

· 论著 ·

TACE联合微波消融术治疗不可切除孤立性肝癌的安全性及疗效研究

马军伟*

新乡医学院第三附属医院介入诊疗科(河南 新乡 453003)

【摘要】目的 探索TACE联合微波消融术治疗不可切除孤立性肝癌的安全性及疗效。方法 选择65例不可切除孤立性肝癌患者为试验对象,根据随机数字表法分2组,观察组32例采用TACE联合微波消融术治疗,对照组33例采用TACE联合射频消融术治疗,并比较两组免疫功能、疾病控制率,同时随访12个月,计算生存时间和生存率。结果 观察组治疗后12周的CD4⁺/CD8⁺(1.78±0.45)、CD8⁺(24.12±2.11)%、CD4⁺(43.68±3.26)%、CD3⁺(67.82±4.49)%改善情况优于对照组($P<0.05$),治疗后4周的疾病缓解率50.00%、治疗后8周的疾病缓解率71.88%、治疗后12周的疾病缓解率93.75%,均高于对照组($P<0.05$)。经随访12个月,观察组生存率93.75%高于对照组($P<0.05$),生存时间(10.37±0.44)个月长于对照组($P<0.05$)。结论 对不可切除孤立性肝癌患者实施TACE联合微波消融术治疗,可提高疾病控制率,延长生存时间。

【关键词】TACE;微波消融术;肝癌;安全性

【中图分类号】R979.1; R736

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.07.022

Study on the Safety and Efficacy of TACE Combined with Microwave Ablation in the Treatment of Unresectable Solitary Liver Cancer

MA Jun-wei*

Department of Interventional Clinic, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the safety and efficacy of TACE combined with microwave ablation in the treatment of unresectable solitary liver cancer.

Methods 65 patients with unresectable solitary liver cancer were selected as experimental subjects and divided into 2 groups according to the random number table method. 32 cases in the observation group were treated with TACE combined with microwave ablation, and 33 cases in the control group were treated with TACE combined with radiofrequency ablation, and compared The immune function and disease control rate of the two groups were followed up for 12 months at the same time to calculate the survival time and survival rate. **Results** The improvement of CD4⁺/CD8⁺ (1.78±0.45), CD8⁺ (24.12±2.11)%, CD4⁺ (43.68±3.26)%, and CD3⁺ (67.82±4.49)% of the observation group at 12 weeks after treatment was better than that of the control group ($P<0.05$), the disease remission rate at 4 weeks after treatment was 50.00%, the disease remission rate at 8 weeks after treatment was 71.88%, and the disease remission rate at 12 weeks after treatment was 93.75%, which were higher than those of the control group ($P<0.05$). After 12 months of follow-up, the survival rate of the observation group was 93.75% higher than that of the control group ($P<0.05$), and the survival time (10.37±0.44) months was longer than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** TACE combined with microwave ablation for patients with unresectable solitary liver cancer can improve disease control rate and prolong survival time.

Keywords: TACE; Microwave Ablation; Liver Cancer; Safety

肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一,经流行病学调查^[1],发病率位居全球癌症第五位,由于早期症状不具有特异性,故确诊时已处于中晚期,同时伴有肝硬化,推挤重要器官结构,严重影响肝脏储备功能,因此已丧失最佳手术时机,常以姑息性综合治疗为主^[2]。局部消融已成为肝癌主要方式,其中微波消融技术发展迅速,可完全性灭活小癌细胞,已成为该病一线治疗措施^[3],但该项技术对大肝癌作用性欠佳,由于大肝癌血供丰富、癌体积大,导致部分组织在治疗时热量损失,存在完全灭活困难,故部分学者建议联合动脉化疗栓塞(TACE),从而减少或阻断大肝癌血供,提高临床治疗效果^[4]。目前关于TACE联合微波消融术的治疗效果已得到多项报道证实,但较少学者推广于不可切除孤立性肝癌中,基于此本文就此展开调查,并以术后疾病控制率、安全性、生存时间作为预后评估指标,进一步探索该项治疗方式在不可切除孤立性肝癌患者中的作用性。具体如下文。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将65例不可切除孤立性肝癌患者作为试验对象,根据随机数字表法分两组(观察组和对照组),此次试验均在2015年5月至2020年5月期间完成。观察组男性17例,女性15例,平均肿瘤大小(5.32±2.21)cm,平均年龄(48.96±7.33)岁;肝功能分级:A级16例,B级16例;病灶部位:肝左叶11例,肝右叶21例。对照组男性23例,女性10例,平均肿瘤大小(5.41±2.33)cm,平均年龄(48.87±7.41)岁;肝功能分级:A级21例,B级12例;病灶部位:肝左叶13例,肝右叶20例。两组资料不具备统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 符合《2010年美国肝病研究学会肝癌诊治指南要点介绍》^[5]中关于不可切除孤立性肝癌诊断标准,存在乏力、纳差、腹胀、肝区疼痛、上腹部包块、消瘦等症状。

纳入标准:经影像学检查,病灶边缘清楚,包膜完整;病灶3~10cm,肝功能分级A级、B级;未接受过其他相关治疗;预计生存时间≥3个月;符合手术适应证;签署书面知

【第一作者】马军伟,男,主治医师,主要研究方向:肝癌,肝血管瘤等良恶性肿瘤,梗阻性黄疸,外周血管疾病介入治疗。E-mail: mjjw19830126@163.com

【通讯作者】马军伟

情同意书；均有合适的经皮穿刺进针通路。排除标准：合并难以控制的严重感染；合并下腔静脉癌栓或完全性肝门静脉者；酒精过敏或碘化油过敏者。

1.3 治疗方法

1.3.1 TACE 术前分别禁食、禁水6h、2h，建立静脉通道、局麻，采用SELDINGER穿刺法，将5F鞘管、螺旋导管插入，在肠系膜及腹腔干行动脉造影，必要时配合右膈造影，明确肿瘤数量、大小、位置、供血及门脉通畅情况，随后插管供血动脉，注入80~100mg顺铂+20~40mg吡柔比星，注入时间超过15min，再用吸收性明胶海绵和超液化碘油栓塞肝动脉。每4周治疗1次，连续治疗12周。

1.3.2 射频消融术 TACE治疗后4周行射频消融术，术前评估患者全身状况、病情，在超声定位下，根据肿瘤大小决定电极针数目，采用局麻(利于利多卡因)，将射频电极经皮穿刺入肿瘤，推出电极子针，设置时间15~20min，温度维持90℃~100℃，微波仪功率30~90W，选择多次叠加方式消融，消融超过肿瘤边缘1.0cm。

1.3.3 微波消融术 TACE治疗后4周行微波消融术，在超声引导下，将微波聚能刀置入病灶内，根据患者具体情况以及肿瘤位置、大小选择微波消融作用时间和功率，时间一般维持在6~12min，功率80~100W，启动微波辐射，消融同时行动态心电监护。

1.4 观察指标 (1)比较T淋巴细胞亚群，分别在治疗前、治疗后12周抽取受检者5mL肘静脉血，离心，1500r/min，10min，使用酶联免疫吸附法检测CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺水平；(2)比较治疗期间不良反应；(3)随访12个月，统计生存率，计算平均生存时间。

1.5 疗效判定标准^[6] 评估治疗后12周的实体瘤疗效：疾病控制率=完全缓解(CR)率+部分缓解(PR)率+疾病稳定(SD)率。CR：经造影检查，病灶完全消失；PR：病灶直径缩小≥30%；SD：未出现新病灶，直径缩小<30%；进展(PD)：出现新病灶。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件处理，计数资料行独立样本 χ^2 检验或广义方程分析，用(%)表示，采用Kaplan-

Meier生存曲线分析生存率，以Log Rank(Mantel-Cox)检验差异性；计量资料符合正态分布，用($\bar{x} \pm s$)表示，行t检验， $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组T淋巴细胞亚群比较 两组比较治疗前T淋巴细胞亚群水平差异无统计学意义($P>0.05$)，观察组治疗后12周的CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺改善情况优于对照组($P<0.05$)，如表1所示。

表1 对比T淋巴细胞亚群水平

组别	时间	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD3 ⁺ (%)
观察组	治疗前	1.05±0.12	30.48±3.23	32.15±2.22	56.13±3.32
	治疗后12周	1.78±0.45	24.12±2.11	43.68±3.26	67.82±4.49
	前-后	0.72±0.21	6.63±1.47	11.17±1.11	11.25±2.31
对照组	治疗前	1.09±0.10	30.59±3.54	32.39±2.49	56.49±3.41
	治疗后12周	1.43±0.24	26.74±2.17	38.46±2.25	62.28±3.33
	前-后	1.37±0.11	4.52±1.12	6.15±1.17	6.44±1.17
t值		15.700	6.522	17.735	10.639
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 疾病控制率比较 广义估计方程分析：Wald $\chi^2=5.471$ ， $P=0.039$ ，OR=e1.124=3.347，95%置信区间为(e0.253，e1.745)=(0.856，5.123)，提示两组对比治疗后4周、8周、12周的疾病缓解率差异具有统计学意义($\chi^2=4.628$ ； $P=0.031$)、($\chi^2=4.670$ ； $P=0.031$)、($\chi^2=5.107$ ； $P=0.024$)；时点方面，Wald $\chi^2=21.478$ ， $P<0.001$ 。具体见表2~3。

表2 对比疾病控制率

组别	例数	疾病控制率[n(%)]		
		治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周
观察组	32	16(50.00)	23(71.88)	30(93.75)
对照组	33	8(24.24)	15(45.45)	24(72.73)
χ^2 值		Wald $\chi^2_{\text{组别}}=5.471$ ，Wald $\chi^2_{\text{时点}}=21.478$		
P值		$P_{\text{组别}}=0.039$ ， $P_{\text{时点}}<0.001$		

表3 两组广义方程参数估计值

参数	B	标准错误	95% Wald 置信区间		假设检验		
			下限	上限	Wald χ^2 值	自由度	显著性
(截距)	0.143	0.2985	-0.489	0.658	0.257	1	0.631
观察组	1.124	0.3985	0.253	1.745	5.587	1	0.022
对照组	0 ^a						
治疗后4周	-1.125	0.2101	-1.413	-0.698	23.965	1	0.001
治疗后8周	-0.663	0.1854		-0.453	13.745	1	0.000
治疗后12周	0 ^a						

2.3 比较不良反应 观察组治疗期间出现右侧胸腔积液1例，少量腹水1例，总计6.25%(2/32)；对照组治疗期间出现恶心呕吐2例，一过性肝功能异常1例，皮肤烫伤1例，胸腔积液1例，总计15.15%(5/33)。两组比较治疗期间不良反应发生率

差异无统计学意义($\chi^2=1.340$ ； $P=0.247$)。

2.4 两组生存情况比较 观察组1年后生存率高于对照组，生存时间长于对照组($P<0.05$)，具体如表4~5所示。经Kaplan-Meier生存分析显示，随时间延长，患者平均生存率越低，如图1。

表4 对比生存率和生存时间

组别	例数	1年后生存率[n(%)]	生存时间(月)
观察组	32	30(93.75)	10.37±0.44
对照组	33	25(75.76)	8.31±1.05
t/χ ² 值		4.818	10.257
P值		0.028	<0.001

表5 1年后生存率平均值分析

组别	1年后生存率平均值(E)		95% 置信区间		Log Rank	
	估算	标准误	下限	上限	χ ²	P
观察组	10.147	0.072	10.295	10.321	8.412	0.001
对照组	7.854	0.241	8.565	8.595		
总体	8.542	0.102	9.214	9.856		

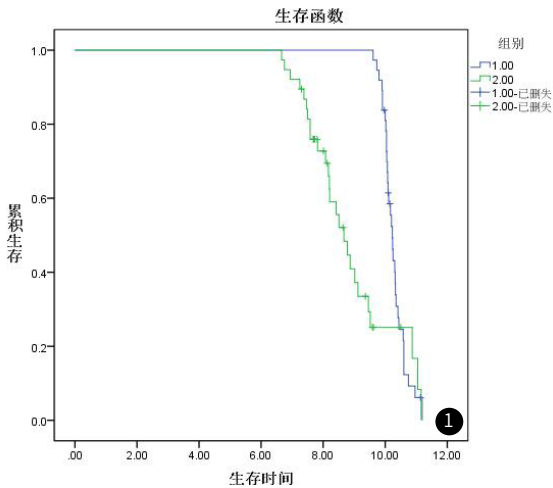


图1 两组患者的Kaplan—Meier分析

3 讨论

不可切除孤立性肝癌大部分为大肝癌类病变，通常呈膨胀性生长，预后较差，平均生存时间仅6个月，为了延长患者生存时间，需合理选择一项治疗手段^[7]。目前常用方法为消融、化疗、放疗、TACE等，其中化疗、放疗虽可控制癌变因子转移，但副毒反应较高，且整体疗效欠佳；消融是小肝癌患者一线治疗方案，能够阻断癌细胞血供，但对于大肝癌无法完全阻断血供，单用效果欠佳^[8]；TACE作为大肝癌主要手段，可杀死癌细胞，且对正常肝组织损伤小，但巨块型肝癌常伴随丰富侧枝血供，极易造成血供不完全阻断，出现异位栓塞，导致单用效果欠佳^[9]。

分析本次结果，两组接受治疗后，疾病控制率均随着治疗时间而上升，说明TACE联合消融治疗能够有效杀伤癌细胞，使得大部分肿瘤组织缺血性坏死，且相比于全身用药，减少不良反应，但观察组各时间段疾病控制率更低于对照组，说明TACE联合微波消融术更能够使残留瘤细胞全面坏死，提高疾病控制率。推测原因在于射频消融术产生的热效应不足以在短期消除癌组织，且肝脏为双血供器官，血运丰富，使得射频消融热量很快被带走，导致局部无法达到理想高温，无法达到凝固性坏死^[10]。而微波消融术是指利用微波

天线将高频电磁场引入肿瘤内部，有效使得体内相互碰撞摩擦、在电磁场作用下使离子、电分子往返运动，使得肿瘤凝固坏死，联合TACE能够通过肿瘤血管内灌注化疗，使得结构、代谢组织功能紊乱，破坏细胞膜，并填入碘油，有效杀死肿瘤细胞^[11]。同时，有研究表明^[12]，肿瘤细胞常因免疫逃逸而无限增殖、分化，故需在治疗期间，注重免疫功能指标检测，以便评估预后情况，其中T淋巴细胞是免疫功能核心因子，能够准确反映机体免疫功能。本次结果显示，观察组治疗后12周的CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺优于对照组，说明微波消融术联合TACE更能够改善细胞免疫功能，减轻对周围正常组织损伤，利于机体功能恢复^[13-14]。从远期疗效分析，观察组1年内生存率高于对照组，平均生存时间长于对照组，说明TACE联合微波消融术治疗近远期疗效均显著。推测原因在于：微波消融术不受炭化、组织干燥、电流传导影响，能够通过热凝效应，更彻底消融病灶，联合TACE，更好减少热量损失和血流灌注，扩大消融范围、效果^[15]。

综上所述，TACE联合微波消融术具有疗效显著、安全性高的特点，运用于不可切除孤立性肝癌患者中效果显著，可改善机体免疫功能，有效杀死肿瘤细胞，延长生存时间。

参考文献

- [1] 罗华兵. 103例中西医结合治疗肝癌疗效观察[J]. 罕少疾病杂志, 2016, 23(5): 31-33.
- [2] 余守江, 王国兴, 马兰芳. TACE联合微波消融对原发性肝癌患者肿瘤组织灌注, 免疫功能及预后的影响[J]. 肝脏, 2020, 25(3): 294-296.
- [3] 植彪, 陈勇, 牛翔科, 等. TACE联合微波消融加索拉菲尼治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效分析[J]. 四川医学, 2020, 41(10): 64-68.
- [4] 吴洁, 董刚, 刘婷婷, 等. 冷循环微波消融联合TACE术治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 肝脏, 2020, 25(10): 44-47.
- [5] 金生. 2010年美国肝病研究学会肝癌诊治指南要点介绍[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(3): 227, 240.
- [6] 陈奇峰, 贾振宇, 杨正强, 等. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融与单独肝动脉化疗栓塞治疗大肝癌疗效meta分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(3): 225-231.
- [7] 胡清雯, 钱国军. 冷循环微波消融结合TACE治疗肝癌的临床效果观察[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(1): 125-128.
- [8] 董健, 陈奇峰, 夏金国, 等. TACE联合微波消融对比单独TACE治疗>5cm原发性肝癌的倾向性匹配分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(10): 894-898.
- [9] 杨立新, 赵天慧, 魏强, 等. 超声引导下微波消融联合TACE治疗晚期原发性肝癌的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(5): 428-432.
- [10] 郭江, 李洪璐, 李常青. TACE联合微波消融治疗中晚期肝癌的临床疗效分析[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(2): 63-66.
- [11] Sotirchos V S, Fujisawa S, Vakiani E, et al. Fluorescent tissue assessment of colorectal cancer liver metastases ablation zone: A potential real-time biomarker of complete tumor ablation[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(6): 1833-1840.
- [12] 闫春晓, 武利萍, 王航宇, 等. 肝动脉栓塞联合微波消融治疗肝癌的近远期疗效评价[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(5): 25-27.
- [13] 于锋, 万文博. 超声引导下微波消融术联合TACE治疗特殊部位中晚期原发性肝癌的疗效及安全性分析[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(6): 479-480.
- [14] 杨嘉文. ACE分别联合微波消融, 125I放射性粒子植入及阿帕替尼靶向治疗大肝癌的疗效比较[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8): 1190-1194.
- [15] Camacho J C, Petre E N, Sofocleous C T. Thermal ablation of metastatic colon cancer to the liver[J]. Semin Intervent Radiol, 2019, 36(4): 310-318.

(收稿日期: 2021-09-06)