

•非血管介入 Non-vascular intervention•

微波消融治疗>70 岁早期肝细胞肝癌患者
效果分析

许 贇, 沈 强, 王 能, 刘 沛, 盛月红, 许芸芸, 钱国军

【摘要】 目的 评估微波消融(MWA)治疗>70 岁早期肝细胞肝癌(HCC)患者的效果,分析预后相关因素。**方法** 2009 年 1 月至 2011 年 1 月,第二军医大学东方肝胆外科医院收治的 67 例老年早期 HCC 患者接受了超声引导下经皮 MWA 治疗。**结果** 肿瘤完全消融率为 97.3%,1、3、5 年总生存率分别为 92.5%、73.0%、50.1%;1、3、5 年无瘤生存率分别为 76.1%、47.8%、34.3%。**结论** MWA 是治疗老年早期 HCC 患者安全有效的方式。丙型肝炎病毒感染和肿瘤直径 ≥ 3 cm 是影响无瘤生存率的独立危险因素,肿瘤直径 ≥ 3 cm 是影响总生存率的独立危险因素。

【关键词】 肝细胞肝癌;微波消融;老年患者;预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-04-0332-05

Effect analysis of microwave ablation therapy for early hepatocellular carcinoma in patients over 70 years old XU Yun, SHEN Qiang, WANG Neng, LIU Pei, SHENG Yue-hong, XU Yun-yun, QIAN Guo-jun. Section I, Department of Minimally Invasive Therapy, Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: QIAN Guo-jun, E-mail: qgjs@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of microwave ablation (MWA) therapy for early stage hepatocellular carcinoma (HCC) in patients over 70 years old and to analyze the factors related to prognosis. **Methods** During the period from January 2009 to January 2011, a total of 67 elderly patients with early stage HCC were admitted to Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital of Second Military Medical University to receive ultrasound-guided percutaneous MWA therapy. The complete ablation rate, overall survival rate, disease-free survival rate were calculated and the prognostic risk factors were analyzed. **Results** The complete ablation rate of tumor was 97.3%. The one-year, 3-year and 5-year overall survival rates were 92.5%, 73.0% and 50.1% respectively; the corresponding disease-free survival rates were 76.1%, 47.8% and 34.3% respectively. **Conclusion** For the treatment of early stage HCC in elderly patients, microwave ablation is safe and effective. Hepatitis C virus infection and tumor diameter ≥ 3 cm are independent risk factors influencing disease-free survival rate, while tumor diameter ≥ 3 cm is an independent risk factor affecting the overall survival rate. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 332-336)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; microwave ablation; elderly patient; prognosis

肝细胞肝癌(HCC)是全球范围内发病率最高的恶性肿瘤之一,我国每年新发患者约占全球总例数的 55%^[1]。老年患者是 HCC 特殊族群,一般情况及肝功能往往较青年患者差,治疗方法的选择需考虑

安全性和有效性之平衡。局部热消融治疗相对于传统手术治疗安全性较高,患者所需承受痛苦较小^[2]。有报道显示射频消融(RFA)是老年 HCC 患者安全且疗效理想的治疗方式^[3-5]。微波消融(MWA)同样是局部热消融疗法,与 RFA 相比可产生更大的消融范围,从而有效控制肿瘤进展^[6-7]。MWA 治疗早期 HCC 的疗效与 RFA 相当^[8]。本文就我院采用 MWA 治疗>70 岁早期 HCC 患者安全性及有效性进行回顾分析。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.04.014

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项(2012ZX10002016)

作者单位: 200438 上海 第二军医大学附属东方肝胆外科医院微创一科

通信作者: 钱国军 E-mail: qgjs@sina.com

1 材料与方法

1.1 临床资料

2009 年 1 月至 2011 年 1 月,第二军医大学东方肝胆外科医院收治的 67 例老年早期 HCC 患者接受了超声引导下经皮 MWA 治疗。所有患者在治疗前均签署知情同意书。HCC 诊断均参照美国肝病研究学会临床诊断标准^[9],同时满足以下条件中①+②a 或①+②b+③时,即可确立临床诊断:①有肝硬化、乙型肝炎病毒(HBV)感染和(或)丙型肝炎病毒(HCV)感染证据。②多排 CT 扫描或动态对比增强 MRI 显示典型 HCC“快进快出”影像学特征:a.肝脏占位直径 ≥ 2 cm,CT 和 MRI 2 项检查中有 1 项显示肝脏占位具有上述特征;b.肝脏占位直径为 1~2 cm,CT 和 MRI 2 项检查均显示肝脏占位具有上述特征。③血清甲胎蛋白(AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 持续 1 个月或 AFP ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 持续 2 个月,并能排除其它原因引起的 AFP 升高。

入组标准:①年龄 >70 岁;②符合巴塞罗那肝癌临床分期之早期 HCC 标准:初发单个肿瘤 ≤ 5 cm 或肿瘤数量 2~3 个,最大直径 ≤ 3 cm^[9];③术前 Child-Pugh 肝功能分级为 A 级或 B 级,血小板计数 $>40 \times 10^9/\text{L}$,凝血酶原时间延长 <3 s;④无血管侵犯或肝外转移;⑤无特殊严重基础疾病。排除标准:①术前 Child-Pugh 肝功能分级为 C 级,血小板计数 $<40 \times 10^9/\text{L}$,凝血酶原时间延长 >3 s;②发生血管侵犯或(和)肝外转移;③有严重基础疾病且术前难以控制。入组 67 例患者共 75 个肿瘤,平均年龄(73.9 ± 4.1)岁,平均住院天数(3.6 ± 2.1)d。患者术前基本资料见表 1。

1.2 MWA 治疗仪器

本组患者治疗均采用 MTC-3C 型微波治疗仪(南京庆海微波电子研究所,微波频率 2 450 MHz,输出功率 10~100 W 连续可调,低损耗同轴电缆传输与硬质微波辐射天线相连,天线表面经防粘处理,直径 1.7 mm,长 180 mm),配用天利流体蠕动泵作为水循环动力泵,冷却用水为室温($20^\circ\text{C} \sim 22^\circ\text{C}$)生理盐水。

1.3 MWA 治疗方法

患者入院后常规检查血尿粪常规、肝肾功能、凝血功能。术前 1 d 作 B 超检查,确认肿瘤位置并预估穿刺点及穿刺途径。常规消毒铺巾后,2%利多卡因作穿刺点局部麻醉,对直径 3 cm 以内肿瘤用 1 根微波天线,对直径 3~5 cm 肿瘤用 2 根微波天线;即时超声引导下将微波天线插入肿瘤中央区

表 1 67 例早期 HCC 老年患者术前基本资料

项目	n(%)
性别	
男	55(82.1)
女	12(17.9)
肿瘤数量/个	1.1 \pm 0.3
1	59(88.1)
2	8(11.9)
肿瘤最大直径/cm	2.8 \pm 0.8
<3	41(61.2)
3~5	26(38.8)
肝炎类型	
HBV	60(89.6)
HCV	7(10.4)
总胆红素/ $\mu\text{mol/L}$	18.1 \pm 8.1
≤ 20	42(62.7)
>20	25(37.3)
白蛋白/g/L	39.1 \pm 5.6
<35	17(25.4)
≥ 35	50(74.6)
谷氨酸转氨酶/U/L	43.7 \pm 38.6
≤ 40	48(71.6)
>40	19(28.4)
谷丙转氨酶/U/L	57.2 \pm 45.3
≥ 50	26(38.8)
<50	41(61.2)
术前 AFP 水平/ $\mu\text{g/L}$	
<20	41(61.2)
20~200	14(20.9)
>200	12(17.9)
血小板计数/ $\times 10^9/\text{L}$	116.5 \pm 55.4
<100	14(20.9)
≥ 100	53(79.1)
凝血酶原时间/s	12.8 \pm 0.6
≤ 13	46(68.7)
>13	21(31.3)
术前 Child-Pugh 分级	
A 级	65(97.0)
B 级	2(3.0)

注:表中数字为($\bar{x} \pm s$)

域,接通循环水内冷却系统及微波输出系统,功率设定为 80~100 W,根据肿瘤大小及消融情况调整消融层面、位点与消融时间,原则上消融范围应超过肿瘤范围 1 cm;消融结束后缓慢拔出微波天线,穿刺点处给予热凝 10~20 s 预防出血;术后给予保肝、抗炎、补液等对症治疗。

1.4 疗效评估和随访

MWA 治疗后 2~4 d 内作增强 CT 检查,CT 显示消融区域为低密度并在动脉期无增强者定义为完全消融(CA),有局部增强者定义为局部残余(IA)。其后 1 年内每 2~3 个月,1~3 年内每 3~4 个月,3 年后每 6 个月复查增强 CT 或 MRI 及 AFP,若肝内再次出现新病灶则定义为肝内复发。随访方式包括门诊随访和定期电话随访。随访截止日期为 2015 年 8

月 15 日,中位随访时间 49 个月。

1.5 预后相关因素分析

对患者性别、肿瘤最大直径、肿瘤数量、肝炎类型、总胆红素、白蛋白、血小板计数、谷氨酸转氨酶、谷氨酰转肽酶、术前 AFP 水平、凝血酶原时间、是否复发等因素进行总生存率和无瘤生存率的单因素和多因素预后相关分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,总体生存率和无瘤生存率计算用 Kaplan-Meier 法,单因素预后分析用 Log-Rank 法,多因素预后分析用 Cox 比例风险回归模型,结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤 MWA

首次 MWA 治疗后,67 例患者 75 个肿瘤中 73 个达到 CA,CA 率为 97.3%(73/75);2 个为 IA,其中 1 个位于第一肝门,1 个位于肝脏近膈顶处,均予以补充无水乙醇注射后达到 CA。

2.2 术后并发症

67 例患者中 36 例(53.7%)术后出现疼痛、低热、疲乏等消融相关并发症,经对症处理后以上症状均在 48~72 h 内缓解。仅 1 例术后出现大量腹水,经利尿、补充白蛋白、保肝等处理后腹水消退,严重并发症发生率为 1.5%。无一例治疗相关死亡。

2.3 生存时间与生存率

截至随访结束,22 例(32.8%)患者死亡,平均生存时间为(54.9 ± 25.1)个月;1、3、5 年总生存率分别为 92.5%、73.0%、50.1%。53 例(79.1%)出现肝内复发。平均无瘤生存时间为(39.8 ± 29.2)个月,1、3、5 年无瘤生存率分别为 76.1%、47.8%、34.3%(图 1)。

2.4 生存率影响因素

单因素和多因素预后相关分析结果均表明,肿瘤最大直径 ≥ 3 cm($P=0.03$; $\chi^2=2.67$, 95%CI: 1.39~5.13)、HCV 感染($P=0.014$; $\chi^2=3.29$, 95%CI: 1.27~8.52)是影响术后无瘤生存率的独立危险因素(图 2)。肿瘤最大直径 ≥ 3 cm($P=0.046$; $\chi^2=2.37$, 95%CI: 0.96~5.85)是影响总生存率的独立危险因素(图 3)。

3 讨论

HCC 治疗方式选择,首先需考虑其安全性和有效性平衡,外科手术被认为是最有价值的治疗方式^[10]。长期肝硬化导致的肝功能下降、基础疾病、对

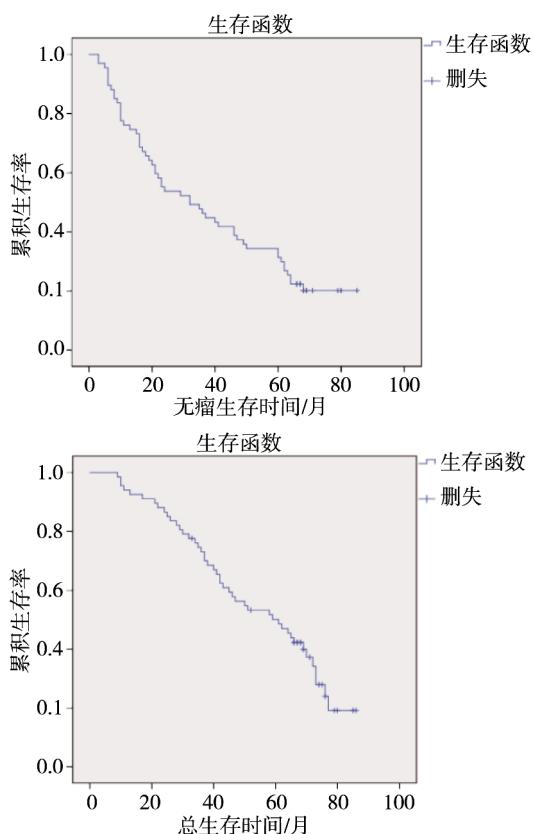


图 1 67 例患者无瘤和总生存率曲线图

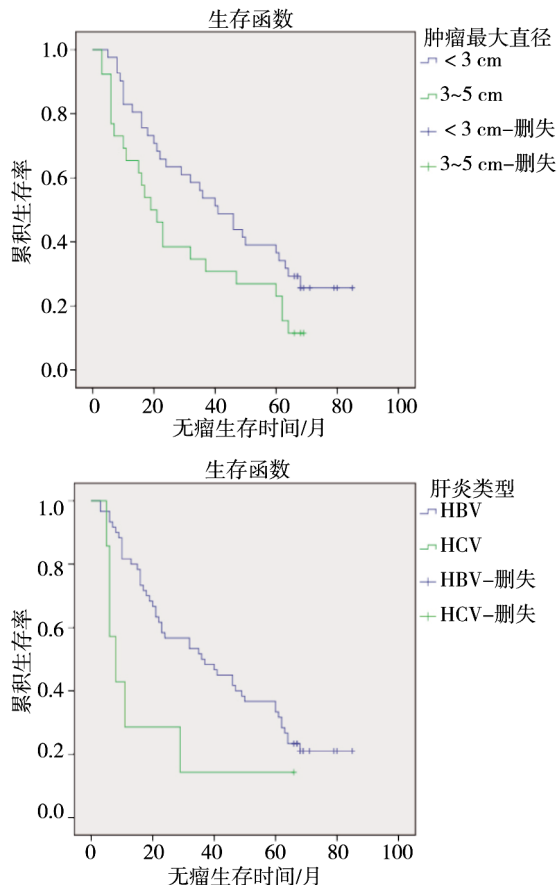


图 2 不同肿瘤最大直径和肝炎类型患者无瘤生存率曲线图

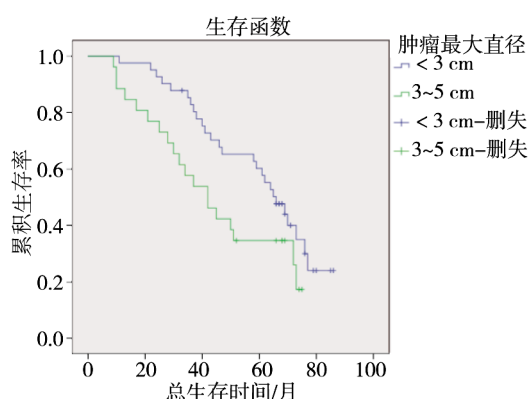


图3 不同肿瘤最大直径患者总生存率曲线图

创伤耐受程度低等因素限制了老年 HCC 患者接受外科治疗的可行性,而局部热消融被认为是外科手术之外治疗 HCC 最有效方式,且安全性理想^[11-12],可作为老年 HCC 患者首选治疗方式。RFA 治疗老年 HCC 疗效已被多项研究肯定^[3-5],MWA 相对于 RFA 可产生更高的瘤内温度,更大消融范围,对肿瘤治疗及长期预后与 RFA 相当^[6,13]。

既往研究报道 MWA 治疗早期 HCC 的 CA 率为 97%^[13]。本组 67 例患者 75 个肿瘤中仅 2 个肿瘤因位置特殊未完全消融,CA 率为 97.3%,与之前报道相似。老年患者对疼痛耐受能力较弱,消融过程中应适当降低微波输出功率,延长作用时间,可在减轻术中疼痛的同时确保足够的消融范围。MWA 安全性高,Liang 等^[14]研究显示 MWA 治疗肝癌术后严重并发症发生率为 2.6%,本研究中仅 1 例患者术后出现大量腹水(经保肝、利尿、输注白蛋白等处理后腹水消退),严重并发症发生率为 1.5%。因此,术前严格把握适应证,积极治疗并控制基础疾病;对位置特殊肿瘤选择相对安全的穿刺途径,多点多层消融,术中谨慎操作,可在保证 CA 的同时降低并发症风险^[15]。

年龄作为 HCC 治疗后长期生存时间的影响因素,存在一定争议^[3-5,16]。Zhang 等^[5]比较老年(>70 岁)和非老年 HCC 患者接受 RFA 治疗的生存预后,老年组 1、3、5 年生存率分别为 91.36%、70.37%、48.15%,非老年组对应的生存率分别为 95.34%、73.48%、52.33%,两组差异无明显统计学意义($P=0.201$)。然而,Kao 等^[17]对 258 例接受 RFA 的 HCC 患者作预后因素分析,结果显示年龄>65 岁是总生存率的独立风险因素。此外,有研究比较老年(>65 岁)HCC 患者接受 RFA 和外科手术的疗效,RFA 组术后 1、3、5 年总生存率分别为 93.2%、71.1%、55.2%,外科手术组对应的总生存率分别为 88.8%、

62.8%、51.9%,两组差异无明显统计学意义($P=0.305$);RFA 组术后 1、3、5 年无瘤生存率分别为 84.1%、62.7%、35.5%,外科手术组对应的无瘤生存率分别为 76.7%、39.3%、33.1%,RFA 组较外科手术组无瘤生存率高($P=0.035$)^[4]。本研究中老年早期 HCC 患者接受 MWA 治疗后 1、3、5 年总生存率和无瘤生存率分别为 92.5%、73.0%、50.1%和 76.1%、47.8%、34.3%,与之前 RFA 治疗老年 HCC 研究结果相似。但结果反映出老年早期 HCC 患者无瘤生存率明显较低,考虑可能原因是老年 HCC 患者患肝硬化时间较长,肝内存在较多硬化结节,因而复发风险相对于中青年患者高。

慢性 HCV 感染在我国的发病率较慢性 HBV 感染低,但 HCV 感染相关 HCC 复发率高^[18-19]。本研究中 HCV 感染患者无瘤生存时间明显较 HBV 感染患者低,是影响无瘤生存率显著危险因素。肿瘤直径已被多项研究证明是影响 HCC 患者长期预后的不良因素^[20-22],本研究结果显示肿瘤直径 ≥ 3 cm 是同时影响总生存率和无瘤生存率的独立危险因素。3~5 cm 作为中等大小肿瘤,对其完全消融难度较大,且 ≥ 3 cm 肿瘤中可能存在更多低分化部分和更高的微血管侵犯风险^[23]。因此,消融治疗 3~5 cm 单发 HCC 时应增加消融作用时间,扩大消融范围,避免复发风险。

本研究局限性在于患者数较少,还需进一步积累;由于存在针道播散风险,无一例患者经病理证实,存在诊断偏倚可能。就现有结果而言,MWA 是治疗老年早期 HCC 患者安全有效的治疗方式。

[参考文献]

- [1] 叶胜龙,秦叔逵,吴孟超,等.原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J].中国消化内镜,2009,25:40-51.
- [2] Lee SH, Choi HC, Jeong SH, et al. Hepatocellular carcinoma in older adults: clinical features, treatments, and survival[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59: 241-250.
- [3] Hiraoka A, Michitaka K, Horiike N, et al. Radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma in elderly patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25: 403-407.
- [4] Peng ZW, Liu FR, Ye S, et al. Radiofrequency ablation versus open hepatic resection for elderly patients (> 65 years) with very early or early hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2013, 119: 3812-3820.
- [5] Zhang F, Wu G, Sun H, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in elderly patients fitting the Milan criteria: a single centre with 13 years experience[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30: 471-479.

- [6] Qian GJ, Wang N, Shen Q, et al. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22: 1983-1990.
- [7] Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, et al. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28: 3429-3434.
- [8] 李晓峰, 钱国军, 张 磊, 等. 微波高功率条件下消融原发性肝癌的初步研究[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 974-978.
- [9] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1020-1022.
- [10] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years[J]. *Ann Surg*, 2001, 234: 63-70.
- [11] Fang Y, Chen W, Liang X, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29: 193-200.
- [12] Shi J, Sun Q, Wang Y, et al. Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29: 1500-1507.
- [13] Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis[J]. *Ann Surg*, 2014, 259: 1195-1200.
- [14] Liang P, Wang Y, Yu X, et al. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation-complications among cohort of 1136 patients[J]. *Radiology*, 2009, 251: 933-940.
- [15] 沈 强, 王 能, 盛月红, 等. 高功率微波消融治疗近大血管肝细胞癌 33 例[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 391-394.
- [16] Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, et al. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience[J]. *Gut*, 2010, 59: 387-396.
- [17] Kao WY, Chiou YY, Hung HH, et al. Younger hepatocellular carcinoma patients have better prognosis after percutaneous radiofrequency ablation therapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46: 62-70.
- [18] Choi GH, Kim DH, Kang CM, et al. Prognostic factors and optimal treatment strategy for intrahepatic nodular recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 618-629.
- [19] Franssen B, Alshebeeb K, Tabrizian P, et al. Differences in surgical outcomes between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of a single North American center[J]. *Ann Surg*, 2014, 260: 650-656.
- [20] Santambrogio R, Costa M, Barabino M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with laparoscopic thermal ablation[J]. *Surg Endosc*, 2012, 26: 1108-1115.
- [21] Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis[J]. *Radiology*, 2014, 270: 900-909.
- [22] Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinico-pathologic features[J]. *Cancer*, 2002, 95: 1931-1937.
- [23] McHugh PP, Gilbert J, Vera S, et al. Alpha-fetoprotein and tumour size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma[J]. *HPB(Oxford)*, 2010, 12: 56-61.

(收稿日期:2015-09-15)

(本文编辑:边 皓)