

ology, 1997, 202: 578-583.

11. Bakker CJ, Smits HF, Bos C, et al. MR-guided balloon angioplasty; in vitro demonstration of the potential of MRI for guiding, monitoring, and evaluating endovascular interventions. J Magn Reson Imaging, 1998, 8: 245-250.
12. Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R, et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging guided laser induced thermotherapy: technique and prospective results. Radiology, 1995, 196: 257-265.
13. Shankaranarayanan A, Duerk JL, Lewin JS. Developing a multi-channel temperature probe for interventional MRI. J Magn Reson

Imaging, 1998, 8: 197-202.

14. Chung YC, Duerk JL, Shankaranarayanan A, et al. Temperature measurement using echo shifted FLASH at low field for interventional MRI. J Magn Reson Imaging, 1999, 9: 138-145.
15. Hynynen K, Freund W, Cline H, et al. A clinical non-invasive MR imaging monitored ultrasonic surgery method. RadioGraphics, 1996, 16: 185-195.
16. Cline HE, Hynynen K, Watkins RD, et al. Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation. Radiology, 1995, 194: 731-737

(收稿日期: 1999 10 11)

• 综述 •

肝细胞癌的非手术治疗

张大海 顾伟中 叶强

虽然肝脏肿瘤包括多种组织类型, 但肝细胞癌(HCC)占原发性肝脏恶性肿瘤的 90% 以上。肝癌仍然是世界范围的最常见的难治性恶性肿瘤, 在非洲和亚洲尤为多见。因其多灶性且 80% 以上合并肝硬化, 因而手术切除率不到 20%, 并且术后 3 年内 70% 的病人会复发。因此, 非手术治疗是肝癌治疗中的重要组成部分。非手术治疗种类很多, 应用广泛, 目前仍在研究和探索之中。

一、全身化疗

嘧啶抗代谢类是最早被用于肝癌治疗的药物, 而阿霉素类曾一度被认为是肝癌最有效的药物。Nerenstone 等在 1988 年总结了 13 组 640 例病人的阿霉素疗效, 总有效率 19%, 平均生存期 4 个月。但 Lai 等在其后的一组对照实验中没有得出同样满意的结果, 反而对阿霉素的毒性作用有了更深刻的认识。其它被尝试的药物还有丝裂霉素、顺铂、表柔比星等, 但很少有缓解率超过 20% 的报道, 平均生存期一般只有 2~6 个月。联合用药, 无论是以 5-Fu 为主的方案, 还是以阿霉素为主的方案, 都没有带来更满意的效果, 并增加了不良反应。多药耐药基因 p 糖蛋白存在于 60% 的肝细胞癌病人中, 这一事实或许可以解释这类化疗药物疗效有限性的原因。通过肝活检获得肿瘤组织进行化疗药物敏感性试验可能是肝癌化疗的方向之一。

二、激素治疗

基于肝癌组织中发现雌激素和雄激素受体这一

前提, 有人提出通过激素调节来干预肿瘤的生长。试用最早、应用最广泛的这类制剂是雌激素受体拮抗剂他莫西酚。Cerezo 等对其它方法治疗无效的肝癌病人用他莫西酚治疗后, AFP 值显著下降, 1 年生存率达到 48.5%。但这一结果还有待于验证。其它用于肝癌激素治疗的药物还有很多, 但大多数仍处于试验阶段。

三、免疫治疗

对肝癌进行免疫治疗的理论依据包括: HBV 与肝癌的发病密切相关, IFN 对 HBV 病毒的复制有一定的抑制作用; 肝癌病人的 LAK 细胞活性常降低, IL-2 具有重建 LAK 细胞活性的作用; 许多免疫功能试验, 如皮肤的 PPD 试验反应和肝癌的病程进展密切相关; 体外已证实 LAK 细胞对肝癌细胞的杀灭作用等。免疫或生物活性制剂在治疗中用来增强患者的免疫反应或通过抗原抗体反应对肿瘤细胞实施目标攻击。

用于肝癌免疫治疗的制剂有 IFN、白细胞介素、LAK 细胞、肝癌特异性抗原等。Colleoni 等通过复习文献评价这些免疫制剂的疗效, 发现有效率很少大于 10%, 生存期仅为 3~7 个月。并认为, 文献报道中给药程序和剂量的多样性反映出对免疫调节机制认识的限度; 还未发现对肝癌有较肯定疗效的生物反应调节剂(BRM); BRM 治疗的复杂性和它们昂贵的价格也限制了其发展。Lembesky 等有较为乐观的报道: 一组 10 例病人静脉注射 IL-2 和 LAK 后, 5 例 AFP 显著下降, 并有 1 例肿瘤显著缩小。他们将 BRM 如 IFN 与化疗药物同时使用也取得了较好的效果, 并推测 IFN 可能改变了肿瘤细胞对药

物的摄入, 调节药物作用的靶酶, 改变药物代谢等。

四、经肝动脉化疗、栓塞

肝癌经肝动脉治疗的理论依据是: 1. 正常肝组织有肝动脉和门静脉双重供血, 而肝癌组织几乎完全依赖肝动脉供血; 2. 尽管在作出诊断时有 25% 已存在肝外转移, 尸检时有 90% 存在肝外转移, 肝内未被控制的肿瘤仍然是致死的主要原因; 3. 给予主要由肝脏排出的药物可减少全身代谢不良反应, 并在肿瘤组织内积聚较高浓度。

经动脉化疗所用药物同全身用药。5Fu 经肝动脉给药可使肝内药物浓度较静脉给药增加 40~100 倍, 且第二次经过肝内时即排出 95%, 因而是最理想的。有个别报道显示经肝动脉灌注化疗的有效率大于 20%, 但多数研究显示其缺乏长期疗效。

经肝动脉栓塞(TAE)最常用的栓塞物质是碘化油和明胶海绵。碘化油既是栓塞物, 又可作为药物载体, 同时, 碘化油为阳性对比剂, 因而可对病灶进行影像学跟踪观察。碘化油在正常肝或肝硬化组织 4 周内即被清除, 而在肝癌结节内可存留达 1 年。明胶海绵和碘化油协同作用, 加强栓塞效果。对于是否加入化学药物进行药物栓塞(TACE)存在两种不同的认识。一般认为, 单纯栓塞的作用是有限的, 因为 TAE 虽然对原发瘤有效果, 对继发结节、癌栓和包膜外侵犯却无效。TACE 甚至可以破坏传统影像手段未发现的子结节或多灶性肿瘤。但也有报道认为加入化疗药物并不能提高 TAE 的疗效。还有人做过 TACE 的栓塞方法的其它尝试, 如外科手术结扎永久性阻断肝动脉, 可降解微球化栓等。含化疗药物的可降解淀粉微球(DSM)沉积在肿瘤临近的小动脉, 对于少血管肿瘤, 可促进动脉血重新分布到低血流量区域, 化学药物在长时期内缓慢释放, 达到治疗目的。Andosio 等报道丝裂霉素微球有 43% 的有效率和 7 个月的中位生存期。

欧美国家有学者认为, 东方国家的 TACE 治疗还没有前瞻性的随机研究对其疗效作出科学的评估。欧洲的两组随机对照研究都没有得出支持其疗效优势的结论。Kanematsu 等比较 67 例接受手术治疗和 20 例有手术适应证但接受 TACE 治疗的两组结果, 前者的 1~3 年生存率分别为 89.1%、74.6% 和 54.6%, 而后者分别为 90%、50% 和 17.5%。因此, TACE 和外科手术的疗效相比还有较大差距。手术前后 TACE 支持治疗的作用也受到怀疑。Wu 等评价了手术前 TACE 对大肝癌的价值, 随机对照研究显示, 术前 TACE 治疗增加了肝外转

移的发生率, 生存期更差。Izumi 等比较了手术后是否进行 TACE 治疗的结果, 两组生存率没有明显差别。

TACE 的 1 年生存率一般为 50%~60%, 3 年生存率在 20% 左右。这一数字低于 PEIT, 是因为 TACE 治疗的多是病灶较大、肿瘤分期也较差的病人。还没有人做过有关参数和肿瘤分期相似的两种治疗方法的随机对照试验。

五、局部注射治疗

Sugiura 等于 1983 年首次报道超声引导下 PEIT 治疗原发性肝癌。该疗法是在超声引导下将千叶针引入瘤体内, 再将无水酒精缓慢注入, 并不断移动针的位置, 以达到均匀、充分的浸润。每周 2 次, 连续治疗 4~6 周。其作用机理是酒精对肿瘤组织的脱水和蛋白变性作用及酒精引起的血栓栓塞效应。组织学上已证实 PEIT 治疗后多数病灶达到完全坏死, 至少可以达到 70% 以上的坏死。PEIT 较理想的适应证是: Child A 级和 B 级, 瘤体直径在 3cm 以下, 不超过 3 个结节。这一技术现已较为成熟。其优点是: 材料简便易得, 并发症少, 全身毒性小, 可重复注射等。对于少血管肿瘤, 尤其优于 TAE。

PEIT 对于小肝癌的疗效是较为满意的, 各治疗组的 1 年生存率达 83%~95%, 3 年生存率 55%~70%。Castells 等于 1993 年报道了比较 PEIT(30 例)和外科手术切除治疗 4cm 以下小肝癌的分组对照研究, 结果显示, 两组 1~4 年生存率没有显著差别。因此, PEIT 是治疗小肝癌的有效方法。但它受到肿瘤大小和肝硬化程度限制。而 Livraghi 等近来采用全麻下单次注射法治疗 24 例单病灶(病灶直径 4.5~10cm)和 62 例多病灶病人(病灶直径 3~6cm), 两组 3 年生存率分别达 63% 和 30%。但 Castell 等证实 PEIT 的治疗后复发率明显高于手术治疗。

醋酸是一种可代替酒精的局部注射材料。其优点是疼痛较轻, 不会引起酒精性肝炎或其它与酒精有关的不良反应, 因而病人可耐受较大剂量, 可用于治疗较大的肿瘤。Ohimishi 等报道经皮注射醋酸(PAI)治疗 3cm 以下孤立肿瘤的 1 年和 2 年生存率分别为 100% 和 92%。

其它被尝试过的局部注射材料还有化学药物、高热盐水、免疫制剂等。瘤内注射 IL-2、LAK 等均未取得满意效果。

六、物理治疗

由于肝脏只能耐受 30Gy 的放射剂量, 而肝癌的有效杀伤剂量为 50Gy, 故一般认为肝癌不适于接受外照射治疗。直线加速器则可使外照射剂量提高到 30Gy 以上, 有报道部分有效率达 64%。另一种新的外照射方法是质子辐射治疗, 它使大量辐射汇聚在病灶处, 而周围正常肝组织受到的辐射受到限制。一组接受治疗的 35 例病人, 其中 21 例将其作为唯一的治疗, 多数病人治疗后肿瘤缩小 50% 以上。内照射治疗则是将放射性核素材料¹³¹I 或⁹⁰Y 的单克隆或多克隆放射性标记抗体如¹³¹I 抗铁蛋白、⁹⁰Y 抗体蛋白及¹³¹I 碘油或⁹⁰Y 微球导入病灶, 使病灶局部接受大剂量辐射的治疗方法。Moden 等证实, 肝癌组织受到的辐射是无瘤区剂量的 8 倍。Raoni 报道合并门静脉癌栓的病人接受¹³¹I 碘油治疗, 其疗效甚至达到和无门静脉癌栓者接受 TAE 治疗相似的生存率。

利用微波或激光产生高热的原理, 可在超声引导下将探头插入肿瘤组织治疗肝癌, 近年来已有报道。频率 2 450MHz 的微波, 功率 60W, 时间 60~120s, 足以产生破坏肝癌组织的热量。因微波产生的热量均匀分布, 不受纤维束带的限制, 在理论上较 PEIT 更可靠, 可用于治疗有进行性肝硬化、直径达 5cm 的肿瘤。冷冻治疗是通过超低温使肿瘤组织失活。在超声引导下, 通过插入肿瘤组织的真空隔热冷冻探针将-196℃ 的液氮注入肿瘤组织内, 冷冻范围直至肿瘤边缘外 1cm, 适于治疗单个直径小于 6cm 的肿瘤。治疗中要防止破坏临近结构。该疗法最大的一组报道来自中国, Tang 报道 78 例单用冷冻治疗的 5 年生存率达到 26.9%, 和其它疗法合用达到近 40%, 小肿瘤 80 例达到 55.4%。该疗法要求肿瘤位置便于探针放置, 远离大血管, 而且需借助腹腔镜, 探针粗大, 操作复杂, 应用范围有限。

七、多种治疗模式的综合运用

化学和免疫治疗的联合应用是全身治疗中最常用的, 但是并没有带来相叠加的效果。IFN 联合 5-Fu、IL-2 和 LAK 联合阿霉素以及 IFN 联合丝裂霉素等方案都没有改善疗效, 反而使药物毒性作用增加。局部多种治疗方法结合有成功的报道。TACE 和 PEIT 在大肝癌的治疗上都有限制。单独使用 TACE 不能导致肿瘤的完全坏死, 而重复治疗可能会导致肝衰竭。另一方面, 由于肿瘤内部结构和分隔的存在, PEIT 难以达到酒精在瘤内的均匀分布。

Tanka 等报道了 TACE 和 PEIT 结合用于治疗直径大于 3cm 的孤立肝癌, 其 1~3 年生存率分别达 100%、85% 和 85%, 这一结果明显优于单独使用一种方法。Tang 等认为, 肿瘤在多种非手术疗法相结合的作用下缩小后再切除是治疗原发性肝癌的新途径。他们于 1995 年报道了 571 例不能手术切除的肝癌病人经过冷冻治疗、肝动脉灌注、肝动脉结扎、放射治疗、放射免疫治疗等疗法的联合应用, 5 年生存率达到 28.2%, 并使其中 9.6% 的病人重新获得手术机会, 他们的 5 年生存率达到 58.5%。

总之, 多数学者认为非手术治疗能够延长生存期, 在肝癌治疗中起决定作用; 局部治疗因其死亡率低, 不良反应轻, 费用低, 是病人较为满意的选择; 对于部分病例, 有些方法甚至可以取代外科手术。化疗、免疫治疗和激素调节等全身途径给药的治疗方法普遍被认为对生存期没有影响。但是, 非手术治疗的报道中, 很多评价疗效的研究没有统一的有效性和不良反应标准; 样本较小; 随机对照试验存在设计上的缺陷, 尚需更好地在病人预后因素如性别、年龄、活动状态、肝功能参数、肿瘤特征等在抽样时进行分层上的统一等, 故许多非手术治疗方法的确切治疗价值尚待进一步研究确定。

参 考 文 献

1. Tang ZY. Treatment of hepatocellular carcinoma. Digestion 1998, 59: 556-562.
2. Colleoni M, Andisio RA, Braud FD, et al. Practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma. Drugs 1998, 55: 367-382.
3. Fried M. Treatment of hepatocellular carcinoma: medical options. Liver Transpl Surg 1998, 4(5 suppl 1): S92-97.
4. Palma LD. Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma. Br J Radiol 1998, 71: 808-818.
5. Lin DY, Lin SM, Liaw YF. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 1997, 12(Suppl): S319-328.
6. Liu CL, FRCS, Fan ST, et al. Non-resectional therapies for hepatocellular carcinoma. Am J Surg 1997, 173: 358-365.
7. Ichida T, Van Thiel DH, Hassanein T, et al. The medical treatment of hepatocellular carcinoma in Japan: A review with implications for hepatocellular carcinoma in the West. Hepatogastroenterology 1996, 43: 1575-1583.
8. Revoet C, Bleiberg H, Gerard B. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 1993, Suppl 3: 104-111.
9. Colleoni M, Gaion F, Liessi G, et al. Medical treatment of hepatocellular carcinoma: any progress? Tumori 1994, 80: 315-326.

(收稿: 2000-02-04)