

## · 讲座 ·

## CT 引导下介入治疗肝癌

张家文 刘斌

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤,早期首选的治疗方法为外科手术,但大多数患者都以中晚期肝癌就诊,已不适宜手术切除。目前,经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是有效的治疗中晚期肝癌的手段,但单纯 TACE 术有其局限性,肿瘤坏死不完全,对肿瘤包膜及周围浸润效果差,易复发,易加重肝硬化使血管狭窄闭塞,对于少血供或血管闭塞患者其作用大大降低,必须辅以其他介入性治疗方法才能进一步提高疗效。近年来兴起的非血管性介入治疗包括肝癌经皮无水乙醇消融术(percutaneous ethanol injection, PEI)、乙酸灭活术(percutaneous acetic acid injection, PAI)、电化学疗法(electrochemotherapy, EchT)、经皮射频消融术(radiofrequency, RFA)、微波加热治疗(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)、间质激光治疗(laser induced thermotherapy, LITT)以及基因治疗等,这些方法的合理应用,有效提高了肝癌的治疗效果。现就 CT 作为引导工具对肝癌介入治疗作一介绍。

## 经皮化学灭活术

## 一、经皮无水乙醇消融术

(一)作用机制 PEI 是 1983 年由 Sugiura 等首先应用于临床,自此之后,这种方法日益受到广泛重视。乙醇的作用机制为:①使癌细胞变性、脱水 and 凝固,直接破坏癌细胞使肿瘤坏死,继而纤维化;②破坏恶性肿瘤细胞所产生的大分子生物活性物质(如肿瘤血管生成因子等);③促进肿瘤血管内血栓形成,产生继发杀伤效果。

(二)适应证和禁忌证 PEI 主要适用于下列情况的肝癌:①合并严重肝硬化或其他严重的心、肾疾病;②高龄体弱不能耐受手术或儿童患者;③肿瘤部位特殊,肝内多发病灶或手术后复发者。一般不

宜用于巨大肿瘤,严重黄疸,大量腹水,显著出血倾向者或肝外转移者。

(三)疗效评价 PEI 常用的穿刺针为 19~21G 抽吸针,使用三侧孔无端孔笔芯式灌注针使其并发症明显减少。CT 引导直观,能准确估计注入乙醇量的多少,肿瘤的坏死范围大小。CT 作为引导工具,可对 B 超不能显示或显示不清的病灶行 PEI 治疗,CT 引导 PEI 对乙醇弥散范围显示清楚、注射乙醇量足、治疗次数减少、小病灶的完全坏死率高。在研究 PEI 伴肝硬化的肝癌患者治疗效果时发现,对  $\leq 5$  cm 的肝癌,肝硬化为 Child A 级者的 1、3、5 年生存率分别高达 98%、79%、47%,肝硬化为 Child B 级及 Child C 级者生存率依次降低;对  $> 5$  cm 的肝癌,单结节、有假包膜者的预后最好,单结节浸润型、多结节假包膜型、有临床症状或门脉瘤栓型者疗效依次下降,认为 PEI 创伤小,疗效可与外科手术媲美。

(四)问题及研究进展 PEI 治疗小肝癌疗效肯定,尤其适用于伴有肝硬化、对化疗及放疗耐受性差、不适合外科手术、不适合行 TACE 或 TACE 后病灶坏死不完全者。PEI 治疗肝癌已较为成熟,但 CT 引导下 PEI 仍然存在一些问题:①组织病理学表明乙醇在肝实质内弥散直径约 3 cm,超过此范围,则逸入血液流失。对较大肝癌,单纯性的 PEI 疗效不佳,结合 TACE 及放、化疗等综合性治疗术能提高疗效;②乙醇注射的量及次数很难把握。一般认为,每个肿瘤注射乙醇总量为  $V = 4/3 \pi (R + 0.5)^3$ ,但可能每次注射乙醇的量不同而疗效不一。因此,每次治疗应足量、多点注射,使乙醇覆盖整个或大部分肿瘤区,只要每次注射乙醇量不超过 40ml,人体吸收的乙醇不致引起严重不良反应,并且加大注射量还可减少治疗次数,缩短治疗周期;③对于体积小、位置深的病灶,细针穿刺的准确性较差,应用 CT 透视、pinpoint 系统穿刺或可弯曲穿刺针的使用应能进一步提高穿刺的准确性。

## 二、经皮乙酸注射灭活术

(一)作用机制及适应证 乙酸不仅能使蛋白

质变性,而且能通过破坏细胞膜的膜性结构加速凝固性坏死的形成,与乙醇通过细胞膜脱水及蛋白质变性而破坏肿瘤组织不同,乙酸对肿瘤组织有更强的破坏力,50%乙酸是无水乙醇作用的3倍。PAI适应证和禁忌证同PEI。

(二)疗效评价 目前,CT引导PAI治疗肝癌国内外大宗病例长期随访不多。有报道8例肝肿瘤(5例小肝癌,3例肝转移癌)经PAI治疗,随访2~7个月,7例患者的肿瘤病变成低密度至囊状改变,1例于PAI后1周行部分肝切除术,病检示肿瘤全部坏死。认为肝肿瘤PAI术是有前途的。另有一组资料显示冰醋酸治疗转移性肝癌,1、2、3年分别有6例、5例和2例仍生存显示PAI治疗肝癌疗效优于PEI。

(三)存在的问题 由于乙酸过多过浓可能造成血液酸碱度变化或使肝功能受损,甚至需行透析治疗,因此一定要避免一次注射大量高浓度乙酸;CT引导下PAI治疗肝肿瘤由于病例太少,缺乏长期随访及对照研究。虽然,有报道认为PAI治疗肝癌较PEI复发率低、生存时间长、不良反应小、杀死癌细胞能力强,但对肝癌的疗效是否真正优于PEI或其他介入方法能否替代PEI,需要更深入的实验及临床研究。

## EchT 治疗肝癌

### 一、EchT 的机制

它是在生物闭合电路学说基础上建立的。利用低水平的直流电压,将正负铂金电极导入肿瘤组织,在其内部形成一定的生物电场,使肿瘤组织发生电解、电泳和电渗等作用,肿瘤组织内外环境发生剧烈变化,强制性地使组织的代谢发生紊乱,导致癌细胞的破坏死亡。EchT的肿瘤杀伤机制较复杂,呈多从性①通电后,由于细胞膜通透性发生改变,质子和其他离子在电场内移动扩散,阴离子移向正极,阳离子移向负极,使阳极区呈弱酸性,pH下降到1~2,阴极区呈弱碱性,pH升至11~13。因此,正负两极均有同样杀伤作用,每支针的杀伤直径为2.4~3.0 cm②在电化学反应过程中,阳极产生 $O_2$ 、 $Cl_2$ ,阴极产生 $H_2$ 等气体,这些气体是强氧化或还原剂,具有杀伤肿瘤细胞作用③在电渗透作用下,水从阳极移向阴极,造成阳极凝固性坏死,阴极液化性坏死,并导致血管收缩、微血栓形成④在电场作用下带负电

荷的白细胞向阳极区聚集,起到限制肿瘤的作用。EchT治疗对不同组织类型的肿瘤均有杀伤作用。同时还可能增强机体细胞免疫功能。

### 二、适应证和禁忌证

EchT除终末期患者外,如瘤体太大、门脉主干癌栓、明显的黄疸或腹水者,一般无明显禁忌证。本法尤其适用于年老体弱,重要脏器功能不佳,不能接受手术或放化疗者。

### 三、疗效评价

一组资料表明,EchT对小肝癌的治疗效果最佳,1、2、3年生存率分别为91.7%、87.5%、70.8%,与PEI和TACE的疗效相仿。对中等大肝癌疗效仍很明显,1、2、3年生存率分别为71.0%、48.4%、29.0%。对大肝癌治疗效果较差,1、2、3年生存率分别为50.0%、25.0%、8.3%。

EchT治疗8例肝癌,1、2、3年分别有6例、5例和2例仍生存,显示出较好效果。

有研究单纯TACE与EchT加TACE治疗肝癌,两者有效率分别为64.2%、72.1%,1、2年生存率分别为55%、22%和71%、21%。两者近期疗效以联合化疗为佳,远期疗效相似,可能与病例的选择有关。如果联合治疗适应证选择得当,其远期疗效应该优于TACE。

### 四、需要解决的问题

EchT一次性杀死癌组织范围广、作用强;可根据病灶大小增减电极针数目,利用CT引导定位准确,能最大范围地杀死肝癌组织,而对正常肝组织损伤极小,对全身机体状态影响较小;杀伤机制复杂,可多重性杀伤癌细胞。

EchT治疗肝癌仍存在较多问题:对多发、弥漫性病变及大肝癌疗效不佳;近肝门等重要结构的肿块,电极针穿刺困难,杀伤不完全;保护性外套管滑出致电极针直接接触皮肤可能引起皮肤坏死;治疗时间较长等。与TACE等结合治疗可能会进一步扩大其应用范围,增加疗效。

## 经皮局部高温治疗

### 一、RFA 治疗

(一)作用机制 RFA是近年来发展较快的一种新的治疗肿瘤方法,一般使用射频脉冲功率20~200 W,频率290 kHz。其原理是高频电流能使组织离子随电流变化的方向产生振动,从而使电极周围

组织离子相互摩擦产生热量。在局部温度达到 45~50℃时,肿瘤活体细胞蛋白质产生变性;达到 70℃时,肿瘤组织产生凝固性坏死。RFA 电极在肿瘤组织中位点的温度可调控升高到 80~90℃,保证相应消融的肿瘤组织完全坏死。治疗后的坏死物质成为内源性致热源,吸收后可激发机体的抗肿瘤免疫,T 淋巴细胞转化率和免疫球蛋白水平提高。RFA 是治疗肝脏等部位恶性实体肿瘤的有效方法,同时可使肿瘤组织周围的血管组织凝固,有利于防止肿瘤转移;也用于肿瘤切除后局部有残留病变、复发或作为综合治疗中的一部分。

(二)适应证和禁忌证 适应证为:①病灶数目少于 4 个;②肝功能差或有门脉癌栓者;③合并其他疾病,不能耐受外科手术者;④转移性和复发性肝癌。禁忌证 ①病灶数目较多或弥漫性肝癌;②病灶位于肝门区;③一般情况太差,不能耐受治疗者。

(三)疗效评价 一组资料显示,直径小于 3.0 cm 的病灶经 RFA 治疗后完全坏死率达 92.3% 以上,而 PEI 治疗小肝癌 70%~80% 病例发生完全坏死,低于 RFA;对直径在 5.1 cm 以上肿块,主张选用经 TACE 后,再行 RFA 治疗。并认为可能由于 CT 导向较 B 超更为准确,能清楚显示电极在肿瘤中和肿瘤边缘的位置,CT 引导较 B 超引导消融治疗坏死率高。

有人对 16 例肝癌患者共 31 个病灶进行 RFA 治疗,其中 12 例存活 9.0~29.0 个月,平均 18.1 个月,这些患者在 9.0 个月内,影像学显示肿瘤缩小或无增大,肿瘤发生坏死和去血管化征象;AFP 下降,其呈现陡降趋势。

有学者报道 50 例肝细胞癌和肝转移癌经 RFA 治疗,其 1、2、3 和 5 年的生存率分别达 94%、80%、68% 和 40%,高于 TACE 的 1、2、3 年生存率的 62.4%、42.0%、34.6%;可与 PEI 和手术切除法的 42.0%~76.0 和 41.0%~76.0% 的平均 3 年生存率媲美。

(四)问题及研究进展 RFA 治疗肝癌对于较小病灶,由于受呼吸运动、穿刺针伪影的影响,尽管可经多次治疗而完全杀灭,但容易遗留肿瘤组织,造成治疗不彻底而复发;消融电极外径较粗(15~18G),对肝门区病灶属禁忌证;较大肝癌,肿瘤内部存在纤维分隔,限制热量的扩散,使肿瘤内部分病灶不能有效清除,有研究认为,通过多极 RFA 针中空

管系统少量多次地注射生理盐水,可增加温度的传导与扩散,有望克服这一缺点;对于靠近大血管的肿瘤,由于大血管内快速流动液体的“热降效应”,使部分肿瘤局部温度难以上升而降低疗效。有研究表明,TACE 后肿瘤周围血管狭窄或闭塞,血流缓慢,并且栓塞剂可限制热量的散失,能减轻“热降效应”;所以 TACE 与 RFA 结合治疗其疗效高于两者的单独作用。

## 二、PMCT 治疗肝癌

(一)作用机制 1994 年首次出现报道 PMCT 治疗小肝癌,它是利用微波的热效应和肿瘤不耐热的特点达到灭活肿瘤的目的。微波频率为 300 MHz~30 GHz,一般使用频率为 2 450 MHz,电流高度集中,微波电极周围的水分子的极子在高频电场的作用下发生振动产生摩擦热,并向周围传导,短时间内达到 60~107℃的局部高温,微波周围肿瘤细胞凝固坏死。并且 PMCT 可增强机体局部和全身的细胞免疫功能,以彻底消灭肿瘤及残存瘤细胞,预防肿瘤复发。

(二)适应证和禁忌证 同 RFA,除弥漫性病变、肝门区病变或严重心、肝、肾功能不全外,一般均可行 PMCT 治疗。

(三)临床疗效 对 13 例患者 17 个病灶行 PMCT,其中 3 例术前曾行 TACE 治疗,1 例行 PEI,结果直径小于 2 cm 者 8/10 完全坏死,2.1 cm 以上者仅 2/7 完全坏死,但术前 9 例 AFP 升高者术后 1 个月均下降。利用 B 超作为导引工具对 120 例肝细胞癌患者 174 个肿瘤结节行 PMCT 治疗显示,1、3、5 年生存率分别为 92.5%、70.1%、67.3%,复发率分别为 30.1%、37.2%、46.7%,说明优于其他介入治疗方法。对 90 例直径在 2 cm 以下肝细胞癌分别行 PMCT 和 PEI 治疗,结果高分化的 HCC 中,PMCT 5 年生存率为 70%,PEI 组为 78%,两组之间无显著性差异;而中分化或低分化的 HCC 中,PMCT 组 5 年生存率为 78%,明显优于 PEI 组(35%)。

(四)问题及解决措施 PMCT 研究多限于直径在 3 cm 以下的小病灶的治疗。治疗直径小于 3 cm 的肿瘤疗效显著,但对直径大于 3 cm 的肿瘤,凝固的彻底性及减少复发尚需进一步研究。为了扩大凝固范围,应联合 TACE 或 PEI 术治疗。有报道采用阻断肝血流,减少热流失可减少 PMCT 治疗后肿瘤的复发。另外,改进微波仪、一次同时插入多根电



极等有望增加 PMCT 的疗效。

### 三、LITT 治疗

(一) 作用机制及适应证 LITT 是 1983 年开始利用激光技术将光导石英纤维插入到肿瘤内, 这种方法的能量传递是侵袭性的, 激光类型有  $\text{CO}_2$  激光、Nd:YAG 激光、KTP 激光和半导体激光等, 常用波长 1 064 nm 的 Nd:YAG 激光作用于靶区转换成热, 引起病变组织凝固坏死, 之后出现退行性变和萎缩, 并且肿瘤热疗后能提高机体的免疫功能, 而病灶周围组织结构仅有轻度损伤。LITT 适应证及禁忌证与 RFA 相似。

(二) 疗效评价及存在的问题 有报道一组病例, 以局部肿瘤控制率和累积生成时间来评估疗效, 肝肿瘤 LITT 治疗的局部肿瘤控制率为 71% ~ 79%, 累积生存时间为 45.7 月。另一组资料显示, LITT 治疗小肝癌 100% (15/15) 坏死, 1、2、3 年累计生存率分别为 92%、68%、40%; 而对大肝癌, 与 TACE 结合能提高疗效, 说明 LITT 治疗肝癌有一定效果。但由于其对于病灶直径大于 5 cm 以上者效果不佳, CT 对治疗过程中监控敏感性不及 MRI, 本法的应用受限制。目前较多应用在超声及 MR 引导介入治疗上。

### CT 引导下瘤内基因注射治疗肝癌

#### 一、作用机制

肝癌的发生与个体基因缺陷有关, 多基因、多阶段的癌基因或抑癌基因变异构成肝癌发生发展的分子基础。肝癌侵袭和复发、转移与癌基因和抑癌基因有一定的相关性。肝癌的基因治疗是从基因水平调控靶细胞目的基因的表达, 达到杀伤或抑制肿瘤

细胞。基因治疗的关键技术, 是能将外源目的基因转移到人体内并能适度表达。基因介入放射学主要研究方向在于通过介入技术将特异基因物质介导至特定的靶位点, 利用介入材料作为特异基因作用于人体不同部位的介质。前者可利用立体定位穿刺法, 利用 CT 导向下瘤内基因注射可能提高基因转染率和治疗效果, 使肿瘤细胞凋亡, 达到抑癌、治癌的目的。它是研究肝癌基因治疗给药途径的一个重要方向。

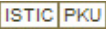
#### 二、疗效评价及展望

基因治疗不良反应少而且弱, 但绝大多数病例没有明确的临床疗效。原因在于对肿瘤分子病理学了解有限, 和目前基因转移、表达率低。肝癌基因治疗在体内试验结果不如体外试验, CT 引导下注射基因治疗, 即使多点注射, 也难以使全部肿瘤细胞接触到药物, 对体积较小的肿瘤还存在给药体积受限的问题, 对深部肿瘤可能更不适用, 目前仍未应用于临床。随着研究的进一步深入, 基因治疗的“旁观者效应”进一步阐明以及对基因表达和调控机制方面更深的了解, CT 引导下瘤内注射基因将来可能在肝癌治疗中发挥重要作用。

### 结 语

CT 引导下介入治疗肝癌为微创性技术, 其优点是实时监测、简单易行、重复性好, 与 B 超相比其定位准确、不易遗漏病变及并发症少等。但对大肝癌的治疗仍不理想。相信随着在介入器械、技术及方法上的不断探索, 以及与外科手术、TACE、放化疗、生物基因治疗等综合治疗的有机结合, 改善肝癌患者目前的生存状况, 将会有广阔的应用前景。

(收稿日期 2003-10-07)

作者: 张家文, 刘斌  
作者单位: 230022, 合肥, 安徽医科大学第一附属医院放射科  
刊名: 介入放射学杂志   
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2004, 13(1)  
被引用次数: 1次

引证文献(1条)

1. 唐孝华, 何国德, 周文香, 李静秋, 林斌, 陈小江, 屈丽琼, 蒋君 CT引导下弧形头端穿刺针在大肝癌乙醇注射治疗中的应用[期刊论文]-实用放射学杂志 2007(9)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200401031.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200401031.aspx)  
授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 4412eec7-1bb3-4d79-8413-9e2b0096c981

下载时间: 2010年11月11日