

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.02.010

肝动脉栓塞联合超声下射频消融术治疗 原发性肝癌患者的临床疗效

金广霞 王雪云 李建

(济宁市公共卫生医疗中心感染科, 济宁 272100)

摘要 **目的** 探究肝动脉栓塞(TACE)联合超声引导下射频消融术对原发性肝癌患者临床疗效及肝功能的影响。**方法** 选取2019年5月1日至2021年6月30日入我院首次治疗的原发性肝癌患者100例,随机分为对照组和观察组,对照组为TACE单纯治疗方案患者50例,观察组为TACE联合超声下经皮射频消融术治疗患者50例。比较两组肝功能情况、临床疗效、生存情况及并发症。**结果** 治疗后观察组ALT、AST、TBil水平及AFP水平较对照组显著降低;观察组近期临床疗效总有效率为76%,较对照组的48%,差异有统计学意义($\chi^2=8.319, P=0.004$);观察组无进展生存时间(12.13 ± 2.95)月,对照组(9.05 ± 3.73)月,差异有统计学意义($t=3.237, P<0.05$);观察组1年生存率(90%)高于对照组(58%),差异有统计学意义($\chi^2=13.306, P<0.05$)。观察组并发症发生率高于对照组($\chi^2=4.456, P=0.035$)。**结论** TACE联合超声引导下射频消融术治疗原发性肝癌,具有显著的临床疗效,可在一定程度上改善肝功能,具有广泛、良好的临床应用前景。

关键词 射频消融术;TACE术;原发性肝癌;临床疗效

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2024)04-128-05

Clinical efficacy of TACE combined with ultrasound-guided radiofrequency ablation in the treatment of primary liver cancer

JIN Guangxia, WANG Xueyun, LI Jian

(Department of Infection Disease, Jining Public Health Medical Center, Jining 272100, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation and hepatic arterial embolization (TACE) on clinical efficacy and liver function in patients with primary liver cancer. **Methods** A total of 100 patients with primary liver cancer admitted to our hospital from May 2019 to June 2021 were randomly divided into two groups: control group and Observation Group. Fifty patients with primary liver cancer were treated with TACE only in the control group, and the other 50 patients were treated in the Observation Group, that was treated with ultrasound guided percutaneous radiofrequency ablation and TACE. The liver function, clinical efficacy, adverse reaction and survival rate were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of ALT, AST, total bilirubin and AFP in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the short-term effective rate was 76% in the Observation Group, 48% in the control group, and the difference was significant ($\chi^2=8.319, P=0.004$); the progression-free survival time was (12.13 ± 2.95) months in the observation group and (9.05 ± 3.73) months in the control group, and the difference was significant ($t=3.237, P<0.05$). The 1-year survival rate of the observation group (90%) was higher than that of the control group (58%), the difference was statistically significant ($\chi^2=13.306, P<0.05$). The incidence of complications in the observation group was higher than in the control group ($\chi^2=4.456, P=0.035$). **Conclusion** TACE combined with ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of primary liver cancer has a significant clinical effect, can improve liver function to a certain extent, and has a broad and good clinical application prospect.

Keywords: Radiofrequency ablation; Transcatheter arterial chemoembolization; Primary liver cancer; Clinical efficacy

原发性肝癌是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤,具有较高的发病率和死亡率^[1],对患者的生活质量和生命安全构成了严重威胁。传统的肝癌治疗方法包括手术切除、化疗、放疗等,但这些方法往往会对患者的肝功能造成一定程度的损害,影响患者的生存质量。因此,寻找一种对肝功能损害较小、治疗效果好的肝癌治疗方法成为医学界的研究热点。目前,中晚期肝癌非手术治疗多以肝动脉栓塞术(TACE)为主,可将肿瘤血液供应阻断,致使肿瘤缺氧、缺血性坏死,但其可造成栓塞区域血管生长因子过度合成、分泌,诱导微小血管生长,促进肿瘤血管再生,容易造成肿瘤复发及转移^[2]。TACE 联合腹腔镜微波消融术治疗中晚期原发性肝癌近远期疗效显著^[3],TACE 联合药物治疗原发性肝癌比单纯采用 TACE 治疗的效果显著^[4-5]。而目前关于 TACE 联合射频消融治疗中晚期原发性肝癌患者的临床疗效的有关报道较少。本研究将探讨 TACE 联合超声下射频消融术在原发性肝癌治疗中临床疗效,为临床实践提供理论支持,为原发性肝癌患者提供优化治疗方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 5 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日入我院首次治疗的原发性肝癌患者 100 例。纳入标准:1)所有患者均符合中晚期原发性肝癌的诊断标准^[6];2)均经 CT 或 MRI 检查确诊明确;3)Child-pugh 肝功能分级为 A~B 级;国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期 I~II 期;4)预计生存时间超过 4 个月;5)均符合 TACE 治疗和/或超声下射频消融术治疗指征;6)所有患者对治疗均知情同意;7)随访资料完整者。排除标准:1)合并其他器官严重疾病者如严重感染、严重脑病者等;2)精神异常者,认知功能障碍者;3)术前严重肝肾功能不全者;按照随机方法将患者分为 TACE 单纯治疗组即对照组和 TACE 联合超声下经皮射频消融术治疗组即观察组,每组各 50 例。其中观察组男 29 例,女 21 例,年龄 31~75 岁,病灶直径 2~10cm,其中肝外转移 19 例,15 例发生血管侵犯。对照组男 26 例,女 24 例,年龄 31~78 岁,病灶直径 2~11cm,其中肝外转移 14 例,13 例发生血管侵犯。两组性别、病灶直径及年龄等资料均衡可比($P>0.05$)。见表 1。本研究已通过本院伦理委员会审批

(2024-03-01)。

表 1 两组间一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄/岁	肿瘤直径/cm	病灶数目 (例数)		肝功能分级 [*] (例数)		TNM 分期 (例数)		肝外转移 (例数)
					单发	多发	A	B	I	II	
观察组	50	29/21	52.49±10.72	7.35±2.56	25	25	27	23	28	22	19
对照组	50	26/24	54.37±11.63	8.02±2.77	30	20	21	29	20	30	14
χ^2/t		0.36	1.68	0.85	1.01		0.16		2.56		1.13
P		0.69	0.12	0.47	0.42		0.84		0.11		0.40

注:^{*}肝功能 Child-pugh 分级。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组行 TACE 术,局麻后,股动脉穿刺,肝动脉造影。患者取平卧位,腹股沟区碘伏常规消毒,铺无菌洞巾,穿刺点用 2%利多卡因局麻,采用 Seldinger 技术成功穿刺右侧股动脉,进 5F 肝管至腹腔干造影,送入微导管超选肝左动脉/肝右动脉进一步造影,如有肝动脉、门静脉瘘形成,给予适量 100~300 μ m 载药栓塞微球(载药表柔比星 70mg)及 350~560 μ m 吸收性明胶海绵颗粒进行栓塞,栓塞后异常血管影消失。如有肿瘤,给予碘化油 3ml 及 100~300 μ m 载药栓塞微球(载药表柔比星 70mg)适量进行栓塞,再次造影显示肿瘤染色消失,后撤出导管,局部压迫止血 15min,患者术中无明显不适,安全返回病房。术后给予水化、镇痛、保肝等对症处理;应用抗生素预防感染等处理。

观察组采用 TACE 联合超声下经皮射频消融术,在患者完成 TACE 治疗后 10~14d 对其实施超声引导下经皮穿刺肝肿瘤冷循环射频消融治疗。患者术前经 MR 证实及行超声造影定位定性,明确肝脏肿瘤的位置及大小。采用静脉全麻醉,患者取平卧位,常规消毒皮肤,铺无菌洞巾,超声定位穿刺点确定穿刺方向,将绵阳立德射频 4cm 可调节消融针 RFD401 经皮穿刺入肝肿瘤,针尖略超肿瘤远端包膜,根据肿瘤大小适当调整针体长度,静脉全麻,以自动模式热凝肝肿瘤,时间视肿瘤大小而定。超声动态观察肿瘤区域被强回声覆盖,遂退针凝固针道至肝表面,超声造影示原病灶区域无异常增强。外观皮肤穿刺部位无出血,穿刺点消毒,包扎。术中生命体征稳定,治疗顺利结束。术后予以对症治疗及护理常规,卧床休息 24h,3d 内不做剧烈活动,禁食 6h,适当补液。

所有患者在前一次治疗完成 30d 内进行 CT 扫描复查进行治疗效果评估,对于痊愈或者有效者,进行 1 个月的随访;对于稳定/恶化这继续进行

相应治疗。

1.2.2 指标检测方法 患者在治疗前及治疗后 1 月进行肝功能评估,清晨空腹状态下,抽取 10ml 空腹肘静脉血,3000r/min 高速离心处理 15min,离心半径为 15cm,分离血清进行肝功能和甲胎蛋白 (AFP) 监测。

1.2.3 评价指标及标准 1) 两组患者近期临床疗效。近期疗效是比较两组治疗后 1 个月 CT/CMR 复查的影像学结果。疗效评价参考 RECIST 评价^[7],将临床疗效分为 4 等级,包括完全缓解、部分缓解、疾病进展和稳定。①完全缓解。目标病灶完全消失;②部分缓解。目标病灶直径总和比化疗前减少 30%;③疾病进展。目标病灶直径总和增加 20% 及以上 (当化疗前测量值最小时作为参照),或出现一个或多个新的病灶;④疾病稳定。部分缓解与疾病进展之间。完全缓解、部分缓解并入总有效。

2) 两组治疗前、后肝功能、肿瘤指标比较。包括 AFP 水平、血清总胆红素、转氨酶比较。

3) 两组患者生存期比较。在患者接受治疗门诊或电话随访详细记录期无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 情况及 1 年生存情况。

4) 两组不良反应比较。比较两组患者治疗后的并发症情况,主要包括非感染性发热、胃肠道反应等。

1.2.4 随访 所有患者治疗完成后 1 个月随访复查患者的肝功能及 CT/MRI 等有关检查,随后每 3

个月随访一次,以出现疾病进展或死亡为随访终点。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学分析软件,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗次数

观察组共采用 156 次治疗,人均 (3.34 ± 1.56) 次;对照组共采用 213 次治疗,人均 (4.68 ± 1.17) 次,两组治疗次数差异无统计学意义 ($t = 0.470$, $P = 0.556$)。

2.2 两组患者近期临床疗效

观察组治疗总有效率 76% 高于对照组 48% ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组近期临床疗效对比 [n (%)]

组别	例数	完全 缓解	部分 缓解	疾病 稳定	疾病 进展	总有 效数
观察组	50	4 (8)	34 (68)	8 (16)	4 (8)	38 (76)
对照组	50	2 (4)	22 (44)	12 (24)	7 (14)	24 (48)
χ^2						8.319
P						0.004

2.3 两组间肝功能指标及 AFP 水平

治疗前两组间 AST、ALT、TBiL 及 AFP 水平无统计学差异,治疗后观察组 AST、ALT、TBiL 及 AFP 水平明显低于对照组。见表 3。

表 3 两组肝功能指标和 AFP 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST/(U · L ⁻¹)		ALT/(U · L ⁻¹)		TBiL/(μmol · L ⁻¹)		AFP/(mg · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组		78.20 ± 5.96	31.86 ± 4.52	74.35 ± 7.27	45.07 ± 3.56	57.28 ± 6.37	35.12 ± 5.84	410.84 ± 20.60	168.20 ± 18.29
对照组		77.12 ± 6.83	60.73 ± 5.91	73.80 ± 6.58	63.69 ± 4.25	58.87 ± 6.15	50.59 ± 7.63	409.65 ± 22.48	312.96 ± 15.47
t		0.273	81.005	0.104	23.291	0.354	15.705	0.046	45.067
P		0.918	<0.001	0.967	<0.001	0.726	<0.001	0.927	<0.001

注:AST 为谷草转氨酶;ALT 为谷丙转氨酶;TBiL 为总胆红素;AFP 为甲胎蛋白。

2.4 两组间生存期及生存率

观察组 PFS 长于对照组 ($P < 0.05$),观察组 1 年生存率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组并发症情况

两组并发症发生率相比,观察组并发症高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者 PSF 和生存率对比

组别	例数	PSF (月, $\bar{x} \pm s$)	1 年生存率/%
观察组	50	12.13 ± 2.95	90 (45/50)
对照组	50	9.05 ± 3.73	58 (29/50)
t/χ^2		3.237	13.306
P		0.002	<0.001

表 5 两组并发症比较[n(%)]

组别	例数	非感染性 发烧	胃肠道 反应	胆囊炎	合计
观察组	50	3(6)	15(30)	4(8)	22(44)
对照组	50	2(4)	8(16)	2(4)	12(24)
χ^2					4.456
<i>P</i>					0.035

注:各个并发症无重复记录,如出现两个以上并发症者以主要症状记录 1 次。

3 讨论

原发性肝癌的主要类型是肝细胞癌,由于早期症状不明显,往往难以早期发现,临床确诊时已是中晚期,已错过手术治疗的佳时期。介入治疗作为一种非手术治疗方法,近年来在原发性肝癌的治疗中得到了广泛应用,其治疗效果和对肝功能的影响成为研究的热点。TACE 术作为原发性肝癌患者非手术治疗的首选,通过导管将药物或化学物质直接注入肝癌病灶,避免了药物对肝脏的直接接触,不仅仅可以有效抑制肿瘤进展,而且可最大限度地减少对肝功能的损害^[8]。虽然 TACE 术在治疗效果和术后生存期方面优于外科手术切除术,但是受到侧支循环形成、部分缺乏血供肿瘤栓塞等因素影响,单纯使用的 TACE 术治疗仍存在患者体内存留残余癌病灶的情况,不仅仅容易导致肿瘤复发,临床疗效反复,而且还会恶化肝功能,加重肝硬化程度等治疗副作用。近年来,有研究腹腔镜射频消融术被用于临床治疗原发性肝癌,且取得良好临床疗效^[3],本研究在此基础上探讨 TACE 联合超声下经皮射频消融术治疗中晚期原发性肝癌患者的临床疗效。

射频消融技术是一种利用高频电流对肿瘤进行热消融的方法,通过射频电极瞬间产生高频射频波,使局部温度可达 70℃~120℃,致使癌细胞凝固性坏死等不可逆性损伤,可以有效地破坏肿瘤组织,同时对周围正常组织的影响较小。有研究表明高能聚焦热量可有效激发体内抗肿瘤免疫,抑制肿瘤扩散,同时可促进肿瘤细胞凋亡,进而降低 AST、ALT 等肝功能指标与 AFP 水平,有效提升近期临床疗效^[9-10]。TACE 联合超声下射频消融术较单一 TACE 术或者单一射频消融术治疗原发性肝癌所具备明显的临床优越性,因为射频消融术与 TACE 术联合具有相互协同的治疗机制,TACE 术是通过采用化疗药物和栓塞剂堵塞肿瘤组织供血血管,可

以有效减少肿瘤组织内的血液供应,同时可降低局部血液循环引起的“热沉”效应,增大了射频消融术治疗的热消融毁损范围^[11],有利于下一步的射频消融治疗。TACE 术后 10~14d 加用超声引导下射频消融术能够有效弥补 TACE 术后肿瘤坏死不彻底的临床缺陷,超声引导下射频消融术能够准确定位并通过热消融毁损 TACE 术后残留的肿瘤组织^[11],在超声引导下定点清除、逐一消损肿瘤残余,从而降低肿瘤复发、转移的发生率^[12]。

本文研究结果显示,治疗后两组肝功能及 AFP 水平均较治疗前有所降低,但治疗后观察组肝功能指标(AST/ALT) 及 AFP 水平均明显低于对照组(*P*<0.05),说明 TACE 联合超声引导下的射频消融术可以有效改善患者的肝功能,有效降低 AFP 水平;说明观察组的近期疗效优于对照组,说明相对于单纯使用 TACE 术治疗中晚期原发性肝癌患者,TACE 联合超声引导下的射频消融术治疗的近期临床疗效显著,与有关研究结果相近^[13]。分析其中原因可能是本文与既往研究选择临床对象均是中晚期原发性肝癌患者,大多数患者均出现一定程度的肝功能受损情况,体内血清转氨酶与胆红素水平明显升高;对于原发性肝癌患者,肝功能指标的异常和体内 AFP 水平是影响患者预后的重要指标,同时 AFP 是评估患者肝癌细胞生物学恶性程度的重要指标^[14],通过单纯的 TACE 术治疗后,患者体内异常指标均有所改善,但是 TACE 联合超声引导下的射频消融术临床疗效更为显著。

患者 PFS、生存率是评价治疗效果的重要指标。本文随访结果显示观察组 PFS 为(12.13±2.95)月,对照组则为(9.05±3.73)月,两者比较有统计学意义,随访两组患者 1 年生存率,发现观察组生存率明显高于对照组。说明 TACE 联合超声引导下的射频消融术有显著的远期临床疗效。这与国内外研究结果相一致^[15-16]。超声引导下经皮射频消融术能后精准锁定肿瘤位置、准确测量肿瘤大小、形状等基本特征。该方法具有微创、创伤性较小、定位准确等优势,值得在临床上推广应用。

在术后并发症方面,观察组较对照组出现较多的术后并发症,并发症多为胃肠道反应,多为一过性,积极予以对症治疗后症状均可消失。部分患者可能会出现肝功能减退的情况,多数是暂时的,治疗后约 1 个月的时间,肝功能会逐渐恢复正常。

综上所述,TACE 联合超声引导下射频消融术

治疗原发性肝癌,在提高患者肝功能、提高临床疗效及改善预后方面优越于单纯 TACE 术,值得在原发性肝癌的临床治疗中应用。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 陈倩倩,芮法娟,倪文婧,等.原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展[J].中国全科医学,2024,27(6):637-642. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0479.
- [2] 张俊雅,温晓斐,闫鹏,等.原发性肝癌的介入治疗现状与进展[J].现代生物医学进展,2016,16(29):5797-5800. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2016.29.054.
- [3] 李岗,吴龙凤,郑旦.腔镜下肝脏肿瘤微波消融术联合肝动脉化疗栓塞术对中晚期原发性肝癌的疗效观察[J].重庆医学,2019,48(24):4282-4285. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.034.
- [4] 徐进成,付维利.经肝动脉化疗栓塞术联合血管内皮抑制素对肝癌患者血管内皮功能及生存率的影响[J].山西医药杂志,2020,49(5):565-567. DOI:10.3969/j.issn.0253-9926.2020.05.027.
- [5] 李阳,吴兴军.经肝动脉化疗栓塞术联合血管内抑制素治疗肝癌的近期疗效及对血清标志物的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(11):1353-1356. DOI:10.13455/j.cnki.cjcor.2017.11.21.
- [6] 丛文铭,步宏,陈杰,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015版)[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(3):241-246. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2015.03.001.
- [7] 刘琦.mRECIST 标准在评估原发性肝癌治疗疗效肿瘤活性的临床价值[D].广州:南方医科大学.
- [8] Xu M, Xie LT, Xiao YY, et al. Chinese clinical practice guidelines for ultrasound-guided irreversible electroporation of liver cancer (version 2022) [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022, 21(5):462-471. DOI:10.1016/j.hbpd.2022.08.006.
- [9] 宋宾,姜宏,阎浩.TACE 与 CT 引导下射频消融术序贯疗法治疗小肝癌[J].现代消化及介入诊疗,2018,23(1):15-17. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2018.01.004.
- [10] Napoletano C, Taurino F, Biffoni M, et al. RAF strongly modulates the immune system and anti-tumor immune responses in metastatic liver patients [J]. Int J Oncol, 2008, 32:481-490. DOI:org/10.3892/ijo.32.2.481.
- [11] 倪嘉延,孙宏亮,骆江红,等.经皮穿刺射频消融治疗原发性肝癌随机对照试验 Meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(9):711-717. DOI:10.16073/j.cnki.cjept.2014.09.016.
- [12] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3cm: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2008, 299(14):1669-1677. DOI:10.1001/jama.299.14.1669.
- [13] 高永江,刘杰,田利军,等.CT 引导下射频消融术治疗肝细胞癌患者的效果及对 AST、ALT 水平的影响[J].临床医学研究与实践,2024,9(3):70-73. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202403018.
- [14] 郭娟,马刚.原发性肝癌血清 AFP、AFP-L3 表达与 CT 影响的关系[J].贵州医药,2016,40(6):626-628.
- [15] Kim JW, Shin SS, Kim JW, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5cm in diameter comparison with surgical resection [J]. Korean J Radiol, 2013, 14(4):626-635.
- [16] 康美博,徐洪斌,王世龙,等.TACE 联合 RAF 治疗大肝癌的研究[J].中华肝胆外科杂志,2007,13(12):828-830.

(收稿日期 2024-01-30)

(本文编辑:甘慧敏)