

术后预防性肝动脉化疗栓塞对肝癌患者生存的影响及预后相关因素分析

丁以锐, 吕维富, 周春泽, 鲁东, 唐文静

【摘要】目的 探讨术后行预防性肝动脉化疗栓塞(TACE)对肝细胞癌(HCC)患者生存的影响及预后相关因素分析。**方法** 回顾性分析我院 2008 年 1 月—2012 年 11 月确诊肝癌行根治性肝切除且术后行 TACE 治疗的 92 例患者的临床和随访资料。将术后 2 个月内影像学检查未发现病灶行预防性 TACE 者为预防组;按期随访直至复发再行 TACE 者为对照组,用 Kaplan-Meier 法比较两组生存差异,并采用 COX 回归分析影响肝癌术后患者生存及预后的相关因素。**结果** 92 例患者中预防组为 38 例,对照组 54 例,两组患者基线资料比较差异无统计学意义。预防组 1、2、3 年生存率分别为 85.1%、56.8%、56.8%,中位生存时间为 39 个月;对照组分别为 65.2%、43.4%、30.4%,中位生存时间为 21 个月。预防组和对照组累计生存率差异有统计学意义($P = 0.021$)。在单因素分析中门脉癌栓、肿瘤直径、腹水、凝血酶原时间及是否行预防性 TACE 是可能影响预后的相关因素。多因素分析中,是否行预防性 TACE 及肿瘤直径是显著影响预后的独立相关因素。**结论** 肝癌患者术后行预防性 TACE 可明显提高患者的生存率,另外肿瘤直径也是显著影响预后的独立相关因素。

【关键词】 肝癌术后;生存;预防;肝动脉化疗栓塞;预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-04-0299-04

The influence of postoperative TACE on the survival time and prognosis in hepatocellular carcinoma patients after liver resection

DING Yi-kun, LV Wei-fu, ZHOU Chun-ze, LU Dong, TANG Wen-jing.
Department of Interventional Radiology, Affiliated Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province 230001, China

Corresponding author: LV Wei-fu, E-mail: lwf99@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of postoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on the survival time and prognosis in hepatocellular carcinoma (HCC) patients after liver resection. **Methods** During the period from January 2008 to November 2012, a total of 92 patients with HCC were admitted to authors' hospital, and all the patients received TACE after liver resection. The clinical data were retrospectively analyzed. Those patients who showed no lesions on imaging examination within two months after the surgery were classified in prevention group ($n = 38$) and prophylactic TACE was carried out after the surgery. Those patients who did not receive TACE until recurrence was detected on imaging examination were regarded as control group ($n = 54$). The difference in the survival time between the two groups was analyzed by using Kaplan Meier method, while the related factors influencing postoperative survival time and prognosis were analyzed by using COX regression method. **Results** No statistically significant difference in the baseline data existed between the two groups. The one-year, 2-year and 3-year survival rates of all the patients were 71%, 48% and 41% respectively, with a median survival time of 24.1 months. For the prevention group, the one-year, 2-year and 3-year survival rates were 85.1%, 56.8% and 56.8% respectively, with a median survival time of 39 months. For the control group, the one-year, 2-year and 3-year survival rates were 65.2%, 43.4% and 30.4% respectively, with a median survival time of 21

months. The difference in the cumulated survival rate between the two groups was statistically significant ($P = 0.021$). Both the single factor analysis and multifactor

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.04.007

作者单位: 230001 合肥 安徽医科大学附属安徽省立医院放射介入科

通信作者: 吕维富 E-mail: lwf99@126.com.

analysis showed that, like tumor thrombus in portal vein, tumor diameter, ascites, prothrombin time, etc. the use of postoperative prophylactic TACE was a related factor that could significantly influence the postoperative survival time and prognosis. **Conclusion** The use of postoperative prophylactic TACE can obviously improve the survival rate of liver cancer patients. The tumor diameter is also an independent factor that can significantly affect the prognosis.(J Intervent Radiol, 2014, 23: 299-302)

【Key words】 liver cancer after surgery; survival; prophylaxis; transcatheter arterial chemoembolization; prognosis

肝癌患者术后复发是影响长期生存的关键^[1],同时肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗对肝癌的疗效取得共识和认可。目前对于肝癌患者术后行预防性TACE是否能够有效减少复发及提高生存率看法不一^[2]。本文通过分析本院近5年来手术切除后并且最少行1次TACE治疗的92例肝细胞肝癌(HCC)患者的临床和随访资料,探讨术后预防性TACE的价值,并分析影响肝癌术后患者生存及预后相关因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究纳入2008年1月—2012年11月在我院接受根治性肝切除,术后病理证实为HCC且术后最少行1次TACE术的患者92例,其中男81例,女11例,年龄21~75岁,中位年龄53岁。将术后2个月内影像学检查(包括DSA检查)未发现病灶行预防性TACE者分为预防组(38例);按期随访(每1~2个月)直至复发再行TACE者为对照组(54例)。两组病例基线资料见表1。

表1 两组病例基线资料

项目	预防组	对照组	统计量	P值
年龄/岁	51 ± 12	53 ± 11	-1.023	0.309
性别/(男/女)	32/6	49/5	0.904	0.352
HBsAg/(阳性/阴性)	26/12	35/19	0.130	0.824
白蛋白/(g/L)	39.68 ± 4.65	38.98 ± 4.23	0.745	0.458
总胆红素(μmol/L)	14.09 ± 5.38	14.89 ± 6.95	-0.594	0.554
凝血酶原时间(s)	12.79 ± 1.10	13.18 ± 1.17	-1.588	0.116
腹水/(有/无)	6/32	8/46	0.16	0.898
肿瘤直径/cm	7.7 ± 3.9	7.7 ± 3.7	0.001	0.999
肿瘤/(单发/多发)	27/11	31/23	1.782	0.182
肿瘤包膜/(有/无)	13/25	20/34	0.77	0.781
门脉癌栓/(有/无)	3/35	11/43	2.691	0.101
病理分化/(高/中/低/未分化)	6/19/9/4	3/33/14/4	2.914	0.233
ALT/(u/L)	49.92 ± 42.04	46.96 ± 31.98	0.383	0.702
AST/(u/L)	46.84 ± 39.75	47.61 ± 31.71	-0.103	0.918

1.2 方法

1.2.1 TACE方法 采用Seldinger法将导管经右侧股动脉置入肝固有动脉或肝脏异位供血动脉。行

DSA造影,若发现明确病灶,则尽量超选至供血动脉近端,将吡柔比星和碘化油乳剂混合灌注入血管内,化疗药物及碘油用量根据病灶大小及患者肝功能进行调整。若造影未发现明确病灶则将上述化疗药物及碘油1~5ml(根据碘油沉积和血管铸型情况)混合灌注入肝固有动脉内做预防性治疗。所有患者行1次TACE后,若随访复查中发现复发,可根据病情需要、患者肝功能及耐受情况多次重复进行。
1.2.2 复查和随访 所有患者术后每1~2个月根据病情需要选择B超、CT、MRI、DSA造影及血液学检查复查,并且所有患者每1~2个月随访1次,随访方式包括门诊随访及电话随访。随访开始时间为手术当日,随访终点为死亡或至2013年7月,其中失访3例,随访率为96%。

1.2.3 复发诊断标准 术后B超、CT、MRI、PET或DSA造影等任何一项影像学检查发现肝占位病变,并符合肝癌特征,即认为复发。

1.3 统计学方法

所有数据应用统计学软件SPSS17.0进行处理。计量资料组间比较采用独立样本t检验,计数资料组间比较采用χ²检验。累积生存率的计算采用寿命表法,组间生存比较采用Kaplan-Meier法,用Cox风险模型进行多变量回归分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入可能影响肝癌术后患者预后的临床因素15个,包括年龄、性别、HBsAg,血清白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、丙氨酸和天冬氨酸转氨酶,有无腹水、肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤有无包膜、有无门脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)、病理分型,是否行预防性TACE。预防组和对照组相比两组基线资料差异无统计学意义(P>0.05)。通过寿命表法及Kaplan-Meier法得出预防组1、2、3年生存率分别为85.1%、56.8%、56.8%,中位生存时间为39个月;对照组分别为65.2%、43.4%、

30.4%, 中位生存时间为 21 个月。预防组和对照组累积生存率差异有统计学意义 ($P = 0.021$), 生存函数见图 1, 风险比例函数见图 2。在单因素分析 PVTT、肿瘤直径、腹水、凝血酶原时间及是否行预防性 TACE 是可能影响预后的相关因素 (见表 2), 将这 5 个相关因素纳入 COX 多因素逐步回归分析 (Forward LR), 显示预防性 TACE 及肿瘤直径是显著影响生存的独立相关因素 (见表 3)。

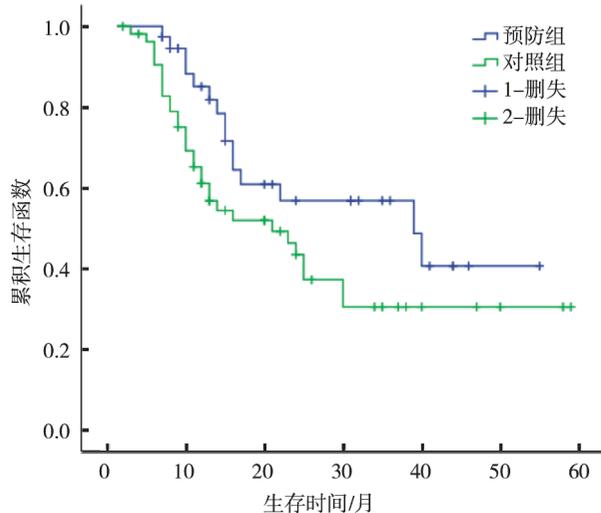


图 1 预防组与对照组累积生存函数曲线

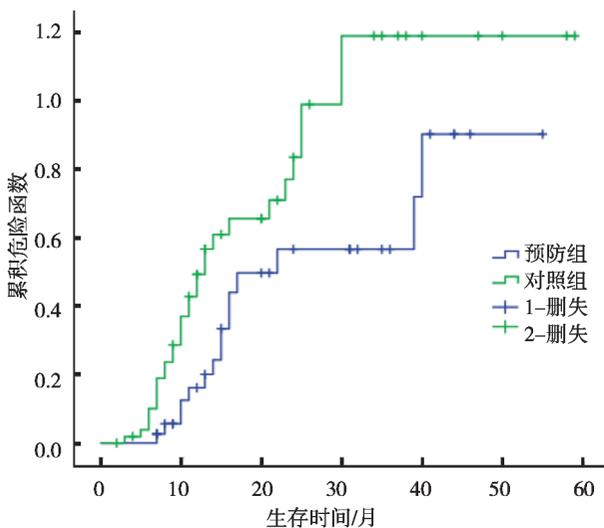


图 2 预防组与对照组累积危险函数曲线

3 讨论

3.1 肝癌术后患者行预防性 TACE 的研究现状和本研究的结果

外科根治性手术是治疗肝细胞肝癌的主要手段, 而肝癌术后复发是影响患者远期生存的主要原因^[3]。目前很多研究表明术后 TACE 可显著提高肝癌患者的生存期和减少术后复发率^[4], 但是否需要

表 2 肝癌术后生存单因素分析

相关因素	偏回归系数	标准差	标准正态差	P 值	相对危险度	95%置信区间
年龄	-0.003	0.012	0.055	0.815	0.997	0.973 ~ 1.021
性别	-0.144	0.474	0.092	0.762	0.866	0.342 ~ 2.194
HBsAg	0.065	0.310	0.044	0.833	1.067	0.581 ~ 1.961
白蛋白	-0.016	0.031	0.258	0.612	0.984	0.926 ~ 1.046
总胆红素	0.029	0.024	1.503	0.22	1.03	0.983 ~ 1.079
凝血酶原时间	0.189	0.132	2.049	0.152	1.208	0.933 ~ 1.566
腹水	0.748	0.524	2.037	0.154	2.112	0.756 ~ 5.897
肿瘤直径	0.114	0.038	9.098	0.003	1.121	1.041 ~ 1.207
肿瘤数目	0.111	0.307	0.132	0.717	1.118	0.613 ~ 2.04
肿瘤包膜	0.038	0.310	0.015	0.902	1.039	0.566 ~ 1.906
门脉癌栓	-0.575	0.374	2.359	0.125	0.563	0.27 ~ 1.172
病理分化	0.178	0.253	0.498	0.48	1.195	0.728 ~ 1.961
预防性 TACE	0.587	0.315	3.465	0.063	1.798	0.969 ~ 3.336
ALT	0.001	0.004	0.044	0.835	1.001	0.993 ~ 1.009
AST	0.003	0.003	1.018	0.313	1.003	0.997 ~ 1.010

表 3 肝癌术后生存多因素逐步回归分析

相关因素	偏回归系数	标准差	标准正态差	P 值	相对危险度	95%置信区间
预防性 TACE	0.618	0.315	3.846	0.050	1.856	1.000 ~ 3.443
肿瘤直径	0.117	0.038	9.484	0.002	1.125	1.044 ~ 1.212

行术后预防性 TACE 还没有取得共识^[5-7]。支持行预防性 TACE 的学者认为手术中对肿瘤的推挤有可能导致肿瘤组织和细胞脱落, 使其播散至其他肝组织或血液循环中, 术后的预防性 TACE 有助于清除这些扩散的肿瘤细胞以及残存的难以发现的肿瘤细胞, 起到预防复发的作用。持相反观点的学者认为术后患者免疫功能较为低下, 肝功能和免疫功能的恢复需要一定时间, 而预防性 TACE 会加重肝功能和免疫功能的进一步损害, 从而更易导致复发^[8]。本研究结果表明: 术后 2 个月内未发现复发病灶而行预防性 TACE 相较复发后再行 TACE 可明显提高患者的生存期, 差异有统计学意义。这可能因为在临床工作中肝内微小的转移灶无论是在术前检查、术中或者术后复查中都难以发现以及术后复查未能发现微小复发灶有关, 而预防性 TACE 可以有效控制甚至消灭肝内微小残留或复发病灶, 可减少多中心生长的机会, 从而达到减少复发及延长生存期的作用。治疗时机的选择至关重要, 距离手术时间过短, 患者的免疫功能及肝功能损伤来不及得到修复或者代偿, 若间隔太长就会延误治疗时机, 失去预防性 TACE 的意义。我们认为术后 40 ~ 60 d 行预防性 TACE 较为合适, 此时并不会导致严重的肝损伤, 因为预防性 TACE 使用化疗药物及碘化油用量较少, 而且术后患者经过保肝、增强免疫力等治疗后免疫功能和肝功能基本得到了恢复, 因此不必担心 TACE 对免疫系统的抑制作用和加重肝功能

损伤而放弃治疗。

3.2 肿瘤直径对肝癌术后患者预后的影响

许多研究表明肝癌术后复发和肿瘤的生物学特性密切相关,而肿瘤直径的大小是肿瘤的生物学特性的一种体现。本研究中,肿瘤直径无论是在单因素分析还是在多因素分析中均为显著影响患者预后的独立相关因素。肿瘤直径越大,肝脏代偿能力也就越差,能够耐受的肝切除范围也就越小,尤其是合并肝硬化患者。考虑到肝切除术后残余肝不能满足生理功能的需要,导致肝功能衰竭和上消化道出血的危险性增加,肿瘤直径过大时,患者往往不能耐受根治性的切除范围,导致肿瘤不能完整切除或手术切缘与肿瘤的距离过小^[9]。同时肿瘤直径越大,肿瘤细胞向周边转移的机会越多,肿瘤微环境中的微转移灶越多,更容易导致复发,同时经过血液及淋巴管远处转移可能性就越大,生存时间就越短。

3.3 PVTT 对预后的影响

PVTT 对肝癌术后生存的影响有了较多报道。有学者对 150 例肝癌术后患者进行生存分析,结果发现 PVTT 是影响肝癌术后生存的重要因素之一^[10]。但不同阶段的 PVTT 影响也大不相同。微小的 PVTT 对肝癌术后生存的影响通常也远小于主干或者大分支 PVTT。樊嘉等^[11]对 3 348 例肝癌根据 PVTT 分组,并进行生存分析,结果显示无癌栓组中位生存时间为 59.7 个月,微癌栓组中位生存时间为 39.1 个月,而肉眼癌栓组中位生存时间仅为 13.5 个月。本研究中有无 PVTT 对生存的影响的差异并无统计学意义,这可能与本组病例中 PVTT 患者数较少(14/92)及 PVTT 主要集中在二级以上分支所致,同时因为上述原因未能做进一步分层分析。

3.4 腹水及凝血酶原时间对预后的影响

腹水和凝血酶原时间都是反映肝功能的指标之一。本研究的多因素分析中,腹水及凝血酶原时间并不是显著影响预后的因素,主要在于患者术前肝功能基本面较好,且术后经过保肝、输注白蛋白等治疗后,肝功能基本得到了恢复。

综上所述,我们认为肝癌患者术后行预防性 TACE 是可行且有效的,能明显提高术后 1、2、3 年的生存率,同时肿瘤直径也是显著影响预后的独立

相关因素。此外由于部分病例术后随访时间较短,需要日后再持续随访,以便更准确的评价术后预防性 TACE 对肝癌患者远期生存的影响。

[参考文献]

- [1] Tanaka S, Noguchi N, Ochiai T, et al. Outcomes and recurrence of initially resectable hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: Rationale for partial hepatectomy as first strategy [J]. J Am Coll Surg, 2007, 204: 1 - 6.
- [2] Xi T, Yan ZL, Wang K, et al. Role of post - operative transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with different pathological characteristics [J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2007, 45: 587 - 590.
- [3] Lau WY, Lai EC, Leung TW, et al. Adjuvant intra - arterial iodine - 131 - labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma; a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival[J]. Ann Surg, 2008, 247: 43 - 48.
- [4] 刘鹏飞, 刘荣华, 徐 荷, 等. 原发性肝癌术后预防性 TACE 的意义 (附 433 例病例随访)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11: 81 - 82.
- [5] Poon RT, Fan ST, Tsang HF, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeons perspective[J]. Ann Surg, 2002, 235: 466 - 486.
- [6] Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, et al. Meta - analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17: 1247 - 1261.
- [7] 徐国斌, 易广新, 熊 斌, 等. 原发性肝癌术后早期肝内复发转移 36 例的介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 325 - 328.
- [8] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications [J]. Ann Surg, 2006, 243: 229 - 235.
- [9] Mehrabi A, Mood ZA, Mood Z, et al. Mesohepatectomy as an option for the treatment of central liver tumors [J]. J Am Coll Surg, 2008, 207: 499 - 509.
- [10] Giannelli G, Pierrri F, Trerotoli P, et al. Occurrence of portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma affects prognosis and survival. A retrospective clinical study of 150 cases[J]. Hepatol Res, 2002, 24: 50.
- [11] 樊 嘉, 汤钊猷, 吴志全, 等. 门静脉微癌栓和肉眼癌栓对肝癌患者术后生存的影响 [J]. 中华外科杂志, 2005, 43: 433 - 435.

(收稿日期:2013-09-13)

(本文编辑:俞瑞纲)