DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.04.032
第24卷第4期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 4
2002年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2002

文章编号:1000-5404(2002)04-0447-03

论著

射频消融联合肝动脉及选择性门静脉栓塞治疗大肝癌

范林军,马宽生,何振平,黄晓兰,陈 敏,董家鸿 (第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

提 要:目的 探讨射频消融(RFA)联合肝动脉栓塞化疗(TAE)以及选择性门静脉栓塞(SPVE)治疗大肝癌的效果。方法 55例大肝癌(直径≥5 cm)患者根据治疗方式的不同分为RFA组(n=33),TAE+RFA组(n=10),TAE+SPVE+RFA组(n=12)。结果 RFA+TAE+SPVE组1次RFA治疗使肿瘤坏死90%以上的比例可达到75%,明显高于单纯RFA组(P<0.01);经过1~5次的RFA治疗后,各组肿瘤完全坏死率以RFA+TAE+SPVE组最高为66.7%;RFA组有3例发生了中到大量的胸腔积液,其它两组未发生明显的并发症;50例患者经1年以上的随访,发现RFA+TAE+SPVE组的生存时间比其它两组明显延长(P<0.01),1年生存率以RFA+TAE+SPVE组最高。结论 RFA前行TAE及SPVE能改善大肝癌的疗效并提高RFA的安全性。

关键词:大肝癌;射频消融;肝动脉;门静脉;栓塞
中图法分类号:R322.12;R459.9;R735.7 文献标识码:A

Treatment of large hepatocarcinoma with radiofrequency ablation combined with vascular embolization

FAN Lin-jun, MA Kuan-sheng, HE Zheng-ping, HUANG Xiao-lan, CHEN Min, DONG Jia-hong (Southwest Hepatobiliary Surgery Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the effect of radio-frequency ablation (RFA) combined with transcatheter artery chemoembolization(TAE) and selective portal vein embolization(SPVE) in the treatment of large hepatocarcinoma. Methods Fifty-five hepatocarcinoma patients with mean age of 49.7 years underwent RFA with expandable cluster electrodes on 68 foci at average size of 8.3 cm. According to having or not vascular embolization, the patients were divided into the following 3 groups: single RFA group(n=33), RFA+TAE group(n=10), RFA+TAE+SPVE group(n=12). The indexes monitored included enhanced CT scans, color ultrasonography, hepatic function, needle biopsy, therapeutic time per session of RFA, effect of RFA, and survival information. Ninety point nine percent of patients were followed up for at least one year. Results In the RFA+TAE+SPVE group, 75% of patients were released at least 90% necrosis by one session of RFA, which significantly higher than that of the single RFA group (P<0.01). Therapeutic time of the first session of RFA was shorter in the RFA+TAE+SPVE group than in the others (P<0.05). By 1—5 sessions of RFA, complete necrosis rate was higher in the RFA+TAE+SPVE group than in the others. The moderate-to-large right pleural effusion in 3 cases of the single RFA group was observed, no obvious complication was found in the other groups. The survival time was longer significantly in RFA+TAE+SPVE group than in the other two groups (P<0.01) during first year, one-year survival rate of RFA+TAE+SPVE group was the highest among 3 groups. Conclusion TAE and SPVE can improve the efficacy and the safety of RFA in the treatment of large hepatocarcinoma.

Key words: large hepatocarcinoma; radio-frequency ablation; portal vein; hepatic artery; embolism

射频消融(Radio-frequency ablation, RFA)是肝癌局部治疗最有效的方法之一,但大肝癌采用RFA治疗后肿瘤残余率仍较高[1~3]。1999年6月—2000年12月,我们在接受RFA治疗的55例大肝癌患者中对22例采用了联合肝动脉栓塞化疗(Transcatheter artery chemoembolization, TAE)或选择性门静脉栓塞(Select portal vein embolization, SPVE)的方法,旨在为进一步提高大肝癌的疗效探索更加合理有效的方法。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料及分组

55例大肝癌患者共68个病灶,其中,男45例,女10例,年龄25~72岁,平均49.7岁;肿瘤直径5.1~13.0 cm,平均8.3 cm;单病灶者39例,2~3个病灶者16例,多病灶者肿瘤大小算其最大直径之和;合并肝硬化者46例(83.6%);甲胎蛋白(AFP)阳性者43例(78.2%);右叶肿瘤36例,左叶12例,双侧分布7例;肝功能Child-Pugh分级A级15例,B级33例,C级7例。全部病例均符合原发性肝癌的诊断标准[4],其中44例(80.0%)有病理依据。所有病例尚符合以下条件:①均无远处转移或门静脉主干癌栓,②因各种原因不能手术或者病人不同意手术。根据治疗方式不同分以下三组:RFA组(n=33);TAE+RFA组(n=10):RFA治疗前1~2个月内行TAE,TAE+SPVE+RFA组(n=12):除了TAE外在RFA治疗前0.5h内行SPVE。三组病例AFP阳性患者分别为23、4、6例。三组病例在年龄和肿瘤直径上均无显著差别。

1.2 治疗方法

TAE采用Seldinger法经股动脉插管至肝动脉进行栓塞化疗;SPVE采用21G肝穿刺针在超声引导下直接穿刺支配肿瘤的门脉分支,回抽出血后按肿瘤直径1~1.5 ml/cm的剂量注入无水酒精。RFA方法参照文献[5]进行。

1.3 观察指标

RFA治疗前后行肝功、AFP、增强CT及超声等动态观察,3

基金项目:重庆市医药卫生领域应用基础研究资助项目(2000-8-182)
作者简介:范林军(1967—),男,河南省林州市人,博士,主治医师,主要从事肝肿瘤局部治疗方面的研究,发表论文8篇。电话:(023)68754647
收稿日期:2001-04-24;修回日期:2001-09-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

~5 d 内行增强 CT 扫描, 2~3 个月复查一次, 疑有肿瘤残余或肿瘤复发时再次行 RFA 治疗; RFA 后观察肿瘤病灶残余率及完全坏死率, 记录 RFA 治疗的次数和时间、住院时间及并发症; 随访 12~18 个月, 观察患者的生存情况。其中, 病灶完全坏死的判断参照 Livraghi[3] 的方法以 RFA 后 6 个月内的 CT 增强扫描病灶未见明显强化即认为完全坏死。

1.4 统计学处理

数据均以 $x \pm s$ 或百分率表示; 计量资料采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验进行统计学分析; $P<0.05$ 为相差显著, $P<0.01$ 为相差非常显著。

2 结果

2.1 治疗后机体的反应及并发症

三组患者在 RFA 后均有轻到中度的肝区疼痛及高热, 血清转氨酶在 24 h 内升高 1~5 倍, 2 d 内达到高峰, 最高达 10 倍以上; 2 d 内总胆红素升高 1~3 倍, 部分病例尚有反应性的右侧胸腔积液, 经保肝及对症处理, 多在 1~2 周后能逐渐恢复。AFP 阳性的 43 例患者在 RFA 治疗后 6~12 月内有 7 例转阴, 5 例明显下降, RFA 组 23 例阳性患者中 4 例转阴, 1 例明显下降; RFA+TAE 组 4 例阳性患者中 1 例转阴, 2 例明显下降; RFA+TAE+SPVE 组 6 例阳性患者中 2 例转阴, 2 例明显下降。单纯 RFA 组中有 3 例于 1 周后出现中到大量的胸腔积液, 发生率为 9.1%, 总的并发症发生率为 5.5%(3/55)。其它两组均未发现有明显的并发症。

2.2 治疗后影像学表现、肝穿刺活检结果及肿瘤坏死率

RFA 治疗过程中病灶均变为增强回声, 且回声范围比治疗前明显扩大。RFA 治疗后完全坏死的病灶于 2 周内 CT 增强扫描显示原低密度病灶扩大, 但病灶内无明显强化, 3~6 个月后 CT 增强扫描显示低密度区开始缩小, 见图 1, 2。1 年后病灶明显缩小甚至消失; 彩超检查显示病灶内未见明显的血流信号。RFA 治疗后未完全坏死的病灶 CT 增强扫描显示低密度灶内有不规则的强化区域, 彩超显示斑片状的血流信号。经 CT 增强扫描或彩超检查发现 TAE+SPVE+RFA 组第一次 RFA 治疗后即达到 90%以上坏死范围的比例为 75%, TAE+RFA 组为 70.0%, 均明显高于单纯 RFA 组的 30.3%($P<0.01$)。经 6~12 个月后增强 CT 扫描或病灶内多点穿刺活检发现 TAE+SPVE+RFA 组肿瘤完全坏死率为 66.7%, 高于其它两组, 但其差异尚未达到统计学意义, 见表 1。



图 1 右后叶巨大低密度病灶, CT 强扫示病灶内不均强化, 活检示原发性肝癌

Fig 1 A large low dense focus in the right posterior lobe of the liver with asymmetric intensity, which verified to be HCC by biopsy



图 2 TAE、SPVE 及 2 次 RFA 后 7 个月, 病灶缩小, 增强扫描未见明显强化, 左叶明显增大, 肝脏向右转位

Fig 2 Significantly shrunken focus without significant intensity, the enlarged left lobe and the liver rotating to right in 7 month after TAE, SPVE and twice of RFA

2.3 RFA 的治疗次数及治疗时间, 见表 1

55 例病人共行 RFA 治疗 85 次, 每例患者治疗 1~5 次, 平均 1.5 次; 各组患者第 1 次 RFA 治疗时间为 40~150 min, 平均 84.3 min。第一次 RFA 治疗时间在 RFA+TAE+SPVE 组为 75.3±25.2 min, RFA+TAE 组为 74.7±30.0 min, 均比单纯 RFA 组明显缩短($P<0.05$); 而 RFA+TAE 组与 RFA+TAE+SPVE 组间无显著差异。

2.4 随访结果, 见表 1

55 例患者中 50 例经过 1 年以上的随访, 随访率为 90.9%。共有 27 例患者存活, 死亡 23 例, 其中死于肿瘤复发引起的肝功能衰竭者 18 例, 5 例死因不明。生存 1 年以上者按 12 个月计算。RFA+TAE+SPVE 组的生存时间明显长于前两组($P<0.01$)。1 年生存率以 RFA+TAE+SPVE 组最高, RFA+TAE 次之, 但三组间均未达到统计学差异。

表 1 各组病人的肿瘤直径、病灶坏死率、1 年以内的生存时间及生存率

Tab 1 Tumor diameter, necrosis rate, patients' survival time and survival rate of every group

Group	Tumor size(cm)	Time of the first RFA(min)	Rate of above 90% foci necrosis	Complete necrosis rate	Survival time in 1 year	Suvival rate in 1 year
RFA (n=33)	8.0±2.6	92.5±24.3	30.3% (10/33)	39.4% (14/33)	7.1±3.8	46.4%
RFA+TAE (n=10)	8.6±2.4	74.7±30.0	70.0% * (7/10)	60.0% (6/10)	7.6±4.2	50.0% (5/10)
RFA+TAE+SPVE(n=12)	8.8±2.6	75.3±25.2	75.0% * (9/12)	66.7% ** (8/12)	10.1±2.6☆	75.5% (9/12)
Total (n=55)	8.3±2.4	84.3±26.8	41.8% (23/55)	50.9% (28/55)	8.16±3.6	54.0% (27/50)

*: $P<0.05$ *vs* RFA; **: $P<0.01$ *vs* RFA; ☆: $P<0.01$ *vs* other groups

3 讨论

3.1 RFA 联合血管栓塞治疗大肝癌的效果

本研究显示, RFA+TAE+SPVE 组 1 次 RFA 治疗使肿瘤坏死 90%以上的比率可达到 75%, RFA+TAE 组为 70%, 均明显高于单纯 RFA 组, 且联合血管栓塞

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的两组第 1 次 RFA 治疗时间均比单纯 RFA 治疗组明显缩短, 说明 RFA 联合血管栓塞能有效地增加肿瘤的坏死范围。RFA 是通过电极发射 470 ~ 500 kHz 的电磁波, 使组织产生高温并直接杀死癌细胞[6, 7], 但治疗过程中肝癌丰富的血流会带走较多的热量, 从而缩小 RFA 单次毁损范围。而 RFA 前行 TAE 及 SPVE 可有效地减少肿瘤血供, 同时由于高热能增强化疗药物对肿瘤的杀伤毒性, 而肝脏血流量减少能增加 RFA 的毁损范围[8, 9], 因此 RFA 与血管栓塞疗法相结合后提高了肿瘤的疗效。与其它两组相比, TAE＋SPVE＋RFA 组首次 RFA 的毁损范围明显扩大, 治疗时间明显缩短, 证实了 RFA 前进行 TAE 或同时联合 SPVE 治疗能起到协同增效的作用。经过 1 ~ 5 次的 RFA 治疗后肿瘤完全坏死率在 RFA＋TAE＋SPVE 组 66.7%, 高于其它两组, 但三组间均无统计学差异。这可能是由于本研究中的病例数尚少, 且 RFA 治疗后 1 周内复查早期发现残留病灶并及时进行补救治疗, 从而缩小了三组间治疗效果差异上的显著性。

本研究中 90.9%的病例经过了 1 年以上的随访, 发现 RFA 联合血管栓塞组的 1 年生存率高于单纯 RFA 组, 但三组间未达到统计学差异; RFA＋TAE＋SPVE 组的生存时间则明显长于单纯 RFA 组及 RFA＋TAE 组。RFA 前进行 SPVE, 一方面对周边癌细胞有直接的杀伤作用, 降低 RFA 治疗后肿瘤周边部分的癌细胞残余率, 减少肝癌的复发机会或延长 RFA 治疗后患者的无瘤生存时间, 另一方面栓塞患侧的门静脉分支可以使健侧肝叶代偿性增生[10, 11], 减少肝癌本身所致的肝功能衰竭的发生率, 从而延长了患者的生存时间。

3.2　RFA 联合血管栓塞治疗大肝癌的安全性

RFA 治疗肝癌的安全性已得到了认同[1, 2, 12, 13], 本研究中 RFA 联合血管栓塞化疗的 22 例肝癌患者均未观察到有严重的并发症, 发生中到大量胸腔积液的 3 例患者均在单纯 RFA 组, 这可能是由于血管栓塞导致肝癌的血供减少, 使 RFA 治疗过程中的热量随血流的散发减少, 缩短了治疗时间, 从而减轻了机体的反应或减少了并发症的发生机会。本研究中 RFA 联合血管栓塞化疗的两组患者第 1 次 RFA 治疗时间均明显短于单纯 RFA 组。可见 RFA 前进行 TAE 及 SPVE 可能会提高 RFA 治疗的安全性。

3.3　RFA 联合血管栓塞治疗肝癌的适应症

文献[14] 报道 TAE 及 SPVE 特别是 TAE 本身对肝功能的损害较重, 少数可引起肝功能衰竭, 射频消融治疗是一种微创疗法, 其适应症相对较宽, 但联合血管栓塞增加了其创伤, 即增加了其治疗肝癌的危险性, 因此选择合适的患者, 掌握好适应症是很重要的, 我们的体会是选择肝功能在 B 级以上, 无门脉主干癌栓的患者, TAE 与 RFA 治疗的间隔在 1 月以上, SPVE 时最好做到高度选择性, 尽量减小肝组织的损害对于提高 RFA、TAE 及 SPVE 三种疗法联合应用的安全性是非常必要的。

有研究表明, RFA 前行 TAE 治疗可扩大 RFA 的毁损范围可用于较大肝肿瘤的治疗[8]。我们的结果显示, 与单纯 RFA 联合 TAE 治疗肝癌的效果相比, RFA 前行 TAE 及 SPVE 治疗肝癌可以进一步改善疗效, 并提高 RFA 治疗肝肿瘤的安全性。由于本研究的病例数尚少, 且目前尚缺乏远期疗效的结果, RFA 联合 TAE 及 SPVE 治疗肝癌的效果尚需进一步研究。

参考文献:

[1] Gerald D D, Michael C S, Robert A K, *et al*. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough[J]. Radiographics, 2000, 20(1): 9－27.

[2] Livraghi T, Goldberg S N, Lazzaroni S, *et al*. Small Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Radio-frequency Ablation versus Ethanol Injection [J]. Radiology, 1999, 210(3): 655－661.

[3] Livraghi T, Goldberg S N, Lazzaroni S, *et al*. Hepatocellular carcinoma: Radio-frequency ablation of medium and large lesions[J]. Radiology, 2000, 214(3): 761－768.

[4] 黄志强 主编. 现代腹部外科学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1995: 249－271.

[5] 马宽生, 陈　敏, 黄小兰, 等. 多电极射频治疗肝肿瘤的安全性及可靠性分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 4(7): 198－201.

[6] Rhim H, Dodd III G D. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors [J]. J Clin Ultrasound, 1999, 27(5): 221－229.

[7] Rossi S, Distasi M, Buscarini E, *et al*. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer[J]. AJR, 1996, 167(3): 759－768.

[8] Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, *et al*. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. Ultraschall Med, 1999, 20(2): 47－53.

[9] Seegenschmiedt M H, Brady L W, Sauer R. Interstitial thermoradiotherapy: review on technical and clinical aspects[J]. Am J Clin Oncol, 1990, 13(3): 352－363.

[10] 陆继珍, 刘康达, 余业勤, 等. 人体肝细胞性肝癌血供观察[J]. 肿瘤, 1986, 5(3): 183－185.

[11] 王　轩, 殷广福, 司　芩, 等. 经皮经肝选择性门静脉栓塞化疗术在原发性肝癌合并门静脉癌栓治疗中的作用[J]. 肝胆外科杂志, 1999, 7(1): 13－14.

[12] 徐辉雄, 张青萍. 超声引导下肝脏肿瘤的射频消融治疗[J]. 中华超声影像学杂志, 2000, 9(4): 255－256.

[13] Seki T, Tamai T, Nakagawa T, *et al*. Percutaneous radiofrequency (RF) ablation therapy for hepatocellular carcinoma: difficulty in removing the expandable[J]. AJR, 2000, 174(1): 264－266.

[14] Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, *et al*. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 1986, 10(5): 803－807.

（编辑　陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net