

# 肝动脉化疗栓塞术联合射频消融术 治疗中期原发性肝癌患者的疗效

郭晓笛, 孙莎莎, 李文东, 陈京龙 (首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤内科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 探讨肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗中期原发性肝癌患者的近期疗效及安全性。方法 选取2008年6月至2016年10月首都医科大学附属北京地坛医院收治的接受TACE联合RFA治疗的96例中期原发性肝癌患者为研究对象, 回顾性分析患者术后1年内不同时间点甲胎蛋白变化及肝内局部病灶控制情况, 采用mRECIST标准进行疗效评估, 分析临床基线特征对疗效的影响, 记录术后不良反应及随访生存情况。结果 患者的中位随访时间为30个月(6~76个月), 中位生存时间为34个月, 在随访过程中联合治疗的客观缓解率为56.25%(54/96), 疾病稳定及疾病进展率分别为36.5%(35/96)和7.3%(7/96)。联合治疗对初始肿瘤具有假包膜的患者疗效更佳。在67例甲胎蛋白阳性患者中, 甲胎蛋白水平在治疗后1个月、3个月及6个月下降者分别占91.04%、91.04%及80.6%, 不良反应多为术后短时间内发热、局部疼痛及肝功能一过性异常, 总体安全性高, 患者可耐受。结论 采取TACE联合RFA治疗中期原发性肝癌患者安全、有效, 联合治疗的近期疗效影响患者总体生存。

**关键词:** 肝癌, 原发性, 中期; 肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 联合治疗

## Effects of transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation on patients with intermediate stage primary liver cancer

GUO Xiao-di, SUN Sha-sha, LI Wen-dong, CHEN Jing-long (*Department of Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

**Abstract: Objective** To evaluate the short-term effects and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) on patients with intermediate stage primary liver cancer (PLC). **Methods** Total of 96 patients with intermediate stage PLC in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from June 2008 to October 2016 were selected. The serum alpha-fetoprotein (AFP) level and therapeutic efficacy of focal lesions were evaluated at different time points in one year after treatment. The therapeutic effects were evaluated by mRECIST. The relationships of the clinical baseline characteristics with curative effect were assessed. The complications and follow-up survival conditions were also observed. **Results** The median followed-up period was 30 months (6~76 months) and the median survival period was 34 months. The objective response rate was 56.25% (54/96), the stable disease rate was 36.5% (35/96), and the progressive disease rate was 7.3% (7/96). The effects of combination therapy on patients with initial tumor with pseudo-capsule was better. In 67 patients with AFP-positive, the level of serum AFP decreased by 91.04%, 91.04% and 80.6% at 1 month, 3 months and 6 months after treatment, respectively. The major postoperative adverse effects were fever, pain and mild-to-moderate abnormal liver function. The overall security was high and the patients could tolerate. **Conclusions** TACE combined with RFA is safe, feasible and effective in the treatment of patients with intermediate stage primary liver cancer. The short-term curative effect is an important factor to determine the survival rate of the patients.

**Key words:** Liver cancer, primary, intermediate stage; Transcatheter arterial chemoembolization; Radiofrequency ablation; Combined treatment

原发性肝癌是全球第6大常见恶性肿瘤,也是第2大致死性肿瘤,中国患者占全世界患者的50%<sup>[1]</sup>。我国肝炎患病率高,但由于医疗资源分布不均,相当一部分患者未接受正规筛查,无法早期发现肝癌,而当患者因肿瘤相关症状就诊时往往已失去手术等根治机会。肝癌的治疗方式主要取决于临床分期,目前大多数原发性肝癌患者属于中期[巴塞罗那分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC) B期],针对这些患者,欧美指南推荐的治疗方式仅为肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)<sup>[2]</sup>,但因TACE存在局限性,单纯TACE无法满足临床实际需求。射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)具有安全性高、创伤小、局部消融范围内坏死率高等特点,已是公认的小肝癌非手术切除的主要替代治疗之一,但其疗效随肿瘤直径的增大而受到限制。随着临床经验的不断探索总结,多数研究结果<sup>[3-5]</sup>支持TACE联合RFA较单独TACE可提高直径偏大肿瘤的局部控制率并改善预后,故此联合治疗方式已用于越来越多的BCLC-B患者,然而因个体肿瘤差异较大,疗效预后存在差异,现将本科室近年就诊的接受联合治疗的部分中期(BCLC-B)原发性肝癌患者的资料进行总结,旨在分析联合治疗的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 将2008年6月至2016年10月首都医科大学附属北京地坛医院肿瘤内科收治的接受TACE联合RFA治疗的中期原发性肝癌患者96例纳入本研究。入组标准:①患者均符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[6]</sup>中原发性肝癌的诊断标准;②符合巴塞罗那分期标准中B期的诊断标准[同时满足以下4点:体力状态(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分为0~1级;Child-Pugh A~B级;单发肿瘤直径>5 cm或多发肿瘤单个直径>3 cm;无血管侵犯或肝外转移,不能或不愿接受手术的患者];③实验室检查无TACE及RFA治疗禁忌。排除标准:①妊娠、活动性肝炎、生殖系肿瘤及转移性肝癌患者;②就诊期间仅有1种影像学检查提示可疑肝脏占位病变而无进一步检查资料能确诊为原发性肝癌的患者;③单发肿瘤直径>12 cm,超出射频针能达到的最长径;④多发肿瘤个数>5个或肿瘤总长径之和>15 cm;⑤弥漫性病变占肝比例>50%;⑥存在严重脏器功能不全或衰竭;⑦预期生存期<3个月;⑧随访时间<6个月者。

**1.2 治疗方法** 所有患者均接受TACE联合RFA治

疗,第1年仅接受上述联合治疗,根据疗效评价制定治疗间隔,直至病情明显进展或出现治疗禁忌,对于1年后出现病情明显进展者加用靶向治疗或化学治疗等全身治疗。

**1.2.1 TACE** 利用数字减影血管造影术(digital subtraction angiography, DSA),在即将接受TACE治疗患者的股动脉局部穿刺置管,将5F造影导管(日本泰尔茂公司)选择性插入肝动脉,常规行肝动脉及肠系膜上动脉造影,必要时行膈动脉造影判断是否存在异位供血动脉,在确定病灶部位及供血动脉后,将微导管(Stride,日本朝日公司)超选择放置在病灶靶血管,给予化学治疗药物(吡柔比星20 mg及羟基喜树碱10 mg)局部灌注化疗及罂粟乙碘化油局部栓塞,碘化油剂量取决于术中肿瘤情况,并根据肿瘤及供血动脉的具体情况决定是否给予适量固态栓塞剂(embosphere,美国麦瑞通公司)。

**1.2.2 CT引导下RFA** 接受RFA的患者以Simens Emotion 16排螺旋CT为图像引导系统,术前常规采取1%利多卡因局部浸润麻醉+地西洋注射液10 mg肌内注射镇静+盐酸吗啡注射液10 mg皮下注射止痛+阿托品1 mg肌内注射预防胆心反射引起的心率减慢。术中心电监护监测生命体征,射频治疗针规格根据肿瘤情况选择:①奥林巴斯-CELON POWER单针双极射频针,可选针长为10 cm、15 cm及20 cm,电极消融长度可选2 cm、3 cm及4 cm;②维尔福多极适形射频针,针长15 cm,具有左右两个子电极,可单独或同时展开,展开半径0~4 cm。消融术后CT常规扫描观察有无肝包膜下出血、气胸、胃肠及胆囊穿孔等并发症。同次住院若行TACE者,于术后2~14天接受CT引导下肝脏肿瘤RFA。

**1.3 疗效及评价** 依据2008年美国肝脏疾病研究协会修订版RECIST标准评价肝癌治疗效果<sup>[7]</sup>。评价标准为:①完全缓解(complete remission, CR):治疗后所有目标病灶动脉期增强显影均消失,且至少维持4周;②部分缓解(partial remission, PR):治疗后目标病灶动脉期增强显影的直径总和至少较治疗前减小30%及以上,并至少维持4周;③疾病进展(progressive disease, PD):治疗后目标病灶动脉期增强显影的直径总和较治疗前增大20%及以上,或出现新发病灶;④疾病稳定(stable disease, SD):治疗后目标病灶缩小未达PR或增大未到PD。客观缓解率(objective response rate, ORR)=[(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数]×100%。根据患者病情每4~12周复查增强腹部核磁或增强CT评估疗效,同时行AFP定量检测协助

评价疗效。并根据患者经联合治疗后是否达客观缓解,回顾性分析其基线特征。对比患者性别、发病年龄、是否因症状就诊、肝功能、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)初始水平、肿瘤是否单发、有无包膜及肿瘤直径是否对联合治疗疗效存在影响。

**1.4 观察指标及随访** 对纳入患者的临床资料进行回顾性分析。临床资料包括年龄、性别、病因、是否肝癌相关症状就诊、AFP水平、Child-Pugh分级及肿瘤特征(个数、形态及直径)等。因本院AFP检测正常范围为 $< 8.78 \text{ ng/ml}$ ,故定义 $\text{AFP} \geq 8.78 \text{ ng/ml}$ 为阳性,本研究中AFP正常值上限(upper limit of normal, ULN)为 $8.78 \text{ ng/ml}$ 。本研究主要观察指标为ORR,次要观察指标为中位生存时间(median survival time, MST)及安全性,观察终点为患者病死或末次随访,末次随访日为2017年12月31日,生存期按月计算。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 21.0统计软件对数据进行处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数表示,计数资料以率表示,组间数据比较时,分类变量应用 $\chi^2$ 检验,计数资料根据是否为正态分布选用 $t$ 检验及秩和检验,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的一般资料** 纳入的96例患者中男性77例,女性19例,男女比例4.1:1,年龄38~78岁,平均( $57.4 \pm 9.1$ )岁,临床基线资料见表1。

**2.2 近期疗效** 入组时共67例患者AFP阳性,治疗

后1个月、3个月及6个月AFP水平下降者比例分别为91.04%、91.04%及80.6%,见表2。随访患者1年内不同时间点肝脏肿瘤局部控制情况见表3,在第12个月治疗截点时,12例病死,1例在7个月时失访,故疗效评价人群总数为83例。在全部随访过程中,疗效评价曾达CR者共36例(37.5%),PR18例(18.8%),客观缓解率ORR为56.25%,而SD及PD者分别为35例(36.5%)及7例(7.3%)。

**2.3 基线特征比较** 根据患者是否达客观缓解分组观察其基线数据,两组患者临床基线特征中仅肿瘤存在假包膜的差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.790, P = 0.016$ ),即有包膜者接受联合治疗更易达到客观缓解,其余基线资料差异均无统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表4。

**2.4 不良反应** 全部患者均顺利完成治疗,术后肝包膜下出血1例,胆道出血1例,少量气胸1例,肝内继发感染2例,给予相应治疗或观察后均痊愈,无致死致残事件发生。主要术后不良反应为发热、局部疼痛、恶心呕吐及肝功能损伤等,多数为I~II度,极少数患者会出现III度肝酶水平升高和III度疼痛,经药物对症治疗后均可在2周内缓解且无后遗症。

**2.5 生存情况** 患者中位存活时间为34个月,共95例患者完成1年随访,70例完成3年随访,60例完成5年随访,1年、3年及5年生存率分别为87.4%(83/95)、40.0%(28/70)及11.7%(7/60),生存曲线见图1。至随访结束时,达到客观缓解组患者中位生存时间为33个月,人均接受2.7次TACE及4.2次RFA;未达到客观缓解组患者中位生存时间为18.5

表1 96例研究对象临床基线特征

项目	数值	项目	数值	项目	数值
流行病学		隐源性[例(%)]	1/6 (16.7) <sup>#</sup>	肿瘤特征	
男/女(例)	77/19	遗传代谢性[例(%)]	0 (0.0)	数目	
发病年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	$57.36 \pm 9.11$	是否肝癌症状就诊		单发[例(%)]	36/96 (37.5)
病因		是[例(%)]	46/96 (47.9)	多发[例(%)]	60/96 (62.5)
无基础肝病[例(%)]	4/96 (4.2)	否[例(%)]	50/96 (52.1)	形态	
嗜肝病毒[例(%)]	86/96 (89.6)	Child-Pugh分级		有包膜[例(%)]	20/96 (20.8)
HBV[例(%)]	80/86 (93.0) <sup>*</sup>	A级[例(%)]	76/96 (79.2)	结节状无包膜[例(%)]	72/96 (75.0)
HCV[例(%)]	6/86 (7.0) <sup>*</sup>	B级[例(%)]	20/96 (20.8)	弥漫[例(%)]	4/96 (4.2)
非嗜肝病毒[例(%)]	6/96 (6.3)	AFP[中位数(p25, p75), ng/ml]	51.85 (6.9, 401.83)	直径	
酒精性[例(%)]	3/6 (50.0) <sup>#</sup>	$\leq \text{ULN}$ [例(%)]	29/96 (30.2)	全部病灶总直径( $\bar{x} \pm s$ , cm)	$7.36 \pm 1.82$
NAFLD[例(%)]	1/6 (16.7) <sup>#</sup>	ULN $< \text{AFP} < 400 \text{ ng/ml}$ [例(%)]	43/96 (44.8)	最大肿瘤最长径( $\bar{x} \pm s$ , cm)	$5.43 \pm 2.29$
自身免疫性[例(%)]	1/6 (16.7) <sup>#</sup>	$\geq 400 \text{ ng/ml}$ [例(%)]	24/96 (25.0)		

注: \* 在嗜肝病病因中的相对频率; # 在非嗜肝病病因中的相对频率; p25 为下四分位数, p75 为上四分位数

个月，人均接受3次TACE及4.3次RFA。至随访终点，共55例死亡，除2例患者因第2肿瘤（分别为肉瘤及急性髓系白血病）死亡外，其余均为肝癌相关死亡。本研究36例（37.5%）患者在病程中达到过完全缓解，但至随访结束维持完全缓解者仅12例，复发率高，且随访过程中11例患者出现明确Ⅱ级以上脉管癌栓侵犯，14例肺转移，4例骨转移及3例肾上腺转移，5例出现腹腔种植，6例可见广泛淋巴结肿

大，需进一步结合其他全身治疗。全体患者根据是否达到客观缓解的生存曲线见图2，经治患者中曾达完全缓解或部分缓解者的生存率优于维持稳定及疾病进展者，差异有统计学意义（Log Rank = 29.685， $P < 0.001$ ）。

### 3 讨论

肝动脉化疗栓塞术是中期肝癌患者的经典治疗方案<sup>[8]</sup>，其主要通过阻断肿瘤细胞血液供应并局部

表 2 67 例 AFP 阳性患者接受 TACE 联合 RFA 治疗后不同时间点 AFP 水平变化 [例 (%)]

时间	恢复正常	下降 $\geq 50\%$	下降 $< 50\%$	升高
1个月	4 (5.97)	36 (53.73)	21 (31.34)	6 (8.96)
3个月	16 (23.88)	32 (47.76)	13 (19.40)	6 (8.96)
6个月	23 (34.33)	23 (34.33)	8 (11.94)	13 (19.40)

表 3 96 例接受 TACE 联合 RFA 治疗患者肝脏局部病灶疗效评价 [例 (%)]

时间	客观缓解		疾病稳定	疾病进展
	完全缓解	部分缓解		
3个月 ( $n=96$ )	18 (18.8)	32 (33.3)	39 (40.6)	7 (7.3)
6个月 ( $n=96$ )	27 (28.1)	18 (35.4)	29 (30.2)	22 (22.9)
12个月 ( $n=83$ )	27 (32.5)	10 (12.1)	17 (20.5)	29 (34.9)

表 4 影响中期原发性肝癌患者联合治疗疗效的单因素分析

组别	流行病学		病因[例 (%)]			是否肝癌症状就诊[例 (%)]	
	性别 (男/女, 例)	发病年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	无基础肝病	嗜肝病毒	非嗜肝病毒	是	否
客观缓解组 ( $n=54$ )	41/13	57.54 $\pm$ 9.69	4 (7.4)	45 (83.4)	5 (9.3)	23 (42.6)	31 (57.4)
未达客观缓解组 ( $n=42$ )	36/6	57.14 $\pm$ 8.41	0 (0.0)	41 (97.6)	1 (2.4)	23 (54.8)	19 (45.2)
统计量值	$\chi^2 = 1.426$	$t = 0.209$	-	-	-	$\chi^2 = 1.402$	-
P值	0.232	0.835	-	-	-	0.236	-
组别	Child-Pugh分级[例 (%)]		肿瘤数目[例 (%)]		肿瘤形态[例 (%)]		
	A级	B级	单发	多发	有包膜	结节状无包膜	弥漫
客观缓解组 ( $n=54$ )	44 (81.5)	10 (18.5)	20 (37.0)	34 (63.0)	16 (29.6)	36 (66.7)	2 (3.7)
未达客观缓解组 ( $n=42$ )	32 (76.2)	10 (23.8)	16 (38.1)	26 (61.9)	4 (9.5)	36 (85.7)	2 (4.8)
统计量值	$\chi^2 = 0.401$	-	$\chi^2 = 0.011$	-	$\chi^2 = 5.790$	-	-
P值	0.527	-	0.915	-	0.016*	-	-
组别	肿瘤直径 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)		AFP [(中位数 (p25, p75), ng/ml)]				
	全部病灶总直径	最大肿瘤最长径					
客观缓解组 ( $n=54$ )	7.08 $\pm$ 1.83	5.08 $\pm$ 2.18	51.55 (6.70, 363.28)				
未达客观缓解组 ( $n=42$ )	7.74 $\pm$ 1.77	5.88 $\pm$ 2.37	54.6 (7.88, 719.20)				
统计量值	$t = -1.783$	$t = -1.707$	$Z = -0.753$				
P值	0.078	0.091	0.451				

注：\* 因肿瘤形态分组中弥漫组例数不足 5 例，故仅针对有包膜组及无包膜组（结节 + 弥漫）进行比较，“-”为无相关数据

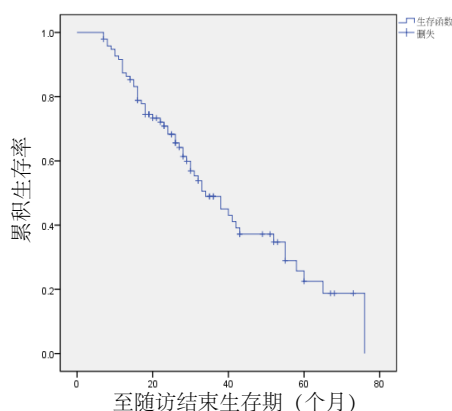


图1 96例肝癌患者的生存曲线

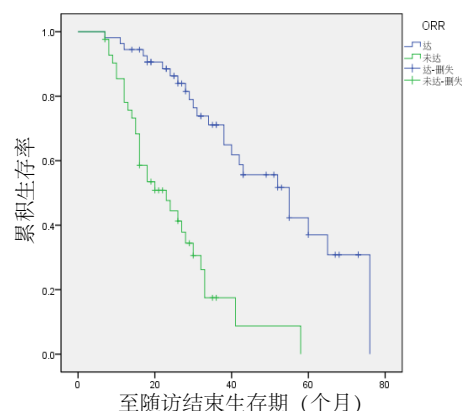


图2 是否达到客观缓解组间生存曲线(Kaplan-Meier法)

注入高浓度化学治疗药物导致肿瘤缺血坏死,但由于肝癌的双血供及侧支血管建立等特点,肿瘤病理坏死不完全,同时因肿瘤组织缺血缺氧导致残余肿瘤的缺氧诱导因子水平升高,从而促使血管内皮生长因子高表达,这些因素最终导致肝内肿瘤复发并向远处转移<sup>[9]</sup>。越来越多的证据表明,反复多次接受肝动脉化疗栓塞术的患者发生肝硬化加重甚至肝功能衰竭的风险显著增高<sup>[10-12]</sup>。因此,虽然TACE仍是目前多国指南B期肝癌患者的标准治疗手段,但过多过频可导致患者肝功能储备下降,进一步治疗的耐受能力下降。故相当部分患者单用TACE疗效欠佳时,可考虑辅以其他治疗方式。

射频消融术是将单或多极电针经肝穿刺定位于肿瘤组织,通过射频发生器产生的射频波输出,引起靶区内组织细胞离子振荡摩擦生热,温度的快速升高使该区域内肿瘤细胞水分蒸发,最终发生凝固性坏死,从而杀死肿瘤细胞的一种物理治疗方法。其不受限于肿瘤病理类型,目前射频消融术与手术切除同样被认为是治愈性治疗手段<sup>[13]</sup>。虽然目前RFA的经典适应证为单发肿瘤最大径 $< 5\text{ cm}$ ,或肿瘤数目 $\leq 3$ 个且最大直径 $\leq 3\text{ cm}$ ,但临床中符合上述适应证的患者人群总数相对较少。目前中期肝癌存在有效治疗手段少、靶向药物有效率低下且价格昂贵等临床现状,故在微创医师操作技术不断娴熟及经验不断丰富的前提下,对于无法手术切除的直径 $> 5\text{ cm}$ 的单发肿瘤或最大直径 $> 3\text{ cm}$ 的多发肿瘤,越来越多的临床医师认可其为肝癌姑息或联合治疗的一部分<sup>[14]</sup>。

TACE序贯RFA是目前常用的一种肝癌联合治疗模式,首先行TACE术可减少或阻断肿瘤的血流灌注,从而降低RFA治疗过程中的热流失效应,部分患者经TACE治疗后可使肿瘤直径缩小,从而提高RFA的消融范围和完全消融率。此外,由于RFA需从

体外插入肿瘤组织内部,虽有各种影像学方法协助定位,但因金属伪影、病变平扫期无强化显示不清等问题而存在定位偏差,结合TACE可因病灶局部碘油沉积达到协助定位效果。RFA治疗可弥补TACE局部肿瘤细胞坏死不完全的缺陷,提高局部肿瘤坏死率,且RFA治疗产生的热量可增强化学治疗药物在肿瘤组织中的敏感性,提高疗效,多项研究证实联合治疗优于任一单一治疗<sup>[15,16]</sup>。Hirooka等<sup>[17]</sup>进一步根据巴塞罗那B期中4个亚期分别对比联合治疗和单独TACE治疗的优劣,认为TACE联合RFA对B1和B2亚分期组患者的疗效更佳。

此前关于TACE联合RFA术治疗大肝癌的相关报道均显示联合治疗优于上述任一单独治疗,但各报道的局部缓解率与生存率存在差异,考虑与纳入患者基线特征存在差异有关<sup>[18-20]</sup>。本研究同样以肿瘤负荷重的中期肝癌患者为研究对象,其中不乏巨大肝癌(直径 $> 10\text{ cm}$ )及多发肿瘤,该部分患者为当前肝癌治疗的难点,在初始治疗1年内通过局部联合微创方法争取局部控制率,结果显示早期达客观缓解者可获得生存获益,治疗效果良好的患者继续随诊或间断上述微创治疗维护疗效,对于疾病进展或肝内局部肿瘤控制但出现远处转移者应及时调整治疗方案,加用靶向等全身治疗或采用全身与局部治疗相结合的治疗模式。

肝癌假包膜是肿瘤发生发展过程中在肿瘤外围形成的纤维组织对肿瘤组织的包绕,可阻止或减少肿瘤细胞在周围侵袭生长及远处转移,多数情况下,存在假包膜的肿瘤细胞分化程度高,介入术后局部碘油沉积良好,总体预后好。本研究结果亦提示存在假包膜的肝癌患者术后客观缓解率高。

甲胎蛋白是目前临床上常用的相对特异性较高的肝癌筛查指标,近年来其在多国指南中作为肝癌

诊断依据的作用逐渐弱化。有研究显示,血清中AFP水平与肿瘤直径存在相关性,特别是当肿瘤直径 $\leq 3$  cm时,AFP多为阴性,不利于肝癌的早期检出,且有30%的肝癌患者AFP始终为阴性,易漏诊<sup>[21]</sup>。除肝癌外,活动性肝炎、肝硬化或生殖细胞肿瘤亦可引起甲胎蛋白升高,存在误诊风险。但目前甲胎蛋白仍是易于广泛推广且性价比较高的肝癌临床筛查指标之一,尤其对于肝癌高危人群,结合腹部超声,4~6个月坚持筛查,利于尽早发现。本研究中,甲胎蛋白作为治疗后协助疗效评估的手段之一,临床操作简单,费用低。尤其对于术前AFP高表达者,术后持续下降或下降后反弹对肝癌是否复发存在提示意义,根据甲胎蛋白水平波动情况,制定影像复查间隔可减少患者经济负担。而甲胎蛋白水平与肝癌预后目前各研究尚无完全一致的结果<sup>[22,23]</sup>,但多数研究认为甲胎蛋白水平高者预后较差,本研究中,达到客观缓解组患者的甲胎蛋白水平低于未达到客观缓解组,且AFP阴性患者中位生存期较升高组长,但差异无统计学意义,需增加样本量进一步分析。

并发症方面,本研究中1例胆道出血患者术后1天腹痛进行性加重,监测血红蛋白有下降趋势,后出现少量便血,完善影像学检查提示胆囊内及胆总管积血,考虑与射频消融针穿刺损伤有关,内科给予止血对症治疗后血红蛋白仍有下降,临床判断仍存在活动性出血,故及时行肝动脉造影证实为肝动脉胆管瘘,予弹簧圈栓塞后出血停止。提示肝癌患者术后出现疼痛较普遍,尤其肿瘤负荷重,靠近肝包膜的病变疼痛程度更明显,此时无并发症前提下,可给予止痛等常规对症处理,但临床医师需警惕手术相关疼痛或是否严重并发症引起的临床表现,以免单纯止痛对症而导致掩盖病情,延误治疗时机。本院常规射频术后6小时及2天后抽血观察血红蛋白改变,亦是为提高术后出血检出率。

目前肝癌治疗的困境是肝癌与其他肿瘤的治疗原则不同,其治疗模式无法完全照搬指南推荐,在临床实践中,因肝癌患者大多存在肝脏基础疾病,肝功能受损程度不同、肝硬化并发症的存在以及肝癌本身侵袭性差异等,使得准确按照指南制定治疗方案格外困难<sup>[24]</sup>。多模式治疗的初衷在于运用两种甚至多种现有治疗方式的叠加优势,使患者获得生存获益<sup>[11]</sup>。目前对于中期肝癌患者,组合方式多样,TACE仍在联合治疗中占主导地位。而联合治疗方式的选择是积极的根治性治疗还是相对保守的全身治疗,甚至多模式联合治疗,需要临床医师不断探索,提供好的亚组分类方法进行有效的临床实

践指导,推荐采取多学科协作团队方式<sup>[25]</sup>,在综合考虑患者全身状况、肝脏基础、肿瘤特性及经济因素后,为治疗选择提供更为适用的方式。

## 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 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.
- [3] Azuma A, Asahina Y, Nishimura-Sakurai Y, et al. Efficacy of additional radiofrequency ablation after transcatheter arterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2016, 46(4): 312-319.
- [4] Yin X, Zhang L, Wang YH, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation delays tumor progression and prolongs overall survival in patients with intermediate (BCLC-B) hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2014, 19: 849-856.
- [5] 吕天石, 邹英华, 王建, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗原发性肝癌的现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 49-55.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.
- [8] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 358-380.
- [9] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(4): 914-921.
- [10] Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization[J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37(3): 212-220.
- [11] Galle PR, Tovoli F, Foerster F, et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy[J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 173-183.
- [12] Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(6): 2261-2273.
- [13] Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, et al. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial(SURF trial)[J]. Hepatol Res, 2010, 40(8): 851-852.
- [14] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 肝癌射频消融治疗规范的专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(3): 236-244.
- [15] 赵松, 陈学春, 龙清云, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌疗效荟萃分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(11): 908-913.
- [16] Dhanasekaran R, Khanna V, Kooby DA, et al. Chemoembolization combined with RFA for HCC: survival benefits and tumor treatment response[J]. JCT, 2013, 4(2): 493-499.
- [17] Hirooka M, Hiraoka A, Ochi H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation:

- outcomes in patients with Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 210(4): 891-898.
- [18] Takaki H, Yamakado K, Uraki J, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20(2): 217-224.
- [19] Zuo TY, Liu FY, Wang MQ, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with simultaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation for large hepatocellular carcinomas[J]. Chin Med J(Engl), 2017, 130(22): 2666-2673.
- [20] Yan JY, Zhang JL, Wang MQ, et al. Combined transcatheter arterial chemobolization and radiofrequency ablation in single-session for solitary hepatocellular carcinoma larger than 7 cm[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 10. doi: 10.1111/ajco.12817. [Epub ahead of print].
- [21] Carr BI, Guerra V, Giannini EG, et al. Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival[J]. Int J Biol Markers, 2014, 29(3): e215-e223.
- [22] 毕新宇, 阎涛, 赵宏, 等. 甲胎蛋白水平与肝细胞癌预后的相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(34): 2645-2649.
- [23] 刘胜荣, 刁平, 黄晓红. AFP在原发性肝癌组织和血清中的表达与临床、病理的相关性研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2012, 4(4): 223-226.
- [24] 王超群, 钦伦秀. 中期肝癌患者治疗方式选择的再思考: 从手术到全身治疗[J]. 肝脏, 2017, 22(9): 779-781.
- [25] 刘秀红, 赵一鸣, 赵晓飞, 等. 肝细胞癌诊断与治疗研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(2): 20-25.

收稿日期: 2018-04-10

郭晓笛, 孙莎莎, 李文东, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合射频消融术治疗中期原发性肝癌患者的疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(2): 30-36.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单, 仅少数几个统计数字, 用简洁文字可表达清楚的, 可删去表格, 选用文字描述; 若文字叙述冗长烦琐, 而用表格表达便于理解, 则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了, 主谓分明、层次清楚, 结构完整、有自明性。自明性即只看表, 不阅读正文, 即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表, 即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题, 居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时, 表序号为“表1”。表题说明表的内容, 应简明扼要, 突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成, 表明表格内的项目。所谓主语、谓语, 是根据表格所要表达的内容划分的。被研究事物的主要标志, 或者说是分组标志, 一般作为主语; 而各类统计指标, 一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧, 谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置, 影响表格的表达效果。

本刊编辑部