

# 肝动脉灌注化疗栓塞联合高强度聚焦超声治疗中晚期原发性肝癌的临床观察

付斯瑜\*,任汝仙,王美江,陈奕霖,蒋保华,张琴(遵义市第一人民医院肿瘤科,贵州遵义 563002)

中图分类号 R735.7;R730.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4978-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.28

**摘要** 目的:观察肝动脉灌注化疗栓塞(TACE)联合高强度聚焦超声(HIFU)治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性。方法:76例中晚期原发性肝癌患者,按随机数字表法分成治疗组36例和对照组40例。对照组患者单纯采用TACE治疗,治疗组患者于TACE后2~3周加用HIFU治疗。比较两组患者的临床疗效、手术前后甲胎蛋白(AFP)含量、生存率、生存期及不良反应。结果:治疗组患者的显效率和总有效率分别为61.1%、94.4%,均显著高于对照组(35.0%、77.5%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗后的AFP含量均较治疗前显著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),组间比较差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组患者在术后24、36个月的生存率均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组患者的中位生存期为11.3个月,长于对照组的9.2个月,但组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者均未发生严重不良反应。结论:相较于单纯TACE,TACE联合HIFU治疗中晚期原发性肝癌能提高患者远期生存率和近期疗效,且安全性较好。

**关键词** 肝动脉灌注化疗栓塞;高强度聚焦超声;中晚期肝癌;疗效;安全性

## Clinical Observation of TACE Combined with HIFU in the Treatment of Middle and Advanced Primary Hepatocellular Carcinoma

FU Si-yu, REN Ru-xian, WANG Mei-jiang, CHEN Yi-lin, JIANG Bao-hua, ZHANG Qin (Dept. of Cancer, Zunyi First People's Hospital, Guizhou Zunyi 563002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE To observe therapeutic efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with high intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of middle and advanced primary hepatocellular carcinoma (HCC). METHODS: 76 patients with middle and advanced primary HCC were randomly divided into treatment group (36 cases) and control group (40 cases). Control group was given TACE alone, and treatment group was additionally given HIFU 2-3 weeks after TACE. Clinical efficacy, the content of alpha-fetoprotein (AFP) before and after operation, survival rate, survival period and ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The efficiency rate and total effective rate of treatment group were 61.1% and 94.4%, which were significantly higher than those of control group (35.0%, 77.5%), with statistical significance ( $P<0.05$ ). The content of AFP in 2 groups decreased significantly after operation, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there also was statistical significance between 2 groups ( $P<0.05$ ). Survival rate of treatment group was higher than that of control group 24 and 36 months after operation, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The median survival time was 11.3 months in treatment group and 9.2 month in control group, with no statistical difference ( $P>0.05$ ). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Compared with TACE alone, TACE combined with HIFU in the treatment of middle and advanced primary HCC can improve long-term survival rate and the short-term efficacy, with good safety.

**KEYWORDS** Hepatic arterial chemoembolization; High intensity focused ultrasound; Middle and advanced hepatocellular carcinoma; Therapeutic efficacy; Safety

原发性肝癌是一种常见恶性肿瘤,起病隐匿,进展迅速,确诊时大多数患者已经达到局部晚期或发生远处转移,往往失去了手术机会<sup>[1]</sup>。对于不能手术切除的中晚期原发性肝癌患者,肝动脉灌注化疗栓塞(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为一线非根治性治疗手段<sup>[2]</sup>,以其为基础的综合治疗已形成共识<sup>[3]</sup>。高强度聚焦(High intensity focused ultrasound, HIFU)超声肿瘤治疗系统是利用超声波良好的组织内聚焦性、方向性和能量的沉积,使超声波在组织内聚焦、升温,在极短时间内骤升65~100℃,使焦域内的肿瘤组织发

生凝固性坏死,从而完整“热切除”局部肿瘤。有研究表明,HIFU除能杀灭肿瘤细胞、破坏肿瘤组织外,还可以增加宿主的抗肿瘤免疫功能<sup>[4]</sup>。本研究主要探讨以洛铂为主的TACE联合HIFU综合性治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2011年3月—2014年12月在我院住院治疗的原发性肝癌患者76例,其中男性40例,女性36例,年龄30~70岁,中位年龄57.32岁。所有患者经影像学检查[电子计算机断层扫描(CT)或磁共振(MRI)]、甲胎蛋白(AFP)检查和/或穿刺活检病理学检查确诊为原发性肝癌;病灶数目为1~4个,直径为

\* 副主任医师。研究方向:肿瘤血管介入治疗。电话:0851-28927602。E-mail:710388197@qq.com

2.5~11.0 cm;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 56 例,B 级 20 例;TNM 分期(按国际抗癌联盟 TNM 第 7 版分期标准):Ⅲ期 39 例(T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> 20 例、T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> 19 例),Ⅳ A 期 25 例(T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> 10 例、T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> 6 例、T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> 9 例),Ⅳ B 期 12 例(T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> 7 例、T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> 5 例)。按随机数字表法分成治疗组 36 例和对照组 40 例,两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①患者年龄<80 岁且预计生存期>3 个月;②肝癌诊断明确并行 TACE;③肝功能 Child-Pugh 分级为 A~B 级;④术前未接受过其他抗癌治疗;⑤未发现远处转移;⑥患者签署知情同意书。

排除标准:①造影剂、化疗药过敏者;②有明显心、肾、肝功能障碍者;③肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级者;④门脉主干癌栓形成者。

## 1.3 药品

注射用洛铂(海南长安国际制药有限公司,批准文号:国药准字 H20080359,规格:10 mg);注射用盐酸柔比星[辉瑞制药(无锡)有限公司,批准文号:国药准字 H20000497,规格:50 mg];注射用丝裂霉素(海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字 H33020786,规格:2 mg);碘化油注射液(法国 GUERBET,注册证号:H20150099,规格:10 ml);碘海醇注射液[扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字 H10970323,规格:50 ml:7 g(I)];明胶海绵颗粒栓塞剂(杭州艾力康医药科技有限公司,规格:710~1 000  $\mu$ m)。

## 1.4 治疗方法

对照组患者单一应用 TACE,采用 Seldinger 技术进行股动脉穿刺,将导管头端置于肿瘤供血动脉,使用化疗药物与超液化碘油混合的乳剂行化疗栓塞,必要时选用明胶海绵颗粒栓塞剂行联合栓塞。使用化疗药种类及剂量视病灶数目、大小及患者肝肾功能等情况而定。栓塞程度按相关文献<sup>[6]</sup>判定。

治疗组患者在对照组基础上,于 TACE 后 2~3 周加用 HIFU。HIFU 治疗前均行影像学检查(CT、MRI 或超声检查),确定病灶的位置、大小、形态及与临近器官组织的关系,以确定治疗体位及制定治疗方案。本研究采用上海交大新地实业公司生产的 HIFU-201 型 HIFU(电压:220 V,频率:50 Hz)进行治疗,根据 B 超定位,存储 0  $^{\circ}$ C 与 90  $^{\circ}$ C 两幅图像资料。让患者俯卧,采用总累积方式(即通过点点成线、线线成面、面面成体的方式)分次治疗,层距 8 mm,治疗能量 100 W( $\pm 15\%$ ),发射时间 0.13~0.26 s,占空时间 0.2~0.4 s,热疗水温一般控制在 31~34  $^{\circ}$ C,每次治疗 20~30 min,由深至浅,每日或隔日 1 次。HIFU 治疗过程中未采用任何麻醉手段,注意观察患者生命体征,每个疗程治疗结束后休息 1 个月,再进行下一疗程治疗,下一次治疗前复查 AFP、肝脏彩超、凝血功能。共治疗 2 个疗程。

## 1.5 观察指标与疗效评价方法

比较两组患者的近期有效率、AFP 含量和不良反应。使用实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)<sup>[6]</sup>评价近期有效率;按照美国国家癌症研究所(NCI)常见不良反应评价标准<sup>[7]</sup>评判不良

反应。

## 1.6 术后随访

全部病例采取门诊复查、电话随访或信访方式随访,共随访 3 年,统计患者 6、12、18、24、36 个月时的生存率。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,治疗组患者的显效率和总有效率分别为 61.1%、94.4%,明显高于对照组(35.0%、77.5%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	显效率, %	总有效率, %
治疗组	36	22	12	2	61.1*	94.4*
对照组	40	14	17	9	35.0	77.5

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者 AFP 含量比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的 AFP 含量均显著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );组间比较,差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。其中,治疗前 AFP>500 ng/ml 的患者治疗后下降 50%者治疗组有 29 例(80.6%),与对照组(19 例,占 47.5%)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前后两组患者 AFP 含量比较见表 2。

表 2 治疗前后两组患者 AFP 含量比较(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of the content of AFP between 2 groups before and after treatment (ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	36	1 700 $\pm$ 70	300 $\pm$ 29*
对照组	40	1 800 $\pm$ 65	500 $\pm$ 73**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before operation,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者生存率比较

治疗组患者在术后各随访时间点的生存率均高于对照组,尤其在术后 36 个月的生存率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组患者的中位生存期为 11.3 个月,长于对照组的 9.2 个月,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者生存率比较见表 3。

表 3 两组患者生存率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of survival rate between 2 groups[case (%)]

组别	<i>n</i>	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月
治疗组	36	34(94.4)	24(66.7)	16(44.4)	13(36.1)	11(30.6)*
对照组	40	33(82.5)	19(47.5)	13(32.5)	6(15.0)	0(0)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

## 2.4 不良反应

所有患者治疗后均无大出血、肝破裂、胆瘘等严重并发症发生。有13例患者出现轻至中度发热,5例出现右上腹疼痛,5例出现呃逆、恶心、呕吐,经对症治疗后,短期内症状均消失。

## 3 讨论

原发性肝癌近年来有逐年上升的趋势,由于临床症状不典型,多数患者在发病时已经进入晚期,此时,原发癌灶的肝内转移、门静脉癌栓及严重的肝硬化导致手术切除非常困难。TACE目前已广泛应用于临床,并被公认为是治疗中晚期原发性肝癌的首选疗法<sup>[9]</sup>,但该技术未能解决肿瘤组织的完全坏死问题。所以,探索更为科学的联合TACE的综合治疗手段,有效延长患者生存时间,提高其生存质量成为医学界共同努力的方向。

在TACE基础上联合HIFU以进一步杀灭残存肿瘤细胞已成为近年研究热点之一。有研究表明,TACE联合HIFU治疗原发性肝癌有明显的互补协同增效的作用,可以有效延长患者的生存期<sup>[9]</sup>。TACE与HIFU协同互补的主要机制为<sup>[10]</sup>:(1)TACE治疗后,使肿瘤组织内有较多碘油沉积,改变了靶区声阻抗差和声吸收系数,有利于使用HIFU时焦域区热能的产生,发挥协同升温作用;(2)TACE阻断了肿瘤供血血管,肝组织内血流速度大幅下降,减少了HIFU治疗后热量的散失,有利于热积累;(3)HIFU形成的高温对化疗药物有协同作用,并且对癌细胞的多药耐药有一定的逆转性<sup>[11-12]</sup>。

一般认为,顺铂作为第一代铂类药物是原发性肝癌的“常用基本药物”,但其毒性显著,临床应用受限。洛铂是第三代铂类药物,临床毒性低<sup>[13-14]</sup>。有研究证实,洛铂可通过p53调节因子抑制肝癌细胞的增殖<sup>[15]</sup>。也有研究证实,洛铂栓塞化疗可提高复发性肝癌患者的总体生存率,并能显著延长肝癌患者的生存时间<sup>[16-17]</sup>。不可否认,洛铂是一种高效低毒的铂类药物。本研究通过使用以洛铂为主的化疗方案,有效地减少了化疗不良反应。

AFP是一种糖蛋白,长期以来一直被认为是肝癌诊断及疗效评价的主要有效指标。当肝细胞发生癌变时,血清中的AFP含量会急剧增加。本研究联合应用TACE与HIFU治疗中晚期原发性肝癌,取得了满意的疗效。试验组患者的临床显效率、总有效率和生存率均高于采用单一TACE治疗的对照组,AFP含量低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。而且,联合疗法未见严重不良反应发生,对肝脏损伤较小,利于患者的肝功能恢复。治疗后出现的发热是肿瘤坏死后的吸收热,只要未合并感染,短期内即可消退;其他呃逆、恶心等胃肠道反应,经对症治疗后均可痊愈。但是,本研究样本量较小、观察时间较短,尚需大样本、多中心研究来进一步证实本结论。

## 参考文献

[1] 冷祝强,梁赵玉,石珊,等.肝癌介入治疗放射治疗及综合治疗的疗效及分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2010,9(2):99.  
[2] 中华医学会放射学分会介入学组协作组.原发性肝细胞

癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术规范专家共识[J].中华放射学杂志,2011,45(10):908.

[3] Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, et al. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(3): 159.  
[4] Wu F, Zhou L, Chen WR, et al. Host antitumour immune responses to HIFU ablation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(2): 165.  
[5] 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,2011,16(10):929.  
[6] 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.  
[7] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE V3.0: development of a comprehensive grading system for adverse effects[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003 13(3): 176.  
[8] 吴孟超,陈汉,沈峰,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(2):69.  
[9] 程树群,周信达,汤超猷.碘化油与高功率聚焦超声的协同升温效应研究[J].中国超声医学杂志,1997,13(4):1.  
[10] Liu Y, Lillehei K, Cobb WN, et al. Overcoming MDR by Ultrasound-induced hyperthermia and P-glycoprotein modulation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289(1):62.  
[11] Paparel P, Curiel L, Chesnais S, et al. Synergistic inhibitory effect of high-intensity focused ultrasound combined with chemotherapy on Dunning adenocarcinoma[J]. *BJU Int*, 2005, 95(6):881.  
[12] Mckeage MJ. Lobaplatin: a new antitumour platinum drug [J]. *Expert Opin Investigating Drugs*, 2001, 10(1): 119.  
[13] 赵凤芝,徐萌,赵建夫.洛铂对比顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的Meta分析[J].中国药房,2014,25(36):3377.  
[14] Wang Y, Zheng WL, Ma WL. Lobaplatin inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma through P53 apoptosis axis [J]. *Hepat Mon*, 2012, 12(10 HCC): e6 024  
[15] Wang N, Li JR. Application of lobaplatin in trans-catheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(2):647.  
[16] Chang Z, Xu JW, Song W, et al. Lobaplatin combined floxuridine/pirarubicin-based transcatheter hepatic arterial chemoembolization for unresectable primary hepatocellular carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(5): 2 057.  
[17] 宫卫东,李亚洲,王珩,等.介入性灌注化疗与热灌注化疗对兔 VX2 肝癌模型的作用比较研究[J].介入放射学杂志,2012,19(3):208.

(收稿日期:2015-05-11 修回日期:2015-10-12)

(编辑:胡晓霖)