

COX 模型对肝癌预后因素的分析

贾雨辰 刘 崎 贺 佳 王振堂 王 飞 陈 栋 孙 飞 田建明 叶 华

摘要: 用 COX 模型, 回顾性计量分析 621 例用导管灌注栓塞治疗的不能切除的晚期肝癌患者的预后因素。结果显示最有意义的预后因素是肿瘤大小和门静脉癌栓。1, 3, 5 年总生存率为 62.23%, 12.85% 和 7.45%。中位存活时间为 16.23 月。论文结果提示对晚期肝癌最有效的治疗是栓塞治疗。有关预后因素的知识有益于患者选择治疗。

关键词: 肝癌 介入治疗 影响因素

Analysis of Prognostic Factors Using Cox's Model in Patients of Liver Cancer Treated by Interventional Therapy.

Jia Yuchen, et al.

Dept of Radiology, Chang Zheng Hospital, The Second Military Medical University

ABSTRACT: Using the Cox's proportional hazard model, we retrospectively and statistically analysed 621 cases of unresectable late hepatic carcinoma treated with transcatheter arterial embolization of infusion during the period from 1986 to 1992. The results were as follows: the most significant prognostic factors were tumor size; tumor embolus in the portal vein and modality of treatment, the overall cumulative survival rates for 1-, 3-, and 5-year were 62.23%, 12.85% and 7.45% respectively, and the median duration of survival was 16.23 months. Our findings suggested that combination therapy (LpGsTACE) is the best modality for treatment of hepatocellular carcinoma. Furthermore, knowledge of the prognostic factors is useful for the selection and management of patients.

Key words: Hepatic cancer; Interventional therapy; Affecting factors

肝癌的预后极差, 其原因是多方面的, 关于预后的分析, 国内外有所报道, 但看法不一。本文旨在以肝动脉造影的资料为重点, 用 Cox 回归模型综合分析研究肝癌预后的影响因素。

资料与方法

1986~1992 年底经我院介入治疗 2 次以上, 资料完整的原发性肝癌 621 例。均经股动脉插管作常规动脉内化疗栓塞, 其中单纯动脉内药物灌注 (TAI) 的 68 例, 含药碘油栓塞 (Lp-TACE) 的 168 例, 加用明胶海绵 (Gs) 的

LpGsTACE 385 例。三种疗法在肿瘤大小、类型等基本情况之间无明显差别。选择影响预后的 19 项因素, 其变量号和数量化如表 1。

建立 Cox 模型, 确定预后指数, 将各项指标代入方程模型, 筛选预测对患者生存期影响显著的预后因素。用 Kaplan-Meier 法诸累计生存率。

以上计算所用软件为 EGRET (Epidemiological Graphics, Estimation, and Testing package), 在 486/33 微机上进行。

一、单因素分析

作者单位: 200433 第二军医大学长海医院放射科

表 1 影响肝癌预后因素(血管造影检查)的名称及数量化

变 量	名 称	数 量 化
X1	性别	男性 1, 女性 2
X2	年龄	实际数值(岁)
X3	AFP	实际数值(ng)
X4	病灶类型	单结 1、多结 2、团块 3、弥漫型 4
X5	病灶部位	左肝 1、右肝 2、左+右肝 3
X6	病灶数	实际数值(个数)
X7	病灶大小	实际数值(直径 cm)
X8	病灶占据率	实际数值(%)
X9	癌栓	无 1、分支 2、主干 3
X10	动脉门脉瘘	无 1、分支 2、主干 3
X11	肝动静脉瘘	无 1、有 2
X12	寄生动脉	无 1、有 2
X13	手术	无 1、术后插管 2
X14	治疗方法 *	TAI 1、TAI+LpTAE 2、TAI+LpGsTAE 3
X15	治疗后 AFP 差值	减小 50% 1、25~50% 2、不变 3、升高 25% 4
X16	治疗后病灶大小差值	减小 50% 1、25~50% 2、不变 3、升高 25% 4
X17	治疗后癌栓	消失 1、减小 2、不变 3
X18	治疗后动脉门脉瘘	消失 1、减小 2、不变 3
X19	治疗后肝动静脉瘘	消失 1、减小 2、不变 3
Y	生存期	实际数值(月)
cens	终检	终检 0、非终检(死亡) 1

* TAI 指动脉内灌注化疗药物, 如阿霉素, 丝裂霉素, 5-Fu, 顺铂等

LpTAE 指碘油栓塞

LpGsTAE 指碘油加明胶海绵栓塞

表 2 单因素分析有显著意义的因素

变量	名 称	系数	标准误	P 值	相对危险度
X5	病灶部位	0.5731	0.152	<0.001	1.774
X7	病灶大小	0.0276	0.014	0.052	1.028
X8	病灶占据率	0.7073	0.341	0.038	2.028
X9	癌栓	0.2240	0.109	0.039	1.251
X10	动脉门脉瘘	0.2329	0.108	0.031	1.262
X14	治疗方法	-0.3288	0.120	0.006	0.719
X16	治疗后病灶大小差值	0.3141	0.077	<0.001	1.369
X17	治疗后癌栓	0.2204	0.092	0.017	1.247
X18	治疗后动脉门脉瘘	0.2389	0.091	0.009	1.270

将单变量引入 Cos 模型, 与预后因素显著相关的有 9 项, 见表 2。

入选变量的 P 值大小依次是: 病灶部位、治疗后大小差值、治疗后动脉门脉瘘等。X14(治疗方法)的回归系数为负值属保护性因素。为了进一步明确 9 项单因素之间的关系, 又进行了 Spearman 相关系数分析, 见表 3。

二、多因素分析

将 19 项指标引入 Cox 模型, 经多因素分析, 选出具有显著意义的 4 项, 其结果见表 4。

三、生存率的估计

用 Kaplan-Meier 法估计生存率, 621 例总的 1、3、5 年的生存率分别为 62.23%, 12.85%, 和 7.45%, 中位生存 16.23 月。按影响因素分组分别计算生存率, 结果见表 5。

表 3 Spearman 相关系数

	X5	X7	X8	X9	X10	X14	X16	X17	X18
X5	1.000	0.439	0.371	0.149	0.154	0.009	0.112	0.146	0.155
X7	0.439	1.000	0.844	0.188	0.202	-0.042	0.225	0.192	0.207
X8	0.371	0.344	1.000	0.253	0.266	-0.059	0.244	0.248	0.261
X9	0.149	0.188	0.253	1.000	0.977	0.029	0.107	0.983	0.959
X10	0.154	0.202	0.266	0.977	1.000	0.013	0.129	0.960	0.979
X14	0.009	-0.042	-0.059	0.029	0.013	1.000	-0.323	0.023	0.001
X16	0.112	0.225	0.244	0.107	0.129	-0.323	1.000	0.121	0.143
X17	0.146	0.192	0.248	0.983	0.960	0.023	0.121	1.000	0.974
X18	0.155	0.207	0.261	0.959	0.979	0.001	0.143	0.974	1.000

表 4 多因素分析 Cox 模型计算结果

变量	名 称	系数	标准误	P 值	相对危险度
X5	病灶部位	0.5247	0.155	<0.001	1.690
X14	治疗方法	-0.2283	0.129	0.076	0.796
X16	治疗后病灶大小差值	0.2363	0.087	0.006	1.267
X18	治疗后动脉门脉瘘	0.1715	0.093	0.064	1.187

表 5 各影响因素的生存率及中位生存期

变 量	生 存 率 (%)			中位生存期(年)
	1 年	2 年	3 年	
病灶部位:				
左	67.50	25.31	—	1.35
右	65.79	29.42	14.29	1.43
左+右	56.53	19.87	9.93	1.18
病灶大小:				
<10	69.56	30.58	16.31	1.50
10—	64.00	26.30	13.15	1.37
20—	53.22	22.02	—	1.10
病灶占据率:				
<0.7	68.35	30.88	15.44	1.50
≥0.7	59.22	23.26	11.02	1.26
癌栓:				
无	61.29	28.23	14.11	1.41
有	36.52	7.72	2.57	0.78
动脉门脉瘘:				
无	65.51	28.32	14.16	1.42
分支	52.17	—	—	1.10
主干	53.04	18.72	—	1.09
治疗方法:				
TAI	27.94	4.96	0	0.90
TAI+LpTAE	59.52	22.06	1.25	
TAI+LpGsTAE	66.62	29.49	12.44	1.45

讨 论

一、影响预后因素的分析

本文应用生存分析方法,对 621 例肝癌介入治疗后的 19 项影响因素进行单因素和多因素分析。通过单因素分析,选出 9 项影响因素,其中 X14(治疗方法)的回归系数是负值,相对危险度 <1 为保护因子;其他 8 项为危险因子,X8(占据率)的相对危险度最大。Cox 模型作为一种多因素生存分析模型,能全面综合分析预后因素的作用。多因素分析入选的病灶部位、治疗方法、治疗后病灶大小和动门脉瘘的 4 个变量,代表了单因素分析中 9 个变量的信息,这一点可从 Spearman 相关系数看出,即肿瘤部位与大小和占据率紧密相关,癌栓与动门脉瘘的相关系数非常接近。

影响肝癌预后的因素,由于不同作者研究的重点和备选参数的差异,其结果不可能是完全一致的。Yamatomo^[1]对 240 例肝癌,用 34 个参数经单变量分析有 12 个明显相关的因素,但经多变量分析仅有门脉癌栓范围,肿瘤大小、类型、碘油应用、胆红素值等数项。Hsieh^[2]对 100 例肝癌进行了多变量分析,其结果是肿瘤类型、TACE 治疗的完整性、肝功分期和 AFP 下降情况等具有重要预后影响。山田昌信^[3]84 例肝癌经 Cox 风险模型分析,发现有腹水、AFP 值很高、门脉癌栓和肝功能极差者预后不良。上野敬司^[4]的结果证明肿瘤类型、门脉癌栓和用不用碘油栓塞是影响预后的重要因素。林贵^[5]等提出影响肝癌疗效的主要因素是肿瘤类型、门脉癌栓、治疗方法和肝功等。从以上结果看,影响肝癌预后的因素是多方面的,比较一致的是肿瘤大小、门脉癌栓和治疗方法等。

二、主要影响因素与生存率的关系

(一) 肿瘤大小与生存率 无可置疑,肿瘤愈小生存期愈长,Hsieh^[2] $<5\text{cm}$ 的肿瘤经 TACE 治疗后,平均生存 $751\text{天}\pm 173.63\text{E}$,而 $>5\text{cm}$ 的平均 $352\text{天}\pm 44.4\text{E}$ 。平组 $<5\text{cm}$ 的中位生存 27 个月,1 年生存率 75%, $>20\text{cm}$ 的肿瘤中位生存 13.20 月,1 年生存率 53.22%;5~

20cm 之间的肿瘤在生存期上无明显差别。平组肿瘤大于 10cm 的占 509 例(81.96%),其中 $>15\text{cm}$ 经 LpGsTACE 治疗的 192 例,取得 1 年生存率 60.93%,中位生存 16.13 月的疗效。大于 10cm 的巨块型特别是具有完整包膜的病例,疗效多较好,应该坚持治疗,本组 206 例经 LpGsTACE 治疗后,1、3 年生存率分别为 68.44%和 12.84%,中位生存 17.63 月。但各类型之间在生存率上无明显差异($P>0.05$)。

(二) 门脉癌栓与生存率的关系 由于门静脉是原发性肝癌的导出静脉,且常并发动静脉瘘,故门脉癌栓的发生率很高,组织学上 80%~91.8% 的肝癌患者门脉内可找到癌栓,标本肉眼观察 70%,可见,32% 侵犯肝外门脉。平进贤治^[6]报道原发性肝癌经药物性肠系膜上动脉门脉造影,76.6% 可显示门脉癌栓,其中位于主干的占 21.3%,78.7% 位于 1、2 级分支内。我们^[7]过去的统计是 25%;本组 621 例肝癌中,常规腹腔动脉造影发现门脉癌栓的为 128 例,占 20.66%,位于主干的 82 例(64.06%),见于分支的 46 例(35.94%),与实际情况不符,这是由于常规腹腔动脉造影难以显示 2 级以上的癌栓所致。

一般认为门脉癌栓的预后不良。熊谷雅信^[8]报告门脉主干内有癌栓者平均生存 14.1 周,1 级内癌栓平均生存 28.5 周。Yamada 对癌栓的部位与预后的关系进行了分析,9 例主干内癌栓经 TAE 后,5 例于 1 月内死亡,因之对门脉主干有癌栓的患者不主张栓塞治疗,其后不少学者也把门脉癌栓作为 TAE 的禁忌证。不可否认,门脉主干癌栓是影响预后的重要因素,对这部分患者如完全作为禁忌而不予介入治疗,多数患者将在数周内死亡。实验证明,门脉与肝动脉一样,当主干有癌栓血流受阻时,会出现丰富的侧支循环,行肝动脉栓塞不会引起肝脏坏死。对门脉癌栓的患者,我们^[10]是主张积极治疗的,几年来已取得较好的疗效。本组 128 例有癌栓的肝癌经介入治疗后,1、3 年生存率为 36.52%和 2.57%,中位生存 9.00 月,其中 2 例超过 4 年,1 例超过 8 年。

(三) 不同介入治疗方法对生存率的影响
 肿瘤体积大, 主干有癌栓的患者预后肯定较差, 对这些病例如能给予适当治疗措施, 则可大大延长生存期。田边雄一^[11]对 >5cm 无癌栓的肝癌采用不同方法治疗, 外科手术、TACE 和 TAI 的 1 年生存率分别是 61.7%、67.2% 和 38.2%。本组 385 例 LpGsTACE 治疗的效果最好, 1 年生存率为 66.62%, 中位生存期 17.37 月。癌栓组行 TAI 治疗的, 1 年生存率为 25%, 而 LpGsTACE 组的 1 年生存率为 41.76% ($P=0.0298$)。在我们的病例中还发现治疗次数与疗效紧密相关, 治疗 2 次的 1 年生存率为 39.90%, 中位生存 9.98 月; 而 4 次以上的 1 年生存率高达 87.44%, 中位生存 21.41 月; 1 次治疗的中位生存期为 4 个月。

三、结语

Cox 回归模型作为一种多因素生存分析方法, 能综合分析、预测、筛选对肝癌介入治疗生存期有显著影响的预后因素。本组中影响肝癌疗效的主要危险因素是瘤体大小和门脉癌栓, 对后者我们认为不应采取消极禁治的办法, 而是充分发挥各种保护因素的积极作用, 在治疗方法上不断探索, 寻求高效低毒药物与碘油、明胶海绵的复合栓塞治疗, 并坚持多次治疗才能取得更高的疗效。

参考文献

1. Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, et al. Analysis of prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter embolization, CCP, 1992, 31:577.
2. Hsieh MY, Chang WY, Wang LY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization and analysis of prognostic factors. CCP. 1992; 31:S82.
3. 山田昌信. 肝细胞癌患者における肝动脉塞栓術の预后に関する研究. 肝脏. 1987;28:898.
4. 上野敬司, 中尾宣夫, 大西光典, 他. 原发性肝细胞癌 TAE におけるの有用性. 肝脏. 1990;31:1186.
5. 林贵, 王建华, 顾正明, 等. 肝动脉化疗、栓塞治疗中、晚期肝癌的疗效和影响因素. 中华放射学杂志. 1992;26:311.
6. 平井贤治, 熊谷雅信, 川副良治, 他. 肝细胞癌门脉内肿瘤塞栓にすゝる one-shot 療法と TAE 療法の效果. 临床放射线. 1987;32:697.
7. 刘崎, 贾雨辰, 王振堂, 等. 肝癌侵犯门静脉的影像表现及其临床意义. 中华放射学杂志. 1991;25:152.
8. 熊谷雅信. 肝细胞癌にぬける門脈内腫瘍塞栓・臨床的意義にすゝる検討. 肝脏. 1986;26:1514.
9. Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology, 1983;148:397.
10. 贾雨辰, 陆建平, 田建明, 等. 肝癌介入放射学的现状与前瞻. 中国影像医学杂志. 1994;2:56.
11. 田边雄一. 肝细胞癌に対する肝动脉塞栓療法, 手術療法, 動注療法, 无治療例との比較. 肝脏. 1987; 28:1627.

1. Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, et al. Analy-