

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

经导管化疗栓塞联合经皮微波消融治疗  
中晚期肝癌 64 例的预后分析

万豪光, 许伟, 徐浩, 顾玉明, 祖茂衡, 王勇, 宗迎迎

**【摘要】 目的** 探讨经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)联合经皮微波消融术(MWA)治疗中晚期肝癌预后的影响因素。**方法** 2011 年 1 月—2012 年 7 月, 64 例中晚期肝癌患者行 TACE 联合 MWA 治疗, 收集 14 项可能影响预后的因素作回顾性单因素与多因素分析。单因素分析采用 Kaplan-Meier 模型及 Log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 比例风险模型。**结果** 64 例中晚期肝癌患者治疗后 1、1.5、2 年总生存率分别为 75.8%、48.4%、33.9%。单因素分析及 Cox 回归分析结果显示肿瘤大小、肿瘤数目、门静脉癌栓、血清 AFP 值、肿瘤分期、服用索拉非尼等 6 项因素与预后有关。**结论** 肿瘤大小、肿瘤数目、门静脉癌栓、血清 AFP 值、肿瘤分期是影响介入综合治疗预后的危险因素, 服用索拉非尼是影响预后的保护性因素。

**【关键词】** 癌, 肝细胞; 化疗栓塞; 微波消融; 预后

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-06-0477-05

**Transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous microwave ablation for the treatment of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma; analysis of prognostic factors in 64 cases** WAN Hao-guang, XU Wei, XU Hao, GU Yu-ming, ZU Mao-heng, WANG Yong, ZONG Ying-ying. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu Province 221002, China

Corresponding author: XU Wei, E-mail: xuwei0202@gmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the prognostic factors affecting the outcome of patients with intermediate-advanced hepatocellular carcinoma (HCC) receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with percutaneous microwave ablation (MWA). **Methods** During the period from January 2011 to July 2012 at authors' hospital, a total of 64 patients with intermediate-advanced HCC were treated with TACE together with MWA. Fourteen potential variables which might affect the prognosis were collected and were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier model and log-rank test were used for single factor analysis, while Cox regression model was used for multiple factor analysis. **Results** The one-year, 1.5-year and 2-year overall survival rates were 75.8%, 48.4% and 33.9%, respectively. Single factor analysis and Cox regression analysis indicated that six factors, i.e. tumor size, number of tumors, portal vein tumor thrombus, serum  $\alpha$ -fetoprotein level, tumor staging and oral administration of sorafenib, bore a relationship to the prognosis. **Conclusion** The tumor size, number of tumors, portal vein tumor thrombus, serum  $\alpha$ -fetoprotein level and tumor staging are risk factors influencing the results of interventional comprehensive therapy, while oral administration of sorafenib is a protective factor for the prognosis. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 477-481)

**【Key words】** carcinoma, hepatocellular; chemoembolization; microwave ablation; prognosis

肝细胞癌(HCC)是我国发病率最高的恶性肿瘤之一。手术为 HCC 的首选治疗, 然而能手术切除

的患者不到 20%, 大多数患者就诊时已处于中晚期, 失去了手术机会<sup>[1-2]</sup>。经导管化疗栓塞术(TACE)开展已 30 余年, 已经成为治疗不能手术的中晚期 HCC 的“标准”手段, 但远期效果不甚理想<sup>[3-4]</sup>。如何进一步提高中晚期肝癌疗效是目前临床不断探索的领域。自 1994 年 Seki 等<sup>[5]</sup>用微波消融(MWA)治

疗小肝癌获得成功以来,MWA 在临床上得到越来越广泛的应用。在早期肝癌的治疗中,MWA 已获得与外科手术相媲美的远期疗效<sup>[6]</sup>。目前已采用 MWA 方法对较大的肿瘤进行灭活。随着这两种治疗技术的不断发展和治疗经验的不断积累,国内学者提出 TACE 序贯联合 MWA 治疗模式,可以获得比单一治疗方法更为满意的疗效。本研究对我院近年来 TACE 联合 MWA 治疗中晚期肝癌患者的临床资料进行回顾性分析,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例来源和临床资料

1.1.1 病例选择标准 纳入标准:① 根据美国肝病学会诊断标准从影像学(CT/MRI/B 超)、肿瘤标志物检测和(或)病理学等方面诊断为原发性肝癌;② 单发或多发,瘤灶直径(或多病灶直径之和) > 5 cm;③ 可合并门静脉血栓和(或)肝外转移(包括肝门及其周围淋巴结转移),但经评估 MWA 或放射治疗等可以有效控制;④ 肝功能 Child A 或 B 级;⑤ 骨髓功能、肾功能和心脏功能基本正常;⑥ 凝血功能无异常。剔除标准:① 患者身体条件无法耐受介入手术、肝功能 Child C 级;② 外科手术复发;③ 肝内弥漫性肿瘤灶。

1.1.2 临床资料 2011 年 1 月—2012 年 7 月我院行 TACE 联合 MWA 治疗符合纳入标准的肝癌患者 64 例,其中男 60 例、女 4 例,年龄 36 ~ 76( $55 \pm 10$ ) 岁。肿瘤平均大小( $8.7 \pm 2.8$ )cm。Child-Pugh A 级 57 例,B 级 7 例。AFP  $\leq 200 \mu\text{g/L}$  37 例,>  $200 \mu\text{g/L}$  27 例。巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC)为 B 期 36 例,C 期 22 例,D 期 6 例。伴有门静脉癌栓 24 例。HBsAg 阳性 52 例。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在 DSA 设备支持下,采用改良 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,选择性插管分别至腹腔干及肠系膜上动脉,高压注射对比剂行动脉造影,观察肝脏内病灶的供血状况,然后进行选择性或超选择插管至肿瘤供血动脉,经导管灌注奥沙利铂或奈达铂联合羟基喜树碱与 0.9%氯化钠溶液,然后在透视下缓慢推注盐酸吡柔比星与超液化碘油的混悬液(剂量视病灶情况及血管富乏程度而定),必要时辅以明胶海绵。TACE 次数视病情可重复多次进行,间隔为 4 ~ 6 周。

在超声引导下将微波消融穿刺针插至肿块内。根据肿块的大小和患者情况选择不同功率、作用时

间和进针支数,同时观察回声变化,凝固坏死后的组织在超声上表现为极强回声,以此作为治疗区域的范围估计消融参数。选用功率 30 ~ 60 W,作用时间 5 ~ 8 min,点多部位分段凝固,力求达到多个坏死区的叠加,使坏死范围加大。

其中 20 例患者 TACE 术后 3 ~ 7 d 给予连续口服索拉非尼 400 mg/次,每日 2 次。一旦发生可能与索拉非尼相关的严重不良反应,根据临床实际情况调整剂量或中断治疗。发生以下情况终止索拉非尼治疗:① 严重心脏不良事件,如心肌梗死、持续心动过速、严重左室射血分数下降等;② 严重出血;③ 严重动、静脉血栓栓塞事件;④ 胃肠道穿孔;⑤ 高血压危象;⑥ 患者不能耐受。

1.2.2 疗效评价 依据世界卫生组织实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。控制率(DCR) = (CR + PR + SD)/总例数  $\times 100\%$ 。

### 1.3 统计学方法

筛选 14 项可能影响 TACE 序贯 MWA 治疗生存期的因素如性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数目、门静脉有无癌栓、HBsAg 是否阳性、是否服用抗病毒药物、是否服用基因靶向药物、AFP 值、Child-Pugh 分级、BCLC、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT),将 14 种因素量化赋值,全部数据资料采用双录入法输入数据库,应用 SPSS16.0 软件进行归纳分析。生存期(overall survival,OS),定义为以在我院确诊为肝癌开始到患者死亡或末次随访的时间,生存时间以月计算,包括截尾数据(删失数据),截尾条件包括:失访、随访结束时仍存活。用 Kaplan-Meier 法描绘生存曲线,Log-rank 时序检验比较患者的生存率,并进行 Cox 回归多因素分析。所有统计检验水平为  $P = 0.05$ 。

## 2 结果

随访至 2013 年 7 月结束,随访时间为 12 ~ 30 个月,中位随访时间 21 个月,其中失访 4 例,失访率 6.3%。

### 2.1 近期疗效

经 TACE 序贯 MWA 治疗中晚期肝癌 64 例,其中 CR 9 例,PR 11 例,SD 20 例,PD 24 例,DCR 为 62.5%。

### 2.2 并发症和不良反应

无 TACE 联合 MWA 相关的死亡病例。4 例患

者出现相关的并发症,发生率为 6.3%(4/64),经保守治疗后缓解。其中与消融相关的胸腔积液 2 例、肝包膜下出血 1 例;脑出血 1 例。不良反应包括:腹痛 58 例,发热 45 例,呕吐 32 例,对症支持处理后,均在 1~7 d 内消退或减轻。服用索拉菲尼的患者主要的不良发应手足和皮肤反应,共 8 例,其中 1 例出现Ⅲ度手足皮肤反应;其次是腹泻 3 例,血小板计数减少 3 例,以上不良反应在暂时停药、减量以及对症处理后均好转。

### 2.3 生存情况

64 例中晚期 HCC 治疗后生存时间 3~30 (18.0 ± 0.9)个月 1、1.5、2 年总生存率分别为 73.4%(47/64)、43.8%(28/64)、20.3%(13/64)。截止随访结束,死亡 57,存活 3 例。

### 2.4 影响预后的因素

将 14 个变量分别进行单因素 Kaplan-Meier 分析和 Log-rank 检验,结果显示:肿瘤大小、肿瘤数目、门静脉有无癌栓、AFP、肿瘤期别、是否服用索拉菲尼等 6 项因素与生存期相关,差异有统计学意义(表 1、图 1)。Cox 回归多变量分析结果:肿瘤大小、

肿瘤数目、门静脉有无癌栓、AFP、肿瘤期别、是否服用服用索拉菲尼等 6 项因素均是患者预后的独立影响因素(表 2)。

表 1 影响原发性肝癌预后的单因素分析

因素	例数	生存率(%)			$\chi^2$ 值	P 值
		1 年	1.5 年	2 年		
AFP/( $\mu\text{g/L}$ )					4.956	0.026
≤ 200	37	83.7	48.6	27.0		
> 200	27	59.3	29.6	11.1		
门静脉癌栓					39.632	0.000
否	40	90.0	65.0	32.5		
是	24	45.8	0	0		
肿瘤个数					7.601	0.006
单发	40	77.5	45.0	30.0		
多发	24	66.7	33.3	4.2		
直径/cm					20.080	0.000
5~7	20	80.0	60.0	15.0		
7~10	32	81.3	43.8	31.3		
> 10	12	41.7	0	0		
BCLC 分期					52.721	0.000
B 期	36	94.4	72.2	36.1		
C 期	22	45.5	0	0		
D 期	6	50.0	0	0		
服用索拉菲尼					3.898	0.048
否	44	65.9	38.6	13.6		
是	20	90.0	45.0	35.0		

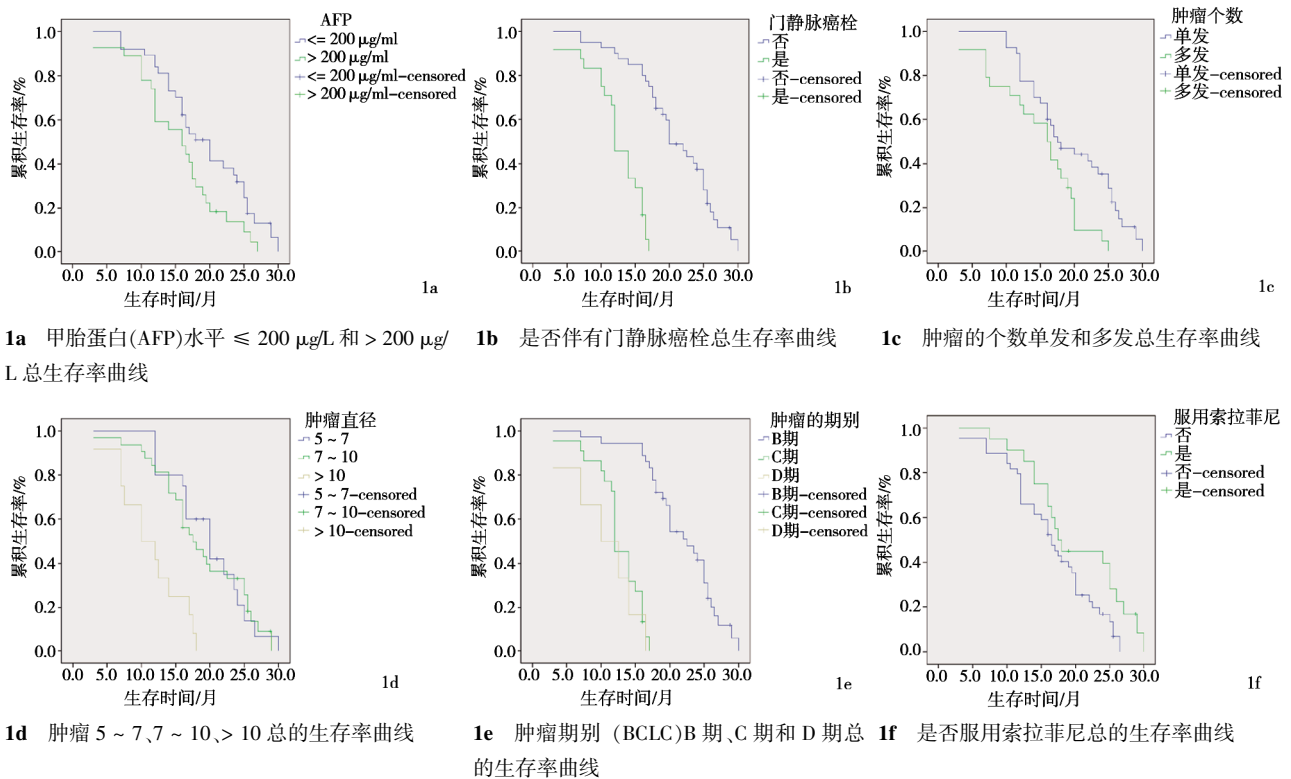


图 1 各种因素生存期的比较

## 3 讨论

对于不能手术切除的肝癌患者,TACE 是目前

最有效的治疗方法之一<sup>[4]</sup>。但 TACE 对肝功能损害大,由于肿瘤过大或乏血供等内在因素,难以完全栓塞病灶则疗效欠佳<sup>[7]</sup>。国内学者提出 TACE 序贯

表 2 影响原发性肝癌预后多因素分析

因素	回归系数(B)	标准误(SE)	Exp(B)	P 值	95%可信区间
AFP	1.650	0.534	5.206	0.002	1.827 ~ 14.837
门静脉癌栓	2.422	0.694	11.264	0.000	2.893 ~ 43.860
肿瘤个数	2.016	0.493	7.508	0.000	2.858 ~ 19.722
肿瘤直径	1.458	0.389	4.299	0.000	2.005 ~ 9.218
索拉非尼	-1.664	0.503	0.189	0.001	0.071 ~ 0.508
肿瘤的分期	1.673	0.539	5.329	0.002	1.852 ~ 15.331

联和热疗的治疗模式,并通过 Meta 分析证实获得比单一治疗方法更为满意的疗效<sup>[8-9]</sup>。本研究应用单因素与多因素分析 TACE 序贯联合 MWA 治疗后影响患者总生存率的因素并进行探讨。

HCC 预后千差万别,这是肿瘤与机体的多因素共存、互相影响的结果。影响预后的因素又因为不同研究者的研究重点和参数设置的不同,其结果也不尽相同。本组选取的 14 项因素中,肿瘤大小、肿瘤数目、门静脉癌栓、AFP、BCLC、服用基因靶向药物与预后有关。

HCC 容易侵犯门静脉并形成门静脉癌栓(PVTT)(中晚期肝癌患者约 41% ~ 83% 合并有 PVTT),导致肝内外转移,并引起继发性门静脉高压或加重已有的门静脉高压<sup>[10-11]</sup>。因此,门静脉癌栓被认为是影响预后的重要因素。本研究结果显示,门静脉癌栓的标准回归系数最大,表明门静脉癌栓是影响 TACE 综合治疗预后的主要危险因素之一。在患者接受 TACE 综合治疗时,明确其有无门静脉癌栓,可客观预测其治疗效果和预后。徐辉雄等<sup>[12]</sup>报道 MVA 对 > 3 cm 结节局部疗效不如 ≤ 3 cm 的结节,尤其当肿瘤 > 5 cm 是更是如此。另外,程洪涛等<sup>[13]</sup>报道 TACE 联合射频消融后对 5 ~ 7 cm 的完全消融率为 53.8%,而对 > 7 cm 的完全消融率为 22.2%,且消融不完全导致的肿瘤复发是影响患者预后的重要因素。本研究显示:5 ~ 7 cm、7 ~ 10 cm 和 > 10 cm 组的 1、1.5 和 2 年的生存率分别为 80%、60%、15.0%;81.3%、43.8%、31.3%;41.7%、0、0 ( $P = 0.000$ )。显示病灶越大,预后越差,与范文哲等<sup>[14]</sup>研究结果基本一致。本资料同样显示肿瘤数目与生存期相关,肝内多发肿瘤可能由于肝硬化的背景、HBV 持续感染等促癌因素的持续存在呈多中心发病,也可能由肝内转移所致。Bruix 等<sup>[15]</sup>同样指出肝内病灶的数目是 HCC 预后的重要因子。AFP 对肝癌诊断有较高特异性,60% ~ 70% AFP 升高患者呈阳性,为诊断肝癌最特异的实验室指标,也是评价疗效和检测肝癌复发转移的重要指标。本组将 AFP 数值分为两组,两组的 1、1.5 和 2 年的生存率

差异有统计学意义,生存时间随 AFP 水平升高而缩短。值得注意的是,尚有 30% ~ 40% 患者 AFP 始终不增高,故单纯应用 AFP 评价预后有一定局限性。BCLC 分期系统源于大量的队列研究和随机对照试验的结果,因而被广泛的应用,并被美国肝癌学会(ASSLD)推荐为临床肝癌分期系统。这一分期方法综合考虑了肿瘤本身、肝功能及患者的体能状态<sup>[16-17]</sup>,且对 HCC 预后判断优于其他分期<sup>[18-19]</sup>。本文结果显示,对处于 BCLC 分期 B、C 和 D 期的患者来说,他们的生存时间差异有统计学意义( $P = 0.000$ ),说明 BCLC 分期对中晚期肝癌患者的预后具有较高的评估价值。

联合索拉非尼是原发性肝癌预后的保护性因素,索拉非尼是一种口服的多靶点抗肿瘤药物,其主要作用为:① 抑制肿瘤的生长;② 阻断肿瘤新生血管的形成<sup>[20]</sup>。有研究结果显示,索拉非尼对于中、晚期不能手术的肝癌患者均有治疗效果<sup>[21]</sup>。已被我国国家食品药品监督管理局批准用于治疗不能手术切除和有远处转移的原发性肝细胞癌患者<sup>[22]</sup>。Strebel 等<sup>[23]</sup>和 Qin 等<sup>[24]</sup>研究均表明,TACE 术后造成肝脏缺氧环境,可诱导 VEGF 表达增加、血管生成,联合服用索拉非尼可有效抑制再生血管,减少肿瘤复发、转移,也为联合治疗提供理论基础。

需要指出的是,目前大多数研究认为肝功能是影响肝癌患者预后的重要因素。但本文结果显示,Child-Pugh 分级与预后相关性不大。我们考虑原因如下:① 超选择性栓塞肿瘤靶血管或(和)分数次进行栓塞以降低对肝功能的损伤;② 注意把握碘油的用量;③ 严格把握 TACE、MWA 治疗的禁忌证;④ 严格根据病灶的大小和病灶与重要脏器的毗邻关系选择不同的穿刺途径和温度。

本研究亦有很多不足之处:① 作为回顾性的临床随访研究,结果相比前瞻性的随机对照研究可信度降低。② 病例数相对较少、部分分层资料比例欠合理。因此,还需要大样本、多中心的随机对照研究所证实。

#### [参考文献]

- [1] Said A, Wells J. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Minerva Med, 2009, 100: 51 - 68.
- [2] 徐立涛,陈震,林钧华,等.经导管肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床观察[J].中华肿瘤杂志, 2010, 32: 703 - 705.
- [3] 赵明,王健鹏,吴沛宏,等. TACE 与 TACE 联合 RFA 治疗

- 中晚期原发性肝癌 167 例临床对比分析 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 2916 - 2921.
- [4] 魏照光, 陆骊工, 邵培坚, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效观察 [J]. 中华放射学杂志, 2012, 46: 252 - 256.
- [5] Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 1994, 74: 817 - 825.
- [6] 董宝玮, 梁 萍, 于晓玲, 等. 超声引导经皮微波消融治疗早期原发性肝癌的远期疗效[J]. 中华医学杂志, 2006, 86: 797 - 800.
- [7] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359: 1734 - 1739.
- [8] 李 征, 米登海, 杨克虎, 等. 介入化疗栓塞术联合热疗治疗原发性肝癌的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12: 672 - 678.
- [9] 含笑, 吕维富. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌远期疗效的荟萃分析 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 387 - 391.
- [10] 陈俊伟, 庞鹏飞, 孟晓春, 等. TACE 联合索拉非尼治疗原发性肝癌合并不同分型门静脉癌栓的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2013, 93: 663 - 667.
- [11] 钱 军, 秦叔逵. 重视门静脉癌栓在原发性肝癌中的发生和演变[J]. 肿瘤研究与临床, 2010, 22: 724 - 725, 729.
- [12] 徐辉雄, 吕明德, 谢晓燕, 等. 经皮微波和射频消融治疗肝细胞性肝癌的临床比较研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13: 528 - 530.
- [13] 程洪涛, 郭晨阳, 黎海亮, 等. TACE 联合射频消融治疗原发性肝癌疗效的影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 216 - 219.
- [14] 范文哲, 杨建勇, 吕明德, 等. TACE 联合经皮热消融治疗大肝癌的疗效及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91: 2190 - 2194.
- [15] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2005, 42: 1208 - 1236.
- [16] 严 昆, 王艳滨, 陈敏华, 等. 172 例肝癌射频消融治疗预后因素分析[J]. 中华医学杂志, 2005, 85: 2322 - 2326.
- [17] Lencioni R, Chen XP, Dagher L, et al. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? [J]. Oncologist, 2010, 15: 42 - 52.
- [18] Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early - intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non - surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre[J]. Gut, 2005, 54: 411 - 418.
- [19] Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system[J]. J Hepatol, 2006, 44: 723 - 731.
- [20] Wiedmann MW, Mossner J. Molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma - results of the first clinical studies[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2011, 11: 714 - 733.
- [21] 华向东, 何忠野. 索拉非尼联合微波消融和经皮肝动脉插管化疗栓塞治疗复发性肝细胞癌的疗效 [J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34: 790 - 792.
- [22] 赵 鹏, 陈 东, 陈 伟, 等. 索拉非尼治疗晚期原发性肝细胞癌的疗效及其预测因素 [J]. 中华外科杂志, 2012, 50: 514 - 517.
- [23] Strebel BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8: 1743 - 1749.
- [24] Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 385 - 392.

(收稿日期:2013-09-27)

(本文编辑:俞瑞纲)