

• 论著 •

经动脉化学栓塞和经皮冷冻序贯治疗肝细胞癌

徐克成 牛立志 周强 胡以则 郭德鸿 刘正平 梁冰 穆峰 李鹰飞 左建生

【摘要】 目的 评价经动脉化学栓塞(TACE)和经皮冷冻序贯治疗无法切除的肝细胞肝癌(HCC)的疗效。方法 将 420 例无法手术切除的 HCC 患者分为 TACE-冷冻序贯治疗组 290 例(序贯组)和单纯冷冻组 130 例(冷冻组)。TACE 按常规操作,术后 2~4 周行经皮冷冻治疗。1 个月及以后每 2~3 个月随访 1 次,包括肝脏超声和(或)腹部 CT,并检测血清甲胎蛋白(AFP)。结果 平均随访(42±17)个月(范围 24~70 个月),所有患者消融灶局部复发率为 17%,序贯组和冷冻组分别为 11%和 24%($P=0.001$)。1、2、3、4 和 5 年平均存活率分别为 72%、57%、47%、39%和 31%。序贯组 1 年和 2 年存活率(71%和 61%)与冷冻组(73%和 54%)相似(P 值分别=0.69 和 0.147);而 4 年和 5 年存活率,序贯组(49%和 39%)高于冷冻组(21%和 23%, $P=0.001$)。序贯组有 18 例肿瘤直径>5cm 的患者存活逾 5 年,而冷冻组无一例。全组并发症发生率为 24%,序贯组和冷冻组分别为 21%和 26%($P=0.06$)。冷冻组肝出血的发生率显著高于序贯组($P=0.02$),且有 2 例发生肝破裂。结论 冷冻治疗前先行 TACE 能提高冷冻消融的疗效,减少其并发症,特别是肝出血。TACE 和冷冻序贯疗法可能是治疗不能切除性 HCC,特别是大肝癌的较好方法。

【关键词】 肝细胞癌; 冷冻治疗; 经动脉化学栓塞; 冷消融; 治疗

Treatment of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization and percutaneous cryosurgery sequential therapy XU Ke-cheng, NIU Li-zhi, ZHOU Qiang, HU Yi-ze, GUO De-hong, LIU Zheng-ping, LIANG Bing, MU Feng, LI Ying-fei, ZUO Jian-sheng. Cryosurgery Center for Cancer, Fuda Cancer Hospital, Guangzhou 510300, Guangdong Province, China
Corresponding author: XU Ke-cheng, Email: xukc@vip.163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) and percutaneous cryosurgery sequential therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Four hundred and twenty patients with unresectable HCC were divided into sequential TACE-cryosurgery sequential (sequential) group ($n=290$) and cryosurgery alone (cryoalone) group ($n=130$). TACE was performed with the routine operation; the percutaneous cryosurgery was conducted 2 to 4 weeks after TACE. The patients were followed up at the first month and once every 2 to 3 month later. Liver ultrasound or both computer tomography and alpha fetal protein were examined during follow-up. **Results** During a mean follow-up of (42±17) months (range from 24 to 70 months), the local recurrence rate of ablated lesion was 17% for all the patients, 11% and 24% for patients in sequential group and cryoalone groups respectively ($P=0.001$). The overall 1-, 2-, 3-, 4- and 5-year survival rate was 72%, 57%, 47%, 39% and 31%, respectively. The 1- and 2-year survival rates (71% and 61%) in sequential group were similar to those (73% and 54%) in cryo-alone group ($P=0.69$ and 0.147), while the 4- and 5-year survival rates were higher in sequential group

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.010.008

作者单位:510300 广州复大肿瘤医院冷冻治疗中心

通信作者:徐克成,Email: xukc@vip.163.com

(49% and 39%) than those (29% and 23%) in cryo-alone group ($P=0.001$). Eighteen patients with large HCC (>5 cm in diameter) in sequential group survived for more than 5 years while no one in cryo-alone group. Complication rate was 24% in all patients, 21% and 26% for the sequential and cryo-alone groups respectively ($P=0.06$). The incidence of hepatic bleeding was higher in cryo-alone group than in sequential group ($P=0.02$). Liver crack occurred in two patients of the cryo-alone group. **Conclusions** Pre-cryosurgical TACE increased the cryoablation efficacy and decrease its complications, especially hepatic bleeding. TACE and cryosurgery sequential therapy may be a better treatment for unresectable HCC, especially for large HCC.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Cryosurgery; Transarterial chemoembolization; Cryoablation; Treatment

冷冻治疗多种良、恶性和转移性肿瘤已有 20 余年历史^[1]。单纯冷冻或与肝切除术联合治疗肝细胞肝癌(HCC)均获成功^[2]。经动脉化学栓塞(TACE)本身虽不能延长 HCC 患者的存活期^[3],但能使肿块缩小。业已证实,序贯 TACE 和肝切除术能改善大肝癌患者的预后^[4]。冷冻能完整地损毁肿瘤组织,作用类似于手术切除。因此,我们期望联合 TACE 和冷冻治疗对 HCC 特别是大肝癌取得较好的疗效。自 2001 年 3 月至 2006 年 12 月,510 例 HCC 患者在本院接受了经皮冷冻治疗。本研究回顾性分析其中 420 例的临床资料,将 290 例采用 TACE 联合经皮冷冻序贯疗法与 130 例仅接受冷冻治疗患者的结果进行比较,旨在探讨 TACE 和经皮冷冻序贯治疗 HCC 的价值。

材料与方法

一、研究对象

共 420 例 HCC 患者纳入本研究,其中男 310 例,女 110 例,中位年龄 43 岁(21~81 岁)。根据 CT、超声和(或)正电子发射体层扫描(PET-CT)检查作出初步诊断。其中 286 例经活检证实,295 例有血清甲胎蛋白(AFP)升高。所有患者因肿瘤部位、大小或伴随症状等不能行手术治疗。Child-Pugh C 级 HCC 患者未纳入本研究。将患者分为 TACE 联合冷冻序贯治疗组(序贯组)290 例和单纯冷冻治疗组(冷冻组)130 例,患者的临床资料见表 1。两组间年龄、性别和 Child-Pugh 分级等差异均无统计学意义($P>0.05$),但序贯组肿瘤较冷冻组更大、更多,肿瘤直径超过 10 cm 仅见于序贯组。本研究得到所有患者的知情同意,并经复大肿瘤医院伦理委员会批准。

二、治疗方法

表 1 序贯组和冷冻组患者的临床特征[例(%)]

临床特征	序贯组($n=290$)	冷冻组($n=130$)
年龄(岁,中位数)	46	41
性别(男/女)	212/78	98/32
Child-Pugh 分级		
A 级	91(31.4)	42(32.3)
B 级	199(68.6)	88(67.7)
肿瘤个数		
1 个	132(45.5)	85(65.4)
2 个	84(28.9)	38(29.2)
3 个	32(11.0)	6(4.6)
>3 个	42(14.5)	1(0.8)
肿瘤最大直径		
范围(cm)	4.5~15.0	3.1~7.0
$\bar{x} \pm s$ (cm)	6.5 $\pm$ 3.1	4.6 $\pm$ 3.2
肿瘤 >10 cm	69(23.8)	0

1. TACE 方法:采用改良 Seldinger 技术,用 French 血管套针穿刺股动脉,插入直径 0.035 英寸的 Mickaelson 导管,推进到腹腔动脉和肠系膜上动脉,注入造影剂,快速连续造影,定位供应肿瘤的动脉分支。然后经 Mickaelson 导管送入直径 0.018 英寸的 Fracker 导管,直达肿瘤供血动脉,注入多柔比星 50 mg、丝裂霉素 10 mg 和碘化油 4~15 ml 的混合物。若术后 2 周未见肿瘤缩小,予以再次 TACE。

2. 经皮冷冻治疗: TACE 术后 2~4 周行经皮冷冻治疗。多经右肋间进针,根据肿瘤大小和数目选用不同口径的冷冻探针,小的病灶用 1~2 根 2 mm 直径的探针即可,大的肿瘤则需用多根 5 mm 探针。在实时超声引导下将探针置入肿瘤中央,多根探针间距 1.5~2 cm。探针定好位后,启动氩氦冷冻治疗系统(美国 Endocare 公司);冷冻 15 min,复温 10~15 min,共施行 2 个冷冻-复温循环。超声下观察探针尖端形成的冰球大小,使其超出肿瘤边缘至少 1 cm。对多个肿瘤一般采用序贯冷冻。完成第 2 个冷冻-复温循环后,拔出探针,针道内填入浸泡凝血酶的明胶海绵,以助止血。

三、随访

术后 1 个月及以后每 2~3 个月随访 1 次,内容包括肝脏超声和(或)腹部 CT,并检测 AFP。82 例曾行 PET-CT 检查的患者每 6 个月复查 PET-CT。CT 显示消融病灶消失或无增大,或者 PET-CT 病灶无代谢活性则判断为肿瘤完全消融。肿瘤复发或持续存在也根据影像所见判定。74 例经皮活检以证实肿瘤根除抑或复发。

四、统计学分析

用 Kaplan-Meier 法计算患者自冷冻至死亡或末次随访时间的存活率,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。数据采用 SPSS 9.0 软件分析。变量以 Fisher 精确试验(双侧)或 rank-sum 试验作比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、存活率

患者随访 24~70 个月,平均 (42 ± 17) 个月。

所有患者消融灶的局部复发率为 17%,序贯组和冷冻组分别为 11%和 24%,两组间差异有统计学意义($P=0.001$)。1、2、3、4 和 5 年平均存活率分别为 72%、57%、47%、39%和 31%。序贯组的 1 年和 2 年存活率(71%和 61%)与冷冻组(73%和 54%)相似($P=0.668$ 和 0.147);而 4 年和 5 年存活率,序贯组(49%和 39%)高于冷冻组(21%和 23%, $P=0.001$)。序贯组有 18 例肿瘤直径 > 5 cm 的患者存活逾 5 年,而冷冻组则无一例。典型病灶的肝脏 CT 图像见图 1~2。

2. 并发症:主要并发症有肝出血、肝功能衰竭、血小板减少及肺炎等(表 2),总的发生率为 24%;序贯组和冷冻组发生率相似,分别为 21%和 30.7%($P=0.184$),冷冻组肝出血发生率高于序贯组($P=0.001$),且有 2 例肝破裂。两组血小板减少和(或)凝血障碍、肝衰竭和肺炎的发生率相似($P=0.599$)。

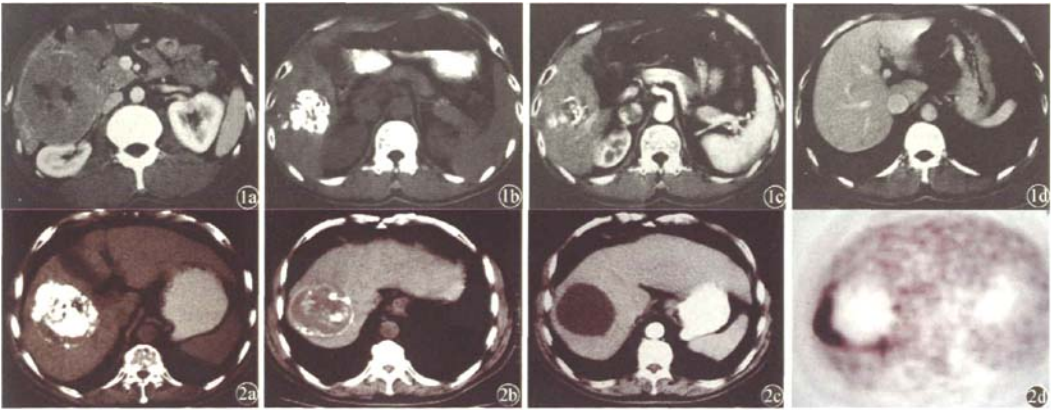


图 1 病例 1 治疗前后 CT 图像演变过程 1a 示肝右叶巨大占位病灶,活检证实为肝细胞癌 1b 经动脉化学栓塞术后,病灶缩小,其内见碘化油沉积 1c 冷冻消融后,病灶进一步缩小 1d 病灶已消失 图 2 病例 2 序贯治疗后的 CT 及 PET-CT 图像 2a 经活检证实的肝右叶肝细胞癌病灶行经动脉化学栓塞治疗后 2b 冷冻消融后 3 个月 2c 治疗后 3 年 2d PET-CT 图像病灶无代谢活性

表 2 单纯冷冻和冷冻序贯治疗并发症[例(%)]

并发症	总例数(n=420)	序贯组(n=290)	单冷冻组(n=130)	P 值
肝出血	16(3.8)	5(1.7)	11(8.5)	0.001
肝破裂	2(0.5)	0	2(1.5)	
血小板减少和(或)凝血障碍	30(7.1)	21(7.2)	9(6.9)	0.907
肝衰竭	16(3.8)	12(4.1)	4(3.1)	0.599
肌红蛋白尿伴急性肾衰竭	3(0.7)	2(0.7)	1(0.7)	
粒细胞缺乏	4(0.9)	4(1.4)	0	
肺炎	25(6.0)	17(5.9)	8(6.2)	0.907
总计	101(24.0)	61(21.0)	40(30.7)	0.184

讨 论

30%以上的 HCC 患者可望在肝切除术后长期存活。遗憾的是,因患者本身条件和外科技术方面的限制,仅不足 25%的患者能接受手术切除^[5]。冷冻消融属局部治疗,能比切除术保留更多的正常肝组织,故可治疗不宜手术切除的、侵犯肝两叶的、多发性肿瘤或邻近大血管的大肿瘤^[6]。冷冻消融后的肿瘤坏死组织在位吸收,与肝切除术在整体毁损肿瘤方面可谓异曲同工。有研究证实,在超声引导下经皮冷冻治疗原发性或转移性肝恶性肿瘤,可使患者长期存活^[7-8]。但在治疗过程中,可能因种种原因使肿瘤冷冻不彻底,导致术后复发。解决这一问题无疑是改善患者预后的关键。

若干因素能影响冷冻对肿瘤的毁损作用,其中温度尤为重要;温度低于 -40°C 才能保证肿瘤消融,在冰球边缘的温度已不足以杀死肿瘤细胞^[9]。根据磁共振成像估计的肝内冷冻病灶三维温度分布^[10],测算出 -40°C 等温线与冷冻损伤边缘之间的平均距离中位数为 4.1 mm;最大距离中位数为 8.1 mm。因此,冷冻形成的冰球必须包绕整个靶肿瘤,并超出其边缘 1 cm,方能使之完全消融。然而 -40°C 等温线与冷冻损伤边缘之间的距离还与靶肿瘤的体积有关。若冷冻损伤的体积不足 25 cm^3 ,该最大距离可能接近 1 cm;当冷冻损伤超过 25 cm^3 时,即使冰球超出肿瘤边缘 1 cm,仍不能保证边缘带的温度达到使局部完全消融。已有证据表明,肿瘤大小影响其消融率, $>3\text{ cm}$ 的病灶冷冻后复发率就可能高于较小的肿瘤^[11]。因此,肿瘤越小,消融效果越好,复发率越低。

TACE 是不能手术切除 HCC 患者的辅助治疗和姑息治疗。业已证实,肝切除术前辅以 TACE 不仅能控制经门脉系统发生的肝内转移,预防复发;而且能减小肿瘤体积,有利手术^[12]。这也为冷冻治疗前佐以 TACE 提供了依据。期望 TACE 和经皮冷冻序贯治疗能提高疗效,减少局部复发;特别是对临近大血管的大肿瘤,因血流的加温效应,冷冻损伤边缘带的温度难以达到完全消融的程度,序贯治疗可能更有意义。

本研究资料表明,序贯组 290 例患者的 1、2、3、4 和 5 年存活率分别为 71%、61%、52%、49% 和 39%,冷冻组 130 例分别为 73%、54%、42%、

29%和 23%。尽管前 3 年两组存活率相似,序贯组 4 年、5 年存活率显著高于冷冻组,提示 TACE 和冷冻序贯治疗 HCC 确能获得更佳的长期效果。这与之前报道的结果相一致^[13]。本研究中序贯组消融灶局部复发率为 11%,明显低于冷冻组的 24%。直径 $>5\text{ cm}$ 的大肿瘤患者经序贯治疗后有 18 例存活 5 年以上,而冷冻组无 1 例存活逾 5 年。以上结果无疑支持序贯治疗 HCC 的选择。冷冻治疗肝肿瘤的严重并发症是出血和肝破裂。本组共有 16 例术后发生肝出血,序贯组(5 例)显著低于冷冻组(11 例)。2 例肝破裂仅见于冷冻组。Clavien 等^[13]用冷冻治疗 15 例 HCC 患者,仅 1 例冷冻前未作 TACE 的患者发生肝出血。以上事实均提示 TACE 能减少冷冻后的出血和肝破裂并发症。

有人认为,切除手术前 TACE 可能引起肝功能进行性恶化,故可能是能手术的肝硬化 HCC 患者的禁忌证^[14]。但 Kaibori 等^[12]的研究结果大相径庭,发现手术前 TACE 能改善严重肝功能不全 HCC 患者的预后,并因非肿瘤肝组织切除的减少,避免了肝硬化 HCC 患者术后发生肝衰竭。本研究有 16 例患者在治疗后发生肝衰竭,两组发生率并无显著差异,可见 TACE 并不增加肝衰竭的危险性。其他不良反应如血小板减少和(或)凝血障碍、肌红蛋白尿伴急性肾衰竭和肺炎等在两组均有发生,发生率也无明显差异。序贯组有 4 例发生粒细胞缺乏症,与 TACE 使用化疗药物剂量较大有关。若减少化学药物剂量势必减少该并发症。

总之,冷冻治疗前予以 TACE 能提高冷冻消融的疗效,减少其并发症,特别是肝出血。TACE 和经皮冷冻序贯疗法可能是改善不能手术切除,特别是大肝癌患者预后的较好方法。尚有待进一步前瞻性研究以充分评价其价值。

参 考 文 献

- [1] Callstrom MR, Charboneau JW. Technologies for ablation of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1831-1835.
- [2] Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. *Br J Surg*, 2002, 89: 1396-1401.
- [3] Lee KT, Lu YW, Wang SN, et al. The effect of preoperative transarterial chemoembolization of resectable hepatocellular carcinoma on clinical and economic outcomes.

- J Surg Oncol, 2009,99,343-350.
- [4] Yu YQ, Xu DB, Zhou XD, et al. Experience with liver resection after hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer, 1993,71,62-65.
- [5] Song TJ, Ip EW, Fong Y. Hepatocellular carcinoma; current surgical management. Gastroenterology, 2004,127(5 Suppl 1);S248-S260.
- [6] Goering JD, Mahvi DM, Niederhuber JE, et al. Cryoablation and liver resection for noncolorectal liver metastases. Am J Surg, 2002,183,384-389.
- [7] Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol, 2003,9, 2686-2689.
- [8] Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. World J Gastroenterol, 2008,14,1430-1436.
- [9] Popken F, Seifert JK, Engelmann R, et al. Comparison of iceball diameter and temperature distribution achieved with 3-mm accuprobe cryoprobes in porcine and human liver tissue and human colorectal liver metastases in vitro. Cryobiology, 2000,40,302-310.
- [10] Mala T, Samset E, Aurdal L, et al. Magnetic resonance imaging-estimated three-dimensional temperature distribution in liver cryolesions; a study of cryolesion characteristics assumed necessary for tumor ablation. Cryobiology, 2001, 43,268-275.
- [11] Seifert JK, Gerharz CD, Mattes F, et al. distribution during freezing and histopathological changes. Cryobiology, 2003, 47,214-226.
- [12] Kaibori M, Matsui Y, Kitade H, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in severely cirrhotic livers. Hepatogastroenterology, 2003, 50,491-496.
- [13] Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. J Gastrointest Surg, 2002,6,95-101.
- [14] Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. World J Surg, 1996,20,326-331.

(收稿日期:2010-02-04)

(本文编辑:侯虹鲁)

《中华消化杂志》第八届编辑委员会组成名单

名誉总编辑:许国铭

总编辑:袁耀宗

副总编辑:樊代明 钱家鸣 杨云生 姒健敏 胡品津 张澍田 陈旻湖

编辑委员:(按汉语拼音排序)

白文元	蔡建庭	陈旻湖	陈维雄	陈卫昌	陈锡美	陈岳祥	旦增
段丽萍	樊代明	方国恩	房殿春	房静远	冯纓	高峰	邵恒骏
郭晓钟	韩英	郝建宇	侯虹鲁	侯晓华	胡和平	胡品津	黄智铭
冀明	江石湖	姜泊	蒋明德	柯美云	李汛	李岩	李定国
李建生	李景南	李延青	李兆申	厉有名	林琳	刘杰	刘海林
刘文天	刘新光	刘玉兰	刘占举	陆伟	陆伦根	吕宾	吕农华
罗和生	钱家鸣	秦成勇	秦新裕	邱德凯	冉志华	沈锡中	姒健敏
唐承薇	万军	汪荣泉	王邦茂	王吉耀	王小众	王兴鹏	吴建新
吴开春	吴小平	夏冰	谢渭芬	许岸高	许国铭	许国强	许建明
杨云生	杨昭徐	于红刚	于晓峰	袁耀宗	张澍田	郑家驹	钟良
周丽雅	诸琦	邹多武	邹晓平				

作者: 徐克成, 牛立志, 周强, 胡以则, 郭德鸿, 刘正平, 梁冰, 穆峰, 李鹰飞, 左建
生, [XU Ke-cheng](#), [NIU Li-zhi](#), [ZHOU Qiang](#), [HU Yi-ze](#), [GUO De-hong](#), [LIU Zheng-](#)
[ping](#), [LIANG Bing](#), [MU Feng](#), [LI Ying-fei](#), [ZUO Jian-sheng](#)

作者单位: 广州复大肿瘤医院冷冻治疗中心, 510300

刊名: 中华消化杂志 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF DIGESTION](#)

年, 卷(期): 2010, 30(10)

参考文献(14条)

1. [Seifert JK;Gerharz CD;Mattes F](#) [distribution during freezing and histopathological changes](#)[外文期刊] 2003(3)
2. [Popken F;Seifert JK;Engelmann R](#) [Comparison of iceball diameter and temperature distribution achieved with 3-mm accuprobe cryoprobes in porcine and human liver tissue and human colorectal liver metastases in vitro](#)[外文期刊] 2000(4)
3. [Xu KC;Niu LZ;He WB](#) [Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases](#) 2008
4. [Xu KC;Niu LZ;He WB](#) [Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma](#) 2003
5. [Goering JD;Mahvi DM;Niederhuber JE](#) [Cryoablation and liver resection for noncolorectal liver metastases](#)[外文期刊] 2002(4)
6. [Song TJ;Ip EW;Fong Y](#) [Hepatocellular carcinoma:current surgical management](#) 2004(5 Suppl 1)
7. [Yu YQ;Xu DB;Zhou XD](#) [Experience with liver resection after hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma](#)[外文期刊] 1993
8. [Lee KT;Lu YW;Wang SN](#) [The effect of preoperative transarterial chemoembolization of resectable hepatocellular carcinoma on clinical and economic outcomes](#) 2009
9. [Sheen AJ;Poston GJ;Sherlock DJ](#) [Cryotherapeutic ablation of liver tumours](#)[外文期刊] 2002
10. [Uehida M;Kohno H;Kubota H](#) [Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma](#) 1996
11. [Clavien PA;Kang KJ;Selzner N](#) [Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis](#)[外文期刊] 2002
12. [Kaibori M;Matsui Y;Kitade H](#) [Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in severely cirrhotic livers](#) 2003
13. [Mala T;Samset E;Aurdal L](#) [Magnetic resonance imaging-estimated three-dimensional temperature distribution in liver cryolesions:a study of cryolesion characteristics assumed necessary for tumor ablation](#)[外文期刊] 2001
14. [Callstrom MR;Charboneau JW](#) [Technologies for ablation of hepatocellular carcinoma](#)[外文期刊] 2008(7)