

·临床研究 Clinical research·

肝功能状态对晚期肝癌介入治疗生存期的影响

刘纪营, 金洁, 管生, 马南, 李明省, 胡小波, 陈振,
刘朝, 王子博

【摘要】 目的 探讨不同肝功能 Child-Pugh 分级对晚期肝癌 (BCLC-C) TACE 治疗生存期的影响。**方法** 回顾性分析 TACE 治疗的晚期肝癌患者 74 例。根据术前 Child-Pugh 分级将患者分成 Child-Pugh A 级和 B 级, Child-Pugh A 级患者 62 例, B 级患者 12 例, 术后随访。依据 Child-Pugh 分级进行相关性生存分析。**结果** Child-Pugh A 级 3、6、9、12 和 24 个月生存率分别为 85%、60%、31%、17% 和 11%, 而 Child-Pugh B 级生存率分别为 33%、17%、17%、8% 和 0%。全组患者中位生存期 8.2 个月。Child-Pugh A 与 B 级中位生存期分别为 8.5、2.5 个月 ($P = 0.002$)。**结论** Child-Pugh A 级肝功能进展期肝癌患者, 从 TACE 治疗中能够取得生存获益。

【关键词】 肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞术; 生存期; 肝功能; Child-Pugh 分级

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2013)-03-0247-04

The effect of hepatic function status on the survival time in patients with advanced hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization LIU Ji-ying, JIN Jie, GUAN Sheng, MA Nan, LI Ming-xing, HU Xiao-bo, CHEN Zhen, LIU Chao, WANG Zi-bo. Department of Interventional Radiography, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: GUAN Sheng, E-mail: gsradio@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of hepatic function status (Child-Pugh classification) on the survival time in patients with advanced hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** TACE was carried out in 74 patients with advanced hepatocellular carcinoma. The clinical data were retrospectively analyzed. Based on the preoperative Child-Pugh grading, the patients were divided into Child-Pugh grade A group ($n = 62$) and Child-Pugh grade B group ($n = 12$). After the treatment all the patients were followed up. The correlation between the survival rate and the Child-Pugh grading was analyzed. **Results** In Child-Pugh grade A group the survival rates at 3, 6, 9, 12 and 24 months after TACE were 85%, 60%, 31%, 17% and 11% respectively, while in Child-Pugh grade B group the survival rates at 3, 6, 9, 12 and 24 months after TACE were 33%, 17%, 17%, 8% and 0% respectively. The median survival time for all patients was 8.2 months. The median survival time for Child-Pugh grade A group and for Child-Pugh grade B group was 8.5 months (95%CI: 7.7, 9.3 months) and 2.5 months (95%CI: 2.4, 2.6 months) respectively ($P = 0.002$). **Conclusion** Patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma, if their hepatic functions are classified in Child-Pugh grade A, can get more benefit of a longer survival time from TACE. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 247-250)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; survival time; hepatic function; Child-Pugh grading

目前, 肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 被认为是不

可切除肝癌的标准治疗方法之一^[1], 但是, 用于进展期肝细胞癌 (BCLC-C) 的治疗, 看法不一。TACE 有潜在的导致部分患者肝功能不全的可能, 最终难以延长该期患者整体生存期, 因此未能被美国肝病协会推荐用于肝癌 BCLC-C 的治疗, 但有报道显示,

与最好的保守治疗相比,即使肝细胞癌出现肝外转移或血管侵犯,TACE 亦能够使部分患者获益^[2-5]。因此,为了使 BCLC-C 患者从 TACE 治疗中获益,TACE 与其他治疗后生存期的调查和对比研究就有重要临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析我科 2009 年 1 月至 2010 年 6 月,经临床诊断 BCLC-C 并行 TACE 治疗的患者 74 例。其中男 59 例,女 15 例。年龄 20~74 岁,平均 <56 岁。术前 Child-Pugh A 级 62 例(平均 TACE 治疗 2.1 次),Child-Pugh B 级 12 例(平均 TACE 治疗 1.2 次)。Child-Pugh A 级中 12 例曾接受 TACE、2 例接受过外科治疗。Child-Pugh B 级中 2 例接受过 TACE、1 例接受过外科治疗。两组患者临床特征对比见表 1。生存期定义为从确诊肝癌晚期,并行 TACE 治疗开始至患者死亡。入组患者同时满足以下条件:① BCLC-C;② Child-Pugh A 或 B 级;③ 血小板计数 $>60 \times 10^9/L$;④ 无活动性感染。有以下任何一项均予排除:① 凝血功能下降严重且不能纠正。② 门脉血流为离肝血流或者门静脉闭塞且无充分的侧支代偿。③ 广泛转移,预期生存期不能延长。④ 肿瘤体积超过肝脏体积的 70%。⑤ 同时合并其他恶性肿瘤。术前常规查转氨酶、血清胆红素、PT、AFP、吲哚菁绿 15 min 滞留率(ICG-R15),以及增强 CT 或增强 MRI。肝癌 TACE 后肝功能衰竭定义为 TACE 后 2 周 Child-Pugh 评分上升 ≥ 2 ,血清胆红素上升 $\geq 34 \mu\text{mol/L}$,并新近形成腹水,或出现肝性脑病^[6]。

表 1 不同 Child-Pugh 肝功患者临床特点对比一览表

参数	Child-Pugh B (n = 12)	Child-Pugh A (n = 62)	P 值
年龄/岁	54.00 \pm 7.793	53.47 \pm 10.513	0.745 3
男/女	9/3	52/10	1.000 0
ICG-R15/%	30.94 \pm 16.46	14.30 \pm 9.41	< 0.000 1
白蛋白/(g/L)	32.63 \pm 4.13	37.75 \pm 4.21	0.000 2
总胆红素/(g/d)	22.27 \pm 11.43	15.65 \pm 7.77	0.015 2
肿瘤最大径/cm	9.78 \pm 4.34	7.21 \pm 3.75	0.055 4
显著动静脉瘘/(有/无,例)	5/7	9/53	0.072 6
血管侵犯/(有/无,例)	11/1	37/25	0.072 8
ALT/(u/L)	70.33 \pm 55.68	50.80 \pm 37.21	0.264 7
比柔吡星剂量/mg	22.75 \pm 11.177	31.45 \pm 10.173	0.009 4
顺铂剂量/mg	22.75 \pm 11.177	31.45 \pm 10.173	0.009 4
丝裂霉素/mg	2.275 \pm 11.177	3.145 \pm 10.173	0.009 4
碘化油剂量/ml	13.25 \pm 6.797	17.19 \pm 7.211	0.084 5

1.2 方法

1.2.1 TACE 根据增强 CT 和 MRI 及术中 DSA 造

影,明确肿瘤所有供血血管,分别超选择栓塞。术中用药按照吡柔比星、顺铂、丝裂霉素和超液化碘化油 40 mg : 40 mg : 4 mg : 20 ml 比例混合,制成混悬液,然后把混悬液缓慢注入肿瘤供血血管。依据肿瘤的大小、数目,血管状态及肝功能储备情况,追加碘化油(术中最大剂量不超过 30 ml)、栓塞颗粒或明胶海绵,直至肿瘤供血动脉血流中断。术中,首先处理明显的动静脉瘘,然后进行化疗栓塞,或者把微导管超选择至动静脉瘘远端先化疗栓塞,最后行动静脉瘘治疗。

1.2.2 随访 所有患者 TACE 后,均进行了随访。全部患者均在 TACE 术后每 1~2 个月检查肝功能、PT、AFP、增强 CT 或 MRI。根据患者 AFP 变化、肝功能储备及病灶残存及复发情况,决定是否再次 TACE 治疗。Child-Pugh A 级组平均 TACE 治疗 2.1 次,Child-Pugh B 级平均 TACE 治疗 1.2 次。随访至患者死亡或截止至末次随访日期 2012 年 8 月。

1.3 统计分析

Child-Pugh A 和 B 两组临床特点应用均值 \pm 标准差表示。两组参数差异性用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 计算生存曲线。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。采用 SPSS17 版本统计软件处理所有数据。

2 结果

74 例患者平均随访 7.1 个月(范围 1~46 个月),68 例死亡。随访期病死率为 91.9%,中位生存期为 8.2 个月(范围 7~1 380 d),两组生存曲线如图 1 所示。Child-Pugh A 级与 B 级中位生存期分别是 8.5 个月(95%CI:7.7~9.3 个月)和 2.5 个月(95%CI:2.4~2.6 个月), $P = 0.002$ 。A、B 两组 3、6、9、12 和 24 个月生存率分别为 85%、60%、31%、17%、11%和 33%、17%、17%、8%、0%。

Child-Pugh A 与 B 组患者肝功能衰竭的发生率分别为 4.8% (3/62) 和 75% (9/12),ICG-R15 < 20% 与 $\geq 20\%$ 患者出现肝功能衰竭的发生率分别为 6.9% (4/58) 和 56.3% (8/16)。Child-Pugh B 与 ICG-R15 $\geq 20\%$ 预测 BCLC-C TACE 治疗后肝功能衰竭的价值如表 2 所示。1 例肝功能衰竭患者于 TACE 后 1 个月内死亡,其相关病死率为 8.3% (1/12)。

3 讨论

目前,肝癌的临床治疗现状仍然是许多患者在初诊时已属晚期^[1]。临床口服索拉菲尼已为晚期

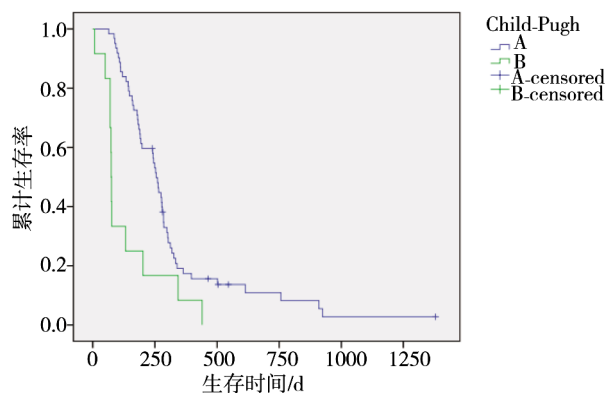


图 1 Child-Pugh A 和 B 两组生存曲线(K-M 法)

表 2 Child-Pugh 与 ICG-R15 预测进展期肝癌 TACE 治疗后肝功能衰竭的价值

参数	灵敏度	特异度	准确度
Child-Pugh B ^a	75.0%(9/12)	95.2%(59/62)	91.9%(68/74)
ICG-R15(%) ≥ 20% ^a	66.7%(8/12)	83.9%(58/62)	89.1%(66/74)

^a:由受试者工作特征曲线测得

肝癌的标准治疗^[6-7]。TACE 是 BCLC-C 治疗可选择的方法^[8]。晚期肝癌虽经同样治疗,但其预后生存期差异颇大^[5,9-15],究其原因与患者肿瘤负荷和肝功能储备有关^[11]。

在 BCLC-C TACE 治疗中,依据肝功储备再加以分层,值得探索。TACE 最常用的评价肝功能标准是 Child-Pugh 分级^[12],通常认为 Child-Pugh A 和 B 级患者能够耐受 TACE 手术。同时,Child-Pugh 又是预测肝细胞癌预后的较可靠指标^[13]。董家鸿等^[14]对门脉癌栓的 BCLC-C 进行生存期的研究,发现 Child-Pugh 分层是非常有意义的预测因子。因此,利用 Child-Pugh 分层是必要的。

我们对 BCLC-C TACE 治疗的回顾性研究显示,Child-Pugh A 级与 Child-Pugh B 级中位生存期的差异明显。本研究中 TACE 治疗 BCLC-C,Child-Pugh A 级患者生存期长于索拉菲尼治疗 BCLC-C 的生存期,提示 Child-Pugh A 级的 BCLC-C 患者,通过 TACE 治疗能够生存获益,但是,Child-Pugh B 级患者生存期则相比很低。

尽管本研究中 Child-Pugh B 级患者较少,结果有一定的局限性,但是,此类进展期肝癌患者行 TACE 仍应当谨慎。据 Chen 等^[15]报道,Child-Pugh B 级患者肝动脉化疗栓塞术后导致肝功能不全的发生率较高,平均应用 11.8 ml 碘油时发生率为 84.2%,平均应用 28.3 ml 时发生率为 92.3%,而在 Child-Pugh A 级患者中发生率分别为 5.5% 和

5.9%。因此,能够推断 TACE 对 Child-Pugh B 级的患者造成肝功能的损伤较大,预后自然受到限制。

由于 TACE 造成术后肝功能衰竭,导致生存显著差异,Grieco 等^[12]报道对 TACE 后无肝功能衰竭发生与出现肝功能衰竭患者随访 12 个月,病死率分别为 16/17 和 47/81 ($P < 0.001$),本研究结果也显示 BCLC-C 患者,TACE 前筛选较好的肝功能储备,避免术后肝功能衰竭,对提高患者生存有重要价值。我们回顾性分析 Child-Pugh 与 ICG-R15 预测肝功能衰竭的价值见表 2,Child-Pugh B 敏感度、特异度及准确度略优于 ICG-R15 $\geq 20\%$,对于二者及二者结合后能否作为 BCLC-C TACE 后肝功能衰竭的预测因子以及效果如何,有待于以后进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Nishikawa H, Osaki Y, Kita R, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in Japan [J]. *Cancers (Basel)*, 2012; 165 - 183.
- [2] Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26; 145 - 154.
- [3] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival[J]. *Radiology*, 2011, 258; 627 - 634.
- [4] Kim KM, Kim JH, Park IS, et al. Reappraisal of repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24; 806 - 814.
- [5] Pinter M, Huckle F, Graziadei I, et al. Advanced - Stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib[J]. *Radiology*, 2012, 263; 590 - 599.
- [6] Huang YS, Chiang JH, Wu JC, et al. Risk of hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictive value of the monoethylglycylglycidide test [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97; 1223 - 1227.
- [7] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10; 25 - 34.
- [8] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359; 378 - 390.
- [9] Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnosis,

- management, and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Hepatol, 2011, 27: 1141 - 1159.
- [10] Qu XD, Chen GS, Wang JH, et al. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 263.
- [11] Chem MC, Chuang VP, Cheng T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with inferior vena cava and right atrial tumors [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 735 - 744.
- [12] Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early - intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non - surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre[J]. Gut, 2005, 54: 411 - 418.
- [13] Kiely JM, Rilling WS, Touzios JG, et al. Chemoembolization in patients at high risk: results and complications[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 47 - 53.
- [14] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10: 20 - 25.
- [15] Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, et al. High - dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 74 - 78.
- (收稿日期:2012-10-10)
(本文编辑:俞瑞纲)