

·非血管介入 Non-vascular intervention·

低功率微波消融联合化疗栓塞治疗特殊部位肝细胞癌的临床应用

侯训博, 刘瑞宝, 尹立楠, 许茜楠

【摘要】 目的 评估 CT 引导下低功率微波消融(MWA)联合经 TACE 治疗特殊解剖部位肝癌患者的疗效、安全性与生存率。**方法** 选取 76 例 HCC 患者,应用 TACE 治疗后分为两组:研究组 38 例,共 42 个病灶(距肝被膜、胆囊或大血管 <5 mm),行低功率 MWA(40 W);对照组 38 例共 46 个病灶(距肝被膜、胆囊或大血管 ≥ 5 mm),行常规功率 MWA(50~70 W),比较两组术后肝功能、甲胎蛋白(AFP)、不良反应及并发症、术后 3 个月影像学表现以及 1 年生存率情况。**结果** 研究组中,患者的 3 处癌灶邻近胆囊,14 处邻近大血管,25 处邻近肝被膜,所有病灶均完全消融,且无严重并发症出现;研究组术后 3 个月局部复发率 7.1%,对照组 8.7%,差异无统计学意义($P=0.788$);研究组术后 AFP 平均下降为(261.23 ± 201.35) ng/mL,对照组平均下降为(278.49 ± 189.14) ng/mL,差异无统计学意义($P=0.155$);两组 ALT、AST 及 TBIL 术后显著升高,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组并发症 4 例(10.5%),对照组并发症 3 例(7.8%),差异无统计学意义($P=0.692$)。两组术后均未出现与治疗相关的死亡病例,1 年生存率差异无统计学意义($P=0.556$)。**结论** 低功率 MWA 联合 TACE 治疗特殊解剖部位的 HCC 与安全部位同样有效和安全。

【关键词】 肝细胞癌;低功率微波消融;困难解剖部位;TACE

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-11-1105-05

Clinical application of low-power microwave ablation combined with TACE in the treatment of hepatocellular carcinoma located at special anatomic sites

HOU Xunbo, LIU Ruibao, YIN Linan, XU Qiannan. Department of Interventional Radiology, Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province 150081, China

Corresponding author: LIU Ruibao, E-mail: ruibaoliu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect, safety and survival rate of CT-guided low-power microwave ablation(MWA) combined with transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in treating patients with hepatocellular carcinoma(HCC) located at special anatomic sites. **Methods** A total of 76 HCC patients were selected. After receiving TACE, the patients were divided into study group($n=38$, 42 lesions in total) and control group($n=38$, 46 lesions in total). In the study group, the distance of lesion from liver capsule, gallbladder or large vessel was less than 5 mm, and CT-guided low-power MWA(40 W) was carried out for all patients. In the control group, the distance of lesion from liver capsule, gallbladder or large vessel was larger than 5 mm, and CT-guided routine-power MWA(50-70 W) was performed for all patients. Postoperative liver function, AFP, adverse reactions and complications, postoperative 3-month imaging findings and one-year survival rate were compared between the two groups. **Results** In the study group, 3 lesions were located adjacent to the gallbladder, 14 lesions adjacent to the large vessels, and 25 lesions adjacent to the liver capsule. After MWA, all lesions were completely ablated and no serious complications occurred. The postoperative 3-month local recurrence rates in the study group and control group were 7.1% and 8.7% respectively, the difference was not statistically significant($P=0.788$). The postoperative mean reduction of AFP level in the study group and control

group was (261.23 ± 201.35) ng/mL and (278.49 ± 189.14) ng/mL respectively, the difference was not statistically significant ($P=0.155$). Obvious postoperative elevation of ALT, AST and TBIL levels was observed in both groups, but the differences between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). Complications occurred in 4 patients of the study group (10.5%) and in 3 patients of the control group (7.8%), the difference was not statistically significant ($P=0.692$). After MWA, no treatment-related death occurred in both groups. No statistically significant difference in one-year survival rate existed between the two groups ($P=0.556$). **Conclusion** Low-power MWA combined with TACE for HCC lesions located at special anatomic sites carries the same effectiveness and safety as for HCC lesions located at ordinary anatomic sites. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1105-1109)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; low-power microwave ablation; difficulty-making anatomical site; transcatheter arterial chemoembolization

肝细胞癌(HCC)采用 TACE 联合热消融是临床上常用的非手术治疗方法^[1],其中,微波消融(MWA)以其升温效率高、受热沉效应影响小等优点广为临床所应用。研究指出在严格的影像学监测及功率控制下,应用 MWA 治疗邻近大血管或膈肌的肿瘤安全有效。TACE 治疗后 HCC 内碘油积聚,CT 引导能通过观察肿瘤内碘油的分布,判断肿瘤与高风险部位的边界与位置关系,更能准确、安全地进行消融^[2]。本研究分析 CT 引导下低功率 MWA 联合 TACE 治疗处于特殊部位(近肝被膜、胆囊或大血管)的 HCC 与安全部位相比的局部疗效、安全性及 1 年生存率情况,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2016 年 1 月至 2018 年 10 月 76 例于哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科行 TACE 联合 CT 引导下 MWA 术患者资料,入选标准为:①单个肿瘤直径 ≤ 5 cm 或肿瘤数不超过 3 个、最大直径 ≤ 3 cm;②新发病灶,未行 TACE、放化疗、热消融等其他治疗;③肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;④血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,凝血功能及肾功能无异常;⑤排除血管侵犯、门脉癌栓及肝外转移。其中,74 例 TACE 术前均通过增强 CT 或 MRI 进行扫描,符合卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》及国家卫计委《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》诊断标准,2 例影像学检查无典型表现者行肝穿刺活检,确诊为高分化 HCC。本研究所有 TACE 联合 MWA 治疗均经患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

所有病例依病灶位置分两组进行研究:研究组 38 例患者共 42 个病灶。病灶距肝被膜、胆囊、大血管(大血管定义为门静脉的第一或第二分支、肝静

脉基部或直径小于 5 mm 的下腔静脉)距离 < 5 mm,其中男 32 例,女 6 例,年龄 42~75 岁,平均 (56 ± 10) 岁;病灶直径 1.48~4.70 cm,平均 (2.45 ± 0.75) cm。38 例肝内病灶位于安全部位(距离肝表面、大血管、胆囊 5 mm 以上)共 46 个病灶作为对照组,其中男 30 例,女 8 例,年龄 40~72 岁,平均 (54 ± 9) 岁;病灶直径 1.60~4.20 cm,平均 (2.51 ± 0.66) cm。两组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TACE 药物选用 注射用盐酸吡柔比星(深圳万乐药业有限公司),注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司),罂粟乙碘油注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司),明胶海绵颗粒(粒径 150~350 μm) (杭州艾力康医药科技有限公司)。

通过 Seldinger 穿刺法经股动脉插入 4 F 导管并进行肝动脉造影以显示肿瘤的动脉血液供应。根据肿瘤大小、位置、数量和血供情况,将微导管超选择插入肿瘤的供血动脉,将碘化油(5~10 mL)、奥沙利铂(50 mg/m^2)和吡柔比星(20 mg/m^2)混合成乳剂,栓塞肿瘤供血动脉,以明胶海绵颗粒补充栓塞至血流中断,确保供血动脉完全栓塞。

1.2.2 MWA 应用南京亿高 ECO-100A1(2 450 MHz) MWA 治疗仪,消融针规格为:16 G, ECO-100AI3 (1.6 mm \times 100 mm)、ECO-100AI5 (1.6 mm \times 150 mm);或 14 G, ECO-100AI7 (2.0 mm \times 100 mm)、ECO-100AI8 (2.0 mm \times 150 mm)。TACE 治疗后 4~7 d 后行 MWA 治疗,于治疗前行 CT 扫描,评估 TACE 术后病灶的大小、碘油沉积情况以及与高风险部位的关系,选择最佳入径,并行体表定位。术前应用吗啡镇痛,应用止血药物。建立静脉通道,给予多功能监护仪监测生命体征,并于穿刺进针部位行局部麻醉。

研究组应用 ECO-100AI3 或 ECO-100AI5 一次性 MWA 针,必要时应用直径更小的 ECO-100AI7

(2.0 mm×100 mm)或 ECO-100AI8(2.0 mm×150 mm)一次性微波消融针,输出功率选择 40 W,单个病灶平均消融时间 4 min;对照组应用 ECO-100AI7 或 ECO-100AI8 一次性 MWA 针,输出功率选择 50~70 W,单个病灶平均消融时间 4 min。依照病灶范围确定消融时间,消融结束后行 CT 平扫观察毁损范围以及与高风险部位的位置关系,并对毁损范围不能覆盖的肿瘤部位再次补充消融。术中行平扫 CT 确定消融范围完全覆盖病灶,视为术中肿瘤完全灭活^[3],进行针道消融 40 W,10 s 旋转迅速拔出。消融结束,复查平扫 CT 评价有无出血情况。术后给予保肝、对症及支持治疗。

1.2.3 观察及随访 消融治疗后立即对早期消融后并发症的发生情况进行监测评价,并于术后密切观察变化,疼痛程度依照数字评价量表(numerical rating scale, NRS)进行评价。于 MWA 术后 2 d 进行肝功能检查,主要观察:ALT、AST、血清总胆红素(TBIL),至患者,病情稳定即可出院。于术后第 1 个月每周电话随访,了解有无相关并发症出现(发热、寒战、呕吐或呼吸窘迫),并根据其主诉进一步评价必要时指导进一步治疗。术后密切观察 AFP 变化。术后 1、3 个月复查增强 CT 或 MRI,观察病灶有无复发。所有病例均于术后 6 个月及 1 年后进行随访,了解并统计生存率情况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影像学检查

研究组与对照组 76 例患者共 88 个病灶经 TACE 联合 WMA 后行 CT 提示所有病灶均完全灭活。术后 1 个月复查增强 CT 或 MRI 未见局部复发。3 个月复查增强 CT 或 MRI 提示,研究组 3 个病灶出现边缘强化并增大,其中 1 个病灶临近大血管,2 个病灶临近肝表面,局部复发率 7.11%(3/42);对照组 4 个病灶提示边缘强化并增大,局部复发率 8.71%(4/46)。应用检验比较两组局部复发率,差异无统计学意义($P=0.788, \chi^2=0.072$)(表 1)。

2.2 实验室检查

术后第 2 日肝功能检验提示研究组及对照组 ALT、AST 均有不同程度的增高,对比差异无统计学意义($P > 0.05$);总胆红素升高,差异无统计学意义

表 1 88 个病灶联合治疗后局部复发率的比较

组别	病灶数/个	病灶大小/cm	局部复发/n(%)
研究组(n=38)	42	2.45±0.75	3(7.1)
对照组(n=38)	46	2.51±0.65	4(8.7)
χ^2 值			0.072
<i>P</i> 值			0.788

($P=0.121, t=0.46$);复查 AFP,研究组和对照组分别有 33 例和 36 例患者 AFP 水平出现不同程度的下降,但两组对比较差异无统计学意义($t=0.39, P=0.155$)(表 2)。

表 2 术后两组肝功能指标及 AFP 变化

组别	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBIL/ (μmol/L)	AFP/ (ng/mL)
研究组(n=38)	82.37±53.34	127.32±90.30	24.70±6.38	261.23±201.35
对照组(n=38)	80.95±60.65	130.01±89.07	25.12±7.15	278.49±189.14
<i>t</i> 值	0.380	0.340	0.460	0.390
<i>P</i> 值	0.142	0.156	0.121	0.155

2.3 不良反应及并发症

MWA 术后两组患者均出现不同程度的不良反应,包括少量气胸及轻度胸腔积液等,两组之间差异无显著统计学意义($\chi^2=0.157, P=0.692$)(表 3)。依照 NRS,疼痛程度在术后 4~6 h 逐渐缓解,部分 3 级疼痛患者应用吗啡镇痛治疗后好转。其中 3 例在术中穿刺定位时出现少量气胸,术后发现 1 例出现右侧胸腔少量积液,未给予特殊处置;2 例消融过程中出现一过性血压下降,给予补液治疗后好转;对照组 1 例患者消融治疗后出现呼吸困难症状,给予补液、吸氧治疗,约 30 min 后自行好转。所有病例均无肿瘤种植转移出现。

表 3 术后两组并发症比较

组别	气胸	胸腔积液	其他	未发生并发症数	并发症发生率/%
研究组(n=38)	1	1	2	34	10.5
对照组(n=38)	2	0	1	35	7.8
<i>t</i> 值					0.157
<i>P</i> 值					0.692

2.4 生存率

随访结果显示,研究组 1 例死于肝衰竭,失访 1 例(按死亡计算),生存率 92.1%;对照组 1 例死于肝衰竭,生存率 94.7%。死亡与治疗不相关,两组差异无统计学意义($P=0.556, \chi^2=0.347$)(表 4)。

3 讨论

邻近特殊解剖部位的 HCC 通常被认为是热消

表 4 两组治疗后生存率比较

组别	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 1 年
研究组 (n=38)	38(100.0)	38(100.0)	36(94.7)
对照组 (n=38)	38(100.0)	38(100.0)	37(97.4)
t 值			0.347
P 值			0.556

融的相对禁忌证:消融不彻底会引起局部复发,而消融范围累及重要解剖结构可能导致严重的并发症^[3]。近年来研究^[4-5]表明,MWA 不受升温过程中组织炭化引起电传导性下降的限制,可在短时间内达到目标消融范围,因此 MWA 受到的热沉降效应较射频治疗小,针对于邻近大血管或膈肌的治疗也更加安全。在一项近膈肌 MWA 的研究中^[6],96 个邻近膈肌病灶中共有 91 例(94.8%)成功消融,18.8%(18/96)出现局部肿瘤进展,除疼痛或轻度胸腔积液等轻度并发症外并未有严重并发症出现。而另一项使用 MWA 治疗邻近胆囊病变的研究也获得了相似的结果^[7]。MWA 与射频消融对 HCC 的消融效果一样有效且安全^[8]。本研究中两组病灶均完全消融,并且研究组(7.1%)与对照组(8.7%)局部复发率相仿,差异无统计学意义。

针对 HCC 的治疗,TACE 联合热消融的治疗模式以经济性、疗效以及安全微创等优势广泛为临床应用,并且许多研究表明其疗效要优于 TACE 或热消融单一应用^[9-10];TACE 栓塞肿瘤供血血管,切断肿瘤血流供应,减少血流导致的吸热效应,进一步增大 MWA 消融范围;本研究选择应用 CT 引导,利用 TACE 术后的碘油沉积可精确标记 HCC 病灶的优势,能明确病灶与毗邻高风险解剖结构的关系,使 MWA 更加安全^[11];CT 可完整显示病灶与血管、脏器的位置关系,可在术前制定安全而准确的进针入路计划,在进消融针前应用注射器针头及 22 G 穿刺针进行术前定位,进消融针时反复平扫确定针尖的位置关系,避开血管与重要器官,必要时更换直径更小的 14 G MWA 针,大大提高 MWA 的安全性。同时,TACE 还可识别 HCC 病灶周围的卫星灶,应用 CT 引导精确界定高危部位消融范围,减少高危部位病灶的重复消融。CT 还能通过观察肿瘤内碘化油的缺陷程度,确定 TACE 治疗后肿瘤残存情况^[12],应用 MWA 彻底消灭残存病灶提高疗效。部分研究应用人工气胸或超声引导下人工腹水进行消融来减少脏器损伤时^[13-14],而气体与液体分布高度依赖于患者体位,可能对患者心肺功能造成额外负担。此外气胸所致的通气变化与肝脏移位可能改变病灶的位置关系,需要多次重复扫描。

本研究中,76 例 TACE 联合 MWA 的患者均无严重并发症的出现。据报道,在相对安全部位行 HCC 的 MWA 治疗,其并发症发生率约为 0.18%~3.67%,主要包括气胸、血胸、胃肠道穿孔、肝脓肿、腹膜内出血、皮肤烧伤、胆管损伤等^[15-16]。此外,国内多项研究指出,于危险部位应用 MWA 治疗风险也较低:96 例邻近膈肌的 HCC 中出现 3 例中重度胸腔积液(3.1%)^[17]、53 例近胃肠道的 HCC 病灶出现 1 例种植转移^[18],139 例临近大血管的 HCC 治疗中出现 1 例门静脉血栓形成(0.7%)和 2 例肿瘤种植转移(1.4%)。

本研究应用 40 W 的低功率进行高风险部位的 MWA,其中出现少量气胸 1 例(2.6%),轻度胸腔积液 1 例(2.6%)。通常认为,对于 5 cm 以下的 HCC,应用 50~70 W 的消融功率比较适宜,不会导致严重并发症^[19]。然而近期研究指出,应用 40W 的 MWA 同样可以达到对 HCC 的治疗效果,且针对危险部位的 HCC,低功率的 MWA(40 W)凝固性坏死的程度较轻,并且对于周围组织的“过度烧伤”较少^[20-21]。一项研究指出,随着消融功率增加、时间的延长,凝固范围明显增大,所以在 CT 的监测下应用低功率的 MWA 对于周围组织的影响会更加可控^[22]。两组消融时间均为单个病灶平均 4 分钟,选择低功率消融能在保证疗效的同时,更能保证治疗的安全性。在 13 例(34.2%)研究组的 MWA 过程中,因肿瘤处于风险更高的解剖位置,我们应用了较常规 14 G(直径 2.0 mm)更为安全可控的 16 G(直径 1.6 mm)的微波消融针,使治疗更加有效、安全。两组间的 1 年生存率相仿,差异无统计学意义。

综上所述,采用 CT 引导下低功率 MWA 联合 TACE 治疗困难部位的 HCC 安全有效,是能与外科根治性手术相媲美的治疗方式。应用 TACE 早期栓塞肿瘤切断血供增强消融效能,于 CT 下精准定位制定进针入路并全程监控,利用低功率 MWA 及适宜消融针制定个体化治疗方案,能有效控制不良反应或并发症的发生,使患者最大程度的获益。然而,目前关于低功率 MWA 对于实体瘤的灭活效能的相关文献与研究较少,且由于是单中心小样本研究,随访时间较短,仍需长时间的大样本随机对照研究进一步证实。

[参考文献]

[1] 郭玮平,王杰,管一伟,等.肝动脉化疗栓塞联合微波消融与

- 外科根治性切除治疗小肝癌的对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:642-646.
- [2] 杨柏帅, 袁敏, 侯毅斌, 等. TACE 联合多影像引导技术精准消融特殊部位肝细胞癌 29 例[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1193-1198.
- [3] Vogl TJ, Nouredin NA, Hammerstingl RM, et al. Microwave ablation(MWA): basics, technique and results in primary and metastatic liver neoplasms: review article[J]. Rofo, 2017, 189: 1055-1066.
- [4] 张源, 翟博. 大肝癌的微创介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:394-399.
- [5] Habib A, Desai K, Hickey R, et al. Locoregional therapy of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Liver Dis, 2015, 19:401-420.
- [6] Soliman AF, Abouelkhair MM, Hasab Allah MS, et al. Efficacy and safety of microwave ablation(MWA) for hepatocellular carcinoma (HCC) in difficult anatomical sites in Egyptian patients with liver cirrhosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20:295-301.
- [7] Li M, Yu X, Liang P, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy adjacent to the gallbladder[J]. Int J Hyperthermia, 2015, 31, 579-587.
- [8] Luo W, Zhang Y, He G, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas; a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15:126.
- [9] Zhang S, Shen LJ, Zhao L, et al. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma[J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24:219-224.
- [10] Chen QF, Jia ZY, Yang ZQ, et al. Transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-microwave ablation therapy for hepatocellular carcinoma tumors ≤ 5 cm: a propensity analysis at a single center [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40, 1748-1755.
- [11] 生守鹏, 郑加生, 崔石昌, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导热消融治疗肝内胆管癌[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:618-621.
- [12] 殷曰帅, 胡效坤. TACE 联合 CT 引导下微波消融治疗肝细胞肝癌的临床应用[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6:293-296.
- [13] 程晓雪, 周臻涛, 罗可. 超声引导微波消融术个体化方案在危险部位肝癌治疗中的应用[J]. 中国医师杂志, 2019, 21: 1139-1142.
- [14] 陈建, 金霞, 陈晓, 等. 人工腹水对膈面、脏面原发性肝癌微波消融治疗中的应用价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23:13-18.
- [15] Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17:171-178.
- [16] Zhang X, Zhou L, Chen B, et al. Microwave ablation with cooled-tip electrode for liver cancer: an analysis of 160 cases[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2008, 17:303-307.
- [17] Li M, Yu XL, Liang P, et al. Percutaneous microwave ablation for liver cancer adjacent to the diaphragm[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28:218-226.
- [18] Zhou P, Liang P, Yu X, et al. Percutaneous microwave ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13:318-324.
- [19] 刘若冰, 李开艳, 罗鸿昌, 等. 大血管旁部位小肝癌的精准消融治疗[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:440-443.
- [20] 李因茵, 于燕波, 刘泽, 等. 328 例原发性肝癌单点及多点微波消融术后并发症的观察与分析[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20:464-466.
- [21] Teng DK, Ding L, Wang Y, et al. Safety and efficiency of ultrasound-guided low power microwave ablation in the treatment of cervical metastatic lymph node from papillary thyroid carcinoma: a mean of 32 months follow-up study[J]. Endocrine, 2018, 62: 648-654.
- [22] 陈爱林. 微波消融时间及功率与消融范围关系[J]. 当代医学, 2019, 25:35-37.

(收稿日期:2020-01-15)

(本文编辑:俞瑞纲)