

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

肝动脉化疗栓塞联合微波消融与外科根治性切除治疗小肝癌的对照研究

郭玮平, 王 杰, 管一伟, 张金星, 祖庆泉, 施海彬

【摘要】 目的 比较 TACE 联合微波消融(TACE-MWA)与外科根治性切除(SR)治疗小肝癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2017 年 12 月行 TACE-MWA 或 SR 治疗的 199 例小肝癌患者的临床资料。TACE-MWA 与 SR 治疗的患者按 1:2 行倾向性匹配,分析两组术后的无疾病生存率(DFS)和总生存率(OS)。**结果** 匹配后共纳入患者 72 例(TACE-MWA 组 24 例,SR 组 48 例)。所有患者平均随访时间 29.2 个月(TACE-MWA:26.1 个月;SR:30.8 个月)。TACE-MWA 组和 SR 组的 1、2 和 3 年的 DFS 分别为 78.8%、78.8%、56.2%和 91.7%、71.9%、62.5%。TACE-MWA 组和 SR 组的 1、2 和 3 年的 OS 分别为 100%、95.5%、95.5%和 100%、97.5%、97.5%。两组间的 DFS 和 OS 差异均无明显统计学意义($P=0.730$ 和 $P=0.648$)。**结论** 与 SR 相比,TACE-MWA 治疗小肝癌的 DFS 与 OS 差异均无明显统计学意义。TACE-MWA 可以成为治疗小肝癌的一种有效模式。

【关键词】 小肝癌;肝动脉化疗栓塞;微波消融;外科切除

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-07-0642-05

TACE combined with microwave ablation versus radical surgical resection for the treatment of small HCC: a comparison study GUO Weiping, WANG Jie, GUAN Yiwei, ZHANG Jinxing, ZU Qingquan, SHI Haibin. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

Corresponding author: WANG Jie, E-mail: wangjie_jsph@189.cn

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect of transarterial chemoembolization plus microwave ablation (TACE-MWA) with that of radical surgical resection (SR) for the treatment of small hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 199 patients with small HCC, who were treated with TACE-MWA or SR at authors' hospital during the period from January 2010 to December 2017, were retrospectively analyzed. Patients treated with TACE-MWA (TACE-MWA group) and patients treated with SR (SR group) were matched at 1:2 tendency ratio. The postoperative disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate were compared between the two groups. **Results** After matching, a total of 72 patients were enrolled in this study (24 patients in TACE-MWA group and 48 patients in SR group). The mean follow-up period of all patients was 29.2 months (26.1 months in TACE-MWA group and 30.8 months in SR group). The one-, 2-, 3-year DFS in TACE-MWA group and in SR group were 78.8%, 78.8%, 56.2% and 91.7%, 71.9%, 62.5% respectively. The one-, 2-, 3-year OS in TACE-MWA group and in SR group were 100%, 95.5%, 95.5% and 100%, 97.5%, 97.5% respectively. The differences in DFS and in OS between the two groups were not statistically significant ($P=0.730$ and $P=0.648$ respectively). **Conclusion** In treating small HCC, no statistically significant differences in DFS and OS exist between TACE-MWA therapy and SR therapy. Therefore, TACE-MWA may be an effective model for the treatment of small HCC. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 642-646)

【Key words】 small hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; microwave ablation; surgical resection

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.07.007

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: 王 杰 E-mail: wangjie_jsph@189.cn

随着影像学和血清学检查的进步,能够对一大部分小肝癌做出早期诊断^[1]。这些肝癌患者可以选择肝移植、肝病灶切除、消融等治疗方式^[2]。相比之下,外科切除(SR)则被认为是早期肝癌患者的一线治疗方案^[3]。

近年来微波消融(MWA)由于具有肿瘤坏死率高、创伤小、费用低等优势,在小肝癌的治疗上取得了较好的进展,尤其适用于肝功能代偿差或一般情况不佳而不能耐受手术切除的患者。理论上,MWA可以使肿瘤细胞达到完全性坏死,形成的坏死区域相对较小。另外,在肝硬化基础上衍生的小肝癌,尚有一些伴发的微病灶未能被显示。TACE-MWA首先通过向肿瘤供血动脉注射化疗栓塞物质,达到诊断和治疗的双重目的,也可以减少微波加热过程中血液流动所带来的冷却效应,从而加强消融肿瘤的凝固效应^[4]。

本研究回顾性分析了本院 TACE-MWA 与 SR 治疗小肝癌的临床数据,通过倾向性匹配从而减少非随机化设计所带来的潜在偏倚,比较两者术后无疾病生存率(DFS)和总生存率(OS)之间的差异。

1 材料与方法

1.1 患者纳入

此次回顾性研究的数据是来自 2010 年 1 月至 2017 年 12 月,在本院以 TACE-MWA 或 SR 作为初

始治疗的 HCC 患者。我们仍然推荐 SR 作为患者的一线治疗方案。对于那些由于高龄、严重肝硬化及主观因素不适合或拒绝手术切除的患者,TACE-MWA 的联合治疗作为二线方案。

患者纳入的标准为:①单病灶直径或双病灶直径之和 ≤ 3 cm;②Child-Pugh A/B。排除标准包括:①有血管侵入或远处转移;②伴有其他恶性肿瘤病史;③TACE-MWA 或 SR 初始治疗前,又行其他抗肿瘤治疗;④失访或数据不全。由于 TACE-MWA 组的病例数明显少于 SR 组,为了减少非随机研究设计所带来的潜在偏移,按照 1:2 对 TACE-MWA 组和 SR 组的病例进行倾向性匹配(图 1)。所有患者随访至死亡或至 2018 年 12 月。此次研究经本院伦理审查委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 TACE-MWA 与 SR

1.2.1.1 TACE-MWA:采用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,将 5 F 鞘引入股动脉后,将 5 F 导管插至腹腔动脉、肝固有动脉及肠系膜动脉行血管造影,评估肿瘤的位置、大小、数量、血供等。后将 2.7 F 微导管超选至肿瘤供血动脉。根据患者肝功能和肿瘤直径,通过微导管注入超液化碘油(3~6 mL)与表柔比星(10 mg)制成的混合乳剂,达到门静脉亚段分支显影后,再以适当的明胶海绵颗粒栓塞病灶供血动脉至血流停止。

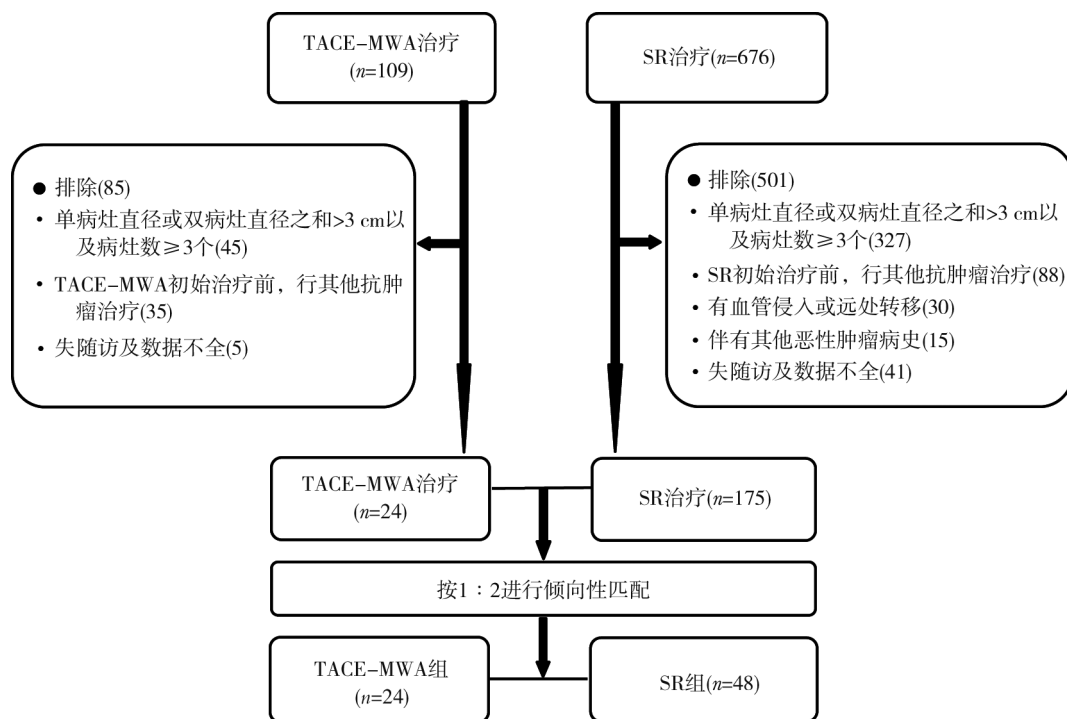


图 1 纳入患者流程图

TACE 治疗后的 2~4 周患者复查腹部 CT 评估病灶,并行 MWA 治疗。使用南京亿高(ECO)公司生产的多功能微波治疗仪,输出频率(2 450±50) MHz,输出功率 0~100 W,逐级可调,连续输出。根据术前 CT 选定穿刺点及穿刺路径,麻醉监护下,透视或 CT 引导下穿入微波针,穿过病灶中心并突破病灶对侧缘。将微波针通过电缆线与输出主机连接,打开冷水循环系统。根据病灶直径设定输出功率及消融时间,要求凝固范围超出病灶边缘 5~10 mm,开始行消融治疗。消融结束后退出微波针,并灼烧穿刺道。术后予以心电监护、保肝等对症治疗。

1.2.1.2 SR:常规术前准备,全身麻醉后,行病灶肝段或亚段切除。切除前常规行超声检查再次确定病灶位置、切除范围及肝内血管结构。

1.2.2 随访 术后每隔 1~3 个月行 CT 或 MRI 检查以此评估治疗后是否存在残留或复发肿瘤。通过影像学检查、门诊或电话随访等确定复发时间、生存期。DFS 定义为术后至发现肝内或肝外肿瘤复发、末次随访的时间。生存期定义为术后至死亡或

末次随访的时间。对于残留或复发的肿瘤,根据多学科讨论意见行下一步治疗方案。

1.3 数据分析

采用 SPSS 23.0 软件分析。计数、计量资料描述和比较分别用 $n(\%)$ 、 $(\bar{x} \pm s)$ 和 χ^2 检验、 t 检验。使用 Kaplan-Meier 方法和 log-rank 检验评估两组的 DFS 和 OS。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。为了减少潜在偏倚所带来的影响,对两组病例进行倾向性匹配。根据之前的研究^[5-6]确定倾向模型中所需要的相关独立变量,包括性别、年龄、病灶个数、病灶大小、HBV、ALT、AST、AFP、Child-Pugh 评分。最终根据上述变量按照 1:2 对 TACE-MWA 组和 SR 组进行匹配。

2 结果

2.1 患者基线特征

匹配后共纳入患者 72 例,TACE-MWA 组 24 例,SR 组 48 例。两组患者的性别、年龄、病灶个数、病灶大小、HBV 感染率、ALT、AST、AFP、CP 评分差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 患者匹配前后的基线资料

参数	TACE-MWA ($n=24$)	SR 组(匹配前, $n=175$)	P 值	SR 组(匹配后, $n=48$)	P 值
性别/ n					
男	16	141	0.117	28	0.494
女	8	34		20	
年龄/ n	58.0±11.5	59.9±10.4	0.425	55.8±10.4	0.403
≥60/岁	10	96	0.225	17	0.606
<60/岁	14	79		31	
病灶数/ n					
1	21	174	0.000	47	0.069
2	3	1		1	
大小/mm	22.0±6.3	22.9±6.0	0.493	22.2±6.0	0.859
HBV/ n					
是	20	145	0.954	38	0.674
否	4	30		10	
AFP/ n					
≥20 ng/mL	14	96	0.748	28	1.000
<20 ng/mL	10	79		20	
ALT/(U/L)	37.8	40.3	0.794	30.3±14.9	0.211
AST/(U/L)	35.8	38.4	0.747	29.5±11.2	0.132
Child-Pugh/ n					
A	21	170	0.024	46	0.190
B	3	5		2	

2.2 安全性评估

TACE-MWA 组和 SR 组术后并发症(发热、腹痛、恶心、呕吐)的发生率分别为 33.3%(8/24)和 60.4%(29/48),且两组并发症的发生率差异有统计学意义($P=0.030$)。所有这些反应通过对症处理后,均得到有效缓解。两组均未发现与治疗相关的严重

并发症(脏器损伤、胆漏、出血、腹水、肝衰竭)或死亡。

2.3 DFS 和 OS

本组患者的平均随访时间(29.2±14.7)个月;TACE-MWA 组(26.1±7.3)个月,SR 组(30.8±17.1)个月。随访期间,TACE-MWA 组和 SR 组各有 1 例死亡。TACE-MWA 组和 SR 组分别有 7 例和 16 例

出现肿瘤复发。TACE-MWA 组出现肿瘤复发的 7 例中有 5 例再次行 TACE, 1 例行 MWA, 1 例因一般情况较差而行保守治疗。SR 组出现肿瘤复发的 16 例中有 6 例再次行外科切除, 5 例行 TACE, 3 例行 MWA, 2 例分别因一般情况较差和患者拒绝而行保守治疗。

TACE-MWA 组和 SR 组的 1、2 和 3 年的 DFS 分别为 78.8%、78.8%、56.2% 和 91.7%、71.9%、62.5% (图 2 ①), 两组间 DFS 差异无明显统计学意义 ($P=0.730$)。TACE-MWA 组和 SR 组的 1、2 和 3 年的 OS 分别为 100%、95.5%、95.5% 和 100%、97.5%、97.5% (图 2 ②), 组间差异也无明显统计学意义 ($P=0.648$)。

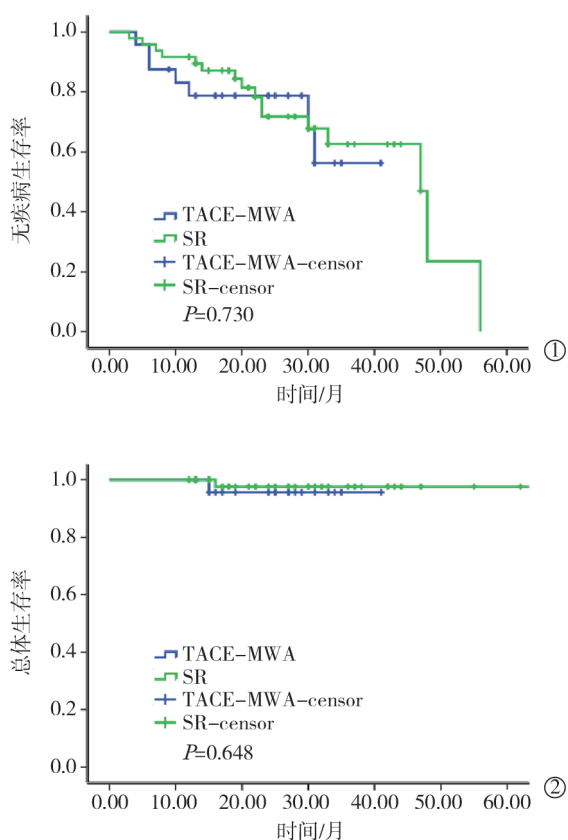


图 2 两组患者的 DFS 和 OS

3 讨论

本研究比较了 TACE-MWA 和 SR 治疗小肝癌的安全性及临床疗效, 结果显示与 SR 相比, TACE-MWA 的联合治疗是一种可行的、安全的和有效的治疗模式。

临床上, 小肝癌的理想治疗目标为根治。肝癌血供十分丰富, 且部分存在动静脉短路, 血流速度快, 而丰富的血流极易带走消融产生的大量热能, 即所谓的热沉效应^[7]。回顾性的研究显示单纯 MWA 的完全消融率可以达到 87%~98%, 直径 ≤ 3 cm 的

病灶消融过后的局部肿瘤进展率达 10%~24%, 5 年生存率为 24%~78%^[8-9]。然而, 术前的影像学检查所确定的消融边界有时与实际肿瘤边界不符, 容易导致消融范围不够, 致使肿瘤残余。TACE 同时具有诊断和治疗的目的, 也可以降低丰富的血流所造成的热沉效应^[10], 加速肿瘤组织的坏死以及加强微波的凝固作用。TACE 术后碘油沉积于病灶及其边缘, 从而可以更为准确的评估病灶的大小以及计划消融范围。再者, TACE 还能发现术前影像学检查未能发现的微小卫星灶。Seki 等^[11]使用 TACE-MWA 治疗的 18 例直径 > 2 cm 且 ≤ 3 cm 的小肝癌患者中有 17 例获得了完全坏死。杨维竹等^[12]同样使用 TACE-MWA 治疗了 35 例直径 ≤ 3 cm 的小肝癌患者, 结果显示所有的 41 个病灶均完全坏死。本研究 TACE-MWA 组的所有患者第 1 次影像学复查提示所有病灶均完全坏死, 与文献报道一致。本研究结果也显示 TACE-MWA 组的 DFS 略低于 SR 组, 但差异无明显统计学意义 ($P=0.730$)。通过病例回顾, 显示 TACE-MWA 组复发的 7 例均为肝内新生病灶, 而非原位复发。因此, 可以认为 TACE 联合 MWA 可以为小肝癌提供类似根治性的治疗^[13]。

Chen 等^[14]对直径 ≤ 3 cm 病灶的亚组分析中得出 TACE-MWA 术后 1、2 年 OS 分别为 100% 和 95%, 本研究也得出了与其相似的 1、2 年 OS (100% 和 95.5%)。Shi 等^[15]对 MWA 与 SR 进行了比较, 其中他们对直径 ≤ 3 cm 的单病灶又进行了亚组分析, 结果显示两个亚组的 1、3 和 5 年 OS (MWA 组为 98%、78%、65%; SR 组为 97%、82%、74%) 和 DFS (MWA 组为 85%、54%、33%; SR 组为 89%、66%、52%) 差异均无明显统计学意义 (OS: $P=0.577$; DFS: $P=0.140$)。在本研究中, TACE-MWA 组中大多数为肝硬化较重不宜行手术切除的患者, 研究结果表明 TACE-MWA 组和 SR 组的 OS 无明显统计学差异 ($P=0.648$)。因此认为在不宜行外科切除时, TACE-MWA 可以作为治疗小肝癌的首选方案。

两组术后均未观察到出血、肝衰竭等严重并发症的发生, 但发热、疼痛、恶心、呕吐等并发症的发生率 SR 组 (60.4%) 明显高于 TACE-MWA 组 (33.3%), 差异具有统计学意义 ($P=0.030$)。提示 TACE-MWA 的微创治疗相较于外科切除更为安全, 患者术后反应也更为轻微。

本研究也存在着以下不足: ①由于所有患者的平均随访时间只有 29.2 个月, 我们只比较了 3 年内的 DFS 与 OS, 而无法对 5 年及更长时间的 DFS

和 OS 进行比较, 后续我们会对此类患者进行更长期的随访。②尽管使用了倾向性匹配进行统计分析以尽可能减少潜在偏倚, 但仍无法完全消除回顾性研究的局限性。③此次研究为单中心研究, 入组的患者数量相对较少, 得出的结果尚需前瞻性对照研究进一步证实。

总而言之, 此次研究结果显示 TACE-MWA 取得了与 SR 相当的 DFS 和 OS。TACE-MWA 可以成为治疗小肝癌的一种有效的治疗模式。

[参 考 文 献]

- [1] Berretta M, Cavaliere C, Alessandrini L, et al. Serum and tissue marks in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical and prognostic implications[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 14192-14220.
- [2] Forner A, Reig ME, de Lope CR, et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 61-74.
- [3] Ye SL, Takayama T, Geschwind J, et al. Current approaches to the treatment of early hepatocellular carcinoma[J]. *Oncologist*, 2010, 15: 34-41.
- [4] 李 征, 米登海, 杨克虎, 等. 经动脉化疗栓塞联合微波消融治疗肝癌有效性和安全性的系统评价[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 957-963.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57: 794-802.
- [8] Donadon M, Solbiati L, Dawson L, et al. Hepatocellular carcinoma: the role of interventional oncology[J]. *Liver Cancer*, 2017, 6: 34-43.
- [9] Chinnaratha MA, Chuang MY, Fraser RJ, et al. Percutaneous thermal ablation for primary hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31: 294-301.
- [10] 宗迎迎, 徐 浩, 许 伟, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融序贯治疗早期肝癌的疗效及预后影响因素[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 210-214.
- [11] Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89: 1245-1251.
- [12] 杨维竹, 江 娜, 黄 宁, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞联合经皮微波凝固治疗小肝癌[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24: 1647-1649.
- [13] Wang WD, Hou SN, Zhong ZL, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy versus surgical resection for Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) A hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 49-57.
- [14] Chen QF, Jia ZY, Yang ZQ, et al. Transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-microwave ablation therapy for hepatocellular carcinoma tumors ≤ 5 cm: a propensity analysis at a single center[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40: 1748-1755.
- [15] Shi J, Sun Q, Wang Y, et al. Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29: 1500-1507.

(收稿日期: 2019-01-17)

(本文编辑: 俞瑞纲)