

肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗 大肝癌的疗效及生存分析

高 飞, 庞志刚, 韩 斌, 陈文超, 黄高峰

【摘要】 目的 研究肝动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融术(RFA)对比单一 TACE 治疗大肝癌患者的临床疗效及生存分析。**方法** 回顾性分析 2011 年 7 月—2014 年 7 月接受治疗的原发性大肝癌患者 67 例,按治疗方式的不同分为对照组(仅行 TACE 治疗)32 例和研究组(TACE 联合 RFA 治疗)35 例,采用修订的实体瘤治疗疗效评价标准(mRECIST 标准)判定治疗后的近期疗效,并对所有患者随访。**结果** 术后 1 个月对患者治疗的近期疗效进行评估,研究组 CR 为 68.5%(24/35),PR 为 22.8%(8/35),SD 为 8.6%(3/35),对比对照组 CR 为 40.6%(13/32),PR 为 46.8%(15/32),SD 为 6.3%(2/32),PD 为 6.3%(2/32),两组患者 CR 及 PR 间差异有统计学意义($P=0.022$, $P=0.039$),但两组的客观有效率(ORR)以及疾病控制率(DCR)差异无统计学意义($P>0.05$);研究组 1、2、3 年生存率分别为 74.3%、44.1%、20.5%,中位生存时间为 22 个月,对照组术后生存率分别为 52.8%、23.1%、7.9%,中位生存时间为 13 个月。两组对比分析生存率差异有统计学意义($P=0.035$)。**结论** 应用 TACE 联合 RFA 治疗大肝癌患者具有良好的近期疗效,但与单一 TACE 相比差异无统计学意义,远期疗效方面能有效延长患者的生存时间,两种治疗方法优势互补,对于大肝癌患者的远期预后水平具有重要的临床意义。

【关键词】 大肝癌;肝动脉化疗栓塞;射频消融术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-04-0316-04

Transcatheter hepatic arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for large hepatocellular carcinomas: clinical analysis of therapeutic efficacy and survival rate GAO Fei, PANG Zhi-gang, HAN Bin, CHEN Wen-chao, HUANG Gao-feng Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450014, China

Corresponding author: PANG Zhi-gang, E-mail: pzg63726@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) for large hepatocellular carcinomas, to analyze the survival rate of patients, and to compare it with simple TACE therapy. **Methods** The clinical data of 67 patients with large hepatocellular carcinoma, who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University to receive treatment during the period from July 2011 to July 2014, were retrospectively analyzed. According to the treatment plan, the patients were divided into the control group (receiving only TACE, $n=32$) and the study group (receiving TACE together with RFA, $n=35$). The short-term therapeutic effect was evaluated with modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST). All patients were followed up after treatment. **Results** One month after the treatment, in the study group CR, PR and SD were obtained in 68.5% (24/35), 22.8% (8/35) and 8.6% (3/35) of patients respectively, while in the control group CR, PR, SD and PD were obtained in 40.6% (13/32), 46.8% (15/32), 6.3% (2/32) and 6.3% (2/32) of patients respectively. Statistically significant differences in CR and PR existed between the two groups ($P=0.022$ and $P=0.039$ respectively), although the differences in objective effective rate (ORR) and disease control rate (DCR) between the two groups were not significant ($P>0.05$). The one-year, 2-year and 3-year

survival rates in the study group were 74.3%, 44.1% and 20.5% respectively with a median survival time of 22 months, while in the control group those were 52.8%, 23.1%, and 7.9% respectively with a median survival time of 13 months; the differences between the two groups were statistically significant ($P=0.035$). Conclusion For the treatment of large hepatocellular carcinomas, combination use of TACE and RFA carries excellent short-term effect, although its effect is not significantly different with the effect of simple TACE treatment. In aspect of long-term efficacy, it can effectively prolong the survival time of patients, the two methods have complementary advantages, and this technique has important clinical significance for improving long-term prognosis of patients with large hepatocellular carcinoma. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 316-319)

【Key words】 large hepatocellular carcinoma; hepatic arterial chemoembolization; radiofrequency ablation

原发性肝细胞癌是消化系统常见的恶性肿瘤,位于肿瘤相关死亡的第 2 位,肝癌具有发病率高、病死率高、早期诊断率低等流行病学特征,确诊时常为中晚期,多已失去最佳手术机会^[1-2]。肝动脉化疗栓塞(TACE)是目前治疗中晚期肝癌患者的首选方案。应用 TACE 可以延缓肿瘤进展和血管侵袭,改善患者预后^[3]。射频消融(RFA)治疗是目前实体肿瘤治疗微创介入技术之一,也是应用最广泛的消融手段。对于直径 ≤ 5 cm 的肝癌,RFA 的疗效与手术切除相当;但有研究指出:肿瘤的大小、数目等是影响肝癌治疗效果、判断预后的重要因素^[2]。对于直径 >5 cm 的大肝癌患者,任何单一治疗方式都有其局限性,远期效果不甚理想^[4]。目前 TACE 及 RFA 联合使用已成为肝癌介入治疗的新模式,两者联合治疗对于大肝癌患者是否具有良好的效果尚需临床资料证实。本研究回顾性分析 67 例中晚期大肝癌患者治疗经过,以探讨 TACE 联合 RFA 治疗对大肝癌患者疗效及预后的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2011 年 7 月—2014 年 7 月在我科接受治疗的原发性大肝癌患者 67 例。纳入标准:①临床确诊为中晚期原发性肝细胞癌,符合《原发性肝癌诊治规范》及 BCLC 分期标准;②年龄 ≥ 18 岁;③至少 1 个病灶经 CT 或 MRI 证实最长径 5~10 cm;术前肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B 级;④经相关检查除外门静脉主干、下腔静脉癌栓、肝外脏器及淋巴结转移;⑤不能手术或患者不愿接受手术,无 TACE 或 RFA 治疗的禁忌证。根据治疗方式不同分为研究组和对照组,研究组 35 例,其中男 31 例,女 4 例,年龄为 35~70 岁,平均 49 岁,行 TACE 联合 RFA 治疗。对照组 32 例,其中男 29 例,女 3 例,年

龄为 32~69 岁,平均 52 岁,仅行 TACE。

1.2 方法

1.2.1 TACE 术 两组均行 TACE 治疗,采用改良 Seldinger 法于股动脉穿刺,超选择性将导管置入肝总动脉、肝固有动脉及肝左、右动脉,行动脉造影,确定肿瘤的供血动脉后,注入化疗药物和栓塞剂。化疗方案选用 5-FU(500 mg/m²),奥沙利铂(130 mg/m²)。栓塞剂采用超液态碘化油,根据肿瘤病灶大小选择合适剂量的碘化油与吡柔比星混悬液,酌情应用明胶海绵颗粒栓塞血管。两组均每间隔 1~2 个月再次行 TACE 治疗,每例治疗 1~3 次。

1.2.2 RFA 术 研究组行 TACE 治疗后 2~4 周行 RFA 治疗。患者局麻后,采用多点布针、多针组合、适形消融,在 B 超或 CT 精确引导下,选择合适的穿刺点及穿刺途径,设定 RFA 治疗程序,根据肿瘤大小、形态、位置等调整 RFA 参数,采取距表皮由远及近的原则,采用多次叠加、多针重叠的消融方法,消融范围为完全覆盖肿瘤并超过病灶区 0.5~1.0 cm。

1.2.3 观察指标及随访情况 观测两组患者治疗结束后 1 个月病情;采用 CT 或 MRI 检测瘤体大小。近期疗效判定采用修订的实体瘤治疗疗效评价标准(mRECIST 标准),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和进展(PD),以 CR+PR 计算疾病客观有效率(ORR);以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。对所有患者术后均密切复查随访。随访采用门诊就诊或电话的方式,以 TACE 日期至因任何原因死亡的时间或截尾时间作为患者的生存时间。所有患者随访终点至 2015 年 7 月。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两样本 t 检验,计数资料以构成比和率表示,采用 χ^2 检验,以 Kaplan-Meier 法来比较生存率,组间差异采用 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床特征

一共纳入 67 例患者,其中研究组 35 例,对照组 32 例。两组肝癌术后患者在年龄、性别、肝功能分级等基线资料之间差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的临床特征

项目	研究组(n=35)	对照组(n=32)	P 值
性别/(男/女)	31/4	29/3	0.785
年龄/岁	48.6±10.4	51.8±11.0	0.225
Child-Pugh 分级/(A/B)	24/11	25/7	0.378
HBsAg+/n(%)	27(77.1)	26(81.3)	0.680
AFP≥(400 ng/ml)/n(%)	25(71.4)	22(68.8)	0.811
肿瘤最大直径/cm	6.48±1.25	7.05±1.47	0.091
结节数目单发/n(%)	20(57.1)	21(65.6)	0.477
门脉分支癌栓/n(%)	12(34.3)	13(40.6)	0.592

2.2 近期疗效评价

术后 1 个月评估患者近期疗效,研究组 CR 为 68.5%(24/35),PR 为 22.8%(8/35),SD 为 8.6%(3/35),对比对照组 CR 为 40.6%(13/32),PR 为 46.8%

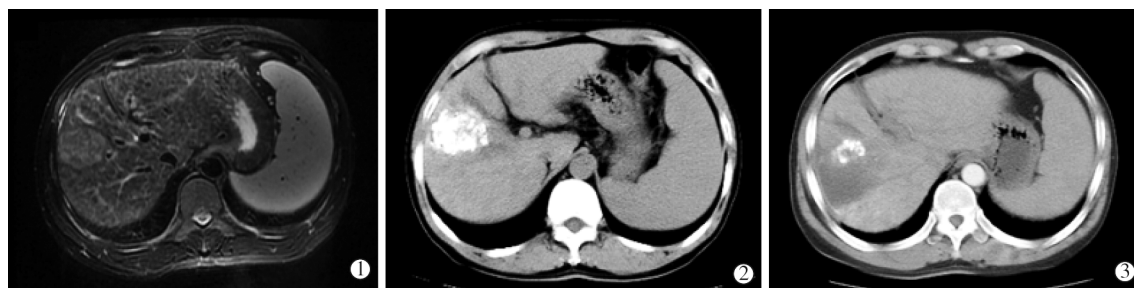
(15/32),SD 为 6.3%(2/32),PD 为 6.3%(2/32),两组患者 CR 及 PR 间具有统计学差异($P=0.022$; $P=0.039$),ORR 以及 DCR 间差异无统计学意义($P=0.602$; $P=0.136$),见表 2。联合疗法治疗大肝癌患者,术后疗效评价为 CR 的各期影像学表现见图 1。

表 2 两组患者近期临床疗效评价

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
研究组	35	24	8	3	0	91.4%	100%
对照组	32	13	15	2	2	87.5%	93.8%
P 值		0.022	0.039	0.720	0.136	0.602	0.136

2.3 两组患者术后生存率比较

患者首次接受 TACE 治疗的时间为起点,截尾生存时间为 2015 年 7 月仍存活及中途失访者,研究组 35 例患者,其 1、2、3 年生存率分别为 74.3%、44.1%、20.5%,中位生存时间为 22 个月,对照组 32 例患者,其术后生存率分别为 52.8%、23.1%、7.9%,中位生存时间为 13 个月。对比分析两组术后生存率,两组生存率差异有统计学意义($P=0.035$)。其生存时间曲线见图 2。



①治疗前 MRI 显示肝右叶大肝癌,病灶血供丰富,呈不均匀强化;②行 TACE 治疗后 CT 平扫见碘油沉积不完整,病灶部分区域碘油沉积欠佳;③联合 RFA 治疗后 1 个月复查,CT 动脉期显示病灶坏死,内见散在碘油沉积,肿瘤体积明显缩小,无明显血供,疗效评价为 CR

图 1 TACE 联合 RFA 治疗大肝癌各期影像学表现

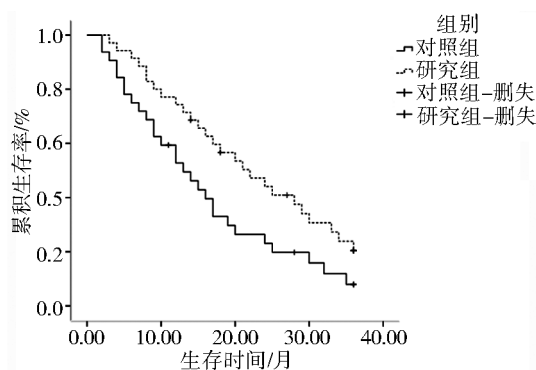


图 2 两组患者生存曲线比较

3 讨论

以 TACE 为主的综合疗法是目前治疗不可切除

中晚期肝细胞癌的首选治疗方案^[5]。TACE 的主要原理是通过将化疗药物和栓塞剂注入肿瘤的供血动脉,致使肿瘤细胞发生缺血缺氧,从而促使其凋亡坏死。但对于大肝癌患者,由于肿块巨大,肿瘤供血动脉相对复杂,并常伴有血管侵犯等原因,单纯 TACE 肿瘤坏死率较低,术后肿瘤血管再生易导致复发转移,远期效果不甚理想^[6-7]。RFA 是目前应用最广泛的热消融技术,其原理是在 B 超或者 CT 引导下将电极精准置入肿瘤组织内,通过射频电极发出的高频波使肿瘤细胞进行等离子震荡,离子间相互碰撞和摩擦产生的热能能使组织局部温度达 60℃,从而导致肿瘤细胞的凝固性坏死。同时,使肿瘤周围组织

凝固坏死区域形成一个反应带,切断肿瘤血供并能防止肿瘤转移,但其疗效与肿瘤所在解剖位置、肿瘤血液循环密切相关^[8-9]。

诸多研究证实 TACE 与 RFA 联合应用具有协同增效的作用,可能与以下几个方面有关^[10-11]:① RFA 术前行 TACE,可以通过栓塞动脉阻断血流,有效避免热沉效应,减少因射频中血液流动引起的热能损失,从而提高 RFA 治疗效果;②肿瘤组织中沉积的碘油是良好的导热载体,可以提高热能传导,增强消融效果,同时 RFA 引起高热能可以有效增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤性;③TACE 可标记并治疗 RFA 范围外的卫星病灶,弥补 RFA 治疗范围局限的缺点。梁明辉^[12]曾对 3 组单个直径>5 cm 的大肝癌患者术后肿瘤坏死率进行研究,于术后 2 周行 CT 增强扫描了解肿瘤病灶坏死情况,发现 TACE 联合 RFA 组的肿瘤完全坏死率明显高于 TACE 或 RFA 单一治疗组。也有研究显示,TACE 联合 RFA 较单用 TACE 或单用 RFA 能提高大肝癌治疗有效率,两者联合应用能克服各自局限性而很好地发挥互补作用^[13]。因此,TACE 与 RFA 联合治疗在大肝癌综合治疗中具有重要的临床意义。

本研究结果显示:在术后近期疗效方面,TACE 联合 RFA 治疗对比单一 TACE 治疗具有较高 CR,但两组的 ORR 以及 DCR 差异无统计学意义。在远期疗效方面,生存状况是评价肿瘤患者治疗效果以及患者预后的重要指标,包括生存率,总生存期,中位生存时间等。研究组联合 RFA 治疗,其中位生存时间为 22 个月,对照组仅为 13 个月。建立两组生存曲线进行比较,研究组在术后生存率方面明显高于对照组,且差异具有统计学意义($P=0.035$)。Wang 等^[14]对 21 例大肝癌患者进行研究,结果显示联合治疗组 1 个月后完全缓解率达 90.4%,客观有效率达 100%。Iezzi 等^[15]报道应用药物缓释微球肝动脉化疗栓塞术(DEB-TACE)联合 RFA 治疗大肝癌患者,可以有效降低患者术后复发率,提高生存率,同样证明联合治疗对大肝癌患者疗效及生存状况方面的积极作用。

综上所述,应用 TACE 联合 RFA 治疗大肝癌患者具有良好的近期疗效,但与单纯 TACE 相比差异无统计学意义,远期疗效方面能有效延长患者的生存时间,两者优势互补,对于大肝癌患者的远期预

后水平具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 杨家进, 吴建兵. 原发性肝癌综合介入治疗进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18: 118-119.
- [2] 汪 晋, 马金良. 肝癌预后相关影响因素[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24: 270-274.
- [3] 戴朝六, 贾昌俊. 肝细胞癌规范诊治流程评价[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34: 690-695.
- [4] 方志雄, 程 丹, 方志宏, 等. 肝动脉插管化疗栓塞联合射频消融对大肝癌疗效评价[J]. 临床内科杂志, 2012, 29: 266-268.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 20: 1141-1159.
- [6] Fernandez M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease[J]. J Hepatol, 2009, 50: 604-620.
- [7] Liapi E, Geschwind JF. Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer[J]. Cancer J, 2010, 16: 156-162.
- [8] 帕哈尔丁·白克热, 杨树法, 黄伍奎, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗 30 例原发性大肝癌的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 322-326.
- [9] Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study[J]. Radiology, 2012, 262: 1022-1033.
- [10] 林介军, 吴 伟, 蒋晓芬, 等. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35: 144-147.
- [11] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 426-432.
- [12] 梁明辉. 肝动脉化学栓塞联合多极射频消融治疗大肝癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31: 2862-2864.
- [13] Takaki H, Yamakado K, Uraki J, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 217-224.
- [14] Wang ZJ, Wang MQ, Duan F, et al. Clinical application of transcatheter arterial chemoembolization combined with synchronous C-arm cone-beam CT guided radiofrequency ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14: 1649-1654.
- [15] Iezzi R, Pompili M, La Torre MF, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47: 242-248.

(收稿日期:2015-08-22)

(本文编辑:俞瑞纲)