

射频消融在较大原发性肝癌中的应用

翟 博^{1*}, 徐爱民², 陈 夷¹, 李晓燕¹, 刘 晟¹, 吴孟超¹

(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院超声介入科, 上海 200438; 2. 东方肝胆外科医院放射介入科)

[摘要] **目的:**总结较大原发性肝癌(肿瘤最大直径 ≥ 4 cm)射频消融后的治疗结局和经验。**方法:**1999年12月至2007年3月,我院共对441例失去手术机会的较大原发性肝癌患者实施了超声引导下的经皮射频消融。肿瘤最大直径4~8.2 cm[平均(4.6 $\pm$ 0.63) cm]。对患者进行随访以评估治疗后凝固性坏死结果、并发症、局部复发率和生存预后。**结果:**射频消融后肿瘤完全坏死率72.9%。与射频消融有关的并发症发生率20.9%,严重并发症发生率9.5%。与射频消融有关的死亡7例。随访1~62个月,359例患者的379个直径 ≥ 4 cm的肿瘤得到有效随访资料,其中302个肿瘤术后完全坏死,130个肿瘤随访期间局部复发,局部复发率为43.0%。肿瘤直径4~5 cm者中位生存期27个月,1、3、5年生存率分别为78.2%、48.1%和17.6%;肿瘤直径5~6 cm者中位生存期为18个月,1、3、5年生存率分别为66.3%、36.4%和9.7%;直径 ≥ 6 cm者中位生存期为11个月,1、3、5年生存率分别为53.6%、28.1%和0。**结论:**对于不可切除的较大原发性肝癌,射频消融是较有效的局部治疗方法,但应严格把握适应证。

[关键词] 导管消融术;肝肿瘤;癌,肝细胞

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)06-0651-05

Radiofrequency ablation for larger hepatocellular carcinomas

ZHAI Bo^{1*}, XU Ai-min², CHEN Yi¹, LI Xiao-yan¹, LIU Sheng¹, WU Meng-chao¹ (1. Department of Ultrasonic Intervention, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China; 2. Department of Radiointervention, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the treatment outcome of percutaneous image-guided radiofrequency ablation (RFA) for larger hepatocellular carcinomas (with the maximal diameter longer than 4 cm) and to summarize our experience. **Methods:** From December, 1999 to March, 2007, 441 patients with larger hepatocellular carcinomas, who had missed the best time for surgery, received RFA treatment in our department. The maximal diameter of the tumor was 4-8.2 cm, with a mean of (4.6 $\pm$ 0.63) cm. The patients were followed up and the necrosis of the tumor, complication, local recurrence and survival of patients were observed. **Results:** The complete necrosis rate of tumors was 72.9%. The rate of RFA-associated complication was 20.9% and the rate of severe complication was 9.5%. Seven patients died of RFA. Valid follow-up data of 359 patients were obtained, including 379 tumors with diameter longer than 4 cm. A total of 302 tumors were completely necrotic and 130 of them had recurrence, with a recurrence rate of 43.0%. For patients with a tumor diameter of 4-5 cm, the 1-year, 3-year, and 5-year survival rates were 78.2%, 48.1%, and 17.6%, respectively, with a median survival period of 27 months; for patients with a tumor diameter of 5-6 cm, the rates were 66.3%, 36.4% and 9.7%, respectively, with a median survival period of 18 months; for patients with a tumor diameter longer than 6 cm, the rates were 53.6%, 28.1%, and 0, respectively, with a median survival period of 11 months. **Conclusion:** RFA is an effective treatment for patients with larger HCC who are not suitable for surgery, but the patients should be selected according to the indications.

[KEY WORDS] catheter ablation; liver neoplasms; carcinoma, hepatocellular

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(6): 651-655]

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)已经成为肝脏肿瘤新的局部治疗方法,初始用于治疗小肝癌,疗效与手术切除相近,某种程度上可部分代替开腹手术切除^[1-2]。近年来随着射频发生器和射频针的不断改进,肿瘤的消融范围越来越大,由此射频消融的适应证扩大到较大肝癌,但少见单独探讨大肝癌射频消融治疗结果的资料。我科1999年以来通过射频消融治疗4 cm以上原发性肝癌441例,获得了一定的经验和教训,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 患者选择 由于目前的射频发生器仅能造成最大直径5 cm的消融灶,按照安全治疗边缘不少于0.5~1 cm的要求,我们界定本组实施射频消融的大肝癌直径为4 cm以上。1999年12月到2007年3

[作者简介] 翟 博,博士,主治医师。
* Corresponding author. E-mail: zhaiboshi@sina.com

月,我院共有 441 例原发性大肝癌患者(每例至少存在 1 个直径 ≥ 4 cm 的肿瘤)接受了射频消融治疗。其中男性 389 例,女性 52 例。年龄 26~71 岁,平均 (53.7 ± 4.2) 岁。肿瘤最大直径 4~8.2 cm,平均 (4.6 ± 0.63) cm。Child-Pugh A 级 347 例,B 级 94 例。单病灶者 294 例,多发者 147 例。最大肿瘤直径 4~5 cm 者 385 例,5~6 cm 者 42 例, ≥ 6 cm 者 14 例。单纯术前实施肝动脉插管化疗栓塞(TACE)治疗者 365 例,单纯术后 TACE 者 272 例,术前术后均实施了 TACE 者 163 例。术前放疗 32 例,术后放疗 71 例。273 例有肝癌切除史,术后病理显示肝细胞癌 227 例,肝内胆管癌 38 例,混合性肝癌 8 例。51 例无手术切除史者射频消融前实施了穿刺活检。其余患者按照影像学和肿瘤血清学表现诊断。

1.2 术前检查和治疗 术前检查包括血常规、肝功能、凝血指标(PT、APTT)、肝炎指标,CEA、CA19-9、AFP,术前胸片、心电图、CT/MRI 和超声。年龄 >60 岁且有慢性呼吸道疾病史者检查肺功能,肝硬化较重者行胃镜了解胃底食管静脉曲张状况。

1.3 射频消融操作过程 治疗主要采用 RF2000 型射频治疗系统(Radio Therapeutics Corp.)和多极特制带鞘针(LeVeen 3515)。最大输出功率 100 W,电极展开直径为 4.0 cm,消融灶直径 5 cm 左右。麻醉后 B 超引导下于肋间或肋缘下进针,根据肿瘤大小决定电极针的数目并合理布针。刺入肿瘤后推出电极针,尽量达到肿瘤整体及至少 0.5 cm 的周围正常肝组织完全热凝坏死。治疗初始功率为 50 W,间隔 1 min 增加 10 W 渐至 90 W。阻抗显著上升、输出功率自动降至 10 W 以下时,一个位点的热凝结束。调整射频针位置进行分层多点叠合热毁损。治疗结束出针时实施针道凝血,以防止术后针道出血或肿瘤种植。

1.4 疗效评价和随访 治疗后 2 个月内(一般术后 1 个月)通过 CT/MRI(首选 MRI)及肿瘤血清学指标(AFP、CEA 和 CA19-9)实施第一次复查。如消融灶边缘或内部无病理性增强,术前肿瘤血清学指标高于正常而术后明显下降甚至降至正常,定义为“肿瘤完全坏死”。术前肿瘤血清学指标高于正常,术后无明显下降甚至升高,影像学显示消融灶边缘或内部存在增强,则定义为“部分坏死”或“肿瘤残留”。

通过电话、信件和病历记载进行随访,时间 1~62 个月(平均 21.2 个月)。1 年内每月复查一次肿瘤血清学指标和肝脏 B 超,每隔 3 个月复查一次 CT/MRI,如 B 超发现可疑病灶应即行 CT/MRI 以确认。此后每 4~6 个月复查一次 CT/MRI 和

AFP,以监控射频消融后肿瘤局部复发、肝内新生和肝外脏器转移情况。如局部复发或新生符合射频消融条件,可予重复射频消融,否则实施 TACE 或放疗。第一次复查 CT/MRI 提示完全消融,之后复查显示肝内肿瘤体积明显增大并存在边缘或内部增强,或血清肿瘤标记物下降后再次出现升高,定义为“局部复发”。在消融灶以外的肝脏组织中发现新的肿瘤,定义为“肿瘤新生”。

2 结果

2.1 治疗情况 441 例患者接受射频消融 495 次,共消融肿瘤 644 个,其中 ≥ 4 cm 者 471 个。54 例患者在随访期间因消融不完全、局部复发或肝内新肿瘤形成而重复射频消融治疗。471 个 ≥ 4 cm 的肿瘤中,应用 2 把电极针消融 312 个病灶;3 把及 3 把以上电极针消融 159 个病灶。治疗时间 18~113 min,平均 42 min。

2.2 消融后初始坏死率 术后 2 个月内完成首次复查。9 例患者(≥ 4 cm 肿瘤 13 个)复查前死亡、41 例患者失访(≥ 4 cm 肿瘤 44 个)而缺乏首次复查资料。剩余的 391 例患者的 414 个 ≥ 4 cm 肿瘤中,302 个完全坏死,完全消融率 72.9%。术前 259 例患者肿瘤血清学指标升高,术后 206 例下降或恢复正常。典型病例的影像表现见图 1~3。

2.3 并发症及死亡 441 例患者中的 92 例(20.9%)术后发生各类并发症。较轻微者 65 例(14.7%),包括皮肤烧伤、延长的治疗后疼痛以及无症状的胸腔积液等。较重并发症 42 例(9.5%),包括:有症状的胸腔积液 10 例、腹腔内针道出血 4 例、胆道出血 1 例、胆瘘 2 例、消融灶处脓肿 6 例、胆囊炎 3 例、膈肌损伤 1 例、胃瘘 1 例、横结肠瘘 3 例、肝功能衰竭 12 例。

与射频消融治疗有关的死亡 7 例(1.6%);2 例腹腔内针道出血,止血输血等处理后并发多脏器功能衰竭,分别于术后第 5 日和第 9 日死亡;肝脓肿、肠瘘和胆漏各 1 例、肝功能重度衰竭 2 例分别在术后 21~43 d 死亡。另有 2 例患者分别于术后第 4 日和第 6 日出现胃底食管下段曲张静脉破裂出血死亡。

2.4 局部复发 除外术后死亡的 9 例及失访的 73 例患者,359 例患者得到有效随访资料,包括 ≥ 4 cm 肿瘤 379 个,失访率 16.9%(73/432)。141 例(39.3%)发生肝内新生肿瘤,87 例(24.2%)发生肝外转移。302 个术后完全坏死的直径 ≥ 4 cm 的肿瘤中,130 个随访期间局部复发(典型病例影像表现见图 4),占 43.0%。



图 1 右后叶直径 6.2 cm 肝癌射频消融后完全坏死

Fig 1 Complete necrosis of right posterior liver tumor(6.2 cm in diameter) after RFA treatment

A:Before RFA treatment;B,C:After RFA treatment,the adherent intestine disassociated from the tumor surface

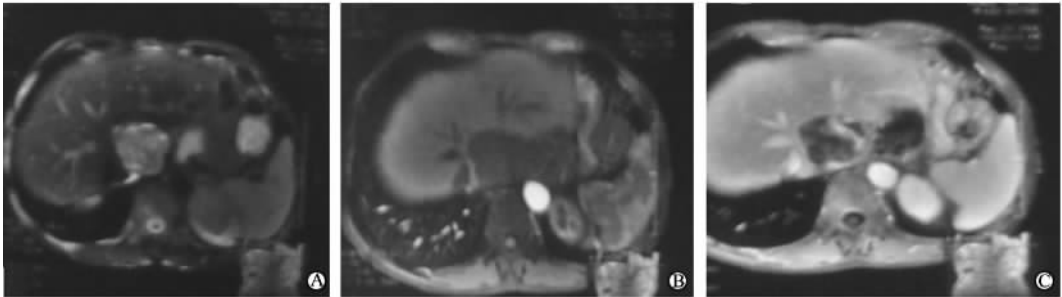


图 2 尾状叶直径 5.8 cm 肝癌射频后完全坏死

Fig 2 Complete necrosis of tumor in hepatic caudate lobe (5.8 cm in diameter) after RFA treatment

A:Before RFA treatment;B,C:After RFA treatment

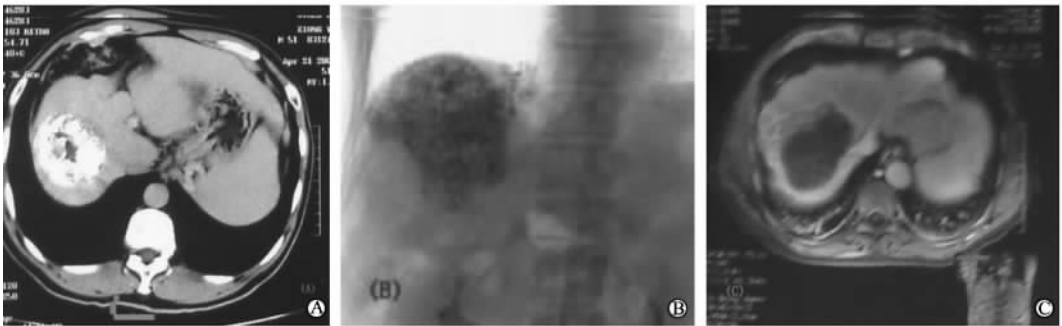


图 3 膈顶部直径 7.4 cm 肝癌射频后肿瘤残留

Fig 3 Residual tumor on top of diaphragm(7.4 cm in diameter) after RFA treatment

A:TACE before RFA treatment;B:DSA;C:One month after RFA treatment,the residual tissue around ablation lesion



图 4 右后叶直径 4.5 cm 肿瘤射频后局部复发并再次射频消融

Fig 4 Re-RFA treatment of local progression of right posterior liver tumor(4.5 cm in diameter)

A:Before RFA;B:Local progression 5 months after RFA; C:Complete necrosis after re-RFA

2.5 生存预后 在359例获得随访的患者中,其中肿瘤直径4~5 cm者中位生存期27个月,1、3、5年生存率分别为78.2%、48.1%和17.6%;直径5~6 cm者中位生存期为18个月,1、3、5年生存率分别为66.3%、36.4%和9.7%;直径 ≥ 6 cm者中位生存期为11个月,1、3、5年生存率分别为53.6%、28.1%和0。

3 讨论

单独研究大肝癌射频治疗的报道较少,尚未取得广泛认可的适应证。总结本科441例直径 ≥ 4 cm较大肝癌的治疗资料,我们认为较大肝癌实施射频消融应符合下列条件:(1)4~5 cm病灶不超过2个,5 cm以上者不超过1个。(2)无肝脏以外其他脏器广泛转移;(3)肝功能Child-Pugh B级以上;无明显黄疸和腹水;(5)无严重出血倾向(PT时间延长 < 3 s,PLT $> 5 \times 10^4$ /mm);(6)诊断明确(既往术后病理证实、组织穿刺活检或临床表现+影像学+肿瘤血清学指标诊断);(7)失去手术机会或拒绝手术;一般身体状况无禁忌。(8)肿瘤远离主要血管、胆管及邻近脏器至少0.5 cm。(9)无明显静脉癌栓。

很多作者^[3-13]报道了肝癌射频消融后的完全消融率、局部复发率、并发症发生率及生存预后等治疗指标,结果差异较大,原因在于:(1)未将大肝癌和小肝癌分类统计;(2)将发热、局部疼痛等术后反应统计在并发症内;(3)将术后肿瘤残留、局部复发和肿瘤新生统归为“术后复发”等。本组较大肝癌射频后完全消融率仅72.9%,局部复发率达43%,各类并发症的发生率为20.9%,严重并发症的发生率占到6.1%,相关死亡率更达到1.6%。另外,患者总的中位生存期只有18个月,直径4~5 cm、5~6 cm和 ≥ 6 cm者的5年生存率分别为17.6%、9.7%和0,明显较小肝癌射频消融以及外科手术结局为差。而且随着肿瘤增大,上述治疗日趋令人失望。我们建议,对于大肝癌,如果存在手术机会应首选外科切除;否则应先行TACE或放疗,待肿瘤进一步缩小后再考虑射频。

现有研究^[1,9-11]认为,许多因素影响肝癌射频消融的结局,如肿瘤大小、部位、射频针类型、肿瘤生长方式、影像定位的清晰度等。这些因素大都通过影响肿瘤安全边缘的获得,造成肿瘤组织坏死不完全,癌灶残留或复发,进而影响到患者的生存预后。尽管通过多点叠合、多针穿刺或分次消融可以提高大肝癌的消融效果,甚至有学者采用数学球体覆盖

公式进行优化布针及灰阶超声造影^[14-16]等技术指导布针消融,但依然效果欠佳。我们认为,由于肿瘤形态不规则,必须结合超声与CT或MRI影像对肿瘤大小及边界加以综合评估。如果不能清晰确认肿瘤边界,应在保证术中术后安全的前提下,遵循安全消融边缘的原则,适度扩大消融直径,将边缘残留风险降至最小。另外,对于同一位点必须保持足够的消融时间,必要时在同一位点更换电极针角度反复消融,而且相邻位点间的距离不得超过0.5 cm。

值得强调的是,为了提高大肝癌消融效果,RFA前最好实施TACE,这已为许多研究所证实^[17-21]。TACE化疗药物和栓塞剂的注入破坏了肿瘤滋养血管,阻断了肿瘤血供,不仅削减了血液的“冷却效应”,而且还可增强“炉灶效应”,又可在一定程度上使瘤体萎陷,杀灭了肿瘤细胞,由此提高了射频对肿瘤组织的杀伤效果和凝固坏死范围。由于RFA后肿瘤边缘血管大多发生了闭锁或塌陷,碘油和药物难以进入瘤体,相反进一步降低了机体的免疫功能,弊大于利,因此我们并不推荐针对RFA消融病灶的弥补性TACE,除非发生了新生肿瘤。如果属于转移性肝癌或肝内胆管癌,对TACE不敏感,建议采用术前放疗(比如 γ 刀)缩小肿瘤,然后再根据情况实施射频消融,该治疗模式也适合于射频后局部大范围复发者。我们的射频消融联合放疗和TACE治疗肝癌的论文正在形成中。

总结本组441例较大肝癌患者的射频消融治疗经验,我们认为大肝癌射频消融应注意以下几方面:(1)必须权衡安全性与治疗彻底性之间的关系,不可为了追求消融的彻底性而肆意扩大消融范围,这有悖于治疗初衷。尽管可以起到减瘤效果,但也面临着促进肿瘤播散和损及患者安全的风险,且对患者的生存预后没有显著价值。(2)肝功能必须在Child-Pugh B级以上,最好保肝后达到A级,最大限度防止术后肝功能重度衰竭。伴有高胆红素血症、出凝血机能严重障碍以及腹水者应为绝对禁忌。(3)RFA前最好实施TACE或放疗,尤其位于肝门附近者,以减小肿瘤体积或增强消融效果。(4)操作中必须首先完成布针,然后再逐针逐点消融,以免气体覆盖病灶,导致残留。(5)术前最好预防性应用抗生素;术后重点抗感染、保肝和抗应激处理。

[参考文献]

- [1] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation[J]. Radiology, 2005, 234: 961-967.

[2] Chen M S, Li J Q, Liang H H, et al. Comparison of effects of percutaneous radiofrequency ablation and surgical resection on small hepatocellular[J]. Natl Med J China,2005,85:80-83.

[3] Kosari K, Gomes M, Hunter D, et al. Local, intrahepatic, and systemic recurrence patterns after radiofrequency ablation of hepatic malignancies[J]. J Gastrointest Surg,2002, 6:255-263.

[4] Bowles B J, Machi J, Limm W M, et al. Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors[J]. Arch Surg,2001, 136: 864-869.

[5] Livraghi T, Solbiati L, Meloni M F, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study[J]. Radiology, 2003, 226:441-451.

[6] Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours[J]. Br J Surg, 2002, 89: 1206-1222.

[7] Curley S A, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients[J]. Ann Surg,2004, 239:450-458.

[8] Ruzzenente A, Manzoni G D, Molfetta M, et al. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. World J Gastroenterol,2004,10:1137-1140.

[9] Hori T, Nagata K, Hasuike S, et al. Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation [J]. J Gastroenterol, 2003, 38:977-981.

[10] Hildebrand P,PKleemann M,Roblick U J, et al. Radiofrequency-ablation of unresectable primary and secondary liver tumors: results in 88 patients[J]. Langenbecks Arch Surg, 2006, 391:118-123.

[11] Machi J, Bueno R S, Wong L L. Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2005, 29: 1364-1373.

[12] Calleja-Kempin J, Colon-Rodriguez A, Muro-de-la-Fuente A, et al. Tumoral response factors after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2005, 97:688-698.

[13] Pawlik T M, Izzo F, Cohen D S, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10:1059-1069.

[14] Chen M H, Yang W, Yan K, et al. Mathematical protocol for radiofrequency ablation of liver tumors and its clinical application[J]. Chin J Nat Med,2004,84:203-208.

[15] Chen M H, Yan K, Dai Y, et al. New gray scale contrast ultrasound technique in liver neoplasms diagnosis and radiofrequency ablation application[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2004,20:326-330.

[16] 陈敏华,严 昆,杨 薇. 射频消融治疗方案对肝大肿瘤的临床应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2004,13:190-194.

[17] Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation(RFA) after transarterial chemoembolization(TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Eur Radiol,2006,16:661-669.

[18] Zhang Z J, Wu M C, Chen H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Surg, 2002, 40:826-829.

[19] Sugimori K, Nozawa A , Morimoto M, et al. Extension of radiofrequency ablation of the liver by transcatheter arterial embolization with iodized oil and gelatin sponge: results in a pig model[J]. J Vasc Interv Radiol,2005,16:849-856.

[20] Liem M S, Poon R T, Lo C M, et al. Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation[J]. World J Gastroenterol, 2005,11:4465-4471.

[21] 崔 彦,畅 坚,周立艳. 经皮射频联合肝动脉导管化疗栓塞治疗大肝癌疗效分析[J]. 中国介入影像与治疗学,2006,3:1-4.

[收稿日期] 2007-03-15 [修回日期] 2007-05-14

[本文编辑] 孙 岩

《药师手册》(第三版)已出版

《药师手册》(第三版)由人民军医出版社 2007 年 1 月出版,大 32 开,精装。ISBN:978-7-80194-596-9,定价:139.00 元。

本手册由赵汉臣主编,是一部药学工作者的综合性参考书。全书共分 9 篇 53 章,内容包括药事管理、药理学、临床药理学、药剂学、药物分析、实验室技术、药用数学、临床医学检查及相关生理指标值、信息学基础与医药信息资源检索。本版在第 2 版的基础上,补充更新了大量新的药政管理法规及文件资料,增加了许多新技术、新进展、新成果,删除了部分相关性不强的内容,从而使本书内容更加实用、新颖,便于药学工作者查阅,对临床医护、医药生产及管理人员亦有较高的参考价值。

本书由人民军医出版社市场部发行。

通讯地址:北京市 100036 信箱 188 分箱,邮编:100036

电话:010-51927252;010-51927300-8168 E-mail:wanglan@pmmmp.com.cn