

• 临床经验 •

## RFA联合肝动脉-门静脉化疗及瘤内无水酒精注射治疗原发性肝癌21例

李新丰, 吕国荣, 王高雄, 刘德鑫, 李拾林, 史海鸿

李新丰, 王高雄, 史海鸿, 福建医科大学附属第二医院肝胆外科 福建省泉州市 362000  
吕国荣, 李拾林, 福建医科大学附属第二医院超声科 福建省泉州市 362000  
刘德鑫, 福建医科大学附属第二医院放射科 福建省泉州市 362000  
福建省教育厅科技基金资助项目, NO. JA03085  
通讯作者: 李新丰, 362000, 福建省泉州市中山北路, 福建医科大学附属第二医院肝胆外科. surgone-0107@163.com  
电话: 0595-22865916 传真: 0595-22770853  
收稿日期: 2005-05-13 接受日期: 2005-06-08

## 摘要

**目的:** 研究集束电射频毁损(RFA)联合肝动脉-门静脉化疗及瘤内无水酒精注射治疗原发性肝癌(HCC)的效果。

**方法:** HCC患者经RFA联合肝动脉化疗栓塞(TACE)、经皮门静脉化疗(PVC)和瘤内无水酒精注射(PEI)治疗21例(四联组)与同期行RFA+TACE治疗22例(二联组)比较, 四联组中16例在PVC+PEI前及治疗后7d测定血清中可溶性白介素-2受体(sIL-2R)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。

**结果:** 在RFA+TACE治疗后的PVC+PEI能改善患者血清中sIL-2R和TNF- $\alpha$ 的活性水平( $P<0.01$ ), 并能弥补RFA+TACE治疗中的不足, 6mo后两组CT检查比较, 四联组瘤体血供明显减少( $\chi^2 = 7.04, P<0.01$ )、肿瘤明显缩小( $t = 6.91, P<0.01$ ), 1a内复发少。

**结论:** RFA联合肝动脉-门静脉化疗及瘤内无水酒精注射治疗HCC是一种安全可靠、副作用少的双重介入治疗方法。

李新丰, 吕国荣, 王高雄, 刘德鑫, 李拾林, 史海鸿. RFA联合肝动脉-门静脉化疗及瘤内无水酒精注射治疗原发性肝癌21例. 世界华人消化杂志 2005; 13(15):1919-1920  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1919.asp>

## 0 引言

原发性肝癌(HCC)的病因至今仍不清楚, 但在我国80%以上合并肝硬化, 其与HBV关系密切, 临床就诊患者中, 能手术切除者不足20%;近年来对肿瘤的间质疗法已成为研究热点, 其中以集束电射频毁损(RFA)报道为多, 由于受多种条件限制, 治疗中仍存在许多不足, 2001-10/2003-05我们选择RFA+肝动脉化疗栓塞(TACE)+门静脉化疗(PVC)+瘤内无水酒精注射(PEI)(四联组)治疗HCC 21例, 并与同期行RFA+TACE(二联组)治疗的22例比较。

## 1 材料和方法

1.1 材料 2001-10/2003-05HCC患者43例, 四联组(RFA+TACE+PVC+PEI)21例, 术中穿刺病理确诊, 其中

男18例, 女3例, 平均46.2岁;AFP>1 000  $\mu\text{g/L}$  13例, 200-1 000  $\mu\text{g/L}$  5例,  $\leq 50 \mu\text{g/L}$  3例;肝功能ChildA级19例, B级2例;B超下肿瘤最大径10 cm  $\times$  9.5 cm  $\times$  9.6 cm, 最小5.2 cm  $\times$  5.0 cm  $\times$  5.0 cm; 2-3个结节4例, 单发17例;4例伴有分支门静脉癌栓。二联组(RFA+TACE)22例, 超声下穿刺病理证实, 其中男18例, 女4例, 平均39.8岁;AFP>1 000  $\mu\text{g/L}$  12例, 200-1 000  $\mu\text{g/L}$  7例,  $\leq 50 \mu\text{g/L}$  3例;肝功能ChildA级19例, B级3例;B超下肿瘤最大径10 cm  $\times$  10 cm  $\times$  9.8 cm, 最小5.2 cm  $\times$  5.0 cm  $\times$  4.8 cm; 2-3个结节3例, 单发19例;3例伴有分支门静脉癌栓。检测HCC外周血清可溶性白介素-2受体(sIL-2R)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )活性, 应用仪器为德国Bayer公司ACS:180SE全自动高效微粒子化学发光免疫分析仪, 试剂盒由天津德普生物技术和医学产品有限公司提供。

1.2 方法 43例在TACE 3 wk后行RFA, 在RFA治疗后1 mo, 21例以FMC方案(氟尿嘧啶1 000 mg, 丝裂霉素8 mg和卡铂300 mg)行经皮PVC;并在RFA治疗不足之处行PEI, 分1-3点, 每点2-3 mL, 总量<10 mL;以后每月1次, 连续3次;二联组每2 mo复诊1次;43例患者在RFA+TACE后6 mo行CT、彩超检查瘤体情况。四联组21例中的16例, 在第一次PVC+PEI治疗前、后7 d抽取外周静脉血2 mL, 采用化学免疫发光分析技术, 检测HCC外周血清sIL-2R及TNF- $\alpha$ 活性变化。

**统计学处理** 数据采用mean+SD表示, 组内比较采用 $t$ 检验, 计数资料用 $\chi^2$ 检验  $P<0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

2.1 四联组中16例行PVC+PEI治疗前、后7 d, 血清sIL-2R和TNF- $\alpha$ 的水平见表1。

表1 四联组中16例经PVC+PEI治疗前、后7 d, 血清sIL-2R和TNF- $\alpha$ 水平(mean  $\pm$  SD)

项目	治疗前	治疗后	$t$ 值
sIL-2R(U/mL)	1 216.99 $\pm$ 410.09	717.85 $\pm$ 252.56 <sup>b</sup>	6.062
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	879.12 $\pm$ 800.78	410.68 $\pm$ 548.93 <sup>b</sup>	3.593

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 治疗前。

2.2 43例HCC在RFA+TACE后均随访1 a, 四联组远处转移1例, 无死亡例;二联组6例远处转移, 死亡2例。两组患者在RFA+TACE治疗6 mo瘤内彩超血流变化情况:

血流减少图像:四联组4例(19.4%),三联组14例(63.7%);无血流图像:四联组17例(81%),三联组8例(36.4%), ( $\chi^2 = 7.04, P < 0.01$ ). 43例HCC治疗6 mo后,CT检查肿瘤缩小10-50%:四联组16例(76.2%),三联组8例(36.4%), ( $\chi^2 = 6.91, P < 0.01$ ).

2.3 并发症 除发热、一过性腹痛及三联组1例胆道出血外,余病例均未发生其他并发症.

### 3 讨论

RFA+TACE治疗HCC已成为一种较有效的联合方法<sup>[1-2]</sup>,其原理:肿瘤细胞对热耐受力低于正常细胞,温度升至40℃可致癌细胞停止分裂,上升到41-42℃可杀死癌细胞或引起DNA损伤,RFA技术是通过集束电极发出的中高频射频波(460 kHz),激发组织细胞进行等离子震荡,离子相互撞击产生热量达80-100℃,使肿瘤组织凝固性坏死,瘤周血管组织凝固形成反应带,产生防止转移及阻止血供作用,射频的热效应还可增强机体的免疫力<sup>[2]</sup>;而TACE后1 mo常有血管再通或异生血管建立<sup>[1]</sup>,故RFA需在1 mo内治疗,两种方法联合可互补不足<sup>[1]</sup>;由于RFA受超声盲区、门静脉分支癌栓、肿瘤位置等影响(如肿瘤靠近大血管,胆囊、胃、结肠等),常出现治疗不彻底;文献[3]报道:HCC标本经血管灌注癌结节表明,癌栓由肝动脉供血占1/3,1/2由门静脉供血,其余为双重供血,因此门静脉供血对HCC的生长及治疗后的复发具有不可忽视的作用;由于门静脉血流速度慢,故化疗仅需相当于TACE给药量的一半即可达到局部高浓度,使局部获得较好疗效,而对全肝损害小;四联组经3次PVC+PEI后,彩超检查瘤内血流明显减少,三联组比较差异非常显著( $P < 0.01$ );治疗6 mo后CT检查肿瘤体积缩小,三联组比较差异非常显著( $P < 0.01$ );说明TACE+RFA治疗后仍存在肿瘤原位灭活不全现象,而此后的PVC+PEI治疗可进

一步弥补其中的不足.

肿瘤的发生、发展及预后与某些细胞因子有密切关系.sIL-2R来自mIL-2R和p55蛋白,是mIL-2R重要廓清方式,还能同mIL-2R竞争地与IL-2结合,中和活化T淋巴细胞周围的IL-2,阻碍IL-2与mIL-2R的结合,从而发挥免疫抑制作用;sIL-2R的升高,会导致自然杀伤细胞(NK)的活性减低,使机体免疫监视功能减退.TNF是由单核细胞(TNF- $\alpha$ )、淋巴细胞(TNF- $\beta$ )和NK细胞(TNF- $\gamma$ )产生的多功能细胞因子,对肿瘤细胞具有直接杀伤作用,并能抑制肿瘤血管的生成<sup>[4]</sup>.四联组中16例行PVC+PEI治疗前、后7 d,血清sIL-2R和TNF- $\alpha$ 水平比较差异非常显著(分别 $t = 6.062, P < 0.01$ 和 $t = 3.593, P < 0.01$ ),即治疗后sIL-2R及TNF- $\alpha$ 下降明显,可能机体的免疫抑制状态有所改善.因此在TACE+RFA后1 mo应行PVC加PEI的方法,能进一步弥补RFA+TACE治疗中的不足.43例中除发热、一过性腹痛及三联组1例胆道出血外,余病例均未发生其他并发症.

总之,我们认为:RFA联合肝动脉-门静脉化疗及瘤内无水酒精注射治疗HCC是一种安全、副作用少、有效的双重介入治疗方法.

### 4 参考文献

- 1 Li XF, Lu GR, Wang GX, Lu DX, Li SL. TACE in combination with RF in treatment of advanced HCC. *Chin J Hepatobiliary Surg* 2003;9:23-25
- 2 DU XL, Wu JS, Ma QS, Li ZP, Zhao BS. Transcatheter hepatic artery embolization helps radiofrequency ablation of hepatic neoplasms. *J Fourth Mil Med Univ* 2000;21:1406-1408
- 3 Taniguchi H, Daidoh T, Shioaki Y, Takahashi T. Blood supply and drug delivery to primary and secondary human liver cancers studied with in vivo bromodeoxyuridine labeling. *Cancer* 1993;71:50-55
- 4 Horie T, Dobashi H, Lizuka K, Yoshii A, Shimizu Y, Nakazawa T, Mori M. Interferon-gamma rescues TNF-alpha-induced apoptosis mediated by up-regulation of TNF-R2 on Eol-1. *Exp Hematol* 1999;27:512-515

编辑 王谨晖 审读 张海宁