

论著·临床研究

TACE 联合射频消融对原发性肝细胞癌患者肿瘤相关血清标志物水平的影响

王 瞻

(濮阳市油田总医院放射介入科, 河南 濮阳 457100)

[摘要] **目的** 观察肝动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融(RFA)对原发性肝细胞癌患者肿瘤相关血清标志物的影响,旨在为临床相关疾病治疗提供科学参考。**方法** 采用随机数字表法将该院 2019 年 2 月至 2021 年 2 月收治的 78 例原发性肝细胞癌分为对照组(39 例, TACE 治疗)与联合组(39 例, TACE+RFA 治疗),对比 2 组近期疗效、相关血清标志物[血清中 E 钙蛋白(EC)、甲胎蛋白(AFP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷氨酸转移酶(GGT)、糖类抗原 199(CA199)]及生存情况。**结果** 联合组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗结束时 2 组血清 EC、VEGF、MMP-9、AFP、ALT、TBIL、CA199、GGT 表达均下降,且联合组上述血清标志物表达水平平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组 6 个月、1 年生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但联合组 2 年生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TACE 与 RFA 联合治疗原发性肝细胞癌利于提高患者近期疗效,改善血清肿瘤标志物,安全性良好,且可提高患者 2 年内生存率。

[关键词] 原发性肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.015

中图法分类号:R815

文章编号:1009-5519(2024)19-3311-04

文献标识码:A

Effect of TACE combined with radiofrequency ablation on tumor related serum biomarker levels
in patients with primary hepatocellular carcinoma

WANG Zhan

(Department of Radiological Intervention, Puyang Oilfield General
Hospital, Puyang, Henan 457100, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of transarterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) on tumor-associated serum biomarkers in patients with primary hepatocellular carcinoma, aiming to provide a scientific reference for the treatment of related clinical diseases. **Methods** Using a random number table method, 78 patients with primary hepatocellular carcinoma treated from February 2019 to February 2021 were divided into the control group (39 patients, treated with TACE) and the combined group (39 patients, treated with TACE+RFA). The short-term efficacy, related serum biomarkers [serum E-cadherin (EC), alpha-fetoprotein (AFP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), vascular endothelial growth factor (VEGF), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), gamma-glutamyl transferase (GGT), and carbohydrate antigen 199 (CA199)], and survival rates were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combined group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). No significant difference was observed in disease control rates between the two groups ($P>0.05$). At the end of the treatment, the expression levels of serum EC, VEGF, MMP-9, AFP, ALT, TBIL, CA199, and GGT decreased in both groups, with the combined group showing significantly lower levels than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the 6-month and 1-year survival rates between the two groups ($P>0.05$), but the 2-year survival rate was higher in the combined group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of TACE and RFA in treating primary hepatocellular carcinoma is beneficial in improving short-term therapeutic effects, reducing serum tumor markers, and enhancing safety, and can increase the 2-year survival rate of patients.

[Key words] Primary hepatocellular carcinoma; Hepatic artery chemoembolization; Radio frequency ablation; Tumor markers

肝细胞癌约占原发性肝癌的 90%，早期病情隐匿，诸多患者确诊时病情已经进展至中晚期，手术治疗效果不佳，肝动脉化疗栓塞(TACE)是利用抗癌药物对靶动脉进行栓塞，是治疗中晚期肝细胞癌的常用手段，但因表型与分子异质性，肝细胞癌患者对系统性化疗抗药性较高，预后不理想，故探寻治疗原发性肝细胞癌患者的有效手段尤为必要^[1]。TACE 属于姑息性治疗手段，但由于其填充剂无法完全堵塞肿瘤腔，这也导致患者需增加治疗次数、治疗后复发等弊端^[2]。射频消融(RFA)属于微创疗法，利用热能升高肿瘤局部温度，杀灭癌细胞并使之脱落，同时不会损毁正常细胞，可弥补 TACE 的不足之处，将二者联合有望成为治疗原发性肝细胞癌患者的有效治疗方式^[3-4]。鉴于此，本研究通过重点观察 TACE 联合 RFA 对原发性肝细胞癌患者肿瘤相关血清标志物的影响，以期提高患者整体获益水平。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 本研究取得本院医学伦理委员会同意(2019011605A)。将本院 2019 年 2 月至 2021 年 2 月收治的 78 例原发性肝细胞癌患者作为研究对象，采用随机数字表法将其分为 2 组。对照组 39 例，其中男 23 例，女 16 例；年龄 42~53 岁，平均(48.25±2.05)岁；肝功能 Child-Pugh 分级^[5]：A 级 25 例，B 级 14 例；卡氏评分 72~100 分，平均(85.25±3.15)分；肿瘤分期：Ⅰ期 10 例，Ⅱ期 12 例，Ⅲ期 10 例，Ⅳ期 7 例。联合组 39 例，其中男 25 例，女 14 例；年龄 42~55 岁，平均(48.33±2.11)岁；肝功能 Child-Pugh 分级：A 级 23 例，B 级 16 例；卡氏评分 75~95 分，平均(85.31±3.21)分；肿瘤分期：Ⅰ期 9 例，Ⅱ期 13 例，Ⅲ期 11 例，Ⅳ期 6 例。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 入选标准 纳入标准：(1)原发性肝细胞癌诊断依据《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[6]中相关内容，且经病理学确诊；(2)纳入对象均于本院成功开展 TACE 治疗；(3)未见肝外转移，且排除其他部位恶性肿瘤；(4)纳入对象均为单发病灶；(5)纳入对象仅接受本研究涉及的治疗方案，未接受其他治疗方案；(6)纳入对象、家属均自愿签订参与研究同意书。排除标准：(1)易过敏体质；(2)合并皮肤、免疫系统等疾病；(3)伴 RFA 禁忌证，如肝功能异常、凝血功能障碍等；(4)伴精神或心理疾病，影响研究顺利开展。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者均开展 TACE。患者

仰卧，抬高右侧身体，消毒铺巾后，采用 Seldinger 法导管鞘经股动脉穿刺，经血管造影系统辅助刺入肿瘤供血动脉，经造影显影明确病灶血管分布情况，将 50 mg 表柔比星(北京协和药厂有限公司，规格：10 mg)+15 mL 超液态碘化油(上海旭东海普药业有限公司，规格：10 mL)栓塞药与 1.0 g 5-氟尿嘧啶(天津金耀药业有限公司，规格 10 mL：0.5 g)+60 mg 顺铂[齐鲁制药(海南)有限公司，规格：10 mg]化疗药经导管灌注至病灶，造影下观察动脉血流后用明胶海绵止血。每次 4 周，患者均治疗 3 次。

联合组患者给予 TACE+RFA 治疗：TACE 给药方法、途径等均与对照组相同。RFA：TACE 治疗 3~14 d 开始，CT 下明确病灶位置，并据此选择穿刺点与穿刺路径，采用射频电针穿刺。治疗范围：整个瘤体及边缘 1~2 cm，打开电极，温度设置 95~105℃，病灶直径不足 3 cm，采取单针电极针消融，时间 8 min，直径超过 3 cm 采取多极针消融，时间 20 min，结束时利用烧灼针止血，防止种植针道有偏移。

1.2.2 观察指标 (1)近期效果：依据文献^[7]标准评估。完全缓解：病灶全消失，且 1 个月内复查结果仍不变；部分缓解：体积缩小 $\geq 30\%$ ；疾病稳定：长径和缩小但未达部分缓解标准，或扩大但未达疾病进展标准；疾病进展：体积增加 $\geq 20\%$ 或有新病灶。疾病控制率=(疾病稳定例数+部分缓解例数+完全缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ ；总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)相关血清标志物：对比 2 组治疗前、治疗结束时采集空腹血 5 mL，3 000 r/min 离心 10 min 后，利用酶联免疫吸附法测得血清中 E 钙蛋白(EC)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、甲胎蛋白(AFP)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷氨酸转移酶(GGT)、糖类抗原 199(CA199)。(3)生存情况：2 组患者均完成为期 2 年有效随访，对比 2 组 6 个月、1 年、2 年内生存情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件处理数据，计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以百分比表示，采用 χ^2 检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组近期治疗效果比较 联合组治疗总有效率高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；2 组疾病控制率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2 组相关血清标志物比较 治疗前 2 组血清

EC、VEGF、MMP-9、AFP、ALT、TBIL、CA199、GGT 表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗结束时 2 组上述血清标志物表达水平均下降,且联合组上述血清表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<$

0.05)。见表 2。
2.3 2 组生存情况比较 2 组 6 个月、1 年生生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组 2 年生生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组近期治疗效果比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效	疾病控制
对照组	39	5(12.82)	19(48.72)	10(25.64)	5(12.82)	24(61.54)	34(87.18)
联合组	39	13(33.33)	20(51.28)	5(12.82)	1(2.56)	33(84.62) ^a	38(97.44) ^b

注:与对照组比较, $\chi^2=5.278$,^a $P=0.022$; $\chi^2=1.625$,^b $P=0.202$ 。

表 2 2 组相关血清标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	EC(ng/mL)				VEGF(pg/mL)			
		治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	39	2 625.52±150.25	2 215.21±125.02	13.109	<0.001	410.25±52.18	350.15±40.12	5.706	<0.001
联合组	39	2 623.52±150.42	1 780.25±105.52	28.661	<0.001	410.28±52.15	208.52±10.25	23.707	<0.001
<i>t</i>	—	0.059	16.604			0.003	21.36		
<i>P</i>	—	0.953	<0.001			0.998	<0.001		

组别	<i>n</i>	MMP-9(ng/L)				AFP(ng/mL)			
		治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	39	128.52±12.55	72.15±7.58	24.011	<0.001	185.25±25.52	135.12±20.15	9.628	<0.001
联合组	39	128.55±12.58	32.50±4.50	44.896	<0.001	185.23±25.50	72.25±8.58	26.224	<0.001
<i>t</i>	—	0.011	28.090			0.004	17.928		
<i>P</i>	—	0.992	<0.001			0.997	<0.001		

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)				TBIL(μmol/L)			
		治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	39	58.22±1.05	51.05±1.05	30.154	<0.001	41.85±1.05	37.25±1.05	19.346	<0.001
联合组	39	58.20±1.02	41.25±1.20	67.211	<0.001	41.82±1.02	31.58±1.20	40.604	<0.001
<i>t</i>	—	0.085	38.382			0.128	22.207		
<i>P</i>	—	0.932	<0.001			0.899	<0.001		

组别	<i>n</i>	CA199(U/L)				GGT(U/L)			
		治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗结束时	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	39	80.15±9.25	65.25±8.20	7.528	<0.001	150.12±15.40	122.25±10.75	9.267	<0.001
联合组	39	80.13±9.24	34.25±5.05	27.210	<0.001	150.15±15.37	88.58±9.30	21.404	<0.001
<i>t</i>	—	0.010	20.103			0.009	14.793		
<i>P</i>	—	0.992	<0.001			0.993	<0.001		

注:—表示无此项。

表 3 2 组生存情况比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	生存时间		
		6 个月	1 年	2 年
对照组	39	34(87.18)	25(64.10)	14(35.90)
联合组	39	36(92.31)	24(61.54)	24(61.54)
χ^2	—	0.139	0.055	5.132
<i>P</i>	—	0.709	0.815	0.024

注:—表示无此项。

3 讨 论

我国原发性肝细胞癌主要是由肝硬化或慢性肝病基础上发展形成,起病隐匿,初期症状不明显,诸多患者确诊时分期较晚,总体预后相对不理想,临床针对原发性肝细胞癌的治疗多以多学科综合模式为主,以期提高患者的生存率。

TACE 是治疗原发性肝细胞癌的常用手段^[8-11],化疗药物与栓塞剂经导管注入病灶血管,以此阻断瘤

体血供,使癌细胞缺血、坏死,缩小瘤体体积降低癌细胞活性,但有研究指出,TACE 治疗的 5 年内生存率并不理想^[12-13],故在此基础上选取有效的联合手段提高患者总获益水平尤为必要。RFA 是利用消融针在超声、CT 引导下穿入瘤体内,提高电流频加速局部癌细胞蛋白质变性、裂解、凋亡、脱落,达到治疗作用^[14]。本研究结果显示,联合组治疗总有效率高于对照组,治疗结束时,联合组血清 AFP、CA199、GGT、ALT、TBIL 表达均低于对照组,且 2 年内生存率较高,提示 RFA 联合 TACE 治疗原发性肝细胞癌近期疗效高,可改善血清肿瘤标志物表达,延长患者生存时间^[15]。分析原因可能为 RFA 可直接导致诸多癌细胞凋亡,潜在刺激肿瘤抗原瞬时免疫反应,激活免疫与隐匿抗原表达,激发抗肿瘤特异性 T 细胞免疫与全身免疫反应,继而增加治疗效果;TACE 与 RFA 联合治疗利于弥补彼此不足,协同发挥治疗效果,针对多发性、血管丰富、体积过大的肿瘤,RFA 治疗效果有时不满意,而 TACE 利于降低血液循环引起的“热沉效应”,碘油沉积利于发现隐匿的微病灶,强化 RFA 效果,而 RFA 也可消灭 TACE 后残留的癌细胞,有时还可达到根治性效果,延长患者生存时间。EC 主要负责上皮细胞极性与细胞连接,帮助迁移、分化;VEGF 调节血管内皮细胞功能,利于细胞增殖、提高血管通透性;MMP-9 降解细胞外基质中成分,促进癌病灶转移,上述血清标志物均参与癌细胞转移、侵袭等,反映细胞活性与恶性行为能力。本研究结果显示,治疗结束时联合组血清 EC、VEGF、MMP-9 表达均较对照组低,提示 RFA 联合 TACE 治疗利于抑制癌细胞活性,抑制癌细胞转移、侵袭的功能。本研究结果显示,2 组疾病控制率与 6 个月、1 年生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),造成这一结果的原因可能是因纳入样本量少,随访时间短,故研究结论的可信度还需未来增加样本量,延长随访时间加以验证。

综上所述,TACE 与 RFA 联合治疗原发性肝细胞癌的近期疗效显著,利于纠正相关血清标志物异常,安全性良好,且可提高患者 2 年内生存率。

参考文献

[1] 胡鸿涛,郭晨阳,赵晓辉,等. 原发性肝细胞癌局部介入治疗与免疫治疗联合的现状、挑战及应对策略[J]. 中华内科杂志,2022,61(5):455-459.
[2] 孙志民,徐永建,华小斌,等. 原发性肝细胞癌根治术后行预防性 TACE 的应用价值及复发危险因素分析[J]. 中国现代普通外科进展,2021,24(6):474-477.

[3] 潘杰,李文会. TACE+RFA 和 TACE+MWA 应用于早期原发性肝细胞癌的疗效差异[J]. 医学影像学杂志,2021,31(1):55-59.
[4] 蒋富强,卢伟,杨剑,等. RFA 联合热灌注 TACE 治疗原发性肝癌的临床对照研究[J]. 肝脏,2021,26(10):1087-1090.
[5] DURAND F, VALLA D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD[J]. J Hepatol, 2005, 42(Suppl 1): S100-S107.
[6] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 浙江实用医学, 2022, 27(6): 528-536.
[7] EISENHAUER E A, VERWEIJ J. New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1. 1[J]. Eur J Cancer Suppl, 2009, 7(2): 5.
[8] 何晓俊,郭小鹏. TACE 序贯 MWA 或 RFA 治疗原发性肝癌的疗效及安全性比较[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(16): 2841-2845.
[9] 曹秋颖,胡鸿涛,黎海亮,等. TACE 联合射频消融治疗累及第二肝门区肝细胞癌的效果[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(5): 270-274.
[10] 廖豪杰. 经导管肝动脉栓塞化疗联合射频消融术在中晚期肝癌患者中的应用研究[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(10): 1175-1178.
[11] 张浩,仲富瑞,程宜立,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(1): 35-42.
[12] 王占奎,陈治远,耿冀洲. 经导管动脉栓塞化疗联合射频消融术治疗原发性肝细胞肝癌的效果观察[J]. 癌症进展, 2022, 20(1): 71-73.
[13] 武文华,冯秦辉,蔡芝芳,等. 经导管动脉化疗栓塞术联合超声引导射频消融术治疗原发性肝癌对疗效及免疫功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(5): 459-464.
[14] 李艳民,王林林,周言. TACE 联合 RFA 治疗不同 BCLC 分期原发性肝癌的疗效及安全性研究[J]. 东南大学学报:医学版, 2021, 40(3): 353-359.
[15] 李清汉,甄作均,何尹韬. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融和免疫靶向治疗术后复发的肝细胞癌患者近远期疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 714-717.

(收稿日期:2024-03-14 修回日期:2024-08-03)