

· 论著 ·

射频消融或微波消融分别联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的效果比较

王亦秋¹, 饶建华², 刘鹏¹, 杨宏强¹, 吴海江³, 倪可新⁴

1. 东南大学医学院附属徐州医院 东南大学(徐州)肿瘤研究所肿瘤外科, 江苏 徐州 221000;
 2. 南京医科大学第一附属医院肝脏外科, 江苏南京 210029;
 3. 东南大学医学院附属徐州医院介入科, 江苏 徐州 221000;
 4. 东南大学医学院附属徐州医院超声影像科, 江苏 徐州 221000

摘要: 目的 比较射频消融(RFA)与微波消融(MWA)分别联合肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗原发性肝癌的临床疗效及安全性。方法 回顾性研究2008年1月至2012年12月符合纳入标准的97例采用RFA联合TACE(RFA+TACE组)以及MWA联合TACE(MWA+TACE组)治疗原发性肝癌患者的临床资料,其中RFA+TACE组42例,MWA+TACE组55例。比较两组患者的肿瘤消融率、总体生存时间、术后并发症发生率、住院时间及住院费用。结果 总体比较及TNM分期后分层比较,两组间肿瘤完全消融率差异均无统计学意义(P 均>0.05)。RFA+TACE组的中位生存期为27.1个月,生存时间为 (32.2 ± 16.6) 个月,MWA+TACE组的中位生存期为24.6个月,生存时间为 (28.8 ± 13.7) 个月,两组1、2、3、4和5年生存率比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。按照肿瘤TNM分期(I期、II期、III期)及肝功能Child-pugh分级(A级、B级)后分层比较,两组间生存时间差异均无统计学意义(P 均>0.05);组内比较TNM分期越晚、肝功能越差则生存率越低,差异有统计学意义(P <0.05)。COX回归分析显示年龄越大、肿瘤分期越晚、肝功能越差,患者的预后越差。两组并发症发生率、住院时间比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。MWA+TACE组患者的住院费用显著低于RFA+TACE组(P <0.01)。结论 两种方法对于原发性肝癌的治疗都是一种安全高效的方式。MWA+TACE的患者住院费用较少,其在临床治疗中具有一定的优势。

关键词: 原发性肝癌; 微波消融; 射频消融; 肝动脉化疗栓塞; 肿瘤消融率

中图分类号: R 735.7 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)11-1441-05

Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation versus combined with microwave ablation in the treatment of primary hepatocellular carcinoma

WANG Yi-qiu*, RAO Jian-hua, LIU Peng, YANG Hong-qiang, WU Hai-jiang, LOU Ke-xin

* Department of Oncological Surgery, Xuzhou Hospital Affiliated to Medical College

of Southeast University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Corresponding author: LIU Peng, E-mail: 312078688@qq.com

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of radiofrequency ablation (RFA) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and microwave ablation (MWA) combined with TACE for the treatment of primary hepatocellular carcinoma (PHC). **Methods** Retrospective analysis was carried out on the clinical data of 97 patients with PHC accorded with inclusion criteria who underwent RFA combined with TACE (RFA plus TACE group, $n = 42$) or MWA combined with TACE (MWA plus TACE group, $n = 55$) from January 2008 to December 2012. Tumor ablation rate, overall survival time, incidence of postoperative complication, hospital stay and hospitalization expenses were compared between two groups. **Results** There was no significant difference in complete ablation rate for overall comparison and stratified comparison after TNM staging between two groups (all $P > 0.05$). Median survival time and survival time were 27.1 months and (32.2 ± 16.6) months, respectively in RFA plus TACE group and 24.6 months and (28.8 ± 13.7) months, respectively

in MWA plus TACE group. For stratified comparison after tumor TNM staging (stages I, II and III) and liver function Child-pugh grading (grades A, B), the later the stage of TNM, the worse the liver function and the lower the survival time in intra-group comparison ($P < 0.05$), but there was no significant difference in survival time between two groups (all $P > 0.05$). There were no significant differences in 1-, 2-, 3-, 4- and 5-year survival rates between two groups (all $P > 0.05$). Cox regression analysis showed that the older and the later the tumor stage and the worse the liver function, the worse the prognosis of the patients. There were no significant differences in incidence of complication and hospitalization time between two groups (all $P > 0.05$). The hospitalization expenses in MWA plus TACE group was significantly lower than that in RFA plus TACE group ($P < 0.01$). **Conclusions** Both two methods are safe and efficient for the treatment of primary liver cancer, while the hospital expense of MWA plus TACE is less, so it has some advantage over RFA plus TACE in clinical treatment.

Key words: Primary hepatocellular carcinoma; Microwave ablation; Radiofrequency ablation; Transcatheter arterial chemoembolization; Tumor ablation rate

原发性肝癌 (primary hepatocellular carcinoma, PHC) 是我国常见的恶性肿瘤, 手术治疗是肝癌治疗的主要手段, 但多数患者就诊时已丧失手术机会。随着肿瘤消融技术的进展, 其在原发性肝癌治疗方面已经取得良好的临床疗效, 其中应用最为广泛的是射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 和微波消融 (microwave ablation, MWA), 由于具有微创、安全、经济、并发症少等优点, 越来越受到临床医师的关注。目前国内外多个医学中心已经证实 RFA 或 MWA 联合肝动脉栓塞化疗 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗原发性肝癌的疗效均优于消融技术的单独应用^[1-5], 但关于 RFA + TACE 与 MWA + TACE 治疗原发性肝癌的比较研究却缺少报道。本研究以单发的肝细胞癌患者为研究对象, 分析这两种消融技术分别联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床疗效及适用范围。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性研究 2008 年 1 月至 2012 年 12 月东南大学附属徐州医院采用 RFA 联合 TACE (RFA + TACE 组) 以及 MWA 联合 TACE (MWA + TACE 组) 治疗原发性肝癌患者的临床资料, 研究对象的选择见图 1。诊断标准按照原发性肝癌的诊疗规范 (卫生部 2011 年版), 肝功能分级及临床分期分别按照 Child-Pugh 及 UICC/AJCC (2010 年) 标准执行。为减少研究误差, 控制影响因素, 我们选择肿瘤 ≤ 10 cm 的单发病灶, 同时肝功能为 Child-pugh A 级或 B 级。患者的基本信息及实验室检查结果见表 1。其中 RFA + TACE 组患者 42 例, MWA + TACE 组患者 55 例, 两组患者性别、年龄、肿瘤大小、TNM 分期、肝炎类型、甲胎蛋白差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 仪器设备 MWA 治疗仪 KY-2000 型 (南京康

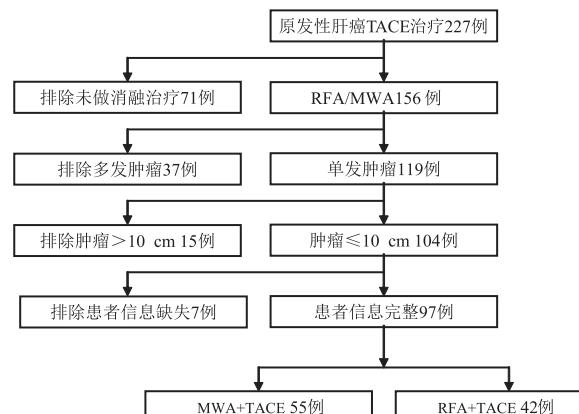


图 1 研究对象的选择

友微波能应用研究所, 频率 2 450 MHz), RFA 肿瘤治疗系统 C001. Tip 型 (美国 Radionics 公司, 功率 150 W), 超声系统 ACUSON S2000 (德国 Siemens 公司), 大型 C 臂数字减影血管造影 X 线机 (DSA) inova 3100 型 (美国 GE 公司), 泰尔茂 (TERUMO) 5F 股动脉鞘、4F Cobra 导管。

1.3 治疗方法 患者入院后均行血常规、生化、凝血功能、肝功能、肿瘤标志物以及上腹部 CT 或 MR 检查, 排除禁忌后行 TACE 治疗, 过程: 采用 Seldinger 方法, 于右侧腹股沟区消毒、1% 利多卡因局部浸润麻醉后, 行右侧股动脉穿刺, 成功后植入导管鞘, 导管选择性插入肝动脉行数字减影血管造影 (DSA), 了解肿瘤的大小、位置、肿瘤血管分布、有无动静脉瘘等, 根据病灶大小、肝功能状况延导管分别注入丝裂霉素 C (MMC) 4~8 mg + 5 氟尿嘧啶 (5-Fu) 500~1 000 mg + 表阿霉素 (E-ADM) 10~30 mg 以及超液化碘油 20 ml。手术结束后拔出导管, 对穿刺部位进行加压包扎。5~7 d 后患者分别行 MWA 或 RFA 治疗, 过程: 患者在基础麻醉联合局部麻醉下应用彩超进行引导定位, 根据肿瘤大小选择穿刺针 (≤ 2 cm 选择单极针, > 2 cm 选择多极针或单极针多点叠加) 及不同功率进行穿刺消融。术后予患者止痛及保肝治疗。记

录患者术后并发症、住院时间、住院花费、生存时间,术后 1、3、6 个月分别行肿瘤标志物、腹部 CT 或 MR 检查评估治疗效果,定期随访(图 2),若肿瘤复发则再次行 TACE 治疗。比较两组患者的肿瘤消融率、总体生存时间、术后并发症发生率、住院时间及住院费用。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并进行 log-rank 检验,生存率的预后相关分析采用 COX 比例风险回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肿瘤完全消融率 按照欧洲肝病学会(European association for the study of the liver, EASL)标准进行疗效评价。结果发现不论总体比较,还是根据 TNM 分期后分层比较,两组间肿瘤完全消融率差异

均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 两组生存情况比较 (1) RFA + TACE 组患者中位生存期为 27.1 个月,生存时间为 (32.2 ± 16.6) 个月;而 MWA + TACE 组患者中位生存期为 24.6 个月,生存时间为 (28.8 ± 13.7) 个月。两组 1、2、3、4 和 5 年生存率比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。两组生存曲线见图 3。(2) 根据 TNM 分期后分层比较生存情况:RFA + TACE 组 TNM I 期、II 期和 III 期生存时间为 (50.8 ± 12.8) 、 (31.5 ± 13.0) 和 (17.7 ± 10.1) 个月;而 MWA + TACE 组 TNM I 期、II 期和 III 期生存时间为 (44.3 ± 9.3) 、 (28.8 ± 12.5) 和 (19.6 ± 9.5) 个月。组内比较病期越晚生存率越低,差异有统计学意义($P < 0.05$),但是两组间同期比较生存时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 4。(3) 根据 Child-pugh 分级后分层比较生存情况:RFA + TACE 组 A 级和 B 级生存时间为 (35.9 ± 16.6) 和 (17.9 ± 10.0) 个月,MWA + TACE 组为 (32.8 ± 12.6) 和 (15.9 ± 7.8) 个月。组内比较肝功能越差生存率越低,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间同级比较生存时间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见图 5。(4) 回归分析显示年龄、肿瘤 TNM II 期、肿瘤 TNM III 期及肝功能 Child-pugh B 级对生存时间有显著影响,提示年龄越大、肿瘤分期越晚、肝功能越差,患者的预后越差。见表 4。

2.3 两组术后并发症比较 两组患者均有不同程度的并发症,主要包括疼痛、发热、出血、呕吐及肝功能异常等,积极治疗后均好转,未发生与治疗直接相关的死亡。两组并发症发生率比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 5。

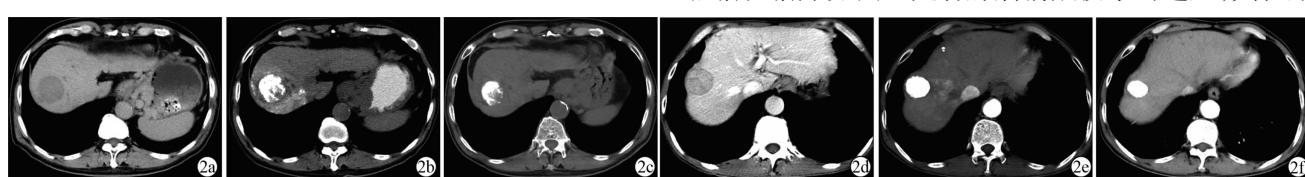
2.4 两组住院时间及住院费用比较 两组住院时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。MWA + TACE 组患者的住院费用显著低于 RFA + TACE 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 6。

3 讨 论

我国属肝癌高发国家,发病率居世界首位。手术治疗(肝切除或者肝移植)仍是原发性肝癌最有效的根治性治疗方法。随着肿瘤消融技术的进展,其在原

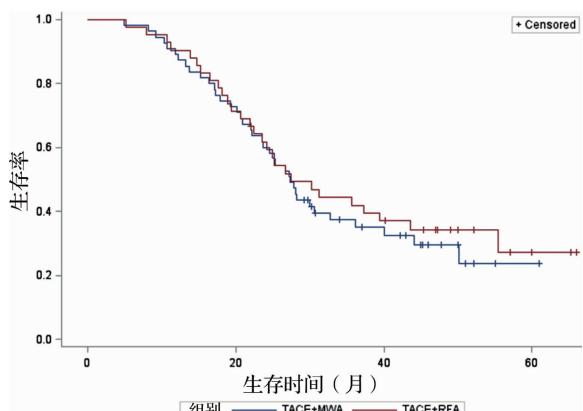
表 1 两组患者一般资料比较 例(%)

项目	RFA + TACE 组 (n=42)	MWA + TACE 组 (n=55)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	29(69.0)	35(63.6)		
女	13(31.0)	20(36.4)	0.974	0.324
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.24 ± 13.43	57.87 ± 13.97	0.580	0.563
肿瘤大小(cm)				
<2	4(9.5)	7(12.7)		
~5	24(57.2)	31(56.4)	0.262	0.877
~10	14(33.3)	17(30.9)		
TNM 分期				
I 期	9(21.4)	9(16.4)		
II 期	23(54.8)	31(56.3)	0.451	0.798
III 期	10(23.8)	15(27.3)		
Child-pugh 分级				
A 级	31(73.8)	42(76.4)		
B 级	11(26.2)	13(23.6)	0.083	0.773
肝炎类型				
HBV	27(64.3)	35(63.6)		
HCV	2(4.8)	3(5.5)		
HBV and HCV	1(2.3)	1(1.8)	0.063	0.996
Non-B, Non-C	12(28.6)	16(29.1)		
甲胎蛋白(mg/ml)				
<200	17(40.5)	21(38.2)		
≥200	25(59.5)	34(61.8)	0.053	0.819



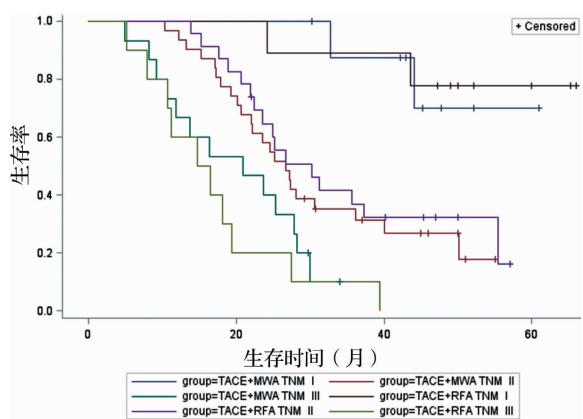
注:RFA + TACE:2a:原发性肝癌治疗前(肝右叶占位);2b:治疗后 1 个月,肝右叶占位可及碘油沉积;2c:治疗后 3 个月,肝右叶肿瘤缩小。MWA + TACE:2d:原发性肝癌治疗前(肝右叶占位);2e:治疗后 1 个月,肝右叶占位可及碘油沉积;2f:治疗后 3 个月,肝右叶肿瘤缩小。

图 2 原发性肝癌治疗前后肝脏 CT 图



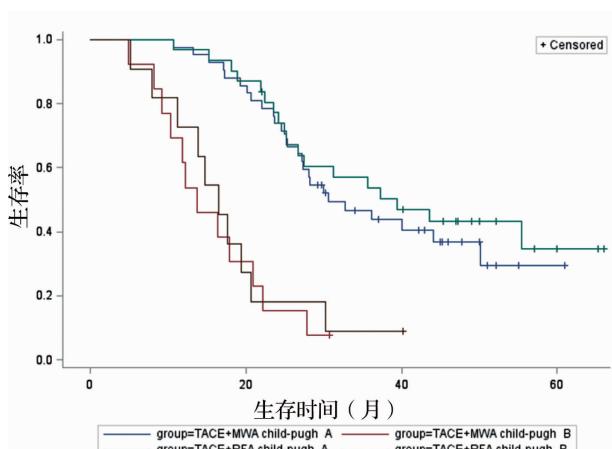
注: $P = 0.601$ 。

图 3 两组患者总体生存曲线



注: TNM I 期, $P = 0.841$; TNM II 期, $P = 0.466$; TNM III 期, $P = 0.427$ 。

图 4 两组患者 TNM 分期生存曲线



注: Child-pugh A 级, $P = 0.521$; Child-pugh B 级, $P = 0.771$ 。

图 5 两组患者肝功能 Child-pugh 分级生存曲线

表 2 两组肿瘤完全消融率比较

组别	总体	TNM I 期	TNM II 期	TNM III 期
RFA + TACE 组	85.7% (36/42)	100.0% (9/9)	95.7% (22/23)	50.0% (5/10)
MWA + TACE 组	85.5% (47/55)	100.0% (9/9)	93.5% (29/31)	60.0% (9/15)
χ^2 值	0.001	0.000	0.111	0.244
P 值	0.971	1.000	0.739	0.622

表 3 两组生存情况比较 例(%)

组别	例数	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
RFA + TACE 组	42	38(90.5)	26(61.9)	18(42.9)	15(35.7)	14(33.3)
MWA + TACE 组	55	49(89.1)	33(60.0)	21(38.2)	18(32.7)	17(30.9)
χ^2 值		0.049	0.036	0.076	0.095	0.064
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 COX 回归分析

项目	HR	95% CI	P 值
年龄	1.038	1.016 ~ 1.061	0.000
TNM II 期	5.318	1.869 ~ 15.130	0.001
TNM III 期	8.953	2.858 ~ 28.050	0.016
Child-pugh B 级	3.946	2.195 ~ 7.093	0.000

表 5 两组术后并发症比较 例(%)

组别	例数	疼痛	发热	呕吐	出血	肝功能异常
RFA + TACE 组	42	5(11.9)	14(33.3)	15(35.7)	1(2.4)	7(16.7)
MWA + TACE 组	55	6(10.9)	16(29.1)	20(36.4)	1(1.8)	5(9.1)
χ^2 值		0.024	0.201	0.004	0.037	1.261
P 值		0.878	0.654	0.947	0.847	0.262

表 6 两组患者住院时间及住院费用比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院时间(d)	住院费用(元)
RFA + TACE 组	42	13.02 ± 3.12	54710.7 ± 5913.3
MWA + TACE 组	55	12.75 ± 3.00	48047.5 ± 7357.7
t 值		0.440	4.800
P 值		0.657	0.000

发性肝癌的治疗中发挥着越来越重要的作用,其中 RFA 与 MWA 属于热消融,目前已被列为早期肝癌的一线根治性治疗手段^[6~8]。而通过 RFA 或 MWA 联合 TACE,在治疗中晚期原发性肝癌方面取得较为满意的疗效和安全性^[9~10]。

RFA 是利用高频电流使组织中离子随电流变化的方向振动并相互摩擦产生热量,进而导致组织的凝固性坏死。MWA 则是一种高频电磁波,利用水分子在微波震荡电场的剧烈运动摩擦生热而导致细胞凝固坏死。两者在场强分布、加热速度及消融范围等方面存在不同。对于 RFA 或 MWA 单独治疗肝癌已有学者进行了比较,研究结果差异较大; Ohmoto 等^[11]对肝癌患者在 CT 引导下行 RFA 或 MWA,发现 RFA 具有更高的肿瘤消融率、更长的生存时间、更低的局部复发率及并发症发生率。Zhang 等^[12]在一项比较 RFA 或 MWA 治疗原发性肝癌的疗效及安全性的研究中发现两者无差异。而 Lee 等^[13]在一项远期疗效研究中发现对于肿瘤大于 3.5 cm 的原发性肝癌, MWA 较 RFA 具有更高的 5 年生存率。分析原因,这可能与不同的仪器设备和操作者的经验、治疗方式(开腹手术、腹腔镜手术或者影像学引导下穿刺)、肿瘤大小以及病理类型(原发性肝癌、继发性肝癌)有关。

为减少误差,本研究通过对彩超引导经皮肝穿刺两种消融技术分别联合 TACE 治疗单发性原发性肝癌的比较,评价两种方法在临床的应用价值。结果发现不论是总体还是按照肿瘤 TNM 分期及肝功能 Child-Pugh 分级进行分层分析,两组间肿瘤消融率、总体生存时间比较均无统计学差异。在肿瘤消融率方面,TNM III 期患者中 MWA + TACE 组为 60.0%,而 RFA + TACE 组为 50.0%,这可能与 MWA 受碳化及血流灌注影响小,能够较 RFA 获得更大的消融面积及消融温度有关^[10,14],MWA 联合 TACE 是否在巨块型肝癌或靠近大血管肝癌中能发挥优势,还有待于进一步研究。在总体生存时间方面,MWA + TACE 组较 RFA + TACE 组略低,这可能与 MWA + TACE 组中中晚期患者较多有关。此外,两种治疗方法并发症发生率比较无统计学差异。并发症主要为呕吐、发热、疼痛及肝功能异常,这与 Ni 等^[15]的研究结果类似。本研究中患者经积极对症治疗均症状好转,无并发症导致死亡的患者,说明两种治疗方式均是安全可靠的。

对于住院时间及住院花费既往报道较少,本研究中两组患者住院时间比较差异无统计学意义,MWA + TACE 组住院费用明显低于 RFA + TACE 组,分析原因可能与 MWA 所需设备为国产有关,医疗费用较低,有利于减轻患者的经济负担。

本研究也有一些局限性,如样本量比较少、单中心研究、没有进行无进展生存时间(PFS)分析、缺少肿瘤大于 10 cm 及肝脏多发肿瘤的数据资料。而两种治疗方式是否在增加样本量或者在中晚期以及多发占位的原发性肝癌中有差异,还需要进一步证实。

总之,在现有技术条件下,我们认为无论 TACE 联合 MWA 还是 TACE 联合 RFA 都是治疗原发性肝癌的一种安全高效的方式。两种方法在治疗肿瘤小于 10 cm 的单发性原发性肝癌,患者的总体生存率及并发症方面无统计学差异,可以互相替代使用;但是 MWA 治疗操作相对简单、手术时间短、患者花费较少,在临床治疗中具有一定的优势。

参考文献

- [1] Yi Y, Zhang Y, Wei Q, et al. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone [J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(1):112–118.
- [2] Ni JY, Liu SS, Xu LF, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation

in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(24):3872–3882.

- [3] Bloomston M, Binitie O, Frajji E, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy [J]. Am Surg, 2002, 68(9):827–831.
- [4] Xu LF, Sun HL, Chen YT, et al. Large primary hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-percutaneous microwave coagulation therapy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(3):456–463.
- [5] 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.
- [6] Liang P, Yu J, Yu XL, et al. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multi-centre analysis of 1363 treatment-naïve lesions in 1007 patients in China [J]. Gut, 2012, 61(7):1100–1101.
- [7] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation [J]. Radiology, 2005, 234(3):961–967.
- [8] Kagawa T, Koizumi J, Kojima S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection [J]. Cancer, 2010, 116(15):3638–3644.
- [9] Minami Y. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: current status [J]. World Journal of Radiology, 2010, 2(11):417.
- [10] Kim H, Park YN. Role of biopsy sampling for diagnosis of early and progressed hepatocellular carcinoma [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(5):813–829.
- [11] Ohmoto K, Yamamoto S. Comparison between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas [J]. Clin Radiol, 2006, 61(9):800–801.
- [12] Zhang L, Wang N, Shen Q, et al. Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma [J]. PLoS ONE, 2013, 8(10):e76119.
- [13] Lee KF, Wong J, Hui JW, et al. Long-term outcomes of microwave versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma by surgical approach: a retrospective comparative study [J]. Asian J Surg, 2017, 40(4):301–308.
- [14] Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications [J]. Radiographics, 2005, 25(Suppl 1):S69–S83.
- [15] Ni JY, Liu SS, Xu LF, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(24):3872–3882.

收稿日期:2017-05-08 修回日期:2017-06-15 编辑:王国品