晓燕,等.超声引导瘤内高温治疗肝癌细胞癌.中华外科杂志,2001,7:502-504.
- 16 Seki S, Sakaguchi H, Kadoya H, et al. Laparoscopic microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. Endoscopy, 2000, 32:591-597.
- 17 Midonikawa T, Kumada K, Kikuchi H, et al. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000, 7: 252-259.
- 18 Giorgio A, Tarantion L, de Stefano C, et al. Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. Eur J Ultrasound, 2000, 11:181-188.
- 19 梁萍,董宝玮,顾瑛,等.Nd:YAG 激光热凝固肝组织的实验研究及肝癌治疗应用.中华理疗杂志,1999,22:158-160.
- 20 Pacella CM, Bizzarri C, Cecconi P, et al. Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. Radiology, 2001, 219:669-678.
- 21 周信达,汤钊猷,余业勤,等.液氮局部冷冻治疗肝癌.实用肿瘤杂志,1995,10:140-141.
- 22 张保宁,张叔人,曲平,等.围冷冻手术期施行免疫疗法的抗肿瘤作用.中华肿瘤杂志,1999,21:427-428.
- 23 Lencioni R, Paolicchi A, Bartolozzi C, et al. percutaneous alcohol administration for hepatocarcinoma: long-term results. Radiol Med, 1997, 94:8-13.
- 24 Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. Oncology, 2002, 62:64-68.
- 25 Tang ZY. Small hepatocellular carcinoma: current status and prospects. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002, 1:349-353.

(收稿日期:2004-12-16)