

原发性肝癌微波消融术后早期复发的影响因素分析

王海军 程瑞洪 黄蕊 王春燕

摘要 目的 探讨原发性肝癌微波消融术后早期复发的影响因素,为预测原发性肝癌微波消融术后复发提供参考依据,以指导术后治疗。**方法** 对2011年1月~2014年6月期间的62例行微波消融术治疗的原发性肝癌患者,采用回顾性分析方法,用Logistic回归进行分析术后患者早期复发的危险因素,用Cox回归分析术后患者无瘤生存期的影响因素。**结果** 术后1年内,共有26例患者复发,复发率为41.9%。Logistic回归分析显示,肿瘤是否有完整包膜和是否邻近大血管对肝癌消融术后复发有影响,差异有统计学意义($P < 0.05$);Cox回归模型对术后无瘤生存期的多因素分析发现肿瘤数量、肿瘤体积和肿瘤包膜是术后无瘤生存期的独立影响因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肿瘤位置及肿瘤包膜是肝癌消融术后早期复发的独立危险因素,肿瘤数量、肿瘤体积和肿瘤包膜是微波消融术后无瘤生存期的独立影响因素。

关键词 原发性肝癌 微波消融 早期复发 危险因素

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.040

Risk Factors for Early Recurrence after Microwave Ablation in Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma. Wang Haijun, Cheng Ruihong, Huang Rui, et al. Department of Medical Ultrasound, Mianyang No. 404 Hospital, Sichuan 621000, China

Abstract Objective To explore the risk factors for early recurrence of primary hepatocellular carcinoma after microwave ablation, and provide evidence for predicting and preventing tumor recurrence. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 62 patients undergoing microwave ablation for primary HCC therapy during January 2011 to June 2014. Factors possibly influencing early recurrence of HCC after ablation were screened out for identifying the high-risk population and further guiding treatments against recurrence. **Results** There were 26 cases of recurrence in 1 year after ablation, accounting for a recurrence rate of 41.9%. Logistic regression analysis showed that the location and size of tumors were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate survival analysis performed with Cox regression model showed that the size and number of tumors may affect the tumor-free survival period, and there was a significantly difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The location and size of tumors are major risk factors for early recurrence among primary HCC patients with microwave ablation therapy. While the number and size of tumors are major factors that affect the tumor-free survival period.

Key words Primary hepatocellular carcinoma; Microwave ablation; Early recurrence; Risk factor

肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,调查显示,2012年全球新增肝癌约782500例,肝癌导致的死亡人数达745500例,其中,我国肝癌患者及死亡人数占全球近一半^[1]。近年来,随着早期诊断、外科手术技术及新型疗法的不断发展,肝癌患者预后及并发症情况得到明显改善^[2]。手术切除是原发性肝癌及部分转移性肝癌的主要治疗手段,近年来微波消融术因其操作简便、对患者创伤小、费用低廉等优势,逐渐成为肝癌非手术治疗中的常用手段^[3]。然而肝癌的高复发率仍然严重影响着肝癌患者的生存率,是患者的主要死因之一。相关研究显示,肝癌的复发以术后1年最高,因此肝癌术后1年内的肿瘤复发被称为肝癌早期复发^[4]。本研究针对原发性肝癌微波消融

术后患者进行了回顾性研究,旨在评价原发性肝癌微波消融术后早期复发的危险因素。

对象与方法

1. 入组标准:①临床诊断为原发性肝癌;②无血管及周围脏器侵犯,无肝外转移;③未经除药物外的治疗;④肝功能Child-Pugh分级A级或B级;⑤单发肿瘤直径 ≤ 5 cm,或多发肿瘤最大直径 ≤ 3 cm且肿瘤个数 ≤ 3 ;⑥无凝血功能障碍。剔除标准:术前有远处转移;有肝肾心脑等重要脏器疾病者。

2. 仪器与方法:(1)仪南京康器:采用友微波治疗仪KY-2100,输出频率为2450MHz,输出功率为0~100W,连续可调,内置水循环冷却系统。超声仪使用德国Siemens公司S2000彩色超声波诊断仪,探头频率为3.5MHz,配有相应的穿刺导向支架。(2)方法:①术前准备 在微波消融术前,所有患者行术前

行腹部常规超声及增强 CT 检查,了解肿瘤结节形态、直径、位置、包膜,血供以及周围重要解剖结构情况,确定患者体位、进针深度、角度、穿刺径路和部位等;②治疗方案:微波消融输出功率为 50 ~ 80W,每次持续 6 ~ 10min。在超声实时监测下,对肿瘤多点多角度能量辐射治疗,使消融区完全覆盖瘤体且有至少 0.5cm 消融边际。(3)疗效评价和术后随访:所有患者于术后 3 天行腹部超声造影检查,对有肿瘤残留部分补充治疗,直至确认无肿瘤残余。患者术后进行常规对症治疗。术后第 1 个月及以后每 3 个月行腹部增强 CT 检查或磁共振成像检查以及肿瘤标志物水平检测(AFP)以了解肿瘤复发情,随访期为 24 个月。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析与处理。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例数(n)表示。采用 χ^2 检验进行单因素分析,筛选肝癌消融术后早期肝内复发的危险因素,对于单因素分析中有统计学意义的变量采用 Logistic 回归分析肝癌微波消融术后早期复发的危险因素。采用 Kaplan - Meier 生存分析对术后无瘤生存时间进行单因素生存分析,对于单因素生存分析中有统计学意义的变量采用 Cox 回归多因素生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基础资料:经过筛选,本研究中共纳入 62 例符合标准的病例资料。其中男性患者 43 例,女性患者 19 例,患者年龄 33 ~ 82 岁,平均年龄 60.6 岁。其中肿瘤直径为 0.8 ~ 5.0cm,平均直径为 3.84cm。肿瘤数目为 1 ~ 3 个。早期复发组 26 例,未复发组 36 例。患者基础资料见表 1。

2. 随访结果及并发症:共有 26 例患者于术后 12 个月内出现复发,复发率为 41.9%,其中 7 例为女性,19 例为男性。手术中及术后未见治疗相关的死亡。部分患者术后可见疼痛、发热等症状,于术后 1 周左右自行缓解。大多数患者术后可见转氨酶及胆红素升高,经保肝利尿及对症治疗后,可见缓解。未见其他严重并发症。

3. 影响微波消融术后早期复发的相关因素:(1)术后早期复发的单因素分析:采用 χ^2 检验对于各影响因素进行单因素分析,结果见表 2。分析结果显示,肿瘤数量、术前 AFP 水平和肿瘤邻近是否有大血管对于术后早期复发有显著性影响($P < 0.05$)。(2)影响微波消融术后早期复发的多因素分析:将单因素分析有统计学意义的 4 个变量进行多因素 Logistic 回

表 1 复发组与未复发组患者基线指标比较

指标	早期复发组 ($n = 26$)	晚期复发/未复发组 ($n = 36$)
性别(n)		
男性	19	24
女性	7	12
年龄(岁)		
< 60	14	16
≥ 60	12	20
肿瘤数量(个)		
1	16	27
> 1	10	9
肿瘤直径(cm)		
≤ 3	14	29
> 3	12	7
术前 AFP 水平(ng/ml)		
≤ 400	11	23
> 400	15	13
肝癌家族史		
有	4	3
无	22	33
肝功能分级		
Child A	21	29
Child B	5	7
邻近大血管		
是	15	10
否	11	26
肿瘤包膜		
有	11	29
无	15	7
乙型肝炎病史		
有	20	30
无	6	6
丙型肝炎病史		
有	2	3
无	24	33
饮酒史		
有	5	9
无	21	27

表 2 单因素分析结果

指标	χ^2	P
性别	0.292	0.589
年龄	0.534	0.465
肿瘤数量	1.287	0.257
肿瘤直径	5.067	0.024
术前 AFP 水平	3.921	0.048
肝癌家族史	0.749	0.387
肝功能分级	0.000	0.983
邻近大血管	5.614	0.018
肿瘤包膜	9.647	0.002
乙型肝炎病史	0.397	0.528
丙型肝炎病史	0.008	0.927
饮酒史	0.287	0.592

归分析,分析结果见表3。结果显示肿瘤包膜是否完整及肿瘤附近存在血管是原发性肝癌微波消融术后早期复发的独立危险因素($P < 0.05$)。

表3 Logistic 多因素分析结果

指标	β	SE	Wald	P	危险比
肿瘤包膜	1.308	0.631	4.3	0.038	0.27
肿瘤直径	0.514	0.676	0.578	0.447	1.672
术前 AFP 水平	0.936	0.63	2.206	0.137	2.551
邻近大血管	1.265	0.622	4.136	0.042	3.543

表4 Kaplan – Meier 单因素生存分析

影响因素	性别	年龄	肿瘤数量	肿瘤直径	术前 AFP 水平	肝癌家族史
P	0.588	0.891	0.028	0.009	0.039	0.426
影响因素	肝功能分级	邻近大血管	肿瘤包膜	乙型肝炎病史	丙型肝炎病史	饮酒史
P	0.419	0.005	0.001	0.126	0.832	0.929

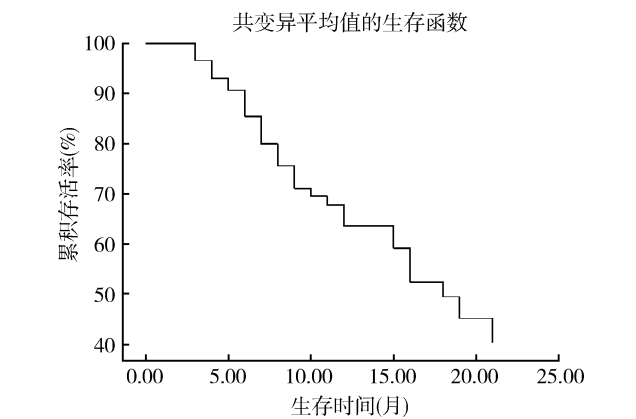


图1 Cox 回归共变异平均值生存分析曲线

表5 Cox 回归生存分析

指标	OR	95% CI		P
		下限	上限	
肿瘤直径	4.738	1.652	13.583	0.004
邻近大血管	1.504	0.688	3.286	0.306
肿瘤包膜	0.408	0.183	0.911	0.029
肿瘤数量	6.169	2.227	17.092	0.000
术前 AFP 水平	1.611	0.796	3.259	0.185

讨 论

目前,肝癌的微创治疗包括肝动脉化疗栓塞、射频热消融、激光肿瘤内热凝法等。微波消融术是肿瘤局部热消融的一种,由于其对患者创伤小,成本低,并发症少,能最大限度的保留正常肝组织等优点,是近年来临床治疗原发性肝癌的首选方法之一。肝癌术后复发,尤其是早期复发是影响患者术后远期生存的主要因素。本研究通过对62例原发性肝癌患者微波消融术后复发转移情况的分析,发现肿瘤数量和肿瘤

4. 原发性肝癌微波消融术后无瘤的生存分析:
(1)原发性肝癌微波消融术后无瘤的单因素生存分析:Kaplan – Meier 分析结果显示,肿瘤数量、肿瘤直径、术前 AFP 值、肿瘤包膜是否完整和肿瘤邻近血管对于术后无瘤生存期有显著性影响($P < 0.05$,表4)。
(2)原发性肝癌微波消融术后无瘤的Cox生存分析:将单因素分析中有显著差异的因素进行Cox多因素生存分析发现,肿瘤数量和肿瘤直径是影响肝癌微波消融术后无瘤生存期的独立因素($P < 0.05$,图1,表5)。

大小是导致肿瘤复发的危险因素。

本研究中肿瘤数量和肿瘤直径虽然不是术后早期复发的影响因素,但是多于1个肿瘤及肿瘤直径 $\geq 3\text{cm}$ 是影响术后无瘤生存期的显著因素。肿瘤数量可能与癌细胞的早期肝内微转移和肿瘤的多中心发生相关,而大部分患有多发性肿瘤的患者术后复发率更高^[5]。既往研究发现,肿瘤数量是影响微波消融术后早期复发及生存率的危险因素^[6,7]。部分国内外研究显示,复发患者与未复发患者的肿瘤直径差异并无统计学意义^[6,8]。但也有一部分研究者认为,肿瘤直径会影响肝癌患者术后复发及长期生存率^[9]。有研究发现,肿瘤体积只在部分肝癌患者中与早期复发存在相关性,在肿瘤多发和存在微血管癌栓时,肿瘤体积与预后并无良好相关性^[10]。Klintmalm等^[11]也报道,在肿瘤分化较好的患者中,肿瘤直径与血管侵犯并无明显相关性。因此,在不同人群中,肿瘤直径可能对于术后肝癌的早期复发作用不同。

本研究发现,肿瘤是否有包膜和邻近大血管是肝癌的早期复发的独立风险因素,并且肿瘤包膜显著影响患者术后的无瘤生存期。肿瘤是否邻近大血管会影响到微波消融的效果,当肿瘤邻近大血管时,局部温度可能会因为血液流动而减低,导致消融不完整。因此,在肿瘤位置邻近大血管时,应考虑多点消融以确保治疗效果。无包膜的肿瘤往往侵犯性更强、分化程度更高,因此在治疗后也更易复发。国内外研究均表明,无包膜肿瘤患者的术后无瘤生存期要比有包膜肿瘤患者显著缩短^[13]。本研究中肿瘤无包膜不仅是肝癌术后早期复发的独立风险因素,而且会显著影响

患者术后的无瘤生存期,提示对于无包膜肿瘤患者的治疗应该更加重视,加强随访。

术前 AFP 水平是目前临床广泛应用的评估患者病情程度的重要指标。在本研究中,术前 AFP 水平与术后早期复发相关,但并不是术后早期复发的独立影响因素。不同研究对于术前血清 AFP 升高能否提示早期复发得出结果不一,同时血清 AFP 也是术后随访的重要参考指标^[12]。因此术前检查血清 AFP 仍然十分必要。

由于本研究为单中心回顾性研究,因此在研究中必然存在一定的缺陷。肝功能 Child - Pugh 分级是目前临床广泛应用的肝功能评估系统,能够准确地反映患者肝功能指标,与肝癌术后生存率密切相关^[13,14]。虽然在本研究中复发组与非复发组间 Child - Pugh 分级比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但是由于笔者只纳入了 Child 分级为 A 或 B 的患者,并且肝功能 Child - Pugh 分级 A 级的患者占比 90% 以上,因此可能存在一定的选择偏倚,导致该指标与早期复发未见相关。

综上所述,在临床中甄别肝癌消融术后早期复发的高危因素对于术后的辅助治疗有指导性意义。本研究发现,肿瘤包膜和肿瘤位置可能是原发性肝癌微波消融术后早期复发的独立影响因素,肿瘤数量、肿瘤直径和肿瘤包膜是影响原发性肝癌微波消融术后无瘤生存期的独立影响因素。本研究为微波消融术后患者辅助治疗提供了临床证据。对于存在消融术后早期复发高危因素的患者,应密切监测和辅助治疗,及早发现肿瘤的复发和转移,以及时进行针对性治疗,提高患者生存率。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 - 108

(接第 167 页)

- 3 王伟昌. 子宫腺肌病的手术治疗策略探讨[D]. 济南: 山东大学, 2015
- 4 涂皎, 高毅, 黄茂兰, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统对子宫腺肌症患者月经及卵巢功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(4): 427 - 430
- 5 Halimeh S, Rott H, Kappert G. PBAC score: an easy - to - use tool to predict coagulation disorders in women with idiopathic heavy menstrual bleeding[J]. Haemophilia, 2016, 22(3): e217 - e220
- 6 Ibrahim NK, AlGhamdi MS, Al - Shaibani AN, *et al.* Dysmenorrhea among female medical students in King Abdulaziz University: prevalence, predictors and outcome[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(6): 1312 - 1317

- 2 Sacco R, Gadaleta - Caldarola G, Galati G, *et al.* European Association for the Study of the Liver Hepatocellular Carcinoma summit 2014: old questions, new (or few) answers? [J]. Future Oncol, 2014, 10(10): 1719 - 1721
- 3 Lucchina N, Tsetis D, Ierardi AM, *et al.* Current role of microwave ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas[J]. Ann Gastroenterol, 2016, 29(4): 460 - 465
- 4 Chun JM, Kwon HJ, Sohn J, *et al.* Prognostic factors after early recurrence in patients who underwent curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2011, 103(2): 148 - 151
- 5 Shiina S, Tateishi R, Arano T, *et al.* Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10 - year outcome and prognostic factors[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(4): 569 - 577; quiz 578
- 6 扈彩霞, 郑加生, 林伟, 等. 原发性肝癌微波消融术后早期复发危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2): 228 - 231
- 7 Ding J, Jing X, Wang Y, *et al.* Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a large - scale analysis of long - term outcome and prognostic factors[J]. Clin Radiol, 2016, 71(12): 1270 - 1276
- 8 Ballem N, Berber E, Pitt T, *et al.* Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma: long - term follow - up[J]. HPB (Oxford), 2008, 10(5): 315 - 320
- 9 Yin XY, Xie XY, Lu MD, *et al.* Percutaneous ablative therapies of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: proposal of a prognostic model[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(13): 4300 - 4306
- 10 乔国梁, 刘学, 刘光华, 等. 早期肝癌病人术后复发危险因素分析[J]. 外科理论与实践, 2012, 17(5): 437 - 443
- 11 Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome[J]. Ann Surg, 1998, 228(4): 479 - 490
- 12 Berber E, Rogers S, Siperstein A. Predictors of survival after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatocellular cancer: a prospective study[J]. Surg Endosc, 2005, 19(5): 710 - 714
- 13 黄金球, 彭民浩, 邹全庆, 等. 原发性肝癌切除术后早期复发高危因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(5): 418 - 420
- 14 Laurent C, Blanc FJ, Nobili S, *et al.* Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver[J]. J Am College Surg, 2005, 5: 656 - 662

(收稿日期: 2016 - 11 - 10)

(修回日期: 2016 - 11 - 13)

- 7 黄薇, 牛晓宇, 韩燕华. 子宫腺肌病的病因及发病机制[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(1): 1 - 4
- 8 Gizzo S, Patrelli TS, Dall'asta A, *et al.* Coexistence of adenomyosis and endometrioid endometrial cancer: role in surgical guidance and prognosis estimation[J]. Oncol Lett, 2016, 11(2): 1213 - 1219
- 9 潘静, 王璐, 姚丽艳. 孕三烯酮不同用药剂量治疗子宫腺肌病的临床对比研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2824 - 2826
- 10 Yun BH, Jeon YE, Seo SK, *et al.* Effects of a levonorgestrel - releasing intrauterine system on the expression of steroid receptor coregulators in adenomyosis[J]. Reprod Sci, 2015, 22(12): 1539 - 1548
- 11 朱书铤, 汪炼. 子宫腺肌病的治疗进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(23): 3278 - 3280

(收稿日期: 2016 - 10 - 07)

(修回日期: 2016 - 10 - 24)