

肝功能失代偿期的乙型肝炎相关肝癌 抗病毒治疗的生存分析

张健 蔺淑梅 杨雪亮 孔颖 唐甜甜 张曦 叶峰 刘小静

【摘要】目的 探讨肝功能失代偿期的乙型肝炎病毒(HBV)相关肝细胞癌(HCC)患者在介入治疗、射频消融治疗及内科保肝等治疗方案的基础上联合抗HBV治疗的获益情况。**方法** 收集整理近7年来于本院住院治疗的133例肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者的病历资料,统计在不同治疗方案下患者的生存情况,运用统计学方法进行生存分析。**结果** 在进行保肝治疗、射频治疗及介入治疗的同时,联合核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒治疗的患者生存时间较单独应用上述几种治疗方法的患者生存时间延长:单纯内科保肝治疗的患者中位生存期为4个月,而在单纯内科保肝治疗基础上加用NAs抗病毒治疗者中位生存期为7个月;射频治疗者为8.5个月,射频治疗的同时联合NAs抗病毒者为12个月;介入治疗者中位生存期为7个月,介入治疗的同时加用NAs抗病毒治疗者为13个月。抗病毒治疗组与未抗病毒治疗组生存率差异有统计学意义(内科治疗与内科加抗病毒治疗方案比较, $\chi^2 = 7.35$, $P = 0.007$;射频治疗与射频加抗病毒治疗方案比较, $\chi^2 = 11.78$, $P = 0.001$;介入治疗与介入加抗病毒治疗方案比较, $\chi^2 = 16.43$, $P = 0.000$)。**结论** 给予肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者抗病毒治疗能够延长其生存期,可使患者获益。

【关键词】 失代偿期;原发性肝癌;肝炎病毒,乙型;治疗;生存分析

Survival analysis of HBV-related HCC patients with decompensated liver function and with/without antiviral therapy ZHANG Jian*, LIN Shumei, YANG Xueliang, KONG Ying, TANG Tiantian, ZHANG Xi, YE Feng, LIU Xiaojing. *Department of the Second Digestive Internal Medicine, The Third Affiliated Hospital of the School of Medicine Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710068, China
Corresponding author: LIN Shumei, Email: linshumei123@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the result of antiviral therapy for those HBV related hepatocellular carcinoma (HCC) patients who were in decompensated liver function and received interventional, radiofrequency ablation and internal medicine hepatoprotective therapies. **Methods** Total of 133 HBV related HCC patients with decompensated liver function were treated by different treatments in our hospital in the past 7 years. Survival analysis was performed on different treatment groups. **Results** Patients who received both antiviral therapy and the other therapies at the same time lived longer. Patients who got internal medicine treatment only survived for 4 months; however, patients who received internal medicine treatment plus antiviral drugs got 7 months. Patients who were given radiofrequency treatment survived for 8.5 months; while patients got radiofrequency with antiviral drugs treatment survived for 12 months. The interventional therapy group survived for 7 months; and patients who were given intervention and antiviral treatment survived for 13 months. There were statistical differences between antiviral therapy group and no-antiviral therapy group. Internal medicine treatment group compared with internal medicine treatment plus antiviral therapy group ($\chi^2 = 7.35$, $P = 0.007$); radiofrequency treatment compared with radiofrequency plus antiviral treatment ($\chi^2 = 11.78$, $P = 0.001$) and the interventional therapy group compared with interventional therapy plus antiviral therapy ($\chi^2 = 16.43$, $P = 0.000$) were all with significant differences. **Conclusion** HBV related HCC patients with decompensated liver function got longer life if they received antiviral therapy.

【Key words】 Decompensated; Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; Therapy; Survival analysis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.02.004

作者单位: 710068 西安市, 西安交通大学医学院第三附属医院消化内二科(张健); 西安交通大学医学院第一附属医院感染病科(蔺淑梅、杨雪亮、孔颖、唐甜甜、张曦、叶峰、刘小静)

通讯作者: 蔺淑梅, Email: linshumei123@126.com

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,我国肝癌发生率和病死率居恶性肿瘤的第二位,且有逐年上升的趋势。大量研究已证实HBV慢性感染是原发性肝癌发生的重要危险因素。外科治疗是原发性肝癌重要的治疗方式,包括肝切除术及肝移植术。但是对于肝硬化严重,处于肝功能失代偿期的患者来说,肝癌切除术存在明显的禁忌证;另外,我国肝源缺乏、且花费大,仅有少数患者可得到肝移植机会。局部治疗包括消融治疗及肝动脉介入治疗等方式^[1],近年来得到了广泛开展;分子靶向治疗有一定的作用,但是因其高昂的费用及诸多不良反应^[2],也导致其推广受到一定限制。

2010年版慢性乙型肝炎防治指南^[3]中指出,对HBV DNA阳性的非终末期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者建议应用核苷(酸)类似物(nucleoside/nucleotide analogues, NAs)行抗病毒治疗,抗病毒治疗可显著延长肝癌患者的生存期^[4]。但是该指南对于终末期的HBV相关HCC患者是否给予抗病毒治疗及患者获益情况未进行详细说明,此类临床数据也鲜见报道。本研究选择曾于本院住院的133例终末期HBV相关原发性肝癌患者,对其治疗方式及生存情况进行了整理,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,以期了解终末期乙型肝炎相关肝癌患者的治疗获益情况。

资料与方法

一、研究对象

收集自2006年1月至2012年10月于本院住院治疗的肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者的病历资料,采用电话询问或者查阅病历资料等方式了解其治疗后的生存情况。

入组标准:①在本院被初次诊断为HBV相关HCC并进行治疗者,所有诊断均符合2010年慢性乙型肝炎防治指南及2011年版原发性肝癌诊疗规范^[5]的诊断标准;②病历资料记录完善可查,肝功能、凝血功能、上腹CT等检查资料齐全,且HBV DNA > 10³ 拷贝/ml者;③能够通过电话询问或查阅病历资料等方式了解其初次诊断HBV相关HCC的时

间、治疗方式、抗病毒治疗情况;④肝癌TNM分期在T1~T2期者;⑤肝功能Child-Pugh分级在A~B级,但住院时或者住院前曾经有过腹水、静脉曲张性消化道出血或者肝性脑病者。

排除标准:①病历资料或检查资料不全者;②影像学检查提示门静脉有癌栓者;③因其他与肝癌无明显关系的疾病而死亡的患者;④合并其他类型慢性肝脏疾病基础者;⑤合并重大基础疾病(心血管疾病,呼吸系统疾病等)或其他肿瘤患者。

最后得到符合条件入组者133例,其中男性93例,女性40例,中位年龄57岁,平均年龄(57.2 ± 9.43)岁,整理其资料。各治疗组患者间年龄分布及性别构成差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、观察指标

采用电话随访或者调取病历的方式,了解其首次诊断的时间,诊断后所采用的治疗方式(如保肝、射频、介入和抗病毒治疗等),生存情况及生存时间。

三、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同治疗方法的HBV相关HCC患者生存率比较采用Kaplan-Meier法,各个治疗方法两两间生存期比较采用Log-Rank法,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、各治疗组患者的中位生存期的比较

内科治疗组中位生存期为4.0个月,95% CI: (3.4~4.6)个月;内科治疗加抗病毒治疗组中位生存期为7个月,95% CI: (5.8~8.2)个月;射频治疗组中位生存期为8.5个月,95% CI: (6.7~9.3)个月;射频治疗加抗病毒治疗组中位生存期为12个月,95% CI: (10.2~13.8)个月;介入治疗组中位生存期为7.0个月,95% CI: (5.5~8.5)个月;介入治疗加抗病毒治疗组中位生存期为13.0个月,95% CI: (10.5~15.5)个月,见图1。

内科治疗与内科加抗病毒治疗方案间生存期比较($\chi^2 = 7.35, P = 0.007$),射频治疗与射频

表1 入组患者的基本资料

治疗方式	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	中位年龄(岁)
内科	32	20/12	57.81 ± 9.43	58
内科 + 抗HBV	24	14/10	58.79 ± 10.14	58
射频	16	10/6	56.69 ± 9.00	55
射频 + 抗HBV	13	10/3	53.69 ± 7.18	51
介入	21	19/2	56.05 ± 10.66	53
介入 + 抗HBV	27	20/7	57.96 ± 9.23	58

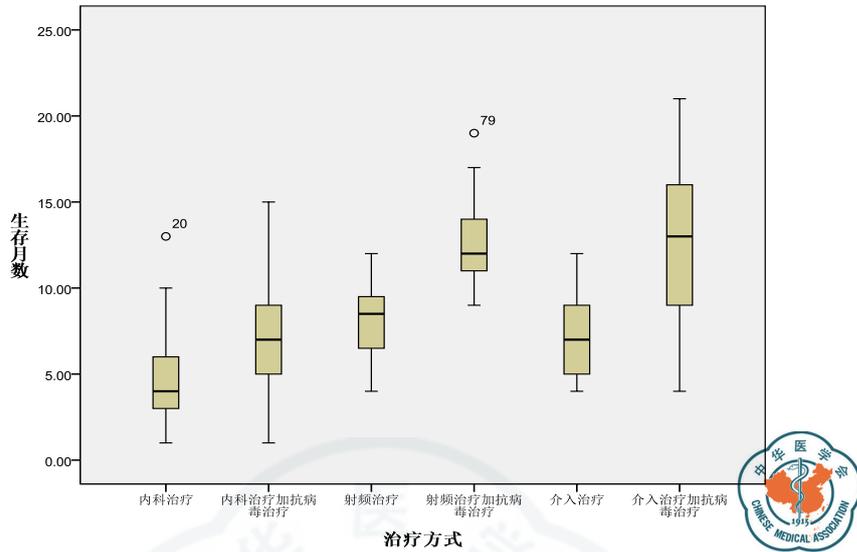


图1 各治疗组患者的生存时间(月)

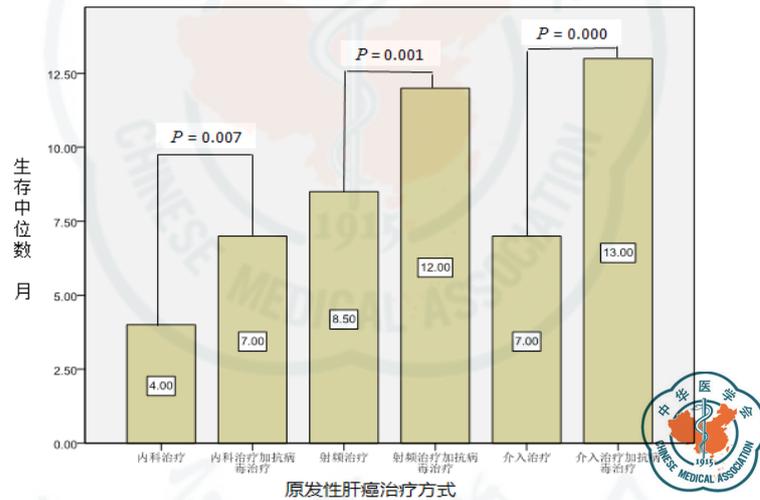


图2 各治疗组患者的生存时间中位数的比较

加抗病毒治疗方案间生存期比较 ($\chi^2 = 11.78, P = 0.001$), 介入治疗与介入加抗病毒治疗方案间生存期比较 ($\chi^2 = 16.43, P = 0.000$), 内科治疗与射频治疗生存率比较 ($\chi^2 = 9.39, P = 0.002$), 内科治疗与介入治疗方案之间生存率比较 ($\chi^2 = 7.50, P = 0.006$), 差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。但是单纯射频治疗与介入治疗间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.44, P = 0.508$), 见图2。

二、各治疗组的生存曲线

生存曲线显示, 单纯内科治疗、介入治疗及射频治疗组与在其基础上加用抗病毒治疗方案组相比较, 加用抗病毒治疗组患者生存曲线高, 尤其是在射频或介入治疗基础上联合抗病毒治疗的患者, 其

总体生存期延长, 差异具有统计学意义, 见图3。

讨论

在临床实践中, 处于肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者的抗病毒治疗往往被忽略, 原因大致有以下几方面。一是传统观念认为HBeAg(+)提示HBV高复制, 而HBeAb(+)或HBeAg(-)则表示HBV不复制或低复制, Beasley^[6]曾提出, HBV相关肝癌患者HBV基本上处于非活跃复制状态, 不需要抗病毒治疗, 这些观点在某种程度上阻碍了临床医生对该类患者的抗病毒治疗; 二是患者在被诊断为HBV相关肝癌时往往处于中晚期, 尤其是已经有腹水、肝性脑病以及消化道出血等

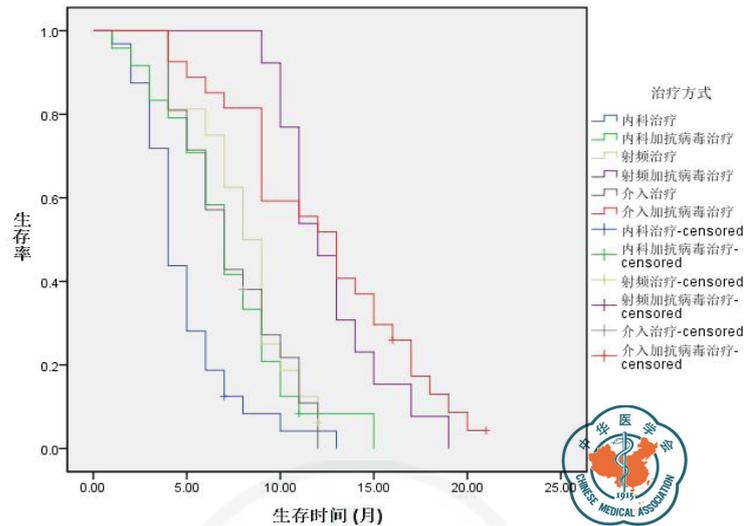


图3 各治疗组患者的生存曲线

肝功能失代偿期表现的患者,患者本人或家属对治疗的态度往往不积极,不同意选择抗病毒治疗;三是部分临床工作者认为患者被诊断为肝癌后生存期很短,所以对抗病毒治疗缺乏应有的重视。近年来上述情况已经逐步改观,对处于肝功能代偿期的HBV相关HCC患者进行抗病毒治疗已经得到重视及应用,但是对于失代偿期的HBV相关HCC患者目前的抗病毒治疗仍被广泛忽视。

原发性肝癌患者体内HBV有高复制及低复制状态,在进行外科切除、介入治疗、射频消融等治疗过程中患者免疫力下降,有可能导致原来处于低复制的HBV激活或HBV DNA载量升高^[7-10]。因此,在进行以上治疗的同时予以抗病毒治疗,不但可抑制HBV复制、减轻肝脏炎症、保护患者肝功能、减少肝功能再次失代偿及出现各种并发症的机会,而且可延缓肝癌病程的进展^[11]。上述论点有较多的文献资料支持^[12-14],但是大多结论均来自对肝功能代偿期的HBV相关HCC患者的研究,对处于肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者进行抗病毒治疗的研究却鲜见报道。

本研究选择本院133例失代偿期HBV相关HCC患者,对其既往的治疗方案进行回顾性分析。研究结果显示,常规内科治疗组、射频治疗组及介入治疗组与分别在其基础上增加抗病毒治疗的3组患者相比,抗病毒治疗组中位生存期长,差异具有统计学意义。此结果与日本学者Toyoda等^[15]研究结论一致。上述结果表明,对已经处于肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者予以抗病毒治疗,可延长患者生存期,与对照组差异具有统计学意义。

本研究结果提示,给予肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者抗病毒治疗可延长其生存时间,使患者获益,尤其是在其他治疗的基础上,更应积极启动核苷类药物抗病毒治疗。本研究中患者均处于肝功能失代偿期,为干扰素治疗的禁忌证^[3],所以未涉及干扰素抗病毒治疗方案。以往大量研究显示,不同的核苷(酸)类似物抗病毒治疗效果存在显著差异^[14],本研究中患者所用抗病毒药物有拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定和阿德福韦酯等,但因患者生存期均较短,样本量小,所以未对不同核苷类似物治疗组间进行分析。不同的核苷(酸)类似物抗病毒治疗及其疗效对肝功能失代偿期的HBV相关HCC患者生存期的影响将进一步研究。

参考文献

- 1 申权,杨维竹,江娜,等.射频消融术联合TACE治疗肝癌[J].中国介入影像与治疗学,2011,8(1):33-36.
- 2 张岚.索拉非尼治疗肝癌常见不良反应及处理的研究进展[J].中国肿瘤临床,2013,40(20):1268-1271.
- 3 贾继东,李兰娟.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- 4 李海,贾继东.2010版《慢性乙型肝炎防治指南》解读-慢性乙型肝炎治疗目标和适应症[J].临床肝胆病杂志,2011,27(8):791-793.
- 5 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011版)[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.
- 6 Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer,1988,61(10):1942-1948.
- 7 夏欢. HBV相关性肝癌的抗病毒研究现状[J].实用癌症杂志,2012,27(4):429-431.
- 8 庞焯进,李彦豪,顾小媛,等.肝动脉化疗栓塞术对乙肝病毒再激活的影响及拉米夫定对乙肝病毒再激活的作用[J].西部医学,2012,24(9):1728-1732.

- 9 Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial che-moembolization therapy[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*,2012,8(4):356-361.
- 10 李学达, 曹贵文, 崔新江, 等. 肝癌TACE治疗与术后保肝抗病毒治疗临床意义[J]. *当代医学*,2011,17(5):41-43.
- 11 Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemolipiodolization[J]. *Hepatology*,2006,43(6):233-240.
- 12 鲁荣华, 杨群, 杨列永, 等. 恩替卡韦联合TACE治疗原发性肝癌的效果分析[J]. *肝脏*,2012,17(4): 254-255.
- 13 Goto T, Yoshida H, Tateishi R, et al. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation[J]. *Hepatol Int*,2011,5(3):767-773.
- 14 彭齐荣, 肖必, 程涛, 等. 拉米夫定联合微波消融治疗原发性肝癌40例[J]. *现代肿瘤医学*,2010,18(4):755-757.
- 15 Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus--associated hepatocellular carcinoma: improved survival after concomitant treatment with nucleoside analogues[J]. *J Vasc Interv Radiol*,2012,23(3):317-322.
- 16 杨焯, 陈景寿, 欧晓娟, 等. 核苷(酸)类似物治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的随访研究[J]. *首都医科大学学报*,2010,31(5):573-577.

(收稿日期: 2014-03-18)

(本文编辑: 孙荣华)

张健, 蔺淑梅, 杨雪亮, 等. 肝功能失代偿期的乙型肝炎相关肝癌抗病毒治疗的生存分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 168-172.

