

TACE 治疗中晚期原发性肝癌 108 例生存分析

沈玲¹, 朱海超², 黄建锋¹, 楚建军¹

Survival Analysis of 108 Cases with Advanced Primary Liver Cancer Treated by Transcatheter Arterial Chemoembolization

SHEN Ling¹, ZHU Hai-chao², HUANG Jian-feng¹, CHU Jian-jun¹

1. Department of Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Soochow University, Wuxi 214000, China; 2. Department of Infectious Disease, Ningbo Infectious Disease Hospital

Corresponding Author: CHU Jian-jun, E-mail: wxchujianjun @ yahoo.com.cn

Abstract: Objective To evaluate the survival rate and prognostic factors of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for advanced primary liver cancer (PLC). **Methods** Clinical and follow-up data of 108 patients with advanced PLC treated by TACE were retrospectively analyzed. Survival rate was calculated by life table method. Log-rank univariable analysis and Cox regression analysis were performed to determine the predictors of survival. **Results** The cumulative survival rate at 6, 12, 24, 36 and 48 months were 59.26%, 34.41%, 14.03%, 10.23% and 5.12%, respectively. Univariate analysis revealed that the maximum diameter of tumor, metastasis and portal vein tumor thrombus were major factors affecting the survival. Cox's proportional hazard regression model demonstrated that the maximum diameter of tumor ≥ 10 cm and existence of portal vein tumor thrombus were the independent risk factors affecting the survival. **Conclusion** TACE is an effective treatment for advanced PLC. Tumor size and portal vein tumor thrombus significantly affect the survival of advanced PLC patients.

Key words: Primary liver cancer (PLC); Transcatheter arterial chemoembolization (TACE); Survival analysis; Cox's proportional hazard regression model

摘要:目的 探讨经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗中晚期原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的生存率及其影响因素。**方法** 回顾性分析 108 例接受 TACE 治疗的中晚期 PLC 患者临床资料;寿命表法计算生存率,Log-rank 法单因素分析预后因素,Cox 比例风险模型确定独立危险因素。**结果** TACE 治疗后 6、12、24、36、48 月生存率分别为 59.26%、34.41%、14.03%、10.23%、5.12%;单因素分析显示,肿瘤最大直径、门静脉癌栓及远处转移是影响生存率的重要因素,Cox 比例风险回归模型分析显示肿瘤最大直径 > 10 cm、存在门静脉癌栓是影响生存率的独立危险因素。**结论** TACE 是治疗中晚期 PLC 的有效方法;肿瘤大小和门静脉癌栓是影响患者预后的重要因素。

关键词: 原发性肝癌;经导管肝动脉化疗栓塞术;生存分析;Cox 比例风险回归模型

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)10-1163-04

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上常见的恶性肿瘤之一,我国属于 PLC 高发地区。随着血管介入放射学的发展,经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization,

TACE)已经广泛应用于 PLC 的治疗。本文回顾性分析 108 例接受 TACE 治疗的中晚期 PLC 患者临床资料,探讨 TACE 治疗中晚期 PLC 的生存率及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005 年 1 月—2008 年 12 月,在我院治疗的中晚期 PLC 患者 108 例。病例入选标准及诊断分期符合 2009 年《原发性肝癌规范化诊治的专家共识》^[1]。肝功能均为 Child-pugh A 级或 B 级, C 级为

收稿日期:2010-12-05;修回日期:2011-04-18

作者单位:1. 214000 江苏无锡,苏州大学附属第四人民医院肿瘤科;2. 宁波市传染病医院感染科

通信作者:楚建军, E-mail: wxchujianjun @ yahoo.com.cn

作者简介:沈玲(1982-),女,硕士,住院医师,主要从事肿瘤放疗临床与基础研究

手术禁忌证。男 93 例,女 15 例(6.2 : 1);中位年龄 54 岁(26~81 岁);79 例有肝炎病史(乙肝 75 例,丙肝 2 例,其他肝炎 2 例);肿瘤临床分期: II a 期 27 例, II b 期 48 例, III a 期 32 例, III b 期 1 例;甲胎蛋白 ≥ 400 ng/L 者 40 例; 26 例白蛋白 < 35 g/L; 20 例合并少量腹水; 11 例有慢性基础病(糖尿病 6, 高血压 1 例, 风心病术后 1 例, 慢性支气管炎 1 例, 胆石症 1 例, 结肠癌术后 1 例); 32 例有门静脉癌栓; 肿瘤最大直径 > 10 cm 者 38 例(单个肿瘤直径或多个肿瘤直径之和); 33 例存在远处转移。

1.2 TACE 治疗

Seldingers 法经皮股动脉穿刺插管至肝动脉,造影明确肿瘤血供、性质、数目、大小、有无门静脉癌栓等;微导管超选择至肿瘤供血动脉,灌注适量化疗药物(5-氟尿嘧啶、吡柔比星、奥沙利铂、丝裂霉素 C 等),一般为 1~2 种药物;适量碘化油和吡柔比星制成乳剂,由肿瘤供血动脉注入栓塞瘤灶,明胶海绵颗粒栓塞该动脉,栓塞剂量根据肿瘤大小及血管富乏程度而定。术后予保肝等对症治疗。

1.3 治疗频率及随访

TACE 治疗频率依随访结果而定,利用 CT 动态增强扫描评价肝脏肿瘤的存活情况,决定是否需要再次进行介入治疗。本组患者 TACE 治疗 1~8 次,平均 1.98 次,存活状态及死亡时间通过调查病历或电话回访获得。生存时间计算:首次治疗日至死亡日(或最后随访截止日)。随访时间为 2005 年 1 月 1 日—2010 年 10 月 31 日(截尾日期),在该时间段内未出现结果事件的均视为截尾值;本研究病例随访率为 90.7%。

1.4 统计学方法

应用 EXCEL2003 建立数据库,采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理。生存率的计算采用寿命表法;log-rank 法检验可能影响生存率的因素:性别、年龄、血清白蛋白、腹水、有无基础病、肿瘤数目、肿瘤最大直径、甲胎蛋白水平、门静脉癌栓、远处转移 10 项单因素变量, $P < 0.05$ 时为差异有统计学意义;Cox 比例风险模型确定独立危险因素,逐步回归法筛选变量, $sle = 0.10$, $sls = 0.10$ 。

2 结果

2.1 总体情况

TACE 治疗后 6、12、24、36、48 月生存率分别为 59.26%、34.41%、14.03%、10.23%、5.12%,总体寿命表见表 1,中位生存时间为 7.62 月,95%CI (5.90, 8.97),生存时间四分位间距 P_{25} 为 3.29 月,95%CI (2.80, 4.60), P_{75} 为 13.22 月,95%CI (10.23, 17.47)。

2.2 单因素分析

Log-rank 法对可能影响生存率的预后因素进行单因素分析,结果显示肿瘤最大直径、门静脉癌栓和远处转移是影响生存率的重要因素,见表 2。

2.3 多因素分析

对影响生存率的单因素,应用 Cox 比例风险回归模型多因素分析,结果显示:合并门静脉癌栓、肿瘤最大直径之和 > 10 cm 是影响生存率的独立危险因素, Cox 模型 Wald 检验 $\chi^2 = 18.3081$, $P = 0.0001$ 。结果见表 3,其生存曲线见图 1。

表 1 TACE 治疗 108 例中晚期 PLC 生存率及其标准误

Table 1 Survival rates and standard errors of 108 advanced PLC patients treated by TACE

Interval Start Time (month)	Number of Terminal events (case)	Number Withdrawn During Interval (case)	Number Entering this Interval (case)	Number Exposed to Risk (case)	Proportion Terminating	Proportion Surviving	Cumulative Proportion Surviving at End	Standard Error
t_{i-1}	d_i	c_i	L_i	N_i	q_i	p_i	$S(t_i)$	SE
0~	44	0	108	108	0.4074	0.5926	0.5926	0.0473
6~	26	4	64	62	0.4194	0.5806	0.3441	0.0462
12~	15	0	34	34	0.4412	0.5588	0.1923	0.0390
18~	5	1	19	18.5	0.2703	0.7297	0.1403	0.0347
24~	2	2	13	12	0.1667	0.8333	0.1169	0.0326
30~	1	2	9	8	0.1250	0.8750	0.1023	0.0317
36~	2	0	6	6	0.3333	0.6667	0.0682	0.0289
42~	1	0	4	4	0.2500	0.7500	0.0512	0.0262
48~	2	1	3	2.5	0.8000	0.2000	0.0102	0.0140

表 2 单因素分析影响生存率的预后因素

Table 2 Univariate analysis of prognostic factors affecting survival

Variable	n	Median survival time (month)	95% CI	χ^2	P
Gender					
Male(1)	93	8.00	(6.00,9.67)		
Female(2)	15	6.37	(4.30,10.17)	0.0519	0.8198
Age					
>50years(1)	72	7.815	(5.77,10.17)		
≤50 years (0)	36	6.830	(4.30,10.20)	0.9630	0.3264
Albumin					
<35 g/L(1)	26	8.470	(4.30,14.20)		
≥35 g/L(0)	82	7.615	(5.73,9.33)	0.1600	0.6891
Ascites					
Yes(1)	20	6.135	(3.00,12.83)		
No(0)	88	8.370	(6.37,9.67)	1.1812	0.2759
Primary disease					
Yes (1)	11	8.57	(4.00,15.00)		
No (0)	97	7.73	(6.00,9.33)	0.1523	0.6963
Tumor number					
≥2 (1)	54	6.77	(5.40,8.97)		
1 (0)	54	8.62	(5.90,10.23)	0.4075	0.5232
Maximum diameter of tumor (single tumor or the sum of multiple tumors)					
>10 cm(1)	71	5.77	(4.00,7.50)		
≤10 cm(0)	37	14.20	(8.90,20.00)	14.7868	0.0001
AFP					
≥400 ng/L(1)	40	8.67	(6.77,12.00)		
<400 ng/L(0)	68	6.02	(4.00,8.47)	2.3924	0.1219
PVTT					
Yes (1)	32	4.70	(3.27,8.37)		
No (0)	76	8.57	(6.77,12.27)	8.0634	0.0045
Metastasis					
Yes (1)	33	6.67	(4.27,8.90)		
No (0)	75	7.90	(6.00,12.27)	4.5306	0.0333

表 3 Cox 比例风险分析影响生存率的预后因素

Table 3 Cox regression analysis of prognostic factors affecting survival

Variable	Parameter r(β)	Standard error	Likelihood ratio χ^2	P	RR (95%CI)
Maximum diameter of tumor	0.7608	0.2298	10.9596	0.0009	2.140 (1.364~ 3.357)
PVTT	0.4496	0.2254	3.9812	0.0460	1.568 (1.008~2.438)

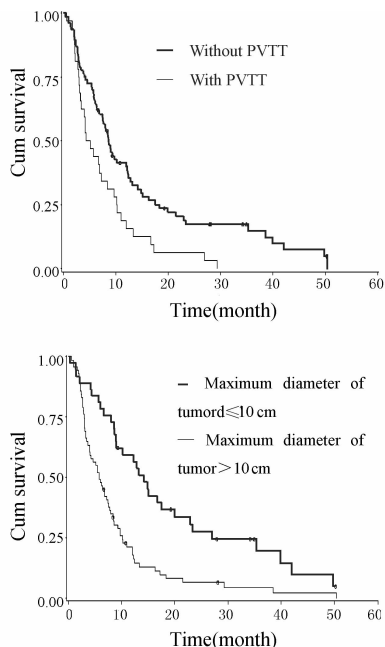


图 1 独立危险因素生存曲线

Figure 1 Survival curve of independent risk factors

3 讨论

原发性肝癌(PLC)起病隐袭,确诊时多已处于中晚期。据统计仅 15%~30%的患者适宜肝切除手术^[2];保守治疗 6 月生存率约 50%,中位生存期仅 4 月^[3]。TACE 主要通过栓塞肿瘤的供血动脉,导致肿瘤缺血、缺氧,抑制肿瘤生长、促使肿瘤细胞坏死、凋亡。Lo CM 等^[4]研究表明 TACE 和保守治疗组比较,1、2 年生存率分别为 (57% ,31%) vs. (32% ,11%),TACE 可显著提高中晚期 PLC 患者的生存率。Llovet JM 等^[5]对多项关于中晚期 PLC 的 RCT 研究进行荟萃分析,TACE 治疗明显提高 2 年生存率。本研究显示 TACE 治疗中晚期 PLC 的 6、12、24、36、48 月生存率分别为 59.26%、34.41%、14.03%、10.23%、5.12%,中位生存时间 7.62 月,中晚期 PLC 的生存率明显提高,说明 TACE 是一种有效的治疗方法,与国内文献报道相符^[3]。在我国,TACE 治疗效果略逊于国外,可能与我国绝大多数 PLC 患者有乙型肝炎病毒感染基础有关,Shi M 等^[6]研究表明 HBsAg 是影响 PLC 预后的独立危险因素。

中晚期 PLC 的预后与多因素有关,如门脉癌栓、肝功能、肿瘤类型、肿瘤大小、碘化油沉积等^[7-8]。本研究根据机体状况和肿瘤侵袭性两方面,选择 10 个可能影响预后的因素。单因素分析表明性别、年龄、白蛋白水平、有无腹水、有无基础病等机体自身因素对生存率无显著影响,也说明 TACE 对 Child-pughA/B 级的中晚期 PLC 是安全的,耐受性良好。单个肿瘤和低 AFP 水平者较多个肿瘤及高 AFP 水

平者中位生存时间延长,但差异无统计学意义,可能与病例数较少有关,待进一步观察。有门静脉癌栓、肿瘤最大直径及是否远处转移与预后显著相关,三因素反映肿瘤的侵袭等生物学特性,可能与肿瘤复发、侵犯其他脏器有关。对上述三因素进行 Cox 回归模型分析,消除各因素之间相互影响,表明合并门静脉癌栓及肿瘤最大直径 > 10 cm (单个或多个之和) 是影响中晚期 PLC 预后的独立危险因素。

原发性肝癌易侵犯门静脉而形成门静脉癌栓 (PVTT), 临床上 PVTT 发生率 34% ~ 40%, 病理镜下发生率高达 90%^[9]。本组病例中 PVTT 临床发生率为 29.6%, 与报道相仿。PVTT 虽可引起门静脉血流减少, 但并不完全阻断门脉血流, 同时 PVTT 是缓慢形成的, 机体在门静脉周围形成广泛的侧支, 可以维持肝脏血供; 研究表明 TACE 治疗 PLC 伴 PVTT, 不仅对主瘤有效, 而且可引起癌栓的坏死^[10]。Chung GE 等^[11] 对 125 例合并 PVTT 的 PLC 患者进行临床分析, 4 周内手术相关死亡率为 0, TACE 治疗组和保守治疗组比较, Child A 级患者中位生存时间分别为 7.4 月和 2.6 月, Child B 级患者中位生存时间分别为 2.8 月和 1.9 月。Luo 等^[12] 对 164 例 PLC 合并 PVTT 患者进行治疗, TACE 治疗组和对照组 1、2 年生存率分别为 (30.9%, 9.2%) vs. (3.8%, 0%)。本研究表明, 32 例合并 PVTT 的中晚期 PLC, 中位生存期为 4.7 月, 与报道相似^[12]。因此 TACE 对 PLC 合并 PVTT 的患者是安全的, 可以延长生存时间。Cox 多因素分析显示 PVTT 是影响中晚期 PLC 患者预后的重要因素, 可能为癌栓形成后, 极易发生肝内扩散和肝外转移, 并可导致门脉高压, 进一步损伤肝功能, 增加肝功能衰竭和食管静脉曲张破裂出血的危险^[9]。

肿瘤最大直径是原发性肝癌分期的重要依据, 也是国内外肝移植标准的重要参考指标之一。周泽健等^[13] 对 TACE 治疗后 38 例中晚期 PLC 患者生存 5 年以上的因素进行回顾性分析, 肿瘤直径 ≤ 10 cm 者 27 例, > 10 cm 者 11 例, 表明肿瘤越小, 远期疗效越好。Takayasu K^[14] 对 TACE 治疗后的 26 例肝脏标本镜下观察, 在小肝癌 (直径 ≤ 3 cm)、中等肝癌 (直径 3.1 ~ 5 cm)、大肝癌 (直径 ≥ 5 cm) 的平均坏死率 (mean necrosis rates) 和完全坏死率 (frequency of complete necrosis) 分别为 (95%, 87.1%)、(68.4%, 66.7%)、(30%, 0), 表明肿瘤越小, 治疗效果越好。本研究结果显示肿瘤最大直径 (单个或多个直径之和) ≤ 10 cm 者与 > 10 cm 的中位生存时间分别为 14.2 月、5.77 月, 肿瘤越大, TACE 治疗效果越差。研究表明肿瘤直径 > 10 cm (巨大肝癌) 常伴有侧支循环和动-门静脉瘘形成,

TACE 常难产生较好的治疗效果^[15]; 此外肿瘤大小和生物学特性密切相关, 大肝癌和巨大肝癌更易发生扩散转移, 与淋巴结转移有一定关系^[16-17]。肿瘤大小是影响中晚期肝癌生存率的重要因素。

参考文献:

[1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 肿瘤, 2009, 29(4): 295-304.

[2] 王建华, 王小林, 颜志平. 腹部介入放射学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 130-134.

[3] 邓美英. 中晚期肝癌的介入治疗及预后因素分析[D]. 浙江大学医学院, 2009.

[4] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1164-1171.

[5] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37(2): 429-442.

[6] Shi M, Chen JA, Lin XJ, et al. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(2): 264-269.

[7] Lau WY, Leung TW, Yu SC, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future[J]. Ann Surg, 2003, 237(2): 171-179.

[8] Yamaoto K, Masuzawa M, Kato M, et al. Analysis of prognostic factors in Patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial embolization[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1992, 31(suppl): s77-81.

[9] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg, 2001, 233(3): 379-384.

[10] 吴孟超. 原发性肝癌伴门静脉癌栓的外科治疗[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(1): 1-2.

[11] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival[J]. Radiology, 2011, 258(2): 627-634.

[12] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2): 413-420.

[13] 周泽健, 罗鹏飞, 邵培坚, 等. 介入治疗后 38 例中晚期肝癌患者生存 5 年以上的因素分析[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(9): 792-796.

[14] Takayasu K. Chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in Japan[J]. Oncology, 2010, 78 Suppl 1: 135-141.

[15] 陈孝平, 张志伟. 大肝癌和巨大肝癌外科治疗策略[J]. 中华外科学杂志, 2009, 3(4): 9-10.

[16] 孙颖, 梁碧玲, 张雪辉, 等. 500 例原发性肝癌的磁共振表现[J]. 癌症, 2002, 21(5): 509-513.

[17] 周鹏志, 谭慧珍, 黄越前, 等. 原发性肝癌淋巴结转移的临床分析-附 57 例报告[J]. 新医学, 2009, 40(5): 298-300.