临床研究 文章编号:0253-3626(2009)04-0475-04

肋骨切除术在 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌中的临床价值

金成兵[1],朱 辉[1],王智彪[2],张 炼[1],黎克全[1],周 昆[1],杨 炜[1],彭 松[1],冉立峰[1]
(1.重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心,重庆 400010;2.重庆医科大学生物医学工程系,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨肋骨切除术在高强度聚焦超声(Hihg intensity focused ultrasound,HIFU)联合经导管动脉栓塞化疗(Transcatheter arterial chemoembolization,TACE)治疗中晚期肝癌中的临床价值。方法:68 例右叶中晚期肝癌分为肋骨切除组(36 例,43 病灶)和非肋骨切除组(32 例,40 病灶),随访两组患者 HIFU 联合 TACE 后的疗效,并进行比较。结果:总平均随访(11.9 ± 11.4)月,两组中位生存期及 1、2 年生存率分别依次为 13 月、52.3%、21.8%与 12 月、46.8%、17.6%,两组比较无统计学意义(P=0.8155);其病灶完整消融率和消融体积 >80%比例分别依次为 46.5%、79.1%与 37.5%、67.5%,两组比较无统计学意义($P>0.05$)。结论:肋骨切除术不能有效提高 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效。

【关键词】肋骨切除术;HIFU;TACE;肝癌;疗效
【中国图书分类法分类号】R735.7;R454.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-11-20

Clinical value of ribs removal for treating middle-late stage primary liver cancer using HIFU plus TACE

JIN Cheng-bing, et al
(*Clinical Center for Tumor Therapy, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical value of ribs removal for treating middle-late stage primary liver cancer using high intensity focused ultrasound (HIFU) plus transcatheter arterial chemoembolization (TACE). *Methods*: 68 middle-late stage patients with primary liver cancer were divided into ribs removal group (36 patents with 43 tumors) and non-ribs removal group (32 patients with 40 tumors). All patients received TACE and HIFU sequentially. Follow up the patients' survival and tumorablation results after TACE and HIFU. The median time, survival rates of 1-year and2-year, the rates of complete ablation and larger than 80% ablation volume were compared between two groups. *Results*: The average follow-up time of all patients were 11.9 ± 11.4 months. The median time, 1-year and 2-year survival rates in ribs removal group and non-ribs removal group were 13 months, 52.3%, 21.8% and 12

作者介绍:金成兵(1974-),男,讲师,硕士,
研究方向:肿瘤的物理治疗。

基金项目:重庆市科委自然科学基金(CSTC,2008BB5401)。

参 考 文 献

[1] 储大同.当代肿瘤内科治疗方案评价[M].第 2 版.北京:北京大学医学出版社,2004. 330.
[2] Van den Toorn L M, Schaap E, Surmont V F, et al. Manage-ment of recurrent malignant pleural effusions with a chron-ic indwelling pleural catheter[J]. Lung Cancer, 2005, 50(1):123-127.
[3] Lee K Y, Chang W, Qiu D, et al. PG490 (triptolide) cooperates with tumor necrosis factor-alpha to induce apoptosis in tumor cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(19): 13451-13455.
[4] Lasek W, Giermasz A, Kuc K, et al. Potentiation of the anti-tumor effect of actinomycin D by tumor necrosis factor alpha in mice: correlation between in vitro and in vivo results[J]. Int J Cancer, 1996, 66(3): 374-379.
[5] 杨亚菁,袁志军,罗 以,等.重组改构人肿瘤坏死因子治疗 47 例恶性胸腹腔积液[J].中国癌症杂志,2004,14(4):396-398.
[6] 魏 东,刘焕义,张 涛,等.胸腔置管灌注大剂量重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸腔积液[J].中国综合临床,20065(22):433-434.
[7] 吕章春,李 可,朱佩祯,等.影响肺癌癌性胸腔积液疗效的相关因素分析[J].中国肿瘤,2008,17(2):149-151.
[8] Enel N, Brichet A, Prevost B, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer[J]. Lung Cancer, 2001, 33(23):243-254.
[9] Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, et al.Dose optimization indication of linacradio surgery for brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phy, 1999, 45(4):931-939.
[10] 刘焕义,魏 东.大剂量 rmh.TNF 联合顺铂在治疗恶性胸腔积液中的应用[J].四川医学,2008,29(1):29-30.

(责任编辑:冉明会)

months, 46.8%, 17.6% respectively. There was no significant difference of the survival between two groups (P=0.8155, log-rank test). The rates of complete ablation and larger than 80% ablation volume in two groups were 46.5%, 79.1% and 37.5%, 67.5% respectively. There were no significant difference of the rates between two groups (P>0.05, Chi-square test). *Conclusion*: Ribs removal can not improve the effects of HIFU plus TACE in the treatment of middle-late stage primary liver cancer significantly.

【Key words】Ribs removal; High intensity focused ultrasound (HIFU); Transcatheter arterial chemoembolization (TACE); Primary liver cancer; Effect

高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound, HIFU)治疗肝癌时,体外超声波需要通过胸腹壁全层以及肿瘤浅面的肝脏组织来传递能量。在这个通路上,肋骨可能是阻挡超声波通过的主要因素,是超声波通路上影响 HIFU 焦点能量的主要原因,也是导致 HIFU 消融肝癌效果和效率明显下降的主要原因之一。为了提高 HIFU 治疗肝癌的疗效,部分肋骨切除可能是提高疗效的重要方法[1]。但是,HIFU 联合经导管动脉栓塞化疗(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)也能提高中晚期肝癌的疗效[2]。对于肋骨切除能否更进一步再次提高 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌疗效的报道甚少。为此,本研究旨在通过回顾性分析 HIFU 联合 TACE 治疗肋骨切除和非肋骨切除两组中晚期肝癌的疗效来探讨肋骨切除在 TACE 联合 TACE 治疗中晚期肝癌中的临床价值,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心于 1999 年 1 月至 2005 年 1 月收治的 68 例(83 个病灶)肝右叶中晚期原发性肝癌(1997 分期ⅢA 期 24 例,ⅣA 期 44 例),平均肿瘤最大直径 (8.7 ± 3.4)cm,平均随访(11.9 ± 11.4)个月(1 ~ 60 个月)。其中,肋骨切除组 36 例(43 个病灶),男 33 例,女 3 例;而非肋骨切除组 32 例(40 个病灶),男 23 例,女 9 例(表 1)。两组间平均随访时间、肿瘤最大直径、年龄无统计学意义(P>0.05,均数间 t 检验);其他如性别、肝功能分级、TNM 分期、病灶数目等一般资料也无统计学意义(P>0.05, χ^2 检验)。所有肝癌患者均依据可靠的肝癌标志物及影像学资料或肝穿刺病理检查确诊。

1.2 肝癌患者的治疗

1.2.1 TACE 治疗 利用 Seldinger 法经股动脉穿刺超选至肿瘤主要供血动脉,缓慢注入 40%碘化油加 ADM 或 DDP 填塞肿瘤血管,直至满意。ADM 用量为 40 ~ 60 mg/ 次,DDP 为 80 ~ 120 mg/ 次,碘油为 10 ~ 30 ml。

1.2.2 肋骨切除 根据 HIFU 前 CT 或 MRI 等检查,选择超声通路,在 HIFU 治疗床上模拟 HIFU 治疗时体位,利用设备上诊断超声确定肿瘤体表投影和该范围内肋骨位置,并标记。TACE 恢复后在持续硬膜外或全身麻醉下切除标记范围内肋骨,术中保留肋骨骨膜,以利于肋骨再生。根据病灶大小切除 3 ~ 5 根部分肋骨,伤口拆线后 2 ~ 3 d 行 HIFU 治疗。

1.2.3 HIFU 治疗 采用重庆海扶技术有限公司生产的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统进行 HIFU 治疗。患者在持续硬膜外或全身麻醉下治疗。HIFU 治疗区皮肤经脱脂、脱气后,固定体位,以机载诊断超声(频率 3.5 MHz)确定肿瘤位置、大小、边界,确定肿瘤治疗靶区,在其监控超声实时引导、监测下按照肿瘤大小和形状通过由点到线到面到体的方法完成整个

表 1 两组患者的一般资料

	肋骨切除	非肋骨切除	合计
例数	36	32	68
平均年龄(岁	51.6 ± 11.5	51.4 ± 12.9	51.5 ± 12.1
性别 (男 / 女)	33/3	23/9	56/12
门静脉侵犯	13	9	22
病灶数目	43	40	83
TNM 分期(ⅢA/ⅣA)	16/20	10/22	26/42
平均肿瘤最大直径(cm)	8.5 ± 2.7	8.9 ± 3.6	8.7 ± 3.4
肝功 Child-Pugh 分级 (A/B)	32/4	29/3	61/7
AFP 水平(正常 / 增高)	11/25	12/20	23/45
HBV 感染(+/-)	31/5	29/3	60/8
平均随访时间(月)	12.1 ± 9.6	11.5 ± 13.4	11.9 ± 11.4

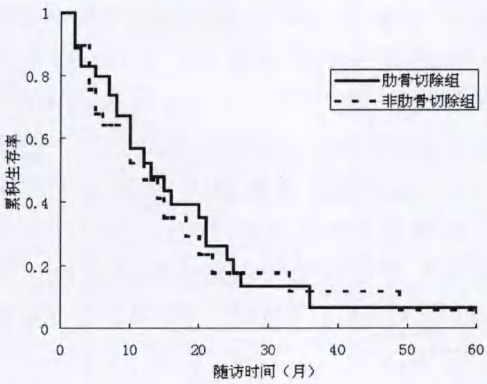
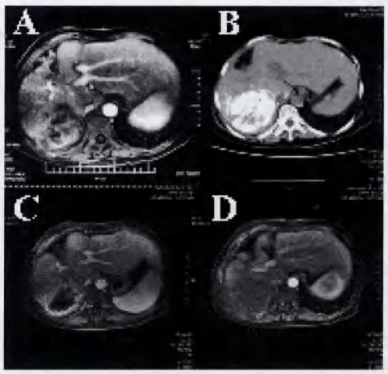


图 1　两组患者的生存曲线（Kaplan-Meier）



A.TACE 前增强 MRI 图像；B.TACE 后平扫 CT 图像；
C.TACE 后增强 MRI 图像；D.TACE 联合 HIFU 后增强 MRI 图像

图 2　同一患者 TACE、HIFU 前后的图像

肿瘤治疗。点与点，线与线，面与面之间均有相互重叠，避免肿瘤残留。非肋骨切除组在治疗中主要经肋间隙进行治疗，肋骨后方肿瘤则需保持深吸气等呼吸控制显露肿瘤后治疗。主要参数：治疗频率 0.8 MHz，焦域直径 1.1～2.0 mm，焦域长度 8.0～9.8 mm，焦距 135 mm 或 150 mm，平均声功率（252.0±44.2）W（160～350 W），平均治疗时间 9 105.9±1 588.8 s（3 500～14 500 s）。

1.2.4　HIFU 与 TACE 联合方法　所有病例先行 1～2 次 TACE，2～3 周后行 HIFU 治疗。TACE 治疗平均（1.15±0.43）次；HIFU 治疗 1～4 次，平均（1.58±0.86）次。所有病人 HIFU 前、后 2 周均行增强 CT 或 MRI 检查，以评价肿瘤的消融效果。

1.3　*统计学方法*

采用 SPSS 10.0 统计软件，用 Kaplan-Meier 法行生存分析；并用 log-rank 法比较两组间的生存差异。两组间计量资料采用非配对 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 有统计学意义。

2　结　果

利用 Kaplan-Meier 法分别对两组患者进行生存分析，肋骨切除组和非肋骨切除组的中位生存时间以及 1、2 年生存率分别依次为 13 月、52.3%、21.8%与 12 月、46.8%、17.6%，两组比较无统计学意义（P=0.8155，log-rank 法）。两组患者生存曲线见图 1。

肋骨切除组与非肋骨切除组 HIFU 治疗平均功率、平均治疗时间依次分别为（243.0±39.6）W、（9 039.1±1 403.3）s 与（262.1±47.6）W、（9 181.2±1 794.8）s。两组比较，平均功率和时间均无统计学意义（P=0.079 0、P=0.716 0，均数间非配对 t 检验）。

HIFU 治疗后 2 周增强 MRI 或 CT 随访，肋骨切除组 46.5%（20/43）病灶完整消融，而非肋骨切除组为 37.5%（15/40），两组比较无统计学意义（χ^2=0.690 1，P>0.05，χ^2 检验）。肋骨切除组 79.1%（34/43）病灶消融体积>80%，而非肋骨切除组则为 67.5%（27/40），两组比较无统计学意义（χ^2=1.4240，P>0.05，χ^2 检验）。在消融体积>80%的病灶中，病灶残留部分都在肿瘤边缘，未发现单纯肋骨后方残留的病灶。

3　讨　论

原发性肝癌是一种预后很差的恶性肿瘤，临床发现时约 80%已为不能手术切除的中晚期。TACE 是治疗不能手术切除中晚期肝癌的主要方法之一。TACE 主要通过碘油等栓塞剂栓塞肝癌主要供血的肝动脉来诱导肿瘤缺血坏死，但由于中晚期肝癌多数有动脉、门静脉双重血供，特别是大肝癌的周边血供主要来源于门静脉，单纯 TACE难以获得良好的效果[3]，往往采用 TACE 联合其它方法来增加治疗效果。本研究随访发现，单纯 TACE 后 CT 随访显示碘油充填较好的 TACE 疗效佳者，MRI 进一步检查发现肿瘤内仍有血流灌注，特别是周边部分，提示单纯 TACE 治疗中晚期肝癌容易出现肿瘤残留，特别是在门静脉供血为主的周边部分；而 HIFU 治疗后 MRI 显示残留部分肿瘤被完整消融（图 2），表明 HIFU 联合 TACE 能有效消融TACE 残留的肿瘤，能提高中晚期肝癌疗效，与以往结果类似[4]。

HIFU 是一种体外非侵入性治疗肝癌的技术。它是将超声波在体外聚焦形成高能量的焦点，通过该焦点作用于肝癌组织产生一定的生物学效应来杀灭肿瘤[5]。其主要的生物学效应是聚焦形成的高

能量焦点使靶区内肿瘤温度迅速升至 65 ℃~100 ℃来诱导肿瘤产生凝固性坏死[6]。影响靶区组织能量沉积的主要因素有焦点能量、组织吸声能力和组织丢失能量。本研究中,所有患者在 HIFU 前均接受 1~2 次 TACE 治疗,而 TACE 治疗的主要目的是采用碘油栓塞肿瘤的动脉供血血管。肿瘤血供下降后 HIFU 靶区组织能量随血液流动的丢失下降,增加了靶区组织的能量沉积;同时,TACE 使用的碘油能改善声学环境,能增加组织吸声能力来增加组织的能量沉积[7]。这可能是 TACE 增加 HIFU 疗效的重要原因,也是先 TACE 后 HIFU 临床治疗肝癌的重要依据。

在 HIFU 治疗肝癌的超声波通路上,超声波难以通过肋骨,切除超声波通道上的肋骨能增加超声波通过,增加焦点能量,可能会增加 HIFU 治疗效果和效率。但本研究结果显示,两组患者的中位生存时间以及 1、2 年生存率均无显著性差异;同时,两组在病灶完整消融率、病灶消融体积>80%比例方面也无显著性差异,表明肋骨切除并不能明显延长 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌的生存,以及提高病灶的消融效果。其可能原因:(1)两组均为中晚期患者,处于难以治愈阶段,肋骨切除即使提高了 HIFU 消融肿瘤的坏死体积,也难以逆转其本身的生物学行为,难以延长生存;(2)TACE 通过增加靶区组织吸声能力和减少组织能量丢失,大大增加了局部组织的能量沉积,降低了肋骨阻挡的负面效应,使 HIFU 焦点处肿瘤温度更易升高,通过热扩散诱导肿瘤实际坏死体积超过计划治疗体积,使肋骨后方肿瘤被上下肋间隙的热扩散而消融;(3)肝脏是可随呼吸运动而上下移动的器官,HIFU 治疗中被肋骨遮挡部分肿瘤能在上或下个肋间隙随肝脏移动而部分显露,便于被 HIFU 灭活;(4)本研究中,非肋骨切除组在 HIFU 治疗过程中,通过患者深吸气或麻醉医生进行呼吸幅度的控制来使肝脏上下移动而显露、治疗肋骨阻挡部分肿瘤,这样能有效利用肋骨间隙,将能量投放到肋骨后方的肿瘤,大大减少了肿瘤的残留。

理论上认为,对于非肋骨切除患者,需要增加治疗功率和治疗时间来补偿因肋骨阻挡而丢失的能量,才能达到与肋骨切除患者相当的焦点能量和治疗效果。但本研究中两组患者疗效相当,而 HIFU 治疗平均功率、平均治疗时间却无显著性差异。该结果显示,在 HIFU 治疗 TACE 后的中晚期肝癌中非肋骨切除患者并不需要大大提高治疗功率和时间来达到与肋骨切除患者相当的疗效,提示 HIFU 焦点能量仅是影响 HIFU 疗效的重要因素之一,而不是唯一因素,还与组织的吸声能力、能量丢失都有重要关系。本研究中两组患者之所以疗效相当,可能主要与 TACE 增加组织吸声能力和减少能量丢失有关,表明肋骨切除并不是提高 HIFU 联合 TACE 疗效的主要原因。

总之,尽管肋骨切除可能提高 HIFU 消融肝癌的效果,但肋骨切除毕竟对患者是一种创伤,影响患者的生活质量,也不能有效提高 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效,其临床价值非常有限。因此,肋骨切除适应症应该严格控制,对于不能手术切除中晚期肝癌不建议肋骨切除。随着 HIFU 设备研发的不断成熟,聚焦性能和穿透性能更好的治疗头的出现,加之 HIFU 增效剂的研发和应用,以及临床方案的不断完善和发展,HIFU 完全可能在非肋骨切除下更加有效的消融肝癌。

参 考 文 献

[1] 李发琪,龚小波,胡 凯,等.声通道上的肋骨对高强度聚焦超声在羊肝内形成凝固性坏死的影响[J]. 中华超声影像学杂志,2006,15(12):943-945.

[2] Wu F,Wang Z B,Chen W Z,et al.Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma [J].Ann Surg Oncol,2004,11(12):1061-1069.

[3] Pelletier G,Ducreux M,Gay F,et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial [J]. Group CHC J Hepatol,1998,29:129-134.

[4] Wu F,Wang Z B,Chen W Z,et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-Intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization[J]. Radiology,2005,235:659-667

[5] Wu F,Wang Z B,Chen W Z,et al. Extracoporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview[J]. Ultrasonics Sonochemistry,2004,11:149-154.

[6] Wu F,Chen W Z,Bai J,et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol,2001,27:1099.

[7] 熊树华,刘宝琴,胡 凯,等.碘油对肝脏高强度聚焦超声治疗剂量的影响[J]. 中华实验外科杂志,2003,20(2):182.

(责任编辑:冉明会)