

# 超声引导下经皮无水乙醇注射联合射频消融治疗 中晚期肝癌的效果

刘申颖<sup>1,2</sup>, 施彦卿<sup>1,2</sup>, 梅鹏飞<sup>1,2</sup>, 李志英<sup>1,2</sup>, 雷霞<sup>1,2</sup>

(1.九江学院附属医院消化内科, 江西 九江 332000;

2.九江学院附属消化内科研究所, 江西 九江 332000)

**摘要:**目的 观察超声引导下经皮无水乙醇注射(PEI)联合经皮射频消融(PRFA)治疗中晚期肝癌(HCC)的临床有效性和安全性。方法 选择 2010 年 1 月~2016 年 12 月在我院诊断为 III~IV 期 HCC 的患者 85 例,根据数字随机法分为 A(28 例)、B(29 例)、C(28 例)三组,A 组患者用 PEI 开始治疗,1~2 周后予 PRFA 治疗;B 组患者先行 PRFA 治疗,1~2 周后行 PEI 治疗;C 组患者同时接受 PEI 和 PRFA 治疗。随访 6 个月~3 年,比较三组患者生存率、肿瘤消融坏死体积、消融后体积、完全消融率、无水乙醇用量、射频能量及肝功能损害指数(谷丙转氨酶和总胆红素水平)。结果 A 组患者生存率高于 B 组和 C 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B 组肿瘤消融坏死体积大于 A 组和 C 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B 组消融后体积小于 A 组和 C 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B 组完全消融率为 82.76%,高于 A 组的 71.43%和 C 组的 64.29%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );三组患者无水乙醇用量、射频能量能比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );三组治疗前后谷丙转氨酶和总胆红素水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 PEI 和 PRFA 治疗中晚期肝癌安全且有效的,其中以 PEI 联合 PRFA 序贯治疗效果为佳。

**关键词:**经皮无水乙醇注射;经皮射频消融术;肝癌;存活率;谷丙转氨酶;总胆红素

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.22.026

文章编号:1006-1959(2019)22-0087-04

## Ultrasound-guided Percutaneous Ethanol Injection Combined with Radiofrequency Ablation for Advanced Hepatocellular Carcinoma

LIU Shen-ying<sup>1,2</sup>, SHI Yan-qing<sup>1,2</sup>, MEI Peng-fei<sup>1,2</sup>, LI Zhi-ying<sup>1,2</sup>, LEI Xia<sup>1,2</sup>

(1.Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jiujiang University, Jiujiang 332000, Jiangxi, China;

2. Institute of Gastroenterology, Jiujiang University, Jiujiang 332000, Jiangxi, China)

**Abstract:** Objective To observe the clinical efficacy and safety of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection (PEI) combined with percutaneous radiofrequency ablation (PRFA) in the treatment of advanced liver cancer (HCC). Methods 85 patients with stage III~IV HCC diagnosed in our hospital from January 2010 to December 2016 were enrolled. According to the numerical randomization method, they were divided into three groups: A (28 cases), B (29 cases) and C (28 cases). Patients in group A were treated with PEI and treated with PRFA 1 to 2 weeks later. Group B patients were treated with PRFA first, and PEI was treated 1 to 2 weeks later. Group C patients were treated with PEI and PRFA. After 6 months to 3 years of follow-up, the survival rate, tumor ablation necrosis volume, ablation volume, complete ablation rate, absolute ethanol dosage, radiofrequency energy and liver function damage index (alanine aminotransferase and total bilirubin levels) were compared between the three groups. Results The survival rate of patients in group A was higher than that in group B and C, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The tumor ablation necrosis volume in group B was greater than that in group A and group C, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The volume of group B after ablation was smaller than group A and group C, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the complete ablation rate of group B was 82.76%, higher than 71.43% in group A and 64.29% in group C, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the amount of absolute ethanol in the three groups, there was no significant difference in radiofrequency energy ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the levels of alanine aminotransferase and total bilirubin between the three groups before and after treatment ( $P>0.05$ ). Conclusion PEI and PRFA are safe and effective in the treatment of advanced liver cancer. The sequential treatment with PEI combined with PRFA is better.

**Key words:** Percutaneous ethanol injection; Percutaneous radiofrequency ablation; Liver cancer; Survival rate; Alanine aminotransferase; Total bilirubin

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是消化系统的最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率较高<sup>[1]</sup>。HCC 患者的早期症状通常不典型,临床确诊时患者多处于中晚期<sup>[2]</sup>。因此, HCC 患者的手术切除根治率较低, 大约为 5%~20%<sup>[3]</sup>。局部肿瘤介入治疗是一种微创治疗手段, 由于其创伤小、并发症率低及效果好, 目前已成为治疗 HCC 的可选择措施之一<sup>[4]</sup>。近年来, 超声引导经皮乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI) 和经皮射频消融术(percuta-

neousradiofre quencyablation, PRFA) 是临床常用的局部肿瘤介入治疗手段, 在治疗较早期的肝细胞癌中的研究越来越多, 并且与手术切除的效果无明显差异<sup>[5]</sup>。PRFA 在治疗肿瘤时具有一些优点, 包括“热沉降”和“三维泄漏效应”, 也有研究开始报道用于身体特定区域的较大肿瘤的治疗, 取得一定的临床效果<sup>[6]</sup>。然而, 在没有“假包膜”背景的肿瘤消融的情况下, 注射期间存在酒精扩散的风险, 这可能损害正常肝组织。目前关于 PEI 和 PRFA 用于治疗早期肝细胞癌是安全并且有效的<sup>[6,7]</sup>, 但 PEI 联合 PRFA 用于治疗中晚期肝癌的研究较少, 其安全性尚不明确。因此, 本研究采用 PEI 联合 PRFA 治疗中晚期肝癌, 观察其临床效果, 现报道如下。

作者简介:刘申颖(1985.9-),女,江西吉安人,硕士,主治医师,主要从事肝癌的诊断和治疗工作

通讯作者:雷霞(1984.3-),女,江西九江人,硕士,主治医师,主要从事肝癌的诊断和治疗研究

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月~2016 年 12 月在九江学院附属医院诊断的Ⅲ~Ⅳ期(国际癌症控制联盟阶段)肝癌患者 85 例,其中男性 59 例,女性 28 例。患者均符合介入治疗的适应症,并且获得九江学院附属医院医学伦理委员会的批准并通过。在患者

接受治疗之前均告知患者及其家属,并提供知情同意书。按照数字随机法将患者分为 A(28 例)、B(29 例)、C(28 例)三组,三组患者性别、年龄、体重指数、ALT、总胆红素等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),研究可进行,见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	A 组( $n=28$ )	B 组( $n=29$ )	C 组( $n=28$ )	F	P
年龄(岁)	63.42±10.46	61.69±12.27	63.59±15.18	0.652	0.573
性别(男/女)	20/8	19/10	18/10	0.813	0.385
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.28±3.81	23.83±3.45	23.87±3.36	0.436	0.198
ALT(IU/L)	86.42±31.26	84.14±32.53	85.82±30.92	0.721	0.769
总胆红素(mg/dl)	2.08±0.91	2.12±1.09	2.06±1.32	0.633	0.485
肿瘤大小(cm)	4.83±1.14	4.42±1.26	4.68±1.18	0.412	0.932
肿瘤总数(个)	2.30±1.51	2.70±1.31	2.32±1.50	0.843	0.714
肝功能分级*				0.496	0.235
A	3	4	2		
B	18	17	19		
C	7	8	7		

注:\*肝功能分级标准采用 Child-Pugh 分级

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①所有肿瘤直径大小 $\leq 8$  cm,肿瘤总数 $\leq 6$  个;②研究患者既往未选择 PEI 和(或)PRFA 治疗。排除标准:①肝转移癌的患者;②原发性 HCC 合并生理妊娠;③具有严重凝血机制障碍的患者;④具有肝癌切除和化疗既往史的患者;⑤严重恶病质的患者;⑥预期寿命 $< 6$  个月的患者;⑦对治疗不耐受和(或)中断的患者;⑧失随访的患者。

1.3 方法 A 组患者先用 PEI 开始治疗,1~2 周后予 PRFA 治疗;B 组患者先行 PRFA 治疗,1~2 周后行 PEI 治疗;C 患者同时接受 PEI 和 PRFA 治疗。

1.3.1 PEI 治疗 患者取仰卧位,予利多卡因局部麻醉。在床旁超声引导下定位,经皮肝脏活组织检查将 22G EV 针(Hakko Co., Ltd., Tokyo, Japan)插入肝肿瘤,回抽注射器没有血液回流后再使用 10 ml 注射器,在 30~60 s 内将无水乙醇均匀地注入肿瘤位置。注射无水乙醇后,可在超声波处观察到高回声影从针尖处扩散。当高回声影完全覆盖肿瘤并超过边缘 $> 0.5$  cm 时停止注射。注射完成后,逐渐抽出穿刺针。由于在超声下观察到高回声影的扩散过程,操作中避免了药物溢出。取出穿刺针后,用纱布覆盖穿刺点,并嘱咐患者或患者家属压迫敷料 3~5 min。注射体积: $V=4/3\pi(r+0.5)^3$ ,其中 V 是总体积,r 是病变半径。

1.3.2 PRFA 治疗 患者取仰卧位,予利多卡因局部麻醉。床旁超声引导下定位,使用冷端 RF 系统(Valleylab, Boulder, CO, USA),单极冷循环系统,配

合电极线和板电极。输出频率调整为 $(1\pm 5\%)460$  kHz,最大功率 150 W,使用 14 G 套管针。在内针的顶部设置 7~12 个细针电极,拉伸通电后形成 5.0 cm 球形热凝固。PRFA 实际燃烧功率设定为 90 W,温度设定为 100℃。温度达到 100℃后,保持 15 min。完成单个 PRFA 后,超声下观察消融区域的回声较高,针对重复消融的肿瘤大小调整针电极的位置,以覆盖回声区域内整个靶肿瘤,消融区域超过肿瘤病灶 0.5~1 cm。完成处理后,取出拉伸电极,关闭针头燃烧后取出针头。射频功率的调整每次从 60 W 开始,并逐渐升高,直到阻抗显著增加并且功率自动降低。覆盖肿瘤所有边界的强回声的汽化范围用于减少何时终止治疗。每次使用前高温加热针头,防止出血和植入转移。

1.4 观察指标 随访 6 个月~3 年,比较三组生存率、肿瘤消融坏死体积、消融后体积、完全消融率、无水乙醇用量、射频能量及肝功能损害指数(谷丙转氨酶和总胆红素升高水平)。肿瘤体积计算公式: $V(\text{cm}^3)=4/3\times r_1(\text{cm})\times r_2(\text{cm})\times r_3(\text{cm})$ ,其中  $r_1$ =最长直径/2,  $r_2$ =最短直径/2,  $r_3$ =高度/2。肿瘤坏死体积=消融前体积-消融后体积。消融区确定:治疗后两周对比超声增强检查,消融区的血管和延迟期观察不到造影剂认为完全消融,射频能量(J)=瓦特(W) $\times$ 治疗时间(s)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件包处理数据。计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行方差分析检验,使用混合效应模型得到的 95%CI 进行成对检验。计数资料

用(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组肿瘤消融情况比较** 三组消融前体积比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );B组肿瘤消融坏死体积大于A组和C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B组消融后体积小于A组和C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B组完全消融率高于A组和C组,差异有

统计学意义( $P<0.05$ );三组无水乙醇用量、射频能量能比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

**2.2 三组肝功能损害比较** 治疗前,三组谷丙转氨酶和总胆红素水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,三组谷丙转氨酶水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );B组总胆红素较升高,但三组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表2 三组肿瘤消融情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	消融前体积( $\text{cm}^3$ )	消融后体积( $\text{cm}^3$ )	坏死消融体积( $\text{cm}^3$ )	完全消融率(%)	无水乙醇使用量(ml)	射频能量( $\times 10^3$ J)
A组	28	14.63 $\pm$ 4.22	7.08 $\pm$ 1.09	11.76 $\pm$ 4.19	71.43	7.64 $\pm$ 1.13	416.72 $\pm$ 43.76
B组	29	13.71 $\pm$ 4.81	6.92 $\pm$ 1.56	13.56 $\pm$ 3.68	82.76	7.43 $\pm$ 1.24	422.59 $\pm$ 38.48
C组	28	15.46 $\pm$ 4.52	7.19 $\pm$ 1.54	10.46 $\pm$ 3.76	64.29	7.82 $\pm$ 1.92	443.38 $\pm$ 39.86
统计值		$F=0.632$	$F=6.926$	$F=6.524$	$\chi^2=6.360$	$F=0.423$	$F=0.938$
P		0.425	0.046	0.023	0.047	0.725	0.546

表3 三组肝功能损害比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	ALT(IU/L)		OR	95%CI	P	总胆红素(mg/dl)		OR	95%CI	P
		治疗前	治疗6个月				治疗前	治疗6个月			
A组	28	86.44 $\pm$ 31.33	87.12 $\pm$ 32.13	0.237	0.132~0.328	0.319	2.018 $\pm$ 0.91	2.43 $\pm$ 1.01	0.286	0.216~0.768	0.532
B组	29	84.13 $\pm$ 32.52	86.92 $\pm$ 38.63	0.343	0.128~0.584	0.127	2.12 $\pm$ 1.09	2.76 $\pm$ 1.23	0.587	0.186~0.853	0.086
C组	28	85.76 $\pm$ 30.88	87.23 $\pm$ 41.52	0.226	0.142~0.386	0.298	2.06 $\pm$ 1.32	2.29 $\pm$ 1.58	0.237	0.134~0.326	0.376

**2.3 三组生存率比较** A组中4例患者死亡,其中1例原位肿瘤复发,1例死于肿瘤破裂出血,1例死于肿瘤栓塞阻塞肝动脉或门静脉出血,1例死于肝功能衰竭。治疗后2周~6个月出现死亡,生存率85.71%。B组共10例患者死亡,其中1例原位肿瘤复发,3例死于肿瘤破裂出血,3例肿瘤栓塞阻塞肝动脉或门静脉出血,2例因肝功能衰竭,1例患者死于肿瘤肝外肿瘤转移。治疗后1周~5.5个月出现死亡,生存率65.52%。C组中共有8例患者死亡,其中2例死于原位肿瘤复发,2例肿瘤破裂出血,1例肿瘤栓塞阻塞肝动脉或门静脉出血,3例死于肝功能衰竭。在治疗后1.5周~5.6个月出现死亡,生存率71.43%。三组中A组生存率最高,差异有统计学意义( $\chi^2=6.739$ , $P=0.043$ )。

## 3 讨论

超声引导下进行肿瘤局部治疗具有实时监测、准确引导、创伤性小、安全有效、操作简便及重复性好等优点<sup>[8,9]</sup>。这些优势使得超声引导下肿瘤局部治疗成为继手术技术、局部血管介入技术之后治疗肝癌的主要的方法之一<sup>[10]</sup>。超声引导技术旨在靶向治疗局部肿瘤、减轻症状、改善生活质量和延长生存时间。

超声引导的局部化学消融术包括将乙醇等化学物质注射到肿瘤中以诱导坏死,临床常用的化学注射剂包括无水乙醇、乙酸、热盐水或热蒸馏<sup>[11]</sup>。Sugiura S<sup>[12]</sup>首次应用PEI治疗肝癌,而后PEI被临床医师和患者广泛采纳和接受。由于注射所用的无

水乙醇的不均匀扩散和不可控性的缺点,目前PEI主要用于治疗较小的肝细胞癌。近些年来,有学者开始尝试将PEI用于5 cm左右的肝脏肿瘤<sup>[7]</sup>。Livraghi T等<sup>[13]</sup>研究显示,接受PEI治疗的1066例患者的3年、5年和7年生存率分别为72.3%、43.2%和27.0%。超声引导的局部间质热消融技术包括将能量传导到肿瘤中进而原位灭活肿瘤细胞。热消融技术包括射频、微波、激光、制冷和聚焦超声。Rossi S等<sup>[14]</sup>首先报道使用超声引导的PRFA治疗小肝细胞癌,同时获得较为理想的临床效果。PRFA不仅可用作治疗较大的肝细胞肿瘤的辅助治疗方法,也适用于那些不能耐受手术或不愿接受手术的患者。PRFA也是目前被认为是应用最广泛的消融方法<sup>[15]</sup>,但由于成本高和技术操作难度高限制了普及。

PEI联合PRFA在被认为是治疗特发性大肝癌的有效方法。该方法通过使用无水酒精减少通过脱水和凝固的肿瘤大小,从而提高PRFA消融的成功率并降低消融频率<sup>[16]</sup>,同时,射频电极中的冷循环可以防止电极尖端周围组织的沸腾和组织空腔的形成<sup>[17]</sup>。两者联合使用,可以发挥协同效应,本次研究结果显示,PEI联合PRFA在治疗中晚期肝癌患者生存率均高于60%,与既往的研究结果基本一致。充分说明了两者的联合应用的优势。

目前关于PEI和PRFA序贯进行或同时进行没有达成统一共识,并且关于无水酒精使用量和射频功率的定量比较的研究很少。中晚期肝癌的患者由

于自身体质较差,保守治疗无法提高生存时间<sup>[10]</sup>,而单独 PRI 或 PRFA 治疗的效果也不显著。本研究中, PRI 联合 PRFA 治疗中晚期肝癌具有一定的临床效果。虽然 PRI 联合 PRFA 同时治疗消融后体积和坏死消融体积最为理想,但由于患者生存率在三组中最低,因此并不建议推荐优先采用。本研究结果显示,在 PRFA 治疗前 1~2 周进行 PEI 治疗可以通过加强肿瘤消融坏死体积和减少肿瘤体积来改善患者的病情。同时,本研究结果显示,虽然治疗后三组患者的总胆红素和 ALT 较治疗前升高,但差异并无统计学意义( $P>0.05$ ),说明 PRI 联合 PRFA 治疗特发性大肝癌是安全的。而且在本次治疗中,酒精使用量和射频功率并没有增加。

总之,对于中晚期肝癌患者,使用 PEI 联合 PRFA 治疗可提高肿瘤消融率,患者生存率高,治疗安全性较高,其中以 PEI 联合 PRFA 序贯治疗效果为佳。

#### 参考文献:

- [1] Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology) [J]. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2017, 48(3): 238-240.
- [2] Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis [J]. *Journal of Carcinogenesis*, 2017, 16(1): 1.
- [3] Hou W, Zhu X. Extra vascular interventional treatment of liver cancer, present and future [J]. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2015, 9(5): 335-341.
- [4] Song P, Wang M, Ning WU, et al. Interventional therapy for primary hepatic carcinoma associated with IVC - RA tumor thrombus: initial experience in 17 cases [J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2017, 26(2): 129-132.
- [5] Xu L T, Zhou ZH, Lin JH, et al. Clinical study of transarterial chemoembolization combined with 3-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2011, 37(3): 250-251.
- [6] Nouse K, Kariyama K, Nakamura S, et al. Application of Radiofrequency Ablation for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma [J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 32(3): 695.
- [7] Chen S, Peng Z, Lin M, et al. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection versus hepatic resection for 2.1-5.0 cm solitary hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative multicentre study [J]. *European Radiology*, 2018, 28(9): 3651-3660.
- [8] Peng C, Zhang Z, Liu J, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation of hyperplastic parathyroid gland for secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease [J]. *Head & Neck*, 2017, 39(3): 564.
- [9] Wu J, Chen P, Xie YG, et al. Comparison of the effectiveness and safety of ultrasound - and CT - guided percutaneous radiofrequency ablation of non-operation hepatocellular carcinoma [J]. *Pathology & Oncology Research*, 2015, 21(3): 637-642.
- [10] Zhang W, Luo E, Gan J, et al. Long-term survival of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation guided by ultrasound [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2017, 15(1): 122.
- [11] Clark TW. Chemical ablation of liver cancer [J]. *Techniques in Vascular & Interventional Radiology*, 2007, 10(1): 58-63.
- [12] Shiina S. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma (review) [J]. *International Journal of Oncology*, 1993, 2(4): 669.
- [13] Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection [J]. *Radiology*, 1995, 197(1): 101-108.
- [14] Rossi S. Percutaneous Radiofrequency Interstitial Thermal Ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer J Sci Am*, 1995, 1(1): 73-81.
- [15] Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 34(5): 452.
- [16] Kai L, Jia L, Zhi-Gang W, et al. Ultrasonic guided percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas [J]. *Indian Journal of Cancer*, 2015, 52 Suppl(6): E102.
- [17] Rehman J, Landman J, Lee D, et al. Needle-Based Ablation of Renal Parenchyma Using Microwave, Cryoablation, Impedance - and Temperature - Based Monopolar and Bipolar Radiofrequency, and Liquid and Gel Chemoablation: Laboratory Studies and Review of the Literature [J]. *Journal of Endourology*, 2004, 18(1): 83-104.
- [18] Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Post-progression survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma resistant to sorafenib [J]. *Investigational New Drugs*, 2016, 34(2): 255-260.

收稿日期: 2019-7-24; 修回日期: 2019-8-9

编辑/王朵梅