

· 临床研究 ·

甲胎蛋白水平对丙肝相关性肝癌患者TACE术后的预后价值

燕丽香,孙红梅,李源,陈文彰

首都医科大学石景山教学医院(北京市石景山医院)肿瘤科,北京 100043

[摘要] 目的:评价术前血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平对丙肝相关性肝癌(HCV-related hepatocellular carcinoma, HCV-HCC)的诊断及预后价值。方法:回顾性分析我院2009年8月至2017年12月49例HCV-HCC患者,分析术前AFP情况,并按AFP浓度分为正常AFP组17例($AFP \leq 20$ ng/mL),高AFP组32例($AFP > 20$ ng/mL),采用Kaplan-Meier法和log-rank检验进行生存分析,多因素分析采用Cox比例风险模型分析预后影响因素。结果:49例HCV-HCC患者中AFP阳性率为65.3% (> 20 ng/mL)。正常AFP组患者的1、2、3年生存率分别为76.5%、58.8%及41.2%;高AFP组患者的1、2、3年生存率分别为59.4%、31.3%及18.8%。两组生存率差异具有统计学意义($P=0.016$)。单因素分析结果显示美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、肝功能(Child分级)、肿瘤大小、肿瘤数目、血清AFP水平为影响患者长期生存的因素。多因素分析结果显示,肿瘤大小、血清AFP水平及巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)是影响HCV-HCC患者预后的独立危险因素。结论:AFP对HCV-HCC仍具有较高的诊断价值,血清AFP水平高低是影响HCV-HCC患者预后的独立危险因素之一。

[关键词] 肝肿瘤;丙型肝炎;肝动脉化疗栓塞术;预后;甲胎蛋白

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-1021-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190716

肝脏恶性肿瘤是我国最常见的恶性肿瘤之一,约80%的肝脏恶性肿瘤为原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),全球每年有超过50万人患有肝癌,其中一半以上在中国^[1]。近年来肝癌的发病率和病死率显著上升,且预后较差,若未治疗,中位生存期仅为2.4~4.0个月^[2-5]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是HCC的重要肿瘤标志物,对HCC的诊断、评估疗效及监测肿瘤的复发有重要意义^[6-7]。虽然美国肝病研究学会已取消AFP作为肝癌的筛查,但我国仍保留其作为肝癌的筛查指标^[8]。现有文献中,关于丙肝相关性肝癌(HCV-related hepatocellular carcinoma, HCV-HCC)人群的AFP特点以及与预后的关系少见报道。本研究旨在阐明HCV-HCC患者血清AFP水平及对肝癌预后的意义,为HCV-HCC的临床研究提供数据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科2009年8月至2017年12月收治的HCV-HCC患者49例,均为巴塞罗那分期(Barcelona

Clinic Liver Cancer, BCLC)^[9]在A~C期的患者,所有病例诊断符合我国卫生部颁布的原发性肝癌诊疗规范^[8,10](即均为慢性丙型肝炎患者,经CT和MRI检查发现典型肝脏占位,伴或不伴AFP升高)。本组患者经病理诊断者29例,临床诊断者20例。根据患者治疗前血清AFP浓度分为正常AFP组($AFP \leq 20$ ng/mL)和高AFP组($AFP > 20$ ng/mL)^[11]。

1.2 方法

全组患者采用肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗,术中用药适当选择以下2~3种药物:注射用奥沙利铂($50 \sim 100$ mg/m²);注射用盐酸表柔比星($40 \sim 50$ mg/m²);5-氟尿嘧啶注射液($500 \sim 600$ mg/m²);亚叶酸钙注射液($200 \sim 300$ mg/m²)。TACE治疗间隔时间一般为1.0~1.5个月。

所有患者定期门诊或电话进行随访,随访时间为1~40个月,中位时间23个月,患者随访率为100%。常规检测肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、CA-199)、血常规、白蛋白、前白蛋白、肝肾功能等;复查B超、肝脏CT/MRI平扫+增强等。主要研究终点为术后总生存期(overall survival, OS)定义为治疗

开始到因任何原因死亡的时间。主要观察指标为中位生存期以及术后1、2、3年生存率,介入治疗后的不良反应及并发症。患者在治疗基线至少有1个可测量的客观病灶,每4~6周依据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)进行疗效评估。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。利用 Kaplan-Meier 法计算生存率和 Log-rank 进行检验,单因素分析采用二元 Cox 比例风险回归模型,再将单因素分析结果代入 Cox 回归模型中进行多因素分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

经统计学分析,两组基本情况如年龄、性别、肝内肿瘤大小、肝脏肿瘤数目、肝功能(Child-Pugh 分级)、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分等情况,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 血清 AFP 水平对 HCV-HCC 总生存率的比较

正常 AFP 组患者的 1、2、3 年生存率分别为 76.5%、58.8% 及 41.2%;高 AFP 组患者的 1、2、3 年生存率分别为 59.4%、31.3% 及 18.8%。经统计学分析两组的生存时间差异具有统计学意义($P=0.016$,图1)。

2.3 单因素及多因素分析

性别、年龄、有无肝硬化及门脉癌栓对生存期无影响(均 $P > 0.05$);血清 AFP 水平、肝脏肿瘤大小、肝内肿瘤数目、ECOG 评分、Child 分级、BCLC 分期对肝癌患者生存期有显著影响($P < 0.05$)。

对单因素分析有统计学意义的结果再进行多因素 Cox 回归分析,分析结果表明:肝内肿瘤大小(肿瘤 ≥ 8 cm)、血清高 AFP 水平和 BCLC 分期为 C 期是 HCV-HCC 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$,表2)。

3 讨论

Abelev^[12]在 1968 年首次将 AFP 作为 HCC 的肿瘤标志物进行研究。AFP 是一种酸性糖蛋白,由胎儿肝细胞及卵黄囊合成,在成人血清中含量极低,AFP 在 HCC、胃癌、睾丸等恶性肿瘤中均有不同程度的高表达。AFP 检测 HCC 具有较高的敏感性,30%~60% 的 HCC 患者表现为 AFP 显著升高^[13]。

表1 两组患者一般资料比较

临床资料	正常 AFP 组 (n=17)	高 AFP 组 (n=32)	P 值
年龄(岁)	53.6 ± 10.4	51.9 ± 14.7	0.673
性别(n)			0.855
男	14(82.4)	27(84.4)	
女	3(17.6)	5(15.6)	
确诊(n)			0.517
临床诊断	8(47.1)	12(37.5)	
病理诊断	9(52.9)	20(62.5)	
是否合并肝硬化(n)			0.793
是	15(88.2)	29(90.6)	
否	2(11.8)	3(9.4)	
肿瘤大小(n)			0.909
≥8 cm	4(23.5)	8(25.0)	
< 8 cm	13(76.5)	24(75.0)	
肿瘤数目(n)			0.942
1个	12(70.6)	24(75.0)	
2个	3(17.6)	5(15.6)	
≥3个	2(11.8)	3(9.4)	
门静脉癌栓(n)			0.502
是	15(88.2)	30(93.8)	
否	2(11.8)	2(6.2)	
ALT(U/L)	47.2 ± 21.4	52.2 ± 35.8	0.606
AST(U/L)	73.1 ± 39.4	84.5 ± 44.7	0.374
TBIL(μmol/L)	20.5 ± 14.6	25.8 ± 11.8	0.219
Child-Pugh 分级(n)			0.727
A	14(82.4)	25(78.1)	
B	3(17.6)	7(21.9)	
BCLC 分期(n)			0.830
A	1(5.9)	1(3.1)	
B	15(88.2)	28(87.5)	
C	1(5.9)	3(9.4)	
ECOG 评分(n)			0.637
0分	0(0)	1(3.1)	
1分	13(76.5)	22(68.8)	
2分	4(23.5)	7(21.9)	
3分	0(0)	2(6.2)	

美国肝病研究学会指南(2010版, AASLD)中决定,AFP 不作为肝癌的筛查项目,其认为 AFP 诊断肝癌的敏感性低和特异度较差。结合国内随机研究结果和实际情况,我国卫生部颁布的原发性肝癌诊疗规范中仍保留了 AFP 对肝癌的指标筛查^[8]。这可能考虑到我国与欧洲国家肝癌的致病因素不同有关。

Gupta 等^[14]发现 AFP 对丙型肝炎患者的敏感性为 41%~65%。本研究以 AFP 的浓度 0~20 ng/mL 为正常值,全组患者高 AFP 率为 65.3%,AFP ≤ 20 ng/mL 者

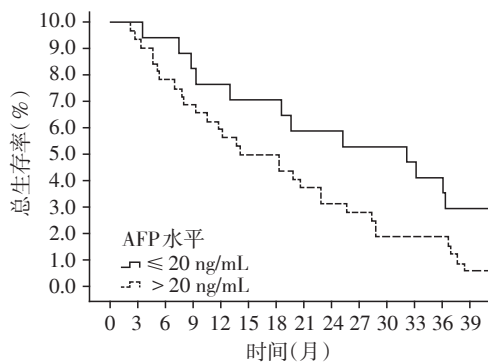


图1 49例HCV-HCC患者AFP水平对TACE术后患者预后的影响

17例(34.7%),故认为AFP对HCV-HCC患者仍具有重要意义。

HBV和HCV感染是HCC的主要危险因素已为共识,约有70%的西欧和北美HCC患者血清HCV抗体阳性^[15]。我国HCC患者中,乙肝表面抗原(HB-sAg)阳性达93.8%^[16]。目前世界上有1.3亿~2.1亿HCV慢性感染者,慢性丙型肝炎(CHC)患者中10%~40%将进展到肝硬化,HCV相关性肝硬化患者每年HCC发生率为1%~4%。我国的肝癌人群中有10%的患者抗-HCV阳性^[17]。本研究的生存率分析结果显示,正常AFP组患者的1、2、3年生存率较高

表2 49例HCV-HCC患者TACE术后影响远期生存相关因素

因素	单因素 Cox 分析			多因素 Cox 分析		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
年龄	0.938	0.545~1.876	0.780	—	—	—
性别	0.809	0.375~1.745	0.589	—	—	—
合并肝硬化	0.739	0.310~1.761	0.495	—	—	—
肿瘤大小	1.334	1.225~1.452	0.001	1.452	1.239~2.702	0.001
AFP 水平	2.221	1.144~4.311	0.018	6.766	2.719~16.839	<0.001
肿瘤数目	3.469	2.214~5.437	<0.001	1.850	0.370~2.952	0.701
门静脉癌栓	1.208	0.770~1.618	0.312	—	—	—
Child-Pugh 分级	5.813	1.302~7.161	<0.001	1.620	0.379~6.935	0.515
BCLC 分期	8.309	2.982~23.165	<0.001	7.212	1.642~31.680	0.009
ECOG 评分	3.135	1.791~6.268	0.001	1.801	0.912~2.930	0.737

AFP组患者的1、2、3年生存率明显延长。本研究的Cox多元回归分析结果显示,肿瘤大小、血清AFP水平是HCV-HCC患者预后的独立危险因素。

总之,本文分析了HCV-HCC患者术前AFP水平情况,并显示了高AFP水平对肝癌的独立预后不良因子。这些结果表明,血清AFP水平升高是影响HCV-HCC患者预后的指标,对预后评估具有重要意义。丙肝感染现状要求我们警惕丙肝的持续传播,普及丙肝防治知识、积极预防和有效管理是减少HCV传播的有效手段^[18],早期诊断及有效的治疗对预防丙肝相关性肝癌亦具有重要意义^[19]。

[参考文献]

[1] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2011, 365(12): 1118-1127
 [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30
 [3] Chen WQ, Zeng HM, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in china, 2007 [J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(1): 1-8
 [4] Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, et al. Prognosis of ad-

vanced 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

[5] 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
 [6] Tsai YJ, Hsu CY, Huang YH, et al. Early identification of poor responders to transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Int, 2011, 5(4): 975-984
 [7] Lin ZZ, Hsu C, Hu FC, et al. Factors impacting prognosis prediction in BCLC stage C and Child-Pugh class A hepatocellular carcinoma patients in prospective clinical trials of systemic therapy [J]. Oncologist, 2012, 17(7): 970-977
 [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. 传染病信息, 2017, 30(3): 111-127
 [9] Llovet JM, Bru CJ. Prognosis of hepatocellular carcinoma: (下转第1056页)

- disilicate ceramic repaired with composite resin[J]. *Braz Dent*, 2013, 24(4):349-352
- [15] Sundfeld D, Correr-Sobrinho L, Pini NI, et al. The effect of hydrofluoric acid concentration and heat on the bonding to lithium disilicate glass ceramic [J]. *Braz Dent J*, 2016, 27(6):727-733
- [16] Asiry MA, AlSharani I, Alageel SM, et al. Effect of two-step and one-step surface conditioning of glass ceramic on adhesion strength of orthodontic bracket and effect of thermo-cycling on adhesion strength [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, 84:22-27
- [17] Prochnow C, Pereira GKR, Venturini AB, et al. How does hydrofluoric acid etching affect the cyclin load-to-failure of lithium disilicate restorations? [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, 87:306-311
- [18] Della Bona A, Shen C, Anusavice KJ. Work of adhesion of resin on treated lithia disilicate-based ceramic [J]. *Dent Mater*, 2004, 20(4):338-344
- [19] EI-Damanhoury HM, Gaintantzopoulou MD. Self-etching ceramic primer versus hydrofluoric acid etching: Etching efficacy and bonding performance [J]. *J Prosth Res*, 2018, 62(1):75-83
- [20] Murillo-Gómez F, Palma-Dibb RG, De Goes MF. Effect of acid etching on tridimensional microstructure of etchable CAD/CAM materials [J]. *Dent Mater*, 2018, 34(6):944-955
- [21] 钱海蓝,任灵燕,聂蓉蓉,等. 氢氟酸质量分数对二硅酸锂玻璃陶瓷表面形貌及树脂粘接的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2017, 6(35):593-597
- [22] Maruo Y, Nishigawa G, Irie M, et al. Does acid etching morphologically and chemically affect lithium disilicate glass ceramic surface? [J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2017, 15(1):e93-e100

[收稿日期] 2018-10-06

(上接第1023页)

- the BCLC staging classification [J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3):329-338
- [10] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 《丙型肝炎防治指南》2015年更新版[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(4):9-26
- [11] 常中飞,王茂强,刘凤永,等. 中期原发性肝癌患者术前血清 γ -谷氨酰转肽酶水平判断TACE治疗预后的意义[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(9):667-669
- [12] Abelev GI. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data [J]. *Cancer Res*, 1968, 28(7):1344-1350
- [13] Zhao L, Mou DC, Peng JR, et al. Diagnostic value of cancer-testis antigen mRNA in peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(32):4072-4078
- [14] Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(1):46-50
- [15] Nagaoki Y, Imamura M, Aikata H, et al. The risks of hepatocellular carcinoma development after HCV eradication are similar between patients treated with peg-interferon plus ribavirin and direct-acting antiviral therapy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e182710
- [16] Liu Q, Yang Y, Tan X, et al. Plasmodium parasite as an effective hepatocellular carcinoma antigen glypican-3 delivery vector [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):24785-24796
- [17] Dandachi D, Hassan M, Kaseb A, et al. Hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma as a second primary malignancy: exposing an overlooked presentation of liver cancer [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2018, 5:81-86
- [18] Romeo R, Petruzzello A, Pecheur EI, et al. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(13):1612-1618
- [19] 蔡心安,阮福明,郁金红,等. 基于硅纳米球探针构建的超灵敏电致化学发光免疫传感器用于丙肝核心抗原检测与临床诊断[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(10):1257-1260

[收稿日期] 2018-10-09