

·综述 General review·

射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的应用

付静静, 王 松, 杨 薇

【摘要】 以超声、CT 等为主要引导方式的经皮射频消融(RFA)等局部热消融技术在肝癌治疗中发挥了重要的作用。然而,对血供丰富的较大肝癌疗效受限。经肝动脉化疗栓塞(TACE)可有效减少肝癌的血供,并具有创伤小,适应证广,并发症少等特点,成为肝癌患者姑息治疗及术前、术后新辅助治疗的有效手段之一。因此,富血供肝肿瘤 RFA 治疗前应用 TACE,通过栓塞肿瘤供血动脉造成肿瘤缺血,进而减少血流带走热量,可扩大消融范围提高 RFA 疗效,是肝癌 RFA 联合治疗常用的方法。本文针对 RFA 联合 TACE 治疗肝癌的应用现状及疗效进行综述。

【关键词】 肝癌; 射频消融; 经肝动脉化疗栓塞

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-03-0268-04

Clinical application of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of liver cancer FU Jing-jing, WANG Song, YANG Wei. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: YANG Wei, E-mail: weiwei02032001@gmail.com

【Abstract】 Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) and other local thermal ablation techniques, which use ultrasound, CT, etc. as the main guide ways, have played an important role in the treatment of liver cancer. However, the curative effect of these techniques for hypervascular larger liver cancers is limited. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can effectively reduce the blood supply of liver cancer, besides, TACE is minimally-invasive with less complication, and it carries wide indications. Therefore, TACE has become one of the effective therapeutic means and has been clinically used as the palliative therapy or as preoperative and postoperative adjunctive therapy. Through embolization of tumor-feeding arteries, preoperative TACE can cause tumor ischemia, which can reduce the quantity of heat that will be carried away by the blood flow during RFA, thus, the ablated extent can be enlarged and the clinical effect of RFA can be further improved. Combination use of TACE and RFA has been a common method for hypervascular larger liver cancer. This paper aims to make a comprehensive review about the clinical application status and curative effect of RFA in the treatment of hepatic cancer. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 268-271)

【Key words】 liver cancer; radiofrequency ablation; transcatheter arterial chemoembolization

目前我国肝癌的发病率仍居高不下,全球新发肝癌病例中有 50%发生在中国^[1];在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌,位居第二^[2]。以超声、CT 等为主要引导方式的经皮射频消融(RFA)等局部热消融技术在

肝癌治疗中发挥了重要的作用^[3],美国 2008 年版 NCCN 指南已确定局部消融与手术、肝移植同为肝癌治疗的重要手段之一^[4]。RFA 治疗肝癌受肿瘤数目、大小、富血供及肝内生长部位的影响,单独应用疗效各地报道差异性较大^[5-6]。Goldberg 等^[7]研究证实肿瘤邻近大血管或肿瘤区域血流灌注丰富所致热量损失即“热沉效应”,是影响 RFA 凝固效果、导致肿瘤易残留复发的重要原因。TACE 具有创伤小,适应证广,并发症少,术后反应轻等特点,成为肝癌患者姑息治疗及术前、术后辅助治疗的有效手段之一。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.03.021

基金项目:国家自然科学基金(81471768);北京市自然科学基金(7152031)

作者单位: 100142 北京大学肿瘤医院(北京市肿瘤防治研究所)超声科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者: 杨 薇 E-mail: weiwei02032001@gmail.com

富血供肝肿瘤 RFA 治疗前应用 TACE,通过栓塞肿瘤供血动脉可造成肿瘤缺血,进而防止血流带走热量,可扩大消融范围提高 RFA 疗效,是肝癌 RFA 联合治疗常用的方法^[8-10]。目前国内外学者对联合应用 RFA 及 TACE 治疗肝脏恶性肿瘤的方式及观点不同,本文针对 RFA 联合 TACE 治疗肝癌的应用现状及疗效进行综述。

1 RFA 联合 TACE 的临床应用

1.1 小肝癌中的临床应用

目前研究表明,单独应用 RFA 治疗小肝癌(直径 <3.0 cm)疗效与手术相当,同时有学者认为 RFA 联合 TACE 治疗小肝癌与单独应用 RFA 疗效差异不明显。2009 年,Shibata 等^[11]进行 TACE 联合 RFA 与单独 RFA 治疗 <3 cm 肝癌的研究,得出联合组与射频组的 1、2、3、4 年总生存率、无灶增长率及无复发生存率均无显著差异。RFA 联合 TACE 及单独应用 RFA 治疗小肝癌(≤ 3 cm)疗效相当。Takahashi 等^[12]也有类似报道,符合米兰标准的小肝癌单独介入治疗与联合治疗的局部复发率无差异,而对于局部疗效而言,联合组较对照组提高肿瘤坏死率($P=0.01$ 、 $P=0.0006$)。有研究认为,TACE 联合 RFA 治

疗可较大程度地控制病灶生长,延长甚至暂停肿瘤复发时间^[13-14]。

1.2 大肝癌中的临床应用

1.2.1 原发性肝癌 TACE 与 RFA 联合应用于大肝癌的治疗,1 年生存率可达 90%~100%^[15](表 1)。一项动物实验研究表明,TACE 联合 RFA 的治疗效果均好于单独应用 TACE 或 RFA^[16]。1997 年,Solbiati 等^[17]采用 RFA 联合 TACE 方法治疗 3.8~5.2 cm 的肝癌,通过减少肿瘤血流增加 RFA 的损毁范围,同时高热能增强化疗药物对肿瘤的杀伤毒性,阻断肿瘤血供后行 1~3 次 RFA 治疗,肿瘤完全坏死率达 91.7%,取得了良好的效果。2003 年,吴沛宏等^[18]对 85 例中、晚期原发性肝癌患者按单双日法分组原则进行单独 TACE 与 TACE 联合 RFA 对比研究,研究结果表明,联合治疗组的肿瘤完全坏死率(92.86%)及 1 年生存率(97.62%)明显高于 TACE 组(分别为 20.93%和 39.53%),而初次复发率(9.53%)明显低于 TACE 组(39.53%)。沈理等^[19]对 62 例原发性肝癌患者分组对照研究,其中 RFA 联合 TACE 治疗组 21 例,单纯 TACE 治疗组 22 例及单纯 RFA 治疗组 19 例,肿瘤最大径 5.0~8.1 cm,研究表明联合治疗可以提高肿瘤坏死率及延长患者生存期。

表 1 RFA 联合 TACE 治疗较大肝癌的临床研究论文

作者(发表年份)	治疗方式	病例数	肿瘤大小(mean \pm SD, cm)	1 年生存率(%)	3 年生存率(%)	5 年生存率(%)
Morimoto 等(2010)	TACE+RFA	19	3.6 \pm 0.7	100	93	-
	RFA	18	3.7 \pm 0.6	89	80	-
Zhao(2010)	TACE+RFA	80	(中期肝癌)	90.1	52.9	13.7
	RFA	87	(中期肝癌)	62	13.3	4.4
Shen 等(2005)	TACE+RFA	18	5.6(2.2~15.8)	87.5	73.3	-
	RFA	16	5.0(2.3~12.3)	52.2	20.4	-
Peng 等(2012)	TACE+RFA	94	$<7.0^*$	92.6	66.6	-
	RFA	95	-	85.3	59	-

1.2.2 转移性肝癌 大多数肝脏多发的转移灶并不适合手术治疗^[20]。转移性肝癌,因肿瘤的形成因素相对复杂,其肿瘤形成数目及血供方式均与原发肝癌不同,疗效也有所不同。

研究表明肝转移癌是由肝动脉和门静脉双重供血,在肿瘤生长的不同阶段,血供比例不同;而且随着肿瘤生长,肝动脉供血所占比例增加^[21-23]。王健等^[24]对 36 例经 RFA 联合 TACE 治疗的肝转移患者的临床治疗进行研究分析发现,44.4%的患者经过 1 次或多次治疗病灶可达到完全消融,而 55.6%患者病灶为部分消融。李国文等^[25]对 35 例肝转移癌共 154 个病灶进行联合治疗,肿瘤完全坏死率为 85.7%,同时 6、12、18 个月生存率分别为

100%、94.3%和 88.6%。对于富血供肿瘤,先行 TACE 治疗后再实施 RFA 治疗,可有效提高疗效^[26-27],然而对于乏血供的转移癌,有研究表明先行 TACE 治疗可使碘化油反流而伤及正常肝组织,因此推荐 RFA 后适时行 TACE 治疗^[25]。

2 治疗策略

单纯行 TACE 治疗肝癌的不足在于治疗后肿瘤平均坏死率只达到 69.4%,肿瘤彻底坏死率较低^[28],应与 RFA 联合治疗^[29]。目前 TACE 联合 RFA 序贯治疗的方案尚无统一标准,同时接受 RFA 治疗的中晚期肝癌患者大部分为手术治疗或介入治疗无效后转而选择 RFA 治疗,接受 TACE 治疗后疗效各不

相同。因此探索合理的治疗方案尤为重要。由于 TACE 对正常肝组织损伤较大,影响患者肝功能,因此联合组在 RFA 治疗前实施 TACE 的次数不宜过多,在患者肝功能恢复后应尽快进行 RFA 治疗。Bartolozzi 等^[30]认为 1 次 TACE 联合其他治疗的疗效优于多次 TACE 治疗后再联合。在 RFA 后经影像检查发现残留病灶后行 TACE 治疗,可起到补充治疗作用;但 RFA 在血流丰富的肿瘤可能热量流失较多,而 TACE 治疗可减少肿瘤血流,因此认为先行 TACE 再行 RFA 治疗肝癌更科学^[31]。在 TACE 与 RFA 的间隔时间上,目前并无定论,Takaki 等^[32]报道 RFA 在 TACE 治疗 1~2 周后进行。方志雄等^[33]研究认为合适的时间是 2~4 周,在此时间,肿瘤的复发较低,且对肝功能影响较小。

多种方式联合治疗肝癌已在国内外得到广泛的重视,TACE 序贯 RFA 治疗可使局部肿瘤大范围坏死,联合细胞免疫全身治疗可进一步清除残留的微小病灶,既巩固局部治疗的疗效,又提高机体抗肿瘤免疫功能,从而防止肿瘤复发。周启明等^[34]对原发性肝癌进行 TACE 序贯 RFA 治疗后,进一步从肝动脉灌注 CIK 细胞进行细胞免疫治疗,结果表明 CIK 细胞免疫治疗对抑制原发性肝癌复发,提高生存期具有明显的作用。索拉非尼因同时具有抑制肿瘤细胞增殖和血管生成的双重作用^[35],因此联合 TACE 治疗肝癌是临床研究的热点。有研究报道 TACE 联合索拉非尼可将介入的局部精确治疗与靶向药物对肿瘤全身性控制相结合,显著延长患者生存时间^[36]。而且,索拉非尼可显著延长 TACE 间隔,有利于保护患者肝功能,提高治疗顺应性^[37]。近年来,随着分子生物学理论和基因重组技术的发展,基因治疗越来越多地应用于临床,以 p53 抑癌基因、溶瘤病毒治疗等为代表,可使生存时间明显延长^[38-39],肝癌的介入治疗进入了新阶段。

3 问题与展望

目前,TACE 和 RFA 联合治疗肝癌已被广泛接受和应用,近期疗效值得肯定。但是,在较大肿瘤即使联合治疗仍有一定比率达不到完全坏死,原因是 TACE 后肿瘤没有完全坏死,在 RFA 治疗时同样出现残留,或特殊部位的病灶 TACE 后由于靠近周围脏器或血管等原因限制 RFA 的进行,肿瘤不能完全灭活^[40],这些因素影响 TACE 联合 RFA 治疗的效果。而与其他方法如细胞免疫、索拉非尼靶向药物及基因等的联合治疗的价值目前缺乏大宗、多

中心的前瞻性临床随机对照研究来客观评价。

而且,TACE 和 RFA 联合治疗肝癌的优化组合方式有待进一步研究,TACE 治疗次数因肿瘤特点而异,然而每增加一次治疗必会引起肝功能的损害,影响其后 RFA 的治疗及长期预后;而 TACE 次数过少达不到阻断肿瘤血液供应的目的,同样影响治疗效果。关于 TACE 和 RFA 联合治疗的间隔时间还没有最佳标准^[41-42]。在评价 TACE 和 RFA 联合治疗肝癌的疗效时所选择的指标,有关肝癌的微转移方面研究的不多。

RFA 与 TACE 联合治疗应用较大肝癌具有良好疗效,可以延长患者生存期,同时具有抑制肿瘤生长的作用。但在治疗方案的选择上,仍需制定一套标准的策略,以评估疗效。随着 TACE 和 RFA 联合的例数逐渐积累,治疗的经验逐渐丰富以及技术逐渐趋于成熟,多种治疗模式的综合治疗方式将进一步取长补短,提高整体疗效。

[参考文献]

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase NO.10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer[OL]. <http://globacan.iarc.fr>.2010.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组.原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J].中华肝脏病杂志,2009,17:403-410.
- [3] 陈敏华,董家鸿.肝癌消融治疗:现状、问题及应用前景[J].中华肝脏病杂志,2012,20:241-244.
- [4] Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology[J]. Oncology, 2007, 72(Suppl 1): 2-15.
- [5] 陈敏华,严昆,杨薇,等.343例肝恶性肿瘤射频消融疗效及并发症[J].北京大学学报·医学版,2005,37:292-296.
- [6] 杨薇,陈敏华.射频消融治疗肝肿瘤疗效及其影响因素[J].中华医学杂志,2005,85:354-357.
- [7] Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis[J]. J Vasc Interv Radiol, 1999, 10: 907-916.
- [8] de Baere T, Bessoud B, Dromain C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 178: 53-59.
- [9] Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, et al. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size[J]. Ann Surg, 1998, 227: 559-565.
- [10] Nishizaki T, Takenaka K, Yoshida K, et al. Influence of lipiodol -

- zation on a cirrhotic liver[J]. J Surg Oncol, 1995, 58: 263-268.
- [11] Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?[J]. Radiology, 2009, 252: 905-913.
- [12] Takahashi S, Kudo M, Chung H, et al. Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy [J]. Oncology, 2007, 72: 98-103.
- [13] Kim JW, Kim JH, Won HJ, et al. Hepatocellular carcinomas 2-3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone[J]. Eur J Radiol, 2012, 81: e189-e193.
- [14] Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2010, 30: 741-749.
- [15] Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, et al. Outcome of transarterial chemoembolization monotherapy, and in combination with percutaneous ethanol injection, or radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2009, 39: 553-562.
- [16] Duan X, Zhou G, Han X, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter therapy in rabbit VX2 liver tumors: effects and histopathological characteristics[J]. Acta Radiol, 2015, 56: 87-96.
- [17] Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients[J]. Radiology, 1997, 202: 195-203.
- [18] 吴沛宏, 张福君, 赵明, 等. 肝动脉栓塞化疗联合 CT 导向射频消融术治疗中、晚期肝癌的评价[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 901-904.
- [19] 沈理, 陈敏华, 严昆, 等. 探讨经皮射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗大肝癌的临床应用效果[J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13: 577-580.
- [20] Hompes D, Prevoo W, Ruers T. Radiofrequency ablation as a treatment tool for liver metastases of colorectal origin[J]. Cancer Imaging, 2011, 11: 23-30.
- [21] Gonda T, Ishida H, Yoshinaga K, et al. Microvasculature of small liver metastases in rats[J]. J Surg Res, 2000, 94: 43-48.
- [22] 时高峰, 王士杰, 王琦, 等. CT 灌注成像在研究大鼠微小肝转移瘤血供中的作用[J]. 癌症, 2006, 25: 849-854.
- [23] Liu Y, Matsui O. Changes of intratumoralmicrovessels and blood perfusion during establishment of hepatic metastases in mice[J]. Radiology, 2007, 243: 386-395.
- [24] 王健, 佟小强, 宋莉, 等. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗肝转移瘤[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45: 662-665.
- [25] 李国文, 梁赵玉, 于小平, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝转移瘤[J]. 当代医学, 2010, 16: 305-308.
- [26] 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.
- [27] 宋莉, 佟小强, 王健, 等. 碘化油肝动脉栓塞对灌注型射频消融的影响: 实验研究[J]. 中国介入影像与治疗学, 2010, 7: 181-184.
- [28] Arata S, Tanaka K, Okazaki H, et al. Risk factors for recurrence of large HCC in patients treated by combined TAE and PEI[J]. Hepatogastroenterology, 2001, 48: 480-485.
- [29] 范卫君, 赵明, 吴沛宏, 等. 经皮射频消融术在肝肿瘤治疗中的临床价值[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36: 313-320.
- [30] Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization[J]. Radiology, 1995, 197: 812-818.
- [31] 高松学. 肝动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗肝癌的现状[J]. 中国介入影像与治疗学, 2010, 7: 680-683.
- [32] Takaki H, Yamakado K, Uraki J, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 217-224.
- [33] 方志雄, 程丹, 方志宏, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗大肝癌疗效评价[J]. 中华临床医师杂志·电子版, 2012, 6: 203-205.
- [34] 周启明, 吴沛宏, 赵明, 等. 原发性肝癌经综合微创治疗后联合细胞因子诱导杀伤细胞灌注的近期疗效观察[J]. 癌症, 2006, 25: 1414-1418.
- [35] Gauthier A, Ho M. Role of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatol Res, 2013, 43: 147-154.
- [36] Abou-Alfa GK. TACE and sorafenib: a good marriage?[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 3949-3952.
- [37] 姚雪松, 闫东, 曾辉英, 等. TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞肝癌 50 例[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 381-386.
- [38] 郭青, 栾翠美, 李岩, 等. TACE 联合 p53 基因瘤内注射治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2013, 11: 180-182.
- [39] 熊壮, 王建华. 溶瘤病毒在肝癌介入治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 206-208.
- [40] 程洪涛, 郭晨阳, 黎海亮, 等. TACE 联合射频消融治疗原发性肝癌疗效的影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 216-219.
- [41] 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.
- [42] 姚红响, 陈根生, 诸葛英, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 301-304.

(收稿日期:2015-09-25)

(本文编辑:俞瑞纳)