

# 肝动脉栓塞联合射频消融术治疗对原发性肝癌患者血清肿瘤标志物及术后生存的影响

Effect of TCAE Combined with RFA on Serum Tumor Markers and Postoperative Survival in Patients with Primary Liver Cancer // MO Qing-guo, LIU Ling, YANG Xu, et al.

莫庆国, 刘琳, 杨旭, 多永胜, 杨涛涛  
(齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161021)

**摘要:** [目的] 探讨肝动脉栓塞(TACE)后运用射频消融术(RFA)治疗对原发性肝癌患者血清标志物及患者术后生存的影响。[方法] 117例原发性肝癌患者随机分为观察组61例、对照组56例, 对照组患者采取单纯TACE治疗方案, 观察组患者采取TACE后RFA治疗方案, 比较两组患者近期临床疗效、治疗前后血清肿瘤标志物变化以及患者生存情况。[结果] 观察组患者近期疗效有效率为95.02%, 对照组为87.50%, 两组近期有效率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.287, P=0.307$ )。治疗后两组患者血清EC、VEGF、AFP及CA199水平均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ), 且观察组患者血清EC、VEGF、AFP及CA199水平显著低于对照组( $P<0.05$ ); 观察组患者总体生存情况显著优于对照组( $\chi^2=6.077, P=0.014$ )。[结论] TACE后运用RFA治疗原发性肝癌具有着良好的近期疗效, 有助于患者血清肿瘤标志物趋于正常水平, 并可提高患者治疗后总体生存时间。

**关键词:** 肝动脉栓塞; 射频消融; 原发性肝癌; 血清标志物

**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)12-01142-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B020

原发性肝癌(HCC)是一种临床上较为常见的恶性肿瘤, 患者在肝癌早期一般无临床症状且难以被察觉, 大部分患者在临床确诊时已经处于肝癌中晚期, 肝癌患者多发病灶或同时伴有肝硬化等, 导致患者无法接受外科手术治疗<sup>[1,2]</sup>。肝动脉栓塞(TACE)是目前治疗中晚期肝癌患者的一种首选治疗方案, 采用TACE治疗, 能够有效延缓患者肿瘤进展程度以及肿瘤血管侵袭, 从而有效改善患者预后<sup>[3]</sup>。射频消融术(RFA)是目前临床上治疗实体肿瘤的一种微创介入技术, 同时也是运用最为广泛的热消融手段之一<sup>[4]</sup>。本研究探讨肝癌患者TACE治疗后运用RFA对患者血清肿瘤标志物以及术后生存的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择2011年5月至2013年5月我院收治的原

发性肝癌患者117例作为研究对象, 按照随机数字表法将117例患者随机分为观察组和对照组, 其中观察组患者61例、对照组患者56例。两组患者各临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表1。本研究经我院伦理委员会批准同意。

### 1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: ①患者均经细胞穿刺病理学诊断为原发性肝癌; ②年龄 $\geq 18$ 岁; ③肝功能A级或B级;

**Table 1 Comparison of the general information between the two groups**

General information	Observation group (n=61)	Control group (n=56)	$\chi^2$	P
Gender				
Male	39	35	0.026	0.946
Female	22	21		
Age (years)				
$\leq 60$	25	29	1.371	0.318
$>60$	36	27		
Maximum tumor diameter(cm)				
$<5$	46	39	0.489	0.812
$\geq 5$	15	17		
Chlid classification				
A	28	20	1.252	0.351
B	33	36		

基金项目: 齐齐哈尔市科学技术计划项目(SFZD-2013093)

通讯作者: 莫庆国, 主治医师, 本科; 齐齐哈尔医学院附属第三医院介入科, 黑龙江省齐齐哈尔市太顺街27号(161021); E-mail: kouhaobuda@163.com

收稿日期: 2016-12-16; 修回日期: 2017-04-19

④不能手术或不愿接受手术治疗患者;⑤无明显凝血功能障碍患者;⑥无肝外转移及门静脉癌栓患者;⑦入组患者均按计划完成治疗。

排除标准:①弥漫性肝癌或原发巨块型合并肝内或肝外转移;②合并心脏病、严重糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等患者;③肝功能 Child 分级 C 级患者;④合并严重出血倾向或全身感染患者;⑤对造影剂过敏患者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者仅行 TACE 治疗方案,使用改良 Seldinger 法于患者股动脉进行穿刺,将导管置入肝总动脉、肝固有动脉以及肝左、右动脉,进行动脉造影,待确定患者肿瘤供血动脉之后,将化疗药物以及栓塞剂注入,使用 500mg/m<sup>2</sup> 5-Fu 以及 130mg/m<sup>2</sup> 奥沙利铂。采用超液态碘化油作为栓塞剂,根据患者肿瘤病灶的大小选择合适的碘化油以及吡柔比星混悬液,并根据患者情况酌情使用明胶海绵颗粒进行血栓栓塞,患者每次 TACE 治疗间隔时间为 1~2 个月,每例患治疗 1~3 次。

观察组患者在进行 TACE 治疗后的 2~4 周采取 RFA 治疗,患者局部麻醉后,在 CT 或 B 超精确引导下,在合适的穿刺点以及穿刺途径下设定 RFA 治疗程序,并根据患者自身肿瘤的大小、形态以及位置等情况适当调整 RFA 相关参数,采取距表皮由远到近的治疗原则,使用多次叠加、多针重叠的消融方式,患者的消融范围为完全覆盖肿瘤病灶超过自身肿瘤病灶区 0.5~1.0cm。

### 1.4 观察指标

观察两组患者治疗结束后病情,采用 CT 以及 MRI 检测患者瘤体大小,根据实体瘤治疗疗效评价标准(mRECIST 标准),将患者临床疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)以及进展(PD),计算患者治疗有效率(ORR),ORR=CR+PR。

治疗前、治疗后 2 周,采取患者血清标本检测患者血清 E-钙蛋白(EC)、血管内皮生

长因子(VEGF)、甲胎蛋白(AFP)以及糖类抗原(CA199)水平变化。

患者治疗后进行随访,随访方式采取电话随访或门诊随访,以治疗开始至患者死亡或随访截止日期计算患者的生存时间,随访截止日期为 2016 年 7 月 31 日。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析处理,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,采取 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效比较

观察组患者近期疗效有效率为 95.02%,对照组为 87.50%,两组患者近期治疗有效率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.287, P=0.307$ ),见 Table 2。

### 2.2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较

治疗前两组患者血清 EC、VEGF、AFP 以及 CA199 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后两组患者血清 EC、VEGF、AFP 以及 CA199 水平均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且观察组患者血清 EC、VEGF、AFP 以及 CA199 水平显著低于对照组( $P<0.05$ ),见 Table 3。

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

Group	n	CE(%)	PR(%)	SD(%)	PD(%)	ORR(%)
Observation group	61	31(50.82)	27(44.26)	2(3.28)	1(1.64)	95.02
Control group	56	25(44.64)	24(42.86)	4(7.14)	3(5.36)	87.50

Table 3 Comparison of the serum tumor markers before and after treatment in the two groups

Group	EC(ng/ml)	VEGF(pg/ml)	AFP(ng/ml)	CA199(U/L)
Observation group				
Before treatment	2738.47±210.52	396.42±62.17	185.42±32.57	83.46±12.38
After treatment	1810.48±163.77*	216.47±58.96*	78.95±22.18*	38.59±6.50*
<i>t</i>	27.174	16.403	21.103	25.063
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Control group				
Before treatment	2648.57±231.64	401.52±73.88	189.56±35.40	84.63±15.60
After treatment	2146.39±158.95	289.56±51.92	125.39±25.83	51.28±9.84
<i>t</i>	13.768	9.278	10.958	13.531
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group after treatment, \* $P<0.05$

### 2.3 两组患者生存情况比较

观察组患者 1、2、3 年生存率分别为 90.16%、63.93%、37.70%，对照组患者 1、2、3 年生存率分别为 89.29%、57.14%、17.86%，观察组患者总体生存情况显著优于对照组( $\chi^2=6.077, P=0.014$ ), 见 Figure 1。

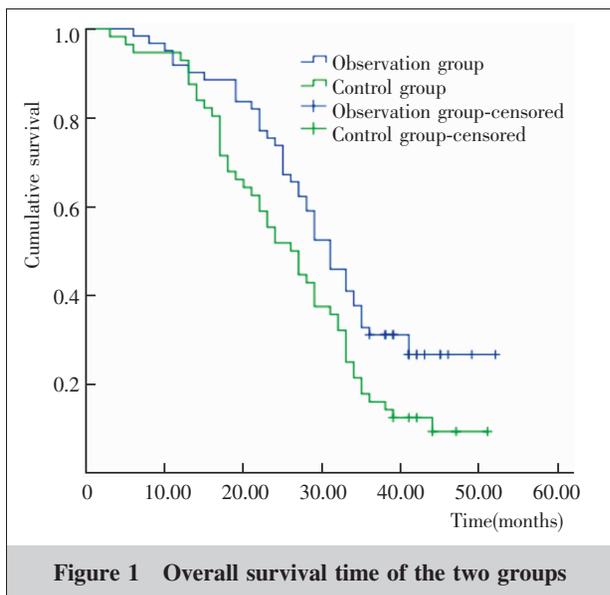


Figure 1 Overall survival time of the two groups

## 3 讨论

目前对于不可手术切除中晚期肝癌患者,以 TACE 为主的综合方案是首选的治疗方案。TACE 其主要原理是将化疗药物以及栓塞剂注入肿瘤供血动脉,从而引起肿瘤细胞的缺血缺氧,促进肿瘤细胞的凋亡坏死<sup>[5]</sup>。但是对于肿瘤直径大于 5cm 的大肝癌患者,由于肿瘤肿块巨大,肿瘤自身的供血动脉较为复杂,同时患者常常伴有血管侵犯,采取单纯的 TACE 治疗方案对肿瘤的影响较小,患者治疗后肿瘤血管再生容易引起患者发生肿瘤的复发转移,因此 TACE 大肝癌患者其疗效不甚显著<sup>[6,7]</sup>。RFA 是目前运用最为广泛的一种热消融技术,其治疗原理是在 CT 或 B 超引导下将电极精准地置入肿瘤组织内部,并发射高频电波对肿瘤细胞进行等离子震荡,通过离子间的相互碰撞以及互相摩擦,能够使肿瘤组织内部局部温度达到 60℃,继而能够诱导肿瘤细胞发生凝固性死亡<sup>[8,9]</sup>。同时采取 RFA 治疗后能够使肿瘤组织其周围凝固坏死区域形成一个反应带,从而切断肿瘤组织的血液供应,同时能够有效防止肿瘤转移<sup>[10]</sup>。

肝癌患者经 TACE 治疗后采取 RFA 治疗方案经证实是一种有效的治疗方案,本研究分析肝癌患者 TACE 治疗后运用 RFA 对患者血清肿瘤标志物以及术后生存的影响。对比分析两组患者近期临床疗效,结果显示,观察组患者近期疗效有效率为 95.02%,对照组为 87.50% ( $P>0.05$ )。但有学者报道认为 TACE 联合 RFA 方案近期疗效显著优于单纯的 TACE 治疗方案<sup>[11,12]</sup>,这可能是由于研究样本量不同所导致,需要进一步扩大样本量进行分析。

而在血清肿瘤标志物上,本研究选择血清 E-钙蛋白(EC)、血管内皮生长因子(VEGF)、甲胎蛋白(AFP)以及糖类抗原(CA199)四个指标作为观察指标。EC 是一种 Ca 依赖的细胞黏着糖蛋白,VEGF 则是目前研究认为促血管新生效应最强的一种细胞因子,对血管内皮细胞功能具有着直接调节作用,EC、VEGF 在肿瘤细胞的侵袭以及转移中发挥着重要作用,同时也是检测肿瘤细胞活性的重要血清标志物<sup>[13,14]</sup>。两组患者治疗后 EC、VEGF 水平显著降低,且治疗后观察组患者 EC、VEGF 水平显著低于对照组,表明 RFA 联合 TACE 治疗原发性肝癌能够有效抑制癌细胞的活性,并抑制癌细胞的侵袭和转移。AFP 是原发性肝癌检测作为灵敏的指标,AFP 浓度与患者病情直接存在着密切的联系;CA199 也是目前判断肝癌患者治疗效果及预后的重要指标之一<sup>[15]</sup>。两组患者治疗后 AFP、CA199 水平显著降低,且治疗后观察组患者 AFP、CA199 水平显著低于对照组,表明 RFA 联合 TACE 治疗原发性肝癌对肿瘤细胞具有着明显的杀灭作用,能够帮助患者血清各指标的趋于正常,从而降低了治疗后复发的危险性。对比分析两组患者治疗后生存情况,结果显示,观察组患者总体生存情况显著优于对照组 ( $P<0.05$ ),表明 RFA 联合 TACE 治疗原发性肝癌有助于患者治疗后总体生存时间的提高,这可能与 RFA 联合 TACE 彻底性杀灭肿瘤,并抑制肿瘤的复发和转移有关。

综上所述,TACE 后运用 RFA 治疗原发性肝癌具有着良好的近期疗效,能够有助于患者血清肿瘤标志物趋于正常水平,并提高患者治疗后总体生存时间,具有着较大的临床优势,值得临床推广。

### 参考文献:

[1] Lin JJ,Wu W,Jiang XF,et al. Clinical outcomes of ra-

- diofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma; a single-center experience[J]. *Chin J Oncol*, 2013, 35(2):144-147. [林介军, 吴伟, 蒋晓芬, 等. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(2):144-147.]
- [2] Lei SF, Bao SJ, Chen Y, et al. Clinical efficacy hepatic arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation and ethanol ablation in the treatment of primary hepatic carcinoma[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2016, 31(7):1111-1113. [雷尚芳, 鲍升娟, 陈悦, 等. 肝动脉灌注栓塞化疗联合射频消融和无水乙醇化学消融治疗原发性肝癌的临床疗效分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(7):1111-1113.]
- [3] Ueno M, Hayami S, Shigekawa Y, et al. Prognostic impact of surgery and radiofrequency ablation on single nodular HCC  $\leq 5$ cm; Cohort study based on serum HCC markers [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(6):1352-1359.
- [4] Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Non-hypervascular hepatobiliary phase hypointense nodules on gadoteric acid-enhanced MRI; risk of HCC recurrence after radiofrequency ablation[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(5):1122-1130.
- [5] Wang XW, Fu SZ, Dai F, et al. The curative effect and safety in treating primary hepatocellular carcinoma: comparison between TACE pills radiofrequency ablation and TACE plus microwave ablation[J]. *J Intervent Radiol*, 2016, 25(8):673-676. [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.]
- [6] Kim HC, Suk KT, Kim DJ, et al. Transarterial chemoembolization in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage 0/A hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(3):745-754.
- [7] Xiao SL, Li ZH, Ma KS, et al. Radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: a retrospective cohort study [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2016, 38(15):1767-1772. [肖森林, 李中虎, 马宽生, 等. 射频辅助与钳夹法肝切除治疗合并肝硬化的 HCC 的回顾性队列研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(15):1767-1772.]
- [8] Fu L, Li L. Retrospective analysis of the short-term and long-term effects of radiofrequency ablation and surgical ablation for primary liver cancer[J]. *Hebei Medicine*, 2016, 22(1):119-122. [付林, 李林. 射频消融与手术切除治疗原发性肝癌的近期及远期预后回顾性分析 [J]. *河北医学*, 2016, 22(1):119-122.]
- [9] Qi X, Li G, Liu D, et al. Development of a radiofrequency ablation platform in a clinically relevant murine model of hepatocellular cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(12):1812-1819.
- [10] Ning HB, Liu Z, Lu HM, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of primary hepatocellular carcinoma with type I portal vein tumor thrombus[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2013, 19(8):593-596. [宁海波, 刘哲, 卢海明, 等. 手术切除与射频消融对原发性肝癌合并 I 型门静脉癌栓的临床疗效观察[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(8):593-596.]
- [11] Li RL, Wan J. Prognostic factors of primary liver RFA analysis[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2015, (20):2970-2972. [李蕊利, 万娟. 原发性肝癌射频消融预后的影响因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, (20):2970-2972.]
- [12] Miao TG, Wang LJ, Ma LW, et al. Influence of radio frequency ablation on T lymphocyte subsets in patients with primary liver cancer [J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery*, 2016, 16(6):538-540, 543. [苗同国, 王立静, 马立伟, 等. 射频消融治疗对原发性肝癌患者 T 细胞免疫功能的影响 [J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(6):538-540, 543.]
- [13] Ippolito D, Fior D, Bonaffini PA, et al. Quantitative evaluation of CT-perfusion map as indicator of tumor response to transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation in HCC patients[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(9):1665-1671.
- [14] Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment; Barcelona clinic liver cancer staging system[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36):10327-10335.
- [15] Wu JY, Lin SZ, Wu W, et al. Clinical application of ultrasound-guided radiofrequency ablation for primary hepatocellular carcinoma near the liver surface[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2015, 37(12):933-937. [武金玉, 林淑芝, 吴薇, 等. 超声引导射频消融治疗邻近肝表面的原发性肝癌[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(12):933-937.]