RFA 联合 TACE 治疗合并肝硬化的早期肝细胞肝癌的疗效研究

王 瑜,马宽生,陈 健,宋举贤 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,西南肝胆外科医院,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 评估射频消融术(RFA)联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)与单独射频消融术治疗合并肝硬化的早期肝细胞癌(HCC)的疗效。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 12 月在我院行 RFA(n=53)和 RFA + TACE(n=51)患者的临床资料,对 2 组患者人口统计学资料、手术过程、术后并发症、术后恢复情况及随访情况进行比较。**结果** 随访(37.6 ± 12.3)个月,76 例生存,38 例死亡。RFA + TACE 组和 RFA 组的 1 年、3 年、5 年无瘤生存率分别为 75.4%、47.3%、32.6% 和 63.1%、37.2%、22.4%。RFA + TACE 组和 RFA 组的 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 96.5%、78.7%、65.9% 和 94.3%、75.6%、62.3%。**结论** 对于合并肝硬化早期肝癌患者,RFA + TACE 治疗比单独使用 RFA 治疗具有更高的无瘤生存率,而总体生存率无差异。

[关键词] 射频消融术;肝动脉化疗栓塞术;早期肝癌;肝硬化
[中图分类号] R657.3;R605 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0273-04

Effect of RFA combined with TACE for treatment of early hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

WANG Yu, MA Kuan-sheng, CHEN Jian, SONG Ju-xian (Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To assess the effect of radiofrequency ablation (RFA) combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation alone for the treatment of early hepatocellular carcinoma (HCC) with liver cirrhosis. **Methods** The data of all the patients that were given RFA + TACE (n=51) and RFA (n=53) treatments in our hospital from January 2008 to December 2013 were analyzed. The demographic data, process of operation, postoperative complications, postoperative recovery and follow-up of the patients in two groups were carefully compared. **Results** The average follow-up time was (37.6 ± 20.7) months, 38 cases were dead and 76 cases were survival. The overall survival rates of 1 years, 3 years, 5 years after operation were respectively 96.5%, 78.7%, 65.9% in RFA + TACE group and 94.3%, 75.6%, 62.3% in RFA group. Tumor-free survival rates of 1 years, 3 years, 5 years were 75.4%, 47.3%, 32.6% in RFA + TACE group, and 63.1%, 37.2%, 22.4% in RFA group. **Conclusion** For patients with early hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis, RFA combined with TACE have higher tumor free survival rate than RFA alone in the treatment of early hepatocellular

doi:10.11659/jjssx.03E015051
[基金项目] 重庆市自然科学基金项目(2008BB5029)
[通讯作者] 马宽生,E-mail: makuansheng@vip.sina.com
[收稿日期] 2015-03-08 [修回日期] 2015-04-02

[3] 万学红,孙 静. 现代医学模拟教学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2006:16 - 55.
[4] 金桂兰,曾 莉. 有创性仿生医学训练模型的研制与运用研究[J]. 中国高等医学教育,2009(8):54 - 55.
[5] Fry CH, Sadanandad P, Wood DN, et al. Modeling the urinary tract-computational, physical, and biological methods[J]. Neurourol Urodyn, 2011,30(5):692 - 699.
[6] 贾 嘉. Rhino4.0&VRay 建模渲染技术典藏-工业产品效果图教学实录[M]. 武汉:武汉理工大学出版社,2012:26 - 76.
[7] Dauster B, Steinberg AP, Vassiliou MC, et al. Validity of the MISTELS simulator for laparoscopy training in urology[J]. J Endourology, 2005, 19(5):541 - 545.
[8] Chou DS, Abdeshehid C, Clayman RV, et al. Comparison of results of virtual-reality simulator and training model for basic ureteroscopy training[J]. J Endourol, 2006, 20(4):266 - 271.
[9] 万正东,吴明灿,乔 楠,等. 简易腹腔镜及常见手术训练模型的制作与设计[J]. 长江大学学报(自然科学版),2011,8(11):209 - 210.
[10] 张建文. Ⅰ. 泌尿外科腹腔镜手术基本技能培训方法的探索,Ⅱ. 带线双 J 管在男性经尿道腔内碎石术中的临床应用[D]. 广州:南方医科大学,2014.
[11] 王辉清,肖 亮,杨 波,等. 介绍一种逼真的腹膜后腹腔镜下肾盂输尿管离断成形术的训练模型[J]. 腹腔镜外科杂志,2010,15(11):857 - 859.
[12] Kim J, Choi C, De S, et al. Virtual surgery simulation for medical training using multi-resolution organ models[J]. Int J Med Robot, 2007, 3(2):149 - 158.
[13] Mishra S, Kurien S, Ganpule A, et al. Percutaneous renal access training: content validation comparison between a live porcine and a virtual reality (VR) simulation model[J]. 2010, 106(11):1753 - 1756.
[14] 张建文,刘春晓. 一种肾盂成形术的腹腔镜训练模型[J]. 南方医科大学学报,2013,33(10):1541 - 1543.

(编辑:周小林)

carcinoma, but no difference in overall survival rate. The results still need to be validated by prospectively randomized controlled trials.

Keywords: radiofrequency ablation; transcatheter hepatic arterial chemoembolization; early hepatocellular carcinoma; liver cirrhosis

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一[1-2]。射频消融术(radiofrequency ablatio, RFA)已经被广泛应用于肝功能受损或术后肿瘤复发的微创选择[3]。它可以治疗直径小于 5 cm 的肝癌,其安全性及有效性已获得证实[4],然而单独 RFA 术后肝癌患者,在治疗后肿瘤边缘可能存在残留病灶,RFA 术后局部复发及中心性致癌作用可能影响其疗效[5]。经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolizatio, TACE)因其安全性和有效性,可以有效改善患者的远期生存,效果堪比外科手术。目前得到普遍认可的关于肝癌的分期是巴塞罗那临床肝癌系统(barcelona clinic liver cancer, BCLC)[6],主张对于 0 期和 A1 期的患者使用肝切除术,而对于 A2-A4 期可行 RFA 等治疗措施。对于 A2-A4 期使用射频消融代替肝切除术的基本原理是减少围手术期病死率和保护肝硬化患者的肝功能。近年随着诊断技术的提高和健康体检的逐渐普及,早期肝癌的检出率日益增多[7]。如何更好地治疗早期肝癌必将成为今后肝癌治疗工作的重点。因此多种治疗方式相结合治疗早期 HCC 以减少其复发,提高患者生存质量已成为一种趋势。基于上述理由,我们假设 RFA 联合 TACE 治疗早期肝癌患者可能更加有效。在这个研究中,我们通过回顾性研究评估联合 RFA 和 TACE 治疗合并乙肝肝硬化早期肝癌的安全性和有效性,以期望为早期肝癌的治疗提供更多有效的信息。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究纳入 2008 年 1 月至 2013 年 12 月 104 例在我院接受 RFA + TACE 或单独 RFA 的早期肝细胞性肝癌患者。RFA + TACE 组 51 例,RFA 组 53 例。其中男 95 例,女 9 例。本研究获得医院伦理委员会批准。病例入组标准为:①年龄 18 ~ 70 岁;②原发性肝癌诊断明确;③肝内肿瘤最大直径小于等于 5 cm,或 3 个肿瘤都小于等于 3 cm,未侵犯门静脉、肝动静脉及下腔静脉,无淋巴结或肝外转移;④合并乙肝肝硬化,Child-Pugh 分级 A 或 B,ICG-R15 小于 30%;⑤无凝血功能障碍,血小板计数大于 50×10^9/L 和凝血酶原时间延长小于 5 s;⑥之前未进行抗肿瘤治疗;⑦ECOG 评分小于等于 2。排除标准:①肝硬化失代偿,重度门脉高压征,有胃底或食管静脉曲张破裂出血史、严重脾功能亢进或难治性腹水;②合并多种类型肝炎病毒感染;③病理学检查证实为胆管细胞性、混合细胞性肝癌及非肝脏原发性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 RFA 操作方法 患者在进行 RFA 治疗前须进行影像学检查。肝癌射频消融治疗由肝胆研究所同一组医师完成,使用 LDRF-120S[8]。所有患者采用局部麻醉,在超声或超声造影引导下完成,初始功率设定在 50 W,随后每 2 min 增加10 W,至最大 95 W,消融过程有时需要反复操作,直到整个病变区域及边缘至少 1 cm 内组织毁损。每个患者在 RFA 之前行经皮肝穿刺活检。术后 1 ~ 3 d 行肝脏超声造影复查,如果经主管医生和影像科医生评估为肿瘤残余,均予以排除。

1.2.2 TACE 操作方法 患者在行 RFA 治疗 30 ~ 45 d 后,病情完全恢复后,于我院介入科同一组医师 TACE 操作。采用 Seldinger 穿刺法[9],穿刺右侧股动脉,经股动脉进行导管插管,进入腹腔动脉、肠系膜上动脉、肝固有动脉行肝动脉造影,确定肿瘤供血血管分布,造影剂采用非离子型对比剂造影。对初次造影可疑区域再行该区域供血动脉超选择性造影。同组固定影像诊断医生观察射频消融治疗区域动脉的形态、染色、边缘征象等分析,再同时对异常血管及病灶行栓塞术等治疗。凡 TACE 治疗时肝动脉造影显示病灶有残留者再次排除。

1.3 临床观察指标

疗效重点包括患者 1 年、3 年、5 年总体生存率、无瘤生存率。肿瘤评估相关的指标由主管医生根据患者 CT 或其他相似的影像学检查结果来评价。患者在基线期、随访期内按照随访间隔进行影像学检查并进行评估。

1.4 随访

患者根据标准操作程序进行治疗和随访。以手术治疗时间为时间 0 点,术后每 3 个月随访 1 次。内容包括临床评估、肝功能检测、甲胎蛋白、乙肝病毒定量、胸片、超声和上腹部增强 CT 检查。当怀疑肝外转移时,将进行进一步检查。一旦确认复发或转移,将根据患者的临床表现和实际情况予以治疗,所有生存的患者随访至 2014 年 12 月 31 日。

1.5 统计分析

数据分析使用 SPSS 17.0 统计分析。正态分布数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布数据用 M(范围)表示,计量资料用采用 t 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的人口统计学和临床特征

按纳入、排除标准,共纳入 104 例(RFA + TACE 组 51 例,RFA 组 53 例)符合标准的患者,对其病例资料进行回顾分析。随访平均时间为(37.6 ± 20.7)月,研究结束时间为 2014 年 12 月 31 日。表 1 列出了纳入研究的患者的详细信息,2 组间患者基本资料无明显差异性($P > 0.05$)。

2.2 复发

术后第 1 ~ 3 天行超声造影检查,97 例患者提示肿瘤完全

表 1 患者基线资料

患者特征		RFA + TACE 组 (n = 51)	RFA 组 (n = 53)	Tor χ^2 值	P 值
年龄(岁)		50.0 ± 9.3	49.7 ± 9.8	t = 0.046	0.964
性别	男性	47(92%)	48(90%)	χ^2 = 0.000	1.000
	女性	4(8%)	5(10%)		
ICGR-15(%)		7.2 ± 3.1	7.2 ± 3.7	χ^2 = 0.045	0.964
胆红素(μmol/L)		19.9 ± 10.6	17.3 ± 10.7	χ^2 = 0.827	0.413
白蛋白(g/L)		41.7 ± 6.3	40.6 ± 4.9	χ^2 = 0.681	0.502
谷丙转氨酶(IU/L)		42.5 ± 20.2	34.9 ± 8.6	χ^2 = 1.658	0.105
血小板($\times 10^9$/L)		102.0 ± 44.4	96.6 ± 49.5	χ^2 = 0.387	0.700
凝血时间(s)		13.4 ± 1.5	12.8 ± 1.7	χ^2 = 2.579	0.108
甲胎蛋白(ng/mL)		5.9 ~ 267.3	6.7 ~ 173.8	χ^2 = 0.346	0.556

毁损。7 例患者发现肿瘤残余,其中 RFA + TACE 组 1 例,RFA 组 6 例。在随访期间,76 例患者发现复发,其中 RFA + TACE 组 34 例,RFA 组 42 例。平均复发时间 RFA + TACE 组为 37.8 个月,RFA 组为 30.7 月。RFA + TACE 组 1 年、3 年、5 年无瘤生存率分别为 75.4%、47.3%、32.6%,RFA 组为 63.1%、37.2%、22.4%。RFA + TACE 组无瘤生存率显著高于 RFA 组(P < 0.05),见图 1。

在 RFA + TACE 组原位复发 6 例,远处复发 28 例,RFA 组中原位复发 10 例,远处复发 32 例,所有复发患者根据患者的临床表现和实际情况建议予以肝切除术、腹腔镜肝切除术、射频消融术、经导管肝动脉化疗栓塞、放疗、化疗和肝移植治疗,最终由患者作出决定。

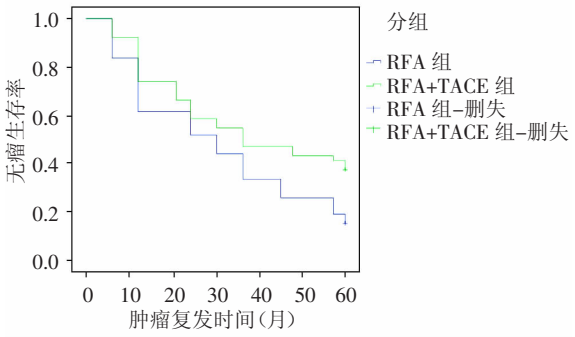


图 1 各组无瘤生存率

2.3 生存

至随访终点,38 例患者死亡,其中 RFA + TACE 组 16 例,RFA 组 22 例。RFA + TACE 组平均生存时间是 51.2 个月,RFA 组平均生存时间为 50.7 个月。RFA + TACE 组和 RFA 组的 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 96.5%、78.7%、65.9% 和 94.3%、75.6%、62.3%。RFA + TACE 组的总体生存率与 RFA 组无差异(P > 0.05),见图 2。其中 RFA + TACE 组 3 例行 1 次治疗后死亡,5 例行 2 次治疗后死亡,8 例行 2 次以上治疗死亡。RFA 组 2 例行 1 次治疗后死亡,7 例行 2 次治疗后死亡,13 例行 2 次以上治疗死亡。

2.4 并发症

2 组患者住院期间均无死亡病例。RFA + TACE 组 1 例肺部感染、1 例术后出血;RFA 组 1 例胸腔积液、1 例肺部感染、1 例术后出血。RFA + TACE 组和 RFA 组的总体并发症发生率分别 3.9% 和 5.6%。胸腔积液与肺部感染是最常见的术后并发症。2 组患者均未出现严重并发症。

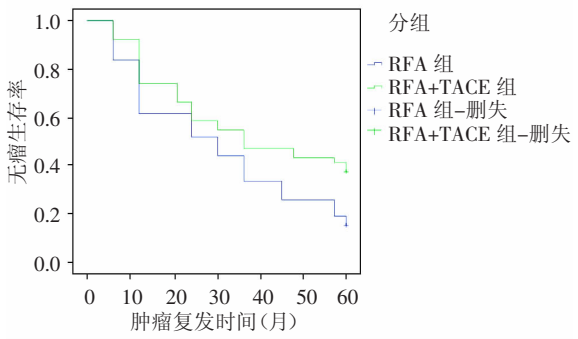


图 2 各组总体生存率

3 讨论

在我国,原发性肝癌发病的主要原因是慢性乙型病毒型肝炎,这部分患者来就诊时往往由于合并肝硬化,肝切除术的适应证有限,失去了手术切除时机[10]。随着科学技术的发展,多学科、多种技术的应用,更多的操作方式应用于肝癌患者,以达到延长生命的作用。特别是 RFA,由于易用性、安全性、有效性和微创性已得到广泛普及[11]。但是随着 RFA 的开展,RFA 治疗早期肝癌的弊端也逐渐暴露,其主要是术后局部复发。为降低复发率,近期一篇关于小肝癌的的随机性对照试验研究[12]表明:RFA 联合 I-125 治疗的 1 年、3 年、5 年复发率为 4.5%、22.1% 和 39.8%,单独使用 RFA 的复发率为 14.8%、35.3% 和 57.4%,作者认为 RFA 联合 I-125 治疗效果在复发率和总生存率均优于单独使用射频消融术。我中心也联合多中心做了索菲拉尼联合 RFA 和单独使用 RFA 治疗巴塞罗那临床肝系统 0-B1 期患者的回顾性研究[13],其结论显示无论是无瘤生存率还是总生存率,联合索菲拉尼治疗的效果均优于单独使用射频消融术。本研究结果显示,RFA + TACE 组的无瘤生存率比单独 RFA 组更高,而总生存率 2 组间无显著差异。以上这些结果均支持我们最初的假设:对于合并肝硬化早期肝癌的治疗,联合 TACE 的无瘤生存率高于单独使用 RFA,两种治疗方式均能有效达到临床治愈早期肝癌的目的。

国际上对于 RFA 联合 TACE 和单独使用 RFA 治疗肝癌的研究结论存有争论。日本学者认为 RFA 联合 TACE 和单独使用 RFA 治疗小肝癌具有相同效果,联合 TACE 治疗也许没有必要[14],而我国及欧洲学者支持联合 TACE 治疗能有效控制肿瘤复发,改善肝癌患者的预后[15]。产生以上争论的焦点在于 RFA 联合

TACE 治疗能否有效控制肿瘤局部复发。有文献报道[16],对于肝癌的 RFA 治疗,减少局部复发是获得良好预后的关键,而完全损毁病灶获得足够的安全边界能有效降低肿瘤的局部复发。为达到上述目的,各种技术被先后应用,包括多次连续重叠消融以增加毁损面积[17],使用注射生理盐水的电极减少组织阻抗[18],RFA 联合无水酒精注射及 RFA 联合 TACE。肿瘤的生长有赖于肿瘤新生血管的形成,TACE 的原理在于通过栓塞肿瘤的供血动脉,阻断肿瘤的血供,导致肿瘤缺血、缺氧,达到抑制肿瘤生长、促使肿瘤细胞坏死、凋亡的目的。RFA 术后再次进行高选择性的动脉栓塞,使用局部的毁损效果更加明显,增加了治疗范围[19]。本研究中,2 组并发症发生率分别 3.9% 和 5.6%,与其他中心的研究结果相似[20]。在 RFA 联合 TACE 组治疗中,可能会增加患者的不适,需要更长的住院时间,增加治疗成本。RFA 联合 TACE 治疗由于其微创效果,相比传统的切除手术,对于肝脏影响小,其安全性更高,能有效保护患者的肝功能,适应证更加广泛。本研究所得出的结论也有以下局限性:①由于部分肿瘤体积较小,未取得确切针刺活检结果,缺乏病理诊断支持;②低分化肿瘤可能对于 TACE、RFA 或者联合 TACE 治疗效果欠佳;③随访时间不够,造成结论局限。

总之,在研究中我们发现,对于合并肝硬化早期肝癌患者,RFA 和 TACE 治疗早期肝癌是安全有效的,RFA 联合 TACE 治疗比单独使用 RFA 治疗具有更高的无瘤生存率,而总体生存率无差异。由于该研究的局限性,其结论仍需要前瞻性随机对照试验的验证。

[参考文献]

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): 359 – 386.

[2] Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. Lancet, 2015, 385(9972): 977 – 1010.

[3] Kim YS, Lim HK, Rhim H, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors[J]. J Hepatol, 2013, 58(1): 89 – 97.

[4] Ni JY, Xu LF, Sun HL, et al. Percutaneous ablation therapy versus surgical resection in the treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 21,494 patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(12): 2021 – 2033.

[5] Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria[J]. Ann Surg, 2010, 252(6): 903 – 912.

[6] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1208 – 1236.

[7] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2015, 62(4): 956 – 967.

[8] Feng K, Ma K, Liu Q, et al. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism[J]. Br J Surg, 2011, 98(3): 354 – 361.

[9] 倪嘉延, 刘姗姗, 许林峰, 等. 原发性肝癌 TACE 与 RFA 联合治疗临床研究的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(18): 1441 – 1445.

[10] 陈志祥, 孟 镔, 卢 海. 45 例原发性肝癌手术治疗的临床分析[J]. 局解手术学杂志, 2007, 16(6): 412 – 412.

[11] 杜 毅, 高 薇, 董 馨. 超声引导经皮射频消融治疗肝癌的体会[J]. 局解手术学杂志, 2003, 12(4): 303 – 304.

[12] Chen K, Chen G, Wang H, et al. Increased survival in hepatocellular carcinoma with iodine-125 implantation plus radiofrequency ablation: a prospective randomized controlledtr-ial[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1304 – 1311.

[13] Feng X, Xu R, Du X, et al. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0-B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(12): 1891 – 1899.

[14] Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? [J]. Radiology, 2009, 252(3): 905 – 913.

[15] 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[J]. JAMA, 2008, 299(14): 1669 – 1677.

[16] Takahashi S, Kudo M, Chung H, et al. Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy[J]. Oncology, 2007, 72(1): 98 – 103.

[17] Dodd GD 3rd, Frank MS, Aribandi M, et al. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations[J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 177(4): 777 – 782.

[18] Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Percutaneous sonographically guided saline-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181(2): 479 – 484.

[19] Yamakado K, Nakatsuka A, Ohmori S, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13(12): 1225 – 1232.

[20] Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study[J]. Radiology, 2003, 226(2): 441 – 451.

(编辑:左艳芳)