

· 临床论著 ·

经皮射频消融或联合肝动脉、门静脉栓塞化疗 治疗原发性及复发性小肝癌*

陈焕伟 甄作均 崔伟珍^① 王军华 苏树英 许卓明 廖 珊^②

(佛山市第一人民医院肝胆外科,佛山 528000)

【摘要】 目的 探讨经皮射频消融或联合肝动脉、门静脉栓塞化疗治疗原发性及复发性小肝癌的价值。 方法 2001 年 9 月~2004 年 9 月,采用经皮射频消融(percutaneous radiofrequency ablation,PRFA)方法治疗原发性小肝癌(肿瘤直径 ≤ 5 cm)11 例和复发性小肝癌(肿瘤直径 ≤ 3 cm)13 例,其中 4 例原发性肝癌和 8 例复发性肝癌结合肝动脉及门静脉栓塞化疗。结果 在 11 例原发性小肝癌中,6 例肿瘤直径 ≤ 3 cm 者,MRI 或 CT 提示瘤灶完全凝固性坏死;5 例肿瘤直径 3~5 cm 者,MRI 或 CT 提示 4 例肿瘤完全凝固性坏死。1、1.5、2 年累积生存率分别为 100%、85.71%、68.57%。在 13 例复发性小肝癌中,单发组(7 例)MRI 或 CT 提示瘤灶完全凝固性坏死;多发组(6 例)共 15 个瘤灶,MRI 或 CT 提示 12 个瘤灶完全凝固性坏死。1、1.5、2 年累积生存率分别为 88.89%、77.78%、64.81%。 结论 PRFA 为原发性及复发性小肝癌的治疗提供了一种新的手段,对肿瘤直径超过 3 cm 以及复发性肝癌结合肝动脉、门静脉栓塞化疗有助于提高肿瘤坏死率,减少复发率,有效提高生存率。

【关键词】 肝肿瘤; 治疗; 射频; 微创

中图分类号 R735.7

文献标识 A

文章编号 1009-6604(2005)02-0108-03

Treatment of primary and recurrent small hepatocellular carcinoma with percutaneous radiofrequency ablation with or without hepatic artery and portal vein chemoembolization Chen Huanwei*, Zhen Zuojun*, Cui Weizhen, et al. *Department of Hepatobiliary Surgery, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, China

【Abstract】 Objective To explore the value of percutaneous radiofrequency ablation (PRFA) with or without transcatheter hepatic artery and portal vein chemoembolization in the treatment of primary and recurrent small hepatocellular carcinoma. **Methods**

Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation was adopted in the treatment of 11 cases of primary small hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm) and 13 cases of recurrent small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm) from September 2001 to September 2004.

Among them, a combined use of transcatheter hepatic artery and portal vein chemoembolization was conducted in 4 cases of primary hepatocellular carcinoma and 8 cases of recurrent hepatocellular carcinoma. **Results** Out of the 11 cases of primary small hepatocellular carcinoma, CT or MRI results showed a complete coagulation necrosis of lesion in all 6 cases in which tumors were not more than 3 cm in diameter and in 4 out of 5 cases in which tumors were between 3 cm and 5 cm in diameter, the 1-, 1.5- and 2-year cumulative survival rates being 100%, 85.71% and 68.57%, respectively.

Out of the 13 cases of recurrent small hepatocellular carcinoma, CT or MRI results showed a complete coagulation necrosis in all 7 lesions in cases of solitary tumor and in 12 out of 15 lesions in 6 cases of multiple tumors, the 1-, 1.5- and 2-year cumulative survival rates being 88.89%, 77.78% and 64.81%, respectively. **Conclusions** Percutaneous radiofrequency ablation provides a new alternative for the treatment of primary and recurrent small hepatocellular carcinoma.

For patients with tumor more than 3 cm in diameter or with recurrent hepatocellular carcinoma, a combined use of transcatheter hepatic artery and portal vein chemoembolization conduces to a high tumor necrosis rate, a decrease of recurrence and an elevation of survival rate.

【Key Words】 Liver neoplasm; Treatment; Radiofrequency; Minimal invasion

既往对于小肝癌(瘤体直径 ≤ 5 cm)及复发肝癌的治疗首选外科手术切除^[1],近年来,各种微创介入治疗方法,如局部射频消融、无水乙醇注射和经皮肝动脉及门静脉栓塞化疗的迅猛发展,为肝癌的治疗增添了新的有效治疗手段^[2]。我们从 2001 年

9 月~2004 年 9 月对 11 例原发性小肝癌及 13 例复发性小肝癌实施局部射频消融或联合肝动脉、门静脉栓塞化疗治疗,取得了较好的疗效,现总结报道如下。

* 本课题为广东省医学科研基金项目(A2002696),广东省科技发展项目(2004-64)

① 超声科
② 统计室

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 24 例 ,男 23 例 ,女 1 例。年龄 34 ~ 80 岁 ,中位年龄 52.6 岁。原发性小肝癌 11 例 ,其中肿瘤直径 ≤ 3 cm 6 例 ,3 ~ 5 cm 5 例。肿瘤部位 :Ⅲ段 1 例 ,Ⅳ段 1 例 ,Ⅴ段 2 例 ,Ⅵ段 3 例 ,Ⅶ 3 例 ,Ⅷ段 1 例。AFP 阳性 8 例 ,其中 25 ~ 399 μg/L 者 6 例 ,≥ 400 μg/L 者 2 例。复发性肝癌 13 例 ,其中单个瘤灶 7 例 ,肿瘤直径均 ≤ 3 cm ,肿瘤部位为Ⅲ段 1 例 ,Ⅴ段 1 例 ,Ⅵ段 2 例 ,Ⅶ段 2 例 ,Ⅷ段 1 例 ;多个瘤灶 (2 ~ 3 个) 6 例 ,肿瘤直径均 ≤ 3 cm ,肿瘤部位为右肝 4 例 ,左肝 1 例 ,左右肝 1 例 ,4 例合并有门静脉分支癌栓。AFP 阳性 9 例 ,其中 25 ~ 399 μg/L 者 6 例 ,≥ 400 μg/L 者 3 例。全组血清 HBsAg 阳性者 23 例 ,HCV 阳性者 1 例。肝功能 Child - Pugh 分级 : A 级 4 例 ,B 级 18 例 ,C 级 2 例。所有病例均实施了经皮射频消融治疗 ,其中 4 例原发性肝癌和 8 例复发性肝癌联合肝动脉及门静脉栓塞化疗。病例入选标准 :原发性小肝癌肿瘤直径 < 5 cm ;复发性小肝癌肿瘤直径 < 5 cm ,瘤灶不超过 3 个 ,肿瘤距离大血管及胆管 > 2 cm ,无明显黄疸及腹水 ,不同意或不宜手术者。对肿瘤直径超过 3 cm 的原发性肝癌以及有多个瘤灶或合并有门静脉分支癌栓的复发性肝癌先行肝动脉及门静脉栓塞化疗 ,再行经皮射频消融治疗 ,3 种治疗间隔 1 周进行。

1.2 治疗方法

1.2.1 经皮射频消融治疗 (percutaneous radiofrequency ablation ,PRFA) 采用美国 Radio Therapeutics RF2000 型集束电极射频治疗仪 ,发射功率 100 W ,频率 500 kHz ,治疗针为 3.5 cm/15G 内有 10 枚小电极 Lee Veen 针。超声仪为日立 EUB - 405。采用局麻或静脉麻醉。超声引导下于肋间或肋缘下进针 ,刺入肿瘤后打开集束电极针使之呈菊花样散开 ,对于 < 2 cm 的肿瘤 ,电极置于瘤灶后缘接近正常肝组织 ,热凝 1 次后 ,原位旋转一定角度后再热凝 1 次 ,对于 > 2 cm 的肿瘤 ,针退出 0.5 ~ 1 cm 后再热凝 2 次直至超过瘤灶前缘 1 cm。

1.2.2 经皮肝动脉栓塞化疗 (transcatheter artery chemoembolization ,TACE) 采用 Seldinger 法经股动脉插管 ,根据肿瘤部位将导管送至肝左、肝右或肝固有动脉 ,化疗药物为 5 - FU 500 mg ,表柔比星 20 mg ,丝裂霉素 4 mg ,栓塞剂为 Lipidol 5 ~ 15 ml 和明胶海绵 1/4 ~ 1/2 块。

1.2.3 经皮门静脉栓塞化疗 (percutaneous portal vein chemoembolization ,PVCE) 在彩色多普勒超声引导下 ,采用 18G PTC 针经肋间或剑突下进针 ,经肝实质刺入瘤侧门静脉分支 ,抽得回血后放入一导丝 ,退出 PTC 针 ,先用扩张管扩张 2 次 ,再沿导丝放置一单腔深静脉导管 (6Fr) ,接化疗泵 (2.5 ~ 5.5 d) ,注入 5 - FU 500 mg ,多柔比星 (阿霉素) 10 mg ,碘化油 10 ~ 15 ml ,有癌栓者注入无水乙醇 10 ~

15 ml。
1.3 随访
所有患者每月随访 1 次 ,随访时间为 6 个月 ~ 36 个月 ,观察肿瘤大小变化、有无新增病灶、血清肿瘤标志物变化、并发症。1 个月后复查 B 超、MRI 或 CT 观察肿瘤坏死情况。对效果不满意者 ,再次重复 PRFA。

1.4 PRFA 肿瘤根治标准

- ①血清肿瘤标记物阳性者治疗后 1 个月转阴 ;
- ②MRI 或 CT 显示肿瘤完全凝固性坏死。

1.5 统计学处理

Kaplan - Meier 法计算累积生存率 ,统计软件为 SPSS10.0。

2 结果

2.1 疗效

在 11 例原发性小肝癌中 ,6 例肿瘤直径 ≤ 3 cm 者 ,MRI 或 CT 提示瘤灶完全凝固性坏死 ,AFP 阳性者 (4 例) 治疗后全部转阴 ;5 例肿瘤直径 3 ~ 5 cm 者 ,MRI 或 CT 提示 4 例肿瘤完全凝固性坏死 ,AFP 阳性者 (4 例) 治疗后 3 例转阴 ,1 例明显下降 ,后经再次联合治疗后转阴。

在 13 例复发性小肝癌中 ,单发组 (7 例) MRI 或 CT 提示瘤灶完全凝固性坏死 ,AFP 阳性者 (5 例) 全部转阴 ;多发组 (6 例) 共 15 个瘤灶 ,MRI 或 CT 提示 12 个瘤灶完全凝固性坏死 ,AFP 阳性者 (4 例) 3 例转阴 ,门静脉癌栓消失 2 例 ,明显缩小 2 例。

2.2 生存率及复发状况

Kaplan - Meier 法计算 (表 1) :①原发性小肝癌完成 1 年以上随访者 9 例 ,2 年以上随访者 5 例 ,全组术后 1 年出现肝内复发者 1 例 ,死亡 0 例 ,1 年累积生存率为 100% ,第 2 年出现肝内复发者 5 例 ,死亡 2 例 ,2 年累积生存率为 68.57%。②复发性肝癌完成 1 年以上随访者 9 例 ,2 年以上随访者 6 例 ,全组术后 1 年出现肝内复发者 5 例 ,死亡 0 例 ,1 年累积生存率为 88.89% ;第 2 年出现肝内复发者 6 例 ,死亡 2 例 ,2 年累积生存率为 64.81%。对于复发者通常再次予以射频消融治疗并结合肝动脉、门静脉栓塞化疗。

表 1 24 例原发性及复发性肝癌 PRFA 术后 Kaplan - Meier 累积生存率

组别	例数	累积生存率 (%)			
		6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
原发性小肝癌	11	100	100	85.71	68.57
复发性小肝癌	13	100	88.89	77.78	64.81

2.3 并发症

术后出血 1 例 ,经保守治疗后得到控制 ;肝脓肿 1 例 ,经皮肝穿刺抽脓治愈。所有患者术后均有不同程度转氨酶升高 ,ALT (46.5 ± 16.7) IU/L ,AST (39.5 ± 14.1) IU/L ,发热 (体温 38 ~ 39 ℃) 以及穿

刺部位疼痛等,经护肝、降酶以及对症处理后 3~5 天缓解。

3 讨论

原发性小肝癌的首选治疗一直是外科手术切除,但我国 87% 的原发性肝癌都伴有不同程度肝硬化,手术和麻醉的创伤会降低患者免疫力,增加复发机会,同时会加速肝硬化的进展,降低生存质量,而射频消融治疗创伤小,操作简单,副作用小,疗效确切,能提高患者免疫功能和生活质量^[3,4]。Rossi 等^[5]进行 1~2 年的随访结果表明,其疗效与手术治疗相当。Solbiati 等^[6]报道射频治疗可使 80%~90% 的直径≤5 cm 的肝细胞癌达到完全坏死。根据我们的治疗结果也能得出相似的结论,但在这里应该强调的是,尽管 PRFA 治疗原发性小肝癌疗效较满意,可使 71%~90% 的瘤灶发生完全性凝固坏死^[4],但并不是所有患者都适用,应严格掌握适应证。就肿瘤局部治疗的彻底性而言,射频治疗仍不如手术切除,手术能将该肿瘤完全彻底地切除,而射频治疗后有 10%~30% 肿瘤不能完全坏死,因此,对于原发性小肝癌射频治疗的选择原则应该是能够达到根治目的。为争取达到根治目的,我们体会治疗过程中应采用多针、多点、多角度方法,防止三维上的漏空,并使坏死范围稍大于肿瘤 0.5~1 cm;为使射频的热量充分均匀地渗透到整个肿瘤,射频功率的提升不宜太急,从低功率开始(20 W);1 个月后复查 CT 或 MRI,如检查后考虑肿瘤坏死不完全,应及时补充治疗;多次射频治疗仍不满意者,应改行手术切除或其他方法^[7]。

再次手术切除是原发性肝癌术后复发获得根治性治疗的重要手段,但随着各种微创介入治疗的开展以及影像学检查水平的提高,再次手术治疗正受到挑战,毕竟再次手术比首次手术困难得多,而且能够再次手术的也是少数。因此,射频消融治疗联合其它介入治疗对于复发性小肝癌的治疗具有重要的意义。由于我们对于肝癌术后的病人采取严格追踪随访制度,许多病人复发病灶在 1~2 cm,甚至 0.5 cm 大小时就能被发现,为局部消融治疗提供了有利的条件,因为射频治疗对于 3.0 cm 以下的肿瘤有较好的灭活效果,对于有多个瘤灶的复发性肝癌联合肝动脉及门静脉栓塞化疗能明显提高肿瘤坏死率,减少复发率,有效提高生存率^[8]。本组复发肝癌总 1、1.5、2 年的生存率分别达到 88.89%、77.78%、64.81%。

射频治疗对 <3 cm、位置较好的肿瘤治疗效果理想,而对于 3~5 cm 的肿瘤或肝内有多个复发瘤灶者,我们主张联合肝动脉及门静脉栓塞化疗。因为对于 >3 cm 的肿瘤,尽管可以多次烧灼,但由于受三维空间的限制,易致肿瘤残留;另外,在肿瘤周围有大血管时,血流会带走大部分热量,局部温度达不到使病灶凝固坏死的程度,也可导致病灶残留。

因此,射频治疗对于较大的肿瘤(>3 cm)容易凝固坏死不完全,治疗后易复发^[9];另外,射频治疗为单纯局部治疗,对于肿瘤复发无预防作用。TACE 和 PVCE 也是肝癌非手术治疗的重要手段,通过栓塞肿瘤血管和注入化疗药物作用于肿瘤,PVCE 对于合并门静脉癌栓有较好疗效^[10],另外,门静脉化疗对于预防肝内肿瘤复发也有一定作用^[11]。本研究将 PRFA、TACE 以及 PVCE 相结合,先行 TACE,然后再行超声引导下的 PVCE+PRFA 治疗,提高肿瘤的完全坏死率、降低复发率,从而改善患者的生活质量,提高生存率。但应注意 PRFA 与 TACE 及 PVCE 联合治疗顺序非常重要,如果先行 PRFA 再行 TACE 和 PVCE,则有可能因热凝固阻塞了肿瘤血供的主要分支,难以通过血管注入栓塞剂和化疗药物,影响到血管介入治疗的疗效。我们的经验是先行 TACE 治疗,1~2 周后再行 PVCE,1 周后再行 PRFA,避免了副作用的累积,尤其是全身免疫功能的下降、血细胞的低下以及肝功能下降等。

参考文献

- 1 吴孟超. 原发性肝癌的诊断和治疗进展. 中华外科杂志, 1998, 36: 515-517.
- 2 Lau WY, Leung TW, Yu SC, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. Ann Surg, 2003, 237(2): 171-179.
- 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 陈敏山, 郭荣平, 郑云, 等. 小肝癌微创治疗的临床研究 - 附 164 例报告. 中国微创外科杂志, 2002, 2(6): 375-376.
- 5 Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. Am J Roentgenol, 1998, 170(4): 1015-1022.
- 6 Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology, 2001, 221(1): 159-166.
- 7 Christians KK, Pitt HA, Rilling WS, et al. Hepatocellular carcinoma: Multimodality management. Surgery, 2001, 130(4): 559-560.
- 8 陈焕伟, 甄作均, 崔伟珍, 等. 经皮射频消融联合肝动脉、门静脉栓塞化疗治疗不能手术切除的肝癌. 中国实用外科杂志, 2004, 24(8): 480-482.
- 9 Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M, et al. Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Short-term recurrences and survival. Oncol Rep, 2004, 11(1): 105-109.
- 10 司芩, 王轩, 马巧珍, 等. 超声引导经皮门静脉栓塞化疗术中晚期肝癌合并门静脉癌栓治疗中的应用. 中华超声影像学杂志, 1999, 8(3): 151-153.
- 11 黎洪浩, 区庆嘉, 陈积圣, 等. 肝癌根治性切除术后联合肝动脉化疗栓塞和门静脉化疗对预防复发的价值. 中华肿瘤杂志, 2000, 22(1): 61-63.

(收稿日期 2004-10-26)

(修回日期 2005-01-13)