

中国肿瘤微创治疗技术指南

中国研究型医院学会互联网医院分会

摘要: 目前肿瘤是人类面临的大健康威胁,对社会及患者造成很大的负担。随着微创技术的发展,越来越多的肿瘤可以采用微创治疗,不仅对患者的创伤更小,而且经济负担更低,更有利于患者治疗后回归社会,因此越来越多的患者更倾向于采用微创治疗。微创治疗的技术种类繁多,新技术不断涌现,不仅患者面临选择困难,肿瘤专科医师也无法全面掌握各种技术的优缺点及适应证。本指南旨在对目前临床较常用的各类微创技术进行汇总,以指导临床医师为患者采用最恰当的治疗方法。

关键词: 肿瘤;治疗;微创;技术

中图分类号:R730

文献标志码:A

doi:10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.18.02

The Chinese technical guideline of minimally invasive treatment for tumor

Internet Hospital Branch, Chinese Research Hospital Association

Abstract: Tumor is currently a major health threat to human beings, causing a great burden to society and patients. With the development of minimally invasive technology, more and more tumors can be treated with minimally invasive methods, which not only has less trauma to patients, but also has lower economic burden, and which is more helpful for patients to return to society after treatment. Therefore, more and more patients prefer minimally invasive treatment. There are many kinds of minimally invasive technologies and new technologies are constantly emerging, causing difficulties for patients to choose and for doctors in oncology specialty to fully grasp the advantages, disadvantages and indications of various technologies. This guide aims to summarize various minimally invasive technologies which has been commonly used in clinical practice so as to provide guidance for clinicians to adopt the most appropriate methods for patients.

Key words: tumor; treatment; minimally invasive; technique

Oncol Prog, 2022, 20(18)

1 肿瘤微创治疗概述

根据全球癌症流行病学数据库 GLOBOCAN 统计数据,2020 年全球范围内约有 1930 万恶性肿瘤新发病例及近 1000 万恶性肿瘤死亡病例^[1]。乳腺癌、肺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、肝癌是发病率前 6 位的恶性肿瘤,癌症相关死亡人数由高到低依次为肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、食管癌。预计在 2040 年全球癌症负担会增长到 2840 万例,相较于 2020 年增长 47%,发展中国家(64%~95%)的癌症负担增长会较发达国家(32%~56%)更重^[1]。在中国,2020 年有 4 568 754 例恶性肿瘤新发病例,有 3 002 899 例恶性肿瘤死亡病例,导致的伤残调整寿命年(disability-adjusted life year, DALY)为 67 340 309 人年。与英国和美国相比,中国恶性肿瘤的流行病学特点为发病率低,但癌症相关死亡率及 DALY 率高^[2]。来自国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院的一项国内多中心观察性研究表明,在其统计的国内医学中心中,52.8% 的肿瘤患者在初诊时即为晚期,且存在明显的城乡差异,与美国相比,中国中晚期恶性肿瘤中乳腺癌、肺癌和

结直肠癌的比例更高^[3]。由于恶性肿瘤的发病具有前述趋势和特点,中国因肿瘤带来的医疗和经济负担仍然巨大。此外,目前中国恶性肿瘤诊断时仍以中晚期居多,仍需要结合各种医疗技术,包括各种新型治疗技术,以制订完备的综合治疗方案。

目前临床中恶性肿瘤的治疗主要为多学科综合治疗模式,在考虑到恶性肿瘤患者耐受性的前提下,结合各肿瘤最新治疗指南,以延长恶性肿瘤患者总生存期和无复发生存期为目的,兼顾提高患者的生活质量、诊断治疗过程中的成本效益,从而为其制订最优的治疗方案。通常来说,恶性肿瘤的治疗需遵循局部处理和全身治疗并重的原则、分期治疗的原则、个体化治疗的原则、生存率和生活质量并重的原则、治疗方式和医疗技术不断求证更新的原则、中西医并重的原则、成本与效果并重的原则^[4]。

近年来随着医学技术的发展以及临床医学对治疗后生活质量的重视,微创理念也应运而生。英国泌尿外科医师 Wickham 率先提出“微创外科”这一名词,其最初的含义是以更小的切口甚至无

需切口的手术来替代需要“开放”的手术^[5]。法国医师 Mouret 在 1987 年完成世界首例腹腔镜下胆囊切除手术后,微创治疗的理念受到了广泛关注并得到了迅速发展^[6]。如今微创治疗的理念并非外科手术的专利,诸如介入治疗、内镜治疗、微波/射频/冷冻消融等技术也都可以被广泛地纳入微创治疗的范畴内。对于实体肿瘤如胃癌、结直肠癌等,其治疗方法通常是以手术为主的综合治疗,并且随着手术器械的更新换代及微创治疗理念的不断深入,腹腔镜甚至达芬奇机器人等已经成为临床中常用的手术设备。对于位置特殊的肿瘤(如鼻咽癌以及部分食管癌),放疗是其主要的治疗方式。对于淋巴造血系统肿瘤(如淋巴瘤、白血病等),通常以化疗为主。然而,依据肿瘤的具体种类、分期不同,除手术、放疗、化疗 3 种常见的治疗方法外,还需综合应用其他治疗手段。对于一些早期实体肿瘤(如部分早期食管癌、胃癌、结直肠癌等),以根治为目的且创伤更小的内镜治疗方式越来越受到临床医师的重视和认可,并逐渐写入一些恶性肿瘤的治疗指南中。对于一些晚期肿瘤,如临床遇到胆管癌合并胆总管梗阻、部分无根治性手术时机的肝癌、有手术指征的胃肠道原发肿瘤但合并远处寡转移灶等情况时,诸如内镜下支架置入术、介入治疗、射频或冷冻消融、瘤内注射等微创方式也越来越多地被应用到临床中,尽管这些方法可能不会带来远期生存获益,但在挽救手术、提高肿瘤的局部控制率和患者的生活质量等方面仍有不可忽视的作用。

然而,目前恶性肿瘤的微创治疗仍存在一定的问题,如临床实践中对微创技术应用的随意性和盲目性、缺乏具有科学性的临床实践指南的指导、新型微创技术或设备的不成熟性、各地医疗环境和条件的不均一性等都可能对恶性肿瘤多学科综合微创治疗在临床中的推广造成困难。本文通过回顾目前国内外最新研究进展,通过多学科专家共同参与,制定一项可供临床参考的肿瘤微创治疗技术指南,以期在恶性肿瘤的综合治疗层面进一步推动微创理念和微创技术在中国临床实践中更为规范、有序地开展,为相关临床研究提供参考和指导。

2 肿瘤介入治疗

2.1 简介

介入治疗是指在医学影像设备[如数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、CT、MRI、超声等]的引导下进行的一种微创治疗。介入治疗分为血管介入治疗和非血管介入治疗,即在不开刀暴露病灶的情况下,仅在皮肤上做几毫米的微小孔道,或经人体原有的腔道,在医学影像设备的引导下利用穿刺针、导管或其他介入器械

到达病灶局部进行治疗或明确诊断。本文介绍的介入治疗特指血管介入治疗。

由于介入治疗具有微创和疗效确切的特点,其已成为肿瘤治疗中继内科治疗、外科治疗、放疗之后的第四大支柱疗法。肿瘤介入治疗方法可分为:经动脉栓塞术(transarterial embolization, TAE)、经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经动脉灌注化疗(transarterial infusion, TAI)、经动脉放疗栓塞术(transarterial radiotherapy embolization, TARE)等。

TAE 是指从血管内将肿瘤或组织异常部分的血液供应阻断的过程,即通过股动脉或桡动脉将导管插入并引导到肿瘤或异常组织附近的动脉中,再注射明胶海绵或其他颗粒栓塞剂,从而阻塞动脉并阻止血液流向肿瘤或异常组织。TAE 可以采取治愈性的、暂时性的或姑息性的治疗措施,根据适应证,可能需要部分或完全阻塞血管,以致局灶性病变或整个靶器官的血流不同程度地减少或停止。

TACE 包括传统的 TACE (conventional transcatheter arterial chemoembolization, cTACE) 和载药微球 TACE (drug-eluting embolic transcatheter arterial chemoembolization, D-TACE)。cTACE 是指输注单个或多个化疗药物,混合或不混合碘油,同时联合或不联合明胶海绵、聚乙烯醇或微球等颗粒栓塞剂联合栓塞。D-TACE 是指给予载药微球栓塞,微球表面加载或吸附了化疗药物,可以持续在肿瘤内部进行药物释放并维持血管栓塞效果。

TAI 是一种局部化疗方法,其中化疗药物通过靶血管直接注射到肿瘤血管中。与传统静脉化疗相比,TAI 可显著提高局部肿瘤部位化疗药物的浓度,减少对周围正常组织的损害,降低化疗药物的不良反应。TAI 技术在肝脏中应用又称为肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC), 采用以奥沙利铂为基础的化疗方案进行持续灌注,近年来被证明在中晚期肝癌和转移性肝肿瘤的治疗中具有显著疗效。

TARE 是基于钇-90(⁹⁰Y) 放射微球经导管靶向肿瘤的放疗技术,该项技术被广泛应用于肝脏恶性肿瘤的选择性体内放疗(selective internal radiation therapy, SIRT) 中,即在肝脏病灶处,通过靶向的大剂量高能量β射线达到杀死肿瘤细胞的目的,同时可以很好地保护健康肝脏组织。

2.2 适应证

2.2.1 TAE ①先天性或获得性动脉瘤、假性动脉瘤、血管畸形等。②良性肿瘤或恶性肿瘤以血管栓塞进行姑息治疗(如减轻疼痛、减缓肿瘤生长或预防出血)或术前栓塞减少手术失血。常见的应用是肝脏恶性肿瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤、肾细胞

癌、盆腔恶性肿瘤和骨肿瘤等。③急性或复发性出血的治疗(如咯血、消化道出血、创伤后和医源性出血以及出血性肿瘤)。

2.2.2 TACE ①肝细胞肝癌:手术不可切除或无法手术肝癌的首选治疗;肝移植前的桥接治疗;晚期肝癌的姑息性治疗。②肝内胆管细胞癌:手术不可切除或无法手术;肝移植前的桥接治疗。③神经内分泌肿瘤肝转移:手术不可切除或无法手术;临床症状明显。④结直肠癌肝转移:手术不可切除或无法手术。⑤葡萄膜黑色素瘤肝转移:手术不可切除或无法手术。⑥其他肝转移瘤:局部进展性疾病,对全身治疗无反应。

2.2.3 TAI ①肝细胞肝癌:手术不可切除或无法手术;无法消融;无法进行TACE或TACE治疗后复发;弥漫型或合并门静脉癌栓。②结直肠癌肝转移:手术不可切除或无法手术。③晚期食管癌。

2.2.4 TARE ①肝细胞肝癌:手术不可切除或无法手术。②结直肠癌肝转移:手术不可切除或无法手术。③肝内胆管细胞癌:手术不可切除或无法手术。

2.3 技术优缺点

2.3.1 优点 ①提高疗效:医学影像技术引导使得整个治疗过程变得高度可见,从而提高了诊断的准确度并可以通过有针对性的治疗提高患者的治疗效果。②降低风险:与传统手术相比,介入治疗可以降低出血量和感染的发生风险以及避免开放手术带来的常见并发症。此外,由于仅使用局部麻醉和(或)中度镇静,麻醉风险较高的患者也会受益。最后,由于精准引导,降低了对周围健康身体部位造成损害的可能性。③减少疼痛:介入手术通过小切口进行,因此不需要缝线、缝合钉或大绷带。使用局部麻醉,因此在手术过程中或手术后疼痛相对轻微。④更短的恢复时间:由于介入治疗的微创本质,介入治疗后只需要很短的恢复时间。一般来说,与传统手术相比,介入治疗后患者能够更快地恢复日常生活。⑤可以进行门诊手术:由于介入治疗的微创本质,许多介入治疗可以在门诊完成,能够使患者在接受治疗的同一天回家。⑥医疗费用降低:门诊手术通常比住院手术费用低得多。

2.3.2 缺点 肿瘤介入治疗往往不是根治性的治疗,而是一种相对姑息性的治疗,单纯应用这种血管介入治疗不能完全达到根治肿瘤的效果,因此往往需要联合其他局部或全身性治疗手段。血管介入治疗通常需要在射线透视下完成,患者会遭受一定的辐射危害。

2.4 疗效

2002年的一项前瞻性III期临床试验显示,接受cTACE治疗的肝细胞癌患者比接受最佳支持性

治疗的患者具有明显的生存获益^[7]。该大型临床研究支持I级证据,因此cTACE被纳入肝细胞癌的官方治疗指南。一项Meta分析纳入了7项cTACE治疗不可切除的肝细胞癌的随机临床试验,结果显示,与接受保守治疗或其他全身治疗(如静脉注射5-氟尿嘧啶)的患者相比,接受cTACE治疗的患者2年生存率明显提高。无法手术的肝细胞癌患者的中位总生存期为4~7个月(可通过最大支持性治疗延长至约10个月)。cTACE治疗后患者的中位总生存期长达2年,尽管还是很短,但可以将一些患者转化为有手术机会^[8]。D-TACE增加了药物递送的效率,美国食品药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的一项前瞻性II期临床试验显示,大多数晚期(巴塞罗那分期为C期)肝细胞癌患者的中位总生存期为26个月,证实了D-TACE比cTACE有更大的潜力^[9-11]。

一份关于291例中晚期肝细胞癌患者长期结局的综合报告描述了cTACE治疗不同巴塞罗那分期和Child-Pugh分级肝细胞癌患者的不良反应、影像学表现和生存结局。该报告表明,与接受cTACE治疗的患者相比,接受TARE治疗的患者预后更好,并指出对于肝细胞癌和晚期肝病患者,TARE可能提供另一种治疗选择,在Child-Pugh A级和Child-Pugh B级患者中均可成功进行降级和移植。23%的患者根据欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)标准完全缓解。根据世界卫生组织(WHO)标准,部分缓解时间为6.6个月,根据EASL标准,部分缓解时间为2.1个月。在整个队列中,中位疾病进展时间(time to progression, TTP)为7.9个月,在没有门静脉癌栓形成(portal vein tumor thrombous, PVTT)的情况下,Child-Pugh A级患者的中位TTP为15.5个月,Child-Pugh B级患者的中位TTP为13.0个月。在PVTT存在的情况下,Child-Pugh A级和B级患者的中位TTP分别降至5.6个月和5.9个月。Child-Pugh A级患者的中位总生存期为17.2个月,没有PVTT或肝外疾病的Child-Pugh B级患者的中位总生存期为14.8个月。所有Child-Pugh B级患者的中位总生存期为7.7个月,包括合并PVTT和肝外疾病患者^[12-13]。

3 肿瘤内镜治疗

3.1 简介

近年来,随着内镜设备及技术的发展,越来越多的肿瘤可以通过内镜进行治疗,包括消化道肿瘤、呼吸道肿瘤、鼻咽喉肿瘤、胰胆系统肿瘤等,与肿瘤的其他治疗方法相比,内镜治疗具有创伤小、并发症少、恢复快、费用低等优点。总体来说,肿瘤的内镜治疗方法很多,但主要可归为两类,即肿

瘤的内镜下切除治疗和肿瘤的内镜下减症治疗。内镜下切除治疗包括内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)、经内镜黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)等；内镜下减症治疗包括消化道/呼吸道肿瘤内镜下支架植入术、内镜下空肠营养管植入术、内镜下经皮胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)、超声内镜引导下肿瘤介入治疗等。

3.2 适应证及技术优缺点

3.2.1 内镜下切除治疗 EMR 主要应用于下咽、食管、胃、十二指肠(非壶腹部)、十二指肠乳头、结直肠等消化道良性息肉及部分早期癌及癌前病变的切除。EMR 早在 1987 年就开始应用于临床, 最初主要用于常规活检难以确诊的病变或对肿瘤浸润深度难以估计的患者进行大块活检, 后来逐步应用于早期消化道肿瘤的治疗, 并获得了很好的临床疗效。适应证: 主要应用于胃肠道良性息肉、早期消化道癌及癌前病变(局限于黏膜内、病变小于 2 cm、抬举征阳性)的切除。技术优缺点: EMR 用于早期消化道肿瘤的治疗具有诸多优势, 其操作简单、安全有效、并发症少, 容易被内镜医师熟练掌握。但由于技术因素所限, EMR 主要适用于病灶较小、浸润较浅的病变, 对于较大病灶, EMR 往往很难一次性整块切除, 而且常导致病灶标本破碎, 不易进行有效的病理评估, 甚至引起肿瘤组织的局部残留或术后复发^[14]。因此, EMR 治疗的选择需要严格把握手术的适应证。

ESD 主要应用于下咽、食管、胃、十二指肠(非壶腹部)、结直肠等消化道早期癌及癌前病变的切除。ESD 是在 EMR 的基础上发展起来的一项新技术, 通过结合内镜下专用高频电刀及其他辅助设备治疗早期消化道肿瘤。与 EMR 相比, ESD 进一步扩大了手术的适应证, 具有更好的整块切除率, 并且能够减少病灶残留。因此, ESD 在肿瘤根治方面表现出了更大的优势。适应证: 主要应用于早期消化道癌及癌前病变(尤其适用于术前怀疑黏膜下浸润或病变大于 2 cm)的切除。技术优缺点: 与传统 EMR 相比, ESD 具有更多优势。①手术适应证的选择更为宽泛, 传统 EMR 手术仅适用于小于 2 cm、隆起比较明显的病灶, 但 ESD 对于大于 2 cm 的病变仍具有很好的疗效; ②ESD 对病灶的切除更为完整, 尤其是对于病灶较大的肿瘤, 有助于术后标本的病理学评估; ③ESD 术后肿瘤局部复发率更低, 主要是因为 ESD 切除肿瘤更完整, 局

部肿瘤组织残留更少, 尤其是对于病灶较大的患者。然而, 由于 ESD 手术切除的范围更大, 因此, ESD 术后出血、穿孔等并发症的发生率也相对较高。此外, 与 EMR 相比, ESD 的操作更为复杂, 技术难度更大, 对内镜医师的操作要求更高^[15-16]。

ESE 是 ESD 的发展和延伸, 这种方法只是将覆盖病灶的黏膜切开, 而不是做一个环周切口, 完整切除病变后用金属夹闭合切口。ESE 已广泛应用于消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)的切除。适应证: 主要适用于直径≥2 cm、术前超声内镜和 CT 检查确定肿瘤突向腔内的 SMT。对于直径 < 2 cm, 但起源较深, 内镜圈套切除困难的肿瘤, 也可行 ESE。技术优缺点: 操作简单, ESE 治疗 SMT 的完整切除率 > 90%, 但穿孔率高, 发生率为 0%~14%, 大部分穿孔可在内镜下处理。发生穿孔的危险因素包括肿瘤固定和肿瘤位于固有肌层及以下。

STER 是在经口内镜下食管括约肌切断术的基础上发展而来的一项新技术, 也是 ESD 技术的延伸。STER 主要适用于起源于固有肌层的 SMT。适应证: 主要适用于起源于固有肌层、直径 < 5 cm 的食管及胃 SMT。技术优缺点: STER 的一个主要局限在于有些部位的隧道很难建立, 如肠道壁薄弱, 无法建立隧道。然而, 在食管和胃 SMT 中, STER 治疗 SMT 的整块切除率达 78%~100%, 并发症主要包括气体相关并发症和胸腔积液, 大部分经保守治疗即可缓解。肿瘤形态不规则、起源于固有肌层深层、术中空气灌注和手术时间 > 60 min 均是发生术后主要并发症的独立危险因素^[17]。

EFTR 是指为了完整切除消化道管壁来源的, 特别是固有肌层深层的病变, 需将肿瘤连同消化道管壁全层一并切除的方法。内镜切除的同时伴有主动性穿孔和管壁的缺损, 该技术最早在 2001 年由国外专家首次提出并尝试, 目前已经成为起源于固有肌层深层并主要表现为腔外生长的 SMT 的首选治疗方法。适应证: 适用于起源于固有肌层深层、CT 检查或超声内镜检查发现肿瘤突向浆膜下或部分腔外生长以及 ESE 术中发现瘤体与浆膜层紧密粘连而无法分离的 SMT, 直径 > 5 cm 不能行 STER 治疗的食管 SMT; 部分抬举征阴性消化道癌前病变和早期癌; 少部分解剖困难部位结肠病变(如结肠憩室内腺瘤、阑尾开口内腺瘤)。技术优缺点: EFTR 技术目前可以完成消化道全层的切除, 但无法进行淋巴结清扫, 部分患者需要腹腔镜辅助, 采用双镜联合技术, EFTR 治疗 SMT 的完整切除率可达 87.5%~100%, 且并发症发生率极低, 仅有少数患者 EFTR 术后发生腹腔感染^[18]。内镜下成功修补穿孔, 避免外科手术修补及术后发

生腹膜炎是EFTR治疗成功的关键。

3.2.2 内镜下减症治疗 消化道/呼吸道肿瘤内镜下支架植入术:根据部位不同,可分为内镜下食管支架植入术、内镜下胃支架植入术、内镜下十二指肠支架植入术、内镜下结肠支架植入术、内镜下胰胆管支架植入术、内镜下呼吸道支架植入术等。适应证:良/恶性肿瘤所致的消化道/呼吸道不全梗阻或完全梗阻,主要用于缓解症状,为后续的放化疗、手术等争取时间。技术优缺点:相比外科造瘘、短路手术等方法,内镜下支架植入术操作简单、创伤更小,可以有效缓解患者梗阻症状,但同时也有支架脱落、支架致肿瘤出血或穿孔等风险,应由具有一定内镜操作经验的医师来完成。

内镜下空肠营养管植入术:80%~90%的恶性肿瘤患者会出现营养不良,只要胃肠道解剖和功能允许,应首选肠内营养。需要短期(≤ 4 周)肠内营养的患者,建议行内镜下空肠营养管植入术。适应证:已有梗阻症状的上消化道肿瘤患者;医师判断放化疗期间可能会出现梗阻症状,具有短期(≤ 4 周)营养风险的上消化道肿瘤患者。技术优缺点:内镜下营养管植入相比介入X线引导下营养管植入、外科空肠造瘘等方法,技术成功率更高、创伤更小,已成为上消化道肿瘤患者营养管植入的首选方法。但仍有部分完全梗阻患者无法成功放置营养管,并且营养管植入时间一般为4周左右,如果梗阻时间更长,则不适合应用营养管提供肠内营养。

PEG:80%~90%的恶性肿瘤患者会出现营养不良,只要胃肠道解剖和功能允许,应首选肠内营养。需要长期(> 4 周)肠内营养的患者,建议PEG。胃造瘘在国外应用较多,英国每年至少做17 000例PEG。适应证:需要进行放化疗的头颈部肿瘤、食管肿瘤患者出现危险因素(体重明显下降、高龄、吞咽困难、高放射剂量)时,提示患者需要长期(> 4 周)的肠内营养;肿瘤引起小肠梗阻需长期胃肠减压的患者。技术优缺点:与外科胃造瘘、CT引导下胃造瘘相比,PEG的技术成功率高,同时创伤较小,已成为胃造瘘的首选方法,但对于既往胃手术后、腹腔重度粘连的患者,选择PEG要相对慎重,同时PEG可能会造成伤口感染、造瘘管移位、造瘘口种植转移、腹膜炎等并发症,所以选择PEG时,要严格把握适应证,术前仔细评估,术后规范护理。

超声内镜引导下介入治疗:超声内镜引导下介入治疗技术是近年来发展最快的消化内镜技术,也是最有发展前景的消化内镜技术。目前主要包括:超声内镜引导下肝胃吻合(endoscopic ultrasound-hepatogastronomy, EUS-HGS)、超声内镜引导下胆肠吻合(endoscopic ultrasound-choledochoje-

junostomy, EUS-CDS)、超声内镜引导下胃肠吻合(endoscopic ultrasound-gastroenterostomy, EUS-GE)。适应证:由于良恶性肿瘤导致十二指肠或胆胰管梗阻,无法完成常规的消化道支架植入时,可选择超声内镜引导下介入治疗。技术优缺点:与经皮经肝胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)相比,EUS-HGS和EUS-CDS的技术成功率相当、创伤更小,同时可以进行胆汁的内引流,更有利于患者恢复,是内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)减黄技术失败之后的有利补充手段。与外科造瘘/短路等手术相比,EUS-GE的创伤更小,但有消化道瘘、支架脱落、再次梗阻等风险。总体来说,超声内镜引导下介入治疗技术的难度高,是目前最难的消化内镜技术之一,掌握起来较为困难,难以广泛推广,但也是目前最有发展前景的消化内镜技术之一,可以突破常规消化管道的束缚,实现不同管道的介入连接。

3.3 疗效

3.3.1 内镜治疗早期消化道癌及癌前病变 对于符合内镜治疗适应证的早期消化道癌及癌前病变患者,采用内镜下切除治疗可以获得与外科治疗相同的效果,但创伤更小、并发症更少、费用更少,且可使患者获得更高的生活质量。但是内镜治疗要严格把握适应证,术前应利用胃镜、放大内镜、超声内镜、增强CT、MRI等检查充分评估病变的大小、范围、深度、层次以及有无淋巴结转移等,术后病理再次评价,对于非治愈性切除、淋巴结转移风险高的患者追加治疗。同时规律的内镜及影像学随访也是十分必要的。

Pech等^[14]对1996年10月至2010年9月就诊于单中心的1000例连续食管黏膜腺癌患者(平均年龄69岁,男性861例)进行了研究,所有患者均进行了内镜下切除。结果发现,963例(96.3%)患者达到了完全缓解(定义为R₀切除且有一次内镜检查提示正常),因此认为,内镜治疗食管黏膜腺癌应成为国际治疗金标准。

2018年之前,内镜下治疗早期胃癌的绝对适应证是病灶直径 < 2 cm、肉眼可见黏膜内癌(临床分期为cT_{1a}期)、溃疡(ulcer, UL)(-)、分化型,而前瞻性II期临床研究JCOG-0607表明,对于病灶直径 > 2 cm、UL(-)、分化型cT_{1a}期或病灶直径 < 3 cm、UL(+)、分化型cT_{1a}期患者,内镜治疗的长期效果不逊色于外科治疗^[15]。因此,2018年出版的日本胃癌治疗指南(第五版)扩大了内镜治疗早期胃癌的绝对适应证。

对于早期结直肠肿瘤,内镜下切除治疗具有很好的效果,不同的切除方式具有不同的效果。张

亮等^[16]的Meta分析纳入了18项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),共1764例患者,最终结果提示对于早期结直肠肿瘤,ESD比EMR更加有效且复发率更低,但ESD操作技术难度高,并发症多。

3.3.2 内镜治疗消化道SMT 随着内镜检查的普及和超声内镜技术的发展,消化道SMT的检出率大幅度提高。内镜下切除SMT具有创伤小、恢复快、并发症少、费用低等优点。令狐恩强教授发明了STER,在其团队2019年发表的一篇文章中,共纳入了2012—2017年165例上消化道SMT患者,应用该技术后SMT的完整切除率高达78.7%,尤其是食管SMT的完整切除率更高,可达81.1%,并且没有患者需要追加外科手术^[17]。因此,STER被认为是上消化道SMT,尤其是起源于固有肌层的食管SMT的有效且安全的治疗方法^[18]。

北京军区总医院盛剑秋教授团队发表的一篇文章中共纳入了382例消化道SMT患者,最终证明,对于不同层次、大小的SMT,ESE、胃镜和腹腔镜双镜联合、STER以及EFTR等技术均是有效、微创且安全的治疗方法^[19]。

3.3.3 内镜治疗中晚期肿瘤所致梗阻 中晚期肿瘤所致梗阻直接影响患者的生命健康,同时影响患者进一步有效治疗的开展,内镜下减症微创治疗可有效缓解患者的梗阻症状,同时具有创伤小、恢复快等优点。

胰胆系统肿瘤所致的梗阻会引起黄疸等症状,影响患者的肝脏功能,缓解梗阻性黄疸的方法主要有PTCD及ERCP。Bao等^[20]于2021年发表的一篇研究中认为ERCP和PTCD治疗恶性胆道梗阻的疗效相当,且并发症较其他方法更少。ERCP减黄治疗经人体自然腔道完成,避免了部分有创操作,可以减少出血等并发症。ERCP在减症的同时可以实现组织学检查,对于梗阻性黄疸具有确诊价值。

胃肠道肿瘤所致梗阻的传统治疗方法是开腹行旁路手术或造瘘手术,目前首选的治疗方法是支架植入缓解梗阻,支架植入方法包括内镜下支架植入、X线引导下支架植入、内镜联合X线引导下支架植入等。内镜联合X线引导较单纯内镜或单纯X线引导下放置支架具有更高的临床缓解率、更少的操作时间及更低的并发症发生率。

对于胃出口梗阻、十二指肠梗阻和部分胰胆管扩张明显的梗阻性黄疸患者,还可以采用EUS下的介入治疗方法,包括超声内镜引导下胆道引流术(endoscopic ultrasound-biliary drainage, EUS-BD)、EUS-GE等。EUS-BD技术可以作为ERCP或PTCD操作失败后的有利补充,但EUS-BD操作难度大,需要有经验的内镜医师完成。EUS-GE是一

项安全且有效的缓解胃出口梗阻的内镜治疗技术,但仍需更多的研究进一步证实其效果。

4 肿瘤微创手术

4.1 简介

微创外科的理论和技术是20世纪后期外科学的重要发展之一。腔镜技术在普通外科手术中的广泛应用对外科治疗学产生了重要影响,明显改善了外科治疗的效果。腔镜技术在外科的应用发展了新的手术理念,改变了传统的手术方式和程序,突出了创新手术的特点,解决了部分常规手术难以克服的难题,具有良好的治疗效果和突出的美容效果,是外科技术的重要进展。腔镜技术最早应用于良性疾病的治疗,如胆囊切除术。随着微创技术及设备的发展,腔镜、机器人手术系统等在肿瘤切除中的应用日益广泛。

4.2 适应证

肿瘤的腔镜手术应该遵循开放手术的肿瘤根治原则:①肿瘤及周围组织整块切除;②肿瘤操作的非接触原则;③足够的切缘;④彻底的淋巴结清扫。腔镜及机器人微创手术由于缺乏触觉反馈,往往在进行较大肿瘤切除时存在违背非接触原则及淋巴结清扫不彻底的风险,因此目前大部分学科建议腔镜手术仅适用于早期肿瘤,不建议在进展期肿瘤中应用此类技术,但随着腔镜设备和外科医师技术的进步,已有部分进展期肿瘤(如胃癌)的腔镜手术可达到与开放手术同等的效果。

外科腔镜手术适应证如下。普外科:甲状腺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、胆管癌、肝癌、胰腺癌、胃肠道间质瘤等。胸外科:食管癌、周围型非小细胞肺癌、纵隔肿瘤等。泌尿科:肾癌、膀胱癌、前列腺癌等。妇科:宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等。

只要严格把握手术的适应证和禁忌证,坚持“根治第一,功能保护第二,美容第三”的原则,选择合适的患者利用腔镜技术行肿瘤根治是安全、可行的。但是术者必须具备丰富的开放手术经验以及娴熟的腔镜技术。

4.3 技术优缺点

4.3.1 优点 创伤小:由于传统开放手术所用光源在体外,为了使术野更加明亮以及更好地暴露术野,需要做更大切口,以胃肠道手术为例,手术切口往往需要20 cm以上才能达到暴露良好、视野清晰的目的,而腔镜技术通过腹腔镜光源将体外光源引入体内,图像放大且清晰,切口明显缩小。目前胃肠道手术均已达到完全腔镜下操作,手术切口的作用仅是取出标本,因此术后切口出血、皮下脂肪液化、切口感染、切口裂开或形成切口疝的概率很低。又比如在胸外科纵隔肿瘤的治疗中,传统手术需劈开胸骨才能进行,而胸腔镜仅需在侧

胸壁单孔就可完成手术,极大地减少了手术创伤,降低了患者的疼痛。

美观:更小、更隐秘的切口更加美观。以甲状腺肿瘤为例,由于甲状腺癌发病率的上升及患者对美容需求的提高,将传统颈部切口移至颈部以外成为甲状腺外科手术技术发展的焦点,各种颈外入路(经胸乳、乳晕、腋窝、耳后、口腔)的腔镜甲状腺手术相继被报道并在临床中推广应用,而经自然腔道手术的兴起将微创理念更进一步,患者术后几乎看不到明显的切口,无论是在生理上还是心理上都对患者术后恢复大有裨益。

对患者免疫功能的影响小:白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6对创伤和感染有较强的反应,是测定组织损伤程度的常用指标。Kuntz等^[21]在鼠结肠切除手术的实验中将IL-1和新蝶呤(Neopterin)作为观察指标。Neopterin属于蝶啶中间代谢产物,是一种细胞对外科创伤免疫反应的生化指标。在有炎症疾病、创伤和外科应激反应时其生物合成增加。结果表明,手术后开腹手术组Neopterin明显升高,术后第1天恢复至原有水平;而腹腔镜组和单纯麻醉组变化很少。手术后开腹手术组的IL-1开始升高,术后第1天达高峰,持续到第7天仍未恢复至原有水平;腹腔镜组有轻度变化,单纯麻醉组没有明显变化;手术后开腹手术组与腹腔镜组的IL-1比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。因此,该研究认为腹腔镜结肠切除引起免疫系统的改变小于开腹手术。Berguer等^[22]采用测定IL-2受体表面标志的方法观察淋巴细胞的活化情况,手术后24 h,采用腹腔镜胃底折叠术的动物血中辅助淋巴细胞抗原标志物对致分裂原引起的活化反应较开腹胃底折叠术更高。表明腹腔镜手术比开腹手术对辅助T淋巴细胞的免疫活化影响小,腹腔镜手术在手术后早期可能较好地保存细胞介导的免疫力。Burpee等^[23]将14头猪分成两组进行肝切除实验,一组行腹腔镜肝切除,另一组行传统开腹手术。两组的手术时间和出血量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。分别在手术前、手术后及术后第1、2、7天取血进行皮质酮、肿瘤坏死因子、IL-6、C反应蛋白测定,采用延迟高敏皮肤抗原试验评估免疫反应。结果显示,手术后开腹手术组的肿瘤坏死因子和IL-6水平均明显高于腹腔镜组,而两组的皮质酮和C反应蛋白无显著差异。延迟高敏皮肤抗原试验结果显示,腹腔镜组比开腹组有更大的反应($P < 0.05$),即更好地保存了免疫功能。Whelan等^[24]研究表明,与开腹手术相比,腹腔镜结肠切除手术能更好地保存细胞介导的免疫功能。免疫功能的较好保存不仅对减少术后并发症有益,对恶性肿瘤的远期治疗效果可

能也有影响。

术后恢复快:腹腔镜胆囊切除手术后当天或隔日患者便可下床活动和进食,一般在术后第2天出院,术后7~10天恢复正常活动。腹腔镜脾切除术后2天患者恢复肠功能,可进流食,术后在医院平均停留5天。腹腔镜结肠切除手术后患者的肠功能恢复时间、进食时间以及术后在医院停留时间均明显短于开腹手术。腹腔镜肾上腺切除术后2天患者可以进食和恢复独立活动,术后在医院停留2天,这些都比传统肾上腺切除手术短,且腹腔感染概率低,术后抗生素应用时间短,不良反应减少,胃肠道功能恢复快,术后第2天即可恢复进食,减少了术后输液量及输液时间,术后发生肠粘连、肠梗阻的可能性减少,术后早期恢复活动,预防了长时间卧床导致的肺部感染、深静脉血栓形成、尿潴留等并发症^[25]。

4.3.2 缺点 学习曲线长:腹腔镜下肝切除对技术要求很高,术者的经验是影响腹腔镜下肝切除手术安全性及患者预后的重要因素,需要术者掌握扎实的解剖学知识,具有丰富的临床手术经验和腔镜技巧。Tomassini等^[26]回顾性分析和统计了一名外科医师11年内腹腔镜肝切除的病例,对其学习曲线进行研究,结果提示,需要至少50次手术的锻炼,术者对于术中出血的控制才能明显改善;需要至少160次手术的锻炼,术者才能安全有效地完成腹腔镜下各种类型的肝切除术。此外,腹腔镜下肝血流阻断技术、肝脏边界的美兰或吲哚菁绿染色技术以及腹腔镜超声的定位技术等都需要一定时间的学习积累,才能做到熟练、精准地操作。新兴的3D腹腔镜技术能够为术者提供3D视野的纵深感,配合机器人辅助手术系统能实现腹腔镜下精准的解剖和操作。相比于传统腹腔镜,3D腹腔镜技术操作相对简单,有利于术者缝合止血等操作,学习难度降低,有助于缩短学习曲线。

腔镜手术独有的并发症:腹腔镜手术有其特有的操作方式,因此也伴随着特有的并发症,包括穿刺引起的出血、肠管损伤、Trocar孔疝和Trocar孔肿瘤种植等。腹腔镜手术的第一步是通过穿刺建立气腹,目前临幊上常用的建立气腹的方式包括Trocar穿刺法、气腹针法以及直视下置入Trocar建立气腹法。Trocar穿刺法的优势是方便快捷,但此法为盲穿,因此有可能引起出血和肠管损伤。而气腹针法和直视法更加安全,可在患者建立气腹困难时选择。Ertugrul等^[27]研究分析81例腹腔镜手术患者,Trocar穿刺法(39例)的并发症发生率为7.7%,而气腹针法(42例)无一例出现并发症。因此,在建立气腹时应优先选择皮肤最薄的脐部进行穿刺,利用布巾钳提起脐周皮肤,垂直、均匀、缓

慢及旋转用力进行穿刺。建立气腹后仔细观察是否有损伤,如出现损伤大血管可中转开腹止血。取出标本时重视穿刺孔和辅助切口的保护,并不会增加穿刺孔或辅助切口发生肿瘤种植的风险。手术结束前关腹时需仔细关闭Trocar孔的腹膜,防止出现Trocar孔疝。

4.4 疗效

21世纪是微创外科理念蓬勃发展的时代,腔镜技术是外科微创治疗的代表,获得了广泛认可,但其存在的弊端制约了这项技术的开展,目前仍只能在有经验的中心进行。相信随着腔镜手术器械的改进、手术方式的优化和医师经验的不断积累,腔镜技术能够摆脱其弊端的制约,在临幊上推广,最大程度地发挥优势。

5 肿瘤热消融治疗

5.1 简介

肿瘤热消融技术是针对某一脏器中特定的一个或多个肿瘤病灶,利用热产生的生物学效应直接导致病灶组织中的肿瘤细胞发生不可逆损伤或凝固性坏死的一种精准微创治疗技术。常见的热消融技术主要包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、激光消融(laser ablation, LA)、高强度聚焦超声消融(high-intensity focused ultrasound, HIFU)和不可逆电穿孔等。热消融技术多在影像学(如CT、超声、MRI等)引导下经皮穿刺实施,具有操作简便、微创、精准、疗效确切等优点,也可在腹腔镜下或开放手术中完成。

5.1.1 RFA RFA是目前治疗实体瘤应用时间最久的消融技术,其原理是将射频电极穿刺入肿瘤组织中,在375~500 kHz的高频交变电流作用下,肿瘤组织内的离子相互摩擦、碰撞而产生热生物学效应,局部温度可达60~120 °C,当组织被加热至60 °C以上时,可引起细胞凝固性坏死。RFA的消融体积取决于局部RFA产生的热量传导与循环血液及细胞外液间的热对流。

5.1.2 MWA MWA一般采用915 MHz或2450 MHz两种频率,是利用金属针或电极经皮穿刺抵达靶组织,以微波能量局灶性灭活靶组织的微创治疗手段。在微波电磁场作用下,肿瘤组织内的水分子、蛋白质分子等极性分子产生极高速振动,造成分子之间相互碰撞、相互摩擦,在短时间内产生60~150 °C的高温,从而导致细胞凝固性坏死。MWA最早于1988年在日本久留米大学进行试验性治疗并取得成功。随后日本及美国在该领域进行了系列改进,近年来随着中国综合国力的提升,MWA技术得到迅猛发展,无论是设备研发还是临床应用均处于国际领先水平。

5.1.3 LA 目前在LA中应用最广泛的是波长1064 nm的钕钇铝石榴石晶体激光。其原理如下:激光导入组织后,光子被组织的生色基团吸收后瞬间即可产生高热、压强等生物效应,使肿瘤组织变性、凝固、气化甚至炭化,从而达到杀灭肿瘤的目的。LA的特点:①消融范围较小(1.0 cm×1.5 cm),对周围组织损伤小;②由于激光能量可以瞬间释放,消融时间短;③光导纤维常用21-gauge的Chiba针导入,穿刺损伤小。因此LA对于最大径<1.0 cm的肿瘤有一定优势。

5.1.4 HIFU 原理为热效应,利用超声波将能量聚集到足够的强度,使焦点区域达到高温条件,进而破坏靶区组织,这一现象在组织病理学上表现为凝固性坏死,最终产生消融空化效应(使肿瘤细胞受到物理性破坏)和免疫效应(使坏死的肿瘤组织能够起到刺激机体免疫的作用)。

5.2 适应证

适应证:①良性肿瘤,包括结节性甲状腺肿和甲状腺腺瘤等病变较大有确切性压迫症状的甲状腺良性肿瘤、乳腺结节、子宫肌瘤、肝脏血管瘤(直径>5 cm、有临床症状)等。②恶性肿瘤,包括肝脏恶性肿瘤、乳腺癌、肝癌、骨肿瘤、胰腺癌。

目前热消融技术主要推荐应用于:①手术不能切除,或不能完全切除,或切除风险较大的原发性病灶;②心、肺、肝、肾功能不全,体质过弱,不宜手术的患者;③晚期患者延长生命、提高生活质量的姑息性治疗;④术后复发、转移性癌灶、多发癌灶的患者;⑤因各种原因拒绝手术的患者。

5.3 技术优缺点

5.3.1 RFA技术的优缺点 优点:RFA作为一种局部治疗手段,具有微创、安全、可靠和可以重复进行等优点,RFA治疗肝癌具有与外科手术类似的生存率,对于凝血功能差的患者影响小,且RFA治疗后能提高患者的免疫功能,对于高龄早期肿瘤患者,能够获得满意的局部肿瘤病灶控制,使患者长期生存,而对于中晚期肺癌患者,则能够减轻肿瘤负荷,作为综合治疗手段之一,可为后续的放疗、化疗和靶向治疗创造有利条件。

缺点:与手术治疗相比,RFA具有很多缺点,最大的不足是部分肿瘤无法完全消融,局部进展率相对较高,RFA不仅会造成疼痛、消融后综合征等并发症以及消融部位相关并发症,而且还存在场强分布局限于电极附近导致瘤内温度较低(100 °C左右)、加热速度较慢、受碳化及血流灌注影响较大、消融范围小、消融时间长、多针联合使用时电流相互干扰(双极射频除外)、需要体外电极、易引起皮肤灼伤、有心脏起搏器时属禁忌等弊端。

5.3.2 MWA技术的优缺点 优点:MWA属于微创

手术,患者损伤小,恢复快,并且操作相对简单,安全性高,无放化疗不良反应,对免疫系统的损伤小。更重要的是该技术适合中晚期、不能开刀、术后复发或转移性肿瘤,还可多次施治。此外MWA与其他消融技术相比具有热效率高、抗热沉效应好、可消融肿瘤范围较大、对皮肤损伤小以及治疗过程中疼痛感轻等特点,可用于有心脏起搏器等金属材料患者的消融手术。

缺点:MWA常见的并发症包括疼痛和消融后综合征,还有与消融部位相关的并发症,例如肺部消融后会出现气胸;肝肾消融后有可能会出现腹腔积液和腹腔出血;肾脏消融有可能导致血尿、继发性输尿管损伤,从而导致尿路梗阻;甲状腺消融后有可能导致喉返神经以及交感神经受损,从而出现声嘶及霍纳综合征等。疼痛是MWA最常见的并发症,毗邻胸膜的肺部病灶以及肝包膜旁的病灶更为敏感,在消融过程中疼痛剧烈,部分患者甚至不能耐受,且部分患者疼痛可能持续到消融后2周以上^[28]。消融后综合征也是常见的并发症,表现为低热、恶心、呕吐等身体不适,但大多能够自然消退,与消融范围及患者个体差异有关。大多数患者在消融术后1周内会有不同程度的不适感,部分患者可能持续2周以上。

5.3.3 LA技术优缺点 优点:LA治疗体内的肿瘤性病变,定位准确,可完全杀灭肿瘤病灶,避免了手术造成巨大创伤。消融手术时间较短,手术后患者恢复较快,可缩短患者的住院时间,同时节省了医疗费用。

缺点:主要有副损伤,由于LA时局部温度过高,在杀灭肿瘤病灶的同时,对周边正常组织、神经、血管造成损伤,导致患者出现相应的并发症。虽然LA治疗恶性肿瘤可将肿瘤细胞完整地杀灭,但是并不能够对周边的淋巴结进行清扫,这容易造成肿瘤细胞残留,术后患者病情反复发作,达不到根治的目的。

5.3.4 HIFU的优缺点 优点:HIFU是一种非介入性治疗,创伤小,无放化疗不良反应,且可重复进行。HIFU治疗后可刺激机体免疫系统,对人体免疫反应产生一定的促进作用。在应用过程中具有以下特点:①实时监控、完整治疗(超声实时监控,完全覆盖肿瘤部位进行消融);②安全性高、恢复快、无放射污染;③不能耐受常规手术的年老体弱高龄患者,可以接受该治疗;④无创治疗的同时保留了器官的完整性和功能;⑤与化疗、靶向治疗等其他治疗方法同时进行,患者可耐受。

缺点:HIFU的临床应用还处于初级阶段,还有许多技术难题急需解决,特别是超声剂量学、无创温度监控、热剂量学等方面的技术有待突破,HIFU

在不同疾病治疗中的作用和地位还缺乏多中心随机对照研究数据,HIFU如何与其他治疗手段进行有效配合等都是值得深入研究的课题。同时HIFU治疗过程中还会出现体温升高、心律失常和不同程度皮肤烧伤等并发症。

5.4 疗效

5.4.1 RFA的疗效 肺恶性肿瘤:李辉等^[29]研究选取了100例晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者,随机分为对照组和观察组,每组50例,对照组给予同步放化疗,观察组给予CT引导下RFA治疗。结果显示,观察组患者的疾病缓解率为86.0%,高于对照组患者的52.0%($P < 0.05$);观察组患者治疗后的CT值为(14.1±3.9)HU,低于对照组患者的(29.8±4.7)HU($P < 0.05$);观察组患者的体力改善率为66.0%,高于对照组患者的44.0%($P < 0.05$);观察组患者术后肺部感染、胸痛、发热、胸腔积液以及胃肠道反应发生率均低于对照组($P < 0.05$)。

肝恶性肿瘤:蒋洋等^[30]研究选取了100例原发性肝癌患者,随机分为对照组和试验组,每组50例,对照组采用肝动脉灌注化疗栓塞术治疗,试验组采用CT引导下RFA治疗。结果显示,试验组患者的1年生存率(88% vs 70%)和2年生存率(84% vs 64%)均高于对照组,不良反应发生率(8% vs 26%)低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者经治疗后肿瘤体积均逐渐缩小,试验组治疗后不同阶段的肿瘤体积均小于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后的甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平均明显下降,且试验组患者的AFP和CEA水平均低于对照组($P < 0.05$)。

乳腺恶性肿瘤:张大庆等^[31]选取230例保乳手术中行RFA治疗的乳腺癌患者,均为女性,年龄为27~91岁,中位年龄为56岁,对术后疗效、外形满意度及并发症进行门诊随访。结果显示,2例(0.87%)患者术后出现复发转移,217例(94.35%)患者术后对乳房外形满意,8例(3.48%)患者出现皮肤烧伤及原位硬结。该研究表明,保乳手术中使用RFA技术,操作简便,并发症发生率低,在加强局部肿瘤控制的同时,还可能改善保乳手术后乳房美容效果,值得在临床推广应用。

其他:RFA还可以对甲状腺肿瘤、宫颈癌、前列腺癌、胰腺癌、头颈部恶性肿瘤等有一定的疗效。

5.4.2 MWA的疗效 肝脏恶性肿瘤:Alexander等^[32]选取了64例肝癌患者,总计64个瘤灶,包含了肝细胞癌和肝转移瘤,患者本人拒绝手术或者自身状况不适合手术,接受影像引导下MWA的成功率达到95.3%,肝细胞癌患者的中位肿瘤特异性生

存时间为 38.3 个月。

肺部恶性肿瘤:无论是原发性非小细胞肺癌,还是肺部转移瘤,MWA 治疗后出现的局部肿瘤进展是主要难题。根据文献报道,MWA 的成功率虽可达到 100%,但患者的 3 年整体生存率波动于 14.3%~57.0%,局部肿瘤进展率较高,而未出现局部肿瘤进展的患者 3 年生存率可达 74.0%^[33-35]。

肾脏恶性肿瘤:Mohapatra 等^[36]研究结果显示,关于小肾癌的治疗选择,影像引导下原位 MWA 的使用仍受限。

乳腺恶性肿瘤:Zhou 等^[37-38]报道,对于肿瘤最大径达 3 cm 的乳腺癌,MWA 的成功率为 97.3%。

5.4.3 LA 的疗效 周泽健等^[39]采用动脉栓塞化疗分别联合 LA 和无水乙醇注射治疗 120 例肝癌患者。结果表明,联合 LA 组患者的肿瘤完全坏死率、AFP 转阴率和 2 年生存率均明显高于联合无水乙醇注射组,且治疗后肝脏损伤程度明显低于后者。

周平等^[40]对 68 例小肝癌患者共 73 个病灶行 LA 治疗,术后采用超声造影及临床随访对不同大小、不同部位病灶的完全消融率和并发症发生率进行比较。结果显示,≤1 cm 组、1~2 cm 组、2~3 cm 组病灶的完全消融率分别为 100%、86.4%、82.7%,3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$);高危组和非高危组病灶的完全消融率分别为 85.7%、92.1%,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);高危组和非高危组的并发症发生率分别为 9.1%、5.7%,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。证实了 LA 可较好地应用于高危部位小肝癌的消融治疗。目前 LA 在其他恶性肿瘤治疗方面的报道较少,大规模的随机多中心临床试验尚未有效开展,同时缺乏治疗后长期有效的随访研究。

5.4.4 HIFU 的疗效 胰腺癌:国内一项 Meta 分析结果显示,HIFU 联合放化疗治疗胰腺癌在 6 个月生存率、12 个月生存率、总有效率和临床受益等方面均优于单纯三维适形放疗或以吉西他滨为主的化疗,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)^[41]。

小肝癌:研究报道,HIFU 治疗后肿瘤完全消融的小肝癌患者 1 年和 3 年总生存率分别为 97.4% 和 94.6%,疗效显著^[42]。

子宫肌瘤:HIFU 可以明显改善子宫肌瘤患者的临床症状,并且大部分子宫肌瘤可以实现消融治疗,且无明显不良反应^[43]。

前列腺癌:有研究者纳入 1000 例前列腺癌患者,分别对局限性和非局限性前列腺癌采取根治性和姑息性 HIFU 治疗,结果显示,根治性 HIFU 活检阴性率达 93%,前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)稳定率达 81%,姑息性 HIFU 活检阴性率为 79%,并且能够明显减少肿瘤引起的局

部症状。腔内 HIFU 治疗前列腺癌的并发症主要包括尿道损伤、直肠损伤、尿潴留、尿失禁和尿路感染等^[44]。

6 肿瘤冷冻消融治疗

6.1 简介

冷冻消融的基本原理是利用物理降温方法对病变组织进行冷冻,从而可控地破坏活的病变组织。具体方法是将组织快速冷冻,温度降到 0 ℃ 以下或者-150 ℃ 的超低温,使细胞内外的组织液形成冰晶,从而破坏细胞结构。冷冻之后组织细胞脱水,膜系统的脂蛋白变性,组织发生缺血性梗塞,细胞营养供应缺乏而坏死。在复温的过程中,被破坏的组织细胞裂解,释放多种抗原物质,从而刺激机体的免疫系统,使机体产生自身免疫反应。治疗的路径包括涂布、接触或穿刺。19 世纪中期詹姆斯·阿诺特首次将冷冻消融应用于肿瘤治疗。目前,最常见的冷冻消融方法是将气体冷却液化,然后在肿瘤部位迅速膨胀成气体,温度降至-190 ℃,产生焦耳-汤姆孙效应。

目前冷冻消融治疗方法已广泛应用于临床,主要包括氩氦刀冷冻治疗、液氮冷冻治疗、脉冲冷冻治疗、半导体低温治疗以及其他制冷仪冷冻治疗(氟利昂、二氧化碳、一氧化二氮、冷空气)。由于氩和氦成本低、易获取,其应用最广泛,氩氦冷冻消融技术简称氩氦刀,是目前常用的恶性肿瘤微创治疗方法。冷冻消融治疗可以与传统化疗、内外放疗、靶向治疗以及生物免疫治疗联合应用,有望取得更佳疗效。冷冻消融治疗杀灭局部原发恶性肿瘤时,肿瘤坏死可释放多种肿瘤抗原,诱导并激活全身特异性 T 细胞产生抗肿瘤免疫反应,从而发挥抑制全身远处转移瘤的作用^[45]。

6.2 适应证

适用于全身各种实体肿瘤,包括肝癌、肺癌、前列腺癌、肾癌、胰腺癌、骨肿瘤、肾上腺癌、脑胶质瘤、子宫肌瘤、卵巢癌、乳腺癌以及用于恶性肿瘤止痛等,最常应用于肝癌和肺癌。

6.3 技术优缺点

优点:冷冻消融治疗具有创伤小、疼痛轻、杀灭肿瘤作用确切、适用范围广等优点。与传统手术相比,降低了手术风险和并发症发生率。与放化疗相比,不会出现不敏感的情况。

缺点:冷冻区边缘可能残存肿瘤细胞,造成术后复发,而冷冻范围过大引起器官裂开及“冷休克”等严重并发症。

每种消融技术都有其优缺点。消融技术的选择和使用应考虑靶肿瘤大小、位置、并发症发生风险以及消融医师专业知识和(或)技术掌握的熟悉程度。对于直径≤3 cm 的肿瘤,RFA、MWA、冷冻

消融均可获得良好的治疗效果。RFA 的电极适形好,可以通过调节消融电极来保护邻近脏器,但是受血流和气流影响较大。对于直径 > 3 cm 的肿瘤,尤其是直径 > 5 cm 的肿瘤,MWA 因其消融时间短、消融范围大,优于其他两种消融方式,且 MWA 受热沉降效应的影响小,更加适合治疗邻近大血管的肿瘤。冷冻消融形成的“冰球”边界清晰,易于监测,可应用于邻近重要脏器的肿瘤。冷冻消融较少引起局部疼痛,对于肿瘤距离被膜 ≤ 1 cm 或有骨转移引起骨质破坏的肿瘤患者,冷冻消融具有一定优势。但冷冻消融在治疗过程中消耗患者的血小板,对于凝血功能差的患者,应避免使用冷冻消融^[46]。

6.4 疗效

对于早期的小肿瘤,在无法耐受或拒绝接受手术的患者中,冷冻消融可作为手术的替代方法。对于晚期较大的肿瘤,主要治疗方法是姑息治疗,减瘤减状,增强综合治疗的效果,提高生活质量,延长生存时间。

冷冻消融对不能手术切除的原发性肝癌、肠癌肝转移及卵巢癌肝转移均具有一定的疗效^[47]。冷冻消融的疗效与肝脏肿瘤大小密切相关,通常肿瘤直径 < 4 cm 时疗效更佳,如果肿瘤直径 ≥ 4 cm,不仅复发率高,而且发生 3 级以上并发症的概率更高。在动物实验中还发现,大范围的肝脏冷冻消融还可产生系统性的免疫反应,包括急性肺损伤、肝肾炎症等^[48-49]。

研究表明,T₁期肾癌患者实施冷冻消融治疗后死亡率较低,并发症及肾功能保留均优于肾部分切除术患者。而对于肿瘤较大的T_{1b}期肾癌患者,与肾部分切除术相比,冷冻消融治疗后死亡率增加了 2.5 倍,此外局部复发率也较高^[50-54]。另有研究表明,冷冻消融对前列腺癌具有一定的疗效,且在治疗后 15 个月的随访期间内患者的性功能没有变化,术后肿瘤活检阴性^[55-56]。此外,冷冻消融治疗对 28 例已接受过放疗的复发性前列腺肿瘤患者中的 16 例仍然有效^[57]。目前 MRI 引导下的前列腺肿瘤冷冻消融术也已逐渐开展^[58]。

冷冻消融适用于多种皮肤病变,包括非黑色素瘤基底细胞癌、鳞状细胞癌和卡波西肉瘤等。一般采用液氮涂布于皮肤病变部位,操作简便。在一项纳入 2932 例皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌患者的研究中发现,除 5 例患者外,其余患者 30 年内无复发。冷冻消融可以使 63% 的卡波西肉瘤完全缓解^[59]。但冷冻消融会造成皮肤损伤,导致疤痕和色素沉着。精确的仪器可以减少并发症,如针内循环液氮的细冷冻针^[60]。

研究表明,冷冻消融对单发乳腺小肿瘤安全有效,但对于多灶性小叶癌,不建议冷冻消融,因为延

长冷冻时间会增加脂肪坏死和正常组织损伤^[61]。肿瘤直径 < 2 cm 的乳腺癌患者总成功率为 75.9%,单灶乳腺癌患者的成功率为 92.0%,肿瘤直径 < 1.5 cm 的乳腺癌患者不仅复发率低,而且 95% 的患者对美容效果满意。乳腺癌冷冻消融治疗时需要注意保护乳头周围敏感皮肤^[62]。

7 肿瘤瘤内注射

7.1 简介

由于化疗药物全身给药会产生全身性不良反应,且作用于肿瘤部位的药物只占给药量的一小部分,因此肿瘤组织局部给药成为一种探索的方向,尤其是对晚期肿瘤患者。肿瘤瘤内注射包括注射化学药物进行局部化疗和注射无水乙醇等进行化学消融。

肿瘤瘤内注射化疗是将药物或制剂直接注射或灌注到肿瘤病灶部位,被肿瘤或肿瘤细胞直接摄取从而有效抑制肿瘤生长的治疗方式,可提高瘤内浓度,降低药物全身暴露量,尽量减少全身暴露和靶外毒性。1955 年 Bateman 首先将化疗药物环磷酰胺以瘤内注射的方式用于乳腺癌、肝癌等 486 例晚期肿瘤患者的治疗,开启了瘤内化疗的先河^[63]。随后的发展包括瘤内注射缓释化疗药物以及瘤内注射病毒载体的肿瘤疫苗。

瘤内注射无水乙醇曾是无法切除的实体瘤如甲状腺癌、乳腺癌及肝癌或肝转移瘤等常用的治疗方法,因具有潜在的直接入血风险现已较少采用。

7.2 适应证

瘤内化疗的适应证比较广泛,包括胸腹部和盆腔多种器官的原发性局限性肿瘤,如肺癌、胸膜肿瘤、纵隔肿瘤、肝癌、胰腺癌、肾癌等;各种转移性肿瘤;肢体及体表肿瘤,如骨肉瘤及乳房、淋巴结等浅表恶性肿瘤。

内镜引导下还可用于食管癌、胃癌、肠癌、晚期宫颈癌、中晚期前列腺癌等实体肿瘤。

7.3 技术优缺点

优点:瘤内化疗对肿瘤的杀伤力强,全身性不良反应低。采用 CT 或超声引导细针穿刺,可使肿瘤治疗的适应证范围更广。瘤内化疗可弥补其他介入性肿瘤治疗方法的某些不足(如紧贴大血管的肝癌小结节难以采用 RFA 治疗),对多种类型肿瘤的杀伤力强大,经济实用,全身性不良反应小,操作方便、安全,便于重复治疗,患者容易耐受。对无法或拒绝手术、放疗,以及不适合普通化疗、靶向药物治疗或已发生耐药的患者,可作为候选方案。

缺点:肿瘤属于全身性疾病,局部瘤内化疗对全身其他部位潜在的转移灶治疗效果有限。目前为止相关研究仍较少。

7.4 疗效

德国学者 Vogl 等^[64]报道,瘤内注射(平均3.1次)具有缓释作用的顺铂/肾上腺素凝胶(胶原蛋白载体)治疗原发性和转移性肝癌,取得了肯定的疗效,9例小肝癌13个病灶的平均肿瘤体积减半(29.2 ml 减少至 14.5 ml),患者的平均生存期为14.1个月,具有缓释作用的瘤内化疗不良反应较轻,包括短暂的局部疼痛(76%)、多汗(30%)、恶心呕吐(53%)等。说明瘤内化疗既可增强抗肿瘤疗效,还可减少全身性化疗引起的严重不良反应。1983年日本学者 Sugiura 等^[65]将无水乙醇瘤内注射用于治疗肝癌,开创了瘤内化学消融的先例。随后有学者将无水乙醇与高浓度化疗药物混合进行瘤内注射,发现此法在导致肿瘤组织坏死的同时能够形成一个质软的组织凝固块,起到长时间缓释化疗药物的作用,并为此提出“抗癌药物缓释库”的概念^[66]。2003年的一项研究报告,751例患者接受抗癌药物缓释库疗法,总有效率为58.32%,1年生存率为61%^[67]。除原发性肝癌外,有学者在肝转移瘤、肺癌、胰腺肿瘤以及肠癌肝转移等多种肿瘤的治疗中尝试瘤内注射无水乙醇进行化学消融,取得了较好的疗效^[68-73]。

曾有早期研究认为瘤内化疗具有提高全身免疫力的潜力,但是目前的研究认为,自体肿瘤坏死产物对自体肿瘤免疫力提高作用有限,反而容易导致免疫逃逸和肿瘤复发^[74]。

8 肿瘤粒子植入治疗

8.1 简介

放射性粒子植入治疗技术是指通过影像学引导技术或术中在治疗计划系统的辅助下,将数量精确计算的粒子直接植入到肿瘤内,通过持续释放射线杀伤肿瘤细胞,达到治疗恶性肿瘤的目的。该技术具有肿瘤内高剂量而周围正常组织损伤小的特点。最常用的放射性粒子为¹²⁵I粒子,因其便于保存和防护。¹²⁵I粒子的半衰期长达59.4天,治疗效应持续半年以上。¹²⁵I粒子的辐射能量较低,射线半价层为1.7 cm,因此既能有效治疗肿瘤,又便于防护。

8.2 适应证

目前国内粒子植入治疗常用于前列腺癌、脑肿瘤(如脑胶质瘤)、头颈部肿瘤、胰腺癌、纵隔肿瘤、肺癌、肝癌、食管癌等。

具体指征:①经病理诊断的恶性实体肿瘤;②直径7 cm以下的实体病灶;③局部进展期肿瘤用粒子植入需要结合外照射等综合治疗措施;④局部进展难以用局部治疗方法控制,或有远处转移的晚期肿瘤,因局部病灶引起严重症状者,为达到姑息治疗目的,也可行粒子植入治疗;⑤术中肉眼

或镜下残留。

¹²⁵I粒子植入治疗胰腺癌的适应证:预期生存期超过3个月,不能或不愿意接受手术切除,对胰腺癌的转移灶、转移性淋巴结、术中残留病灶或瘤床均可治疗,对于预期生存期不足3个月的患者,为缓解腰背痛也可考虑粒子植入。而对于肿瘤已广泛转移,有严重出血倾向,肿瘤伴发急性胰腺炎、腹膜炎、大量腹腔积液以及恶病质的患者禁忌粒子植入。

8.3 技术优缺点

8.3.1 优点 治疗精准,治疗持续时间长:瘤内植入,近距离放疗,放射性¹²⁵I粒子半衰期为59.4天,治疗效应可持续半年。

损伤小:放射性¹²⁵I粒子的半价层为1.7 cm,在肿瘤区域内高剂量放疗,而周围正常组织的损伤小。

操作简便:放射性粒子经穿刺针植入肿瘤,操作简便、创伤小,仅需局部麻醉。还可在外科手术中肿瘤无法切除时直视下进行瘤内植入。

精确度高:经治疗计划系统引导,合理调整放射性粒子的位置,利用剂量的堆叠,精确覆盖肿瘤区域,周边剂量快速下降,精准放疗。

可与其他治疗方法联合使用:如与手术、化疗、放疗、介入治疗及生物免疫治疗等联合治疗。

8.3.2 缺点 肿瘤是全身性疾病,放射性粒子只能对植入部位的肿瘤发挥作用。虽然计划精确,但操作中不易达到粒子的准确放置,因此肿瘤区域剂量分布不均匀,离放射源越近照射剂量越大,离放射源越远照射剂量越小。粒子存在移动并造成栓塞的可能,且不易取出。具有潜在的放射污染可能。

8.4 疗效评估

¹²⁵I粒子植入治疗前列腺癌的研究较为成熟。¹²⁵I粒子植入治疗前列腺癌的适应证为T_{1-2a}N₀M₀期前列腺癌、PSA≤10 ng/ml、病理 Gleason 评分<7分、前列腺体积<60 ml 或肿瘤分期T_{2b}期或病理 Gleason 评分>8分的高危病例。Stokes 等^[75]对142例前列腺癌患者进行¹²⁵I粒子植入治疗,2年无病生存率达90%,5年生存率为76%。其疗效与大剂量的外放疗或前列腺切除术相当,且不良反应少,治疗费用低,尿失禁及勃起功能障碍的发生率均明显低于传统手术治疗。

有研究者对73例复发性脑胶质瘤患者进行¹²⁵I粒子植入治疗,结果发现,治疗后1、3、6、12个月的有效率分别为68.6%、74.3%、77.1%、62.8%,疗效较常规放化疗好,同时不良反应更低^[76]。有学者对口腔颌面部恶性肿瘤患者进行¹²⁵I粒子植入治疗,平均随访时间为54.6个月,127例患者中仅13例患者出现肿瘤复发或转移,局部控制率为89.76%,3例患者发生远处转移和死亡,113例患者治疗后病灶

缩小,疼痛明显减轻^[77]。

一项关于无法手术切除的中晚期原发性肝癌患者接受TACE联合¹²⁵I粒子植入治疗的研究显示,客观缓解率达86.8%(59/68),术后3年累积生存率为53.5%,中位生存时间达24.56个月^[78]。胰腺癌¹²⁵I粒子植入治疗开展较为普遍。一项纳入63例中期胰腺癌患者的研究显示,术后3个月患者的总有效率为67.7%,疼痛缓解率高达85.9%,中位生存时间为11个月^[79]。

有研究报道,¹²⁵I粒子植入治疗复发、转移性纵隔恶性肿瘤患者的1年局部控制率可达93.75%(45/48)^[80]。对于心肺功能欠佳的早期非小细胞肺癌患者,粒子植入的疗效亦较好。霍彬等^[81]回顾性分析了21例不可手术的T₁₋₂N₀M₀期早期非小细胞肺癌患者粒子植入治疗的效果,发现治疗后患者的1、2、3年生存率分别为100%、91.7%、72.9%。张俊涛^[82]对晚期肺癌患者采用¹²⁵I粒子植入治疗也取得了较好疗效。此外¹²⁵I粒子支架植入治疗对合并进食困难的食管癌患者解除梗阻的效果比普通支架更好^[83]。

9 肿瘤伽马刀治疗

9.1 简介

伽马刀又称立体定向伽马射线放射(外科)治疗系统,是一种结合现代计算机技术、立体定向技术和外科技术于一体的治疗设备,它将⁶⁰钴(⁶⁰Co)发出的伽马射线集合聚焦于病灶形成精准剂量区,对病灶精确损毁,而射线对周边正常组织剂量锐减,其照射范围与正常组织界限非常明显,边缘如刀割一样,因此被称为“伽马刀”。

伽马刀主要由4部分组成:①主机,包括放射源、屏蔽装置、准直系统和治疗床;②立体定位系统,包括头部定位框架、负压床、定位标尺、重复定位尺、真空定位袋;③电气控制系统;④治疗计划系统。治疗前,首先要用立体定位系统对病灶进行诊断定位,立体定位系统是一个特制的坐标系,患者在立体定位系统相对固定后,通过CT/MRI对病灶进行断层扫描,可显示出病灶与坐标系各参考点的相对位置;诊断定位后,治疗计划系统自动对CT/MRI扫描图片进行处理,计算机重建体表病灶与其周围敏感组织的三维形态,并依据医师开具的处方剂量进行治疗规划,计算出治疗所需靶点数、靶点坐标、每个靶点使用的准直器号和照射时间等;在接收到治疗计划系统的有关数据后,电气控制系统控制治疗床依次将各靶点送到焦点,并打开相应的准直器进行定量辐照,一次性、致死性地摧毁靶点内的组织,从而达到治疗肿瘤的目的。

9.2 适应证

伽马刀适用于多种脑部疾病的治疗,尤其适用于位于脑深部或重要功能区、难以手术或创伤较

大、并发症严重或术后残留、早期复发的颅内中小直径的肿瘤和动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM);另外一些体部脏器或器官的原发性及转移性恶性肿瘤,不能手术或不适合手术的恶性肿瘤,手术后复发、残留或未控的肿瘤也可采用伽马刀治疗。具体如下:脑血管疾病,如AVM、脑动脉瘤、海绵状血管瘤等;脑部肿瘤,如脑胶质瘤、脑转移瘤、垂体瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤等;体部病变,如原发性肺癌和肺转移癌,原发性肝癌和肝转移癌,原发纵隔肿瘤,体部淋巴结转移瘤,胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、直肠癌、前列腺癌,部分妇科肿瘤等。

9.3 技术优缺点

9.3.1 优点 伽马刀设备结构设计简单,故障率极低,便于使用和维护。近年来,产品质量不断改进,聚焦精度从最初的2 mm精确至目前的0.2 mm,实现了精确定位、精确计划和精确治疗的全程自动化。同时该技术省时省力,安全可靠,对正常组织的损伤极小,不良反应少,不影响患者正常工作,尤其适合不能耐受手术或麻醉者,对多发转移灶可以同时治疗。

9.3.2 缺点 伽马刀一般只针对小病变的治疗,头部伽马刀适用于小于3 cm的病变,体部伽马刀适用于小于5 cm的病变。⁶⁰Co是放射性核素,半衰期为5.27年,5年以后需要换源。而且⁶⁰Co剂量率较低,治疗时间较长。设备在关机后仍有少量射线漏出。

9.4 疗效

伽马刀治疗的最佳适应证是体积较小的颅内良性肿瘤如垂体瘤、听神经瘤、脑膜瘤等。脑膜瘤伽马刀治疗的主要目的是控制肿瘤生长,多数听神经瘤、垂体瘤等在伽马刀治疗后肿瘤缩小甚至消失,类似于肿瘤切除。研究表明,伽马刀治疗垂体瘤、听神经瘤的效果确切,随访时间最长,最长随访的病例已达到26年。伽马刀对听神经瘤的局部控制率可达90%,面瘫及三叉神经瘫痪可见于17%的患者,但永久性面瘫仅见于5%的患者。约30%的患者术后仍保存原有的听力水平,没有治疗相关的手术死亡或其他并发症。伽马刀治疗听神经瘤的并发症发生率低于显微手术切除,而保留术前听力水平的概率更高^[84]。因此,近年来很多学者提议,对于中小型听神经瘤,若无明显的脑干及小脑受压症状,无高颅压表现,伽马刀手术可作为首选的治疗方法。在垂体瘤以及脑膜瘤的治疗上伽马刀同样可以达到与手术相同的效果而并发症发生率及死亡率更低。

10 其他肿瘤微创治疗

10.1 简介

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一

种温和、局部和相对安全的治疗模式,属于光医学范畴,其作用基础是光动力效应。在光化学反应中,有一种分子只吸收光子,并将能量传递给那些不能吸收光子的分子,促使其发生化学反应,而本身则不参与化学反应,恢复到原先的状态,这种分子称为光敏剂。由光敏剂引发的光化学反应称为光敏反应。通常,人们把有氧分子参与的伴随生物效应的光敏反应称为光动力反应,而把可引发光动力反应破坏细胞结构的药物称为光动力药物,即光敏药物。PDT的作用机制是在外界光源激发下,光敏剂吸收光能由基态跃迁至单重激发态,后经系间窜越至三重激发态,处于三重激发态的光敏剂可与周围的生物分子或氧气等发生电子转移或能量传递,生成对蛋白质及核酸等生物分子具有损伤作用的自由基或活性氧(*reactive oxygen species, ROS*),从而发挥治疗活性。1972年Diamond发现卟啉光敏活性可以杀死肿瘤细胞。

肿瘤热疗是一种利用物理能量使人体全身或局部加热,使肿瘤组织温度上升到有效治疗温度,并维持一定时间,利用正常组织和肿瘤组织对温度耐受力的差异,达到既能杀灭肿瘤组织,又不损伤正常组织的治疗方法。目前,应用于临床的热疗方法有很多,根据治疗部位的不同,肿瘤热疗可分为全身热疗、局部热疗和区域热疗等。局部热疗根据治疗仪器设备的不同分为超声热疗、微波热疗、射频热疗和内生场热疗等。热疗还可以根据介入方式的不同分为腔内热疗、组织间热疗、热灌注热疗和单纯外照射热疗等^[85]。

10.2 适应证

PDT基于特定病变组织能较多地摄取和存留光敏剂,光辐照后发生强烈的光动力效应,彻底破坏病变组织。只要这些病灶处于激光光纤能够抵达照射的范围,就可成为PDT的适应证,特别适用于年老体迈或有手术、放化疗禁忌的患者,或术后、放疗后复发的患者。适应证:食管癌、胃癌、结肠癌及癌前病变、胆管癌,但管腔未完全梗阻者,效果较好;中央型肺癌,支气管腔内生长为主或术后残端复发者效果较好;鼻咽癌放疗后局部复发者,口腔癌、喉癌及黏膜白斑;膀胱癌、前列腺癌;宫颈癌、子宫内膜癌、尖锐湿疣;脑部恶性肿瘤切除术中的术野照射,各部位恶性肿瘤切除术后的残端复发或术野的预防性照射;皮肤癌、银屑病。

热疗能够有效杀伤恶性肿瘤细胞,提高患者的生活质量,同时对患者正常组织无损伤,因此被国际医药界称为绝对的绿色疗法。适用于全身肿瘤(头颈部肿瘤除外):肺癌、肝癌、胰腺癌、食管癌、乳腺癌、纵隔恶性肿瘤、胃癌、肠癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、膀胱癌、恶性淋巴瘤、体表肿瘤。还适用

于镇痛:癌痛(特别是骨转移癌痛效果极佳)、肋间神经痛、三叉神经痛、骨关节痛、软组织伤痛等。

10.3 技术优缺点

10.3.1 PDT的优点 PDT与手术、化疗、放疗等常规治疗手段相比,具有以下优点:①创伤性小。借助光纤、内镜和其他介入技术,可将激光引导至体内深部进行治疗,避免了开胸、开腹等手术造成的创伤和痛苦。治疗时间短,48~72 h即可发生作用。②适用性好。对肿瘤细胞具有相对选择性和组织特异性,但对不同细胞类型的肿瘤组织都有效,适用范围宽;而不同细胞类型的肿瘤组织对放疗、化疗的敏感性可有较大的差异,应用受到限制。③靶向性准。PDT的主要攻击目标是光照区的病变组织,对病灶周边的正常组织损伤轻微,这种选择性杀伤作用是许多其他治疗手段难以实现的。④可重复治疗。肿瘤细胞对光敏药物无耐药性,患者也不会因多次PDT而增加不良反应,因此可进行多疗程治疗,无药物耐受性。⑤可姑息治疗。对晚期肿瘤患者,或因高龄、心肺肝肾功能不全、血友病而不能接受手术治疗的肿瘤患者,PDT是一种能够有效减轻痛苦、提高生活质量、延长生存期的姑息性治疗手段。⑥可协同手术治疗。冷光化学反应,不影响其他治疗,与手术、放疗和化疗有相辅相成作用。放疗、化疗或手术均不排斥PDT,所有接受PDT的患者均可同时应用传统治疗。对某些肿瘤,先进行外科切除,再施以PDT,可进一步消灭残留的肿瘤细胞,降低复发概率,提高手术的彻底性;对另一些肿瘤,可先进行PDT,使肿瘤缩小后再切除,扩大手术的适应证,提高手术的成功率。如果患者已接受过放疗,需等2~4周后再进行PDT。如果患者接受PDT后需再进行放疗,需要等1个月以后进行。PDT可以与化疗同时或序贯进行。⑦可消灭隐性癌灶。临幊上有些肿瘤,如膀胱移行细胞癌,在主病灶外可能有散在的肉眼看不见的微小癌巢,常规治疗手段只能去除主病灶,对隐性癌巢无能为力,但应用PDT采取全膀胱充盈后表面照射的方法,能够消灭可能存在的所有微小病変,从而大大降低肿瘤复发的概率。⑧可保护容貌及重要器官功能。对于皮肤癌、口腔癌、阴茎癌、宫颈癌、视网膜母细胞瘤等,应用PDT可在有效杀伤肿瘤组织的前提下,尽可能减少对发病器官上皮结构和胶原支架的损伤,使创面愈合后容貌少受影响,保持器官外形完整和正常的生理功能。⑨不良反应轻微。毒性低,安全,不会引起免疫抑制和骨髓抑制。进入组织的光动力药物只有达到一定浓度并受到足量光辐照,才会引发光毒反应杀伤肿瘤细胞,这是一种靶向治疗的方法。人体未受到光辐照的部分并不会产生这种反应,其他部位的器官和

组织都不受损伤,也不影响造血功能,因此PDT的不良反应是很轻微的,治疗后患者恢复迅速,住院时间较短。

10.3.2 PDT的缺点 PDT的主要不良反应是光过敏。接受光敏治疗的患者可能会出现皮肤光过敏、水肿,还有的患者会出现咳嗽以及支气管狭窄,甚至呼吸困难。

10.3.3 热疗的优点 ①无创、无痛、非介入的治疗方式,使患者在舒适中完成全疗程。②透热深度达25 cm,能有效地穿透胸腔、腹腔、盆腔,治疗深部肿瘤,热的均匀性、稳定性较强,使治疗由始至终。③治疗功率大,疗效显著,可迅速改善临床症状,协同化疗及放疗,成倍提高疗效,实现1+1>2效应。

10.3.4 热疗的缺点 ①部分患者会出现I°~浅II°烫伤,烫伤患者用紫草油外涂10天内愈合。②肥胖的患者会出现皮下脂肪硬结。但上述情况可以不进行处理,3~4周后会自行消退。脂肪硬结严重者可用50%的硫酸镁溶液湿热敷。③需要避免直接照射人体眼球,否则可导致失明。对于颈部的治疗,头应偏向对侧,极板倾斜照射以防对面部的直接照射。对人体睾丸的照射有杀精作用,上极板略抬高并避免长期照射,每次治疗1个疗程后停14天再进行下一个疗程治疗。④热疗不能单独用于治疗肿瘤,目前热疗在临床上有一定的应用并显示出良好的效果,但是热疗在目前还难与肿瘤治疗的其他手段如手术、放疗、化疗、生物治疗等相提并论,只能作为一种很重要的辅助治疗手段来应用。

10.4 疗效

10.4.1 PDT 食管、胃肠道肿瘤: 对上消化道肿瘤直径较大的肿瘤,可先采用高功率激光切除病灶,减少病灶厚度,再行PDT,可提高疗效。对于经超声胃镜检查确认为局限于浅层的食管癌病灶,采用内镜下PDT可能达到完全治愈。对于无法实施外科切除的中晚期梗阻性病变,采用内镜下PDT必要时以放疗协同或辅以食管支架,可达到缓解梗阻、消除或减轻吞咽困难、控制病情、延长生存期的目的,是一种较好的姑息疗法^[86]。PDT治疗结直肠癌的优点是愈合过程中不会引起疤痕性狭窄,因为胶原未被破坏,故不会减少结肠的机械性张力。临床研究表明,在内镜下或经皮放置光导纤维,可控制胰腺癌、胆管癌等。

呼吸系统肿瘤: ①鼻咽癌。鼻咽癌是常见的头颈部恶性肿瘤,目前放疗是其首选治疗方法。有少数患者出现肿瘤复发或残留,不宜再进行放疗或手术,PDT则可以作为很好的补充手段。②支气管癌。支气管癌是呼吸系统的高发肿瘤,对于经纤维支气管镜检查确认的早期支气管癌,采用

镜下PDT可达到完全治愈^[87]。③胸膜、腹膜间皮瘤。PDT与外科切除结合,可明显提高疗效。

口腔颌面部癌: PDT由于其良好的选择性杀伤特点,用于口腔颌面部癌的治疗可获到很好的效果,特别适用于病灶局限、浅表、无淋巴结转移、全身情况较差而不能耐受手术的高龄患者。

膀胱癌: PDT对空腔动力器官生理特点的影响较小,术后不留瘢痕,可用于治疗膀胱原位癌和难治性、复发性表浅膀胱癌等,在进行手术切除全膀胱之前,有必要先进行PDT。近年来临床中采用PDT防止膀胱癌的术后复发,通过光动力作用杀灭微小甚至肉眼尚难以观察到的癌灶或癌前病变,从而降低复发率,效果显著,一般能将术后2年复发率降低至15%~20%,甚至接近10%^[88]。

脑瘤: 临幊上大多将PDT作为手术切除的辅助治疗措施。PDT对脑胶质瘤有特殊治疗作用,因为肿瘤细胞具有较高的摄取光敏剂的能力,PDT能明显延长脑胶质瘤患者的无瘤生存期,改善患者的生活质量,是治疗恶性脑胶质瘤的有效方法。

体表癌: 体表癌的治疗是光动力临幊研究的开创性工作,目前皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌的治愈率可达90%以上,痊愈后外表可获得较好修复。PDT对发生于眼睑、口鼻周围等颜面部的恶性肿瘤,常可获得既治愈疾病又保全或尽量少影响容貌的效果。对于早期阴茎癌,PDT也已成为既能清除肿瘤病灶又能保全生殖器官结构和功能完整的最佳选择之一。对于乳腺癌切除术后皮下转移结节、肛周肿瘤扩大切除术后的残留肿瘤、艾滋病相关卡波西肉瘤等体表恶性肿瘤,也可获得良好效果^[89]。

10.4.2 热疗 1866年德国医师Bush首次报道了热疗治愈面部晚期肉瘤患者并获得成功,随后的几十年,热疗成为各界的研究热点。随着热疗设备的不断进步和完善,研发出了具有靶向治疗作用的高温热疗用于肿瘤综合治疗。利用低频低功率超声(频率20 kHz、功率≤2 W)可使肿瘤新生血管壁破损,诱发肿瘤新生血管血栓形成,阻断作用区域内肿瘤直接营养血供,从而抑制肿瘤的生长、侵袭和转移。低频超声热疗与放疗或化疗联合应用可明显提高疗效^[90-91]。

11 小结

综上所述,随着科学技术的发展和进步,近年来出现了多种肿瘤微创治疗技术,但各种技术都有自身的优缺点和最佳适用人群。本文通过对各种微创治疗技术进行汇总分析,期望能够使广大肿瘤医疗工作者对各种肿瘤微创治疗技术有个初步的了解,从而能够在临幊工作中为患者选择最适合的治疗方法,提高患者的生活质量,延长患者的生存期。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10): 1037-1048.
- [3] Zeng H, Ran X, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study[J]. Lancet Public Health, 2021, 6 (12): e877-e887.
- [4] 魏于全, 赫捷. 肿瘤学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [5] Stettier A, Pickstone JY. Medical innovations in historical perspective[J]. Gesnerus, 1993, 50(3-4): 306-307.
- [6] Polychronidis A, Laftsis P, Bounovas A, et al. Twenty years of laparoscopic cholecystectomy: Philippe Mouret--March 17, 1987[J]. JSLS, 2008, 12(1): 109-111.
- [7] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1164-1171.
- [8] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1734-1739.
- [9] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2003, 362(9399): 1907-1917.
- [10] Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival[J]. Cancer, 2005, 104 (8): 1590-1602.
- [11] Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States[J]. Cancer J, 2009, 15(6): 526-532.
- [12] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes[J]. Gastroenterology, 2010, 138(1): 52-64.
- [13] Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study[J]. Hepatology, 2013, 57(5): 1826-1837.
- [14] Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus[J]. Gastroenterology, 2014, 146(3): 652-660; e1.
- [15] 蔡世伦, 钟芸诗, 周平红. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌的指征把握——基于日本JCOG-0607研究的探讨[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(2): 225-227.
- [16] 张亮, 柳舟, 陈军, 等. 内镜下黏膜切除术与内镜黏膜下剥离术治疗结直肠癌临床疗效的Meta分析[J]. 中国内镜杂志, 2019, 25(11): 9-18.
- [17] Du C, Chai NL, Ling-Hu EQ, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: an effective and safe therapy for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(2): 245-257.
- [18] 中华医学会消化内镜学分会外科学组, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(8): 840-850.
- [19] 郭花, 汤姗, 王晓伟, 等. 消化道黏膜下肿物内镜下切除及其并发症防治[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23 (10): 1220-1223.
- [20] Bao G, Liu H, Ma Y, et al. The clinical efficacy and safety of different biliary drainages in malignant obstructive jaundice treatment[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 7400-7405.
- [21] Kuntz C, Wunsch A, Bay F, et al. Prospective randomized study of stress and immune response after laparoscopic vs conventional colonic resection[J]. Surg Endosc, 1998, 12 (7): 963-967.
- [22] Berguer R, Dalton M, Ferrick D. Adrenocortical response and regional T-lymphocyte activation patterns following minimally invasive surgery in a rat model[J]. Surg Endosc, 1998, 12(3): 236-240.
- [23] Burpee SE, Kurian M, Murakame Y, et al. The metabolic and immune response to laparoscopic versus open liver resection[J]. Surg Endosc, 2002, 16(6): 899-904.
- [24] Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans[J]. Surg Endosc, 2003, 17(6): 972-978.
- [25] Schell SR, Talamini MA, Udelesman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost-effectiveness[J]. Surg Endosc, 1999, 13(1): 30-34.
- [26] Tomassini F, Scuderi V, Colman R, et al. The single surgeon learning curve of laparoscopic liver resection: a continuous evolving process through stepwise difficulties[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(43): e5138.
- [27] Ertugrul I, Kayaalp C, Yagci MA, et al. Comparison of direct trocar entry and veress needle entry in laparoscopic bariatric surgery: randomized controlled trial[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2015, 25(11): 875-879.
- [28] 彭晓琳. 超声引导下热消融治疗甲状腺疾病的研究进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2022, 28(2): 170-174.
- [29] 李辉, 武明辉, 阚晓静, 等. CT 引导射频消融术治疗晚期非小细胞肺癌的近期临床疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2015(4): 320-322.
- [30] 蒋洋, 何贤禄, 夏旭良, 等. CT 引导下射频消融术治疗肝癌患者的远期疗效及对 AFP、CEA 水平的影响[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(1): 53-56.
- [31] 张大庆, 张慧明, 葛智成, 等. 乳腺癌保乳手术中行射频

- 消融治疗的应用分析[J]. 国际外科学杂志, 2020, 47(5): 326-328.
- [32] Alexander ES, Wolf FJ, Machan JT, et al. Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(6): 1083-1090.
- [33] Lu Q, Cao W, Huang L, et al. CT-guided percutaneous microwave ablation of pulmonary malignancies: results in 69 cases[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 80.
- [34] Healey TT, March BT, Baird G, et al. Microwave ablation for lung neoplasms: a retrospective analysis of long-term results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28(2): 206-211.
- [35] Zheng A, Ye X, Yang X, et al. Local efficacy and survival after microwave ablation of lung tumors: a retrospective study in 183 patients[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27 (12): 1806-1814.
- [36] Mohapatra A, Potretzke AM, Weaver J, et al. Trends in the management of small renal masses: a survey of members of the endourological society[J]. J Kidney Cancer VHL, 2017, 4(3): 10-19.
- [37] Zhou W, Jiang Y, Chen L, et al. Image and pathological changes after microwave ablation of breast cancer: a pilot study[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(10): 1771-1777.
- [38] Zhou W, Zha X, Liu X, et al. US-guided percutaneous microwave coagulation of small breast cancers: a clinical study[J]. Radiology, 2012, 263(2): 364-373.
- [39] 周泽健, 许荣德, 李伟科, 等. 动脉栓塞化疗联合激光消融治疗肝癌的临床研究[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27 (12): 1866-1868.
- [40] 周平, 伍晓敏, 马树花, 等. 超声引导下经皮激光消融小肝癌的临床价值[C]. 中国超声医学工程学会第三屆全国介入超声医学学术会议论文汇编, 2015: 99.
- [41] 李萃萃, 王应强, 李幼平, 等. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11): 1332-1342.
- [42] Cheung TT, Fan ST, Chu FS, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma[J]. HPB (Oxford), 2013, 15(8): 567-573.
- [43] 杨秀梅, 颛佳, 于显博, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫腺肌瘤的临床疗效分析研究[J]. 中国急救医学, 2017, 37 (z1): 196-197.
- [44] 熊六林. 高强度聚焦超声(HIFU)治疗肿瘤原理及临床应用现状[J]. 中国医疗器械信息, 2009, 15(3): 17-21.
- [45] 杨航, 宋波. 树突状细胞疫苗与泌尿系统肿瘤的生物治疗[J]. 免疫学杂志, 2002, 18(z1): 164-167.
- [46] 叶欣, 范卫君, 王徽, 等. 热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤专家共识(2017年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (7): 433-445.
- [47] Gao W, Guo Z, Zhang X, et al. Percutaneous cryoablation of ovarian cancer metastasis to the liver initial experience in 13 patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(5): 802-808.
- [48] Blackwell TS, Debelak JP, Venkatakrishnan A, et al. Acute lung injury after hepatic cryoablation: correlation with NF- kappa B activation and cytokine production[J]. Surgery, 1999, 126(3): 518-526.
- [49] Washington K, Debelak JP, Gobbell C, et al. Hepatic cryoablation- induced acute lung injury: histopathologic findings[J]. J Surg Res, 2001, 95(1): 1-7.
- [50] Bimal B, Mason RJ, Haddad MM, et al. Outcomes after cryoablation versus partial nephrectomy for sporadic renal tumors in a solitary kidney: a propensity score analysis[J]. Eur Urol, 2018, 73(2): 254-259.
- [51] Wu J, Chang J, Bai HX, et al. A comparison of cryoablation with heat based thermal ablation for treatment of clinical T1a renal cell carcinoma: a national cancer database study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(7): 1027-1033.
- [52] Caputo PA, Zargar H, Ramirez D, et al. Cryoablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal tumors: a matched group comparative analysis[J]. Eur Urol, 2017, 71 (1): 111-117.
- [53] Atwell TD, Vlaminck JJ, Boorjian SA, et al. Percutaneous cryoablation of stage T1b renal cell carcinoma: technique considerations, safety, and local tumor control[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26(6): 792-799.
- [54] Spieker N, Ludwig JM, Theysohn J, et al. Pneumodissection prior to percutaneous cryoablation of a small renal tumor[J]. Rofo, 2019, 191(11): 1027-1029.
- [55] Ko YH, Kang SH, Park YJ, et al. The biochemical efficacy of primary cryoablation combined with prolonged total androgen suppression compared with radiotherapy on high-risk prostate cancer: a 3-year pilot study[J]. Asian J Androl, 2010, 12(6): 827-834.
- [56] Sze C, Tsivian E, Tay KJ, et al. Anterior gland focal cryoablation: proof-of-concept primary prostate cancer treatment in select men with localized anterior cancers detected by multi-parametric magnetic resonance imaging[J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 127.
- [57] Barat M, Colleter L, Mongiat-Artus P, et al. Salvage cryoablation for local recurrence of prostatic cancer after curative therapy[J]. Diagn Interv Imaging, 2019, 100(11): 679-687.
- [58] Bomers JGR, Overduin CG, Jenniskens SFM, et al. Focal salvage MR imaging-guided cryoablation for localized prostate cancer recurrence after radiotherapy: 12-month follow-up[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31(1): 35-41.
- [59] Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates[J]. Dermatol Surg, 2004, 30(2 Pt 2): 297-300.
- [60] Kutlubay Z, Küçüktaş M, Yardımcı G, et al. Evaluation of effectiveness of cryotherapy on the treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma[J]. Dermatol Surg, 2013, 39(10): 1502-1506.
- [61] Fine RE, Gilmore RC, Dietz JR, et al. Cryoablation without excision for low-risk early-stage breast cancer: 3-year interim analysis of ipsilateral breast tumor recurrence in the ICE3 trial[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(10): 5525-5534.
- [62] Li F, Wang W, Li L, et al. An effective therapy to painful bone metastases: cryoablation combined with zoledronic acid[J]. Pathol Oncol Res, 2014, 20(4): 885-891.
- [63] 于保法. 肿瘤介入化学免疫治疗学--超微创精准瘤内化学诱导免疫治疗指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 125-264.
- [64] Vogl TJ, Naguib NN, lour-Eldin NE, et al. Review on tran-

- sarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 72(3): 505-516.
- [65] Sugiura N, Takara K, Ohto M, et al. Percutaneous intratumoral injection of ethanol under ultrasound imaging for treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Hepatol Jpn*, 1983, 24: 920-923.
- [66] 于保法, 马振禄, 关长江, 等. 缓释库治疗晚期非小细胞肺癌 227 例疗效观察[J]. 山东大学学报(医学版), 2003, 41(增刊): 9-13.
- [67] 于保法, 马振禄, 关长江, 等. 缓释库治疗恶性肿瘤 751 例疗效观察[J]. 山东大学学报(医学版), 2003, 41(增刊): 14-18.
- [68] 史有皓. B 超引导下无水乙醇瘤内注射联合全身化治疗肝转移瘤的临床效果观察[J]. 甘肃医药, 2016, 35(3): 199-200.
- [69] 覃山羽. 超声内镜引导下瘤内注射无水酒精对胰岛素瘤的治疗价值[J]. 微创医学, 2015, 10(2): 121-123.
- [70] 雷权. 注射无水酒精治疗肺癌的注药速度与副反应的相关性分析[J]. 医学信息(下旬刊), 2010, 23(9): 86.
- [71] 应卫平, 王辉. 经支气管镜微波治疗联合瘤体注射无水酒精治疗中央型肺癌疗效探讨[J]. 中国现代医生, 2011, 49(19): 30-31; 34.
- [72] 王志军, 徐鸿兵. 肝动脉栓塞化疗联合无水酒精治疗结肠癌肝转移[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(3): 559-561.
- [73] 张诚胜, 刘先领. 静脉化疗联合经皮穿刺无水酒精肝转移瘤内注射治疗肺癌伴肝转移的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(18): 2906-2909.
- [74] Aznar MA, Tinari N, Rullán AJ, et al. Intratumoral delivery of immunotherapy-act locally, think globally[J]. *J Immunol*, 2017, 198(1): 31-39.
- [75] Stokes SH, Real JD, Adams PW, et al. Transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation for organ-confined carcinoma of the prostate[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(2): 337-341.
- [76] Hu X, Qiu H, Zhang L, et al. Recurrent gliomas: comparison of computed tomography (CT)-guided ¹²⁵I seed implantation therapy and traditional radiochemotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(10): 840-847.
- [77] Wang Y, Kang P, He W, et al. MR-guided ¹²⁵I seed implantation treatment for maxillofacial malignant tumor[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2021, 22(1): 92-99.
- [78] 丰继平, 冯对平, 杨晓飞, 等. 碘 125 粒子植入联合肝动脉化学治疗栓塞术对中晚期肝癌的治疗效果及预后因素分析[J]. 中国临床实用医学, 2021, 12(3): 29-33.
- [79] 张富强, 李德宇, 丁献敏, 等. CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胰腺癌的临床研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(6): 568-571.
- [80] 李卫, 但刚, 姜建青, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗复发、转移性纵隔恶性肿瘤 51 例[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17(1): 78-80.
- [81] 霍彬, 霍小东, 王磊, 等. CT 联合模板引导放射性粒子植入治疗不可手术的早期非小细胞肺癌[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37(7): 500-504.
- [82] 张俊涛. 晚期肺癌 ¹²⁵I 粒子植入治疗近期疗效观察[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2014, 38(2): 94-95.
- [83] Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, et al. Self-expandable esophageal stent loaded with ¹²⁵I seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer[J]. *Radiology*, 2008, 247(2): 574-581.
- [84] 梁军潮, 王伟民, 吴鸿勋. 伽玛刀临床应用现状及进展[J]. 引进国外医药技术与设备, 1999(12): 24-26.
- [85] 强福林, 杨俐萍, 葛艺东, 等. 临床肿瘤学概论[M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [86] Little VR, Luketich JD, Christie NA, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(5): 1687-1692; discussion 1692-1693.
- [87] Mathur PN, Edell E, Sutedja T, et al. Treatment of early stage non-small cell lung cancer[J]. *Chest*, 2003, 123(1 Suppl): 176S-180S.
- [88] Meads C, Hyde C. Photodynamic therapy with verteporfin is effective, but how big is its effect? Results of a systematic review[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(2): 212-217.
- [89] Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology[J]. *Arch Dermatol*, 1998, 134(2): 207-214.
- [90] 林海超. 肿瘤热疗机制及临床应用研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(16): 197-198.
- [91] 王爱秋. 深部组织肿瘤热疗在肿瘤内科的临床应用探讨[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(18): 38-39.

(收稿日期: 2022-06-17)