

应用微创技术治疗肝癌的进展

钟洪才, 方驰华

钟洪才, 方驰华, 中国人民解放军第一军医大学珠江医院肝胆外科
广东省广州市 510282
项目负责人: 方驰华, 510282, 广东省广州市, 中国人民解放军第一军医大学珠江医院肝胆外科. fch58520@sina.com
电话: 020-61643211
收稿日期: 2004-03-05 接受日期: 2004-03-24

摘要

近年来, 随着对肝癌临床的深入研究, 特别是多种微创技术的应用, 肝癌的疗效取得了令人瞩目的成绩. 腹腔镜肝切除术为肝癌患者提供了有效的微创手段; 多种肿瘤局部消融技术及肝动脉栓塞化疗术为中晚期患者提供了治疗机会及有效的治疗手段, 在部分小肝癌患者还能达到根治效果. 因此, 微创技术在肝癌的治疗中有广泛的应用前景. 但亦有很多问题有待进一步解决. 本文就近年来应用微创技术治疗肝癌的进展及今后努力的方向作一综述.

钟洪才, 方驰华. 应用微创技术治疗肝癌的进展. 世界华人消化杂志 2004; 12(5):1176-1178
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1176.asp>

0 引言

如何进一步延长肝癌患者生存时间和提高患者生活质量一直是肝脏外科专家努力追求的目标. 传统的肝切除术无疑在肝癌的治疗中做出了突出的贡献, 并且仍在发挥主要作用. 但因其创伤过大、晚期肝癌切除率低以及复发性肝癌再次手术较为困难等缺点, 其临床应用受到较大的限制. 因此, 近数十年来, 多种微创技术得到不断应用和改进, 由于微创治疗具有创伤小、安全有效、恢复快、痛苦小等优点, 深受广大患者青睐, 而且取得了令人鼓舞的效果. 为肝癌的治疗提供了新的有效的治疗途径. 本文就近年来应用微创技术治疗肝癌的进展作一综述.

1 腹腔镜肝切除术

Arii et al^[1]回顾分析一组外科方法(肝切除组 8 010 例)和非外科方法(瘤内无水乙醇注射组 4037 例, 肝动脉栓塞组 841 例)治疗小肝癌的治疗结果显示: 肝切除组有更高的生存率, 为小肝癌的治疗决策提供了有价值的资料. Yang et al^[2]报道 86 例巨大肝癌行肝切除的治疗结果. 1, 3, 5 a 生存率分别为 58.2%, 35.7%, 17.64%, 提示即使巨大肝癌, 只要患者条件许可, 仍应该行手术治疗. 可见肝切除术仍是达到理想治疗效果的最佳选择. 但传统的切肝术创伤大, 免疫功能受到较大的打击,

不利于患者术后恢复. 腹腔镜肝切除术(laparoscopic liver resection)因其微创的特点正好弥补了上述缺点.

1990 年代初即有人成功开展腹腔镜肝脏切除术^[3-4]. 至今虽仅有十余年时间, 却已有很多成功治疗肝脏良性、恶性肿瘤乃至应用于肝移植方面的报道^[3-7], 术式包括肝脏局灶切除术、肝段切除、肝叶切除、半肝切除以及左、右三肝切除术^[6-10], 达到了较理想的治疗效果. Biertho et al^[11]总结了近 200 例腹腔镜肝切除术的结果, 84 例肝良性肿瘤, 102 例肝恶性肿瘤. 转开腹率 7%(13/186), 并发症发生率 16.1%(其中 2 例可能为气栓), 死亡率 0.54%(1/186), 中位住院时间 7 d. 认为腹腔镜肝切除术是可行的, 可达到与开腹手术相同的治疗效果. Mala et al^[12]证明腹腔镜肝切除术与传统的开腹肝切除术相比, 二组在手术时间、出血量、输血量及切缘阳性率方面并无差异, 而住院时间更短, 恢复更快, 疼痛更小. Lesuretel et al^[10]通过对腹腔镜与开腹左肝叶切除的病例对照研究认为: 尽管腹腔镜组在手术时间及肝门阻断时间较开腹组长, 但并未引起不良临床后果, 出血量及并发症发生率较开腹组更低, 因此腹腔镜肝切除术安全可行. 可见腹腔镜肝切除术较开腹有更多的优点, 不仅安全可行, 患者亦明显受益.

对于腹腔镜肝切除术的适应证目前比较一致的看法是: II - VI 段浅表的肝脏占位性病变, 尤其是位于左肝外叶、右肝前段的边缘型肝脏病变^[4, 6]. 但由于受肝脏的解剖生理特点、缺乏有效的适于腹腔镜下肝脏止血的设备以及个人技术因素等诸多制约, 腹腔镜肝切除术在肝脏外科治疗中的应用缓慢, 是难度最大的腹腔镜治疗技术. 目前尚缺乏大宗的病例报道, 尤其是经过严格设计的随机双盲病例对照研究. 因此, 其临床广泛应用仍虽经过长途跋涉.

2 肿瘤局部消融治疗

近年来, 具有微创特点的肿瘤局部消融技术(locoregional ablative procedure)不断应用于肝癌治疗, 不仅适于早中期的肝癌治疗, 晚期肝癌亦可达到较好的减症效果, 应用范围较广^[13-14]. 其基本原理是利用热能(如射频消融、微波固化、激光消融)、冷冻(如液态冷冻、氩氦刀)或蛋白质变性(如瘤内药物注射)破坏肿瘤组织, 达到治疗效果. 目前应用较多的方法有射频消融、微波固化、氩氦刀冷冻治疗、瘤内无水乙醇注射等.

2.1 热消融(hyperthermia ablation)

2.1.1 射频消融 射频消融(radiofrequency ablation)治疗肝

癌是近年国内外开展的新技术, 其原理是通过射频在电极针周围产生离子震荡导致发热, 使组织凝固坏死而达到治疗肿瘤的目的. 其破坏直径可达 3.5-5 cm, 破坏呈球形, 符合多数肿瘤形态^[15], 对肿瘤杀灭较为彻底. 小于 3 cm 的肝癌结节其消融率甚至可达 90-98%^[16]. 可使小肝癌的局部治疗达到近乎根治水平. 肿瘤坏死程度高于瘤内无水乙醇注射^[17], 如联合瘤内无水乙醇注射可进一步扩大坏死范围^[18]. 适应证: (1)肝实质深部的肿瘤, 特别是伴有重度肝硬化者, 射频仅使病灶破坏而尽量保存了正常肝组织; (2)巨块型肝癌的减瘤; (3)如肝癌破裂发生大出血行射频消融治疗, 可达到止血与破坏肿瘤双重效果. 甚至可作为肝移植前的治疗^[19].

2.1.2 微波固化

微波固化治疗(microwave coagulation therapy): 肝癌的原理是肿瘤组织被微波辐射后, 肿瘤吸收微波产生高速振荡, 进而转化为热能, 使肿瘤组织凝固. 凝固的肿瘤组织温度可达 60 °C, 能有效持久地杀灭肿瘤细胞. Dong et al^[20]报道经超声引导微波固化治疗 234 例患者共 339 个癌结节, 术后活检证实 92.8% 治疗后的癌结节无瘤组织存活, 切除的 6 个病灶有 5 个完全坏死; 1-5 a 累积生存率分别为 92.7%, 81.6%, 72.8%, 66.4%, 56.7%. 获得了较理想的治疗效果和生存率. 其适应证同射频消融.

2.2 冷冻消融 氩氦刀冷冻治疗(Ar-He cryoablation therapy): 是传统冷冻治疗(cryoablation therapy)方法与现代航天高科技技术相结合的产物, 是近年新兴的一种冷冻治疗新技术. 其基本原理是: 氩氦刀为一有数个能单独或组合使用的热绝缘中空超导刀, 刀头中空, 高压氩气在刀尖形成快速低温(可达 -140 °C), 将细胞迅速冷冻成冰球, 然后通入氦气迅速回暖, 在温度从 -40 °C 回升到 -20 °C 的过程中, 冰球发生膨胀, 使在冷冻过程中形成的冰球爆裂. 骤冷骤热的过程使细胞内外冰晶形成、细胞脱水, 微血管破裂造成缺氧等联合作用导致靶区细胞死亡, 对肿瘤细胞产生杀灭作用^[21-22]. 此外, 冷冻治疗后的免疫反应也可使瘤灶继发缩小. 在冷冻治疗中, 一般有四个关键因素: 最低温度、结冰温度、冷冻时间、冷冻次数. 而在氩氦刀治疗中, 降温速度也是一个至关重要的因素, 在接近超导刀的位置温度迅速下降至超低温, 细胞内外迅速形成冰晶, 而后快速解冻导致包膜破裂及再水化作用引起细胞死亡. 适应证主要为(1)一般状况差不能耐受手术切除者; (2)主瘤切除后有子灶或切缘有瘤残存者; (3)复发性肝癌不能再次手术者; (4)转移性多发小肝癌等. 与传统的冷冻治疗方法相比, 具有可精确控温、准确定位、创伤小、疗效高等优点. 但有术后出血及较高的复发率. Clavien et al^[23]认为行冷冻消融前实行 TACE 可减少术后出血.

2.3 药物消融(drug ablation therapy) 瘤内无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection): 肝癌局部无水乙醇注射可以使肝癌细胞脱水、凝固坏死. 乙醇弥散至肿瘤周边

血管可破坏血管内皮细胞致血栓形成, 血管闭塞, 导致癌细胞死亡. 具有操作简单、安全、经济, 对富血管型的肝癌效果好, 注射材料除可用无水乙醇外还可用乙酸等. 日本多家医院采用瘤内无水乙醇注射治疗 4 037 例小肝癌, 达到了较好疗效, 仅次于肝切除术的效果^[1]. 小于 3 cm 的单个肝癌, 效果较好, 完全消融率达 80%, 而并发症较小; 随着肿瘤的增大和结节增多, 其效果逐渐变差^[16]. 也有作者报道瘤内无水乙醇注射治疗的患者其生存曲线较手术切除者更好^[13].

这些方法的共同特点是肿瘤局部消融, 可有效杀灭肿瘤组织而对全身影响较小, 具有微创、适应证宽, 花费少等诸多优点, 为不能切除或只能行姑息切除肝癌治疗增添了新的有效治疗手段^[24-25]. 这些方法不仅可单独应用, 并可结合手术或 TACE 等多种方法使用, 可提高治疗效果并减少并发症的发生^[18, 23]. 可经皮、经腹腔镜或开腹实施^[19, 26]. Yokoyama et al^[27]报道经皮及腹腔镜方法行射频治疗及微波固化治疗肝癌 32 例, 术后 7 d、30 d 行 CT 复查, 仅 1 例见残留瘤组织. 在 B 超、CT、MR 引导下可提高定位准确性^[20, 28], 治疗效果更为满意.

在肝癌的早期阶段, 肝移植、手术切除方法可达到根治目的, 但由于严格的外科切除原则及受供肝短缺的影响, 一定程度上促进了肿瘤消融技术的发展, 后者有微创、有效、重复使用、并发症发生率低、费用低等优点^[16]. 甚至也能达到根治的要求^[29], 但目前仍有争议.

3 肝动脉栓塞化疗术(transarterial chemoembolization, TACE)

TACE 是不能切除的大肝癌和多发性肝癌治疗的首选方法. 肝癌结节富含血供, 其来源约 90% 为肝动脉供血, 肝动脉栓塞可致癌灶缺血坏死达到治疗目的, 栓塞时配合局部灌注化疗药物可杀伤更多癌细胞. 但由于癌结节周边由门静脉供血, 肿瘤有侧支血供, 单纯栓塞治疗难以达到根治目的. 肝动脉栓塞化疗术用途广泛, 不仅可作为术前术后的治疗措施, 也可与任何其他肿瘤消融方法合并使用^[29], 从而提高疗效; 单独应用也能明显改善患者生存率; 1, 2, 3 a 生存率分别为 85%, 38.6%, 18.1%, 多次栓塞较一次栓塞治疗的患者能达到更好的疗效^[30-31].

总之, 一方面, 随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜肝脏切除术不断得到应用并取得了令人振奋的结果, 极大地丰富了肝切除术治疗肝癌的内容. 另一方面, 由于能手术治疗的患者仅占有限的一部分, 肝移植治疗又受到供体来源的限制, 肿瘤局部消融及肝动脉栓塞化疗术等微创治疗方法在肝癌的现代治疗中越来越广泛地得到应用, 并取得了确切的疗效, 在部分小肝癌患者中可达到根治的效果. 为肝癌的综合治疗模式提供了极为重要的治疗手段. 如何进一步扩大腹腔镜肝切除术的应用范围, 提高其治疗效果, 减少并发症的发生; 以及在肿瘤局部消融、肝动脉栓塞化疗术等微创技术应

用上扬长避短,使其治疗作用得到互补,而避免各自的不良作用是下一步努力的方向。

4 参考文献

- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The liver cancer study group of Japan. *Hepatology* 2000; 32:1224-1229
- Yang JM, Kan T, Chen H, Wu MC. Hepatectomy in the treatment of very big primary liver cancer: report of 86 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1:42-45
- Rogula T, Gagner M. Current status of the laparoscopic approach to liver resection. *J Long Term Eff Med Implants* 2004; 14:23-32
- Descottes B, Glineur D, Lachachi F, Valleix D, Paineau J, Hamy A, Morino M, Bismuth H, Castaing D, Savier E, Honore P, Detry O, Legrand M, Azagra JS, Goergen M, Ceuterick M, Marescaux J, Mutter D, de Hemptinne B, Troisi R, Weerts J, Dallemagne B, Jehaes C, Gelin M, Donckier V, Aerts R, Topal B, Bertrand C, Mansvelt B, Van Krunkelsven L, Herman D, Kint M, Totte E, Schockmel R, Gigot JF. Laparoscopic liver resection of benign liver tumors. *Surg Endosc* 2003;17:23-30
- Hashizume M, Shimada M, Sugimachi K. Laparoscopic hepatectomy: new approach for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:270-275
- Gigot JF, Glineur D, Santiago Azagra J, Goergen M, Ceuterick M, Morino M, Etienne J, Marescaux J, Mutter D, van Krunkelsven L, Descottes B, Valleix D, Lachachi F, Bertrand C, Mansvelt B, Hubens G, Saey JP, Schockmel R. Laparoscopic liver resection for malignant liver tumors: preliminary results of a multicenter European study. *Ann Surg* 2002;236:90-97
- Cherqui D, Soubrane O, Husson E, Barshasz E, Vignaux O, Ghimouz M, Branchereau S, Chardot C, Gauthier F, Fagniez PL, Houssin D. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet* 2002;359:392-396
- Costi R, Capelluto E, Sperduto N, Bruyns J, Himpens J, Cadiere GB. Laparoscopic right posterior hepatic bisegmentectomy (Segments VII-VIII). *Surg Endosc* 2003;17:162
- Huscher CG, Lirici MM, Chiodini S. Laparoscopic liver resections. *Semin Laparosc Surg* 1998;5:204-210
- Lesurtel M, Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Fagniez PL. Laparoscopic versus open left lateral hepatic lobectomy: a case-control study. *J Am Coll Surg* 2003;196:236-242
- Biertho L, Waage A, Gagner M. Laparoscopic hepatectomy. *Ann Chir* 2002;127:164-170
- Mala T, Edwin B, Gladhaug I, Fosse E, Soreide O, Bergan A, Mathisen O. A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases. *Surg Endosc* 2002;16:1059-1063
- Livraghi T, Meloni F. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous interventional methods. *Hepatogastroenterology* 2002;49:62-71
- Livraghi T. Radiofrequency ablation, PEIT, and TACE for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10:67-76
- Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M, Zangrandi A, Andreola S, Silverman D, Buscarini L. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *Am J Roentgenol* 1998;170:1015-1022
- Gaiani S, Celli N, Cecilion L, Piscaglia F, Bolondi L. Review article: percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl 2):103-110
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661
- Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Funaki T, Arima K, Yoshida S, Miyauchi Y, Kuriyama S. Combined use of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation for the effective treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2002;21:841-846
- Arch-Ferrer JE, Smith JK, Bynon S, Eckhoff DE, Sellers MT, Bland KI, Heslin MJ. Radio-frequency ablation in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 2003;69:1067-1071
- Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z, Zhang J. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *Am J Roentgenol* 2003;180:1547-1555
- Edmunds TB Jr, Schulsinger DA, Durand DB, Waltzer WC. Acute histologic changes in human renal tumors after cryoablation. *J Endourol* 2000;14:139-143
- Larson TR, Robertson DW, Corica A, Bostwick DG. In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. *Urology* 2000;55:547-552
- Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, Morse MA, Suhocki PV. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2002;6: 95-101
- Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):64-68
- Goldberg SN, Ahmed M. Minimally invasive image-guided therapies for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(5 Suppl 2):S115-129
- Okano H, Shiraki K, Inoue H, Kawakita T, Deguchi M, Sugimoto K, Sakai T, Ohmori S, Murata K, Nakano T. Laparoscopic microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma on the liver surface. *Oncol Rep* 2002;9:1001-1004
- Yokoyama T, Egami K, Miyamoto M, Watanabe H, Hasegawa H, Iida S, Suzuki S, Nakamura Y, Okawa K, Hagiwara N, Takashima Y, Yoshioka M, Tajiri T, Onda M. Percutaneous and laparoscopic approaches of radiofrequency ablation treatment for liver cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10: 425-427
- Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S. Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2003;229:457-464
- Qian J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1885-1891
- Barone M, Ettorre GC, Ladisa R, Schiavariello M, Santoro C, Francioso G, Vinciguerra V, Francavilla A. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003;50:183-187
- Grieco A, Marcoccia S, Miele L, Marmiroli L, Caminiti G, Ragazzoni E, Cotroneo AR, Cefaro GA, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: functional hepatic reserve and survival. *Hepatogastroenterology* 2003;50:207-212