

原发性肝细胞肝癌骨转移的临床及预后分析

常中飞 王茂强 刘凤永 段峰 宋鹏 王志军

【摘要】 目的 分析 96 例肝癌骨转移患者的临床资料,探讨放射治疗疗效及相关预后因素。方法 回顾性分析 2008 年 1 月至 2012 年 6 月 96 例肝癌骨转移患者放射治疗的疗效,生存率用 Kaplan-Meier 法计算,单因素分析采用 Log-rank 方法,多因素分析采用 Cox 回归模型。结果 放射治疗组 1、2 年生存率分别为 37.5%、12.5%。姑息治疗组 1、2 年生存率分别为 10.7%、3.6%。单因素分析显示骨转移灶放疗、肝内原发肿瘤大小、血清 ALP、ECOG 评分、骨转移时间、骨转移伴其他肝外转移、肝内病灶控制情况及肝内病灶治疗方式是影响原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)骨转移患者预后的危险因素($P < 0.05$);Cox 多元回归分析显示:肝内原发肿瘤大小、骨转移伴其他肝外转移、骨转移灶放疗及肝内病灶治疗方式是影响 HCC 骨转移患者预后的独立危险因素。结论 放射治疗对于肝癌单发骨转移患者是一种有效的治疗手段,可提高患者生存质量、延长生存时间。

【关键词】 肝肿瘤; 骨肿瘤; 放射治疗剂量; 预后

Clinical features and prognosis-related factors of bony metastases from hepatocellular carcinoma CHANG Zhong-fei, WANG Mao-qiang, LIU Feng-yong, DUAN Feng, SONG Peng, WANG Zhi-jun. Department of Interventional Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: WANG Mao-qiang, Email: wangmq@vip.sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the outcome and prognosis of hepatocellular carcinoma(HCC) patients with bony metastases received external-beam radiotherapy. **Methods** The effect of radiation therapy on 96 HCC patients with bony metastases admitted to the The General Hospital of Chinese People's Liberation Army Department of Interventional Radiology from January 2008 to June 2012 were retrospectively analyzed. The survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method. The log-rank method was used for univariate analysis, and the Cox regression model was used for multivariate analysis. **Results** The one- and two-year survival rates of the patients in radiation therapy group were 37.5% and 12.5%, respectively. The median survival time was 15.0 months for patients with bony metastases from HCC. The one- and two-year survival rates of the patients in no-radiation therapy group were 10.7% and 3.6%, respectively. The median survival time was 6.0 months for patients with bony metastases from HCC. Univariate analysis showed that shorter survival was relevant with the following several aspects: higher alkaline phosphatase levels, tumor size > 8 cm, NO-Radiation therapy, ECOG score, time of bone metastases, intrahepatic lesions control and liver tumor treatment were prognostic factors ($P < 0.05$). Multivariate analysis indicated tumor size > 8 cm, extrahepatic metastasis, liver tumor treatment and radiation therapy were independent prognostic factors. **Conclusion** It is effective for liver cancer patients with mono bone metastasis by Rediation therapy, which can promote patients, life quality and prolong overall survival.

【Key words】 Liver neoplasms; Bone neoplasms; Radiotherapy dosage; Prognosis

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中 80% 为原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),是全球第 5 大常见的恶性肿瘤,占肿瘤致死原因的第 3 位。全球每年有超过 50 万人确诊为肝癌,其中 50% 以上在我国^[1]。经过近几十年努力,肝癌的诊疗水平有很大提

高,随着患者生存时间的延长,肝癌转移的发生率亦越来越高^[2-4]。HCC 骨转移是较少发生的临床事件,本研究收集解放军总医院介入放射科诊治的 1468 例 HCC 患者,其中伴骨转移患者 96 例,研究肝癌骨转移的临床特征及相关预后因素,从而评估放疗疗效。

资料与方法

1. 入选标准:收集解放军总医院介入放射科 2008 年 1 月至 2012 年 6 月 HCC 诊疗患者或 HCC 介入治疗后复查中新发现的骨转移患者共 96 例,分析及整理其

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.15.047

作者单位:100853 北京,解放军总医院介入放射科(常中飞、王茂强、刘凤永、段峰、宋鹏、王志军);首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院肿瘤科(常中飞)

通讯作者:王茂强, Email: wangmq@vip.sina.com

临床及病例资料。所有患者均符合我国肝癌协作会议拟定的原发性肝癌诊断标准^[5]。骨转移的诊断标准基于患者的肝癌病史及相应临床体征表现、影像学诊断依据,并参照我国恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识^[6]。

2. 治疗方法及分组: 96例HCC骨转移患者,男87例,女9例;年龄24~81岁,中位年龄为54岁。按照治疗方式,分为两组,即放射治疗组40例和姑息治疗组56例。肝脏原发肿瘤的治疗:放射治疗组40例患者均对肝内病灶治疗后,进行骨转移灶放射治疗。既往治疗方式如下:17例行单纯TACE术;10例行肝脏原发病灶切除术+TACE术;1例微波消融+肝脏原发病灶切除术+TACE治疗;4例微波消融+TACE;1例肝移植+微波消融+TACE治疗;2例行射频消融+TACE;1例行肝移植术联合TACE术;2例行肝脏原发病灶切除术;1例行射频消融及1例行肝移植术。56例姑息治疗组肝内病灶治疗模式如下:33例行单纯TACE介入治疗;6例肝脏原发病灶切除术+TACE;4例肝脏原发病灶切除术;4例微波消融+TACE;1例微波消融治疗;5例行射频消融+TACE及3例行肝移植术+TACE治疗。在本研究中确诊HCC同时发生骨转移者37例,其中放射治疗组为10例,我们首先行TACE介入控制肝内病灶,介入术后3~4周左右再进行骨转移灶的放射治疗。

骨转移灶的治疗:放疗组40例患者用直线加速器6 MV-X线外照射。对于椎体转移一般应包括上下各一个椎体范围。患者一般情况好, ECOG评分<1分者,病变部位局限,症状轻者以200~300 cGy/次,5次/周,DT 4000~5000 cGy;病情较重,疼痛明显, ECOG评分≥1分者,采用大剂量短疗程放射治疗,400~500 cGy/次,2~3次/周,DT 30~40 Gy。姑息治疗组56

例患者遵循WHO癌症疼痛治疗的基本原则选择止痛药物等姑息治疗^[7]。

3. 骨转移疼痛评价标准:骨转移疼痛评价标准:按世界卫生组织主诉疼痛程度分级法(VRS)分为4级:0级,无痛;1级,轻度,疼痛可耐受,不影响睡眠,可正常生活;2级,中度,疼痛明显,睡眠受干扰,需服用一般止痛药;3级,重度,疼痛剧烈,伴有自主神经功能紊乱,睡眠严重受干扰,需服用麻醉性止痛药。

4. 疗效评估:治疗后缓解程度完全缓解(CR):疼痛完全消失;部分缓解(PR):疼痛减轻,从3级减至2级或从2级减至1级;未缓解(NR):疼痛未减轻。CR+PR为有效。

5. 随访:对所有患者门诊随访,检测血常规、肝肾功能、血钙、血磷及ALP,行CT、MR和(或)PET-CT检查等。对不能如期进行上述方式随访者,则采用电话方式进行随访,本组患者中位随访时间18(1~53)个月。本组患者随访率为100%,生存期自确诊HCC骨转移日期开始计算,至死亡日期或最后随访日期为止。生存时间以月表示。96例患者随访资料完整。

5. 统计学分析:统计学处理采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank法行单因素间相关性分析,用Cox风险回归行多因素分析,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征(表1):两组基本资料比较显示:年龄、性别、肝内肿瘤大小、ECOG评分、骨转移时间(同时/异时)、血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及甲胎蛋白(AFP)水平均无统计学差异($P>0.05$),两组的碱性磷酸酶(ALP)水平具有统计学意义($P<0.05$)。

表1 96例HCC骨转移患者临床特征及单因素预后分析(例)

组别	例数	年龄		性别		肝内肿瘤大小		ECOG评分		肝脏病灶控制情况	
		≥60岁	<60岁	男	女	≥8cm	<8cm	0~1分	≥2分	控制	未控制
放射治疗组	40	12	28	36	4	11	29	31	9	30	10
姑息治疗组	56	19	37	51	5	17	39	38	18	22	34
P值		0.27		0.835		0.001		0.006		0.008	
组别	例数	肝脏病灶治疗方式		骨转移伴其他肝外转移		骨转移时间		骨转移灶放疗			
		TACE	联合治疗	有	无	同时	异时	有	无		
放射治疗组	40	16	24	12	28	17	23	40	-		
姑息治疗组	56	33	23	34	22	20	36	-	56		
P值		0.002		0.001		0.034		0.002			
组别	例数	血清ALT		血清AST		血清ALP		血清AFP			
		≥40 U/L	<40 U/L	≥40 U/L	<40 U/L	≥130 U/L	<130 U/L	≥20 ng/ml	<20 ng/ml		
放射治疗组	40	12	28	13	27	30	10	32	8		
姑息治疗组	56	22	34	25	31	35	21	44	12		
P值		0.657		0.781		0.014		0.197			

2. HCC 骨转移部位及骨转移时间(表2): 本研究显示: 在 96 例 HCC 患者中, 单发骨转移灶者 42 例(43.8%), 多发骨转移灶者 54 例(56.2%)。最常见的骨转移部位前三位分别为肋骨 38 例(39.6%), 腰椎 27 例(28.1%), 胸椎 26 例(27.1%)。确诊 HCC 同时发生骨转移者 37 例, 占 38.5%, 其中放射治疗组为 10 例, 姑息治疗组有 27 例; 异时性骨转移(确诊原发性肝癌后 >3 个月发生的骨转移)者 59 例, 占 61.5%, 中位骨转移发生时间为 13.2 个月。本研究中有 93.6% 骨转移患者经 PET-CT、MRI、CT 或 X 线提示为溶骨性改变, 而成骨性病变者占 6.4%。

表 2 96 例 HCC 骨转移部位

骨转移部位	例数	%
颅骨	5	5.2
脊柱	颈椎	3
	胸椎	26
	腰椎	27
胸部	胸骨	12
	锁骨	3
	肋骨	38
	肩胛骨	6
骨盆	髌骨	8
	髌骨	15
	坐骨	10
四肢骨	18	18.8

3. 骨转移疼痛治疗效果: 40 例骨转移患者放疗后, CR 13 例(32.5%), PR 24 例(60.0%), NR 3 例(7.5%), 有效率为 92.5%。放射治疗剂量及临床疗效见表 3。

表 3 放射治疗剂量与治疗反应[例, (%)]

总剂量(DT)	例数	治疗后反应		P 值
		CR	PR	
≤38 Gy	16	4 (25.0)	12 (75.0)	0.230
38~50 Gy	24	10 (47.6)	14 (52.4)	
合计	40	14	26	

4. 两组患者生存率的比较: 至截止日期, 随访的 96 例患者中, 生存 44 例, 死亡 52 例。放射治疗组 40 例患者 1、2 年生存率分别为 37.5%、12.5%, 中位生存时间 15.0 个月。姑息治疗组 56 例患者 1、2 年生存率分别为 10.7%、3.6%, 中位生存时间 6.0 个月, 见图 1。

5. 生存因素分析: (1) 单因素分析显示性别、年龄、血清 AST、ALT、AFP 浓度均存无显著相关; 而骨转移灶放疗、肝内原发肿瘤 >8.0 cm、血清 ALP、ECOG 评分、骨转移时间、骨转移伴其他肝外转移、肝内病灶控制情况及肝内病灶治疗方式均是影响 HCC 骨转移患者预后的危险因素(表 1)。(2) Cox 多元

回归分析显示: 肝内原发肿瘤大小、骨转移伴其他肝外转移、肝内病灶治疗方式及骨转移灶放射治疗是影响 HCC 单发骨转移患者预后的独立危险因素(表 4)。

表 4 HCC 骨转移预后因素 Cox 模型多因素分析

因素	Wald	P 值	Exp (95% CI)
肝内肿瘤大小	6.679	0.010	0.461 (0.257~0.829)
骨转移伴其他肝外转移	6.679	0.013	0.664 (1.157~1.526)
肝内病灶治疗方式	4.427	0.035	0.447 (0.232~0.861)
放射治疗	5.841	0.016	2.109 (1.151~3.862)

讨 论

HCC 骨转移是肝癌晚期的一种表现, 由于肝癌恶性程度高、进展快、预后差^[8], 大多 HCC 患者未发生骨转移就已死亡, 所以临床上鲜见 HCC 骨转移临床报道, 近年来随着诊疗技术的提高, HCC 患者生存期逐渐延长, 其晚期并发症随之升高, 最常见的肝外转移部位依次是肺、腹腔淋巴结、骨骼、肾上腺及脑, HCC 骨转移的发生率平均为 8% (1%~20%), 本研究结果显示 HCC 骨转移的发生率为 6.5%, 与国外研究相符^[9-10]。

本研究显示: 肝癌骨转移多发生在含有红骨髓的人体中轴骨, 多发骨转移灶者占 54 例(56.2%), 最常见的骨转移部位前三位分别为肋骨、腰椎和胸椎。HCC 确诊同时发生骨转移者占 38.5%, 异时性骨转移者占 61.5%。在我们的研究中 93.6% 的肝癌骨转移灶为溶骨性破坏, 与既往研究相符^[11]。

在肝癌骨转移的治疗方法中, 目前认为对骨转移灶有效且不良反应较小的方法是常规外照射, 可抑制肿瘤细胞生长, 缓解疼痛, 有效率达 77%~90%, 但放射治疗剂量尚无统一标准^[12-14]。本研究 HCC 骨转移灶放疗疼痛总有效率为 92.5%, 治疗剂量 ≤38 Gy 与 38~50 Gy 相比无统计学差异 (P=0.230), 提示患者在放射治疗初期即可达到止痛效果。生存分析结果显示: 放射治疗组中位生存时间 15.0 个月; 姑息治疗组中位生存时间为 6.0 个月, 具有统计学差异 (P=0.002)。本研究结果显示放射治疗组 HCC 骨转移患者中位生存期明显高于国内外报道^[14-16], 分析其原因, 考虑为在上述研究中均未考虑到 HCC 骨转移发生的时间和肝内病灶治疗方式不同。本研究显示如果确诊 HCC 同时伴随骨转移者, 其中位生存期为 6 个月, 而确诊 HCC 骨转移 >3 个月者其生存期明显延长, 为 11 个月, 具有统计学意义 (P=0.034), 说明 HCC 同时发生骨转移患者恶性程度高, 病程进展快, 预后较差。本研究结果与 Jian 等^[14]研究一致, 其报道显示 HCC 同时发生骨转移者中位生存期为 5.9 个月, 大于 1 年以上而发生骨转移者, 其中位生存期为 10.0 个月, 具有统计学意

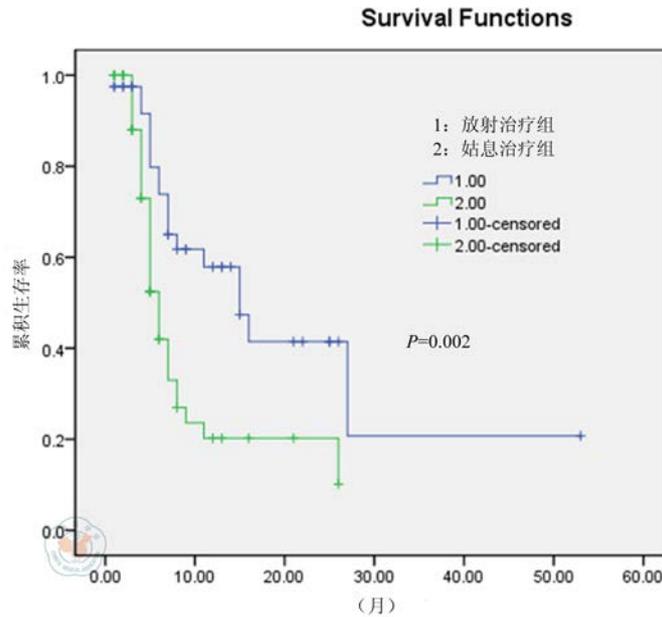


图1 不同治疗方式对HCC骨转移患者生存率的影响

义 ($P=0.04$)。

何健等^[12]研究认为：肝癌骨转移时患者的低 AFP 水平、单个骨转移灶及骨转移时不伴随其他脏器转移者具有较好的预后。本研究单因素分析显示：单纯骨转移的中位生存期为 16.0 个月，骨转移伴随其他肝外转移者中位生存期为 7.0 个月，具有统计学意义 ($P=0.001$)。但本研究中 AFP>20 $\mu\text{g/L}$ 的中位生存期为 7.0 个月，而 AFP 浓度<20 $\mu\text{g/L}$ 者中位生存期为 15.0 个月，生存时间明显高于高于 AFP 高表达的 HCC 患者，但无统计学意义 ($P=0.197$)，提示血清 AFP 浓度可为患者的预后提供一定的参考价值。Cox 多元回归分析显示：肝内原发肿瘤大小是影响 HCC 骨转移患者预后的独立危险因素。HCC 骨转移患者肝内原发肿瘤<8 cm 者具有较好的预后，具有统计学差异，单因素 $P=0.001$ ，多因素分析 $P=0.010$ 。

ALP 是一组磷酸单酯水解酶，主要由成骨细胞分泌，在机体中以骨骼和肝脏含量较高。当骨折或恶性肿瘤骨转移时，造成骨骼损伤时，成骨细胞分泌 ALP 增加，血清 ALP 活性升高促进骨骼自我修复。本研究结果显示，HCC 骨转移血清 ALP 水平>130 U/L 者占 67.7%，而<130 U/L 者占 32.3%，中位生存时间具有统计学意义 ($P=0.014$)。但临床上多种因素均可以影响血清 ALP 活性，本组病例中有 67.7% 的 HCC 骨转移患者 ALP 水平升高，究其原因是 HCC 本身引起的 ALP 升高还是由骨转移引起的 ALP 升高，其原因尚不明了。

总之，目前对 HCC 骨转移放射治疗疗效明显，止

痛效果显著，对于肝内病灶控制良好，Child 分级为 A 或 B 级及单一骨转移者，可首选常规放射治疗控制骨转移导致的疼痛，并可抑制骨转移瘤生长，可显著延长患者生存时间及生存质量。本研究仅选择了 HCC 发生单一骨转移患者，对于 HCC 发生多发骨转移、一般情况较稳定的患者，放射治疗能否亦取得良好的疗效，尚需进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2011, 365: 1118-1127.
- [2] Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. Radiology, 2000, 216:698-703.
- [3] 闫涛, 吕伟, 王争明, 等. 高强度聚焦超声治疗肝癌肝移植术后局部复发、转移的临床研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7: 3180-3181.
- [4] 王小龙, 杨军, 丁飞虎, 等. 原发性肝细胞性肝癌切除术预后的临床研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7: 61-65.
- [5] 李肖, 唐承薇. 原发性肝癌的诊断和治疗[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3: 1592-1598.
- [6] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识(2010年版). 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 3.
- [7] WHO. Medical need for opioid analgesics. Achieving balance in national opioids control policy: Guidelines for Assessment. Geneva: WHO Publication, 2000: 3-4.
- [8] Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the current and potential next strategies. J Gastroenterol, 2011, 46: 289-296.
- [9] Hyo SL. Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma and Extrahepatic Metastasis. Dig Dis, 2011; 29: 333-338.
- [10] Seanthan S, Khairuddin M, Robert JL, et al. Extrahepatic Metastases Occur in a Minority of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Locoregional Therapies: Analyzing Patterns of Progression in 285 Patients.

- Hepatology, 2012, 55: 1432-1442.
- [11] Sato M, Ishida H, Konno K, et al. Peripheral bone metastasis from hepatocellular carcinoma: sonographic findings. *Abdom Imaging*, 2001, 26: 524-528.
- [12] 何健, 曾昭冲, 杨平. 肝细胞癌骨转移的临床特征及预后因素. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27: 338-343.
- [13] Daniel H, Kristina H, Stefan R, et al. Defining the role of palliative radiotherapy in bone metastasis from primary liver cancer: an analysis of survival and treatment efficacy. *Tumori*, 2011, 97: 609-613.
- [14] Jian H, Zhao CZ, Zhao YT, et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Patients With Bone Metastases From Hepatocellular Carcinoma Receiving External Beam Radiotherapy. *Cancer*, 2009, 115: 2710-2720.
- [15] 何健, 曾昭冲, 汤钊猷, 等. 原发性肝癌骨转移的相关预后因素分析及放疗效果. *中华放射肿瘤学杂志*, 2005, 14: 479-482.
- [16] Jian H, Zhao CZ, Jia F, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *BMC Cancer*, 2011, 11: 492.

(收稿日期: 2013-05-22)

(本文编辑: 吴莹)

常中飞, 王茂强, 刘凤永, 等. 原发性肝细胞肝癌骨转移的临床及预后分析 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (15): 6988-6992.

