

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.010

❖ 临床研究 ❖

TACE 联合微波消融术治疗中晚期肝细胞肝癌的疗效

王洪剑, 谢军, 刘臣臣, 张俊松, 杜海涛, 代洪强, 刘刚

(阜阳市人民医院影像中心介入放射科, 安徽 阜阳 236000)

【摘要】目的: 探讨肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)联合微波消融术(MWA)治疗中晚期肝细胞肝癌(HCC)的疗效。**方法:** 选取介入治疗的 95 例原发性 HCC 患者为研究对象, 依据治疗方式不同分为 TACE 组($n=54$)和联合组($n=41$)。TACE 组行单侧 TACE 治疗; 联合组行 TACE 联合 MWA 治疗。比较两组患者客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS); 观察患者治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA199)、肿瘤相关黏液抗原(CA242)及血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平; 比较两组患者不良反应发生情况。**结果:** 联合组 ORR 高于 TACE 组($P<0.05$), 而两组患者 DCR 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 联合组中位 PFS 及 OS 长于 TACE 组($P<0.05$)。治疗后, 联合组血清 CEA、CA199、CA242 及 VEGF、PDGF、bFGF 水平低于 TACE 组($P<0.05$)。两组患者术后不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** TACE 联合 MWA 治疗中晚期 HCC 能够有效降低血清肿瘤标志物及血管生成因子水平, 提高疾病缓解率, 并延长 PFS 与 OS, 且安全性良好。

【关键词】 肝细胞肝癌; 肝动脉; 微波消融术; 肿瘤标志物; 血管生成因子

【中图分类号】 R735.7

【文献标志码】 A

Efficacy of TACE combined with MWA in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma

WANG Hong-jian, XIE Jun, LIU Chen-chen, ZHANG Jun-song, DU Hai-tao, DAI Hong-qi, LIU Gang

(Department of Interventional Radiology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) combined with microwave ablation(MWA) in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The clinical data of 95 patients with primary HCC were collected, and divided into TACE group($n=54$) and combined group($n=41$) according to the different treatment methods. TACE group was treated with unilateral TACE, and combination group was treated with TACE combined with MWA. The objective response rate(ORR), disease control rate(DCR), progression-free survival(PFS) and overall survival(OS) were compared between the two groups, and the levels of serum carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 199(CA199), tumor associated mucus antigen(CA242), vascular endothelial growth factor(VEGF), platelet-derived growth factor(PDGF) and basic fibroblast growth factor(bFGF) were observed before and after treatment, and the adverse reactions were recorded. **Results:** The ORR rate of the combined group was higher than that of the TACE group($P<0.05$), and there was no statistical difference in DCR between the two groups($P>0.05$). The median PFS and OS in the combined group were longer than them of the TACE group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum CEA, CA199, CA242, VEGF, PDGF and bFGF in the combined group were significantly lower than those in TACE group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** TACE combined with MWA in the treatment of advanced HCC, can effectively reduce the level of tumor markers and angiogenic factors in serum, improve the remission rate of disease, and prolong PFS and OS, with good safety.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Hepatic artery; Microwave ablation; Tumor markers; Angiogenic factor

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是发病率及死亡率均居于前列的全球恶性肿瘤, 约 70% 患者诊断时已发展为中晚期, 丧失了最佳的手术治疗时机^[1]。对于中晚期 HCC, 以肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为基础的局部介入治疗手段被证实能够控制肿瘤恶

化, 延长患者生存期^[2], 成为临床常用选择。但 TACE 属于姑息性治疗手段^[3], 其缺点在于往往难以实现肿瘤彻底坏死, 而致使远期疗效不理想。另外, 为尽量摧毁肿瘤细胞往往需进行数次 TACE 治疗, 但效果始终有限, 初期缓解后易出现复发^[4]。为进一步使中晚期 HCC 的治疗效果得以提高, TACE 与

基金项目: 江苏省南京市医学科技发展项目(YKK18242)

作者简介: 王洪剑(1986-), 男, 主治医师。E-mail: wanghian945@163.com

微波消融术 (MWA) 联合方案在临床得到应用,且被发现能够使部分患者获益^[5]。然而,目前关于中晚期 HCC 患者采用 TACE 与 MWA 联合治疗的研究报道多局限于观察性研究,尚缺乏高质量的临床对照研究以明确其疗效。本研究通过对接受介入治疗的中晚期 HCC 患者进行回顾性分析,旨在对 TACE 联合 MWA 治疗中晚期 HCC 的疗效进行评价,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女 (例)	年龄(岁)	肿瘤大小 (cm)	单个/多个 (例)	A/B 级 (例)	B/C 期 (例)	有/无肝硬化 (例)	有/无转移 (例)	有/无血管侵犯 (例)	甲胎蛋白 ≤ 200 / > 200 ng/mL(例)	谷草转氨酶 ≤ 40 / > 40 U/L(例)
TACE 组($n=54$)	47/7	56.81 \pm 12.36	5.87 \pm 1.89	32/22	46/8	14/40	6/48	6/48	7/47	12/42	32/22
联合组($n=41$)	35/6	57.14 \pm 11.79	6.21 \pm 2.04	25/16	36/5	13/28	5/36	4/37	5/36	16/25	18/23
χ^2 值	0.055	0.131	0.839	0.029	0.135	0.383	0.027	0.045	0.012	3.165	2.205
P 值	0.814	0.896	0.404	0.866	0.713	0.536	0.870	0.831	0.911	0.075	0.138

1.2 方法

TACE 组接受 TACE 治疗,联合组接受 TACE-MWA 序贯治疗方案。(1)TACE 治疗:行局部浸润麻醉(1%利多卡因),采用 Seldinger 技术进行股动脉穿刺,于腹腔干将 5F RH 导管(产品为美国 COOK 公司生产)放置到肝总动脉,数字减影血管造影(DSA)透视下,将微导管插入肿块供血动脉,予以奥沙利铂(江苏恒瑞医药)100 mg + 表柔比星(山东新时代药业)30 mg 灌注,然后将罂粟乙碘化油 6 ~ 20 mL 与表柔比星 20 mg 充分乳化后制成的混合乳剂,经微导管注入到肿瘤病灶内部,并采用聚乙烯醇微球 1 g 进行巩固栓塞。(2)MWA 治疗:应用南京亿高公司肿瘤微波消融系统,根据肿块位置让患者采取适宜体位,CT 扫描下,选择体表进针点,确定合适进针路径与深度,常规消毒铺巾,局部麻醉下,置入 22 G 穿刺引导针,通过 CT 扫描再次确定位置,将 MWA 针穿刺入肿块内部,确认针头位置,然后根据肿块大小,将设定功率,消融 5 min 左右,复查满意后退针时行针道消融,注意避免出血及种植转移。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:疗程结束后,参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行评价,分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD);主要观察终点为无进展生存期(PFS)与总生存期(OS),PFS 是指由治疗开始到肿瘤出现进展或者患者死亡所经历的时间,OS 是指从本次治疗开始到患

选取 2015 年 6 月至 2018 年 12 月阜阳市人民医院 95 例接受介入治疗的原发性 HCC 患者为研究对象。依据治疗方式不同分为 TACE 组($n=54$)与联合组($n=41$)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)经病理诊断为原发性 HCC;(2)巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期为 B、C 期;(3)肝功能 Child-Pugh 分级属于 A、B 级;(4)接受 TACE 或者 TACE 联合 MWA 治疗方案。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)进行手术切除治疗者;(3)年龄 >80 岁;(4)失访;(5)临床资料不完整。

者死亡或未次随访所经历的时间;次要观察终点为疾病控制率(DCR)与客观缓解率(ORR), $DCR = (CR + PR + SD) \text{ 例数} / \text{总例数} \times 100\%$, $ORR = (CR + PR) \text{ 例数} / \text{总例数} \times 100\%$;(2)肿瘤标志物水平:治疗前后,采集患者静脉血,3 000 rpm 离心分离血清,采用生物芯片检测仪(英国朗道试验诊断公司)检测血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA199)、肿瘤相关黏液抗原(CA242)水平;(3)血管生长因子:采用酶联免疫吸附法检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),试剂盒均为英国 Abcam 公司产品,操作严格按试剂盒说明书进行;(4)不良反应发生情况:包括腹痛、发热、腹腔积液、肝损伤、肝脓肿等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验或配对 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验;生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制,并行 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

联合组患者 ORR 率高于 TACE 组($P < 0.05$),而两组患者 DCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者随访 3 ~ 68 个月,中位随访时间为 25

个月。联合组患者中位 PFS 为 17.0 个月, TACE 组患者中位 PFS 为 11.0 个月; 联合组患者中位 OS 为 34.3 个月, TACE 组患者中位 OS 为 24.0 个月, 两组患者 PFS 及 OS 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.877, 15.509; P = 0.001, 0.001$)。见表 2 及图 1。

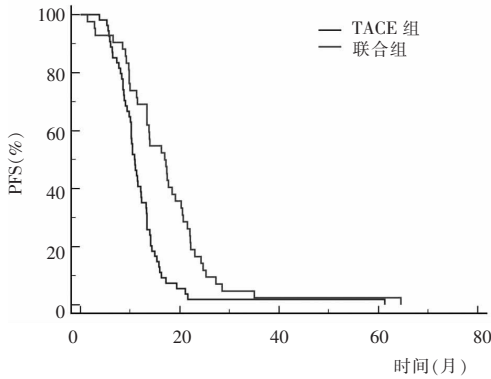


图 1 两组患者生存曲线

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较

治疗前, 两组患者血清 CEA、CA199、CA242 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清 CEA、CA199、CA242 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且联合组低于 TACE 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血清血管生长因子水平比较

治疗前, 两组患者血清 VEGF、PDGF、bFGF 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后, 两组患者血清 VEGF、PDGF、bFGF 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且联合组低于 TACE 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CA199 (kU/ml)	CA242 (IU/ml)
TACE 组 ($n = 54$)			
治疗前	61.68 \pm 7.68	114.36 \pm 16.58	86.51 \pm 10.58
治疗后	40.68 \pm 5.24*	56.58 \pm 7.41*	55.67 \pm 8.45*
联合组 ($n = 41$)			
治疗前	62.41 \pm 6.78	112.68 \pm 15.74	88.64 \pm 11.38
治疗后	32.74 \pm 4.96**	42.51 \pm 8.79**	41.25 \pm 9.45**

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比; # $P < 0.05$, 与 TACE 组治疗后相比。

表 4 两组患者血清血管生长因子比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	VEGF	PDGF	bFGF
TACE 组 ($n = 54$)			
治疗前	449.58 \pm 87.65	2075.48 \pm 466.25	171.36 \pm 31.25
治疗后	413.57 \pm 84.57*	1848.68 \pm 378.59*	140.68 \pm 19.45*
联合组 ($n = 41$)			
治疗前	452.37 \pm 90.14	2019.58 \pm 476.51	168.78 \pm 29.47
治疗后	376.74 \pm 82.36**	1669.84 \pm 412.37**	123.57 \pm 23.36**

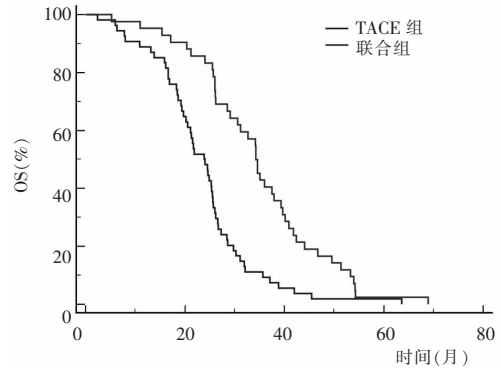
* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比; # $P < 0.05$, 与 TACE 组治疗后相比。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者术后不良反应率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 两组患者近期疗效比较 [$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
TACE 组 ($n = 54$)	5	17	20	12	22 (40.74)	42 (77.78)
联合组 ($n = 41$)	7	19	8	7	26 (63.41)	34 (82.93)
χ^2 值					4.793	0.386
P 值					0.029	0.534

表 5 两组不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	腹痛	发热	腹腔积液	肝损伤	肝脓肿	合计
TACE 组 ($n = 54$)	4 (7.41)	7 (13.96)	2 (3.70)	3 (5.56)	2 (3.70)	18 (33.33)
联合组 ($n = 41$)	3 (7.32)	6 (14.63)	2 (4.88)	4 (9.76)	1 (2.44)	16 (39.02)
χ^2 值						0.328
P 值						0.567

3 讨论

HCC 是常见的恶性肿瘤, 由于起病隐匿, 早期多缺乏典型症状, 且病情进展快, 患者诊断时多已属于中晚期, 丧失了最佳的手术根治机会, 局部介入治疗是重要的治疗手段^[6]。TACE、RFA、MWA 作为肝癌介入治疗手段, 对于发挥疗效与维持肝功能平衡之间有着良好平衡^[7]。TACE 通过机械性栓塞血管及向肿瘤动脉注入抗肿瘤药物, 能够有效减少肿瘤组织血供, 促使肿瘤细胞坏死、缩小^[8]。RFA 是通过电极针产生的高频电磁波以使癌组织快速震荡, 摩擦产热, 局部温度可达 $80^\circ \sim 110^\circ$, 进而引起靶区肿瘤组织出现热凝固性坏死, 达到杀死肿瘤组织的作用^[9]; 而 MWA 通过微波针产生的微波磁场以使周围癌组织内分子快速旋转, 摩擦产热, 局部温度可达 60° 以上。

单独应用 TACE 或 MWA 均存在局限性; 当肿瘤直径较大或者存在多个肿瘤时, 肿瘤通常存在多条供血动脉, 所有供血动脉难以实现完全栓塞, 故在很多患者 TACE 术后存在肿瘤残留^[10]; 当血管处于大血管附近时, 相邻血管的血液流动会对热凝血产生降温作用, 限制消融面积, 使得治疗效果不佳^[11]。相比单一 TACE 治疗, TACE 联合 MWA 消融治疗能够提高中晚期 HCC 的治疗效果, 延长患者生存期。

TACE 治疗后短期内进行物理消融治疗,能够减少动脉血流对消融治疗的影响,更有效地控制肿瘤^[12]。本研究显示,联合组 ORR 率为 63.41%,高于 TACE 组的 40.74%,并且联合组中位 PFS、OS 优于 TACE 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明 TACE 联合热消融能够提高疾病缓解率,并改善患者生存预后,与既往研究^[13]一致。TACE 与 MWA 联合应用的优势体现在,TACE 通过阻断动脉血流可使得肿瘤体积减小,进而降低血流在 MWA 治疗时产生的降温作用,有助于形成更大的坏死区域^[14];在 TACE 中应用抗癌药物也能够更好地控制微转移^[15]。因此,对于中晚期 HCC,TACE 联合 MWA 治疗可产生协同作用,更强力地杀灭肿瘤,改善生存预后。

肿瘤标志物表达水平能够反映肿瘤的病情,其水平增高可提示病情进展,而当治疗起效后,患者血清肿瘤标志物水平也会随之降低^[16]。因此,监测患者血清肿瘤标志物水平变化对于疗效评价有着重要参考意义。CEA 是一种胚胎性致癌抗原,是多种肿瘤的筛查标志物;CA199 是一种低聚糖类肿瘤相关抗原,在肝癌患者中表达增高;CA242 是新型的肿瘤标志物,对肿瘤有重要诊断意义^[17]。本研究显示,联合组治疗后血清 CEA、CA199、CA242 水平低于 TACE 组($P < 0.05$),表明 TACE 联合 MWA 治疗中晚期 HCC 能够有效降低血清肿瘤标志物水平,效果优于单一 TACE。

肿瘤相关新生血管生成是肿瘤增殖、分化的重要能量供应场所,也是肿瘤侵袭、转移的肿瘤途径。在 HCC 发生发展过程中,肿瘤血管微环境处于激活状态,VEGF、PDGF、bFGF 等血管生成因子大量产生,不断为肿瘤细胞提供营养物质,导致肿瘤快速生长^[18]。因此,血清血管生成相关因子的检测对于疗效评价也有重要意义。本研究显示,联合组治疗后血清 VEGF、PDGF、bFGF 水平低于 TACE 组($P < 0.05$),提示 TACE 联合 MWA 可有效降低患者血管生成因子水平,这可能与联合治疗更全面、强力地杀灭肿瘤有关。安全性方面。本研究显示,两组术后不良反应比较差异无统计学意义,说明联合治疗不会增加不良反应,安全性较好。

综上,TACE 联合 MWA 对比单一 TACE 治疗中晚期 HCC 疗效更显著,能够有效降低患者血清肿瘤标志物及血管生成因子水平,延长 PFS 及 OS,且安全性良好。本研究存在局限性,即属于单中心、小样本量的回顾性研究,病例选择难免存在偏倚,统计难免存在偏差,仍需高质量的随机对照研究进一步验

证结果。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and Locoregional Therapy of HCC:TACE[J]. Liver Cancer, 2015, 4(3):165-175.
- [3] Liu J, Xie S, Duan X, et al. Assessment of efficacy and safety of the transcatheter arterial chemoembolization with or without apatinib in the treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 85(5):164.
- [4] Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients[J]. Gastroenterology, 2006, 131(2):461-469.
- [5] 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.
- [6] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1):1-98.
- [7] 中华医学会放射肿瘤学分会,中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组,消化系统肿瘤专家委员会,等.2016年原发性肝癌放疗共识[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(11):1141-1150.
- [8] 胡清雯,钱国军.冷循环微波消融结合 TACE 治疗肝癌的临床效果观察[J].中国普通外科杂志,2018,27(1):125-128.
- [9] 陈俊伟,赖丽莎,罗骏阳,等.TACE 联合射频消融及索拉非尼治疗巨块型肝细胞癌的回顾性研究[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(1):47-51.
- [10] Cho JY, Paik YH, Park HC, et al. The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2014, 34(5):795-801.
- [11] 张磊,熊俊.腹腔镜下微波消融治疗巨大肝血管瘤:附 86 例报告[J].中国普通外科杂志,2017,7(26):93-97.
- [12] 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, 19(8):919-928.
- [13] 李伟,陈家盛,赵守松. TACE 联合 RFA 疗法可有效提高原发性肝癌患者的疗效[J].基因组学与应用生物学,2018,37(1):109-114.
- [14] 赵鹏,郑加生,张洪海,等.肝动脉导管化疗栓塞联合 CT 引导精准微波消融治疗原发性肝癌的疗效及影响因素[J].中华肿瘤杂志,2016,38(2):138-145.
- [15] 叶文海,熊壮.应用不同栓塞剂的肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的效果评价[J].安徽医学,2020,41(10):21-24.
- [16] 周帅,张剑权,刘琪.原发性肝癌患者中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值的变化及临床意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(4):34-37.
- [17] 宋衍秋.联合检测血清甲胎蛋白,癌胚抗原和糖类抗原 125 水平对原发性肝癌的诊断价值[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(4):294-297.
- [18] 纪荣佳,王俊毅,王艺辉,等.原发性肝癌患者围治疗期血清 VEGF、bFGF 及免疫学指标变化的价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(19):61-63.

(收稿日期:2021-04-24

修回日期:2021-06-21)