

TACE联合肝切除术对BCLC B期肝癌患者疗效及安全性的影响

岳朝富¹, 王晓波²

(1.河南省平顶山市第五人民医院 普外科, 河南 平顶山 467000; 2.云南省楚雄州人民医院 肝胆外一科, 云南 楚雄彝族自治州 675000)

摘要: **目的** 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)联合肝切除术对巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期B期肝癌患者疗效及安全性的影响。**方法** 选取河南省平顶山市第五人民医院普外科和云南省楚雄州人民医院肝胆外一科2012年1月至2020年5月收治BCLC B期肝癌患者92例, 均行TACE联合肝切除术治疗, 比较手术前后肝功能血清学指标和凝血酶原时间(PT), 记录总生存时间和无进展时间, 同时分析基线肝功能、术前TACE次数、末次TACE后甲胎蛋白(AFP)下降及mRECIST评价结果对无进展生存时间的影响。**结果** 入选患者术后1周谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)及PT水平均高于基线、术前($P<0.05$); 术后1周和1个月白蛋白(Alb)水平均低于基线($P<0.05$); 术前AFP下降患者中位无进展生存时间长于AFP未见显著改变患者($P<0.05$); 术前CR+PR患者中位无进展生存时间长于SD+PD患者($P<0.05$)。**结论** TACE联合肝切除术治疗BCLC B期肝癌安全有效; 其中末次TACE后AFP下降和术前mRECIST评价达CR+PR患者中位无进展生存时间更长。

关键词: 肝癌; 经动脉灌注化疗栓塞(TACE); 肝切除术; 巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期; 疗效; 安全性
中图分类号: R735.7

Influence of TACE combined with hepatectomy on clinical efficacy and safety of patients with BCLC-B stage hepatocellular carcinoma

YUE Chaofu¹, WANG Xiaobo²

(1. Department of General Surgery, the Fifth People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan, Henan 467000, China;
2. Department of Hepatobiliary Surgery, Chuxiong People's Hospital, Chuxiong, Yunnan 675000, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the influence of TACE combined with hepatectomy on clinical efficacy and safety of patients with BCLC-B stage hepatocellular carcinoma. **[Methods]** Ninety-two patients with BCLC stage B liver cancer admitted to the Department of General Surgery of the Fifth People's Hospital of Pingdingshan in Henan Province from January 2012 to May 2020 were treated with TACE combined with hepatectomy. The serum indexes of liver function and prothrombin time (PT) before and after operation were compared, and the overall survival time and progression free time were recorded. The effects of baseline liver function, preoperative TACE times, AFP decline after the last TACE and mRECIST evaluation results on progression free survival time were analyzed. **[Results]** The levels of AST, ALT, TBil and PT in 1 week after operation of all patients were significantly higher than base line and before treatment ($P<0.05$). The levels of Alb in 1 week and 1 month after treatment of all patients were significantly lower than base line ($P<0.05$). The PFS of patients with AFP decrease before operation were significantly longer than patients without AFP decrease ($P<0.05$). The PFS of patients with CR+PR before operation were significantly longer than patients with SD+PD ($P<0.05$). **[Conclusion]** TACE combined with hepatectomy in the treatment of patients with BCLC-B stage hepatocellular carcinoma possess the good clinical effects and safety, and the patients with decreased AFP after the last TACE and CR+PR before operation evaluated by mRECIST have longer median progression-free survival time.

Keywords: liver cancer; TACE; hepatectomy; BCLC staging; clinical efficacy; safety

原发性肝癌是消化系统常见恶性肿瘤之一，流行病学报道提示，我国肝癌患者人数约占世界范围内罹患总数 50% 以上；该病起病相对隐匿，首次确诊时超过 70% 的患者已进入中晚期^[1]。目前参考巴塞罗那临床肝癌（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）分期及治疗策略，对于中期肝癌治疗应以肝动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）为基础，但治疗后往往存在较高复发风险^[2]。近年来随着肝切除技术不断发展进步，肝内多发病灶肝癌患者行肝切除术后 5 年生存率可达 55%，而巨块型肝癌术后 5 年生存率亦接近 20%^[3]。基于以上证据，国外学者首先提出对于 BCLC B 期患者先行 TACE 后再行二期外科手术切除^[4]，但国内此方面报道相对较少，同时何种人群更适合此方案仍无明确定论。本文旨在探讨 TACE 联合肝切除术对 BCLC B 期肝癌患者疗效及安全性的影响，为该方案临床应用积累更多循证医学证据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取河南省平顶山市第五人民医院普外科和云南省楚雄州人民医院肝胆外一科 2012 年 1 月至 2020 年 5 月收治 BCLC B 期肝癌患者 92 例，其中男 80 例，女 12 例，平均年龄（57.61 ± 4.90）岁，平均肿瘤直径（6.09 ± 2.86）cm；根据基础肝脏疾病类型划分，乙型肝炎 79 例，丙型肝炎 9 例，酒精性肝硬化 4 例；根据肝功能 Child-Pugh 分级划分，A 级 78 例，B 级 14 例；根据甲胎蛋白（alpha fetoprotein, AFP）阳性（>20 ng/mL）与否划分，AFP 阳性 72 例，AFP 阴性 20 例；根据肿瘤病灶数量划分，单个病灶 54 例，2 个病灶 26 例，3 个病灶 10 例，4 个病灶 2 例；根据包膜完整程度划分，肿瘤完整 89 例，包膜不完整 3 例。

1.1.1 纳入标准 ①符合《原发性肝病规范化诊治的专家共识》肝细胞癌诊断标准^[5]；②符合 BCLC B 期诊断标准，即病灶直径>5 cm 或肝内多结节且至少 1 个直径>3 cm，同时无肝内血管侵犯或肝外转移灶；③肝功能分级 Child-Pugh A/B 级；④总胆红素（total bilirubin, TBil）水平正常，总蛋白水平>60 g/L，白蛋白（albumin, Alb）水平>30 g/L；⑤肿瘤位于最多位于两叶，解剖学可切除；⑥30~65 岁；⑦肝胆外科会诊且至少 1 位正高职称医师确认符合手术指征；⑧患者及家属签署

知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①复发转移性肝癌；②凝血功能异常；③严重感染无法控制；④合并腹水；⑤其他系统恶性肿瘤；⑥心肾肺功能不全；⑦动脉栓塞禁忌证；⑧临床资料不全。

1.2 治疗方法

入选患者均首先给予 TACE 术治疗，采用 Seldinger 法完成股动脉穿刺，置入 RH（5F）和 Yashiro 管（5F）进行腹腔动脉和肝动脉造影，明确病灶血供；再行超选择性插管达肿瘤供血动脉内，依次将洛铂（30~50 mg）和碘化油混合乳（碘化油 10~20 mL+表阿霉素 30~50 mg）灌注入病灶供血动脉；最后采用明胶海绵颗粒栓塞肿瘤供血动脉近端。患者在末次 TACE 后复查增强 CT/MR，如未见肝外远处转移和肝内血管侵犯，经身体机能状态综合评估后行肝切除术治疗，全部手术均由同一组手术医师完成。

1.3 观察指标

①采用住院或门诊随访，每次随访问隔 2 个月，记录无进展生存时间和总生存时间；②依据修订后实体瘤疗效评价标准（modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST）进行 TACE 疗效判定^[6]，分为完全缓解（complete response, CR），部分缓解（partial response, PR），稳定（stable disease, SD）及进展（progressive disease, PD）；其中 CR 指目标病灶动脉期增强影全部消失；PR 指目标病灶动脉期增强影直径总和缩小≥30%；SD 指目标病灶动脉期增强影直径总合缩小未达 PR 或增加未达 PD；PD 指目标病灶动脉期增强影直径总和增加≥20%或出现新病灶；③实验室指标包括 AFP、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）、TBil、Alb 及凝血酶原时间（prothrombin time, PT），其中 AFP、AST、ALT、TBil 及 Alb 检测采用罗氏 Cobas C700 型全自动生化分析仪，PT 检测采用雷杜 RAC-030 全自动凝血分析仪；④肝功能评价采用 Child-Pugh 分级法。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，多组比较采用单因素方差分析，两两比较采用 SNK 检验；计数资料以百分率（%）表示，采用 χ^2 检验；生存分析采用 Kaplan-Meier 法，比较采用 Log-rank 法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者 TACE 和手术治疗情况分析

入选患者术前行 TACE 术治疗 1~4 次，平均 TACE 次数为 (1.75 ± 0.49) 次；末次 TACE 与手术平均间隔时间为 (3.07 ± 0.89) 个月。患者术后 1 例因消化道出血死亡，其余未见严重并发症。

2.2 术前 mRECIST 疗效评价和术后病理诊断结果

入选患者术前复查增强 CT/MR 并与基线资料

比较，依据 mRECIST 标准评价，其中 CR 24 例，PR 40 例，SD 16 例，PD 12 例，且均未见肝外转移灶或肝内血管侵犯。术后病理诊断结果提示病灶完全坏死 18 例，且均为术前达 CR 者。

2.3 入选患者手术前后肝功能血清学指标水平比较

入选患者术后 1 周 AST、ALT、TBil 及 PT 水平平均高于基线、术前，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；术后 1 周和 1 个月 Alb 水平平均低于基线，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 入选患者手术前后肝功能血清学指标水平比较 ($n=92, \bar{x} \pm s$)

时间	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBil(μ g/L)	Alb(g/L)	PT/s
基线	42.23 \pm 9.74	38.50 \pm 7.63	15.68 \pm 3.31	42.17 \pm 4.72	13.37 \pm 0.99
术前	34.09 \pm 7.89	33.72 \pm 5.37	13.02 \pm 2.16	39.23 \pm 4.25	13.60 \pm 0.80
术后 1 周	171.51 \pm 43.43 ¹⁾²⁾	178.15 \pm 46.92 ¹⁾²⁾	27.44 \pm 5.68 ¹⁾²⁾	34.61 \pm 3.40 ¹⁾	15.56 \pm 1.15 ¹⁾²⁾
术后 1 个月	45.94 \pm 10.17	46.07 \pm 11.88	15.86 \pm 2.35	39.06 \pm 4.19 ¹⁾	13.13 \pm 0.89
F	135.531	142.662	46.352	18.534	20.117
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：1) 与基线比较， $P < 0.05$ ；2) 与术前比较， $P < 0.05$ 。

2.4 基线肝功能对无进展生存时间的影响

入选患者中基线 Child-Pugh A 级 68 例，中位无进展生存时间为 35.5 个月 (95% CI: 22.3~47.8)；Child-Pugh B 级 24 例，中位无进展生存时间为 32.0 个月 (95% CI: 20.1~48.6)；两组中位无进展生存时间比较差异无统计学意义 ($P=0.357$)。

2.5 术前 TACE 次数对无进展生存时间的影响

入选患者中术前行单次 TACE 37 例，中位无进展生存时间为 33.0 个月 (95% CI: 10.7~57.3) 个月；1 次以上 TACE 55 例，中位无进展生存时间为 37.5 个月 (95% CI: 9.8~64.4)；两组中位无进展生存时间比较差异无统计学意义 ($P=0.116$)。

2.6 末次 TACE 后 AFP 下降对无进展生存时间的影响

基线 AFP 阳性患者共 72 例，其中术前 AFP 明显下降 54 例，中位无进展生存时间为 36.0 个月 (95% CI: 33.2~39.8)；AFP 未见显著改变 18 例，中位无进展生存时间为 4.0 个月 (95% CI: 0.0~9.1)。术前 AFP 下降患者中位无进展生存时间长于 AFP 未见显著改变患者，差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见图 1。

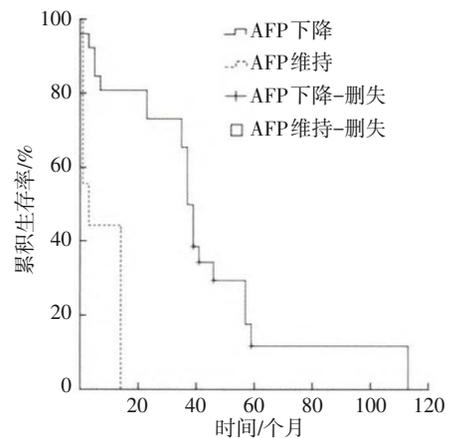


图 1 末次 TACE 后 AFP 下降对无进展生存时间的影响

2.7 mRECIST 评价结果对无进展生存时间的影响

术前 CR+PR 患者共 64 例，中位无进展生存时间为 39.5 个月 (95% CI: 33.3~44.6)，SD+PD 患者共 28 例，中位无进展生存时间为 3.0 个月 (95% CI: 0.0~6.7)；术前 CR+PR 患者中位无进展生存时间长于 SD+PD 患者，差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见图 2。

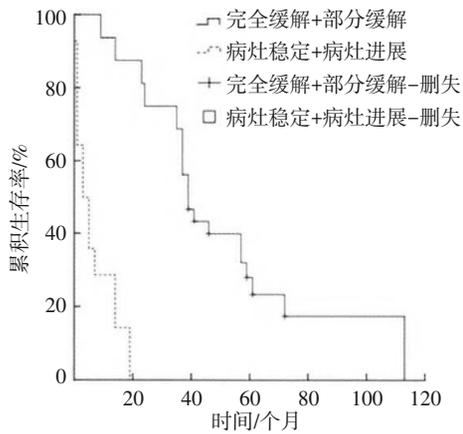


图 2 mRECIST 评价结果对无进展生存时间影响

3 讨论

TACE 术是目前 BCLC B 期肝癌患者首选治疗手段，相关回顾性报道提示，患者术后病灶坏死率约为 35%~45%，但完全坏死率不足 3%；同时对于 TACE 术能否增加该类患者长期生存获益仍存在争议^[7]。部分学者研究显示^[8]，BCLC B 期肝癌患者 TACE 术后 1 年、2 年及 3 年总生存率仅为 74%、45%、25%；而另一项报道则证实^[9]，TACE 术较保守方案随访 2 年生存率仅升高不足 25%。笔者认为造成 TACE 术治疗效果受限主要原因在于肝癌中双重和多重侧支循环比例较高，术后栓塞动脉再通率可达 10%^[10]。如何提高中期肝癌患者 TACE 术后生存获益、改善总体临床预后已成为医学界关注的热点问题。

肝切除术是肝癌患者唯一根治性治疗手段，已被证实可有效延长生存时间；其中 BCLC B 期患者行肝切除术后 3 年和 5 年生存率分别可达 50%、30%，显著高于 TACE 术^[11]。既往观点认为，BCLC B 期肝癌患者行肝切除术临床获益欠佳，这主要因肿瘤病灶体积过大、过多，较易出现肝内微小转移灶而无法实现根治造成；同时患者肝叶切除后往往合并肝功能失代偿问题^[12]。本次研究结果中，基线 Child-Pugh A 级和 B 级患者中位无进展生存时间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，同时术后 1 例因消化道出血死亡，其余未见严重并发症，以上均表明 BCLC B 期肝癌患者采用 TACE 术联合肝切除术安全有效。

本次研究结果中，全部患者术前和基线 AST、ALT、TBil、Alb 及 PT 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，提示 BCLC B 期肝癌患者肝切除术前行 TACE 治疗并未影响肝功能储备，笔者认为可能原

因包括^[13]：①TACE 术均采用超选择栓塞方案，有助于减轻对于正常肝组织损伤；②TACE 和肝切除术间隔时间平均为 (3.07 ± 0.89) 个月，可保证肝脏功能获得充分恢复。尽管入选患者术后 1 周 AST、ALT、TBil 及 PT 水平平均高于基线、术前 ($P<0.05$)，但患者术后 1 个月以上指标水平平均与基线、术前接近，这进一步证实 TACE 术联合肝切除术治疗 BCLC B 期肝癌患者治疗安全性。

本次研究结果中，术前 TACE 次数对 BCLC B 期肝癌患者无进展生存时间并无显著影响，故 TACE 次数并不能用于肝切除术适应人群选择。而 AFP 下降患者中位无进展生存时间长于 AFP 未见显著改变患者 ($P<0.05$)；术前 CR+PR 患者中位无进展生存时间长于 SD+PD 患者 ($P<0.05$)，则证实术前 AFP 变化和 mRECIST 评价可用于预测 TACE 联合肝切除术治疗效果。已有研究显示^[14]，AFP 水平与肝癌病情进展关系密切，其具有抑制机体免疫力，加快肝癌细胞增殖等作用；AFP 水平升高是行肝切除术患者预后不良因素。TACE 达 CR+PR 人群肝移植患者效果更佳^[15]，而本次研究中 TACE 术后 CR+PR 肝癌患者无进展生存时间亦较 SD+PD 患者更长；形成以上现象原因主要包括：①TACE 术能够缩小肿瘤范围，抑杀大部分肿瘤细胞；②碘油沉积能够标记肝内肿瘤边界和数量，降低手术切除难度；③TACE 术所具有化疗栓塞效应有助于消除肝内微转移灶，降低肝切除术后肿瘤复发风险；④TACE 术中对照病灶所在肝叶供血动脉进行栓塞后可刺激残余正常肝组织代偿性增大^[16]。

综上所述，TACE 联合肝切除术治疗 BCLC B 期肝癌安全有效；其中末次 TACE 后 AFP 下降和术前 mRECIST 评价达 CR+PR 患者中位无进展生存时间更长。

参考文献

- [1] MCGLYNN KA, PETRICK JL, EL-SERAG HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1): 4-13.
- [2] KLOTZ R, THOMAS A, TENG T, et al. Circulating tumor cells exhibit metastatic tropism and reveal brain metastasis drivers[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 86-103.
- [3] LIN DF, SHEN LS, LUO M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 404.
- [4] ALTAY R, YAPICI MK, KOŞAR A. A hybrid spiral microfluidic platform coupled with surface acoustic waves for circulating tumor cell sorting and separation: a numerical study[J]. *Biosensors*,

- 2022, 12(3): 171.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(2): 83-92.
- [6] 白春梅. 肿瘤内科诊疗常规[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 36-37.
- [7] DU FL, FUJII T, KIDA K, et al. EpCAM-independent isolation of circulating tumor cells with epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes using ApoStream® in patients with breast cancer treated with primary systemic therapy[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229903.
- [8] YAMATO M, KIMURA T. Magnetic processing of diamagnetic materials[J]. Polymers, 2020, 12(7): 1491.
- [9] DRUCKER A, TEH EM, KOSTYLEVA R, et al. Comparative performance of different methods for circulating tumor cell enrichment in metastatic breast cancer patients[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237308.
- [10] RUSHTON AJ, NTELIPOULOS G, SHAW JA, et al. A review of circulating tumour cell enrichment technologies[J]. Cancers, 2021, 13(5): 970.
- [11] CHEN L, LUO SH, GE ZL, et al. Unbiased enrichment of circulating tumor cells via DNazyme-catalyzed proximal protein biotinylation[J]. Nano Lett, 2022, 22(4): 1618-1625.
- [12] WU ZE, PAN Y, WANG ZL, et al. A PLGA nanofiber microfluidic device for highly efficient isolation and release of different phenotypic circulating tumor cells based on dual aptamers[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(9): 2212-2220.
- [13] ZHOU HY, SONG TQ. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Trends, 2021, 15(3): 155-160.
- [14] XING CC, SHEN WM, GONG B, et al. Maternal factors and nodal autoregulation orchestrate *Nodal* gene expression for embryonic mesendoderm induction in the zebrafish[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 887987.
- [15] MARTIN AP, CAMONIS JH. The hippo kinase STK38 ensures functionality of XPO1[J]. Cell Cycle, 2020, 19(22): 2982-2995.
- [16] CHANDRASHEKAR DS, KARTHIKEYAN SK, KORLA PK, et al. UALCAN: an update to the integrated cancer data analysis platform[J]. Neoplasia, 2022, 25: 18-27.

(张咏 编辑)