

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

氩氦刀冷冻消融联合肝动脉栓塞化疗术治疗
中晚期肝癌的疗效分析

叶伟东, 纪建松, 涂建飞, 虞作春, 杨 杰

【摘要】 目的 评价氩氦刀冷冻消融联合肝动脉栓塞化疗术(TACE)对中晚期原发性肝癌的疗效。方法 回顾性分析 66 例临床或病理确诊原发性肝癌患者的临床资料, 根据治疗方式分为 TACE 组 31 例, 联合组(冷冻消融联合 TACE)35 例, 随访时间 5~35 个月, 通过评估完全缓解率、总有效率及生存时间等方面来比较 2 种方法的近、远期疗效。结果 2 组比较, 在总有效率、完全缓解率方面, 联合组均优于 TACE 组($P<0.05$), 联合组生存期长于 TACE 组($P=0.038$)。在 0.5 年、1 年、2 年总体生存率方面, 联合组与 TACE 组相比, 差异无统计学意义。结论 对于中晚期原发性肝癌, 冷冻消融联合 TACE 治疗能提高患者近期疗效并延长生存期, 但确切效果还有待大样本、多中心随机对照研究证实。

【关键词】 肝肿瘤; 冷冻消融; TACE; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-05-0392-04

Argon-helium cryoablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: analysis of therapeutic effectiveness YE Wei-dong, JI Jian-song, TU Jian-fei, YU Zuo-chun, YANG Jie. Department of Infectious Diseases, Lishui Municipal Central Hospital, Zhejiang University, Lishui, Zhejiang Province 323000, China

Corresponding author: JI Jian-song, E-mail: jjstcty@sian.com

【Abstract】 Objective To evaluate argon-helium cryoablation combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods The clinical data of 66 patients with pathologically-proved HCC were retrospectively analyzed. Based on the therapeutic scheme the patients were divided into TACE group ($n=31$) and combination group (TACE+argon-helium cryoablation, $n=35$). All the patients were followed up for 5–35 months. The complete remission rate, total effective rate and survival time were evaluated. The short-term and the long-term effectiveness were compared between the two groups. Results Both the complete remission rate and total effective rate of the combination group were significantly higher than those of TACE group ($P<0.05$). The median survival time of the combination group was significantly longer than that of TACE group ($P=0.038$). The half-year, one-year and 2-year overall survival rates of the combination group were higher than those of TACE group, although the differences were not statistically significant ($P>0.05$). Conclusion For the treatment of advanced hepatocellular carcinoma, argon-helium cryoablation combined with TACE can improve the short-term effect and prolong the progression-free survival time, although its exact effectiveness still needs to be confirmed by large sample, multi-central and randomized controlled studies. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 392-395)

【Key words】 hepatic neoplasm; cryoablation; transcatheter arterial chemoembolization; therapeutic effect

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.05.007

基金项目: 浙江省科技厅重大科技专项(2013C03010)、浙江省卫生厅项目(2010KYB137)、浙江省卫生厅项目(2010KYA192)、丽水市科技局项目(2012JYB20)

作者单位: 323000 丽水 浙江大学丽水医院、温州医科大学附属第五医院、丽水市中心医院感染科(叶伟东、虞作春、杨 杰), 放射科(纪建松、涂建飞)

通信作者: 纪建松 E-mail: jjstcty@sian.com

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一。对于中晚期肝癌,肝动脉化疗栓塞(TACE)后并不能使肿瘤完全坏死,多次 TACE 术后原肿瘤血管可能闭塞,难以找到新的血管可以进行栓塞,因而总体疗效不够理想。因此临床必须探索新的治疗途径以提高此类患者的近期及远期疗效。

氩氦刀靶向冷冻消融治疗(targeted cryoablation therapy)作为一种疗效确切的肿瘤冷冻消融方法,主要通过理化效应来破坏肝癌细胞及其供血血管,引起相应的组织坏死^[1]。氩氦刀冷冻治疗创伤小,疗效好,有效率可以达到 90%以上^[2-4]。具体的治疗途径可以分为开腹手术冷冻治疗、腹腔镜下冷冻治疗和经皮冷冻治疗,我科采用经皮穿刺氩氦刀冷冻消融联合 TACE 术治疗中晚期的肝癌患者,取得了较好的疗效。现将其与传统的单纯 TACE 术作一比较,观察两者在治疗肝癌患者中是否存在疗效差别。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集我院 2009 年 8 月至 2013 年 9 月诊断为肝癌患者 66 例资料。其临床诊断标准参考我国肝癌规范认识^[5],不能明确者经肝脏穿刺病理证实。患者入组标准:①临床或病理诊断明确的肝癌,初治、复治患者均可;②分期为巴塞罗那 B、C 期,单个病灶直径或多个病灶直径相加 ≥ 3 cm;③治疗前 1 周内未接受放、化疗和分子靶向治疗者;④预计生存期在 3 个月以上;⑤体力状况尚好,Karnofsky 评分 ≥ 70 分;⑥肝功能分级为 Child-Pugh A 或 B 级。排除标准:①妊娠、哺乳期或育龄妇女患者;②巴塞罗那分期 A、D 期除外;③肝功能分级为 Child-Pugh C 级;④血常规检查血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 者;⑤急性感染或慢性感染急性期;⑥精神异常或有精神病史且不能自主配合者。

共收集符合上述条件的患者 66 例,其中男 61 例,女 5 例;中位年龄 55.8 岁;AFP >400 ng/ml 者 18 例;伴有乙型肝炎者 63 例;肿瘤最大直径 >5 cm 者 28 例;瘤灶单发者 48 例;肝功能分级:Child A 级 56 例,Child B 级 10 例;门脉侵犯者 1 例。根据治疗方式不同,将患者分为 TACE 组(31 例)和联合组(氩氦刀冷冻消融联合 TACE)(35 例)。

1.2 方法

1.2.1 分组情况 将 66 例肝癌患者分成 TACE 组(31 例)和联合组(35 例)。

1.2.2 手术方式 TACE 组患者仅行化疗栓塞术;

联合组患者采用先 TACE,后氩氦刀冷冻消融治疗的方式进行。本研究经过医院伦理委员会批准并在其监督下予以实施,所有患者在术前均签署实验知情同意书及手术知情同意书。

1.2.3 TACE 术 采用改良 Seldinger 法经股动脉穿刺插管,首先选择腹腔动脉和肠系膜上动脉造影,了解肿瘤血供情况。随后常规采用微导管超选到肿瘤供血动脉,将药物 FUDR(750~1 000 mg),奥沙利铂(100~150 mg),吡柔比星(10~20 mg)经过导管缓慢注入,随后用吡柔比星 10~20 mg 与超液态碘化油 10~20 ml 混合,充分乳化成混悬液,在 DSA 透视监视下对供血动脉进行栓塞,部分血供丰富者加用 350~560 μ m 明胶海绵颗粒(杭州艾力康公司)栓塞,间隔 4~6 周后再次行 TACE 术。

1.2.4 经皮穿刺氩氦刀冷冻消融术 CT 引导下治疗,制定消融计划。消融治疗患者所有患者均采用利多卡因局部浸润麻醉部分加强化麻醉。按手术需要摆体位,结合肿瘤大小选择不同规格冷冻消融刀,可以单刀或数刀组合。术前 CT 扫描确定进针点及进针方向。常规消毒铺巾。于预定穿刺点切开一皮肤,冷冻消融刀穿刺到肿瘤预定部位后。开启冷冻主机,首先引入氩气冷媒,刀尖区域降至 -140°C 以下,根据病灶大小确定冷冻消融的持续时间,一般持续 10~15 min,随后 CT 扫描监测,理想的冰球范围应超过肿瘤边缘。然后关闭氩气并引入氦气热媒,持续复温至 20°C ~ 30°C ,重复以上冷-热循环。结束复温操作后,拔除氩氦刀,局部包扎,术后常规予止血、心电监护及对症支持治疗。

1.2.5 疗效评估 首先评价两组患者在性别、年龄、肿瘤直径、瘤灶数临床、AFP、Child 分级、血常规、肝功能等基线水平有无差别,并进一步明确其对最终疗效的影响。术后 4 周复查肝脏增强 CT 或 MRI,并按照 WHO 实体瘤客观疗效评定标准^[6]对患者的近期疗效进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(SD)、进展(PD)。最后是对患者远期疗效的评估:每 2~3 个月对患者进行影像学复查,了解病灶复发情况,直至患者死亡或者病灶进展,若患者出现肿瘤复发、进展则再次给予介入微创治疗(随访时间 5~35 个月,中位随访期为 23 个月),并记录每例患者的总生存期(从患者纳入研究至死亡时间)。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析,两样本均数比较时,若符合正态分布且方差齐性,

则采用 t 检验, 否则用非参数检验; 率的比较采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 并利用 Log-rank 检验对总体生存差异作出比较。以上检验中, 当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线比较

对 TACE 组和联合组患者的基线数据进行比较, 发现术前两组患者在年龄、性别、乙型肝炎伴随情况、肿瘤直径、瘤灶数、Child-Pugh 分级、AFP 含量、门脉侵犯情况、KPS 评分、血常规、肝功能等基线水平均差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

表 1 TACE 组和联合组患者一般临床资料基线比较

项目	TACE 组 (n=31)	联合组 (n=35)	P 值
年龄/岁			0.964
<60	17	19	
≥60	14	16	
性别/例			0.745
男	29	32	
女	2	3	
乙型肝炎/例			0.484
有	29	34	
无	2	1	
肿瘤直径/cm			0.940
<5	18	20	
≥5	13	15	
瘤灶数/例			0.763
单发	22	26	
多发	9	9	
Child-Pugh 分级			0.632
A	27	29	
B	4	6	
甲胎蛋白/(ng/ml)			0.801
<400	23	25	
≥400	8	10	
门脉侵犯			1.000
1	1	0	
KPS 评分	85±12	85±10	0.414
白细胞/(×10 ⁹ /L)	5.44(3.53, 6.13)	4.30(3.16, 5.53)	0.074
红细胞/(×10 ¹² /L)	3.66(3.21, 4.03)	3.25(2.64, 4.03)	0.427
血小板/(×10 ⁹ /L)	113(78, 162)	109(64, 147)	0.194
ALT/(u/L)	58(29, 97)	37(22, 95)	0.406
AST/(u/L)	42(31, 58)	42(6, 63)	0.731
TBIL/(μmol/L)	19.5(12.8, 24.7)	18.4(12.2, 34.2)	0.801
DBIL/(μmol/L)	7.0(4.5, 11.0)	9.6(4.0, 21.3)	0.588
总胆汁酸/(μmol/L)	23.8(15.7, 46.1)	28.5(6.4, 62.8)	0.871

注: TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素

2.2 近期疗效

术后 4 周, 利用完全缓解率、总有效率 (CR+PR) 和进展率对 2 组患者的近期疗效进行评估。联合组为 68.6%、77.1%、11.4%, TACE 组为 29.0%、48.4%、41.9%, 经比较, 联合组的 CR 和总有效率疗效均明显高于 TACE 组 ($P < 0.05$), 联合组的进展率明显低于 TACE 组 ($P < 0.05$)。(见表 2)

2.3 远期疗效

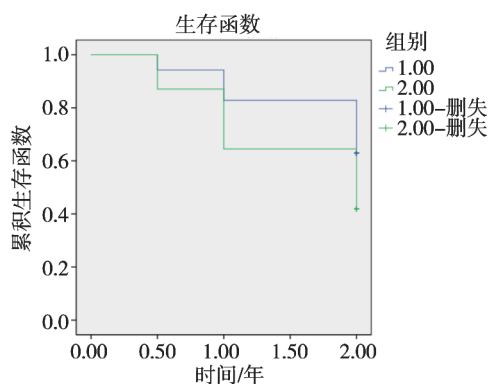
对纳入的患者进行为期 5~35 个月的随访, 中位随访时间为 23 个月。结果显示联合组中位生存时间为 31 个月 (95%CI: 1.645~1.955), TACE 组中

表 2 联合组与 TACE 组近期疗效分析

术后 4 周各指标	联合组		TACE 组		P 值
	总例数	n	总例数	n	
完全缓解	35	24	31	9	0.003
总有效	35	27	31	15	0.030
进展	35	4	31	13	0.011

注: n 表示符合各指标的患者例数

位生存时间为 24 个月 (95%CI: 1.369~1.622), 2 组的生存曲线比较如图 1 所示, 联合组生存期明显长于 TACE 组 ($P = 0.038$)。在半年、1 年、2 年生存率方面, 联合组虽然均较 TACE 组高, 但 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。



注: 1 为联合组, 2 为 TACE 组

图 1 联合组与 TACE 组生存曲线比较

表 3 联合组与 TACE 组生存率分析

结局指标	联合组		TACE 组		P 值
	总例数	n	总例数	n	
半年生存率	35	33	31	27	0.559
1 年生存率	35	29	31	20	0.156
2 年生存率	35	21	31	13	0.223

注: n 表示符合各指标的患者例数

3 讨论

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。TACE 是目前不能手术原发性肝癌患者最重要和首选的治疗手段^[7], 然而近年来, 研究发现单纯 TACE 治疗肝癌的完全坏死率较低, 长期疗效有限, 且反复多次的 TACE 治疗可加重患者的肝功能障碍, 制约了 TACE 在肝癌中的应用。氩氦刀治疗是 20 世纪 90 年代末兴起的一种新型微创肿瘤治疗技术, 主要机制是冷冻后细胞内冰晶的物理损伤, 使肿瘤细胞发生不可逆的坏死。此外, 冷冻治疗还可以通过正向免疫调节作用来治疗肿瘤^[8]。TACE 联合氩氦刀可以取长补短, TACE 大大减少了肝脏肿瘤的血供, 使肿瘤内多处小血管闭塞, 减少了肿瘤内部的热池效应, 提高了冷冻治疗区的冷冻效应, 使靶区温度更容易降低至完全杀死肿瘤, 同时也减少了出血的风

险,而氩氦刀冷冻治疗杀死肿瘤细胞及其供血血管,2种方式理论上可到达较好的治疗效果。

根据原发性肝癌诊疗规范(2011年版)^[9](后称“规范”)中消融治疗的适应证和禁忌证,我们制定了相应的纳入和排除标准以筛选合适的患者。采用先行 TACE,再对碘油缺失区行氩氦刀治疗的方式可以有效扩大冷冻治疗指征,同时 TACE 因阻止了病灶血供可相应减少行冷冻术时通道出血的发生概率^[10]。黄斌等^[11]曾试探性先行氩氦刀冷冻消融治疗,再 TACE 的方式治疗肿块 ≥ 5 cm 的肝癌患者,结果却发现在缓解症状和延长生存率等方面较单纯氩氦刀冷冻消融治疗无明显差异,而当 2 种方式先后顺序改变后,联合组 1、2、3 年生存率分别为 74.5%、68.4%和 40.7%。平均生存期 21 个月,而对照组 1、2、3 年生存率为 52.5%、44.1%和 28.1%,平均生存期 13 个月,提示先 TACE,后氩氦刀冷冻消融方式是治疗巨块型肝细胞癌是一种有效的联合治疗方法。因此,本文最终采用了先 TACE,在氩氦刀的组方式与单纯氩氦刀治疗方式来进行比较。

本研究结果显示,在近期疗效上,联合组在总有效率、完全缓解率和进展率方面均明显优于 TACE 组($P<0.05$),在远期疗效上,联合组生存期长于 TACE 组($P=0.038$)。在总体生存率方面,联合组与 TACE 组相比,虽无明显统计学差异,但均较 TACE 组高。这表明对于中晚期原发性肝癌,TACE 联合冷冻消融治疗能提高患者近期疗效并延长生存期。这个结果与目前众多文献报道的结果是一致的^[12-14]。

本研究的主要不足之处在于,首先,样本量偏小,有关评价疗效的指标随访不全面,导致分析存在偏倚。其次,本研究为回顾性资料分析,可能对最后的结果会造成一定的不平衡性;此外,本组资料尚缺乏长期的随访数据,患者最长的随访时间为 35 个月,如果有 3 年、5 年的随访周期,会使得数据更全面;最后,本研究在比较 2 组间疗效差异时未发现潜在的混淆因素,今后的研究可以增加更多的因素进行研究,如既往疾病、吸烟、饮酒情况等,从而

得出更可靠的结论。总之,对联合治疗的确切效果和长期疗效,还有待进一步开展大样本、严格设计的多中心随机对照研究来证实。

[参考文献]

- [1] Baust JG, Gage AA, Clarke D, et al. Cryosurgery—a putative approach to molecular-based optimization[J]. Cryobiology, 2004, 48: 190-204.
- [2] Littrup PJ, Jallad B, Chandiwala-Mody P, et al. Cryotherapy for breast cancer: a feasibility study without excision[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 1329-1341.
- [3] Sidana A, Chowdhury WH, Fuchs EJ, et al. Cryoimmunotherapy in urologic oncology[J]. Urology, 2010, 75: 1009-1014.
- [4] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies[J]. Cancer Treat Rev, 2006, 32: 594-606.
- [5] Boerman OC, Koppe MJ, Postema EJ, et al. Radionuclide therapy of cancer with radiolabeled antibodies[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2007, 7: 335-343.
- [6] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003:97-113.
- [7] 吴孟超,陈汉,沈锋,等.微创在肝癌外科治疗中的地位[J].中国微创外科杂志,2002,2:69-70.
- [8] Ravindranath MH, Wood TF, Soh D, et al. Cryosurgical ablation of liver tumors in colon cancer patients increases the serum total ganglioside level and then selectively augments antiganglioside IgM[J]. Cryobiology, 2002, 45: 10-21.
- [9] 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肝胆病杂志,2011:1141-1159.
- [10] Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6: 95-101.
- [11] 黄斌,周石. TACE 联合氩氦刀冷冻术治疗巨块型肝细胞癌的临床研究[J].介入放射学杂志,2011,20:28-31.
- [12] 周怡婷,曹建民,许健,等.氩氦刀联合栓塞化疗治疗中晚期肝癌的临床研究[J].介入放射学杂志,2009,18:733-736.
- [13] 侯晓玮,宋谦,李露嘉,等. TACE 联合氩氦冷冻消融治疗原发性肝癌效果观察[J].实用医药杂志,2013,30:293-295.
- [14] 刘秋华,周萃阶,张伯,等. TACE 联合氩氦刀冷冻治疗原发性肝癌临床分析[J].肝胆胰外科杂志,2014,26:278-280.

(收稿日期:2014-08-15)

(本文编辑:俞瑞纲)