

消化道肿瘤肝转移的介入治疗

裘华森, 魏星, 周济春

■背景资料

消化道肿瘤肝转移的发生率很高, 而能获得手术切除者仅占10%-20%, 介入治疗方法愈来愈得到国内外学者的重视, 转移性肝癌的介入治疗方法多种, 主要包括经皮的局部消融法和经血管的介入方法两大类。目前肝动脉栓塞化疗、瘤内无水酒精注射等介入治疗已经得到了广泛应用, 各种新技术不断应用于转移性肝癌介入治疗。

裘华森, 魏星, 周济春, 浙江中医药大学第一附属医院 浙江省杭州市 310000

裘华森, 教授, 主要从事腹腔镜治疗、胃肠肿瘤外科以及肝胆外科方面的研究。

通讯作者: 裘华森, 310000, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学第一附属医院. qhs86@163.com

电话: 0571-87075085

收稿日期: 2006-11-22 接受日期: 2006-12-27

摘要

介入治疗方法是一种微创手术, 具有损伤小、近期疗效显著、并发症少、易于重复等特点, 愈来愈得到国内外学者的重视。目前, 肝动脉栓塞化疗、瘤内无水酒精注射等介入治疗已经得到了广泛应用, 各种新技术不断应用于转移性肝癌介入治疗, 并显示了较好的治疗效果。转移性肝癌的介入治疗方法多种, 主要包括经皮的局部消融法和经血管的介入方法两大类。

关键词: 转移性肝癌; 介入治疗; 超声

裘华森, 魏星, 周济春. 消化道肿瘤肝转移的介入治疗. 世界华人消化杂志 2007; 15(5): 482-488

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/482.asp>

0 引言

肝脏是人体最大的实质性器官, 有肝动脉、门静脉双重血供, 故许多脏器的恶性肿瘤易发生肝脏转移。10%-25%的结直肠癌患者在确立诊断时即已存在肝转移, 另有20%-25%的患者在肠癌术后发生肝转移, 因此消化道肿瘤肝转移的发生率可高达50%, 而能获得手术切除者仅占10%-20%^[1-3]。介入治疗方法是一种微创手术, 具有损伤小、近期疗效显著、并发症少、易于重复等特点, 愈来愈得到国内外学者的重视。目前肝动脉栓塞化疗(TACE)、瘤内无水酒精注射等介入治疗已经得到了广泛应用, 各种新技术(如射频治疗、冷冻治疗)不断应用于转移性肝癌介入治疗, 并显示了较好的治疗效果。转移性肝癌的介入治疗包括经皮的局部消融法和经血管的介入方法两大类, 前者主要是在超声引导下的各种经皮的治疗方法。

1 超声引导下的介入治疗

超声介入治疗是近年来应用广泛的局部治疗方

法, 具有创伤小、并发症少、恢复快和可反复应用等优点。方法包括无水酒精注射、射频消融、氩氦刀冷冻和微波等。目前认为, 针对转移性肝癌超声引导下的各种介入治疗的适应症包括: (1)直径<5 cm的单个或多个转移癌, 尤其是位置深在, 手术困难者; (2)转移性肝癌术后复发不宜再次手术者; (3)作为TACE后的补充治疗; (4)由于其他原因而无法手术者。

1.1 瘤内无水酒精注射(PEI) 1983年Sugiura首先报道在超声引导下经皮无水酒精瘤内注射治疗肝癌的临床应用。其原理是酒精在肿瘤组织内弥散, 使肝癌细胞发生凝固性坏死, 从而达到杀灭肿瘤细胞的目的。主要适用于直径<3 cm, 结节在5个以下的小肝癌, 肿块有包膜者效果佳。但对有肝衰竭倾向的患者、病变广泛或结节数超过5个或已有肝外转移, 以及对无水酒精过敏者均不宜采用本法治疗。Livraghi *et al*^[4]报道酒精注射治疗15例肝转移灶<2 cm的患者, 其中13例得到缓解; 5例肝转移灶在2-3 cm的患者中4例缓解, 肝转移灶>4 cm的患者均无缓解, 认为影响疗效的主要因素为肿瘤的大小和数目。其原因包括酒精扩散的不均质性及扩散范围的相对局限, 肿瘤周边常有癌细胞残存, 易原位扩散或转移。操作前常规测定患者的肝肾功能、凝血机制。在超声引导下经皮注射无水酒精于肝脏肿瘤内。注射的量随肿瘤大小而定, 以10-15 mL/cm计算, 但一般不应超过30 mL。应在肿瘤内多点、多方向、多层面注射, 每个注射点注入酒精0.5-1.0 mL左右。通常每周1-2次, 一个疗程为4-6次, 也可根据每个患者的耐受情况及反应而定。注射后的副反应为短暂发热、腹部不适或疼痛。严重并发症罕见, 国外报道针道种植的发生率为3%, 严重胆道损伤率为1%^[5-8]。

1.2 射频消融(RFA) 射频(radiofrequency, RF)治疗用于直接使组织凝固坏死已有70余年的历史, 治疗肝癌的历史也已有10 a。射频治疗除了射频发生器和插入肿瘤组织的电极针之外, 还需要在接受治疗者的体表垫置分散电极板以构成回路。当射频范围内(460-500 kHz)的交流电在向回

路电极板传输时, 激发了电极针周围组织细胞的离子震荡和相互撞击继而产生热能, 其热能随时间逐渐向外周传导, 从而使局部组织细胞发生热凝固性坏死和变性^[9].

早期使用普通的单电极针, 靠近电极的组织一旦被高温凝固发生干燥或炭化, 局部阻抗增高, 致使电流传导受阻, 消融坏死区直径仅1.5 cm左右, 实用价值有限. 近来RF技术的显著进步主要体现在电极针的改进, 如在中空的电极针内滴注生理盐水或电极尖端附设冷却装置, 都可延缓阻抗增高使消融范围扩大. 还有一种多电极的消融针(在我国俗称多弹头), 由4-10支记忆合金材料的细电极组成, 平时收拢在针鞘里, 穿刺进入瘤内后伸展开来呈伞骨状排列, 结果是大大增加了电极针的表面积和拓宽了电流传导的空间, 1次治疗可获得横径3.5-5.0 cm的扁球体状凝固区.

目前, 临床中采用的射频消融仪器有3种, 均由美国制造. 他们均采用相同的工作原理, 仅电极的设计, 监测的指标和RF消融仪器的功率有差别. 最常用的产品是美国的RITA射频消融系统(RITA medical system, Inc., Mountain View, CA), 其主机的能量设置为50-150 W, RF发生器的频率为460 kHz. 电极针产品系采用一根15 G的套针(starburst电极针), 配有多个电极导线; 当套针刺入肿瘤内后, 推进内套针, 其顶端有4-7根球形空间分布均匀的细针呈伞状展开, 可覆盖或包绕肿瘤. 细针的顶端配有热敏电偶并与RF电极系统相连. 通电后, 电极针不仅能将RF热能通过电极均匀播散到肿瘤组织内, 同时可显示各个电极周围组织内的温度, 从而, 具备监控温度与凝固参数的功能. 最新型的电极针(starburst XL)可一次性产生达5 cm直径的凝固灶, 而计算机系统可实时描绘射频发射能量、组织阻抗以及病灶内温度的曲线. 另一种常被应用的RF系统是Radionics公司生产的500 kHz单极RF发生器(Radionics, Boston, MA). 其电极产品是使用带有冷循环系统的中空冷却射频针(cooled-tip电极), 由一根或一簇直形的电极针和200 W RF主机构成. 在治疗过程中冷却的纯净水通过专用的动力泵在中空针内循环, 这样可防止由于温度过高使电极周围组织炭化而增加阻抗. 因为阻抗过高将降低RF能量的释放、热传导以及凝固坏死作用. 第3种产品是RTC公司生产的RF2000型RF消融仪(RadioTherapeutic Corporation, Mountain View, CA), 装置与RITA系

统相似, 主机为100 W的射频交流电机, 治疗针为可伸缩性15 G套管针. 展开内套针, 顶端为10支可弯曲的爪状细电极针. 研究报道多爪型电极可产生较为均匀的热损伤区域.

以RF2000(Mountain View, CA)射频仪为例. 射频治疗的方法为: 用尖刀在皮肤戳一小口作穿刺通路, 电极针鞘进入瘤内后将多电极弹出展开, 此时可见荧光屏上数个强回声点排列近似“一”字, 注意这些电极针的位置. 治疗开始先用20-40 W的功率, 以后每分钟加10 W, 最大功率勿超过90 W, 治疗时间15 min. 治疗中视具体情况可调整功率、时间或多电极针的伸展程度, 也可在功率输出停止后稍等片刻开始下一次能量释放或移动电极重新发射. 应依据肿瘤的位置、大小、深浅和数目等安排射频电极针的顺序. 由于在治疗中经常需要多点位的射频治疗, 前点位的射频消融产生组织高温、微气泡等. 使靶区组织出现强回声. 干扰后点位射频消融的超声显像的定位和治疗. 所以, 在肿瘤治疗中应遵循先深部后浅部, 先疑难部位后容易部位, 先主要病灶后次要病灶的原则, 以达到安全、有效、彻底的治疗目的.

RF是现时欧美国家采用消融疗法的主要手段, 被认为众多肿瘤消融治疗中最具前景的方法之一, 且较多的运用于转移性肝癌特别是消化道肿瘤肝转移的治疗. 结果亦令人鼓舞^[6-7]. 除了超声引导下经皮介入外, 还可于开腹术中, 或腹腔镜下进行治疗. 目前射频治疗的目的包括两方面: (1)使肿瘤病灶全部凝固坏死达到根治性治疗的目的. 对于一些小肿瘤大小约3 cm的转移性肝癌患者, 由于肝功能不佳不能耐手术, 射频治疗使肿瘤组织发生凝固性坏死, 既根治性治疗肿瘤又不致患者出现手术后的肝功能衰竭. 另外, 肿瘤位于门脉区使得瘤灶难以彻底切除时也亦选用射频治疗; (2)缩减肿瘤负荷, 对肝内多发肿瘤或不能手术的大肝癌, 通过射频治疗使肿瘤组织部分坏死, 缩小肿瘤范围, 以期二期手术. 对肝功能C级, 有严重出血倾向、大量腹水或严重黄疸以及合并门脉癌栓者应列为手术禁忌. 射频治疗的局限性在于: (1)由于对多电极下热场还缺乏具体研究, 在三维上可能出现漏空现象造成凝固不完全, 特别是直径>5 cm的病灶, 体积大, 生长不规则, 治疗时各分区间不能完全排除留有残余癌组织; (2)肿瘤的位置: 靠近大血管的肿瘤, 由于血流带走热量, 降低治疗温度导致肿瘤易于残留; (3)定中心点不准确: 穿刺

■同行评价

本文综述了消化道肿瘤肝转移的各种介入治疗方法, 内容较丰富, 有一定的临床价值.

点偏移等导致部分肿瘤残存; (4)肝转移癌患者是否存在其他部位的隐性转移灶, 均影响射频消融术的疗效. 故目前提出需结合其他方法进行综合治疗才能收到更佳的效果.

1.3 冷冻治疗(CSA) 冷冻导致肿瘤细胞死亡的原理可能是细胞内冰晶形成和冰晶的机械性损伤、细胞脱水 and 皱缩、细胞膜脂蛋白成分变性以及血流淤积微血栓形成的综合作用. 最初的方法是将液氮直接倾倒在肿瘤部位或肝断面上. 由于这种方法可控性差, 并发症多, 近年来已不常被采用. 目前冷冻治疗肝癌的方法有单纯局部液氮冷冻和局部冷冻-加温治疗(氩氦刀)两类. 单纯局部液氮冷冻使用的是液氮冷冻机, 其冷冻头有不同形状、大小, 以适合不同部位的肝癌治疗. 常用的液氮冷冻头有3-5 cm直径的盘形冷冻头和5-10 mm粗的单针和多针冷冻头. 直径3.5 cm的盘形冷冻头接触冷冻, 其冷冻区表面积最大直径为7 cm, 产生的半球状冷冻区深度与表面直径比为1:2; 直径5 mm的单根针冷冻头插入冷冻, 其冷冻最大直径达6 cm, 其冷冻深度随冷冻头插入深度而定. 局部冷冻-加温治疗(氩氦刀)是美国恩多凯尔公司采用太空火箭制导技术研制成功的超导手术系统. 其独特的温度及定位监控系统, 可使医务人员更精确定位和准确摧毁肿瘤细胞而又不损伤病灶周围的正常组织. 氩氦刀系统有4或8个能单独控制的热绝缘中空超导刀, 可输入高压常温氩气(冷媒)或高压常温氦气(热媒). 其降温及升温的速度, 时间和温度, 冰球尺寸与形状是完全可控和精确设定的. 更重要的是, 氩氦刀制冷或加热只局限在超刀尖端, 刀杆有很好的热绝缘, 不会对穿刺路径上的组织产生损伤, 还可在超声等的引导下经皮穿刺冷冻治疗, 加上其配有2 mm的超细刀, 可大大降低患者损伤, 减少出血. 氩氦刀比旧式液氮冷冻仪冷冻快速及冷冻温度更低, 可控性好, 可即时停止冷冻并急速加热处于超低温状态的病变组织, 此种冷热逆转疗法, 对病变组织的摧毁尤为彻底, 并可解决超低温对正常组织的冷冻伤害. 国外报道氩氦刀冷冻治疗即使在大血管周边也是安全有效^[8], 且较多的运用于转移性肝癌行冷冻治疗^[9-10].

对肝转移癌病灶进行CSA的适应证如下: (1)发生在双叶肝脏的不可切除性转移; (2)肝转移癌病灶贴近门静脉、肝静脉、腔静脉等大血管; (3)外科手术切除术后肿瘤切缘可见肿瘤细胞或切缘“安全距离”不足1 cm; (4)对于可切除

的肝转移癌, 肝功能不良或患有其他伴随疾病而外科手术存在危险及拒绝手术者, 对于处于肝脏较深部位且直径较小的肝转移癌病灶, 采取CSA更有利于保护正常肝组织, 此为CSA治疗肝转移癌的最佳适应证. 经CSA后, 局部肿瘤控制率可达85%, 肝转移癌患者平均生存时间为23 mo, 2 a和3 a生存率分别为47%和29%. 在结直肠癌肝转移患者, 平均生存时间为27 mo, 2 a和3 a生存率分别为53%和33%, 术后肿瘤复发率为8%-60%^[11]. Korpan *et al*^[12]报道, 冷冻治疗123例肝转移癌, 5 a, 10 a生存率分别达44%, 19%, 与手术切除疗效近似. CSA与其他介入疗法相比, 术后并发症的发生率较高(约24%), 包括肝脏出血、肝脓肿、胸腔积液、肺炎等.

1.4 微波固化法(MCT) 肝癌的经皮MCT始创于1994年, 现在主要在中国和日本开展. 他主要是利用微波的热效应和肿瘤不耐热的特点, 在极短的时间内在肿瘤局部产生高温, 使肿瘤组织凝固性坏死, 达到原位灭活肿瘤的目的. 在B超引导下将穿刺针经皮插入肝癌组织内, 然后将微波电极通过穿刺针植入癌灶内, 在一定的外加磁场作用下, 微波能转变成热能. 各医疗设施使用的微波装置和治疗方法不完全相同, 现以国产UMC-I型微波凝固治疗仪为例叙述该疗法的特点: 微波发生器频率2450 MHz, 输出功率1-100 W, 连续可调, 通过电缆与经防黏处理的电极(微波天线)相连. 电极长30 cm, 外径16 G, 先端为长2.7 cm的微波辐射芯线. 单电极穿刺一次辐射可形成横径2.5 cm、长径3.7 cm左右的椭球体状凝固区, 天线周围半径1.5 cm范围内最低温度达50-60℃. 具体操作方法: 先根据肿瘤的大小制定辐射方案. 对直径≤2.0 cm的结节, 单针穿刺、单点辐射能够达到完全毁灭病灶的要求; 2.0 cm以上的肿瘤则需要多针组合穿刺辐射, 针距2.5 cm, 最多可布5-7针. 必要时每针实行两点辐射, 即1次辐射后将电极针上提3.0 cm作另1次辐射. 单针穿刺辐射可采用局麻, 穿刺点全层组织必须充分浸润麻药, 多针穿刺辐射者如有条件最好在全麻或硬膜外麻醉下进行. 治疗操作先用14 G引导针经皮经肝穿刺至肿瘤底部, 尔后拔出针芯导入微波天线施行辐射, 输出功率60 W, 辐射时间300 s, 间隔3-4 d后再追加治疗1次. 微波辐射中产生的高热使肿瘤组织内的水分发生汽化, 形成高回声团后方多重反射, 会模糊瘤体的显像, 妨碍下一针的穿刺定位. 因此实行多针穿刺辐射方案时, 最好先完成所有的

预定穿刺, 然后再逐个辐射.

微波固化的适应证包括: (1)单个病灶直径 $<6\text{ cm}$, $<3\text{ cm}$ 更佳; (2)肝内病灶少于5个, 每个直径不超过 3 cm ; (3)无肝外病灶或肝外原发病灶已切除; (4)无外科手术指征或需延迟手术及拒绝手术者; (5)凝血酶原活性 $\geq 50\%$, 血小板计数 $\geq 70 \times 10^9/\text{L}$; (6)对于合并肝硬化者, 若无顽固性腹水且肝功能为Child A级或B级, MCT亦行之有效. 文献报道^[11,13], 对直径约 3 cm 的肝转移癌进行MCT治疗, 患者平均3 a和5 a生存率分别为46%-62%和18%-29%, 疗效与外科手术相似. 微波固化常见的并发症有: (1)局部中度疼痛; (2)发热, 多考虑为肿瘤坏死后的吸收热; (3)转氨酶一过性升高. 其他少见的并发症有: 胸水、腹腔少量出血或腹水、肝脓肿、针道种植、门静脉血栓形成、低血压(迷走神经反射引起), 并发症发生率类似于RFA.

目前认为微波治疗对于直径在 5 cm 以下的肝癌有望达到完全灭活, 而对于直径 $>5\text{ cm}$ 者, 虽然治疗后肿瘤大部分坏死, 肿瘤缩小, 但存活的肿瘤细胞可能出现耐热, 或受热刺激后处于增生活跃状态, 导致肿瘤的复发和转移. 对于较大肿瘤应结合其他方法如肝动脉化疗栓塞, 或先行肝动脉化疗栓塞使肿瘤缩小, 再行微波凝固治疗以提高疗效.

1.5 激光治疗(LITT) 1990年代中期, Vogl *et al*^[14]首次证实激光热能可在肝转移癌患者肝脏深处产生局部定位热损伤而导致肿瘤坏死, 同时不影响周围邻近组织. 此后, LITT技术不断得到改进和发展, 包括采用弥散型激光头装置和带有冷却装置的穿刺针等, 明显扩大了肿瘤的治疗范围. LITT的基本原理是: 把一个激光头放在肝癌组织内, 通过光纤把低能激光($3\text{--}15\text{ W}$)传输给激光头, 利用光能转变为热能, 把肝癌组织连续加热($3\text{--}30\text{ min}$)到一定温度范围内($45\text{--}95^\circ\text{C}$)使其凝固坏死, 而正常肝组织不受损伤. 由于Nd:YAG穿透组织能力强, 可通过植入光纤传输等特点, 故常被选用于治疗恶性肿瘤. 通常应用Nd:YAG激光低功率($1\text{--}5\text{ W}$)连续加热数分钟, 肝癌被凝固坏死直径达 40 mm .

局麻下或全麻下B超、CT或MRI引导经皮穿刺或开腹直视下LITT治疗肝癌都有报道. 全麻下治疗好处是有利于控制呼吸, 防止患者不舒适和移动; 有利于MRI实时监测; 有利于经皮穿刺、气囊阻断门静脉血流而增强LITT治疗肝癌疗效. 局麻下B超引导16 G-20 G套管针经皮穿

刺LITT优点是经济、安全、方便、微创、可反复治疗, 故被广泛应用. 直视下LITT肝癌优点是: 可准确植入激光探头, 针道出血可直视下止血, 肝脏可游离暴露后位肿瘤, 并且可增加光纤直径便于凝固较大体积肝癌, 可阻断肝门增强疗效.

在监测方面, 超声: 能使导管准确放置到肿瘤内, 但治疗区域实时监测则欠准确(在凝固期观察到的回声区域与凝固损伤不相关, 这个影像是由组织水蒸发发泡所产生的). CT: 在治疗后增强螺旋CT被认为是评价的“金标准”. 理想时机是1-4 d, 这与实验产生的凝固损伤有最大直径时间相一致, 但术中不能及时反映组织热损伤变化MRI: 形态学: 优质的软组织成像质量及直接三维成像能力. 更重要的是: 对温度敏感, 使操作者准确估计热损伤的真实程度, 增加了治疗过程中组织变化的直观性, 因此MRI是一个好的实时监测工具.

LITT治疗肝肿瘤的适应证包括: (1)病灶数目不超过5个, 最大直径不超过 5 cm ; (2)肿瘤病灶发生于双肝叶; (3)无肝外转移; (4)外科部分切除术后转移癌复发; (5)正在接受全身或局部化疗的转移癌患者; (6)不适合于外科手术或拒绝外科手术治疗的; (7)原先不适于手术治疗, 经LITT后转变成可手术治疗的(如左右肝均有转移癌者), 直径 $<2\text{ cm}$ 的肿瘤经LITT治疗后6 mo, 肿瘤复发率为1.9, 直径 $>4\text{ cm}$ 的肿瘤, 其复发率为4.4. 采用Kaplan Meier方法统计肝转移癌患者的平均生存时间为 4.4 a , 1, 2, 3, 5 a生存率分别为94%, 77%, 56%和37%^[15]. LITT的并发症诸如胸腔积液(0.8%)、肝脓肿(0.7%)、胆道损伤(0.2%)、腹腔内出血(0.05%)均不严重, 通常情况下毋需特殊处理^[16].

磁共振术控制下LITT技术被公认为是介入治疗肝转移癌的一种理想方法, 具有微创性、定位准确、监控性好、并发症少、肿瘤复发率低、简便易行等优点. 与其他局部治疗方法相比较, 该疗法不足之处是: (1)治疗费用相对较高; (2)对于直径较大, 形态不规则的肿瘤, 需要多个激光发射器, 并且需多次照射. 治疗、效果仍不理想, 对冷却装置的要求也提高, 需要一个能及时减少炭化与气化且热沉积能覆盖并超过整个肿瘤的方法; (3)MR温度监控技术目前只是半定量技术; (4)肝血流变化、激光能量与组织病理学结构改变三者之间的关系有待进一步确定.

1.6 超声引导下的介入治疗的注意点 随着超声介入治疗的成熟, 已部分取代手术而成为首选

治疗方法,且治疗效果不亚于手术切除.但在治疗中仍应注意以下几点:(1)定位准确是保证肿瘤完全坏死的前提,损坏的范围必须大于瘤体直径;(2)瘤体不能太大,否则难以保证肿瘤周边都被损毁.一般而言,肿瘤直径在3 cm以下,予以微波、无水酒精注射;瘤体直径在5 cm以下,射频、氩氦刀均能达到肿瘤完全坏死;(3)与TACE结合应用可提高疗效,并且应先行TACE,再行超声介入治疗;(4)超声介入治疗的主要并发症是穿刺针道出血和腹腔脏器灼伤穿孔,故对位于肝脏边缘、紧贴胆囊或胃肠的肿瘤治疗时应慎重.拔针前针道内应注入止血剂,并加压包扎;(5)不能替代手术切除、对多发转移灶手术切除结合术中射频或冷冻治疗可提高疗效.

2 肝血管的介入治疗

肝血管的介入治疗包括肝动脉栓塞治疗(TAE)、肝动脉栓塞化疗(TACE)、门静脉栓塞治疗(PVE)及肝动脉和门静脉双路径治疗等.严格的说,除了碘过敏外,各期转移性肝癌均是肝血管介入治疗的适应症,无绝对的禁忌证.但一般认为严重的肝肾功能不全,重度腹水,重度门高压;肿瘤巨大占肝脏体积的80%以上;或者门静脉被广泛浸润,癌栓造成门静脉主干完全闭塞;全身广泛转移或临终期不适合血管的介入治疗.

2.1 肝动脉栓塞治疗和肝动脉栓塞化疗 正常肝脏接受肝动脉和门静脉双重血液供应,肝动脉供血占25%,门静脉占75%.尸检资料说明,当转移癌结节直径小于200 μm 时,并无血管形成,供血来自肝血窦,稍大的癌结节由肝动脉供血,但血供量变化较大,多血供者占77%,少血供者占23%.尽管肝动脉供血占优势,但85%的癌结节同时接受门静脉供血,主要分布在癌组织的外周部分^[17].因此肝转移癌通常由肝动脉、门静脉双重供血且大部分由肝动脉供血.这为肝动脉栓塞治疗提供了理论依据.因此经导管肝动脉栓塞术及栓塞化疗术是目前治疗不能手术切除的转移性肝癌的首选方法.

用于阻断肿瘤血供栓塞剂目前常用的有碘油、带药微球、微囊以及明胶海绵.碘油可作为化疗药物的载体,由于能滞留在肝癌组织内,故可较长时间保持药物浓度和生物活性,有效的杀伤癌细胞,增强局部的栓塞化疗作用,是目前最常用的栓塞剂.带药微球、微囊是将化疗药物包埋在可降解的基质中,这种基质可选择性地进入肝癌的肿瘤小血管后,发挥栓塞作用,

当包埋药物的基质降解时又释放出化疗药物,继续起到靶向抗癌作用.明胶海绵使用也较广泛,通常用于近端肿瘤血管栓塞.碘油等栓塞肿瘤内小血管后再用明胶海绵栓塞近端供血动脉,两者有相互增强作用.近端肿瘤血管栓塞,使肿瘤内及周围的血流中断或减少,减少了对肿瘤内碘油乳剂的冲刷作用.

由于转移性肝癌多数血管少,血供不丰富,以少血管型为主,文献^[18]报道高达92%(未统计肝癌肝内转移病例),故目前认为栓塞化疗较单纯栓塞更适用于肝转移癌的治疗.但仍有以下问题:(1)对肝功能的影响,首次治疗后总胆红素及GPT明显升高,多于1.5-3 mo后才能恢复.如重复施行TACE,肝功能则进行性损害;(2)插管成功率受一定的限制,尤其是多次插管后肝动脉血管内膜受到刺激加上化疗药物的刺激,导致管腔狭窄;(3)可发生胆囊血管栓塞,急性胰腺炎,胃十二指肠糜烂或溃疡;(4)仅单纯型肝动脉栓塞作用,能同时对门脉产生栓塞者极少;(5)在化疗栓塞中,最适合的碘油用量、理想的细胞毒性药物的选择,以及治疗的间隔时间和治疗次数尚无统一标准.

2.2 肝动脉插管灌注化疗(TAI)应用Seldinger插管技术,将导管置于肝动脉,通过灌注大剂量化学抗癌药,使到达肝癌组织内的药物浓度比一般周围静脉给药或口服给药要高出10-30倍,全身副作用明显减少,因此对肝癌治疗更为有效.TAI具有以下优点:(1)肿瘤组织局部化疗药物浓度高,而体循环中血药浓度低,降低了化疗药物的全身性副反应,局部脏器反应相对较轻;(2)局部灌注所用的化疗药物的剂量比全身用药者明显提高;(3)化疗药物的联合作用,使疗效明显提高.常用的化疗药物包括5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、顺铂和阿霉素等,目前常采用大剂量联合用药.TAI在临床上的应用越来越广泛,Copur *et al*^[19]对43例无法手术切除的肝转移癌患者行肝动脉插管化疗,有效率41%,中位生存期13 mo,疗效优于口服化疗.Kemeny *et al*^[20]分析认为,结直肠癌肝转移手术切除后辅助HAI,可显著提高术后2 a生存率,并减少肝脏转移癌的复发.

2.3 肝动脉和门静脉双路径治疗 尽管TACE是目前公认的对不能切除的转移性肝癌首选的治疗方法之一,但仍有相当一部分患者疗效不佳,原因之一是未能解决肿瘤细胞完全坏死,而门静脉参与肿瘤血供是重要因素.肝转移癌的血供都有相当一部分是来源于门脉.单纯TACE术后

仅有20%-50%的肿瘤组织呈完全性坏死, 即使多次重复治疗仍有癌细胞残存, 因而其远期疗效不够理想. 经皮肝穿刺门静脉造影, 能使直径在6-7 cm以上的原发性与继发性肝癌、直径小于6 cm的原发性小肝癌及直径为1-2 cm的转移性肝癌显影^[21], 提示门静脉灌注药物可到达肿瘤组织. 由此可见通过门静脉给药或同时加上肝动脉插管进行双途径给药对治疗肝脏肿瘤有重要意义.

Ji *et al*^[22]报道47例行肝细针穿刺的患者, 副作用包括不同程度的肝区疼痛(80%, 38例), 低热(57.4%, 27例), 恶心呕吐(19.1%, 9例), 未出现异位栓塞、局部出血、胆漏等严重并发症. PVE术后2-4 wk绝大多数患者束栓塞叶出现30%-50%的肥大和栓塞叶相应程度的萎缩^[23], 故PVE可导致未栓塞叶内的肿瘤加速生长, 一般未栓塞叶内有肿瘤的患者为栓塞禁忌症, 下列情况不宜行PVE术: 恶病质; 严重肝功能或心、肾功能损害; 严重肝硬化门静脉高压凝血功能障碍; 门静脉主干内大量瘤栓.

3 联合治疗

转移性肝癌的介入治疗方法多种, 各种方法各有优缺点, 由于单一的介入治疗往往不能使肝癌细胞彻底死亡, 很容易导致复发, 因此目前采用联合治疗来弥补各种方法的不足并提高治疗效果. 术中切除可与射频或冷冻相结合, 提高切除率, TACE加超声介入可提高后者治疗效果. 目前认为对肿瘤直径在3 cm以下, 结节在3个以下的患者, 可应用瘤内无水酒精注射或射频治疗; 对于肿瘤直径在3-5 cm, 肿瘤结节在3个以下, 可采用TACE及PEI治疗; 对于肝功能在Child A或B级者, 肿瘤直径在10 cm以下的患者, 可采用放射治疗或合并用TACE治疗.

4 预防性血管介入化疗

4.1 术前肝动脉化疗 Kemeny *et al*发现直径>0.5 mm微转移灶转移癌, 即见肝动脉供血这为肝动脉预防性化疗提供了理论依据. 同时导管置于腹腔干, 肠系膜血管等, 通过静脉回流入肿瘤部位, 对门脉供血的微转移灶也有一定作用. 化疗药物进入体循环, 对全身临床或亚临床转移灶产生一定的作用. 因此术前应用肝动脉预防性介入化疗具有疗效确切, 操作方便等优点. 但也有认为肝动脉化疗由于动脉血流快, 在肝脏停留时间短, 不利于肿瘤细胞的杀灭. 另外,

对其他器官副作用较大且目前仍缺乏大样本的随机对照研究.

4.2 门静脉预防性化疗 消化道肿瘤易通过门静脉发生肝转移, 部分肿瘤术前肝内已有癌细胞存在, 亚临床癌灶已经形成; 而B超、CT、MRI等检测手段尚不能检出, 术中亦难发现. 另外, 手术后个别微小和隐蔽的癌细胞、癌组织仍可能存在于原发区, 在适当的条件下, 仍可通过血运和淋巴系统向肝转移. 手术过程挤压肿瘤可能导致癌细胞进入门静脉, 从而增加肝转移的危险性. 研究证实, 大肠癌Dukes A, B, C, D期患者的门静脉血中, 分别有28.6%, 62.5%, 90.5%和100.0%患者可查出癌细胞^[24-25]. 体积微小尚未在肝脏正式着床的肿瘤转移灶通常对化疗药物敏感性较高, 因此, 及时进行预防性门静脉的介入化疗, 是十分有必要的.

门静脉化疗具有以下优点: (1)全身不良反应轻; (2)药物剂量可相对增加; (3)5-FU, MMC在肝脏中有较高的摄取率; (4)辅助化疗应在手术后肿瘤负荷最小时开始, 由于经门静脉灌注化疗全身毒副反应轻, 术后可立即进行; (5)术中置管, 简便易行. 操作时应注意以下几点: (1)导管插入深度要适中, 过深易打折, 过浅易脱落. (2)导管结扎要紧要适宜, 固定要确切. (3)贮药泵周围皮下积液易导致感染. (4)化疗药物浓度不能太高, 注射速度不能太快、太猛. 要均匀缓慢注入, 有条件者可用微量泵缓慢泵入. (5)注射完毕一定要再注入肝素稀释液, 以防血栓形成.

4.3 常用药物 目前最常用的预防性化疗药物为5-FU. 研究表明^[26], 5-FU全身化疗间歇给药预防肝转移作用有限, 这是因为5-FU只对DNA合成期癌细胞有效. 是时间依赖性抗癌药物. 其活性代谢产物半衰期仅约10 min, 故5-FU间歇给药对大部分癌细胞不起作用, 而应以持续灌注方式给药. 另一方面, 5-FU经全身给药在肝脏浓度相当低. 而不利于肝转移的预防, 为了研究全身化疗与门静脉化疗的作用. Zalcberg *et al*^[27]将450例大肠癌随机分为3组. (1)对照组: 根治术后未化疗; (2)全身化疗组: 根治术后5-FU 600 mg/(m²·d)静点连用7 d; (3)门静脉化疗组: 同全身化疗组, 经门静脉给药7 d. 结果门静脉化疗组较对照组明显降低肝转移发生率, 降低死亡率, 而全身化疗组作用并不肯定. 另外, 门静脉5-FU化疗应在术后早期进行为宜, 最迟不宜超过术后6 h. 因为癌细胞在血液循环中存在5 h上, 即可存活发生转移. 所以强调术后早期至少应进行几天门静脉5-FU化疗.

5 中药介入治疗

由于化学药物大多对骨髓抑制明显,使免疫功能低下等副作用较大,对于晚期患者,由于一般情况较差,不能胜任化疗灌注等治疗,为了寻找提高对晚期患者的疗效,提高生活质量延长患者的生存期,诸多的学者从中医药方面着手。目前认为中药介入治疗优势在于:(1)与西药相比,中药具有多靶点抗肿瘤的优势;(2)具有常规西药不可比拟的提高机体非特异性免疫功能的作用,能延长患者生存期;(3)中医药在围介入手术期的应用可以较有效的减少肝脏介入治疗后的毒副反应及并发症,改善患者生存质量。常用的方法有中药瘤内注射,中药肝动脉灌注及栓塞等法常用的中药有华蟾素针,鸦胆子乳剂、白芨油、喜树碱、中药复方针剂等。

6 参考文献

- Cromheecke M, de Jong KP, Hoekstra HJ. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 451-463
- Tellez C, Benson AB 3rd, Lyster MT, Talamonti M, Shaw J, Braun MA, Nemcek AA Jr, Vogelzang RL. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998; 82: 1250-1259
- Adam R. Current surgical strategies for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Cancer* 2004; 2: 21-26
- Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, Pellicano S, Solbiati L, Gazelle GS. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202: 205-210
- Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108
- Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 168-182
- Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M, Sironi S, Gazelle GS. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367-373
- Weber SM, Lee FT Jr, Chinn DO, Warner T, Chosy SG, Mahvi DM. Perivascular and intralésional tissue necrosis after hepatic cryoablation: results in a porcine model. *Surgery* 1997; 122: 742-747
- Rivoire M, Voiglio E, Kaemmerlen P, Treilleux I, Biron P, Droz JP. Salvage resection of a chemorefractory mediastinal germ cell tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1124-1126
- Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, Granchi J, Curley SA. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999; 178: 592-599
- Liang P, Dong B, Yu X, Yang Y, Yu D, Su L, Xiao Q, Sheng L. Prognostic factors for percutaneous microwave coagulation therapy of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1319-1325
- Korpan NN. Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up. *Ann Surg* 1997; 225: 193-201
- Morita T, Shibata T, Okuyama M, Tsukahara Y, Kitada M, Nishikubo M, Ishida T, Shimano T. Outcomes of patients undergoing microwave coagulation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30: 1595-1597
- Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack MG, Philipp C, Deimling M, Beuthan J, Pegios W, Riess H. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 1995; 196: 257-265
- Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Sollner O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy-local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 230: 450-458
- Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002; 225: 367-377
- 宋恕平, 杨贵, 陈陈. 临床肿瘤转移学. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 123
- 邱伟利, 王成刚. 肝动脉化疗栓塞治疗转移性肝癌25例分析. 介入放射学杂志 1997; 6: 146
- Copur MS, Capadano M, Lynch J, Goertzen T, McCowan T, Brand R, Tempero M. Alternating hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer: a phase II trial using intermittent percutaneous hepatic arterial access. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2404-2412
- Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH, Fong Y. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-2048
- Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559-563
- Ji W, Li JS, Li LT, Liu WH, Ma KS, Wang XT, He ZP, Dong JH. Role of preoperative selective portal vein embolization in two-step curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1702-1706
- Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999; 29: 1099-1105
- 钱骏. 肝转移癌诊断与治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 123-150
- 骆成玉, 李世拥. 大肠癌患者门静脉血癌细胞的检测及临床意义. 中华外科杂志 1999; 37: 214-215
- Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. Liver Infusion Meta-analysis Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 497-505
- Zalcberg JR, Siderov J, Simes J. The role of 5-fluorouracil dose in the adjuvant therapy of colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 42-46

电编 张敏 编辑 张焕兰