

临床研究论著

肝动脉化疗栓塞术联合腹腔镜下射频消融术与单纯腹腔镜下射频消融术治疗小肝癌的疗效比较

王冰^{1,2}, 贾佳², 张绍庚¹, 余灵祥¹, 王继涛², 乐羿¹, 孙百军¹¹解放军第302医院肝胆外科一中心, 北京 100039; ²河北北方学院研究生部, 河北张家口 075000

摘要: **目的** 探讨肝动脉化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE) 联合腹腔镜下射频消融 (laparoscopic radiofrequency ablation, LRFA) 与单纯 LRFA 治疗小肝癌的疗效。 **方法** 回顾性分析解放军第302医院2010年7月-2011年9月经确诊为肝癌的66例临床资料, 按照治疗手段不同分为LRFA组 (n=34) 和TACE+LRFA组 (n=32), 比较两组术后肿瘤1年复发率、总生存率及无瘤生存率。 **结果** LRFA组肿瘤1年复发率、术后1年、2年、3年生存率、术后1年、2年、3年无瘤生存率分别为67.65%、79.41%、52.94%、41.18%、70.59%、41.17%、35.29%, 而联合治疗组分别为37.50%、90.63%、78.13%、56.25%、81.25%、59.38%、53.13%, 两组以上指标差异均有统计学意义 ($P=0.000 \sim 0.033$)。两组患者术后主要不良反应有发热、局部疼痛、一过性肝功损害、恶心和呕吐等, 其发生率两组差异均无统计学意义。 **结论** TACE联合LRFA治疗肝癌的疗效明显优于单纯LRFA。

关键词: 小肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 射频消融术; 腹腔镜; 生存率

中图分类号: R 657.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)01-0001-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.01.001

网络出版时间: 2015-11-03 10:48

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20151103.1048.002.html>

Efficacy of TACE combined with LRFA and LRFA alone in treatment for small hepatocellular carcinoma

WANG Bing^{1,2}, JIA Jia², ZHANG Shaogeng¹, YU Lingxiang¹, WANG Jitao², LE Yi¹, SUN Baijun¹¹Department of Hepatobiliary Surgery, 302 Military Hospital of PLA, Beijing 100039, China; ²Department of Postgraduate, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Corresponding author: SUN Baijun. Email: sbjdoctor@163.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) plus laparoscopic radiofrequency ablation (LRFA) in treatment of small hepatocellular carcinoma (HCC) in comparison with LRFA alone. **Methods** Clinical data about 66 cases diagnosed as HCC were retrospectively analyzed in 302 Military Hospital of PLA from July 2010 to September 2011. According to the different treatment methods, patients were divided into LRFA alone group (n=34) and TACE plus LRFA group (n=32). Recurrence rate of tumor after one year of operation, overall survival and recurrence-free survival of two different treatment modalities were compared. **Results** Tumor recurrence rate of 1 year, postoperative survival rate of 1-, 2-, and 3-year and postoperative recurrence-free survival rate of 1-, 2-, and 3-year for LRFA alone group was 67.65%, 79.41%, 52.94%, 41.18%, 70.59%, 41.17%, 35.29%, respectively. The combined group was 37.50%, 90.63%, 78.13%, 56.25%, 81.25%, 59.38%, 53.13%, respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.000-0.033$). The postoperative adverse reactions of patients in two groups were fever, local pain, liver function damage, nausea and vomiting, the occurrence rate between two groups were not statistically significant. **Conclusion** The efficacy of TACE plus LRFA in treatment of HCC is significantly better than LRFA alone.

Keywords: small hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; radiofrequency ablation; laparoscope; survival rate

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 由于其隐匿性导致绝大多数患者就诊时已至晚期, 只有15%~20%的患者可以选择手术切除^[1]。射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 尤其是腹腔镜下射频消融 (laparoscopic radiofrequency ablation,

LRFA) 作为一项治疗手段, 以其独特优势在抗癌治疗中发挥着越来越广泛的作用。欧洲肝病学会、美国肝病学会和亚太肝病学会已将手术切除、肝移植和RFA治疗共同列为直径 ≤ 3 cm肝癌的根治性治疗方法^[2]。但当肿瘤直径 > 3 cm时, 射频消融术后肿瘤复发率会迅速增加, 有报道指出, 肝动脉化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE) 联合RFA会提高肝癌治疗效果^[3]。笔者回顾性分析了66例原发性肝癌患者的治疗经过, 比

收稿日期: 2015-06-23

作者简介: 王冰, 男, 在读硕士。研究方向: 肝胆疾病。Email: wbingdoctor@163.com

通信作者: 孙百军, 男, 博士, 主任医师。Email: sbjdoctor@163.com

较 TACE 联合 LRFA 与单纯 LRFA 治疗小肝癌 (< 5 cm) 的临床疗效。

资料和方法

1 一般资料 选取解放军第 302 医院 2010 年 7 月—2011 年 9 月收治的未行手术治疗的确诊肝癌患者 66 例。按照治疗方法不同分为单纯 LRFA 组和 TACE + LRFA 组 (联合组)。其中单纯 LRFA 组 34 例, 联合组 32 例。入组标准: 1) 在乙肝肝硬化基础上结合影像学检查诊断为肝细胞癌; 2) 单发肿瘤直径 < 5 cm; 3) 肝功能 Child-Pugh 评分为 A 级或 B 级; 4) 无肺、肝外转移及门静脉癌栓; 5) 无顽固性腹水及严重凝血功能障碍。两组患者的年龄、性别、乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) DNA、术前 AFP 值、Child 分级、肿瘤大小均具有可比性。见表 1。

表 1 两组肝癌患者临床资料

Tab. 1 Clinical data about patients with liver cancer in two groups (n, %)

Item	LRFA (n=34)	TACE + LRFA (n=32)	t/χ^2	P
Age (yrs, $\bar{x} \pm s$)	55 \pm 7	52 \pm 7	1.331	0.193
Sex			0.194	0.660
Male	29(85.3)	26(81.3)		
Female	5(14.7)	6(18.2)		
HBV DNA			0.045	0.833
< 100	20(58.8)	18(56.3)		
\geq 100	14(41.2)	14(43.8)		
Preoperative AFP			0.924	0.336
Positive	25(73.5)	20(62.5)		
Negative	9(26.5)	12(37.5)		
Tumor size ($\bar{x} \pm s$)	3.5 \pm 0.9	3.4 \pm 0.9	0.539	0.594
Child classification			0.287	0.592
A	32(94.1)	29(90.6)		
B	2(5.9)	3(9.4)		

2 LRFA 组治疗方法 静脉全身麻醉, 脐下弧形切口切开皮肤, 皮下组织 1 cm。自脐下切口盲穿置入 10 mm Trocar, 以目标压力 14 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa), 流量 10 L/min 建立人工气腹, 置入腹腔镜, 剑突下 2 cm 根据需要在左肋缘或右肋缘下增置入 5 mm Trocar, 以便将腹腔镜超声 (laparoscopic ultrasound, LUS) 探头从操作孔置入腹腔。射频消融可多次、多点在肿瘤最大平面上呈平行排列或“品”字形排列, 以完全毁损肿瘤, 达到覆盖肿瘤及周围范围 1 cm 为最佳效果。射频消融全程在腹腔镜监视下完成, 在双极/多极射频消融治疗仪控制下进行, 先经腹进射频针至肿瘤基底部进行消融, 再拔出射频针至肿瘤中心进行

消融。每次出针均烧灼针道, 以免肿瘤沿针道转移、种植或出血等。

3 联合组治疗方法 LRFA 方法同上所述, LRFA 前 7~14 d 行 TACE 治疗。术前评估无手术禁忌证, 常规消毒、铺巾, 采用 Seldinger 自右侧股动脉穿刺进管, 将 5F RH 导管置于腹腔动脉及肠系膜上动脉造影, 明确肿瘤供血动脉后, 将微导管选择性置于肿瘤供血血管处, 常规用药为氟尿嘧啶 500~600 mg/m²、表柔比星 20~40 mg/m²。给药完毕后, 缓慢漂注超液态碘化油 5~10 ml, 使碘油在肿瘤组织内沉积良好。肝功能 Child B 级患者先行保肝等治疗, 待肝功好转后行 TACE 治疗。

4 术后处理 术后给予保肝、利胆、增强免疫、营养支持等治疗。LRFA 术后密切监测体温、心电图、血压、脉搏等指标; TACE 术后监测足背动脉搏动情况及压迫器处有无出血, 患者有无发热、呕吐、肝区不适等。出现上述症状均给予对症处理, 复查血常规、肝功能等指标均好转后出院, 院外继续保肝、抗肿瘤等治疗, 嘱定期复查。

5 疗效评价 TACE 术后 2 周左右行射频消融治疗, 经 CT 或 MR 等检查评价肿瘤坏死程度。LRFA 后 2 d 左右行腹部 CT 增强扫描, 观察射频消融范围评估治疗效果。出院后 1 个月行增强 CT 或 MR 扫描, 了解肿瘤有无新发或复发, 如扫描发现强化病灶, 建议再次行 TACE 或 RFA 治疗。对于未发现肿瘤复发或新发的患者建议以后每 3 个月行增强 CT 或 MR 扫描。见图 1~图 2 箭头所示。

6 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 采用 Kaplan-Meier 法计算术后生存率、无瘤生存率, Log-rank 检验其差异。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1 两组术后 1 年复发率比较 LRFA 组术后 1 年复查 CT 或 MR 发现有 23 例复发, 复发率 67.65% (23/34)。联合组术后 1 年 12 例复发, 复发率 37.50% (12/32)。两组差异有统计学意义 (P=0.014)。

2 两组术后 1 年、2 年、3 年生存率比较 LRFA 组术后 1 年、2 年、3 年生存率分别为 79.41% (27/34)、52.94% (18/34)、41.18% (14/34), 联合组分别为 90.63% (29/32)、78.13% (25/32)、56.25% (18/32), 两组术后 1 年、2 年、3 年生存率差异均有显著统计学意义 (P=0.000、0.003、0.005)。见图 3。

3 两组术后 1 年、2 年、3 年无瘤生存率比较 LRFA

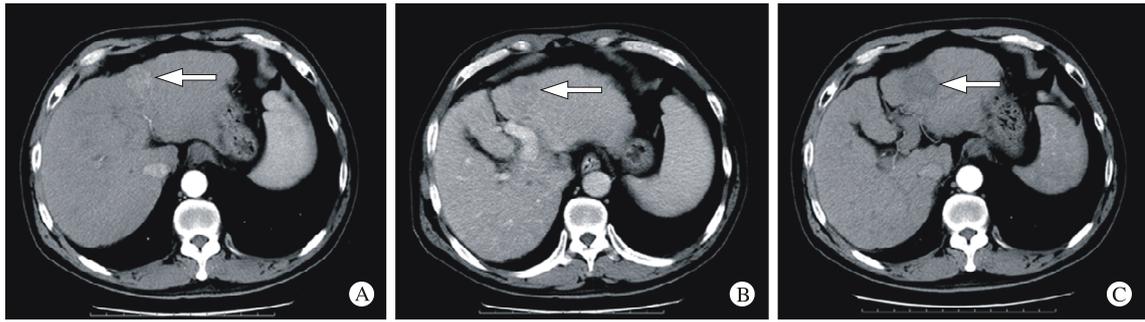


图 1 CT A: 动脉期病灶轻度强化; B: 门脉期病灶呈低密度; C: LRFA 后病灶完全坏死
Fig.1 CT A: The lesions were mild enhancement in arterial phase; B: The lesions in portal phase were low in density; C: After LRFA, the lesion was complete necrosis

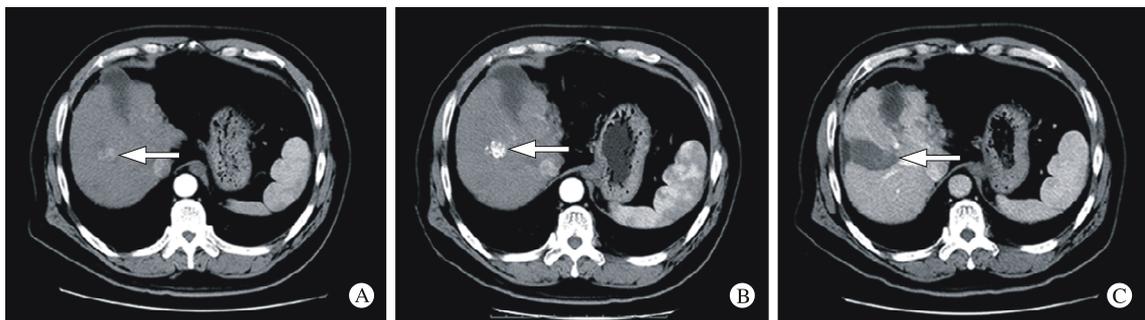


图 2 MR A: 增强期病灶轻度强化; B: 介入术后部分残留活性; C: LRFA 后病灶完全坏死
Fig.2 MR A: Mild aggrandizement of the lesion in enhancement phase; B: Residual activity after interventional procedure; C: After LRFA, the lesion was complete necrosis

组术后 1 年、2 年、3 年无瘤生存率分别为 70.59% (24/34)、41.17%(14/34)、35.29%(12/34)，联合组分别为 81.25%(26/32)、59.38%(19/32)、53.13%(17/32)，两组术后 1 年、2 年、3 年无瘤生存率差异均有统计学意义 ($P=0.002$ 、 0.000 、 0.033)。见图 4。

4 术后不良反应 两组患者术后主要不良反应有发热、局部疼痛、一过性肝功损害、恶心和呕吐等。其中单纯 LRFA 组出现 32 例发热，联合组出现 28 例；局部疼痛单纯组有 27 例，联合组有 30 例；两种不同治疗方式均有不同程度的一过性肝损害；单纯组出现 1 例恶心、呕吐，联合组有 3 例发生。两组患者均无严重并发症发生，术后不良反应均给予对症处理后好转，两组间不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨论

TACE 被公认为中晚期肝癌的首选治疗方法^[4]。但由于肝血供的多源性和肿瘤血供的侧支循环建立等，使单纯 TACE 治疗难以使肿瘤完全坏死，这种肿瘤特殊血供特点，决定 TACE 后肿瘤细胞不能被完全杀死，加之多次 TACE 必然会导致肝功能受损，使患者全身症状恶化甚至加速病情进展^[5]。

射频消融治疗途径分为经皮射频消融(per-

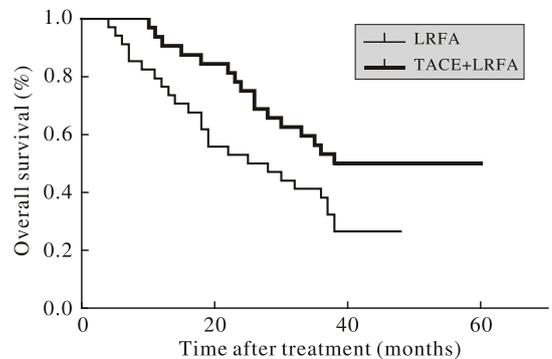


图 3 LRFA 组与联合组总生存率比较 ($P=0.032$)
Fig.3 Comparison of overall survival rates between LRFA group and TACE combined LRFA group ($P=0.032$)

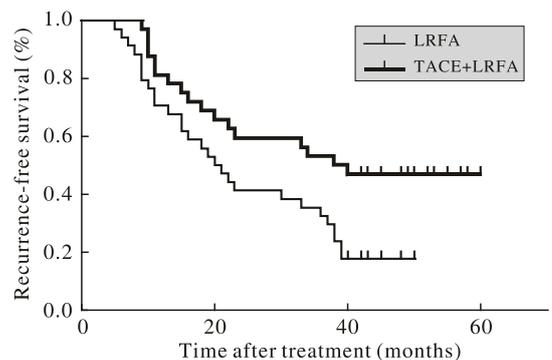


图 4 LRFA 组与联合组无瘤生存率比较 ($P=0.015$)
Fig.4 Comparison of recurrence-free survival rate between LRFA group and TACE combined LRFA group ($P=0.015$)

cutaneous radiofrequency ablation, PRFA)、LRFA 和开腹射频消融 (open radiofrequency ablation, ORFA), 其面临的难题之一是肿瘤直径的增大^[6]。有报道指出, 当肿瘤直径 > 3 cm 时射频消融治疗肿瘤的坏死率低^[7]。其主要原因: 1) 肿瘤三维空间的限制易导致消融不彻底; 2) 肿瘤本身丰富的血供可带走射频针产生的热量, 使局部温度达不到预期要求, 很大程度上限制了肿瘤凝固坏死的发生^[8]。2012 年巴塞罗那团体小组诊疗指南明确指出对于 < 2 cm 的肝癌治疗选择射频消融是除肝移植外的最佳选择^[9]。鉴于目前射频消融技术的限制, 对于 > 3 cm 的肿瘤单纯依靠射频消融显然是不够的^[10]。为了获得肿瘤大范围的凝固坏死, 很多技术应运而生, 其中 TACE 联合 RFA 被认为是治疗肝癌安全、有效的方法^[11-14]。多数学者认为合理有效的方法是 RFA 前先行 TACE 术, 公认的理由^[15-16]: 1) TACE 既可通过肝动脉造影明确肿瘤数目及部位, 又可通过肝动脉化疗栓塞治疗肿瘤, 为 RFA 定位提供依据, 有效防止肿瘤的遗漏; 2) TACE 术后 1 周行 RFA 治疗, 由于肿瘤供血靶血管栓塞, 使血流所致“热沉降效应”降低, 从而增强 RFA 的灭活效应; 3) TACE 治疗可使肿瘤坏死缩小, 提高 RFA 范围以达到完全毁损肿瘤的目的; 4) 联合治疗减少了多次单纯 TACE 所致的肝功能损害, 进而提高远期生存率。Peng 等^[17] 研究结果显示, TACE 联合 RFA 治疗术后 1 年、2 年、3 年生存率为 92.6%、66.6%、61.8%, 而单纯 RFA 术后 1 年、2 年、3 年生存率为 85.3%、59%、45%; 相应的无瘤生存率为 79.4%、60.6%、54.8% 和 66.7%、44.2%、38.9%, 联合治疗明显优于单纯 RFA 治疗。Rossi 等^[18] 报道指出, TACE 联合 RFA 治疗与单纯 RFA 治疗 3 年生存率分别为 93%、80%。我们得出的结论与国外多数文献报道的结论相仿, 此结论尚需临床大样本或前瞻性研究进一步论证。

并发症是指危及生命的严重并发症, 不包括术后发热、恶心、呕吐等一般并发症。本研究表明, 无论是单纯治疗还是联合治疗, 均无严重并发症发生, 一般不良反应均给予对症处理后好转。Mulier 等^[19] 报道, 经皮射频消融治疗肝癌的并发症发生率为 7.2%。

总之, TACE 联合 RFA 在治疗小肝癌方面较单纯 RFA 治疗能更好地控制肿瘤复发、提高远期生存率, 已成为临床上治疗肝癌的方法之一。

参考文献

1 Kim YS, Lim HK, Rhim H, et al. Ablation of hepatocellular

- carcinoma [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28 (5): 897-908.
- 2 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (3): 1020-1022.
- 3 Liu HC, Shan EB, Zhou L, et al. Combination of percutaneous radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: observation of clinical effects [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26 (4): 471-477.
- 4 Goldberg SN, Ahmed M. Minimally invasive image-guided therapies for hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 35 (5 Suppl 2): S115-S129.
- 5 康春博, 许洪斌, 王世龙, 等. TACE 联合 RFA 治疗大肝癌的研究 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007, 13 (12): 828-830.
- 6 陈敏华. 肝癌规范化消融治疗及进展 [J]. *肝癌电子杂志*, 2014, 1 (1): 34-39.
- 7 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions [J]. *Radiology*, 2000, 214 (3): 761-768.
- 8 吴沛宏, 张福君, 赵明, 等. 肝动脉栓塞化疗联合 CT 导向射频消融术治疗中、晚期肝癌的评价 [J]. *中华放射学杂志*, 2003, 37 (10): 37-40.
- 9 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9822): 1245-1255.
- 10 Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features [J]. *Cancer*, 2002, 95 (9): 1931-1937.
- 11 Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply [J]. *Radiology*, 2000, 217 (1): 119-126.
- 12 Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Cancer*, 2010, 116 (23): 5452-5460.
- 13 Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Medium-Sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (6): 1624-1629.
- 14 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 (3): 661-669.
- 15 Zhang Z, Wu M, Chen H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2002, 40 (11): 826-869.
- 16 Nakai M, Shiraki T, Higashi K, et al. Low-output radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial oily-chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2005, 65 (2): 124-126.
- 17 Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (4): 426-432.
- 18 Rossi S, Ravetta V, Rosa L, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (1): 136-147.
- 19 Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours [J]. *Br J Surg*, 2002, 89 (10): 1206-1222.