

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.006

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191121.1016.002.html>(2019-11-21)

射频消融联合索拉菲尼治疗中晚期肝细胞癌的疗效及预后影响因素*

付志豪,陈海明,王亚东,徐宗全,张 晓[△]

(郑州大学人民医院/河南省人民医院肝胆胰脾外科,郑州 450003)

[摘要] **目的** 探索射频消融联合索拉菲尼治疗中晚期肝细胞癌的疗效和预后。**方法** 选取该院 2015 年 9 月至 2017 年 7 月收治的 102 例中晚期肝细胞癌患者为研究对象,用随机数字表法分为研究组和对照组,每组各 51 例。其中,对照组予以经皮射频消融+安慰剂治疗;研究组予以经皮射频消融+索拉菲尼治疗。对两组患者经皮射频消融术的平均治疗间隔时间、治疗总有效率及肝细胞癌患者预后的危险因素进行分析。**结果** 研究组接受射频消融术的治疗间隔时间长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组总有效率高高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对影响研究组患者预后的相关因素进行单因素分析,结果显示肿瘤直径大于 10 cm 和 BCLC 分期为 C 期和 D 期是影响预后的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 射频消融联合索拉菲尼能延长中晚期肝细胞癌患者的生存时间。

[关键词] 癌,肝细胞;射频消融术;索拉菲尼**[中图分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0714-04

Analysis on efficacy and prognostic factors of radiofrequency ablation combined with sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma*

FU Zhihao, CHEN Haiming, WANG Yadong, XU Zongquan, ZHANG Xiao[△]

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, People's Hospital of Zhengzhou University / Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy and prognosis of radiofrequency ablation combined with sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The prospective, randomized and double-blind design was adopted. One hundred and two patients with advanced HCC treated in this hospital from September 2015 to July 2017 were the eligible subjects and divided into the study group and control group based on the random number table, 51 cases in each group. The control group was treated with percutaneous radiofrequency ablation plus placebo, while the study group was treated with percutaneous radiofrequency ablation plus sorafenib. Analyze the average treatment interval time, total effective rate and prognostic risk factors of the patients with HCC in the two groups. **Results** The treatment interval days of the study group were longer than those of the control group with statistical difference ($P < 0.05$). The total effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The univariate analysis of the prognostic factors showed that tumor diameter and stage were the risk factors for prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Radiofrequency ablation combined with sorafenib can prolong the survival time of the patients with advanced HCC.

[Key words] carcinoma, hepatocellular; radiofrequency ablation; sorafenib

中晚期肝癌是由肝内胆管上皮细胞或者肝细胞增殖恶化所致的癌肿,其中以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)较为多见,可占肝癌的 70%~85%^[1]。HCC 是一种高病死率的原发性肝细胞癌,近年来该病的发病率和病死率均呈现出年轻化态势。

目前,化疗、放疗、经皮射频消融术或者肝动脉栓塞术治疗等多项治疗手段已被广泛用于 HCC,特别是靶向临床药物的研发,使 HCC 的治愈率或病情控制得到了极大提升^[2]。其中射频消融术因创伤小,可反复应用等优势被应用于肝功能不良、手术风险大或手术

无法切除的 HCC。但是有文献指出,单纯应用经皮射频消融术的效果较联合应用索拉菲尼的效果差^[4]。所以,笔者拟研究经皮射频消融术联合索拉菲尼治疗 HCC 的效果,为临床提供循证数据支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2015 年 9 月至 2017 年 7 月收治的 102 例中晚期 HCC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)根据 2002 年美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准,经肝组织活检确诊为Ⅲa 期 HCC(多个病灶直径大于 5 cm;肿瘤侵犯门静脉或肝静脉的主要分支)或Ⅲb 期 HCC(单个或多个病灶,伴胆囊以外邻近器官直接侵犯或穿破脏层腹膜),且无法通过手术治疗;(2)患者均接受射频消融治疗,且符合 HCC 射频消融的适应证;(3)HCC 的病灶直径超过 5 cm;(4)患者周围淋巴结或肝门出现癌细胞转移或者存在肝脏门静脉血栓,可通过经皮射频消融术得到有效控制。排除标准:(1)患者伴有其他严重的躯体疾病,且对手术无法耐受;(2)伴有肝脏内弥散性肿瘤病灶;(3)患者处于妊娠期或哺乳期;(4)因其他原因无法完成本研究。本研究经本院伦理委员会审议通过,所有纳入患者以及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法

随机方法:采用随机数字表将研究对象分为研究组和对照组,每组 51 例患者,向患者讲解试验流程并于入组前签署知情同意书,患者不知道入组情况。

盲法:分组由每日值班护士根据患者入住科室的顺序进行分配,并根据分组结果开具相关医嘱。研究结果的记录与观测由另一批不知道分组结果的护士执行。

1.2.2 手术方法

经皮射频消融术:超声造影确定肿瘤位置及数量、性质,然后再在超声引导下利用由美国 Covidien Cool-tipTM射频消融系统,对病变肝脏行射频消融术。待完成各项治疗后需进行腹部增强 CT 或者超声造影检查,一旦发现病灶应及时予以射频消融处理。射频消融的范围要超过肿瘤边缘 1 cm。1 次电极针射频消融的范围是直径 5 cm,3 cm 以下的肝脏肿瘤可以达到 1 次电极插入后射频消融完全覆盖。

研究组:在经皮射频消融术的基础上给予索拉菲尼(德国拜耳公司,生产批号 FS10808)治疗,每次 400 mg,要求患者在饭后 2 h 服用,每天服用 2 次。对照组:在经皮射频消融术的基础上给予安慰剂(空胶囊)治疗。

1.2.3 观察项目

(1)经皮射频消融术的治疗平均间隔时间。治疗后 1 个月复查腹部增强 CT,评价肝脏肿瘤的情况,有新发病灶需再次射频治疗,无新发病灶则继续对症

治疗。(2)对两组患者开展追踪随访,记录治疗总有效率,均完成 12 个月的随访。临床效果则根据 HCC 病灶情况和肿瘤标志物的变化及持续时间进行划分。若患者所有的 HCC 病灶消失,并且未出现新的 HCC 病灶,且肿瘤标志物降低至正常水平维持 4 周以上,则视为完全缓解。若患者的肿瘤最长径缩小超过 30%,且维持在 4 周以上,则视为部分缓解。若患者的肿瘤最长径缩小 20%~30%,且维持在 4 周以上,则视为稳定。若患者的肿瘤最长径增加超过 20%,或者有新的 HCC 病灶出现,则视为疾病进展。总有效率(%)=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。(3)对 HCC 患者的预后相关影响因素进行分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验;二元 Logistics 回归分析用于分析影响手术预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组间年龄、Child-Pugh 分级、BCLC 分期比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的基础数据资料对比

| 项目 | 研究组 | 对照组 | <i>t</i> / χ^2 | <i>P</i> |
|---------------------------|----------|----------|---------------------|----------|
| 性别(<i>n</i>) | | | 0.981 | >0.05 |
| 男 | 34 | 35 | | |
| 女 | 17 | 16 | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 57.4±3.8 | 57.6±3.9 | 1.072 | >0.05 |
| Child-Pugh 分级(<i>n</i>) | | | 0.673 | >0.05 |
| A 级 | 32 | 30 | | |
| B 级 | 19 | 21 | | |
| BCLC 分期(<i>n</i>) | | | 0.787 | >0.05 |
| B 期 | 18 | 20 | | |
| C 期 | 12 | 11 | | |
| D 期 | 21 | 20 | | |

2.2 两组患者射频消融术的平均治疗间隔时间比较

研究组接受射频消融术的平均治疗间隔时间[(123.8±7.2)d]长于对照组[(91.3±4.6)d],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者的治疗总有效率比较

研究组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的治疗总有效率比较(*n*)

| 组别 | <i>n</i> | 完全缓解 | 部分缓解 | 稳定 | 进展 | 总有效 <i>n</i> (%) |
|-----|----------|------|------|----|----|------------------|
| 研究组 | 51 | 21 | 18 | 10 | 2 | 39(76.5) |
| 对照组 | 51 | 16 | 15 | 14 | 6 | 31(60.8) |

表 3 研究组患者预后影响因素分析($n=51$)

| 危险因素 | n | 生存率(%) | | | | | |
|------------------------|-----|--------|-------|---------------------|-------|-------|---------------------|
| | | 6 个月 | P | OR(95%CI) | 12 个月 | P | OR(95%CI) |
| AFP($\mu\text{g/L}$) | | | | | | | |
| ≤200 | 29 | 81.3 | | | 25.4 | | |
| >200 | 22 | 57.2 | 0.579 | 1.422(0.409~4.941) | 9.7 | 0.178 | 3.182(0.591~17.142) |
| 肿瘤病灶个数 | | | | | | | |
| 单个 | 35 | 76.4 | | | 29.7 | | |
| 多个 | 16 | 65.6 | 0.281 | 2.025(0.561~7.307) | 4.0 | 0.103 | 6(0.697~51.663) |
| 肿瘤直径(cm) | | | | | | | |
| 5~7 | 16 | 78.9 | | | 16.8 | | |
| 7~10 | 22 | 82.5 | 0.964 | 0.963(0.183~5.056) | 30.6 | 0.371 | 0.495(0.106~2.314) |
| >10 | 13 | 40.2 | 0.024 | 6.933(1.291~37.224) | 1.8 | 0.405 | 2.769(0.252~30.383) |
| BCLC 分期 | | | | | | | |
| B 期 | 26 | 93.6 | | | 35.9 | | |
| C 期 | 14 | 44.7 | 0.002 | 16(2.674~95.754) | 13.2 | 0.183 | 3.176(0.580~17.406) |
| D 期 | 11 | 48.5 | 0.005 | 14.4(2.224~93.242) | 10.3 | 0.139 | 5.294(0.582~48.197) |

2.4 影响研究组患者预后的危险因素分析

单因素二元 Logistics 回归分析显示,甲胎蛋白(AFP)、肿瘤病灶个数与患者半年和 1 年生存率无明显相关性($P>0.05$),但肿瘤直径大于 10 cm 及 BCLC 分期为 C 期与 D 期是影响患者的半年生存的危险因素($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

我国罹患 HCC 的人数占全球 HCC 患者人数的 50% 左右,已成为目前威胁我国居民生命的第 2 大恶性肿瘤^[5]。HCC 起病快速,早期躯体症状不明显,一旦出现临床表现,往往已进入中晚期阶段,仅有 30% 左右的 HCC 患者在早期被诊断并接受手术切除治疗,而绝大多数患者疾病确诊时就已处于中晚期,失去了手术切除治疗的最佳时机^[6]。所以,大多数中晚期 HCC 患者的临床诊疗采取对症干预或者是非手术姑息疗法,包括化疗、放疗、经皮射频消融术或者肝动脉栓塞术治疗^[2]。其中,肝动脉栓塞术在控制中晚期 HCC 病情方面具有一定效果,但是,其对正常肝组织的结构和功能亦会造成一定程度的破坏,而当 HCC 肿瘤直径较大或 HCC 内部血供不足时,该治疗方案无法达到彻底根除病灶的预期效果,甚至会在短时间内快速诱发肝硬化^[7]。经皮射频消融术属于介入式微创治疗方案,其治疗机制在于对局部肿瘤组织行微波电场加热处理,当射频的电流频率超过 100 kHz 时,将引起局部组织内所带电荷出现离子化运动,即摩擦生热,使 HCC 病灶周围组织呈现出高温固化的表现,进而具有创面小、恢复快、并发症少的优点^[8]。由于近年来临床上倡导开展多元化治疗方案,笔者设计了本研究,旨在进一步深入分析经皮射频消融术联合药物治疗方案的临床效果。

研究组接受射频消融术的治疗间隔时间长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明经皮射频消融术辅以索拉菲尼能协同提高治疗效果。对该结果进行分析,发现经皮射频消融术能借助离子波的快速

震荡,使 HCC 肿瘤组织出现高热变性及凝固性坏死。伴随着经皮射频消融术的推进,该项技术已被快速应用于临床实践中。该项治疗技术最早开始于 20 世纪 90 年代,近年来已成为 HCC 的主要治疗方案^[9]。但是,如果单纯通过射频消融术进行治疗,其治疗间隔时间相对较短,患者的依从性不高,治疗效果欠佳。如果频繁地应用射频消融术,不仅无法改善患者的躯体症状,更会增加医疗费用。所以,本研究在经皮射频消融术的基础上加用了索拉菲尼治疗。癌细胞快速增殖和血管的生长是恶性肿瘤生长、生存及转移的关键所在。索拉菲尼属于多激酶抑制剂,会靶向识别蛋白激酶,并使其活化,再通过作用于血小板衍生生长因子受体和血管内皮生长因子,进而抑制机体信号转导通路^[10]。该药对肿瘤血管的生长有极强的抑制作用,且能抑制癌细胞的生长,具有良好的抗癌特性。经皮射频消融术辅以索拉菲尼治疗方案具有极强的协同抗癌作用,能促进癌细胞凋亡,亦能强化癌细胞的氧效应,提高 HCC 对射频消融术的敏感度。有文献^[11]指出,射频消融术辅以索拉菲尼治疗方案能提高患者的存活率,且临床效果好。本研究显示,通过射频消融术辅以索拉菲尼治疗方案,研究组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

另外,对影响经皮射频消融术辅以索拉菲尼治疗方案患者预后的相关因素行单因素分析,结果显示,肿瘤直径和分期与病情预后具有相关性($P<0.05$)。不同患者因自身生理状况和肿瘤特性等不同而表现出不同的病情预后转归。所以,如何借助不同的影响因素对患者的病情预后和转归进行预测,指导医生更好地调整治疗方案成为本研究的主要方向。研究表明,患者的肿瘤病灶体积越大,AFP 水平越高,其病情预后转归越差^[12]。在本研究中,当肿瘤直径大于 10 cm 时,经皮射频消融术辅以索拉菲尼治疗方案的半年生存率比肿瘤直径小的患者低[OR(95%CI): 6.933(1.291~37.224), $P<0.05$],AFP 是评估患者

HCC 病情转归的重要生物化学指标,能了解患者 HCC 是否出现复发及转移。有文献^[13]指出,患者的生存率随着 AFP 水平的升高而降低。但在本研究中,经皮射频消融术辅以索拉菲尼治疗方案的半年生存率和 1 年生存率在不同 AFP 水平的患者中差异无统计学意义($P>0.05$)。另 1 个影响半年生存率的指标为 BCLC 分期,BCLC 分期为 C 期和 D 期是影响 HCC 患者预后的危险因素($P<0.05$)。

射频消融术联合索拉菲尼治疗中晚期 HCC 较单纯应用射频消融术的临床效果更好,不仅能协同提高患者的治疗效果,更能延长患者的生存时间。由于中晚期 HCC 患者中位生存期较短,且本研究的样本量较小,因此无法进行多因素的危险因素分析,期望有大样本量、多中心的研究来进一步探讨经皮射频消融术辅以索拉菲尼治疗方案在中晚期 HCC 中的治疗效果。

参考文献

- [1] HUO J, ALOIA T A, XU Y, et al. Comparative effectiveness of computed tomography-versus-ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation among medicare patients 65 years of age or older with hepatocellular carcinoma[J]. *Value Health*, 2019, 22(3):284-292.
- [2] WIDJAJA F F, KALISTA K F, KURNIAWAN J. Radiofrequency ablation versus resection in large single nodule of hepatocellular carcinoma: an evidence-based case report[J]. *Acta Med Indones*, 2018, 50(4):346-352.
- [3] HIRAOKA A, HIROOKA M, OCHI H, et al. Combination of resection and ablative treatment for hepatocellular carcinoma: Usefulness of complementary radiofrequency ablation[J]. *Oncology*, 2019, 96(5):242-251.
- [4] XIAO Y B, ZHANG B, WU Y L. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for breast cancer liver metastasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(11):829-843.
- [5] LEE H J, KIM J W, HUR Y H, et al. Conventional chemoembolization plus radiofrequency ablation versus surgical resection for single, medium-sized hepatocellular carcinoma: propensity-score matching analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(3):284-292.
- [6] WANG T, ZHANG X Y, LU X, et al. Laparoscopic microwave ablation of hepatocellular carcinoma at liver surface: technique effectiveness and long-term outcomes [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019(18):1533033818824338.
- [7] LEE J E, KIM J W, KIM H O, et al. Combined therapy with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: does the degree of ethiodized oil accumulation within the tumor affect the therapeutic efficacy? [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(3):370-379.
- [8] MARTIN A N, WILKINS L R, DAS D, et al. Efficacy of radiofrequency ablation versus transarterial chemoembolization for patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm [J]. *Am Surg*, 2019, 85(2):150-155.
- [9] CHEN J, PENG K, HU D, et al. Tumor location influences oncologic outcomes of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10):E378.
- [10] 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*, 2018, 53(12):1575-1583.
- [11] CHUNG M W, HA S Y, CHOI J H, et al. Cardiac tamponade after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(49):e13532.
- [12] 陈书德, 王宏光, 张文智, 等. 腹腔镜下射频消融与经皮射频消融治疗原发性肝癌[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(9):1147-1150.
- [13] AHN K S, KANG K J. Appropriate treatment modality for solitary small hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation *vs.* resection *vs.* transplantation? [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25(4):354-359.