

综合治疗策略对我国丙型肝炎相关性肝癌患者的预后因素分析

常中飞¹ 郑玉琴¹ 刘凤永² 段峰² 王志军² 王茂强²

【摘要】 目的 评价单纯应用经导管动脉内化疗(TACE)及综合治疗丙型肝炎相关性肝细胞癌(HCV-HCC)的临床疗效、生存状况及预后分析。方法 回顾性分析2008年8月至2011年12月解放军总医院介入放射科收治的139例丙型肝炎相关性肝癌患者,按照治疗方式不同,分为单纯TACE治疗组96例(TACE组)和TACE-联合治疗组43例,分析其生存情况及预后因素。结果 TACE组患者的1、2和3年生存率分别为79.2%、43.8%和24.0%;综合治疗组患者的1、2和3年生存率分别为86.0%、76.7%和58.1%。TACE组与综合治疗组在生存率方面,差异具有统计学意义($\chi^2=8.691$, $P=0.003$)。单因素分析结果显示,Child分级、有无门脉癌栓、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤大小、肿瘤数目、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、治疗方式及巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期均为影响丙型肝炎相关性肝癌患者长期生存的危险因素。Cox回归分析结果显示,肿瘤大小、治疗方式、BCLC分期、有无门脉癌栓和AFP水平是丙型肝炎相关性HCC患者预后的独立危险因素,差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。结论 综合治疗丙型肝炎相关性肝癌是延长患者生存期有效的治疗方法。

【关键词】 癌, 肝细胞; 肝炎病毒, 丙型; 栓塞; 治疗性; 预后; 射频消融; 索拉非尼

Efficacy and prognostic factors of transarterial chemoembolization combined with multimodality treatments strategies for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in China Chang Zhongfei¹, Zheng Yuqin¹, Liu Fengyong², Duan Feng², Wang Zhijun², Wang Maoqiang². ¹Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Shijianshan Hospital, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100043, China; ²Department of Interventional Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wang Maoqiang, Email: wangmq@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy, survival and prognosis of transarterial chemoembolization (TACE) alone and TACE in combination with multimodality therapy for the hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma (HCV-HCC). **Methods** The clinical data of 139 patients with HCV-HCC treated in PLA General Hospital from August 2008 to December 2011 were analyzed, retrospectively. Among them, 96 patients were treated with TACE alone (TACE group) and 43 patients treated with TACE plus multimodality therapy (TACE-combined treatment group), according to the different treatment modalities. All the clinicopathological and survival data were analyzed. **Results** The median follow-up of the 139 cases was 23 months (range 1-40 months). The 1-, 2-, and 3-year overall survival (OS) rates of the TACE group were 79.2%, 43.8% and 24.0%, respectively; while 86.0%, 76.7% and 58.1%, respectively, for the combined treatment group ($\chi^2=8.691$, $P=0.003$). The univariate analysis showed that the patients' gender, age and cirrhosis were not significantly correlated with prognosis of the patients (P all >0.05), but multimodality therapy, Child's grading, ECOG scores, levels of AFP, tumor sizes, tumor numbers, portal vein tumor thrombus and BCLC grade were significantly related to overall survival. Moreover, the Cox multivariate survival analysis revealed that tumor size, portal vein tumor thrombus, levels of AFP and BCLC grade were independent prognostic indicators to HCV-HCC, with significant differences (P all <0.05).

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.02.018

作者单位: 100043 北京, 首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院中医科¹; 100853 北京, 解放军总医院介入放射科³

通讯作者: 王茂强, Email: wangmq@vip.sina.com

Conclusions Multimodality therapy is a safe and effective treatment method for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Hepatitis C virus; Embolization, therapeutic; Prognosis; Radiofrequency ablation; Sorafenib

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中80%为原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),是全球第5大常见的恶性肿瘤^[1]。目前世界上约有1.3亿~2.1亿HCV慢性感染者,其中1%~5%进展为HCC。HCV慢性感染者发生HCC的风险比是普通人群的15~20倍,我国HCC患者抗-HCV阳性率约为10%,且有逐渐增多趋势^[2-3]。目前肝癌的治疗方法包括手术切除、肝移植、射频消融、肝动脉灌注化疗栓塞、放化疗以及分子靶向治疗等,但任何单一的治疗手段均存在一定的不足,多学科综合治疗将成为攻克原发性肝癌的发展趋势。目前国内临床研究中,关于丙型肝炎相关性肝癌人群的综合治疗鲜见报道。本研究进行了139例丙型肝炎相关性HCC患者进行了回顾性研究,为我国丙型肝炎相关性肝癌的治疗提供依据。

资料与方法

一、一般资料

收集解放军总医院介入放射科于2008年8月至2011年12月经超声/CT/MRI发现肝脏占位,结合患者病史特点,根据原发性肝癌的诊断标准及中华医学会肝病学分会联合制定的慢性丙型肝炎诊断标准^[4-5]。排除标准为:临床资料不全者;同时合并HBV感染者,任何肝外转移和晚期肝病患者[胆红素 $> 50 \mu\text{mol/L}$,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 5 倍正常值上线]。本组共纳入139例患者,其中经病理诊断者29例,临床诊断者110例。按照治疗方式不同,分为单纯经肝动脉栓塞化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)治疗组96例(TACE组)和TACE-联合治疗组43例。

二、TACE治疗及化疗方案

两组患者TACE术中用药均为以下药物:超液化碘油6~21 ml;注射用奥沙利铂($50 \sim 150 \text{ mg/m}^2$);注射用盐酸表柔比星($40 \sim 50 \text{ mg/m}^2$);注射用羟喜树碱($10 \sim 14 \text{ mg/次}$);5-氟尿嘧啶注射液($500 \sim 600 \text{ mg/m}^2$);亚叶酸钙注射液

($200 \sim 300 \text{ mg/m}^2$)。根据复查结果、肝脏肿瘤的治疗后评价、患者的肝功能及ECOG评分情况决定是否行下1次TACE治疗,间隔时间一般为4~8周。

三、综合治疗方法

43例患者中,巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期B期37例、C期6例。接受肝癌切除术联合TACE治疗者14例,肝移植联合TACE者1例,TACE术联合索拉非尼治疗者9例;TACE术联合射频消融者13例;TACE联合门脉癌栓放疗者6例。

四、随访

对所有患者与治疗2~3个月门诊随访,均检测凝血功能、肿瘤标志物(癌胚抗原、甲胎蛋白、CA199)、血常规和肝肾功能,并进行超声、CT、MRI和(或) $^{18}\text{F-FDG}$ PET-CT等检查。本组患者中位随访时间(1~40)个月,中位随访时间为23个月,随访率为100%。

五、统计学处理

运用SPSS 16.0软件进行统计分析,不同治疗方法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,组建率的比较采用 χ^2 检验,Cox比例风险回归模型进行多因素分析,筛选水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的基本情况

两组患者基本资料比较显示,年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤数目、Child分级、ECOG评分、AFP水平、有无门脉癌栓及BCLC分期差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表1。

二、两组患者的生存率

TACE组患者的1、2和3年生存率分别为79.2%、43.8%和24.0%;综合治疗组患者的1、2和3年生存率分别为86.0%、76.7%和58.1%。TACE组与综合治疗组在生存方面差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.691$, $P = 0.003$),见图1。

三、生存因素分析

1. 单因素分析显示，性别、年龄及有无肝硬

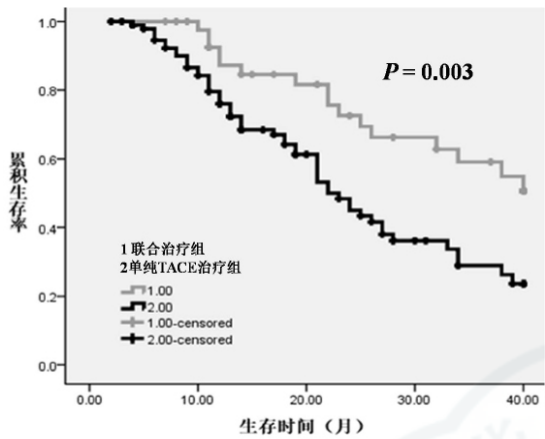


图1 不同治疗方式对生存率的影响

化均与生存率无显著相关；而Child分级、有无门脉癌栓、AFP、肿瘤大小、肿瘤数目、ECOG评分、治疗方式及BCLC分期均是影响丙型肝炎相关性肝癌患者长期生存的危险因素，见表2。

2. Cox回归分析结果：患者肿瘤大小、治疗方式、BCLC分期、有无门脉癌栓及AFP水平是丙型肝炎相关HCC患者预后的独立危险因素，见表3。

四、TACE治疗情况和不良反应

本组139例患者共行309例次TACE治疗，TACE组患者行TACE治疗（2.43 ± 1.20）次，综合治疗组行TACE治疗（2.58 ± 1.48）次，差异无统计学意义（ $P = 0.52$ ）。所有患者均出现不同程度的栓塞综合征，如上腹部疼痛、腹胀、便秘、恶心、呕吐和低热等。在综合治疗组中，联合索拉非尼靶向治疗的患者最常见的毒副反应有手足皮

表1 TACE组和综合治疗组患者的临床特征 [例 (%)]

临床特征	病例总数 (n=139)	TACE组 (n=96)	综合治疗组 (n=43)	χ^2 值	P值
性别				1.035	0.309
男	109 (78.42)	73 (76.04)	36 (83.72)		
女	30 (21.58)	23 (23.96)	7 (16.28)		
年龄 (岁)				1.031	0.310
≥ 60	102 (73.38)	68 (70.83)	34 (79.07)		
< 60	37 (26.62)	28 (29.17)	9 (20.93)		
Child分级				3.294	0.070
A	106 (76.26)	69 (71.87)	37 (86.05)		
B	33 (23.74)	27 (28.13)	6 (13.95)		
肝硬化				0.647	0.421
有	124 (89.21)	87 (90.63)	37 (86.05)		
无	15 (10.79)	9 (9.37)	6 (13.95)		
ECOG评分				1.113	0.287
0~1分	99 (71.22)	71 (73.96)	28 (65.12)		
2分	40 (28.78)	25 (26.04)	15 (34.88)		
肿瘤数目				2.401	0.121
单发	87 (62.59)	56 (58.33)	31 (72.09)		
多发	52 (37.41)	40 (41.67)	12 (27.91)		
肿瘤大小 (cm)				0.689	0.406
≥ 5	91 (65.47)	65 (67.71)	26 (60.47)		
< 5	48 (34.53)	31 (32.29)	17 (39.53)		
AFP水平 (μg/L)				0.130	0.718
> 400	45 (32.37)	32 (33.33)	13 (30.23)		
≤ 400	94 (67.63)	64 (66.67)	30 (69.77)		
门静脉癌栓				0.021	0.885
是	17 (12.23)	12 (12.50)	5 (11.63)		
否	122 (87.77)	84 (87.50)	38 (88.37)		
BCLC分期				0.172	0.678
B期	122 (87.77)	85 (88.54)	37 (86.05)		
C期	17 (12.23)	11 (11.46)	6 (13.95)		

肤反应(77.8%)、乏力(66.7%)、胃肠道反应(55.6%)、白细胞和血小板减少(44.4%),所

有患者均给予对症处理后好转,两组患者均未发生术后感染、消化道出血、肝功能衰竭和肿瘤坏死脱

表2 139例丙型肝炎相关HCC患者预后影响因素的单因素分析

影响因素	例(%)	中位生存时间(月, 95%CI)	P值
性别			0.071
男	109 (78.42)	25.0 (21.191~28.809)	
女	30 (21.58)	34.0 (18.674~23.547)	
年龄(岁)			0.383
≥ 60	102 (73.38)	33.0 (20.447~45.553)	
< 60	37 (26.62)	25.0 (21.818~28.182)	
Child分级			0.002
A级	106 (76.26)	34.0 (21.645~45.355)	
B级	33 (23.74)	21.0 (16.737~25.263)	
肝硬化			0.715
有	124 (89.21)	26.0 (18.641~33.386)	
无	15 (10.79)	—	
ECOG评分(分)			0.047
0~1	99 (71.22)	38.0 (25.077~50.923)	
2	40 (28.78)	22.0 (19.962~24.038)	
治疗方式			0.003
联合治疗	43 (30.94)	—	
TACE	96 (69.06)	22.0 (18.136~25.864)	
肿瘤数目			0.001
单发	87 (62.59)	38.0 (22.285~53.715)	
多发	52 (37.41)	21.0 (16.956~25.044)	
肿瘤大小(cm)			< 0.001
≥ 5	91 (65.47)	21.0 (17.669~24.331)	
< 5	48 (34.53)	—	
AFP (ng/ml)			< 0.001
> 400	45 (32.37)	21.0 (16.969~25.031)	
≤ 400	94 (67.63)	34.0 (24.029~43.971)	
门脉癌栓			< 0.001
有	17 (12.23)	12.0 (10.708~13.292)	
无	122 (87.77)	32.0 (25.274~38.726)	
BCLC分期			< 0.001
B期	122 (87.77)	25.0 (20.419~29.581)	
C期	17 (12.23)	18.0 (12.540~23.460)	

注: “—”表示无相关数据

表3 丙型肝炎相关性HCC患者预后影响因素的Cox模型多因素分析

临床病理特征	β 值	S_e 值	Wald值	RR值	95%CI	P值
肿瘤大小	-1.682	0.351	23.031	0.186	0.094~0.370	< 0.001
门脉癌栓	-1.212	0.343	12.461	0.298	0.152~0.583	< 0.001
治疗方式	0.930	0.301	9.567	2.533	1.406~4.566	0.002
BCLC分期	0.821	0.325	5.421	2.446	1.144~4.608	0.004
血清AFP水平	0.875	0.384	8.583	2.107	1.206~0.679	0.013

落导致的意外死亡。

讨 论

目前世界上约有1.3亿~2.1亿HCV慢性感染者,慢性丙型肝炎患者中约10%~40%进展到肝硬化,约1%~5%进展为HCC。抗-HCV阳性率在HCC患者中的分布具有地区差异:意大利为44%~66%,法国为27%~58%,西班牙为60%~75%,日本为80%~90%,我国抗-HCV阳性率在HCC患者约为10%^[2]。随着我国乙肝疫苗的普及,未来20年我国乙型肝炎相关肝癌的发病率将会逐年降低,而其他病因导致的肝癌比例将有所升高,如丙型肝炎相关肝癌等,故对丙型肝炎相关肝癌的研究应得到重视^[6-7]。

TACE治疗可中断肝脏肿瘤血供,导致肿瘤缺血性坏死,具有靶向化疗的效果。对于不可切除性肝癌,TACE治疗比全身治疗更能够提高患者生存率,但总体3年生存率依然偏低^[8-9]。本研究结果显示,采用单纯TACE治疗的患者的3年生存率为24.0%,而综合治疗组患者的3年生存率为58.1%。两组在生存方面,差异具有统计学意义($P=0.003$),表明单纯TACE治疗后3年总生存情况不容乐观。

目前原发性肝癌的有效治疗方法包括手术切除、肝移植、射频/微波消融、肝动脉灌注化疗栓塞、放疗、全身化疗和分子靶向治疗;辅助治疗包括营养支持治疗、中医中药治疗、心理干预法等,但任何单一治疗手段均存在局限性,多学科综合治疗(multiple disciplinary team, MDT)将成为攻克肝癌的发展趋势。

索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂,具有较强的抗血管生成作用。已有研究结果显示^[11-14],索拉非尼单药治疗的晚期恶性肿瘤患者获得了生存受益。肝脏肿瘤经过TACE治疗后,造成局部肿瘤缺血、缺氧,一方面可导致大部分肝脏肿瘤坏死,另一方面则可诱导残余肿瘤组织血管内皮生长因子表达增加、血管生成,而联合索拉非尼治疗可以抑制再生血管,减少肿瘤复发、转移,从而提高肝癌的治疗效果^[15-17]。本研究中,TACE联合索拉非尼分子靶向治疗者9例,有效3例,无效6例,中位肿瘤进展时间为7.7个月,其中2例患者最长生存时间为17个月和22个月。本研究结果与上述研究结果相

近,提示晚期丙型肝炎相关性肝癌患者采用TACE联合索拉非尼治疗可获得良好疗效。

伴有癌栓的肝细胞癌患者预后很差,如未治疗,患者的中位生存时间仅2.7~4.0个月^[18-20]。有研究显示,肝细胞肝癌伴门静脉癌栓接受放射治疗可延长生存期,Yoon等^[21]分析了200例接受TACE联合三维适形放射治疗肝癌伴门静脉癌栓患者,结果显示,3.6%的患者完全缓解,24.3%的患者部分缓解;门静脉癌栓患者的无疾病进展率为85.6%,中位生存时间为10.6个月。提示肝动脉栓塞化疗和放疗结合,是缓解和(或)稳定伴门静脉癌栓晚期肝癌患者的一种安全有效的治疗方法。本研究中TACE联合门脉癌栓放疗者6例,中位肿瘤进展时间为11.4个月。

射频消融(radio-frequency ablation, RFA)是最有前途的肝脏肿瘤消融治疗方法^[22]。对于<3 cm的小肝癌RFA治疗可达到外科切除相同疗效^[23-24],肝癌经TACE治疗阻断了肿瘤大部分血供,使肿瘤组织缺血坏死,病灶缩小,对术后残留或复发病灶RFA治疗,减少热流失效效应,提高消融效果。已有多项随机对照研究结果显示,TACE联合RFA治疗肝癌3年总生存率达69%~93%^[25-26]。本组TACE术联合射频消融者13例患者中,其3年总生存率为69.2%,疗效与上述研究结果相似。

总之,与单纯TACE治疗方法相比,综合治疗丙型肝炎相关性肝癌是一种安全、有效的治疗方法。多学科综合治疗将成为治疗原发性肝癌的发展趋势,但多学科的具体治疗方式及综合治疗时间等具体问题,尚需大样本、多中心、前瞻性多学科协作进一步研究。

参 考 文 献

- 1 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2011,365(12):1118-1127.
- 2 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,2012,142(6):1264-1273.
- 3 成军. 慢性丙型肝炎治疗的过去,现在和未来[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(1):4-5.
- 4 中华人民共和国卫生部(卫办医政发[2011]121号). 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(6):419-426.
- 5 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- 6 庄辉. 加强对新生儿以外人群乙型肝炎疫苗免疫[J]. 中华流行病学杂志,2004,25(5):376-377.
- 7 陈园生,王旭霞,尚鹏辉,等. 中国人群乙型肝炎病毒表面抗原流行规律变迁的初步研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子

- 版,2007,1(1):20-21.
- 8 常中飞, 陈文彰, 孙红梅, 等. 吸烟对经导管动脉内化疗治疗中期男性原发性肝癌患者预后的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2015,9(7):1125-1128.
- 9 常中飞, 陈文彰, 孙红梅, 等. 肝动脉灌注化疗治疗丙型肝炎相关性肝癌临床疗效及预后因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2015,9(8):1322-1325.
- 10 康海燕, 常中飞, 刘凤永, 等. 经导管动脉内化疗治疗高龄原发性肝癌患者生存分析[J]. 中国医学影像学杂志,2015,23(11):808-811.
- 11 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2008,359(4):378-390.
- 12 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol,2009,10(1):25-34.
- 13 Lim S, Han J, Kim GM, et al. Hepatitis B viral load predicts survival in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. J Gastroenterol Hepatol,2015,30(6):1024-1031.
- 14 Chao Y, Chung YH, Han G, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial[J]. Int J Cancer,2015,136(6):1458-1467.
- 15 Welker MW, rojan J. Anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma treatment:current evidence and future perspectives[J]. World J Gastroenterol,2011,17(26):3075-3081.
- 16 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2011,29(30):3960-3967.
- 17 常中飞, 王茂强, 刘凤永, 等. 综合治疗巨大肝癌的临床疗效及预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志,2014,36(1):59-62.
- 18 Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French multicenter study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2016,28(4):433-440.
- 19 Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis[J]. Medicine (Baltimore),2016,95(11):e3015.
- 20 Xiao CZ, Wei W, Guo ZX, et al. A prognosis model for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus following hepatic resection[J]. Oncol Lett,2015,10(5):2787-2794.
- 21 Yoon SM, Lim YS, Won HJ, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,82(5):2004-2011.
- 22 Solbiati L, Lerace T, Tonolini M, et al. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound[J]. Eur J Radiol,2004,51(Suppl):S19-S23.
- 23 陈敏山, 李锦清, 梁惠宏, 等. 经皮射频消融与手术切除治疗小肝癌的疗效比较[J]. 中华医学杂志,2005,85(2):80-83.
- 24 陈敏山. 肝癌射频消融治疗及综合治疗[J]. 中华医学杂志,2015,95(27):2174-2177.
- 25 Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial[J]. Radiology,2012,262(2):689-700.
- 26 Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization [J]. Cancer,2010,116(23):5452-5460.

(收稿日期: 2015-05-13)

(本文编辑: 孙荣华)

常中飞, 郑玉琴, 刘凤永, 等. 综合治疗策略对我国丙型肝炎相关性肝癌患者的预后因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(2):217-222.