

超声波辅助下微波介入消融医治肝演变为癌的临床分析研究

姓 名： 曹 伟 田

2017 年 1 月

前 言

肝癌晚期作为国内到处可见的恶性肿瘤疾病，发病率及病死率排名恶性肿瘤第二，按发病原因分为原发性肝癌晚期和肝转移癌晚期两种。原发性肝癌晚期是来源于肝细胞组织或者其胆管上皮细胞组织的癌变。继发性肝癌晚期又为肝转移癌（metastatic liver cancer, MLC），许多脏器肿瘤病变均可转移至肝脏，尤其是腹部脏器肿瘤如胃肿瘤病变、大肠肿瘤病变、胆囊肿瘤病变、胰腺肿瘤病变等。在我国仅大肠肿瘤病变晚期发病率约为 20.6/10 万，其中 60%~71%的大肠肿瘤病变晚期最终会发生肝脏转移，其中大肠肿瘤病变晚期被发现查出时超过 10%且小于 20%的病人早已觉察到肝演变。医务工作者们一直在寻求有效的抑制方法，到目前为止，手术治疗是最佳治疗方法。但许多患者发现患病时已是晚期、肿瘤多发、远处转移、肝功能差体或伴有相关疾病如心脏病、高血压等不能耐受手术治，以致于做过做手术的绝佳时机或者病人放弃医治，尤其是转移性肝癌晚期病人。不能手术医治的病人多接受局部医治占主流的混合疗法。

最近几年，肿瘤局部热治疗技术作为局部治疗新技术在临床的广泛应用并迅猛发展，这为抑制肿瘤病变的斗争掀开了新的一页。目前肿瘤局部热消融介入医治技术在医学中的应用主要呈现如下方式：划分为微波介入消融、射频介入消融、激光辐射消融、高强能量超声及纳米刀，它们在临床医学中得到广泛应用。它们呈现出零创伤、消融治疗范围能够预测、安全无副作用、患者能承受、效果明晰、可多次利用等好处。进一步讲，微波介入消融和射频介入消融在临床医学中应用十分普遍，然而以上两种产生热能量原理迥异。微波介入消融基本原理是将高能量微波借助电缆，将微波输送到人体组织内，以便使人体组织中带电离子和极性分子处在微波磁场内并相继产生振动和极化旋转运动，然后利用分子及离子的不规则热运动及持续不断的摩擦碰撞产生足够强大的热能量，进而致使组织细胞接受到热损伤干扰。

Seki T^[1]开始从事医治小肝癌肿瘤病变的研究是在二十世纪九十年代，该研究的主导治疗技术是利用超声辅助下经皮微波消融术，自这一天开始，微波介入消融技术医治肝癌肿瘤病变晚期已在临床医学上实施20多年了，并取得了显著的成果。董宝玮等利用皮微波介入消融术治疗216位肝癌晚期病人，且该批病人的原发肝细胞直径均小于等于5.0cm，跟踪该批病人观察表明，微波介入消融后的肿瘤机体病变效果十分可观，完全灭活率为95.64%之最，患者1、2、3、4和5年的累计存活率分别可以达到为94.87%、88.81%、80.44%、74.97%和68.63%，多数患者治效果果很不错而且几乎没有发生不可控的后遗症。何文等对大肝肿瘤病变微波介入消融的病人进行了临床研究发现微波介入消融可以大大降低肿瘤病变，大大延续病人的存活时间，进而有助于大大改善肝癌病变者的生存状态。

肝脏具有双重血供，是肿瘤常见的转移器官，而且出现肝转移患者已属肿瘤晚期，多数无法手术治疗。微创介入治疗具有效果明显、损伤几乎觉察不到、多次应用效果显著等好处，在肝转移癌的综合治疗中起到举足轻重的作用^[2]。微波介入消融作为微创介入治疗的主导疗法之一，但目下分析研究多聚焦在原发性肝癌晚期的微波介入消融。本研究例拟通过回顾性分析临床病例，对肝转移癌的微波消融进行研究，探讨肝转移癌微波消融的效果及影响因素。

第一章

超声辅助下微波介入消融医治肝演变为癌症的效果分析

肝脏为肿瘤转移常见目标器官,肿瘤转移至肝脏属晚期,未经治疗患者生存周期短 [3]。由于肿瘤及患者自身条件限制,肝转移瘤切除率低,因此肝转移癌需要一种有效的非手术方法。微波介入消融术慢慢在临床医学中得到大力推广并普遍应用,成为被公认为一种崭新的治疗方式。在本报告中,我们对超声辅助下经皮微波介入消融治疗肝演变为癌的效果进行综合分析,整理如下。

一、资料与方法

1.入组标准:

1) 2009年初至2015年底在我院就诊,经病理证实为肝转移癌病人。

2) 病灶为新生病灶,未经射频消融、微波消融、肝动脉栓塞、酒精硬化治疗等局部治疗。

3) 经微波介入消融治疗的肝演变为癌。

4) 病灶距离重要器官或组织距离 $> 0.5\text{ cm}$ 重要脏器或组织指:肝脏的门静脉主干及其第1级、第2级分支,肝静脉,胆囊、肝脏的包膜。

5) 引导方式为超声引导,工作频率为2450MHz

2.排除标准:

1) 随访时间小于3个月。

2) 肝功能Child分级C级(Child-Pugh改良分分级法)

3) 出现门静脉或肝静脉癌堵塞栓

3.入组患者临床资料:

按上述标准,入组患者共计98个,男45个,女53个。年龄34~85岁,平均年龄 60 ± 11.6 岁。原发肿瘤分布:22个乳房癌,42个大肠癌,4个胃癌,6个原发性肝癌,2个胆囊癌,5个胰腺癌,3个鼻咽癌,5个例肺癌,2个食道癌,1个宫颈癌,1个输尿管癌,1个喉癌,1个前列腺癌,1个肉瘤,1个纵膈精原细胞瘤,1个来源不明。

共计进行98次微波消融,医治260个病灶,包括单发病灶41个,多发病灶219个。病灶大小计算以病灶最大径为标准。病灶大小0.5~11.7cm,平均 2.5 ± 1.7 cm,其中 $< 1\text{cm}$ 病灶23个,1cm~2cm病灶97个,2~3cm病灶62个,3~4cm病灶30个,4~5cm病灶22个,5~6cm病灶13个,6~7cm病灶4个,7~8cm病灶7个,8~9cm病灶1个,11~12cm病灶1个。原发肿瘤分布:乳房癌68个病灶,大肠癌

112 个病灶，胃癌 8 个，原发性肝脏 15 个，胆囊癌 7 个，胰腺癌 8 个，鼻咽癌 10 个，肺癌 7 个，食道癌 6 个，宫颈癌 1 个，输尿管癌 1 个，喉癌 1 个，前列腺癌 1 个，肉瘤 2 个，纵膈精原细胞瘤 2 个，来源不明 1 个。

4.仪器：

(1) KY-2000 型微波治疗仪内置水冷循环系统，工作频率为 2450MHz 和 915MHz，输出功率 1~100W，该仪器由南京康友微波能应用研究院研发，使用 KY-2450A 型微波消融针。KY-2450A 型微波消融针为硬质裂隙水冷型微波针，由手柄、射频同轴链接器等。

(2) GE voloson EXPRET 及 GE E8 超声诊断仪，采用 3.0~5.0MHz 低频凸阵探头，配备穿刺引导系统。

5.治疗方法：

术前对患者的病史做了详细的询问，并为患者做了细致的体格检查，以便更加充分的了解患者的病情进展情况和心理现状。患者行影像学要检查了解病人身体健康状况，需要检查如下几个方面：比如诊断病灶的大小、数量、位置及行血、尿常规、凝血功能、肝肾功能、相关肿瘤标记物、胸片及心电图等。同时对患者及其家属详细介绍治疗的目的、治疗的过程、治疗要面临的风险、可能发生的后遗症及防范策略等，得到患者及家属的同意并于手术知情同意书上签字。

动手术前需提前 8~12 小时勿饮食，提前 4 小时勿饮水，术前给予维生素 K 和立止血，建立静脉通道。

术中根据病变的部位，患者采取仰卧位或侧卧位，局部消毒、铺巾、利多卡因局部麻醉，辅以芬太尼和咪达唑仑静脉麻醉，超声扫超明确进针点及路径。超声引导下 18G 活检装置进入肿块内取出组织 2~3 条。超声引导下微波针经皮穿刺进入肿瘤最深部，布针范围应从热场三维空间上完全覆盖病变区，通过从深到浅逐渐消融、多个接触点多部位消融。有效消融范围应包括肿块及肿块边缘 0.5cm 的完好肝脏组织。将直径小于 2 cm 的病灶准备运用单针穿刺消融技术。直径 >2cm 使用多针组合穿刺消融，完成 1 点消融后针尖后退 1cm 或重新布针再次消融，重复直至有效消融范围。另外为避免出血及针道转移类似问题的发生，引起不必要的麻烦，医务工作者应在每次退针时对针道做短时高功率消融处理。

术后，给予心率、呼吸、血压监护，密切注意血压等生命体征，注意有无腹痛等不适。

6.评价标准：

手术后等待 1 周做超声检查，后期追踪诊断，想要确切的明确局部效果，需经过 1 个月及 3 个月做超声或增强 CT/MRI。超声造影、增强 CT\MRI 动脉期、延迟期、门脉期完全无加强，为完全消融；消融区内看到造影剂充填，为消融不

全。判定局部效果后定期跟踪核查，每间隔 3 个月行影像学及肿瘤相关标志物检查，6 个月之后每半年检查一次。1 月内消融区内出现消融不全为残留，1 月后如消融区域内出现新病灶时判定为局部复发。

生存分析：生存时间起点为病人初次微波消融时间，终点为病人死亡、存活到随访终止时间。随访终止时间为 2016 年 6 月 30 日。

7.统计学处理：采用 spss19.0统计软件。计量资料以均数±标准差表示，计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。生存曲线采用寿命表方法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结果

1.局部近期效果：

全组 98 例 260 个病灶，共进行 98 次微波消融。随访时间为 3~84 个月，估计平均跟踪调查时间为 17.6 个月。

完全消融 203 个，完全消融率 78.1%，不完全消融，57 个，不完全消融率 21.9%。

<1cm 病灶 23 个，完全消融 23 个，完全消融率 100%。1cm~2cm 病灶 97 个，完全消融 95 个，完全消融率 98%。2~3cm 病灶 62 个，完全消融 57 个，完全消融率 92%。3~4cm 病灶 30 个，完全消融 21 个，完全消融率 70%。4~5cm 病灶 22 个，完全消融 7 个，完全消融率 32%。5~6cm 病灶 13 个，完全消融 0 个，完全消融率 0%。6~7cm 病灶 4 个，完全消融 0 个，完全消融率 0%。7~8cm 病灶 7 个，完全消融 0 个，完全消融率 0%。8~9cm 病灶 1 个，完全消融 0 个，完全消融率 0%。1~12cm 病灶 1 个，完全消融 0 个，完全消融率 0%。

2.远期效果：

98 个患者，随访截止时 22 存活，54 个死亡，失访 22 个，患者生存时间 3~111 个月，中位数生存时间为 21 个月。

讨论

肝脏具有门脉及肝动脉的双重血供，易发生肿瘤的转移，仅直肠癌约 20% ~ 25% 的病人诊断时伴肝转移。对于肝转移癌，手术是唯一一个根治手段，但肝转移癌为肿瘤晚期而且常为多发，受制于病情及患者自身条件限制其中仅有 10% ~ 20% 适合肝切除术^[4]。介入治疗具有效果显著、损伤极其微小、重多次使用效果好等

优点，在肝演变为癌的综合治疗中起到不可忽视的作用 [5]。目前肝转移癌介入治疗方法有局部消融和血管内介入。局部消融的方法主要有以下几种，分别为射频消融术、微波消融术、冷冻治疗术、激光消融术、纳米刀消融术。微波消融占有价格低、消融范围广的优点在临床逐渐应用。

微波作为一种高频电磁波，其中波长在 $1\text{mm}\sim 1\text{m}$ 区间内，频率在 $300\text{MHz}\sim 300\text{GHz}$ 区间内，临床医学上普遍使用的微波频率一般为 915 MHz 、 2450MHz 。微波消融原理是从组织内导入天线，经微波辐射后，可使组织自身极性分子在微波电场的作用下做高速旋转运动，摩擦产生热量，局部组织因受热引起温度升高，可在局部组织内产生自中心向外围衰减的温度场，中心温度可以超过 145°C ，而当组织达到一定温度，细胞中的蛋白质变化产生凝固性坏死，从而使病变组织凝固坏死，进而促使癌瘤病变症状消失。微波消融术治疗肿瘤实际上是将病人做局部干扰热辐射治疗，完全促使凝固性坏死，使肿瘤毗邻血管组织迅速凝固形成一个反应区域带，从而阻止向肿瘤供血，同时还能避免肿瘤向其它机体演变，它的根本原理就是利用热效应 [6]。

Seki T [1] 开始从事医治小肝癌肿瘤病变的研究是在二十世纪九十年代，该研究的主导治疗技术是利用超声辅助下经皮微波消融术，自这一天开始，我国广大医务工作者积极学习、实践、开展微波消融术并取得可喜的结果。一项多中心的 1007 例患者的大样本研究 [7] 显示原发性肝癌晚期病人微波消融术后的第 1 年、第 3 年、第 5 年的存活率分别为 91% 、 72% 、 60% 。而在继发性肝癌晚期中微波消融的 1 年、3 年、5 年存活率分别为 $40\%\sim 91\%$ 、 $0\%\sim 57\%$ 、 $14\%\sim 32\%$ [8]。本研究显示肝转移癌微波消融术后的平均生存寿命为 21 个月，第 1 年的生存总数比例为 55% ，第 2 年的生存总数比例 32% ，第 3 年生存总数比例 25% ，第 1 年和第 2 年的生存概率可达 70% ，与上述研究基本一致。

本研究中的局部病灶效果确切完全消融率可达 78.1% ，其中直径 $< 3\text{cm}$ 的病灶完全消融率 96.2% ，直径 $3\sim 5\text{cm}$ 的病灶完全消融率 53.8% ，直径大于 5cm 的病灶完全消融率为 0% ，不同直径肿瘤的完全消融率之间存在一定的差异 ($P < 0.05$) 但根据直径进行细分比较时发现随病灶直径增加在直径分别达到 3cm 和 5cm 是相连组别间完全消融率才出现不同。

对于直径 $< 3\text{cm}$ 的病灶能取得良好消融效果，与文献结果相近 [9]，但对于直径大于 3cm 的肿块尤其是大于 5cm ，完全消融率显著降低。这与微波消融针的自

身特点有关,微波针治疗一定时间后加大功率或延长时间消融范围的增大是有限的。离体实验研究显示2450MHz 微波在距离天线20mm 以上区域的最高温度一般低于54℃。而54℃维持1分钟是细胞坏死温度。单针单点微波消融可以形成有效直径4cm 左右的有效毁损范围,除去周边5mm 安全带,适宜直径<3cm 的肿块的完全消融。本组直径<3cm 的病灶中共计7例消融不完全,其中3例位于肝右后叶近膈顶处,2位近肝内血管,1位靠近胆囊。对于近膈顶处的病灶由于受肋骨及肺的影响难以清晰显示,虽有超声引导,但微波针难以到达理想位置,造成消融不完全。人工胸腹水可以有效解决这个问题,Koda [10]使用人工胸水的方法使25例膈顶处病灶中的23例清楚显示,并使22例完全消融。丁建民等对106例人工胸腹水辅助下微波消融回顾性研究显示人工胸腹水能有效减少后遗症。

病灶直径大于3cm 需多点消融,需要单针多点反复消融或多针多点消融,尤其对于直径>5cm 的病灶。我们采用的微波治疗仪支持同时使用2根微波针,每根针有效直径4cm 左右的有效毁损范围,为保证消融效果每根针的消融范围需互相部分重叠,可形6~7cm 的消融范围,除去周边5mm 的安全带,适用于直径小于5cm 的病灶。然而二维超声的显示与肿瘤的三维结构存在差异,难以用事实证明消融范围完全覆盖肿瘤的三维空间,故很可能促使消融不完全,尤其对于大于5cm 的病灶。

所以不同直径的病灶可以实施不同的消融方式和目的,若病灶直径<3cm 应力求完全消融,若病灶直径位于3~5cm 之间应尽量完全消融,若病灶直径>5cm 可以分次消融或联合其他方式。

综上所述,超声干扰下微波介入消融医治肝演变为癌是有效的微创治疗手段,效果确切,尤其适用<3cm 的病灶。

第二部分

超声辅助下微波介入消融医治肝演变为癌近期效果影响因素分析

一、资料与方法

1.入组标准:

1) 2009年1月到2015年12月在上海市第五人民医院超声医学科行肝肿瘤微波消融患者。

2) 病灶为新发病灶, 未经射频消融、微波消融、肝动脉栓塞、酒精硬化治疗等局部治疗。

3) 病灶穿刺活检病理确诊为肝转移癌。

4) 引导方式为超声引导, 工作频率为 2450MHz

2.排除标准:

1) 随访时间小于3个月。

2) 肝功能Child分级C级

3) 出现门静脉或肝静脉癌栓

3.入组患者临床资料:

按上述标准, 入组患者共计129个, 男69个, 女60个。年龄29~85岁, 平均年龄 59.8 ± 12.1 岁。

原发肿瘤分布: 乳房癌24个, 大肠癌52个, 胃癌6个, 原发性肝癌晚期15个, 胆囊癌2个, 胰腺癌6个, 鼻咽癌3个, 肺癌8个, 肉瘤2个, 食道癌4个, 胆管癌1个, 宫颈癌1个, 输尿管癌1个, 喉癌1个, 前列腺癌1个, 纵膈精原细胞瘤1个, 来源不明1个。

366个病灶大小 $0.5 \sim 13.2$ cm, 平均 2.74 ± 1.90 cm。

<1cm 病灶29个, 直径在1~2cm 病灶121个, 直径在2~3cm 病灶89个, 直径在3~4cm 病灶52个, 直径在4~5cm 病灶29个, 直径在5~6cm 病灶22个, 直径6~7cm 病灶11个, 直径7~8cm 病灶7个, 直径8~9cm 病灶1个, 直径9~10cm 病灶1个, 直径10~11cm 病灶1个, 直径11~12cm 病灶1个, 直径12~13cm 病灶1个, 直径13-14cm 病灶1个。

病灶按距离重要器官或组织距离是否 > 5 mm 为标准, 将病灶分为安全组和危险组, 重要脏器或组织指: 肝脏的门静脉主干及门静脉的第1级、第2级分支, 肝静脉, 胆囊、肝脏的包膜。其中安全组260个, 危险组106个。

<1cm 病灶安全组 23 个，危险组 6 个；直径在 1~2cm 病灶安全组 97 个危险组 24 个；直径在 2~3cm 病灶安全组 62 个，危险组 27 个；直径在 3~4cm 病灶安全组 30 个，危险组 22 个；直径在 4~5cm 病灶安全组 44 个，危险组 7 个，直径在 5~6cm 病灶安全组 13 个，危险组 9 个；直径 6~7cm 病灶安全组 4 个，危险组 7 个；直径 7~8cm 病灶安全组 7 个，危险组 0 个；直径 8~9cm 病灶安全组 1 个，危险组 0 个；直径 9~10cm 安全组 0 个，危险组 1 个；直径 10~11cm 病灶安全组 0 个，危险组 1 个；直径 11~12cm 病灶安全组 1 个，危险组 0 个；直径 12~13cm 病灶安全组 0 个，危险组 1 个，直径 13-14cm 病灶安全组 0 个，危险组 1 个。

3.仪器:

(1) KY-2000 型微波治疗仪，内置水冷循环系统，工作频率为 2450MHz 和 915MHz，输出功率 1~100W，该仪器由南京康友微波能应用研究所研制，使用 KY-2450A 型微波消融针。KY-2450A 型微波消融针为硬质裂隙水冷型微波针，由手柄、射频同轴链接器等组成。

(2) GE voloson EXPRET 及 GE E8 超声诊断仪，采用 3.0~5.0MHz 低频凸阵探头，配备穿刺引导系统。

4.治疗方法:

同前

5.评价标准:

手术后经过 7 天做超声检查，30 天及 90 天做超声或加大 CT/MRI 判断局部效果。超声造影、加大 CT\MRI 动脉期、延迟期及门脉期完全无加大，为完全消融；消融区内看到造影剂充填，为消融不完全。判定局部效果后定期跟踪核查，每间隔 90 天做影像学及肿瘤相关标记物检查，180 天后每半年复查一次。30 天内消融区内看到消融不全为残留，30 天后若消融区域内看到新病灶可断定为局部复发。

6.统计学处理：采用 spss19.0 统计软件。检验水准 $\alpha = 0.05$

结果

1.局部近期效果:

全组 129 人 366 个病灶，共进行 183 次微波消融，平均每次微波消融治疗病灶数 2 个。完全消融 271 个，完全消融率 74.0%，不完全消融 95 个，不完全消融率 26.0%。

安全组 260 个，完全消融 203 个，完全消融率 78.1%，残留 57 个，不完全消融率 21.9%。危险组 106 个，完全消融 68 个，完全消融率 64.2%，残留 38 个，

不完全率 35.8%。

<1cm 病灶 29 个，完全消融 29 个，完全消融率 100%，不完全消融 0 个，不完全消融 0%。

1cm ≤ 直径 < 2cm 病灶 121 个，完全消融 117，完全消融率 96.7%，不完全消融 4 个，不完全消融率 3.3%。

2cm ≤ 直径 < 3cm 病灶 89 个，完全消融 77，完全消融率 86.5%，不完全消融 12 个，不完全消融率 13.5%。

3cm ≤ 直径 < 4cm 病灶 52 个，完全消融 31 个，完全消融率 60%，不完全消融 21 个，不完全消融率 40%。

4cm ≤ 直径 < 5cm 病灶 29 个，完全消融 12，完全消融率 41.3%，不完全消融 17 个，不完全消融率 58.7%。

5cm ≤ 直径 < 6cm 病灶 22 个，完全消融 3 个，完全消融率 13.6%，不完全消融 19 个，不完全消融率 86.4%。

6cm ≤ 直径 < 7cm 病灶 11 个，完全消融 2 个，完全消融率 18.2%，不完全消融 9 个，不完全消融率 81.8%。

7cm ≤ 直径 < 8cm 病灶 7 个，完全消融 0，完全消融率 0%，不完全消融 7 个，不完全消融率 100%。

8cm ≤ 直径 < 9cm 病灶 1 个，完全消融 0，完全消融率 0%，不完全消融 1 个，不完全消融率 100%。

9cm ≤ 直径 < 10cm 病灶 1 个，完全消融 0，完全消融率 0%，不完全消融 1 个，不完全消融率 100%。

10cm ≤ 直径病灶 4 个，完全消融 0，完全消融率 0%，不完全消融 4 个，不完全消融率 100%。

<3cm 病灶 239 个，完全消融 223 个，完全消融率 93%，不完全消融 16 个，不完全消融率 7%；3cm ≤ 直径 < 5cm 病灶 81 个，完全消融 43 个，完全消融率 53%，不完全消融 38 个，不完全消融率 47%；直径 ≥ 5cm 病灶 46 例，完全消融 6 例，完全消融率 13%，不完全消融 40 个，不完全消融率 87%。

2.影响近期效果的因素分析：

单因素分析：采用 χ^2 检验分析肝转移癌患者的年龄、性别、原发病灶部位、病灶的大小、病灶位置、病灶的数目对完全消融率的影响。分析结果表明病灶的大小、病灶所在位置对病灶的完全消融率的影响显著($p < 0.05$)，而患者的性别、年龄、肿瘤的原发部位及病灶的数目对病灶的完全消融率的影响在统计学上不显

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/338046113065007004>