

文章编号:1005-6947(2008)11-1112-05

· 临床研究 ·

# 射频消融治疗原发性肝癌的疗效及预后因素分析:附195例报告

周乐杜<sup>1</sup>, 王志明<sup>1</sup>, 廖锦堂<sup>2</sup>, 张鹤文<sup>1</sup>

(中南大学湘雅医院 1. 普通外科 2. 超声科, 湖南 长沙 410008)

**摘要:**目的 探讨射频消融治疗原发性肝癌的疗效及预后影响因素。方法 对195例原发性肝癌射频治疗有效率行单因素分析,对预后影响因素行Cox回归分析。结果 射频消融治疗肝癌1,2,3,5年生存率分别为80.5%,67.4%,49.1%,32.7%;其中小于3cm的小肝癌的1,2,3,5年生存率分别为91.7%,81.2%,60.5%,40.4%;Cox多因素分析显示对患者生存期有独立影响的因素包括肝功能分级、肿瘤直径和RFA时有无合并入肝血流阻断。结论 射频消融治疗肝癌是一种疗效较好的微创治疗方法,尤其对于小肝癌可达到与手术切除近乎相同的疗效。肝功能分级、肿瘤直径和有无合并入肝血流阻断是预后影响的因素。 [中国普通外科杂志,2008,17(11):1112-1116]

**关键词:** 肝肿瘤/治疗;射频消融;预后;回归分析

中图分类号:R 735.7

文献标识码:A

## Prognostic risk factors and therapeutic effect of radiofrequency ablation for primary hepatic carcinoma: a report of 195 cases

ZHOU Ledu<sup>1</sup>, WANG Zhiming<sup>1</sup>, LIAO Jintang<sup>2</sup>, ZHANG Gewen<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery 2. Department of Ultrasound, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect and the prognostic factors of radiofrequency ablation (RFA) for primary liver cancer (PLC). **Methods** RFA was performed in 195 patients with PLC, and the efficiency was evaluated with univariate analysis. Cox's regression analysis model was used to analyze the factors affecting the prognosis. **Results** In the whole group of patients, the 1, 2, 3 and 5-year overall survival rate was 80.5%, 67.4%, 49.1% and 32.7% respectively, and in the patients with small PLC (the size  $\leq$  3 cm), the 1, 2, 3 and 5-year overall survival rate was 91.7%, 81.2%, 60.5% and 40.4% respectively. The Cox regression models indicated that the independent factors in determining the prognosis were: Liver function of Child-Pugh stage, tumor size and occlusion of hepatic inflow during RFA. **Conclusions** RFA is an effective mini-invasive treatment for patients with PLC, and especially for the patients with small PLC. The efficiency of RFA for small PLC has the same outcome as that of surgical resection of the tumor. Liver function of Child-Pugh stage, tumor size and occlusion of hepatic inflow during RFA are the independent prognostic factors.

[ Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17 ( 11 ) : 1112 - 1116 ]

**Key words:** Liver Neoplasms/ther; Radiofrequency Ablation; Prognosis; Regression Analysis

**CLC number:** R 735.7

**Document code:** A

收稿日期:2008-04-18; 修订日期:2008-07-07。

作者简介:周乐杜,男,中南大学湘雅医院主治医师,主要从事肝脏外科方面的研究。

通讯作者:王志明 E-mail:wangzhiming008@yahoo.com.cn

我国肝癌患者大部分因肝功能储备不足、肿瘤解剖位置不良等原因而不能接受手术治疗<sup>[1-2]</sup>。近10年来应用局部微创消融方法治疗肝脏恶性肿瘤发展迅速,其中射频消融由于治疗技术日趋成熟及仪器设备进展,获得较好的疗效而受到临床医师重视<sup>[3-4]</sup>。我院2000年8月—2007年12月采用多电极射频消融治疗195例原发性肝癌(以下简称肝癌),取得较好疗效,报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组男162例,女33例;年龄24~78(平均53.2)岁。全部病例均符合肝癌诊断标准<sup>[5]</sup>,其中病理诊断157例,临床诊断38例;首发癌123例,复发癌72例;合并有肝硬化者147例,无肝硬化者48例;有乙肝史者152例,丙肝者5例,同时有乙肝和丙肝者4例,无肝炎史者34例;肿块直径0.7~8.5 cm,平均2.9 cm,其中小于3 cm者70例,3~5 cm者76例,大于5 cm者49例;肿块单发者102例,多发( $\geq 2$ 个)者93例;肝功能Child-Pugh分级,A级125例,B级66例,C级4例;术前AFP阳性( $\geq 200 \mu\text{g/L}$ )者159例,阴性( $< 200 \mu\text{g/L}$ )者36例。

### 1.2 治疗方法的选择

1.2.1 超声引导下经皮肝穿刺射频治疗 患者不愿手术的小肝癌;肝硬化较严重、肝脏体积小且肝功能较好而肿块较小、病变局限者;各种原因不能手术切除的肝癌、直径 $< 5.0$  cm者,数目小于3个的肝癌者;术后复发性肝癌;肝癌切除后有残存小癌结节;年老体弱不宜手术治疗的肝癌。

1.2.3 开腹射频治疗 对于开腹手术的肝癌患者,如术中发现多个病灶,数目小于3个,分布于左右肝者;巨大肿块或肿块靠近肝内主要血管,不宜手术根治治疗。对于前者可选择全部病灶射频治疗或者其中一个肝叶病灶采取手术切除,另一个肝叶的病灶使用射频治疗<sup>[6]</sup>。

本组超声引导下经皮肝穿刺射频治疗者146例,开腹术中射频治疗者49例;行单次射频者132例,2次者57例,3次及以上者6例;单行射频治疗者133例,射频合并入肝血流阻断者62例(其中行术前TACE者22例,行开腹术中Pringle方法阻断肝门血流者40例)

### 1.3 观察项目及疗效评价

通过查病历、实验室和影像学检查结果以及

随访患者采集数据,评价疗效。所有患者RFA治疗后1个月肝脏彩色B超检查,之后每3~6个月复查肝脏彩色B超,怀疑复发时行CT检查,每次复查彩超时行AFP定量检查,必要时穿刺活检定性。

### 1.4 随访

定期以门诊复查、电话或写信等方式进行随访,了解近期和远期疗效。截止日期为2008年3月15日,随访时间3~67个月。

### 1.5 数据处理及统计学方法

根据我科具体经验筛选15项可能影响RFA治疗预后的因素,对其进行量化赋值(表1)。采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验对各项可能因素进行单因素分析,对有统计学意义的因素再采用Cox比例风险模型进行多因素分析。生存时间以月计算,以RFA治疗日作为生存时间计算的起点,死亡作为事件的终点,失访者按死亡处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,统计学软件使用SPSS 15.0版本。

表1 影响因素及其量化赋值表

变量	变量名	赋值
X1	性别	女(0)男(1)
X2	年龄	$< 40$ 岁(0) $\geq 40$ 岁(1)
X3	肝功能 Child-Pugh 分级	A(0)B(1)C(2)
X4	肝硬化	无(0)有(1)
X5	肝炎史	无(0)有(1)
X6	术前 AFP 值( $\mu\text{g/L}$ )	$< 200$ (0) $\geq 200$ (1)
X7	肿瘤直径(mm)	$\leq 30$ (0)30~50(1) $> 50$ (2)
X8	肿瘤数目	1个(0) $\geq 2$ 个(1)
X9	肿瘤所占肝叶数	1叶(0) $\geq 2$ 叶(1)
X10	肿瘤是否靠近大血管	否(0)是(1)
X11	有无肝门淋巴结肿大	无(0)有(1)
X12	射频次数	1次(0) $\geq 2$ 次(1)
X13	合并入肝血流阻断	无(0)有(1)
X14	肿瘤是否首发癌	否(0)是(1)
X15	射频方式	经皮射频(0)术中射频(1)

## 2 结果

### 2.1 随访

195例中随访174例,随访率89.2%(174/195)。失访者21例按死亡处理纳入统计。174例获访患者其中健在102例,死亡72例(死于肝癌及其合并症者59例,死于非肝病其他原因者13例)。

## 2.2 疗效

RFA 治疗后的生存时间为 2 ~ 67 个月,中位生存时间为 35 个月。采用 Kaplan-Meier 法计算原发性肝癌 RFA 治疗后 1,2,3,5 年生存率分别为 80.5%,67.4%,49.1%,32.7%。小于 3 cm 的小肝癌的 1,2,3,5 年生存率达 91.7%,81.2%,60.5%,40.4%,现有生存者 49 例,生存时间 3 ~ 63 个月;肿瘤直径介于 3 ~ 5 cm 者 1,2,3,5 年生存率达 72.7%,54.5%,36.4%,36.4%,现有生存者 36 例,生存时间 2 ~ 58 月;肿瘤直径大于 5 cm 者 1,2,3,5 年生存率为 38.3%,22.6%,11.6%,0%,现有生存者 17 例,生存时间 3 ~ 38 个月。

## 2.3 影响预后的因素

2.3.1 单因素分析 将表 1 中 15 个变量分别进行单因素 Kaplan-Meier 模型分析和 Log-rank 检验,

结果显示患者性别、年龄、有无肝炎史、有无包膜、有无肝门淋巴结肿大、射频方式等 6 项指标对生存时间的影响无统计学意义 ( $P > 0.05$ );而肝功能 Child-Pugh 分级、有无肝硬化、术前 AFP 值、肿瘤直径、肿瘤所占肝叶数、肿瘤是否靠近大血管、射频次数、是否合并入肝血流阻断以及肿瘤是否为首发癌等 9 项因素与生存期相关,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。而采用术前 TACE 或术中 Pringle 方法阻断肝门血流对肝癌射频术后生存期影响两者间无差异 ( $P > 0.05$ )。

2.3.2 多因素分析 将单因素分析中有统计学意义的 9 项因素引入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,得出与预后相关的独立因素为:肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤直径、RFA 时是否合并入肝血流阻断 (表 3)。

表 2 影响 RFA 治疗肝癌预后的单因素分析

因素	例数	生存率 (%)					
		1 年	2 年	3 年	5 年		
性别							
男	162	80.6	68.8	47.9	31.9	0.032	0.858
女	33	80.0	60.0	60.0	60.0		
年龄							
<40 岁	57	87.5	70.0	46.7	46.7	0.006	0.937
≥40 岁	138	78.6	66.3	49.3	32.8		
肝功能分级							
A 级	125	85.3	80.3	62.4	41.6	4.969	0.026
B,C 级	70	71.1	44.4	26.7	26.7		
肝硬化							
无	48	83.3	76.7	47.6	47.6	4.599	0.032
有	147	81.0	61.3	31.5	22.6		
肝炎史							
无	34	85.7	64.3	42.9	42.9	0.160	0.689
有	161	82.6	71.1	50.1	25.1		
术前 AFP 值							
<200	36	91.6	85.1	75.6	50.4	11.513	0.001
≥200	159	64.9	43.3	19.2	19.2		
肿瘤最大径 (mm)							
≤30	70	91.7	81.2	60.5	40.4	44.367	0.000
30 ~ 50	76	72.7	54.5	36.4	36.4		
>50	49	38.3	22.6	11.6	0.0		
肿瘤数目							
1 个	102	91.3	78.7	61.2	40.8	3.216	0.073
≥2 个	93	67.2	53.8	34.6	34.6		

续 表2 影响 RFA 治疗肝癌预后的单因素分析

因素	例数	生存率(%)					
		1年	2年	3年	5年		
肿瘤所占肝叶数							
1叶	120	92.4	81.9	66.1	44.1	8.764	0.003
≥2叶	75	59.5	42.5	21.3	21.3		
靠近大血管							
无	145	88.5	73.3	51.9	51.90.0	7.403	0.007
有	50	35.7	35.7	35.7			
肝门淋巴结肿大							
无	157	78.9	68.4	48.4	48.4	0.127	0.721
有	38	100.0	50.0	50.0	0.0		
射频次数							
1次	124	72.9	54.7	34.7	17.4	5.213	0.022
≥2次	71	93.3	84.8	70.7	70.7		
合并入肝血流阻断							
无	133	66.7	66.7	16.7	0.0	4.159	0.041
有	62	85.8	66.6	59.9	59.9		
复发性							
否	102	89.5	75.8	58.4	38.9	4.932	0.026
是	93	58.3	46.7	23.3	23.3		
射频方式							
经皮射频	146	79.4	66.0	46.7	11.7	0.051	0.821
术中射频	49	100.0	43.2	31.9	0.0		

表3 影响 RFA 治疗肝癌预后生存期的多因素 Cox 模型回归变量表

变量名	回归系数(B)	标准误(SE)	Wald 值	P 值	95% 可信区间
肝功能分级	0.671	0.340	3.897	0.048	1.005 ~ 3.809
肿瘤直径	1.300	0.511	6.459	0.011	1.346 ~ 9.999
合并入肝血流阻断	1.244	0.590	4.448	0.035	1.092 ~ 11.018

注: Cox 回归方程:  $\chi^2 = 38.125, P = 0.000$

### 3 讨论

Rossi 等<sup>[7]</sup>报道 50 例小肝癌治疗的结果,其 1,3,5 年生存率为 94%,68%,40%,接近手术切除的疗效。尤其对于肿瘤直径小于 3cm 的小肝癌,可不用开腹手术,便可达到根治的目的。本组资料中肿瘤直径小于 3cm 的小肝癌射频治疗后 1,2,3,5 年生存率为 91.7%,81.2%,60.5%,40.4%,与 Rossi 等报道的结果一致;与我院小肝癌手术切除后的 1,2,3 年生存率 94.1%,75.3%,45.2% 接近<sup>[8]</sup>。本组肝癌射频治疗后总

1,2,3 年生存率与我院手术切除后全组总 1,2,3 年生存率 79.4%,61.8%,36.6%<sup>[8]</sup> 相比,疗效亦较接近。故笔者认为,对于小肝癌或那些不宜或不能接受手术治疗的肝癌患者来说,射频治疗是一种比较理想的治疗方法。

本组资料显示肝功能分级、肝硬化、术前 AFP 值、肿瘤直径、肿瘤所占肝叶数、肿瘤是否靠近大血管、接受射频治疗的次数、有无合并入肝血流阻断以及肿瘤是否为首发癌是影响肝癌射频治疗后长期生存的相关因素;应用 Cox 风险比模型进行多因素分析,提示肝功能分级、肿瘤直径、有

无合并入肝血流阻断是影响肝癌射频治疗后长期生存的独立因素。

肝功能分级及肝硬化作为影响肝癌射频治疗术后长期生存的因素,提示虽然射频治疗对患者的肝功能影响较小,但并非毫无影响,本组中肝功能 Child-Pugh 分级 A 级及无肝硬化者生存率明显高于肝功能分级 B, C 级及有肝硬化者,因此对肝硬化合并肝功能较差者选择射频治疗时需慎重。

本组资料显示肿瘤直径是影响治疗后的长期生存的独立因素,本组依据肿瘤直径大小将所有病例分为  $\leq 3$  cm, 3 ~ 5 cm,  $> 5$  cm 3 个组,单因素分析显示 3 组的中位生存期分别为 56, 34, 10 个月,呈依次递减。两两比较,  $\leq 3$  cm 组与 3 ~ 5 cm 组差异无统计学意义 ( $P = 0.098$ ),  $\leq 3$  cm 组与  $> 5$  cm 组及 3 ~ 5 cm 组与  $> 5$  cm 组之间的差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),提示射频消融治疗直径超过 5 cm 的肝癌疗效较差。因为多电极射频治疗后主要引起电极周围 3.5 cm 范围的组织凝固性坏死和细胞凋亡,从而杀灭肿瘤细胞。对于直径超过 5 cm 的肝癌,由于病灶较大时消融针叠加不充分或丰富的肿瘤血液供应将射频产生的一部分热量带走,降低了对局部肿瘤的杀灭作用,因而射频治疗容易出现三维空间的漏空,导致病灶消融不彻底,术后局部复发,影响治疗效果<sup>[9-10]</sup>。Livraghi 等<sup>[11]</sup>报道射频消融治疗一组较大肝肿瘤, 3.1 ~ 5.0 cm 肿瘤的完全坏死率为 61%,  $> 5$  cm 肿瘤的完全坏死率仅为 24%。因此笔者认为,在选择肝癌射频治疗时应限制肝癌肿块直径小于 5 cm,最好小于 3 cm。对于必需治疗的肿块最大径大于 5 cm 者宜行多次叠加治疗,减少癌灶残留可能,同时术后严密复查,尽早发现复发,及时处理,提高疗效。

本资料还显示不靠近大血管较靠近大血管的肝癌射频治疗后 1, 3, 5 年生存率明显升高,提示肿瘤靠近大血管亦直接影响患者的预后,笔者认为这与肿瘤靠近大血管癌细胞更容易经大血管转移;并且靠近大血管射频治疗时因顾忌射频针穿破血管壁,打开射频针时范围会较肿块位于其他部位时小,导致治疗范围不够,术后癌细胞残留可能性更大;另外肿块靠近大血管,血液快速流动带走部分 RFA 热量即“热沉效应”(heat sink effect),导致治疗温度达不到,治疗不彻底,肿瘤易残留复发,这是目前射频消融的一大难题,目

前各种阻断、减少肿瘤血流方法包括 TACE 栓塞血管、Pringle 方法阻断肝门血流、应用血管活性药物局部收缩血管合并射频治疗等成为研究热点,临床最常用的血管栓塞方法是经肝动脉导管化疗栓塞,其后行射频消融治疗,其作用是减轻血流“热沉效应”,同时降低肿瘤内阻抗、分解纤维间隔使肿瘤内热弥散分布更均匀而增强 RFA 的治疗效果<sup>[12-13]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 董家鸿. 重塑肝细胞肝癌的系统化治疗模式[J]. 中华消化外科杂志, 2007, 6(11): 3-4.
- [2] 刘允怡. 肝移植在肝癌治疗中的地位与评价[J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(5): 265-267.
- [3] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(3): 321-328.
- [4] Mulier S, Ni Y, Jamart J, *et al.* Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(8): 158-171.
- [5] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学. 天津: 天津科学技术出版社, 1996. 1559.
- [6] 周乐杜, 王志明, 廖锦堂, 等. 集束电极射频热凝治疗肝癌[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11(9): 519-521.
- [7] Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, *et al.* Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode [J]. *Am J Roentgenol*, 1998, 170(4): 1015-1022.
- [8] 王志明, 周乐杜, 吕新生, 等. 原发性肝癌治疗方法的选择: 附 265 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(12): 908-911.
- [9] 贾克东, 杨建英, 赖全图, 等. 射频消融治疗肝癌的近期疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(6): 413-416.
- [10] 陈世晞, 尹国文, 徐卫东, 等. 超声引导下经皮射频消融治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17(1): 37-40.
- [11] 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.
- [12] Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M, *et al.* Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: short-term recurrences and survival [J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(1): 105-109.
- [13] 侯毅斌, 陈敏华, 严昆, 等. 经皮阻断肝癌血供对提高射频消融疗效的可行性[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(4): 448-454.