

文章编号 1006-8147(2014)02-0144-03

论著

微创介入治疗复发性肝癌临床疗效分析

孟令凯, 何向辉, 章志翔

(天津医科大学总医院普通外科, 天津 300052)

摘要 目的: 评价经皮肝穿射频消融术(PRFA)联合肝动脉化疗碘油栓塞术(TACE)介入治疗复发性肝癌的临床效果, 为临床制定以及选择治疗方法提供依据。方法: 收集复发性肝癌患者临床资料 70 例, 均行超声引导下 PRFA 联合 TACE 介入治疗。分析其近期临床治疗疗效并随访生存情况。结果: 近期有效率(CR+PR)为 85.71%, 甲胎蛋白(AFP)转阴率为 75.0%, AFP 下降超过 50%者为 95.83%, 术后均有不同程度的消化道反应、肝脏生化指标改变等, 6 例发生较重并发症(肝功能衰竭 1 例、腹水 2 例、胆囊炎 3 例), 经积极纠正无治疗期死亡。6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 76.3%、52.6%、34.2%。结论: PRFA 联合 TACE 治疗无手术适应征的复发性肝癌近期疗效确切, 可获得满意的近期生存时间, 是非手术综合治疗中安全有效的方法之一, 值得临床推广。

关键词 经皮肝穿射频消融术; 肝动脉化疗栓塞术; 介入治疗; 肝癌复发; 生存率

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

Clinical curative effect of minimally invasive interventional treatment on recurrent liver cancer

MENG Ling-kai, HE Xiang-hui, ZHANG Zhi-xiang

(Department of General Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy of percutaneous radiofrequency ablation (PRFA) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of postoperative recurrence of primary hepatic carcinoma and provide a basis for the selection of clinical treatment. **Methods:** Clinical data of 70 patients with recurrent hepatic carcinoma after underwent hepatectomy with complete resection of tumor were collected. The interventional therapy that combined ultrasound-guided PRFA with TACE was applied to the recurring patients. Recent clinical efficacy and survival rates were analyzed. **Results:** Recent clinical efficacy rate (complete relief & partial relief) was 85.71% while the negative conversion rate and 50% descending rate of AFP were 75.0% and 95.83%, respectively. All cases had different degrees of the digestive tract reaction, hepatic postoperative biochemical index change, etc. Six cases had more severe complications (liver failure in 1 case, ascites in 2 cases, cholecystitis in 3 cases), with no mortality after active treatment during therapy period. The survival rates in 6, 12, 24 months were 76.3%, 52.6%, 34.2%, respectively. **Conclusion:** The recent clinical efficacy of PRFA combined with TACE in the treatment of recurrent liver cancer is reliable, with convinced long-term survival. The interventional therapy that combines PRFA with TACE, serving as one of the safe and effective non-surgical treatment means, would be recommended.

Key words percutaneous radiofrequency ablation; transcatheter arterial chemoembolization; interventional therapy; recurrence of hepatocellular carcinoma; survival rate

原发性肝癌(简称肝癌)主要指肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是居我国第二位的肿瘤死亡原因。肝切除术仍是目前 HCC 治疗中最实用、最有效的方法, 然而肝切除术后高复发及转移率是影响其疗效的主要因素^[1-2]。现已证明对于 HCC 根治术后肝内复发灶采取积极的治疗策略如再手术切除、经导管动脉内化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经皮无水酒精瘤内注射术(percutaneous ethanol injection, PEI)、经皮射频消融术(percutaneous radiofrequency ablation, PRFA)等可有效延长患者生存时间^[3-4]。近年来, 由于仪器性

能的完善以及治疗技术的娴熟, PRFA 等局部热凝固已被用于治疗肝癌并取得较好疗效^[5], 成为继手术之后又一治疗肝癌的重要手段。本文报告一组临床研究结果, 评价 PRFA 联合 TACE 治疗术后复发性肝癌的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自 2006 年 1 月-2010 年 1 月, 本院共计 70 例经病理确诊为复发性肝癌患者, 均经 B 超、CT、MRI 及肝动脉造影证实为术后肝癌复发。诊断肝癌复发时, 甲胎蛋白(AFP) > 400 $\mu\text{g/L}$ 占 68.57% (48/70), 70 例中独立复发病灶者占 77.14% (54/70), 两个以上病灶者占 22.86% (16/70)。瘤体共 90 个, 肿瘤最大径 1.5~5 cm, 平均(3.5 \pm 0.7)cm。70 例患者

作者简介 孟令凯(1986-), 男, 医师, 硕士在读, 研究方向: 普通外科; 通信作者: 章志翔, E-mail: zhixiang63@sina.com。

中男 63 例,女 7 例,年龄 40~75 岁,平均(60.5±8.6)岁。所有患者因高龄,心、肺功能障碍,肿瘤大小、位置等原因不适宜或者不愿再手术治疗。治疗前所有病例均行血常规、AFP、肝肾功能、凝血功能、术前乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒检测,腹部 B 超、上腹部 CT 增强扫描。患者肝储备功能 Child-Pugh 分级 A 级 42 例,B 级 27 例,C 级 1 例经积极治疗恢复到 B 级。术前均签署知情同意书。

1.2 方法 采用 PRFA 联合 TACE 治疗。首先采用 Seldinger 方法,经股动脉穿刺插管,完成穿刺后行 DSA 造影,在全面了解肿瘤血供、明确肿瘤部位、大小、数目的基础上进行下一步操作:用微导管行超选择插管至肝段动脉内,注入 5-氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素、顺铂,随后用表阿霉素 40 mg 与 10 mL 超液化碘油充分乳化后,缓慢注入碘化油乳剂。栓塞剂用量根据栓塞后 DSA 造影癌灶大小而定。本组碘油用量 5~11 mL,平均(7.2±2.8)mL。TACE 术后 3~14 d 左右行 CT、MRA 复查,对残留癌灶行射频消融治疗。采用 2005 年中国上市的 RITA1500 型射频消融系统;射频消融针为 14 G,电极顶端配有热敏电偶(可显示温度)及注药针孔。术前均予行 CT/MRI 进一步明确诊断,了解肿瘤的部位、大小及其与肝脏周围胆管、血管的关系,于术前制定好进针位点及路线,根据肿瘤大小、病灶多少、肿瘤位置确定射频参数,采用多次叠加、多针重叠的消融方法。在超声引导全身麻醉下,将多极射频针直插至肿瘤中心,打开射频针,使其伞形散开完全覆盖整个病灶。调节完成后对肿瘤进行烧灼。

术后每隔 2 个月复查 AFP、肝肾功能、增强 CT 或 MRI 评价肿瘤坏死程度及有无局部复发,期间发现肿瘤坏死不完全或复发,追加肝动脉化疗栓塞或射频消融。一般治疗次数为 2~6 次。

1.3 疗效评价 根据 WHO 标准判定:完全缓解(CR):肿瘤病灶消失持续 1 个月以上;若 AFP 阳性,则治疗后转为阴性。部分缓解(PR):单个肿瘤最大垂直径乘积在治疗后缩小 50%以上。稳定(SD):肿瘤最大径乘积增加或缩小不超过 25%。进展(PD):病灶最大径乘积超过 25%或出现新病灶有远处转移。

2 结果

2.1 并发症 患者行 TACE 后均有不同程度的消化道反应(恶心、呕吐、厌食等)及肝功能异常,包括

肝酶不同程度的升高,最高者达正常值 6 倍,总胆红素达到正常值的 3 倍多,直接胆红素变化不著,4 例血清白蛋白低于正常值(≤ 35 g/L),8 例肿瘤直径在 3.5~5 cm 的患者术后还出现不同程度的低热,经对症支持治疗,术后 1 周内症状均恢复正常。患者经 TACE 治疗后 3~14 d 行 PRFA 治疗,病例中有 6 例患者术后出现较重的并发症:肝功能衰竭 1 例,大量腹水 2 例,胆囊炎 3 例。前 3 例患者术前肝硬化均较重,肝储备功能较差,其中肝功能衰竭患者住院期肝功能评价 Child-Pugh 分级为 C 级;另 2 例出现大量腹水的患者期间肝功能 Child-Pugh 分级为 B 级。术后 2 d 3 例患者出现右上腹部疼痛,经腹部超声、CT 等影像学检查及实验室检查,诊断为胆囊炎,考虑为射频针道距离胆囊区较近所致。6 例患者经积极保肝、抗炎、补液支持等综合治疗后均好转出院,无治疗期死亡。

2.2 临床表现 术前有明显腹痛、腹胀、食欲明显减退、消化不良、乏力、消瘦、发热、纳差的 46 例中,43 例自觉症状明显减轻,体质量增加。

2.3 辅助检查 经实验室检查及 CT、MRI 或 PET 等影像学资料判断肿瘤坏死程度。总有效率以 CR+PR 计算。术后 1 周查 AFP、血常规和肝肾功能:术后 AFP 均有不同程度地下降,36 例 AFP 降至 25 μ g/L,转阴率为 75%(36/48),另 12 例由平均 1 600 μ g/L(1 120~3 620 μ g/L)降为 220 μ g/L,总体 AFP 下降超过 50%者达到 95.83%,但 6 个月后有 12 例 AFP 又有所回升(86~526 μ g/L)。术后 1 月复查腹部 CT 或 MRI:70 例患者中有 32 例达到完全缓解,28 例达到部分缓解,总有效率为 85.71%(60/70 例),余患者病灶一段时间均处于稳定阶段。

2.4 随访及生存期 多数病例经门诊复查随访,少数病例采用电话和信件方式随访。随访截止至 2012 年 1 月,随访率为 95.71%。生存率以患者死于肝癌或其并发症以及失访为事件终点。在随访中有 20 例患者出现复发,22 例患者出现进展,均予再次行射频消融治疗或者 TACE 治疗,失去再治疗机会者给予对症关怀治疗。截止随访期限本组 70 例患者术后 6、12、24 个月生存率分别是 76.3%、52.6%、34.2%。随访所得临床数据利用 SPSS18.0 软件进行整理归纳,得出中位生存期为(16±2.93)月,生存曲线如图 1 所示。

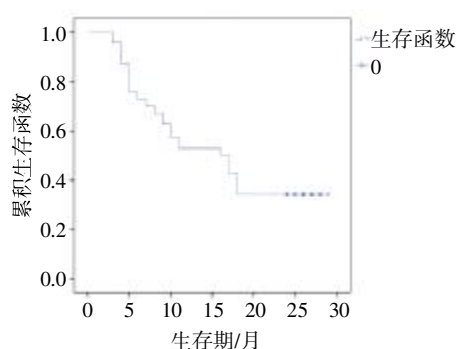


图1 70例患者总体生存曲线图

Fig 1 Overall survival curves of 70 patients

3 讨论

HCC 术后肝内复发转移发生率极高。吴孟超^[6]报道肝癌术后3年复发率可高达57%~81%，即使是小肝癌根治术后5年复发率仍高达35%以上。其中尤以术后2年内为HCC复发的高危险期，陆才德等^[7]报道术后2年复发率就达到79.2%。对于复发癌灶数目在3个以下、估计可以手术切除且肝功能代偿良好、全身情况好、无重要器官功能不全的患者，特别是来源于多中心发生的复发性肝癌患者，可考虑再切除手术治疗。对于因高龄、心、肺功能障碍，肿瘤大小、位置等原因不适宜或者不愿再手术治疗的患者，TACE是目前非手术治疗中晚期原发性肝癌的首选方法。病理研究表明^[8]，经单纯TACE治疗的许多肝癌患者的肿瘤病灶内仍有残癌存在，影响预后。其主要原因是多数肝癌仍有少部分门静脉供血，特别是周边肿瘤组织及较大的肿瘤，所以TACE治疗肝癌患者难以达到根治。射频治疗肝癌是目前先进的局部治疗手段之一。该技术的主要作用原理是通过射频电极发出中高频率的射频波(500 kHz)，激发组织细胞进行等离子震荡，通过离子相互撞击产生热量，达到80~100℃，高温可有效快速地杀死局部肿瘤细胞，同时使肿瘤周围血管组织凝固，有利于防止肿瘤转移，而周围组织极少或不受损伤，达到微创清除TACE术后残存肿瘤的目的。通过本临床研究资料PRFA术前联合TACE治疗可通过碘油栓塞有效地阻断肝癌病灶的动脉血供和动静脉分流，从而减少PRFA治疗过程中消融区域血流的冷却效应，使射频电极有效升温，提高肿瘤的凝固坏死^[9]；TACE治疗可使肿瘤部分坏死缩小后再行PRFA治疗，使得消融范围尽可能完全覆盖肿瘤组织，达到完全损毁肿瘤的目的；还可能有利于对PRFA术前未能发现子灶和CT/MR漏诊的病灶进行治疗从而减少术后的复发和转移^[10]；TACE后肿瘤病灶内的碘油沉积使得B超/CT引导下穿刺更为

准确且碘油的沉积可增强PRFA的热效应。碘油抗癌药乳剂经导管超选择性插入肝动脉亚段注入，使肿瘤血管内完全充填碘油，甚至溢入到瘤周门静脉小分支，可造成肿瘤缺血坏死，又能使抗癌药长时间浓聚在肿瘤内而大量杀死肿瘤细胞，且可多重消除周围潜在病灶。局部碘油的沉积，使其射频靶点显示更为清楚，提高了射频治疗靶区定位准确度，使射频消融更加具有针对性。同时射频的热效应使供应肿瘤的血管闭塞，增强了TACE术治疗肿瘤的效果，二者联合使用，可以取得1+1>2的效应^[11]。因此临床TACE多联合射频消融治疗，可以明显提高疗效，确保患者治疗安全。

此方法常见的并发症有：(1)术区疼痛、发热，常见于术后1~2 d，瘤体毁损体积越大，发热时间越长，考虑是由于肿瘤坏死组织吸收引起，疼痛是穿刺损伤导致；(2)肝功能衰竭、肝功能异常，低蛋白血症致腹水、胸腔积液，血清胆红素、肝脏酶学指标一过性升高；(3)术后穿刺区域出血，一般为穿刺点出血；(4)诱发胆囊炎，考虑为射频针道距离胆囊区较近所致；(5)针道种植罕见，未见与治疗相关的死亡^[12]。努力改善操作技术，术后常规加强保肝治疗，并用止血药、抗生素、激素等治疗，可减少并发症的发生。本组术后共发生6例较重并发症，无治疗期死亡病例，对于肝储备功能Child-Pugh分级C级的患者即使肝功能得以纠正，也应谨慎行介入治疗，因此对于(1)巨大(直径超过6 cm)或多于2个HCC病灶；(2)肝、肾功能严重受损；(3)严重黄疸、腹水者；(4)高热、恶病质、出血性疾病；(5)病灶距肝门部、胆囊及周围重要脏器<1 cm的HCC为此法治疗的禁忌证。

临床上对不适宜手术、不愿手术或不能手术的肿瘤患者常选择创伤小的局部治疗。故如何正确选择局部治疗的方法，如何选择综合治疗的最佳时机是获得好疗效的关键，射频消融联合肝动脉栓塞化疗治疗非手术适应征复发性肝癌近期疗效确切，并发症容易纠正，可获得满意的远期生存时间，值得临床推广，可作为肝癌治疗的一种辅助手段。由于本组病例较少，病例较分散，术后随访时间不够长，对于患者的有效性还有待进一步多中心的研究。

参考文献：

- [1] Shah S A, Greig P D, Gallinger S, et al. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes[J]. J Am Coll Surg, 2006, 202(2): 275
 - [2] Cha C, Fong Y, Jarnagin W R, et al. Predictors and patterns of re-
- (下转第153页)

颈椎外缘切线的距离(RT线),指出RT线 ≤ 1 mm椎动脉平直;RT线为2~3 mm椎动脉迂曲;RT线 ≥ 4 mm椎动脉狭窄。为了定量说明钩突增生对椎动脉的影响,笔者提出了测量L/M值。本研究发现椎动脉移位程度不同,L/M值不同,故L/M值可以用于判定钩突增生对邻近椎动脉的影响。L/M值也可以在颈椎正位X线片上测得,所以当患者行颈椎CT平扫或平片检查时可以通过测量L/M值来初步判定钩突增生对邻近椎动脉的影响程度,达到从容易观察到的骨性结构来判定钩突增生对椎动脉的影响的目的。Kim等^[13]发现右侧钩突顶点到椎动脉距离大于左侧钩突顶点到椎动脉的距离,故理论上说钩突发生增生时,左侧椎动脉更容易受到累及,但本研究所观察的因钩突增生而受累的邻近椎动脉,左右两侧例数并无明显差别,且除了C₃L/M值右侧大于左侧外,其余所测颈椎L/M值均无统计学差异,因此C₃钩突增生时右侧椎动脉可能更容易受累。

总之,颈部CTA检查可以准确的判定椎动脉与周围骨质结构的关系,行颈椎正位X线摄片及颈椎CT平扫患者钩突增生对邻近椎动脉的影响程度可通过计算L/M值来判定。

参考文献:

- [1] 闫明,王超,王圣林.正常椎动脉的解剖特点及其变异概况[J].中国脊柱脊髓杂志,2012,22(2):171
- [2] 张小卫,尹战海,刘凯,等. MRA-MRI在椎动脉型颈椎病诊断与治疗中的指导作用[J].中国脊柱脊髓杂志,2011,21(1):11
- [3] 吴学元,张党锋,刘洪亮,等.椎动脉型颈椎病外科治疗效果的观察[J].西安交通大学学报,2013,34(5):690
- [4] Klaassen Z, Tubbs R S, Apaydin N, et al. Vertebral spinal osteophytes[J]. Anat Sci Int, 2011, 86(1):1
- [5] 瞿东滨,金大地,钟世镇.颈椎钩突的解剖学测量及临床意义[J].中国矫形外科杂志,2002,1(9):49
- [6] Decker R C. Surgical treatment and outcomes of cervical radiculopathy[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2011, 22(1):179
- [7] Lu J, Ebraheim N A, Yang H, et al. Cervical uncinate process: an anatomic study for anterior decompression of the cervical spine[J]. Surg Radiol Anat, 1998, 20(4):249
- [8] 王怀云,何海龙,李华,等.颈椎关节突关节面倾角测量及其临床意义[J].脊柱外科杂志,2011,9(6):357
- [9] 孟庆兰.颈椎间关节面的形态和面积与颈椎病的关系[J].中国康复理论与实践,2002,8(3):134
- [10] Cagnie B, Barbaix E, Vinck E, et al. Extrinsic risk factors for compromised blood flow in the vertebral artery: anatomical observations of the transverse foramina from C₃ to C₇[J]. Surg Radiol Anat, 2005, 27(4):312
- [11] 赵刘军,徐荣明,胡铁波.下颈椎椎动脉与横突孔大小及位置关系的影像学研究[J].中国脊柱脊髓杂志,2010,20(6):488
- [12] 龚建平,杨晓春,陆之安,等.颈椎钩突关节骨质增生对椎动脉的影响[J].临床放射学杂志,1997,17(6):354
- [13] Kim S H, Lee J H, Kim J H, et al. Anatomical morphometric study of the cervical uncinate process and surrounding structures[J]. J Korean Neurosurg, 2012, 52(4):300

(2013-11-21 收稿)

(上接第146页)

- currence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2003, 197(5): 753
- [3] Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Appropriate treatment strategy for intrahepatic recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(7): 1182
- [4] Xie X, Dendukuri N, McGregor M. Percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: A health technology assessment[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2010, 26(4): 390
- [5] 张智坚,吴孟超,陈汉,等.经皮肝穿射频热凝与肝动脉化疗栓塞联合治疗肝细胞癌[J].中华外科杂志,2002,40(11):826
- [6] 吴孟超,陈汉,沈锋.原发性肝癌的外科治疗——附5524例报告[J].中华外科杂志,2001,39(1):25
- [7] 陆才德,彭淑牖,彭宏宏,等.肝癌术后复发疗效和预后因素分析[J].中国实用外科杂志,2000,20(3):144
- [8] Poveda A, Kaye S B, McCormack R, et al. Circulating tumor cells predict progression free survival and overall survival in patients with relapsed/recurrent advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(3): 567
- [9] Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(6): 936
- [10] Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy with combined angiography and computed tomography assistance for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2001, 91(7): 1342
- [11] 曾晖.射频联合TACE对原发性肝癌近期疗效的影响[J].中国健康月刊: B, 2011, 30(3): 144
- [12] 王能,钱国军,沈强,等.经皮肝穿射频治疗肝恶性肿瘤的严重并发症分析[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(3):186

(2013-09-26 收稿)