

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

膈下肝癌经肝动脉化疗栓塞联合射频消融的临床疗效分析

石 钦, 周 晨, 刘家成, 钱 坤, 刘一鸣, 宋松林, 郑传胜, 熊 斌

【摘要】目的 评估经肝动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融(RFA)治疗膈下肝癌的安全性与有效性。方法 选取2014年3月至2018年11月行TACE联合RFA治疗的膈下肝癌患者55例。随访期间评估所有患者术后肿瘤反应及生存率,比较治疗前后血生化、AFP及肝功能指标变化,并总结患者术后并发症的发生情况。结果 在55例肝癌患者共61处膈下病灶中,30处病灶(49.2%)完全缓解(CR),24处病灶(39.3%)部分缓解(PR),7处病灶(11.5%)疾病稳定(SD),无病灶疾病进展(PD)。客观反应率(ORR)为88.5%,疾病控制率(DCR)为100%,所有患者均获益。治疗前后肝功能及血生化指标无明显差异($P > 0.05$),但术后AFP值明显下降,差异具有统计学意义($t=3.277, P < 0.05$)。所有患者在围手术期末未出现严重并发症。结论 TACE联合RFA对膈下肝癌疗效显著。在RFA治疗过程中出现的疼痛,通过术前静脉滴注氟比洛芬酯或地佐辛并联合利多卡因局麻,术中加入适量利多卡因与0.9%NaCl溶液1:1稀释液经进水孔对肿瘤病灶进行灌注麻醉,必要时给予吗啡肌注,可显著缓解患者疼痛。

【关键词】膈下肝癌; 经肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 镇痛; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-02-0154-05

Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for subphrenic hepatocellular carcinoma: analysis of clinical effect SHI Qin, ZHOU Chen, LIU Jiacheng, QIAN Kun, LIU Yiming, SONG Songlin, ZHENG Chuansheng, XIONG Bin. Department of Radiology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory of Molecular Image of Hubei Province, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: XIONG Bin, E-mail: herrxiong@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the safety and effectiveness of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) combined with radiofrequency ablation(RFA) in treating subphrenic hepatocellular carcinoma(HCC). Methods A total of 55 patients with subphrenic HCC, who were treated with TACE combined with RFA during the period from March 2014 to November 2018 at authors' hospital, were enrolled in this study. During the follow-up period, the postoperative tumor response rate, survival rate and complications were assessed, and the postoperative blood biochemical indexes, AFP levels and liver functions were compared with the preoperative data. Results Among the 61 subphrenic lesions detected in 55 HCC patients, complete remission(CR) was obtained in 30(49.2%), partial remission(PR) in 24(39.3%), stable disease(SD) in 7(11.5%), and progressive disease(PD) in zero(0.0%). The objective response rate(ORR) was 88.5% and the disease control rate(DCR) was 100%, all patients got benefit from the treatment. No statistically significant differences in liver functions and blood biochemical indexes existed between preoperative data and postoperative ones($P > 0.05$), except for AFP level($t=3.277, P < 0.05$). In all patients no serious complications occurred during the perioperative period. Conclusion For the treatment of subphrenic HCC, TACE combined with RFA has remarkable curative effect. The pain occurring in RFA treatment process

can be reliably alleviated by several measures, including preoperative intravenous infusion of flurbiprofen axetil or dezocine combined with local anesthesia of lidocaine, injection of appropriate amount of solution (lidocaine and normal saline mixed in 1:1 ratio) through the water inlet to make perfusion anesthesia for the tumor lesions during the operation, and intramuscular injection of morphine when necessary. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 154-158)

【Key words】 subphrenic hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; radiofrequency ablation; analgesia; curative effect

膈下肝癌因毗邻膈肌、肺、心脏等重要脏器,是局部治疗的难点之一。RFA 作为原发性和继发性肝脏恶性肿瘤的局部有效治疗方法,具有微创、耗时短、费用低等特点,联合 B 超和 CT 影像引导可有效避免严重并发症的发生,提高靶向穿刺精准性^[1]。尽管如此,治疗不完全和局部肿瘤进展仍然是其主要限制^[2]。TACE 是中晚期肝癌患者的首选治疗方案,不仅可促进肿瘤坏死而显著缩小病灶范围,而且可因碘油沉积而使肝癌在 CT 图像上显示更佳,从而提高 RFA 的疗效,弥补其不足^[3-4]。本研究旨在评估经 TACE 联合 RFA 治疗膈下肝癌的安全性与有效性。

1 材料与方法

1.1 材料

2 回顾性分析 2014 年 3 月至 2018 年 11 月在我科进行治疗的 55 例膈下肝癌患者 61 处病灶,患者基线特征如表 1 所示。

1.1.1 纳入标准 ①符合病理或临床诊断标准诊断为肝癌患者,无论是否接受过手术切除或介入治疗;② Child-Pugh 分级 A 级或 B 级;③未合并门脉癌栓或肝外转移;④肾功能、心脏功能基本正常;⑤影像学诊断至少有 1 枚肿瘤结节靠近膈肌且距离 $\leq 5\text{mm}$;⑥所有患者术前签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①影像学上未发现靠近膈肌的肿瘤结节;②肝肾心功能差;③凝血功能异常无法纠正;④ ECOG 评分 ≥ 2 ;⑤合并其他严重疾病,无法配合治疗。

1.1.3 仪器设备 数字减影血管造影系统(DSA):采用德国 SIEMENS AG 公司生产的 Artis zee ceiling 型数字减影血管造影 X 线机。射频消融系统:采用美国 Rita 公司生产的射频消融系统,射频电极针规格为 14 G Rita 多极或 16 G Rita 单极。CT 设备使用 Siemens somatom sensation 16 排螺旋 CT。超声仪器采用 Siemens Acuson X300 超声。

1.2 方法

1.2.1 治疗经过 纳入的 55 例 61 处膈下肝癌患者

表 1 55 例肝癌患者 61 处膈下病灶基线特征

特点	数值
年龄/岁	55.1 \pm 10.7
性别/例(%)	
男	47(85.5)
女	8(14.6)
病因/例(%)	
病毒性肝炎	38(69.1)
其他	17(30.9)
手术切除史/例(%)	
有	14(25.5)
无	41(74.6)
肝硬化/例(%)	
有	34(61.8)
无	21(38.2)
Child-Pugh 评分/例(%)	
A 级	47(85.5)
B 级	8(14.6)
BCLC 分期/例(%)	
A	39(70.9)
B	16(29.1)
ECOG 评分/例(%)	
0	40(72.7)
1	15(27.3)
病灶大小/例(%)	
$\leq 5\text{ cm}$	45(73.8)
$> 5\text{ cm}$	16(26.2)
AFP/例(%)	
$\leq 400\text{ ng/mL}$	42(76.4)
$> 400\text{ ng/mL}$	13(23.6)

均先进行 TACE 治疗,经过 1~4 周后行 RFA 治疗,在进行本次 TACE 联合 RFA 治疗期间未接受其他介入和手术治疗。所有患者术前查血生化、肝肾功能、凝血功能、肿瘤标志物、CT 或 MRI 增强,并签署了知情同意书。

1.2.2 TACE 治疗方法 消毒铺巾,局麻下采用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,引入 5 F Yashiro 及微导管至腹腔干、肝左右动脉、肠系膜上动脉,注入造影剂行动脉造影,DSA 摄影。明确病灶位置和大小后,经同轴微导管超选择置于膈下肝癌病灶主要供血动脉进行栓塞治疗,栓塞材料均选择碘化油

和化疗药物(如表阿霉素)混悬液,联合适量粒径 300~500 μm 或 500~700 μm 明胶海绵进行栓塞。术毕造影显示肿瘤病灶栓塞效果满意。

1.2.3 RFA 治疗方法 术前给予患者静脉滴注氟比洛芬酯或地佐辛,用 1% 利多卡因从皮肤至肝被膜进行充分局麻,经多普勒超声进行定位引导,确定穿刺部位,将 14 G Rita 多极或 16 G Rita 单极 RFA 针穿刺入膈下肝肿瘤病灶;达肿瘤部位后,经 CT 引导调整消融针在肿瘤内的确切部位,以便纠正因超声单切面引导而造成的偏移,同时设定消融范围和消融时间,开始进行消融治疗;在 CT 引导下多次调整消融部位以覆盖肿瘤并进行安全范围内的整体消融。术毕复查 CT 增强或超声造影见消融效果满意,拔针行针道消融,包扎伤口。术中患者出现的疼痛,通过加入适量利多卡因与 0.9%NaCl 溶液 1:1 稀释液经进水孔对肿瘤病灶进行灌注,必要时给予吗啡肌肉注射,以缓解患者疼痛。

1.2.4 术后处理及随访复查 术后观察 3~7 d,进行水化、抗感染及护肝治疗。术后 1 个月内复查血生化及肝肾凝功能,并在 1~3 个月内复查肿瘤标志物以及 CT 或 MRI 增强,以后每 3 个月复查 1 次。疗效评价标准视 CT 或 MRI 增强来判断病变范围变化、是否出现新的肿瘤病灶以及原有病灶是否出现强化作为依据,并根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)来综合判断疗效^[5]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 IBM SPSS Statistics 24 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。治疗前后血生化及肝功能、AFP 变化采用配对 t 检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者生存时间; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效及并发症

55 例肝癌患者共 61 处膈下病灶术后临床症状均得到缓解,肝区不适有所好转。其中术后 17 例出

现腹痛腹胀不适,9 例出现恶心呕吐反应,给予对症治疗后均消失。4 例在 1 年后出现门脉癌栓,给予 D-TACE 联合门脉 ^{125}I 粒子植入治疗后有所好转,2 例在 1 年后出现骨转移,1 例在 1 年后出现腹腔多发转移,余未发现其他远处转移。

2.2 血液指标变化

比较发现,治疗后 1 个月内的肝功能及血生化指标与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明 TACE 联合 RFA 治疗策略对患者的肝功能并无影响,但治疗前后 AFP 明显下降,差异具有统计学意义($t=3.277, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 患者治疗前后血生化及肝功能比较

参数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
ALB/(g/L)	39.09 \pm 5.32	38.44 \pm 4.96	1.427	0.159
ALT/(U/L)	34.04 \pm 16.48	35.18 \pm 16.57	-0.451	0.654
AST/(U/L)	39.49 \pm 26.10	38.93 \pm 15.80	0.170	0.866
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	18.32 \pm 10.00	19.33 \pm 10.57	-1.143	0.258
WBC/($\times 10^9/\text{L}$)	4.31 \pm 1.71	4.43 \pm 1.64	-1.113	0.270
AFP/($\mu\text{g/L}$)	205.78 \pm 334.18	89.57 \pm 162.60	3.277	0.002

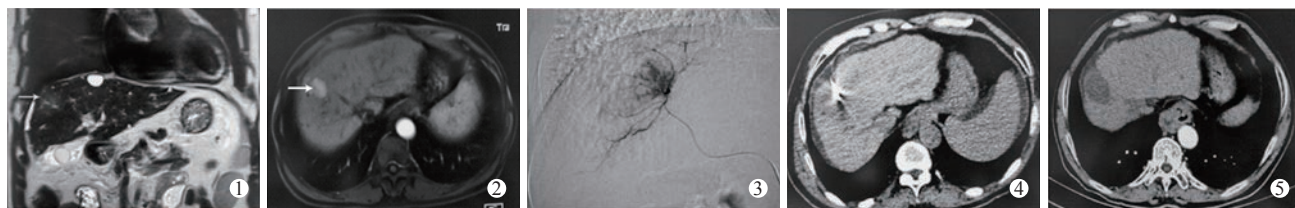
ALB,白蛋白; ALT,丙氨酸转氨酶; AST,天冬氨酸转氨酶; TBIL,总胆红素; WBC,白细胞; AFP,甲胎蛋白

2.3 术后肿瘤反应

55 例肝癌患者 61 处膈下病灶在 RFA 术后 2~3 个月均经 CT 或 MRI 增强来评估病灶治疗情况,根据 mRECIST 评价标准进行评价,其中 30 处病灶(49.2%)完全缓解(CR),24 处病灶(39.3%)部分缓解(PR),7 处病灶(11.5%)疾病稳定(SD),无病灶疾病进展(PD)。客观反应率(ORR)为 88.5%,疾病控制率(DCR)为 100%,所有患者均获益。图 1 示膈下肝癌经 TACE 联合 RFA 治疗前后表现。

2.4 生存率

术后 6 个月随访中 1 例患者死于消化道出血,其余患者均存活,术后 6 个月死亡 1 例生存率为 98.2%(54/55);术后 1 年随访中另有 4 例患者死亡,3 例死于肿瘤进展,1 例因腹腔多发转移死亡,术后 1 年生存率为 90.9%(50/55);术后随访 2 年、3



①②术前 MRI 冠状位、轴位显示病灶位于膈下,且动脉期明显强化(箭头);③ DSA 造影见实质期膈下片状结节肿瘤染色;④ CT 显示 RFA 术中射频针置于病灶处进行消融;⑤ TACE 联合 RFA 治疗后 3 个月复查 CT 增强显示病灶完全坏死,动脉期未见异常强化,呈 CR 表现

图 1 膈下肝癌治疗前后表现

年患者生存率分别为 80.0%(44/55)、72.7%(40/55), 如图 2 所示。

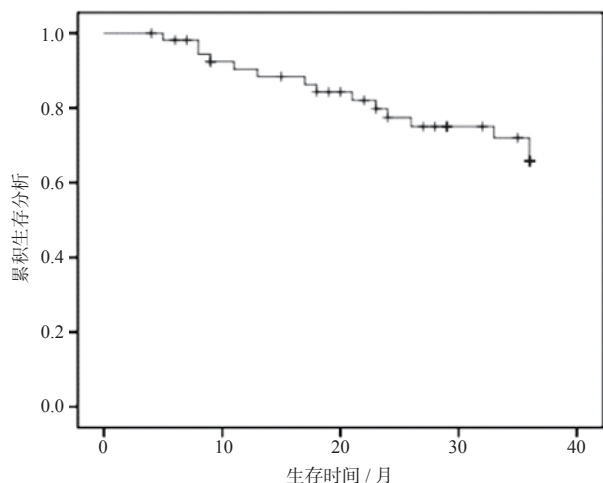


图 2 膈下肝癌患者生存曲线

3 讨论

已有多篇文献报道^[6-8], TACE 联合 RFA 治疗肝癌在控制肿瘤进展和改善患者生存方面优于单一的 TACE 或 RFA 治疗。膈下病灶 ≤ 5 cm 肝癌的 RFA 有一定难度,因距离膈肌、心肺等重要脏器较近,且病灶小,定位穿刺较为困难, B 超联合 CT 双导向射频消融可以克服这一难题, CT 引导可以弥补 B 超因肺和肋骨引起的声窗限制, B 超可以直接指引穿刺针的走向,从而显著提高穿刺精准性。本次研究中 45 处膈下病灶 ≤ 5 cm 肝癌患者均采用 B 超和 CT 双导向进行 RFA,穿刺过程中均准确进入病灶,术中未出现严重并发症。

单一 RFA 治疗容易出现消融不彻底、局部肿瘤进展反应或并发症的发生^[2,9]。Morimoto 等^[10]和 Peng 等^[11]指出,对于不能手术切除的单发或多发肝癌,联合 TACE 治疗效果更好。其优势主要在于: ① TACE 是肝癌非手术治疗的主要方式,通过对肿瘤病灶进行化疗药物灌注,并对肿瘤供血动脉进行栓塞,抑制肿瘤生长进展,从而引起肿瘤坏死而缩小病灶范围; ②因 TACE 治疗方式仍以碘油为主,故膈下病灶碘油沉积可为 CT 引导下 RFA 作图像引导,提高穿刺精准性; ③由于碘油在病灶的沉积,可增强 RFA 的热传导效应,从而提高疗效; ④ TACE 联合 RFA 治疗膈下肝癌,可减小因 RFA 热效应对周围重要脏器的损伤,避免严重并发症的发生。

随访期间,61 处病灶中 49.2% 达到 CR,39.3% 达到 PR,11.5% 处于 SD,无 PD 出现, ORR 为 88.5%,

DCR 为 100%,所有患者均获益。经 TACE 联合 RFA 治疗后 6 个月生存率 98.2%,治疗后 1 年、2 年、3 年患者生存率分别为 90.9%、80.0%、72.7%。在随访过程中发现肿瘤复发及进展的患者均采取治疗措施。其中,治疗后 6 例患者因肿瘤复发而再次进行 TACE 联合 RFA 的,经治疗后病灶控制较好,且无严重并发症出现。4 例在 1 年后出现门脉癌栓,采用 D-TACE 联合门脉 ^{125}I 粒子植入治疗后有所好转,术中无严重并发症出现。

以往有文献报道 RFA 术中患者出现疼痛^[12],术中疼痛会影响患者屏气时射频针的刺入,从而导致穿刺偏移而损伤周围脏器,引起严重并发症,因此镇痛也是 RFA 治疗的一大关键。Yokoyama 等^[13]报道了瑞芬太尼连续静脉给药对于 RFA 术中疼痛的缓解效果。为了有效缓解患者在消融治疗过程中的疼痛,我们在术前预先给予患者静脉滴注氟比洛芬酯或地佐辛,用 1% 利多卡因从皮肤至肝被膜进行局麻,术中利多卡因和 0.9% NaCl 溶液进行 1:1 稀释,将适量利多卡因稀释液通过射频针的进水孔对肿瘤病灶缓慢灌注,若患者疼痛仍未缓解,则给予吗啡肌内注射。这种镇痛方式镇痛效果显著,患者在术中均未诉肝区有明显疼痛反应。

目前对于不可切除的膈下肝癌治疗尚无统一的安全有效方法。有文献报道,只要具备娴熟的操作技能和丰富经验,膈下肝癌 RFA 的治疗结果与其他部位肝癌并无显著差异^[14-15]。以往有报道 ^{125}I 放射性粒子联合 TACE 序贯 RFA 治疗包膜下肝癌^[16],但其对于膈下肝癌的治疗效果还有待大样本数据的验证。本次研究中仍有一些不足,如没有比较有肝硬化背景的膈下肝癌患者治疗获益情况。目前还有新的治疗方法有待进一步研究,比如出现多种新型栓塞材料如载药微球,可显著提高肝癌患者生存率^[17],是否可以通过提高 TACE 疗效,继而联合 RFA 治疗膈下肝癌患者使其获益更大还有待研究;膈下肝癌患者在进行 RFA 过程中,由于病灶与周围脏器距离较近,射频针不能距离膈肌过近以免损伤脏器,因而容易出现治疗不完全,若对肿瘤病灶的安全消融部分进行热消融来杀伤肿瘤细胞,剩余部分能否通过碘油的热传导效应达到周围未消融区域肿瘤坏死,还有待进一步研究来证明。

总之, TACE 联合 RFA 治疗膈下肝癌是安全、有效的,两者可以互相弥补不足,能显著控制肿瘤发展,延长患者生存率,避免术后严重并发症的发生,是临床上疗效显著的治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] 阙雪锋, 熊 斌, 郑传胜, 等. B 型超声和 CT 双导向射频消融治疗肝肿瘤 15 例 [J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 605-607.
- [2] Liu CH, Yu CY, Chang WC, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases: factors influencing local tumor progression[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21: 3090-3095.
- [3] Zhou J, Sun HC, Wang Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 edition)[J]. Liver Cancer, 2018, 7: 235-260.
- [4] Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Subphrenic versus nonsubphrenic hepatocellular carcinoma: combined therapy with chemoembolization and radiofrequency ablation[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194: 530-535.
- [5] Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [6] Kagawa T, Koizumi J, Kojima S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2010, 116: 3638-3644.
- [7] Song MJ, Bae SH, Lee JS, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Intern Med, 2016, 31: 242-252.
- [8] Zhu K, Huang J, Lai L, et al. Medium or large hepatocellular carcinoma: sorafenib combined with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation[J]. Radiology, 2018, 288: 300-307.
- [9] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [10] Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2010, 116: 5452-5460.
- [11] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 426-432.
- [12] Rhim H. Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2005, 30: 409-418.
- [13] Yokoyama K, Ikeda O, Kawanaka K, et al. Pain control in patients with hepatocellular carcinoma treated by percutaneous radiofrequency ablation: comparison of the efficacy of one-shot and continuous intravenous fentanyl delivery[J]. Acta Radiol, 2014, 55: 1219-1225.
- [14] 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.
- [15] Filippousis P, Sotiropoulou E, Manatakis A, et al. Radiofrequency ablation of subcapsular hepatocellular carcinoma: single center experience[J]. Eur J Radiol, 2011, 77: 299-304.
- [16] 方世记, 高瑞杰, 郑丽云, 等. ^{125}I 放射性粒子植入在肝动脉化疗栓塞序贯射频消融治疗包膜下肝癌的临床价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 3853-3857.
- [17] Zhou GH, Han J, Sun JH, et al. Efficacy and safety profile of drug-eluting beads transarterial chemoembolization by CalliSpheres® beads in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18: 644.

(收稿日期: 2019-04-11)

(本文编辑: 俞瑞纲)