

·非血管介入 Non-vascular intervention·

射频消融治疗中等肝细胞癌 5 年预后及影响因素分析

龙 江, 赵 鹏, 杨晓珍, 高文峰, 钱智玲, 张永宏, 郑加生

【摘要】 目的 前瞻性评估中等肝细胞癌(HCC,数目 ≤ 3 ,长径:3~5 cm)射频消融(RFA)治疗的安全性及是否有益于长期生存。**方法** RFA 治疗 48 例中等 HCC。Kaplan-Meier 计算总生存期(OS)和无瘤生存期(DFS),Cox 模型评估预后影响因素。**结果** 患者平均行 RFA(2.2 ± 1.6)(1~8)次。初治完全应答率(CR)为 98%。无治疗相关死亡,主要并发症发生率为 2%。随访 5 年,中位 OS:54.0 个月,1、3 和 5 年 OS 分别为 73%、57%和 53%。中位 DFS:7(3~11)个月。1、3 和 5 年 FS 分别为 32%、23%和 8%。Cox 分析:Child-Pugh, 肿瘤数目, HBV DNA 定量和 DFS 是独立预后影响因素($P<0.001, 0.015, 0.005$ 和 0.002)。肿瘤数目是独立复发因素($P=0.015$)。**结论** 中等 HCC RFA 安全且有益于长期预后。

【关键词】 肝细胞癌; 射频消融; 生存期; 无瘤生存期

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-04-0343-04

Radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinomas: analysis of 5-year prognosis and influencing factors LONG Jiang, ZHAO Peng, YANG Xiaozhen, GAO Wenfeng, QIAN Zhiling, ZHANG Yonghong, ZHENG Jiasheng. Minimally Invasive Treatment Center for Tumors, Affiliated Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: ZHENG Jiasheng, E-mail: 13522561745@163.com

【Abstract】 Objective To prospectively evaluate the safety of radiofrequency ablation (RFA) for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma (HCC, number of lesions ≤ 3 , long diameter: 3–5 cm), and to clarify whether this therapy is beneficial to prolong the survival time of patients. **Methods** RFA was used to treat 48 patients with medium-sized HCC. Using Kaplan-Meier method, the overall survival time (OS) and disease-free survival time (DFS) were calculated. Cox model was used to evaluate the prognostic factors. **Results** The patients received an average of (2.2 ± 1.6) times(ranging 1–8 times) of RFA treatment. The initial complete response (CR) rate was 98%. No treatment-related death occurred, and the major complications rate was 2%. The patients were followed up for 5 years. The median OS time was 54.0 months, and the one-, 3- and 5-year survival rates were 73%, 57% and 53% respectively. The median DFS time was 7.0 months (ranging 3–11 months), and the one-, 3- and 5-year DFS rates were 32%, 23% and 8% respectively. Cox hazards regression analysis revealed that Child-Pugh classification, number of tumor lesions, HBV-DNA quantity and DFS were the independent prognostic factors ($P=0.000$, $P=0.015$, $P=0.005$ and $P=0.002$ respectively). The number of tumor lesions was an independent recurrence factor ($P=0.015$). **Conclusion** For the treatment of medium-sized HCC, RFA is clinically safe, and this therapy is beneficial for prolonging the survival time of patients.(J Intervent Radiol, 2019, 28: 343-346)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; survival; disease-free survival

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.04.010

基金项目:北京市科委首都临床特色应用研究专项项目(Z171100001017063)

作者单位:100069 北京 首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤微创介入治疗中心

通信作者:郑加生 E-mail: 13522561745@163.com

肝细胞癌(HCC)全球肿瘤发病率排第 6 位,死亡率排第 3 位,近年发病率逐步增加^[1]。尽管部分 HCC 患者通过影像学 and AFP 可以早期发现^[2],但多数 HCC 患者诊断时已是中晚期。只有 30% HCC 患者可以接受根治性方法,如手术切除,移植或消融。目前,中晚期肝癌没有标准治疗方式^[3-4]。RFA 是一种微创治疗方式,可以最大限度毁损肿瘤组织及保护肝功能,已经成为治疗 HCC 患者的重要方式^[5],尤其是肝功能失代偿不宜手术切除的患者^[6]。本研究是单独应用 RFA 治疗中等 HCC 的前瞻性试验。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 48 例中等 HCC 患者指病灶数 ≤ 3 ,直径:3~5 cm;其中男 36 例,女 12 例;年龄 37~82 岁,平均(57.0 \pm 11.2)岁,在 2009 年 12 月至 2014 年 10 月,于北京佑安医院肿瘤微创介入治疗中心就诊,仅行 RFA。患者均有慢性乙型肝炎病史,肝功能为 Child-Pugh A 或 B 级。48 例患者中 41 例(85.4%)有病理活检,其中 9 例(22.0%)为低分化。治疗期间无肝外转移。患者行 RFA 1~8 次,平均(2.2 \pm 1.6)次。肿瘤最大径为 3.0~5.0 cm,平均 3.7 cm,肿瘤数目 74 个。中等 HCC 诊断标准:①组织病理学活检;②通过 2 种影像技术检测肝硬化肝内富血管性结节,AFP >400 ng/mL^[7];③肿瘤数目 ≤ 3 ,肿瘤直径 3~5 cm。治疗效果依据 mRECIST 标准评估^[8]。完全应答(CR),目标病变中无瘤内动脉增强;不完全应答(ICR),目标病灶直径总和至少减少 30%(动脉期强化),以目标病变直径的总和为参考基线。治疗安全性以射频术后 1 个月内死亡率及严重并发症发生率评价。肝功能行 Child-Pugh 和 CLIP 评分。患者资料包括:性别,年龄,乙肝 5 项,丙肝抗体,血生化检查[总胆红素(TBil),白蛋白,凝血 3 项],AFP(<20 , $>20\sim<100$,或 >100 ng/mL),肿瘤大小,肿瘤数目,病理分型,Child-Pugh,CLIP,有无肝硬化,生存期。

HCC 患者均不耐受或不愿接受外科手术,本研究符合赫尔辛基宣言和道德准则,并得到医院伦理委员会批准。入组条件:①年龄 >18 岁;② ≤ 3 个肿瘤,最大肿瘤直径:3~5 cm;③无血管、淋巴结侵犯和远处转移;④Child-Pugh A 或 B;⑤PLT $>50\times 10^9/L$ 。

1.1.2 设备 西门子 AXIOM Artis dTA 平板数字减影血管造影系统,GE HiSpeed 螺旋 CT 扫描仪, RITA 1500X 射频发生器和射频电极探头 StarBurst™ XL, Valleylab Cool-tip™ 射频系统。

1.2 方法

1.2.1 RFA 操作 程序参阅参考文献[9]。所有消融均由 2 名介入医师进行,术者介入治疗有超过 5 年的经验。48 例 HCC 患者首次治疗中 47 例消融边缘充分(CR,98%),1 例为部分消融(PR,2%),1 周后行第 2 次消融达到 CR。

1.2.2 CT 操作程序 64 排螺旋 CT 扫描仪(Lightspeed VCT, GE Healthcare, USA),参数:球管电压 120 kV,球管电流:自动 mAs,切片厚度 5 mm,切片距离 5 mm 和转速 0.8 s/循环。CT 扫描仪由平面图像和对比增强 3 个阶段(动脉,门静脉和肝静脉阶段)组成。非离子型对比剂(300 mgI/mL)(德国 Bayer)以 3 mL/s 注入总量 90 mL,延迟后连续扫描。通过 Smart Prep 获得螺旋 CT 图像以触发扫描。注射 90 mL 对比剂后,获得肝静脉和肝实质图像。

1.3 统计学方法

SPSS18.0,卡方检验和 t 检验检测构成比和均值, Kaplan-Meier 计算生存期, $P<0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

患者临床特征:Child A/B:92%/8%。CLIP 0,1 和 2 比例:46%,38%和 17%。多/单发肿瘤患者:40%,60%。最大肿瘤直径平均 3.7(3~5) cm。41 例行病理活检,高中分化 78%。大体分型均为结节型。25 例患者(52%)AFP >20 ng/mL。36 例患者(75%)ECOG 评分为 0,19 例(40%)伴肝硬化。24 例患者(50%)HBV-DNA 定量 <100 IU/mL。

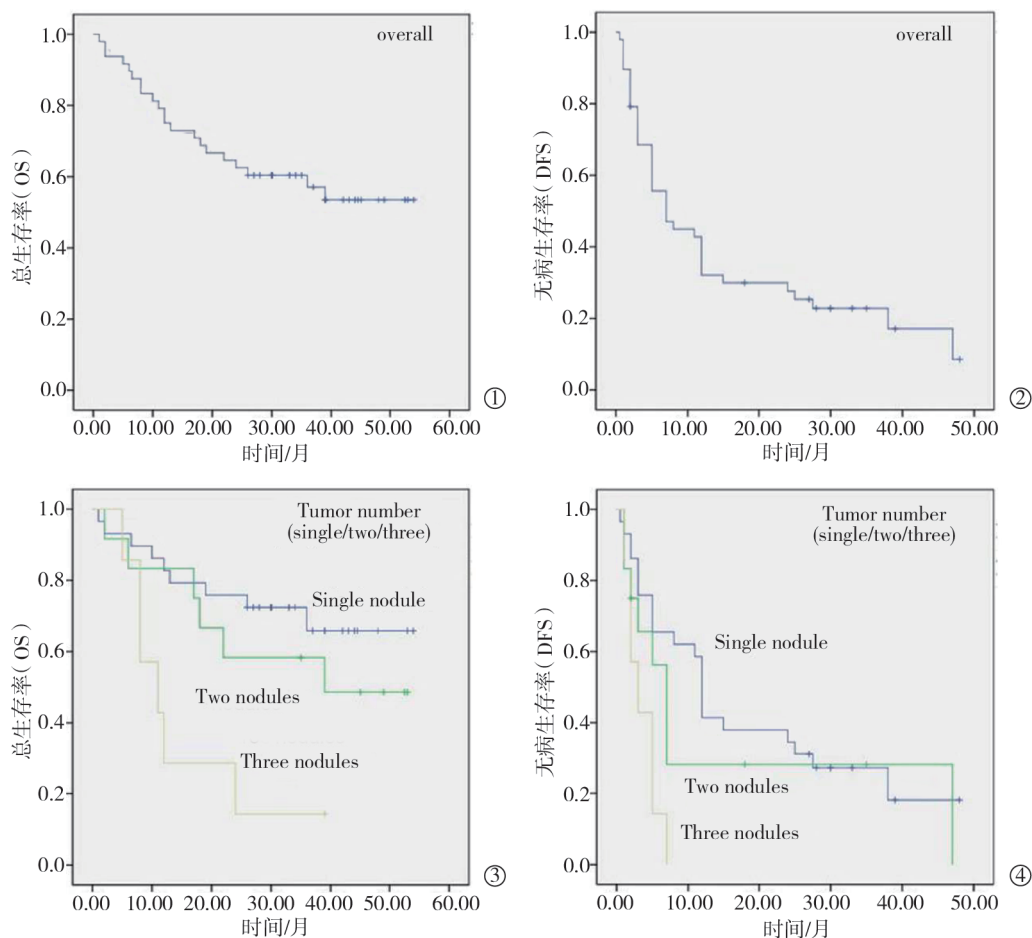
2.2 生存分析

48 例 HCC 患者中位 OS 为 54 个月,图 1①示 1,3 和 5 年 OS:73%,57%和 53%。中位 DFS 为 7 个月(3~11 个月),1,3 和 5 年分别为 32%、23%和 8%。图 1②显示 DFS,1,3 和 5 年:32%、23%和 8%。肿瘤数量与 OS 和 DFS 密切相关($P=0.029,0.041$)。单发 HCC 患者 OS 和 DFS 明显优于多发。

多因素分析示:Child-Pugh 分级,肿瘤数目,HBV DNA 定量和 DFS 与中等 HCC 患者 OS($P<0.001,0.015,0.005$ 和 0.002)密切相关,与其它因素无显著相关性。图 2 显示中等 HCC 患者的诊断和治疗后 CT 影像。

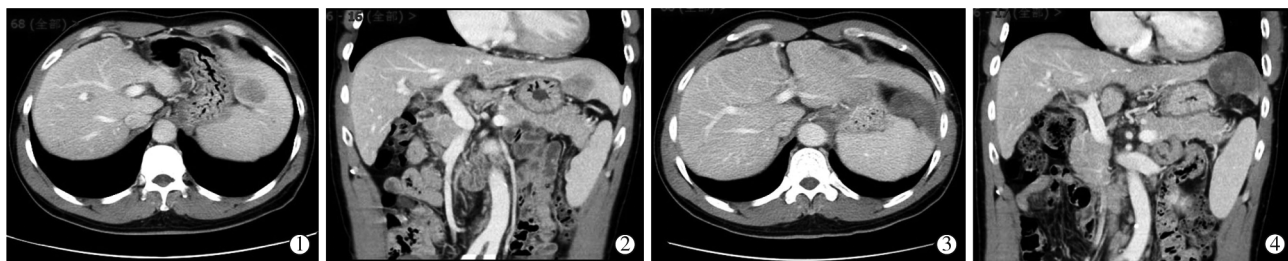
2.3 远处复发

48 例 HCC 患者消融后有 28 例(54.7%)发生肝内复发转移。中位 DFS 为 7 个月(3~11 个月)。



①48 例中等 HCC 患者 OS;②48 例中等 HCC 患者 DFS;③48 例中等 HCC 不同肿瘤数目(单发比多发)OS;④48 例中等 HCC 患者不同肿瘤数目(单发比多发)的 DFS

图 1 各类肝癌生存率比较



①CT 轴位静脉期肝左叶肿瘤;②CT 冠状位静脉期肝左叶肿瘤;③肝左叶肿瘤消融术后即刻 CT 扫描显示轴位静脉期,消融边缘充分;④肝左叶肿瘤消融术后即刻 CT 扫描显示冠状位静脉期,消融边缘充分

图 2 53 岁男性单发中等 HCC 患者治疗前后图像

2.4 并发症和死亡率

48 例 HCC 患者,随访期间 21 例(43.8%)死亡;最常见的死亡原因是 HCC 转移(14 例),肝功能衰竭(3 例)、肝肾综合征(3 例)和上消化道出血(1 例)。1 例患者出现梗阻性黄疸,未消融而死亡(4 周内)。

3 讨论

本研究发现 RFA 治疗中等 HCC(病灶 ≤ 3),1,3 和 5 年 OS 分别为 73%,57%和 53%,1,3 和 5 年

DFS 分别为 32%,23%和 8%。消融术后 1 个月内无治疗相关的死亡,1 例出现严重并发症(梗阻性黄疸,2%)。这些数据令人满意,表明 RFA 治疗中等 HCC(病灶 ≤ 3),疗效安全且有益于长期生存。

目前,中等 HCC 有效治疗方法存在争议。手术是早期 HCC 首选治疗方法,但不适于多发中等 HCC(多为肝癌中期)。研究表明,TACE、放疗、yttrium 90 和小颗粒栓塞,经皮乙醇注射和化疗有助于治疗不宜切除的 HCC 患者,但多数是姑息治疗方案^[2,5,7,9],

不能达到根治疗效。RFA 作为早期肝癌的根治性方法之一已经广泛应用于临床,但单用 RFA 治疗中等肝癌,尤其是多发中等肝癌的长期临床试验报道较少。多数研究采用 TACE+RFA 治疗中及以上肝癌,并取得了较好的疗效。本研究用前瞻性的方法观察单用 RFA 治疗中等肝癌(病灶 ≤ 3),远期临床疗效肯定。

Chen 等^[10]发现 RFA 治疗肿瘤可以增强抗肿瘤免疫反应。肿瘤细胞坏死后可以成为肿瘤抗原的永久性免疫源,这些抗原经过处理并由树突细胞递呈用于有效免疫而不需要加载离体抗原。Shen 等^[11]报道肿瘤破坏可以为诱导抗肿瘤免疫提供有用的抗原来源。以上研究为 RFA 根治肿瘤并减少复发提供了理论依据。

Lee 等^[12]回顾性分析并报道 RFA 治疗 36 例肝癌(单发,最大径:3~5 cm),1,3 和 5 年 OS 分别是 91.7%,72.2%和 53.3%,本研究中单发肝癌 1,3 和 5 年 OS 分别是 79%,65%和 65%,Lee 研究结果 1,3 年 OS 优于本课题研究结果,但 5 年 OS 劣于本研究结果。Chen 等^[13]总结 RFA+乙醇消融和手术切除分别治疗 141、130 例 HCC(单发,直径 2.1~5 cm)患者,1,3 和 5 年 OS 分别是 93.5%,72.7%,58.6%和 82.3%,57.5%,51.8%。肖冰等^[14]回顾性分析了手术切除与 RFA 3~6 cm 单发肝癌 217 例,手术组 1,3 年 OS:84.6%,56.3%,RFA 组 1,2,3 年 OS:为 85.3%,53.4%,差异无统计学意义。郑琳等^[15]报道肝动脉热灌注化疗栓塞+RFA 治疗 HCC 患者(单发:1~7 cm)44 例,结果显示 3 年 OS 为 78%,与本文研究结果接近。分析上述研究发现以上研究中的 HCC 患者均包括 < 3 cm 的小肝癌且多为单发。主要病灶大小的差异以及肿瘤数目多寡可能解释生存期差异的部分原因,以上资料表明我们研究的结果是可信的。

本研究 Cox 分析显示:Child-Pugh, 肿瘤数目, HBV-DNA 定量和 DFS 是中等 HCC 患者 OS 独立预后影响因素。这表明肝功能及肿瘤数目是影响 HCC 预后的重要因素,也说明抗病毒治疗对于延长乙肝相关肝癌的生存期以及减少复发的重要作用。此外,也证明了 HCC 首次治疗效果是影响 HCC 预后的重要因素。

本研究为小样本前瞻性临床研究,研究提示 RFA 是中等 HCC(病灶 ≤ 3 ,长径:3~5 cm)根治性治疗方法,为进一步大样本随机对照研究提供支持。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] Kim DY, Han KH. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2012, 1: 2-14.
- [3] Erridge S, Pucher PH, Markar R, et al. Meta-analysis of determinants of survival following treatment of recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Br J Surg, 2017, 104: 1433-1442.
- [4] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [5] Thandassery RB, Goenka U, Goenka MK. Role of local ablative therapy for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4(Suppl 3): S104-S111.
- [6] Rossi S, Ravetta V, Rosa L, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study[J]. Hepatology, 2011, 53: 136-147.
- [7] de Lope CR, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC [J]. J Hepatol, 2012, 56(Suppl 1): S75-S87.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [9] Zheng JS, Long J, Sun B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation can improve survival of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: extending the indication for ablation?[J]. Clin Radiol, 2014, 69: e253-e263.
- [10] Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodal therapies for hepatocellular carcinoma: current status [J]. Cancer Lett, 2016, 370: 78-84.
- [11] Shen S, Peng H, Wang Y, et al. Screening for immune-potentiating antigens from hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation by serum proteomic analysis[J]. BMC Cancer, 2018, 18: 117.
- [12] Lee SH, Jin YJ, Lee JW. Survival benefit of radiofrequency ablation for solitary (3-5 cm) hepatocellular carcinoma: an analysis for nationwide cancer registry[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96: e8486.
- [13] Chen S, Peng Z, Lin M, et al. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection versus hepatic resection for 2.1-5.0 cm solitary hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative multicentre study[J]. Eur Radiol, 2018, 28: 3651-3660.
- [14] 肖冰, 马宽生, 冯凯. 手术切除与射频消融针对中等大小肿瘤疗效分析[J]. 重庆医学, 2015, 44: 4336-4337.
- [15] 郑琳, 郭晨阳, 黎海亮, 等. 肝动脉热灌注化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌的对照研究[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32: 1032-1035.

(收稿日期:2018-09-18)

(本文编辑:俞瑞纲)