

肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗 直径 > 5 cm 的原发性肝癌*

王 健 宋 莉** 佟小强 杨 敏 王 超 牛国晨 闫子光 吕天石 关海涛 吕永兴 邹英华

(北京大学第一医院介入血管外科,北京 100034)

【摘要】 目的 探讨肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization,TACE)联合射频消融(radiofrequency ablation,RFA)对于直径>5 cm的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的治疗效果。**方法** 回顾性分析2007年1月~2014年1月30例直径>5 cm的HCC患者资料,年龄34~83岁,(58.4±12.7)岁。肝内肿瘤均为单发,直径5~17 cm,(7.0±2.6)cm。肝功能Child-Pugh评分A级19例,B级11例。患者一般状态卡氏功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分70~100分,(88.6±10.3)分。治疗顺序:先行TACE治疗,TACE后适时给予RFA。随访过程中如发现肿瘤局部残存或复发,仍行TACE结合RFA治疗。随访终点事件为患者死亡或随访期结束(2014年1月)。采用Kaplan-Meier法进行生存期分析,并对随访结束时尚存活患者的Child-Pugh评分和KPS评分进行治疗前后的统计学比较。**结果** 经TACE和RFA联合治疗后,30例初始病灶中完全灭活23例(76.7%),未完全灭活7例(23.3%)。随访期内24例(80%)出现肝内新发病灶,6例(20%)未再出现新发病灶。至随访终止,完全缓解(complete remission,CR)9例(30%),部分缓解(partial remission,PR)1例(3.3%),疾病进展(progression of disease,PD)7例(23.3%),死亡13例(43.3%)。存活患者随访期内Child-Pugh评分及KPS评分变化无统计学意义($P>0.05$)。全组随访时间13~60个月,(34.1±14.1)月。中位生存期48个月(95% CI 34~62个月)。1、3、5年生存率分别为96.7%、69.5%、33.2%。**结论** 本研究进一步证实TACE联合RFA安全有效,可以控制HCC患者肝内病变的进展,改善其生活质量,生存期数据满意。对于直径>5 cm的HCC患者,TACE联合RFA是有效的治疗手段之一。

【关键词】 肝脏; 肝细胞肝癌; 射频消融术; 经动脉化疗栓塞术
中图分类号:R735.7 **文献标识:**A **文章编号:**1009-6604(2015)10-0878-05
doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2015.10.005

Transarterial Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma Bigger Than 5 cm
Wang Jian, Song Li, Tong Xiaoqiang, et al. Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: Song Li, E-mail: vanjian0987@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of radiofrequency ablation (RFA) combined with transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC) bigger than 5 cm. **Methods** From January 2007 to January 2014, thirty HCC patient with lesion diameter bigger than 5 cm were enrolled in this study. The age ranged 34 – 83 years old (mean, 58.4 ± 12.7 years old). The tumor size was 5 – 17 cm (mean, 7.0 ± 2.6 cm). The liver function was assessed by the Child-Pugh scores, with A in 19 cases and B in 11 cases. And clinical status of each patient was evaluated by the Karnofsky performance status (KPS) scores showing 70 – 100 points (mean, 88.6 ± 10.3 points). For all the lesions, RFA was given at appropriate time after TACE. If residual lesions or recurrent lesions were found during follow-up period, TACE + RFA was given repeatedly when possible. The KPS scores and Child-Pugh scores were evaluated by the end of the follow up. The estimated overall survival and medians for survival time was analyzed statistically. **Results** Among the 30 initial lesions, complete ablation was achieved in 23 cases (76.7%) and partial ablation in 7 (23.3%). During the follow-up period, new lesions developed in 24 patients (80%) and no reemergence of lesions in 6 patients (20%). Among the whole group, complete remission (CR) was obtained in 9 cases (30%), partial remission (PR) 1 case (3.3%), progression of disease (PD) in 7 cases (23.3%), and death in 13 cases (43.3%). The follow-up time was 13 – 60

* 基金项目:北京大学-清华大学生命科学联合中心临床青年人才培养项目(201301018)
** 通讯作者,E-mail:vanjian0987@sina.com

months (mean, 34.1 ± 14.1 months). The estimated median survival time was 48 months (95% CI: 34 – 62 months). The 1-, 3- and 5-year survival rates for whole group were 96.7%, 69.5%, and 33.2%, respectively. **Conclusions** For patients with HCC bigger than 5 cm, RFA + TACE can effectively control the local lesion. The estimated overall survival is excellent.

[Key Words] Liver; Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Transarterial chemoembolization

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界上最常见且恶性程度最高的肿瘤之一,对于确诊的 HCC 病例,仅有 10% ~ 54% 的患者适于手术治疗^[1-3]。除手术之外,经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 和射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 都是治疗 HCC 的有效手段^[4-6]。Ni 等^[7] 2013 年的荟萃研究表明, TACE 联合 RFA 可以有效改善大肝癌 (直径 > 5 cm) 患者的预后,延长生存期。TACE 与 RFA 联合治疗对于大肝癌的意义重大。本文回顾性分析 2007 年 1 月 ~ 2014 年 1 月我科经 TACE 与 RFA 联合治疗的 30 例大肝癌患者的资料,旨在就我单位经验,进一步评价其效果,并探讨其临床应用价值。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

HCC 的诊断根据中国抗癌协会肝癌专业委员会《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[8]。病例选择标准:单发 HCC,直径 > 5 cm,不适宜手术切除。排除标准:多个或弥漫性病灶;严重肝功受损;重度肝功受损导致黄疸、腹水或凝血功能障碍。

本组 30 例,男 26 例,女 4 例。年龄 34 ~ 83 岁, (58.4 ± 12.7) 岁。均有乙型肝炎、肝硬化病史,主要临床症状为乏力、腹胀、腹部不适。均行增强 CT 或 MR、腹部多普勒彩超检查,均为肝内单发肿瘤,直径 5 ~ 17 cm, (7.0 ± 2.6) cm,有典型 HCC 血供特点^[8]。肿瘤位于肝右叶 23 例,中叶 2 例,左叶 5 例。甲胎蛋白 (alpha fetal protein, AFP) 水平: < 20 $\mu\text{g/L}$ 6 例, 20 ~ 400 $\mu\text{g/L}$ 11 例, > 400 $\mu\text{g/L}$ 13 例。肝功能 Child-Pugh A 级 19 例 (63.3%), B 级 11 例 (36.7%)。卡氏功能状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分 70 ~ 100 分, (88.6 ± 10.3) 分。

1.2 方法

1.2.1 TACE 常规股动脉入路, 5F 造影导管肝总动脉造影明确肿瘤区域供血动脉后,以 2.8F 微导管超选肿瘤供血动脉后给予化疗药物 (吡柔比星 40 ~ 60 mg) 与碘油乳剂及颗粒型栓塞剂适量。根据血

供多少决定碘油的用量,其总体用量不超过 20 ml。颗粒型栓塞剂采用明胶海绵或 PVA 颗粒。

1.2.2 RFA TACE 术后 2 ~ 3 周,待患者栓塞后综合征充分缓解,复查各项化验指标无 RFA 禁忌时及时进行。均采用经皮经肝途径,于局麻 + 静脉基础麻醉下完成。RFA 系统采用美国 RITA 公司生产的 1500X 型射频发生仪,最大输出功率 150 W。射频针为 StarBurst 可张开式多极 RFA 集束针,集束针群由 9 根电极组成。根据病灶位置选择 RFA 影像引导方式,其中 26 例采用 B 超结合 CT 定位, 2 例采用 B 超结合 X 线透视定位 (采用美国 GE 公司 angio-4100 血管造影机), 2 例采用单纯 CT 定位。RFA 术后给予心电监护 12 小时,同时给予保肝、抗炎、对症、支持治疗。

1.2.3 后续治疗及随访 TACE 与 RFA 联合治疗术后第 1 个月行腹部 CT 增强扫描,此后每月行彩色多普勒超声复查及生化全项 (肝肾功能)、血常规、肿瘤标记物 (甲胎蛋白) 检查,每 3 个月行腹部 CT 增强扫描。对于随诊期间影像学检查提示病灶有残存征象,或出现新发病灶的患者继续 TACE 与 RFA 治疗。随访终点设为患者死亡或 2014 年 1 月 31 日。随访结束之前行 CT 或 MRI 增强扫描,血生化全项,血常规,肿瘤标记物检查。于随访终点时间对生存患者行 KPS 评分, Child-Pugh 评分评价患者一般状态及肝功情况。

1.2.4 疗效判定 总体疗效判定参考欧洲肝病协会推荐标准^[9]。以患者开始联合治疗前影像资料为起始点,以随访结束时影像资料为终点进行比较。随访结束时影像学检查提示初治病灶未见肿瘤性强化表现为原发病灶灭活,肝内未见任何肿瘤性强化表现为完全缓解 (complete remission, CR), 肿瘤性强化范围减小 > 50% 为部分缓解 (partial remission, PR), 肿瘤性强化范围 > 起始 25% 或肝内存在新发病灶为疾病进展 (progression of disease, PD), PR 和 PD 之间为疾病稳定 (stable disease, SD)。

1.2.5 统计学分析 采用 SPSS14.0 软件,以配对 t 检验比较治疗起始及随访结束时 Child-Pugh 评分以及 KPS 评分的变化。Kaplan-Meier 法进行生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 治疗效果

经 TACE 与 RFA 联合治疗,初始病灶完全灭活 23 例(76.7%),未完全灭活 7 例(23.3%)。除初始病灶外,随访期内 24 例(80%)出现肝内新发病灶,6 例(20%)未再出现新发病灶。对于新发病灶均给予 TACE + RFA 治疗,于随访期内 TACE + RFA 治疗 1 ~ 7 次, (4.4 ± 1.7) 次。至随访终止,死亡 13 例(43.3%),生存时间 13 ~ 54 个月, (30.9 ± 13.3) 月,死亡原因均为肝癌广泛进展及其相关并发症;生存 17 例(56.7%),KPS 评分 90.0 ± 14.6 (50 ~ 100),肝功能 Child-Pugh A 级 15 例(88.2%),B 级 1 例(5.9%),C 级 1 例(5.9%),治疗前和随访期结束时肝功能 Child 评分和 KPS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。以随访期截止时间点计算,CR 9 例(30%),PR 1 例(3.3%),PD 7 例(23.3%),死亡 13 例(43.3%)。全组随访时间 13 ~ 60 个月, (34.1 ± 14.1) 月。中位生存期 48 个月(95% CI 34 ~ 62 个月)。1、3、5 年生存率分别为 96.7%、69.5%、33.2% (图 1)。典型病例见图 2、3。

表 1 治疗前后 KPS 评分和 Child-Pugh 评分的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 17$)

时间	KPS 评分	Child-Pugh 评分
治疗前	89.4 ± 11.9	5.7 ± 1.0
末次随访	90.0 ± 14.6	5.5 ± 0.7
<i>t</i> 值	-0.187	0.523
<i>P</i> 值	0.854	0.608

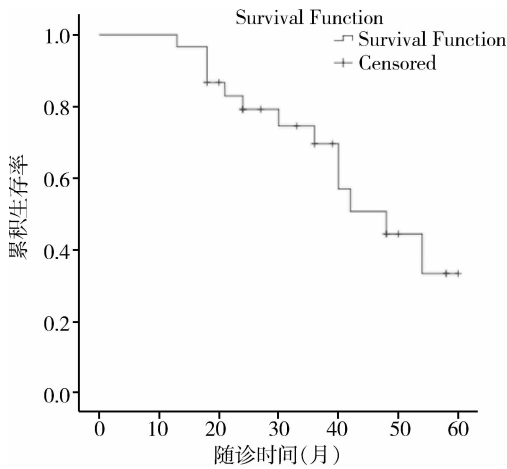


图 1 生存曲线,中位生存期 48 个月,1、3、5 年生存率分别为 96.7%、69.5%、33.2%

2.2 并发症及术后反应

1 例 RFA 术后第 2 天突然右上腹痛,头晕,血红

蛋白较术前降低 20 g/L,急诊腹部 CT 平扫提示肝脏被膜下积液,紧急肝动脉造影,未发现明确活动性、动脉性出血征象,给予保肝、抗炎、止血药物处理后病情稳定,复查血红蛋白未再降低,2 周后出院。余 29 例无相关并发症发生。30 例均有腹痛,肌肉注射止痛药物后均于 24 小时内缓解。发热 5 例,最高 39.5 ℃,给予抗炎、对症处理,于术后 1 周内体温恢复正常。

3 讨论

尽管目前肝癌筛查以及早期诊断的方法日趋成熟,但大肝癌在临床上并不少见,在肝癌的众多分期及预后判断的标准中,肿瘤的大小被认为是重要的独立影响因素。无论是作为被广为接受的肝移植米兰标准,还是 UICC 肝癌 TNM 分期,或是我国全国肝癌防治研究协会肝癌 CS 分期标准,对肿瘤直径 5 cm 均有重要的描述及临床意义。对于直径 > 5 cm 的肝癌,可供选择的治疗手段因人而异,TACE 和 RFA 联合治疗 HCC 成为近期研究热点。Peng 等^[10]以 TACE 联合 RFA 治疗 HCC 获得的 1、3、5 年生存率分别为 94%、69%、46%。Cheng 等^[11]报道为 82%、47%、36%,Yang 等^[12]为 83%、55%、31%,本研究为 96.7%、69.5%、33.2%。本组 30 例原发病灶均 > 5 cm,治疗过程中存在病灶新发,但经过联合治疗仍得到令人满意的结果。

对于 TACE、RFA 联合治疗,在疗效判定上,考虑到原发性肝癌可在肝内不同部位反复发生,对于任何 HCC,即使在初始治疗后达到 CR,也可能在治疗随访期内多次、多部位出现新发病灶,并接受重复治疗。若以 WHO 改良实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)判断疗效,则可能出现从 CR 到 PD 再到 CR 再 PD 的反复循环过程,这样会造成疗效判定上的混乱。因此本研究中,我们忽略中间过程,仅以治疗起始和随访终点为统计时间点,以欧洲肝病研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)标准进行疗效判定。同时比较在治疗起点和终点的患者肝功能 Child-Pugh 评分、KPS 身体功能状态评分。这样能够简单而有效地判定 RFA、TACE 联合治疗的效果。同样,因为 HCC 具有多中心起源及肝内反复发生的特点,本研究不设无瘤生存期(tumor-free survival, DFS)指标,只将总生存期(overall survival, OS)作为研究对象。

本研究中,直径 > 5 cm 的大肝癌经 1 次或多次

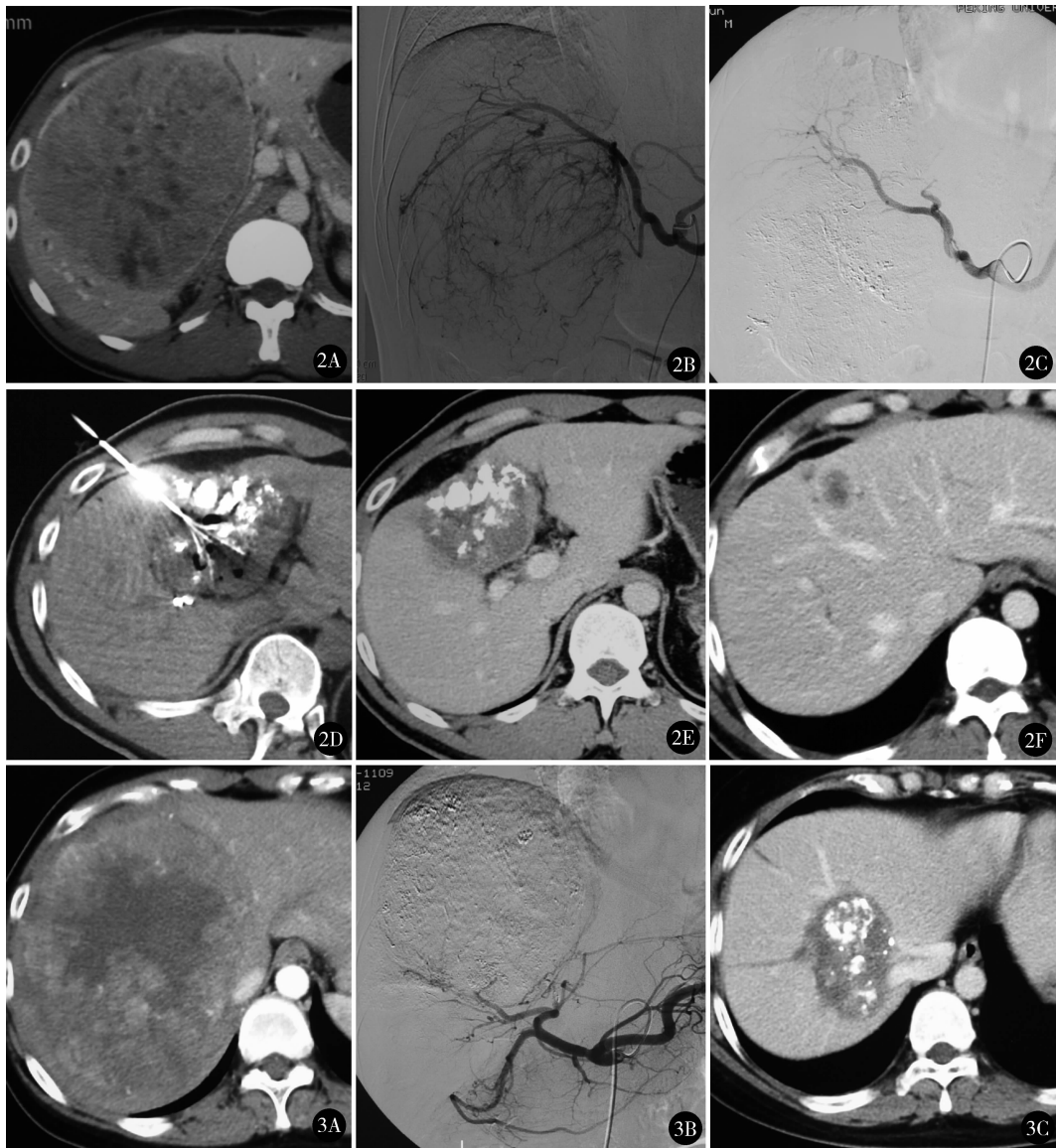


图 2 男,42 岁,治疗前 CT 示肝内巨大占位,肿块直径 13 cm (A);动脉造影可见肝内肿瘤血供丰富 (B);TACE 治疗后肿块血供未显影 (C);行末次 TACE、RFA 治疗时肝内肿块体积已明显缩小 (D);随访 3 年增强 CT 提示初治病变完全灭活 (E);但肝内出现新发病灶,提示疾病 PD (F) 图 3 女,46 岁,治疗前 CT 提示肝内巨大占位,肿瘤直径 17 cm (A);TACE 治疗后肿瘤血供未显示 (B),经 2 次 TACE、RFA 治疗后 2 年,CT 提示病灶完全灭活 (C),肝内未出现新发病灶,疾病 CR

联合治疗后初始病灶得到完全灭活的达到 23 例 (76.7%),其中一例肝内病灶直径 17 cm (图 3),经过 2 次 TACE、RFA 治疗,病灶完全灭活,并经 24 个月随访未再出现新发病灶而达到 CR。另一例大肝癌直径 13 cm (图 2),位于肝门区,首次就诊时已经出现梗阻性黄疸,肝功 Child B 级,经 2 次 TACE、RFA 治疗,原发病灶完全灭活,肝功恢复到 A 级,但由于随诊期间出现肝内其他部位新发病灶,最终归类于病变 PD,经继续介入微创治疗,患者已经生存 36 个月,目前处于带瘤生存状态,生活质量满意。本组 9 例在随访期结束时达到 CR,其中 6 例在原发

病灶得到完全灭活后,未再出现新发病灶,另外 3 例在随访期内出现新发病灶,经多次联合治疗最终达到 CR。

本研究进一步证实 RFA 联合 TACE 安全有效,可以控制肝内病变的进展,改善大肝癌患者的生活质量,生存期数据满意。对于直径 > 5 cm 的原发性肝癌,TACE 联合 RFA 是有效的治疗手段之一。

参考文献

1 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2012, 379 (9822): 1245 - 1255.

- 2 Marín-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 47(1): 13 – 27.
- 3 Takaki H, Yamakado K, Uraki J, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20(2): 217 – 224.
- 4 Kim JW, Kim JH, Won HJ, et al. Hepatocellular carcinomas 2 – 3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone. *Eur J Radiol*, 2012, 81(3): e189 – e193.
- 5 Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediatesized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*, 2010, 116(23): 5452 – 5460.
- 6 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 Clin Oncol*, 2013, 31(4): 426 – 432.
- 7 Ni JY, Liu SS, Xu LF, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(24): 3872 – 3882.
- 8 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(6): 324.
- 9 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2001, 35(3): 421 – 430.
- 10 Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology*, 2012, 262(2): 689 – 700.
- 11 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299(14): 1669 – 1677.
- 12 Yang W, Chen MH, Wang MQ, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment. *Hepatol Res*, 2009, 39(3): 231 – 240.

(收稿日期: 2015 – 03 – 12)

(修回日期: 2015 – 07 – 23)

(责任编辑: 王惠群)