

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 16-0007-05

肝癌专题·论著

超声引导下射频消融术与微创切除术治疗 小肝癌的远期预后比较*

王超, 郑柏, 桂茂崇, 陈小鹏, 江元勋, 纪杏怡

(海南省中医院 超声科, 海南 海口 570203)

摘要: **目的** 比较超声引导下射频消融术与微创切除术治疗小肝癌的疗效。**方法** 选取2015年3月—2018年4月海南省中医院接受治疗的80例小肝癌患者, 根据自愿原则分为消融组和切除组, 每组40例。消融组接受超声引导下射频消融术治疗, 切除组接受微创切除术。比较两组肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)]、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、甲胎蛋白(AFP)]、循环肿瘤细胞(CTC)和肝细胞生长因子(HGF)、并发症、术后复发率及生存率。**结果** 两组患者术前ALT、AST、TBIL水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。消融组术后ALT、AST、TBIL水平低于切除组($P < 0.05$)。两组患者手术前与手术后CEA、GPC3、AFP水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术前HGF、CTC水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。消融组术后HGF、CTC水平低于切除组($P < 0.05$)。消融组术后并发症发生率低于切除组($P < 0.05$)。两组患者术后3年总生存率、术后3年复发率比较, 差异无统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与微创切除术比较, 超声引导下射频消融治疗小肝癌在减少肝功能损伤、术后并发症方面具有一定优势, 且可在一定程度上降低HGF和CTC水平, 两者具有相似的远期预后效果。

关键词: 肝肿瘤; 射频导管消融术; 外科手术, 微创性; 预后

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Comparison of long-term outcomes between ultrasound-guided radiofrequency ablation and minimally invasive hepatectomy for small hepatocellular carcinoma*

Chao Wang, Bo Zheng, Mao-chong Gui, Xiao-peng Chen, Yuan-xun Jiang, Xing-yi Ji

(Department of Ultrasound, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Haikou, Hainan 570203, China)

Abstract: Objective To compare the long-term outcomes of ultrasound-guided radiofrequency ablation and minimally invasive hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 80 patients with small hepatocellular carcinoma who were treated in our hospital from June 2015 to May 2018 were included in the study. The patients underwent either ultrasound-guided radiofrequency ablation (ablation group) or minimally invasive hepatectomy (resection group) as they might wish, with 40 cases in each group. The liver function [alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and aspartate aminotransferase (AST)], tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), Glycan-3 (GPC3) and alpha-fetoprotein (AFP)], circulating tumor cells (CTC), hepatocyte growth factor (HGF), postoperative complications, recurrence rate and survival rate were compared between the two groups. **Results** There was no difference in preoperative ALT, AST and TBIL levels between the

收稿日期: 2021-06-17

* 基金项目: 海南省重点研发计划项目 (No: ZDYF2019179)

two groups ($P > 0.05$). The postoperative levels of ALT, AST, and TBIL in the ablation group were lower than those in the resection group ($t = 4.620, 2.880$ and 2.477 ; $P = 0.000, 0.005$ and 0.015). Both preoperative and postoperative levels of CEA, GPC3, and AFP were not different between the groups ($t = 0.211, 0.149$ and 0.518 ; $P = 0.833, 0.882$ and 0.606). The postoperative levels of HGF and CTC in the ablation group were lower than those in the resection group ($t = 2.549$ and 3.014 , $P = 0.013$ and 0.003), but with no difference in levels of HGF and CTC before the operations ($P > 0.05$). The overall incidence of postoperative complications in ablation group (5.00%) was significantly lower than that in resection group (20.00%) ($\chi^2 = 4.114$, $P = 0.043$). There was no significant difference in 3-year survival rate and 3-year recurrence rate between the two groups ($\chi^2 = 0.092$ and 0.157 , $P = 0.762$ and 0.692). **Conclusions** Compared with minimally invasive hepatectomy in the treatment of small hepatocellular carcinoma, ultrasound-guided radiofrequency ablation has certain advantages in reducing liver function damage and postoperative complications, and can improve HGF and CTC levels to a certain extent, yet with similar long-term outcomes.

Keywords: small hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; minimally invasive surgery; prognosis

目前临床上小肝癌的定义尚无统一标准,多指单个癌结节最大直径或2个癌结节直径之和 ≤ 3 cm的肝癌^[1]。该病好发于中老年男性群体,多由肝脏的慢性损伤引发,如肝硬化、乙型肝炎、丙型肝炎等^[2]。近年来,随着人们生活节奏的加快、饮食结构的改变,小肝癌的发病率呈逐年递增的趋势^[3]。以往临床治疗小肝癌,多以手术切除为主,效果较好,多数患者术后可长期生存,但对机体的损伤较大^[4]。近年来,随着消融技术的成熟,微波消融、射频消融等新型技术逐渐应用于肝癌患者的治疗,射频消融是将电极刺入肿瘤,通过发射射频波,使局部温度升高从而促使肿瘤细胞变性坏死,达到杀死肿瘤细胞的目的^[5]。有研究证实,射频消融术治疗肝癌有效且安全,可减轻对肝脏功能的损伤。但也有部分研究指出,射频消融术治疗肝癌术后复发风险较高^[6]。故目前对小肝癌治疗方案的选择,仍存在一定争议。基于此本研究将80例小肝癌患者分组治疗,比较超声引导下射频消融术与微创切除术治疗小肝癌的远期预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年3月—2018年4月海南省中医院接受治疗的80例小肝癌患者。根据自愿原则分为消融组和切除组,每组40例。消融组患者中男性29例,女性11例;年龄45~74岁,平均 (57.48 ± 5.29) 岁;肿瘤直径1~3 cm,平均 (2.13 ± 0.52) cm; Child-Pugh分级:A级24例,B级16例;合并肝硬化25例,乙型肝炎27例。切除组患者中男性

27例,女性13例;年龄45~75岁,平均 (56.82 ± 5.18) 岁;肿瘤直径1~3 cm,平均 (2.05 ± 0.50) cm; Child-Pugh分级:A级26例,B级14例;合并肝硬化24例,乙型肝炎28例。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[7]中原发性肝癌的诊断标准;②首次确诊;③单发肿瘤直径 ≤ 3 cm,或2个癌结节直径之和 ≤ 3 cm;④治疗前未接受其他治疗方案;⑤Child-Pugh分级A级或B级。排除标准:①合并其他消化系统严重疾病者;②合并血液系统或免疫系统疾病者;③已发生肝外转移者;④既往接受过腹部手术者。本研究经医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 消融组 患者接受超声引导下射频消融术治疗,患者取平卧位,麻醉满意后,采用消融穿刺探头消融引导,病灶的位置及范围确定后,引导消融针穿刺至病灶中央部位,根据病灶情况调整电压及消融时间,射频功率130~150 W,温度 $\leq 120^\circ\text{C}$,消融直径3~4 cm,覆盖病灶周围0.5~1 cm,时间15~20 min。对于直径 < 2 cm的肿瘤采用一点两处消融,对于直径 > 2 cm的肿瘤,采用多点多针消融。治疗结束后采用超声造影观察病灶清除是否彻底,若有残余则立即补充消融。术后常规抗感染治疗。

1.2.2 切除组 患者接受微创切除术即腹腔镜肝部分切除术治疗。患者取平卧位,麻醉满意后,建立人工气腹,并对腹腔情况进行探查,进一步明确肿瘤具体位置及范围。采用超声刀将肝脏周围韧带组织分离,在距病灶2 cm处设置切除线,

将病灶所处肝叶及肝段切除,肝断面采用双极电凝止血处理,适当延长切口取出标本,关闭腹腔,结束手术。

1.3 评价指标

1.3.1 肝功能 于术前、术后1个月采集患者空腹静脉血5 ml,分离血清后,采用博科BK-400全自动生化分析仪(济南欧莱博技术有限公司)测定肝功能指标[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)]。

1.3.2 肿瘤标志物 于术前、术后1个月采集患者空腹静脉血5 ml,通过酶联免疫吸附试验测定两组肿瘤标志物[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(Glypican 3, GPC3)、甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)]水平。

1.3.3 循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF) 于术前、术后1个月采集患者空腹静脉血5 ml,采用双抗体夹心法测定HGF水平。通过化学发光微粒子免疫分析法富集肿瘤细胞,采用荧光原位杂交

技术原理鉴别肿瘤细胞,从而测定外周血中CTC水平。

1.3.4 并发症 比较两组患者并发症总发生率,包括肝区疼痛、消化道出血、肝衰竭、胸腔积液、发热等。

1.3.5 远期预后 患者均获随访,开始时间为患者出院后,截止时间为患者死亡或出院后3年。比较两组术后3年复发及生存情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后肝功能比较

两组患者术前ALT、AST、TBIL水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后ALT、AST、TBIL水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),消融组低于切除组。见表1。

表1 两组患者手术前后肝功能比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT/(u/L)		AST/(u/L)		TBIL/(μ mol/L)	
	术前	术后1个月	术前	术后1个月	术前	术后1个月
消融组	86.20 \pm 12.47	66.08 \pm 11.29	93.50 \pm 13.45	77.17 \pm 12.43	65.35 \pm 14.52	40.41 \pm 11.84
切除组	85.35 \pm 12.38	77.61 \pm 11.03	92.91 \pm 13.96	85.15 \pm 12.35	66.73 \pm 14.19	46.81 \pm 11.26
t 值	0.306	4.620	0.192	2.880	0.430	2.477
P 值	0.760	0.000	0.848	0.005	0.668	0.015

2.2 两组患者手术前后肿瘤标志物比较

两组患者手术前和手术后CEA、GPC3、AFP水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者手术前后HGF、CTC比较

两组患者术前HGF、CTC水平比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后HGF、CTC水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),消融组低于切除组。见表3。

2.4 两组患者术后并发症比较

两组患者术后并发症发生率比较,差异有统

表2 两组患者手术前后肿瘤标志物比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	CEA/(μ g/L)		GPC3/(ng/L)		AFP/(μ g/L)	
	术前	术后1个月	术前	术后1个月	术前	术后1个月
消融组	22.16 \pm 5.29	8.13 \pm 3.64	240.46 \pm 38.32	79.53 \pm 21.61	248.90 \pm 43.81	71.35 \pm 16.34
切除组	21.87 \pm 5.37	8.30 \pm 3.55	238.43 \pm 40.02	80.24 \pm 20.93	251.73 \pm 42.90	73.20 \pm 15.59
t 值	0.243	0.211	0.232	0.149	0.292	0.518
P 值	0.809	0.833	0.817	0.882	0.771	0.606

表 3 两组患者手术前后 HGF、CTC 比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	HGF/(ng/L)		CTC/(个/ml)	
	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
消融组	0.62 ± 0.14	0.41 ± 0.13	8.13 ± 1.09	3.72 ± 0.67
切除组	0.60 ± 0.16	0.49 ± 0.15	8.02 ± 1.01	4.21 ± 0.78
t 值	0.595	2.549	0.468	3.014
P 值	0.554	0.013	0.641	0.003

计学意义 ($\chi^2=4.114, P=0.043$), 消融组低于切除组。见表 4。

表 4 两组患者术后并发症比较 [$n=40, \text{例}(\%)$]

组别	肝区疼痛	消化道出血	肝衰竭	胸腔积液	发热	合计
消融组	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.50)	2(5.00)
切除组	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)	8(20.00)

2.5 两组患者远期预后比较

消融组患者术后 3 年复发率为 15.0% (6/40), 术后 3 年总生存率为 92.5% (37/40); 切除组患者术后 3 年复发率为 17.5% (7/40), 术后 3 年总生存率为 90.0% (36/40)。两组患者术后 3 年总生存率、术后 3 年复发率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.092$ 和 $0.157, P=0.762$ 和 0.692)。

3 讨论

肝癌早期症状不明显, 少数有腹部胀痛、体重骤减、发热等症状, 若未及时治疗, 则可能威胁患者生命^[8]。肝癌多继发于肝硬化、肝炎等基础疾病, 故对患者肝功能的影响较大, 在临床中不仅要保证病灶的清除效率, 而且要尽可能减少对肝功能的损伤^[9]。目前临床治疗肝癌的方案较多, 如腹腔镜肝切除术、肝移植、微波消融术、射频消融术、放疗、化疗等, 效果不一, 对于治疗方案的选择仍存在一定争议。以往研究将肝切除术作为治疗肝癌的金标准, 但切除术对机体损伤较大, 且术后并发症较多, 加上部分患者肝功能、肝储备功能较差, 已无法耐受手术切除, 故临床接受手术切除的肝癌患者 < 30%^[10-11]。

射频消融是新型物理消融技术, 利用物理方法产生热能, 进而使肿瘤细胞灭活, 其原理是通过在机体局部形成电流回路, 促使肿瘤病灶及周围组织

中的极性大分子和离子高速震荡, 从而摩擦产生热量, 促使局部温度升高, 甚至可高达 120℃, 而温度 > 42℃ 肿瘤细胞就开始死亡, 从而达到根除肿瘤细胞的目的^[12-13]。局部高温也可激活机体免疫功能, 进一步加强其对肿瘤细胞的抑制^[14]。另外, 高温下肿瘤供血血管也遭到破坏, 进而切断肿瘤细胞营养供应^[15]。本研究结果显示, 消融组术后 CEA、GPC3、AFP 水平与切除组比较无差异, 提示超声引导下射频消融与微创切除术在杀伤肿瘤细胞上具有相似的效果。本研究结果显示, 消融组术后 ALT、AST、TBIL 均低于切除组, 提示相比腹腔镜肝切除术, 射频消融可减少对肝功能的损伤。究其原因在于射频消融操作简单便捷, 无需切除肝脏, 避免手术切除对肝脏的不必要损伤。同时, 在超声引导下可对肿瘤位置、深度、宽度精准定位, 使消融针刺至最满意的位置, 达到最佳消融效果^[16-17]。

CTC 是指从肿瘤上脱落并进入人体外周血的肿瘤细胞, 该类细胞与肿瘤细胞同样具有高度异质性。部分 CTC 可产生新的肿瘤, 表现出癌症干细胞特性, 部分则无病灶转移风险, 因此, CTC 在一定程度上可提示肿瘤病灶转移、复发风险, 远端是否有肿瘤存在^[18]。HGF 是一种多功能因子, 对多种细胞生长、运动、形态具有一定的调节作用, 可刺激肝细胞的增殖分化。同时, HGF 还可促使干细胞及其他细胞的生长, 对各类肿瘤的侵袭转移具有诱导作用^[19-20]。本研究结果显示, 消融组术后 HGF、CTC 水平均低于切除组, 提示超声引导下射频消融治疗小肝癌可在一定程度上降低血清 HGF、CTC 水平, 超声引导下射频消融在减少术后复发转移方面具有一定优势。究其原因可能与以下几点有关: ①在腹腔镜肝部分切除过程中, 可能由于各种原因导致肿瘤细胞脱落, 细胞腹腔种植或进入循环系统; ②射频消融术后经影像学检查若有残余, 还可立即再次消融, 甚至多次消融; ③本研究中射频消融范围尽可能覆盖病灶周围 1 cm, 保证足够消融范围, 保证消融的彻底性; ④在超声引导下可有效降低肿瘤破裂风险, 并避免消融导致的肿瘤扩散^[21-22]。但本研究结果显示, 两组术后 3 年复发率无差异, 可能与本研究样本数量过少、随访时间过短等自身因素有关, 仍需进一步研究论证。

综上所述, 与微创切除术相比, 超声引导下射

频消融治疗小肝癌在减少肝功能损伤及术后并发症方面具有一定优势, 且可在一定程度上降低 HGF 和 CTC 水平, 但两者具有相似的远期预后效果。

参 考 文 献 :

- [1] 赵琛, 张允历, 徐岷. 外泌体源性的微小 RNA 在肝癌中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 70-72.
- [2] 谢兴武, 陈光斌, 贺欢, 等. 锥形束 CT 技术在原发性肝癌肝动脉灌注化疗栓塞术治疗中的应用价值[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(1): 51-55.
- [3] 朱秀丽, 任晓敏. 经皮射频消融对比手术切除治疗小肝癌疗效及对 VEGF 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 70-74.
- [4] YU C J, WU S, ZHAO J D, et al. Evaluation of efficacy, safety and treatment-related outcomes of percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small primary liver cancer meeting the milan criteria: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(5): 718-732.
- [5] 李敏朋, 许斌, 俞渊, 等. 超声引导下经皮肝穿射频消融术治疗老年膈肌顶部原发性小肝癌 77 例[J]. 山东医药, 2021, 61(6): 59-62.
- [6] 左文涛, 周忠进. 对比经皮射频消融术与腹腔镜肝切除术治疗小肝癌的临床疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(3): 47.
- [7] 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): 71-88.
- [8] WANG C Z, YAN G X, XIN H, et al. Oncological outcomes and predictors of radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases[J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(9): 1044-1055.
- [9] 祁生福. 腹腔镜下射频消融联合静脉化疗对肝癌患者血清肿瘤标志物甲胎蛋白、细胞角蛋白 19、父系表达基因 10 表达的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(11): 6-10.
- [10] 袁广庆, 莫灿均, 张志成. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌临床疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(10): 1126-1127.
- [11] LIN C H, HO C M, WU C H, et al. Minimally invasive surgery versus radiofrequency ablation for single subcapsular hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm with compensated liver cirrhosis[J]. Surg Endosc, 2020, 34(12): 5566-5573.
- [12] PARK S, JUNG J, CHO B, et al. In reply to Huo et al.: Treating small hepatocellular carcinoma: stereotactic body radiation

therapy versus radiofrequency ablation[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(12): 2293.

- [13] 邢人伟, 殷平, 聂寒秋, 等. 超声引导下射频消融术与腹腔镜肝部分切除术治疗小肝癌的比较分析[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(3): 133-137.
- [14] 郭启龙, 门永忠, 李玲, 等. 超声引导下射频消融术与腹腔镜肝部分切除术治疗小肝癌的临床效果比较[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(19): 23-25.
- [15] CHEN J, LIN Z Y, LIN Q F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma in hepatic dome under mr-guidance: clinical safety and efficacy[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1): 192-201.
- [16] 张汉洋, 庄志彬, 林春冬, 等. 经皮射频消融术与腹腔镜肝切除术治疗原发性小肝癌的疗效及预后比较[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1): 32-38.
- [17] 梅勇, 侯军辉. B 超引导下经皮肝射频消融术与手术切除治疗直径 ≤ 3 cm 的原发性肝细胞小肝癌的效果比较[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(17): 30-32.
- [18] 谭立业, 肖阳, 夏玲洋, 等. 经皮射频消融术与传统手术切除治疗小肝癌的效果比较及对肝功能的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(11): 177.
- [19] 马履翔, 张雪松. 超声引导下经皮射频消融治疗小肝癌患者疗效及预后分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 130-133.
- [20] 王罗艺, 罗乾坤, 刘新江, 等. 射频消融术与切除术对血管周围型小肝癌的临床疗效分析[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(5): 16-18.
- [21] MEIJERINK M R, PUIJK R S, TILBORG A V, et al. Radiofrequency and microwave ablation compared to systemic chemotherapy and to partial hepatectomy in the treatment of colorectal liver metastases: a systematic review and Meta-analysis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41(8): 1189-1204.
- [22] IZZO F, GRANATA V, GRASSI R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update[J]. Oncologist, 2019, 24(10): e990-e1005.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王超, 郑柏, 桂茂崇, 等. 超声引导下射频消融术与微创切除术治疗小肝癌的远期预后比较[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16): 7-11.

Cite this article as: WANG C, ZHENG B, GUI M C, et al. Comparison of long-term outcomes between ultrasound-guided radiofrequency ablation and minimally invasive hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(16): 7-11.