

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.009

TACE 联合 HIFU 治疗老年原发性肝癌的临床研究*

龚文¹,李文仿²,冉立峰³,朱辉³,李生伟^{1△},龚建平¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010; 2. 湖北医药学院附属太和医院普外科, 湖北十堰 442000; 3. 重庆医科大学附属第二医院 HIFU 肿瘤中心 400010)

[摘要] **目的** 探讨经动脉化疗栓塞术(TACE)联合高强度聚焦超声(HIFU)对比单一 TACE 治疗老年(年龄大于或等于 60 岁)原发性肝癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析重庆医科大学附属第二医院 72 例老年原发性肝癌患者的临床资料,按治疗方式分为 TACE 联合 HIFU 治疗组(联合组, $n=36$)与 TACE 治疗组(TACE 组, $n=36$),比较两组治疗后肿瘤缩小情况,甲胎蛋白(AFP)水平及肝功能变化,中位生存时间,1、2、3 年生存率等指标。**结果** 联合组较 TACE 组肿瘤缩小更明显($P<0.05$),术后 AFP 值减小更多($P<0.05$);联合组及 TACE 组中位生存时间,1、2、3 年生存率分别为:(32.0 ± 6.9)个月、83.1%、57.3%、42.6%和(21.0 ± 6.3)个月、62.9%、41.4%、22.3%,联合组中位生存时间及各对应时间点生存率较 TACE 组高($P<0.05$);两组术后均无严重并发症。**结论** TACE 联合 HIFU 治疗老年原发性肝癌是安全、有效的,较单一 TACE 治疗更能使老年肝癌患者获益。

[关键词] 老年人;肝肿瘤;经动脉化疗栓塞术;高强度聚焦超声**[中图分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)02-0173-03

Transarterial chemotherapy embolization combined with high intensity focused ultrasound for treating elderly patients with primary liver cancer*

Gong Wen¹, Li Wenfang², Ran Lifeng³, Zhu Hui³, Li Shengwei^{1△}, Gong Jianping¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of General Surgery, the Affiliated Taihe Hospital of Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China; 3. HIFU Center of Tumor Therapy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate clinical therapeutic efficacy of transarterial chemotherapy embolization (TACE) combined with high intensity focused ultrasound (HIFU) compared with single TACE for treating elder patients (≥ 60 years old) with primary liver cancer. **Methods** Clinical data of 72 elderly patients with primary liver cancer in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were retrospectively analyzed. They were divided into TACE combined with HIFU group (combination group, $n=36$) and TACE group (TACE group, $n=36$) according to the treatment. Compared tumor shrunk, the change of AFP value and liver function, median survival time, 1 year, 2 years, 3 year survival rates in two groups. **Results** The degree of tumor shrunk in combination group were more significant than that of TACE group ($P<0.05$), meanwhile, AFP value decreased more in combination group ($P<0.05$). Median survival time in combination and TACE group, the 1 year, 2 years, 3 year survival rates were (32.0 ± 6.9) months, 83.1%, 57.3%, 42.6% and (21.0 ± 6.3) months, 62.9%, 41.4%, 22.3% respectively, as compared with the TACE group, the combination group had a higher survival rate ($P<0.05$). There were no severe complications in both groups. **Conclusion** The treatment of TACE combined with HIFU is effective and safe for treating elder patients with primary liver cancer and can make more clinical benefits compared with single TACE.

[Key words] the elderly; liver neoplasms; transarterial chemotherapy embolization; high intensity focused ultrasound

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤,现已是我国第二大肿瘤相关致死原因^[1]。好发年龄段为 40~60 岁,随着我国人口老龄化进程,老年(年龄大于或等于 60 岁)原发性肝癌患者发病率呈上升趋势,手术切除仍是治疗的首选^[2],但多数老年患者因肿瘤分期较晚、抵抗力差、肝硬化、心肺功能减退等原因,并不适合手术或一期手术。重庆医科大学第二附属医院采用动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗老年原发性肝癌,取得了较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入重庆医科大学第二附属医院肝胆外科、感染病科、HIFU 肿瘤中心 2009 年 10 月至 2013 年 12 月收治的 72 例患者,按治疗方式分为 TACE 联合 HIFU 治疗组(联合组, $n=36$)与 TACE 治疗组(TACE 组, $n=36$)。所有患者均自愿选择行 TACE 联合 HIFU 治疗或单一 TACE 治疗,并签订知情同意书。两组患者的年龄、性别、Child-Pugh 分级、肿瘤个数、肿瘤大小、术前肝功能、甲胎蛋白(AFP)值、基础疾病等一般情况差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),见

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272570);重庆市卫生局科学基金会重点项目(2012-1-040)。 作者简介:龚文(1990-),住院医师,硕士,主要从事原发性肝癌的临床研究。 △ 通讯作者, E-mail: lishengwei11@163.com。

表 1。

1.2 方法 所有 TACE 治疗均由同一医疗团队完成, HIFU 治疗由重庆医科大学第二附属医院 HIFU 肿瘤中心完成。TACE 组行 TACE 治疗, 联合组先行 TACE 治疗, 1~2 周后行 HIFU 治疗, 其他治疗如保肝、增强免疫力等两组无差别。TACE 组 TACE 治疗次数为 (1.2 ± 0.5) 次, 联合组 TACE 治疗次数为 (1.1 ± 0.2) 次, 两组 TACE 治疗次数差异无统计学意义 ($t=1.114, P>0.05$), 联合组 HIFU 治疗次数为 (1.1 ± 0.3) 次。

表 1 两组临床资料比较

项目	联合组 (n=36)	TACE 组 (n=36)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.7 \pm 5.2	64.3 \pm 8.4	0.850	>0.05
男/女(n)	30/6	32/4	0.464	>0.05
HBsAg 阳性(n)	31	28	0.845	>0.05
AFP 阳性(n)	23	26	0.575	>0.05
肝硬化(n)	20	25	1.482	>0.05
Child-Pugh 分级(A/B)	19/17	22/14	0.510	>0.05
肿瘤大小($\bar{x} \pm s$, cm)	6.6 \pm 4.2	8.1 \pm 3.5	1.646	>0.05
平均肿瘤个数($\bar{x} \pm s$, n)	1.5 \pm 0.6	1.7 \pm 1.0	1.029	>0.05

1.2.1 TACE 常规行右侧股动脉穿刺置管, 在数字减影血管造影(DSA)下行腹腔干、肠系膜上动脉造影, 明确肿瘤的主要供血动脉并插管至此, 将化学治疗药物与碘油充分混合并缓慢注入靶血管, 配合 DAS 造影确保栓塞满意, 必要时可再次栓塞。常用药物包括: 碘海醇、超液态碘化油、顺铂、吡柔比星、博来霉素, 用量视情况调整。术毕妥善包扎固定穿刺点, 防止穿刺点形成血肿。

1.2.2 HIFU 术前行肠道准备, 治疗区皮肤脱脂、脱气, 采用全身麻醉或持续硬膜外麻醉, 利用机载超声确定肿瘤的治疗靶区, 选择合适的治疗参数, 在诊断超声引导、监测下进行由点到线到面到体的治疗, 各治疗层面相互重叠, 避免肿瘤残留; 对肿瘤位于肝脏膈顶及边缘区域的患者, 采用全身麻醉, 术中注入人工胸水 600~750 mL, 并利用呼吸机控制患者的呼吸, 以显露被肺部气体及肋骨遮挡的病灶。术毕治疗区给予间断性冰敷, 减轻组织水肿。

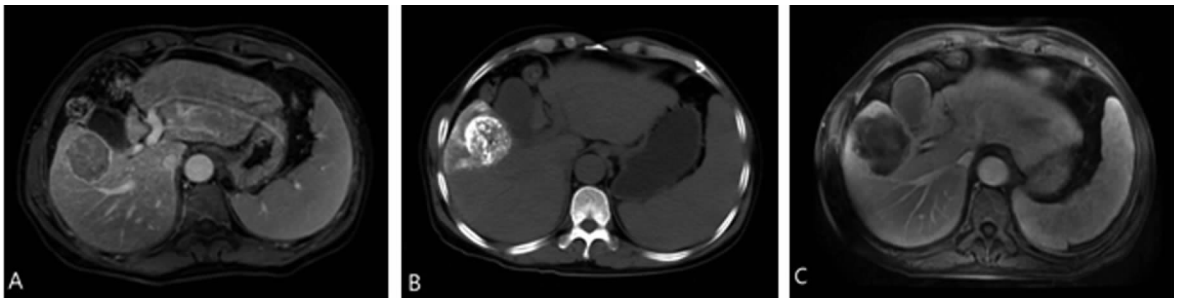
1.3 观察指标 (1) 肿瘤缩小情况。TACE 及 HIFU 术前、术后 1 月行增强 CT 或 MR, 计算肿瘤缩小情况, 并按照 RECIST 标准^[3]进行评估, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD), 以 CR+PR 作为治疗有效; (2) 两组术前、术后 1 周的 AFP、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平; (3) 中位生存时间及 1、2、3 年生存率; (4) 术后并发症。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法计算中位生存时间及 1、2、3 年生存率, 并绘制生存曲线, Log-Rank 法检验两组生存曲线的差异性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

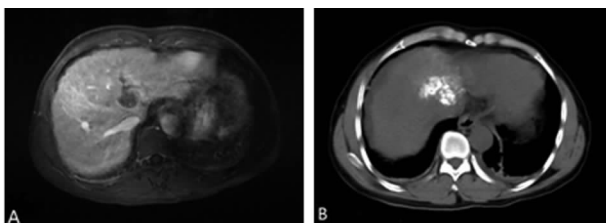
2.1 肿瘤缩小情况 对比术前影像资料, 术后联合组肿瘤缩小较 TACE 组明显 ($t=2.184, P<0.05$), 见图 1、2, 表 2。联合组治疗有效率较 TACE 组高 ($\chi^2=5.675, P<0.05$), 见表 2。

2.2 AFP 值及肝功能变化 两组治疗后 AFP 值都出现了明显下降, 联合组较 TACE 组 AFP 水平下降更多 ($t=2.128, P<0.05$); 两组 ALT、AST 水平较术前均有轻度升高 ($P>0.05$), 见表 3。



A: 治疗前; B: TACE 治疗后, 可见明显的碘油沉积; C: HIFU 治疗后, 可见凝固性坏死灶范围扩大。

图 1 TACE 联合 HIFU 治疗 CT 图像



A: 治疗前; B: TACE 治疗后, 可见明显的碘油沉积。

图 2 单一 TACE 治疗 CT 图像

非肝癌相关死亡、至统计日仍存活者作删失值处理, 利用 Kaplan-Meier 法计算, 结果见表 4; 两组生存曲线经 Log-Rank 法检验差异有统计学意义 ($P=0.036$), 见图 3。

表 2 肿瘤缩小情况及治疗有效率比较

组别	肿瘤直径($\bar{x} \pm s$, cm)		CR	PR	CR+PR
	术前	术后	[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]
联合组	6.6 \pm 4.2	1.6 \pm 0.9 ^a	23(63.89)	10(27.78)	33(91.67) ^a
TACE 组	8.1 \pm 3.5	2.3 \pm 1.7	14(38.89)	11(30.56)	25(69.44)

^a: $P<0.05$, 与 TACE 组比较。

2.3 中位生存时间及 1、2、3 年生存率 通过门诊和电话随访, 以治疗结束为起点, 以月为单位, 记录患者存活时间; 失访、

表 3 两组治疗前后 AFP、ALT、AST 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AFP($\mu\text{g/L}$)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
联合组	545.6 \pm 288.4	183.5 \pm 156.1 ^{ab}	36.4 \pm 25.9	40.2 \pm 31.5	60.8 \pm 26.9	63.5 \pm 53.2
TACE 组	513.8 \pm 342.5	276.2 \pm 209.7 ^a	45.7 \pm 28.6	46.2 \pm 33.3	51.7 \pm 21.5	62.3 \pm 30.4

^a: $P < 0.05$, 与术前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 TACE 组比较。

表 4 两组中位生存时间及 1、2、3 年生存率比较

组别	中位生存时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)	1 年生存率 (%)	2 年生存率 (%)	3 年生存率 (%)
联合组	32.0 \pm 6.9 ^a	83.1 ^a	57.3 ^a	42.6 ^a
TACE 组	21.0 \pm 6.3	62.9	41.4	22.3

^a: $P < 0.05$, 与 TACE 组比较。

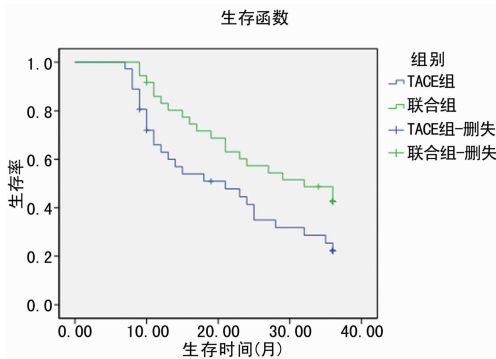


图 3 两组生存曲线比较

2.4 并发症 两组患者术后均出现了不同程度的肝区疼痛、发热、恶心呕吐等症状, 以上给予对症处理后均好转。

3 讨论

TACE 是基于肝癌血供主要源自肝动脉(约占 90%), 通过阻断肝癌的血供并局部缓慢释放化学治疗药物, 从而使肿瘤缺血性坏死、诱导肿瘤细胞凋亡^[3-4]。Hu 等^[5]证实 TACE 对老年及非老年原发性肝癌都有较好的疗效。然而, TACE 有其局限性: (1) 肝癌血供仍有少部分来自门静脉、膈下动脉、右肋间动脉等, 碘油难以栓塞肝癌所有血供, 会导致肿瘤残留; (2) 未被杀死的癌细胞在栓塞后缺氧环境下加速分泌血管内皮生长因子并能形成侧枝血管, 导致肿瘤的复发及转移^[6]; (3) 对少数乏血供肝癌, TACE 治疗效果难以保证; (4) 肝癌对常用化学治疗药物的敏感性差异很大, 化疗效果不理想^[7]。

HIFU 是将体外低能量超声转换为高强度超声作用于治疗靶区, 通过其热效应、空化效应、机械效应, 造成治疗区组织细胞的凝固性坏死^[8]。同时, 它对机体免疫功能有一定帮助: (1) 灭活的肿瘤组织能作为抗原激发人体产生肿瘤抗体; (2) 高温治疗状态下可诱导生成热休克蛋白; (3) 促进 CD4⁺、CD8⁺、IFN- γ 、TNF- α 等细胞毒 T 细胞、细胞因子的浸润或分泌^[9-11]。但对于靠近大血管的肿瘤, 因血流导致的“热沉效应”, 可能使肿瘤局部温度不够高而降低疗效; 此外, HIFU 发现微小病灶的能力较差, 可能导致治疗中病灶的遗漏。

总之, 两种治疗方式各有优缺点, 二者联合能起到叠加效果。治疗时应先行 TACE, 后行 HIFU, 此时肝癌血供明显下降, 可减少 HIFU 治疗时的“热沉效应”; 碘油可以增强组织吸声能力及热传导^[12]; 栓塞后的肿瘤组织活力下降可使其热敏

感性增加; 先行 TACE 治疗还可能发现 B 超、CT 或 MRI 尚未发现的微小病灶, 对指导 HIFU 治疗有重要意义。有资料表明, TACE 后 2~4 周行 HIFU 治疗, 采取 TACE-HIFU-TACE 的治疗模式能达到更好的效果^[13]。

本研究中, 联合组较 TACE 组近期肿瘤缩小更明显 ($P < 0.05$); 术后 AFP 水平也较 TACE 组降低更多 ($P < 0.05$); 术后短期内两组患者肝功能指标 (ALT, AST) 均出现了轻度升高的情况 ($P > 0.05$), 可能是治疗过程中损伤了正常肝细胞所致; 联合组与 TACE 组中位生存时间, 1、2、3 年生存率分别为: (32.0 \pm 6.9) 个月、83.1%、57.3%、42.6% 和 (21.0 \pm 6.3) 个月、62.9%、41.4%、22.3%, 两组生存曲线经 Log-Rank 检验, 差异有统计学意义 ($P = 0.036$), 联合组生存率较 TACE 组高; 两组术后均无严重并发症。因此, TACE 联合 HIFU 治疗对老年人而言仍然是安全、有效的, 较单一 TACE 治疗更能使老年肝癌患者受益。

老年患者行 TACE 应考虑到其血管较脆, 操作时动作应轻柔; 造影剂应使用非离子型造影剂, 术后给予适当水化, 注意观察尿量变化, 警惕造影剂肾病; 术后持续发热超过 39 $^{\circ}\text{C}$, 应考虑胆道感染的可能; 对合并心肺疾病的老年患者, 可预防性使用抗菌药物以减少肺部感染、心功能衰竭等并发症。HIFU 治疗时要注意: 对全身麻醉或需注入人工胸水的患者, 术前需仔细评估肺功能; 皮肤要充分脱脂、脱气, 耦合剂不能有气泡, 防止皮肤烫伤; 术中要精准定位, 选择合适的治疗参数, 不能为了追求即刻的治疗效果, 盲目加大功率、提高能量和增加辐射时间, 否则可能对周围正常组织造成严重损伤^[14]。

无论是 TACE 还是 HIFU, 对于无门静脉癌栓、远处转移且直径小于或等于 5.0 cm 的肝癌, 其治疗效果可以媲美手术^[15-18], 更重要的是, 他们具有微创、可重复治疗的特点, 非常适合老年肝癌患者, 合理的联合治疗、多次治疗能明显改善老年肝癌患者的预后, 值得在临床上推广。

参考文献

- [1] 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析[J]. 医学综述, 2014, 20(3): 429-431.
- [2] 汪晋, 马金陵. 肝癌预后相关影响因素[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2): 270-274.
- [3] 姚雪松, 李槐. 不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准——改良 RECIST 标准更可靠[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21(3): 177-179.
- [4] Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(6): 476-480. (下转第 179 页)

尽管本试验未能直接证明 s-kl 在 SLE 发病中的作用,但结合本研究结果和已有文献资料,作者推测 SLE 和 LN 患者体内 s-kl 水平的降低,可能是引起 FGF-23 升高的关键因素之一,由此进一步导致 SLE 和 LN 患者 VitD 缺乏和病情活动。

参考文献

- [1] Fliser D, Seiler S, Heine GH, et al. Measurement of serum soluble Klotho levels in CKD 5D patients: useful tool or dispensable biomarker? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5):1702-1703.
- [2] Pavik I, Jaeger P, Ebner L, et al. Secreted klotho and FGF23 in chronic kidney disease stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(2):352-359.
- [3] Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.
- [4] Petri M, Bello KJ, Fang H, et al. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(7):1865-1871.
- [5] Mok CC. Vitamin d and systemic lupus erythematosus: an update [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9(5):453-463.
- [6] Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up [J]. *Lupus Sci Med*, 2014, 1(1):e000027.
- [7] Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(9):1569-1574.
- [8] Terrier B, Derian N, Schoindre Y, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5):R221.
- [9] Lee CT, Ng HY, Lien YH, et al. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism [J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34(1):87-94.
- [10] Lai CC, Chen WS, Chang DM, et al. Increased serum fibroblast growth factor-23 and decreased bone turnover in patients with systemic lupus erythematosus under treatment with cyclosporine and steroid but not steroid only [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2):601-610.
- [11] Zununi VS, Nikasa P, Ardalan M. Klotho and renal fibrosis [J]. *Nephrourol Mon*, 2013, 5(5):946-948.
- [12] Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Secreted klotho and chronic kidney disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 728:126-57.
- [13] Nitta K, Nagano N, Tsuchiya K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 128(1/2):1-10.
- (收稿日期:2015-08-22 修回日期:2015-09-18)
-
- (上接第 175 页)
- [5] Hu H, Duan Z, Long X, et al. Comparison of treatment safety and patient survival in elderly versus nonelderly patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib combined with transarterial chemoembolization: a propensity score matching study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0117168.
- [6] 夏红天, 郭广宏, 黄晓强, 等. 肝动脉栓塞化疗前后血管内皮细胞相关细胞因子的变化 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012, 18(1):23-26.
- [7] 杨绍梅, 张娜. 肝癌治疗药物的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(2):93-98.
- [8] 张映林, 陈蛟, 吴涯昆, 等. 高强度聚焦超声不完全消融对体外培养肝癌细胞的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(3):261-266.
- [9] 胡伟书. 栓塞化疗联合射频消融治疗对 42 例晚期肝癌患者的近期疗效评价 [J]. *胃肠病学和肝脏病杂志*, 2014, 23(5):491-493.
- [10] Li C, Zhang W, Zhang R, et al. Therapeutic effects and prognostic factors in high intensity focused ultrasound combined with chemobolisation for larger hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(13):2513-2521.
- [11] Xia JZ, Xie FL, Ran LF, et al. High-intensity focused ultrasound tumor ablation active ates autologous tumor-specific cytotoxic t lymphocytes [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(8):1363-1371.
- [12] 杨洁, 张学兰, 周玉珊. 超声造影对肝动脉化疗栓塞与高强度超声治疗原发性肝癌的临床疗效评价 [J]. *临床超声医学杂志*, 2014, 16(2):123-125.
- [13] 黄军伟, 郑军. 高强度聚焦超声在肝癌微创治疗中的应用 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(1):87-91.
- [14] 邹孝, 丁亚军, 谭乔来, 等. 基于 B 超图像评价 HIFU 治疗剂量对组织损伤程度的影响 [J]. *激光生物学报*, 2014, 23(5):400-404.
- [15] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(6):403-410.
- [16] 郭汉斌, 曹建彪, 周一鸣, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导下射频消融序贯治疗小肝癌效果观察 [J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(2):1-3.
- [17] 江涛, 王轩, 陆雷, 等. 精准肝脏外科理念在原发性肝癌治疗中的临床价值 [J]. *中华消化外科杂志*, 2014, 13(6):452-455.
- [18] 刘平, 魏子白, 于俊岩, 等. 微波消融与手术切除治疗早期原发性肝癌临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(12):1031-1037.
- (收稿日期:2015-08-03 修回日期:2015-09-07)