

文章编号:1005-6947(2007)07-0675-03

· 临床研究 ·

# 多级射频消融联合化疗粒子治疗原发性肝癌

朱彤<sup>1</sup>, 陈涛<sup>1</sup>, 胡志前<sup>2</sup>

(1. 上海市第八人民医院 普通外科, 上海 200235; 2. 第二军医大学附属长征医院 普通外科, 上海 200003)

**摘要:**目的 探讨多级射频消融(RF)联合化疗粒子对肝癌的治疗作用。方法 回顾性分析52例原发性肝癌采用B超引导下RF联合化疗粒子的治疗方法和效果。结果 全组无严重并发症或死亡者。50例(96.2%)随访24~48个月,84.7%患者自觉症状明显改善,57.7%的AFP值下降。术后1,2,3,4年生存率分别为92%,78%,56%,34%。结论 RF联合化疗粒子是治疗肝癌新的安全可靠有效的方法。  
[中国普通外科杂志,2007,16(7):675-677]

**关键词:** 肝肿瘤/治疗; 多射频消融; 化疗粒子

**中图分类号:** R735.7; R815

**文献标识码:** A

## Percutaneous radiofrequency ablation combined with interstitial chemotherapy for primary hepatic cancer

ZHU Tong<sup>1</sup>, CHEN Tao<sup>1</sup>, HU Zhi-qian<sup>2</sup>

(1. Department of General Surgery, the Eighth Shanghai People's Hospital, Shanghai 200235, China; 2. Department of General Surgery, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**Abstract:** **Objective** To study the efficacy and indications of percutaneous radiofrequency ablation combined with interstitial chemotherapy for primary liver cancer. **Methods** The clinical data of 52 cases with primary liver cancer treated by percutaneous radiofrequency combined with interstitial chemotherapy were analysed retrospectively. **Results** Symptoms were significantly ameliorated in 85% of the patients. After the treatment, AFP level declined in 58% of the patients. The postoperative 1-, 2-, 3-, 4-year survival rate were 92%, 78%, 56%, 43%, respectively. **Conclusions** Percutaneous radiofrequency ablation combined with interstitial chemotherapy is a new safe, reliable and effective method for management of liver cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(7): 675-677]

**Key words:** Liver Neoplasms/ther; Percutaneous Radiofrequency Ablation; interstitial Chemotherapy

**CLC number:** R735.7; R815

**Document code:** A

肝癌的根治性治疗仍以手术为主。由于肝癌早期症状无特异性,早期诊断率较低,多数患者一经发现已属中晚期,且伴有显著肝硬化,这部分患者不能承受切除,而以综合治疗为主。近年来,间质化疗(interstitial chemotherapy, IC)已越来越多地用于肿瘤组织间化疗。2003年1月—2005年12月我院在原有的多级射频消融(RF)治疗肝癌的基础上<sup>[1-2]</sup>联合化疗粒子对52例中晚期原发性肝癌进行综合治疗,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组男45例,女7例;年龄30~75岁,平均51岁。有肝炎病史43例(82.7%),乙肝表面抗原(HBsAg)阳性46例88.5%。全组术前均经B超和CT检查诊断为肝癌并经术前肝穿活检证实。

### 1.2 治疗方法

B超引导下RF联合化疗粒子植入术,术前患者空腹8h,术时患者仰卧,B超探测肝癌部位、大小,选择穿刺点及进针方向与角度以龙胆紫标明皮肤穿刺点。因带鞘治疗穿刺针外径较粗,直

收稿日期:2007-03-12; 修订日期:2007-07-01。

作者简介:朱彤,男,北京人,上海市第八人民医院副主任医师,主要从事肝胆外科方面的研究。

通讯作者:朱彤 E-mail:yihaiqingtao@hotmail.com

径为 3 mm (16 G), 故穿刺点选择的进针径路必须以避开胸腔且不能伤及腹腔空腔脏器(胃、十二指肠、胆囊、肝外胆管和结肠等)为原则, 以免造成严重并发症。本组肝左叶肿瘤一般选择自剑突下方左右肋缘下进针; 肝右前叶肿瘤选择腋前线或与肿瘤位置相近的 7, 8, 9 肋间进针; 肝右后叶肿瘤选择右后部肋缘下进针。治疗前在 B 超引导下用 18 G 肝活检针刺入肿块, 切取肿块及周边组织 2 块置 40% 甲醛溶液中固定备检。然后以刀尖戳开穿刺点皮肤 2~3 mm, 将多弹头(集束电极)穿刺治疗针刺破皮肤后从 B 超所引导的方向及角度快速进入肝脏肿瘤内部。确定位置无误后, 按下穿刺针尾端使多弹头 10 枚电极从鞘针尖端呈“菊花样”在肿瘤内弹开。射频能量由小到大, 将多弹头治疗针与 RF2000 射频发生器连接, 然后进行射频率贯治疗; 开始能量为 20 W, 在 10 min 内增加至 90 W。整个过程由计算机控制能量与阻抗的组合, 随着能量的加大和治疗时间的延长, 阻抗亦逐渐上升; 当阻抗由 30 上升至 270 时可见到阻抗上升的陡坡迅速达到 999, 此时射频治疗机停止工作。

射频治疗后, 根据病变的大小和范围结合自身的临床经验, 确定应用化疗粒子的剂量, 将装有粒子的植入器通过内镜管道到达射频烧灼过的瘤床及其周围, 植入器针芯对准肿瘤穿刺点将化疗粒子植入瘤体内, 同样可以选择多个穿刺点种植化疗粒子 200~500 mg [采用中人科技有限公司生产的中人氟安粒子, 每粒含 5-FU 2 mg, 规格 100 mg/瓶], 即完成 1 次治疗。整个治疗过程在局麻和无菌条件下进行。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

全组患者术后 10 dB 超和 CT 观察结果显示, 术后 10 d, 100% (52/52) 的患者原肿块区表现均质低密度区。术后 30 d, 82.7% (43/52) 的肿瘤体积缩小 50%~60%。主要并发症有术后发热 48 例, 肝区疼痛 12 例, 肝包膜水肿 2 例, 右侧胸腔积液 5 例。

### 2.2 随访

52 例中 2 例失访, 随访率为 96.2%。随访时间 24~48 个月, 术后 1, 2, 3, 4 年总体生存率为 92%, 78%, 56%, 34%。其中 84.7% (44/52) 患者术后肝区痛、右背痛、腹胀和食欲降低等自觉症状明显改善。血清甲胎蛋白 (AFP) 值下降者占

57.7% (30/52); 其中原发性肝癌患者下降明显, 有 3 例术后 1 个月 AFP 从原 1 000  $\mu\text{g/L}$  降至 30  $\mu\text{g/L}$  以下。本组无手术死亡。住院日期 8~60 d, 平均 18 d。

## 3 讨论

RF 是目前世界上最先进的杀伤肿瘤较多而损害机体较轻的“间质治疗”方法<sup>[3]</sup>。化疗粒子是局部给药, 缓慢释药, 同样是通过组织浸润、血液和淋巴将药物逐渐向全身扩散的给药模式。既能起到局部长效、高浓度冲击治疗肿瘤组织的作用, 也可在周围组织中长期维持有效浓度, 抑制浸润转移的微小癌细胞。5-FU 控释化疗粒子植入体内后, 体液逐渐渗入药粒, 微囊之间的药物以较快速度释放(突释), 在短时间内与植药区域形成一冲击浓度; 同时体液逐层渗入到微囊内, 溶解囊内药物, 在浓度梯度的作用下药物流向膜外扩散, 形成较稳定的释放速度, 释药时间长短由膜层数控制。在膜层和骨架的控制下, 微囊间的 5-FU 随时间延长而逐渐减少。5-FU 可抑制肿瘤细胞的 DNA 的生物合成。此外, 还能渗入 RNA, 阻断尿嘧啶和乳清酸掺入 RNA 而达到抑制 RNA 合成的作用。RF 后在肝癌瘤床内植入化疗粒子, 可以在其基础上进行一次间质化疗, 从而提高综合治疗的效果<sup>[4-5]</sup>。植入用缓释 5-FU 与常规给药方法相比, 既可减轻或消除系统给药带来的毒副作用, 又不会因常规给药方式或因放疗等治疗措施造成的组织血供不足<sup>[6-7]</sup>, 导致药物无法到达肿瘤部位。

我国目前临床发现的肝癌多属中晚期、且瘤体较大。本疗法的优点有: (1) 微创、不需手术; (2) 见效快、疗程短。对肝癌直径 < 5 cm 者, 只需一点射频治疗后植入 5-FU 粒子即可达到疗效; (3) 安全、可靠、无胆瘘等严重并发症发生。在杀灭肿瘤组织的同时对周围正常组织损伤性小<sup>[8-9]</sup>。笔者认为本疗法的适应证有: (1) 患者不愿手术的小肝癌; (2) 肝硬化严重而癌肿体积小、病变局限者; (3) 各种原因不能手术切除的原发性肝癌、直径 < 5.0 cm 者。对于数目少于 3 个的肝癌患者可 1 次杀毁可见病灶, 对于直径 < 10 cm 且有明显板层的孤立性病灶, 加上介入性栓塞化疗也取得良好疗效; (4) 手术未能切除或术后复发性肝癌; (5) 肝癌切除后残肝有残存小结节; (6) 年老体弱不宜手术治疗的肝癌; (7) 胃肠、乳腺、肺子宫等癌肿并转移灶(转移灶直径 < 5.0 cm, 数目少于 3 个者)。本疗法禁忌证为重

度黄疸、腹水者;严重肝肾功能损害;巨大肝癌或弥漫性肝癌。

我院自2003年1月—2005年12月在原有的多级射频消融(RF)治疗肝癌的基础上联合5-FU化疗粒子对52例中晚期原发性肝癌进行综合治疗,近期治疗效果及随访情况,患者自觉症状及AFP下降百分比均较单纯RF治疗原发性肝癌<sup>[1-2]</sup>有所提高,30d后肿瘤体积缩小比例也有所提高。由于目前病例数及随访时间有限,中位生存率及远期疗效有待进一步探讨。

RF联合化疗粒治疗肝癌的并发症和处理:(1)术后发热。本组术后发热超过3d者48例,占92.3%。体温一般在38℃左右,少数可达39℃以上,持续时间5~7d;2例患者超过10d。发热原因:一过性发热,热程在2~3d,体温在38.5℃以下,此为机体对射频发出高温的反应性发热;吸收热,其原因多系经射频间质治疗后,患者肝内癌瘤病灶凝固性坏死组织经血流丰富的肝脏吸收引起。此时患者无中毒症状,白细胞数升高,多 $<10 \times 10^9/L$ ,且中性粒细胞核左移不明显。术后常规应用广谱抗生素3~7d,可预防肝内坏死区继发感染。肝癌体积 $>5\text{cm}$ 者,术后3d给氢化考的松可减轻发热反应。由于患者多并存肝硬化,故应同时给予保肝治疗。多数患者体温于1周内可降至正常。(2)术后肝区疼痛。12例由于肿瘤病灶位置浅表,射频能量发射时影响壁层腹膜,术后患者出现呼吸时疼痛,约2周症状自行消失。(3)肝包膜水肿。2例由于射频能量发

射后在肝表面形成一肝包膜下水肿灶所致,2周后自行吸收。(4)右侧胸腔积液。5例病灶位于Ⅶ,Ⅷ段近膈顶,术后发生右侧胸腔反应性积液,对症后约2周均自行吸收。

#### 参考文献:

- [1] 朱彤,沈英,范俊,等.经皮肝穿刺射频热凝治疗原发性小肝癌[J].中国普通外科杂志,2002,11(9):522-524.
- [2] 朱彤,沈英,马旺扣,等.B超引导下射频治疗肝癌41例[J].中国普通外科杂志,2000,9(1):71-73.
- [3] Solbiati L, Goldberg SN, Ieracet, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio frequency ablation with cooled tiplelectrodes [J]. Radiology, 1997, 205(2):367-373.
- [4] Anderson G, Ye X, Henle K, et al. An umerical study of rapid heating for high temperature radiofrequency hyperthermia [J]. Int J Biomed comput, 1994, 35(4):297-307.
- [5] Brem H, Mahaley S Jr, Vick NA, et al. Interstitial Chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas [J]. J Neurosurg, 1991, 74(3):441-446.
- [6] Hänslér J, Becker D, Mülle W, et al. Utrasound controlled interstitial high frequency thermotherapy (CFTT) invitro studies of the bovine liver [J]. Ultrascchallmed, 1998, 19(2):59-63.
- [7] Steiner P, Botnar R, Dubno B, et al. Radio frequency induced hibrmoablation monitoring with T1 weighted and proton frequency shift MR imaging in an interventional Tenvironment [J]. Radiology, 1998, 206(3)803-810.
- [8] Blackshear PJ. Implantable drug delivery systems [J]. Sciam, 1979, 241(6):66-73.
- [9] Langet R. Implantable controlled releases systems [J]. Pharmacolther, 1983, 21(1):35-51.

## 2007年裘法祖普通外科医学青年基金申报办法

裘法祖普通外科医学青年基金旨在通过奖励和资助,鼓励从事普通外科研究和实践并作出成绩的青年同道,发奋图强,开拓创新,为提高我国普通外科事业的不断发展作出贡献。

奖励对象为对普通外科事业有突出贡献的45岁以下(含45岁)的青年人。具体申报条件、办法如下:

1. 至2006年12月31日年龄在45岁以下(即1962年元月1日以后出生),从事普通外科专业者。
2. 2006年(2007年6月31日以前获得或公布的)在普通外科研究和实践中获得省、部级(含省、部级)以上自然科学奖、科学技术进步奖、技术发明奖二等奖(含二等奖)以上奖励的项目完成人排名第一或第二名者。

3. 申报表格及具体手续请与裘法祖普通外科医学青年基金办公室(武汉市解放大道1095号同济医院外科,邮政编码:430030)联系。

4. 申报截止日期:2007年8月30日

联系人童汉莲,电话:027-83663400或83662159;手机:63087865;传真:83662851;

E-mail: waiketj@yahoo.com.cn