

•临床研究 Clinical research•

微波消融联合经导管动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌生存预测

徐 圣, 张学军, 石宝琪, 谭永胜, 朝鲁孟

【摘要】 目的 探讨影响微波消融(MWA)联合 TACE 治疗肝细胞癌(HCC)患者总生存期(OS)的预测因素,并对患者 OS 进行有效预测。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 3 月行 MWA 联合 TACE 治疗的 HCC 患者 59 例。以 OS 为基础,针对 13 项潜在因素,采用单因素分析(Log-rank 检验)及 Cox 多因素回归分析探讨影响 OS 的预测因素,并采用 R 软件构建预后列线图(nomogram)以预测 OS,使用 Harrell's c statistic 评价其准确性。**结果** 59 例患者的中位 OS(mOS)为(24.0±11.6)个月,中位肿瘤进展时间为(10.3±5.9)个月。单因素分析及 Cox 多因素回归分析显示门静脉癌栓(PVTT)、甲胎蛋白(AFP)≥400 ng/mL、最大肿瘤直径≥7 cm 是影响 OS 的预测因素。预后计算图(nomogram)的准确度评价 Harrell's c statistic 为 0.81。**结论** PVTT、AFP≥400 ng/mL、最大肿瘤直径≥7 cm 是影响 MWA 联合 TACE 治疗 HCC 患者 OS 的预测因素,预后计算图可准确预测患者的 OS。

【关键词】 肝细胞肝癌;微波消融;经导管动脉化疗栓塞术;生存期;预测

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2020)-05-0508-06

The survival prediction for HCC patients receiving microwave ablation combined with TACE XU Sheng, ZHANG Xuejun, SHI Baoqi, TAN Yongsheng, CHAO Lumeng. Department of Interventional Diagnosis and Treatment, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010017, China

Corresponding author: CHAO Lumeng, E-mail: 1229979018@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the factors for predicting the total survival(OS) time in hepatocellular carcinoma(HCC)patients who receive microwave ablation(MWA)combined with transcatheter arterial chemoembolization(TACE) treatment, and to establish a model used for accurately predicting OS of HCC patients. **Methods** The clinical data of 59 HCC patients, who received MWA combined with TACE during the period from January 2013 to July 2017, were retrospectively analyzed. Univariate analysis (Log-rank test) and multivariate Cox regression analysis were used to analyze thirteen potential factors which might affect the OS, and the factors for predicting OS were discussed. Using R software a prognostic nomogram was established to predict the OS, and Harrell's c statistic was used to evaluate its accuracy. **Results** The mean OS was (24.0±11.6) months and the median tumor progression time was (10.3±5.9) months. Univariate analysis and multivariate Cox regression analysis indicated that the portal vein tumor thrombosis(PVTT), the AFP level ≥400 ng/mL and the largest tumor diameter ≥7 cm were the reliable factors for predicting the OS. The prognostic nomogram accuracy, which was evaluated by Harrell's c statistics, was 0.81. **Conclusion** PVTT, AFP ≥400 ng/mL and the largest tumor diameter ≥7 cm are valuable factors for predicting the OS in HCC patients receiving MWA and TACE treatment. The prognostic nomogram can accurately predict the OS of patients. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 508-513)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; microwave ablation; transcatheter arterial chemoembolization; survival; prediction

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.05.020

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2017MS08159)

作者单位:010017 呼和浩特 内蒙古自治区人民医院介入诊疗科、内蒙古自治区介入放射质量控制中心

通信作者:朝鲁孟 E-mail: 1229979018@qq.com.

根据巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC),消融、外科切除、移植、TACE 和系统治疗是肝细胞癌(HCC)主要的治疗手段。近年来,微波消融(MWA)的应用逐渐增多^[1],适用于直径在 3~5 cm 及病灶靠近血管或胆囊的 HCC 患者^[2]。TACE 可通过对局部病灶化疗、阻断肿瘤供血血管、导致肿瘤坏死,达到抑制肿瘤生长并延长生存期的效果^[3]。尤其对于较大的病灶,单用 TACE 或 MWA 很难实现完全的坏死^[4]。因此,TACE 联合 MWA 已广泛应用于 HCC 患者的治疗^[5-9]。文献报道接受联合治疗的患者中位总生存期(mOS)为 13.5~42.7 个月^[5-6, 10-12]。本研究旨在探讨影响 MWA 联合 TACE 治疗 HCC 患者 OS 的预测因素,并对患者的 OS 进行准确预测,以指导临床实践。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 患者选择 回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 3 月于内蒙古自治区人民医院行 MWA 联合 TACE 治疗的 HCC 患者,HCC 的诊断遵循原发性肝癌诊疗规范(2017 版)^[13]。入组标准为:①MWA 序贯 TACE 治疗;②年龄≥18 岁;③在联合治疗前未经过外科手术和/或其他消融治疗及系统治疗等;④肝功能 Child-Pugh A 或 B 级。排除标准为:①肝功能 Child-Pugh C 级;②治疗后接受外科手术的患者;③资料不全;④失访。入组患者资料见表 1。

1.1.2 器材 影像设备采用 DSA(Philips,FD20),64 排螺旋 CT(Philips)。辅助材料:RH 导管(Cook)、泥鳅导丝(Cook)、微导管微导丝(朝日)、对比剂为

碘海醇(300 mg I/mL),栓塞剂使用罂粟乙碘油(恒瑞)、明胶海绵颗粒,化疗药物选用吡柔比星 60~100 mg、洛铂 50~150 mg。微波消融治疗仪(康友),频率为 2 450 MHz,微波辐射电极系硬质内水冷针,外径 1.8 mm(14 F),长 18~20 mm。

1.2 方法

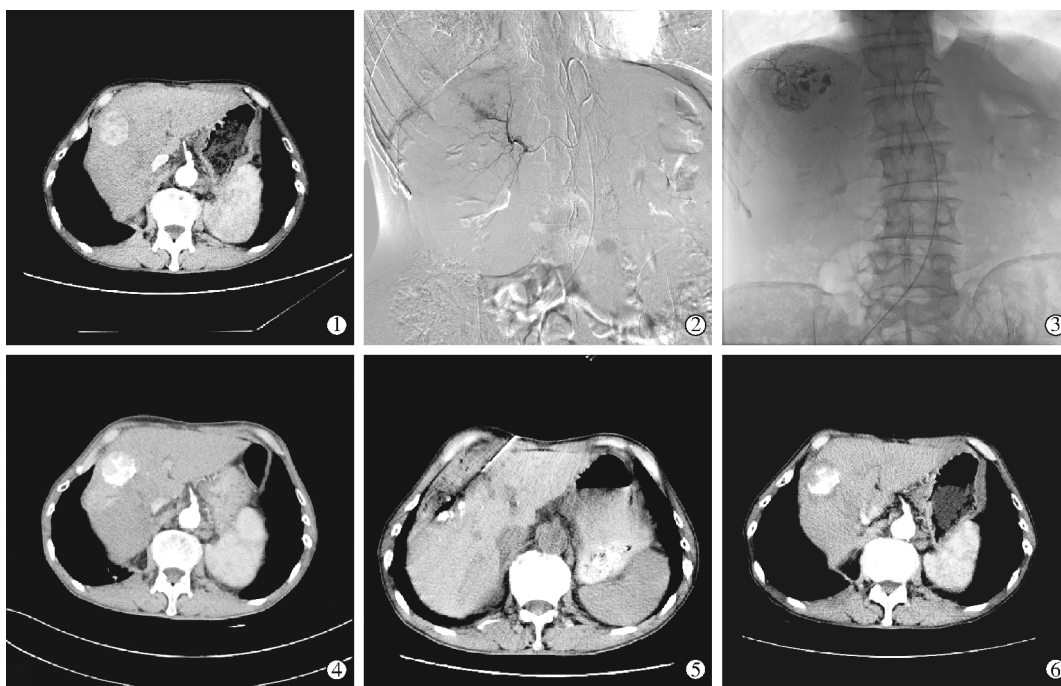
1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 TACE 本研究手术操作遵循美国介入放射学会的 TACE 指南^[14]。采用 Seldinger 穿刺法穿刺右侧股动脉,通过 5 F 导管鞘引入 5 F RH 导管,在 DSA 引导下通过腹腔干选至肝动脉,通过造影评估肿瘤的位置、直径、数量、门静脉癌栓及肝内肝动脉门静脉瘘。如果没有明确的肿瘤病灶供血,还可选取肠系膜上动脉、单侧膈下动脉、胸廓内动脉及肾上腺动脉寻找供血血管,然后必要时引入微导管超选供血血管。通过微导管注入碘化油及吡柔比星或洛铂的乳化液 5~15 mL,必要时采取明胶海绵颗粒或微球栓塞肿瘤供血血管,门静脉分支显影时停止栓塞。化疗药物的剂量根据患者的肝功能状况进行调整,乳化液的用量根据肿瘤大小及肿瘤供血血管血流状况决定。

1.2.1.2 MWA 在 TACE 实施后 1~2 周内序贯行 CT 引导下 MWA 治疗。取仰卧位,常规消毒、铺巾、麻醉,CT 引导下使用消融穿刺针穿入肿块内。根据病灶大小选择不同的功率、消融时间及消融针数,功率多为 40~60 W,作用时间多为 5~10 min,以损毁病灶及周围少量肝组织为主要操作目的。(图 1)。

表 1 59 例入组患者的基线特征及预后

参数	数值	参数	数值	参数	数值
性别/n(%)		ALT/(IU/L)	73.3±58.0	肝外转移/n(%)	6(10.2%)
男	38(64.4%)	AST/(IU/L)	70.4±60.7	血管侵犯/n(%)	9(15.3%)
女	21(35.6%)	ALB/(g/L)	29.7±4.2	mRECIST/n(%)	
年龄/岁	62.6±12.1	TBIL/(μmol/L)	24.0±18.5	CR	20(33.9%)
病因/n(%)		Cr/(μmol/L)	58.2±14.4	PR	23(39.0%)
乙肝	54(91.5%)	AFP/(ng/mL)	423.4±224.0	SD	11(18.6%)
丙肝	3(5.1%)	PT/s	14.3±2.0	PD	5(8.5%)
乙醇性肝硬化	1(1.7%)	直径/cm	5.6±2.3	ORR	43(72.9%)
脂肪肝	1(1.7%)	病灶数量		TTP/月	10.3±5.9
ECOG/n(%)		1	42(71.2%)	OS/月	24.0±11.6
0	47(79.7%)	2	8(13.6%)	并发症/n(%)	
1	5(8.5%)	3	7(11.9%)	肝脓肿	2(3.4%)
2	7(11.9%)	4	1(1.3%)	上消化道出血	1(1.7%)
Child-Pugh/n(%)		5	1(1.3%)	发热	40(71.2%)
A	39(66.1%)	BCLC 分期		腹痛	25(42.4%)
B	20(33.9%)	A	6(10.2%)	呕吐	10(16.9%)
WBC/×10 ⁹ /L	6.7±2.2	B	41(69.5%)	腹泻	2(3.4%)
PLT/×10 ⁹ /L	169.0±89.4	C	12(20.3%)		



患者男性,乙肝病史,上腹部不适,AFP 425 ng/mL,①行增强 CT 检查提示肝内占位,直径>2 cm,临床诊断为 HCC;②、③患者行 TACE 治疗,采用罂粟乙碘油 10 mL+吡柔比星 100 mg;④TACE 1 周后复查增强 CT;⑤CT 引导下 MWA 治疗;⑥联合治疗后 2 个月复查图像。

图 1 典型病例图像

1.2.2 定义与随访 所有患者术前行动态增强 CT 或增强 MRI、生化指标、AFP、血常规、凝血功能等检查,术后每 2 个月复查相关指标。所有病例均进行随访,随访终点时间为 2019 年 3 月 31 日。术后 2 个月行 mRECIST 评估。本研究 OS 的定义为在随访终点时间前,接受序贯治疗后的生存时间,①对于该日期前已死亡患者,计为死亡,其 OS 为治疗开始至死亡的时间,作为截尾数据;②对于该日期时未死亡患者,记为生存,其 OS 为治疗开始至该日期,作为截尾数据;③对于失访患者,记为失访,其 OS 为治疗开始至末次随访的时间,作为截尾数据。本研究肿瘤进展时间(time to progression, TTP)的定义为治疗开始到观察到肿瘤进展的时间。

1.3 统计学方法

在 OS 的基础上,采用 Log-rank 检验对 13 项潜在因素行单因素分析,再将筛选出的因素进行 Cox 多因素回归分析。所有检验均取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并取其 95% 可信区间(CI)。根据所得预测因素,绘制预后的列线图(nomogram),并采用 Harrell's C statistic 评价其准确性。所有的统计分析采用的统计软件是 SPSS 19.0(IBM Corporation, Somers, NY, USA)。nomogram 的绘制采用的统计软件是 R (Version 3.0.2; R Package for Statistical Computing;

www.r-project.org)。

2 结果

2.1 基线特征与预后结局

共有 59 例患者纳入研究,其中男 38 例,女 21 例。基线资料见表 1。患者的 mOS 为 (24.0 ± 11.6) 个月, TTP 为 (10.3 ± 5.9) 个月,总体缓解率为 72.9%,1 例患者出现肝脓肿,经经皮穿刺引流术后好转,另有 1 例患者出现消化道出血,经内科治疗后症状改善。

2.2 单因素及多因素分析结果

单因素分析显示 $AST \geq 40$ IU/L ($P=0.007$)、病灶数量 ≥ 2 ($P=0.001$)、最大肿瘤直径 ≥ 7 cm ($P < 0.001$)、PVT ($P < 0.001$) 及 AFP ≥ 400 ng/mL ($P < 0.001$) 与 OS 较短显著相关(见表 2、3 及图 2),多因素 Cox 回归分析显示最大肿瘤直径 ≥ 7 cm (HR: 2.518 [95% CI] 1.380~4.595, $P=0.003$)、PVT (HR: 4.443 [95% CI] 1.904~10.371, $P=0.001$) 和 AFP ≥ 400 ng/mL (HR: 2.216 [95% CI] 1.277~3.847, $P=0.005$) 是影响 OS 的预测因素。

2.3 预后 nomogram

采用 R (Version 3.0.2; R Package for Statistical Computing; www.r-project.org) 软件绘制预后的计算图,计算得 Harrell's C statistic 为 0.81,提示该模型

表 2 MWA 联合 TACE 治疗的 HCC 患者 OS 的单因素分析

变量	单因素分析		变量	单因素分析		变量	单因素分析	
	中位 OS(95%CI)	P-值 *		中位 OS(95%CI)	P-值 *		中位 OS(95%CI)	P-值 *
性别			TBIL/(μ mol/L)			门静脉癌栓		
男	23.0(19.6~26.4)	0.721	<21	24.0(20.2~27.8)	0.850	无	25.0(23.3~26.7)	<0.001
女	24.0(21.8~26.2)		≥ 21	24.0(20.9~27.1)		有	6.0(5.0~7.0)	
年龄/岁			PT/s			ECOG		
<65	25.0(22.9~27.1)	0.366	<15	25.0(23.1~26.9)	0.643	<2	25.0(22.1~27.9)	0.185
≥ 65	22.0(17.9~26.1)		≥ 15	21.0(17.2~24.8)		≥ 2	21.0(17.3~24.7)	
ALT/(IU/L)			Cr/(μ mol/L)			AFP/(ng/mL)		
<50	24.0(21.9~26.1)	0.815	<70	25.0(18.9~31.3)	0.755	<200	29.0(24.3~33.7)	<0.001
≥ 50	22.0(17.2~26.8)		≥ 70	24.0(21.9~26.1)		200~400	28.0(22.5~33.5)	
AST/(IU/L)			病灶数量			≥ 400	19.0(16.2~21.8)	
<40	26.0(22.4~29.6)	0.007	1	26.0(24.1~27.9)	0.001			
≥ 40	22.0(18.3~25.7)		≥ 2	21.0(16.4~25.6)				
ALB/(g/L)			直径/cm					
<28	24.0(18.2~29.8)	0.909	<7	27.0(24.8~29.2)	<0.001			
≥ 28	25.0(22.6~27.4)		≥ 7	19.0(16.3~21.7)				

* 采用 Log-rank 检验。

表 3 MWA 联合 TACE 治疗的 HCC 患者 OS 的多因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	中位 OS(95%CI)	P-值 *	HR(95%CI)	P-值 **
AST/(IU/L)				
<40	26.0(22.4~29.6)	0.007		
≥ 40	22.0(18.3~25.7)			
病灶数量				
1	26.0(24.1~27.9)	0.001		
≥ 2	21.0(16.4~25.6)			
直径/cm				
<7	27.0(24.8~29.2)	<0.001	2.518(1.380~4.595)	0.003
≥ 7	19.0(16.3~21.7)			
门静脉癌栓				
无	25.0(23.3~26.7)	0.001	1	
有	6.0(5.0~7.0)		4.443(1.904~10.371)	
AFP(ng/mL)				
<200	29.0(24.3~33.7)	0.005	1	
200~400	28.0(22.5~33.5)			
≥ 400	19.0(16.2~21.8)		2.216(1.277~3.847)	

* 采用 Log-rank 检验；** 采用 Cox 多因素回归分析

对于 OS 预测的准确度较高(图 3)。

3 讨论

目前 TACE 及消融治疗已成为 HCC 患者有效的治疗方式。MWA 主要机制是微波的热效应及肿瘤对于热反应的敏感性从而使肿瘤病灶凝固坏死^[15]。有研究表明 TACE 可通过阻塞肿瘤血管床来减弱肝血流经过微波热凝固区域的降温效应^[5],因此,MWA 联合 TACE 相比 MWA 或 TACE 单独治疗的预后更佳^[5,12,16]。然而,MWA 联合 TACE 治疗 HCC 患者预后差异较大,缺乏有效的预测因素。多项研究探讨相关因素,但部分仍存在争议。本研究基于预测因素结果构建预后 nomogram,从而对 MWA 联合 TACE 治疗 HCC 的 OS 进行有效预测,以指导临床决策。

单用 MWA 适用于直径 3~5 cm 病灶^[2],尤其对直径<3 cm 的病灶更易实现完全消融。而对于较

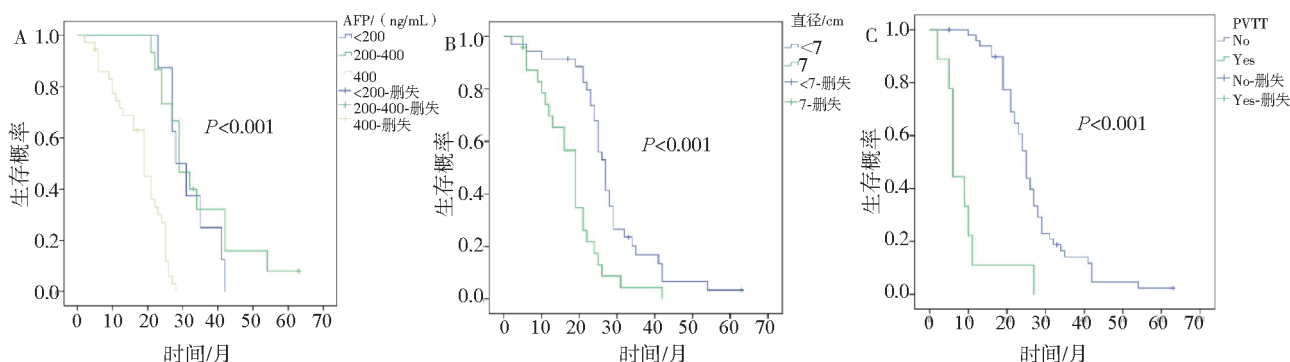


图 2 预测因素的 Kaplan-Meier 分析

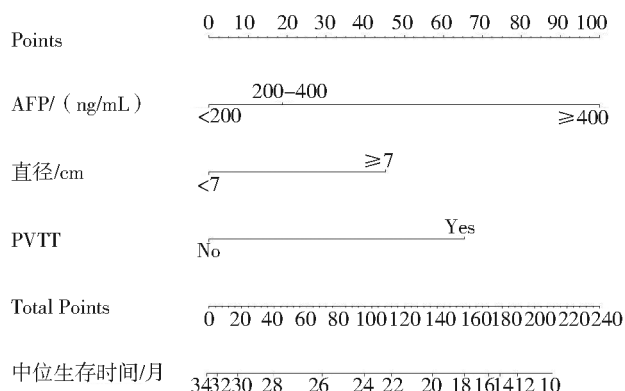


图3 MWA联合TACE治疗HCC患者的nomogram

大病灶,难以实现肿瘤边缘的完全消融,易导致病灶周边复发。本研究中,病灶直径 ≥ 7 cm的患者,其OS显著较小,病灶直径是OS的不良预后因素。Chen等^[17]采用倾向匹配得分比较联合治疗与单用TACE治疗直径 ≤ 5 cm HCC患者的预后,结果表明联合组的缓解率较单治疗组更长,联用组TTP也更高,而OS无显著差异。有研究对比联合治疗与单用TACE治疗对于较大直径单发(肿瘤总体直径 > 10 cm)或多发HCC患者的有效性,表明联合组可显著延长OS及TTP,肿瘤直径与数量是其预后因素^[12]。联合治疗可改善预后的可能机制为:①肿瘤血供的减少可降低消融时局部病灶热量的消散;②栓塞后的局部坏死可导致炎症水肿,从而加快热量传导,一定程度上增加消融的效果。Zhang等^[16]研究证实联合治疗对于病灶直径 ≤ 7 cm、肿瘤数量 ≤ 5 的B期HCC更有效。同样,对于病灶直径 ≥ 10 cm的巨大HCC患者,联合治疗也可延长OS并改善肝功能^[18]。

PVTT是BCLC C期患者的主要特征。无PVTT的患者OS为24.4个月,而有PVTT的患者OS为2.7个月^[19]。本研究中9例患者伴有PVTT,其OS不随PVTT的患者显著下降,其中3例在联合治疗后改用索拉菲尼+TACE治疗。作为常用的肿瘤标志物,AFP对于HCC患者的诊断、治疗及预后评估具有重要作用。Choi等^[20]表明RFA术前的AFP水平与患者的长期预后相关,术后AFP水平较高提示病灶活性存在的可能。本研究中,术前AFP ≥ 400 ng/mL的患者超过60%,在统计分析中,其对OS的影响显著。而部分研究中AFP并非OS的预后因素,可能原因为病例中的其他特征与OS相关性更强^[18]。

本研究在预测因素的基础上,构建预后nomogram,可根据联合治疗前患者的临床特征,从而对患者的OS进行预测,可为术后治疗决策选择提供指导。该nomogram的准确性较高,可对患者的

OS进行准确预测。

然而,本研究仍存在如下不足:①本研究为单中心回顾性研究,病例数仍较少;②本研究排除了联合治疗前接受其他治疗方式的患者;③肝外转移的患者数量较少,无法进行有效的分析。综上所述,PVTT、AFP ≥ 400 ng/mL、最大肿瘤直径 ≥ 7 cm是影响MWA联合TACE治疗HCC患者OS的预测因素,以此为基础构建的预后nomogram的准确度较高,但未来仍需进一步大样本的多中心研究来证实。

[参考文献]

- [1] Boutros C, Somasundar P, Garrean S, et al. Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis[J]. Surg Oncol, 2010, 19: e22-e32.
- [2] Yu J, Yu XL, Han ZY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial[J]. Gut, 2017, 66: 1172-1173.
- [3] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314.
- [4] Abdelaziz AO, Abdelmaksoud AH, Nabeel MM, et al. Transarterial chemoembolization combined with either radiofrequency or microwave ablation in management of hepatocellular carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18: 189-194.
- [5] 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.
- [6] Ni JY, Sun HL, Chen YT, et al. Prognostic factors for survival after transarterial chemoembolization combined with microwave ablation for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 17483-17490.
- [7] Yi YX, Zhang YF, Wei Q, et al. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone [J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26: 112-118.
- [8] 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.
- [9] 万豪光, 许伟, 徐浩, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 477-481.
- [10] Biederman DM, Titano JJ, Bishay VL, et al. Radiation segmentectomy versus TACE combined with microwave ablation for unresectable solitary hepatocellular carcinoma up to 3 cm: a propensity score matching study [J]. Radiology, 2017, 283: 895-905.

- [11] Long J, Zheng JS, Sun B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study[J]. Hepatol Int, 2016, 10: 175-184.
- [12] Zheng L, Li HL, Guo CY, et al. Comparison of the efficacy and prognostic factors of transarterial chemoembolization plus microwave ablation versus transarterial chemoembolization alone in patients with a large solitary or multinodular hepatocellular carcinomas[J]. Korean J Radiol, 2018, 19: 237-246.
- [13] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16:635-647.
- [14] Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, et al. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy [J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 1210.e3-1223.e3.
- [15] Kim JW, Kim JH, Won HJ, et al. Hepatocellular carcinomas 2-3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone [J]. Eur J Radiol, 2012, 81: e189-e193.
- [16] Zhang R, Shen L, Zhao L, et al. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma [J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24: 219-224.
- [17] 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.
- [18] Wei Y, Dai F, Zhao T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization monotherapy vs combined transcatheter arterial chemoembolization - percutaneous microwave coagulation therapy for massive hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm) [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 5273-5282.
- [19] Takizawa D, Kakizaki S, Sohara N, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis [J]. Dig Dis Sci, 2007, 52: 3290-3295.
- [20] Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14: 2319-2329.

(收稿日期:2019-05-30)

(本文编辑:俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址: www.keaipublishing.com/JIM

邮箱: j_intervent_med.@163.com