

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.04.010
文章编号: 1005-8982 (2023) 04-0051-05

临床研究·论著

原发性肝癌合并肝动静脉瘘患者经导管动脉化疗 栓塞后早期联合射频消融治疗的临床研究*

陈水兵¹, 贺辉², 金诗湘¹, 姚红响¹

[温州医科大学附属第二医院(育英儿童医院) 1.介入科, 2.放射科, 浙江 温州 325027]

摘要: **目的** 分析原发性肝癌合并肝动静脉瘘(HCC-AVF)患者经导管动脉化疗栓塞(TACE)后早期(1周内)联合射频消融(RFA)治疗的效果。**方法** 选取2018年10月—2020年6月在温州医科大学附属第二医院首次TACE造影发现HCC-AVF的60例患者,随机分为TACE组和TACE+eRFA组,每组30例。TACE组患者行≥2次TACE治疗, TACE+eRFA组患者在TACE治疗后1周内行RFA治疗,联合治疗直至肝动静脉瘘(AVF)消失。分析两组临床疗效、AVF闭合情况、血清AFP水平的变化及治疗后1年和2年的生存率。**结果** TACE+eRFA组治疗有效率为83.3%(25/30),高于TACE组的60.0%(18/30)($P < 0.05$)。ACE+eRFA组CR为60.0%(18/30),高于TACE组的33.3%(10/30)($P < 0.05$)。TACE+eRFA组治疗后AVF闭合、血清AFP水平降低情况优于TACE组($P < 0.05$)。TACE+eRFA组1年、2年生存率分别为76.7%(23/30)和46.7%(14/30),高于TACE组的50.0%(15/30)和20.0%(6/30)($P < 0.05$)。**结论** TACE治疗后1周内行eRFA治疗相比单纯TACE治疗能一定程度上提高临床疗效、肿瘤坏死率、AVF闭合率和AFP转阴率,延长HCC-AVF患者生存时间。

关键词: 原发性肝细胞癌; 肝动静脉瘘; 经导管动脉化疗栓塞; 射频消融术

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with early radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients with hepatic arteriovenous fistula*

Chen Shui-bing¹, He Hui², Jin Shi-xiang¹, Yao Hong-xiang¹

[1. Department of Interventional Radiology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (Yuying Children's Hospital), Wenzhou, Zhejiang 325027, China; 2. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (Yuying Children's Hospital), Wenzhou, Zhejiang 325027, China]

Abstract: Objective To explore the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with early (within 1 week) radiofrequency ablation (eRFA) for hepatocellular carcinoma patients with hepatic arteriovenous fistula (HCC-AVF). **Methods** The 60 patients diagnosed as HCC-AVF during the first TACE in the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from October 2018 to June 2020 were selected, and they were randomly divided into TACE group (30 cases) and TACE + eRFA group (30 cases). Patients in the TACE group received two or more sessions of TACE, while patients in the TACE + eRFA group received RFA within 1 week after the TACE treatment until the AVF closed. The therapeutic efficacy, AVF closure, changes of serum levels of alpha-fetoprotein (AFP), and 1-year and 2-year survival rates after the treatment in the two groups were analyzed. **Results**

收稿日期: 2022-08-12

* 基金项目: 浙江省教育厅一般科研项目(No: Y201839352)

[通信作者] 姚红响, E-mail: wz2017fe@163.com; Tel: 18957090637

The overall response rate (complete response and partial response) of the TACE + eRFA group was 83.3% (25/30), which was higher than 60.0% (18/30) in the TACE group ($P < 0.05$). The complete response rate of the TACE + eRFA group was 60.0% (18/30), which was higher than 33.3% (10/30) in the TACE group ($P < 0.05$). The incidence of AVF closure and the decrease in the serum level of AFP were higher in the TACE + eRFA group than those in the TACE group ($P < 0.05$). The 1-year and 2-year survival rates in the TACE + eRFA group were 76.7% (23/30) and 46.7% (14/30), which were higher than 50.0% (15/30) and 20.0% (6/30) in the TACE group ($P < 0.05$).

Conclusions Compared with TACE treatment alone, TACE combined with eRFA may improve the clinical response, the tumor necrosis rate, the incidence of AVF closure, and negative conversion ratio of AFP, and prolong the survival time of HCC-AVF patients.

Keywords: primary hepatocellular carcinoma; hepatic arteriovenous fistula; transcatheter arterial chemoembolization; radiofrequency ablation

肝动静脉瘘是中晚期肝癌常见合并症,肿瘤易通过瘘口引发癌转移及消化道出血、腹腔积液等并发症,对治疗和预后有很大影响^[1]。目前,经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是中晚期肝癌的首选治疗方法,TACE联合射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)也在临床广泛应用^[2-4]。普通肝癌患者一般选择TACE后约1个月再实施RFA。但肝癌合并肝动静脉瘘(hepatocellular carcinoma with hepatic arteriovenous fistula, HCC-AVF)患者TACE后1个月时,闭塞的动静脉瘘有重新开放的可能性^[1,5]。若此时行RFA,可能在“热沉”效应影响下,难以完全消融肿瘤,甚至有大出血、肿瘤播散等风险^[6]。因此,笔者提出HCC-AVF患者在TACE后早期(1周内)联合RFA治疗可能避免该风险。本文对比单纯TACE与TACE后1周内联合RFA治疗HCC-AVF的效果,探究TACE后1周内联合RFA治疗HCC-AVF的可行性。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取2018年10月—2020年6月在温州医科大学附属第二医院首次TACE造影发现HCC-AVF的60例患者,并随机分为TACE组和TACE + eRFA组,每组30例。在每个治疗周期内,TACE组患者行1次TACE,TACE + eRFA组患者在1次TACE后1周内行1次RFA。本研究经医院伦理委员会批准执行(伦理批准号:KYKT2018-69),所有研究对象签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[7]临床诊断标准;②肝功能为Child-

Pugh A或B级;③首次TACE造影发现肉眼可见的动静脉瘘(arteriovenous fistula, AVF);④手术前后临床资料完整;⑤未进行靶向治疗或免疫治疗;⑥年龄18~80岁。

1.2.2 排除标准 ①严重感染未有得到效控制;②严重心、肺、肾等重要脏器功能不全;③严重凝血功能障碍;④造影剂过敏;⑤甲状腺功能亢进症;⑥门静脉主干或下腔静脉癌栓;⑦梗阻性黄疸;⑧弥漫型肝癌;⑨肝癌贴近胃肠道、胆道、肝门部大血管等特殊部位,且RFA时难以进行人工隔离或保护。

1.3 仪器设备

Artis Zee Ceiling全数字平板大型C臂血管造影机(德国SIEMENS公司),Mark V ProVis血管造影注射系统(美国Medrad公司,150 mL),128排螺旋CT(荷兰Philips公司),射频消融针(美国RITA公司,规格:Star Burst Xli enhanced,型号:700-103027)及相应射频消融系统,5 F血管鞘组、0.035超滑泥鳅导丝(日本Terumo公司),5 F RH造影导管(美国Cordis公司),2.4~2.8 F微导管(美国Merit公司),200 cm × 10 cm微导丝(美国Boston Scientific公司),栓塞微球(美国Biosphere公司,规格300~500 μm、500~700 μm),吸收性明胶海绵(江苏金陵药业,规格6.0 cm × 2.0 cm × 0.5 cm),栓塞弹簧圈(美国Boston Scientific公司,规格2.0 mm × 5.0 mm、3.0 mm × 3.3 mm、4.0 mm × 3.7 mm)。

1.4 治疗方法

1.4.1 TACE 在血管造影设备支持下,采用改良Seldinger法穿刺单侧股动脉,置入5 F血管鞘,沿泥鳅导丝引入5F RH造影导管至腹腔干动脉等,造影显示(造影参数:5 mL/s,总量20 mL,压力400 kPa)肝癌的血供及AVF情况,使用微导管插管至AVF瘘口,

根据瘘口大小选用明胶海绵、弹簧圈、栓塞微粒球等封堵瘘口,再根据患者体表面积灌注奥沙利铂50~150 mg、雷替曲塞2~4 mg,最后根据肿瘤大小及血供情况,将60 mg表柔比星和10~20 mL碘油混合形成碘油乳剂,在X射线透视下缓慢注入载瘤动脉,碘油沉积满意后造影复查栓塞效果,直至靶血管血流中断。

1.4.2 TACE后早期eRFA 患者在上述TACE后1周内再行CT引导下RFA治疗。在CT定位引导下,根据肿瘤大小设置相应消融功率及时间进行消融,消融范围应超过肿瘤边缘5 mm,肿瘤消融结束后进行针道消融,最后拔针,包扎。

两组患者治疗后均常规行护肝、护胃、止痛、止吐等对症支持治疗,防治并发症。根据患者耐受性及疾病进展情况,重复上述周期性治疗,直至患者死亡、动静脉瘘消失或研究时间截止。

1.5 疗效评价

1.5.1 临床疗效 参照实体肿瘤改良反应评估标准(modified response evaluation criteria in solid tumours, mRECIST)和增强CT或PET-CT结果(螺距5 mm)对肿瘤病灶进行评估。完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶动脉期强化消失;部分缓解(partial response, PR):病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;病灶稳定(stable disease, SD):变化介于PR和疾病进展(progressive disease, PD)之间;PD:出现新发病灶,或所有目标病灶长径总和增加 $\geq 20\%$,且绝对值 ≥ 5 mm。CR反映肿瘤完全坏死率,CR+PR为治疗有效率。两组患者治疗3个月后复查。

1.5.2 AVF闭合 两组患者治疗1个周期后,在进行第2次TACE造影时评估患者AVF瘘闭合情况。将闭合程度分为3类:完全闭合(AVF瘘口完全闭合,无引流)、部分闭合(残留微小瘘口,瘘口引流量明显减少,但仍存在引流)和不完全闭合(残留较大瘘口,瘘口引流量未明显减少)。

1.5.3 血清AFP水平及生存率 两组患者治疗1个周期后复查血清AFP,并通过门诊、电话随访2年了解患者生存情况。AFP < 20 ng/mL为转阴。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以等级表示,比较用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

TACE组与TACE+eRFA组患者的年龄、性别、肿瘤直径、肝功能Child-Pugh分级、AVF类型及AFP比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组临床疗效比较

TACE组与TACE+eRFA组治疗有效率(CR+PR)分别为60.0%(18/30)和83.3%(25/30),差异有统计学意义($\chi^2=4.022, P=0.045$),TACE+eRFA组治疗有效率高于TACE组。TACE组与TACE+eRFA组CR分别为33.3%(10/30)和60.0%(18/30),差异有统

表1 两组患者一般资料比较 ($n=30$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤直径/(cm, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤数/(个, $\bar{x} \pm s$)	Child-Pugh分级 例(%)	
					A级	B级
TACE组	22/8	56.21 \pm 8.65	5.14 \pm 1.73	2.27 \pm 0.79	20(66.7)	10(33.3)
TACE+eRFA组	24/6	58.58 \pm 9.32	5.49 \pm 1.92	2.37 \pm 0.84	18(60.0)	12(40.0)
t/χ^2 值	0.373	0.625	0.617	0.515	0.287	
P 值	0.542	0.535	0.540	0.609	0.592	
组别	AVF类型 例(%)		AFP 例(%)			
	肝动脉-门静脉瘘	肝动脉-静脉瘘	≤ 100 ng/mL	$> 100 \sim 200$ ng/mL	$> 200 \sim 400$ ng/mL	> 400 ng/mL
TACE组	24(80.0)	6(20.0)	5(16.7)	6(20.0)	7(23.3)	12(40.0)
TACE+eRFA组	22(73.3)	8(26.7)	5(16.7)	5(16.7)	7(23.3)	13(43.3)
t/χ^2 值	0.373		0.131			
P 值	0.542		0.988			

统计学意义($\chi^2=4.286, P=0.038$), TACE + eRFA 组 CR 高于 TACE 组。

2.3 两组 AVF 闭合情况比较

TACE + eRFA 组与 TACE 组 AVF 闭合情况比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义($Z=5.406, P=0.020$), TACE + eRFA 组 AVF 闭合情况优于 TACE 组。见表 2。

表 2 两组患者 AVF 闭合情况比较 [n=30, 例(%)]

组别	完全闭合	部分闭合	不完全闭合
TACE 组	11(36.7)	10(33.3)	9(30.0)
TACE + eRFA 组	20(66.7)	7(23.3)	3(10.0)

2.4 两组治疗后血清 AFP 的变化

TACE 组与 TACE + eRFA 组治疗后血清 AFP 的变化比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义($Z=4.344, P=0.0371$), TACE + eRFA 组治疗后血清 AFP 降低的情况优于 TACE 组。见表 3。

表 3 两组患者治疗后血清 AFP 的变化 [n=30, 例(%)]

组别	转阴	降低	升高
TACE 组	9(30.0)	19(63.3)	2(6.7)
TACE + eRFA 组	17(56.7)	13(43.3)	0(0.0)

2.5 两组生存率比较

TACE + eRFA 组 1 年、2 年生存率分别为 76.7% (23/30) 和 46.7% (14/30), TACE 组分别为 50.0% (15/30) 和 20.0% (6/30)。TACE 组与 TACE + eRFA 组 1 年、2 年生存率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=4.593$ 和 $4.800, P=0.032$ 和 0.028), TACE+eRFA 组 1 年、2 年生存率高于 TACE 组。

3 讨论

近年来我国原发性肝癌发病率逐年升高, 其与肝硬化及肝炎病毒感染密切相关^[8]。尽管手术切除已得到广泛应用, 但由于原发性肝癌病灶具有隐匿性、多中心生长的特点, 术后极易复发和转移^[9]。随着微创及介入治疗的发展, 目前原发性肝癌的治疗已经变为外科手术为主、多学科多种手段综合治疗的模式。TACE、RFA 均为临床常用的治疗原发性肝癌的方法^[10]。大量研究证实, TACE 联合 RFA 治疗中

晚期原发性肝癌效果更好, 有效避免了单一治疗疗程长、不良反应多的缺陷^[9,11-12]。但目前两种疗法联合治疗的时间间隔尚未达成共识。目前常见的治疗间隔时间在 2 周 ~ 1 个月, 但是也有学者认为在 TACE 后 3 ~ 5 d 进行 RFA, 肿瘤细胞能更加充分地吸收热能, 达到更好的治疗效果^[13]。此外, 也有研究表明, 先行 RFA 后即刻 (5 min 内) 行 TACE 治疗直径 > 3 cm 的单一原发性肝癌病灶疗效更好, 其近期及长期 CR 均显著高于单纯 TACE 组^[14]。

TACE 后, HCC-AVF 患者瘘口可能重新开放, 故需要多次栓塞治疗甚至失败, 对患者造成了沉重的经济负担并严重影响预后^[5]。对于该类患者若根据常规方式在 TACE 术后 1 个月左右行 RFA, 可能因为瘘口重新开放所致“热沉”效应, 导致肿瘤难以完全消融, 甚至出现大出血及肿瘤播散^[6,15]。本研究证实 TACE 后 1 周内联合 RFA 治疗 HCC-AVF, 能够促进瘘口闭合, 降低 AFP 水平, 显著延长患者生存时间。

大量研究证实, TACE 联合 RFA 治疗原发性肝癌临床疗效较好^[5-6,15], 但是尚无单独针对 HCC-AVF 患者的联合治疗研究。肝动静脉瘘作为中晚期肝癌常见合并症, 对 TACE 的疗效具有重要影响^[5,16]。HCC-AVF 加重门静脉高压, 诱发上消化道出血, 同时肿瘤细胞也经血播散, 甚至形成癌栓^[17]。因此对于该类患者的治疗需要更加谨慎, 提高 HCC-AVF 的临床疗效也具有重要意义。本研究结果表明, TACE+eRFA 相比单纯 TACE 治疗 HCC-AVF 效果更好, 显著提高了患者生存率。

本研究也存在一些不足之处, 仅对比了单纯 TACE 与 TACE 后 1 周内行 RFA 的疗效差异, 未进一步明确 TACE 后行 RFA 治疗的时间点, 应进一步探索 TACE 后不同时间点行 RFA 治疗的临床疗效, 为明确 RFA 治疗时间窗提供指导。

综上所述, TACE 后 1 周内行 RFA 相比单纯 TACE 治疗能一定程度上提高临床疗效、肿瘤坏死率、AVF 闭合率和 AFP 转阴率, 延长 HCC-AVF 患者生存时间。

参考文献:

- [1] CAI Z, RAN M H, SONG J T, et al. Imaging diagnosis and interventional treatment for hepatocellular carcinoma combined with arteriovenous fistula[J]. J Healthc Eng, 2021, 2021: 6651236.
- [2] HATZIDAKIS A, MÜLLER L, KROKIDIS M, et al. Local and

- regional therapies for hepatocellular carcinoma and future combinations[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10): 2469.
- [3] RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28-36.
- [4] 朱立松, 胡巧洪, 范小明. 经皮热消融与肝动脉栓塞化疗对肝细胞肝癌的短期疗效比较[J]. *浙江医学*, 2018, 40(24): 2671-2673.
- [5] 张东东, 张明玥, 孙立倩. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融术治疗原发性肝癌合并动静脉瘘的临床疗效[J]. *中国医疗设备*, 2022, 37(3): 56-59.
- [6] 吕天石, 邹英华, 王健, 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.
- [7] 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]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2017, 9(4): 213-228.
- [8] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [9] GUO W C, HE X F, LI Z H, et al. Combination of transarterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA) vs. surgical resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(139): 710-714.
- [10] 乔炳礼, 兑伟华, 曹昉, 等. TACE联合射频消融术治疗巨块型肝癌及对患者肝功能、肿瘤标志物、免疫功能的影响[J]. *中国医学工程*, 2022, 30(2): 64-67.
- [11] LIU W W, XU H H, YING X H, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for patients with medium-to-large hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of long-term outcome[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923263.
- [12] VELTRI A, MORETTO P, DORIGUZZI A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(3): 661-669.
- [13] 宋莉, 佟小强, 王健, 等. CTAP联合CTA评价肝脏恶性肿瘤射频消融术疗效[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2006, 3(5): 333-336.
- [14] IEZZI R, POMPILI M, la TORRE M F, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(3): 242-248.
- [15] CHOI J W, LEE J M, KIM H C, et al. Iatrogenic arterioportal fistula caused by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: clinical course and treatment outcomes[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31(5): 728-736.
- [16] 丁一, 黄汝刚. 射频消融术后联合肝动脉化疗栓塞治疗老年早期肝癌的生存分析[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(18): 3953-3955.
- [17] 许晓宇, 陆意, 钱夏婧, 等. 原发性肝癌合并门静脉癌栓的治疗进展与挑战[J]. *浙江医学*, 2022, 44(3): 314-319.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陈水兵, 贺辉, 金诗湘, 等. 原发性肝癌合并肝动静脉瘘患者经导管动脉化疗栓塞后早期联合射频消融治疗的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 51-55.

Cite this article as: CHEN S B, HE H, JIN S X, et al. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with early radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients with hepatic arteriovenous fistula[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(4): 51-55.