

高龄原发性肝癌射频治疗疗效分析

尹珊珊 王艳滨 杨薇 严昆 高文 陈敏华

【摘要】 目的 观察高龄原发性肝细胞癌(HCC)患者射频消融治疗(RFA)疗效及 RFA 对肝功能及生命质量的影响。方法 超声引导 RFA 治疗的 225 例 HCC 患者为本文研究对象;非老年组(年龄 ≤ 60 岁)109 例;老年组(年龄 > 60 岁)116 例中,年龄 ≥ 70 岁者 50 例,52.6%(61 人)合并其他疾病。治疗前两组病灶大小,肝功能分级均无显著差异。比较两组 RFA 疗效、生存期、生存率、生命质量变化及对肝功能的影响。结果 两组消融成功率,局部肿瘤进展率均无明显差异。平均生存期非老年组为(43.31 \pm 3.16)个月,老年组为(41.07 \pm 2.50)个月,两组无统计学差异。老年组 RFA 治疗前后生命质量得分无显著差异;治疗后,老年组社会功能领域得分高于非老年组,两组生命质量总得分及其他领域得分均无显著差异。两组患者治疗前与治疗 1 个月的谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素水平均无明显差异。结论 RFA 对不适合手术治疗的高龄 HCC 患者,可获得良好疗效,并保持患者较高的生命质量;对高龄患者可作为首选治疗方法之一。

【关键词】 肝细胞癌;射频消融

The efficacy of radiofrequency ablation in treatment of hepatocellular carcinoma in aged patients

YIN Shanshan, WANG Yanbin, YANG Wei, et al

Department of Ultrasound, School of Clinical Oncology, Peking University, Beijing 100036, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) in treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) and its effect on the quality of life and liver function in aged patients. Methods Two hundreds and twenty five HCC patients undergoing ultrasound-guided RFA were allocated into the young group (with the age no more than 60 years, 109 cases) and the aged group (with the age more than 60 years, 116 cases), in which 50 cases (43.1%) were in age more than 70 years and 52.6% (61 cases) had concomitant cerebrovascular and cardiovascular diseases or diabetes mellitus and so on. There were no statistical differences between two groups in tumour sizes and Child-Pugh stages. Indexes including ablation success rate, local tumor progression rate, survival rate and the quality of life were obtained for analysis and comparison. Results There was no statistically significant difference between the aged group and the young group in the ablation success rate (95.5% vs 93.9%) and the local tumor progression rate (14.7% vs 9.2%). The mean cumulative survival time was (41.07 \pm 2.50) months in aged group and (43.31 \pm 3.16) months in young group, with no statistically significant difference between them ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in quality of life after RFA treatment except the social functions (32.9 \pm 10.2 in aged group and 25.8 \pm 9.4 in young group, $P = 0.048$). The ALT, AST and the total bilirubin level before and one month after RFA treatment had no statistically significant difference between the two groups. Conclusion RFA is generally effective and safe in treating aged HCC patients who are not the candidates for surgery.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation

手术切除是治疗原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的有效方法,但老年人多伴有心血管、呼吸系统等疾病,承受外科手术的能力差。近年

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为局部治疗 HCC 的微创手段经大量研究证实有效^[1-3]。本研究目的是观察高龄 HCC 患者 RFA 治疗后疗效及 RFA 对肝功能及生命质量的影响,探讨适合高龄 HCC 患者的治疗手段。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2000 年 1 月至 2005 年 3 月,225 例

收稿日期:2005-05-17

基金项目:北京市科委重大项目培育专项资助(课题编号:0005190040431)

作者单位:100036 北京市,北京大学临床肿瘤医院超声科

作者简介:尹珊珊,女,1970 年 10 月生,北京人,医学博士,副主任医师。Tel:010-88121122-2141, E-mail: yshshmd@yahoo.com.cn

经超声引导穿刺活检或手术病理确诊且行超声引导经皮 RFA 治疗的 HCC 患者;男性 178 例,女性 47 例,平均年龄(59.0 ± 12.1)岁(24~87 岁);肝功能 I 级 123 例,II 级 90 例,III 级 12 例。RFA 前 93 例 AFP 升高,最高达 9934 ng/ml(正常 0~7 ng/ml)。本研究分两组:非老年组(年龄 ≤ 60 岁)109 例;老年组(年龄 > 60 岁)116 例,年龄 ≥ 70 岁者占 43.1%(50 例)。治疗前老年组 52.6%(61 人)合并其他疾病,如心脑血管病,糖尿病,阻塞性肺病、肾功能不全等,21 人(18.1%)至少合并两种以上疾病。非老年组 20 人(18.3%)合并上述疾病,合并两种以上疾病者 4 人(3.7%)。两组临床资料比较见表 1。

表 1 RFA 治疗前两组病例临床资料比较(例数)

资料	非老年组 (n = 109)	老年组 (n = 116)	P 值
男/女	94/15	84/32	> 0.05
平均大小*			
≤ 3 cm	43	28	
3~5cm	43	59	
≥ 5 cm	23	29	
AFP 升高	46	47	> 0.05
Child-Pugh 分级	54/51/4	69/39/8	> 0.05
合并疾病	20	61	< 0.05
心脑血管病	11	47	
糖尿病	8	19	
肿瘤	5	3	
其他	1	15	

注: * 平均大小非老年组为(3.71 ± 1.33)cm,范围 1.58~8.0 cm,老年组为(4.02 ± 1.26)cm,范围 2.0~7.1 cm; $P > 0.05$

1.2 仪器 美国产 RITA 射频肿瘤消融系统 1500 型,主机能量 150 W,发生器频率 460 kHz;14G 绝缘电极针内设 9 根细针,伞状展开后形成直径 2.0~5.0 cm 大小可调控的球形热凝固灶。超声引导装置为 ALOKA SSD-2000、4000 彩超仪,探头频率 3.5~5.0 MHz。

1.3 治疗方法 治疗标准:病灶数目 ≤ 5 个;无门静脉瘤栓及肝外转移灶;凝血时间 $> 60\%$,血小板 $> 60\ 000/\mu\text{l}$ 。治疗原则:确认肿瘤大小,浸润范围,消融范围超出癌周 0.5~1 cm,采用 5 cm 消融灶治疗 > 3.5 cm 肿瘤需多灶重叠消融(本研究获北京大学临床肿瘤医院伦理委员会的认可,患者术前签定知情同意书)。

1.4 麻醉方法 采用 1%利多卡因局部麻醉+清醒镇静术(静脉注射咪唑安定 2.5~5.0 mg+芬太尼 50~100 μg)。邻近膈肌或肝表面的肿瘤为局部麻醉加静脉全麻(丙泊酚每次 1~2 mg/kg+芬太尼 50~100 μg)。

1.5 疗效评价 随访采用射频治疗后 24 h 内或 1 个月增强 CT 检查;根据 2003 年发表的关于肿瘤热消融治疗报道的规范化建议^[4],消融成功定义为根据治疗原则消融区域超越肿瘤、边缘清晰、无增强;消融不完全(肿瘤残留)为消融灶周边可见结节状、不规则强化;其后每隔 2~3 个月、1 年后每隔 4~6 个月行 CT 检查,结合超声或肿瘤标记物检查等,综合判断局部肿瘤进展情况(肿瘤复发或新生)。螺旋 CT(plus 4, Siemens, German)扫查每 5 mm 层距,7.5 mm/s 床移动速度,以 3 ml/s 的注射速度注射 100 ml 非碘造影剂(300 mg 碘/ml,欧乃派克,Amersham, Shunhai, China)。

1.6 生命质量量表 随机选取 15 名老年,16 名非老年患者进行生命质量问卷调查。采用适用于中国 HCC 患者的生命质量测定量表(quality of life for liver cancer, QOL-LC V2.0)^[5],含躯体功能、心理功能、症状/副作用和社会功能 4 个主要领域(22 个条目),各领域得分为其包含条目得分之和;生命质量总分为 4 个领域得分之和,得分越高表明生命质量越好。

1.7 统计分析 SPSS10.0 统计软件进行统计。 t 检验比较生命质量总分及各领域得分;Kaplan-Meier 生存分析计算生存率; $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 疗效 225 例 319 个 HCC 灶消融成功率为 94.7%(302/319 灶),平均消融灶数为(2.8 ± 1.8)灶;总局部肿瘤进展率 11.9%(38/319 灶);平均生存期为(43.52 ± 2.12)个月。RFA 前 93 例 AFP 升高者中,65 例治疗后 1~2 个月 AFP 下降,其中 49 例降至正常范围。老年和非老年组 HCC 患者 RFA 疗效比较见图 1(ABCD),表 2。

RFA 治疗后平均生存期非老年组为(43.31 ± 3.16)个月,老年组为(41.07 ± 2.50)个月, ≥ 70 岁者为(40.42 ± 3.65)个月,统计学均无显著差异($P > 0.05$,表 3)。

2.2 生命质量得分 老年组 RFA 治疗前后生命质量得分无显著差异($P > 0.05$);治疗后,老年组社会功能领域得分高于非老年组;两组的生命质量总分及其他领域的得分均无显著差异(表 4,5)。

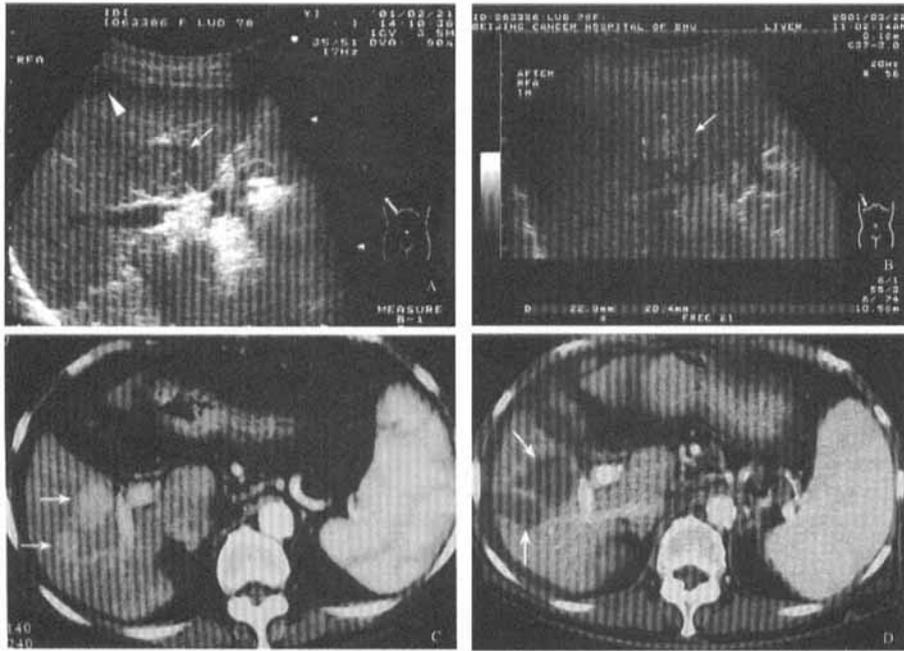


图1 一例 HCC 患者 RFA 治疗前后的比较

- A. 患者女性,78岁,乙型肝炎肝硬化10年,体检发现HCC。RFA治疗前,超声可见肝右叶两个实性占位,其中之一为大小为3cm弱回声实性占位(↙),肝前可见腹水(△)
- B. RFA治疗后1个月,肝右叶病灶缩小,呈强回声(↙),肝前腹水消失
- C. RFA治疗前,增强CT可见肝右叶两个强化病灶
- D. RFA治疗后1个月,增强CT肝右叶两个病灶被完全消融,未见强化

表2 不同年龄组 HCC 患者 RFA 疗效比较

分组	消融成功率		局部肿瘤进展率	
	% (例数)	% (灶数)	% (例数)	% (灶数)
老年组	94.0(109/116)	95.5(149/156)	19.0(22/116)	14.7(23/156)
≤3cm	92.9(26/28)	94.6(35/37)	7.1(2/28)	5.4(2/37)
3~5cm	94.9(56/59)	96.3(78/81)	16.9(10/59)	12.3(10/81)
≥5cm	93.1(27/29)	94.7(36/38)	34.5(10/29)	28.9(11/38)
非老年组	90.8(99/109)	93.9(153/163)	12.8(14/109)	9.2(15/163)
≤3cm	97.7(42/43)	98.7(77/78)	14.0(6/43)	7.7(6/78)
3~5cm	93.0(40/43)	94.4(51/54)	9.3(4/43)	7.4(4/54)
≥5cm	73.9(17/23)	80.6(25/31)	17.4(4/23)	16.1(5/31)

表3 不同年龄组 HCC 患者 RFA 后生存率(%)

组别	不同生存时间(月)的累计生存率/无瘤生存率(%)				
	6	12	24	36	48
老年组	97.30/98.21	83.84/88.35	66.54/59.61	59.59/41.78	20.55/20.55
非老年组	98.07/96.13	85.46/82.44	66.23/61.78	53.01/40.26	29.53/29.53

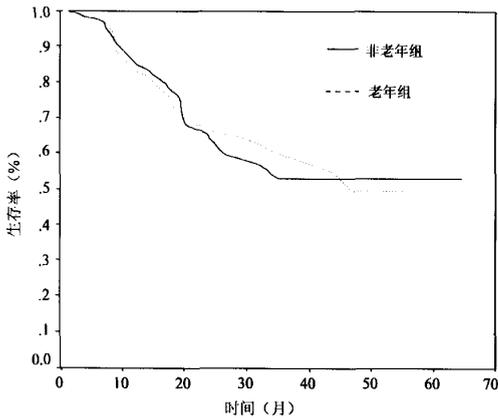


图2 老年组与非老年组 HCC 患者累计生存率比较

表4 高龄 HCC 患者 RFA 治疗前后生命质量评分比较 (n = 15)

项目	治疗前	治疗后
躯体功能	44.5 ± 7.4	44.5 ± 5.9
心理功能	46.9 ± 7.6	47.0 ± 8.3
症状/副作用	43.9 ± 6.2	45.9 ± 6.0
社会功能	36.7 ± 6.6	32.9 ± 10.2
总分	172.0 ± 18.9	170 ± 22.9
自评	74.1 ± 12.5	74.3 ± 12.9

表5 RFA 治疗后不同年龄组生命质量比较

项目	非老年组 (n = 16)	老年组 (n = 15)
躯体功能	49.2 ± 7.9	44.5 ± 5.9
心理功能	48.0 ± 7.9	47.0 ± 8.3
症状/副作用	45.5 ± 3.7	45.9 ± 6.0
社会功能	25.8 ± 9.4	32.9 ± 10.2*
总分	168.6 ± 18.1	170 ± 22.9
自评	75.9 ± 9.5	74.3 ± 12.9

注:与非老年组相比, $t = 2.098$, * $P = 0.048$

2.3 肝功能比较及并发症 两组患者治疗前与治疗 1 个月的谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil) 三项指标均无明显差异 (表 6)。

表6 不同年龄组治疗前后肝功能比较

分组	ALT (U/ml)	AST (U/ml)	TBil (μmol/L)
老年组			
治疗前	43.4 ± 32.7	49.9 ± 31.5	38.6 ± 14.5
1个月**	55.4 ± 67.8	61.2 ± 57.8	41.3 ± 15.6
非老年组			
治疗前	51.5 ± 33.7	55.7 ± 44.4	35.4 ± 11.2
1个月	61.3 ± 42.3	68.2 ± 51.6	38.6 ± 17.2

注:与治疗前相比, * $P > 0.05$ 。与非老年组治疗后相比,

** $P > 0.05$

万方数据

共 8 例患者出现并发症: 出血 2 例, 肠穿孔 1 例, 胆管损伤 2 例, 胆囊炎 2 例, 膈肌损伤 1 例, 皮肤损伤 1 例。两个年龄组之间并发症发生率无明显差异。无一例与 RFA 治疗相关死亡。

3 讨论

随着外科的进展及术式的改变, 老年 HCC 的手术死亡率明显降低。但老年患者因肝功能机能减退, 慢性并发症多, 手术切除率低, 手术适应证较非老年人严格。Dimick 等^[6]报道 HCC 患者手术切除后, 住院死亡率随年龄增加升高 (< 65 岁为 4.7%, > 65 岁为 7.8%)。

临床常采用经导管肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 和经皮酒精注射 (percutaneous ethanol injection, PEI) 等非手术方法治疗高龄 HCC 患者, 但远期疗效不理想; 近年大量研究证实, RFA 对 HCC 局部灭活较 TACE 及 PEI 效果为佳, 对肝功能损害明显轻缓。

3.1 不同年龄组比较 本研究老年组患者有 52.6% 合并其他疾病, 21 人至少合并两种以上疾病, 多数因不符合手术适应证而行 RFA 治疗; 非老年组 18.3% 合并其他疾病。两组的消融成功率、局部肿瘤进展率、平均生存期无显著差异, 可见高龄患者虽多合并其他病症, RFA 仍可获得良好疗效。有作者^[7]应用 TACE + 中药治疗发现, 3~5 年生存率老年组明显高于对照组 (51.0%, 28.8% 比 28.4%, 13.4%), 其原因可能为其机体代谢功能低下, 癌细胞发展缓慢。本研究老年组 6 个月, 1、2、3 年的整体生存率分别为 97.30%, 83.84%, 66.54%, 59.59%, 非老年组为 98.07%, 85.46%, 66.23%, 53.01%, 两组无明显差异。

3.2 生命质量 除生存率和生存期等传统的疗效评价指标外, 生命质量评分也日益成为疗效评价指标之一。本研究高龄 HCC 患者 RFA 治疗前后生命质量得分无显著差异; RFA 治疗后, 社会功能领域得分老年组明显高于非老年组, 这可能由于高龄患者多数能够平和面对患病的现实, 心理状态优于青壮年。而生命质量总得分及其他领域得分均与非老年组, 无显著差异。上述结果表明, RFA 不仅能有效治疗不适合手术的高龄 HCC 患者, 同时也有利于保持较高生命质量。

3.3 肝功能及并发症 研究表明 RFA 作为一种微创治疗手段具有比手术创伤小、平均住院日短、肝功能损伤小的优点^[8]。本研究两组患者治疗前与治疗

后1个月复查的ALT、AST、TBil水平均无明显差异,再次证明了RFA对肝功能损伤小。治疗过程中共有8例发生并发症,两个年龄组之间并发症发生率无明显差异。

本研究显示,RFA对不适合手术治疗的高龄HCC患者可取得良好的疗效,同时可保持患者较高的生命质量,故对高龄患者为适宜的首选治疗方法之一。

参考文献

- 1 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*, 2000, 214: 761-768.
- 2 Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*, 2001, 221:159-166.
- 3 陈敏华,刘吉斌,严昆,等.超声引导射频消融治疗肝脏恶性肿瘤. *中华超声影像学杂志*,2001,10:404-407.
- 4 Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd III GD, et al. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology*, 2003, 228: 335-345.
- 5 Wan CH, Fang JQ, Zhang CZ, et al. Development and evaluation of a quality of life scale for patients of liver cancer. *Chin J Behav Med Sci*, 1998, 7:170-173.
- 6 Dimick JB, Cowan JA Jr, Knol JA, et al. Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg*, 2003, 138: 185-191.
- 7 郭伟剑,于尔辛,宋明志. 52例老年人肝癌非手术综合治疗疗效评价. *中华老年医学杂志*, 1999, 12:328-330.
- 8 Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg*, 2004, 240: 102-107.

(上接第190页)

参考文献

- 1 Jurkovicova I, Celec P. Sleep apnea syndrome and its complications. *Acta Med Austriaca*, 2004,31:45-50.
- 2 陈光辉,刘玲玲,王士雯,等.睡眠呼吸暂停综合征与心脑血管疾病的相关性研究. *中国临床康复*, 2004,8:1039-1041.
- 3 张文莉,王士雯,陈光辉.睡眠呼吸暂停综合征与心血管病的关系. *中华老年心脑血管疾病杂志*, 2002,4:53-55.
- 4 Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*, 2003, 124: 936-941.
- 5 李莉,贡建凤,谢晋湘,等.睡眠呼吸暂停综合征与高血压. *中华心血管病杂志*, 2001,29:524-526.
- 6 Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2003,107:1671-1678.
- 7 Sevag B, Stuart LG, George MP. Cardiovascular consequences of sleep-related breathing disorders. *Heart Dis*, 2002,4:296-305.
- 8 Jurkovicova I, Celec P. Sleep apnea syndrome and its complications. *Acta Med Austriaca*, 2004,31:45-50.
- 9 Suzuki R, Akashiba T, Saito O, et al. Risk factors in development of sleep apnea syndrome - a large population study using a simple monitoring system. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2002,40:653-659.
- 10 Laaban JP. Sleep apnea syndrome and obesity. *Rev Pneumol Clin*, 2002, 58:91-98.
- 11 Ferrario CM, Richmond RS, Smith R, et al. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis. *Am J Ther*, 2004,11:44-53.
- 12 卫洪昌,朱冬胜,朱晓梅,等.益心口服液预处理对急性心肌缺血大鼠CEC,血浆ET,CGRP及心肌病理形态学的影响. *药学实践杂志*, 1999,17:202-204.
- 13 韦继明.慢性阻塞性肺疾病和慢性肺心病患者TXB₂,6-酮-PGF_{1α},GMP-140测定的临床意义. *放射免疫学杂志*, 1999,12:113-114.