

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合微波消融对比单独 TACE 治疗  
>5 cm 原发性肝癌的倾向性匹配分析

董 健, 陈奇峰, 夏金国, 咸玉涛, 范文龙, 杨正强, 施海彬

**【摘要】 目的** 对比肝动脉化疗栓塞(TACE)联合微波消融(MWA)与单独 TACE 治疗>5 cm 原发性肝癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2014 年 6 月至 2015 年 12 月, 208 例原发性肝癌患者的临床资料, 其中 TACE 联合 MWA 组 40 例、TACE 组 168 例, 按 1:1 进行配对后分析两种治疗方式的临床效果。首要观察指标是患者的生存期, 次要观察指标是 1 个月的改良实体瘤反应(mRECIST 标准)和 AFP 下降水平。**结果** 实际配对完成患者 31 对, 配对后组间基线资料具有可比性。结果显示 TACE 联合 MWA 的 0.5、1.5、2 和 2.5 年生存率分别为 96.8%、90.3%、86.8%、82.5%和 70.7%, 明显优于 TACE 组的 77.4%、61.3%、53.6%、48.2%和 24.1% ( $P=0.011$ )。联合治疗组在 1 个月时有更好的肿瘤控制和 AFP 下降水平。两组均无严重并发症发生。**结论** TACE 联合 MWA 对于>5 cm 肝癌的治疗在患者生存和肿瘤控制方面要优于单独 TACE 治疗。

**【关键词】** 原发性肝癌; >5 cm; 肝动脉化疗栓塞; 微波消融; 倾向性分析

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-10-0894-05

**TACE combined with microwave ablation versus pure TACE for hepatocellular carcinomas larger than five cm in diameter: a propensity matching analysis** DONG Jian, CHEN Qifeng, XIA Jinguo, XIAN Yutao, FAN Wenlong, YANG Zhengqiang, SHI Haibin. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

Corresponding author: YANG Zhengqiang, E-mail: yangzhengqiang@jsph.org.cn

**【Abstract】 Objective** To compare the curative effect of transarterial chemoembolization (TACE) plus microwave ablation (MWA) with that of pure TACE in treating hepatocellular carcinoma (HCC) larger than 5 cm in diameter. **Methods** The clinical data of 208 patients with HCC, who were admitted to authors' hospital to receive treatment during the period from June 2014 to December 2015, were retrospectively analyzed. The patients were divided into combination group ( $n=40$ , treated with TACE+MWA) and TACE group ( $n=168$ , treated with TACE only). By using 1:1 pairing, the curative results of the two groups were analyzed. The survival of patient was taken as the primary observation index, and both the one-month solid-tumor response value determined with modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) and the reduction in AFP level were the secondary observation indexes. **Results** A total of 31 pairings were accomplished. The baseline data of the paired groups were comparable. The results indicated that half-, one-, 1.5-, 2- and 2.5-year survival rates in the combination group were 96.8%, 90.3%, 86.8%, 82.5% and 70.7% respectively, which were significantly better than those of 77.4%, 61.3%, 53.6%, 48.2% and 24.1% respectively in the TACE group ( $P=0.011$ ). The one-month tumor-control rate and the reduction degree in AFP level of the combination group were better than those of the TACE group. No severe complications occurred in both groups. **Conclusion** For the treatment of HCC that is larger than 5 cm in diameter, TACE combined with MWA is superior to pure TACE in increasing survival rate as well as in improving tumor-control rate. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 894-898)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; large than 5 cm; hepatic arterial chemoembolization; microwave ablation; propensity analysis

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.10.008

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 杨正强 E-mail: yangzhengqiang@jsph.org.cn

原发性肝癌(HCC)是临床常见的一种恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。外科手术是 HCC 根治性治疗手段,但文献报道有条件肝切除或肝移植的不足 30%<sup>[2]</sup>。对于不适宜或拒绝手术切除的患者,其他的治疗手段,包括 TACE、微波消融(MWA)或射频消融(RFA)等<sup>[2]</sup>,已经成为肝癌的重要治疗手段,临床应用越来越广泛。其中,TACE 因具有微创、可重复、疗效确切、不良反应小等特点,在肝癌的治疗上得到广泛认可和应用<sup>[3]</sup>;MWA 通过产生微波场使得消融范围内的肿瘤细胞坏死,研究证实治疗效果肯定<sup>[4]</sup>,也已发展成为治疗肝癌的重要手段。而 TACE 联合 MWA 可以增强抗肿瘤作用,联合治疗模式已成为肝癌治疗的一种重要治疗策略<sup>[5]</sup>,尤其是针对大肝癌而言。

倾向性得分匹配(propensity score matching,PSM)是基于个案的倾向得分值而进行配对分析的一种统计方法。PSM 法是将除治疗方式外的可观察性变量均作为协变量纳入 Logistic 回归模型来估计研究对象被分配到两组的概率,然后从两组中选出概率相近的个体进行配对,达到随机化标准。在当前大规模随机对照试验难以开展的情况下,它能够有效地减少非随机设计下混杂因素带来的偏倚,使结果更具说服力<sup>[6]</sup>。

课题以本中心收集的单独应用 TACE(TACE 组)与 TACE 联合 MWA 治疗(联合组)的 HCC 患者临床随访资料为基础,采用 PSM 法平衡掉组间的混杂因素,然后再对两组的疗效做出评价。通过对两组的生存情况进行对比分析,评价两种治疗方法的临床疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾分析 2014 年 6 月至 2015 年 12 月在我科所有接受治疗的原发性肝癌患者资料。病例入组标准为:①患者拒绝或不适宜外科手术治疗;②肿瘤数目 $\leq 3$ ,肿瘤最大径 $> 5$  cm;③Child-Pugh 分级 A 或 B;④接受单独 TACE 或 TACE 联合 MWA。排除标准为:①存在肿瘤肝外转移者;②其他恶性肿瘤病史;③接受过除了 TACE 和 MWA 外其他疗法;④失访。

### 1.2 方法

所有患者术前常规行血常规、生化常规、凝血功能和血清甲胎蛋白(AFP)等检测;X 线胸片、CT 或 MR 影像学检查。在所有患者治疗前均向患者及家属说明治疗意义及可能的并发症,并签署知情同意书。

1.2.1 TACE 组治疗 常规股部消毒铺巾,局部麻醉后,采用改良的 Seldinger 法经股动脉穿刺插管,经股动脉穿刺置 5 F 动脉鞘(泰尔茂,日本),送入 5 F 的 RH 导管(泰尔茂,日本),选择性进入肠系膜上动脉及腹腔动脉干行 DSA 造影。在明确肿瘤供血动脉后,2.7 F 微导管(泰尔茂,日本)超选进入肿瘤供血动脉,并经造影证实。然后视患者的肝功能状态和肿瘤情况,注入 10~20 ml 碘化油(Andre' Guerbet 实验中心,法国)与 40 mg 表柔比星(海辉制药厂,浙江)按照 1:1 配比的混悬乳液进行栓塞。最后明胶海绵加强栓塞至造影明确肿瘤供血基本阻断,再拔除各导管及股动脉鞘管,穿刺点压迫止血 10 min,加压包扎 6 h,返病房后予下肢制动。

1.2.2 联合组治疗 MWA 在 TACE 治疗后 2 周内完成。术前至少禁饮禁食 8 h。根据肝内病灶的位置,患者以合适体位卧于 CT 机(Emotion 16,Siemens, Germany)上,先行包括全肝的 CT 扫描。定位消融靶灶,选择穿刺点和穿刺路径,缩小 CT 扫描范围,将微波消融针(AI-11,亿高,南京)从皮肤穿刺点,在重复 CT 扫描的引导下,逐步进针的方式,穿过肿瘤病灶,针尖穿透肿瘤对侧缘的 5~10 mm 处,停止进针。消融针穿刺病灶满意后,行不插管全身麻醉,根据病灶大小和部位,设定功率和时间,并启动微波治疗仪(ECO-100A,亿高,南京)进行肿瘤的消融治疗。MWA 结束前 20 s,退针并作针道消融,防止肿瘤种植和针道出血。消融结束后,再次行包括全肝的 CT 扫描,了解消融范围和有无并发症。

1.2.3 随访和观察指标 患者术后 1 个月行上腹部平扫加增强 CT 和血液学检查。当发现肿瘤仍有活性时,再次 TACE 或 MWA 治疗;当证实肿瘤无活性时,继续随访观察,随访问隔 1~3 个月。

使用改良的实体瘤评判标准(mRECIST)对治疗 1 个月后的肿瘤进行评估<sup>[7]</sup>,记录完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总生存期(OS)定义为从患者入组开始,直至死亡或至最后的随访终点 2017 年 1 月。同时根据 SIR(Society of Interventional Radiology)标准<sup>[8]</sup>,记录患者的并发症。

### 1.3 统计学方法

使用 logistic 回归得出倾向值,进而预测患者分配至两个不同治疗组的概率。根据既往研究结果<sup>[9-10]</sup>,我们选择了性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤数目、乙肝病毒(HBV)、甲胎蛋白(AFP)、凝血酶原时间国际正常化比值(INR)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)和 Child-Pugh 分级

为进入模型的变量。应用 1:1 不取代的最近邻匹配法完成了两组间的匹配 (Stata psmatch2; StataCorp LP, College Station, TX, USA), 卡钳值设定为 0.05。

配对完成后的两组资料采用 SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) 处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差描述, 比较用  $t$  检验; 计数资料比较用卡方检验。使用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验来评价两组生存期差别。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线资料

2014 年 6 月至 2015 年 12 月, TACE 组有 168 例、TACE 联合 MWA 组有 40 例符合入组标准, 筛选过程见图 1。经过 1:1 配对后, 共有 62 例患者纳入分析。匹配前后的基线资料如表 1 所示, 两组经匹配后在性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤数目、HBV、AFP、INR、ALT、AST、TBIL 和 Child-Pugh 分级上差异均无统计学意义。

表 1 TACE 组和 TACE 联合 MWA 组患者基线资料对比

参数	TACE 组 (n=31)	TACE 联合 MWA 组 (n=31)	P 值
性别			
男	27	28	0.688
女	4	3	
年龄/岁	59.8 $\pm$ 8.9	54.9 $\pm$ 12.3	0.080
肿瘤数目			
1	25	24	0.755
2	6	7	
肿瘤最大径/mm	97.9 $\pm$ 35.5	88.6 $\pm$ 23.3	0.227
HBV			
是	26	25	0.740
否	5	6	
AFP, $n \geq 20$ ng/ml	19	18	0.796
<20 ng/ml	13		
INR	1.10 $\pm$ 12.5	1.13 $\pm$ 12.5	0.212
ALT	50.4 $\pm$ 35.7	48.5 $\pm$ 19.7	0.795
AST	56.9 $\pm$ 34.2	48.8 $\pm$ 20.9	0.265
TBIL	17.0 $\pm$ 11.3	15.1 $\pm$ 5.1	0.395
CP			
A	28	29	0.641
B	3	2	

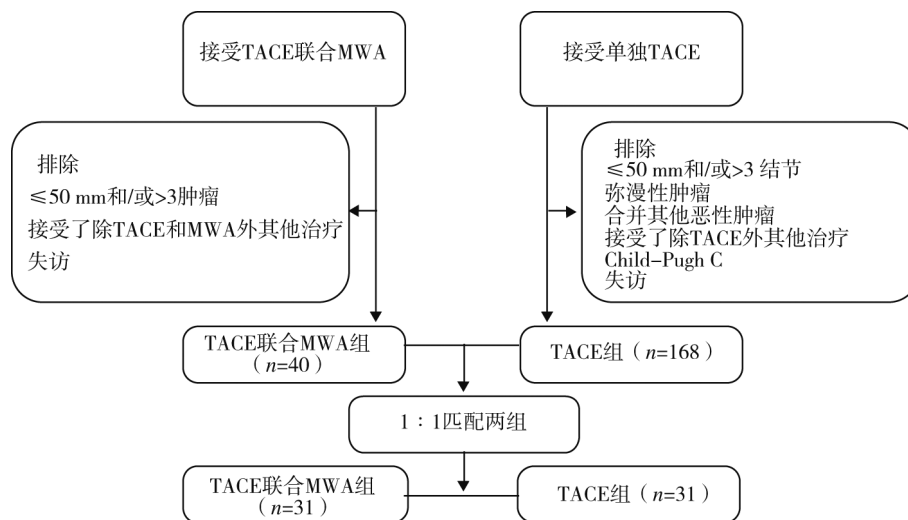


图 1 病例筛选流程图

### 2.2 治疗 1 个月后的肿瘤反应

治疗 1 个月后, 我们使用了 mRECIST 标准对肿瘤进行了评价。TACE 组 CR, PR, SD 和 PD 分别是 3.2% (1/31), 22.6% (7/31), 35.5% (11/31), 和 38.7% (12/31); 联合组分别是 58.1% (18/31), 25.8% (8/31), 12.9% (4/31), 和 3.2% (1/31)。TACE 组 CR+PR+SD 为 61.3% (19/31); 联合组 CR+PR+SD 为 96.8% (30/31), 两组相比差异有统计学意义 ( $P=0.001$ )。

### 2.3 AFP 水平变化

TACE 组患者术前、术后 AFP 分别为 (488.9 $\pm$ 568.1) ng/ml、(317.1 $\pm$ 500.2) ng/ml, 差异无统计学意

义 ( $t=1.528, P=0.137$ ); 联合组患者术前、术后 AFP 分别为 (296.3 $\pm$ 449.5) ng/ml、(61.7 $\pm$ 149.2) ng/ml, 差异有统计学意义 ( $t=3.464, P=0.002$ )。联合组与 TACE 组相比, 术前 AFP 水平差异无统计学意义 ( $t=1.480, P=0.144$ ), 术后 AFP 水平差异具有统计学意义 ( $t=2.724, P=0.010$ )。

### 2.4 生存期

至随访终点, TACE 组的中位生存期 (mOS) 是 758 d; 而联合组超过一半的患者仍然存活, mOS 尚不可得。TACE 组 0.5、1、1.5、2 和 2.5 年生存率分别为 77.4%、61.3%、53.6%、48.2% 和 24.1%, 明显低于

联合组的 96.8%、90.3%、86.8%、82.5% 和 70.7% ( $\chi^2=6.407, P=0.011$ )。两组患者的总生存曲线见图2。

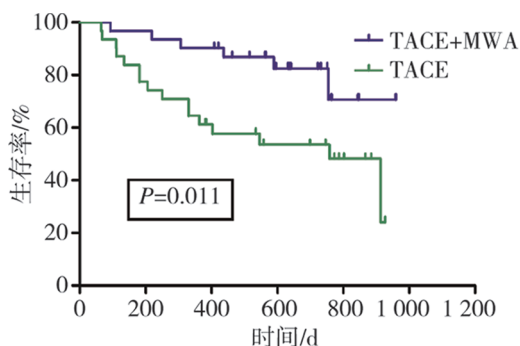


图2 两组患者生存曲线图

## 2.5 并发症

本研究中联合组和单独 TACE 组均无治疗相关的死亡发生。并发症主要为恶心、呕吐、发热、肝区疼痛、不同程度的血清转氨酶升高等,经对症处理后均能在短期内缓解或消失。

## 3 讨论

倾向值分析已被证明是使用观测数据进行干预效应评估时很有用的、较为新颖且具有创造性的一类统计方法。本研究的主要目的是比较两种不同的治疗方案在肝癌患者治疗效果上的差异。本研究采用了倾向分析法对两组基线变量的分布进行了均衡,经过调整之后两组基线资料一致性得到了改善,从而增强了两组的可比性。

TACE 作为不可手术的肝癌患者的重要治疗方案,临床应用越益广泛。然而,很多因素会影响 TACE 后的疗效,诸如:肿瘤供血动脉来源、瘤体大小等,亦难以通过单独 TACE 达到肿瘤的完全坏死。病理解剖提示,TACE 后肿瘤坏死率仅为 32%<sup>[11]</sup>,而且瘤体越大坏死率越低。达不到完全灭活,残存的肿瘤细胞会导致肿瘤的再生长。因此单独 TACE 对于大肝癌的治疗往往难以达到满意疗效。MWA 作为一种微创治疗手段,近年来在肝癌的治疗上得到了应用广泛。当消融范围完全覆盖肿瘤组织并达到 5 mm 的安全边界时,可以达到肿瘤根治性的疗效<sup>[12]</sup>。TACE 联合 MWA 联合治疗存在如下优势:① TACE 将肿瘤供血动脉阻塞,减少血液循环导致的热沉降效应,产生了更大的消融范围,增强 MWA 治疗效果。② MWA 可以有效杀灭 TACE 后残留的肿瘤细胞,达到肿瘤的完全坏死。③ TACE 可增强消融

肿瘤周边卫星灶的控制,减低复发率。④对于血供不甚丰富的肝癌,消融可以直接覆盖肿瘤病灶。⑤联合治疗时,TACE 药物用量相对较少、栓塞程度相对较轻,对肝功能损伤小。因此联合治疗可以提高肿瘤坏死率,延长患者的生存期<sup>[13]</sup>。

与单独 TACE 相比,TACE 联合 MWA 有更好的肿瘤反应。Liu 等<sup>[14]</sup>的结果显示联合治疗可以更好地控制肿瘤:联合治疗组 87.5% 观察到了肿瘤缩小,另有 12.5% 肿瘤呈现稳定状态,没有肿瘤进展;而单独 TACE 组肿瘤术后体积缩小、维持稳定和进展的各占 33.3%。从我们术后 1 个月的复查结果来看,与 Liu 等<sup>[14]</sup>结果相一致,TACE 组患者临床获益率(clinical benefit rate, CBR, 即 CR+PR+SD 为 61.3% (19/31) 较联合组 96.8% (30/31) 为低, ( $P=0.001$ )。

更好的肿瘤控制往往预示着更优良的生存结局。联合治疗延缓了肿瘤的进展,更有利于患者的生存。本研究中联合组的 0.5、1、1.5、2 和 2.5 年生存率明显优于 TACE 组。Liu 等<sup>[14]</sup>关于 TACE 联合 MWA 与单独 TACE 治疗大肝癌的研究表明 1、2 年生存率分别为 33.3%、6.25% 和 11.1%、0 ( $P=0.003$ )。同时, Xu 等<sup>[15]</sup>的研究提示 TACE 联合 MWA 与单独 TACE 治疗大肝癌 1、3、5 年生存率分别为 87.5%、50.0%、10.0% 和 62.5%、17.5%、5.0% ( $P<0.001$ )。我们的结果显示了联合治疗组较单独 TACE 组有更好的累积生存率。

本研究两组患者术前 AFP 水平差异无统计学意义,联合组术后 AFP 水平明显下降、单独 TACE 组治疗前后 AFP 差异无统计学意义,而且联合组和单独 TACE 治疗组术后的 AFP 水平差异具有统计学意义。AFP 作为肝癌的灵敏肿瘤指标,临床应用广泛,研究表明其与肿瘤复发和患者生存获益相关<sup>[16-17]</sup>。本研究中,联合组的 AFP 水平明显下降与联合治疗组肿瘤控制佳、患者生存获益相一致。

本研究存在如下不足。首先,随访时间不够长,很多患者还没有发生有效事件,尽管生存获益已经明确,后续的跟踪观察仍有待继续。其次,本研究使用了倾向性分析方法,模型以外的因素并未纳入考量。同时回顾性研究的缺点也是无法回避。最后,这项研究仅在我单中心开展,所以结果可能会受到病例来源和术者操作影响。

综上,本研究结果证明了 TACE 联合 MWA 治疗大肝癌的疗效较单独 TACE 治疗好,能有效提高患者生存率,值得临床推广应用。



## [参 考 文 献]

- [1] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379: 1245-1255.
- [2] Murata S, Mine T, Sugihara F, et al. Interventional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 13453-13465.
- [3] Jang JH, Lee JW, Hong JT, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2015, 2: 123-129.
- [4] Hernandez JI, Cepeda MF, Valdes F, et al. Microwave ablation: state-of-the-art review [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 1627-1632.
- [5] Zhao P, Zheng JS, Zhang HH, et al. Efficacy evaluation and exploration of TACE combined with CT-guided precision microwave ablation treatment for primary liver cancer [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016, 38: 138-145.
- [6] Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects [J]. *Biometrika*, 1983, 70: 41-55.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52-60.
- [8] Ahmed M, Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. A 10-year update: supplement to the consensus document [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 1706-1708.
- [9] Terzi E, Piscaglia F, Forlani L, et al. TACE performed in patients with a single nodule of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 601.
- [10] Song MJ, Bae SH, Lee JS, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31: 242-252.
- [11] Allard MA, Sebah M, Ruiz A, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation? [J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 83-92.
- [12] Huang S, Yu J, Liang P, et al. Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83: 552-558.
- [13] 陈奇峰, 贾振宇, 杨正强, 等. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融与单独肝动脉化疗栓塞治疗大肝癌疗效 meta 分析 [J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 228-235.
- [14] Liu C, Liang P, Liu F, et al. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27: 654-662.
- [15] Xu LF, Sun HL, Chen YT, et al. Large primary hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-percutaneous microwave coagulation therapy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28: 456-463.
- [16] Ma WJ, Wang HY, Teng LS. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy [J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 212.
- [17] Carr BI, Guerra V, Giannini EG, et al. Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival [J]. *Int J Biol Markers*, 2014, 29: e215-e223.

(收稿日期:2017-01-16)

(本文编辑:俞瑞纲)