

体外高频热疗机联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌30例

陈京龙, 李文东, 毛羽, 王威, 冯亮, 谢尧

■背景资料

原发性肝癌在我国是常见的恶性肿瘤, 死亡率位居各种肿瘤死亡率第2位, 近10年来其死亡率一直呈上升趋势, 外科手术及TACE疗效较好, 但仍存在复发、转移以及不能一次性根治的问题。本研究采用体外高频热疗联合TACE治疗中晚期肝癌, 目的是增加抗肿瘤效果, 减少复发及转移。

陈京龙, 李文东, 毛羽, 王威, 冯亮, 谢尧, 北京地坛医院肿瘤微创中心 北京市 100015

作者贡献分布: 陈京龙与李文东对此文所作贡献均等; 此课题由陈京龙、李文东及毛羽设计; 研究过程由陈京龙、李文东、毛羽、王威、冯亮及谢尧操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈京龙与李文东提供; 数据分析陈京龙与李文东完成; 本论文写作由陈京龙完成。

通讯作者: 毛羽, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 北京地坛医院。chejl6412@yahoo.com.cn

电话: 010-84322470

收稿日期: 2008-11-16 修回日期: 2009-04-08

接受日期: 2009-04-13 在线出版日期: 2009-05-08

Efficacy of HG-2000 regional high-frequency hyperthermia combined with TACE in treatment of patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 30 cases

Jing-Long Chen, Wen-Dong Li, Yu Mao, Wei Wang, Liang Feng, Yao Xie

Jing-Long Chen, Wen-Dong Li, Yu Mao, Wei Wang, Liang Feng, Yao Xie, Tumor Center of Minimally Invasive Therapy, Ditan Hospital, Beijing 110015, China

Correspondence to: Yu Mao, Tumor Center of Minimally Invasive Therapy, Ditan Hospital, Beijing 110015, China. chejl6412@yahoo.com.cn

Received: 2008-11-16 Revised: 2009-04-08

Accepted: 2009-04-13 Published online: 2009-05-08

Abstract

AIM: The observe the effect of regional high-frequency hyperthermia combined with hepatic arterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma.

METHODS: From April 2007 to July 2008, a total of 56 hepatocellular carcinoma patients were assigned to combined treatment group and control group. Thirty patients were in regional high-frequency hyperthermia combined with TACE group; 26 patients were in TACE alone control group. TACE involved Seldinger's puncture in the study. For patients in combined treatment group, regional high-frequency hyperthermia therapy was given 3-5 d after TACE and lasted 50-60 min each time.

RESULTS: According to WHO solid tumor

evaluation standard, effective rate in combined treatment group was 51.7%, and it was 36% in control group. There was statistic difference between the two groups ($P < 0.05$). One-year survival rate was 58.8% in combined treatment group, and 47.35% in control group, and there was statistic difference between the two groups ($P < 0.05$). Meantime, pain relief was up to 75% in combined treatment group, and merely 28.6% in control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Regional high-frequency hyperthermia combined with TACE is effective, safe, not invasive and is recommended for wide use in clinical practice.

Key Words: Hepatic arterial chemoembolization; High-frequency hyperthermia; Hepatocellular carcinoma

Chen JL, Li WD, Mao Y, Wang W, Feng L, Xie Y. Efficacy of HG-2000 regional high-frequency hyperthermia combined with TACE in treatment of patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 30 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(13): 1370-1373

摘要

目的: 观察体外高频热疗联合肝动脉化疗栓塞术(hepatic arterial chemoembolization, TACE)治疗肝癌的疗效。

方法: 治疗组为体外高频热疗联合TACE(联合组)30例, 单纯TACE组(TACE组)26例。TACE方法采用Seldinger's氏穿刺法, 体外高频热疗一般在TACE术后第3-5天后进行, 治疗时间为50-60 min, 每例患者平均热疗5次。

结果: 按WHO实体瘤疗效评定标准, 联合组有效率为51.7%, TACE组有效率为36.0%, 两组比较有统计学差异($P < 0.05$)。联合组1年生存率58.8%, TACE组为47.35%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组的止痛有效率与TACE组比较有统计学差异(75% vs 28.6%, $P < 0.05$)。

结论: 体外高频热疗联合TACE治疗中晚期肝

■同行评议者

黄志勇, 副教授, 华中科技大学同济医院普外科; 郑鹏远, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

癌具有一定的疗效, 治疗过程中无严重不良反应、无创伤、安全可靠, 值得临床推广应用。

关键词: 肝动脉化疗栓塞术; 高频热疗; 肝癌

陈京龙, 李文东, 毛羽, 王威, 冯亮, 谢尧. 体外高频热疗机联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌30例. 世界华人消化杂志 2009; 17(13): 1370-1373
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1370.asp>

0 引言

原发性肝癌是世界范围内最常见的恶性程度很高的肿瘤之一, 在世界各地均有发生, 每年大约有50-100万的新发病例, 而我国约占其中的40%-50%。绝大部分肝癌发现时已属于中晚期, 丧失了手术时机。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)相对安全有效, 为不能手术切除的中晚期肝癌的首选治疗, 但外科术后的复发转移以及TACE达不到一次性根治的问题仍然突出。我院引进的珠海和佳医疗设备公司生产的HG-2000体外高频热疗机应用频率为13.56 MHz的电磁波, 产生内生热及高频振荡双重效应, 利用肿瘤组织与正常组织的温差现象抑制肿瘤细胞合成, 辅助放、化疗治疗恶性肿瘤, 可增加TACE疗效, 减少肿瘤的复发转移, 同时具有镇痛改善症状的作用。我院于2007-04/2008-07应用体外高频热疗联合TACE治疗肝癌30例, 对照组为单纯TACE治疗的26例肝癌患者观察临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 入组者均为我院住院或门诊患者。体外高频热疗联合TACE(联合组)30例, I a期及I b期各1例, II a期7例, II b期12例, III a期4例, III b期3例, 其中男26例, 女4例, 年龄36-77岁, 中位年龄58岁, 合并乙型肝炎后肝硬化26例, 合并丙型肝炎后肝硬化3例, 结肠癌肝转移1例, 其中1名患者因失访退出。单纯TACE(TACE组)组共26例, II a期5例, II b期11例, III a期10例, 年龄25-72岁, 中位年龄55岁, 其中合并乙型肝炎后肝硬化24例, 合并丙型肝炎后肝硬化1例, 合并胆汁性肝硬化1例; 两组临床资料均观察3 mo以上; 对比分析性别、年龄、病种、临床分期等无显著差异; 多属中晚期肝癌, 肿瘤最大直径12 cm×10 cm, 平均5 cm×6 cm; Karnofsky评分(KPS)均≥60分。肝癌的诊断及分期参照2001-09广州第八届全国肝癌学术会议修订的标准执行。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: TACE方法采用seldinger's氏穿刺法, 取右侧腹股沟韧带中点下方1 cm为穿刺点, 将导管至肝固有动脉, 明确肿瘤供血动脉、病灶性质, 数目, 大小等情况, 超选择肿瘤血管, 再次造影明确病变位置, 注入化疗药物羟喜树碱5-20 mg, 盐酸吡柔比星10-30 mg并予盐酸格拉司琼6 mg注入, 予碘化油及聚乙烯醇颗粒栓塞剂混合栓塞肿瘤血管, 药物剂量根据肿瘤大小及肿瘤供血情况而定。体外高频热疗采用的是HG-2000体外高频热疗机, 应用电磁波频率为13.56 MHz, 对肿瘤病灶局部进行加温, 加温至41℃-43℃, 加温时间为50-60 min, 每例患者热疗3-10次, 平均5次。两组TACE方法相同, 治疗次数在1-3次以上, 体外高频热疗一般在术后第3-5天后进行。

1.2.2 疗效评价: 按WHO实体瘤疗效评定标准: 完全缓解(CR): 全部肿瘤完全坏死或消失, 并维持在4 wk以上; 部分缓解(PR): 肿瘤坏死≥50%或病灶最大垂直两径乘积缩小≥50%; 好转(MR): 25%≤肿瘤坏死(缩小)≤50%; 稳定(SD): 肿瘤坏死(缩小)<25%或增大<25%; 进展(PD): 肿瘤增大≥25%或者出现新病灶。缓解率(RR)以(CR+PR)合计, 治疗前后做腹部增强CT判断肿瘤大小变化。自手术之日起计算生存期。疼痛状况的缓解主要根据患者的主诉疼痛分级(VRS), 采用自身对比法比较疼痛的缓解程度。无效: 与治疗前相比无变化; 轻度缓解: 疼痛虽较治疗前减轻, 但仍有明显疼痛, 睡眠受干扰; 中度缓解: 疼痛较治疗前明显减轻, 睡眠不受干扰; 完全缓解: 完全无痛。

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件对数据进行处理及分析, 用 χ^2 检验对两组结果进行比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。治疗过程中仅治疗组1例患者右背部肝区部位发生I度烫伤, 原因与患者出汗较多有关, 未给与特殊处理自行痊愈。

2 结果

2.1 高频热疗联合TACE与单纯TACE对甲胎球蛋白(AFP)变化的影响 治疗前54例原发性肝癌, AFP阳性者, 联合组为78.57%(22/28), TACE组为76.92%(20/26), 治疗后, 联合组AFP阳性为35.71%(10/28); TACE组为50%(13/26), 两组治疗前后对比有显著差异($P<0.05$)。

2.2 高频热疗联合TACE与单纯TACE对肿瘤和

■ 相关报道

高频热疗会对细胞产生直接的细胞毒效应, 高热使癌细胞膜最先受到破坏, 抑制DNA、RNA和蛋白质的合成, 使癌细胞中溶酶体活性升高, 导致无氧糖酵解增加而引起乳酸增加, 调节免疫功能, 促进癌细胞死亡。有研究报道, 热化疗可下调实验鼠*p53*、*bcl-2*和上调*bax*的表达, 可增加放化疗的效果, 研究结果证实了高频热疗联合动脉化疗栓塞术治疗肝癌有较好的疗效。

■ 应用要点

体外高频热疗联合动脉化疗栓塞术治疗肝癌不良反应小、无创伤、疗效可靠, 值得临床推广应用。可减少肝癌的复发及转移, 增加抗肿瘤效果。

■名词解释

体外高频热疗: 是一种透热治疗, 其应用频率为13.56 MHz的电磁波, 在两极板之间形成电容场, 人体作为介质在电容场作用下, 组织中带电离子高速运动, 相互摩擦产生热能, 肿瘤组织由于血循环差不利于充分散热, 可产生比正常组织高的温差, 可使肿瘤细胞被杀伤而正常组织不受损。

表 1 两组治疗对肿瘤缓解率结果的比较 (*n*)

分组	<i>n</i>	CR	PR	MR	SD	PD	RR(%)
联合组	29	0	15	2	6	6	51.7
TACE组	25	0	9	2	9	6	36.0 ^a

^a*P*<0.05 vs 联合组, 缓解率(RR)以CR+PR合计。

表 2 两组治疗对疼痛的缓解率比较 (*n*)

分组	<i>n</i>	完全缓解	中度缓解	轻度缓解	无效	有效率(%)
联合组	8	3	3	2	0	75.0(6/8)
TACE组	7	1	1	3	2	28.6(2/7) ^a

^a*P*<0.05 vs 联合组。

疼痛缓解程度的比较 两组治疗对肿瘤缓解率的比较见表1。联合组发生疼痛患者8例, TACE组发生疼痛患者7例, 治疗后, TACE组联合组与TACE组对肿瘤疼痛缓解有效率之间比较, *P*<0.05(表2)。

2.3 不同治疗方法对生存率的影响 联合组30例, 失访1例, 其余29例患者, 观察至6 mo者27例, 12 mo者17例, TACE组, 观察至6 mo者24例, 12 mo者19例。两组患者观察至6 mo, 联合组的27例患者, 生存25例, 死亡2例。观察至12 mo, 联合组的17例患者, 生存10例, TACE组的19例患者, 生存9例, 两组比较差异具有统计学意义(*P*<0.05, 表3), 观察不足6 mo的生存病例未计入统计。随访的联合组17例和TACE组19例患者在临床分期及其他影响生存率的因素上无显著差异。

3 讨论

原发性肝癌在我国是常见的恶性肿瘤, 据统计, 20世纪肝癌死亡率位居我国各种肿瘤死亡率的第2位, 近10年来其死亡率一直呈上升趋势。不论是肝癌的高发区或低发区, 在尸检中肝癌发病率均呈上升趋势。外科手术及TACE疗效较好, 但仍存在复发、转移以及不能一次性根治的问题。我们采用体外高频热疗联合TACE治疗中晚期肝癌, 目的为增加抗肿瘤效果, 减少复发及转移。

对不适合手术或单纯介入的患者, 体外高频热疗可考虑作为联合抗肿瘤治疗的手段, 其原理为高频热疗对细胞产生直接的细胞毒效应^[1]。高热使癌细胞膜最先受到破坏, 抑制DNA、RNA和蛋白质的合成, 导致癌细胞死亡^[2]。使癌细胞中溶酶体活性升高^[3]。导致无氧糖酵解增加而引起

表 3 两组治疗对生存率的影响 (%)

分组	6 mo	12 mo
联合组	92.6(25/27)	58.80(10/17)
TACE组	75.0(18/24)	47.35(9/19) ^a

^a*P*<0.05 vs 联合组。

乳酸增加, 最终导致癌细胞死亡^[4]。调节免疫功能, 促进癌细胞死亡^[5]。热疗可以增加放疗和化疗的敏感性^[6]。高热与药物联合应用对肿瘤具有定向协同治疗作用, 并可以减轻不良反应, 特别是癌性疼痛。有研究报道, 热化疗可下调实验鼠 *p53*、*bcl-2* 和上调 *bax* 的表达, 可增加放疗的效果^[1], 进一步为高频热疗抗肿瘤的作用奠定了实验基础。早在1985年美国FDA即认证高频热疗为手术、放疗、化疗等肿瘤的第五大治疗手段, 可配合肿瘤放疗和化疗^[2]。肝癌、前列腺癌等辅助治疗, 研究结果证实了高频热疗联合动脉化疗栓塞术治疗肝癌有较好的疗效。

研究结果显示, 在抗肿瘤治疗方面, 按WHO实体瘤疗效评定标准, 联合组的有效率CR+PR为51.7%^[3], 与TACE组的36%之间存在显著差异(*P*<0.05)。联合组12 mo生存率为58.8%较TACE组的47.35%有所增加(*P*<0.05), 治疗对AFP变化的影响提示, 联合组治疗后, AFP阳性为35.71%(10/28); TACE组为50%(13/26), 两组治疗前后对比有显著差异(*P*<0.05)。另外体外高频热疗在肿瘤的止痛方面疗效显著, 联合组发生疼痛患者8例, TACE组发生疼痛患者7例, 联合治疗组止痛的有效率可达75%^[4-5], TACE组止痛的有效率28.6%(*P*<0.05)。提示体外高频热疗联合TACE治疗中晚期肝癌安全有效。联合组在治疗过程中无不良反应发生, 且其无创伤、疗效可靠, 值得临床推广应用^[6]。

目前体外高频热疗已广泛应用于临床抗肿瘤治疗; 本临床研究结果示体外高频热疗联合TACE治疗中晚期肝癌安全有效, 可进一步于多种肿瘤的临床治疗中研究热疗联合化疗的疗效, 为患者提供一种无创有效的抗肿瘤治疗方案。

4 参考文献

- Liang H, Zhan HJ, Wang BG, Pan Y, Hao XS. [Expression change of apoptosis-associated genes after hyperthermia, chemotherapy and radiotherapy in human colon cancer-transplanted nude mice] *Zhonghua Weichang Waikexue* 2008; 11: 270-275
- Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggendaad

- RG, Hoogenraad WJ, van Dijk JD, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, van Rhooon GC, van der Zee J. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1176-1182
- 3 樊喜文, 张国庆, 杨树法. 介入治疗中晚期肝癌61例临床分析. *新疆医科大学学报* 2006; 29: 825-827.
- 4 Baker HW, Snedecor PA, Goss JC, Galen WP, Gallucci JJ, Horowitz IJ, Dugan K. Regional hyperthermia for cancer. *Am J Surg* 1982; 143: 586-590
- 5 Ohguri T, Imada H, Kato F, Yahara K, Morioka T, Nakano K, Korogi Y. Radiotherapy with 8 MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for pain relief of unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int J Hyperthermia* 2006; 22: 1-14
- 6 邢海凤, 睦家治, 冀照铸, 刘亚民. 肝动脉栓塞术加体外高频热疗治疗原发性肝癌78例. *现代医用影像学* 2005; 14: 157-159

■同行评价

本文病例选择较为合理, 研究方法可行, 统计方法得当, 具有一定的科学性和临床经验总结价值.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则¹ $P<0.05$, ² $P<0.01$; 第3套为³ $P<0.05$, ⁴ $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐. (常务副总编辑: 张海宁 2009-05-08)