

• 临床研究 Clinical research •

进展期肝癌患者接受肝动脉化疗栓塞术后生存获益的影响因素分析

徐家晨, 张 申, 黄 鹏, 倪才方

【摘要】 目的 探究进展期肝癌患者接受 TACE 治疗后生存获益的影响因素, 进而对筛选合适治疗人群提供参考。**方法** 回顾性分析 2016 年 3 月至 2019 年 3 月在本中心行 TACE 治疗的进展期肝癌患者。患者病程中只接受过 TACE 治疗。统计每例患者基线特征、病灶特征以及首次 TACE 术前相关实验室检查指标。评估首次 TACE 术后反应。研究终点为患者总体生存期。采用 Cox 风险回归模型多因素分析得出影响患者累积生存率的独立影响因素。**结果** 本研究共纳入 87 例患者, 72 例 (82.8%) 既往乙型肝炎病史, 中位生存期为 7.4 个月。多因素分析得出 5 个独立影响因素: 最大病灶直径 (风险比 HR=5.689, 95%CI: 2.366, 13.681)、门静脉癌栓分级 (HR=1.937, 95%CI: 1.129, 3.324)、血清白蛋白 (HR=2.367, 95%CI: 1.161, 4.827)、凝血酶原时间 (HR=2.177, 95%CI: 1.119, 4.238)、mRECIST 分级 (HR=5.076, 95%CI: 2.391, 10.776)。5 个因素对生存期的影响差异均有统计学意义。**结论** 最大病灶直径 ≥ 7 cm, 门静脉癌栓累及一级分支或主干, 血清白蛋白、凝血酶原时间指标异常的进展期肝癌患者在 TACE 治疗中很大可能无法生存获益。首次 TACE 术后病灶反应情况对于生存期有一定的预测作用。

【关键词】 进展期肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 总体生存期; 预后分析

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2021)-04-0398-05

Analysis of factors affecting survival benefits in patients with advanced hepatocellular carcinoma after receiving transcatheter arterial chemoembolization XU Jiachen, ZHANG Shen, HUANG Peng, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: cjr.nicaifang@vip.163.com

【Abstract】 Objective To discuss the factors affecting survival benefits in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE), so as to provide reference for selection of patients who are suitable for TACE treatment. **Methods** The clinical data of 87 patients with advanced HCC, who received TACE at the First Affiliated Hospital of Soochow University of China during the period from March 2016 to March 2019, were retrospectively analyzed. During the course of disease, the patients only received TACE therapy. The baseline characteristics, lesion features and relevant laboratory tests before initial TACE procedure of each patient were collected. The clinical response after initial TACE was evaluated. The endpoint of study was overall survival (OS). Cox proportional hazards model was used to analyze the independent impact factors affecting the cumulative survival rate. **Results** Of the 87 patients enrolled in this study, 72 (83%) had a history of hepatitis B. The median OS was 7.4 months. Multivariate analysis showed that there were five independent impact factors: maximal diameter of lesion (HR=5.689, 95%CI: 2.366-13.681), portal vein tumor thrombus (PVTT) grade (HR=1.937, 95%CI: 1.129-3.324), serum level of albumin (HR=2.367, 95%CI: 1.161-4.827), prothrombin time (PT) (HR=2.177, 95%CI: 1.119-4.238), and mRECIST grade (HR=5.076, 95%CI: 2.391-10.776). The above five independent impact factors had statistically significant effect on the survival time. **Conclusion** Advanced HCC patients, who have maximal lesion diameter ≥ 7 cm, PVTT involving first branch or trunk of portal vein, abnormal serum albumin level

and abnormal PT, are most probably not able to get survival benefit from TACE treatment. Tumor response to the initial TACE treatment has certain predictive value for survival time. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 398-402)

【Key words】 advanced hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; overall survival; prognostic analysis

国家癌症中心最新公布的 2015 年全国恶性肿瘤的发病、死亡情况显示,原发性肝癌发病率为 26.92/10 万,排在所有恶性肿瘤的第 5 位,死亡率为 23.72/10 万,排在所有恶性肿瘤的第 2 位^[1]。肝细胞肝癌在原发性肝癌中占 85%~90%^[2],而大部分患者在发现时已经处于中期乃至进展期^[3],这成为肝癌病死率高的原因之一。根据巴塞罗那肝癌分期诊疗系统(BCLC),进展期肝癌(BCLC-C)患者的一线治疗为索拉非尼治疗^[4]。而在现实的医疗情况中,由于索拉非尼费用问题,大多数进展期肝癌患者仍会接受 TACE 治疗^[5]。在我国 2017 年发布的原发性肝癌诊疗规范中,TACE 可作为伴有血管侵犯或肝外转移的肝癌患者(Ⅲa 期和Ⅲb 期)的治疗选择^[2]。然而进展期肝癌患者中依然存在一定的异质性,对于 TACE 治疗进展期肝癌的患者人群选择成为延长患者生存期的关键。本研究旨在探讨进展期肝癌患者接受肝动脉化疗栓塞术治疗后生存获益的影响因素,进而对制定治疗策略提供参考。

1 材料与方法

1.1 患者选择

回顾性分析 2016 年 3 月至 2019 年 3 月在我科行 TACE 治疗的进展期肝癌患者,入组标准:①原发性肝癌的诊断符合巴塞罗那肝癌分期诊疗系统中制定的标准^[6];具有典型的原发性肝癌典型影像学表现(增强 CT 或 MRI 检查中发现 >10 mm 的肝占位病灶,并且在动脉期出现快速的血管强化,而静脉期或延迟期洗脱),或者经活检病理检查确诊;②肝癌患者在诊断时已经伴有血管侵犯或肝外转移;③体能评分(ECOG 评分)0~2 分;④肝功能 Child-Pugh 评分 A/B 级;⑤病程中只接受过 TACE 治疗,而无联合其他治疗。排除标准:①合并严重心、肺、肾等器官疾病;②肝功能评分 C 级或体能评分 3~4 分;③随访资料不齐全。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方法 采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉,置入 5 F 鞘管,建立动脉通路。沿鞘引入肝动脉导管先选择至肠系膜上动脉,行间接门静脉

造影,评估门静脉通常情况。后将导管选择至肝固有动脉,行肝动脉造影,明确肿瘤病灶数量及相应供血动脉。若发现存在动静脉瘘,则根据术者经验选择颗粒或弹簧圈栓塞瘘口。于肝动脉灌注化疗药物奥沙利铂 100 mg、表柔吡星 30 mg。后引入微导丝、微导管系统,逐一超选择至肿瘤供血动脉。碘油 TACE: 栓塞碘油与表柔吡星混合乳剂;载药微球 TACE: 栓塞载有表柔吡星粒径 300~500 μm 微球。造影确认肿瘤供血动脉呈残干样改变,即停止栓塞。撤出导管,压迫穿刺点,结束治疗。

每次 TACE 术后 1~2 个月患者复查评估病灶控制情况,结合患者一般情况、肝功能情况,再次评估 TACE 适应证,排除禁忌证,综合考虑后可再次行 TACE 治疗。直至出现 TACE 治疗禁忌证或 TACE 术中无法栓塞供血血管或患者及家属拒绝 TACE 手术,则终止 TACE 治疗。

1.2.2 统计指标及研究终点 统计每例患者基线特征、病灶特征以及首次 TACE 术前相关实验室检查指标。门静脉癌栓分级采用 VP 分级方法:VP1=门静脉癌栓局限于二级分支以远的门静脉分支,VP2=累及门静脉二级分支,VP3=累及门静脉一级分支,VP4=侵犯门静脉主干或对侧一级分支。患者 TACE 术后 1~3 个月病灶控制情况评估采用改良实体瘤疗效评估标准(mRECIST)^[7]:CR 为病灶完全失去活性,PR=病灶失活比例大于 30%,SD=病灶情况介于 PR 与 PD 之间,PD 为病灶较治疗前活性增加 20%。CR 与 PR 的患者被认定为客观缓解。随访终点为患者首次 TACE 术后的总生存期(OS)或截至失访的时间。

1.3 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件对数据进行分析,连续变量描述为平均数 \pm 标准差或中位数及四分位间距,非连续变量描述频数及样本率。实验室检查指标的分组界值采用各指标正常范围的上限值或下限值,最大病灶直径的分组临界值取 7 cm,AFP 界值取 400 ng/mL。采用 Kaplan-Meier 法绘制不同影响因素分组的生存曲线,单因素组间累积生存分析采用 log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 风险回归模

型。所有分析中 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

本研究共入组 87 例患者, 中位年龄为 59 岁, 其中男 75 例(86.2%), 72 例(82.8%)患者既往有乙型肝炎病史, Child 分级为 A 级 72 例(82.8%), ECOG 评分为 0~1 分 55 例(63.2%), 门静脉癌栓分级为 3 级或 4 级 46 例(52.9%), 60 例(69.0%)合并明确的肝外转移。所有患者平均行 2 次 TACE, 曾用载药微球栓塞病灶 30 例(34.4%), 术后客观缓解率为 74.7%(mRECIST 评价为 CR, PR 患者共 65 例)。中位生存期为 7.4 个月。术前实验室检查数值见表 1。

表 1 患者基线资料及统计指标

参数	统计值
总数/例	87
中位生存期/月	7.4
性别(男/女)/例	75/12
年龄/岁	59(31, 71)*
病因(乙肝/非乙肝)/例	72/15
ECOG (=2/<2)/例	32/55
病灶数量(≥ 3 / <3)/例	42/45
最大病灶直径(≥ 7 cm/ <7 cm)/例	65/22
TNM 分级(3 期/4 期)/例	29/58
动静脉瘘(是/否)/例	13/74
门脉癌栓分级(3, 4/0~2)/例	46/41
肝外转移(是/否)/例	60/27
Child 评分(A/B)/例	72/15
腹水(是/否)/例	26/61
血清总胆红素(μ mol/L)	18.7 \pm 7.4
血清白蛋白(g/L)	38.5 \pm 4.4
凝血酶原时间/s	12.9 \pm 1.7
AFP/(ng/mL)	433.40(15.38, 2168.18)*
γ -谷氨酰转肽酶(U/L)	204.4 \pm 175.7
乳酸脱氢酶(U/L)	263.4 \pm 107.6
碱性磷酸酶(U/L)	158.3 \pm 111.9
丙氨酸转氨酶(U/L)	41.2 \pm 29.2
天冬氨酸转氨酶(U/L)	63.2 \pm 50.7
C 反应蛋白(mg/L)	9.51 \pm 6.63
TACE 类型(碘油/载药微球)/例	57/30
mRECIST 分级(SD, PD / CR, PR) /例	22/65
TACE/次数	2(1, 5)*

* 中位数(范围)

2.2 单因素分析多因素 Cox 回归分析

单因素分析中, 对于患者累积生存率有影响的指标共确定 12 个: 年龄($P=0.004$)、病灶数量($P=0.022$)、最大病灶直径($P<0.001$)、门静脉癌栓分级($P=0.003$)、总胆红素($P=0.007$)、血清白蛋白($P<0.001$)、凝血酶原时间($P<0.001$)、 γ -谷氨酰转

肽酶($P=0.012$)、乳酸脱氢酶($P=0.020$)、天冬氨酸转氨酶(AST)($P=0.048$)、C 反应蛋白($P=0.003$)、mRECIST 分级($P<0.001$)。将上述 12 个影响因素作为 Cox 风险回归模型的协变量, 分析得到对于进展期肝癌患者接受 TACE 治疗生存获益的独立影响因素: 最大病灶直径(风险比 HR=5.689)、门静脉癌栓分级(HR=1.937)、血清白蛋白(HR=2.367)、凝血酶原时间(HR=2.177)、mRECIST 分级(HR=5.076)。P 值均小于 0.05。其余因素分析结果见表 2。

2.3 生存曲线

采用 Kaplan-Meier 法绘制按照 5 个独立影响因素分组的生存曲线, 结果见于图 1。最大病灶直径 <7 cm 和 ≥ 7 cm 的患者中位生存期分别为 9.8 个月和 4.3 个月($P<0.001$)。门静脉癌栓分级 0~2 级和 3/4 级的患者中位生存期分别为 10.0 个月和 4.1 个月($P=0.003$)。血清白蛋白 ≥ 35 g/L 和 <35 g/L 患者中位生存期分别为 9.5 个月和 3.6 个月($P<0.001$)。凝血酶原时间 ≤ 13 s 和 >13 s 的患者中位生存期分别为 9.4 个月和 3.5 个月($P<0.001$)。mRECIST 评估为 CR/PR 和 SD/PD 的患者中位生存期分别为 9.0 个月和 3.4 个月($P<0.001$)。

2.4 TACE 术后不良反应

首次 TACE 术后, 有 1 例患者发生消化道出血, 该患者 1 个月后死亡。3 例患者发生肺部感染。4 例患者术后白细胞降低, 其中有 2 例患者并发肝脓肿, 发生肝脓肿并发症 4 例。肝功能明显恶化的患者有 8 例。共有 51 名(58.6%)患者发生栓塞后综合征(PES), 对症处理后均好转。

3 讨论

自 2002 年以来, 陆续的研究证明 TACE 能够延长不可手术切除的肝癌患者的生存期^[8-10], 因而在 2012 年欧洲肝病研究协会发布的肝癌诊疗指南中^[6], TACE 首次以最高证据等级被推荐为中期肝癌的一线治疗。在近期一项大样本系统性回顾性分析研究也表明, 10 108 例接受 TACE 治疗的患者, 中位生存期为 19.4 个月, 5 年生存率为 32.4%^[11]。对于合并有门静脉侵犯或肝外转移的患者(即 BCLC-C 期患者), 由于索拉非尼被证明能够延长这部分患者的生存期(中位生存期 10.7 个月比 7.9 个月)^[12], 因此索拉非尼被推荐为进展期肝癌患者的一线治疗方式^[4]。

尽管索拉非尼相较于 TACE 治疗对于进展期肝癌患者能产生更佳的生存获益, 但 BRIDGE 研究

表 2 影响生存期的单因素及多因素分析结果

影响因素	单因素分析	多因素分析	
	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别(男对女)	0.737		
年龄(>50 对≤50)	0.004		
病因(乙肝对非乙肝)	0.331		
ECOG (=2 对<2)	0.213		
病灶数量(≥3 对<3)	0.022		
最大病灶直径(≥7 cm 对<7 cm)	<0.001	5.689(2.366,13.681)	<0.001
TNM 分级(3 期对 4 期)	0.398		
动静脉瘘(是与否)	0.647		
门脉癌栓分级(3/4 对 0-2)	0.003	1.937(1.129,3.324)	0.016
肝外转移(是与否)	0.256		
Child-Pugh 评分(A 对 B)	0.551		
腹水(是与否)	0.425		
血清总胆红素(>17 μmol/L 对≤17 μmol/L)	0.004		
血清白蛋白(<35 g/L 对≥35g/L)	<0.001	2.367(1.161,4.827)	0.018
凝血酶原时间(>13 s 对≤13 s)	<0.001	2.177(1.119,4.238)	0.022
AFP(>400 ng/mL 对≤400 ng/mL)	0.788		
γ-谷氨酰转肽酶(>200 U/L 对≤200 U/L)	0.012		
乳酸脱氢酶(>250 U/L 对≤250 U/L)	0.020		
碱性磷酸酶(>130 U/L 对≤130 U/L)	0.254		
丙氨酸转氨酶(>40 U/L 对≤40U/L)	0.101		
天冬氨酸转氨酶(>40 U/L 对≤40U/L)	0.048		
C 反应蛋白(>3mg/L 对≤3mg/L)	0.003		
TACE 类型(碘油对载药微球)	0.867		
mRECIST 分级(SD/PD 对 CR/PR)	<0.001	5.076(2.391,10.776)	<0.001

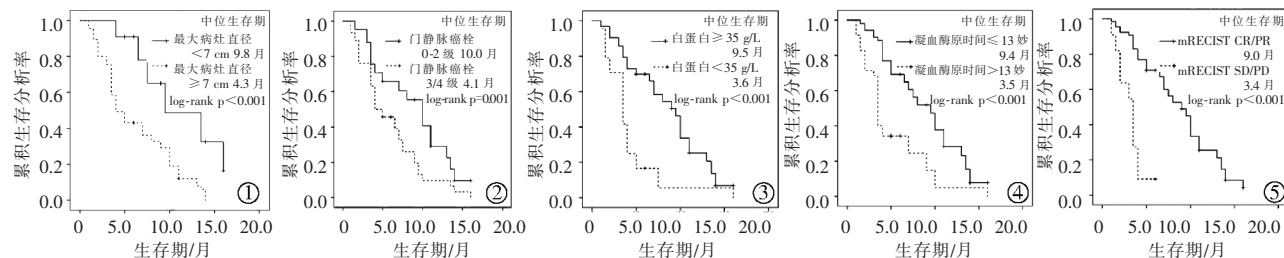


图 1 按照 Cox 回归分析中确定的 5 个独立影响因素分组,Kaplan-Meier 法分别绘制生存期曲线,log-rank 比较组间累积生存率均存在统计学差异。

表明,仍有部分进展期肝癌患者无法接受索拉非尼治疗^[5]。索拉非尼费用较高,部分患者无法耐受索拉非尼治疗,为了控制疾病进展,这些进展期肝癌患者只能选择 TACE 治疗。从我国介入治疗的发展历史及现状来看^[13-14],TACE 在进展期肝癌的治疗过程中,仍然是不可被取缔的。因此,我国 2017 年发布的原发性肝癌诊疗规范推荐 TACE 作为进展期肝癌患者的可选治疗方式^[2]。

一系列研究表明,TACE 治疗中期肝癌的生存获益与治疗前患者肝功能相关指标、肿瘤负荷以及治疗后影像学评估有关,但是,对于进展期肝癌行 TACE 治疗的生存获益分析较少^[15-18]。本研究纳入的患者在肝癌诊断时处于进展期,且在病程之中由于个人原因只接受了 TACE 治疗,而无联合其他治

疗,最大程度减少其他治疗方式对于进展期肝癌患者生存期的影响。研究结果显示:肿瘤病灶较大(最大病灶直径≥7 cm)、门静脉癌栓累及门静脉二级分支或累及主干(VP 分级 3 级和 4 级)、术前血清白蛋白水平低(<35 mg/L)、凝血酶原时间延长(>13 s)以及首次 TACE 后的 mRECIST 评价为未客观缓解(SD/PD)均使得进展期肝癌患者行 TACE 治疗的生存期缩短。可见,进展期肝癌患者采用 TACE 治疗的生存获益情况与术前的肿瘤负荷、肝功能指标、门静脉癌栓的程度密切相关。首次 TACE 术后评价为 SD/PD 的患者则不适合再次行 TACE 治疗。

另外值得注意的是,在以 Child-Pugh 评分对进展期肝癌患者肝功能情况做评价时,评分为 A 级和

B 级的患者生存情况无差异,但 Child-Pugh 评分中的两项指标(血清白蛋白水平、凝血酶原时间)却是总生存期的独立影响因素。这提示 Child-Pugh 评分 A 或 B 级的进展期肝癌患者之间仍存在差异,需要更加细化的、有针对性的指标来对进展期肝癌患者的肝功能情况进行评价,使患者的分级诊疗更加精确。

综上所述,最大病灶直径、门静脉癌栓分级、血清白蛋白水平、凝血酶原时间以及 TACE 术后 mRECIST 评分是影响进展期肝癌患者行 TACE 治疗后总体生存期的 5 个独立影响因素。谨慎地选择最大病灶直径 < 7 cm,门静脉癌栓局限于二级分支远端,血清白蛋白、凝血酶原时间指标正常的进展期肝癌患者行 TACE 治疗,会使得进展期肝癌患者更好地从 TACE 中获益。行首次 TACE 治疗后未达到客观缓解的患者,不适合再次行 TACE 治疗。

[参考文献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41:19-28.
- [2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25: 886-895.
- [3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2005, 42:1208-1236.
- [4] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2016, 150:835-853.
- [5] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study[J]. Liver Int, 2015, 35:2155-2166.
- [6] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56:908-943.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30:52-60.
- [8] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37:429-442.
- [9] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359:1734-1739.
- [10] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35:1164-1171.
- [11] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64:106-116.
- [12] Palmer DH. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 2498-2499.
- [13] Wan YL, Eric CHL. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2:43-46.
- [14] Mengxuan Z, Jinhua H. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1:1170-1176.
- [15] Kloeckner R, Pitton MB, Dueber C, et al. Validation of clinical scoring systems art and aber after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 94-102.
- [16] Hucke F, Pinter M, Graziadei I, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 61:1287-1296.
- [17] Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterialembolisation for hepatocellular cancer[J]. Ann Oncol, 2013, 24:2565-2570.
- [18] Sieghart W, Hucke F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57: 2261-2273.

(收稿日期:2019-12-18)

(本文编辑:俞瑞纲)