

原发性肝癌介入治疗的现状及评价

廖凯兵, 韩琼, 梁惠民

【中图分类号】R815; R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2005)06-0555-04

原发性肝细胞癌(primary hepatocellular carcinoma, PH-CC)是世界范围内一种常见的恶性肿瘤,以亚洲和非洲多见,其发病率万分之一,欧美较少见,仅 1~2 人/10 万。全世界每年发生肝癌约 25 万余例,其中 45% 发生在中国。我国每年约 10 万人死于肝癌,仅次于胃癌和肺癌,居第三位。目前,肝癌首选治疗方法仍是手术切除,但由于其特殊的病理特点,患者早期常无症状,经发现时多已至中晚期,能手术切除者仅占 10%~15%^[1]。近年来,肝癌的介入治疗已获得令人鼓舞的疗效,并逐渐成为非手术治疗中最有效且最成熟的一种治疗方法^[2-5]。

肝动脉化疗栓塞

正常肝脏的血供 25% 来自于肝动脉,75% 来自于门静脉。肝癌的血供主要来源于肝动脉,只要阻断了肝动脉血流,可使肿瘤缺血坏死而达到治疗作用。大量血管造影临床材料表明,直径>2 cm 的 PHCC,除少数弥漫型或硬化小结节型(约占 5%~7%)外,均为肝动脉供血的多血供型,故行肝动脉结扎或栓塞,可引起大部分多血供肿瘤的瘤体缺血坏死。国内学者进一步研究发现,大部分 PHCC 结节受肝动脉和门静脉的双重血供,门静脉分支多在肿瘤的周边,而肝动脉则直接深入到肿瘤中心,在两者之间有细小的吻合支形成^[7]。由于肿瘤血管的差异性,肿瘤血供的特点以及栓塞后引起的肝动脉-门静脉间交通支开放^[8],只有极少数 PHCC 行 TACE 治疗后可获得完全坏死,绝大部分在肿瘤周边、肿瘤包膜下及包膜内显微镜下可见存活的肝癌细胞。而且,TACE 对大部分门静脉癌栓治疗无效。

自从 1996 年 Goidstein 首创行肝动脉化疗栓塞治疗(trans-hepatic arterial chemo-embolization, TACE)肝癌获得成功后,肝动脉栓塞术被公认为是不能手术切除的中晚期肝癌的重要治疗方法。目前,临床上最常使用的栓塞剂是超液化碘油。碘油为末梢型栓塞剂并可停留在肿瘤的末梢血管内,形成持久的栓塞作用,并可防止侧支循环形成。当联合肝动脉栓塞术(TAE)局部用药时,化疗药物混在碘油内,使治疗部位的药物浓度显著提高。药物化学动力学研究证明,经肝动脉给药时,肝内的药物浓度为静脉给药的 2~22 倍,肝中药物浓度为全身的 100~400 倍,药物与血浆蛋白的结合量明显减少,因此可提高疗效,减少不良反应^[9]。临床应用于 TACE 的药物有 5-Fu、丝裂霉素、表阿霉素、顺铂、中药制剂、玻璃微球等,一般都联合用药。值得一提的是自从冯敢生等^[10,11]首次将中药白芨注入肝

动脉治疗肝癌患者取得明显疗效以来,介入中西医结合治疗肝癌在国内如雨后春笋般开展起来。

Thomas 等^[12]认为肝癌 TACE 的适应症是 Child A 级,即螺旋 CT 表现为结节或弥漫性生长;无肝外病变的临床或影像表现(如淋巴结、肺、骨转移或腹膜腔种植等);无门静脉主干部分或完全性栓塞。Itsubo 等^[13]建议 TACE 用于 Child A 级,对 Child B~C 级或 Okuda II 级~III 级病例无甚帮助,亚肝段栓塞可作为完全由肝动脉供血的单发小 HCC 的最初治疗方法,安全有效。TACE 禁忌证:①肝功能损害,血清总胆红素及谷草或谷丙转氨酶>正常的 2 倍,中等量腹水;②凝血功能明显异常,有出血倾向,白细胞 $\leq 3.0 \times 10^9/L$,血小板 $\leq 50 \times 10^9/L$;③门静脉癌栓广泛(左、右支)或主干阻塞(但可做 TAI);④显著的肝静脉高压或近期内有上消化道静脉曲张破裂出血;⑤肝肿瘤占全肝 70% 以上;⑥肝内或肝外广泛转移;⑦全身状况差或其他器官如心、脑、肺、肾等有严重疾病的患者^[14]。

经过多年大量病例的治疗实践,国内外文献公认 TACE 能提高患者的生活质量,延长生存期,且 TACE 较安全、严重并发症少。打田日出夫^[15]报道 TACE 治疗 PHCC 患者的 1~3 年生存率分别为 60.4%、42.9%、28%。经 TACE 治疗后肿瘤缩小并获得二期切除约占 TACE 总例数的 6.2%~11.2%,二期切除者 5 年生存率与小肝癌切除者相近^[16]。有少数病例经多次 TACE 和综合疗法后肿瘤缩小、消失,有的至今生存 10~20 年以上,达到基本治愈的疗效^[17]。

TACE 疗法目前还存在许多的缺点和难点影响其疗效。首先是合并门静脉癌栓患者的治疗问题。肝癌合并门静脉癌栓者可达 62.2%~90.2%。对这类患者如放弃治疗,其生存期仅 3~6 个月,因此对门静脉分支癌栓的病例行 TACE 是国内外学者的一致共识。对门静脉主干有癌栓是否宜做 TACE 治疗,目前有不同意见,因为相当多的作者持否定意见。Ralls^[18]发现即使同一患者,门静脉的向肝血流也不是恒定不变的。当肝动脉血流被阻断时,门静脉离肝血流会变为向肝血流以满足肝供血的需要;此外肝脏还可从门静脉血中提取高比率的氧以提高对门静脉循环的更有效利用,这些都说明肝脏具有防范缺血坏死的能力。所以肝功能良好的合并门静脉癌栓的肝癌患者一般能够完全渡过 TACE 后的危险。

对于能手术切除的肝癌,术前是否行 TACE,目前存在不同意见。有作者认为术前行 TACE 可使肿瘤体积缩小,减少术中出血量及术中因挤压而造成的癌细胞播散,从而主张对 PH-CC 患者术前常规行 TACE^[19]。1995 年 Wu 等^[20]报道,将 52 例可切除的 PHCC 随机分为两组。A 组为术前行 1~5 次 TACE 后手术切除病例,B 组为诊断成立后即行手术切除病例。结果表明,两组术中出血量、手术并发症发生率、手术死亡率比

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科血管室
作者简介:廖凯兵(1972-),男,湖北武汉人,主治医师,硕士,主要从事介入放射学工作。

较,差异无显著性意义,术后无瘤生存率差异亦无显著性意义;但术中发发现邻近器官转移而被切除的发生率,A 组明显高于 B 组,实际生存率 A 组明显低于 B 组,因此主张术前 TACE 是不可取的,应该避免。

肝癌切除术后有选择性的行预防性 TACE 是提高疗效的重要手段。术后行 TACE 的主要作用是对术后可能残存的微小癌灶进一步杀灭。一项对高危复发病例(肿瘤无包膜,有卫星结节,手术未达到根治切除标准,增殖细胞核抗原 PCNA 高指数或 P53 表达强阳性等)术后辅以 TACE 治疗的前瞻性对照研究提示,术后 TACE 组和单纯根治性切除组相比,前组病例肝内复发率从 52.3%降至 24.5%,4 年生存率从 33.5%提高至 53.7%^[21]。

影响 TACE 疗效的因素。近年来有学者进行前瞻性随机对照研究认为,TACE 确有杀灭肿瘤提高中晚期肝癌疗效的一面,但有些病例也显示了该疗法的局限性^[22,23],甚至表现出疗效更差的一面。研究表明经 TACE 治疗后,虽有 73%的肝癌患者 50%以上的肿瘤组织出现坏死,但仅有 5%是完全坏死,而残存的癌细胞会具有或产生更强的增殖和侵袭能力,如有的病例 TACE 后短期内出现多处或弥漫性播散灶,有的出现肺内多发转移灶等;此外肝癌结节周围区或包膜下常有存活的癌细胞,加之周围侧支血供很快建立,残留癌组织很快增殖;肝癌患者多伴肝硬化、门静脉高压等,TACE 后绝大多数患者会出现肝功能损害,部分可发生上消化道大出血、肝功能衰竭等严重并发症,多次 TACE 治疗后,可导致肝萎缩和严重肝功能失代偿,进而加重了病情;此外,肿瘤的大小、血供以及患者肝功能状况等均是影响 TACE 疗效的因素。

经皮穿刺介入治疗

1. 经皮穿刺瘤内药物注射

注射药物包括无水乙醇、醋酸、高温蒸馏水或盐水等。其中瘤内无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)日本 1983 年率先报道,随后这一方法被广泛采用。PEI 的原理是利用高浓度酒精迅速使细胞膜脱水 and 蛋白质变性而发生凝固坏死,随后引起纤维化和小血管栓塞,导致肿瘤细胞死亡。在超声波引导下,将穿刺针直接刺入肿瘤内注入无水酒精,酒精向针头四周浸润,浸润区域内的癌细胞坏死。目前 PEI 正逐渐成为小肝癌的首选治疗方法,由于这一方法简单易行,故已有大量的临床应用报道。Rebouche^[24]报道 PEI 治疗小肝癌的 1 年、3 年、5 年生存率分别为 95.3%、65%、33%。Isobe 报道 PEI 治疗小肝癌的 1~3 年复发率分别为 37%、49%、53%,生存率分别为 95%、81%、70%。无水酒精瘤内注射治疗肝癌特别是小肝癌效果肯定,对中晚期肝癌同样不失为一种延长生存时间的有效方法,但是如何更彻底地杀死肿瘤,尤其是较大肿瘤边界的残存癌细胞以及如何在治疗原发性肿块的同时,控制肿瘤的复发等问题,还有待进一步探索。利用浓醋酸的强大腐蚀作用,将其直接注入肿瘤内,用于治疗肝癌已见报道。注入浓醋酸后在其浸润、穿透的部位 1 d 后即形成一团块状的坏死,2~3 d 后即有纤维蛋白包绕,而更长时间后坏死区能被逐渐吸收。

即使浓度 15%的醋酸引起的坏死也要比相同剂量无水酒精所致的坏死范围要大,因此认为醋酸局部注入治疗要更优于无水酒精的治疗^[25]。Ohnishi 等^[26]报道超声引导下小肝癌内醋酸注入治疗,1~5 年的生存率分别为 95%、87%、80%、63%、43%,其疗效要优于 PEI。据现有少量文献报道,醋酸注入肝癌局部的治疗方法是一个很有前途的新途径,但是这样的报道还不多。因此这一方法尚需进一步研究规范。

高温蒸馏水或盐水瘤内注射疗法(PHDI),首先由 Honda 于 1991 年报道^[27]。热盐水注入肿瘤内,使局部肿瘤组织发生热凝固性坏死,因为注入的是生理盐水,所以不会出现如酒精和其他化学药物注射所引起的毒性反应,一次注射量可达 30 ml,其热凝固范围广,组织坏死彻底,一般注射 2~3 次即可获满意的疗效。Veltri 等^[28]报道热盐水注射所引起的局部疼痛比酒精轻,患者更容易接受,首次注射的液体量比酒精多,注射次数比酒精少,更安全。因此,他们认为 PHDI 是一种有效的肝癌局部疗法。

2. 射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA)

RFA 是近几年兴起的一种新的热疗方法,国内外报道较多,其对肝癌的治疗已达到较为满意的效果。RFA 是通过一带鞘针,在超声、CT 的引导下经皮插入 PHCC 瘤体内,通过针尖的单个或多个电极发出的射频波,激发组织细胞中离子相互撞击,产生 80℃~100℃高温,从而杀死肿瘤细胞。RFA 可使肿瘤周围的血管凝固,阻断肿瘤血供,防止肿瘤转移。局部肿瘤热疗还可刺激机体的免疫系统抑制残留肿瘤组织的生长^[29]。Poggi 等^[30]对 15 例不能手术切除的 PHCC 患者行经皮肝癌射频治疗,肿瘤直径 1.5~6.2 cm(平均 2~3 cm)。15 个肿瘤经一次射频治疗后完全坏死;在 3~24 个月的随访中,76%(11/15)患者无局部或远处肿瘤复发。作者认为 RFA 对不能切除的肝癌是一种简单、易耐受和有效的治疗方法。Rossi 等^[31]报道 39 例癌结节直径<4 cm 的小肝癌和 11 例转移性肝癌 RFA 治疗后,原发性肝癌中位生存期 44 个月;在平均约 22.6 个月的随访中,局部复发率<10%;1 年、3 年、5 年生存率分别为 94%、68%、40%。

此疗法适用于肝功能差、年老或肿瘤位于肝中央区、肝门区等不宜手术治疗者;或手术困难的复发性肝癌(直径<5 cm,尤其是<3 cm)的病例;无手术指征的大肝癌也可试用,配合 TACE 综合治疗可提高疗效。虽然 RFA 疗法有安全、适应症广、疗效可靠等优点,但也应注意穿刺出血、脓肿形成、邻近脏器损伤、穿孔等并发症。严重肝功能不全伴有黄疸和大量腹水者、严重恶液质、急性感染、不能纠正的凝血功能障碍、妊娠妇女等为其禁忌证。

3. 经皮微波固化治疗(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)

Seki 等^[32]1994 年首次报道了 PMCT 肝癌。近年来随着 PMCT 在肝癌治疗中的广泛应用,相应设备、操作技术及其临床疗效、并发症等方面的研究也取得很大进展。此方法多用于治疗 TACE 失败的肝癌患者。原理是通过微波热效应,使肿瘤组织加温至 50℃以上,致瘤组织凝固坏死以达到治疗目的。此

外, PMCT 也可引起机体局部组织理化性质的变化, 可提高机体免疫力。目前认为 PMCT 对直径 ≤ 2 cm 的肿瘤结节效果好, 而对直径 > 2 cm 肿瘤的疗效结论尚不统一。Seki 等^[33] 对 48 例直径 < 2 cm 的 PHCC 进行 PMCT 治疗, 患者 5 年生存率为 70%, 故其认为 PMCT 对直径 < 2 cm 的中、低分化 PHCC 的疗效比 PEI 好, 而且 PMCT 治疗前 1~2 d 给予 TACE 可提高效果。Sato 等^[34] 报道应用 PMCT 治疗 19 例不能切除的肝癌(直径 5~9 cm), 31 个病灶中 28 个完全消融获得根治, 2 例长期存活, 10 例无瘤生存 10~64 个月, 3 例带瘤生存 17~22 个月, 疗效满意。

PMCT 对肿瘤疗效满意, 特别对那些肝硬化重、肝功能异常、肿瘤位置特殊、手术风险大或要切除大块肝组织的小肝癌, MCT 无疑是一种简便安全、疗效好的方法。也有报道^[35] 此疗法可导致肝功能衰竭、出血、周围脏器特别是胆道损伤等并发症, 故术前应注意适应症选择和术中细致的操作。

4. 冷冻治疗

冷冻治疗肝癌在国内外已开展多年, 获得一定疗效。冷冻治疗是使癌组织原位冻凝、融化的一个过程, 它对组织和细胞的杀伤是无选择性的, 温度在 -40°C 以下时所有细胞都会发生细胞内凝固。冷冻治疗时组织损伤分为直接和间接损伤。直接损伤包括细胞内外冰形成, 细胞脱水破裂; 间接损伤为细胞结构完整性的破坏、小血管损伤引起的血小板-纤维索性栓子沉积导致的组织缺血坏死^[36]。

近年来对肝癌的冷冻治疗多采用两个冻融周期: 肿瘤快速冻凝形成局部冰球 $\rightarrow$ 冰球外围 1 cm 范围缓慢溶解 $\rightarrow$ 冰球边缘再次冻凝 $\rightarrow$ 冰球完全融化治疗结束^[37]。这一方法适应证是: ①肝内多个病灶, 不能手术切除者; ②合并肝硬化, 肝功能差不能耐受手术者; ③肝癌术后复发, 不能耐受再次手术者; ④肿瘤靠近肝门或肝内较大脉管, 手术切除困难者; ⑤多发的转移性肝癌。肝癌的冷冻治疗效果与多种因素有关, 通常局限性病灶在 5 cm 以下者治疗效果优于较大的弥漫性病变。B 超下见冰球超过肿瘤范围 1 cm 以上可获得类似肝叶切除的效果。国外有学者报道 123 例肝转移癌治疗后 5 年生存率达 44%, 5 年无瘤生存率为 30%, 10 年生存率 19%, 疗效显著。对于 > 5 cm 的大肝癌, 配合 TACE 治疗仍有相当的治愈率, 明显延长患者生存率。

有作者研究^[38], 冷冻治疗后患者术后 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 及 NK 细胞等多种免疫指标均有明显上升, 提示该治疗可激发机体免疫功能, 增强抗肿瘤效应。

由于该疗法创伤小、恢复快、不影响机体免疫功能, 常可获得良好的疗效。并发症有针道或肝包膜出血、上消化道大出血、邻近器官损伤、血红蛋白尿甚至导致肾功能不全等。对较大肿瘤的治疗, 术中需输液加温或铺电热毯加温防止冷休克, 术后行碱化尿液、利尿等以保护肾功能。

5. 经皮激光热疗(laser-induced thermotherapy, LITT)

LITT 是在超声引导下将穿刺针经皮插入肝癌组织内, 再经穿刺针插入光纤至肝癌瘤体, 行激光照射, 产生局部热效应, 组织内温度迅速上升达 $55^{\circ}\text{C} \sim 65^{\circ}\text{C}$ 时, 使癌细胞的功能和状态

发生不可逆性改变如溶酶体被激活, 细胞内结构蛋白和酶蛋白均发生变性, 肿瘤组织产生热凝固性坏死, 达到消除肿瘤的目的。1983 年由 Bown^[39] 首创用于治疗实体瘤, 适应证包括原发性肝癌及肝转移癌, 由于癌组织累及多个肝叶或肝功能明显异常或全身状况差不能耐受手术以及不愿手术者。一般来说, 理想的 LITT 患者肝癌直径 < 5 cm, 肿瘤数目 < 5 个, 并且无明显肝外侵犯。Vogl 等^[40] 利用 LITT 治疗 676 例肝癌(1914 个肿瘤)患者, 95% 的肿瘤达到完全性坏死, 凝固性坏死范围超过肿瘤边缘 5 mm, 患者平均生存时间 35 个月, 未发现严重并发症。LITT 尤其适合治疗肝转移癌。Vogl 等^[41] 治疗 846 例不同来源肝转移癌显示, 平均生存时间达 4 年, 可作为肝转移癌手术切除的替代疗法。LITT 安全、术中术后并发症少且多数轻微, 也有少数报告肝功能障碍、感染、出血、致死等并发症。LITT 对直径较大且形态不规则的肿瘤治疗效果不理想, 同时也缺乏大组随机病例及远期疗效的研究。

综上所述, 对不能手术的原发性肝癌, 应首先全面考虑患者的病情, 然后结合各种疗法的优缺点, 实行综合治疗才能获得最佳疗效, 综合介入治疗将成为治疗恶性肿瘤的趋势。不过本文所提到的治疗 PHCC 的各种介入方法要获得突破性进展, 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。

参考文献:

- [1] Wu MC, Chen H. Hepatectomy for Primary Liver Cancer in 1102 Cases[J]. Asia J Surg, 1994, 17(1): 14.
- [2] Higuchi T, Kikuchi M, Okuzaki. Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Hepatic Arterial Embolization: a Histopathologic Study of 84 Resected Cases[J]. Cancer, 1994, 73(31): 2259-2261.
- [3] 吴孟超. 原发性肝癌的治疗进展[J]. 中华医学信息导报, 2002, 1(1): 10-11.
- [4] Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular Carcinoma: Radiofrequency Ablation of Medium and Large Lesion[J]. Radiology, 2000, 214(7): 761-768.
- [5] Dong BW, Liang P, Yu XL, et al. Percutaneous Sonographically Guided Microwave Coagulation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Result in 234 Patient[J]. AJR, 2003, 180(15): 1547-1555.
- [6] Breedis C, Young Y. The Blood Supply of Neoplasms in the Liver[J]. Am J Pathol, 1954, 30(9): 969.
- [7] 陆才德. 肝脏肿瘤的血供[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 1991, 1(1): 19.
- [8] Ackerman NB. Experimental Studies on the Role of the Portal Circulation in Hepatic Tumor Vascularity[J]. Cancer, 1986, 58(8): 1653-1657.
- [9] 颜志平, 杨秉辉. 肿瘤介入疗法的进展[J]. 肿瘤, 1995, 15(4): 358.
- [10] 冯敢生, 颜小琼, 王丽雅. 中药白芨作为血管栓塞剂的动物实验研究和临床应用[J]. 中华放射学杂志, 1985, 19(3): 193-196.
- [11] Feng GS, Kramann B, Zheng CS, et al. Permanente Chemoembolisation des Leberkarzinoms Mit Dem Chinesischen Heilmittel Bletilla Striata: Langzeitergebnisse im Vergleich Mit Lipiodol-Mitomycin Gelfoam[J]. J Tongji Medical University, 1996, 16(2): 111-116.

- [12] Thomas JV, Trapp M, Schroeder H, et al. Transcatheter Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Volumetric and Morphologic Criteria for Assessment of Prognosis and Therapeutic Success—Results from a Liver Transplantation Center[J]. Radiology, 2000, 214(2): 349-357.
- [13] Isubo M, Koike K, Tsuno S, et al. Subsegmental Transcatheter Arterial Embolization for Small Hepatocellular Carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(45): 735-739.
- [14] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 52-53.
- [15] 打田日出夫. Interventional radiology の 现况[J]. 临床外科, 1987, 42(15): 1623.
- [16] 吴孟超, 陈汉. 原发性肝癌外科治疗[J]. 中华外科杂志, 1996, 34(12): 707-710.
- [17] 张智坚, 吴孟超, 刘崎, 等. 术前肝动脉化疗栓塞对肝细胞癌术后无瘤生存的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(3): 214-216.
- [18] Ralls PW. Color Doppler Sonography of the Hepatic Artery and Portal Venous System[J]. TJR, 1990, 155(3): 517-521.
- [19] Bisuth H, Moron M, Sherlock D, et al. Primart Treatment of Hepatocellular Carcinoma by Arterial Chemoembolization[J]. Am J Surg, 1992, 163(4): 387-394.
- [20] Wu CC, Ho YZ WL, et al. Preoperative Transcatheter Arterial Chemoembolization for Resectable Large Hepatocellular Carcinoma: a Reap Praisal[J]. Br J Sur, 1995, 82(1): 122-126.
- [21] 郭跃华. 经导管肝动脉化疗栓塞术进展[J]. 实用癌症杂志, 2002, 17(2): 219-220.
- [22] Seong J, Park, HC, Han KH, et al. Local Radiotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients who Failed with Transcatheter Arterial Chemoembolization[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(14): 1331-1335.
- [23] Seong J, Keum KC, Han KH, et al. Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and Local Radiotherapy of Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43(5): 393-397.
- [24] Rebouche CJ. The Ability Guine Pigs to Synthesize Carnitine at a Normal Rate from α -N-Trimethyllysine or α -Butyrobetaine in Vivo is Compromised by Experimental Citamine C Deficiency[J]. Metab Clin and Experi, 1995, 44(5): 624.
- [25] Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, et al. Small Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Ultrasound Guided Intratumoral Injection of Acetic Acid[J]. Radiology, 1994, 193(3): 747.
- [26] Ohnishi K, Nomura F, Ito S, et al. Prognosis of Small Hepatocellular Carcinoma (less than 3cm) after Percutaneous Acetic Injection: Study of 91 Cases[J]. Hepatology, 1996, 23(5): 994.
- [27] Honda N. Percutaneous Hot Water Injection Therapy (Phot) for the Treatment of Hepatic Tumor: Clinical Studies[J]. Jpn J Med Ultrasonics, 1991, 18(suppl II): 171.
- [28] Veltri A, Martina C, et al. Therapy of Malignant Hepatic Tumor Using Percutaneous Hot Saline Injections Feasibility Study and Preliminary Results[J]. Radiol Med Torino, 1995, 90(4): 463.
- [29] Pontiggia P, Mcilaren JR. The Biological Responses to Heat[J]. Adv Exp Med Biol, 1990, 267(3): 271-291.
- [30] Poggi G, Gatti C, Cupella F, et al. Percutaneous US-Guided Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma Results in 15 Patients[J]. Anticancer Res, 2001, 21(1B): 739-742.
- [31] Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous Treatment of Small Hepatic Tumor by an Expandable RF Needle Electrode[J]. Am J Reontgenol, 1998, 170(5): 1015-1022.
- [32] Seki T, Wadabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous Microwave Coagulation Therapy for Patients with Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison with Percutaneous Ethanol Injection Therapy[J]. Cancer, 1999, 85(17): 1694.
- [33] Seki T, Tamai T, Nadagawa T, et al. Combination Therapy with Transcatheter Arterial Chemoembolization and Percutaneous Microwave Coagulation Therapy for Hepatocellular Carcinoma[J]. Cancer, 2000, 89(11): 1245.
- [34] Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, et al. Sequential Percutaneous Microwave Coagulation Therapy for Liver Tumor[J]. Am J Surg, 1998, 174(4): 322-324.
- [35] Shimada S, Hirota M, Beppu T, et al. Complications and Management of Microwave Coagulation Therapy for Primary and Metastatic Liver Tumors[J]. Surg Today, 1998, 28(11): 1130-1137.
- [36] Gage AA, Montes M. Destruction of Hepatic and Splenic Tissue by Freezing and Heating[J]. Cryobiology, 1982, 19(2): 172-179.
- [37] Stewart GJ, Preketes A, Horton M, et al. Hepatic Cryotherapy: Double-Freezing Cycles Achieve Greater Hepatocellular Injury in Man[J]. Cryobiology, 1995, 32(3): 215-219.
- [38] Senming W, Jiren Z, Qiuping P, et al. The Treatment of Irresectable Liver Tumors by Percutaneous Targeted Ar-He Cryoablation[J]. International Journal of Morden Cancer Therapy, 2000, 3(1): 16-18.
- [39] Bown SG. Phototherapy in Tumors[J]. World J Surg, 1983, 7(6): 700-709.
- [40] Vogl TJ, Eichler K, Stranb R, et al. Laser-Induced Thermotherapy of Malignant Liver Tumors: General Principles Equipment(s), Procedure(s)-Side Effects, Complications and Results[J]. Eur J Ultrasound, 2001, 13(2): 117.
- [41] Vogl TJ, Straub R, Eichler K, et al. Modern Alternatives to Resection of Metastases—MR-Guided Laser-Induced Thermotherapy (LITT) and other Local Ablation Techniques[J]. Ther Umsch, 2001, 58(12): 718-725.

(收稿日期: 2004-09-13 修回日期: 2004-12-14)