

•非血管介入 Non-vascular intervention•

BCLC 0~A 期肝细胞癌消融术后早期复发转移危险因素分析

鹿宁宁, 王海燕, 张英华, 张永宏, 高文峰, 龙 江, 孙 斌, 郑加生

【摘要】 目的 研究 BCLC 0-A 期肝细胞癌消融术后早期复发转移的危险因素。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 12 月于北京佑安医院肝病与肿瘤介入治疗中心行消融治疗的 95 例 BCLC 0~A 期肝细胞癌患者的临床资料。消融术后 1 年内复发转移者定义为早期复发转移。根据术后 1 年病情进展情况分为两组:复发转移组与未复发转移组。对两组患者可能与复发转移相关的临床病理因素进行统计学分析。**结果** 95 例患者全部获得随访,消融术后早期复发转移患者 24 例,无复发转移患者 71 例。术后 1 年无复发转移生存率为 74.7%,总生存率为 96.8%。单因素分析显示:肿瘤数目及病理分化程度是 BCLC 0~A 期肝细胞癌消融术后早期复发转移的危险因素($P<0.05$);多因素分析显示两者均为独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 局部消融术治疗 BCLC 0~A 期肝细胞肝癌安全有效。肿瘤数目及病理分化程度是术后早期复发转移的独立危险因素。

【关键词】 肝细胞癌;消融术;复发转移;危险因素

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-06-0556-05

Analysis of risk factors for early recurrence or metastasis in patients with BCLC 0-A hepatocellular carcinoma after ablation therapy LU Ningning, WANG Haiyan, ZHANG Yinghua, ZHANG Yonghong, GAO Wenfeng, LONG Jiang, SUN Bin, ZHENG Jiasheng. Department of Hepatic Disease and Oncology Minimally Invasive Interventional Center, Affiliated Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: ZHENG Jiasheng, E-mail: zhengjiasheng886@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the risk factors for early recurrence in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 0-A hepatocellular carcinoma (HCC) after ablation therapy. **Methods** The clinical data of 95 patients with BCLC 0-A HCC, who received ablation therapy during the period from January 2016 to December 2017 at the Department of Hepatic Disease and Oncology Minimally Invasive Interventional Center, Beijing Youan Hospital of China, were retrospectively analyzed. Recurrence or metastasis detected within one year after ablation therapy was defined as early recurrence and metastasis. According to the progress of the disease in one year after ablation, the patients were divided into two groups: recurrence or metastasis group and no recurrence or metastasis group. The clinicopathological factors related to recurrence and metastasis in both groups were statistically analyzed. **Results** All the 95 patients were followed up. Early recurrence or metastasis after ablation was observed in 24 patients, and no recurrence or metastasis was seen in 71 patients. One year after ablation, the survival rate of patients without recurrence and metastasis was 74.7%, and the overall survival rate was 96.8%. Univariate analysis showed that the number of tumor lesions and the pathological differentiation degree were the risk factors for early recurrence and metastasis in patients with BCLC 0-A HCC after ablation ($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that both the number of tumor lesions and the pathological differentiation degree were the independent risk factors ($P<0.05$). **Conclusion** For the treatment of BCLC 0-A HCC, local ablation therapy is clinically safe and effective. The number of tumor lesions and the pathological differentiation degree are the independent risk

factors for early recurrence and metastasis after ablation. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 556-560)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; ablation; recurrence and metastasis; risk factor

原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其中 80% 为肝细胞癌,死亡率居所有恶性肿瘤的第 3 位。近年来随着微创技术的快速发展,以 MWA 和 RFA 为代表的局部消融术开始成为继肝癌切除术及肝移植术后的根治性手术方式,以其安全、有效、微创的优势在临床原发性肝癌的治疗中得到广泛应用。然而尽管诊疗水平不断提高,肝癌患者术后生存期并未得到较大的改善。复发转移仍是大多数肝癌患者术后死亡的重要原因。文献报道大肝癌根治切除术后 5 年复发率高达 80%,小肝癌为 40%~50%,复发高峰多在术后 1~2 年内^[1]。确定术后早期复发转移危险因素具有非常重要的意义。目前文献关于此方面的研究主要集中于肝癌切除术,局部消融术后早期复发转移危险因素的研究较少,本研究旨在就影响 BCLC 0~A 期肝细胞癌消融术后早期复发转移的危险因素做一初步探讨。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 纳入标准:①术前病理诊断为原发性肝细胞癌;②肿瘤分期为 BCLC 0~A 期:单个肿瘤 ≤ 2 cm(0 期);单个肿瘤直径 ≤ 5 cm,或多发肿瘤数目 ≤ 3 个且最大肿瘤直径 < 3 cm(A 期);③无肝硬化或者肝硬化患者肝功能分级为 Child-Pugh A 级或 Child-Pugh B 级;④无血管侵犯及肝外转移灶;⑤血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,无严重凝血机制障碍;⑥初治,术前未接受针对肝癌的任何治疗;⑦无严重心、肺、脑、肾等重要器官功能障碍;⑧消融术后 1 个月行增强 CT 或 MRI 评估病灶获完全消融。所有患者及家属签署知情同意书,同意参与研究。

2016 年 1 月至 2017 年 12 月于北京佑安医院肿瘤微创介入中心行消融治疗的肝癌患者中符合入组条件患者共 95 例,男 72 例,女 23 例,年龄 36~80 岁(中位年龄 58 岁)。肿瘤直径为 8~50 mm,肿瘤数目为 1~3 个。Child-Pugh 分级 A 级 92 例、B 级 3 例。(临床病理资料见表 1)。

1.1.2 仪器及设备 数字减影血管造影机为德国西门子公司 Siemens Axlom Artis dTA 血管造影机;引导 CT 为日本东芝公司生产的 Toshiba Activion 16;微波消融治疗设备为南京亿高微波系统工程有

表 1 BCLC 0~A 期肝细胞癌消融术后早期复发转移危险因素单因素分析结果

临床病理特征	复发转移组 (n=24)	未复发转移组 (n=71)	χ^2 值	P 值
性别				
男	21	51		
女	3	20	2.4	0.121
年龄				
<60 岁	14	37		
≥ 60 岁	10	34	0.279	0.597
基础肝病				
乙肝	15	58		
非乙肝	9	13	3.712	0.054
肿瘤数目				
1 个	16	66		
>1 个	8	5	8.389	0.004
最大肿瘤长径				
≤ 30 mm	20	52		
31~50 mm	4	19	0.996	0.318
巴塞罗那分期				
0 期	6	18		
A 期	18	53	0.001	0.973
病理分型				
高分化	4	20		
中分化	9	37		
低分化	11	14	6.379	0.041
CHE				
<4 000	5	13		
4 000~13 000	19	58	0.000	1.000
术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)				
<3.0	19	65		
≥ 3.0	5	6	1.613	0.204
术前 AFP				
≤ 7 ng/L	8	25		
>7 ng/L	16	46	0.028	0.867
术后 1 个月 AFP				
≤ 7 ng/L	19	49		
>7 ng/L	5	22	0.909	0.340
术前 PIVKA				
≤ 40	6	33		
>40	18	38	3.42	0.064
术后 1 个月 PIVKA				
≤ 40	21	64		
>40	3	7	0.000	1.000
消融方式				
MWA	13	31		
RFA	10	30		
氩氦刀消融	1	10	2.288	0.319

限公司生产的 MWA 治疗仪及一次性 MWA 针; RFA 系统为 Covidien Cool-Tip 针芯冷循环 RFA 治疗系统及 RITA RFA 系统。氩氦刀冷冻治疗系统为

以色列 Galil Medical Ltd 公司生产的 CRYO-HITTM 低温冷冻手术系统。

1.2 方法

1.2.1 选择性 TACE 患者取仰卧位,局部麻醉下采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉置鞘,数字减影血管造影机引导下将导管超选至肿瘤供血动脉内。DSA 辅助下缓慢将化疗药物(奥沙利铂、洛铂等)、碘化油、明胶海绵颗粒栓塞剂注入供血动脉内进行栓塞(剂量根据肿瘤直径大小、血供丰富程度、患者体表面积和肝功能情况而定),避免反流。见前进缓慢及瘤体周围门静脉呈短毛刺状显影停止注射。最后再次造影评估栓塞程度及其他肝动脉分支的血流情况,术后进行保肝和镇痛等对症治疗。

1.2.2 CT 引导下消融手术 一般在 TACE 术后 5~7 d 行消融术,术前常规复查血化验及腹部平扫 CT,明确病灶大小、位置及碘油沉积情况,拟定消融方案。手术当日禁食水 4~6 h。根据病灶情况,选取适当体位后,先行 CT 扫描。确认病灶位置,并确定穿刺方向、角度及进针深度。常规消毒铺巾后 2%利多卡因局麻。用 22 G 的 Chiba 针作为导引针穿刺入消融靶点部位。沿导引针将消融针逐步穿刺至病灶靶点位置,CT 扫描确定电极针位于消融靶点区后进行消融治疗。消融过程中,实时 CT 扫描监视肝内病灶变化,消融范围原则上为超过肿瘤边界 0.5~1.0 cm,消融范围满意后,行即刻增强 CT 扫描,进一步明确消融范围是否完全覆盖靶病灶,并确定有无并发症。撤针消融针道。如肿瘤较大可行单次或多次多位点消融消融治疗。

1.2.3 疗效评定及随访 所有患者术后 1 个月行增强 CT 或 MRI 检查,肿瘤消融区内部或周边无强化病灶为完全消融。若有强化病灶,则为不完全消融。术后 3 个月内,每月复查腹部增强 CT 或 MRI 检查,同时检测肝功能及肿瘤标志物;术后 3 个月后,每 3 个月复查腹部增强 CT 或 MRI 检查,同时检测肝功能及肿瘤标志物。根据随访结果判断肿瘤复发转移情况。早期复发转移定义为消融术后 1 年及 1 年以内的复发转移。根据术后 1 年病情进展情况分为两组:复发转移组与未复发转移组。随访时间截止 2018 年 12 月或死亡时。

1.3 统计学方法

应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料的比较,采用卡方检验。对单因素分析有统计学差异的临床指标,进行多因素 logistic 回归分析,计算各独立危险因素的 OR 值; $P<0.05$ 为差异有统

计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 治疗结果

入组患者 95 例,共 112 个病灶,行消融术 98 次,其中 92 例患者为单次消融,余 3 例患者初次消融术后因局部病灶碘油高密度沉积影响即刻增强 CT 结果,考虑存在病灶残余可能,术后 3~5 d 进一步行增强 CT,确定病灶残余后 1 周内行 2 次消融术。行 MWA 患者 40 例,RFA 44 例,氩氦刀消融术 11 例,无手术及围手术期死亡病例。

2.2 随访结果

随访时间截止至 2018 年 12 月 31 日,95 例患者全部获得随访,随访时间 4~34 个月,术后 1 年死亡患者 3 例,出现复发转移患者 24 例,其中局部复发 9 例,新发病灶 14 例,肝外转移 1 例,术后 1 年总生存率为 96.8%,无复发转移生存率为 74.7%,单因素分析显示肿瘤数目及病理分化程度是巴塞罗那分期 0-A 期肝细胞癌消融术后早期复发转移的危险因素($P<0.05$)(表 1);logistic 多因素分析显示两者均为独立危险因素($P<0.05$)(表 2)。

表 2 BCLC 0-A 期肝细胞癌消融术后复发危险因素多因素分析

影响因素	B	S.E	Wals	Sig.	Exp(B)	EXP(B)的 95% C.I.	
						下限	上限
肿瘤数目	2.174	0.686	10.061	0.002	8.796	2.295	33.712
病理分型	0.973	0.397	6.008	0.014	2.647	1.215	5.764

3 讨论

随着肝癌高危人群预防治疗意识的提高及肝癌诊断技术的不断进步,早期肝癌检出率明显提高。近年来随着微创治疗技术飞速发展,局部消融术在早期和复发性肝癌治疗中的地位日益上升。部分早期肝癌患者,尤其是伴有严重肝硬化、多中心多病灶起病或者肿瘤位于肝门区靠近大血管患者,即使有较好的肝功能和全身情况,其潜在的肝病基础和病变部位也限制了传统外科手术的成功实施。局部消融术具有疗效好、损伤小、安全性高的优势,成为不能耐受外科手术或不愿接受手术治疗患者的新选择。多所中心报道小于 3 cm 的小肝癌局部消融治疗疗效与切除术相近^[2-3]。朱晓峰等^[4]的研究认为对于符合米兰标准的小肝癌患者,肝移植的中远期疗效优于肝切除;射频消融术治疗 3 cm 以下小肿瘤疗效亦优于肝切除;射频消融术的疗效及复

发率与肝移植相当。本研究中 95 例患者均获完全消融,无手术及围手术期死亡病例。手术安全,疗效好。患者术后 1 年无进展生存率为 74.7%,总生存率为 96.8%,略低于吴凡等^[5]的研究。

尽管各种方法治疗早期肝癌的手术成功率均较高,术后远期疗效并不理想,复发转移尤其是发生于术后 1 年内的早期复发转移严重影响手术疗效,已成为影响患者术后长期生存的重要因素。目前认为肝癌术后复发转移的机制有:①单中心复发或肝内播散学说,肿瘤局部浸润,侵犯肝内微血管,在经过肝内门静脉系统播散至其他部分形成微转移灶后形成术后复发转移。②多中心复发学说,即肝癌术后由于肝硬化和其他致癌因素继续存在,再发生新的病灶^[6]。组织学分析显示肝内转移是早期复发的主要原因,而大多数晚期复发为多中心起源^[7],术后 1 年是区分肝内转移还是多中心的最佳时间点,晚期复发转移患者预后显著优于早期患者^[8-10]。因此本研究患者定义术后 1 年做为早期复发转移的时间点。

目前关于早期肝癌切除术后复发高危因素研究较多,乙肝或丙肝、肝硬化、血清肿瘤标志物(如 AFP 和 PIVKA)、肿瘤大小、肿瘤数目、微血管侵犯、Child 分级、肿瘤分化程度等均有报道,观点不一。本研究就可能影响巴塞罗那 0~A 期肝细胞癌消融术后的危险因素做一初步分析,结果发现肿瘤数目及病理分化程度为术后早期复发转移的独立危险因素。肿瘤数目可能与癌细胞的早期肝内微转移和肿瘤多中心发生相关,数目越多,发生肝内微转移的可能性越大。Portolani 等^[11]的研究显示多发结节是术后早期复发,预后差的独立因素,Raoul 等^[12]指出肝细胞癌结节 2 个或 2 个以上是术后肝内复发的显著性危险因素,与本课题的研究结果一致。吴凡等^[5]研究巴塞罗那 0~A 期肝细胞癌切除术后复发危险因素结果显示肿瘤数目与术后复发不相关,与本研究结果不同,分析两项研究结果差异原因在于本研究取术后 1 年作为时间点研究的是早期复发转移相关因素,而吴凡等的研究随访时间较长,研究的是随访期间内所有复发转移。肝细胞癌病理分化程度为消融术后早期复发转移的另一独立危险因素,肝癌细胞分化程度越低,恶性程度越高,生长越活跃,侵袭力强,易于浸润包膜和周围血管,发生复发转移^[13],有研究证实肿瘤病理分化程度为肝癌微血管癌栓形成的独立危险因素^[14],而多项研究证实微血管癌栓是导致肝癌术后复发转移强有力

的因素,尤其是早期复发^[15-18]。本研究中其余临床病理因素如肿瘤大小、甲胎蛋白水平等与术后早期复发转移无相关性,研究结果与部分学者的研究有所不同,分析原因在于各研究患者入组样本不同,基线情况及时间节点也不尽相同,可能存在一定偏差,尚需进一步大样本、多中心、前瞻性对照研究证实。

综上所述,局部消融术治疗 BCLC 0~A 期肝细胞肝癌安全有效,肿瘤数目及病理分化程度是术后早期复发转移的独立危险因素。对存在危险因素的患者应加强术后监测,及时发现复发转移情况,并采取有效治疗措施,尽可能达到彻底治愈肿瘤,延长总体生存期的目的。

[参考文献]

- [1] 吴孟超,陈汉,沈锋.原发性肝癌的外科治疗——附 5524 例报告[J].中华外科杂志,2001,39:25-28.
- [2] 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.
- [3] Livrashi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? [J]. Hepatology, 2008, 47: 82-89.
- [4] 朱晓峰,何晓顺,陈敏山,等.原发性肝癌三种根治性方法疗效的多中心对比研究[J].中华肝胆外科杂志,2011,17:372-375.
- [5] 吴凡,王黎明,吴健雄,等.巴塞罗那分期 0-A 期肝细胞肝癌术后复发危险因素分析[J].中华医学杂志,2015,95:1747-1750.
- [6] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors [J]. Ann Surg, 1999, 229: 216-222.
- [7] Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2000, 89: 500-507.
- [8] Wang J, Li Q, Sun Y, et al. Clinicopathologic features between multicentric occurrence and intrahepatic metastasis of multiple hepatocellular carcinomas related to HBV [J]. Surg Oncol, 2009, 18: 25-30.
- [9] Yang W, Chen MH, Yin SS, et al. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early and late phase recurrence [J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186(5 Suppl): S275-S283.
- [10] 周平盛,王延明,钱国军,等.微波消融治疗单发 5 cm 以下肝细胞肝癌预后及其危险因素分析[J].介入放射学杂志,2017,26:712-717.

- [11] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. Ann Surg, 2006, 243: 229-235.
- [12] Raoul JL. Natural history of hepatocellular carcinoma and current treatment options[J]. Semin Nucl Med, 2008, 38: S13-S18.
- [13] Zhou L, Rui J, Wang S, et al. Clinicopathological predictors of poor survival and recurrence after curative resection in hepatocellular carcinoma without portal vein tumor thrombosis[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21: 131-138.
- [14] 陈 星, 李 强, 苟晓冬, 等. 微血管侵犯对单发小肝癌患者术后无进展生存期的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22: 94-98.
- [15] Klugerl MD, Salcedal JA, Laurentl A, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in 313 Western patients: tumor biology and underlying liver rather than tumor size drive prognosis[J]. J Hepatol, 2015, 62: 1131-1140.
- [16] Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli EA, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16: 413-422.
- [17] Zhou YM, Yang JM, Li B, et al. Risk factors for early recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9: 33-37.
- [18] 张小晶, 刘 静, 刘 坤, 等. 微血管侵犯对肝癌肝切除术后预后的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17: 483-487.
- (收稿日期: 2018-12-15)
(本文编辑: 俞瑞纲)

· 消 息 ·

2018 年度林贵-刘子江优秀介入论文奖获奖名单

2018 年度林贵-刘子江优秀介入论文奖在南京正大天晴制药有限公司支持下, 经过本人申请, 编辑部初审, 邀请国内各介入专业专家评审, 共评选出 2018 年度在《介入放射学杂志》和《介入医学杂志(英文)》上发表的优秀论文 7 篇, 其中一等奖 1 篇, 二等奖 2 篇, 三等奖 4 篇。现将名单公布如下:

一等奖(1 篇)

杨 凯等. Sodium hydroxide-induced esophageal stricture via an endoscopic injection needle: a novel rabbit model of corrosive injury

二等奖(2 篇)

周腾飞等. Application of retrievable Solitaire AB stents in the endovascular treatment of acute ischemic stroke

宋 戈等. 双针双平面法和单针法治疗伴有致密带形成的骨质疏松性椎体压缩骨折疗效比较

三等奖(4 篇)

周 广等. 胆道金属裸支架与 ^{125}I 粒子支架治疗恶性胆道梗阻的疗效对比: 一项单中心前瞻性研究

张 岚等. 心电触发非对比增强血管造影技术在 3.0T MRA 诊断下肢动脉病变中的应用——与 DSA 对照

江海林等. 经桡动脉途径行外周介入的安全性及可行性

冯国栋等. 经胃左动脉注入 VX2 瘤粒建立兔胃癌模型