

•肿瘤介入 Tumor intervention•

不同介入模式治疗伴失代偿性肝硬化肝癌

倪臻达, 傅青春, 陈成伟, 王晓今, 周 丰

【摘要】 目的 探讨伴失代偿性肝硬化原发性肝癌(HCC)不同介入模式的临床价值。**方法** 在内科治疗稳定后,132例伴肝功能失代偿 HCC 患者接受不同介入模式治疗;36例采用肝动脉化疗栓塞(TACE, A组),54例采用肝动脉节段性化疗栓塞治疗(S-TACE, B组),42例采用 S-TACE 后序贯射频消融(RFA)和无水乙醇局部注射(PEI)的综合介入治疗(C组)。**结果** 随访 3~48个月, A组、B组和 C组患者 AFP 复常率分别为 23.3%、60.5% ($P < 0.05$) 和 75.0% ($P < 0.01$), 瘤体缩小 ($> 50\%$) 分别占 8.3%、31.5% ($P < 0.05$) 和 54.8% ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 中位生存期分别为 4.1个月、9.4个月 ($P < 0.05$) 和 14.1个月 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 累计生存率 6个月分别为 22.2%、51.8% ($P < 0.05$) 和 78.6% ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 12个月分别为 5.6%、31.5% ($P < 0.05$) 和 40.5% ($P < 0.05$), 24个月分别为 0、9.3% 和 19.1% ($P < 0.05$); 单变量分析显示包括 HBV DNA 在内的 14项因素与预后显著相关, 多因素 COX 模型分析显示肝功能 Child-Pugh 分级、ICGR15、门静脉癌栓、治疗模式及 AFP 术前升高者介入治疗后变化与预后显著相关。**结论** 综合介入治疗是伴肝功能失代偿 HCC 的有效治疗方法, 对 HBV DNA 阳性患者应该考虑抗病毒治疗。

【关键词】 肝硬化失代偿; 原发性肝癌; 介入疗法; 预后

中图分类号: R657.31; R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2007)-04-0249-04

The comparative study on treatment for hepatocellular carcinoma with decompensated hepatocirrhosis by different interventional modes NI Liu-da, FU Qing-cun, CHEN Cheng-wei, WANG Xiao-jin, ZHOU Feng. The 85 th Hospital, Liver Disease Research Center of Nanjing Military Army, Shanghai 200235, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficiency of different interventional mode in treating primary hepatocellular carcinoma with decompensated liver cirrhosis. **Methods** 132 cases with hepatocellular carcinoma accompanied by decompensational liver cirrhosis were undertaken transcatheter arterial chemo-embolization (TACE, Group A, $n=36$), segmental transcatheter arterial chemo-embolization (S-TACE, Group B, $n=54$) and S-TACE + radiofrequency ablation (RFA) + percutaneous ethanol injection (PEI) (multi-interventional therapy, Group C, $n=42$). Univariate analysis and multivariate COX proportional hazard regression model were used to analyze the factors affecting the prognosis. **Results** All patients of A, B, C groups had been followed up for 3 months to 48 months, with median survival times of 4.1 months, 9.4 months ($P < 0.05$) and 14.1 months ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) respectively. The overall cumulative survival rates in group A, group B and group C were 22.22%, 51.85% ($P < 0.05$) and 78.57% ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) for 6 months, 5.56%, 31.48% ($P < 0.05$) and 40.48% ($P < 0.05$) for 12 months, 0, 9.26% and 19.05% ($P < 0.05$) for 24 months respectively. The shrinkage of tumor volumes ($> 50\%$) demonstrated as 8.3%, 31.5% ($P < 0.05$) and 54.8% ($P < 0.01$ and $P < 0.05$) respectively. Univariate analysis identified 14 parameters including HBV DNA of prognostic significance. Multivariate analysis showed that Child-Pugh classification, ICGR15, portal cancerous thrombi, modes of treatment and decrease in AFP concentration after treatment were significant factors correlative with evaluated prognosis. **Conclusions** The multi-interventional therapy give better results for hepatocellular carcinoma with decompensated hepatocirrhosis, and for the patient with positive HBV DNA, antiviral (hepatitis B) treatment should be further recommended. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 249-252)

【Key words】 Decompensation cirrhosis; Primary hepatocellular carcinoma; Interventional therapy; Prognosis

作者单位: 200235 上海 解放军第八五医院南京军区肝病临床研究中心

通讯作者: 倪臻达

肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemo-embolization, TACE) 是无手术切除指征的原发性肝癌(HCC)的有效姑息治疗方法之一,近年来我们通过积极治疗使 132 例伴失代偿性肝硬化 HCC 患者获得介入治疗机会,现回顾分析如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1990 年 1 月至 2004 年 12 月 132 例伴失代偿性肝硬化 HCC 患者接受综合介入治疗,其中男 107 例,女 25 例,平均年龄 51 岁(42 ~ 68 岁)。诊断和分期依据中国抗癌协会 HCC 专业委员会修订的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[1],均为Ⅲ期 HCC。治疗前患者都因不同程度腹水和异常生化指标,经过保肝、利尿和补充白蛋白治疗后腹水消失,病情相对稳定 2 周后行介入治疗。按治疗方法分 3 组,TACE 治疗 36 例为 A 组,肝动脉节段性化学栓塞治疗 (segmental transcatheter arterial chemo-embolization, S-TACE) 54 例为 B 组, S-TACE 加射频消融(RFA)和(或)无水乙醇局部注射(PEI)综合治疗 42 例为 C 组。各组治疗前临床情况无明显差异(详见表 1)

表 1 治疗前各组临床情况比较

| 项目 | A组(36例) | B组(54例) | C组(42例) |
|-----------------|---------|---------|---------|
| 性别(女/男) | 6/30 | 11/43 | 8/34 |
| 年龄(岁) | 50 | 49 | 51.4 |
| Child - Pugh 分级 | | | |
| B | 28 | 42 | 31 |
| C | 8 | 12 | 11 |
| HBV DNA 阳性 | 7 | 11 | 9 |
| AFP 阳性 | 30 | 43 | 36 |
| 肿瘤数目 | | | |
| 1 枚 | 29 | 36 | 28 |
| 2 枚 | 4 | 13 | 10 |
| 3 枚 | 3 | 5 | 4 |
| 肿瘤最大径 (cm) | 55.4 | 56.7 | 54.1 |
| 门静脉癌栓 | 3 | 11 | 9 |
| 肝外转移 | 2 | 6 | 5 |

1.2 方法

1.2.1 S-TACE

采用 Seldinger 技术经皮股动脉穿刺插管,在 DSA 下行腹腔动脉和肠系膜上动脉造影,必要时行膈动脉造影,明确肿瘤供血动脉后,将 4 F 或 5 F 导管超选择插管至肿瘤供血动脉,在供血动脉内注入 5-FU 1 000 mg、卡铂 400 ~ 600 mg、阿霉素 40 mg 或羟基喜树碱 30 mg 和碘化油 10 ml + 丝裂霉素 8 ~ 10 mg,酌情予明胶海绵条 1 ~ 3 根加强栓塞。

1.2.2 RFA

采用美国 RADIONICS 公司生产的冷循环超能射频肿瘤治疗仪(Cool-tip RFSystem),功率 200 W,频率 480 kHz,采用冷循环,射频脉冲发送方式。在彩超扫描定位下选择穿刺点和进针方向,当消融电极穿刺到肿瘤组织中心位置时,在计算机直接控制下开始消融治疗,根据肿瘤大小、数目及彩超显示瘤体供血部分,调整消融电极位置行多次叠加治疗,每次治疗时间控制在 10 ~ 15 min,整个消融治疗范围应超过病变区延伸至正常组织 5 ~ 10 mm。通常 S-TACE 1 ~ 2 周后行射频消融治疗。

1.2.3 PEI

常规用 1%利多卡因行皮肤至肝包膜局部麻醉,在 B 超引导下用 20 G 或 21 G PTC 穿刺针进行肝穿刺,通过正常肝组织到达肿瘤内边缘,拔出针芯,缓慢注射无水乙醇,进行多点、多方向、多平面注射。注射应避开血管,B 超实时全程监控。PEI 可选择在射频治疗完成后即补充治疗,也可在日后复查 B 超时根据患者肝内瘤体残存情况进行。

1.2.4 疗效评价

以生存期和病变范围是否缩小,或病变是否有强化及强化范围大小作为疗效评判的标准。根据 CT 平扫和增强检查,如病变区无强化,且 DSA 造影无肿瘤染色,则为完全坏死;如发现病变部位仍有强化,在排除异常灌注和肿瘤消融治疗后周围炎症反应后,根据强化范围确定为部分坏死。

1.2.5 统计和随访

使用 SPSS10.0 统计分析软件,以患者生存期作为因变量,搜集 20 项可能影响预后因素并赋值。先对各影响因素行单因素分析,再用多因素 COX 逐步回归分析。用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率,非参数检验用符号秩和检验、卡方检验,计量资料用 *t* 检验。术后嘱患者每 1 ~ 3 个月复查 AFP、薄层 CT 扫描、彩色多普勒超声和肝功能等,随访 3 ~ 48 个月。

2 结果

2.1 生存期

随访 3 ~ 48 个月,生存期以明确诊断日期为起点,存活及失访者为终检病例,中位生存期和累计生存率(表 2),2 例存活期超过 48 个月。

2.2 肝动脉插管频次及 AFP 和瘤体变化

经平均 3.08 次 TACE 或 TASCE 后,109 例患者 AFP 于术后 2 ~ 4 周开始下降,60 例(45.45%)逐渐

表 2 中位生存期和累计生存率比较

| 组别 | n | 中位生存期 | 累计生存率(%) | | |
|----|----|---------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| | | (月) | 6个月 | 12个月 | 24个月 |
| A | 36 | 4.1 | 22.22 | 5.56 | 0 |
| B | 54 | 9.4 [*] | 51.85 [*] | 31.48 [*] | 9.26 |
| C | 42 | 14.1 ^{**#} | 78.57 ^{**#} | 40.48 [*] | 19.05 [*] |

注: C 组和 B 组与 A 组比较: ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01C 组与 B 组比较: [#]P<0.05, ^{##}P<0.01

达到正常,3 个月后肿瘤缩小大于 50%者占 32.58% (43/132),各组情况见表 3。

表 3 各组插管频次及 AFP 和瘤体变化情况

| 组别(n) | 插管频次 | 瘤体缩小 > 50%(例) | AFP 正常率(%) |
|-------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|
| A(36) | 2.67 | 3(8.33%) | 23.33%(7/30) |
| B(34) | 3.71 [*] | 17(31.48%) [*] | 60.47%(26/43) [*] |
| C(42) | 2.60 [#] | 23(54.76%) ^{**#} | 75.00%(27/36) ^{**} |

注: C 组和 B 组与 A 组比较: ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01C 组与 B 组比较: [#]P<0.05, ^{##}P<0.01

2.3 和病毒指标变化

在 TACE 或 S-TACE 治疗 1 周后所有患者肝功能生化指标均有不同程度升高,TACE 组肝功能损害程度明显比另 2 组高,并出现与治疗相关的肝功能衰竭 8 例(22.22%),另 2 组为 0($P<0.05$); 105 例 HBV DNA 阴性者中 13 例(12.3%)化疗后出现 HBV DNA 阳性。40 例 HBV DNA 阳性患者肝功能损害程度明显比 HBV DNA 阴性者重。

2.4 生存因素分析

20 个单变量因素与预后显著相关的有 14 项,分别是:肝功能 Child-Pugh 分级、ICGR₁₅、HBV DNA、AFP 术前升高者介入后变化、肿块类型、肿瘤最大径、门静脉癌栓、有无转移、碘化油沉积率、肿瘤缩小率、肿瘤边缘有无低密度、治疗次数、治疗方法及其他疗法等。其中 ICGR₁₅、AFP 术前升高者介入后变化、肿瘤缩小、治疗模式及其他疗法的回归系数为负值,相对危险度 < 1,属保护性因素。将有统计学意义的 14 项指标引入 COX 模型,采用逐步回归方法,与预后显著相关的因素是:ICGR₁₅、肝功能分级、门静脉癌栓、治疗模式及 AFP 术前升高者介入后变化(表 4)。

表 4 COX 回归模型多因素分析入选变量

| 变量 | 系数 | Wald 值 | 标准误 | P 值 | 相对危险度 |
|--------------------|---------|--------|-------|-------|-------|
| ICGR ₁₅ | -0.2285 | 4.285 | 0.369 | 0.031 | 0.462 |
| Child-Pugh 分级 | 0.1769 | 4.238 | 0.582 | 0.041 | 0.457 |
| 介入后 AFP | -0.5419 | 6.626 | 0.260 | 0.018 | 0.528 |
| 治疗模式 | -0.6082 | 6.792 | 0.473 | 0.012 | 0.473 |
| 门静脉癌栓 | 0.3739 | 4.174 | 0.232 | 0.042 | 1.264 |

3 讨论

伴失代偿性肝硬化肝癌的最佳治疗模式是肝移植,但因供肝等原因使少数患者能接受移植。TACE 是无手术指征的 HCC 的主要治疗手段,但对伴失代偿 HCC 已证明能明显加重肝功能损害,甚至引起肝功能衰竭。如何在杀伤肿瘤细胞的同时最大限度保护肝细胞功能,并取得最佳疗效,这是临床医生一直探索的问题。近年来我们采用 S-TACE 治疗伴失代偿 HCC,疗效明显优于常用的 TACE 疗法,其中位生存期、累计生存率、肿瘤缩小在 50%以上者数量和 AFP 正常率明显高于 TACE 组($P<0.05$)。S-TACE 治疗是采用微导管超选至肝肿瘤供血分支进行化学栓塞治疗,其所涉及范围相当于肿瘤所在肝段,对肝脏其他部位影响较小,故而对肝功能的损害亦较轻;本组观察也证明了这一点,接受 S-TACE 治疗的患者肝功能损害程度明显较 TACE 组低,未出现与治疗相关的肝功能衰竭;由于患者延续治疗的顺应性较好,S-TACE 组接受治疗的次数明显多于 TACE 组($P<0.05$)。另外,当微导管到达肝段或亚肝段动脉时,在一定压力灌注下,碘油乳剂可以通过肝动脉部分溢入肿瘤的门静脉供血分支,起到肝动脉-门静脉的双重栓塞作用^[2]。无论从理论上,还是在临床上 S-TACE 均优于 TACE。

S-TACE 治疗后患者肿瘤大部分坏死,瘤体缩小,但肿瘤无碘化油沉积区域及其周边仍然存在大量肿瘤细胞,这些是日后肿瘤转移和发展的根源。为了进一步提高疗效,我们设计采用 S-TACE 后序贯 RFA 和 PEI 补缺治疗(综合介入组),疗效明显优于 TACE 组($P<0.05$ 或 0.01)和 S-TACE 组($P<0.05$)。RFA 是通过使肝脏肿瘤组织发生热凝固坏死而达到治疗目的,具有微创、有效、简捷、实用、可重复等优势,作为治疗 HCC 的新手段,在国内外临床实践中已得到广泛实践和认同。但单独射频治疗时,因 HCC 周围丰富的血流可带走部分热量,从而减少了消融范围。而 TACE 治疗能有效地减少肿瘤区的血供,在此基础上再行射频消融治疗,将减少治疗过程中由于血液流动造成的热量流失,增强射频消融的治疗效果;射频消融也将最大程度杀灭碘油沉积区及其周围残存的肿瘤细胞,同时射频产生的高热也可以提高化疗药物对恶性肿瘤的细胞毒^[3];两者相互弥补,使较大肿瘤完全坏死率明显提高,从而进一步提高了对 HCC 的疗效;再多次采用 PEI “补缺”治疗,可达到提高疗效的目的。寻求肿瘤最

佳治疗模式的宗旨是低毒高效,这对伴失代偿 HCC 患者更为重要。尽管 S-TACE 的肝脏功能的损害较 TACE 为轻,但量变必定会引起质变,S-TACE 后序贯 RFA 和 PEI 补缺治疗将最大程度杀灭碘油沉积区及其周围残存的肿瘤细胞,从而相应减少肝动脉插管次数,最大限度地保护患者肝功能,延长患者的生存期,本临床研究也证明了这一点。

中、晚期 HCC 介入治疗中存在许多影响生存期的因素,某些因素间可能存在相互影响,单因素分析价值有限,多因素分析可以更为准确、全面地判别对预后具有显著影响的因素。在众多报道中,比较一致的结果是肝功能分级、肿瘤大小、门脉癌栓和治疗方法等是预后的重要影响因素^[4-6]。本研究将 20 项可能影响预后的因素进行 COX 单项回归分析,发现 14 项与预后显著相关,COX 多项回归分析显示:ICGR₁₅、肝功能 Child-Pugh 分级、门静脉癌栓、治疗模式及 AFP 介入后变化与预后显著相关。肝功能 Child-Pugh 分级和 ICGR₁₅ 都是作为评价肝脏储备功能的指标,但 ICGR₁₅ 比前者更为细化,我们曾对 92 例中晚期 HCC 在 TACE 前测定 ICGR₁₅,发现 ICGR₁₅ 和 TACE 后肝功能损害有明显的相关性,我们的经验是 ICGR₁₅ < 20% 行 TACE 治疗基本是安全的,在 20% ~ 30% 时应慎重选择 TACE 治疗,尽可能采用 S-TACE,ICGR₁₅ > 30% 时应禁忌 TACE 和慎用 S-TACE 治疗^[7]。本研究中,TACE 组出现 8 例治疗相关性肝功能衰竭,其中 7 例为 ICGR₁₅ > 30%,且 ICGR₁₅ > 30% 者无一例生存超过 1 年。对失代偿性肝硬化 HCC 患者,ICGR₁₅ 能更好地反映他们的肝脏储备功能,有助于临床医师制订个体化 TACE 或 S-TACE 治疗方案,减少肝功能衰竭的发生率。

HBV DNA 阳性与 HCC 发生率明显相关已被证实,因此有许多学者从防治 HCC 的角度上主张应对 HBV DNA 阳性肝病患者进行积极的抗病毒治疗。本组 132 例 HCC 患者,虽都与 HBV 相关,但仅 27 例(20.45%)可检出 HBV DNA,这只能说明其他患者 HBV DNA 此时处于低复制或不活跃期,当给

予化疗药物时可能会激发 HBV DNA 的复制,在 105 例 HBV DNA 阴性患者中有 13 例(12.38%)在接受化疗药物后出现 HBV DNA 阳性也证实这一推断。最近,对 HBV 相关的 HCC 患者在应用免疫抑制剂如肝移植和化疗前应该采用核苷类似物抗 HBV 治疗的建议,在肝病学家中渐渐引起共鸣,其目的是防止 HBV DNA 激发后致严重的肝功能损害,甚至肝功能衰竭。在本临床研究中,单变量分析显示 HBV DNA 与 HCC 预后显著相关($P < 0.05$),以及观察到化疗后 HBV DNA 阳性者的肝功能损害程度明显比同组阴性者为重($P < 0.05$),进一步说明 HBV DNA 阳性者的 HCC 患者抗 HBV 治疗的必要性。

综上所述,综合治疗是伴肝功能失代偿 HCC 的有效治疗方法,对 HBV DNA 阳性患者应该考虑抗病毒治疗。

[参考文献]

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001; 9: 324.
- [2] Honda H, Tajima T, Tajiya K, et al. Vascular changes in Hepatocellular Carcinoma correlation of radiologic findings [J]. Roentgenology, 1999, 173: 1213 - 1217.
- [3] Goldberg SN, Kamel III, Krudkal JB, et al. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: increased tumor destruction with adjuvant liposomal doxorubicin therapy A [J]. Radiology, 2002, 179: 93 - 101.
- [4] 刘 嵘, 王建华, 周康荣, 等. 肝动脉化疗栓塞治疗原发性 HCC 中碘化油沉积良好患者疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 212 - 214.
- [5] Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients [J]. Cancer, 2005, 92: 1862.
- [6] 周 峰, 倪鑫达, 陈成伟, 等. 57 例存活二年以上晚期肝癌临床分析[J]. 肝脏, 2005, 10: 103 - 105.
- [7] 倪鑫达, 陈成伟, 鲁进宇, 等. 靛氰绿清除试验在肝细胞癌介入治疗中的价值[J]. 中华消化杂志, 1996, 16(增): 123.

(收稿日期: 2006-09-12)