

## • 短篇论著 •

## 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗大肝癌疗效评价

方志雄 程丹 方志宏 宋琳 贺朗秋

**【摘要】 目的** 探讨经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融(RFA)治疗大肝癌的临床应用价值。**方法** 回顾性分析2006年4月至2008年7月我院66例肝细胞癌患者,按照治疗方式不同分三组:RFA联合TACE治疗组19例,单纯TACE治疗组24例和单纯RFA治疗组23例,进行比较分析。**结果** RFA联合TACE治疗组的肿瘤坏死率达73.68%,明显高于单纯TACE组(50.00%, $P < 0.01$ )及单纯RFA组(52.17%, $P < 0.05$ );局部复发率分别为26.32%、37.50%和30.43%,三组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。RFA联合TACE治疗组的平均生存期为28.3个月,高于TACE组(13.6个月, $P < 0.01$ )与单纯RFA组(21.7个月, $P < 0.05$ )。**结论** TACE联合RFA治疗大肝癌与单纯TACE和单纯RFA治疗效果相比,可提高肿瘤坏死率,延长患者生存期。

**【关键词】** 化学栓塞,治疗性; 导管消融术; 癌,肝细胞

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类生命健康的重大疾病之一,位居全球恶性肿瘤发病率第五位。全球每年新患HCC人数为62.6万人,我国发病人数占全球的55%,在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌,位居第二<sup>[1]</sup>。手术切除及肝移植被认为是HCC可能的治愈方法,但只有15%左右的患者能够最终受益<sup>[2-3]</sup>。临床上常常采用手术切除及肝动脉化疗栓塞(TACE)、射频消融(RFA)、微波等微创治疗。《肝细胞癌临床指南更新》中将大肿瘤和多发病灶纳入巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC-B),并以TACE为一线治疗措施<sup>[4]</sup>。对于直径 $\leq 5$  cm的肝癌,RFA的疗效与手术切除相当;对于直径 $> 5$  cm的大肝癌,这类病灶常伴有血管侵犯,预后不佳。到目前为止,任何单一治疗方法都有其局限性。随着肝癌介入治疗模式由单纯TACE治疗转变为TACE联合RFA治疗,疗效亦在不断提高<sup>[5]</sup>。因此针对大肝癌的治疗成为目前治疗的热点,本文旨在探讨大肝癌TACE联合RFA的疗效。

### 一、资料与方法

1. 入选标准:该研究选择不适于或不愿意接受手术切除的肝癌患者,并符合以下条件:肿瘤局限于肝内、没有肝外转移灶,肿瘤直径大于5 cm,但不超过10 cm,肝静脉或门静脉主干没有癌栓,肝功能Child-Pugh分级为A级或B级。

2. 分组情况:2006年4月至2008年7月,符合上述条件者共66例,其中男47例,女19例,年龄32~79岁,平均(46.4 $\pm$ 9.3)岁,肿瘤直径5.1~10.0 cm,按照治疗方式不同分为三组。(1)TACE+RFA组:19例患者(共37个病灶)先行TACE治疗后再行RFA治疗。其中行RFA1~4次/例,平均2.2次/例,TACE一般需进行2~5次/例,平均2.4次/例。其中男14例,女5例,年龄34~67岁,平均(44.6 $\pm$ 8.7)岁。(2)RFA组:23例患者(共32个病灶)行单纯RFA治疗。其中行RFA2~4次/例,平均RFA治疗次数为3.0次/例,其中男17例,女6例,年龄37~72岁,平均(46.7 $\pm$ 7.9)岁。(3)TACE组:24例(共47个病灶)行单纯TACE治疗。一般每例治疗次数为2~6次,平均3.5

次/例。其中男16例,女8例,年龄32~79岁,平均(48.1 $\pm$ 8.3)岁。

治疗前所有病例均行血常规、甲胎蛋白、肝肾功能、凝血功能、术前四项(乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒)检测,腹部超声、肝脏CT并增强扫描,并进行Child-Pugh分级(其中A级21例,B级45例)检查。术前均签署知情同意书。所有病例均经我院病理科证实。

3. RFA方法:采用美国RITA射频消融肿瘤治疗系统(RF-1500),综合患者的基本情况及病灶位置选择合适RFA路径:CT引导下RFA 17例;超声引导下RFA 12例;腹腔镜下RFA 9例;开腹手术行RFA 4例。根据肿瘤大小、病灶多少、肿瘤位置确定射频参数,包括穿刺点的选择、射频范围、射频次数和持续时间。采用多次叠加、多针重叠的消融方法(布针方案见图1,2)。因合并脾功能亢进同时进行部分脾栓塞8例。在TACE+RFA组中,我们选择TACE术后2周左右行RFA治疗。

4. 肝动脉灌注化疗:运用改良Seldinger技术,经股动脉穿刺导管,超选择肿瘤动脉(图3)。化疗药物为:表柔比星(EPI-ADM)30~50 mg/m<sup>2</sup>、羟喜树碱(HCPT)15~20 mg/m<sup>2</sup>。栓塞剂:液体栓塞剂(超液化碘油)和固体栓塞剂(明胶海绵、海藻微球酸钠颗粒、PV颗粒)。一般治疗次数为2~6次。

5. 疗效评价方法:经CT、MRI或PET等影像学资料判断肿瘤坏死程度。术后1周复查甲胎蛋白、血常规和肝肾功能;术后1个月复查腹部CT或MRI(图4);以后每隔2个月复查甲胎蛋白、肝肾功能,增强CT或MRI评价肿瘤坏死程度及有无局部复发,其中肿瘤最大斜径缩小10%以上视肿瘤缩小;甲胎蛋白降至正常或接近正常,且影像学资料提示肿瘤没有活性视为治愈,期间发现肿瘤坏死不完全或复发,追加TACE或RFA。

6. 统计学分析:应用SPSS 17.0统计软件,连续变量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用独立样本 $t$ 检验比较肿瘤大小及平均年龄。采用 $\chi^2$ 检验和Fisher检验比较计数资料的分布差异,采用Kaplan-Meier计算预期生存率并预测平均生存期。

### 二、结果

TACE+RFA组治疗后肿瘤完全性坏死率明显优于单纯RFA组( $P < 0.05$ )及TACE组( $P < 0.01$ );三组肿瘤局部复发率无统计学差异,见表1。术后中位生存期TACE+RFA组长于单纯RFA组( $P < 0.05$ )及TACE组( $P < 0.01$ ),见表2。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.10.062

作者单位:411100 湖南省,湘潭市中心医院肝病科(方志雄、方志宏、宋琳、贺朗秋);湖北黄石市传染病院肝病科(程丹)

通讯作者:方志雄,Email:fzx8214907@sina.com

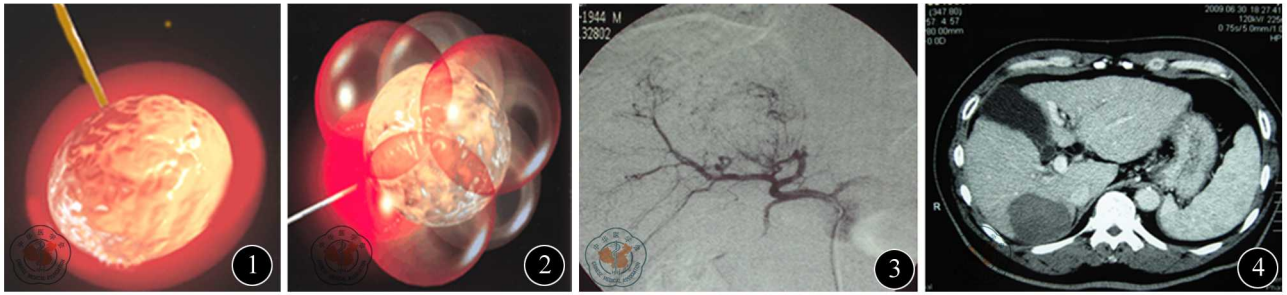


图1 单个病灶消融

图2 多个病灶叠加消融

图3 大肝癌DSA影像

图4 RFA后图像

表1 三种治疗方法治疗效果比较[例, (%) ]

组别	例数	肿瘤缩小	肿瘤坏死	局部复发
TACE + RFA 组	19	17(89.47)	14(73.68)	5(26.32)
TACE 组	24	16(66.67) <sup>a</sup>	12(50.00) <sup>a</sup>	9(37.50)
RFA 组	23	19(82.61) <sup>b</sup>	12(52.17) <sup>b</sup>	7(30.43)

注:与 TACE + RFA 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$

表2 三种治疗方法生存时间比较

组别	例数	6个月 [例, (%) ]	12个月 [例, (%) ]	18个月 [例, (%) ]	中位生存 期(月)
TACE + RFA 组	19	17(89.47)	15(78.95)	12(63.16)	28.3
TACE 组	24	16(66.67) <sup>b</sup>	11(45.83) <sup>b</sup>	9(37.50) <sup>a</sup>	13.6 <sup>a</sup>
RFA 组	23	16(69.56) <sup>b</sup>	13(56.52) <sup>b</sup>	11(47.83) <sup>b</sup>	21.7 <sup>b</sup>

注:与 TACE + RFA 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$

### 三、讨论

TACE 及 RFA 在治疗肝癌的安全性及有效性已经得到广泛认可。自 1976 年 Goldstain 首次报道 TACE 治疗肝恶性肿瘤以来,已经在全世界广泛应用。肝动脉栓塞可诱导富血供的 HCC 发生广泛坏死,治疗时将栓塞物质与表柔比星、羟喜树碱等药物混合于碘油中一起选择性动脉内给药,可明显延缓肿瘤进展和血管浸润所导致的肝内转移<sup>[6]</sup>。目前,TACE 因确切的疗效成为非手术切除或不愿手术切除的肝恶性肿瘤的首选治疗方法。但 TACE 对大肝癌(单个肿瘤直径大于 5 cm)的治疗肿瘤坏死率低、根治疗效不理想,另外由于肿瘤直径较大,需要的化疗药物、栓塞药物对肝功能损伤较大,严重者易继发肝功能衰竭乃至死亡。

RFA 在肝癌的微创治疗中的作用有目共睹,其原理是射频电极发出的高频波使肿瘤组织细胞进行等离子震荡,离子间相互碰撞和摩擦产生的能量使组织局部温度达 100 ℃,导致组织细胞发生凝固性坏死。RFA 具有肿瘤损毁速度快、消融彻底等特点;但其疗效与肿瘤所在解剖位置、肿瘤血液循环密切相关;Goldberg 等<sup>[7]</sup> 研究显示肿瘤血流灌注致使热量散失是影响射频效果的最主要因素,快速的血液流动带走部分热量,即“热沉效应”(heat sink effect),导致肿瘤易残存复发;RFA 单次治疗后有较高的肿瘤残存率,理论上 RFA 能够使所有孤立的肝肿瘤达到完全坏死,但实际仍有约 30% ~ 40% 的病灶出现了肿瘤复发,究其原因,考虑与肿瘤的血流相关,因此如何阻断、减少肿瘤血流成为目前研究的热点。临床上最常用的血管栓塞方法是经肝动脉导管化疗栓塞,其后行 RFA 治疗,其作用是减轻血流“热沉效应”,同时降低肿瘤内阻抗、分解纤维间隔使肿瘤内弥散分布更

均匀而增强 RFA 的治疗效果。

在此基础上, Solbiati 等<sup>[8]</sup> 采用 TACE 联合 RFA 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。本组研究试图对大肝癌行 TACE + RFA 治疗,其中行 RFA 1 ~ 4 次/例,平均 2.2 次/例, TACE 一般需进行 2 ~ 5 次/例,平均 2.4 次/例。

在 TACE 及 RFA 的治疗顺序上,目前相关研究提示:化疗药物能有效降低肿瘤组织耐氧程度,与此同时高温则能进一步增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。崔彦等<sup>[9]</sup> 研究发现对大肝癌先采用 TACE,再采用 RFA 治疗,发现二者联合应用能克服各自局限性而发挥互补作用,避免单一治疗疗程长及毒副反应重等。相反,若先行 RFA 治疗造成肿瘤荷瘤血管栓塞,不利于栓塞剂和化疗药物进入肿瘤组织,从而影响 TACE 的疗效,故一般主张先行 TACE 再行 RFA 治疗<sup>[10-11]</sup>。在 TACE 与 RFA 的间隔时间上,目前国内外并无定论,我们研究的合适时间是 2 ~ 4 周,在此时间区域,肿瘤的复发较低,且对肝功能影响较小。

TACE + RFA 治疗肝细胞癌预后优于单纯 RFA 及单纯 TACE,这一实验已经被临床试验证明<sup>[12]</sup>。本研究显示 TACE + RFA 组中位生存期明显高于单纯 TACE、RFA 组,肿瘤复发率虽低于单纯 TACE、RFA 组,但差异无统计学意义,可能与样本量较少相关,具体可待大规模样本予以证实或排除。TACE + RFA 组平均 TACE 治疗次数为 2.4 次/例,少于单纯 TACE 的 3.5 次/例,平均 RFA 治疗次数为 2.2 次/例,少于单纯 RFA 的 3.0 次/例,术后生存时间明显优于 TACE、RFA 组,提示 TACE + RFA 能有效地提高肿瘤坏死率,延长生存期。

综上所述,单独应用 TACE 或 RFA 对肝癌的治疗都有局限性,但从各自的特点也可以发现,它们的作用其实可以互补的, TACE 使肿瘤血管完全栓塞,一方面使局部热量不易散失,热凝固范围进一步扩大,从而增强 RFA 的损毁作用,另一方面由于切断了肿瘤的供血血管,从而也降低了肿瘤转移的风险。故 TACE + RFA 治疗有助于提高肝癌治疗的中远期疗效。

### 参 考 文 献

- [1] 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,中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识. 肝脏, 2009, 14: 237-245.
- [2] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.
- [3] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology, 2007, 132: 2557-2576.

- [4] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011, 53:1020-1022.
- [5] 宋莉, 佟小强, 王健, 等. 射频消融联合肝动脉化疗对原发性肝癌的疗效分析. *当代医学*, 2009, 15:404-406.
- [6] 杨甲梅, 阚彤. 肝癌的局部微创治疗. *肝胆外科杂志*, 2008, 16:404-406.
- [7] Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol*, 1998, 9:101-111.
- [8] Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radiofrequency tissue ablation of liver metastase: treatment and follow-up in 16 patients. *J Radiology*, 1997, 202:195-203.
- [9] 崔彦, 杨坚, 周立艳, 等. 经皮射频联合肝动脉导管化疗栓塞治疗大肝癌疗效分析. *中国介入影像与治疗学*, 2006, 3:1-4.
- [10] Liu H, Fu Y. Portal vein embolization before major hepatectomy. *World J Gastroenterol*, 2005, 11:2051-2054.
- [11] 张建平, 郑宝珍, 倪家连, 等. 射频消融与肝动脉化疗栓塞不同联合方案治疗肝癌近远期疗效比较[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5:5443-5445.
- [12] Koichiro Y, Atsuhiko N, Haruyuki T, et al. Early-Stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology*, 2008, 247:260-266.

(收稿日期: 2012-01-05)

(本文编辑: 马超)

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/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(10):2823-2825.

