

# Child-Pugh分级对经肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗的肝细胞癌患者预后的影响

邢通潮<sup>1</sup>, 祝普利<sup>1</sup>, 尹超<sup>1</sup>, 王锦江<sup>2</sup> (1.陕西省第四人民医院 普外科, 西安 710000; 2.延安市人民医院 普外科, 陕西 延安 716000)

**摘要:** 目的 探讨Child-Pugh分级对经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者预后的影响。方法 选取2012年2月至2014年11月在陕西省第四人民医院行TACE联合RFA治疗的HCC患者, 其中Child-Pugh A级48例, Child-Pugh B级50例。评估所有患者术后12个月Child-Pugh评分变化以及术后3年的生存时间和复发率。结果 TACE联合RFA术后Child-Pugh A级HCC患者的Child-Pugh评分低于治疗前( $t = 4.791$ ,  $P < 0.001$ ), 而Child-Pugh B级患者与治疗前相比差异无统计学意义( $t = 1.635$ ,  $P = 0.109$ )。Child-Pugh A级HCC患者3年生存期和复发率与Child-Pugh B级患者差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.836$ ,  $P = 0.175$ ;  $\chi^2 = 2.696$ ,  $P = 0.101$ ), 但生存期曲线和复发率曲线已呈现差异趋势, 且Child-Pugh A组患者生存率趋向更高, 复发率趋向更低。结论 TACE联合RFA术治疗早期HCC患者, 可在基线肝功能较好(Child-Pugh评分5~8分)的患者中获得更好的预后。

**关键词:** Child-Pugh分级; 肝动脉化疗栓塞术; 射频消融术; 生存时间; 复发率

## Effects of Child-Pugh grade on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation

XING Tong-chao<sup>1</sup>, ZHU Pu-li<sup>1</sup>, YIN Chao<sup>1</sup>, WANG Jin-jiang<sup>2</sup> (1.Department of General Surgery, the Fourth People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710000, China; 2.Department of General Surgery, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Child-Pugh grade on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA). **Methods** Patients with HCC who underwent TACE combined with RFA in the Fourth People's Hospital of Shaanxi Province from February 2012 to November 2014 were selected. Total of 48 cases were Child-Pugh A grade and 50 cases were Child-Pugh B grade. Child-Pugh score after one year, 3 years' survival time and recurrence rate of the patients were evaluated. **Results** After TACE combined RFA therapy, Child-Pugh scores of patients with Child-Pugh A grade were significantly lower than those before treatment ( $t = 4.791$ ,  $P < 0.001$ ). However, no difference on Child-Pugh scores were found in patients with Child-Pugh B grade before and after treatment ( $t = 1.635$ ,  $P = 0.109$ ). Although no difference in 3 years' survival rate and recurrence rate between patients with Child-Pugh A grade and B grade ( $\chi^2 = 1.836$ ,  $P = 0.175$ ;  $\chi^2 = 2.696$ ,  $P = 0.101$ ), but the difference emerged expanding trend, which showed higher 3 years' survival rate and lower recurrence rate in patients with Child-Pugh A grade. **Conclusions** Better prognosis of TACE combined RFA therapy on patients with HCC are more likely to be found in those patients with low Child-Pugh score (5~8).

**Key words:** Child-Pugh grade; Transcatheter arterial chemoembolization; Radiofrequency ablation; Survival time; Recurrence rate

在世界范围内,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)位于常见肿瘤的第6位,肿瘤相关死亡的第3位,尽管对HCC高风险人群的多种检测项目已经实施,但仍有超过50%病例就诊时已处于晚期,外科手术和射频消融(radiofrequency ablation, RFA)等治疗方法应用受限,因此,在相当长的一段时间内,肝癌仍是我国公共卫生领域的重点问题<sup>[1-3]</sup>。对于直径 $< 3$  cm的肝癌病灶,已有研究表明局部治疗能够达到手术切除类似的疗效<sup>[4-6]</sup>。局部疗法包括RFA,经皮乙醇注射和肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)。RFA和TACE均有利于患者的总生存期的延长<sup>[3]</sup>。已有研究表明RFA联合TACE可产生协同效应<sup>[7,8]</sup>。但关于肝功能基础对RFA联合TACE术预后的研究却十分有限。本研究将HCC患者根据肝功能Child-Pugh评分分为Child-Pugh A级(5~8分)和Child-Pugh B级(9~11分)以评价基础肝功能对TACE联合RFA术患者预后的影响。

## 1 材料与方法

1.1 一般资料 选取2012年2月至2014年11月在陕西省第四人民医院行TACE联合RFA治疗的HCC患者为研究对象。纳入标准:①单结节病灶直径 $< 5$  cm,或2~3个结节且每个结节病灶直径 $\leq 3$  cm;②肝硬化Child-Pugh分级为A级或B级;③存在侵入血管或肝外转移的病灶;④无严重凝血障碍(凝血酶原活动度 $< 40\%$ 或血小板计数 $< 40000/\text{ml}$ );⑤肿瘤病灶距离肝中央胆管1 cm以外;⑥有完整的随访和体检复查信息。排除同时患有其他原发性肿瘤或单个HCC结节直径 $> 5$  cm或之前进行过抗肿瘤治疗的HCC患者。根据Child-Pugh改良肝功能计分法(5项指标包括肝性脑病、腹水、白蛋白、胆红素和凝血酶原时间)对患者术前肝功能状态评分并分级,A级:5~8分,B级:9~11分,最终共纳入98例HCC患者,其中Child-Pugh A级48例,B级50例,因C级患者未行TACE联合RFA,故无该分级病例。HCC的诊断基于典型的成像特征动态对比增强断层CT和(或)磁共振成像(MRI)。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 合并肝炎病毒感染的患者均接受了抗病毒治疗。TACE采用改良Seldinger穿刺法。患者采取仰卧位,局部浸润麻醉,导管穿刺点选择右侧股动脉进入,为明确病灶供血动脉,超选择性将导管置入肝总动脉、肝固有动脉及肝左右动脉并行动

脉造影,注入化学治疗药物和栓塞剂。化学治疗方案:5-FU( $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ )和奥沙利铂( $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ ),根据患者年龄、体重、肝功能和肾功能合理调节剂量。栓塞剂:选择碘化油(超液态),并采用合适剂量的碘化油与吡柔比星混悬液(剂量根据肿瘤病灶大小和血供),结合患者临床表现酌情使用明胶海绵栓塞血管。术后为明确治疗效果可再造影,并监测患者的肝肾功能等。

患者在局部麻醉下接受RFA。在超声精确引导下,先选择适宜的穿刺位点和途径,设定RFA详细程序。根据肝癌病灶体积、形态和具体位置调整RFA详细参数。根据距表皮位置由远及近的准则,采取多次和多针叠加和重叠的消融方式。每次消融时长为10~15分钟,消融范围至少超过目标病灶边缘0.5~1.0 cm以彻底损毁病灶及周围可能侵犯的组织。RFA应用时间和射频频率取决于HCC结节大小。可根据强回声信号范围评价消融治疗效果,消融范围一般超过病灶边缘0.5 cm以上。在消融能力不足的情况下,可考虑在24小时内完成第2次RFA。TACE与RFA治疗间隔为0~41天,本研究中Child-Pugh A级患者31例(64.6%)在TACE术后14天内行RFA治疗,B级患者中29例(58%)在TACE术后14~41天行RFA治疗。

1.3 观察指标 患者在治疗前和治疗后的第12个月随访肝功能指标(采用电话联系方式通知研究对象进行复查),包括血清ALT、ALB、TBil和PT。综合评估HCC患者治疗前及治疗后不同随访期Child-Pugh得分。患者生存期和复发情况的记录采用每隔2个月电话随访方式,随访期延长至治疗后3年。

1.4 统计学处理 本研究采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。对连续型计量资料先行正态性检验,若符合正态分布,则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,若不符合正态分布,则采用非参数检验。同一患者治疗前后Child-Pugh评分的比较采用配对样本 $t$ 检验或非参数配对 $t$ 检验。两组患者生存期和复发率以Kaplan-Meier曲线描述,曲线间差异采用Log-rank检验,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 两组患者性别、年龄、肝癌病因类型和肿瘤病灶个数分布的差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),但Child-Pugh A级患者的病灶直径显著低于B级患者[( $2.1 \pm 0.7$ ) cm vs ( $2.5 \pm 0.3$ ) cm],差异有统计学意义( $t=2.13$ ,  $P=0.031$ ),见表1。

2.2 两组患者治疗前后 Child-Pugh 评分变化 联合治疗后, Child-Pugh A 级 HCC 患者的 Child-Pugh 评分相对基线水平呈下降趋势, 显著低于治疗前 ( $t = 4.791$ ,  $P < 0.001$ ), 见图 1A、1B。Child-Pugh B 级 HCC 患者的 Child-Pugh 评分相对基线水平也呈现小幅下降趋势, 但差异无统计学意义 ( $t = 1.635$ ,  $P =$

0.109), 见图 1C、1D。

2.3 两组患者 3 年生存率和复发率 两组患者 3 年生存率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.836$ ,  $P = 0.175$ ); 3 年内肝癌复发率差异也无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.696$ ,  $P = 0.101$ ), 但曲线已呈现差异趋势, 即 A 组生存率趋向偏高, 但复发率趋向更低, 见图 2。

表 1 Child-Pugh A 级和 Child-PughB 级患者的一般资料

组别	例数	男性 [例 (%)]	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病因 (例)				病灶结节 ( $\bar{x} \pm s$ , 个)	病灶直径 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)
				HBV	HCV	HBV + HCV	其他		
Child-Pugh A 级	48	35 (73)	68.5 $\pm$ 6.5	30	10	5	3	1.1 $\pm$ 2.1	2.1 $\pm$ 0.7
Child-Pugh B 级	50	38 (76)	69.1 $\pm$ 5.6	31	11	5	3	1.2 $\pm$ 1.9	2.5 $\pm$ 0.3
统计量值	-	$\chi^2 = 0.12$	$\chi^2 = 0.65$	$\chi^2 = 0.023$				$t = 1.72^{\#}$	$t = 2.13^*$
P 值	-	0.973	0.573	0.881				0.071	0.031

注: \* 采用两独立样本  $t$  检验,  $^{\#}$  采用非参数配对  $t$  检验

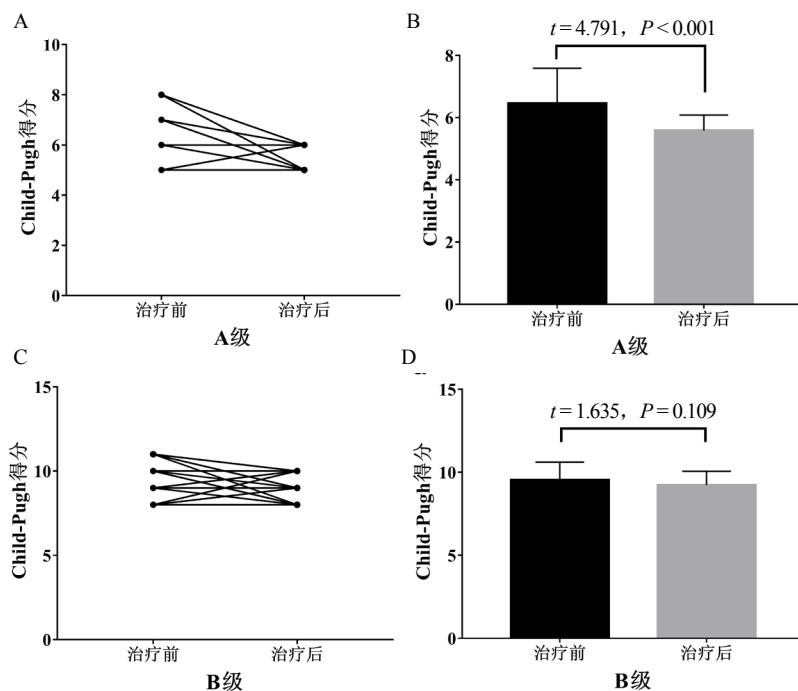


图 1 Child-Pugh A 级和 Child-PughB 级患者治疗前后 Child-Pugh 评分变化

注: A 和 C 分别为 Child-Pugh A 级和 B 级 HCC 患者在治疗前后 Child-Pugh 评分的变化趋势; B 和 D 分别为两组患者治疗前后 Child-Pugh 评分的差异性比较

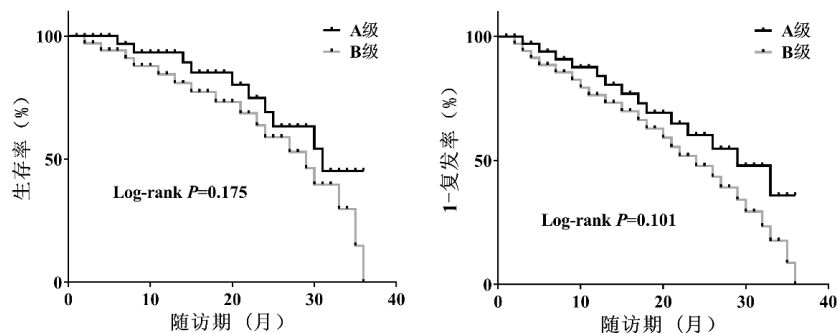


图 2 Child-Pugh A 级和 Child-PughB 级患者 3 年生存率和复发率

### 3 讨论

肝癌治疗方式包括肝切除及局部治疗,术前均需评估肝功能储备状态<sup>[9,10]</sup>。一般认为肿瘤灶直径 $< 2\text{ cm}$ 为肝癌早期<sup>[11]</sup>。目前对于肝癌早期治疗多主张采用TACE联合RFA<sup>[12]</sup>,但应根据肝功能储备、病灶大小和数目等进行评估,以求达到肿瘤消除和肝功能储备的平衡<sup>[13]</sup>。对于治疗前肝功能储备较好的HCC患者,手术预后效果趋向更好。与此相比,肝功能储备较差的HCC患者,接受TACE联合RFA治疗可能加剧肝功能损伤<sup>[14,15]</sup>,预后较差。理论上基础肝功能储备较好的患者,TACE联合RFA预后较好<sup>[16,17]</sup>。本研究发现,Child-Pugh A级患者治疗后12个月Child-Pugh评分降低,肝功能储备得到改善,而Child-Pugh B级患者的Child-Pugh无显著变化。

Koda等<sup>[18]</sup>研究表明,Child-Pugh评分 $\geq 8$ 的HCC患者,TACE联合RFA治疗后6个月仍存在肝功能损伤。Kuroda等<sup>[19]</sup>研究也得到类似结果,即基线肝功能Child-Pugh评分 $\geq 9$ 是治疗后随访12个月肝功能损伤的唯一风险因素,国内也有相似报道<sup>[20]</sup>。上述研究均表明治疗导致长期肝功能损伤是基于基线肝功能状态,上述研究中肝癌病灶平均直径为 $(2.5 \pm 0.8)\text{ cm}$ ,与本研究Child-Pugh患者相似,提示病灶大小对TACE联合RFA预后也可能有影响。本研究中两组患者术后3年生存率和复发率差异虽无统计学意义,但已呈现出差异趋势,提示随着随访时间的延长,两组间差异可能会更显著,基线Child-Pugh A级HCC患者行TACE联合RFA会有更高获益,需更大样本量和更长随访时间的研究进一步证实。本研究中未排除两组间不同TACE与RFA治疗间隔对研究结果的影响,同时也未分析患者术后是否服用对肝功能有损伤的其他药物(包括抗肿瘤中草药)的影响,在下一步研究中值得深入探讨。

基线肝功能较差是TACE联合RFA术后短期或长期肝功能降低的主要风险因素。因此,基线肝功能较差的HCC患者行TACE联合RFA治疗时,应针对不同患者的疾病状态进行综合评估,选择个性化的治疗方案,避免过度治疗。

### 参考文献

- [1] 刘固,罗一民. 850例原发性肝癌早期患者临床特征分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(1):43-45.
- [2] 付艳,邢卉春. 原发性肝癌的流行状况及危险因素分析[J/CD]. 中国

肝脏病杂志(电子版),2014,6(2):87-90.

- [3] Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis[J]. Abdom Radiol (NY),2018,43(1):13-25.
- [4] 徐昌良,景元明. 超声引导下经皮射频消融治疗肝肿瘤的临床应用研究[J]. 中华全科医学,2017,15(6):1016-1018.
- [5] Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with Meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Radiology,2017,51(3):162-756.
- [6] 伍晓敏,周平,马树花,等. 超声引导下激光消融治疗高危部位小肝癌[J]. 南方医科大学学报,2016,36(1):120-125.
- [7] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. Liver Cancer,2014,3(3-4):458-468.
- [8] Richani M, Kolly P, Knoepfli M, et al. Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm[J]. Ann Hepatol,2016,15(1):82-90.
- [9] 刘家,聂春生,刘施乾,等. TACE联合射频消融治疗超米兰标准原发性肝癌疗效评价的比较研究[J]. 介入放射学杂志,2017,26(10):889-893.
- [10] 孙向阳,李彩霞,张凯,等. TACE联合索拉非尼治疗不可手术切除的肝癌[J]. 中国介入影像与治疗学,2017,14(1):3-7.
- [11] 李林静,叶佳,刘玮玮,等. 射频消融对比经皮无水乙醇注射治疗早期肝癌的Meta分析[J]. 中国医科大学学报,2014,43(11):1008-1014.
- [12] 许赞,王能,沈强,等. 经皮热消融治疗极早期肝癌的疗效及预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(7):945-951.
- [13] Tamai T, Oshige A, Tabu K, et al. Utility of percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transarterial chemoembolization for early hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett,2017,14(3):3199-3206.
- [14] Xu LL, Zhang M, Yi PS, et al. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation versus hepatic resection alone for multifocal hepatocellular carcinomas: A meta-analysis[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2017,37(6):974-980.
- [15] Wakamatsu T, Ogasawara S, Chiba T, et al. Impact of Radiofrequency Ablation-Induced Glisson's Capsule-Associated Complications in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. PLoS One,2017,12(1):e0170153.
- [16] Choe WH, Kim YJ, Park HS, et al. Short-term interval combined chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2014,20(35):12588-12594.
- [17] Hiraoka A, Kumada T, Hirooka M, et al. A better method for assessment of hepatic function in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation: Usefulness of albumin-bilirubin grade[J]. Hepatol Res,2018,48(3):E61-E67.
- [18] Koda M, Ueki M, Maeda Y, et al. The influence on liver parenchymal function and complications of radiofrequency ablation or the combination with transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res,2004;29(1):18-23.
- [19] Kuroda H, Kasai K, Kakisaka K, et al. Changes in liver

function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res,2010,40(5):550-554.

[20] 高飞, 庞志刚, 韩斌, 等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗大肝癌的疗效及生存分析[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25(4): 316-319.

收稿日期: 2018-01-16

邢通潮, 祝普利, 尹超, 等. Child-Pugh分级对经肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗的肝细胞癌患者预后的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(3): 27-31.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法律法规及人民卫生出版社有限公司相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有; 人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社有限公司同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部