

# 联合介入治疗中晚期原发性肝癌远期疗效及影响因素分析

倪嘉延, 许林锋\*, 陈耀庭, 孙宏亮, 谭绮尹, 胡仁美  
(中山大学孙逸仙纪念医院 介入放射科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】评价经导管动脉化疗栓塞(TACE)联合微波消融(MWA)治疗中晚期原发性肝癌的远期临床疗效及主要影响因素。【方法】本研究随访 2005 年 1 月至 2011 年 12 月间在中山大学孙逸仙纪念医院介入科接受 TACE 联合 MWA 治疗的 86 例中晚期原发性肝癌患者,其中男性 76 例,女性 10 例,年龄 11~78(54.97±15.43)岁。利用 SPSS17.0 版统计软件,单因素分析采用 Kaplan-Meier 方法及 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 逐步回归方法。【结果】本组患者中位生存时间为 21.5 个月,1、2、3、5 年累积生存率分别为 72.3%、44.7%、31.5%、13.1%。单因素分析与预后有关的因素有肿瘤大小、BCLC 分期、Child-Pugh 分级、门脉癌栓、动静脉瘘、MWA 治疗次数、ECOG 评分及靶向药物治疗。Cox 逐步回归多因素分析与预后有关并具有显著意义的因素变量为肿瘤大小、BCLC 分期、门脉癌栓、MWA 治疗次数、ECOG 评分及靶向药物治疗。【结论】肝癌靶向药物治疗及适当重复 MWA 治疗可延长中晚期肝癌患者的生存时间,为预后保护性因素;大肝癌、临床分期较差及门脉癌栓为预后危险性因素。

**关键词:** 原发性肝癌;经导管动脉化疗栓塞;微波消融;预后;回归分析

**中图分类号:** R735.7      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2013)05-0734-05

## Long-term Results and Prognostic Affecting Factors of Combined Interventional Therapies for Treatment of Intermediate and Advanced Primary Liver Cancer

NI Jia-yan, XU Lin-feng\*, CHEN Yao-ting, SUN Hong-liang, TAN Qi-yin, HU Ren-mei

(Department of Interventional Radiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:** 【Objective】 To study the long-term results and the prognostic factors of the impact of the combination of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and microwave ablation (MWA) for treatment of intermediate and advanced primary liver cancer (PLC). 【Methods】 A total of 86 cases underwent the combination of TACE and MWA with complete data were selected from January 2005 to December 2011 in Sun Yat-sen Memorial Hospital. 76 patients were men and 10 patients were women. Age ranged from 11 to 78 years old (mean ± SD, 54.97±15.43 years). Single-factor analysis and multivariate analysis was performed on prognostic factors using Kaplan-Meier, Log-rank, and Cox regression analysis by SPSS software (version 17.0). 【Results】 The median survival time was 21.5 months and the 1-, 2-, 3- and 5-year overall survival rates was 72.3%, 44.7%, 31.5%, and 13.1%, respectively. Univariate analysis showed that tumor size, BCLC class, Child-Pugh class, portal vein tumor thrombus, arteriovenous fistula, tumor stain, frequency of MWA treatment, ECOG grade and targeted drug therapy were the relative factors. Prognostic factors in multivariate analysis were tumor size, BCLC class, portal vein tumor thrombus, frequency of MWA treatment, ECOG grade and targeted drug therapy. 【Conclusions】 Targeted drug therapy and retreatment of MWA can prolong the overall survival time. Large PLC, advanced BCLC class and portal vein tumor thrombus is the risk prognostic factors for patients.

**Key words:** primary liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; microwave ablation; prognosis; regression analysis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(5): 734-738]

收稿日期: 2012-12-12

基金项目: 广东省自然科学基金(10151008901000182)

作者简介: 倪嘉延, 硕士, 研究方向: 肿瘤疾病的介入治疗, E-mail: jiayan\_0129@126.com; \* 通信作者: 许林锋, 博士, 副教授, 研究方向: 肿瘤及血管性疾病的介入治疗, E-mail: xu\_lin\_feng@163.com

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)发病隐匿、恶性程度高、进展迅速,多数肝癌患者初次就诊时即为中晚期,失去手术治疗指征。介入微创治疗秉承其创伤小、短期疗效明显等优势,现已成为不适合手术肝癌患者最常接受的治疗手段之一。经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合微波消融(microwave ablation, MWA)在损毁肿瘤、预防肿瘤原位复发、转移及延长患者生存期限等方面,较单一介入手段具有明显优势<sup>[1-2]</sup>。目前,国内外尚无相关文献报道对影响 TACE 联合 MWA 治疗中晚期原发性肝癌预后的因素进行系统的统计学评价。本研究旨在探讨 TACE 联合 MWA 治疗中晚期原发性肝癌患者的远期生存率及影响预后的主要因素,对制定个体化的治疗方案及判断预后具有重要的参考价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2005 年 1 月-2011 年 12 月间在中山大学孙逸仙纪念医院介入科接受 TACE 联合 WMA 治疗的 86 例中晚期原发性肝癌患者。其中男性 76 例,女性 10 例,年龄 11~78(54.97±15.43)岁;肿瘤平均大小为 5.6(2.1-16.9)cm,其中肿瘤仅位于肝左叶者 17 例,仅位于肝右叶者 23 例。

### 1.2 病例入选标准

①参照 2011 年 9 月“第十三届全国肝癌学术会议”肝癌诊断相关标准,从影像学(CT/MRI/B 超)、肿瘤标志物检测和(或)病理学 3 方面诊断为原发性肝癌;②BCLC 分期为 B 或 C 期;③Child-Pugh 为 A 或 B 级;(4)只接受过本研究涉及的介入微创治疗(TACE 联合 MWA)。

### 1.3 主要治疗设备及材料

飞利浦 INTERGRIS V3000 大 C 臂数字减影血管造影 X 线机(DSA);南京亿高公司 ECO-100 型水冷微波治疗仪;西门子 64 排多层螺旋 CT 机;单极微波天线(18G);抗肿瘤治疗药物及接入手术器械等。

### 1.4 治疗方法

TACE 治疗:采用 Seldinger 穿刺技术,选择性插管分别至腹腔干动脉及肠系膜上动脉,经选择性或超选择性插管至肿瘤供血动脉。缓慢注射化疗药物和碘化油的混合剂对肿瘤血管进行栓塞,根据情况加用明胶海绵颗粒强化栓塞。对合并有动静(门)脉瘘患者,瘘口采用明胶海绵颗粒或明胶海绵条栓塞。MWA 治疗:MWA 治疗在 TACE 后 2~4 周进行。CT 引导定位,以 2%的利多卡因沿穿刺道行局部麻醉,以定位针穿刺,定位成功后退出针心,引入微波天线后退回针鞘。治疗参数(80 W, 5~20 min),根据情况采用单个微波天线或两个微波天线、针对一个消融区域或多个消融区域、单次或分次治疗。

### 1.5 随访

纳入病例均通过门诊或电话咨询随访,详细了解治疗次数、患者生存状况及死亡原因。以生存时间作为判断联合介入术后远期疗效的主要标准。

### 1.6 统计学处理

利用 SPSS 17.0 统计分析软件,以患者的生存时间为变量,影响预后的单因素分析采用 Kaplan-Meier 及 Log-rank 检验;多因素分析采用 Cox 逐步回归方法。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。应用 Kaplan-Meier 法计算累计生存率,Log-rank 方法检验,并绘制生存率曲线。

## 2 结果

### 2.1 累积生存率

本组病例随访 2~95 个月,死亡 81 例(占 94.19%),终检 5 例(占 5.81%)。1、2、3、5 年的累积生存率分别为:72.3%(62/86)、44.7%(38/86)、31.5%(27/86)、13.1%(11/86),中位生存时间为 21.5(2~95)个月。86 例患者的 Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。

### 2.2 影响预后的单因素分析

8 个因素与 TACE 联合 MWA 治疗中晚期 PLC 患者的预后有关,即肿瘤大小、BCLC 分期、

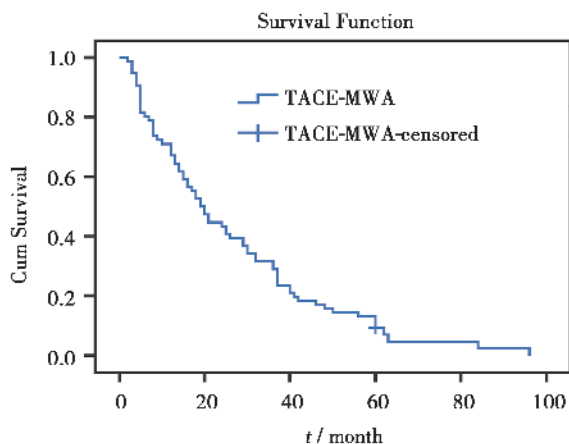


图 1 86 例接受 TACE-MWA 治疗的中晚期肝癌患者总体生存情况

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve of 86 patients

Child-Pugh 分级、门脉癌栓、动静脉瘘、MWA 治疗次数、ECOG 评分及靶向药物治疗(表 1)。

### 2.3 影响预后的多因素分析

将单因素分析中差异有统计学意义的 8 个因素引入 Cox 模型进行分析, 得到与预后相关的有显著意义的因素变量的参数为肿瘤大小、BCLC 分期、门脉癌栓、MWA 治疗次数、ECOG 评分及靶向药物治疗(表 2)。

### 2.4 不良反应

无介入治疗直接相关的死亡病例发生, 介入手术完成率 100%。主要不良反应有: 恶心、呕吐; 发热、腹痛。发热患者体温一般在 37.5 ~ 38.5 °C, 腹痛多为上腹部及肝区疼痛。上述不良反在术后 3 ~ 7 d 内经过对症处理后能够缓解。

## 3 讨论

TACE 为近 30 年来最常应用的原发性肝癌非手术治疗手段之一。但 TACE 栓塞治疗的肿瘤完全坏死率仅为 10% 至 20%<sup>[3-4]</sup>, 导致其治疗原发性肝癌的远期疗效并不理想。TACE 序贯联合微波消融(microwave ablation MWA), 能够克服 TACE 术后肿瘤坏死不彻底的缺陷, 有效的控肿瘤的原位复发及转移, 显著地提高了患者的远期生存率。然

表 1 研究病例特征及结果表  
Table 1 Basic line of study and results

Variables	n	Median survival time/months	$\chi^2$	P(Log-rank)
Age/years				
≤40	17	12		
41-50	16	13		
51-60	29	20		
>60	24	26	7.724	0.052
Gender				
Male	76	21		
Female	10	14	1.287	0.257
BCLC class				
B	64	25		
C	22	5	29.765	0.000
Tumor size				
Small PLC	13	37		
Nodular type	32	29		
Massive type	11	14		
Huge type	30	8	15.149	0.002
PVTT				
None	67	25		
Branch	10	6		
Trunk	9	5	43.086	0.000
Child-Pugh				
A	62	30		
B	24	7	51.820	0.000
ECOG score				
0	11	52		
1	45	29		
≥2	30	8	28.660	0.000
AFP				
Negative (≤20 μg/L)	31	30		
Positive (>20 μg/L)	55	15	2.522	0.112
Hepatitis				
No	45	18		
Yes	41	21	1.226	0.268
Cirrhosis				
No	59	17		
Yes	27	24	0.472	0.492
AVF				
No	68	25		
Yes	18	5	29.791	0.000
TBS				
Lack	6	32		
General	34	20		
Rich	46	15	1.440	0.487
MWA				
Once	35	14		
Twice	24	20		
≥Triple	27	32	12.920	0.002
TACE				
Once	19	19		
Twice	16	14		
Triple	21	20		
>Triple	30	30	3.687	0.297
Target drug				
No	64	6		
Yes	22	24	10.901	0.001

AVF: arterio-venous fistula; TBS: Tumor blood supply; PVTT: portal vein tumor thrombus; PLC: primary liver cancer; TACE: transcatheter arterial chemoembolization; MWA: microwave ablation

表2 Cox 逐步回归分析结果

Table 2 Cox regression multivariate analysis results

Variable	B	SE	Sig	Exp(B)	Wald	Lower	Upper
BCLC class	0.383	0.165	0.020	1.467	5.383	1.016	2.028
Tumor size	1.038	0.288	0.000	2.824	13.039	1.608	4.962
PVTT	1.464	0.378	0.000	4.324	15.011	2.062	9.068
ECOG score	0.564	0.282	0.045	1.757	4.003	1.012	3.053
MWA times	-0.602	0.157	0.000	0.547	14.689	0.402	0.745
Target drug	0.670	0.213	0.001	2.107	10.230	1.335	3.143

PVTT: portal vein tumor thrombus; MWA: microwave ablation

而,对于 TACE 序贯联合 MWA 治疗中晚期原发性肝癌的预后影响因素,在国内外相关文献中尚无明确阐述。本文通过对 86 例接受的 TACE 序贯联合 MWA 治疗的中晚期原发性肝癌患者进行系统的分析总结,得出大肝癌、BCLC 分期较差、门脉癌栓为患者预后危险性因素;适当重复 MWA、较好的体力状况(ECOG 评分)及积极配合靶向药物治疗为预后保护因素。

TACE 序贯联合 MWA 治疗原发性肝癌的优势,与其二者间的协同作用密切相关。TACE 通过对肿瘤供血血管的栓塞作用,能够有效降低肿瘤局部血流的“热沉”作用,减少肿瘤内部热量的流失,间接增大后续 MWA 治疗的热消融范围,提高肿瘤的完全坏死率。影像设备引导下的 MWA 治疗,能够精确定位并通过热消融定点清除 TACE 术后残余的肿瘤组织,有效控制肿瘤的原位复发及转移,对患者生存期限的延长及预后的改善具有重要作用<sup>[5]</sup>。除此之外,TACE 后联合 MWA 在一定程度上可减少 TACE 的重复次数,减轻 TACE 所产生的肝脏功能损害,对保护肝癌功能、改善患者预后起到积极的作用<sup>[6]</sup>。本研究显示,适当重复 MWA 治疗能够延长中晚期肝癌患者的生存期限,与上述观点相呼应。

通过以往的相关研究可见, MWA 治疗小肝癌患者的 1 年、3 年生存率明显高于大肝癌患者<sup>[7-8]</sup>;肿瘤大小亦对 TACE 治疗原发性肝癌的预后有着重要的负面影响,随着肿瘤的增大 TACE 术后患者的中位生存时间依次缩短<sup>[9]</sup>。吴洁等<sup>[10]</sup>对影响射频消融治疗中晚期肝细胞癌患者疗效的

因素进行分析,结果亦显示肿块大小为影响患者预后的危险性因素,大肝癌患者的远期生存期限明显缩短,与本研究结果相类似。提示,大肝癌为预后的危险因素。

肝癌巴塞罗那(BCLC)临床分期是惟一的一个综合考虑了肿瘤情况、肝功能和患者体力情况的分期系统<sup>[11]</sup>。本研究资料采用 BCLC 分期标准,通过对所有患者的远期生存时间进行总结、分析,结果显示临床分期等级越高患者的远期生存时间越短、生存率越低。提示,临床分期较差为肝癌预后的危险性因素。

肝癌恶性程度高、进展迅速,侵犯门静脉常伴门脉癌栓形成。门静脉癌栓形成后,肝癌组织极易发生肝内扩散和肝外转移;癌栓增大阻塞门静脉时,可导致门脉高压,进一步损伤肝功能,对患者的远期生存及预后具有较为严重的负面影响。其次,门脉癌栓常常伴发肝动脉-门静脉瘘,后者会升高门静脉压,减少肝组织的有效灌注,导致肝细胞缺血、萎缩,加重肝脏功能的损害。在本研究中,伴门脉主干及其分支癌栓患者的生存期限明显缩短,说明门脉癌栓为预后的危险性因素。

较好体力状况为患者自身免疫力的提高,以及承受多次介入治疗、化学治疗和治疗后肝脏功能的快速恢复提供了一定的基础。近年来,肝癌靶向药物索拉非尼的应用,通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路,直接抑制肿瘤生长;又可通过抑制 VEGFR 和 PDGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤细胞的生长,在一定程度上延长了中晚期肝癌患者的生存期限。在本研究中,

ECOG评分为0及1分患者的中位生存时间明显长于ECOG评分为 $\geq 2$ 分的患者;应用肝癌靶向药物治疗肝癌患者的远期生存期限明显长于未服用靶向药物的患者。提示,较好的体力状况及靶向药物治疗为预后的有利因素。

综上所述,在体力状况允许的情况下,重复多次MWA治疗及配合靶向药物治疗可以提高肝癌患者的远期生存率,为预后保护性因素;大肝癌、门脉癌栓及临床分期较差患者的中位生存时间明显缩短,为预后的危险性因素。

#### 参考文献:

- [1] Liu C, Liang P, Liu F, et al. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27(7):654-662.
- [2] Loffroy R. Interventional radiology for hepatocellular carcinoma[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2011, 57(3): 299-309.
- [3] Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6): 1330-1335.
- [4] Kawaguchi T, Ohkawa K, Imanaka K, et al. Lipiodol accumulation and transarterial chemoembolization efficacy for HCC patients [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(113): 219-223.
- [5] McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(8 Suppl): S204-213.
- [6] 许林锋,陈耀庭,任强,等. TACE联合冷循环PMCT治疗原发性肝癌的临床应用 [J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34(10): 553-557.
- [7] Xu LF, Chen YT, Ren Q, et al. Clinical application of transarterial chemoembolization combining with air-cooled percutaneous microwave coagulation therapy on patients with primary hepatic carcinoma[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2007, 34(10): 553-557.
- [8] Liang P, Dong B, Yu X, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation[J]. *Radiology*, 2005, 235(1): 299-307.
- [9] Liang P, Yu J, Yu XL, et al. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naive lesions in 1007 patients in China [J]. *Gut*, 2012, 61(7):1100-1101.
- [10] Eltawil KM, Berry R, Abdolell M, et al. Quality of life and survival analysis of patients undergoing transarterial chemoembolization for primary hepatic malignancies: a prospective cohort study [J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(5): 341-350.
- [11] 吴洁,陈敏华,严昆,等. 射频消融治疗中晚期肝细胞癌患者疗效及影响因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(11): 735-738.
- [12] Wu J, Chen MH, Yan K, et al. Effect and prognostic analysis of radiofrequency ablation in treating advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Natl Med J China*, 2012, 92(11): 735-738.
- [13] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020-1022.

(编辑 张恩健)