

肝癌介入治疗方法的回顾与展望

吕朋华 综述,王 杰 审校 (南京医科大学第一附属医院,江苏 南京 210029)

摘要:介入治疗被认为是肝癌非手术疗法中的首选方法。肝癌介入治疗方法可分为经皮经血管治疗技术和经皮非血管治疗技术。单纯动脉内灌注抗癌药效果差,各种肝动脉栓塞术尤其是使用同轴导管作超选节段性治疗是介入治疗的主流;一些非血管介入方法如经皮无水乙醇注射治疗、经皮射频消融治疗等以及合理的综合治疗也是治疗肝癌的有效武器。

关键词:肝肿瘤;介入疗法;回顾;展望

中图分类号:R735.7;R815 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2003)04-0227-04

Retrospect and Prospect of Interventional Therapy for Hepatocellular Carcinoma

LU Peng-hua, WANG Jie

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical College, Nanjing 210029, China)

Abstract: Interventional therapy for hepatocellular carcinoma is regarded as the first choice of nonoperative treatment. It includes percutaneous intravascular and nonvascular therapy. The effect of transcatheter arterial chemotherapy is not satisfactory. Hepatic artery embolizations especially segment artery embolization with coaxial microcatheter technique are the mainstream of interventional therapy. Furthermore, nonvascular therapy such as percutaneous ethanol injection (PEI), radio-frequency ablation (RFA) and comprehensive treatment are also effective.

Key words: hepatocellular neoplasms; interventional therapy; review; prospect

肝癌治疗中手术切除虽是首选疗法,但由于早期发现困难,一旦发现,大多是中、晚期病例,手术切除率低。以肝动脉化疗栓塞术(TACE)为主体的介入治疗被认为是肝癌非手术疗法中的首选方法,并成为二期手术前的有效措施。另外,伴随同轴微导管的出现,可在不损伤正常肝组织的情况下对肿瘤局部进行介入治疗,对于合并肝硬化、肝功能异常的患者具有重要的意义。

1 肝癌介入治疗的方法

近20年来,在肝癌的介入治疗上探索出了许多有效的介入治疗方法,大体分为两类:经皮经血管

治疗技术和经皮非血管治疗技术。

1.1 经皮经血管治疗技术

1.1.1 肝动脉栓塞术

肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE),TAE是在超选择性肝动脉造影的基础上发展起来的。随着各种栓塞剂的开发与应用,TAE在临床上的应用日益广泛,用于不能手术或术后复发肝癌病例的姑息治疗,甚至与手术切除成为并列的可选方法。

1.1.2 肝动脉—门静脉联合栓塞术

肝动脉—门静脉联合栓塞术(TAPVE),TAE同时行经皮门静脉穿刺,栓塞肿瘤门脉系统供血。该技术常采用DSA监控置管。Nakao等报道TAE结合门静脉栓塞(选择性栓塞),手术切除标本证实主

瘤、肝内转移灶及门脉瘤栓的坏死率均高于TAE组。

1.1.3 肝段、肝亚段栓塞术

肝段、肝亚段栓塞术(THSAE),又称水门汀疗法(cement therapy),即超选择插管作LP-TAE。Nakamura等认为碘油超过一定限量可以从肝窦反流至门脉小支,起到动门脉栓塞的目的。Wallace等^[1]研究认为碘油与无水酒精一定比例混合栓塞同样能达到该目的。常采用同轴导管法、药物辅助法(如血管收缩剂)或直接超选择导管插入法。适用于瘤体位于单个或少数几个肝段、亚段的病例,可伴有或不伴有子灶,或因肝功能严重异常而不适合常规肝动脉栓塞的患者。

1.1.4 暂时性阻断肝静脉后肝动脉化疗栓塞术

暂时性阻断肝静脉后肝动脉化疗栓塞术(TAE-THVO),适用于局限肝叶、段肿瘤及伴肝动脉—肝静脉瘘者。此方法可避免栓塞剂进入体循环,并使肝动脉—肝静脉瘘患者可行TAE治疗,同时提高了局部化疗药浓度并起到TAPVE作用。

1.1.5 夹心面包疗法

夹心面包疗法(Sandwich therapy),先用含药碘油作肝动脉远段栓塞,灌注化疗药,再栓塞近段动脉。临床研究表明此方法能使小肿瘤完全坏死,AFP明显下降。

1.1.6 多元动脉灌注栓塞术

肝癌常有寄生动脉或迷走动脉,在栓塞肝动脉的同时,栓塞这些侧支可大大提高疗效。

1.1.7 肝动脉灌注术

肝动脉灌注术(transcatheter arterial infusion, TAI),TAI技术与TAE同时发展和应用于临床。但单纯TAI对肝癌治疗效果不良,目前临床应用已有限。有些学者采用球囊阻断血流作动脉内药物灌注,可提高肿瘤区的药物浓度(30倍),且药物停留时间长,效果较一般灌注为好。还有些学者将化疗药加热灌注治疗大鼠肝癌取得了较好的疗效。另外一些学者利用肿瘤动脉对血管活性物质反应不良的特点采用动脉升压法灌注化疗药。

1.1.8 植入性药盒导管系统

植入性药盒导管系统(implantable port system),导管和灌注泵的植入可由外科手术开腹或经股动脉或锁骨下动脉放置。Pentecost提出药盒导管系统的建立可使肝脏局部获得较高药物浓度。国

内单鸿等^[2]应用此法治疗转移性肝癌,发现来源于胃肠癌肝转移者疗效较好,其中位生存期为17.6个月,1、2年生存率分别为68.4%和39.5%。

1.1.9 动脉内栓塞加内放射治疗

此方法既能较彻底栓塞、阻断肿瘤血供,内放射源又可高浓度地均匀分布于肿瘤组织中实施辐射杀伤作用,具有较低的局部放射反应。国内制成的⁹⁰Y玻璃微球和³²P玻璃微球^[3]已应用于临床并取得了满意的疗效。

另外,为了阻断肝癌的寄生血管,Iwamoto等采用硅酮橡胶薄膜植被于肝脏表面,然后行TAE和门脉灌注治疗,患者生存期延长,有人把此方法称为包裹疗法。

1.2 经皮非血管治疗技术

1.2.1 化学性治疗

经皮无水乙醇注射治疗(percutaneous ethanol injection, PEI):60到70摄氏度的无水乙醇注入可促使肿瘤坏死,称为HOT PEI。PEI理想适应证是肿瘤直径<3cm,不超过3个结节。其主要缺点是需要多次穿刺、多个疗程和多量的无水乙醇,且无法杀灭目前影像学无法发现的肿瘤,对于富血型及巨块型肝癌效果不理想。

经皮醋酸注射治疗(percutaneous acetic acid injection therapy, PAI):其穿刺技术、治疗方法和作用机制与PEI相仿,但所用的剂量与疗次明显减少。

经皮化疗药直接注射治疗(direct injection chemotherapy, DICT):有人主张在TAI/TAE后加超声引导下DICT,认为其生存率高于单一治疗,但并无大组病例报道。

1.2.2 物理性治疗

经皮热水或热盐水注射治疗(percutaneous hot water or saline injection therapy, PHOT or PSIT):PHOT或PSIT的操作技术大致与PEI相同,主要原理是高温直接导致蛋白凝固,杀死肿瘤细胞,可以安全地用于直径较大的肝癌治疗。

经皮激光热疗(percutaneous laser-induced thermotherapy, LITT):此法肿瘤坏死率可达74.3%,且不出现在严重并发症。

经皮微波高温治疗(percutaneous microwave hyperthermia therapy, PMHT):超声引导下采用经穿刺途径,置入一与微波组织凝固器相连的微波电极

针于瘤体内,再根据肿瘤大小选择相应功率和发射时间发射微波进行治疗。此方法近年来多用于治疗TAE/TAI失败的肝癌患者。

经皮射频消融治疗(percutaneous radio-frequency ablation,RFA):近年来文献报道RFA主要用于小肝癌和转移瘤的治疗^[4,5]。Huang等报道射频治疗可增加肿瘤组织对化疗药物的摄取,延长药物在肿瘤组织内留滞时间,并增加对化疗药的敏感性,所以可与TAI或TAE结合使用。最近一些学者为提高疗效和促进肿瘤组织坏死,又提出了一些改良措施,如RFA+暂时性门静脉阻塞、双极射频电烙法等等。

经皮冷冻消融治疗(percutaneous cryoablation,PCA):1995年D'Agostino等首先报道,此方法虽有疗效,但并不比其他方法更优,且有很多麻烦之处,故未广泛应用于临床。

电化学疗法(electrochemotherapy,ECHT):CT^[6]或MR引导下经皮肝穿刺对肝癌进行电化学治疗的报道较少。ECHT是在生物闭合电路学说的基础上建立的,它具有一次性杀死癌组织范围广、能力强的特点,但对于多发、弥漫病变和近肝门结构的肿块疗效不好。

1.2.3 经皮放射性核素瘤内注射治疗

经皮放射性核素瘤内注射治疗(percutaneous intratumoral injection of radionuclide),许多学者采用CT或超声(US)引导瘤内注射¹³¹I,均有一定效果,但未见有突破进展。

2 肝癌合并症的介入治疗

2.1 肝癌合并梗阻性黄疸

肝癌压迫、侵蚀、阻塞胆管所引起的梗阻性黄疸,可先行经皮穿刺肝脏胆管减压引流术(percutaneous transhepatic cholangiography and drainage,PTCD),或置放胆管内支架于梗阻部位,数周后再行TACE,有学者称之为“双介入”治疗。

2.2 肝癌伴脾亢

部分脾动脉栓塞术(PSE)不但能降低门脉压,同时还能改善血象,降低消化道出血的危险系数。

2.3 肝癌伴门脉高压

经颈静脉途径肝内门体分流术(TIPSS)可显著降低门脉压力,术中还可对食管、胃底曲张静脉行

食管胃底静脉曲张硬化治疗(SEEV)。TIPSS与PSE并用,不但降低门脉压,还可以治疗脾功能亢进、改善肝硬化和肝功能。

2.4 肝癌伴肝动脉—肝静脉分流(AHVS)

肝癌伴AHVS并不是栓塞治疗的绝对禁忌症,明确瘘口者可行超选择至瘘口处,选用适当弹簧圈封堵;无明确瘘口者,以直径12mm的明胶海绵栓塞,然后再进行栓塞治疗,此技术是可行且安全的。

2.5 肝癌伴肝动脉—门静脉分流(AHPS)

目前认为肝动脉—门静脉瘘是自然通道的异常扩大或交通,是病理生理情况下代偿功能的表现,不应视之为介入禁忌症;更不应该与因肿瘤直接侵蚀血管壁形成的动静脉瘘混为一谈,相反对动门脉瘘栓塞可以在一定程度和时间内闭塞分流,缓解门脉高压。

2.6 肝癌伴肝癌自发性破裂出血

肝癌自发破裂出血常有三种方式,即瘤卒中、被膜下出血、被膜破裂。目前公认在急诊止血中以采用TAE治疗效果显著,在栓塞治疗的同时还可对肿瘤进行治疗,并且能对迷走或寄生血管栓塞防止侧支血管形成及再通后复发出血。

2.7 肝癌合并布加综合征

肝癌患者合并布加综合征由于肝瘀血会加重肝功能的恶化,应先在保肝治疗的基础上行肝静脉或下腔静脉成形术后再行TACE。

3 肝癌介入治疗中存在的问题

3.1 进一步完善肝癌血供理论

肝癌的血供现有观点认为90%以上来自肝动脉,门静脉主要充当肿瘤的引流血管,仅在肿瘤周边及包膜等处参与少量供血或在肿瘤的某一特定时期如早期肝癌时作为供血血管。Kan等通过活体显微镜动态观察转移性肝癌动物模型的血供,发现肝癌的血管并不与肝动脉直接沟通,而是与瘤体末梢的门脉和肝窦相通。有些学者研究发现TAE后某些阶段门静脉充当肿瘤的主要供血血管。临床上小肝癌动脉栓塞治疗后常能获得较好疗效,这与小肝癌门脉血供成分多、对肝动脉栓塞治疗不敏感的看法相矛盾。另外,人原发肝癌与实验中转移性肝癌的血供是否完全一致?不同生长方式、不同大小、部位、不同组织细胞学类型等因素可否带来血供方式

的变化?大肝癌究竟在多大程度上接受门脉供血?都是今后需要进一步探讨的问题。

3.2 介入治疗的远期疗效和复发

肝癌介入治疗的目的是减轻患者痛苦,延长生命,抑制肿瘤转移与复发。有些学者认为肝癌介入治疗的远期疗效不十分理想,主要是转移与复发的问題。我们在临床工作中发现介入治疗后原有病灶缩小、栓塞剂充填,但一段时间后往往在原病灶周边出现新病灶,究竟是肿瘤本身(基因水平)的转移,还是灌注化疗药或栓塞促进了肿瘤细胞沿血管或因压力向周围扩散,这些争论并无基础实验研究,有待进一步探讨。Takamori 等^[7]报道了一例PEI后经针道肿瘤转移的患者,国内还无此报道。

3.3 肝癌病理类型与介入治疗效果之间的关系

目前临床上肝癌的组织学分型尚缺乏统一、公认的标准,存在一定的随意性。其次,介入治疗的肝癌患者主要是根据临床症状、病史、影像学 and 辅助检查等资料建立的临床诊断,基本上无病理诊断,不同病理类型的肝癌难以鉴别而一律使用同样的药物和方法,存在一定的盲目性。这就使疗效学的分析失去科学依据,即何种类型的肝癌接受何种介入治疗效果好,何者效果欠佳。

3.4 介入治疗与细胞凋亡及肿瘤耐药

传统上评价肝癌介入治疗效果的主要指标是病理或影像观察肿瘤的坏死情况。近年来研究发现细胞(包括肿瘤细胞)有另一种完全不同于坏死的死亡方式,即细胞凋亡(apoptosis),它由细胞内特定基因操纵。许多抗肿瘤药是通过诱导肿瘤细胞凋亡而达到抗肿瘤目的。介入治疗可促进肿瘤细胞凋亡,但其对凋亡相关基因表达的影响还需进一步研究。另外有资料显示,90%以上肝癌患者死亡在不同程度上受肿瘤耐药的影响,介入治疗是促进肿瘤耐药还是抑制肿瘤耐药,有待研究。介入治疗前检测肿瘤耐药基因表达,可帮助选择对耐药机制影响小的化疗药,以提高介入治疗的效果。

3.5 适应证与禁忌症的选择

近年来TAE的适应证越来越宽,但是选择适当病例进行治疗仍是保障治疗成功的关键。一些情况如严重黄疸、大量腹水、严重肝肾功能不全、恶液质等仍应视为禁忌症,否则会造成不良后果。目前研究和争论的焦点是门脉癌栓。门脉癌栓是影响预后的重要因素,不但造成转移,而且易引发门脉高压性上消化道出血。早期报道将门脉主干癌栓作为禁

忌症或慎重从事,近年国内外的介入工作者对这一认识有了转变,认为TACE对门脉癌栓患者是安全有效的,并证实可提高生存率。但仍需进一步探讨研究。

4 发展前景

随着纳米技术获得突破性进展,21世纪介入治疗肝癌可利用纳米技术将纳米粒子—药物复合物灌注入肝动脉以达到靶向作用,纳米技术与分子生物学技术相结合也将是21世纪研究的重点。另外,随着血管形成抑制剂的不断开发和应用以及肝癌细胞凋亡的相关基因的研究,基因治疗和抗肿瘤血管治疗必将给肝癌患者带来福音。单纯动脉内灌注抗癌药收效低、反应大,在条件许可的情况下,使用同轴导管作超选节段性TACE是今后的发展方向。中药抗癌剂在肝癌介入治疗中的应用和新的栓塞剂如含药微球和⁹⁰Y玻璃球的应用有待进一步的开发、推广。一些非血管介入方法如PEI、RFA、ECHO等以及合理的综合治疗也将是今后治疗肝癌的有效武器。经植入性药盒导管系统持续灌注生物化疗药对清除残留的癌细胞、降低复发率有着美好的临床应用前景。不过本文所提到的治疗肝癌的各种介入方法要获得突破性进展,笔者认为必须与分子生物学和临床高科技相结合,有计划有重点地开展临床实验研究,特别是基因治疗和免疫治疗方面。

参考文献:

- [1] Wallace S, Kan Z, Li C, et al. Hepatic chemoembolization: clinical and experimental correlation[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2000, 63(2): 169-173.
- [2] 朱康顺, 单鸿, 周淑珍, 等. 经皮植入药盒肝动脉持续灌注治疗肝转移癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23: 493-496.
- [3] 刘璐, 滕皋军. ³²P-玻璃微球肝动脉栓塞治疗肝癌的临床初步应用[J]. 核技术, 2000, 23: 316-322.
- [4] Salbiati L, Ierace T, Goldberg N, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue of liver metastases: treatment and follow-up 16 patients [J]. Radiology, 1997, 202: 195-203.
- [5] Livroggi T, Goldberg N, Solbiati L, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients [J]. Radiology, 2001, 220: 145-149.
- [6] 崔恒武, 陈爱华, 田建明, 等. CT引导下电化学治疗肝癌[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36: 317-320.
- [7] Takamori R, Wong L, Dang C, et al. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary [J]. Liver Transpl, 2000, 6: 67-72.