

超声引导下微波消融治疗不同年龄段原发性肝癌生存分析

王建彬 梁 萍 于晓玲 程志刚 于 杰 于明安 刘方义

摘 要 **目的** 探讨超声引导下微波消融治疗不同年龄段原发性肝癌患者生存状态。**方法** 选取于 2008 年 1 月 1 日 ~ 2010 年 7 月 31 日间行超声引导下微波消融治疗的原发性肝癌患者,按年龄 ≤ 45 岁、46 ~ 64 岁、 ≥ 65 岁将患者分为青年组、中年组和老年组,复发、转移及生存率采用 Cox 多因素回归分析。**结果** 总共入组 336 例,失访 31 例,随访时间为 24 ~ 55 个月。3 组在性别、病灶数目、病灶大小、最大直径、基础肝病类型、病理分化程度、Child - pugh 分级、失访率等方面无差异,治疗后住院天数、主要不良反应及并发症方面亦无显著差异 ($P > 0.05$)。青年组、中年组、老年组的总的复发、转移率分别为 57.1% (32/56)、64.5% (118/183)、65.2% (43/66);总的病死率分别为 25.0% (14/56)、30.1% (55/183)、28.8% (19/66)。多因素 Cox 回归分析表明,3 组的无病生存及总生存情况无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论** 超声引导下微波消融治疗适合各年龄段的原发性肝癌患者,对于高龄、一般状况不能耐受手术和肝脏代偿功能不佳的患者,微波消融治疗相对安全,但需根据适应证和禁忌证对患者进行全面评估。

关键词 原发性肝癌 微波消融治疗 超声引导 年龄 生存分析

Survival Analysis of Primary Liver Cancer in Different Age after Ultrasound - guided Microwave Ablation. Wang Jianbin, Liang Ping, Yu Xiaoling, et al. Department of Interventional Ultrasound, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract Objective To study the survival of different age patients with primary liver cancer after ultrasound - guided percutaneous microwave ablation treatment. **Methods** From January 2008 to July 2010, all patients with primary liver cancer were received the ultrasound - guided percutaneous microwave ablation therapy. The groups were classified as three groups by age. **Results** In all 336 patients, 31 of them were lost to follow - up. There was no significant difference between three groups on gender, the number of lesions, lesion size, the maximum diameter, the type of liver disease, tumor differentiation, Child - Pugh classification, adverse reactions and complications ($P > 0.05$). The recurrence and metastasis rate of young group, middle - aged group, and elderly group were 57.1% (32/56), 64.5% (118/183), 65.2% (43/66), respectively. The mortality rates of the three groups were 25.0% (14/56), 30.1% (55/183), 28.8% (19/66). Multivariable Cox regression analysis showed that there was no significant difference among three groups in disease - free survival and overall survival ($P > 0.05$). **Conclusion** Ultrasound - guided percutaneous microwave ablation therapy suits for primary liver cancer patients of different age. But for patients with older age, poorly compensated liver function and who cannot tolerate surgery, microwave ablation is relative safety.

Key words Primary liver cancer; Microwave ablation; Ultrasound - guided; Age; Survival analysis

原发性肝癌是世界第二大致死性癌症^[1],中国每年新发肝癌患者数量占世界新发肝癌病例约 50% 以上,但仅有约 20% 的患者进行手术治疗^[2,3]。笔者采用超声引导下微波消融治疗原发性肝癌已有多,既往研究表明,微波消融与手术相比,远期生存率相同,具有损伤小、恢复快、可反复操作等特点^[4-6]。但不同年龄组的原发性肝癌患者消融治疗之后是否存

在差异尚不明确,为了探讨微波消融治疗不同年龄段原发性肝癌患者并发症与生存状态的异同,笔者选取 2008 年 1 月 1 日 ~ 2010 年 7 月 31 日间行超声引导下微波消融治疗的原发性肝癌患者进行观察随访分析。

资料与方法

1. 病例来源:本研究以行超声引导下微波消融治疗的原发性肝癌患者为研究对象,资料来自中国人民解放军总医院介入超声科。按年龄 ≤ 45 岁、46 ~ 64 岁、 ≥ 65 岁将患者分为青年组、中年组和老年组。

2. 诊断标准:参照中华人民共和国卫生部医政司《原发性肝癌诊疗规范》诊断原发性肝癌。

3. 纳入标准:①肝脏单发肿瘤,最大直径 ≤ 5 cm 或数目 $\leq$

基金项目:国家科技部科技支撑计划基金资助项目 (2013BAI01B01);国家科技部国际合作基金资助项目 (2012DFG32070)

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院介入超声科

通讯作者:梁萍,电子信箱:liangping301@hotmail.com

3个,且最大直径≤3cm;②无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移;③肝功能分级为Child - pugh A或B;④病灶消融完全;⑤无严重心、脑、肾及呼吸功能不全;⑥无其他肿瘤。

4. 治疗方法:术前患者完善相关检查,签署知情同意书。首先以二维超声清晰显示肝脏肿瘤,若二维超声显示不清,则在超声造影辅助引导下进行定位。静脉麻醉,采用KY - 2000型微波消融治疗仪(南京康友微波能应用研究所生产),在超声引导下植入微波消融针,微波发射频率为2450MHz,输出功率45~60W,根据肿瘤大小和温度变化选择作用时间及作用点数。治疗后3天行超声造影检查,判断肿瘤灭活情况,以决定是否进行补充治疗^[7]。

5. 观察与随访:治疗后观察患者疼痛、体温、血常规及肾功能变化,第1、3、6、9、12个月行增强CT/MR或超声造影检查,之后每3~6个月动态随访。

6. 统计方法:采用SPSS 19.0软件处理,计量资料将采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,两组间比较采用成组t检验,计数资料采用绝对数(频数)与相对数(率、比)进行统计描述,由两个或多个分类变量在各水平组合的频数,采用卡方检验。对影响复发、转移的可能因素应用进行Cox回归多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

共入组336例,青年组62例、中年组199例、老年组75例。其中男性279例,女性57例;年龄最小29岁,最大86岁,平均年龄 56.53 ± 11.13 岁;总共消融病灶422个,平均每个患者1.26个病灶;病灶最大直径4.9cm,最小直径0.8cm,平均直径 2.67 ± 1.17 cm;微波消融次数共462次,使用电极数619个,治疗后住院时间最短1天,最长14天,平均住院时间 4.77 ± 2.11 天。

1. 3组基线资料比较:青年组、中年组、老年组在性别、病灶数目、最大直径、基础肝病类型、病理分化程度、Child - pugh分级、单次住院消融次数、使用电极数、消融后住院时间等方面无显著差异($P > 0.05$),3组基线资料比较见表1。

2. 3组不良反应及并发症比较:消融治疗后体温>38℃的患者共135人次,发热最长5天,术后发生3~5级疼痛63人次,大于5级的疼痛共4人次;术后出现胸腔积液7例,腹壁种植转移2例。3组在消融治疗后发热、体温≥38℃的天数、治疗后疼痛、主要并发症等方面无显著差异($P > 0.05$)。除此之外,老年组有消融治疗后出现上消化道出血和肝脓肿各1例,均与基础疾病有关,经治疗后好转出院。各组均无围消融期相关死亡发生。3组消融治疗后主要不良反应及并发症比较见表2。

表 1 3组基线资料比较

项目		青年组 (n = 62)	中年组 (n = 199)	老年组 (n = 75)	χ^2	P
性别	男性	52	166	61	0.206	0.902
	女性	10	33	14		
病灶数目 (个)	1	48	158	58	1.225	0.874
	2	12	32	15		
	3	2	9	2		
最大直径 (cm)	均数	2.48	2.74	2.62	1.288	0.277
	标准差	1.01	1.24	1.07		
基础肝病	乙肝	51	167	59	10.087	0.121
	丙肝	5	24	10		
	其他	6	8	6		
病理分化	高分化	16	54	19	2.722	0.843
	中分化	2	9	3		
	低分化	33	91	32		
	无病理	11	45	21		
Child - pugh 分级	A级	54	180	68	0.651	0.722
	B级	8	19	7		
单次住院 消融次数 (次)	1	43	129	46	0.959	0.619
	2	19	70	29		
微波电 极数(根)	1	12	26	13	1.804	0.406
	2	50	173	62		
消融后 住院天数	均数	4.73	4.92	4.41	14.115	0.355
	标准差	2.51	2.61	2.69		

表 2 3组不良反应及并发症比较

并发症		青年组 (n = 62)	中年组 (n = 199)	老年组 (n = 75)	χ^2	P
消融治疗 后发热(℃)	不发热	19	55	25	2.018	0.284
	<38	17	58	27		
	≥38	26	86	23		
体温≥38℃的 发热天数(天)	均数	0.87	0.98	0.68	5.112	0.245
	标准差	1.39	1.37	1.24		
消融治疗 后疼痛(级)	0	34	107	43	15.053	0.239
	1~3	24	80	21		
	4~6	4	12	11		
主要 并发症	胸腔积液	2	2	3	1.286	0.526
	种植转移	0	1	1		

3. 3组失访率、复发转移率、病死率比较:所有患者随访截止时间为2012年7月31日,随访时间最短24个月,最长55个月,中位随访时间为38个月,共失访31例,失访率为9.23%。青年组、中年组、老年组分别失访6、16、9例,3组的总的复发转移率分别为57.1%(32/56)、64.5%(118/183)、65.2%(43/

66), 各组的病死率分别为 25.0% (14/56)、30.1% (55/183)、28.8% (19/66)。各组的失访率、复发转移率、病死率见表 3。

表 3 3 组的失访率、复发转移率、病死率比较 (%)			
组别	失访率	复发转移率	病死率
青年组	9.7(6/62)	57.1(32/56)	25.0(14/56)
中年组	8.0(16/199)	64.5(118/183)	30.1(55/183)
老年组	12.0(9/75)	65.2(43/66)	28.8(19/66)

与老年组相比,中年组、青年组的失访率无显著差异(P 值分别为 0.850、0.814)。老年组、中年组与青年组的复发转移率相比均无显著差异(P 值分别为 0.472、0.403),老年组、中年组与青年组的病死率相比亦无显著差异(P 值分别为 0.338、0.791)。

4. Cox 多因素回归分析:将患者的性别、基础肝病、病灶数目、最大直径、Child - pugh 分级、病理分化程度等基线资料和结局状态及生存时间等,进行 Cox 多因素回归分析,结果见表 4。

表 4 Cox 多因素回归分析			
预后因素	危险度	95% 可信区间	P
性别	1.157	0.637 ~ 2.101	0.633
基础肝病	1.027	0.768 ~ 1.373	0.858
病灶数目	0.946	0.623 ~ 1.437	0.796
最大直径	1.012	0.853 ~ 1.200	0.893
Child - pugh 分级	1.048	0.520 ~ 2.111	0.896
病理分化程度	0.904	0.763 ~ 1.070	0.241

表 4 中,分别列出了性别、基础肝病、病灶数目、最大直径、Child - pugh 分级、病理分化程度等的危险度(RR 值)、95% 可信区间及 P 值,考虑上述影响预后危险因素后,3 组在生存时间方面无显著差异($P > 0.05$),各组的生存曲线见图 1。

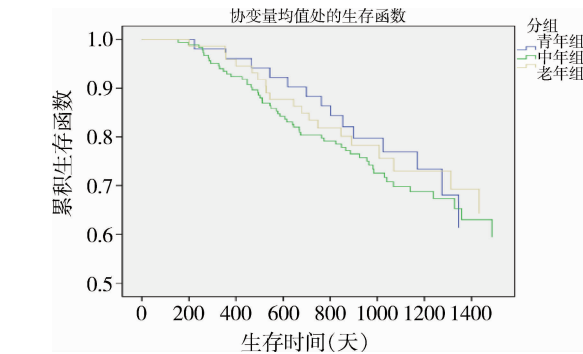


图 1 不同年龄组肝癌患者微波消融后生存曲线

讨 论

原发性肝癌是中国发生率和病死率均较高的恶性肿瘤之一,手术切除率不高,由于老年人多器官功能代偿不足,手术风险大,临床上真正适合进行手术治疗的老年患者比例相对更低。近 10 多年来,影像引导下的肿瘤微创消融治疗有了快速发展,消融治疗广泛地应用于临床,现已成为肝癌治疗的重要治疗方法之一,为原发性肝癌患者特别是老年肝癌患者带来了福音,这对于老年肝癌患者具有重要的临床意义^[8,9]。几种治疗肝癌技术比较的回顾性研究显示^[10~12],对于≤5cm 的肝癌,手术、微波、射频消融等治疗方法对预后无统计学差异。本组患者中,老年组与中年组、青年组原发性肝癌患者相比,微波消融治疗后复发转移率和总生存率无显著差异,说明微波消融治疗老年原发性肝癌与其他年龄组一样疗效确切。

超声引导下经皮肝癌微波消融治疗具有热效率高、创伤小、原位灭活肿瘤彻底、并发症少等优点,除了在≤5cm 小肝癌的治疗上突显优势外,临床也可以用于消融治疗 >5cm 的肝癌病灶,但本组资料未将病灶 >5cm 的患者纳入^[13]。微波消融后主要不良反应有局部疼痛和发热,但程度均较轻微^[14]。本组患者中出现体温大于 38℃ 的患者共 135 例,发热最长时间 5 天;发生 3 ~ 5 级疼痛 63 例,>5 级的疼痛共 4 例;对症处理后均可缓解。本组资料中不同年龄段患者在住院天数、主要不良反应等方面亦无差异。

由于老年患者合并基础疾病多、脏器储备能力差等临床特点,无论何种治疗均易出现并发症,生存分析显示有约 50% 的老年患者死于肝癌相关的并发症^[15,16],如肝功能衰竭、肝癌转移、感染、消化道出血、胸腔积液等。本组资料显示,在微波消融并发症方面,主要是反应性胸腔积液,与消融病灶位置近膈肌有一定关系。但不同年龄组之间没有差异,少量胸腔积液可以自行吸收,有症状者可以给予穿刺引流^[17]。本组患者中,中年组及老年组各有 1 例出现腹壁种植转移,均为患者家属要求先行穿刺活检,待病理结果证实后才进行消融治疗。一般穿刺后按原针道进出微波消融针并在退针时暂停水冷循环适当加热针道可减少种植转移^[18]。另外,老年组有 1 例患者微波消融后出现了上消化道出血,与门脉高压导致的胃食管静脉曲张有关,另有 1 例合并糖尿病既往曾行胆肠吻合术的患者消融后并发了肝脓肿,经积极救治后好转出院。提示对于高龄、一般状况不能耐受

手术和肝脏代偿功能不佳的患者,微波消融治疗虽相对安全,但需考虑患者的基础疾病,对患者进行全面评估。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011,61(2):69-90
- 2 Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in china: past, present and future[J]. *Semin Cancer Biol*, 2011,21(1):59-69
- 3 樊嘉,潘奇,史颖弘. 美国、亚太和中国肝癌共识比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011,27(4):346-347
- 4 Dong BW, Zhang J, Liang P, *et al.* Sequential pathological and immunologic analysis of percutaneous microwave coagulation therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2003,19(2):119-133
- 5 Liang P, Wang Y. Treatment of malignant liver tumors with percutaneous microwave ablation; complications among a 1136 patients cohort [J]. *Radiology*, 2009,251(3):933-940
- 6 Liang P, Wang Y. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2007,72(Suppl1):124-131
- 7 Yu J, Liang P, Yu XL, *et al.* A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe; results in ex vivo and in vivo porcine livers[J]. *Eur J Radiol*, 2011,9(1):124-130
- 8 Liu FY, Yu XL, Liang P, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound-guided microwave ablation for hepatocellular carcinoma inconspicuous on conventional ultrasound[J]. *Int J Hyperthermia*, 2011,27(6):555-562
- 9 Zheng SS, Liang TB, Wu YS. Primary liver cancer in senile people: a clinical analysis[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2002,1(1):34-35
- 10 Singal A, Volk ML, Waljee A, *et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with

cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009,30(1):37-47

- 11 Lu MD, Xu HX, Xie XY, *et al.* Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study[J]. *J Gastroenterol*, 2005,40(11):1054-1060
- 12 Wang Z, Liang P, Dong B, *et al.* Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation; a retrospective study [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008,12(2):327-337
- 13 Liang P, Yu J, Yu XL, *et al.* Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multi-centre analysis of 1363 treatment-naïve lesions in 1007 patients in China[J]. *Gut*, 2012,61(7):1100-1101
- 14 Wang XH, Yu J, Liang P, *et al.* Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: analysis of major complications in 693 patients [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2012,34(12):945-949
- 15 Dong WM, Wu BY. Primary liver carcinoma in elderly patients: an analysis of 176 cases [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2009,17(7):729-732
- 16 Liang P, Dong BW, Yu XL, *et al.* Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation[J]. *Radiology*, 2005,235(1):299-307
- 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(3):218-226
- 18 Yu J, Liang P, Yu XL, *et al.* Needle track seeding after percutaneous microwave ablation of malignant liver tumors under ultrasound guidance: analysis of 14-year experience with 1462 patients at a single center[J]. *Eur J Radiol*, 2012,81(10):2495-2499

(收稿日期:2013-03-20)

(修回日期:2013-04-10)

转铁蛋白靶向脂质体转导 SDF-1 治疗大鼠缺血性脑卒中

赵 浩 马建华 李运军 李文德 高进保 张鹏飞 于 斌 陈立华 魏 群 徐如祥

摘 要 目的 通过转铁蛋白靶向脂质体将外源性 SDF-1 基因跨血脑屏障转运至脑缺血大鼠脑内,观察 SDF-1 在脑缺血大鼠脑内的表达及对神经功能恢复的作用。**方法** 将脑缺血大鼠分为两组,分别注射 Tf-SDF-1-PLs 和生理盐水,观察 SDF-1 是否可以进入脑内实现高表达,并对新生血管、大鼠神经功能评分和脑血流量进行检测,评估 Tf-SDF-1-PLs 的治疗作用。**结果** 药物注射 24h 后,Tf-SDF-1-PLs 治疗组可见 SDF-1 mRNA 在脑内表达升高,而生理盐水注射组无 SDF-1 mRNA 表达。药物注射 48h 后,检测脑中 SDF-1 蛋白的表达,免疫荧光检测脑中 SDF-1 染色,提示 Tf-SDF-1-PLs 治疗组的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(8110917)

作者单位:100700 北京军区总医院附属八一脑科医院

通讯作者:徐如祥,电子邮箱:zjxuruxiang@163.com