

原发性肝癌患者 TACE 治疗后预后和生存分析

余子牛, 鲁东, 周春泽, 唐文静, 吕维富

摘要 回顾性分析接受经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗的原发性肝癌(PHC)患者病史资料,对相关变量进行单因素和多因素回归分析,从而得出TACE治疗后肝癌患者预后和生存影响因素。单因素分析中乙肝肝硬化背景、肿瘤分期、分型、肝功能分级、甲胎蛋白值、门静脉有无癌栓、有无动-静/门脉瘘、年龄对PHC行介入治疗患者生存时间有一定影响,Cox多因素回归分析显示肿瘤分期、门脉有无癌栓、年龄及乙肝肝硬化背景对患者生存期影响显著。

关键词 原发性肝癌;经导管肝动脉化疗栓塞术;生存;回归分析

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1515-04

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是世界常见的肿瘤之一,在男性肿瘤相关性死亡原因中高居第2位,而在女性群体中也居第6位^[1]。因潜伏时间长、发现迟等原因,大部分PHC患者无法接受以外科切除为主的根治性治疗,以经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)为主的综合介入治疗已成为其

主要治疗手段^[2]。目前巴塞罗那肝癌临床(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)诊治指南^[3]中,TACE治疗被限定于B级分期以上患者,但我国是肝癌大国,实际上仍有较多的C期患者仍在接受介入治疗,且有部分患者获益。该研究通过回顾性分析肝癌行TACE治疗后患者临床资料,旨在探讨哪些患者在接受TACE治疗后能得到更好的临床获益。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 基本资料 选取2007年1月~2011年12月安徽省立医院放射介入科收治的肝癌患者共382例,其中男335例,女47例(男女比例为7.13:1);年龄18~80(59.4±11.8)岁。

1.1.2 纳入标准 ①病例均符合2011版《原发性肝癌诊疗规范》诊断标准^[4],经过穿刺活检病理诊断或经增强CT、MRI、超声检查、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)造影及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)值等临床诊断为PHC;②所有患者仅行TACE治疗,且治疗方案一致;③年龄18~80岁;④对于可根治性外科手术的患者,纳入者为其拒绝或者因其他原因不能接受外科手术者;⑤对于伴活动性肝炎患者均口服恩替卡韦抗病毒治疗;⑥临床资料及随访资料均完整。

1.1.3 排除标准 ①已经接受过消融治疗、靶向

2015-05-08 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1408085MH162)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院介入科,合肥 230001

作者简介:余子牛,男,硕士研究生;

吕维富,男,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: lwf99@126.com

Abnormal IgA glycosylation in children with Henoch-Schönlein purpura

Yang Qianwen, Deng Fang, Lu Ling, et al

(Dept of Paediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract 56 cases of Henoch-Schönlein purpura in children were collected, to investigate the level of serum IgA1 and galactose-deficient IgA1 in different groups. At the same time, to explore the correlation between clinical symptoms and the level of serum IgA1 and galactose-deficient IgA1. The results showed that the group with mild levels of serum IgA1 and IgA1 binding force vicia villosa lectin was lower than the severe group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); there was no significant difference between the mild group and the moderate group. Henoch-Schönlein purpura with the serum IgA1 had increased, and they had low galactose. The levels of galactose-deficient IgA1 may be associated with the severity of the disease and proteinuria.

Key words Henoch-Schönlein purpura; children; IgA1; galactose-deficient

药物治疗等治疗方式的患者;②多次 TACE 治疗后肿瘤仍在进展而换用或者联用其他治疗方式者;③已经有肝外转移者;④合并有心脑血管病、糖尿病等其他基础疾病者;⑤丙型肝炎、自身免疫性肝炎等其他类型肝病者。

1.2 TACE 治疗方法 改良 Seldinger 技术从右侧股动脉穿刺置管,于腹腔干,肝总动脉或者肠系膜上、下动脉等处造影明确肿瘤位置、大小、数目、血供等情况后,采用 4F 或 5F 的导管(部分患者采用 3F 微导管)超选择插管入肿瘤供血动脉,力求尽量避免损伤正常肝脏且碘油沉积满意,以吡柔比星(30~60 mg) + 碘化油(5~30 ml)的混悬乳剂行动脉化疗栓塞,后根据患者具体情况辅以适量明胶海绵或聚乙烯醇(poly vinyl alcohol, PVA)颗粒栓塞剂加强栓塞。

1.3 随访方法 初次介入治疗后 4 周复查 CT 或 MRI,以及肝肾功能、凝血象、AFP 值、血常规,评估患者肝脏肿瘤存活及肝功能等恢复情况,以决定是否再次行 TACE 治疗。在评估肿瘤无进展的情况下,延长复查间隔时间,最长不超过 3 个月。TACE 治疗的频率依照随访结果而定。通过门诊和电话相结合的方法进行随访,以患者首次就诊行 TACE 时间为起始时间,随访终点为患者死亡或至 2014 年 12 月。

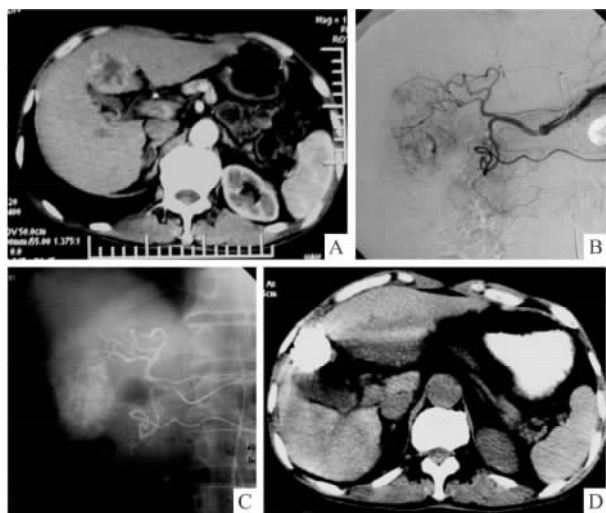


图 1 1 例 TACE 术后生存时间达 4 年零 8 个月 PHC 患者影像资料

A: 增强 CT 动脉期显示肿瘤强化明显,包膜显示清晰; B: DSA 显示肿瘤血管杂乱,染色丰富; C: DSA 显示碘油栓塞后肿瘤染色消失; D: 1 月后复查 CT 显示肿瘤内碘油沉积致密,病灶较前缩小

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析。应用 Kaplan-Meier 法计算生存曲线,分类资料比较采用 χ^2 检验,分级资料采用秩和检验,对单因素分

析筛选出的影响因素进一步采用 Cox 回归分析。

2 结果

2.1 单因素分析 本研究共纳入 PHC 患者行 TACE 治疗后生存时间的可能影响因素 9 项,单因素分析结果显示年龄、肿瘤分期、肿瘤分型、肝功能分级、门静脉有无癌栓、有无动静脉/门脉瘘及乙肝肝硬化背景对患者术后生存时间影响显著。见表 1。

表 1 PHC 患者 TACE 治疗后单因素对比分析(n)

项目	≥3 年	<3 年	χ^2/Z 值	P 值
性别				
男	74	261	2.227	0.143
女	15	32		
年龄(岁)				
>40	88	207	30.927	0.000
≤40	1	86		
乙肝肝硬化背景				
有	63	270	27.863	0.000
无	26	23		
AFP 值(ng/ml)				
>400	45	179	3.121	0.086
≤400	44	114		
肿瘤分期				
I b	15	4		
II a	34	135		
II b	39	109	-3.280	0.000
III a	1	34		
III b	0	11		
肿瘤分型				
块状型	23	201	26.516	0.000
结节型	66	48		
单发结节	47	8		
多发结节	19	40		
弥漫型	0	44		
门脉癌栓				
有	1	77	26.586	0.000
无	88	216		
肝功能分级				
A	67	139	-4.507	0.000
B	20	143		
C	2	11		
动-静/门脉瘘				
有	0	47	16.279	0.000
无	89	246		

2.2 多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的年龄、肿瘤分期、肿瘤分型、肝功能分级、门静脉有无癌栓、有无动静脉/门脉瘘及乙肝肝硬化背景引入 Cox 回归模型,分析显示,对患者预后具有显著影响的因素为肿瘤分期、门脉癌栓、年龄、乙肝肝硬化背景。见表 2。

表2 PHC 患者 TACE 治疗后多因素回归分析

项目	偏回归 系数	标准误	Wald 值	P 值	相对 危险度	95% CI
乙肝肝硬化背景	-0.779	0.202	14.862	0.000	0.459	0.309 ~ 0.682
年龄	1.174	0.158	55.519	0.001	3.236	2.376 ~ 4.407
门脉癌栓	-0.394	0.149	6.993	0.000	0.675	0.504 ~ 0.903
肿瘤分期	0.834	0.092	82.646	0.000	2.302	1.923 ~ 2.756

95% CI: 95% 可信区间

2.3 影响因素生存函数 应用 Kaplan-Meier 法计算患者各影响因素相关生存曲线显示,无乙肝肝硬化背景、无门脉癌栓、肿瘤分期较早及年龄 > 40 岁患者生存时间较长。见图 2。

3 讨论

肿瘤大小、个数、分型、有无远处转移等均与肿瘤分期有关,以上因素均对介入治疗后生存时间有显著影响^[5-7],本研究结果也证实了这一点。在 TACE 治疗后生存期超过 3 年的 89 例患者中,Ⅲ期者仅 1 例,余均为 I、II 期,无弥漫型,患者初治时均

未出现远处转移。为提高肝癌介入治疗效果,应争取以中期肝癌为主要对象,并且要加强患者的术后随访,以便能够及时发现肝内复发、肝外转移等问题,从而可以积极地对上述情况进行处理,延长患者生存期。针对晚期肝癌患者,由于其属于肿瘤终末期,一般情况较差,过度的治疗反而可能使其肝功能受损严重不能恢复,加速疾病进程。

随着介入治疗等各方面水平提高,患者生存时间延长,其门脉癌栓形成几率也相应升高。以往认为肝癌合并门脉癌栓不但已经失去手术切除机会,而且属于介入治疗禁忌证,生存时间较短。但本研究生存时间超过 3 年 89 例患者中,有 1 例患者于发现病情之时即合并门脉主干癌栓,且该患者生存超过 5 年;有 17 例患者于治疗期间出现门脉主干或分支癌栓,2 例出现门脉癌栓合并下腔静脉癌栓,平均生存时间达到 42 个月。Lu et al^[8] 分析肝癌合并门脉癌栓患者行 TACE 术后 1 年、2 年生存率为 56.49%、18.83%。这说明精确的术前评估,术中良

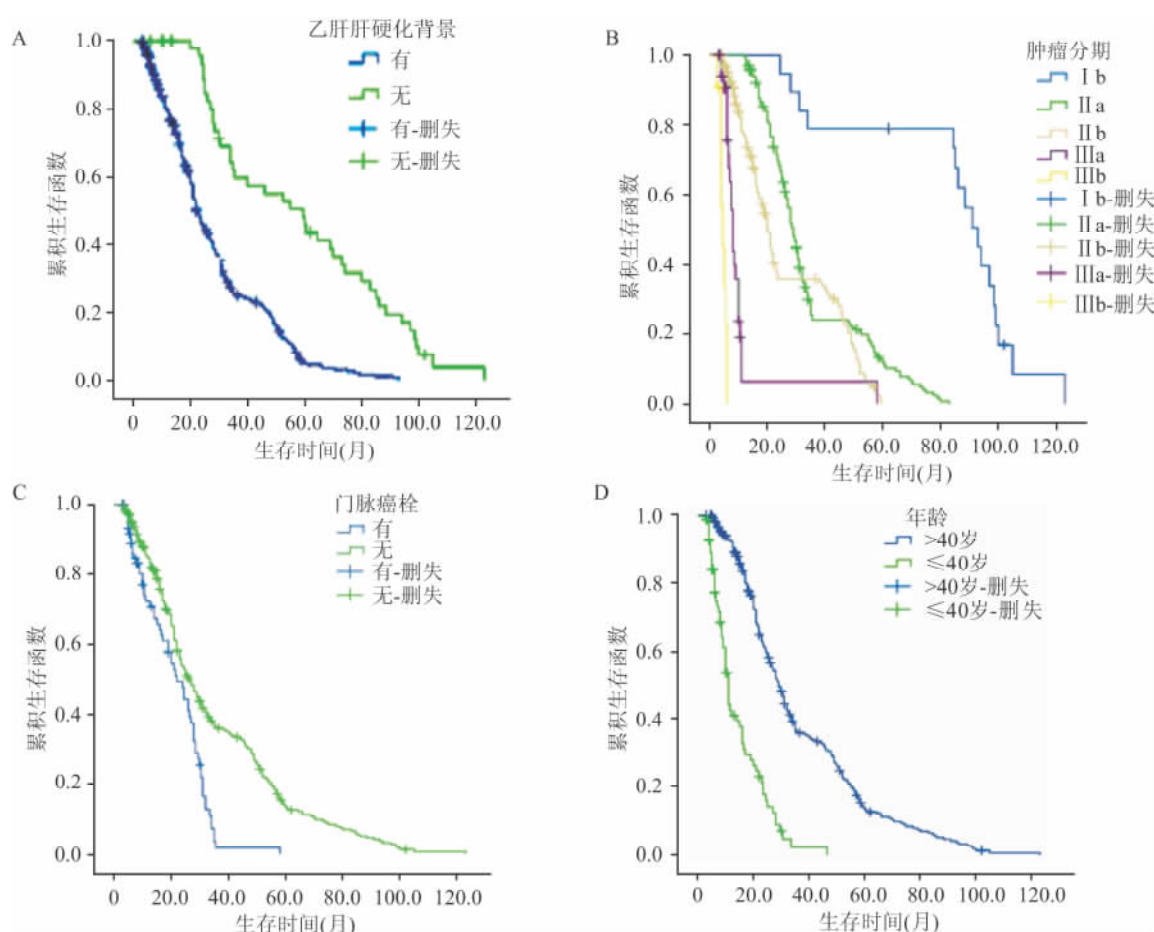


图2 PHC 患者 TACE 术后各影响因素相关生存曲线

A: 有无乙肝肝硬化背景; B: 不同肿瘤分期; C: 有无门脉癌栓; D: 不同年龄段

好的碘油栓塞或分次、多次治疗,术后注意加强护肝、水化等治疗等这些围手术期措施可以在某种程度上使这一介入禁忌证变成适应证。

本研究纳入患者中合并有动-静/门脉瘘者 47 例,而且对患者生存期影响明显,上述患者中无 1 例生存时间超过 3 年。针对瘘口发生在肝动脉主要分支的患者,在工作中均先采用 PVA 颗粒超选择封堵瘘口,待造影证实瘘口消失再注入碘化油乳剂的治疗方法治疗,取得较好的治疗效果,在上述 47 例患者中有 19 例患者生存期超过 1 年,其 6 个月生存率亦达到 72.3%。

本研究结果显示有乙型肝炎肝硬化背景的 PHC 患者行 TACE 治疗后生存时间较无该背景的患者明显缩短,382 例经 TACE 治疗后生存时间超过 3 年以上者为 26 例,占 29.2%,3 年以下者 23 例,占 7.8%。研究^[9]证明肝硬化是肝癌 TACE 术后复发的独立危险因素。目前,尚没有一种有效手段可以阻止晚期肝硬化向肝癌的发展,除了干预早期肝硬化进展^[10],进一步阐明其转化机制也许可以找到新的治疗途径。肝功能^[11]、患者年龄因素对患者术后预后及生存都有一定影响,但应当变化的看待这些指标,全面评估患者病情,根据患者不同情况制定个体化的综合介入治疗方案,定期复查,及时处理并发症等可有效延长患者生存时间。

参考文献

[1] Ferlay J, Shin H R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-917.

[2] Molla N, AlMenieir N, Simoneau E, et al. The role of interventional radiology in the management of hepatocellular carcinoma [J]. Curr Oncol, 2014, 21(3): e480-92.

[3] Zhu S L, Ke Y, Peng Y C, et al. Comparison of long-term survival of patients with solitary large hepatocellular carcinoma of BCLC stage A after liver resection or transarterial chemoembolization: a propensity score analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115834.

[4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-46.

[5] Shariff M I, Cox I J, Goma A I, et al. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 3(4): 353-67.

[6] 李彩霞, 张 扬, 高 莉. 原发性肝癌的介入综合治疗及其预后影响因素 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(12): 942-5.

[7] 刘 嵘, 王建华, 颜志平, 等. 原发性肝癌综合介入治疗后存活 5 年以上 56 例患者临床分析 [J]. 介入放射学杂志, 2007, 16(3): 155-8.

[8] Lu D H, Fei Z L, Zhou J P, et al. A comparison between three-dimensional conformal radiotherapy combined with interventional treatment and interventional treatment alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2015, 59(1): 109-14.

[9] Kim J M, Kwon C H, Joh J W, et al. Differences between hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection in patients with and without cirrhosis [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(2): 458-65.

[10] Vivarelli M, Montalti R, Risaliti A. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: an update [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(42): 7316-26.

[11] 刘纪营, 金 洁, 管 生, 等. 肝功能状态对晚期肝癌介入治疗生存期的影响 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(3): 247-50.

Prognosis and survival analysis of PHC patients treated with TACE

Yu Ziniu, Lu Dong, Zhou Chunze, et al

(Dept of Interventional Radiology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract The medical records of patients treated with TACE were retrospectively reviewed, the related variables were analyzed by single and multiple regression analysis, factors affecting prognosis and survival time of patients after TACE were obtained. By single-factor analysis, background of hepatitis B cirrhosis, tumor stage, type, Child-Pugh, AFP, tumor thrombus in portal vein, arterial-portal/venous fistula and age had certain influence on the prognosis and survival time of the PHC patients treated with TACE, while multiple-factor analysis showed that stage, tumor thrombus in portal vein, age and hepatitis B cirrhosis had obvious influence on them.

Key words primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; survival; regression analysis