

•临床研究 Clinical research•

中晚期肝癌患者经导管化疗栓塞治疗后序贯射频消融手术
治疗时机的选择

郝晓光, 李伟靖, 朱丽娜, 史 博, 艾 宁, 吴勇超, 李智岗

【摘要】 目的 探讨中晚期肝癌患者经导管化疗栓塞(TACE)治疗后序贯射频消融手术(RFA)治疗的时机。**方法** 选取 2017 年 7 月至 2020 年 6 月河北医科大学第四医院收治的 102 例中晚期原发性肝癌患者,以随机数字表法分为研究组和对照组,每组 51 例。对照组 TACE 后行 RFA 的时间间隔 >7 d,研究组 TACE 后行 RFA 的时间间隔 ≤ 7 d,治疗后 3 个月观察效果,并随访 12 个月。比较两组近期抗肿瘤疗效、病灶内生物学标志基因及血液肿瘤标志物表达、术后并发症发生情况和预后。**结果** 研究组临床控制率高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后的基质金属蛋白酶-11(MMP-11)、Slug mRNA 相对表达量均低于对照组($P<0.05$),研究组治疗后的基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMPI)mRNA 相对表达量高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后的 AFP、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)、细胞缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、核因子 κ B(NF- κ B)均低于对照组($P<0.05$)。两组总并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者无病生存率、总存活率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 中晚期肝癌患者 TACE 后短时间间隔行 RFA 治疗可增强近期抗肿瘤疗效,抑制患者病灶内侵袭基因及血液肿瘤标志物表达,安全性及预后良好。

【关键词】 肝癌;经导管动脉化疗栓塞;射频消融手术;手术间隔

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-09-0908-05

Optimal timing of sequential radiofrequency ablation treatment in patients with advanced liver cancer after receiving transcatheter chemoembolization HAO Xiaoguang, LI Weijing, ZHU Lina, SHI Bo, AI Ning, WU Yongchao, LI Zhigang. Department of Radiology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province 050011, China

Corresponding author: LI Zhigang, E-mail: fsklizhigang2013@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the optimal timing of sequential radiofrequency ablation (RFA) treatment for patients with advanced liver cancer after receiving transcatheter chemotherapy embolization (TACE). **Methods** A total of 102 patients with advanced primary liver cancer, who were admitted to the Fourth Hospital of Hebei Medical University of China between July 2017 and June 2020, were enrolled in this study. By using random digital table method, the patients were divided into study group and control group with 51 patients in each group. The time interval between RFA and TACE in the control group was >7 days, which in the study group was ≤ 7 days. Three months after treatment, the curative effect was evaluated, and the patients were followed up for 12 months. The short-term anti-tumor efficacy, the expressions of biological marker genes within lesions, the expressions of blood tumor markers, the postoperative complications and the prognosis were compared between the two groups. **Results** The clinical control rate in the study group was higher than that in the control group($P<0.05$). The postoperative relative expression levels of matrix metalloproteinase-11 (MMP-11) and Slug mRNA in the study group were remarkably lower than those in the control group($P<0.05$). The postoperative relative mRNA expression levels of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1(TIMPI) mRNA in the study group were prominently higher than those in the control group($P<0.05$). The postoperative levels of alpha-fetoprotein(AFP), tumor-specific growth factor(TSGF), basic fibroblast growth factor(BFGF), hypoxia-

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.09.015

作者单位: 050011 石家庄 河北医科大学第四医院放射科(郝晓光、朱丽娜、史 博、艾 宁、吴勇超、李智岗), 麻醉科(李伟靖)

通信作者: 李智岗 E-mail: fsklizhigang2013@163.com

inducible factor-1 α (HIF-1 α), and nuclear factor κ B(NF- κ B) in the study were strikingly lower than those in the control group($P<0.05$). No statistically significant differences in the total incidence of complications, the disease-free survival rate and the total survival rate existed between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** In treating patients with advanced liver cancer, RFA treatment performed at a short interval after TACE treatment can enhance the short-term anti-tumor efficacy, inhibit the expressions of invasion genes within lesions and blood tumor markers, with satisfactory clinical safety and prognosis. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 908-912)

【Key words】 liver cancer; transarterial chemoembolization; radiofrequency ablation; operation interval

肝癌患者早期无明显症状,70%患者发现时已确诊为中晚期,多数中晚期肝癌患者已错失手术切除治疗的最佳时机^[1-2]。经导管动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)介入治疗、射频消融手术(radiofrequency ablation, RFA)已成为中晚期肝癌患者的最佳组合治疗措施之一^[3-5]。研究显示,肝癌患者行 TACE、RFA 同步治疗的效果好于 TACE 术后 1~2 d 内行 RFA 的治疗方案^[6]。临床中部分患者由于身体原因无法在 TACE 术后 1~2 d 开展 RFA, 因此 RFA 治疗时机的选择是临床医师关注的焦点。目前报道 TACE、RFA 治疗肝癌患者疗效的文献较多,而关于 TACE 后 RFA 治疗时机选择的报道鲜见^[7-9]。肿瘤病灶内生物学基因表达情况与患者生理病理学特征、预后密切相关,TACE 后 RFA 治疗的时机是否影响中晚期肝癌患者病灶的生物学基因、血液肿瘤标志物的表达尚未见报道。本研究探讨中晚期原发性肝癌患者 TACE 后 RFA 治疗时机的选择。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 7 月至 2020 年 6 月河北医科大学第四医院收治的中晚期原发性肝癌患者 102 例,以随机数字表法分为研究组和对照组,每组各 51 例。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[10]诊断标准;②年龄 >18 岁;③首次采用本研究方法治疗者;④巴塞罗那肝癌分期为 B 期、C 期;⑤Child-Pugh 肝功能为 A 级、B 级;⑥病灶可测量;⑦预计生存期 >3 个月;⑧卡氏(KPS)功能状态评分 >60 分;⑨患者及家属自愿签署研究知情同意书。排除标准:①TACE、RFA 治疗间隔时间 ≥ 3 个月;②心肺等重要脏器功能严重障碍;③年龄 >80 岁;④伴有精神疾病、神经系统疾病或智力低下、听觉障碍、交流障碍、认知功能障碍;⑤伴有血液系统疾病、严重感染、免疫功能缺陷;⑥合并严重基础疾

病;⑦既往有药物滥用史、吸毒史及处于妊娠期、哺乳期;⑧有其他抗肿瘤治疗。剔除标准:①治疗过程中死亡者;②自行终止治疗者;③依从性差者;④自然失访者。本研究经过医院伦理委员会审批通过(HG20206452)。

1.2 治疗方法

所有患者均行 TACE、RFA 序贯治疗。TACE:利用 Seldinger 技术经皮动脉穿刺,经腹腔干将 5 F RH 导管(日本泰尔茂株式会社)置入肝总动脉,对患者腹腔干、肝动脉行造影检查,导管选择性插至肿块供血动脉,灌注奥沙利铂(国药准字 H20123183,南京臣功制药股份有限公司)100 mg、5-氟尿嘧啶(国药准字 H20051627,海南中化联合制药工业股份有限公司)750 mg,之后在透视下经导管向病灶注入超液化碘化油(国药准字 H31021603,上海旭东海普药业有限公司)与表柔比星(国药准字 H20000496,辉瑞制药无锡有限公司)20 mg 混合乳剂。RFA:使用 RITA 射频消融系统(美国 ANGO 公司)行 RFA,根据患者肿块位置取个体化体位,通过 CT 扫描确定进针点、进针方向及深度,RFA 针置入肿瘤内部,消融 10~15 min,消融范围覆盖至肿块边缘外 0.5~1.0 cm,退针时行针道消融。两组术后行水化、抗感染、保肝等常规治疗。

对照组 TACE 后行 RFA 的间隔时间 >7 d,研究组 TACE 后行 RFA 的间隔时间 ≤ 7 d,比较两组术后并发症,包括腹痛、发热、出血、腹腔积液、肝脓肿等。

1.3 疗效评价

近期抗肿瘤疗效评价参照文献[11],包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stability disease, SD)、疾病进展(progression disease, PD)。临床控制率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$,客观缓解率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 肿瘤病灶内侵袭生物学标志基因表达

利用基因组 RNA 提取试剂盒提取治疗前后肿瘤

病灶中的基因组 RNA,通过 SuperRT cDNA 第一链合成试剂盒将 RNA 合成 cDNA。PCR 反应体系 20 μ L,其中基因组 DNA 1 μ L、引物各 1 μ L、PCR 缓冲液 3 μ L;反应条件:95℃预变性 10 min;95℃ 1 min,55℃ 90 s,70℃ 2 min,共 40 个循环。取 PCR 产物 5 μ L,于 2%琼脂凝胶中电泳,测定侵袭基因:基质金属蛋白酶-11(metalloproteinase-11,MMP-11)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1,TIMP1)、Slugm 的 RNA 相对表达量。

1.5 血液肿瘤标志物表达

治疗前后采集所有患者空腹静脉血,采用化学发光法测定血清 AFP 含量,采用自动生化法测定血清肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor,TSGF),采用酶联免疫吸附法测定血浆成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,BFGF)、血清细胞缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)、血清核因子 κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B)。

1.6 随访

以电话、门诊等方式随访 12 个月,1 次/月,统计随访期间生存和死亡情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验,理论频数 <5 则采用校正检验,理论频数 <1 则采用 Fisher 精确检验。等级分布采用秩和检验。生存曲线用 Kaplan-Meier 法分析,并进行 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线特征比较

两组患者基线指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1

2.2 两组近期抗肿瘤疗效

两组客观缓解率对比差异无统计学意义($P>0.05$),研究组临床控制率高于对照组($P<0.05$),见表 2。1 例 66 岁男性原发性肝癌患者的术前、术中、术后影像学表现见图 1。

2.3 肿瘤病灶生物学标志物表达情况

治疗前两组患者的 MMP-11、TIMP1、Slug mRNA 相对表达量差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);且两组各项指标治疗前后比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。见表 3。

表 1 两组患者基线指标比较

基线指标	对照组 (n=51)	研究组 (n=51)	P 值
性别(例)			0.537
男	31	34	
女	20	17	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	55.1 \pm 6.9	56.2 \pm 7.1	0.429
最大肿瘤直径(cm, $\bar{x}\pm s$)	4.3 \pm 0.5	4.5 \pm 0.6	0.070
巴塞罗那肝癌分期(例)			0.532
B 期	19	16	
C 期	32	35	
Child-Pugh 分级(例)			0.603
A 级	41	43	
B 级	10	8	
合并门静脉主干狭窄 $\geq 50\%$ (例)	29	31	0.687
合并肝硬化(例)	30	32	0.685
合并血管侵犯(例)	8	7	0.780
白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$)	35.8 \pm 4.2	36.9 \pm 4.7	0.216
丙氨酸转氨酶(U/L, $\bar{x}\pm s$)	34.1 \pm 6.3	35.3 \pm 5.9	0.323
天冬氨酸转氨酶(U/L, $\bar{x}\pm s$)	39.4 \pm 5.8	38.7 \pm 5.6	0.537
总胆红素(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	18.6 \pm 2.3	19.3 \pm 2.1	0.112
肿瘤数量(个, $\bar{x}\pm s$)	2.14 \pm 0.47	2.21 \pm 0.45	0.444

表 2 两组近期抗肿瘤疗效 [例(%)]

疗效	对照组(n=51)	研究组(n=51)	P 值
CR	0	0	
PR	10(19.6)	16(31.4)	
SD	18(35.3)	22(43.1)	
PD	23(45.1)	13(25.5)	
客观缓解率	10(19.6)	16(31.4)	0.173
临床控制率	28(54.9)	38(74.5)	0.038

表 3 治疗前后两组患者病灶内侵袭生物学

标志基因结果 ($\bar{x}\pm s$)

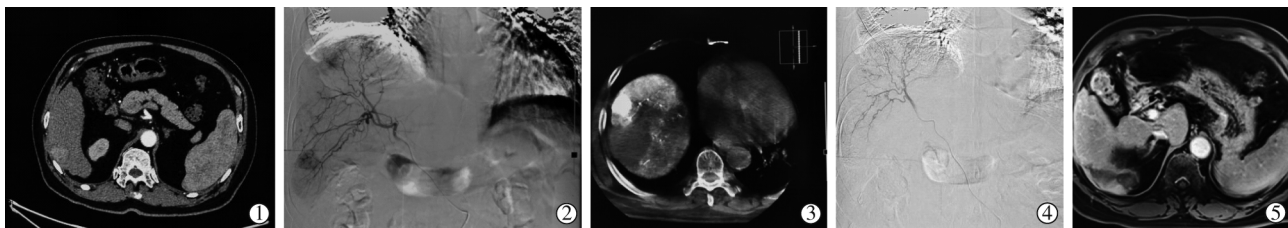
生物学标志物	对照组(n=51)	研究组(n=51)	P 值
MMP-11			
治疗前	2.1 \pm 0.4	2.0 \pm 0.3	0.156
治疗后	1.6 \pm 0.3	1.4 \pm 0.2	<0.01
TIMP1			
治疗前	1.5 \pm 0.3	1.6 \pm 0.2	0.050
治疗后	1.7 \pm 0.3	2.0 \pm 0.4	<0.01
Slug			
治疗前	2.1 \pm 0.4	2.0 \pm 0.3	0.156
治疗后	1.8 \pm 0.2	1.5 \pm 0.3	<0.01

2.4 血液肿瘤标志物表达情况

治疗前两组患者的 AFP、TSGF、BFGF、NF- κ B、HIF-1 α 水平对比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后两组患者上述指标均低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且两组各项指标治疗前后比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。见表 4。

2.5 并发症发生情况

两组患者并发症的发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 5。



① CT 示肝右叶Ⅵ段肝癌;②肝右动脉造影显示肝右叶Ⅵ段、Ⅶ段、Ⅷ段可见 4 个大小不等团块状、结节状肿瘤染色;③TACE 术中 CT 扫描,可见肝内癌灶沉积完全,未见其他肿块显影;④肝右动脉复查造影可见肝内癌灶染色消失,碘化油沉积良好,肿瘤供血动脉基本闭塞;⑤射频消融术后肝脏增强 MRI 检查可见肝右叶肿块未见强化,肿瘤坏死

图 1 原发性肝癌患者术前、术中、术后影像学表现

表 4 治疗前后两组患者血液肿瘤标志物表达结果($\bar{x} \pm s$)

肿瘤标志物	对照组(n=51)	研究组(n=51)	P 值
AFP($\mu\text{g/L}$)			
治疗前	605.9 \pm 53.7	601.2 \pm 49.5	0.647
治疗后	526.7 \pm 47.1	501.5 \pm 45.3	0.007
TSGF(IU/mL)			
治疗前	197.4 \pm 25.9	190.1 \pm 24.3	0.145
治疗后	170.5 \pm 22.4	159.8 \pm 20.6	0.014
BFGF(ng/L)			
治疗前	170.5 \pm 20.6	165.8 \pm 19.7	0.242
治疗后	144.2 \pm 18.5	136.1 \pm 17.2	0.024
NF- κ B(ng/L)			
治疗前	240.6 \pm 32.5	237.1 \pm 30.8	0.578
治疗后	193.8 \pm 28.4	181.4 \pm 25.6	0.023
HIF-1 α (ng/mL)			
治疗前	2.0 \pm 0.4	1.9 \pm 0.3	0.156
治疗后	1.6 \pm 0.3	1.4 \pm 0.2	<0.01

表 5 治疗后两组患者并发症发生情况 [例(%)]

并发症	对照组(n=51)	研究组(n=51)	P 值
腹痛	2(3.9)	3(5.9)	0.647
发热	3(5.9)	4(7.8)	1.000
出血	1(2.0)	1(2.0)	0.475
腹腔积液	1(2.0)	0	0.998
肝脓肿	1(2.0)	1(2.0)	0.475
总发生率	8(15.7)	9(17.7)	0.790

2.6 预后

截止 12 个月随访结束,研究组有 1 例患者失访,对照组有 2 例患者失访;研究组剩余 50 例患者中无病生存 28 例,对照组剩余 49 例患者中无病生存 17 例,两组患者无病生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.894, P=0.089$)。研究组死亡 16 例,存活 34 例;对照组死亡 23 例,存活 26 例;两组患者总存活率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.328, P=0.127$)。

3 讨论

肝切除或肝移植是治疗原发性肝癌的根治性方法,但绝大多数肝癌患者初诊时已处于中晚期,失去手术根治机会。多个肝癌指南将图像引导介入治疗作为中晚期肝癌患者的重要治疗方案,TACE

被推荐用于无法手术切除的中晚期肝癌,但病灶完全坏死率低,远期疗效不佳;单一 RFA 治疗肝癌易出现消融不彻底、局部肿瘤进展;TACE 联合 RFA 治疗肝癌则可互相弥补不足,发挥更大作用^[12-13]。目前研究证实,TACE 联合 RFA 治疗肝癌的疗效优于单一使用 TACE 或 RFA^[14-15],但关于 TACE 后何时开展 RFA 治疗的最佳时机尚无统一标准。

肿瘤病灶内生物学基因、血液肿瘤标志物与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移等生物学关系密切有关,TACE 后 RFA 治疗时机是否影响上述物质表达尚不明确。本研究探讨了 TACE 后不同 RFA 治疗时机对抗肿瘤效果、病灶内生物学基因、肿瘤标志物、安全性及预后的影响。结果发现,研究组临床控制率高于对照组,提示 TACE 后短时间间隔行 RFA 治疗可增强近期抗肿瘤疗效,可能是 TACE 治疗后短期内开展 RFA 治疗,可以有效降低动脉血流对 RFA 治疗的影响,使患者肿瘤局部控制率增高。方世记等^[9]报道,中晚期肝癌患者 TACE 后短时间行 RFA 的临床控制率为 72.1%,与本研究研究组的临床控制率接近。治疗后研究组的 MMP-11、Slug mRNA 相对表达量及 AFP、TSGF、BFGF、HIF-1 α 、NF- κ B 均低于对照组,而 TIMP1 mRNA 相对表达量高于对照组,说明 TACE 后短时行 RFA 治疗可有效抑制病灶内侵袭基因表达及肿瘤标志物表达。分析原因如下:①肿瘤病灶内细胞的生长、增殖、转移等涉及生理病理过程,MMP-11 可有效水解细胞外基质的多种蛋白,促进肿瘤细胞的侵袭转移;TIMP1 可抑制蛋白酶活性,阻碍 MMP-11 等水解酶水解细胞外基质,抑制病灶内肿瘤细胞侵袭转移;Slug 通过与上皮基因相结合抑制上皮基因表达;RFA 抑制 TACE 术后 MMP-11、Slug 的表达,提高抗肿瘤效果。②TACE 可有效抑制动脉血供、动静脉分流,减小消融区域血管冷却效应对 RFA 治疗效果的影响。③TACE 可使病灶坏死或缩小肿瘤体积,提升 RFA 治疗肿瘤覆盖范

围。④TACE 术后,肿瘤组织处于缺氧状态,短期内对 RFA 治疗热效应更敏感,可促进病灶变性坏死,此外高温环境还可加强化疗药物对肿瘤病灶的杀伤作用^[16]。

本研究还显示,两组患者均出现术后并发症,对症处理后好转,提示两种治疗方案安全性良好。随访 12 个月,两组无病生存率、总生存率对比差异无统计学意义,可能是随访时间过短,或样本量小等原因所致。

综上所述,中晚期肝癌患者 TACE 后短时间间隔行 RFA 治疗可增强近期抗肿瘤疗效,抑制患者病灶内侵袭基因及血液肿瘤标志物表达,安全性及预后良好。

[参 考 文 献]

- [1] Wang C, Vegna S, Jin H, et al. Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer[J]. *Nature*, 2019, 574:268-272.
- [2] Calderaro J, Ziol M, Paradis V, et al. Molecular and histological correlations in liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2019, 71: 616-630.
- [3] Shuanggang C, Shen L, Qiu Z, et al. Transarterial chemoembolization combined with microwave ablation and apatinib in patients with Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16: 250-257.
- [4] 石 钦,周 晨,刘家成,等. 膈下肝癌经肝动脉化疗栓塞联合射频消融的临床疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29:154-158.
- [5] 张 浩,仲富瑞,程宦立,等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29:35-42.
- [6] Kim AR, Park E, Kwon SY, et al. Efficacy and safety of combined radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization in patients with Barcelona clinic liver cancer stage A hepatocellular carcinoma ineligible for curative treatment[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2019, 73: 167-176.
- [7] 孙 玉,张洪海,生守鹏,等. 经肝动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗巴塞罗那 B 期原发性肝癌的效果及预后影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35:818-824.
- [8] 李安妮,刘 强. 选择性经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌远期疗效的 meta 分析[J]. *肝脏*, 2019, 24:1440-1442.
- [9] 方世记,郑丽云,吴发宗,等. 短时间间隔经导管化疗栓塞联合射频消融术序贯治疗中晚期肝癌的疗效及安全性分析[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54:582-586.
- [10] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 3:705-720.
- [11] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36: 2495-2501.
- [12] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11: 317-370.
- [13] Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2017(4th JSH-HCC guidelines) 2019 update[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49: 1109-1113.
- [14] Qian K, Zhang F, Allison SK, et al. Image-guided locoregional non - intravascular interventional treatments for hepatocellular carcinoma: current status[J]. *J Interv Med*, 2021, 4: 1-7.
- [15] Wang X, Liang H, Lu Z. Efficacy of transarterial chemoembolization compared with radiofrequency ablation for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2020, 29: 344-352.
- [16] Gui CH, Baey S, D'cruz RT, et al. Trans-arterial chemoembolization+radiofrequency ablation versus surgical resection in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46: 763-771.

(收稿日期:2021-12-06)

(本文编辑:新 宇)