

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.03.030

❖ 论著 ❖

射频消融联合不同介入栓塞化疗治疗原发性肝癌的疗效及对免疫功能的影响

吴林波¹, 刘秋宏², 王勇强¹

(新疆军区总医院, 1. 肿瘤综合科; 2. 放射科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的: 分析射频消融(RFA)联合不同介入栓塞化疗治疗原发性肝癌(PLC)的临床疗效及对免疫功能的影响。**方法:** 将 105 例 PLC 患者随机分为观察组($n=53$)和对照组($n=52$)。在肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合 RFA 基础上, 观察组和对照组分别予以洛铂、顺铂介入栓塞化疗。比较两组临床疗效、1 年生存率及不良反应, 观察治疗前后 T 淋巴细胞亚群、甲胎蛋白(AFP)及免疫球蛋白(Ig)水平的变化。**结果:** 两组总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 1 年生存率为 71.70%, 明显高于对照组的 59.62%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 IgA、IgG、IgM 水平较治疗前明显升高($P<0.05$), CD8⁺、AFP 水平明显降低($P<0.05$), 但观察组升高及降低程度显著大于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组食欲不振、恶心呕吐及腹泻发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** RFA 联合洛铂介入栓塞化疗有助于改善 PLC 患者的免疫功能, 提高 1 年生存率, 且对胃肠道刺激较小。

【关键词】 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 射频消融术; 介入栓塞; 免疫功能

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Effects of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of primary liver cancer and its influence on immune function

WU Lin-bo¹, LIU Qiu-hong², WANG Yong-qiang¹

(1. Department of General Oncology; 2. Department of Radiology, General Hospital of Xinjiang Military Command, Wulumuqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the effects of radiofrequency ablation (RFA) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary liver cancer (PLC) and its influence on immune function. **Methods:** Totally 105 PLA patients were randomly divided into two groups: observation group ($n=53$) and control group ($n=52$). On the basis of TACE combined with RFA, TACE was performed using Lobaplatin in the observation group and cis-platinum in the control group. The curative effect, 1-year survival rate and adverse events were compared between two groups. The levels of T lymphocyte subsets, alpha fetoprotein (AFP) and immune globulin (Ig) were observed before and after treatment. **Results:** There was no significant difference in curative effect between two groups ($P>0.05$). The 1-year survival rate in the observation group was higher than that in the control group (71.70% vs. 59.62%, $P<0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and IgA, IgG and IgM in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of CD8⁺ and AFP were significantly lower ($P<0.05$), and patients in the observation group achieved better outcomes compared with those in the control group ($P<0.05$). The incidence rates of loss of appetite, nausea and vomiting, diarrhea in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The Lobaplatin - TACE combined with RFA is effective to improve the immune function of PLC patients and improve 1-year survival rate, with a less stimulation to the gastrointestinal tract compared with TACE using cis-platinum.

【Key words】 Primary liver cancer; Transcatheter arterial chemoembolization; Radiofrequency ablation; Interventional embolization; Immune function

作为消化系统常见恶性肿瘤之一, 原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 的发病率和死亡率在全

球恶性肿瘤中分别位居第 6 位和第 3 位^[1]。据统计, 在全球每年新增加的 100 多万例肝癌患者中,

50%来自于我国^[2]。该病病情发展迅速,恶性程度较高。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前公认的非手术治疗中晚期肝癌的有效方法,但在治疗供血缺乏、体积巨大的肝癌方面效果不理想^[3]。近年来,射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)因具有疗效好、费用低、创伤小、可反复应用等优点已广泛应用于临床,且已成为肿瘤直径 <3 cm小肝癌的一种有效治疗手段,但对合并多部位卫星病灶或多发性中晚期肝癌疗效欠佳^[4]。匡远黎等^[5]发现,与单纯TACE或RFA比较,TACE联合RFA可有效减少中晚期PLC患者的术后复发率,改善生存率,延长生存期。但目前关于TACE中常用铂类抗肿瘤药物疗效比较的研究较为少见。因此,本研究对RFA联合不同介入栓塞化疗治疗PLC的疗效进行了比较,并观察了其对患者免疫功能的影响。现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月至2018年12月新疆军区总医院收治的经病理学明确诊断的105例PLC患者。纳入标准:(1)肿瘤直径 >5 cm;(2)门静脉完全阻塞但有新的侧支循环形成,或未出现完全阻塞;(3)治疗前未进行RFA等治疗。排除标准:(1)癌细胞发生转移,且生存期 <3 个月;(2)Child-Pugh分级 $\geq C$ 级;(3)免疫功能障碍,或凝血功能严重不足;(4)肿瘤大小占肝脏70%,或合并其他恶性肿瘤;(5)合并严重的心、肺、肝、肾功能不全;(6)对本研究造影剂及所用药物过敏。将患者随机分为观察组($n=53$)和对照组($n=52$)。观察组中,男性33例,女性20例;年龄45~77岁,平均 (60.07 ± 6.61) 岁;右肝27例,左肝26例;Child-Pugh分级:A级29例,B级24例;最大肿瘤直径 (7.33 ± 1.39) cm。对照组中,男性31例,女性21例;年龄46~75岁,平均 (60.15 ± 6.73) 岁;右肝28例,左肝24例;Child-Pugh分级:A级30例,B级22例;最大肿瘤直径 (7.25 ± 1.43) cm。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

两组均予以TACE联合RFA治疗,具体操作:股动脉穿刺采用Seldinger法,将导管在数字减影血管造影(DSA)下置入腹腔动脉中,将造影剂注入肝动脉,观察肿瘤大小、位置、形状、数量等,同时将微导管置入肿瘤动脉血管中,并注入栓塞剂和化疗药物。

观察组给予洛铂 20 mg/ m^2 ,丝裂霉素 $10 \sim 20$

mg,5-氟尿嘧啶(5-Fu) $750 \sim 1\ 000$ mg;对照组予以顺铂 20 mg/ m^2 ,丝裂霉素 $10 \sim 20$ mg,5-Fu $750 \sim 1\ 000$ mg。此外,碘化油和吡柔比星根据患者病灶大小分别予以 $5 \sim 20$ mL和 $20 \sim 30$ mg。当碘化油用量 >20 mL但效果仍不明显时,应采用明胶颗粒进行血管栓塞。RFA应在TACE 2~3周后进行,同时对肝脏进行计算机断层扫描(CT)以明确肿瘤的大小和位置,以及穿刺针的方向、深度、角度等。此外,穿刺针应在CT引导下使用射频治疗仪置入,同时行消融治疗。消融时间根据肿瘤情况而定,对于较大的肿瘤,可分多次多点进行。

1.3 观察指标

比较两组临床疗效及1年生存率,观察治疗前后T淋巴细胞亚群、甲胎蛋白(AFP)及免疫球蛋白(Ig)水平的变化,并记录治疗后不良反应的发生情况。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等T淋巴细胞亚群采用流式细胞仪进行测定;AFP水平采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测;IgA、IgG及IgM等水平采用比浊法测定。

1.4 判定标准

临床疗效:治疗后肿瘤完全消失,且持续时间至少4周,为完全缓解;肿瘤缩小至少50%,未见新病灶出现,且持续时间至少4周,为部分缓解;肿瘤缩小 $<50\%$,或增大 $\leq 25\%$,为稳定;肿瘤增大 $>25\%$,或新病灶出现,为进展^[6]。以(完全缓解+部分缓解+稳定)计算总有效率。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率($\%$)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

治疗后,观察组完全缓解27例,部分缓解17例,稳定6例,进展3例,治疗总有效率为94.34%(50/53);对照组完全缓解23例,部分缓解13例,稳定11例,进展5例,治疗总有效率为90.38%(47/52),两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗后1年,观察组存活38例,对照组存活31例。观察组1年生存率(71.70%)高于对照组(59.62%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较

治疗前,两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较治疗前明显升高($P<0.05$),CD8⁺较治疗前明显降低($P<0.05$),但观察

组升高及降低程度显著大于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3 ⁺ /% | CD4 ⁺ /% | CD8 ⁺ /% | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| 观察组 (n=53) | | | | |
| 治疗前 | 53.92 ± 4.27 | 31.24 ± 5.19 | 43.15 ± 4.23 | 0.78 ± 0.16 |
| 治疗后 | 68.04 ± 5.83 ^{*#} | 42.37 ± 6.28 ^{*#} | 35.28 ± 3.96 ^{*#} | 1.21 ± 0.20 ^{*#} |
| 对照组 (n=52) | | | | |
| 治疗前 | 54.05 ± 4.61 | 31.03 ± 5.23 | 43.84 ± 4.59 | 0.79 ± 0.17 |
| 治疗后 | 62.49 ± 5.06 [*] | 36.92 ± 5.76 [*] | 39.02 ± 3.83 [*] | 1.04 ± 0.19 [*] |

* $P < 0.05$, 与治疗前比较; # $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 两组患者治疗前后 AFP 及免疫球蛋白水平比较

治疗前, 两组 AFP、IgA、IgG、IgM 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 AFP 水平明显降低 ($P < 0.05$), IgA、IgG、IgM 水平明显升高 ($P < 0.05$), 但观察组降低及升高程度更为显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 AFP 及免疫球蛋白水平的变化 [$(\bar{x} \pm s)$, g/L]

| 组别 | AFP | IgA | IgG | IgM |
|------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 观察组 (n=53) | | | | |
| 治疗前 | 482.24 ± 60.35 | 4.14 ± 0.79 | 11.32 ± 1.81 | 1.18 ± 0.22 |
| 治疗后 | 86.82 ± 15.36 ^{*#} | 4.78 ± 0.81 ^{*#} | 21.25 ± 2.87 ^{*#} | 2.83 ± 0.63 ^{*#} |
| 对照组 (n=52) | | | | |
| 治疗前 | 480.19 ± 59.53 | 4.11 ± 0.78 | 11.26 ± 1.89 | 1.17 ± 0.24 |
| 治疗后 | 116.73 ± 17.41 [*] | 4.49 ± 0.72 [*] | 17.08 ± 2.64 [*] | 1.89 ± 0.51 [*] |

* $P < 0.05$, 与治疗前比较; # $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗后, 两组均出现了不良反应。观察组出现骨髓抑制 10 例 (19.23%), 发热 26 例 (49.06%), 食欲不振 12 例 (22.64%), 恶心呕吐 11 例 (20.75%), 下肢水肿 4 例 (7.55%), 腹泻 3 例 (5.66%); 对照组骨髓抑制 11 例 (20.75%), 出现发热 25 例 (48.08%), 食欲不振 19 例 (36.54%), 恶心呕吐 18 例 (34.62%), 腹泻 10 例 (19.23%), 下肢水肿 2 例 (3.85%)。观察组食欲不振、恶心呕吐及腹泻发生率均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

目前, 在我国常见恶性肿瘤中, PLC 占第 4 位, 其相关致死病因占第 3 位^[7]。由于该病起病隐匿, 早期无明显症状, 导致多数患者就诊时已属中晚期,

且常合并肝硬化、腹水等其他疾病, 大大增加了手术切除难度^[8]。随着医疗技术的迅速发展, TACE、RFA 等介入技术已广泛应用于肿瘤非手术治疗中。赵明等^[9]发现, 与单纯 TACE 相比, TACE 联合 RFA 可更好地控制 PLC 患者的肝内病变, 保护肝功能, 且在生存期延长方面具有一定优势。一项 Meta 分析^[10]表明, TACE 联合 RFA 较单纯 TACE 更能有效提高不可手术切除的肝细胞癌 (HCC) 患者的 1、2、3 年生存率。原因可能在于 TACE 通过对肝动脉进行栓塞以及在肿瘤组织内放置抗肿瘤药物, 难以完全抑制肿瘤组织的血液供给, 易造成复发和转移; 而 TACE 术后使用 RFA 通过减少残留癌细胞, 提高化疗药物毒性而使肿瘤组织进一步坏死^[11-12]。

PLC 患者存在系统免疫缺陷, 随着肿瘤进展其机体免疫尤其是细胞免疫功能日趋低下^[13]。机体抗肿瘤免疫的主要机制是由 T 细胞介导的细胞免疫, 而作为反映机体细胞免疫功能较好的指标, T 细胞亚群的功能和数量异常时可使机体免疫功能发生紊乱。对 PLC 患者进行 RFA 治疗可明显改善免疫抑制状态, 增强细胞免疫功能^[14]。本研究结果显示, 两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 IgA、IgG、IgM 水平较治疗前明显升高, CD8⁺、AFP 水平明显降低, 但观察组升高及降低程度显著大于对照组, 说明 RFA 联合洛铂介入栓塞化疗有助于改善 PLC 患者的免疫功能, 效果优于顺铂。

传统 TACE 化疗栓塞以蒽环类药物 (阿霉素)、5-Fu 类药物和铂类药物 (顺铂) 为主, 在疗效及安全性方面不尽人意。作为一种新型抗肿瘤药物, 洛铂对人和多种动物的肿瘤细胞株具有明确的细胞毒功效, 且毒性较低^[15]。采用洛铂栓塞化疗有助于改善肝细胞癌复发患者的生存率, 延长生存时间^[16]。Yuan 等^[17]发现, TACE 联合 RAF 治疗 PLC 通过改善机体免疫功能, 减少肿瘤血管生成, 控制肿瘤细胞增殖速度来提高患者的近远期疗效。本研究通过比较 RFA 联合洛铂或顺铂介入栓塞化疗治疗 PLC 的疗效, 结果发现两组总有效率比较, 差异无统计学意义。但观察组 1 年生存率明显高于对照组, 食欲不振、恶心呕吐及腹泻发生率明显低于对照组, 表明采用洛铂进行栓塞化疗较顺铂更能提高患者的 1 年生存率, 减少食欲不振、恶心呕吐、腹泻的发生, 提示洛铂介入栓塞化疗有助于延长 PLC 患者的生存时间, 且对胃肠道刺激较小。

综上所述, RFA 联合洛铂介入栓塞化疗有助于改善 PLC 患者的免疫功能, 提高 1 年生存率, 且对胃肠道刺激较小, 值得临床应用。

参考文献

- [1] 曹广文. 我国恶性肿瘤防治研究和实践需要技术、管理和观念的创新[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(1): 3-12.
- [2] Butros SR, Shenoy-Bhangle A, Mueller PR, *et al.* Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: feasibility, local tumor control, and long-term outcome[J]. *Clin Imaging*, 2014, 38(4): 490-494.
- [3] Revel-Mouroz P, Ota P, Jaffro M, *et al.* Other non-surgical treatments for liver cancer[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2017, 22(2): 181-192.
- [4] 王法. 肝动脉化疗栓塞术联合射频消融术治疗小肝癌的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2013, 27(5): 447-451.
- [5] 匡远黎, 王郑, 杨志亮, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融术对中晚期原发性肝癌的近期疗效分析[J]. 肝胆胰外科杂志, 2017, 29(5): 363-366.
- [6] 朱德东, 石小军, 王哲, 等. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞对大肝癌患者机体抗肿瘤免疫状态的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(1): 38-40.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.
- [8] 任勇军, 杨林, 缪南东, 等. 原发性肝癌 TACE 后血清 VEGF 水平与 CT 表现的研究[J]. 川北医学院学报, 2013, 28(5): 418-422.
- [9] 赵明, 王健鹏, 吴沛宏, 等. TACE 与 TACE 联合 RFA 治疗中晚期原发性肝癌 167 例临床对比分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(41): 2916-2921.
- [10] 刘毅, 卓琳, 朱蓓, 等. TACE 联合疗法与单独行 TACE 治疗肝癌细胞癌生存率差异的 Meta 分析[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(2): 314-317.
- [11] 张鹏, 李晓冰, 任虎虎, 等. 经皮肝动脉栓塞化疗联合洛铂热灌注化疗治疗不能手术切除的肝细胞癌的近期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(5): 284-285.
- [12] 潘昕毅. 洛铂与顺铂在 TACE 治疗不可手术型晚期肝癌的效果研究[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(11): 175-176.
- [13] Greten TF. The ABC of adaptive immunity in liver cancer[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 777-779.
- [14] 卢传辉, 尤俊, 刘静, 等. 射频消融术和手术对原发性肝癌体内细胞免疫状态变化的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(15): 1146-1148.
- [15] 鲁世慧, 孙新臣, 童金龙, 等. 洛铂对肝癌细胞 HepG2 的放疗增敏效应[J]. 江苏医药, 2012, 38(21): 2510-2513.
- [16] 刘文导, 孟凡喆, 梅世伟, 等. 洛铂与碘油化疗栓塞联合射频消融术治疗原发性肝癌的近期疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 107-109.
- [17] Yuan G, Zeng CL, Zhu DD, *et al.* Influences of RFA combined with TACE on the HIF-1 α and EGR level of patients with primary hepatic carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(8): 1738-1745.

(收稿日期: 2020-03-15)

学术编辑: 马代远)