

# 肝动脉介入化疗栓塞术后甲胎蛋白的应答对进展期肝癌预后的影响

卢先东 时国兵

**【摘要】 目的** 评价甲胎蛋白(AFP)应答对进展期肝癌(HCC)患者行肝动脉介入化疗栓塞术(TACE)长期预后的影响。**方法** 回顾性分析我院符合巴塞罗那分期 B 期的 165 例进展期 HCC 患者,根据 TACE 术后 AFP 是否下降 50% 分为两组:AFP 应答组( $n=80$ )和 AFP 未应答组( $n=85$ )。采用 Kaplan-Meier 计算总体生存时间,Log-rank 检验评估不同组别患者的生存差异,Cox 比例风险模型分析影响总体生存的独立危险因素。**结果** 一般临床资料两组比较差异无统计学意义。AFP 应答组的 1,3,5 年总体生存率为 68.9%,46.6%和 40.8%,AFP 未应答组为 45.9%,20%和 17.5%,经 Log-rank 检验,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。Cox 多因素比例风险模型分析发现,AFP $>400$  ng/ml( $HR:2.12, P=0.001$ )、肿瘤直径 $>5$  cm( $HR:3.33, P<0.001$ )、肿瘤数目 $>3$ ( $HR:2.06, P=0.001$ )、以及 Child-Pugh B 级( $HR:1.93, P=0.004$ )是影响 TACE 预后独立的危险因素,AFP 应答( $HR:0.45, P<0.001$ )是 TACE 术后生存的保护因素。**结论** 连续 AFP 测量是 TACE 术后监测治疗反应的有效方法,AFP 应答可提高进展期 HCC 行 TACE 后的长期生存。

**【关键词】** 肝细胞癌;甲胎蛋白;肝动脉化疗栓塞术;生存

肝细胞癌(HCC)是全球第三位恶性肿瘤致死原因<sup>[1]</sup>,大部分 HCC 在发现时已无法行根治性治疗。对于无法行根治性治疗的进展期 HCC,尤其对于巴塞罗那肿瘤分期(BCLC)B 期的患者,美国肝病研究学会(AASLD)推荐肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)为首选的治疗方法<sup>[2]</sup>。HCC 患者经 TACE 治疗后,可引起肿瘤广泛坏死<sup>[3]</sup>,减轻肿瘤负荷,对于部分存在门静脉主干癌栓的 HCC 也可提高总体生存率<sup>[4]</sup>。

甲胎蛋白(AFP)是评价疗效的常用血清标志物。AFP 是一种糖蛋白,约 70% 的 HCC 患者可伴有 AFP 的升高,长期广泛应用于肝癌的筛选、诊断以及预后判断<sup>[5]</sup>。AFP 的动态变化对于肝癌的手术切除、射频消融(RFA)、TACE 及系统性化疗有重要的预后提示作用<sup>[6-7]</sup>;在接受非根治性治疗如放射性钇 90(yttrium-90, Y90)或姑息性化疗的肝癌患者,基线 AFP 的下降水平与影像学肿瘤体积的下降呈现相关性,对于治疗后 AFP 完全应答或部分应答的患者可显著提高长期生存率<sup>[7]</sup>。然而,对于 BCLC B 期的患者,对于进展期肝癌接受 TACE 术后,基线 AFP 的下降程度与预后的关系仍缺乏系统性报道。本研究就进展期无根治性机会的肝癌接受系统性 TACE 术后,AFP 基线水平变化对预后影响进行分析。

## 资料和方法

### 一、病例来源和入选标准

选取重庆巫山人民医院 2012 年 6 月至 2017 年 10 月接受 TACE 治疗的 239 例肝癌患者。肝癌的诊断依据符合 AASLD 的标准<sup>[2]</sup>。病例入选标准为:BCLC B 期,Child-Pugh A/B 级,有完整随访资料。排除标准:(1)AFP 基线水平 $<20$  ng/ml( $n=32$ );(2)BCLC 0 或 A 期( $n=11$ );(3)TACE 前肝肿瘤切除史、RFA 史或无水酒精注射史( $n=6$ );(4)存在肝外或淋巴结转移( $n=8$ );(5)存在门静脉主干癌栓( $n=12$ );(6)失访( $n=5$ )。最终共有 165 例患者入选。所有患者 TACE 术前均签署知情同意书。

### 二、TACE 治疗程序

常规采用 Seldinger 技术穿刺股动脉,置入 6-F 穿刺鞘,导丝引导下采用 R-H 导管或 Yashiro 导管,行肝固有动脉和肠系膜上动脉造影,判断肿瘤范围及供血动脉;然后采用 3-F 微导管(Terumo Heart)超选至支配肿瘤血供的动脉,先灌注氟尿嘧啶 1~2 g 和卡铂 100~200 mg 的稀释液,然后 3~30 ml 的碘油与阿霉素 20 mg 的混悬液。对于血供丰富的肿瘤,进一步行明胶海绵颗粒栓塞。碘油和明胶海绵的用量根据每

作者单位:404700 重庆 重庆巫山人民医院放射科(卢先东),神经血管外科(时国兵)

通信作者:时国兵,Email:guobshi@163.com

次造影时肝功能状态、肿瘤大小以及肿瘤血供的富乏来决定。通常每 1~2 个月行 1 次 TACE 术,每次 TACE 术后 4 周行腹部 CT 平扫或者增强扫描,确定肿瘤大小、碘油沉积情况,并根据肝功能的变化以及治疗后的效果酌情减少或增加 TACE 的次数。

### 三、AFP 测量流程及分组

TACE 术前常规检测血清 AFP 水平,之后每 2 周检测 1 次。对于 TACE 次数 > 3 的患者,比较基线 AFP 水平与最近 1 次 AFP 或者肝内肿瘤病灶稳定时的 AFP 水平;对于 ≤ 3 次的患者,则比较基线 AFP 的水平与最后 1 次 AFP 的水平。AFP 下降 > 50% 定义为 AFP 应答组,AFP 下降 ≤ 50% 定义为 AFP 非应答组<sup>[10]</sup>。

### 四、统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。连续变量资料采用中位数(范围)表示,符合正态分布采用 Student's *t* 检验,非正态分布采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类数据采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,利用 Kaplan-Meier 计算生存时间,Log-rank 检验评估不同组别的生存差异,Cox 比例风险回归模型用于评价影响生存独立危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统

计学意义。

## 结 果

### 一、两组患者一般临床资料比较

AFP 应答组为 80 例,AFP 未应答组为 85 例。两组在性别、年龄、乙型肝炎表面抗原、血生化、血小板、AFP、肿瘤大小及数目、肝硬化以及 Child-Pugh 分级差异无统计学意义(表 1)。

### 二、两组患者总体生存的比较

总体患者的 1, 3, 5 年总体生存率为 56.2%、30.6% 和 26.6%。采用 Kaplan-Meier 法计算两组患者 1, 3, 5 年的生存率,AFP 应答组为 68.9%、46.6% 和 40.8%,AFP 未应答组为 45.9%、20% 和 17.5%,两组差异有统计学意义( $P = 0.001$ )(图 1)。

### 三、Cox 比例风险模型分析

先将所有变量行 Cox 单因素分析,结果发现 AFP 水平、肿瘤直径、肿瘤数目、肝硬化、Child-Pugh 分级以及 AFP 应答是影响预后的因素( $P < 0.05$ ),将有意义的变量进一步引入 Cox 多因素比例风险模型后发现,AFP > 400 ng/ml( $HR: 2.12, P = 0.001$ )、肿瘤直径 > 5 cm( $HR: 3.33, P < 0.001$ )、肿瘤数目 > 3( $HR:$

表 1 两组患者一般临床资料比较

变量	AFP 应答组( $n = 80$ )	AFP 无应答组( $n = 85$ )	<i>P</i>
年龄(岁)	51(29~78)	51(29~70)	0.125
性别			0.215
男性	74(92.5)	73(85.9)	
女性	6(7.5)	12(14.1)	
乙型肝炎表面抗原			1.000
阳性	72(90)	77(90.6)	
阴性	8(10)	8(9.4)	
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	44.9(10.6~173.2)	41.6(10.5~281.8)	0.552
血小板( $10^9/L$ )	137(43~315)	133(46~422)	0.591
AFP(ng/mL)	131.6(21.9~378061)	98.5(20.9~218143)	0.269
肿瘤直径(cm)	5.2(1.1~18)	6(1~17.5)	0.661
肿瘤数目			0.875
≤ 3	47(58.8)	48(56.5)	
> 3	33(41.2)	37(54.9)	
肝硬化			0.876
有	36(45)	40(47.1)	
无	44(55)	45(52.9)	
Child-Pugh 分级			0.480
A	72(90)	73(85.9)	
B	8(10)	12(14.1)	

表 2 Cox 比例风险模型行影响预后的单因素及多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
年龄(岁), ≤50 vs. >50	0.354	0.82	0.54~1.25			
性别, 男性 vs. 女性	0.718	1.12	0.61~2.06			
乙型肝炎表面抗原, 阳性 vs. 阴性	0.225	1.57	0.76~3.25			
丙氨酸氨基转移酶(U/L), >40 vs. ≤40	0.202	0.76	0.50~1.16			
血小板(10 <sup>9</sup> /L), ≤100 vs. >100	0.191	0.75	0.49~1.15			
AFP(ng/ml), >200 vs. ≤200	0.001	2.09	1.37~2.19	0.001	2.12	1.37~3.28
肿瘤直径(cm), >5 vs. ≤5	<0.001	2.72	1.73~4.26	<0.001	3.33	2.33~5.48
肿瘤数目, >3 vs. ≤3	0.005	1.84	1.20~2.80	0.001	2.06	2.34~3.16
肝硬化, 有 vs. 无	0.065	1.48	0.97~2.25	0.004	1.93	1.24~3.00
Child-Pugh 分级, B vs. A	0.002	2.33	1.37~3.97	0.227	1.41	0.81~2.47
AFP 应答, 是 vs. 否	0.001	0.49	0.31~0.76	<0.001	0.48	0.29~0.70

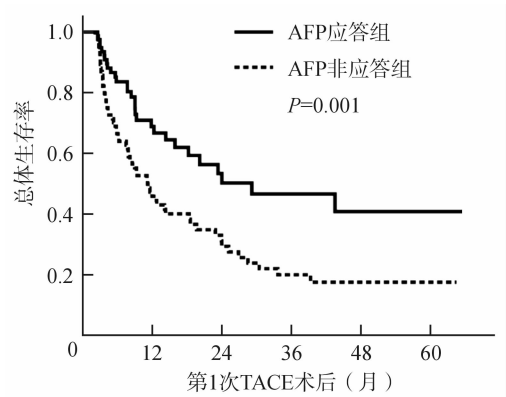


图 1 两组患者总体生存率的比较

2.06,  $P = 0.001$ )、肝硬化( $HR: 1.93, P = 0.004$ )是影响 TACE 预后独立的危险因素, AFP 应答是影响 TACE 长期生存( $HR: 0.45, P < 0.001$ )的保护因素(表 2)。

讨 论

肝叶切除、肝移植和肿瘤局部消融治疗是肝癌的常用根治手段, 但很多肝癌发现时已处于晚期或合并肝外转移, 所以近 80% 的肝癌患者初始即无法接受根治性治疗<sup>[8]</sup>。目前, 对于肝癌非外科手术治疗反应的评估, 一般是根据传统的影像学表现如世界卫生组织(WHO)标准或实体瘤疗效评价标准(RECIST)来判断<sup>[9]</sup>, 然而肿瘤活性降低或是病理学改善并不一定体现在影像学的改善, 仅凭影像学来评估治疗结果存在一定的局限。

AFP 的快速下降对于根治性治疗后的肝癌具有预测价值<sup>[6]</sup>; 对于非根治手段, AFP 的应答也提示出良好的预后<sup>[7]</sup>, 但由于上述研究病例入选同质性差异很大, 影响了预后的判断。本研究入选 BCLC B 期的患者作为研究群体, 基于 AASLD 推荐这部分患者首

先考虑行 TACE 治疗, 这样可保证病例的同质性, 排除肝外转移、门静脉癌栓等影响 AFP 基线水平的因素, 同时也排除了 Child-Pugh C 级患者对预后的影响。

一般认为, 肝癌治疗后 AFP 的动态变化反映了肿瘤负荷的变化。肝癌治疗后 AFP 的应答伴随着肿瘤的应答, 提示良好的预后。AFP 反映了肿瘤的内在负荷以及活性的大小, 可以用来评估各种治疗反应。肝癌有效的治疗应该导致 AFP 迅速下降并伴随肿瘤大量的坏死, 本研究也证实了这一观点, AFP 应答组提示了预后的改善, 经 Cox 比例风险模型校正后, AFP 应答仍是影响 TACE 预后的独立危险因素。

Cox 比例风险模型分析还提示基线 AFP > 400 ng/ml、肿瘤直径 > 5 cm、肿瘤多发以及 Child-Pugh 分级也是影响进展期肝癌经 TACE 预后的危险因素。根据欧洲肝脏研究学会(EASL), AFP > 400 ng/ml 是确诊肝癌的标准, 在此标准发现肝内肿瘤结节, 如影像学表现不典型也可基本确立肝癌的诊断, 特异性达到 98.5%~99.4%<sup>[10]</sup>。血清 AFP 高浓度提示更高的临床分期、更高的肿瘤侵袭性、可能存在更多的血管侵犯以及肿瘤高负荷<sup>[11]</sup>, 肿瘤直径和肿瘤数目也是肿瘤负荷的体现。因此, 基线 AFP 高水平、肿瘤直径大和数目多发, 提示肝癌预后更差。另外, Child-Pugh B 级为慢性肝病的进展期表现, 这部分患者往往存在肝功能合成功能及代谢功能障碍, TACE 术后更容易出现急性肝功能损伤。反复的 TACE 会加重肝损伤的发生, 所以 Child-Pugh B 级患者在反复 TACE 后应密切关注肝功能变化。

本研究存在缺点: 一是本研究为单中心研究, 病

例数目偏少,需要以后大样本、多中心的进一步研究;二是部分慢性肝炎患者也可能存在 AFP 轻度升高的情况,在 AFP 未应答组可能存在假阳性。总之,本研究发现,对于进展期肝癌患者,TACE 术后 AFP 的应答改善肿瘤的长期生存。

### 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.
- [2] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005, 42: 1208-1236.
- [3] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003, 37: 429-442.
- [4] 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. *Radiology*, 2011, 258: 627-634.
- [5] Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2009, 137: 110-118.
- [6] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 2795-2804.
- [7] Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 5734-5742.
- [8] Blum HE. Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 7391-7400.
- [9] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 205-216.
- [10] Sanai FM, Sobki S, Bzeizi KI, et al. Assessment of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in Middle Eastern patients. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 3568-3575.
- [11] Peng SY, Chen WJ, Lai PL, et al. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer*, 2004, 112: 44-50.

(收稿日期:2018-06-07)

(本文编辑:易玲)

## 手术结合射频消融对结肠癌肝转移患者生存状况的影响

王新伟

**【摘要】 目的** 探讨手术结合射频消融(RFA)对大肠癌(CRC)肝转移患者生存状况的影响。**方法** 选取我院 2010 年 2 月至 2013 年 2 月收治的 CRC 肝转移患者 102 例为研究对象,其中手术联合术中 RFA 治疗 32 例(联合组),单纯手术切除治疗 70 例(手术组)。术后随访 5 年。**结果** 术前,两组胆碱酯酶、Alb、TBil 和 INR 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 3 d,手术组 TBil、INR、胆碱酯酶和 Alb 分别为  $(20.33 \pm 3.56) \mu\text{mol/L}$ 、 $3.56 \pm 0.38$ 、 $(220.15 \pm 32.02) \text{U/L}$  和  $(5.69 \pm 1.16) \text{g/L}$ ,联合组分别为  $(12.56 \pm 3.58) \mu\text{mol/L}$ 、 $2.15 \pm 0.25$ 、 $(156.36 \pm 35.20) \text{U/L}$  和  $(1.66 \pm 0.76) \text{g/L}$ ,联合组 TBil、INR、胆碱酯酶和 Alb 显著低于手术组( $P<0.05$ )。手术组中位无病生存时间为 8.6 个月,联合组中位无病生存时间为 7.8 个月,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );手术组复发转移率为 82.86% (58/70),联合组复发转移率为 84.36% (27/32),两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。手术组术后 1、3、5 年总体生存率分别为 85.71% (60/70)、50.00% (35/70)、17.14% (12/70),联合组术后 1、3、5 年总体生存率分别为 78.13% (25/32)、40.63% (13/32)、15.63% (5/32),两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );中位总生存时间分别为 28.6 个月和 27.5 个月,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 手术切除联合术中 RFA 治疗 CRC 肝转移可达到与手术切除相似的预后,是一种安全有效的治疗方法。

**【关键词】** 结直肠癌;肝转移;射频消融;预后