

原发性肝细胞癌射频消融后快速广泛复发的因素

翟博, 徐爱民, 李晓燕, 刘晟, 陈夷, 吴孟超

翟博, 李晓燕, 刘晟, 陈夷, 吴孟超, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院超声介入科 上海市 200438
徐爱民, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院放射介入科 上海市 200438

作者贡献分布: 翟博与徐爱民对此文所作贡献均等; 此课题由翟博, 徐爱民, 刘晟, 李晓燕及陈夷共同设计; 翟博, 刘晟和李小燕负责射频消融操作; 徐爱民实施TACE治疗; 数据分析由翟博完成; 本论文写作由翟博及徐爱民完成; 陈夷和吴孟超院士对论文进行指导和修改。

通讯作者: 陈夷, 200438, 上海市长海路225号, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院. cheniyi57@sina.com
电话: 021-25074927

收稿日期: 2007-01-20 修回日期: 2008-04-09

Risk factors of rapid and extensive intrahepatic neoplastic progression after radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma

Bo Zhai, Ai-Min Xu, Xiao-Yan Li, Sheng Liu, Yi Chen, Meng-Chao Wu

Bo Zhai, Xiao-Yan Li, Sheng Liu, Yi Chen, Meng-Chao Wu, Department of Ultrasonic Intervention, the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200438, China
Ai-Min Xu, Department of Radiology and Intervention, the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200438, China

Correspondence to: Yi Chen, Department of Ultrasonic Intervention, the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, 225 Changhai Road, Shanghai 200438, China. cheniyi57@sina.com

Received: 2007-01-20 Revised: 2008-04-09

Abstract

AIM: To study the mechanism and influencing factors of rapid and extensive intrahepatic neoplastic progression after radiofrequency ablation (RFA) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients.

METHODS: A total of 926 consecutive HCC patients admitted to RFA between January 1999 and June 2006 were enrolled. In all cases RFA was performed with percutaneous approach under ultrasound guidance. Treatment efficacy (necrosis and recurrence) was assessed using dual phase computed tomography (CT) or MRI

and alpha-fetoprotein (AFP) level within 45 days after RFA treatment. Ten potential variables for rapid and extensive intrahepatic neoplastic progression were analyzed, including liver function Child-Pugh classification, the number of tumor, size, location, growth pattern, AFP value, tumor differentiation, portal vein cancerous thrombosis, the type of RF treatment system (or electrode-type) and transarterial chemoembolization (TACE).

RESULTS: Complete follow-up data were obtained from 874 cases of patients (94.4%). In 54 patients, although complete local necrosis was achieved, we observed rapid intrahepatic neoplastic progression 30-45 d after treatment. Risk factors analysis by Logistic regression suggested risk factors for rapid and extensive intrahepatic neoplastic progression of HCC after RFA were tumor type, portal vein cancerous thrombosis, tumor cite and TACE treatment ($OR = 2.647, P < 0.001$; $OR = 1.341, P < 0.001$; $OR = 0.197, P = 0.006$; $OR = 1.512, P = 0.042$, respectively).

CONCLUSION: RFA is an effective treatment for HCC. Tumor near portal branches, infiltrative growth, vessel invasion of portal branches and TACE treatment are risk factors for rapid neoplastic progression after RFA. TACE treatment is a better choice for those patients.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Rapid intrahepatic neoplastic progression; Transarterial chemoembolization

Zhai B, Xu AM, Li XY, Liu S, Chen Y, Wu MC. Risk factors of rapid and extensive intrahepatic neoplastic progression after radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(16): 1815-1819

摘要

目的: 探讨原发性肝细胞癌患者射频消融后肝内肿瘤快速广泛复发的发生机制及影响因素。

方法: 1999-12/2006-03我院接受经皮射频消融的原发性肝细胞癌患者926例, 术后30-45 d内CT、MRI及AFP复查, 并进行随访, 分析10

■背景资料

目前, 射频消融等局部微创治疗某种程度上已成为原发性肝癌(尤其小肝癌)患者外科手术的良好补充和替代。射频消融治疗疗效好、创伤小、并发症少而轻, 患者恢复快、生活质量高。但实践中常发现射频消融后肝内肿瘤快速广泛复发的现象。

■同行评议者

钱林学, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院内科

■研究前沿

射频消融疗效确切,但病例选择必须谨慎,对于浸润性生长、位于肝脏主要血管附近,尤其伴有门脉癌栓者,最好射频消融前首先实施TACE治疗,以最大限度减少术后发生肿瘤快速广泛复发的风险。

个可能影响肿瘤射频后快速复发的变量,包括肝功能Child-Pugh分级、肿瘤数目、大小、部位、生长方式、AFP值、肿瘤分化程度、有无门脉癌栓、射频治疗系统类型(或电极针类型)以及术前有无实施肝动脉化学栓塞(TACE)。

结果: 874例患者获得有效随访记录。54例患者初始治疗后获得局部完全坏死,但术后30-45 d首次复查即发生肝内肿瘤快速广泛复发。射频消融后肿瘤广泛快速复发的危险因素分别为肿瘤类型($OR = 2.647, P < 0.001$)、门脉癌栓($OR = 1.341, P < 0.001$)、肿瘤部位($OR = 0.197, P = 0.006$)和射频前有无进行TACE($OR = 1.512, P = 0.042$)。

结论: 位于主要门脉分支处、浸润性生长及术前存在血管侵袭是射频消融后肿瘤快速广泛复发的影响因素,这些类型的肝细胞癌患者射频消融前更应实施TACE治疗。

关键词: 肝细胞癌; 射频消融; 肝内肿瘤快速复发; 动脉化学栓塞

翟博, 徐爱民, 李晓燕, 刘晟, 陈夷, 吴孟超. 原发性肝细胞癌射频消融后快速广泛复发的因素. 世界华人消化杂志 2008; 16(16): 1815-1819
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1815.asp>

0 引言

原发性肝癌, 尤其原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是最常见的恶性肿瘤之一, 只有10%-20%的患者能够实施外科手术或肝移植^[1-2]。近年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波固化、冷冻以及瘤内酒精注射等局部治疗为不适合外科切除的肝癌患者带来了新的机遇, 成为继外科切除、放射介入和放疗等传统方法之后又一条前景光明的治疗途径。RFA治疗创伤小、并发症少而轻, 患者恢复快、生活质量高, 某种程度上可部分替代肝癌(尤其小肝癌)的手术治疗。尽管如此, 临床工作中常发现RFA后肝内肿瘤快速广泛复发的现象。本研究通过总结我科有随访记录的HCC患者874例的治疗资料, 以探讨RFA后肝内肿瘤快速广泛复发的发生机制和影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 1999-12/2006-04, 我院共有HCC 926例患者接受了超声引导下经皮RFA术。患者年龄

12-83(平均54.6)岁。因各种原因(如严重肝硬化、凝血机制障碍和心肺功能不全等)未行手术者根据超声、CT或MRI等影像学表现及甲胎蛋白(AFP)加以确诊, 少数仍未明确者实施针刺活检。既往曾接受过外科切除者根据影像学、AFP以及术后病理加以诊断。患者详细资料见表1。本组患者符合下列条件: (1)无同时存在的肝外脏器转移; (2)病灶数目 < 7 个; (3)患者拒绝手术而选择RFA; (4)原发性肝癌(HCC)诊断明确; (5)无出血倾向(PT时间延长 < 4 s, 血小板计数 $> 4 \times 10^{12}/L$); 肝功能Child B级以上或经保肝治疗后达到B级以上(尤其总胆红素 < 40 mmol/L); 无明显腹水; (6)肿瘤能够超声下精确定位; (7)肿瘤远离主要血管、胆管和空腔脏器至少0.5 cm; (8)单一肿瘤最大直径 < 8 cm, 多发肿瘤最大直径 < 5 cm; (10)身体状况不适合肝脏外科切除术。

1.2 方法 治疗采用Electromed 106 HiTT射频治疗系统(Berchtold. Wir helfen)以及RF2000型射频治疗系统(Radio Therapeutics Corp.)。前者治疗针为17G单针电极, 最大输出功率60 W。后者电极针为多极特制带鞘针(LeVeen 3515), 最大输出功率100 W, 展开直径为4.0 cm。直径 < 3 cm的肿瘤2种电极针均可选用, 3 cm以上者采用可张开式电极, 4 cm以上者应用可张开式电极针实施多电极、多位点治疗。

术前根据肿瘤部位和大小给予局麻或持续硬膜外麻醉(肿瘤较大或过多者可采用全麻)。B超引导下于肋间或肋缘下进针, 注意避开主要血管和胆管的较大分支。刺入肿瘤后推出电极针, 电极的最佳位置必须保证肿瘤周围0.5-1 cm正常肝组织完全热凝坏死。治疗初始功率为50 W, 间隔1 min增加10 W渐至90 W。当阻抗显著上升和输出功率自动降至10 W以下时, 1次热凝或再次热凝结束后拔除电极结束治疗。RFA后第1天常规检查血常规和肝功能。

治疗后30-45 d通过CT/MRI及AFP实施第1次复查, 以评估治疗效果。CT/MRI检查后在消融灶边缘或内部没有病理性增强定义为肿瘤完全坏死。肝内肿瘤较射频前数目增多(新生肿瘤, 数目 ≥ 2 个以上)或体积明显增大并存在边缘或内部增强定义为“快速广泛复发”(即爆发性新生肿瘤形成和消融灶局部广泛复发)。

926例患者均在术后通过回院复查、电话和信件等方式进行随访。分析10个可能影响肿瘤射频后快速复发的变量, 包括肝功能Child-Pugh分级、肿瘤数目、大小、部位、生

表 1 926例HCC患者的基本资料 (n, %)

特征	n	%
性别		
男	728	78.6
女	198	21.4
Child-Pugh肝功能分级		
A	737	79.6
B	183	19.8
C	6	0.6
病灶数目		
单个	539	58.2
多个	387	41.8
肿瘤生长方式		
浸润性	308	33.3
非浸润性	614	66.7
AFP值		
<20 ng/L	197	21.3
>20 ng/L	729	78.7
外科手术		
有	723	78.1
无	203	21.9
术前TACE		
有	585	63.2
无	341	36.8

长方式、AFP值、肿瘤分化程度、有无门脉癌栓、射频治疗系统类型(或电极针类型)以及术前有无实施肝动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization, TACE).

统计学处理 用 χ^2 检验对所有计数资料进行统计学处理, 对有统计意义的因素再作多因素非条件Logistic逐步回归分析, $P<0.05$ 为显著相关. 数据均应用SPSS12.0统计软件进行分析.

2 结果

874例患者得到有效随访记录. 统计PRFA术后30-45 d第1次复查时肿瘤的消融情况. 54例患者术中超声显示病灶完全覆盖, 术后第1次复查发现肿瘤快速广泛复发或新生, 其中42例术前AFP高于正常, 术后第1次复查时38例出现AFP值迅速增加, 4例基本没有变化. 12例术前AFP正常者术后第1次复查时均未出现升高.

单因素分析发现, 多发性肿瘤与单发性肿瘤($P<0.001$), 位于门脉分支附近的肿瘤与远离门脉分支者($P<0.001$), 分化程度良好与分化不良者($P=0.008$), 浸润性生长的肿瘤与边缘较清晰者($P=0.010$)相比以及术前存在血管侵袭或门脉癌栓者($P=0.014$)均易发生RFA后肿瘤快速

表 2 874例肝癌患者射频后快速广泛复发单因素分析结果 (n, %)

指标	快速广泛复发		P
	无	有	
Child-Pugh肝功能分级			
A	678	39	0.093
B	136	15	
C	6	0	
病灶数目			
单个	489	18	0.000
多个	331	36	
AFP 值			
<20 ng/L	177	12	0.866
>20 ng/L	643	42	
肿瘤大小			
<3 cm	589	33	0.216
3-5 cm	237	15	
5-8 cm	48	6	
肿瘤类型			
浸润性	252	26	0.010
非浸润性	568	28	
门脉癌栓			
无	712	40	0.014
有	108	14	
肿瘤部位			
远离主要血管分支	644	22	0.000
主要血管分支附近	176	32	
射频发生器类型			
RF2000	519	31	0.387
HITT	301	23	
肿瘤分化程度			
I - II	16	0	0.008
III	618	32	
IV	187	22	
术前股动脉化学栓塞			
有	527	26	0.020
无	293	28	

广泛复发. 术前曾接受TACE者与未行TACE者更常见术后肿瘤广泛快速复发($P=0.020$, 表2). 而患者的年龄、性别、大小、射频治疗系统(或电极针类型)、术前AFP的大小、肝硬化的程度等指标与术后快速广泛复发未见明显相关性.

将上述6个变量同时引入非条件Logistic逐步回归分析模型, 筛选出4个RFA后肿瘤广泛快速复发的危险因素, 分别为肿瘤类型($OR=2.647$, $P<0.001$)、门脉癌栓($OR=1.341$, $P<0.001$)、肿瘤部位($OR=0.197$, $P=0.006$)和射频前有无进行TACE($OR=1.512$, $P=0.042$). 其他均被排除(表3).

■ 相关报道

有关射频消融后肿瘤快速广泛复发的报道较少, 有限的研究显示此种并发症与门脉癌栓的存在有关, 射频消融前TACE治疗某种程度上也促进了该并发症的发生.

■创新盘点

本文通过总结874例原发性肝癌患者的治疗资料,探讨射频消融后肝内肿瘤快速广泛复发的发生机制和影响因素。

表 3 874例肝癌患者射频后快速广泛复发危险因素的Logistic逐步回归分析结果

相关因素	参考估计值	标准误(SE)	OR	P	95% CI
常数	-6.329	0.398			
病灶数目	0.581	0.163	1.482	0.064	1.024-2.532
肿瘤类型	1.110	0.186	2.647	0.000	2.002-4.634
门脉癌栓	0.384	0.071	1.341	0.000	1.127-1.652
肿瘤部位	0.548	0.197	1.635	0.006	1.190-2.642
分化程度	0.011	0.365	1.125	0.846	0.497-2.002
术前TACE	0.412	0.236	1.512	0.042	1.047-2.029

3 讨论

RFA是近年来肝癌治疗的新进展之一,其较大并发症的发生率为5%-15%^[3-4],主要包括包膜坏死、腹腔内出血、包膜下出血、胆囊炎、肝脓肿以及相邻空腔脏器穿孔等。近年来,人们开始注意到射频后肿瘤的快速广泛复发问题。

据我们所知, Seki *et al*^[5]首次报道了这种RFA后并发症,该例患者RFA前接受了TACE。作者认为肿瘤术后快速侵袭性复发与肿瘤发生的生物学特性有关,肿瘤坏死后细胞间黏附力减低, TACE则进一步推动了肿瘤细胞的播散。 Ruzzenente *et al*^[6]也报道, 87例伴有肝硬化的HCC患者中4例(4.59%)实施射频后获得了初始局部完全坏死,但治疗后1 mo即发生肝内快速新生物形成,证实术前AFP升高以及肿瘤位于门脉主要分支附近是该并发症的风险因素。与之相似,我们也发现位于主要血管附近的肿瘤实施RFA后更容易发生肿瘤快速广泛复发(15.4%)。 Ruzzenente将之归因为下列机制: (1)伴有血管侵袭的肿瘤具有肿瘤内部压力升高的特征。 RFA期间能量的释放可能增加了肿瘤内部的压力,助长了肿瘤在血管内的播散^[7]。 (2)可张开式电极展开的子针可能推动有迁移能力的肿瘤细胞进入门脉分支。 (3)操作后产生的动静脉瘘可能促进了肿瘤细胞移动进入门静脉循环^[3,8]。上述推断建立在应用可张开式电极的基础上,从我们的研究来看,相比可张开式电极, HITT电极在减少术后肿瘤快速广泛复发方面并无优越之处,因此上述第二种机制的推断有待进一步论证。

本研究还发现血管浸润也与射频后快速广泛复发有关。这可能与门脉癌栓患者更容易发生广泛播散,在射频治疗前肝内可能已经形成多个转移的微环境有关,而RFA可能进一步促成了肿瘤的爆发性发生。 Takada *et al*^[9]也报道了2例RFA后伴有门静脉血栓形成的快速侵袭性复发

的病例,并认为治疗后肿瘤周围的不可见卫星结节仍旧存在活力,射频治疗后便以1种浸润性的方式快速生长起来。由于卫星结节可能来源于门静脉系统的肝内转移,先前存在的微转移灶可能与门脉癌栓有关。射频的热效应可能增加了肿瘤的恶性潜力,造成这种快速进展。

另外,从本研究来看,射频后的广泛快速复发也与肿瘤的生长方式有关,浸润性生长者更易发生,这可能与RFA未能完整涵盖整个肿瘤边缘、甚至建立一个安全边缘(一般1 cm以上)有关,而术前TACE对肿瘤边缘血管的封堵效应某种程度上可以弥补这一缺陷,因此术前实施肝动脉化学栓塞可能会起到抑制或延迟射频后肿瘤广泛快速复发的效果。

事实上,本研究也涉及了该方面的探讨。与Seki *et al*的结果相反,本组患者RFA前实施TACE不仅没有增强肿瘤细胞的传播,相反由于化疗药物和碘油的长期作用,尤其对较小病灶的摧毁作用和肿瘤周围血管的封闭作用,射频后肿瘤更少出现广泛快速复发。既往有不少学者^[10-12]探讨了TACE对肝癌RFA治疗效果的影响,大多数均证实术前TACE对于防止或延缓肿瘤复发或新生,延长生存期均有着积极的意义。我们认为,对于肿瘤较大、多发、位于肝门部等状况下的肝癌患者最好应在RFA前先应用TACE,这对于增强消融效果,防止RFA后肿瘤快速广泛复发有着重要价值。

值得一提的是,本研究的单因素分析发现肿瘤分化程度及肿瘤数目也与射频后快速广泛复发有关,但Logistic回归分析却不支持二者作为RFA后肿瘤快速广泛复发的独立影响因素。理论上讲,由于分化能力差的肿瘤细胞更容易发生脱落和血管侵袭,进而引起肿瘤的爆发性发生,但RFA可能尚无力对该过程产生强烈影响。另外,多灶性发生的肿瘤具有更难抑制的发生

速度和强度, 该类患者的免疫功能可能较单发者更为低下, 因而肿瘤细胞的侵袭活性更强. 尽管多项研究^[13-15]证实RFA灶周围表现为免疫活性提高, 但对于处于影像学显示范围之外的肿瘤仍然无能为力, 因此RFA后发生肿瘤的广泛新生可能更取决于肿瘤本身的分子生物学性质, 而与RFA的实施与否无关.

总之, RFA后肿瘤快速广泛复发尽管较少见, 但应引起高度重视. 对于位于主要门脉分支处、浸润性生长, 尤其已经存在血管侵袭的患者更应该仔细评估. 最好RFA前实施TACE治疗, 如此才可能最大限度防止该并发症的发生.

4 参考文献

- 1 Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89: 2266-2273
- 2 Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67
- 3 Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 1206-1222
- 4 de Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, Gamal El Din M, Letoublon C, Elias D. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 695-700
- 5 Seki T, Tamai T, Ikeda K, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, Nakagawa T, Inoue K. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous radiofrequency ablation in the primary tumour region. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 291-294
- 6 Ruzzenente A, Manzoni GD, Molfetta M, Pachera S, Genco B, Donatiggio M, Guglielmi A. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after Radiofrequency Ablation. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1137-1140
- 7 Tanaka T, Yamanaka N, Oriyama T, Furukawa K, Okamoto E. Factors regulating tumor pressure in hepatocellular carcinoma and implications for tumor spread. *Hepatology* 1997; 26: 283-287
- 8 Catalano O, Esposito M, Nunziata A, Siani A. Multiphase helical CT findings after percutaneous ablation procedures for hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2000; 25: 607-614
- 9 Takada Y, Kurata M, Ohkohchi N. Rapid and aggressive recurrence accompanied by portal tumor thrombus after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 332-335
- 10 Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; 16: 661-669
- 11 Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, Aoyama K, Ishikawa T, Tajima K, Yokoyama Y, Takami T, Omori K, Kawaguchi K, Tsuchiya M, Terai S, Sakaida I, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation with cooled electrodes combined with hepatic arterial balloon occlusion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 171-178
- 12 Liem MS, Poon RT, Lo CM, Tso WK, Fan ST. Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4465-4471
- 13 Wissniowski TT, Hansler J, Neureiter D, Frieser M, Schaber S, Esslinger B, Voll R, Strobel D, Hahn EG, Schuppan D. Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res* 2003; 63: 6496-6500
- 14 van Duijnhoven FH, Rovers JP, Engelmann K, Krajina Z, Purkiss SF, Zoetmulder FA, Vogl TJ, Terpstra OT. Photodynamic therapy with 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin for colorectal liver metastases is safe and feasible: results from a phase I study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 808-816
- 15 Yu HC, Moon JI, Jin ZW, Lee DY, Kim CY, Song CH, Cho BH. Effect of radiofrequency ablation of the liver on cell-mediated immunity in rats. *World J Surg* 2005; 29: 739-743

■同行评价

本研究信息充足, 内容新颖, 符合伦理学要求, 具有一定的临床参考价值.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2008-06-08)