

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170219

微波消融联合化疗栓塞治疗肝细胞肝癌伴门脉癌栓的临床疗效

伍路, 沈锋*

第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝脏外科, 上海 200438

[摘要] **目的:** 探讨微波消融(microwave ablation, MWA)联合经肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)伴门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)的安全性和有效性。**方法:** 2014年1月至2015年12月共纳入145例HCC合并程氏门静脉癌栓分型Ⅰ型(二级分支或肝段支)PVTT的患者。治疗组75例患者接受MWA和TACE联合治疗;对照组70例患者仅接受TACE术。主要终点指标为总体生存时间(overall survival, OS),次要终点指标为治疗反应率(response rate, RR)、肿瘤进展时间(time-to-progression, TTP)和不良事件(adverse event, AE)。**结果:** 联合治疗组患者术后1年、2年生存率分别为74.7%、51.7%,中位生存时间为25.0个月(95%CI 19.6~30.4)。对照组患者术后1年、2年生存率分别为62.9%、29.1%,中位生存时间为16.0个月(95%CI 11.3~20.7)。联合治疗组中位生存时间长于对照组($P=0.011$)。联合治疗组患者中位肿瘤进展时间长于对照组(22.7个月 vs 12.4个月, $P=0.006$)。联合治疗组患者客观缓解率高于对照组(69.3% vs 51.4%, $P=0.041$)。**结论:** 微波消融联合化疗栓塞治疗HCC伴门脉癌栓安全有效。

[关键词] 肝细胞肝癌;门静脉癌栓;微波消融;化疗栓塞

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

Clinical effects of combination of microwave ablation and chemoembolization in treating hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis

WU Lu, SHEN Feng*

Department of Liver Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective:** To explore the safety and efficacy of the combination therapy of microwave ablation (MWA) and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombosis (PVTT). **Methods:** One hundred and forty-five patients with HCC and Cheng's classification I (second-order branch or segmental) PVTT were recruited. Seventy-five patients were treated with the combination of MWA and TACE. Seventy patients were treated with chemoembolization only. The overall survival (OS), response rate (RR), time-to-progression (TTP) and adverse events (AE) were compared. **Results:** In the combination therapy group, the survival rates at 12 and 24 months were 74.7% and 51.7%, respectively, and the median overall survival was 25.0 months (95%CI 19.6-30.4 months). In the control group, the survival rates at 12 and 24 months were 62.9% and 29.1%, respectively, and the median OS was 16.0 months (95%CI 11.3-20.7). Survival was significantly longer in the combination therapy group than in the control group ($P=0.011$). The median TTP was 22.7 months in the combination therapy group, and 12.4 months in the control group ($P=0.006$). The objective response rate was significantly higher in combination therapy group when compared with TACE only therapy group (combination therapy: 69.3%, TACE only: 51.4%; $P=0.041$). **Conclusions:** The combination of MWA and TACE is a safe and effective treatment modality in treating HCC and PVTT.

[Key Words] hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombosis; microwave ablation; chemoembolization

微波消融术被认为是与射频消融术疗效相当的局部热消融技术^[1-2],已成为肝癌手术切除外的常

用治疗手段^[3]。多项研究^[4-5]表明,局部消融疗法治疗小肝细胞肝癌(HCC)具有与外科手术切除类似

[收稿日期] 2017-03-15 **[接受日期]** 2017-04-10

[基金项目] 国家自然科学基金(81301302),上海市科委西医引导项目(15411966100)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81301302) and Fund of Shanghai Science and Technology Commission (15411966100)。

[作者简介] 伍路,硕士,主治医师。E-mail: electchina@hotmail.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81887625, E-mail: ehbhshenfeng@126.com

的根治性治疗效果,是合并肝硬化的小 HCC 的标准治疗方案之一。随着临床应用技术水平的不断提高,HCC 局部消融治疗的适应证得到进一步的拓展,如联合经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)及局部消融技术治疗直径 5 cm 以内的 HCC 可达到较好的根治性治疗结果^[6-7]。采用局部消融疗法治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus,PVTT)也取得初步成效^[8-12],但确切疗效仍有争议。

我们前期的临床工作初步发现,局部消融疗法治疗程氏 I 型 PVTT 具有一定的疗效。因此,本研究对比分析微波消融(microwave ablation, MWA)联合经肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)及单纯微波消融术治疗 HCC 合并程氏 I 型 PVTT 患者的临床疗效,评估 MWA 联合 TACE 治疗 HCC 合并程氏 I 型 PVTT 的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 1 月至 2015 年 12 月本院收治的 145 例 HCC 合并程氏分型 I 型 PVTT 患者纳入本研究。术前评估包括病史、体格检查、实验室化验、胸片、腹部超声、肝脏增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)或肝脏增强核磁共振(magnetic resonance, MR)。根据欧洲肝脏病学会(EASL)标准诊断 HCC,即增强肝脏 CT 或 MR 表现为典型 HCC 影像特征或通过超声引导下活检获得细胞/组织学证据。本研究通过医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)采用 EASL 标准诊断为 HCC,即增强肝脏 CT 或 MR 表现出典型 HCC 影像特征^[13];(2)合并程氏 I 型 PVTT(即肝段门静脉或门静脉二级分支癌栓,未累及门脉左支或右支);(3)肝功能 Child-Pugh 分级 A~B 级;(4)东部肿瘤协作组(ECOG)评分 0~1 分;(5)肝脏肿瘤数目 2~5 枚,最大肿瘤直径不超过 5 cm。排除标准:(1)失代偿期肝硬化(Child-Pugh C 级);(2)肝性脑病;(3)顽固性腹水;(4)门体分流;(5)离肝血流;(6)活动性消化道出血;(7)经血管操作的禁忌证(如凝血功能差);(8)肾功能衰竭;(9)严重动脉粥样硬化。

1.3 患者分组及样本量估计 根据治疗方法将患

者分为两组:联合治疗组和 TACE 组。联合治疗组首先采用经皮肝穿刺 PVTT 直接微波消融术治疗 PVTT,其后通过 TACE 控制肝内原发病灶。对照组采取单一 TACE。在首次治疗后的半年内,每 8~12 周行化疗栓塞术,直至肿瘤获得完全缓解或出现介入治疗禁忌证。当肿瘤进展至出现化疗栓塞术的禁忌证,或多学科治疗小组经讨论认为联合治疗或化疗栓塞术已无法继续控制肿瘤生长时,视为治疗失败。当出现严重不良事件时亦中止治疗。在这些情况下可考虑行支持疗法、中草药疗法、生物疗法、放射治疗及靶向疗法等替代治疗方案。删失时间从更改治疗方案之日算起。综合分析两组患者的并发症、影像学反应率、肿瘤进展时间和生存期。

样本量估计:以总生存率作为主要研究终点计算样本量。假设联合治疗组 3 年生存率为 37.8%^[12],对照组为 7.3%^[14]。采取双侧检验法,检验效能为 90%,显著性水平为 5%。计算出每组所需最少样本量为 36。估计失访率 10%,则每组至少需要 40 例。

1.4 治疗方案 MWA 治疗:采用南京康友微波能应用研究所生产的微波消融治疗仪(KY-2000 型号)及所配微波消融针进行治疗,发射频率 2 450 MHz,功率 80~100 W。首先直接穿刺门脉癌栓段进行消融,其后穿刺肝肿瘤进行消融。癌栓消融从肝内段进针,顺门静脉走行调整进针方向。TACE 治疗:遵照改良 Seldinger 法穿刺股动脉,超选肝肿瘤供血血管进行化疗栓塞。联合治疗方案:一般在 MWA 术后 3~5 d 时行 TACE 术。如因 MWA 术后不良反应或并发症较重,可延迟行 TACE 术,并记录为 3 级以上不良事件。按照不良事件常用术语标准(CTCAE)4.0 版本记录不良事件。术后随访及观察:术后 4~6 周复查肝脏增强 MR 或 CT、血清肿瘤学指标。其后每 60~90 d 复查,观察治疗相关近、远期并发症的发生与预后。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。采用 log-rank 检验比较两组间生存率的差异。采用 t 检验(均数)或 Mann-Whitney U 检验(中位数)比较病例基础参数中连续变量间的差异。使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验比较两组病例基础参数中分类变量(小样本或高度不平衡数值)之间的差异。采用 Cox 风险模型进行单因素和多因素分析,评价与生存相关的危险因素。检验水准

(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 两组患者临床基线资料的比较 结果(表 1)表明:联合治疗组和对照组患者的年龄、性别、肝硬化、肝功能分级、肿瘤分期、PVTT 分级等指标差异无统计学意义,具有可比性。

表 1 两组患者临床基线资料的对比

指 标	联合治疗组 (N=75)	TACE 组 (N=70)	<i>n</i> (%) <i>P</i>
年龄(岁)			0.349
<65	58(77.3)	49(70.0)	
≥65	17(22.7)	21(30.0)	
性别			0.158
男	63(84.0)	52(74.3)	
女	12(16.0)	18(25.7)	
病因学			0.552
乙肝表面抗原阳性	52(69.3)	53(75.7)	
乙肝表面抗原阳性+酗酒史	14(18.7)	11(15.7)	
其他	9(12.0)	6(8.6)	
肝硬化			0.599
有	43(63.2)	39(57.4)	
无	25(36.8)	29(42.6)	
最大肿瘤直径 <i>d</i> /cm			0.741
3~5	36(48.0)	36(51.4)	
≤3	39(52.0)	34(48.6)	
肿瘤数目			0.695
4~5	56(74.7)	55(78.6)	
2~3	19(25.3)	15(21.4)	
程氏 I 型 PVTT	75(100.0)	70(100.0)	1.0
甲胎蛋白 $\rho_B/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$			0.365
≤200	25(33.3)	18(25.7)	
>200	50(66.7)	52(74.3)	
总胆红素 $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$			0.511
<34	61(81.3)	60(85.7)	
34~50	14(18.7)	10(14.3)	
白蛋白 $\rho_B/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$			0.643
>35	63(84.0)	61(87.1)	
28~35	12(16.0)	9(12.9)	
Child-Pugh 肝功能分级			
A	52(69.3)	51(72.9)	0.715
B	23(30.7)	19(27.1)	
BCLC C 期	75(100.0)	70(100.0)	1.000

2.2 治疗次数的比较 联合治疗组中位治疗次数为 3 次经肝动脉插管化疗栓塞术和 1 次 PVTT 和

肝肿瘤微波消融(1~6 次)。TACE 组的中位治疗次数为 3 次(1~7 次)。两组间的治疗次数差异无统计学意义。6 例患者失访,其中联合治疗组 2 例患者失访,TACE 组中 4 例患者失访。TACE 组 7 例患者在随访过程中接受放射治疗或索拉非尼治疗。联合治疗组 5 例患者在随访过程中接受放射治疗或索拉非尼靶向治疗,均以接受新疗法之日作为删失时间。

2.3 两组治疗效果的比较 联合治疗组中完全缓解和部分缓解者共 52 例(69.3%),疾病稳定或疾病进展者共 23 例(30.7%)。TACE 组完全缓解和部分缓解者共 36 例(51.4%),疾病稳定或疾病进展者 34 例(48.6%)。联合治疗组 EASL 反应率(69.3%)高于 TACE 组(51.4%, $P=0.041$)。联合治疗组中,癌栓完全灭活者为 19 例(25.3%),实现门静脉血流再通者为 53 例(70.7%)。

联合治疗组患者中位肿瘤进展时间为 22.7 个月(95%CI 11.5~29.3)。TACE 组患者中位肿瘤进展时间为 12.4 个月(95%CI 8.7~22.5)。联合治疗组患者中位肿瘤进展时间长于对照组($P=0.006$)。

2.4 术后随访结果 末次随访时间为 2016 年 12 月 31 日。本研究所入组的 145 例患者中,最长生存时间是 36 个月。中位随访时间为 15 个月(1~36 个月)。在这一随访时间内,44 例(30.3%)患者在随访期内仍存活,作为删失处理。联合治疗组患者 6 个月时生存率为 93.3%,12 个月时为 74.7%,18 个月时为 65.5%,24 个月时为 51.7%。联合治疗组中位生存时间为 25.0 个月(95%CI 19.6~30.4)。TACE 组患者 6 个月时生存率为 85.7%,12 个月时为 62.9%,18 个月时为 48.3%,24 个月时为 29.1%。TACE 组的中位生存时间为 16.0 个月(95%CI 11.3~20.7 个月)。联合治疗组患者中位生存时间长于 TACE 组($P=0.011$,图 1)。

2.5 死亡原因分析 截止末次随访时,联合治疗组患者有 42 例(56.0%)死亡或截止。TACE 组中,有 59 例(84.3%)死亡或截止。101 例死亡患者包括肿瘤进展 68 例(67.3%)、肝功能衰竭 25 例(24.8%)、其他原因死亡 8 例(7.9%)。

2.6 不良事件分析 肝肿瘤和 PVTT 微波消融术后最常见的临床不良事件是疼痛、发热和乏力。其他依次为恶心/呕吐、厌食。最为常见的实验室异常指标是总胆红素升高、丙氨酸氨基转移酶/天冬

氨酸氨基转移酶升高、白蛋白降低。此外,胆管损伤 3 例,分别经抗感染治疗、经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage ,PTCD)减压、经内镜行鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage,ENBD)引流减压后康复。未出现危及生命的严重并发症。

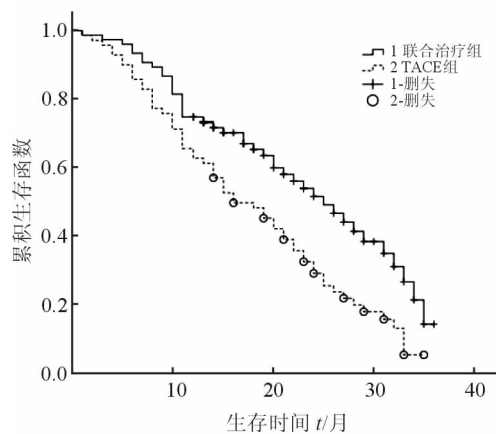


图 1 两组患者生存曲线对比

3 讨论

本研究表明肝脏肿瘤和 PVTT 微波消融和化疗栓塞的联合使用,可以为肝脏肿瘤负荷局限和 PVTT 范围局限的 HCC 病例带来更高的反应率,并带来生存获益。同时,这种联合治疗模式较为安全,且未引起不可控制的严重并发症。肝脏肿瘤和 PVTT 微波消融和经肝动脉插管栓塞术的联合疗法在治疗合并 PVTT 的 HCC 上具有协同效应。首先,在临床实践中,对于合并 PVTT 的 HCC,常在一定程度上降低栓塞的完全性以降低急性肝功能衰竭和消化道出血的风险,但会影响疗效^[7-10]。而 PVTT 的消融治疗导致门静脉血流的恢复,对于肝脏功能的改善具有重要意义,并可有效降低门静脉系统的压力,从而在一定程度上降低经肝动脉插管化疗栓塞术的风险^[9-13]。其次,肝脏肿瘤的控制是治疗 PVTT 的基础。经肝动脉插管化疗栓塞术对合并 PVTT 的 HCC 患者本身具备一定的治疗价值。化疗栓塞不仅可以栓塞肝脏肿瘤的动脉血供,亦有可能栓塞 PVTT 的部分动脉血供。PVTT 射频消融治疗并非根治性疗法。经过射频导管消融治疗后的 PVTT 可能仍有存活^[12-13]。紧接其后进行化疗栓塞,有可能进一步减低 PVTT 的活性。此外,PVTT 的控制有可能进一步加强化疗栓塞对于肝脏肿瘤的疗效。在联合治疗组中,较大比例的患

者获得门静脉血流再通或癌栓完全灭活,对减缓肝脏肿瘤的进展起到了较大作用。HCC 的高度转移潜能是限制局部治疗疗效的重要因素。PVTT 的发生和发展是 HCC 发生远处转移的重要危险因素。在这一情况下,对门静脉癌栓的治疗很可能会增强肝脏肿瘤对经肝动脉插管化疗栓塞术的反应率,从而提高长期疗效。最后,微波消融疗法具有能量高、杀灭肿瘤效果完全的特点。对于能取得根治效果的病例,微波消融疗法效果很好。对于有肿瘤残留潜在风险的病例,微波消融疗法可能诱发肝脏肿瘤爆发性生长。经肝动脉插管化疗栓塞术可以通过数字化减影血管造影发现并处理肿瘤残余病灶,与微波消融疗法具有良好的互补作用,极大降低微波消融疗法后残余肝脏肿瘤快速生长的风险。因此,PVTT 射频消融和化疗栓塞的协同效应可部分解释这一联合疗法所带来的生存获益。

本研究未采取单一索拉菲尼疗法作为对照,主要基于以下几个原因。首先,尽管对于 BCLC 分期 C 期的 HCC 患者,索拉菲尼是第一个获得高级别循证医学证据的靶向治疗药物,其带来的生存获益仍较为有限。其次,对于合并 PVTT 的 HCC 患者,索拉菲尼能否带来生存获益尚不明确。第三,多项研究和临床实践均表明,单一使用索拉菲尼对 HCC 合并 PVTT 的患者,能够获得影像学部分缓解的概率极低。高昂的费用负担和相对较低的效益成本使索拉菲尼单一疗法的依从性较低,使得前瞻性采取索拉菲尼的可行性不高。在进一步的研究中可考虑设置以索拉菲尼治疗作为对照的头对头的研究。

综上所述,肝脏肿瘤和 PVTT 微波消融疗法和经肝动脉插管栓塞术的联合疗法能够显著延长合并 PVTT 的 HCC 患者的生存时间,对肝功能 Child-Pugh A、B 级的患者耐受性良好,且不良反应较轻微,并未发生严重并发症。然而,本研究并非随机对照研究,降低了结论的循证医学级别,相关结论仍有待进一步的大样本随机对照研究证实。

参考文献

- [1] XU Y, SHEN Q, LIU P, et al. Microwave ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma that met up-to-seven criteria: feasibility, local efficacy and long-term outcomes [J]. Eur Radiol, 2017.
- [2] SANTAMBROGIO R, CHIANG J, BARABINO M, et al. Comparison of laparoscopic microwave to radiofrequency

- ablation of small hepatocellular carcinoma(≤ 3 cm)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017,24(1):257-263.
- [3] CHIANG J, CRISTESCU M, LEE M H, et al. Effects of Microwave Ablation on Arterial and Venous Vasculature after Treatment of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Radiology*, 2016,281(2):617-624.
- [4] LEE M W, RAMAN S S, ASVADI N H, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: a 10-year intention-to-treat analysis[J]. *Hepatology*, 2017.
- [5] KUTLU O C, CHAN J A, ALOIA T A, et al. Comparative effectiveness of first-line radiofrequency ablation versus surgical resection and transplantation for patients with early hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2017. [Epub ahead of print].
- [6] PENG Z W, ZHANG Y J, CHEN M S, 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):426-432.
- [7] TAKUMA Y, TAKABATAKE H, MORIMOTO Y, et al. Comparison of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation with surgical resection by using propensity score matching in patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria[J]. *Radiology*, 2013,269(3):927-937.
- [8] LONG J, ZHENG J S, SUN B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study [J]. *Hepatol Int*, 2016,10(1):175-184.
- [9] GIORGIO A, MEROLA M G, MONTESARCHIO L, et al. Sorafenib combined with radio-frequency ablation compared with sorafenib alone in treatment of hepatocellular carcinoma invading portal vein: a Western randomized controlled trial [J]. *Anticancer Res*, 2016,36(11):6179-6183.
- [10] CHEN J X, RAN H Q, SUN C Q. Associating microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy for the treatment of huge hepatocellular carcinoma with cirrhosis [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2016,90(5):287-291.
- [11] ZHENG J S, 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(6):e253-e263.
- [12] GIORGIO A, CALISTI G, MONTESARCHIO L, et al. Hepatocellular carcinoma invading portal venous system in cirrhosis: long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of both the nodule and portal vein tumor thrombus. A case control study[J]. *Anticancer Res*, 2014,34(11):6785-6790.
- [13] European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (4): 908-943.
- [14] PENG Z W, GUO R P, ZHANG Y J, et al. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Cancer*, 2012,118(19):4725-4736.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军