

单独与联合介入治疗肝癌的临床对比分析

吴洋洋 王爱平 董 岚 孙亚臣 王 瑶 王海莉 郝 锐

摘 要 **目的** 分析比较射频消融术(RFA)联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)与单独 TACE 治疗肝癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2009 年 6 月~2015 年 12 月因肝癌到北华大学附属医院住院的患者 58 例,RFA + TACE 25 例(为实验组),单独 TACE 33 例(为对照组)。统计学方法对比分析两组治疗前、治疗后 1 周及 1 个月的肝功能、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(PIVKA - II)、CT/MRI,并随访 1 年。**结果** ①两种治疗方法未明显加重肝脏的损伤;②两组 NLR 较治疗前均降低,实验组较对照组降低更明显,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);③实验组与对照组 PIVKA - II 较治疗前减低,实验组降低更明显,组间及组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$);④AFP 较治疗前均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),组间比较 $P = 0.512$,差异无统计学意义;⑤实验组与对照组有效率分别为 88.0%、63.6%,差异有统计学意义($P = 0.036$);⑥1 年生存率分别为 76.0% (19/25)、72.7% (24/33),差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 联合治疗并未明显加重肝脏的损伤,能更好地维持促肿瘤炎症状态与抗肿瘤免疫状态的平衡性,比单独治疗肝癌的疗效更好,值得临床推广。

关键词 肝癌 射频消融术 肝动脉化疗栓塞术

中图分类号 R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.022

Comparative Analysis of the Simple Intervenient and the Combined Intervenient Therapies for the Hepatocellular Carcinoma. Wu Yangyang, Wang Aiping, Dong Lan, et al. The Institute about Liver Disease of Beihua University, Jilin 132000, China

Abstract Objective To explore the clinical efficacy of the radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization and the transcatheter arterial chemoembolization for the hepatocellular carcinoma. **Methods** In this retrospective study, 58 cases of the hepatocellular carcinoma patients in Beihua University from June 1, 2009 to December 1, 2015 were included into survey. 25 patients with the RFA + TACE were selected as experimental group, and 33 cases with the TACE were selected as control group. We detected and analysis the liver function, NLR, AFP, PIVKA - II, CT/MRI before and after one week or month of the therapy. All the patients were followed up for 1 year. **Results** (1) The two methods did not increase the damage of liver. (2) the NLR of the two gropes was decreased. The experimental group was more obvious and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) The decline about PIVKA - II of the experimental group was more obvious than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (4) The AFP levels of the two groups were decreased, and the difference had statistically significant ($P < 0.05$); but the comparison among the two groups had no statistically significant ($P > 0.05$). (5) The remission rate of the two groups was 88.0%, 63.6%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (6) But the survival rates of the experimental and control groups respectively were 76.0% (19/25), 72.7% (24/33), and the difference has no statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined intervenient therapies can keep a better balance between relieving immune suppression and switching the inflammatory state, and will not obviously accentuated the liver damage. The combined treatment can improve therapeutic efficacy, and is worthy of clinical promotion.

Key words Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Transcatheter arterial chemoembolization

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肿瘤之一,其病死率位于全球恶性肿瘤第 2 位^[1,2]。我国肝癌发生率约占全球 50% 以上,多有肝炎、肝硬化病史,发病隐匿,预后差,在临床上确诊时只有不到

20% 的患者可行手术切除^[3]。目前随着微创治疗技术的进步与发展,肝癌的治疗已逐渐进入多学科综合系统的治疗模式。将肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗肝癌被越来越多的学者认同,也成为目前治疗肝癌的首选的方法之一^[4~8]。

中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR):中性粒细胞升高以及淋巴细胞降

基金项目:吉林省吉林市科学技术局民生科技创新专项基金资助项目(2015334007)

作者单位:132000 吉林,北华大学肝病研究所

通讯作者:王爱平,主任医师、硕士生导师,电子邮箱:m18604493366@163.com

低使 NLR 升高,反映 HCC 患者免疫微环境改变,血管侵犯增强和宿主的免疫监视受抑制,均提示机体处于抗肿瘤免疫抑制状态^[9]。多研究表明,NLR 是评价 RFA 和 TACE 治疗后 HCC 患者整体生存情况的独立预测指标,而且对于 AFP 正常的患者,NLR 也可判断预后^[10-12]。王宪波等^[10]规定了 NLR 的临界值为 2.70,其升高往往提示肿瘤进展及预后不良。本研究回顾分析对比 2009 年 6 月~2015 年 12 月到北华大学附属医院行 TACE 联合 RFA 与单独 TACE 的肝癌患者的肝功能、NLR、AFP、PIVKA - II 及 CT/MRI,现将其报道如下。

资料与方法

1. 对象:选择 2009 年 6 月~2015 年 12 月因肝癌到北华大学附属医院行 TACE + RFA、单独 TACE 的患者为研究对象。(1)入选标准:①肝癌的诊断经肝脏穿刺细胞学检查,符合 2011 年版卫生部发布的《原发性肝癌诊疗规范》的诊断标准^[13];②肿瘤数目 ≤ 5 个,最大肿瘤直径 $< 10\text{cm}$;③所有入选患者肝功能分级(Child - Pugh 法)均为 A ~ B 级;④两组患者治疗前在性别、年龄、肝功能等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;⑤在了解治疗方案的基础上签署了治疗知情同意书。(2)排除标准:①其他部位的恶性肿瘤;②合并严重肝硬化、门静脉高压、腹腔积液、肝功能 C 级、凝血功能障碍;③严重心肺疾病,不能耐受手术;④严重的精神、心理疾病。

2. 分组:根据入选标准随机选取 25 例行 RFA + TACE 的肝癌患者作为实验组;单独行 TACE 治疗的患者 33 例作为对照组。实验组:男性 17 例,女性 8 例,患者年龄 39 ~ 72 岁,中位年龄 63 岁,平均年龄 56 岁;肝功能分级(Child - Pugh 法)A 级 14 例,B 级 11 例;肿瘤数目 1 ~ 5 个,其中单发 8 例,2 个病灶 8 例,3 个病灶 4 例,4 个病灶 3 例,5 个病灶 2 例;AFP 阳性 11 例;肿瘤直径 1.3 ~ 9.0cm,平均直径 5.6cm。对照组:男性 21 例,女性 12 例,患者年龄为 40 ~ 69 岁,患者中位年龄 65 岁,平均年龄 55 岁;肝功能分级(Child - Pugh 法)A 级 19 例,B 级 14 例;肿瘤数目 1 ~ 5 个,其中单发 12 例,2 个病灶 8 例,3 个病灶 6 例,4 个病灶 6 例,5 个病灶 1 例;AFP 阳性 16 例;肿瘤直径 1.5 ~ 9.0cm,平均直径 6.0cm。行 TACE 1 ~ 2 次。

3. TACE:在局部麻醉下经股动脉穿刺插管至肝动脉造影后,再进一步选择插管,至肿瘤供血动脉,应用阿霉素和碘化油制成乳剂在透视下行化疗栓塞,必

要时辅以明胶海绵栓塞以尽可能完全阻塞肿瘤血供。术中注意保护正常肝组织及其血供。患者行 TACE 1 ~ 2 次。RFA + TACE:先行 TACE,待 1 ~ 2 周保肝、降酶等对症治疗且患者肝功能恢复正常后,再进行 RFA。RFA 即在超声/CT/MRI 引导下经皮穿刺至病灶,通过插入肝肿瘤内的射频针尖发出的高频射频波造成组织细胞粒子震荡摩擦产热,使局部温度升高到 70 ~ 100℃,引起细胞变性坏死,并能使肿瘤周围血管凝固闭塞,阻断血供。本组病例选用多点穿刺消融,分次治疗的方案,治疗范围覆盖肿瘤,并达到肿瘤边缘 0.5 ~ 1.0cm 以上,最大限度灭活肿瘤。

4. 观察指标及评判标准:注意观察术后不良反应发生情况,术前及术后 1 周、1 个月肝功能、NLR 的变化,术后 1 个月观察 AFP、PIVKA - II 以及增强 CT/MRI 观察病灶直径、回声特征、血流,评价肿瘤坏死情况。随访 1 年,观察并统计生存率。根据实体瘤疗效评价标准^[14],即:①完全缓解(complete remission, CR):病灶完全消失,持续 4 周以上;②部分缓解(partial remission, PR):肿瘤病灶的最大横径及垂直径乘积减少 50% 以上,维持 4 周以上;③稳定(stable disease, SD):病灶两径乘积缩小 $\leq 25\%$,或增大 $< 25\%$,未出现新的病灶;④进展(progressive disease, PD):病灶两径乘积增大 $> 25\%$,或出现新的病灶。有效率(%) = (完全缓解 + 部分缓解)/总数 $\times 100\%$ 。

5. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后组内对比采用配对 t 检验,组间对比采用两独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。AFP 和 PIVKA - II 以中位数(25 分位数 ~ 75 分位数), $P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组内对比采用 Wilcoxon 检验,组间对比采用 Mann - Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不良反应发生情况:两组患者术后未出现与治疗相关的死亡病例。术后不良反应主要表现为:(1)实验组:发热 2 例,恶心、呃逆 3 例,腹痛 2 例,腹胀、肝区不适 6 例。(2)对照组:发热 2 例,恶心、呃逆 4 例,腹痛 1 例,腹胀、肝区不适 9 例。经内科积极对症治疗后,均可恢复。术后不良反应发生率:实验组 52.0% (13/25),对照组 48.5% (16/33),两组比较差异无统计学意义($P = 0.791$)。

2. 两组治疗前后肝功能变化情况:术后 1 周后复查肝功能,实验组 ALT、AST、总胆红素较对照组均升

高,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后1个月复查肝功能均下降,与治疗前比较,差异无统计学意义(表1)。

3. 两组患者治疗前后 NLR 变化情况:(1)治疗1周后 NLR 均升高,与治疗前相比:实验组 $P = 0.119$,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组 $P = 0.002$,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比实验组 $t = 1.204$, $P = 0.234$,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)1月后,两组与治疗前相比降低,实验组 $P = 0.012$,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组 $P = 0.103$,差异无统计学意义($P > 0.05$);但组间比较, $t = 2.214$, $P = 0.031$,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

4. 两组患者 PIVKA - II、AFP 变化情况:(1)治疗前 PIVKA - II 升高者实验组 16 例,对照组 22 例,治疗1个月后均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比较,差异有统计学意义($Z_1 = 2.779$, $P_1 = 0.005$)。(2)治疗前 AFP 升高者实验组 11 例,

对照组 16 例,治疗1个月后均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间比较,差异无统计学意义($Z_2 = 0.666$, $P_2 = 0.512$,表3)。

表1 两组患者治疗前后肝功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	AST (U/L)	ALT(U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)
实验组($n = 25$)			
治疗前	41.04 $\pm$ 13.69	41.92 $\pm$ 11.07	18.25 $\pm$ 6.85
治疗后1周	100.24 $\pm$ 17.37 *	100.28 $\pm$ 24.66 *	28.68 $\pm$ 5.46 *
治疗后1个月	42.92 $\pm$ 9.21	48.76 $\pm$ 12.42	18.81 $\pm$ 6.30
对照组($n = 33$)			
治疗前	41.09 $\pm$ 13.04	38.18 $\pm$ 15.76	16.20 $\pm$ 5.07
治疗后1周	97.48 $\pm$ 22.38 *	102.58 $\pm$ 23.07 *	28.72 $\pm$ 5.49 *
治疗后1个月	42.52 $\pm$ 9.94	42.70 $\pm$ 19.13	16.91 $\pm$ 4.92

与治疗前比较,* $P < 0.05$;ALT. 谷丙转氨酶;AST. 谷草转氨酶;TBIL. 总胆红素

表2 两组治疗后 NLR 的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗1周	1个月后
实验组	25	2.80 $\pm$ 1.76	3.16 $\pm$ 1.61	1.94 $\pm$ 0.87
对照组	33	2.70 $\pm$ 1.22	3.72 $\pm$ 1.87	2.44 $\pm$ 0.83

表3 两组治疗前后 AFP 及 PIVKA - II 的变化情况

组别	指标	n	治疗前	治疗后1个月
实验组	PIVKA - II (mAU/ml)	16	457.68 (192.39 ~ 846.35)	119.89 (33.00 ~ 256.12)
	AFP (ng/ml)	11	221.60 (56.00 ~ 699.29)	116.28 (32.00 ~ 327.70)
对照组	PIVKA - II (mAU/ml)	22	466.34 (233.09 ~ 1080.83)	404.83 (195.58 ~ 729.84)
	AFP (kg/ml)	16	372.25 (86.55 ~ 636.27)	180.53 (35.05 ~ 369.55)
P_1			> 0.05	< 0.05
P_2			> 0.05	> 0.05

P_1 . PIVKA - II 实验组与对照组比较; P_2 . AFP 实验组与对照组比较

5. 两组患者治疗后的临床疗效及生存情况:根据 WHO 实体瘤疗效评价标准^[14],治疗1个月后实验组有效率为 88.0% (22/25),对照组有效率为 63.6% (21/33),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.404$, $P = 0.036$)。随访1年,实验组与对照组患者生存率分别为 76.0% (19/25)、72.7% (24/33),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.079$, $P = 0.778$)。

讨 论

肝癌的治疗方法较多,目前主要包括手术切除、TACE、RFA、无水乙醇注射、肝移植、系统治疗等。由于手术切除的局限性,肝癌治疗逐渐转变为多学科综合治疗模式。特别是对于中晚期肝癌^[15,16]。肝癌的综合治疗中,TACE + RFA 是目前的研究热点^[17]。本研究发现:①TACE + RFA 与单纯 TACE 相比二者不良反应发生率无差别,且经内科对症治疗均可恢复;

②两种治疗方法仅引起一过性的肝脏损伤,这与陈旭等在“射频消融联合化疗栓塞对肝癌肝功能及甲胎蛋白的影响”中的报道相符^[18,19];③联合治疗组能更好的维持促肿瘤炎症状态与抗肿瘤免疫状态的平衡性;④术后 AFP、PIVKA - II 降低以及 CT/MRI 等影像学观察均显示联合治疗的疗效较单独治疗好;⑤1年生存率分别为 76.0% (19/25)、72.7% (24/33),但差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑与本实验样本量少且随访时间短有关。

肝脏肿瘤血供具有多样性,一些肿瘤缺乏血供,或一些经过多次 TACE 后导致肿瘤血管闭塞,形成侧支血供,使在 TACE 的过程中化疗药物难以在病灶里完全填充,决定了 TACE 治疗肝癌的不彻底、高复发。而联合治疗可增强疗效,其原因可能为:①TACE 后瘤体缺血坏死、体积缩小,更有利于 RFA 充分

发挥其消融效果,使肿瘤组织坏死更完全,不仅减轻患者痛苦,对于远期生存也具有重要意义。而本研究 1 年生存率分别为 76.0% (19/25)、72.7% (24/33),但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),考虑与病例数量少,随访时间短有关,生存情况还有待进一步观察;② TACE 之后瘤体血供被阻断或减少,也减少了 RFA 中因血流导致的散热问题,更有利于射频针的升温;③ RFA 产生局部高温环境还能促进化疗药物释放,且提高肿瘤组织对化疗药物的敏感度。在临床上选 TACE + RFA,弥补了 TACE 治疗肝癌的不足,二者相互协助,取长补短,发挥各自优势。联合介入治疗能提高疗效,减少复发,明显改善患者预后,提高生活质量,且对机体损伤较小,减轻经济负担,而被患者接受,可在临床上推广应用。

目前国内外关于肝癌综合治疗方案的适应证的标准还未统一,尚需要临床上更深层次的探讨及研究。该回顾性研究病例数目少、随访时间短,需多样本以及长期的临床实践研究与随访观察来验证。

参考文献

- 1 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
- 2 戴朝六,赵阳.原发性肝癌的综合治疗[J].中国普外基础与临床杂志,2014,21(2):133-137
- 3 程红岩.肝癌介入治疗的现状与展望[J].临床肝胆病杂志,2016,32(1):3-8
- 4 曾云富,李玉伟.肝动脉化疗栓塞联合局部消融治疗原发性肝癌的研究进展[J].西南军医,2015,17(4):426-430
- 5 Choe WH, Kim YJ, Park HS, *et al.* Short-term interval combined chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(35):12588-12594
- 6 Murata S, Mine T, Sugihara F, *et al.* Interventional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37):13453-13465

- 7 Hou YF, Wei YG, Yang JY, *et al.* Combined hepatectomy and radiofrequency ablation versus TACE in improving survival of patients with unresectable BCLC stage B HCC[J]. Hepatobil Pancreat Dis Int, 2016, 15(4):378-385
- 8 刘墨,杨树法,王海林,等.经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)联合经皮射频消融术(RFA)治疗中晚期肝癌的疗效及预后影响因素分析[J].实用癌症杂志,2015,30(4):616-619
- 9 Sachdeva M, Chawla YK, Arora SK. Immunology of hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(17):2080-2090
- 10 王宪波,高方媛,刘尧.中性粒细胞与淋巴细胞比值:一项评价肝细胞癌患者预后的新指标[J].临床肝胆病杂志,2016,32(4):649-652
- 11 Okamura Y, Ashida R, Ito T, *et al.* Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict overall survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2015, 39(6):1501-1509
- 12 McNally ME, Martinez A, Khabiri H, *et al.* Inflammatory markers are associated with outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(3):923-928
- 13 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肿瘤学杂志,2011,10:929-946
- 14 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90
- 15 张晔.射频消融联合其他方法治疗原发性肝癌的进展[J].继续医学教育,2014,28(7):66-68
- 16 陈洁.冷循环射频消融联合肝动脉栓塞化疗治疗不宜手术切除的肝癌的临床意义[J].中国实用医药,2016,11(6):92-93
- 17 梁宏元,卢再鸣.原发性肝癌综合介入治疗现状与困惑[J].临床肝胆病杂志,2016,32(1):44-48
- 18 王晓维,付守忠,戴锋,等.肝动脉栓塞化疗联合射频消融与联合微波消融治疗原发性肝癌的疗效和安全性比较[J].介入放射学杂志,2016,25(8):673-676
- 19 陈旭,唐哲,吴阳,等.射频消融联合化疗栓塞对肝癌肝功能及甲胎蛋白的影响[J].河南医学研究,2013,22(6):820-822

(收稿日期:2016-12-16)

(修回日期:2016-12-26)

(上接第 79 页)

- 10 赵新斌,杨冬生,赵鹤亮,等.256 层螺旋 CT 冠状动脉成像对载心肌桥冠状动脉形态的研究[J].山东医药,2011,51(44):102-103
- 11 吕恒娟,庄如意,高凤敏,等.冠状动脉粥样硬化性心脏病介入治疗的研究进展[J].医学综述,2014,20(14):2567-2569
- 12 张萍,党群,李永健,等.心肌桥与心血管危险因素和冠状动脉粥样硬化的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(2):108-110
- 13 Zeinal A, Odeh M, Blinder J, *et al.* Myocardial bridge: evaluation on MDCT[J]. AJR, 2007, 188(4):1069-1073

- 14 Ge J, Erbel R, Rupperecht HJ, *et al.* Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging[J]. Circulation, 1994, 89(4):1725-1732
- 15 张国辉,葛均波,王克强,等.心肌桥对冠状动脉内皮细胞形和粥样硬化的作用[J].中化心血管病杂志,2003,31(4):293-295
- 16 卢均坤,王燕琴,贺兆发.内皮细胞损伤对于经皮冠状动脉介入术后血流的意义[J].心血管康复医学杂志,2010,3:262-264
- 17 刘公理.多种生化标志物与动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[D].广州:南方医科大学,2012

(收稿日期:2016-11-30)

(修回日期:2017-01-09)