

·临床研究 Clinical research·

肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗 30 例
原发性大肝癌的疗效评价

帕哈尔丁·白克热, 杨树法, 黄伍奎, 王海林

【摘要】 目的 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融(RFA)治疗原发性大肝癌(病灶平均长径 7.9 cm) 的疗效。**方法** 自 2009 年 8 月至 2010 年 9 月, 对在新疆医科大学附属肿瘤医院治疗的 30 例原发性肝细胞大肝癌的患者的 41 个病灶, 先行 TACE 治疗 2~3 次, 2~4 周后行 RFA 1~3 次。术后随访临床症状、B 超造影或 CT 扫描的肿瘤大小、肝功能、AFP 以及生存期。**结果** 30 例患者术后临床症状均较术前缓解。术后 CT 复查显示: 18 个(43.9%)肿瘤病灶完全坏死, 内部及边缘无明显强化; 23 个(56.1%)肿瘤病灶部分坏死。AFP 下降 25 例(83.3%)、不变 2 例(6.7%)、升高 3 例(10.0%)。并发症中 1 例出现表皮灼伤, 2 例顽固性呃逆, 3 例肝内出血, 1 例肝脓肿, 4 例术后出现严重低蛋白血症。所有病例随访 4.1~20.1 个月, 中位生存期为 8.1 个月, 平均生存期 11.1 个月。**结论** 肝动脉化疗栓塞联合 RFA 是治疗不可切除的原发性大肝癌的有效方法, 确切结论仍需要大样本的随机对照临床研究进一步证实。

【关键词】 肝癌; 介入治疗; 肝动脉化疗栓塞; 射频消融

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2012)-04-0322-05

TACE combined with radiofrequency ablation for massive primary hepatocellular carcinomas: a clinical therapeutic evaluation PAHAERDING Baikere, YANG Shu-fa, HUANG Wu-kui, WANG Hai-ling. Department of Interventional Radiology, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urmqi 830011, China

Corresponding author: YANG Shu-fa

【Abstract】 Objective To discuss the therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) for massive hepatocellular carcinomas. **Methods** During the period from August 2009 to September 2010, a total of 30 patients with large hepatocellular carcinoma (at least one lesion with the diameter over 5 mm) were treated with TACE in combination with RFA. After the procedure, all patients were followed-up for 4 – 20 months. The outcomes were evaluated by the clinical relief of symptoms, the tumor's size determined on B-sonograph or CT scanning, hepatic function, alpha fetoprotein (AFP) levels, the occurrence of procedure-related complications and survival time. A p-value of less than 0.05 was considered to indicate a significant difference. **Results** The whole procedure was successfully performed in all 30 patients. After the treatment, the symptoms were relived and the clinical conditions were improved in all patients. Follow-up CT scanning showed that complete necrosis was seen in 43.90% of lesions (18/41), and partial necrosis was detected in 56.10% of lesions (23/41). The AFP level decreased in 83.33% of patients (25/30), increased in 10% of patients (3/30) and was unchanged in 2 cases (6.67%). The complications included epidermal burn ($n = 1$), refractory hiccup ($n = 2$), intra-hepatic bleeding ($n = 3$), liver abscess ($n = 1$) and severe postoperative hypoproteinemia ($n = 4$). The median survival period was 8.1 months and the mean survival period was 11.1 months. **Conclusion** TACE together with RFA is an effective treatment for

inoperable large hepatocellular carcinomas. However, the clinical long-term efficacy needs to be clarified by further follow-up observation and random control trials with large sample. (J Intervent Radiol, 2012,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.04.015

作者单位: 830011 乌鲁木齐 新疆医科大学附属肿瘤医院介入室

通信作者: 杨树法

21: 322-326)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; interventional therapy; transcatheter arterial chemoembolization; radiofrequency ablation

原发性肝细胞癌(肝癌),是常见的恶性肿瘤,年发病率及死亡率分别占恶性肿瘤的第 6、3 位;而中国的肝癌最新年发病及死亡病例数均超过全球平均的 50%,分别为中国恶性肿瘤的第 2、3 位^[12]。手术切除或肝移植是肝癌根治性治疗的首选方法。但因肝癌起病隐匿,待出现明显临床症状时大部分患者会因各种原因丧失手术机会,即使能够手术,术后肿瘤复发和转移也较常见。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是无法手术治疗的肝癌患者的首选姑息性治疗方法^[34]。但单纯 TACE 治疗体积较大肿瘤病灶时治疗常不彻底,术后肿瘤残余及复发率仍较高^[5]。经皮射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)侵袭性小、操作简单、疗效肯定,为肝癌治疗开辟了新的途径^[6-7]。我们对 2009 年 8 月—2010 年 9 月我科收治的 30 例大肝癌患者采用 TACE 联合 RFA 治疗,取得了满意的疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

对 30 例在我院经穿刺活检病理证实或符合肝癌诊断标准的大肝癌患者(至少存在 1 个直径 > 5 cm 的肿瘤)^[8]行 TACE + RFA 治疗。其中男 28 例,女 2 例;年龄 22 ~ 73 岁,平均为 48 岁;25 例患者有肝硬化。肝功能 Child-Pugh A 级 23 例, B 级 7 例。术前 CT 检查发现单发病灶 19 例,多发病灶 11 例,共 41 个病灶;肿瘤病灶最大直径 13 cm,平均 7.9 cm;甲胎蛋白(AFP)阳性 28 例,阴性 2 例。所有患者在先行 TACE 1 ~ 3 次(1 次者 5 例,2 ~ 3 次者 25 例),末次 TACE 术后 2 ~ 4 周后行 RFA 治疗(1 次者 20 例,2 ~ 3 次者 10 例)。

1.2 方法

1.2.1 TACE 采用 Seldinger 法经皮穿刺股动脉,先行腹腔干、肠系膜上动脉、肝总动脉造影,了解肿瘤供血动脉及其走行。根据病变部位以及供血情况,在导丝的引导下,(超)选择性插管至肿瘤供血动脉,经造影证实无误后,经导管注入化疗药物和(或)栓塞剂。

1.2.2 RFA 采用肿瘤 RFA 治疗系统(CTRF-220 Cool-tip RF System, Radionics, a division of Tyco

Healthcare Group, LP, Boulder, Colorado, USA)。肝左叶肿瘤患者取仰卧位,右叶肿瘤患者取左侧卧位或仰卧位。在 B 超或 CT 引导下取肿瘤距皮肤最近处进针,避开胸膜腔、大血管及胆管,穿刺至肿瘤中心距对侧边缘 2 cm,张开集束电极,连接射频发生器,从输出功率由 20 W 开始,每隔 1 min 增加 10 W,至 70 ~ 90 W,组织固化达一定程度后,阻抗增加,同时输出功率下降并自动停止,一次治疗完成。根据肿瘤碘化油沉积情况及瘤体直径大小进行多点治疗,如需多次治疗每次间隔 1 ~ 2 周左右。本组射频治疗时间的标准为:瘤体直径在 5 ~ 10 cm 者,治疗时间为 30 ~ 60 min;瘤体直径 > 10 cm 者,调整 RFA 电极的位置行多次叠加治疗,每次治疗的时间控制在 10 ~ 15 min,共需 70 ~ 100 min。整个消融治疗的范围应超过病变区延伸至正常组织 0.5 ~ 1.0 cm(消融电极有效范围),保证肿瘤组织充分坏死,杀灭肿瘤可能浸润的部分。术后予保肝、抗炎、对症等治疗约 1 周。

1.2.3 术后随访 首次 TACE 术后每月常规了解患者的生存情况、临床症状及治疗相关并发症,复查肝功能、AFP 以及 CT 增强扫描检查肿瘤大小(有强化区域,无活性区域无强化),直至患者死亡或者失访。

1.3 统计学方法

采用 PASW18.0 统计软件,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,手术前后数据之间的差异采用配对 *t* 检验;Kaplan-Meier 生存曲线分析患者的生存时间;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术结果

所有手术均获得成功,手术成功率为 100%,未发生手术相关死亡。

2.2 临床疗效

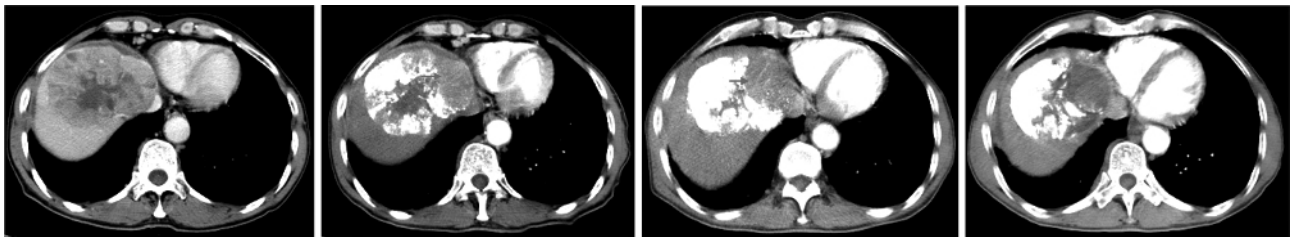
术后所有患者临床症状均较术前缓解,一般状况改善,食欲增加,肝区疼痛好转,乏力好转。术后胆红素、转氨酶较术前短时间明显升高,3 周后逐渐降低。术后 1 ~ 3 个月,30 例患者中 AFP 不同程度下降 25 例(83.3%)、不变 2 例(6.7%),升高 3 例(10.0%)。AFP 转阴 11 例,明显下降为 19 例,平均

AFP 水平较术前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 影像学观察结果

TACE + RAF 术后 4 ~ 8 周行 CT 平扫可见治疗区有 6 ~ 14 cm 低密度区, 边界锐利、清晰, 呈葫芦形、(卵)圆形、泪滴形和不规则形; 行增强扫描发现所有低密度治疗区周围仍然可见程度不一的结节形或条块状强化, 表明 RFA 后仍有残留癌灶。TACE 前血管造影见肿瘤内存在无(或乏)血管区,

但所有病例均可见部分肿瘤染色及肿瘤血管, 特别是在肿瘤周边部分。第 1 次 TACE 联合 RFA 后 CT 检查(检查时间一般在术后 1 ~ 2 个月)见肝脏肿瘤区不同程度的碘油沉积, 不同程度的瘤体坏死, 少数仍有残瘤, 1 例患者瘤体完全坏死。经过 2 ~ 4 次 TACE 联合 RFA 后, 碘油沉积不完全区碘油沉积量增加, 更为致密, 大部分患者瘤体完全坏死(图 1)。术后所测得的活性肿瘤直径较术前明显减少, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。



1a 术前 CT 增强扫描, 肝右叶靠近膈顶部的原发性大肝癌, 肿瘤最大直径 11 cm, 其内可见不规则坏死区(箭头), 邻近下腔静脉受侵犯
1b 首次 TACE 术后 3 个月 CT 扫描, 患者共行 2 次 TACE 治疗, 肿瘤较前缩小, 最大直径 9 cm, 瘤体内可见较多的高密度碘化油沉积, 但仍有部分病灶内碘油沉积欠佳(箭头)
1c 首次 TACE 术后 7 个月, 共行 5 次 TACE, 原肝癌体积稳定, 但第 4 次 TACE 术后于原病灶左侧出现一新病灶(最大直径约 5 cm), 再行 TACE 术后发现新发病灶内碘油沉积欠佳(箭头)
1d 首次 TACE 术后 12 月, 继于新发病灶行 2 次 RFA, 新发肿瘤病灶组织坏死(箭头)

图 1 肝癌 TACE 联合 RFA 治疗各期 CT 图像

表 1 治疗前后各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(u/L)	AFP(ng/ml)*	肿瘤最大径/cm
治疗前	38.21 \pm 29.38	50.91 \pm 66.04	327.56 \pm 457.66	7.90 \pm 1.47
治疗后	28.91 \pm 40.81	56.44 \pm 58.83	78.23 \pm 223.15	6.27 \pm 1.38
P 值	0.273	0.547	0.002	0.000

* 部分数据按照所能测得的最大值表示

2.3 并发症

30 例患者中, 20 例出现上腹部疼痛(隐痛 5 例、剧烈疼痛 15 例); 25 例出现发热(高热 10 例、中度发热 10 例、低热 5 例); 4 例术后发生严重低蛋白血症; 3 例术后肝内出血, 2 例出现顽固性呃逆, 1 例发生表皮烫伤, 1 例发生肝脓肿, 经积极治疗后好转。

2.4 生存分析

术后随访 4.1 ~ 20.1 个月, 平均随访 11.1 个月; 5 例患者失访, 25 例随访至死亡或正在随访中。患者中位生存期为 8.1 个月, 平均生存期 11.1 个月(图 2); 半年、1 年的生存率分别为 83.3%(25/30)和 36.7%(11/30)。其中 8 例患者 2 个月后复发, 1 例患者 8 个月后出现右肺转移, 其余患者随访期内未发生复发及远处转移。

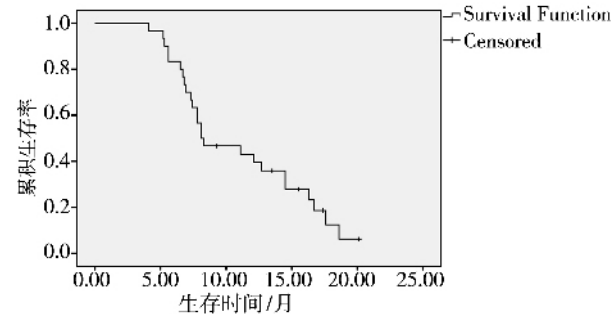


图 2 30 例肝癌的生存曲线

3 讨论

3.1 TACE 治疗原发性肝癌

正常肝脏的血供 25% ~ 30% 来源于肝动脉, 而原发性肝癌的血供 90% ~ 99% 来自肝动脉, 只有少部分由门静脉供血。TACE 应用化疗药物和超液

化碘油混合成乳剂,栓塞肿瘤血管,使肿瘤缺血坏死,而对正常的肝脏影响较小。自 1976 年 Goldstein 等^[9]首先报道 TACE 治疗肝癌以来,TACE 已成为国际公认的首选肝癌非根治性治疗方法。Takayasu 等^[10]报道 8 510 例无法手术切除的肝癌患者,TACE 术后中位生存时间约为 34 个月。对伴有门静脉癌栓的患者,TACE 治疗也可延长平均生存时间^[11]。对于直径在 5 cm 以下的小肝癌也取得了不错的效果^[12]。但单纯 TACE 治疗体积较大肝癌病灶时,由于丰富的肿瘤侧支供血动脉,以及肝动脉和门静脉的双重供血特点,术后碘化油沉积不理想,影响了肿瘤的坏死程度,治疗效果欠佳,术后肿瘤残余及复发率仍较高^[5],而且反复多次 TACE 治疗会影响正常肝组织,加重患者的肝功能损坏,最终影响患者远期生存率。

3.2 RFA 治疗原发性肝癌

1995 年 Rossi 等^[13]首次报道经皮 RFA 治疗肝癌,为肝癌的非手术姑息性治疗提供一种新的途径。它是在影像学引导下将射频电极穿刺入肿瘤内,利用射频热效应造成肿瘤组织凝固性坏死而达到毁损肿瘤的目的。其机制是射频电磁波可使电极周围组织中的离子发生震荡、摩擦,产生热量。热传导至周围邻近组织导致组织细胞热损伤,最终造成局部凝固坏死。RFA 具有创伤小、操作简单、并发症少、近期疗效确切等优点。该疗法主要用于不能手术切除的原发性或转移性肝癌。RFA 治疗一般要求病灶直径小于 5 cm(最好小于 3 cm),病灶数目少于 4 个且没有肝外肿瘤侵犯,位于肝包膜下 1 cm 以上,离大的肝静脉、门静脉和肝门较远(2 cm 以上)^[14]。Chen 等^[15]进行的一项前瞻性随机对照临床研究显示对孤立性小肝癌的 RFA 疗效接近于外科手术治疗。RFA 术后临床复发仍很常见,肿瘤直径、凝血酶原时间、病灶与肝内血管以及肝包膜的距离等是复发的独立危险因素^[16]。目前研究表明,只要注意操作技巧,有经验的介入医师可以用 RFA 治疗一些靠近肝脏大血管或肝外组织的复杂性病灶^[6]。尽管更大的肿瘤也可行 RFA,但需多次重叠治疗才能完全覆盖整个肿块,其操作复杂,难度较大,并且大的肿瘤 RFA 术后肿瘤不易彻底坏死。

3.3 TACE 联合 RFA 治疗肝癌

尽管 TACE 和 RFA 的疗效都得到公认,但两者都有各自的禁忌,限制其临床应用及疗效。Kitamoto 等^[17]比较了 RFA 单独使用和与 TACE 联合使用的效果,结果显示联合使用者肿瘤消融区明显大于单

用者。将两者序贯联合起来,一方面可通过 TACE 使肿瘤供血动脉减少甚至闭塞,减少了肝动脉内血液对热消融的冷却作用,增加了热消融时对肿瘤的坏死程度;另一方面热消融时的热效应增加了肿瘤对化疗药物的摄取及敏感性;此外先行 TACE 治疗减少了肝脏肿瘤在行 RFA 时出血的可能性及降低出血风险。另外,TACE 后联合应用 RFA,还有下列优点:①可同时治疗多发肿瘤病灶以及肿块周围的微小卫星病灶,使单一手术后残留癌灶的治疗更彻底;②可减少 TACE 治疗栓塞剂和化疗药的用量,从而减轻甚至减少栓塞术后并发症或药物不良反应。RFA 和 TACE 的联合应用一般先行 TACE 再行 RFA 治疗,特别是对较大的肿瘤。Yamakado 等^[18]研究表明:TACE 后行 RFA 对小或中等大小的(≤ 5 cm)肿瘤有很好的治疗效果,均达到完全坏死,平均随访 12.5 个月未见复发。这是由于肝动脉栓塞后,原来丰富的肿瘤血供明显减少,从而减少了血液的“冷却效应”,热效应增加;同时肿瘤内阻抗减低、纤维间隔分解使肿瘤内热弥散分布更容易,增大了射频热凝固范围。靳殿功等^[19]报道,单纯 TACE 组与联合治疗组治疗后肿瘤坏死总有效率分别为 63.3% (12/30)、92% (23/25),两组间总有效率比较差异有统计学意义。于森等^[20]报道 TACE 联合 RFA 后 1 个月,肿瘤局部控制率分别为 98.0%,血清 AFP 值转阴 40 例(86%),AFP 不升高 5 例(10%)。

本组患者手术均获成功,术后并发症发生率与既往报道的单纯应用 TACE 或 RFA 治疗肝癌的结果相仿,未发现危及生命的严重并发症,显示了这一治疗方法的安全性。在我们的研究中,都采用 2~3 次 TACE 治疗后 2~4 周再行 RFA 治疗,意在减少 RFA 中或术后出血及瘤体破裂的风险,减少并发症;并可针对性对无碘化油沉积的瘤体部分行进一步的治疗,使肿瘤达到最大程度的坏死,减低复发率及转移率,最终使患者生存期延长。我们的术后观察及随访中,未发生严重的出血以及肿瘤破裂的并发症。

本组所有手术均未发生手术相关死亡。30 例大肝癌患者在联合治疗后症状均有所缓解;术后胆红素以及转氨酶水平短暂升高后明显降低;术后 1~3 个月,83.3% (25/30) 患者 AFP 不同程度下降,明显下降为 19 例,转阴 11 例,平均 AFP 水平较术前明显降低;患者中位生存期为 8.1 个月,平均生存期 11.1 个月,半年、1 年的生存率分别为 83.3% (25/30) 和 36.7% (11/30)。高恒军等^[21]回顾性分析中山

大学肿瘤防治中心肝胆外科 2000 年 9 月至 2007 年 8 月临床诊断为原发性肝细胞性肝癌 114 例,并行 RFA 联合导管肝动脉栓塞化疗,5 年总体生存率和肿瘤无进展生存率分别为 49.1% 和 36.4%, 直径 ≤ 5 cm、单个病灶的肝癌效果明显好于直径 5.1 ~ 7 cm、多个病灶的肝癌。Choi 等^[22]报道肝癌术后复发较大病灶,消融治疗与 TACE 相结合能增强疗效和延长生存期。以上结果初步证明了 TACE 联合 RFA 治疗肝癌的疗效。

总之, TACE 联合 RFA 治疗肝癌是安全、有效的姑息性治疗原发性大肝癌方法,确切结论仍需要大样本、多中心的前瞻性随机对照临床研究进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69 - 90.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J cancer, 2010, 127: 2893 - 2897
- [3] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2003, 362: 1907 - 1917
- [4] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37: 429 - 442.
- [5] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 [J]. J Hepatol, 2008, 48 Suppl 1: S20 - S37.
- [6] Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations [J]. Hepatology, 2006, 43: 1101 - 1108.
- [7] Yang B, Zou J, Xia J, et al. Risk factors for recurrence of small hepatocellular carcinoma after long-term follow-up of percutaneous radiofrequency ablation[J]. Eur J Radiol, 2011, 79: 196 - 200.
- [8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 135.
- [9] Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, et al. Transcatheter occlusion of abdominal tumors[J]. Radiology, 1976, 120: 539 - 545.
- [10] Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients[J]. Gastroenterology, 2006, 131: 461 - 469.
- [11] Tezuka M, Hayashi K, Kubota K, et al. Growth rate of locally recurrent hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization: comparing the growth rate of locally recurrent tumor with that of primary hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52: 783 - 788.
- [12] Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19: 862 - 869.
- [13] Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. Cancer J Sci Am, 1995, 1: 73 - 81.
- [14] 汪建成, 胡道予, 刘 苇. 射频消融术联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的临床效果[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14: 69 - 71.
- [15] 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.
- [16] Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations [J]. Hepatology, 2006, 43: 1101 - 1108.
- [17] Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radio-frequency effect with and without chemoembolization[J]. AJR, 2003, 181: 997 - 1003.
- [18] Yamakado K, Nakatsuka A, Ohmori S, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13: 1225 - 1232.
- [19] 靳殿功, 孔 棣, 王 桐, 等. 射频消融联合经导管肝动脉栓塞化疗序贯性治疗原发性肝癌 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15: 141 - 143.
- [20] 于 森, 李家开, 尹 浩, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融或放射性粒子组织间放疗对原发性肝癌的疗效比较研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 328 - 330.
- [21] 高恒军, 梁惠宏, 陈敏山, 等. 射频消融联合经导管肝动脉栓塞化疗治疗肝癌疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88: 2529 - 2532.
- [22] Choi D, Lim HK, Kim MJ. recurrenthepatocellular carcinoma: percutaneous Radio frequency ablation after hepatectomy [J]. Radiology, 2004, 230: 135 - 141.

(收稿日期:2011-07-26)
(本文编辑:俞瑞纲)