

肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的临床疗效分析

代向党, 王赢, 程喆, 吴建民

【摘要】 目的:评价联合应用肝动脉化疗栓塞和经皮射频消融治疗中晚期肝癌的临床应用价值。**方法:**经病理、AFP或影像学证实的符合标准的中晚期肝癌 112 例,按治疗方法随机分为单纯肝动脉化疗栓塞组(TACE)和 TACE+射频消融组(RFA)。TACE 组 54 例, TACE+RFA 组 58 例。**结果:**TACE 组治疗有效率为 44%,联合治疗的有效率为 68%,两组间差异有统计学意义($P<0.01$);TACE 组患者 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 85%、64%和 23%,中位生存期 1.725 年,联合介入治疗组患者 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 93%、88%和 79%,中位生存期为 2.296 年。联合介入治疗组的生存率及生存期显著高于 TACE 组($P<0.05$)。**结论:**联合应用肝动脉化疗栓塞和经皮射频消融治疗可显著提高中晚期肝癌患者的生存率,延长生存期。

【关键词】 肝肿瘤;肝动脉化疗栓塞术;射频消融;生存期

【中图分类号】 R815 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)07-0799-04

Therapeutic effect of trans-arterial chemo-embolization in combination with radio-frequency ablation for the treatment of middle or advanced stage hepatocellular carcinoma DAI Xiang-dang, Wang Ying, Cheng Zhe, et al. Department of Radiology, Center Hospital of Zhumadian, Henan 463000, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical value of trans-arterial chemoembolization (TACE) in combination with radio-frequency ablation (RFA) for the treatment of middle or advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 112 cases with pathology, AFP or imaging diagnosed middle or advanced stage HCC were divided into 2 groups according to their treatment. 54 patients were enrolled into TACE group and 58 patients into the TACE+RFA group. **Results:** The effective rate was 44% for the TACE group and 68% for the TACE+RFA group, significant statistical difference was existed ($P<0.01$). The 1, 2 and 3 year's survival rate of TACE group was 85%, 64% and 23% respectively, with a median survival of 1.725 years. The 1, 2 and 3 year's survival rate of TACE+RFA group was 93%, 88% and 79% respectively and the median survival was 2.296 years. The survival of TACE+RFA group was significantly higher than that of TACE group ($P<0.05$). **Conclusion:** TACE+RFA can significantly increase the survival rate for patients with middle or advanced stage hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Liver neoplasms; trans-arterial chemoembolization; radio-frequency ablation; Survival period

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,手术切除是最重要的临床治疗方法。但由于发病隐匿,患者确诊时多属于中晚期,能接受外科手术的不到 20%,经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)已成为不能手术切除肝癌的首选治疗方法。但研究表明,单纯介入治疗远期疗效并不理想^[1],原位复发是影响 TACE 远期疗效的主要原因。目前 TACE 联合其它微创介入手段以提高肿块的坏死率成为肝癌介入治疗的新模式。本研究对比 TACE 结合射频消融(radiofrequency ablation, RFA)与单纯 TACE 治疗中晚期肝癌的临床疗效,旨在探讨联合介入治疗在抑制瘤体生长、提高患者生存率及延长生存期方面的临床应用价值。

材料与方法

1. 临床资料

2004 年 5 月~2008 年 5 月我院收治的有完整资料的中晚期肝癌患者 112 例,经病理证实的 36 例,其中 5 例为肝癌术后复发,31 例经皮穿刺肝活检证实,其余在治疗前均经临床、B 超、CT、AFP 及肝动脉造影证实为肝癌。男 76 例,女 36 例,年龄 32~73 岁,平均 53.3 岁。肿块直径 3.0~8.7 cm,平均 5.4 cm,每例患者肿块数目为 1~3 个。将患者按治疗方法分为两组:对照组(TACE 组)54 例,联合介入治疗组(TACE+RFA)58 例。两组病例年龄、性别、肿块数目、肿瘤平均直径、肝功能 Child-Pugh 分级及 AFP 数值等资料见表 1。两组患者各项指标间差异无显著性意义($P>0.05$),两组资料具有可比性。

2. 治疗方法

TACE 治疗:采用 Seldinger 技术行股动脉穿刺,导管置于腹腔干动脉造影,依据造影所示病灶情况尽

作者单位:463000 河南,驻马店市中心医院放射科

作者简介:代向党(1966-),男,河南人,副主任医师,主要从事介入放射学工作。

表1 两组病例一般资料比较

| 一般资料 | TACE组 | TACE+RFA组 |
|-------------|-------|-----------|
| 病例数 | 54 | 58 |
| 性别(例) | | |
| 男 | 38 | 38 |
| 女 | 16 | 20 |
| 年龄 | 48.2 | 50.1 |
| 肿块数目(个) | 78 | 75 |
| 肿块直径(cm) | 5.62 | 5.25 |
| 肝功能分级(例) | | |
| A级 | 20 | 25 |
| B级 | 28 | 29 |
| C级 | 6 | 4 |
| HBVAg 阳性(例) | 46 | 43 |
| APF 阳性(例) | 48 | 53 |

量行超选择性插管,将导管超选择地插入肿瘤供血动脉内,并尽可能接近瘤灶,使用40%碘化油或超液态碘化油与丝裂霉素10mg或表柔吡星40mg混合乳剂10~20ml在X线监视下注入肿瘤供血动脉内行栓塞治疗,部分病例用明胶海绵栓塞供血动脉主干。

TACE和RFA联合治疗:TACE后1~2周内行射频消融治疗。采用WE7568多极射频消融治疗仪,脉冲功率200W,脉冲频率290kHz,消融针为带侧孔的WHK-411探头消融电极。治疗时在CT引导下选择合适的穿刺点和进针方向,准确地将射频电极插至肿瘤靶区(图1),根据碘油缺损区大小将消融针打开至合适直径,并确定治疗时间。治疗过程中应根据病灶形体及大小调整电极位置行多次叠加治疗,尽量使整个消融治疗的范围应超过病变区边缘0.5~1.0cm,尽量使肿瘤组织充分坏死。

3. 疗效评价

两组患者术后6周行CT或MRI扫描,选取肿瘤的最大层面测量瘤块的最长径为纵径,垂直于纵径的最大径作横径,取纵径和横径的乘积作为肿瘤的面积。按公式(1)计算肿瘤缩小率:

$$\text{肿瘤缩小率} = \frac{\text{治疗前面积} - \text{治疗后面积}}{\text{治疗前面积}} \times 100\% \quad (1)$$

观察肿瘤的变化情况,复查AFP及肝功能各项指标。随访时间为6~38个月,平均(21.6±3.5)个月,计算两组的生存率。

4. 统计学处理

应用SPSS 10.0统计软件进行数据处理。比较组间平均年龄、肿瘤平均大小、甲胎蛋白平均水平等的差异采用 t 检验;采用 χ^2 检验比较组间性别、肿瘤分型、肝功能分级等指标构成的差异;采用寿命表方法分析不同组间的生存率。

结 果

1. 肿瘤缩小情况

按肿瘤的缩小率划分如下等级。显效, $\geq 50\%$;有

效,25~50%;稳定, $< 25\%$;肿瘤体积增大或病情恶化为无效。治疗有效率为显效、有效的例数之和与总例数之比。TACE和联合介入治疗组治疗效果见表2。TACE组治疗有效率为44%,联合介入组有效率为68%,经 χ^2 检验, $P < 0.05$,两组差异有统计学意义。

表2 两组治疗前后肿瘤大小变化

| 治疗效果 | TACE组 (n=68) | 联合介入组 (n=44) |
|------|-----------------|-----------------|
| 显效 | 11 | 9 |
| 有效 | 19 | 21 |
| 稳定 | 38 | 14 |
| 无效 | 0 | 0 |
| 有效率 | 44% | 68% |

2. 两组患者的生存情况

两组患者生存情况比较见表3。

表3 两组患者的生存率比较

| 指标 | TACE组 (n=68) | 联合介入组 (n=44) |
|------------|-----------------|-----------------|
| 生存例数 | | |
| 1年 | 58(85.3%) | 41(93.2%) |
| 2年 | 44(64.7%) | 39(88.6%) |
| 3年 | 16(23.5%) | 35(79.5%) |
| 中位生存期(年) | 1.725 | 2.296 |
| 95%可信区间(年) | 1.542~1.908 | 2.106~2.486 |

联合治疗组的1、2和3年生存率高于TACE组。单因素生存分析结果显示,联合介入组的2、3年生存率显著高于TACE组($P < 0.001$),联合治疗组的中位生存期显著高于TACE组($P < 0.05$)。

3. 两组患者术后的主要并发症

两组患者术后的主要并发症见表4。

表4 两组患者术后并发症比较

| 并发症 | TACE组 | 联合组 |
|----------------------------|-------|------|
| 平均体温($^{\circ}\text{C}$) | 38.6 | 38.2 |
| 发热时间(天) | 7.3 | 8.2 |
| 胸水(例) | 0 | 5 |
| 胆囊炎(例) | 4 | 9 |
| 胆红素升高(例) | 42 | 56 |
| 腹水(例) | 9 | 9 |
| 肝性脑病(例) | 1 | 1 |

联合介入组中胸水、胆囊炎和胆红素升高的病例数较TACE组高,其它的并发症发生率基本相同。胸水全部位于右侧胸腔内,量少,1~3周内自行吸收。胆囊炎患者给予消炎、利胆及对症治疗逐渐好转,未发生胆囊穿孔。胆红素升高者给予降黄、护肝等治疗,1~2周内可降至术前水平。2例肝性脑病患者经降血胺、控制蛋白饮食、护脑等治疗后好转。本组病例中未发生胃肠道穿孔、腹腔大出血等严重并发症。

讨 论

1. 常规TACE和RFA治疗肝癌的局限性

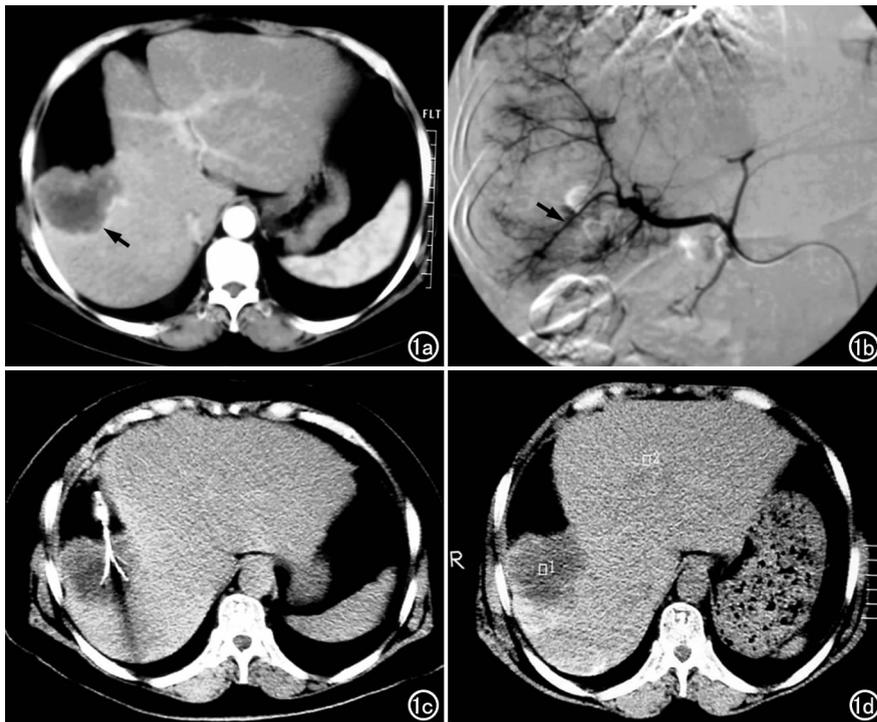


图1 肝右叶S5、S8段肝癌术后复发。a) CT增强扫描提示肝右叶乏血供病灶(箭), 肿瘤边缘轻度强化, 肿瘤内未见强化; b) 经皮肝动脉造影显示肝右叶动脉分支稍乱, 部分血管稍受压移位, 实质期未见明显染色; c) CT引导下经皮穿刺行RFA治疗; d) 2个月后复查CT示肝右叶病灶缩小, 边缘密度稍高。

原发性肝癌是由肝动脉供血的富血供肿瘤, 正常的肝组织有肝动脉和门静脉两套供血系统。采用肝动脉化疗栓塞治疗不能切除的肝癌具有操作较简便, 能显著提高患者的生存质量, 延长患者的存活时间等优点而在临床中广泛应用, 成为肝癌临床治疗的重要手段。但是其长期疗效并不乐观, 肿瘤的复发和转移是影响TACE长期疗效的主要因素。主要原因: ①TACE并不能使肿块完全坏死, 表现在部分病例TACE术后碘油沉积区域内PET-CT仍可发现核浓聚区, 提示有大量存活的肿瘤细胞^[2]。即使在栓塞很好的结节型肿块, 病理证实在肿块的周边也存在散在的瘤细胞团^[3]; ②TACE有可能促进肿瘤血管的生成。临床研究发现TACE患者术后外周血中血管内皮生长因子的浓度增高, 动物实验也证实栓塞瘤块的周围血管内皮生长因子的表达上调^[4]; ③TACE术后复发的主要形式为原位复发, 所以绝大多数患者需要反复多次的TACE治疗, 这样一方面使得患者的肝脏功能每况愈下, 另一方面患者经济和心里的负担也影响其坚持系统治疗的信心。虽然大多数学者在不断的改进TACE的操作方法如节段性栓塞、双重栓塞、半量化疗等^[1,3,4], 但是并不能使绝大多数肝癌患者受益。

RFA是应用高频等离子震荡产生的热效应使局部肿瘤组织发生凝固性坏死, 对于直径小于3.0 cm特别是小于2.0 cm的小肝癌, 可以达到和外科手术相媲

美的临床效果^[5]。对于直径较大的肿块和周围有重要组织和器官的瘤块, RFA很难或不能达到完全坏死, 研究发现, 对于病灶直径 ≤ 3.0 cm、 $3.0\sim 5.0$ cm、 > 5.0 cm的患者单纯RFA治疗5年存活率分别为58.6%、37.1%和0, 三者之间差异有显著性意义^[6]。由于射频技术本身的局限性, 肿瘤直径 > 5 cm时, RFA治疗肿块的坏死率低于较小的病灶^[7]。而临床诊断的肝癌患者, 绝大多数为巨块型, 联合多种介入治疗手段是提高此类肿瘤临床治疗效果的必然要求。

2. TACE和RFA联合治疗的理论依据和临床效果

TACE后肿瘤内部及边缘的有效血供减少, 在此基础上再进行射频治疗大大地减少了因血液流动引起的热量损失, 使射频毁损的体积扩大, 采用球囊阻塞肝动脉来增加消融效果就是这个目的。有学者认为肿瘤组织中沉积的碘油可以增强RFA的热效应^[6,8,9]。本研究中射频消融是针对TACE后残存的瘤灶, 减少了因肿瘤组织门脉供血或隐匿的异位动脉供血而产生的栓塞遗漏, 提高了瘤灶的坏死率, 降低了原位复发的可能性。本研究中联合治疗组2、3年的生存率和中位生存期明显高于单纯TACE组, 也高于文献中单纯RFA治疗直径 > 5.0 cm患者的3年生存率^[6]。李增才等^[8]对2组单个肿瘤直径在5~8 cm的患者分别行RFA和TACE联合RFA, 术后2周B超观察肿块的坏死情况, 发现TACE联合RFA组的完全坏死率明显高于RFA组。本组结果亦证明TACE和RFA联合应用操作安全, 可以提高肿块直径较大的肝癌患者的生存率。

本研究中联合治疗组术后胆管炎、胸水和胆红素升高者的比例高于TACE组, 我们认为有以下两个主要原因: 一是在研究早期我们的RFA治疗操作不熟练, 在研究后期操作技术熟练后上述并发症明显减少; 二是RFA对胆管和邻近器官的损害, 产生胸水的患者病变均位于横膈下, 胸水量少, 可自行吸收。位于胆囊窝附近的病变RFA损伤胆囊的概率较高。我们通过调整布针方案和射频参数, 减少术前禁食时间降低了并发症的发生概率。本研究中未发生消化道穿孔等严重并发症。

3. 应用TACE联合RFA的初步经验

对于 TACE 和 RFA 联合治疗手段应按怎样的顺序来应用,文献中没有统一的方法^[9,10]。由于本研究中肿块直径最小者为 3.0 cm,我们采取的操作顺序是先做 TACE,术后 1~2 周内视患者的耐受情况尽快进行 RFA 治疗。TACE 术后残存的肿瘤组织很快会建立新的血供,只有尽快进行 RFA 治疗才能达到增大消融范围的目的。RFA 治疗可以使肿块周围的血管闭塞,TACE 在 RFA 后施行,理论上经肝动脉到达肿瘤区域的化疗药物和栓塞物质要少,影响 TACE 的效果。对于肿瘤血供的评估,虽然超声、CT 和 MRI 这些常用的影像检查手段都是较好的评价方法,但是都可能受技术因素影响。DSA 仍然是临床评价肿瘤血供的金标准。DSA 可以发现小的肿瘤子灶,避免了治疗中的遗漏。我们认为对于肿瘤直径 > 3.0 cm 的肝癌应首先行 TACE 治疗,然后根据患者的情况尽快行 RFA 治疗。

本研究中由于病例所限,并没有严格地随机分组,最短的随访时间只有 6 个月,而且 TACE 和 RFA 操作方法均有一定的个体差异,这些因素在一定程度上影响结果的准确性。但是本研究结果可以证明 TACE 联合 CT 导向下 RFA 治疗原发性肝癌,操作安全、方便,能够更有效地控制肿瘤局部生长,延长患者的生存期。

参考文献:

- [1] 汤钊猷. 原发性肝癌的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,1998,25(2):133-142.
- [2] 谭志斌, 赵明, 吴沛宏, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 在原发性肝癌介入治疗中的价值[J]. 介入放射学杂志,2005,14(6):588-591.
- [3] 周国锋, 郑传胜, 冯敢生, 等. 结节型肝癌综合介入治疗的临床疗效分析[J]. 临床放射学杂志,2005,24(4):350-353.
- [4] 李欣, 郑传胜, 冯敢生, 等. 化疗栓塞后 VEGF 的表达及其与微血管密度和细胞增殖关系的实验研究[J]. 临床放射学杂志,2004,23(2):162-165.
- [5] 周铁, 仇毓东, 孔文韬, 等. 小肝癌射频消融与手术切除的疗效分析[J]. 肝胆外科杂志,2007,15(6):424-427.
- [6] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Risk factors of survival after percutaneous adiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J]. J Surg Oncol,2008,17(1):23-31.
- [7] Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions [J]. Radiology,2000,214(3):761-768.
- [8] 李增才, 黄声稀, 陆雷, 等. TACE 联合 RFA 治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2008,13(2):147-149.
- [9] 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(1):69-71.
- [10] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm : a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2008,299(14):1669-1677.

(收稿日期:2009-08-23 修回日期:2010-01-30)

· 外刊摘要 ·

一所大学儿童医院 1976~2003 年与 X 线检查相关的人群肿瘤发病率

Hammer GP, Seidenbusch MC, Schneider K, et al

目的:离子辐射的致癌反应众所周知,但是低剂量辐射对健康的影响还未得到认识,尤其是对于儿童。对德国一所大学医院 1976~2003 年的 92,957 例患儿在放射科因诊断需要行 X 线检查后肿瘤的发病率进行研究。**方法:**每次检查的个体辐射剂量使用一种算法重建,该算法考虑到了剂量与面积乘积和其它曝光参数,转变因素也被计算在内,特别是放射科所使用的设备和模式。1980~2006 年的肿瘤发生事件通过使用德国儿童肿瘤注册数据的记录链接来识别。**结果:**在 1980~2006 年这一患儿组中共发现 87 例肿瘤,包括 33 例白血病、13 例淋巴

瘤、10 例脑肿瘤和 31 例其它肿瘤。所有肿瘤的标准化发生率为 0.99(95%可信区间为 0.79~1.22)。剂量与反应的关系在所有肿瘤中并未观察到,包括白血病和淋巴瘤及实性肿瘤。男性和女性患儿肿瘤的发生风险无统计学差异。**结论:**肿瘤发生风险与诊断用极低剂量的离子辐射的关系在本组中并未见增加。尽管如此,此结果与大范围风险预计相一致。

华中科技大学同济医学院附属同济医院 黄璐译 夏黎明校
摘自 Fortschr Röntgenstr,2010,182(5):404-414.