

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经导管动脉化疗栓塞成功转化的初始不可切除肝癌术前预测模型的临床研究

徐李刚, 张巍, 钱晟, 瞿旭东, 颜志平, 王建华, 刘萍萍, 王栋, 杨国威, 刘嵘

【摘要】 目的 了解经导管动脉化疗栓塞(TACE)联合补救性肝切除(SLR)治疗初始不可切除肝癌(HCC)的疗效及其影响因素,构建 SLR 术前选择性预后预测模型。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2016 年 12 月在复旦大学附属中山医院接受 TACE+SLR 治疗的 119 例初始不可切除 HCC 患者的临床资料。随访 36 个月,存活时间 ≥ 36 个月患者 82 例(长期存活组),存活时间 < 36 个月患者 37 例(短期存活组)。通过卡方检验和 Cox 多因素回归模型确定 SLR 前的关键因素,构建接受 TACE+SLR 治疗 HCC 患者的 SLR 术前选择性预后预测 Nomogram 模型。**结果** 119 例患者的 1、2、3 年总生存率(OS)分别为 90.8%、80.6%、68.6%。SLR 术前 AFP > 20 ng/mL、癌灶数目 ≥ 4 个、TACE 治疗后肿瘤负荷降低 < 0.15 、门脉癌栓(PVTT)和主瘤最大径 > 10 cm 等是影响预后、增加死亡风险的 SLR 术前关键因素。基于上述 5 个关键因素构建新的 SLR 前预后预测 Nomogram 模型,其 C 指数=0.781(95% CI:0.714~0.848),具有较好的预测患者生存的准确性和区分能力。**结论** TACE 联合 SLR 治疗初始不可切除肝癌患者疗效确切。基于 SLR 前 AFP 水平、癌灶数目、肿瘤负荷下降水平、PVTT、主瘤最大径构建的 Nomogram 模型能较好地预测初始不可切除 HCC 患者接受 TACE+SLR 治疗的预后。

【关键词】 不可切除肝癌; 补救性肝切除; 经导管动脉化疗栓塞; 预测模型

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-07-0670-05

The establishment of preoperative predictive model used for predicting TACE-transformed initially-inoperable HCC: a clinical study XU Ligang, ZHANG Wei, QIAN Sheng, JU Xudong, YAN Zhiping, WANG Jianhua, LIU Pingping, WANG Dong, YANG Guowei, LIU Rong. Department of Interventional Radiology, Jing'an Branch, Affiliated Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: YANG Guowei, E-mail: yangguowei@zs-hospital.sh.cn; LIU Rong, E-mail: liu.rong@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To analyze the curative effect and the factors influencing the prognosis of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) combined with salvage liver resection(SLR) in treating initially-inoperable hepatocellular carcinoma(HCC), based on which to establish a pre-SLR selective prognosis predictive model. **Methods** The clinical data of 119 patients with initially-inoperable HCC, who received TACE+SLR treatment at the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University of China between January 2010 and December 2016, were retrospectively analyzed. The patients were followed up for 36 months. Based on the survival time(ST), the patients were divided into long-term survival group(ST ≥ 36 months, $n=82$) and short-term survival group(ST < 36 months, $n=37$). Chi-square test and Cox multivariate regression model were used to determine the pre-SLR key factors, based on which the pre-SLR prognosis predictive nomogram model used for HCC patients was established. **Results** In the 119 patients, the 1-, 2- and 3-year overall survivals(OS) were 90.8%, 80.6% and 68.6% respectively. The pre-SLR AFP > 20 ng/mL, number of tumor lesions ≥ 4 , post-TACE reduction ratio of tumor load < 0.15 , portal vein tumor thrombus(PVTT), and maximum diameter of the main tumor $>$

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.07.008

作者单位: 200040 上海 复旦大学附属华山医院静安分院介入科(徐李刚);复旦大学附属中山医院介入科(张巍、钱晟、瞿旭东、颜志平、王建华、刘萍萍、王栋、杨国威、刘嵘)

通信作者: 杨国威 E-mail: yangguowei@zs-hospital.sh.cn 刘嵘 E-mail: liu.rong@zs-hospital.sh.cn

10 cm were the pre-SLR key factors affecting the prognosis and increasing the risk of death. The pre-SLR prognosis predictive nomogram model was constructed based on the above five key factors, with a C-index of 0.781 (95%CI=0.714–0.848). This nomogram model had a better accuracy and discriminative ability in predicting patient survival. **Conclusion** For the treatment of initially-inoperable HCC, TACE+SLR has reliable effect. The nomogram model, which is constructed on the basis of pre-SLR AFP level, number of tumor lesions, post-TACE reduction ratio of tumor load, PTVV and maximum diameter of the main tumor, can well predict the prognosis of patients with initially-inoperable HCC after receiving TACE+SLR treatment. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 670-674)

【Key words】 inoperable hepatocellular carcinoma; salvage hepatic resection; transcatheter arterial chemoembolization; predictive model

经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已广泛用于临床,能有效改善肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的预后,其可以通过缩小肿瘤、灭活子灶使肿瘤降期获得Ⅱ期切除的机会^[1-6]。研究表明,包括TACE等不同疗法降期后,行补救性肝切除术(salvation liver resection, SLR)的HCC患者5年生存率为25%~57%,与初始可切除肝癌的疗效相当(5年OS为30%~60%)^[7]。但是,这些研究多为回顾性研究,采取补救性外科切除多凭外科医生的临床经验,未对TACE治疗后补救性外科切除最合适的候选人群和手术时机进行深入探讨。

Nomogram已经在膀胱癌、肾癌、肝癌等疾病的预后评估方面发挥了重要作用^[8-10],具有预测准确、个体化等特点。本研究通过基于外科手术前数据的Cox回归模型构建TACE+SLR治疗初始不可切除HCC的SLR术前选择性预后预测模型。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月至2016年12月在复旦大学附属中山医院接受TACE+SLR治疗的HCC患者393例。入组标准:①肝组织病理学证实为HCC;②SLR前接受TACE治疗,TACE次数不限;③不可切除的HCC[中国肝癌分期(CNLC)中Ⅱb、Ⅲa期,或因病灶较大、处于高危部位不可切除的部分Ⅰb、Ⅱa期^[2]];④ECOG 0~2分;Child-Pugh A/B级。排除标准:①SLR前接受消融治疗、放射治疗、全身系统治疗等其他抗肿瘤治疗患者;②影像学证实存在肝外转移CNLC(Ⅲb期);③随访资料不完整者。根据上述纳入和排除标准,最终纳入119例患者。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(B2021-068R)。

1.2 方法

TACE:采用Seldinger技术穿刺股动脉,在DSA下进行腹腔动脉、肠系膜上动脉造影确认肿瘤情况,然后通过微导管缓慢注入化疗药物与超液化碘化油乳剂进行超选择栓塞肿瘤滋养动脉分支,最后用明胶海绵颗粒和/或空白微球加强栓塞。化疗药物和碘油剂量根据肿瘤大小及患者肝功能调整^[11]。

SLR:在1次或数次TACE治疗后患者达到SLR的要求时即可进行手术。一般至少在末次TACE治疗3周以后进行SLR。肝切除术参照文献^[12]。经开腹探查证实肿瘤可切除后,采用Pringle技术阻断入肝血流,钳夹法进行肝切除^[13]。本研究首选解剖型肝切除术,当无法进行解剖切除术时,选择非解剖切除术作为替代术式。

1.3 随访

电话随访患者生存状态,随访3年,末次随访日期为2019年12月31日。总生存期为从HCC肝切除日期到死亡或末次随访日期。

1.4 统计学分析

用SPSS V.25进行数据分析。组间比较用卡方检验。Kaplan-Meier曲线描述生存情况。通过Cox多元回归分析确定独立预后影响因子。运用R 3.6.3软件(<http://www.rproject.org/>)构建Nomogram模型。利用C指数检验Nomogram模型的预测效能。然后通过校准曲线检验预测模型的区别性能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

119例患者年龄为(52±12)岁,其中男性106例(89.1%)。乙型肝炎104例(87.4%),伴肝硬化99例(83.2%),伴门静脉高压9例(7.6%);Child-Pugh A级108例(90.8%),B级11例(9.2%);肿瘤位于肝

左叶 16 例(13.4%),肝右叶 76 例(63.9%);肿瘤直径为(8.9±3.3)cm;伴发血管侵犯 35 例(29.4%);CNLC 分期 Ib 期 47 例(39.5%)、IIa 期 20 例(16.8%)、IIb 期 17 例(14.3%)、IIIa 期 35 例(29.4%)。AFP 为 268.4 (9.1,12 142) ng/mL;总胆红素为 11(8.3,16.1) mg/dl, AST 为 32(26,39)U/L;ALT 为 30(21,40)U/L;碱性磷酸酶为 99(82,125)U/L。SLR 前 TACE 1 次 62 例(52.1%)、2 次 35 例(29.4%);末次 TACE 距 SLR 时间为 52(43,67)d。

2.2 生存分析

随访 36 个月,119 例患者中,生存期≥36 个月 82 例(长期生存组),生存期<36 个月 37 例(短期生存组)。存活时间为 2~110 个月。生存曲线结果显示,1、2、3 年的 OS 分别为 90.8%、80.6%、68.6%。

2.3 长期生存组与短期生存组 SLR 前各项指标比较

两组病灶数目、是否伴有血管浸润、AFP、肿瘤直径、AST、是否伴有门脉癌栓(PVTT)、TACE 前后 AFP 变化水平、TACE 前后肿瘤负荷变化、CNLC 分期等方面有明显的不同。见表 1。

2.4 Cox 多因素分析长期生存的影响因素

将上述差异有统计学意义的指标纳入 Cox 多因素分析,结果显示,AFP、肿瘤数目、PVTT、肿瘤直径和肿瘤负荷下降与长期生存独立相关,见表 2。

2.5 构建 SLR 术前选择性预后预测模型-Nomogram

将上述 5 个影响因素进行整合,建立 SLR 术前预测预后的 Nomogram 模型,见图 1。该 Nomogram 模型对 TACE+SLR 治疗初始不可切除肝癌患者的长期生存预测具有良好的准确性,其 C-Index 为 0.781 (95%CI:0.714~0.848)。SLR 术后 3 年的生存概率校准图表明模型有较好的一致性,见图 2。

3 讨论

本研究结果表明,TACE+SLR 治疗初始无法切除 HCC 患者的 3 年 OS 为 68.6%,与文献报道的 54%~76%结果相当^[7, 14];且 AFP、肿瘤数目、PVTT、肿瘤直径和肿瘤负荷下降与长期生存独立相关,Nomogram 预测模型整合了上述 5 个因素,具有较好的准确性。临床工作中可采用该模型预测患者 TACE+SLR 治疗后的生存期,从而筛选出 SLR 的最优候选人群以指导临床治疗。

AFP 是影响 HCC 肝切除术后生存期的主要危险因素。研究人员对 HCC 患者肝切除后预后因素进行了较大规模的评估,认为 AFP 水平是 HCC 切除术后独立预后因素^[15-16]。本研究结果显示,SLR 前

表 1 长期生存组与短期生存组 SLR 前各项指标比较[例(%)]

指标	长期生存组 (n=82)	短期生存组 (n=37)	P 值
年龄			0.574
≤50 岁	31(37.8)	16(43.2)	
>50 岁	51(62.2)	21(56.8)	
性别			0.979
女	9(11.0)	4(10.8)	
男	73(89.0)	33(89.2)	
HBsAg			0.321
阳性	70(85.4)	34(91.9)	
阴性	12(14.6)	3(8.1)	
TBil			0.960
<20.4 μmol/L	69(84.1)	31(83.8)	
20.4~40.8 μmol/L	13(15.9)	6(16.2)	
ALT			0.404
≤50 U/L	75(91.5)	32(86.5)	
>50 U/L	7(8.5)	5(13.5)	
AST			<0.01
≤40 U/L	69(84.1)	21(56.8)	
>40 U/L	13(15.9)	16(43.2)	
ALP			0.650
≤125 U/L	63(76.8)	27(73.0)	
>125 U/L	19(23.2)	10(27.0)	
PT			0.691
≤13 s	73(89.0)	32(86.5)	
>13 s	9(11.0)	5(13.5)	
肝硬化			0.416
无	33(40.2)	12(32.4)	
有	49(59.8)	25(67.6)	
肿瘤直径			0.033
≤10 cm	66(63.4)	23(45.9)	
>10 cm	16(36.6)	14(54.1)	
肿瘤数量			<0.01
<4 个	75(91.5)	23(62.2)	
≥4 个	7(8.5)	14(37.8)	
肿瘤部位			0.184
左叶	13(15.9)	2(5.4)	
右叶	53(64.6)	24(64.9)	
左右叶	16(19.5)	11(29.7)	
血管侵犯			0.008
无	64(78.0)	20(54.1)	
有	18(22.0)	17(45.9)	
PVTT			0.035
无	78(95.1)	30(81.8)	
有	4(4.9)	7(18.2)	
肝切除范围(肝段)			0.166
<3	40(48.8)	13(35.1)	
≥3	42(51.2)	24(64.9)	
CNLC 分期			<0.01
Ia 期	10(12.2)	1(2.7)	
Ib 期	31(37.8)	9(24.3)	
IIa 期	18(22.0)	2(5.4)	
IIb 期	6(7.3)	8(21.6)	
IIIa 期	17(20.7)	17(45.9)	
RECIST1.1			0.114
PR	19(23.2)	3(10.8)	
SD	63(76.8)	34(89.2)	
肿瘤负荷降低			0.005
>0.15	45(54.9)	10(27.0)	
≤0.15	37(45.1)	27(73.0)	
AFP			<0.01
≤20 ng/mL	49(59.8)	10(27.0)	
>20 ng/mL	33(40.2)	27(73.0)	

CNLC 为中国肝癌分期;RECIST 为实体肿瘤疗效评价标准

表 2 Cox 多因素分析长期生存的影响因素

影响因素	HR	95%CI	P 值
AFP	4.513	2.289~8.156	<0.01
肿瘤数目	4.280	2.246~8.156	<0.01
门脉癌栓	2.704	1.221~5.986	0.014
肿瘤直径	2.333	1.175~4.632	0.016
肿瘤负荷下降	2.122	1.105~4.073	0.024

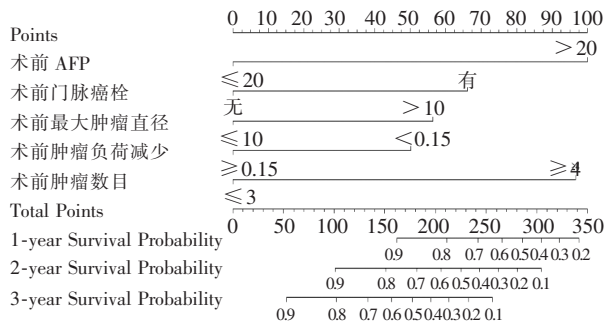


图 1 基于 SLR 前关键因素构建的 Nomogram 模型

AFP>20 ng/mL 患者 3 年内的死亡风险是 AFP≤20 ng/mL 患者的 4.513 倍,表明 SLR 前 AFP 水平是 TACE 治疗初始不可切除肝癌患者的 SLR 前独立危险因素。

肿瘤大小、肿瘤数目、PVTT 是影响肝癌患者预后的主要因素^[16-19]。本研究中,长期生存组 SLR 前肿瘤数目<4 个、肿瘤直径≤10 cm、不伴 PVTT 的患者比例均高于短期生存组。表明 SLR 前肿瘤数量、肿瘤大小和 PVTT 对 TACE 治疗初始不可切除肝癌患者的预后有显著影响。

本研究选择 RECIST 1.1 进行短期疗效评估,主要是基于进行 SLR 的考量,需要对病灶全部根治性

切除,这无关肿瘤活性灶的大小,而是基于整个病灶的大小。此外,TACE 治疗后肿瘤负荷下降明显的患者组远期疗效较好,肿瘤负荷下降≥0.15 HCC 患者 1、2、3 年总体生存率分别为 95.5%、85.4% 和 74%,下降不足 0.15 的分别为 76.7%、66.2% 和 52.3%。国内外的研究发现,对 TACE 治疗反应良好的患者行 SLR 远期疗效较好^[20-22],表明肿瘤负荷的变化对于 SLR 至关重要。

本研究的局限性:①是单中心、小样本回顾性研究;②未对消融、外放疗以及靶向、免疫等其他治疗后补救性肝切除患者进行研究;③建立的 Nomogram 尚无前瞻性和多中心验证,其价值还需深入探讨。

综上所述,TACE 联合 SLR 治疗初始不可切除肝癌患者疗效确切。基于 SLR 前 AFP 水平、癌灶数目、肿瘤负荷下降水平、PVTT、主瘤最大径构建的 Nomogram 预测模型能较好地预测初始不可切除肝癌患者接受 TACE+SLR 治疗的预后,对临床具有一定的指导意义。

[参考文献]

- [1] Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015[J]. JAMA Oncol, 2017, 3: 1683-1691.
- [2] Department of Medical Administration, National Health and Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for

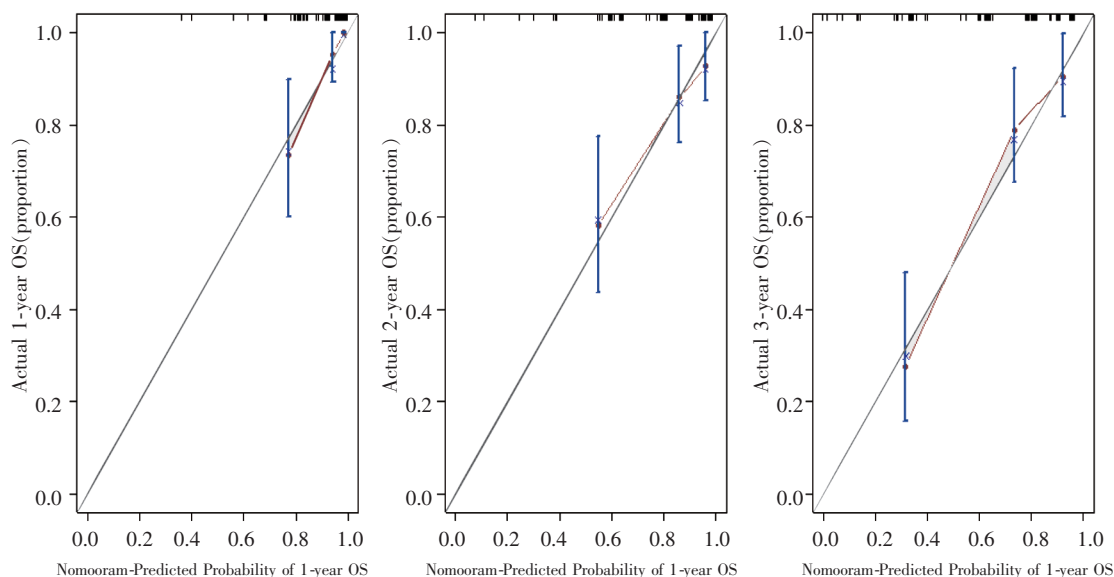


图 2 基于 SLR 前独立预后因素预测术后 3 年间生存概率的校准曲线

- diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2019 edition) [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2020, 28:112-128.
- [3] 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.
- [4] 张雯, 周永杰, 颜志平. 再论精细 TACE [J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30:971-975.
- [5] 赵海涛, 桑新亭, 芮静安, 等. 不能手术切除的晚期肝癌降期后切除疗效分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2009, 31:503-505.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识 (2021 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20: 600-616.
- [7] Zhang ZF, Luo YJ, Lu Q, et al. Conversion therapy and suitable timing for subsequent salvage surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma: what is new? [J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6: 259-273.
- [8] International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, et al. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3967-3972.
- [9] Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1316-1322.
- [10] Xu L, Peng ZW, Chen MS, et al. Prognostic nomogram for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization [J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 122-130.
- [11] de Baere T, Arai Y, Lencioni R, et al. Treatment of liver tumors with lipiodol TACE: technical recommendations from experts opinion [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39: 334-343.
- [12] Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2007, 245: 36-43.
- [13] Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, et al. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 630-639.
- [14] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380: 1450-1462.
- [15] Yang SL, Liu LP, Yang S, et al. Preoperative serum α -fetoprotein and prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2016, 103: 716-724.
- [16] Wang YK, Bi XY, Li ZY, et al. A new prognostic score system of hepatocellular carcinoma following hepatectomy [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2017, 39: 903-909.
- [17] Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, et al. Huge hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter worsens prognosis by causing distant recurrence after curative resection [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115: 324-329.
- [18] 江旭, 李慧, 刘航, 等. 影响肝细胞癌切除术后早期复发及生存的危险因素分析 [J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27:215-222.
- [19] 夏永祥, 张峰, 李相成, 等. 原发性肝癌 10 966 例外科治疗分析 [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59:6-17.
- [20] 陈邦飞, 樊嘉, 吴志全, 等. 肝细胞肝癌化疗栓塞后二期切除 22 例临床分析 [J]. *中国临床医学*, 1999, 6:121-122.
- [21] Luo J, Peng ZW, Guo RP, et al. Hepatic resection versus transarterial lipiodol chemoembolization as the initial treatment for large, multiple, and resectable hepatocellular carcinomas: a prospective nonrandomized analysis [J]. *Radiology*, 2011, 259: 286-295.
- [22] Zhang Y, Huang G, Wang Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? Ten years of experience [J]. *Oncologist*, 2016, 21: 1442-1449.

(收稿日期:2021-11-22)

(本文编辑:新宇)