

TACE序贯联合PMCT治疗原发性肝癌的预后因素分析

倪嘉延 许林锋 陈耀庭 孙宏亮 谭绮尹 胡仁美

摘要 目的:分析影响动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)序贯联合微波凝固消融(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)治疗原发性肝癌预后的主要因素。**方法:**本研究收集本科收治的97例接受TACE序贯联合PMCT治疗的原发性肝癌患者。对可能影响预后的各变量进行单因素分析,再利用多因素Cox逐步回归分析影响预后的主要因素。**结果:**本组肝癌患者的1、2、3、5年累积生存率分别为68.2%、43.2%、28.8%、13.4%。单因素分析与预后有关的因素为肿瘤大小、临床分期(BCLC)、Child-Pugh分级、门脉癌栓、动静脉瘘、PMCT治疗次数及体力状况(ECOG评分)。Cox逐步回归多因素分析与预后有关并具有显著意义的因素为肿瘤大小、临床分期、门脉癌栓、PMCT治疗次数及体力状况。**结论:**适当重复PMCT治疗可以延长肝癌患者的生存期限。大肝癌、门脉癌栓为预后的危险性因素,巨块型肝癌及伴门脉主干癌栓患者的中位生存时间明显缩短。

关键词 原发性肝癌 动脉化疗栓塞 微波凝固消融 预后 回归分析

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.01.011

Prognostic factors affecting transarterial chemoembolization sequentially combined with percutaneous microwave coagulation therapy in treatment of hepatocellular carcinoma

Jiayan NI, Linfeng XU, Yaoting CHEN, Hongliang SUN, Qiyin TAN, Renmei HU

Correspondence to: Linfeng XU; E-mail: xulf1@21cn.com

Department of Interventional Radiology, Sun Yat-sen University, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou 510120, China

Abstract Objective: This study aims to investigate the main prognostic factors affecting sequential transarterial chemoembolization (TACE) with percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT). **Methods:** A total of 97 hepatocellular carcinoma cases treated by sequential TACE combined with PMCT at Sun Yat-sen Memorial Hospital from January 2005 to December 2010 were selected. Univariate analysis was conducted followed by multivariate Cox regression analysis to determine the prognostic factors. **Methods:** A total of 97 hepatocellular carcinoma cases treated by sequential TACE combined with PMCT at Sun Yat-sen Memorial Hospital from January 2005 to December 2010 were selected. Univariate analysis was conducted followed by multivariate Cox regression analysis to determine the prognostic factors. **Results:** The 1-, 2-, 3-, and 5-year patient survival rates were 68.2%, 43.2%, 28.8%, and 13.4%, respectively. Univariate analysis identified the following as factors: tumor size, the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging, liver function grading by the Child-Pugh score, portal vein tumor thrombus, arteriovenous fistula, frequency of PMCT, and physical strength by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) standards. Prognostic factors determined by multivariate analysis using Cox stepwise regression included tumor size, BCLC staging, portal vein tumor thrombus, frequency of PMCT, and physical strength by the ECOG standards. **Conclusion:** Retreatment with PMCT under suitable physical conditions and liver function can prolong the survival time of liver cancer patients. Large hepatocellular carcinoma and portal vein cancerous thrombus are the risk factors affecting the prognosis. The median survival time of the patients with massive liver tumor or portal vein tumor thrombus is markedly reduced.

Keywords: hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, percutaneous microwave coagulation therapy, prognosis, regression analysis

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一。综合介入治疗现已成为不能手术肝癌患者的重要治疗手段,与以往单一介入疗法相比较,可明显改善肝癌患者的预后,延长患者的生存期^[1-2]。本研究旨在探讨影响TACE序贯联合PMCT治疗原发性肝癌预后的主要因素,便于对患者的病情有更为科学的分析,对制定个体化的治疗方案及判断预后具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2005年1月至2010年12月间,在我科接受TACE序贯联合PMCT治疗的97例原发性肝癌患者。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 诊断标准参照2011年9月“第十三届全国肝癌学术会议”肝癌诊断相关标准。

1.2.2 病例入选标准 1)明确诊断为原发性肝癌;2)肝癌巴塞罗那分期(BCLC)为A、B或C期^[3];3)肝脏功能为Child-Pugh A或B级;4)不适合手术治疗;5)只接受

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院介入放射科(广州市510120)

通信作者:许林锋 xulf1@21cn.com

过本研究涉及的介入治疗。

1.2.3 主要治疗设备及材料 飞利浦 INTERGRIS V3000大C臂数字减影血管造影X光机;南京亿高公司ECO-100型水冷微波治疗仪;西门子64排多层螺旋CT机;单极微波天线(18 G);常规介入器械、栓塞剂及化疗药。

1.2.4 治疗方法 TACE 治疗 采用Seldinger穿刺技术,通过选择性或超选择性插管,缓慢注射化疗药物和碘化油的混合剂对肿瘤血管进行栓塞,根据情况加用明胶海绵颗粒强化栓塞。对合并有动静(门)脉瘘患者,瘘口采用明胶海绵颗粒或明胶海绵条栓塞。PMCT治疗:PMCT治疗在TACE后2~4周进行。CT引导定位,局部麻醉,穿刺定位成功后,引入微波天线。视情况采用单个微波天线或两个微波天线、针对一个消融区域或多个消融区域、单次或分次治疗。

1.2.5 随访 所有纳入病例均通过门诊或电话咨询随访,以生存时间作为判断TACE序贯联合PMCT术后远期疗效的主要标准。

1.3 统计学方法

利用SPSS 17.0软件,对各变量进行单因素分析,再用多因素Cox逐步回归分析。应用Kaplan-Meier法计算累计生存率,Log Rank检验方法检验,绘制生存率曲线。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 累积生存率

研究截止时随访时间为85个月。本组病例死亡86例,终检11例。1、2、3、5年的累积生存率分别为68.2%、43.2%、28.8%、13.4%。中位生存时间为19.5个月,患者Kaplan-Meier生存曲线见图1。

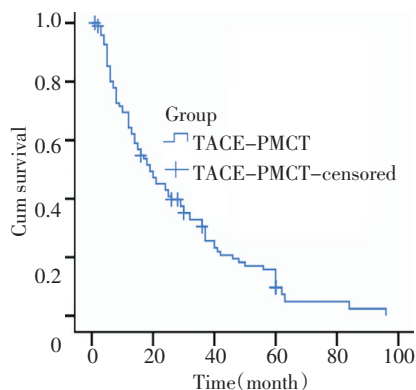


图1 97例肝癌患者的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve for the 97 patients

2.2 单因素分析

与预后有关的变量有肿瘤大小、肝癌临床分期(BCLC)、Child-Pugh分级、门脉癌栓、动静脉瘘、PMCT治疗次数及体力状况(ECOG评分)预后相关因素与中位生存时间见表1。

表1 纳入研究病例基本特征及结果

Table 1 Baseline and case study results

Variables	No.of patients	Median survival time	χ^2	P
Age				
≤40	19	12 ± 4.66		
41 ~ 50	19	12 ± 2.39		
51 ~ 60	34	21 ± 5.73		
>60	25	25 ± 3.43	3.481	0.072
Gender				
Male	90	20 ± 3.24		
Female	7	12 ± 2.44	1.870	0.171
BCLC class				
A	11	60 ± 0.00		
B	63	25 ± 5.03		
C	23	6 ± 1.59	28.296	<0.001
Tumor size				
Small HCC	11	50 ± 10.67		
Nodular type	31	29 ± 3.05		
Massive type	18	12 ± 3.96		
Huge type	37	8 ± 2.02	14.999	<0.001
PVTT				
None	81	25 ± 4.31		
Branch	9	6 ± 1.49		
Trunk	7	5 ± 0.30	59.154	<0.001
Child-Pugh				
A	68	32 ± 3.88		
B	29	10 ± 1.63	24.141	<0.001
ECOG score				
0	7	50 ± 17.02		
1	52	32 ± 5.50		
≥2	38	8 ± 0.76	26.911	<0.001
AFP				
Negative	31	29 ± 4.58		
Positive	66	14 ± 3.21	2.538	0.112
Hepatitis				
Without	50	18 ± 2.96		
With	66	21 ± 3.87	0.378	0.539
Cirrhosis				
Without	69	15 ± 2.89		
With	28	25 ± 4.88	0.016	0.898
AVF				
Without	81	25 ± 4.31		
With	16	5 ± 0.38	42.09	<0.001
TBS				
Lack	5	19 ± 13.00		
General	48	20 ± 3.92		
Rich	44	15 ± 4.37	0.004	0.948
PMCT				
Once	50	14 ± 2.96		
Twice	23	16 ± 4.79		
≥Triple	24	30 ± 6.24	5.241	0.002
TACE				
Once	22	19 ± 2.268		
Twice	22	14 ± 7.047		
Triple	20	9 ± 2.236		
>Triple	33	30 ± 8.536	2.901	0.105

AVF: arterio-venous fistula; TS: tumor size; TBS: Tumor blood supply; PVTT: portal vein tumor thrombus; HCC: hepatocellular carcinoma

2.3 多因素分析

将以上7项指标引入Cox逐步回归分析模型,得到与预后相关的有显著意义的因素变量的参数为肿瘤大小、BCLC分期、门脉癌栓、PMCT治疗次数及ECOG评分(表2)。

表2 Cox逐步回归分析结果

Table 2 Results of multivariate analysis using stepwise Cox regression

Variables	B	SE	Sig	Exp(B)	Wald	95% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Tumor size	0.383	0.165	0.020	1.467	5.383	1.016	2.028
PVTT	1.145	0.245	0.000	3.143	21.918	1.946	5.077
BCLC class	0.666	0.238	0.005	1.947	7.805	1.220	3.107
ECOG score	0.770	0.223	0.001	2.160	11.930	1.395	3.343
PMCT times	-0.295	0.134	0.028	0.745	4.812	0.572	0.969

PVTT: portal vein tumor thrombus

3 讨论

3.1 肝癌临床分期和肝功能分级与预后

肝癌巴塞罗那(BCLC)临床分期是惟一的一个综合考虑了肿瘤情况、肝功能和患者体力情况的分期系统。该分期标准通过患者的不同病程来确定肝癌的治疗,对肝癌的临床治疗有较好的指导意义^[4]。对肝功能评估,目前临床上多采用Child-Pugh分级作为标准。肝功能储备是肝癌的独立预后因素,与患者预后密切相关。本研究结果显示临床分期等级越高、Child-Pugh分级越差,患者的远期生存时间越短、生存率越低。由此可见,BCLC分期和Child-Pugh分级为肝癌患者预后的重要影响因素,与以往学者研究的结论相一致^[5]。

3.2 肿瘤大小与预后

无论是手术,还是非手术方法治疗原发性肝癌,小肝癌患者的预后都明显好于大肝癌患者,Arii等^[6]报道单发肿瘤<2 cm的Ⅲ期患者5年生存率为71.5%,而2~5 cm者为42.8%。Liang等^[7]报告PMCT治疗228例小肝癌,其1和3年生存率分别高达92%和72%,而PMCT治疗大肝癌的1和2年生存率却分别为62.29%和42.86%^[8]。肿瘤的大小同样对TACE治疗原发性肝癌的预后有着重要的影响,商春雨等^[9]对120例接受单独TACE治疗的原发性肝癌患者的预后相关因素进行分析得出,随着肿瘤的增大患者的中位生存时间依次缩短。本研究中,小肝癌、结节型、块状型、巨块型肝癌患者的中位生存时间亦呈逐渐缩短趋势。提示,大肝癌为接受TACE联合PMCT治疗患者预后的危险性因素。

3.3 门脉癌栓和动静脉瘘与预后

门静脉癌栓形成后,肝癌组织极易发生肝内扩

2.4 不良反应

主要不良反应有:恶心、呕吐、发热、腹痛。发热患者体温一般在37.5~38.5℃,腹痛多为上腹部及肝区疼痛,在3~7 d内经过对症处理后能够缓解。

散和肝外转移,癌栓增大阻塞门静脉时,可导致门脉高压,进一步损伤肝功能。门脉癌栓常常伴发肝动脉-门静脉瘘,后者会升高门静脉压,减少肝组织的有效灌注,对肝癌患者的预后产生重要的影响。有学者认为动静脉瘘是影响肝癌预后的因素^[10]。肝动脉-静脉瘘常导致肝静脉癌栓形成,后者侵犯到下腔静脉还可以引起布-加氏综合征,严重影响肝癌患者的预后。本研究中,伴有门脉主干及门脉分支癌栓肝癌患者的远期生存时间,较无门脉癌栓的肝癌患者明显缩短。提示,门脉癌栓以及动静脉瘘是肝癌患者预后的危险性因素,与多数学者的研究结论相一致。

3.4 PMCT治疗次数与预后

TACE是目前不可切除肝癌治疗最常用的诊疗技术,但是其远期疗效并不理想,TACE栓塞治疗的肿瘤完全坏死率仅为10%~20%^[11-12]。然而,由于TACE术后肝动脉结构的改变和微小新生血管侧枝循环的生成,难以对肿瘤供血动脉多次实施选择性插管栓塞治疗。序贯联合PMCT治疗可以直接作用于肝内残留或新发病灶,提高局部残留或复发瘤组织的坏死率,最大程度上减少瘤组织的残留,避免了肿瘤复发和(或)转移的发生,克服单独应用TACE治疗肿瘤坏死不彻底的缺陷。与此同时,多次实施TACE治疗累积的化疗及栓塞效应会加大对肝脏功能的损害,对患者的预后造成负面影响,TACE后序贯应用PMCT可以减少TACE的治疗次数,减轻TACE引发的肝脏损害,在一定程度上起到保护肝脏功能和改善预后的作用。

本研究中,接受≥3次PMCT治疗肝癌患者的中位生存时间较仅接受1次PMCT治疗或2次PMCT治

疗肝患者的中位生存时间显著延长。提示,在一般情况及肝脏功能允许的情况下,适当增加PMCT治疗的次数,可以对肿瘤局部病灶有较好控制、提高肿瘤的坏死率,延长肿瘤患者的远期生存时间。

3.5 体力状况(ECOG评分)与预后

本研究结果显示, ECOG评分为0及1分患者的中位生存时间明显长于 ECOG评分为 ≥ 2 分的患者。说明体能状况好的患者,对多次介入治疗的承受能力、化疗药物的耐受以及肝脏功能的恢复都比较好,机体的免疫力也较体能状况差的患者高。因此,本研究中肝癌患者的体能状况越好,其中位生存时间越长,预后越好。

参考文献

- Liu C, Liang P, Liu F, et al. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma [J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27(7):654-662.
- 赵明,王健鹏,吴沛宏,等. TACE与TACE联合RFA治疗中晚期原发性肝癌167例临床对比分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(41): 2916-2921.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2003, 362(93399):1907-1917.
- 叶胜龙,陈荣新. 2010年美国肝病学会肝细胞癌临床指南更新版解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(1):17-20.
- Shi M, Chen J A, Lin X J, et al. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 (2):264-269.
- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan [J]. Hepatology, 2000, 32 (6):1224-1229.
- Liang P, Dong B, Yu X, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation [J]. Radiology, 2005, 235(1):299-307.
- 向华,龙林,张智明,等. 联合介入治疗大肝癌的临床疗效分析 [J]. 南华大学学报:医学版, 2007, 35(5):761-763.
- 商春雨,韩向军,徐克,等. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术(TACE)预后多因素分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(12):2466-2469.
- Lizhong Jia, Shigeru K, Takeyuki W, et al. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: Assessment Based on Clinical and Computer Tomography Characteristics [J]. Acta Med Okayama, 2012, 66(2):131-141.
- Burrell M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design [J]. J Hepatol, 2012, 56(6):1330-1335.
- Kawaguchi T, Ohkawa K, Imanaka K, et al. Lipiodol accumulation and transarterial chemoembolization efficacy for HCC patients [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(113):219-223.

(2012-08-20 收稿)

(2012-10-25 修回)

(本文编辑:贾树明)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

“临床病例讨论”栏目简介

临床病例讨论为本刊特色栏目之一,重点报道疑难与典型肿瘤病例的诊疗过程,旨在鼓励临床工作者相互交流易误诊、误治或少见、罕见肿瘤和并发症的处理经验,使肿瘤临床医师从中得到启示与借鉴,提高对疑难病例的辨别与治疗水平。

来稿将以论著形式刊登。稿件内容具体要求如下:1)应有完整的病历摘要和详细的检查结果;2)临床讨论部分要有参加讨论的医师发言,就所讨论病例提出各自的看法;3)能提供有说服力的图片或病理检查结果,并结合本例患者的特点进行讨论;4)最后的分析要能总结经验教训,为临床工作提供借鉴与参考。

质量优秀的稿件将优先刊登。欢迎踊跃来稿!