

【临床研究】

作者简介:张 辉(1968 -),男,山东泗水人,硕士,主治医师,研究方向:肝胆外科疾病。

效进行了比较,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2000 年 5 月至 2010 年 12 月,在中国人民解放军空军总医院住院治疗的原发性肝癌行根治性手术切除(切除全部肿瘤病灶,病理诊断切缘无残癌)治疗的患者中,根据 B 超、CT 或磁共振等影像学检查及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等结果诊断肝内复发、但无肝外转移的患者 159 例,

表 1 2 组患者一般情况比较

Tab.1 Comparison of the general state of health between the 2 groups

| 组别 | n | 性别 | | 年龄/岁 | 病灶总数/个 | 直径/cm | | | 合并肝硬化 比例/% | 肝功能分级(Child 分级) | | | 平均复发 时间/月 |
|--------------|----|-----|-----|-------------|--------|-------|-----|----|---------------|-----------------|-----|-----|--------------|
| | | 男/例 | 女/例 | | | <3 | 3~5 | >5 | | A/例 | B/例 | C/例 | |
| TACE + RFA 组 | 87 | 67 | 20 | 56.2 ± 15.8 | 115 | 72 | 37 | 6 | 76 | 66 | 21 | 0 | 14 |
| 再手术组 | 72 | 61 | 11 | 53.5 ± 13.7 | 85 | 33 | 45 | 7 | 61 | 55 | 17 | 0 | 15 |

1.2 治疗方法

1.2.1 TACE + RFA 组 患者先行 TACE 治疗,然后行 RFA 治疗。运用 Seldinger 技术。在数字减影血管造影术(digital subtraction angiography, DSA)造影提示下明确肿瘤的主要供血血管分布后,经导管或微导管进行超选择栓塞及化学治疗。常用化学治疗药物为氟尿嘧啶 500 mg、羟基树碱 20 mg、表柔比星 20 mg、丝裂霉素 4 mg 等;栓塞剂为超液化碘油 5~15 mL。在 TACE 治疗后的 1~2 周进行 RFA 治疗。射频治疗仪为冷循环超能射频肿瘤治疗系统。穿刺治疗针为多电极射频针。在超声或 CT 引导下,选择距离肝肿瘤较近且适宜进针的肋间途径。确认穿刺针进入肿瘤中心部位后,将多电极射频针张开进行消融治疗。由于大肝癌(肿瘤直径 > 5 cm)外形多呈不规则形,如果局部解剖条件允许,可采用一次定位多点穿刺消融法进行治疗。一般消融治疗的范围应超过病变区 0.5~1.0 cm,保证最大范围杀灭肿瘤及可能浸润的部分。根据 RFA 治疗后局部肿瘤情况、肝功能情况及全身反应的轻重,在 2 周后可再进行 1~2 次 TACE 治疗,根据术中造影及术后 CT 影像中病灶强化或碘油沉积情况,若怀疑残存有活性的肿瘤,可酌情再进行 RFA 治疗。所有 TACE + RFA 组病例均经过 TACE + RFA 治疗 1 次或 1 次以上。

1.2.2 再手术组 再手术组术式为肝右前叶局限性切除 20 例,右后叶局限性切除 12 例,左内叶局限性切除 18 例,左外叶切除 9 例,联合肝段切除 13 例(2 段以上)。

1.3 随访 TACE + RFA 组的生存率从复发后行 TACE 治疗时间开始算起,再手术组的生存率从再次手术切除时间开始算起,所有患者随访均满 3 a。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件,直接法计算生存率: N 年生存率 = 生存 N 年的人数/观察满 N

其中男 128 例,女 31 例,年龄 25~82 岁,平均(54.3 ± 14.2)岁,排除肝功能 Child C 级的患者。87 例行 TACE + RFA 治疗(TACE + RFA 组),72 例行再次手术切除治疗(再手术组)。TACE + RFA 组最大肿瘤直径为 4.5 cm,平均(2.1 ± 1.1)cm;再手术组最大肿瘤直径为 5.5 cm,平均(3.5 ± 1.0)cm。2 组一般情况比较差异无统计学意义(P > 0.05),具有可比性(表 1)。

年的人数 × 100%; 计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,应用 Kaplan-Meier 法计算 2 组患者的累计生存率。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

所有随访病例中,再手术组中 1 例患者术后 2 周死于肝衰竭,8 例出现肝功能失代偿,主要表现为腹水及低蛋白血症,通过积极的保肝支持等治疗后缓解,3 例出现术后肝脏断面的胆汁瘘,经持续局部胆汁引流及加强营养支持等非手术治疗痊愈。TACE + RFA 组无死亡病例,无术后肝衰竭病例,无感染、气胸、胆汁瘘、胆管血管瘘、大出血等严重并发症。随访 3 a 中患者死亡原因主要为肿瘤再次复发、肝衰竭及上消化道大出血;TACE + RFA 组 1、2、3 a 生存率分别为 75.8% (66/87)、63.2% (55/87) 和 51.7% (45/87);再手术组 1、2、3 a 生存率分别为 69.4% (50/72)、58.3% (42/72) 和 47.2% (34/72);2 组生存率比较差异无统计学意义(P > 0.05)。

3 讨论

手术切除一直是治疗原发性肝癌的主要方法,但术后复发及转移率高是国内外专业人士的共识,国内相关文献报道的数据统计显示,其术后 5 a 复发率超过 60%^[1],国外报道其 5 a 复发率高达 80% 以上^[2]。国外有学者报道肝癌切除复发后再次手术切除与肝癌初次手术切除的生存率比较差异无统计学意义^[3],因此,再次手术切除可作为肝癌切除术后复发的一种治疗方法。然而,肝癌切除术作为一种传统的治疗方法,存在手术创伤大、术后恢复慢、风险大、并发症多、患者痛苦大等缺点,同时,在符合再次手术切除适应证的患者中有部分患者不愿接受再次手术切除,因此对于不适宜或不愿接受再次手术者,寻找一种微创、

安全、有效的治疗方法具有重要的临床意义。

TACE 和 RFA 在肝癌的微创治疗中疗效确切,均已被广泛应用于肝癌的微创治疗,但 2 种方法均有各自不同程度的局限性,TACE 与 RFA 联合起来治疗肝癌,可发挥二者的优势。单纯 TACE 治疗肿瘤的完全坏死率仅在 20% 左右,病灶的残留是其不容忽视的问题^[4]。TACE + RFA 可使残留肿瘤组织进一步坏死,尤其对缺乏血供的肿瘤组织,RFA 可直接通过高温杀伤肿瘤细胞,加强 TACE 术后的疗效^[5-6]。TACE 实施后,肝癌组织大部分血流被阻断,原本丰富的肿瘤血供明显减少,从而降低了血流的“冷却效应”,射频产生的热效应增加,可增大射频热凝固范围^[7],同时肿瘤内阻抗减低,纤维间隔分解使肿瘤内热弥散分布更容易,因此可缩短 RFA 治疗时间,显著提高灭活效果。对于 RFA 治疗不彻底的病例,可通过 TACE 对灭活不完全的残留病灶进行栓塞化学治疗,二者互相结合,可显著提高疗效。

TACE 与 RFA 方法的联合应用有一定的先后顺序,倘若先行 RFA 治疗可导致肿瘤主要营养血管闭塞,不利于栓塞剂和化学治疗药物经肿瘤血管进入肿瘤区域而影响 TACE 治疗效果,故一般主张先行 TACE 再行 RFA 治疗^[8-9]。本研究中 TACE + RFA 组均为先行 TACE,再行 RFA 治疗。

近年来随着肝癌治疗方法的增多,肝癌切除术后复发再次行手术切除的患者数量有所减少。但是许多患者仍然把再次手术切除作为首选的治疗方案^[10]。Shimozawa 等^[11]研究发现小肝癌复发后再次行肝癌切除术可提高患者的 5 a 生存率。Keda 等^[12]认为只要肝内复发病灶不超过 3 处,无肝外转移,肝脏功能良好,经评估术后剩余肝脏能代偿肝功能,再次肝切除是肝癌术后复发患者的首选治疗方法。一般应满足以下手术适应证:(1)患者全身情况良好,心、肺、肾等重要脏器无严重功能障碍,肝功能 Child A 级或 B 级,无黄疸、腹水,可以耐受肝切除手术。(2)术前 B 超、CT、磁共振等影像学检查提示肿瘤病变局限,肿瘤未侵犯第一、第二肝门等重要部位,术中存在将肿瘤完全切除的可能。(3)切除范围以外肝脏有不同程度的代偿性增生,经评估切除病变后剩余肝脏能代偿肝功能者。本组再次行肝切除手术病例生存率与文献^[13]报导基本吻合,但由于其手术适应证要求较高,再加上部分患者不愿接受手术治疗,因此再次行肝切除术的病例相对较少。

对于肝癌切除术后复发的患者,选择好合适的治疗方案能得到良好的治疗效果,从而明显提高患者的 5 a 生存率^[14],甚至部分患者可达到根治的效

果。本组资料显示 TACE + RFA 组 1、2、3 a 生存率分别为 75.8% (66/87)、63.2% (55/87) 和 51.7% (45/87);再手术组 1、2、3 a 生存率分别为 69.4% (50/72)、58.3% (42/72) 和 47.2% (34/72),2 组生存率比较差异无统计学意义。再手术组中 1 例患者术后 2 周死于肝衰竭,8 例出现肝功能失代偿,3 例出现术后肝脏断面的胆汁瘘。而 TACE + RFA 组无死亡病例,无术后肝衰竭病例,无感染、气胸、胆汁瘘、胆管血管瘘、大出血等严重并发症。因此,对于肝癌术后复发的患者,选择 TACE + RFA 治疗能达到与再次手术切除同样的效果,但前者适应证宽,术后出现肝衰竭的概率低,术后肝功能损害恢复快。

参考文献:

- [1] 吴孟超.原发性肝癌外科综合治疗的现状和展望[J].中华外科杂志,2004,42(1):13-15.
- [2] Tung-Ping Poon R, Fan S T, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2000, 232(1):10-24.
- [3] Neeleman N, Andersson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer[J]. *Br J Surg*, 1996, 83(7):893-901.
- [4] 吴沛宏,张福君,赵明,等.肝动脉栓塞化学治疗联合 CT 导向 RFA 术治疗中、晚期肝癌的评价[J].中华放射学杂志,2003,37(10):901-904.
- [5] 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.
- [6] 宋士军,申家辉,白力允.射频消融治疗对肝癌患者细胞免疫功能的影响[J].新乡医学院学报,2014,31(9):761-762.
- [7] Dodd G D 3rd, Michael C S, Robert A K, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors:at the threshold of a major breakthrough[J]. *Radiographics*, 2000, 20(1):9-27.
- [8] Zhang Z, Liu Q, He J, et al. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89(12):2606-2612.
- [9] 朱一宁.肝动脉栓塞化学治疗联合经皮射频消融治疗肝癌[J].肝胆胰外科杂志,2005,17(2):120-122.
- [10] 陈汉,吴孟超.再论原发性肝癌复发再治疗方法的选择[J].消化外科,2003,2(1):9-10.
- [11] Shimozawa N, Hanazaki K. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 198(3):356-365.
- [12] Keda K, Saito S, Tsubota A, et al. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 1993, 71(1):19-25.
- [13] 郭荣平,李国辉,李升平,等.原发性肝癌术后复发再切除问题探讨[J].肝胆外科杂志,2000,6(6):433-435.
- [14] 陆才德,彭淑湘,彭承宏,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):144-146.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)