

•肿瘤介入 Tumor intervention•

肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导射频消融序贯治疗中小肝癌的临床应用

姚红响, 陈根生, 诸葛英, 孙慧伶, 曾 群, 刘 伟, 张卫平, 陈洪波

【摘要】 目的 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)联合 CT 引导射频消融(RFA)序贯治疗原发性中小肝癌的临床应用。**方法** 对 59 例肝细胞性中小肝癌患者实施 TACE 联合 CT 引导 RFA 序贯治疗。**结果** 59 例患者初次治疗,共 80 枚病灶,行 TACE 和 RFA 序贯治疗技术成功率 100%。术后随访 6~24 个月,21 例患者有病灶残余,再次行 RFA 或序贯治疗,3 例再次联合放射性 ^{125}I 粒子植入治疗后,病灶控制良好。并发症有胆汁瘤合并胆道感染 1 例、门静脉分支血栓 1 例。**结论** TACE 联合 CT 引导 RFA 序贯治疗中小肝癌是一种微创、有效的方法,同时注意手术操作细节,对提高手术成功率,降低手术并发症有重要意义。

【关键词】 原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞;射频消融;序贯治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-04-0301-04

Sequential treatment with TACE and CT-guided RFA for small and moderate sized HCC YAO Hong-xiang, CHEN Gen-sheng, ZHU-GE Ying, SUN Hui-lin, ZENG Qun, LIU Wei, ZHANG Wei-ping, CHEN Hong-bo. Department of Interventional Radiology, the Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Lishui, Zhejiang Province 323000, China

Corresponding author: YAO Hong-xiang, E-mail: lsyhx2004@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical application of sequential therapy with transarterial chemoembolization (TACE) and CT-guided radiofrequency ablation (RFA) in treating small or moderate sized hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 59 patients with small or moderate sized HCC received sequential TACE and CT-guided RFA. The technical and clinical results were analyzed. **Results** A total of 80 hepatic lesions were detected in 59 patients. The technical success rate of sequential treatment with TACE and CT-guided RFA was 100%. Patients were followed up for 6 – 24 months. CT-guided RFA or sequential treatment was repeated in 21 patients because of residual lesions. Additional ^{125}I seed implantation was carried out in three patients, and the lesions were well controlled. Complications included biloma complicated by bile duct infection ($n = 1$) and portal vein branch thrombosis ($n = 1$). **Conclusion** The sequential treatment with TACE and CT-guided RFA is an effective and mini-invasive therapeutic option for small or moderate sized HCC. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 301-304)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; radiofrequency ablation; sequential treatment

经皮肝动脉化疗栓塞(transhepatic arterial chemoembolization, TACE)通过闭塞肿瘤供血动脉,促使肿瘤坏死、凋亡,是治疗中晚期肝癌公认的首选

非手术治疗方法。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)通过射频发生器发出的电磁波,引起局部组织细胞离子震荡产热,使肿瘤组织凝固性坏死达到治疗目的。两者联合应用,在中小肝癌综合治疗中的重要性日益突显^[1]。我们于 2009 年 5 月 – 2010 年 12 月对 59 例肝细胞性中小肝癌患者行 TACE 联合 CT 引导 RFA 序贯治疗,获得较好疗效。本文旨在报道相关操作技术,以提高疗效,减少并发症。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.04.010

作者单位:323000 浙江丽水(温州医学院附属第六医院),
丽水市人民医院介入放射科(姚红响、陈根生、孙慧伶、曾 群、
刘 伟、张卫平、陈洪波),丽水市中心医院(诸葛英)

通信作者:姚红响 E-mail:lsyhx2004@163.com.

1 材料与方法

1.1 临床资料

本组 59 例患者,男 43 例,女 16 例,年龄 35 ~ 78 岁,平均 64 岁。经 B 超、CT 或 MRI 首次证实病灶 66 枚,经肝动脉血管造影证实病灶 14 枚(共 80 枚瘤灶),病灶最长径 0.8 ~ 5.0 cm (3.3 ± 1.2) cm,其中,32 枚病灶直径 ≤ 3.0 cm,48 枚病灶直径 3.1 ~ 5.0 cm,所有患者均经 1 或 2 次 TACE 治疗后,间隔 7 ~ 65 d 行 RFA。

纳入本组研究的肝细胞性中小肝癌标准:①患者有乙型肝炎肝硬化病史、血清甲胎蛋白(AFP)升高及 2 种以上影像学典型表现或经细针穿刺、外科手术病理证实原发性肝癌患者;②单个肿瘤直径 ≤ 5 cm,或多发肿瘤 ≤ 3 个,而且最大直径 ≤ 3 cm,无明显大血管、胆管浸润,无淋巴结或肝外转移;③由于高龄、严重肝硬化、病灶位置或患者家属主观等因素限制外科手术治疗患者。

1.2 方法

1.2.1 操作 所有病例均先行肝动脉造影,必要时加膈下动脉、肠系膜上动脉等造影,明确肝内肿瘤数目、大小、供血情况等,先经血管内灌注化疗药物(5-FU 250 ~ 1 000 mg,顺铂 30 ~ 60 mg,或奥沙利铂 100 ~ 150 mg),后使用微导管等采用超选技术进行栓塞治疗(吡柔比星 30 ~ 50 mg 加入超液化碘油 3 ~ 10 ml)。术后予预防感染、护肝、保护胃黏膜及对症、支持治疗。

CT 引导下经皮穿刺肝癌 RFA 术,结合 CT 检查片根据病灶位置、形状、毗邻组织等,采用美国 RITA^a 瑞达™1500X 或 Cool-tip™RFA 系统。具体方法:术前肌肉注射地西洋 10 mg,哌替啶 50 ~ 100 mg,巴曲酶 1 000 u;连接心电监护,给患者双大腿根部粘贴电极片,取仰卧或俯卧于 CT 检查床上,先行 CT 平扫,进一步确认进针的方向、角度及深度。常规消毒铺巾,在 2%利多卡因 2 ~ 5 ml 局麻下,经皮经肝将 RFA 针穿刺入肿瘤内部,根据肿瘤大小、病灶多少、肿瘤位置等因素确定射频参数,包括消融层面的选择、消融的范围、功率、次数、持续时间等。治疗结束后行针道消融预防针道转移及出血,术后常规胸、腹部 CT 扫描,观察病灶消融情况及有无气胸、腹腔出血等并发症。术后予止血、预防感染、护肝、支持、对症治疗。

1.2.2 患者出院后随访与疗效评价

1.2.2.1 出院后定期随访复查:前 3 个月,每月 1 次

复查 CT 或 MRI、AFP、肝功能等;后 6 个月,每 2 个月复查上述内容;病灶保持稳定者,1 年后改每 3 个月复查。

1.2.2.2 评价疗效及处理:采用 CT 或(和)MR 增强扫描,评价有无存在活动病灶。对于病灶内部或周边未见强化病灶,AFP 逐步下降甚至恢复正常,视为病灶控制稳定;对于病灶内部或周边仍出现不均匀或结节状强化灶,结合 AFP 高于正常者,(如原 AFP 正常患者,则需要 CT 和 MRI 同时证实病灶活动),视为残余或复发病灶;对于序贯治疗后未见碘油沉积也未曾行消融治疗后出现者,视为新发病灶。对于残余、新发病灶根据病情酌情再次 RFA 或 TACE 联合 RFA 等方法治疗。

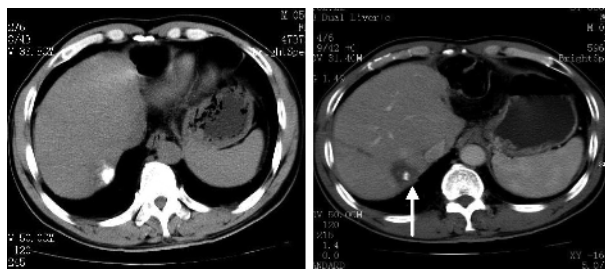
2 结果

2.1 手术结果

59 例患者行 TACE 术中发现病灶内碘油沉积欠佳 13 例,术后 1 周左右即联合 RFA 序贯治疗;25 例患者术后 1 ~ 2 个月 CT 或(和)MRI 复查病灶病灶控制稳定,联合 RFA 序贯治疗;21 例患者在 CT 或(和)MRI 随访过程仍有残余活动性,对其中 9 例患者再次直接行 RFA 治疗,12 例患者再次 TACE 后联合 RFA 治疗。所有患者治疗共 80 个病灶,行 TACE 及 RFA 治疗成功率 100%。

2.2 随访

术后随访 6 ~ 24 个月,59 例患者 80 枚病灶中的 43 枚病灶(53.8%),在碘油沉积灶周围 0.5 ~ 1.0 cm 范围经消融后表现为环状低密度影(图 1、2),随访期内,未见复发;37 枚(46.3%)碘油沉积灶周围并未表现为环状低密度影,随访期内发现病灶周边残余灶 8 例患者共 12 枚病灶(15.0%),再次 RFA 治疗共 11 次。其中,3 例患者病灶分别位于肝包膜下近胆囊旁病灶、右肝近膈肌心缘、肝包膜下膈肌旁,均经 2 次 RFA 病灶仍不能完全控制,改用 CT 定位下



1a TACE 术后 1 个月病灶内碘油沉积良好(RFA 术前) **1b** RFA 术后在碘油沉积灶周围 0.5 ~ 1.0 cm 范围,经消融后 CT 表现为环状低密度影(箭头)

图 1 肝癌 RFA 术前后



2a 右肝后段可见结节状肿瘤染色影, 动脉期可见不均匀强化(箭头)

2b TACE 后 1 周后行 RFA 治疗, 见病灶周围肝实质内可见多量碘油滞留

2c 1 个月后 CT 复查正常肝实质内碘油已经廓清, 病灶周围消融范围尚达到 0.5 cm

图 2 原发性肝癌序贯治疗前、中、后表现

^{125}I 放射性粒子植入, 随访期内观察病灶控制良好。肝内其他部位出现新发病灶 12 例, 同样行 TACE、RFA 治疗后, 病灶控制良好。随访期内, 1 例患者死于门脉高压上消化道出血, 1 例患者死于心脑血管疾病, 其余患者均生存。术后并发症计有术后 1 周出现胆汁瘤合并胆道感染 1 例, 经胆汁瘤引流治疗后好转; 门静脉分支血栓 1 例, 口服华法林、活血药物等, 1 个月后复查血栓溶解。

3 讨论

目前, 对于中小肝癌国际上尚无统一标准, 一般将病灶直径 5.1 ~ 10 cm 的肝癌称为大肝癌, 将单发直径 ≤ 5 cm 的肝癌, 或多发病灶数目 ≤ 3 个且最大径 ≤ 3 cm 者统称为中小肝癌。临床采用微导管进行亚段、超亚段栓塞治疗对中小肝癌可起到良好的近期疗效, 但是肝癌周边肿瘤微血管、门静脉参与供血等, 成为肿瘤复发及转移的根源, 影响其远期疗效。Matsui 等^[2]对 100 例小肝癌行 TACE 研究显示 64% 获得完全坏死, 5 年生存率达 53%, 且常需重复进行多次 TACE, 易造成肝功能损害、血管闭塞等并发症, 影响患者的生存率。RFA 通过热毁损原理治疗肿瘤, 被认为肝癌 TACE 术后重要的辅助补充治疗手段, 两者联合应用, 有望成为外科手术替代治疗^[3], 而如何改进相关技术操作, 提高疗效, 减少相关并发症, 仍有待于深入研究。

将病灶周围 0.5 ~ 1.0 cm 范围称为肿瘤消融的安全边界^[4], 本研究支持上述观点, 对 40 枚病灶安全边界充分消融, 未出现病灶周围残余及复发, 而安全边界存在遗漏消融区域 21 例病灶中 8 例复发 (38.1%)。因此, 对病灶安全边界的消融是提高疗效的关键, 采用 CT 定位下对 TACE 术后病灶进行射频消融, 具有无盲区、不受肠道气体干扰、减少“热

消散”效应, 扩大凝固坏死区等优点^[5]。但其不足是穿刺过程不能做到实时监视, 易受呼吸时相、幅度等影响导致消融靶区偏差^[6]。注意以下操作有利于提高穿刺消融准确性: ①术前 1 ~ 2 d 反复训练患者平静吸气末屏气, 尽量促使穿刺前定位与穿刺过程病灶相对预定穿刺点基本相同; ②术前充分镇痛、镇静, 减少患者因紧张、疼痛等导致呼气、屏气不均, 增加穿刺准确性; ③长时间俯卧位, 尤其老年体弱患者, 常由于体位不适等原因出现身体变动及呼吸幅度等变化, 影响穿刺准确性, 因此, 结合实际情况尽量采用仰卧位穿刺消融。④重叠消融常应用于大肝癌的 RFA 治疗, 在实际操作过程, 常不能做到一针进入靶病灶中心, 而出现反复多次穿刺, 患者常由于疼痛、恐惧等加剧屏气不均, 也增加出血等风险, 因此, 当射频针尚未完全位于靶病灶中心, 可适当利用重叠消融原理, 对病灶进行彻底消融。

有作者认为 TACE 治疗术后 1 周左右, 肿瘤血管经栓塞后造成肿瘤局部相对缺血, 不仅可以防止癌细胞的扩散, 而且可以缩短射频治疗时间, 扩大组织凝固坏死范围是 RFA 治疗最佳时机^[7]。本研究认为该理论存在偏颇: 一方面, 小肝癌经微导管超选栓塞术后, 常使碘油滞留病灶周围肝实质内, 1 周时间正常肝组织碘油尚未廓清, 造成病灶边界显示不清, 易造成遗漏或扩大消融范围, 甚至误伤周围组织。本组 1 例术后门静脉分支血栓形成, 可能与针尖误入门静脉分支有关; 另一方面, 肿瘤组织局部相对缺血, 同样该区域正常组织也相应缺血, 此时 RFA 加重肝功能损伤及增加并发症风险。本组 1 例术后出现胆汁瘤患者, 可能与局部胆管缺血坏死有关。因此, 我们认为 TACE 后病灶内碘油沉积不满意者, 可在 1 周左右即行 RFA 治疗, 而对于病灶内碘油沉积满意者, 延迟至 1 ~ 2 个月再行 RFA 治

疗较为适宜。

紧邻心脏边缘、大血管旁、肝包膜下病灶给 RFA 治疗带来不便的同时增加手术风险,有文献称之为难治性肝癌^[8],技术上采用“追加消融、提拉式扩针、拽拉式扩针、拉压式消融”以及“人工胸腹水”等操作技巧具有一定实用价值,但需要操作者有比较丰富的临床经验,以及这类特殊部位肝癌 RFA 易出现膈肌损伤、腹腔出血、脓肿形成等严重并发症^[9],对于这些特殊部位肝癌采用放射性 ¹²⁵I 粒子瘤内植入,弥补 RFA 治疗的不足。本组 3 例残余病灶患者采用 CT 定位下病灶内分别植入 0.7 mCi 活度 ¹²⁵I 放射性粒子 5 ~ 8 颗,起到良好疗效。¹²⁵I 放射性粒子采用 18 G 脊柱针植入,具有创伤性小,并发症率低,不受血流影响,组织穿透有效距离为 1.7 cm,半衰期为 59.6 d,作用温和、持久,有效减少危险距离范围,相对射频针而言,明显降低穿刺风险以及热损伤对周围组织影响,对特殊部位残存病灶起到较好的补充,本研究样本尚少,对于长期疗效以及合并症的发生有待于进一步研究。

随着医疗设备迅猛发展,各种 RFA 设备大同小异,射频针形态各异,各具有优劣,熟练掌握所应用射频针的加热点、消融形状、长度范围、消融时间等,以及术前充分研究病灶位置、形状、毗邻脏器。如,病变距离心脏过近,避免使用不易观察的细针;病灶位置较浅表,球管窗口较小者,射频针长度不宜选择过长;病灶位置较深者,充分考虑实际穿刺路径与预设穿刺路径成角,出现射频针长度不够,造成消融不全等;RFA 过程监测到某些点温度不能达到温度标准,分析周围是否有大血管存在、针芯展开过大,温度难以提高等因素,考虑是否调整方向重新穿刺、针芯展开循序渐进、改变消融模式(功率模式、温度模式等),注意以上细节,对提高

完全消融率、减少并发症等发生具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Lam VW, Ng KK, Chok KS, et al. Incomplete ablation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of risk factors and prognostic factors[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15: 782 - 790.
- [2] Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1994, 33(Suppl): S84 - S88.
- [3] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg, 2006, 243: 321 - 328.
- [4] Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin [J]. AJR, 2007, 188: 480 - 488.
- [5] Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Eur Radiol, 2006, 16: 661 - 669.
- [6] 张家文, 刘 斌. CT 引导下介入治疗肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 86 - 89.
- [7] Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors at the threshold of a major break through[J]. Radiographics, 2000, 20: 9 - 27.
- [8] 陈敏华. 射频消融治疗难治性肝脏肿瘤操作技巧[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28: 665 - 668.
- [9] Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study[J]. Radiology, 2003, 226: 441 - 451.

(收稿日期:2011-06-08)

(本文编辑:俞瑞纲)