

射频消融或联合经皮瘤内无水乙醇注射治疗小肝癌 181 例疗效分析*

陈敏山 张耀军 李锦清 梁惠宏 张亚奇 郑 云

(中山大学肿瘤防治中心肝胆科, 广州 510060)

【摘要】 目的 总结经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗小肝癌的疗效。 方法 应用 RFA 治疗小肝癌(≤ 5 cm)181 例,其中 RFA 治疗 128 例,经皮瘤内无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)-RFA 治疗 53 例。 结果 全部病例随访 1~46 月(中位时间 17 月)。1、2、3 年生存率分别为 89.47%、74.42%、49.88%。单发病灶直径 < 3.0 cm 组,1、2、3 年生存率分别为 94.63%、83.69%、70.47%;单发直径 3.0~5.0 cm 组为 89.01%、69.39%、50.11%;多发病灶直径之和 ≤ 5.0 cm 组为 78.28%、62.82% ($P=0.0419$)。RFA、PEI-RFA 组 1、2、3 年生存率分别为 88.23%、73.58%、45.97% 和 92.73%、76.83%、76.83% ($P=0.3168$)。 结论 RFA 是一种安全有效的治疗手段,其结果受病灶大小和肿瘤数目的影响,与 PEI 联合应用或许可以提高疗效。

【关键词】 肝肿瘤; 射频消融; 无水乙醇注射; 疗效

中图分类号: R735.705.4 文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2005)02-0105-03

Radiofrequency ablation with or without percutaneous ethanol injection in the treatment of 181 cases of small hepatocellular carcinoma Chen Minshan, Zhang Yaojun, Li Jinqing, et al. Department of Hepatobiliary Diseases, Prevention & Treatment Center for Tumors of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

【Abstract】 **Objective** To summarize the effectiveness of radiofrequency ablation(RFA) with or without percutaneous ethanol injection(PEI) in the treatment of small hepatocellular carcinoma. **Methods** A series of 181 patients with small hepatocellular carcinoma(≤ 5 cm) were treated by either RFA alone(128 patients) or RFA+PEI(53 patients). **Results** All the patients were followed up for 1~46 months(median, 17 months). The 1-, 2- and 3-year survival rates were 89.47%, 74.42% and 49.88%, respectively. When the patients were separated into 3 groups according to the size of tumors, the 1-, 2- and 3-year survival rates in patients with solitary tumor < 3.0 cm in diameter were 94.63%, 83.69% and 70.47%, in patients with solitary tumor 3.0~5.0 cm in diameter were 89.01%, 69.39% and 50.11%, and in patients with multiple lesions ≤ 5.0 cm in the sum of diameters, 78.28%, 62.82% and 0, respectively ($P=0.0419$). The 1-, 2- and 3-year survival rates in RFA patients and RFA+PEI patients were 88.23%, 73.58% and 45.97%, and 92.73%, 76.83% and 76.83%, respectively ($P=0.3168$). **Conclusions** RFA is an effective and safe therapeutic option but its effectiveness is influenced by the size and number of tumors. Combined use of RFA and PEI may or may not enhance the effectiveness.

【Key Words】 Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Ethanol injection; Effectiveness

近年来,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)在临床上被广泛应用,疗效有了很大的提高,被认为是最为有效和最有前景的局部消融治疗手段。本文对我科 1999 年 8 月~2003 年 5 月应用射频消融为主治疗 181 例小肝癌进行总结并分析其疗效。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组小肝癌(单发病灶 ≤ 5.0 cm 或多发病灶直

径之和 ≤ 5.0 cm)181 例,其中原发肝细胞癌 91 例,肝癌术后复发 23 例,TACE 术后 22 例,肝转移癌 45 例。详细情况按病灶大小和数目分为 3 组,A 组:单发病灶小于 3.0 cm,B 组:单发病灶 3.0~5.0 cm,C 组:多发病灶直径之和 ≤ 5.0 cm。见表 1。

1.2 治疗方法

麻醉:早期(40 例)采用局部麻醉,中期(48 例)采用得普利麻+芬太尼静脉麻醉,后期(93 例)采用持续硬膜外麻醉。

治疗方法分为两大组:单纯 RFA 组(RFA)和

* 基金项目:广东省科委社会攻关基金(编号:2002C31107);广东省医学科研基金(编号:A2002225);广州市科委科技攻关基金(编号:2002Z3-J20182)

RFA 结合瘤内无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection , PEI)组(PEI - RFA) ,其基本情况见表 2。

表 1 小肝癌按病灶大小分组的一般资料比较

	性别		年龄(岁) (中位数)	治疗方法		肝功能 Child 分级			随访时间(月) ($\bar{x} \pm s$)
	男	女		RFA	PEI-RFA	A	B	C	
A 组($n=82$)	69	13	29 ~ 71(52)	58	24	64	17	1	17.9 \pm 10.9
B 组($n=60$)	54	6	33 ~ 73(51)	35	25	50	10	0	17.9 \pm 12.1
C 组($n=39$)	27	12	26 ~ 74(49)	26	13	31	5	3	12.0 \pm 8.7
χ^2 F 值	$\chi^2=7.355$		$\chi^2=1.39$	$\chi^2=2.384$		$\chi^2=8.105$			$F=4.48$
P 值	0.025		0.500	0.304		0.088			0.012

A 组 :单发病灶小于 3.0 cm ;B 组 :单发病灶 3.0 ~ 5.0 cm ;C 组 :多发病灶直径和 ≤ 5.0 cm

表 2 RFA 与 RFA - PEI 组一般资料比较

	性别		年龄(岁) (中位数)	按病灶大小分组			肝功能 Child 分级			随访时间(月) ($\bar{x} \pm s$)
	男	女		A 组	B 组	C 组	A	B	C	
RFA 组($n=119$)	96	23	26 ~ 74(51)	58	35	26	98	19	2	18.5 \pm 11.5
PEI - RFA 组($n=62$)	54	8	29 ~ 74(52)	24	25	13	47	13	2	13.0 \pm 9.9
χ^2 t 值	$\chi^2=1.185$		$\chi^2=0.455$	$\chi^2=2.384$			$\chi^2=1.235$			$t=3.198$
P 值	0.276		0.500	0.304			0.539			0.002

RFA :射频消融术 ;PEI :经皮瘤内无水乙醇注射术

RFA :采用美国产 Radio Therapeutics RF2000 射频治疗仪 3.5cm/LEE VEEN + 电极射频针 ,在 B 超引导下 ,对于直径 < 3.0 cm 的病灶 ,经皮将射频针置于肿瘤的中央 ;对于直径 > 3.0 cm 的病灶 ,先将射频针置于肿瘤深面 ,每次退针约 1.0 cm ,并旋转针身 180° ,再次加热治疗 ,直至肿瘤浅面 ;对于多发病灶 ,先用上法处理深部病灶 ,后处理浅部病灶。射频治疗的标准 :功率每次从 20 W 起 ,每 1 min 提高 10 ~ 20 W ,直到阻抗急剧上升 ,功率自动下降为止。

PEI :在 B 超引导下 ,经皮先将 21G PTC 针插入肿瘤深面(肿瘤与正常组织的交界处) ,缓慢注入 99.5% 的无水乙醇 ,边注入边后退 ,边旋转针身 ,直到肿瘤浅面 ,同时观察乙醇弥散情况。每次注入乙醇量为病灶最大直径(cm)的 1 ~ 2 倍。

PEI - RFA :先行 PEI 治疗 ,后马上行 RFA。直径 < 3 cm 的病灶一般行 PEI、RFA 各 1 ~ 2 次 ,直径 > 3 cm 的病灶采用多针多点 ,行 PEI、RFA 各 2 ~ 3 次治疗。

1.3 随访

于术后 1 个月左右复查 CT 以及甲胎蛋白、癌胚抗原、CA₁₉₋₉ 等肿瘤标记物 ,观察病灶坏死情况和肿瘤标记物的变化 ,对 CT 示可疑的残留病灶和新发病灶 ,均再次治疗。之后每 2 ~ 3 个月复查 CT 和肿瘤标记物 ,1 年后每 6 个月复查 CT 和肿瘤标记物。全部病例随访至 2003 年 6 月止 ,随访时间为 1 ~ 46 月(中位时间 17 月)。

1.4 统计方法

采用 SPSS10.0 进行统计分析 ,组间比较连续变量采用 student t - test 检验 ,计数变量采用卡方检验 ,生存率采用寿命表法计算 ,取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

全组病例无手术死亡 ,无严重并发症。61 例

(33.7%)述穿刺点疼痛 ,芬太尼药膜外贴后 2 ~ 3 天症状消失 23 例(12.7%)出现发热 ,一过性转氨酶升高 ,予对症、护肝治疗后均在 1 周内好转。全部病人术后 1 周内出院。

全组病例 1、2、3 年生存率分别为 89.47%、74.42%、49.88% ;其中按肿瘤大小分为 A 组、B 组和 C 组的 1、2、3 年生存率分别为 94.63%、83.69%、70.47% ,89.01%、69.39%、50.11% 和 78.28%、62.82%、0($P = 0.0419$) ,生存曲线见图 1 ;RFA 和 PEI - RFA 组 1、2、3 年生存率分别为 88.23%、73.58%、45.97% 和 92.73%、76.83%、76.83%($P = 0.3168$) ,生存曲线见图 2。

3 讨论

3.1 RFA 治疗的有效性

RFA 通过(450 ± 50)kHz 的射频波引起组织内的离子快速振动 ,摩擦产热 ,传导到周围组织 ,导致凝固坏死。消融坏死的范围主要取决于电流的强度及射频波长、电极型号和持续时间 ,而与肿瘤的质地没有关系^[1]。自从 1990 年 Rossi 介绍了 RFA 在肝肿瘤中的应用以来^[2] ,RFA 有了很大的发展 ,近年来 ,多电极射频针和冷凝射频针的研制成功和临床应用 ,使消融的范围有了很大的增加 ,因此 RFA 被认为是最有前景的局部消融治疗方法。

由于 RFA 应用于肝肿瘤治疗的时间尚短 ,少有长期生存率的报道。Buscarini 等报道 RFA 治疗直径 < 3.5 cm 的肝癌的 1、3、5 年生存率为 89%、62%、33%^[3]。本研究全组病例 1、2、3 年生存率分别为 89.47%、74.42%、49.88% ,可能与本组中存在肿瘤稍大(直径 < 5 cm)、有多发病灶和肝转移癌等因素有关 ,而 < 3 cm 的单发病灶 1、2、3 年生存率分别为 94.63%、83.69%、70.47% ,疗效较好 ,与周信达等报道的手术效果^[4]相近。

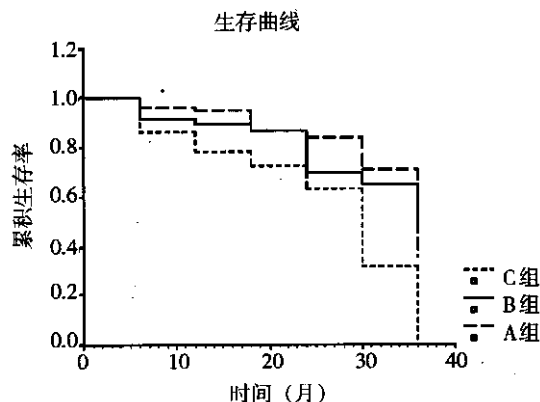


图 1 A、B、C 组生存曲线比较 ($P=0.0419$)

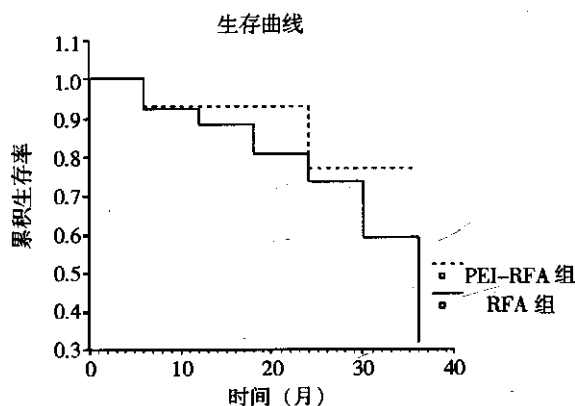


图 2 RFA、PEI-RFA 组生存曲线比较 ($P=0.3168$)

3.2 病灶大小和数目对 RFA 疗效的影响

由于 RFA 是局部微创治疗,必然带有局部治疗的缺陷:消融治疗的范围有限。Livraghi 等^[5]报道病灶 <3.0 cm 者消融后完全坏死为 90%, $3.0 \sim 5.0$ cm 为 71%, $5.0 \sim 9.0$ cm 为 45%。本研究同样显示按肿瘤大小分 A、B、C 组 1、2、3 年生存率分别为 94.63%, 83.69%, 70.47% 和 89.01%, 69.39%, 50.11% 和 78.28%, 62.82%, 0 ($P=0.0419$)。可见病灶的大小和数目对 RFA 的疗效影响很大。

目前认为,直径在 3.5 cm 以下的肿瘤一次消融即可以治愈;对于较大的肿瘤,虽然可以通过增加 RFA 的次数来提高治愈率,但是多次穿刺增加了漏空的几率,提高了并发症的发生率。因此,提高单次消融范围是目前研究的热点,多电极射频针和冷凝射频针的应用, RFA 与 TACE 的联合应用^[6], RFA 过程中注射盐水^[7]等都有助于提高单次 RFA 的消融范围。

3.3 PEI-RFA 的联合应用

PEI 同样是一种非常有效的局部治疗方法,在临床上主要应用于小肝癌特别是直径 <3.0 cm,数目小于 3 个的肝癌。PEI 和 RFA 的联合应用是否能够实现“强强联合”? 我们曾报道 RFA 与 PEI 联合应用可能可以提高肝癌局部治疗的效果^[8],

Kurokohchi 等^[9,10]报道 PEI-RFA 在离体实验和临床应用中都可以提高消融的范围,但本研究并未有相同结论。RFA、PEI-RFA 组 1、2、3 年生存率分别为 88.23%, 73.58%, 45.97% 和 92.73%, 76.83%, 76.83% ($P=0.3168$),可能与本组研究中 PEI-RFA 为新近采用的治疗方法,病例随访时间较短有关 ((18.5 ± 11.5) 月 vs (13.0 ± 9.9) 月, $P=0.002$)。但是 PEI-RFA 组生存曲线趋势较为平坦,估计远期生存率较好。

Kurokohchi 等^[9]认为 PEI-RFA 提高消融范围的主要原因有:①RFA 可以加热注入的无水乙醇,提高无水乙醇的治疗作用;②PEI 使小血管栓塞,减少了血流引起的“热流失效应”;③无水乙醇可以弥散到 RFA 的漏空部位;④无水乙醇可以弥散到 RFA 消融范围的外周,达到一个有效的“安全边界”。但其效果和应用价值还有待进一步研究和观察。

总之, RFA 是一种安全有效的治疗手段,其结果受病灶大小和肿瘤数目的影响,与 PEI 联合应用或许可以提高疗效。

参考文献

- 1 Buscarini L, Rossi S. Technology for radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Semin Laparosc Surg*, 1997, 4: 96-101.
- 2 Rossi S, Fornari F, Pathies C, et al. Thermal lesions induced by 480 kHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori*, 1990, 76(1): 54-57.
- 3 Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol*, 2001, 11(6): 914-921.
- 4 Xin - Da Zhou, Zhao - You Tang, Bing - Hui Yang, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2001, 91(8): 1479-1486.
- 5 Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasund*, 2001, 13: 159-166.
- 6 Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combine with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med*, 1999, 20(2): 47-53.
- 7 Giorgio A, Tarantino L, de - Stefano G, et al. Percutaneous sonographically guided saline - enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(2): 479-484.
- 8 陈敏山, 郑云, 张亚奇, 等. 经皮射频联合瘤内无水乙醇注射治疗肝癌. *癌症* 2001, 20(7): 759-761.
- 9 Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, et al. Combined use of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation for the effective treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2002, 21(4): 841-846.
- 10 Watanabe S, Kurokohchi K, Masaki T, et al. Enlargement of thermal ablation zone by combined of ethanol injection and radiofrequency ablation in excised bovine liver. *Int J Oncol*, 2004, 24(1): 279-284.

(收稿日期 2004-10-26)

(修回日期 2005-01-11)