

经导管肝动脉化疗栓塞联合经皮射频消融治疗早、中期肝细胞癌的疗效及预后影响因素

王京艳¹, 刘妍², 周霖¹, 刘春梓¹, 王华明¹, 徐东平² (1.解放军总医院第五医学中心 介入科, 北京 100039; 2.解放军总医院第五医学中心 临床研究管理中心, 北京 100039)

摘要: 目的 探讨经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合经皮射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗早、中期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的疗效及预后影响因素。方法 选取解放军总医院第五医学中心2016年9月至2018年3月明确诊断的120例早、中期HCC患者为研究对象, 依照患者意愿分为TACE组(60例)和TACE + RFA组(60例), 记录患者肝脏基础疾病、Child-Pugh分级及肿瘤BCLC分期等一般资料。并于术前、术后1个月和3个月检测血甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen199, CA-199)、糖类抗原-125(carbohydrate antigen125, CA-125)、 γ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyltranspeptidase, GGT)、白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、 γ -干扰素(interferon- γ , INF- γ)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等指标。随访截至2019年3月, 采用Kaplan-Meier法计算累计中位总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS), 采用Cox回归模型分析患者OS及PFS的影响因素。结果 术后1个月, TACE + RFA组及TACE组AFP(中位数: 8.07 μ g/L vs 9.59 μ g/L)、IL-6(中位数: 7.61 ng/L vs 15.96 ng/L)及IL-4(中位数: 3.87 ng/L vs 5.39 ng/L)差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。术后3个月, TACE + RFA组及TACE组AFP(中位数: 6.67 μ g/L vs 8.94 μ g/L)、IFN- γ (中位数: 19.08 ng/L vs 21.28 ng/L)、IL-6(中位数: 8.37 ng/L vs 18.53 ng/L)及IL-4(中位数: 4.06 ng/L vs 5.69 ng/L)差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。至随访结束, 失访6例, 病死16例, TACE + RFA组和TACE组总生存率分别为94.8%(55/58)、76.8%(43/56), 均未出现致命性的严重并发症。TACE + RFA组OS(17.9个月 vs 13.6个月)和PFS(17.3个月 vs 7.9个月)均显著长于TACE组($\chi^2 = 23.037, 35.930, P$ 均 < 0.001)。术后3个月及1年疗效评估, TACE + RFA组客观缓解率(术后3个月: 91.67% vs 55.00%, 术后1年: 63.33% vs 35.00%)和疾病控制率(术后3个月: 93.34% vs 65.00%, 术后1年: 78.33% vs 51.77%)均显著高于TACE组(P 均 < 0.05)。Log-Rank单因素分析表明, 患者的Child-Pugh分级(B级)、肿瘤BCLC分期(B期)、肿瘤最大直径(≥ 5 cm)、肿瘤数量(≥ 3 个)及术前AFP水平(≥ 200 μ g/L)等对TACE + RFA术后疗效及预后均有显著影响(P 均 < 0.05)。Cox多因素分析表明, 治疗方法的选择是影响早、中期HCC患者预后的独立因素($P = 0.014$)。结论 治疗方案的选择是影响早、中期HCC患者术后疗效及预后的影响因素, TACE联合RFA治疗可显著改善早、中期HCC患者疗效, 延长OS及PFS。
关键词: 肝细胞癌; 生物标志物; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 经皮射频消融术

Efficacy and prognostic factors of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in treatment of early metaphase hepatocellular carcinoma

Wang Jingyan¹, Liu Yan², Zhou Lin¹, Liu Chunzi¹, Wang Hua-ming¹, Xu Dong-ping² (1.Department of Interventional Medicine, the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2.Research Center for Clinical and Translational Medicine/Institute Infectious Diseases, the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.04.001

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目(7172206); 全军医学科技青年培育项目(15QN085)

通讯作者: 徐东平 Email: xudongping302@sina.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and influencing factors of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) in treatment of early metaphase hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 120 patients with early metaphase HCC in the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital from September 2016 to March 2018 were selected and divided into TACE group (60 cases) and TACE + RFA group (60 cases) according to their wishes. Clinical characteristics of all patients were recorded, including basic liver diseases, Child-Pugh grades and BCLC stages and so on. The levels of serum alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA-199), carbohydrate antigen 125 (CA-125), gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, interferon- γ (INF- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected before treatment, 1 month and 3 months after treatment. The deadline of followed-up was March 2019, Kaplan-Meier was used to calculate the overall survival time (OS) and progression free survival (PFS). Cox regression model was used to analyze the influencing factors of OS and PFS. **Results** After treatment for 1 month, the differences of AFP (median: 8.07 $\mu\text{g/L}$ vs 9.59 $\mu\text{g/L}$), IL-6 (median: 7.61 ng/L vs 15.96 ng/L) and IL-4 (median: 3.87 ng/L vs 5.39 ng/L) levels of patients in TACE + RFA group and TACE group were statistically significant (all $P < 0.05$). After treatment for 3 months, the differences of AFP (median: 6.67 $\mu\text{g/L}$ vs 8.94 $\mu\text{g/L}$), IFN- γ (median: 19.08 ng/L vs 21.28 ng/L), IL-6 (median: 8.37 ng/L vs 18.53 ng/L) and IL-4 (median: 4.06 ng/L vs 5.69 ng/L) levels of patients in TACE + RFA group and TACE group were statistically significant (all $P < 0.05$). At the end of follow-up, 6 cases were lost and 16 cases died. The survival rates of patients in TACE + RFA group and TACE group were 94.8% (55/58) and 76.8% (43/56), respectively. There were no fatal serious complications. The OS (17.9 months vs 13.6 months) and PFS (17.3 months vs 7.9 months) of patients in TACE + RFA group were significantly longer than those of TACE group ($\chi^2 = 23.037, 35.930$; all $P < 0.001$). Three months and 1 year after treatment, the objective response rate (3 months: 91.67% vs 55.00%, 1 year: 63.33% vs 35.00%) and the disease control rate (3 months: 93.34% vs 65.00%, 1 year: 78.33% vs 51.77%) were significantly higher than those of TACE group (all $P < 0.05$). Log-Rank single factor analysis showed that Child-Pugh grade (grade B), BCLC stage (B), maximum diameter (> 5 cm), number of tumors (> 3) and level of AFP (> 200 $\mu\text{g/L}$) all have significant effects on the curative effect and prognosis of TACE + RFA (all $P < 0.05$). Cox multivariate analysis showed that treatment method was the independent factor that affected the prognosis of early and intermediate-stage HCC ($P = 0.014$). **Conclusions** Treatment method is an independent influencing factor on the curative effect and prognosis of patients with early metaphase HCC. TACE + RFA can significantly improve the efficacy and prolong OS and PFS of patients with early and intermediate-stage HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Biomarker; Transcatheter arterial chemoembolization; Radiofrequency ablation

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是临床最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 由于早期无特异性表现, 大多数患者发现时已至中晚期, 疗效差, 生存期短^[1,2]。对于早、中期HCC应选择以根治为目的的治疗方案, 其中经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 联合经皮射频消融术 (radiofrequency ablation, RFA) 治疗是常用方案之一, 具有可重复性强、创伤小、患者心理接受程度高等优点。目前国内外关于TACE联合RFA治疗的研究多侧重于中晚期HCC, 局限于临床基础资料的观察^[3]。免疫系统在机体对抗肿瘤及肿瘤微转移中具有至关重要的作用, 多项研究表明加强机体免疫状态监测对病情评估和诊疗方案的制定具有重要作用^[4], 辅助性T细胞 (T helper cell, Th

cell) Th1及Th2相关的多种细胞因子活化均可能增加HCC发生的风险^[5]。本研究以早、中期HCC患者为研究对象, 采用TACE联合RFA治疗方案, 与单纯TACE治疗比较, 分析临床肿瘤特征并结合术前术后的肿瘤标志物及免疫因子水平, 分析TACE联合RFA治疗的疗效及影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取解放军总医院第五医学中心2016年9月到2018年3月收治的120例早、中期HCC患者, 诊断均符合《原发性肝癌诊疗规范 (2017年版)》中的相关标准^[1], 分期符合巴塞罗那分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification, BCLC分期) 标准^[6]。依照患者意愿分为TACE组及TACE + RFA组, 每组60例。所有患

者均签署知情同意书,研究经本院伦理委员会批准(2016171D)。

1.2 研究方法

1.2.1 TACE治疗 用Seldingers法经股动脉穿刺插管,超-超选择插管至肿瘤供血血管后,将氟尿嘧啶0.5~1.0 g、表柔比星20~40 mg、超液态碘化油乳剂5~25 ml缓慢注入栓塞靶血管,然后明胶海绵栓塞供血动脉。TACE治疗次数依据肿瘤活性及患者身体状况而定,通常不超过4次/6个月。

1.2.2 RFA治疗 在TACE治疗后7~14 d进行。在计算机断层扫描(computed tomography, CT)引导下选定穿刺路径,将穿刺针避开周围脏器及大血管,穿过病灶,送至对侧缘,较大病灶需行多针多点或单针多点叠加消融。消融区完全覆盖肿瘤、充分消融边缘。消融范围应包括病灶组织周围0.5~1.0 cm肝组织。术后复查肿瘤残留活性者,可依据肿瘤活性及身体状况重复行RFA治疗,如因肿瘤进展不适合进一步行RFA治疗,则选择其他合适的治疗方案。

1.3 观察指标 所有入组患者均常规检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen199, CA-199)、糖类抗原-125(carbohydrate antigen125, CA-125)和γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyltranspeptidase, GGT)。使用流式微珠阵列(cytometric bead array)BDTCBA Human Th1/Th2 Cytokine Kit II检测Th1相关因子[白细胞介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)]和Th2相关因子(IL-4、IL-6、IL-10)^[7]。所有患者均于术前、术后1个月及术后3个月采集外周静脉血3~5 ml,留取血清-80℃保存,按照Th细胞因子试剂盒说明书进行细胞因子检测,用CBA专用分析软件FCAP Array v1.0进行数据分析。

1.4 安全性及有效性评价 随访截至2019年3月,根据治疗前后磁共振增强扫描结果,采用WHO改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST标准)^[8],①完全缓解(complete response, CR):所有目标病灶动脉期增强显影消失;②部分缓解(partial response, PR):目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小≥30%;③疾病稳定(stable disease, SD):直径总和缩小未达PR或增大未达疾病进展(progressive disease, PD);④PD:直径总和增大≥20%或出现新病灶。客观缓解率

(objective response rate, ORR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%。疾病总控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。年龄和肿瘤直径为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,AFP、CEA、CA-199、CA-125及GGT等观察指标为非正态分布的计量资料,以 $[M(p_{25}, p_{75})]$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,同组间不同时间点的比较采用Friedman检验。性别、肿瘤直径分布、Child-Pugh分级及BCLC分期等为计数资料,以例数和百分数表示,采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法计算累计中位总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS),采用Log-Rank法进行单因素间的相关性分析,Cox回归模型进行多重因素相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、性别、肿瘤最大直径、数目、肿瘤分期、肝功能分级、基础疾病等均无统计学差异(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 两组患者治疗前后各观察指标比较 两组患者术前AFP、CEA、CA-199、CA-125、GGT、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α和IFN-γ差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。TACE + RFA组患者治疗后1个月及3个月AFP、IL-6及IL-4水平显著低于TACE组($P < 0.05$)。术后3个月,TACE + RFA组患者IFN-γ水平显著低于TACE组($P < 0.05$)。术前、术后1个月和术后3个月相比,TACE + RFA组AFP、CA-199、GGT、IL-10、IL-6和IL-4水平差异有统计学意义(P 均 < 0.05),TACE组AFP、CA-125、TNF-α、IL-10、IL-6、IL-4及IL-2水平差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2。两组间术后1个月AFP、TNF-α、IL-10和IL-6改善程度差异有统计学意义(P 均 < 0.05),术后3个月AFP、GGT、CA-199、TNF-α及IL-6改善程度差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表3。

2.3 两组生存曲线比较 Kaplan-Meier生存分析表明,TACE + RFA组患者的中位OS为17.9个月(95%CI: 16.9~18.8个月),TACE组的中位OS为13.6个月(95%CI: 12.2~14.9个月);TACE + RFA组中位PFS为17.3个月(95%CI: 15.9~18.7个月),TACE组为7.9个月(95%CI: 5.7~10.1个月),TACE + RFA组OS及PFS均显著长于TACE组,差异有统计学意义($\chi^2 = 23.037、35.930, P$ 均 $<$

0.001)。TACE + RFA组患者死亡风险低于TACE组($HR = 0.468$, $95\%CI: 0.263 \sim 0.834$, $P < 0.001$), TACE + RFA组患者肿瘤进展的风险低于TACE组($HR = 0.319$, $95\%CI: 0.182 \sim 0.558$, $P < 0.001$)。见图1。

2.4 患者OS和PFS影响因素分析 采用Log-Rank法对可能影响HCC患者预后的因素进行单因素分析, 结果表明, 性别、年龄和基础病等对预后无影响(P 均 > 0.05), 而Child-Pugh分级、肿瘤BCLC分期、肿瘤最大直径、肿瘤数目和AFP水平是影响预后的独立因素(P 均 < 0.05), 见表4。采用Cox比例风险模型对单因素分析中可能的影响因素(表4中 $P < 0.1$)进行多因素分析, 结果表明, 治疗方法是影响早、中期HCC患者预后的独立因素($HR = 0.482$, $95\%CI: 0.269 \sim 0.863$, $P = 0.014$), 见表6。

2.4 疗效 120例患者随访时间为(16.8 ± 3.9)个月, 失访6例, 病死16例, TACE + RFA组总生存率为94.8% (55/58), TACE组总生存率为76.8% (43/56), 短期疗效评价见表7。两组患者术后3个月和术后1年CR、PR、PD及SD分布差异均有统计学意义($\chi^2 = 34.663$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 23.600$, $P < 0.001$)。TACE + RFA组术后3个月和术后1年的ORR和DCR均显著高于TACE组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 见表7。

2.5 安全性分析 两组患者在TACE术后及联合RFA治疗后均出现不同程度不良反应(发热、ALT升高、AST升高、胆红素升高、肝区疼痛、胸痛、恶心及食欲不振等), 经过3~7 d对症治疗均可恢复。其中1例患者RFA术后出现少量胸腔积液, 经利尿、补充蛋白等治疗5 d后积液消退, 无其他并发症。

表1 TACE + RFA组和TACE组早、中期HCC患者的一般资料

项目	TACE+RFA组 (n=60)	TACE组 (n=60)	统计量值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.3 \pm 9.2	58.3 \pm 8.9	$t = -1.180$	0.241
男/女[例(%)]	52/8	51/9	$\chi^2 = 0.069$	0.793
肿瘤直径分布[例(%)]				
≤ 2 cm ~ < 3 cm	29 (48.3)	21 (35.0)	$\chi^2 = 2.772$	0.250
≤ 3 cm ~ < 5 cm	24 (40.0)	27 (45.0)		
≤ 5 cm ~ < 7 cm	7 (11.7)	12 (20.0)		
基础疾病[例(%)]				
HBsAg阳性	50 (83.3)	53 (88.3)	$\chi^2 = 5.118$	0.227
抗-HCV阳性	7 (11.7)	3 (5.0)		
酒精性肝病	3 (5.0)	1 (1.7)		
其他	0 (0.0)	3 (5.0)		
Child-Pugh分级[例(%)]				
A级	50 (83.3)	48 (80.0)	$\chi^2 = 0.223$	0.637
B级	10 (16.7)	12 (20.0)		
BCLC分期[例(%)]				
A期	19 (31.7)	11 (18.3)	$\chi^2 = 2.844$	0.092
B期	41 (68.3)	49 (81.7)		

表2 TACE + RFA组和TACE组早、中期HCC患者治疗前后肿瘤标志物、Th1和Th2相关因子 [$M(p_{25}, p_{75})$]

指标	TACE + RFA组 (60例)	TACE组 (60例)	z值	P值
AFP ($\mu\text{g/L}$)				
术前	35.48 (7.90, 227.54)	26.98 (4.37, 250.45)	-0.469	0.639
术后1个月	8.07 (3.93, 26.18) ^b	9.59 (4.05, 47.90) ^b	-2.121	0.034
术后3个月	6.67 (3.55, 18.48) ^{bc}	8.94 (3.70, 46.78) ^{ac}	-1.986	0.047
H值	18.339	10.117	-	-
P值	< 0.001	0.006	-	-
CEA ($\mu\text{g/L}$)				
术前	3.25 (2.48, 10.40)	3.09 (1.87, 9.01)	-1.224	0.221
术后1个月	3.69 (2.71, 9.00)	3.67 (2.17, 10.49)	-0.558	0.577
术后3个月	3.46 (2.85, 8.97)	3.59 (2.08, 10.88)	-0.178	0.859
H值	3.966	0.433	-	-
P值	0.138	0.805	-	-

续表 2

指标	TACE + RFA组 (60例)	TACE组 (60例)	z值	P值
CA-199 (kU/L)				
术前	22.41 (15.63, 43.06)	27.93 (18.27, 49.69)	-1.184	0.236
术后1个月	24.56 (16.14, 41.19) ^a	28.39 (19.63, 42.04)	-1.330	0.184
术后3个月	22.71 (15.08, 39.45) ^{bd}	30.83 (19.32, 42.35)	-1.584	0.113
H值	7.559	1.300	-	-
P值	0.023	0.522	-	-
CA-125 (kU/L)				
术前	12.61 (8.26, 19.14)	13.26 (9.75, 25.75)	-1.072	0.284
术后1个月	17.41 (8.77, 19.56)	16.76 (11.91, 22.02) ^a	-1.511	0.131
术后3个月	15.59 (8.92, 21.33)	16.97 (10.42, 23.10) ^{bc}	-1.386	0.166
H值	3.021	6.633	-	-
P值	0.221	0.036	-	-
GGT (U/L)				
术前	50.50 (36.75, 84.25)	53.00 (34.00, 78.00)	-0.059	0.953
术后1个月	55.50 (19.25, 78.00) ^b	58.00 (39.25, 105.75)	-0.518	0.604
术后3个月	50.00 (32.75, 83.50) ^{bc}	58.00 (41.00, 108.50)	-1.082	0.279
H值	6.713	3.523	-	-
P值	0.035	0.172	-	-
IFN- γ (ng/L)				
术前	19.28 (15.77, 22.65)	19.56 (17.75, 23.43)	-0.967	0.333
术后1个月	19.11 (16.34, 22.50)	19.59 (16.35, 23.50)	-1.112	0.127
术后3个月	19.08 (15.35, 22.27)	21.28 (16.26, 24.83)	-2.009	0.044
H值	0.987	1.220	-	-
P值	0.610	0.543	-	-
TNF- α (ng/L)				
术前	3.45 (2.66, 4.22)	3.57 (2.99, 4.42)	-1.182	0.237
术后1个月	3.58 (2.99, 4.31) ^b	3.92 (3.10, 4.97) ^b	-1.386	0.266
术后3个月	3.51 (3.15, 4.63) ^{bc}	3.92 (3.13, 4.68) ^{bc}	-0.897	0.369
H值	9.762	15.820	-	-
P值	0.008	< 0.001	-	-
IL-10 (ng/L)				
术前	3.67 (3.10, 4.84)	4.12 (3.35, 5.04)	-1.304	0.192
术后1个月	4.12 (3.35, 4.87) ^a	4.19 (3.57, 5.23) ^b	-4.061	0.166
术后3个月	4.36 (3.70, 5.19) ^{bc}	4.49 (3.60, 5.81) ^{bc}	-0.610	0.542
H值	7.930	17.370	-	-
P值	0.019	< 0.001	-	-
IL-6 (ng/L)				
术前	11.37 (6.69, 17.03)	13.68 (10.47, 18.18)	-1.834	0.067
术后1个月	7.61 (5.64, 11.78) ^b	15.96 (9.07, 24.45) ^b	-4.061	< 0.001
术后3个月	8.37 (5.05, 12.99) ^{bc}	18.53 (8.68, 26.45) ^{bc}	-3.702	< 0.001
H值	27.473	22.201	-	-
P值	< 0.001	< 0.001	-	-
IL-4 (ng/L)				
术前	4.07 (2.91, 6.16)	4.84 (3.27, 6.43)	-1.443	0.149
术后1个月	3.87 (2.49, 5.84) ^a	5.39 (4.21, 6.21) ^b	-2.320	0.020
术后3个月	4.06 (3.07, 6.40) ^{bc}	5.69 (4.20, 6.83) ^{bc}	-2.109	0.035
H值	7.044	16.809	-	-
P值	0.030	< 0.001	-	-
IL-2 (ng/L)				
术前	3.86 (0.00, 9.39)	4.10 (1.38, 10.12)	-1.439	0.150
术后1个月	4.58 (0.62, 10.48)	7.38 (1.92, 11.32) ^a	-0.918	0.359
术后3个月	4.85 (2.39, 10.29)	7.16 (2.35, 11.84) ^{bc}	-0.908	0.364
H值	0.260	10.094	-	-
P值	0.323	0.006	-	-

注: ^a 与本组治疗前相比, $P > 0.05$, ^b 与本组治疗前相比, $P < 0.05$, ^c 与本组术后 1 个月相比, $P > 0.05$, ^d 与本组术后 1 个月相比, $P < 0.05$; “-” 为无相关数据

表 3 TACE + RFA 组和 TACE 组早、中期 HCC 患者治疗前后各指标改善程度

指标	术后1个月-术前		术后3个月-术前	
	z值	P值	z值	P值
AFP	-5.957	< 0.001	-5.145	< 0.001
CA-199	-0.651	0.515	-0.774	0.439
CA-125	-1.636	0.102	-1.473	0.141
GGT	-1.961	0.050	-0.212	0.027
TNF- α	-4.269	< 0.001	-4.018	< 0.001
IL-10	-3.352	0.001	-1.781	0.075
IL-6	-2.315	0.021	-3.064	0.002
IL-4	-0.617	0.537	-0.378	0.705
IL-2	-1.169	0.243	-1.145	0.252

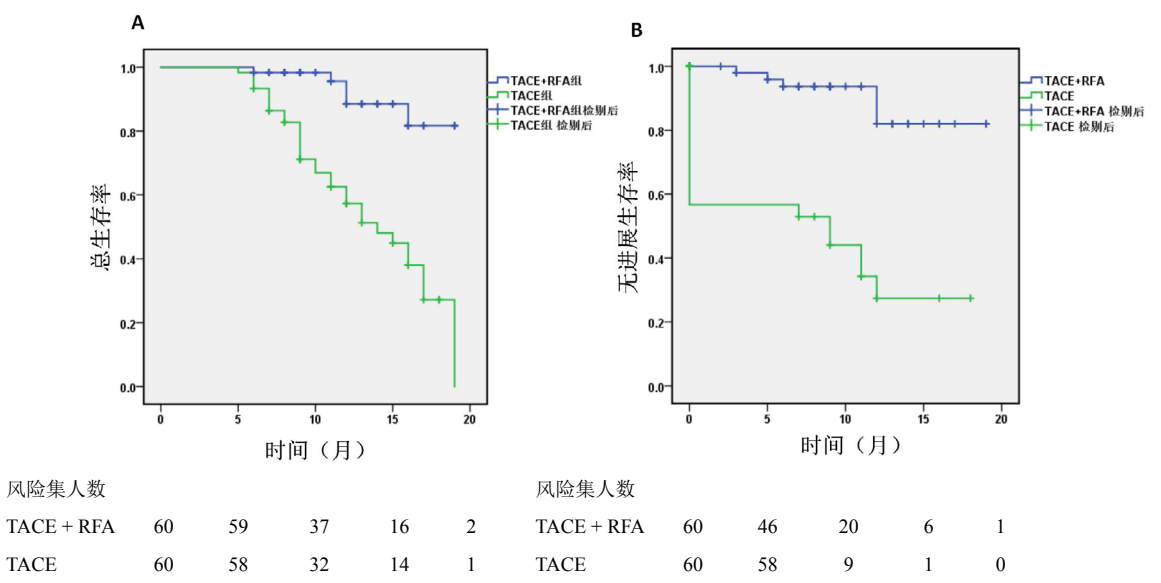


图 1 TACE + RFA 组和 TACE 组早、中期 HCC 患者总生存期及无进展生存期生存曲线
注：A 为总生存曲线；B 为无进展生存曲线

表 4 TACE + RFA 组和 TACE 组早、中期 HCC 患者 OS 及 PFS 的单因素分析

影响因素	TACE+RFA组			TACE组		
	例数	OS (月)	PFS (月)	例数	OS (月)	PFS (月)
性别						
男	52	11.5	8.5	51	11.0	2.8
女	8	10.5	5.5	9	9.0	2.2
χ^2 值		0.260	0.057		0.491	0.043
P值		0.610	0.811		0.483	0.836
年龄						
< 55岁	26	11.5	9.3	21	10.0	4.8
\geq 55岁	34	11.0	7.3	39	11.0	1.6
χ^2 值		1.419	1.855		1.679	5.403
P值		0.233	0.173		0.195	0.020
CA-199						
< 37 kU/L	36	11	8.3	30	9	2.9
\geq 37 kU/L	24	11	8.0	30	11	2.9
χ^2 值		0.403	0.296		0.476	0.787
P值		0.526	0.586		0.490	0.375
CA-125						
< 35 kU/L	50	12	8.4	46	11	2.7
\geq 35 kU/L	10	11	5.9	14	9	2.6
χ^2 值		11.991	12.628		0.842	0.122
P值		0.001	<0.001		0.359	0.727

续表 4

影响因素	TACE+RFA组			TACE组			影响因素	TACE+RFA组			TACE组		
	例数	OS (月)	PFS (月)	例数	OS (月)	PFS (月)		例数	OS (月)	PFS (月)	例数	OS (月)	PFS (月)
基础疾病							GGT						
乙型肝炎	50	11	7.8	53	11	2.5	< 32 U/L	13	12	10.4	12	10	4.1
丙型肝炎	7	14	10	3	9	2.3	≥ 32 U/L	47	11	7.8	48	11	2.4
酒精性肝损伤	3	13	9.7	1	7	0	χ^2 值		1.127	0.322		0.110	2.185
其他	0	-	-	3	12	8	P值		0.288	0.571		0.740	0.139
χ^2 值		2.042	1.415		3.985	4.401	IFN- γ						
P值		0.360	0.493		0.263	0.221	< 21 ng/L	36	12	9	42	11.5	2.7
Child-Pugh分级							≥ 21 ng/L	24	9	7	18	8.5	2.8
A级	50	14.5	8.8	48	11	3.4	χ^2 值		4.271	3.285		1.554	0.104
B级	10	10.1	5.8	12	8.5	0	P值		0.059	0.070		0.213	0.747
χ^2 值		6.252	6.215		8.392	4.917	TNF- α						
P值		0.012	0.013		0.035	0.027	< 3.5 ng/L	31	12	9	31	12	3.0
BCLC分期							≥ 3.5 ng/L	29	11	7	29	9	2.4
A期	11	10	8.6	19	11	5.5	χ^2 值		1.863	1.895		1.886	0.022
B期	49	6.1	5.0	41	6.3	2.1	P值		0.172	0.169		0.170	0.882
χ^2 值		11.592	11.375		31.123	14.476	IL-10						
P值		0.028	< 0.001		< 0.001	< 0.001	< 4.5 ng/L	35	12	9	38	11	3.2
肿瘤大小							≥ 4.5 ng/L	25	11	8	22	9	1.3
< 3 cm	29	16.1	8.8	21	12.3	3.6	χ^2 值	-	0.788	1.574	-	1.038	2.352
3 cm ≤ ~ < 5 cm	24	13.5	8.2	27	7.1	2.8	P值	-	0.375	0.210	-	0.308	0.125
5 cm ≤ ~ ≤ 7 cm	7	11	7	12	6.0	0.9	IL-6						
χ^2 值		5.108	6.036		12.319	2.525	< 7 ng/L	18	13.5	9.5	3	9	3
P值		0.020	0.027		< 0.001	0.023	≥ 7 ng/L	42	11	7	57	11	2.7
肿瘤数目							χ^2 值		1.886	1.223		0.096	0.115
1个	38	15	8.6	27	13	4.3	P值		0.170	0.269		0.756	0.735
2个	16	11	8.3	11	11	2.4	IL-4						
3个	6	9.5	5.3	21	10	0	< 3.5 ng/L	26	14	11	17	9.5	3.0
≥ 4个	0	-	-	1	7	0	≥ 3.5 ng/L	34	10	11	43	7.0	2.7
χ^2 值		8.721	14.373		7.810	11.676	χ^2 值		2.650	2.073		0.329	0.027
P值		0.013	0.001		0.050	0.009	P值		0.104	0.150		0.567	0.870
AFP							IL-2						
< 200 μ g/L	52	16.2	11.5	46	11.5	5.7	< 8.7 ng/L	44	11.5	9	37	11	3.8
≥ 200 μ g/L	8	11.5	8.8	14	8.1	2.8	≥ 8.7 ng/L	16	10	7	23	9.0	1.1
χ^2 值		140.141	96.672		169.84	54.630	χ^2 值		0.007	0.018		1.544	2.796
P值		< 0.001	0.001		< 0.001	0.012	P值		0.932	0.893		0.214	0.094
CEA													
< 3.5 μ g/L	38	11	7	37	11	3.1							
≥ 3.5 μ g/L	22	11	9	23	11	2.2							
χ^2 值		1.024	0.898		0.205	1.132							
P值		0.312	0.343		0.650	0.287							

注: OS 为中位生存期; PFS: 无进展生存期; 表中各免疫因子的临界值由 ROC 曲线获得, “-” 为无相关数据

表5 TACE + RFA 组和 TACE 组早、中期 HCC 患者 OS 及 PFS 的 Cox 多因素分析赋值表

因素	赋值说明
治疗方式	1: TACE + RFA, 2: TACE
年龄	1: < 55岁, 2: ≥ 55岁
Child-Pugh分级	1: A级, 2: B级
肿瘤BCLC分期	1: A期, 2: B期
肿瘤数目	1: 1个, 2: 2个, 3: ≥ 3个
肿瘤最大直径	1: < 3 cm, 2: 3~5 cm, 3: ≥ 5 cm
AFP	1: < 200 μg/L, 2: ≥ 200 μg/L
CA-125	1: < 35 μg/L, 2: ≥ 35 μg/L
IFN-γ	1: < 21 ng/L, 2: ≥ 21 ng/L
结局	1: 肿瘤缓解或稳定, 2: 肿瘤进展或死亡

表6 TACE + RFA 组和 TACE 组早、中期 HCC 患者 OS 及 PFS 的 Cox 多因素分析

预测因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	df	<i>P</i> 值	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
组别	-0.730	0.297	6.037	1	0.014	0.482	0.269~0.863
年龄	0.492	0.308	2.554	1	0.110	1.635	0.895~1.989
Child-Pugh分级	0.310	0.949	0.107	1	0.744	1.364	0.212~8.763
BCLC分期	0.025	0.453	0.003	1	0.956	1.025	0.422~2.490
肿瘤数目	-0.502	1.030	0.237	1	0.626	0.605	0.080~4.560
肿瘤最大直径	-0.262	0.413	0.404	1	0.525	0.769	0.342~1.728
AFP	0.145	0.343	0.179	1	0.672	1.156	0.590~2.266
CA-125	-0.340	0.438	0.604	1	0.437	0.712	0.302~1.678
IFN-γ	-0.330	0.356	0.857	1	0.355	0.719	0.358~1.445

表7 TACE + RFA 组和 TACE 组早、中期 HCC 患者术后3个月和术后1年肿瘤疗效评估 [例 (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
术后3个月						
TACE + RFA组	42 (70.00)	13 (21.67)	1 (1.67)	4 (6.67)	55 (91.67)	56 (93.33)
TACE组	12 (20.00)	21 (35.00)	6 (10.00)	21 (35.00)	33 (55.00)	39 (65.00)
χ^2 值	34.663				20.625	12.935
<i>P</i> 值	< 0.001				< 0.001	< 0.001
术后1年						
TACE + RFA组	30 (50.00)	8 (13.33)	9 (15.00)	11 (18.33)	38 (63.33)	47 (78.33)
TACE组	6 (10.00)	15 (25.00)	10 (16.77)	25 (41.67)	21 (35.00)	31 (51.67)
χ^2 值	23.600				8.536	8.438
<i>P</i> 值	< 0.001				0.003	0.003

注: CR 为完全缓解; PR 为部分缓解; PD 为疾病进展; SD 为疾病稳定; ORR 为客观缓解率, ORR = CR + PR; DCR 为疾病控制率, DCR = CR + PR + SD

3 讨论

HCC的发病率和病死率均较高,其起病隐袭、发展迅速,一经发现,绝大多数(70%~80%)已发展至中晚期,失去手术机会。多项研究表明,TACE是目前BCLC B期HCC患者的首选治疗方案^[1,9,10],但TACE并非根治性治疗。RFA是目前公认的有效根治小肝癌的方

法之一^[9,10],但对于较大肝癌(直径> 3 cm)有肝损伤大、消融不完全、复发率高等风险。同时,部分早期HCC患者因肿瘤位置、肝脏储备能力、高龄、心理接受能力等多种原因不能接受切除、移植、消融等根治性治疗,故临床常采取TACE + RFA的治疗方案,以提高HCC的治愈率,降低复发率,改善患

者生存质量。其疗效与手术切除接近,且损伤小,重复率高,相对安全、微创,得到广大患者的普遍接受。且有研究表明,TACE联合RFA治疗效果优于单纯TACE治疗或RFA治疗^[9]。

本研究表明,对于早、中期HCC患者,TACE + RFA组术后3个月和术后1年ORR与DCR均显著高于TACE组,且OS和PFS延长,同时不良反应较少。单因素分析表明,肝功能Child-Pugh分级,肿瘤BCLC分期、肿瘤数目、最大直径、血清AFP水平等是影响早、中期HCC患者OS及PFS的因素,多因素分析表明,治疗方案的选择是影响早、中期HCC患者预后的独立因素。与既往研究结果^[11]一致。

本研究中,两组患者术后1个月和术后3个月AFP、IL-4和IL-6均显著降低,两组间差异有统计学意义。TACE + RFA组术后1个月和术后3个月AFP、TNF- α 及IL-6改善程度优于TACE组;TACE + RFA组术后1个月和3个月GGT水平均较术前显著降低,而TACE组仅术后1个月显著降低。分析原因可能为TACE + RFA组较TACE组患者术后CR高,而AFP是HCC的经典肿瘤标志物,其诊断HCC的特异度和敏感度分别为76%~94%、39%~65%^[12,13],与超声联合可显著提高HCC早期检测的敏感性^[14]。故治疗后HCC患者血AFP显著降低。同组术前与术后比较,肿瘤无论CR或PR,AFP水平均可能降低,可作为预测术后肿瘤复发的指标。但高达30%~40% HCC患者的AFP为阴性^[15,16],故仅根据AFP水平升高诊断HCC仍存在一定局限性,需与其他肿瘤标志物联合使用。

IL-6是一种炎症介质,能够促进肝癌细胞发展。HCC的发生、发展与宿主的炎症微环境密切相关^[17]。TACE + RFA组术后1个月及3个月IL-6水平较术前均显著降低($P < 0.05$),原因可能为TACE + RFA组大部分肿瘤完全灭活,IL-6水平降低预示预后良好,无瘤生存期长。相反,TACE组术后1个月及3个月IL-6水平均升高,提示预后相对较差,无瘤生存期短。故IL-6联合AFP可作为诊断及监测HCC治疗预后的指标,可提高临床HCC的诊断率,能够较早发现HCC的发生、复发,并监测疗效^[18,19]。

血清中GGT主要来源于肝脏组织,HCC患者术后GGT水平是肿瘤复发的独立危险因素^[20]。本研究中,TACE + RFA组术后1个月和术后3个月GGT水平均显著低于治疗前,而TACE组仅术后1个月显著低于治疗前,术后3个月与治疗前差异无统计学意义,提示TACE组预后不良,复发率高。

肝癌的发生发展与机体免疫状态及免疫应答能力关系密切^[4],加强免疫状态监测对病情的评估和诊疗方案的制定有重要作用^[21],其中T细胞免疫在全身抗肿瘤免疫中发挥重要作用。按其生物学功能不同,可以分为Th1及Th2辅助性T细胞,HBV感染者Th1表达上调和Th2下调可能增加HCC的发生风险^[7]。本研究所检测的IL-2、TNF- α 及INF- γ 即为Th1型辅助性T细胞,TACE组INF- γ 水平术后3个月较术前升高,既往研究表明,INF- γ 水平与肝癌的分期和肿瘤大小相关,故考虑与TACE组术后3个月肿瘤复发率高有关^[22]。TACE + RFA组术后1个月及术后3个月TNF- α 水平低于TACE组,考虑与前者肿瘤复发率低相关。IL-4和IL-10属于Th2型辅助性T细胞,可抑制肿瘤免疫^[5],故术后1个月及3个月,两组患者IL-4和IL-10水平均显著降低。但由于上述因子的敏感性及特异度较低,故不能作为诊断HCC的指标,但提示TACE + RFA治疗可增强HCC患者的免疫刺激,促进免疫细胞增殖,从而达到综合治疗的目的。

有研究表明,影响TACE + RFA治疗不可手术切除的中、晚期HCC患者疗效及预后的因素包括肿瘤大小、血管侵犯及肝功能情况等,其与索拉菲尼联合,还可增强分子靶向药物的疗效^[23,24],延缓肿瘤进展,延长患者生存期。而对于小HCC(≤ 3 cm),TACE + RFA的治疗效果与单纯RFA相当,优于单纯TACE治疗^[12,25]。

近年来,RFA治疗取得了较大进步,但对于较大或血供丰富的HCC,由于瘤内血流带走了大部分热量,局部温度不能满足要求,导致肿瘤残留活性。对于特殊位置如尾状叶HCC,由于靠近肝门,距离下腔静脉近,且位置较深,也易导致肿瘤残留活性。故需在RFA术前联合TACE治疗,栓塞肿瘤血管,减少肿瘤血供,缩小肿瘤直径,从而大幅提高疗效^[26,27]。虽然TACE联合RFA治疗效果好,但要求手术医生熟练掌握肝脏的解剖结构及手术操作技巧,有研究指出肿瘤局部进展(local tumor progression, LTP)发生率高(2%~53%),即肿瘤复发率高,要降低LTP,则RFA的针尖消融区需包含肿瘤和足够的边缘^[28]。

本研究的不足之处在于样本量小,为单中心研究,试验对象以早、中期HCC为主,未纳入晚期HCC,需进一步行大样本、多中心的随机对照试验,增加细胞因子的数量,放宽入组标准,以验证其疗效。

综上,TACE联合RFA治疗早、中期HCC的安

全性好,有效率高,能够延长患者OS及PFS;影响早、中期HCC患者TACE + RFA术后疗效及预后的影响因素包括肿瘤直径、数量、BCLC分期、肝功能Child-Pugh分级及AFP水平等,治疗方案的选择是影响早、中期HCC疗效及预后的独立因素。

参考文献

- [1] 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]. 传染病信息,2017,30(3):111-127.
- [2] DING XX, ZHU QG, ZHANG SM, et al. Precision medicine for hepatocellular carcinoma: driver mutations and targeted therapy[J]. *Oncotarget*,2017,8(33):55718-55730.
- [3] ENDO K, KURODA H, OIKAWA T, et al. Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Scand J Gastroenterol*,2016,53(12):1575-1583.
- [4] DÍAZ A, FORNER A. Prognosis assessment by pathologist: is the detection of intratumoural tertiary lymphoid structures a reliable tool?[J]. *J Hepatol*,2019,70(1):11-12.
- [5] NAGAI H, MUKOZU T, KOBAYASHI K, et al. Influence of sorafenib on host immunity in patients with liver cirrhosis with advanced hepatocellular carcinoma stratified by etiology[J]. *Anticancer Res*,2019,39(4):2183-2191.
- [6] LLOVET JM, BRU C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification[J]. *Semin Liver Dis*,1999,19(3):329-338.
- [7] SAXENA R, KAUR J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*,2015,7(11):1572-1580.
- [8] LENCIONI R, LLOVET JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*,2010,30(1):52-60.
- [9] OMATA M, CHENG AL, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*,2017,11(4):317-370.
- [10] BENSON AB, D'ANGELICA MI, ABBOTT DE, et al. NCCN guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 1.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2017,15(5):563-573.
- [11] KIM AR, PARK E, KWON SY, et al. Efficacy and safety of combined radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization in patients with Barcelona clinic liver cancer stage A hepatocellular carcinoma ineligible for curative treatment[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2019,73(3):167-176.
- [12] YUAN Q, JIN Y, BAI XM, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for treatment of primary hepatocellular carcinoma recurrence hepatocellular carcinoma after hepatectomy: comparison of efficacy and analysis of prognostic factors[J]. *Chin Interv Imaging Ther*,2016,13(3):146-150.
- [13] TZARTZEVA K, OBI J, RICH NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2018,154(6):1706-1718.
- [14] 闫晓彤, 鲁凤民. 甲胎蛋白在现阶段我国肝癌早期诊断筛查中仍有价值[J]. *肝脏*,2018,23(9):755-756.
- [15] PARK SJ, JANG JY, JEONG SW, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(11):e5811.
- [16] LEE SS, SHERMAN M. Why won't the alpha-fetoprotein test go gentle into the good night?[J]. *Gastroenterology*,2018,154(6):1572-1573.
- [17] NASEEM S, HUSSAIN T, MANZOOR S. Interleukin-6: a promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2018,39:36-45.
- [18] LOOSEN S, SCHULZEHAGEN M, LEYH C, et al. IL-6 and IL-8 serum levels predict tumor response and overall survival after TACE for primary and secondary hepatic malignancies[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(6):1766-1778.
- [19] SHAO YY, LIN H, LI YS, et al. High plasma interleukin-6 levels associated with poor prognosis of patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Jpn J of Clin Oncol*,2017,47(10):949-953.
- [20] Fu S, Guo Z, Li S, et al. Prognostic value of preoperative serum gamma-glutamyltranspeptidase in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *Tumor Biol*,2016,37(3):3433-3440.
- [21] RAI V, ABDO J, ALSUWAIDAN AN, et al. Cellular and molecular targets for the immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*,2018,437(1-2):13-36.
- [22] LEE IC, HUANG YH, CHAU GY, et al. Serum interferon gamma level predicts recurrence in hepatocellular carcinoma patients after curative treatments[J]. *Int J Cancer*,2013,133(12):2895-2902.
- [23] PENG Z, CHEN S, WEI M, et al. Advanced recurrent hepatocellular carcinoma: treatment with sorafenib alone or in combination with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation[J]. *Radiology*,2018,287(2):705-714.
- [24] SHIMOSE S, TANAKA M, IWAMOTO H, et al. Prognostic impact of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: comparison with TACE alone using decision-tree analysis after propensity score matching[J]. *Hepatol Res*,2019,49(8):919-928.
- [25] KIM W, CHO SK, SHIN SW, et al. Combination therapy of transarterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA) for small hepatocellular carcinoma: comparison with TACE or RFA monotherapy[J]. *Abdom Radiol (NY)*,2019,44(6):2283-2292.
- [26] YUAN P, ZHANG Z, KUAI J. Analysis of efficacy and safety of TACE in combination with RFA and MWA in the treatment of middle and large primary hepatic carcinoma[J]. *J BUON*,2019,24(1):163-170.
- [27] LEE BC, LIU KL, WU CH, et al. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the caudate lobe[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2018,41(11):1699-1707.
- [28] HAOCHEN W, JIAN W, LI S, et al. Combination of radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization to treat hepatocellular carcinoma: measurement of distance from needle tip to nodule for assessment of local tumor progression[J]. *J Inter Med Res*,2019,47(6):2516-2523.

收稿日期: 2019-11-24

王京艳, 刘妍, 周霖, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞联合经皮射频消融治疗早、中期肝细胞癌的疗效及预后影响因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020,12(4):1-10.