

TACE 联合 RFA 治疗复发性肝癌的生存期分析

白涛^{1,2,3}, 叶甲舟^{1,2,3}, 陈洁^{1,2,3}, 黎乐群^{1,2,3}, 吴飞翔^{1,2,3}

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西南宁 530021; 2. 广西肝癌诊疗工程技术研究中心, 广西南宁 530021; 3. 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西南宁 530021)

摘要: [目的] 研究经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)联合射频消融术(RFA)治疗复发性肝癌总生存期及其影响因素。[方法] 选取复发性肝癌患者 106 例, 分为对照组和观察组, 每组 53 例。对照组患者行 RFA 治疗, 观察组患者接受 TACE 联合 RFA 治疗, 术后均随访 3 年。比较两组患者的术后无瘤生存率、总生存率和并发症发生率, 单因素和多因素分析总生存期的影响因素。[结果] 观察组术后 1 年和 2 年无瘤生存率均明显高于对照组($P<0.01$), 术后 2 年和 3 年总生存率均明显高于对照组($P<0.01$)。多因素分析显示, 复发时间是总生存期的独立影响因素($P<0.01$)。两组患者的并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] TACE 联合 RFA 治疗复发性肝癌可明显延长患者的生存期, 复发时间是影响总生存期的主要因素。

关键词: TACE; RFA; 复发性肝癌; 生存期

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)08-0779-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.08.B005

Survival Analysis of Patients with Recurrent Hepatocellular Carcinoma Treated by TACE Combined with RFA

BAI Tao^{1,2,3}, YE Jia-zhou^{1,2,3}, CHEN Jie^{1,2,3}, LI Le-qun^{1,2,3}, WU Fei-xiang^{1,2,3}

(1. Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Engineering and Technology Center for Diagnosis and Treatment Research of Liver Cancer, Nanning 530021, China; 3. Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Early Prevention and Treatment, Ministry of Education, Nanning 530021, China)

Abstract: [Objective] To analyze the survival and influencing factors of patients with recurrent hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA). [Methods] One hundred and six patients with recurrent hepatocellular carcinoma were divided into two groups with 53 cases in each group. Patients in the control group received RFA treatment and patients in study group received TACE combined with RFA. All patients were followed up for 3 years. The disease-free survival rate, overall survival rate, and complication rate after treatments were compared between the two groups. The factors influencing the overall survival were analyzed by univariate and multivariate analysis. [Results] The 1- and 2-year disease-free survival rates in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). The overall 2- and 3-year survival rates in the study group were significantly higher than those in control group ($P<0.01$). Multivariate analysis showed that recurrence time was an independent factor of overall survival ($P<0.01$). There was no significant difference in the incidence of postoperative complications between the two groups ($P>0.05$). [Conclusion] TACE combined with RFA can significantly prolong the survival of patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Recurrence time is the main factor affecting the overall survival.

Subject words: TACE; RFA; recurrent hepatocellular carcinoma; survival

肝癌是临床高发的恶性肿瘤, 患者 5 年生存率不足 8.5%^[1]。手术切除是目前肝癌的首选治疗方案, 但术后复发仍未得到有效控制。据统计显示, 肝

基金项目: 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 (GKZ201604); 广西卫计委重点课题 (S201513); 广西科学技术厅重点研发课题 (桂科 AB16380242); 广西高校中青年教师基础能力提升项目 (2017KY0115); 北京医卫健康公益基金会《医学科学研究基金资助项目》(YWJKJHKYJJ-A310)

通讯作者: 吴飞翔, 主任医师, 博士; 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西南宁市河堤路 71 号 (530021); E-mail: wufx2013@163.com

收稿日期: 2017-08-20; **修回日期:** 2017-12-16

癌术后 5 年复发率高达 77.0% 以上, 即便为小肝癌切除术, 术后 5 年内复发率仍有 40.0%~50.0%^[2]。对于复发性肝癌, 手术切除仍是首选治疗方案, 但受肝癌发病部位、大小、远端转移以及多中心发病等因素影响, 仅有 10.4%~31.0% 患者可行手术切除^[3]。近年来射频消融术 (RFA) 因其微创、操作简单、适应证广、可重复开展、费用低、易被患者接受等独特优势, 在复发性肝癌中得到广泛应用, 并取得较为满意的疗

效。但研究发现^[4],因复发性肝癌位置较为特殊,且以多中心起源,同时具有肝内微转移的特性,极大提高了肝癌复发危险。且由于 RFA 治疗时仅可对局部易检出复发灶疗效显著,而对于无法检出微小病灶效果较差,因此存在较高再复发风险。近年来研究发现,经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)能对肝内复发病灶选择性栓塞,进而有效解决 RFA 存在的问题,因此有学者指出^[5],联合 TACE 和 RFA 治疗复发性肝癌可进一步提高临床疗效,但目前相关报道开展较少。笔者对 TACE 联合 RFA 治疗复发性肝癌的远期疗效进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2011 年 8 月至 2013 年 6 月间收治的复发性肝癌患者 106 例,纳入标准:①均为手术治疗后复查 CT 或 MRI 等相关影像学检查提示复发肝癌,同时不排除微小病灶患者;②年龄 18 岁以上;③无肝癌系统性化疗和大血管栓塞史;④肝功能 Child-Pugh 分级 A 或 B 级,且未发生肝外转移;⑤无合并严重的心脑血管、肾脏器官组织疾病;⑥无其他部位恶性肿瘤;⑦均自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①伴有肝性脑病、难治性腹水等严重并发症;②合并严重的血液系统疾病;③妊娠期或哺乳期妇女;④期间接受其他治疗措施者;⑤术后拒绝随访或随访资料不全者。将其分为对照组和观察组,每组 53 例,两组患者性别、年龄、肝功能分级、肿瘤直径、数目、分化程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见 Table 1。

1.2 方法

1.2.1 RFA

对照组患者接受 RFA 治疗,接受局部麻醉或静脉复合麻醉,经超声引导下确定肿瘤部位、大小及数目,标记处最佳穿刺点,超声引导穿刺设备为日立二郎神彩超 HI VISION Avius;射频消融设备为美国 Valley 公司生产的 Cool-tip TM 系统,单束 ACT2020、ACT2030 射频针。最大输出功率为 200W,单次消融范围为 3~5cm,每次自动消融时间为 12min。在超声引导下经穿刺点穿至肿瘤底部,进针过程中着重保护肝内重要血管及胆管。进针完成后启动射频治疗仪,功率

设定在 80~100W,每个病灶持续消融时间在 12min,治疗时最高温度控制在 90~100℃,针对肿瘤大小可实施多中心叠加治疗,保证完全消融范围在肿瘤及其周围 0.5~1.0cm 正常肝组织,使肿瘤充分高温坏死,推针时需将电极针功率控制在 60W,10s 加热,防止进针道种植现象。

1.2.2 TACE

观察组患者首先行 TACE 治疗,采用 Seldinger 方法经股动脉穿刺,经 DSA 引导插管至肝动脉,全面评估肿瘤大小、数目、血供动脉、静脉通畅情况及静脉瘘等,随后于血管动脉内注入 500~750mg 氟尿嘧啶、50~200mg 奥沙利铂、10~30mg 比柔比星,栓塞剂选用 38.0%超液化碘液和明胶海绵颗粒,剂量维持在 5~20ml。药物准确剂量应根据肿瘤大小、数目、肝功能状况及肿瘤内碘油充填情况进行调整,治疗结束时,再次 DSA 检查确定肿瘤血管栓塞完全,必要时可再次栓塞,拔管后对穿刺点行压迫止血,穿刺侧制动 12h,平卧 24h 预防穿刺部位出血和血肿。TACE 术后联合 RFA 治疗同对照组。

1.3 观察指标

①比较两组患者的治疗总有效率;②术后随访 3 年,比较两组患者的术后 1 年、2 年无瘤生存率和术后 1 年、2 年及 3 年生存率;③比较两组患者的肿瘤破裂出血、血胸、胆瘘、膈肌穿孔、顽固性腹水、肝衰竭等并发症发生率;④单因素和多因素分析总生存期的影响因素。

Table 1 Comparison of the general data between the two groups

Features	Control group	Observation group	χ^2	P
Gender			0.168	0.682
Male	34	36		
Female	19	17		
Age(years)	54.81±12.97	56.04±13.18	—	0.602
Tumor diameter(cm)			0.384	0.536
<3	34	37		
≥3	19	16		
The number of tumor			0.155	0.693
Single	30	32		
Multiple	23	21		
Child-Pugh			0.151	0.697
A	29	27		
B	24	26		
Differentiation			0.344	0.558
High	22	25		
Medium+low	31	28		

1.4 随访及复发监测

所有患者术后前 6 个月, 每个月门诊或住院复查 1 次; 第 7~12 个月, 每 2 个月复查 1 次; 术后 1 年, 每 2~3 个月复查 1 次及定期随访, 所有病例随访截止日期为 2016 年 6 月。监测患者术后血清 AFP 水平变化、射频灶变化及 RFA 相关的近、远期并发症。以术后复查 CT 或 MRI 发现局部复发或肝内新发病灶为术后复发。

1.5 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 并行 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验, Cox 比例回归模型评价总生存期的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者术后无瘤生存率比较

观察组患者术后 1 年和 2 年无瘤生存率均明显高于对照组 ($P<0.01$), 观察组患者的平均无瘤生存期明显高于对照组 ($P<0.01$), 详见 Table 2。观察组 2 年中位无瘤生存时间为 13.35 个月, 对照组为 9.18 个月 ($t=5.23, P<0.001$)。

2.2 两组患者术后生存率比较

观察组患者的术后 2 年和 3 年生存率明显高于对照组 ($P<0.05$), 两组患者的术后 1 年生存率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 详见 Table 3。

2.3 总生存期影响因素分析

单因素分析显示, 治疗方法、Child-Pugh 分级、复发时间、分化程度均与总生存期相关 ($P<0.05$); 多因素分析显示, 复发时间是总生存期的独立影响因素 ($P<0.01$), 详见 Table 4。

2.4 两组患者并发症比较

观察组患者治疗期间共出现 2 例胆瘘、1 例肝衰竭、3 例顽固性腹水, 总并发症发生率为 11.32%; 对照组患者共出现 1 例胆瘘、1 例肝衰竭、2 例顽固性腹水, 总并发症发生率为 7.54%, 两组患者的总并发症发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨 论

研究显示, 我国作为病毒性肝炎的高发国家, 具有较高的肝癌发病率, 且近年来发病率呈逐年上升之势, 每年因肝癌死亡人数占全世界肝癌死亡人数的 45.0%^[6], 严重威胁着患者的生命健康。手术切除是临床肝癌治疗的首选方案, 可明显延长生存期, 改善患者生活质量。但作为高复发倾向的恶性肿瘤, 手术切除后高复发率仍是临床棘手的问题。如何提高复发病灶再次治疗质量, 是提高复发性肝癌患者远期生存率的关键, 而手术再切除仍是其首选治疗方案。相关文献报道, 复发性肝癌手术切除后, 1 年、2 年及 5 年生存率分别在 63.3%~95.0%、23.3%~55.9% 及 13.3%~46.0%^[7], 其远期疗效较高。但由于再次手术时腹腔粘连加重、肝癌自身及发病特点等因素影响, 再次手术不仅可能性极低, 且手术难度较大, 术后易出现严重并发症, 很难实现满意的预后质量^[8]。

Table 2 Comparison of the 1 year and 2 years disease free survival rate after surgery between the two groups

Groups	Disease-free survival(%)	
	1 year	2 years
Control group	19(35.85)	2(3.77)
Observation group	29(54.72)	7(13.21)
χ^2	4.18	3.98
P	0.04	0.04

Table 3 Comparison of the survival between the two groups after surgery

Groups	Survival (%)		
	1 year	2 years	3 years
Control group	42(79.25)	29(54.72)	13(24.53)
Observation group	47(88.68)	38(71.70)	24(45.28)
χ^2	1.75	4.10	5.02
P	0.19	0.04	0.02

Table 4 Single factor and multiple factor analysis of the survival of patients with liver cancer

Factors	Single factor			Multiple factors		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age(>55 years vs $\leq$ 55 years)	1.17	0.75~2.10	0.314	1.07	0.61~1.83	0.812
Child-Pugh(A vs B)	2.56	1.73~4.27	0.012	1.42	0.78~2.54	0.295
The number of tumors (>1 vs 1)	1.09	0.84~2.51	0.375	1.44	0.85~2.31	0.223
Tumor diameter (>3cm vs $\leq$ 3cm)	1.40	0.87~2.63	0.246	1.19	0.69~2.17	0.504
AFP(>400ng/ml vs $\leq$ 400ng/ml)	1.22	0.69~2.11	0.512	0.83	0.45~1.36	0.287
Recurrence time (>1year vs $\leq$ 1year)	0.86	0.24~0.93	<0.001	0.51	0.18~0.61	0.003
Differentiation (high vs medium+low)	0.61	0.31~2.36	0.003	0.65	0.36~1.19	0.077
Treatment(TACE+RFA vs RFA)	1.82	1.13~2.94	0.024	1.67	1.02~2.74	0.092

近年来随着微创外科的不断发展,介入手术在肝脏疾病中有着广泛应用,RFA 是一种热消融治疗技术,主要借助热能使癌灶出现高温,最终导致其凝固性坏死,实现对肿瘤根除。随着医疗器械及操作技术的完善,RFA 已成为复发性肝癌的主要治疗手段,研究显示^[9],其在直径 $\leq 5.0\text{cm}$ 的单发肿瘤和直径 $\leq 3.0\text{cm}$ 的多发肿瘤中效果最佳,可实现与手术切实相当的疗效。据相关统计显示,复发性肝癌经 RFA 治疗后,术后 1 年、2 年及 3 年的生存率可达到 71.2%~93.9%、42.0%~83.7%及 24.9%~65.7%^[10],与手术切除相当。但原发性肝癌多以多中心起源,当某一肿瘤生长较快时,常伴多个微小转移病灶,此时手术切除无法彻底清除,随着术后时间延长,微小转移肿瘤增殖,导致患者病情复发。而复发性肝癌同样为多中心起源,且肿瘤位置较为特殊,RFA 治疗时常对位置明显且易检出肿瘤效果显著,但对于无法检出的微小转移病灶,RFA 治疗后仍存在较高再复发风险。TACE 是一种在体外影像学引导下,经导管对肝动脉药物灌注,针对性治疗肝内癌灶,对于微小病灶的疗效确切,且对机体影响较低,在肝癌治疗中有着广泛应用。本研究中所实施的 TACE,化疗药物选取氟尿嘧啶、奥沙利铂、表柔比星,栓塞药物则选取超液化碘油和明胶海绵颗粒,通过抗代谢和抗肿瘤活性,彻底杀灭肿瘤细胞。近年来有研究指出^[11],RAF 联合 TACE 治疗复发性肝癌,能达到疗效互补、降低术后肝癌再发风险,明显延长术后生存期。Peng 等^[12]研究发现,RAF 联合 TACE 治疗复发性肝癌的无瘤生存期及总生存期均优于单纯 RAF 治疗,表明联合治疗对阻止肿瘤进展复发的效果更佳。本研究结果同样显示,观察组的治疗总有效率以及术后 1 年、2 年无瘤生存率和术后 2 年、3 年生存率均优于对照组,表明联合治疗的近远期疗效均优于单纯治疗者。

本研究中通过多因素和单因素分析,发现肿瘤复发时间早与总生存期密切相关,复发时间早患者预后更差,可能因复发较早患者肝癌恶性程度较高,因此临床可针对各影响因素,实施具体的治疗和预防措施。

综上所述,TACE 联合 RFA 治疗复发性肝癌可明显延长患者的生存期,同时发现肿瘤复发时间是影响总生存期的主要因素。

参考文献:

- [1] Liu M, Yang S, Wang H. TACE combined with RFA for middle and advanced hepatocellular carcinoma and prognostic factors[J]. *Prac J Cancer*, 2015, 10(27): 628-634.
- [2] Wang ZJ, Wang MQ, Duan F, et al. Preliminary study of combination transcatheter arterial chemoembolization and simultaneously percutaneous radiofrequency ablation for solitary large hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Interventional Radiology (Electronic Edition)*, 2014, 14(3): 180-180. [王志军, 王茂强, 段峰, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合同步射频消融术治疗单个大肝癌的初步临床研究[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2014, 2(1): 18-23.]
- [3] Xu S. TACE combined with contrast-enhanced sonography guided RFA in treating massive primary hepatocellular carcinomas: a clinical therapeutic evaluation [J]. *China Medical Abstracts: Internal Medicine*, 2014, 14(3): 180.
- [4] Liu M, Yang SF, Wang HL, et al. TACE Combined with RFA for middle and advanced hepatocellular carcinoma and prognostic factors[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2015, 25(4): 616-619. [刘墨, 杨树法, 王海林, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)联合经皮射频消融术(RFA)治疗中晚期肝癌的疗效及预后影响因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 25(4): 616-619.]
- [5] Göbel T, Blondin D, Kolligs F, et al. Current therapy of hepatocellular carcinoma with special consideration of new and multimodal treatment concepts [J]. *Deutsch Med Wochenschr*, 2013, 138(27): 1425-1430.
- [6] Xie H, Wang H, An W, et al. The efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in a cohort of 487 patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): 890-897.
- [7] Huang Z M, Li W, Li S, et al. Cytokine-induced killer cells in combination with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients. [J]. *Journal Immunother*, 2013, 36(5): 287-293.
- [8] Peng ZW, Chen MS. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. [J]. *Oncology*, 2013, 84(1): 40-43.
- [9] Song J, Wang LZ, Li X, et al. Hepatic arterial chemoembolization combined with DSA-guided radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: evaluation of the therapeutic effect[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2013, 22(10): 810-813. [宋杰, 王黎洲, 李兴, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合 DSA 引导下射频消融术治疗肝癌 100 例疗效评估 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(10): 810-813.]
- [10] Graf D, Vallböhmer D, Knoefel WT, et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Int Med*, 2014, 25(5): 430-437.
- [11] Chen ZG, Huang CY, Lian F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization versus surgical resection in the treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2015, 22(1): 59-65. [陈志刚, 黄超源, 连芳, 等. 早期肝细胞癌射频消融联合肝动脉化疗栓塞与手术切除疗效 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(1): 59-65.]
- [12] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 426-433.