

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 04. 016

射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗对晚期肝癌患者的疗效研究

向爱生,魏 瑞[△]

(中南大学湘雅医院肿瘤科,长沙 410008)

摘 要:目的 探讨射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗对晚期肝癌患者生活质量及远期生存的影响。方法 选择该院 2011 年 6 月至 2014 年 6 月晚期肝癌患者 78 例,按照随机数字表法分为观察组(39 例)与对照组(39 例)。观察组患者采用射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗,对照组使用单纯索拉菲尼靶向治疗。比较 2 组患者疾病控制率(DCR),治疗前后免疫功能和生命质量的改善情况,及随访 1、2 年的生存情况。结果 观察组患者 DCR(69.23%)高于对照组(48.72%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后社会功能、情感功能、躯体功能、认知功能及角色功能评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 1 年生存率(66.67%)和 2 年生存率(53.85%)高于对照组(46.15%和 30.77%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗可改善晚期肝癌患者的生活质量,且延长生存时间,具有重要的临床意义。

关键词:射频消融术; 索拉菲尼; 肝癌,晚期
中图法分类号:R733 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)04-0482-03

Efficacy of radiofrequency ablation combined with Sola Feeney targeted therapy in patients with advanced liver cancer

XIANG Aisheng, WEI Rui[△]

(Department of Oncology, Xiangya Hospital Central South University, Changsha, Hu'nan 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of radiofrequency ablation combined with Sola Feeney targeted therapy on quality of life and long-term survival in patients with advanced liver cancer. **Methods** A total of 78 patients with advanced liver cancer treated in our hospital from June 2011 to June 2014 were divided into observation group 39 cases and control group 39 cases according to the random number table method. The observation group was treated with radiofrequency ablation combined with Sola Feeney targeted therapy, while the control group was only treated with Sola Feeney targeted therapy. The DCR rate was compared between the two groups before and after treatment. The immune function and quality of life were improved, and the survival rates of the patients were followed up for 1 and 2 years. **Results** The observation group DCR (69.23%) was higher than that of the control group(48.72%)($P<0.05$); the observation group after treatment $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were higher than those of the control group($P<0.05$); the observation group after treatment, social function, emotional function, physical function, cognitive function and role function score were higher than those of those of the control group($P<0.05$); the observation group 1 years survival rate (66.67%) and 2 year survival rate(53.85%) were higher than those of the control group 1 years survival rate (46.15%) and 2 year survival rate(30.77%)($P<0.05$). **Conclusion** Radiofrequency ablation combined with Sola Feeney targeted therapy can improve the quality of life and prolong the survival time of advanced liver cancer.

Key words: radiofrequency ablation; Sola Feeney; advanced liver cancer

肝癌在中国是最常见的一种恶性肿瘤,其发病率呈不断上升趋势,且病死率高^[1]。早期肝癌应用肝移植、手术切除、射频消融等治疗具有良好的临床疗效^[2]。晚期肝癌由于进展快、生存期短等特点,且大部分患者已不适合根治性切除和肝移植,已成为临床治疗的重大难题。索拉菲尼是第一个由美国食品药品监督管理局(FDA)批准的、用于肝癌治疗的一线药物,是一种口服的靶向治疗药物,近年来对晚期肝癌患者具有一定的疗效^[3-4]。射频消融术作为一种非手术治疗肝癌的方法,临床应用具有疗效好、并发症少等特点^[5]。现探讨射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗对晚期肝癌患者生活质量及远期生存的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 6 月至 2014 年 6 月该院收治的晚期肝癌患者 78 例。纳入标准:(1)经影像学或者病理组织学联合血清肿瘤标志物检查确诊,且至少存在 1 个可测量病灶。(2)患者预计生存期 3 个月及以上。(3)人体功能状态量表(Karnofsky)评分大于或等于 70 分。(4)经医院伦理委员会审核,且患者签署知情同意书。排除标准:(1)早、中期肝癌患者。(2)合并其他恶性肿瘤患者。(3)对射频消融术禁忌者或索拉菲尼过敏者。(4)精神疾病者。按照随机数字表法分为观察组(39 例)与对照组(39 例)。观察组患者男 27 例,女 12 例,年龄 46~73 岁,平均年龄(59.83±5.64)岁,平均 Karnofsky 评分(84.31±3.15)分。对照组患者男 26 例,女 13 例,年龄 45~71 岁,平均年龄(59.17±5.78)岁,平均 Karnofsky 评分(83.59±2.98)分。2 组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 (1)对照组:采用索拉菲尼靶向治疗,口服索拉菲尼(德国 Bayer Schering Pharma AG;注册证号 H201102599)400 mg,2 次/天。(2)观察组:在对照组的基础上结合射频消融术治疗,超声引导下经皮腹腔穿刺射频消融术,术前禁食、水,肌肉内注射盐酸异丙嗪(上海禾丰制药有限公司;批准文号:国药准字 H31022033)25 mg 和盐酸哌替啶(青海制药厂有限公司;批准文号:国药准字 H63020022)25 mg,取患者平卧后行彩超检查,按照彩超检查显示的图像选取最佳穿刺角度和穿刺点,常规消毒后铺巾,穿刺点处局部麻醉,将射频消融术多导电极穿刺至肿瘤部分,按照患者肿瘤体积打开电极,每次消融采用 90~100 ℃,按肿瘤大小决定持续时间,通常为 10~15 min,按照肿瘤数量和体积决定射频消融次数(通常直径小于或等于 15 mm,则进行 1 次消融;直径大于 15 mm,可反复多次进针消融,但消融次数小于或等于 5 次)。

1.3 疗效标准 (1)完全缓解:所有目标病灶消失。(2)部分缓解:目标病灶最长径之和与基线对比至少缩小 30%。(3)进展:目标病灶最长径之和与基线治疗对比,相对增加 20%且总和绝对值增加大于或等于 5 mm,或者出现新的病灶。(4)稳定:基线病灶长径缩小但未达到部分缓解,或有增加但未达到进展。疾

病控制率(DOC)=(完全缓解+部分缓解+稳定)例数/总例数×100%。

1.4 观察指标 (1)2 组患者治疗前后细胞免疫功能指标变化,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺。(2)2 组患者治疗前后生活质量改善情况,包括社会功能、情感功能、躯体功能、认知功能及角色功能,各项评分为 100 分,评分越高生活质量越好。(3)2 组患者治疗后随访 1、2 年的生存率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,使用 Microsoft Excel 建立数据库,计量资料应用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验;计数资料采用例数或百分率,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者近期疗效结果比较 观察组患者 DCR 为 69.23%,高于对照组(48.72%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者近期疗效结果比较						
组别	例数 (<i>n</i>)	完全缓解 (<i>n</i>)	部分缓解 (<i>n</i>)	进展 (<i>n</i>)	稳定 (<i>n</i>)	DCR (%)
观察组	39	2	10	12	15	69.23*
对照组	39	0	6	20	13	48.72

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2 组患者治疗前后细胞免疫功能指标变化结果比较 2 组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比治疗前增加,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组各指标水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后细胞免疫功能指标变化结果比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	例数(<i>n</i>)	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	39	治疗前	53.25±4.98	34.76±2.18	1.13±0.25
		治疗后	64.21±5.87*#	39.82±3.27*#	1.39±0.21*#
对照组	39	治疗前	54.13±4.13	35.01±2.23	1.12±0.27
		治疗后	50.29±3.12*	31.76±3.09*	0.89±0.18*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,# $P<0.05$

表 3 2 组患者治疗前后生活质量评分结果比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数(<i>n</i>)	时间	社会功能	情感功能	躯体功能	认知功能	角色功能
观察组	39	治疗前	42.28±4.31	49.38±3.56	40.19±4.36	54.68±4.98	40.12±3.24
		治疗后	57.69±5.46*#	61.32±4.09*#	56.47±5.19*#	69.83±5.36*#	56.42±6.58*#
对照组	39	治疗前	41.72±4.15	50.13±3.80	39.87±4.29	53.82±4.65	38.97±3.46
		治疗后	50.34±4.71*	54.32±3.24*	48.92±4.87*	60.38±4.87*	49.71±5.42*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,# $P<0.05$

2.3 2 组患者治疗前后生活质量结果比较 2 组患者治疗前社会功能、情感功能、躯体功能、认知功能及角色功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者治疗后社会功能、情感功能、躯体功能、认知功能及角色功能评分比治疗前增加,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组各项评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者随访生存率结果比较 观察组患者随访 1、2 年的生存率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者生存率结果比较[n(%)]			
组别	例数(n)	1 年生存率	2 年生存率
观察组	39	26(66.67)*	21(53.85)*
对照组	39	18(46.15)	12(30.77)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨 论

原发性肝癌是常见的一种高度恶性肿瘤,其中 90% 为肝细胞癌,其余为混合型肝癌、肝管细胞癌等^[6]。由于其发病隐匿,进展迅速,早期诊断较为困难,故大部分患者确诊时已出现远处转移或者局部晚期,从而失去最佳手术治疗时机。目前,对治疗原发性肝癌的方法较多,但其预后并不十分理想,应按照患者的肿瘤部位、数量、体积,身体状况,有无远处转移,肝功能储备能力及血管侵袭等,实行个体化综合治疗,以延长患者生存时间和提高生活质量^[7-8]。

射频消融术治疗肝癌已有十余年,治疗原理为利用高频电流、针状电极及负极板在人体间形成回路,以及因电流方向的不断变化,从而使电极周围组织的离子与自由电子高速振动,能够与分子相互碰撞摩擦产生热能,温度上升的局部组织发生蛋白质变性,进一步使组织细胞出现不可逆的凝固性坏死,杀死肿瘤细胞^[9-11]。近年来随着仪器的不断发展,技术的不断进步,治疗水平的不断提高,射频消融术应用于肝癌的适应证也不断扩大。索拉菲尼是一种多激酶抑制剂,研究表明,其可抑制血管内皮生长、抑制受体介导的酪氨酸激酶活性,以及抑制 RAF-1 丝氨酸/苏氨酸激酶活性^[12-13];此外,索拉菲尼还通过 RAF 介导的转导通路抑制肿瘤细胞增殖,又可经血管内皮生长因子受体抑制肿瘤组织新生血管形成,达到抗肿瘤的作用^[14]。

本研究结果表明,观察组 DCR 高于对照组,说明射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗可提高近期疗效;观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,显示射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗能改善患者细胞免疫功能;观察组治疗后社会功能、情感功能、躯体功能、认知功能及角色功能评分高于对照组,表

明射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗可改善患者的生活质量;观察组 1、2 年生存率均高于对照组,提示射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗能够延长患者的生存时间。

综上所述,射频消融术联合索拉菲尼靶向治疗可改善晚期肝癌患者的生活质量,延长生存时间,具有重要的临床价值。

参考文献

[1] 祝普利,尹超,冯建龙.原发性肝癌综合治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2015,31(6):965-968.

[2] 李爱军,马森林,吴孟超.分子靶向药物在肝癌治疗中的作用[J].肝胆胰外科杂志,2015,27(3):255-258.

[3] SUN X E,LI R,ZHANG B T,et al.Treatment of liver cancer of middle and advanced stages using ultrasound-guided percutaneous ethanol injection combined with radiofrequency ablation:a clinical analysis[J].Oncol Lett,2016,11(3):2096-2100.

[4] 武晓勇,张燕忠,张彧,等.射频消融术联合索拉菲尼治疗原发性肝癌的效果观察[J].中国医药,2016,11(5):688-690.

[5] 周勇旭,陆朝阳,潘博,等.射频消融术治疗肝癌的研究新进展[J].现代生物医学进展,2015,15(5):991-994.

[6] 邓小龙,吉王琦.肝动脉化疗栓塞术联合射频消融治疗肝癌患者的疗效及安全性[J].实用临床医药杂志,2016,20(3):46-48.

[7] 张弢,谢辉,孙静,等.立体定向放射治疗与射频消融治疗肝癌的临床对比研究[J].传染病信息,2016,29(4):222-227.

[8] 唐荣,胡仁健,魏来.手术切除联合射频消融治疗肝癌的临床研究[J].重庆医学,2015,44(20):2844-2847.

[9] 佟小强,吕天石,宋莉,等.CT 引导射频消融治疗肝癌[J].中华医学杂志,2015,95(27):2167-2169.

[10] 魏涛.超声引导经皮射频消融治疗肝癌的疗效及影响因素的因素研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(5):605-606.

[11] 丁建龙,刘晓晨,豆发福,等.多次肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌疗效评价[J].海南医学,2016,27(3):467-468.

[12] 韩国宏,白苇,梁洁,等.TACE 联合索拉菲尼治疗中晚期肝细胞肝癌的初步观察[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(5):401-404.

[13] 吴祥斌,林德新,周蒙滔,等.TACE 联合索拉菲尼治疗中晚期肝癌疗效观察[J].肝胆胰外科杂志,2010,22(6):466-468.

[14] 张惠洁,郭卫东,屈振杰.TACE 联合索拉菲尼治疗原发性肝癌的疗效观察及血清 VEGF、bFGF 水平的变化[J].现代肿瘤医学,2015,5(21):3164-3168.