

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 急诊可切除破裂出血肝癌患者治疗策略的选择及预后因素分析

茆丽娜, 董艳彬, 张忠满, 王喆, 周春, 刘圣, 李相成

**【摘要】目的** 探讨急诊可切除破裂出血肝癌患者治疗策略的选择及预后相关的影响因素。**方法** 2012 年 6 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院收治的急诊可切除破裂出血肝癌患者 149 例。患者接受了介入治疗(TAE/TACE),一期肝切除及分步肝切除术。分析患者首次手术前基线特征、肿瘤负荷以及相关实验室检查指标。采用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率,采用 Cox 回归模型筛选患者预后的独立影响因素。**结果** 149 例患者中,46 例行介入治疗,82 例行一期肝切除,21 例行分步肝切除。多因素 Cox 回归分析表明,休克史( $P=0.004$ ),肿瘤最大直径( $P<0.01$ ),Child-Pugh 分级( $P=0.007$ )及治疗方式的选择( $P<0.01$ )是可切除破裂出血肝癌患者预后的独立影响因素。**结论** 对于可切除破裂出血肝癌患者,术前有休克史、肿瘤直径较大、肝功能较差往往长期预后欠佳;外科切除治疗效果优于单独介入治疗,且与接受一期肝切除相比,初诊介入栓塞联合分步肝切除患者的疗效更佳。

**【关键词】** 肝细胞癌;破裂;介入治疗;外科切除;预后因素

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-06-0572-05

**Emergency treatment strategies for patients with resectable ruptured hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors** MAO Lina, DONG Yanbin, ZHANG Zhongman, WANG Zhe, ZHOU Chun, LIU Sheng, LI Xiangcheng. Emergency Department, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

Corresponding author: WANG Zhe, E-mail: 13770911702@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the emergency treatment strategies for patients with resectable ruptured hepatocellular carcinoma(HCC) and to analyze the prognostic factors. **Methods** A total of 149 emergency patients with resectable ruptured HCC, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University of China between June 2012 and December 2018 to receive interventional therapy(TAE/TACE), one-stage liver resection, or two-stage liver resection treatment, were enrolled in this study. The baseline characteristics, tumor burden and related laboratory examination indexes of each patient before the initial therapy were analyzed. The Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative survival rate and Cox regression model was used to screen the independent prognostic factors. **Results** Of the 149 patients, 46 received interventional therapy, 82 underwent one-stage liver resection, and 21 underwent two-stage liver resection. Multivariate Cox regression analysis showed that history of shock( $P=0.004$ ), maximum tumor diameter( $P<0.01$ ), Child-Pugh classification( $P=0.007$ ) and treatment mode( $P<0.01$ ) were the independent prognostic factors. **Conclusion** For patients with resectable ruptured HCC, history of shock, large diameter of tumor and poor liver function are significantly associated with long-term poor prognosis. Surgical resection treatment is better than simple interventional therapy. Besides, compared with one-stage liver resection, initial interventional therapy combined with two-stage liver resection has better curative effect. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 572-576)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; rupture; interventional therapy; surgical resection; prognostic factor

肿瘤自发破裂出血,是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)不常见但严重的并发症之一,与肿瘤短期迅速生长、肝功能恶化、血流动力学改变以及凝血功能异常等因素有关<sup>[1]</sup>。文献报道,肝癌破裂出血患者急性期病死率为 34%~71%;此外,肿瘤进展迅速,复发及远处转移概率较高,患者远期预后较差<sup>[1-2]</sup>。目前,日本的 LSCGJ 肿瘤分期<sup>[3]</sup>和美国的 AJCC/UICC 肿瘤分期<sup>[4]</sup>,将破裂肝癌都划分到 TNM 分期中的 IV 期,即肿瘤终末期。

破裂出血肝癌的治疗方式主要有保守治疗、经导管动脉栓塞术或化疗栓塞术(transarterial embolization/transarterial chemoembolization, TAE/TACE)和外科切除术。保守治疗主要适用于肿瘤终末期,肝功能严重恶化患者。对于肝功能欠佳或多灶性破裂 HCC 患者,介入治疗(TAE/TACE)被证实是最佳的治疗方式<sup>[5]</sup>。而对于可切除肿瘤患者,肝部分切除术也是一种较好的治疗方式,优于其他治疗方式,患者远期预后相对较好<sup>[6]</sup>。由于接受不同治疗方式患者的基线资料异质性较大,如肿瘤分期或肝功能状态不同,肝癌破裂出血急性期是直接行一期肝切除术,还是初诊介入栓塞联合分步肝切除术,目前尚没有统一的指导意见<sup>[6-8]</sup>。

本研究回顾性分析了 149 例可切除破裂肝癌患者的临床资料,以及影响患者生存期的预后因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2012 年 6 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院收治的 149 例急诊可切除破裂出血肝癌患者的临床资料。原发性肝癌诊断标准依据《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》<sup>[9]</sup>,破裂出血诊断根据患者入院症状(突发性腹痛病史,低血压等休克表现),结合影像学检查(增强 CT 或 MR),部分患者腹腔穿刺抽出不凝血。纳入标准:①诊断为可切除破裂出血肝癌;②破裂出血前无既往肿瘤治疗病史;③临床及随访资料完整。排除标准:①不可切除的破裂出血肝癌;②破裂出血前接受过治疗的复发性肿瘤;③术前及术后临床资料不完整。可切除破裂出血肝癌一般指:①患者肝功能 Child-Pugh 分级 A 级或 B 级;②患者 ECOG 体能评分 $\leq 2$ 分;③肝内单发肿瘤或 2~3 个肿瘤,但最大肿瘤直径 $\leq 3$  cm;④无门静脉癌栓或肝外转移。

### 1.2 治疗策略

在决定患者治疗方案前,根据患者体能评分、

肝功能情况、急诊超声、增强 CT 和(或)MRI 等影像学检查结果评估肝内肿瘤的可切除性。最终治疗方案根据多学科会诊(急诊科、介入放射科及肝胆外科)的综合临床判断,并结合患者或家属的治疗意愿执行。

介入治疗指患者首次住院,考虑肝癌破裂出血急性期,仅行 TAE 治疗:经股动脉鞘插入 5 F 肝管(美国 Cook 公司)至腹腔动脉、肝总动脉及肠系膜上动脉造影,确定肿瘤范围、破裂出血部位及血供情况。诊断明确后采用同轴插管技术将 2.7 F 的微导管(Progreat,日本泰尔茂公司)超选插管至肿瘤供血动脉分支内。在透视下通过微导管缓慢注射栓塞剂[碘油联合明胶海绵颗粒或单纯 PVA 颗粒(300~500  $\mu$ m,美国 COOK 公司)]直至血流停滞<sup>[10]</sup>。随访期间发现接受首次 TAE 患者肝内残余活性病灶,则再次住院行 TACE 治疗,术中常用的肝动脉灌注化疗药物包括雷替曲塞(4~6 mg)及洛铂(20~30 mg),各类药物的剂量根据患者的体表面积计算。一期肝切除指破裂出血肝癌患者在首次住院期间,直接行肝部分切除术。分步肝切除指患者首次住院期间先行 TAE 止血治疗,待患者病情稳定,从破裂出血急性期恢复后,在 2 周至 2 个月后再行肝部分切除术。

### 1.3 术后观察及随访

随访期间,每个月测量 AFP 水平,6~8 周行增强 CT 或 MR 扫描,监测肝内肿瘤复发和转移情况。如果增强 CT 或 MR 发现有肿瘤复发,则建议患者再次入院接受治疗。评价患者治疗有效性的主要指标为总体生存期,生存期计算方法为患者初诊接受手术治疗至死亡或末次随访。

### 1.4 变量分析

收集 12 项可能影响可切除破裂出血肝癌患者生存预后的因素。主要分为 4 类:患者的一般情况(性别、年龄、术前休克史、乙肝史、肝硬化史)、肝功能状态(Child-Pugh 分级)、肿瘤进展情况(术前的 AFP 值、破裂肿瘤位置、肿瘤数目、肿瘤最大直径、BCLC 分期)及治疗方式。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率。采用单因素 Cox 回归模型初步筛选患者生存期的影响因素,将单因素分析中  $P < 0.05$  的变量纳入多因素 Cox 回归,分析影响患者生存期的独立预后因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线资料

149 例可切除破裂出血肝癌患者中, 男性 129 例, 女性 20 例, 年龄为 (56.5±13.5) 岁, 范围为 20~84 岁。其中 127 例 (85.2%) 患者有 HBV 感染史, 106 例 (71.1%) 患者合并肝硬化, 43 例 (28.9%) 患者术前有休克症状。肝功能 Child-Pugh 分级 A 级患者 107 例, B 级患者 42 例。术前影像学检查显示 98 例 (65.8%) 患者破裂肿瘤位于肝脏左叶, 110 例 (73.8%) 患者为单发病灶。149 例患者中, 46 例 (30.9%) 患者接受单独介入治疗 (TAE/TACE), 82 例 (55.0%) 患者接受一期肝切除治疗, 21 例 (14.1%) 患者接受分步肝切除治疗。见表 1。

### 2.2 生存期

149 例可切除破裂出血肝癌患者中位生存期为 772 d, 随访期间死亡 84 例。其中 46 例接受单独介入治疗的患者中位生存期为 374 d, 半年、1 年、2 年生存率分别为 49.5%、35.7%、10.9%; 82 例接受一期肝切除治疗的患者中位生存期为 895 d, 半年、1 年、2 年生存率分别为 87.8%、75.2%、55.0%; 21 例接受分步肝切除治疗的患者中位生存期为 1 054 d, 半年、1 年、2 年生存率分别为 95.2%、80.2%、75.2%。

### 2.3 患者预后的影响因素

单因素分析结果显示, 性别、年龄、术前休克史、肝硬化病史、乙型肝炎史、破裂肿瘤位置、术前的 AFP 及肝功能 Child-Pugh 分级对患者的预后的影响差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 而肿瘤数目、肿瘤最大直径、BCLC 分期和治疗方式与患者的预后显著相关, 见表 1。将单因素分析中  $P<0.5$  的变量纳入多因素 Cox 回归分析, 结果术前休克史、肿瘤最大直径、Child-Pugh 分级和治疗方式是可切除破裂出血肝癌患者预后的独立影响因素, 见表 2, 图 1。

## 3 讨论

目前, 临床上对于初诊可切除破裂出血肝癌患者, 经过积极有效的治疗, 可获得较长时间的生存率。本研究 149 例可切除破裂出血肝癌患者, 中位生存期为 772 d。多因素分析结果显示, 术前有休克史、肿瘤直径较大、肝功能较差是患者长期预后的独立危险因素, 而一期或者分步肝切除治疗效果优于单独介入治疗, 是患者长期预后的独立保护因素。

对于未破裂肝癌, 意大利 CLIP 肝癌评分系统<sup>[11]</sup>和日本 JIS 肝癌评分系统<sup>[12]</sup>均认为肿瘤负荷及患者肝功能状态是预测肝癌患者预后的重要因素。对于

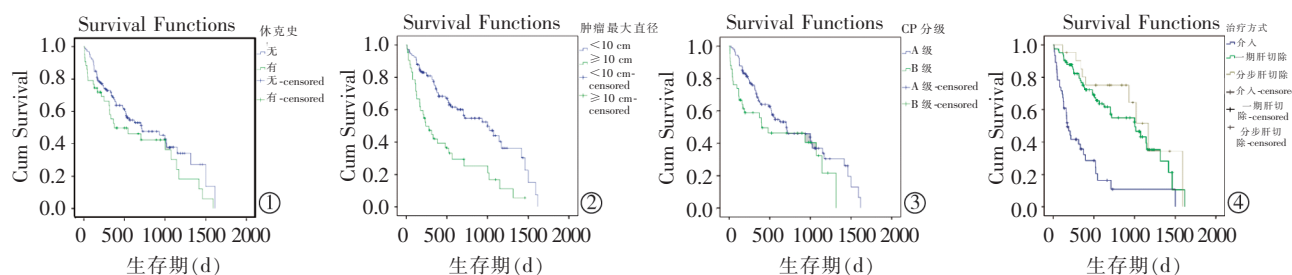
表 1 149 例可切除破裂出血肝癌患者的基线资料

基线资料	例数	$\chi^2$ 值	P 值
性别		1.179	0.277
男	129		
女	20		
年龄		0.348	0.555
≤ 60 岁	85		
> 60 岁	64		
休克史		2.485	0.115
有	43		
无	106		
肝硬化		1.061	0.303
有	106		
无	43		
乙肝史		0.326	0.568
有	127		
无	22		
破裂肿瘤位置		1.056	0.304
左叶	98		
右叶	51		
肿瘤数目		7.502	0.006
单个	110		
多个	39		
肿瘤最大直径		17.249	<0.01
< 10 cm	107		
≥ 10 cm	42		
AFP 水平		2.680	0.102
< 400 ng/mL	80		
≥ 400 ng/mL	69		
BCLC 分期		12.188	<0.01
A	116		
B	33		
Child-Pugh 分级		3.387	0.066
A	107		
B	42		
治疗方式		38.150	<0.01
介入	46		
一期肝切除	82		
分步肝切除	21		

表 2 多因素 Cox 回归分析患者预后的影响因素

影响因素	HR 值	95%CI	P 值
休克史	0.505	0.315~0.808	0.004
肿瘤数目	0.974	0.329~2.880	0.962
肿瘤最大直径	0.374	0.231~0.607	<0.01
AFP	0.779	0.494~1.228	0.282
BCLC 分期	0.620	0.359~1.069	0.086
Child-Pugh 分级	0.506	0.307~0.832	0.007
治疗方式			<0.01
一期肝切除比介入	0.325	0.189~0.557	<0.01
分步肝切除比介入	0.227	0.100~0.517	<0.01
一期肝切除比分步肝切除	1.432	0.678~3.024	0.346

破裂出血肝癌患者, 本研究多因素 Cox 回归分析也显示肿瘤最大直径及肝功能 Child-Pugh 分级是患者长期生存的重要预后因素, 与既往研究结果相仿<sup>[2,13]</sup>。本研究还发现, 术前休克史是破裂出血肝癌患者预后的独立危险因素。一方面, 术前休克史



①根据破裂出血肝癌患者术前有无Child-Pugh分级的生存曲线;②根据破裂出血肝癌患者肿瘤最大直径绘制的生存曲线;③根据破裂出血肝癌患者 Child-Pugh 分级绘制的生存曲线;④根据破裂出血肝癌患者治疗方式绘制的生存曲线

图 1 不同影响因素的生存曲线

提示患者急性破裂期失血量较多,生命体征不稳定,内脏的缺血进一步加重患者肝功能损伤,急性期手术的并发症及病死率相对较高;另一方面,休克状态意味着肿瘤包膜局部破裂明显,腹腔内大量积血,肿瘤细胞可能随血液播散,增加远期多器官转移的风险,影响患者的长期预后<sup>[10]</sup>。

BCLC 分期系统作为一种普遍接受的肝癌临床分期系统,已为 HCC 的不同阶段提供了相应的治疗策略,同时也可以有效预测肝癌患者的预后<sup>[14]</sup>。本研究中,尽管单因素分析显示 BCLC 分期与患者预后相关,但是多因素结果显示,BCLC 分期并不是患者预后的独立影响因素。肿瘤破裂出血是初诊 HCC 的不常见急症并发症之一,Aoki 等<sup>[2]</sup>的研究结果显示,破裂出血对肝癌患者的基础生存期有额外的负影响,相当于将 TNM 肿瘤分期向前推进了 0.5~2 个级别,但该指标尚未单独纳入 BCLC 分期系统中,这可能是 BCLC 分期在本组破裂 HCC 患者预后中未显示出较好的同质性和区分能力的原因之一。未来需要更大样本的研究,进一步验证 BCLC 分期系统对破裂出血肝癌患者的预测价值。

目前对肝癌破裂出血患者的治疗方式还没有统一的指导方案,现在主要有保守治疗、介入(TAE/TACE)和外科切除术。对于肝功能欠佳、肝内多发肿瘤、伴发门静脉/肝静脉癌栓及远处转移的不可切除肝癌破裂出血患者,TAE/TACE 治疗已显示出明显的优越性<sup>[5]</sup>。本研究结果表明,对于初诊可切除破裂出血肝癌患者,部分肝切除术治疗效果优于单独介入治疗,可以有效延长患者的生存期,是患者预后的独立影响因素。目前,部分肝切除术主要分为两种策略,即一期肝切除和分步肝切除。有学者建议,在肝癌破裂出血急性期直接进行一期肝切除术,在达到止血目标的同时,也对肿瘤进行了根除<sup>[7]</sup>。然而,在肝癌破裂出血急性期,肝功能储备往往评估不足,血流动力学不稳定,一期肝切除围手术期患

者的并发症和病死率相对较高<sup>[1]</sup>。因此,对于可切除破裂出血肝癌患者,急性期介入栓塞联合分步肝切除,可能会使患者达到最大生存获益。Ou 等<sup>[15]</sup>的研究报道,接受分步肝切除患者比一期肝切除患者具有更长的无疾病进展期和中位生存期。本研究也显示,与接受一期肝切除相比,分步肝切除患者有更明显的生存获益倾向。

本研究还有一些不足之处,回顾性分析的固有缺陷并不能避免;另外由于肝癌破裂出血在临床上的发生率并不高,本研究的病例数有限,未来需要开展更大样本或多中心的研究,进一步验证结果。

#### [参考文献]

- [1] Yoshida H, Mamada Y, Tanai N, et al. Spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2016,46: 13-21.
- [2] Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey [J]. Ann Surg, 2014, 259: 532-542.
- [3] Kudo M, Kitano M, Sakurai T, et al. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, nationwide follow-up survey and clinical practice guidelines: the Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. Dig Dis, 2015, 33:765-770.
- [4] Yun SC, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25:1-3.
- [5] 张 楚,周 春,祖庆泉,等. 初诊肝癌破裂出血患者的治疗策略及分析 [J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:577-582.
- [6] 申淑群,杨业发,葛乃建,等. 肝癌破裂出血的介入与外科手术疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2010,19: 544-546.
- [7] Wu JJ, Zhu P, Zhang ZG, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: optimal timing of partial hepatectomy [J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45 :1887-1894.
- [8] Zhou C, Zhang C, Zu QQ, et al. Emergency transarterial

- embolization followed by staged hepatectomy versus emergency hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma: a single-center, propensity score matched analysis[J]. Jpn J Radiol, 2020, 38: 1090-1098.
- [9] 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]. 中华消化外科杂志, 2017, 16:705-720.
- [10] 周 春, 刘 圣, 祖庆泉, 等. 选择性动脉栓塞治疗原发性肝癌自发破裂出血的疗效及预后分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:1093-1098.
- [11] Marasco G, Colecchia A, Reggiani M, et al. Comparison of prognostic models in advanced hepatocellular carcinoma patients undergoing sorafenib: a multicenter study[J]. Digest Liver Dis, 2021; 53: 1011-1019.
- [12] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma(CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score(JIS score)[J]. J Gastroenterol, 2003, 38:207-215.
- [13] Wu J, Zhu P, Zhang Z, et al. A new tumor-associated antigen prognostic scoring system for spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy[J]. Cancer Biol Med, 2018; 15: 415-424.
- [14] Cun JP, Xu YH, Li WD, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of transcatheter arterial chemoembolization for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2021; 4: 66-70.
- [15] Ou DP, Yang H, Zeng ZJ, et al. Comparison of the prognostic influence of emergency hepatectomy and staged hepatectomy in patients with ruptured hepatocellular carcinoma[J]. Digest Liver Dis, 2016; 48: 934-939.
- (收稿日期:2021-08-31)  
(本文编辑:新 宇)

## ·消 息·

### 2021 年度林贵-刘子江优秀介入论文奖获奖名单

2021 年度林贵-刘子江优秀介入论文奖在南京正大天晴制药有限公司大力支持下,经过本人申请,编辑部初审,邀请国内各介入专业专家评审,共评选出 2021 年度在《介入放射学杂志》和《介入医学杂志(英文)》上发表的优秀论文 7 篇,其中一等奖 1 篇,二等奖 2 篇,三等奖 4 篇。现将名单公布如下:

#### 一等奖(1 篇)

田庆华等. 经皮骨水泥椎间融合术与骨水泥椎间盘成形术治疗老年腰椎间盘突出症的疗效比较

#### 二等奖(2 篇)

邵秋季等. Application of 3D T1-SPACE combined with 3D-TOF sequence for follow-up evaluation of stent-assisted coil embolization for intracranial aneurysm

刘家成等. A new choice of stent for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: Viabahn ePTFE covered stent/bare metal stent combination

#### 三等奖(4 篇)

胡俊刚等. Retrograde embolization technique of the right gastric artery during the implantation of port-catheter system for hepatic arterial infusion chemotherapy

何 煜等. Comparison of the postoperative pain change and spinal stenosis rate between percutaneous vertebroplasty combined with radiofrequency ablation and with <sup>125</sup>I particle implantation in the treatment of metastatic spinal cord compression: A retrospective study

王满周等. 介入医学作为临床医学本科生必修课教学初探

顾 杰等. TACE 联合阿帕替尼对比单独 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的倾向性匹配分析