



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.003
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(1):22-30.

· 专题研究 ·

肝切除术与TACE治疗原发性肝癌破裂出血疗效的倾向评分匹配分析

万文武^{1,2}, 张瑜¹, 丁兵¹, 张勇¹, 凌俊¹, 方程², 何攀², 谢飞³, 蒋辉^{1,2}

(1.四川省内江市第二人民医院肝胆外科, 四川 内江 641000; 2.西南医科大学附属医院肝胆外科, 四川 泸州 646000; 3.四川省内江市第一人民医院肝胆外科, 四川 内江 641000)

摘要

背景与目的: 肝切除术(LR)和经导管动脉栓塞化疗术(TACE)都广泛应用于原发性肝癌(PLC)破裂出血的治疗,但相关疗效结果报道仍有较大差异。目前,在选择最合适的治疗策略以降低院内病死率和改善长期生存方面仍未达成共识。因此,本研究通过回顾性分析比较LR和TACE治疗PLC破裂出血的临床疗效和预后,以期为该病提供合理的治疗决策。

方法: 采用回顾性病例对照研究方法,选取2013年6月—2018年6月在三所医疗中心收治的195例PLC破裂患者,按治疗方式分为LR组(64例)和TACE组(131例)。用倾向性评分匹配(PSM)均衡一般资料后,比较两组患者的短期病死率与1、2、3年总体生存率(OS),并分析影响患者OS的危险因素。

结果: 按1:1进行PSM后,两组患者共29对匹配成功。LR组与TACE组30 d病死率差异无统计学意义(3.4% vs. 10.3%, $P=0.611$)。LR组和TACE组的1、2、3年OS率分别为75.9%、41.4%、12.9%与55.5%、14.4%、0;中位OS分别18.5(95% CI=12.9~24.1)个月和12.5(95% CI=10.4~14.6)个月,差异有统计学意义($\chi^2=4.843$, $P=0.028$)。单因素分析显示,门静脉侵犯、门脉高压、腹水、肿瘤多发、肿瘤直径>10 cm、Child-Pugh分级、BCLC分期、AFP>400 ng/mL、治疗方式是影响PLC破裂出血患者OS的危险因素(均 $P<0.05$);多因素Cox分析显示,肿瘤多发,Child-Pugh分级、AFP>400 ng/mL、治疗方式是影响PLC破裂出血患者OS的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

结论: 治疗方式是PLC破裂出血患者的独立预后因素,包含LR的综合治疗比TACE可以使此类患者取得更多的生存获益。

关键词

肝肿瘤;破裂,自发性;肝切除术;化学栓塞,治疗性;倾向性评分

中图分类号: R735.7

基金项目: 四川省科技计划-重点研发计划项目(2017SZYZF0015);成都高新医学会肿瘤介入专项科研基金课题(2020S02);四川省内江市重点科学技术项目(2019Z75)。

收稿日期: 2021-09-22; **修订日期:** 2021-12-17。

作者简介: 万文武,四川省内江市第二人民医院住院医师,主要从事肝胆胰疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 蒋辉, Email: jwangyang@sina.com

Efficacy of hepatectomy and TACE for rupture and bleeding of primary liver cancer: a propensity score matching based analysis

WAN Wenwu^{1,2}, ZHANG Yu¹, DING Bing¹, ZHANG Yong¹, LING Jun¹, FANG Cheng², HE Pan², XIE Fei³, JIANG Hui^{1,2}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang, Sichuan 641000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Neijiang First People's Hospital, Neijiang, Sichuan 641000, China)

Abstract

Background and Aims: Liver resection (LR) and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) are widely used in the treatment of rupture and bleeding of primary liver cancer (PLC). However, there are still great differences in the efficacy results from relevant reports. So far, the consensus on the most appropriate treatment strategy to reduce in-hospital mortality and improve long-term survival has not been established. Therefore, this study was conducted to compare the clinical efficacy and prognosis of LR and TACE in the treatment of PLC rupture and bleeding through a retrospective analysis, so as to provide the optimal treatment strategy for this condition.

Methods: Using a retrospective case-control design, 195 patients with ruptured PLC treated in three medical centers from June 2013 to June 2018 were enrolled, and divided into LR group (64 cases) and TACE group (131 cases) according to the treatment methods. After balancing the baseline characteristics by propensity score matching (PSM), the 1-, 2- and 3-year overall survival (OS) rates between the two groups were compared, and the risk factors affecting the OS of patients were analyzed.

Results: A total of 29 pairs of patients in the two groups were successfully matched after PSM with a 1:1 ratio. There was no statistical difference in 30-d mortality between LR group and TACE group (3.4% vs. 10.3%, $P=0.611$). The 1-, 2- and 3-year OS rates were 75.9%, 41.4% and 12.9% for LR group, and were 55.5%, 14.4%, and 0 for TACE groups, respectively; the median OS was 18.5 (95% $CI=12.9-24.1$) months for LR group and 12.5 (95% $CI=10.4-14.6$) months for TACE group, and the difference had statistical significance ($\chi^2=4.843$, $P=0.028$). Univariate analysis showed that portal vein invasion, portal hypertension, ascites, multiple lesions, tumor diameter >10 cm, Child-Pugh grade, BCLC stage, AFP >400 ng/mL and treatment method were risk factors affecting the OS of patients with ruptured hemorrhagic PLC (all $P<0.05$); multivariate Cox analysis revealed that multiple lesions, Child-Pugh grade, AFP >400 ng/mL and treatment method were independent risk factors for the OS of patients with ruptured hemorrhagic PLC (all $P<0.005$).

Conclusion: Treatment method is an independent prognostic factor for patients with ruptured hemorrhagic PLC, the comprehensive treatment containing LR can offer more survival benefits than TACE to patients with this condition.

Key words

Liver Neoplasms; Rupture, Spontaneous; Hepatectomy; Chemoembolization, Therapeutic; Propensity Score

CLC number: R735.7

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是世界上第6位常见的恶性肿瘤,也是全球范围内第三大致命的恶性肿瘤^[1],由于乙肝病毒的流行,PLC在世界范围内的发病率一直居高不下^[2]。自发性破裂是PLC危及生命的并发症,其发病率为5%~26%,

急性期病死率高达25%~75%^[3-4]。PLC破裂出血的病理机制至今尚未完全阐明,有研究^[5]认为随着病情发展,肿瘤局部可出现缺血坏死及软化,在外力或腹内压升高的情况下发生破裂出血,另外可能与肿瘤恶性程度高、肿瘤增长过快或凝血功能

异常有关。PLC破裂出血的治疗原则是及时有效控制出血，同时兼顾肿瘤的综合治疗^[6]。目前，对于PLC破裂的治疗主要包括手术和非手术治疗，前者包括肝切除术（liver resection, LR）和手术探查止血，后者包括介入和保守治疗。临床上，对于PLC破裂出血患者，LR及经导管动脉栓塞化疗术（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）治疗应用最为广泛。LR能兼顾止血及根治肿瘤的目的，但其主要适用于患者一般情况良好，肝功能良好，肿瘤存在半肝，无远处转移等情况。TACE主要适用于出血急性期的治疗，可避免全麻和手术的双重打击，可重复操作，可最大限度保护正常肝组织，可为进一步手术切除肿瘤做准备。但TACE后肿瘤再出血风险较高，同时癌组织中血管内皮生长因子的高表达促进了微血管生成，进而增加了PLC转移和复发的风险。LR和TACE都广泛应用于PLC破裂出血的治疗，但疗效结果相关报道仍有较大差异^[7-8]。一般来说，能行LR的患者往往具有更好的实验室及影像学指标，因此对于采取不同治疗方式的患者，基线特征之间不免存在一些选择偏倚。为此，本研究旨在通过倾向性评分匹配（propensity score matching, PSM）的方法，探讨在PLC破裂出血的患者中，包含LR的综合治疗相较于单纯TACE治疗是否可以获得更好的预后，并探索影响长期预后的危险因素，以期为临床工作提供合理的治疗决策。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性分析了2013年6月—2018年6月期间，在西南医科大学附属医院、四川省内江市第一人民医院、四川省内江市第二人民医院接受治疗的PLC破裂出血患者的数据。纳入标准：(1)腹部增强CT/MRI提示PLC破裂出血或腹腔穿刺抽出不凝血；(2)肿瘤无远处转移。排除标准：(1)入院经抗休克治疗后休克不能纠正；(2)仅行保守治疗、TACE或开腹止血手术者；(3)肝功能Child-Pugh C级；(4)BCLC分期为D期。收集的资料包括：(1)一般情况：年龄，性别，常见合并症、肝功能Child-Pugh分级、BCLC分期、有无失血性休克。(2)实验室检查：乙肝两对半，国际标准化比值（international normalized ratio, INR）、凝血酶原

时间（prothrombin time, PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）、甲胎蛋白（alpha fetoprotein, AFP）、血红蛋白（hemoglobin, HGB）、血小板（platelets, PLT）、总胆红素（total bilirubin, TBIL）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）、白蛋白（albumin, ALB）。(3)影像学检查：肿瘤部位、大小，是否有门脉高压、门静脉癌栓及腹腔积液。(4)治疗情况：治疗方式、手术并发症、术后复发模式、随访时间和结果。实验室检查以入院后第1次检查结果为准，肿瘤标志物以治疗前最近一次检查结果为准。PLC是根据美国肝病研究协会发布的诊断指南和中国临床肿瘤学会编写的《原发性肝癌诊疗指南》^[9-10]进行诊断的。PLC破裂出血的初步诊断依靠患者基本状况、症状、体征，随后通过动态增强CT/MRI来证实，部分患者通过腹腔穿刺术来明确诊断。研究经四川省内江市第二人民医院伦理委员会批准（批件号20210301）。

1.2 治疗

三所医疗中心关于PLC破裂出血的总体治疗原则如下：入院后首先通过静脉补液和支持治疗进行液体复苏和保持血流动力学的稳定，如有输血指征则给予输血治疗。在血液动力不稳定的患者或持续腹腔内出血的患者中，介入或保守治疗是第1次干预。如果介入或保守治疗失败，则在入院后48 h内对可切除肿瘤并且残余肝脏功能足够的患者进行LR。在其他患者中，使用包括肝周围纱布填塞、肝动脉结扎及微波消融的手段来止血。在血流动力学状态稳定时，患者接受了完整的临床评估，以制定明确的治疗计划，包括血清学，Child-Pugh分级，腹部CT，肝血管造影以及15 min时吲哚菁绿保留率的测量。根据测试结果评估LR的可行性。对于可切除的患者行LR，而对于无法进行手术的患者则采取TACE等非手术治疗，TACE是无法进行手术的患者的首选疗法。具体的治疗取决于患者的肝功能状态、全身状况、肿瘤相关情况，并且在实施前征求患者和家属的知情同意。

1.2.1 TACE 采用Seldinger方法经皮股动脉穿刺，将导管插入肿瘤供血动脉，DSA造影后经导管注入化疗药物和栓塞剂的混悬液。化疗药物选用盐酸多柔比星40 mg+洛铂40 mg+碘化油10~30 mL（按肿瘤直径1~2 mL/cm³计算）。栓塞后行DSA检查

以确认栓塞效果。术后给予护肝、抑酸、止吐等对症治疗。

1.2.2 LR 采用开腹或腹腔镜两种方式,探查腹腔内有无局部及远处转移等情况。游离肝脏,采用Pringle法阻断入肝血流。术中B超明确肿瘤位置,标注切肝线。使用双极电凝及超声刀断肝,显露大部分脉管结构,丝线结扎中、小血管,大血管及胆管予以结扎后缝闭,蒸馏水冲洗腹腔,肝断面缝扎止血并覆盖止血纱。放置硅胶引流管于肝断面。术后行常规抗感染、止血、抗病毒、保肝等对症处理。

1.3 随访

电话、门诊及再住院随访至2021年1月。所有患者术后半年内每1个月复查肝功能、AFP、病毒载量及胸腹部CT,以后每3个月复查1次。术后复发患者,根据复发模式,肝功能储备和患者的一般情况制定治疗方案。对复发患者采用多学科方法,包括再切除,局部消融治疗,TACE,免疫治疗或索拉非尼治疗。研究终点为患者术后总生存期(overall survival, OS),OS被定义为从治疗后到任何原因死亡的时间或直到随访结束。术后并发症采用了Clavien-Dindo分类^[11]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0进行数据分析,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(IQR)$]表示,比较采用非参数秩和检验;计数资料以例数和百分数表示,比较采用 χ^2 检验,小样本则使用Fisher's确切检验;等级资料比较采用秩和检验,术后生存率用Kaplan-Meier法,组间生存差异用Log-rank检验,使用Cox多因素分析方法探寻影响生存的独立危险因素, $P < 0.05$ 有统计学意义。用PSM的方法来矫正两组基线

特征的差异。PSM采用最近邻匹配法进行1:1匹配。

2 结果

2.1 患者治疗情况

在本研究中,共有286例新诊断PLC破裂出血的患者在3个医疗中心接受治疗。排除首次入院时有远处转移者11例,排除30d内失访或资料不齐者18例,排除仅行保守治疗者45例,排除仅行开腹止血手术者17例,最终有195例纳入研究。其中LR组64例,22例入院后急诊行LR,33例经TACE治疗后延期行LR,9例经保守治疗后再延期行LR,TACE组131例。

2.2 PSM前后基线特征比较

在PSM分析前,两组患者入院时在有无休克、HGB、AST、TBIL、有无门静脉侵犯、有无腹水、肿瘤数目、Child-Pugh分级、BCLC分期等方面差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。将患者的上述变量纳入PSM分析后,获得了29例LR病例以及与之匹配的29例TACE病例。经过对比,匹配后的LR组和TACE组患者的基线特征差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表1)。

2.3 PSM后生存分析

从短期病死率看,LR组30d病死率为3.4%(1/29),TACE组30d病死率为10.3%(3/29),两组差异无统计学意义($\chi^2=1.074, P=0.611$)。从总体生存(OS)来看,LR组和TACE组患者的1、2、3年OS率分别为75.9%、41.4%、12.9%与55.5%、14.4%、0;中位生存期分别为18.5(95%CI=12.9~24.1)个月和12.5(95%CI=10.4~14.6)个月,两组差异有统计学意义($\chi^2=4.843, P=0.028$) (图1)。

表1 两组PSM前后一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data between the two groups before and after PSM

资料	PSM前				PSM后			
	LR组(n=64)	TACE组(n=131)	χ^2/t	P	LR组(n=29)	TACE组(n=29)	χ^2/t	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	47.70±8.54	54.40±10.74	4.357	0.047	50.57±7.63	51.39±10.73	0.334	0.740
男性[n(%)]	55(85.9)	122(93.1)	2.654	0.103	22(75.9)	28(96.6)	5.220	0.052
HBV(+)[n(%)]	59(92.2)	118(90.1)	0.229	0.632	25(86.2)	27(93.1)	0.744	0.670
入院时休克[n(%)]	17(26.6)	54(41.2)	3.990	0.046	9(31.0)	11(37.9)	0.305	0.581
门脉癌栓[n(%)]	12(18.8)	66(50.4)	17.925	<0.001	9(31.0)	10(34.5)	0.078	0.780
门脉高压[n(%)]	25(39.1)	61(46.6)	0.982	0.322	13(44.8)	14(48.3)	0.069	0.792
腹水[n(%)]	27(42.2)	91(69.5)	13.389	<0.001	14(48.3)	18(62.1)	1.115	0.291
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	6.74±2.63	10.40±3.25	7.862	0.088	7.50±2.94	8.84±2.81	1.779	0.081
多发肿瘤[n(%)]	10(15.6)	69(52.7)	18.555	<0.001	7(24.1)	6(20.7)	0.091	0.753
Child-Pugh分级[n(%)]								
A	47(73.4)	40(30.5)	32.027	<0.001	17(58.6)	16(55.2)	0.070	0.791
B	17(26.6)	91(69.5)			12(41.4)	13(44.8)		
BCLC分期[n(%)]								
A	41(64.1)	58(44.3)	18.101	<0.001	19(65.5)	19(65.5)	0.000	1.000
B/C	15(35.9)	73(55.7)			10(34.5)	10(34.5)		
HGB [g/L, M(IQR)]	112.6(96.5~135.4)	96.3(85.3~105.3)	4.410	<0.001	109.60(95.50~126.00)	101.20(95.00~121.10)	0.645	0.519
输血[n(%)]	31(48.4)	80(61.1)	2.798	0.094	15(51.7)	16(55.2)	0.069	0.792
输血>1 200 mL [n(%)]	24(37.5)	52(39.7)	0.087	0.768	11(37.9)	8(27.6)	0.704	0.401
AFP>400 ng/mL [n(%)]	39(60.9)	95(72.5)	2.683	0.101	21(72.4)	14(48.3)	3.530	0.060
TBIL [$\mu\text{mol/L}$, M(IQR)]	40.25(31.76~44.75)	43.87(35.98~50.72)	3.021	0.003	40.14(33.30~46.25)	40.99(35.13~47.04)	0.428	0.669
AST [U/L, M(IQR)]	112.5(66~156.75)	248.53(184.05~309.29)	6.324	<0.001	147.60(63.50~252.40)	172.18(108.66~215.20)	0.669	0.504
ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	35.18±5.18	32.82±5.82	2.967	0.389	34.99±6.08	34.18±5.56	0.533	0.596
PLT ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	183.22±72.47	194.09±64.86	1.056	0.307	182.86±64.12	199.90±62.19	1.027	0.309
INR ($\bar{x} \pm s$)	1.38±0.23	1.49±0.23	3.239	0.898	1.43±0.25	1.49±0.20	0.382	0.325
30 d死亡[n(%)]	5(7.8)	22(16.8)	2.907	0.088	1(3.4)	3(10.3)	1.074	0.611
术后综合治疗[n(%)]								
有	51(79.7)	110(84.0)	0.548	0.459	18(62.1)	20(69.0)	0.305	0.581
无	13(20.3)	21(16.0)			11(27.9)	9(31.0)		

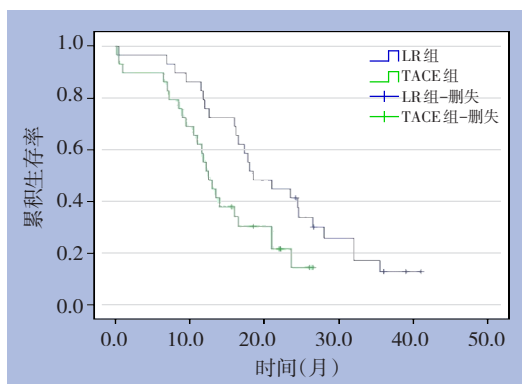


图1 两组在PSM后的生存曲线比较

Figure 1 Comparison of survival curves of two groups after PSM

2.4 PSM后预后的危险因素分析

单因素分析显示, 门静脉侵犯、门脉高压、腹水、肿瘤多发、肿瘤直径>10 cm、Child-Pugh分级、BCLC分期、AFP>400 ng/mL、治疗方式是影响PLC破裂出血患者OS的危险因素(均 $P<0.05$); 多因素Cox分析显示, 肿瘤多发, Child-Pugh分级、AFP>400 ng/mL、治疗方式是影响PLC破裂出血患者OS的独立危险因素(均 $P<0.05$)(表2)。

表2 PSM后预后危险因素分析
Table 2 Analysis of prognostic factors after PSM

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR	P	HR	P
性别(男 vs. 女)	1.695(0.779~3.688)	0.183	—	—
年龄(>50岁 vs. ≤50岁)	0.971(0.941~1.001)	0.060	—	—
HBV(+)(是 vs. 否)	0.131(0.446~2.866)	0.796	—	—
入院时休克(是 vs. 否)	1.717(0.949~3.107)	0.074	—	—
门脉侵犯(是 vs. 否)	2.620(1.408~4.857)	0.002	3.180(0.320~31.565)	0.323
门脉高压(是 vs. 否)	2.169(1.192~3.949)	0.011	1.578(0.467~5.340)	0.463
腹水(是 vs. 否)	2.294(1.246~4.226)	0.008	1.013(0.351~2.924)	0.981
肿瘤直径(>10 cm/≤10 cm)	0.449(0.239~0.846)	0.013	1.552(0.604~3.990)	0.362
多发肿瘤(是/否)	0.299(0.147~0.609)	0.001	0.264(0.009~0.708)	0.008
Child-Pugh 分级(A vs. B)	3.747(2.020~6.953)	<0.001	0.236(0.103~0.541)	0.001
BCLC 分期(A vs. BC)	0.376(0.202~0.698)	0.002	0.928(0.090~9.547)	0.950
HGB(>90 g/L vs. ≤90 g/L)	0.773(0.373~1.602)	0.488	—	—
输血(是 vs. 否)	0.869(0.489~1.543)	0.632	—	—
输血>1 200 mL(是 vs. 否)	0.773(0.415~1.439)	0.417	—	—
AFP>400 ng/mL(是 vs. 否)	0.371(0.193~0.712)	0.003	0.290(0.125~0.677)	0.004
TBIL(>34.2 μmol/L vs. ≤34.2 μmol/L)	0.751(0.381~1.478)	0.407	—	—
AST(>40 U/L vs. ≤40 U/L)	0.351(0.048~2.586)	0.304	—	—
ALB(>35.0 g/L vs. ≤35.0 g/L)	1.589(0.890~2.835)	0.117	—	—
PLT(>100×10 ⁹ /L vs. ≤100×10 ⁹ /L)	1.000(0.237~4.216)	1.000	—	—
INR(>1.5 vs. ≤1.5)	1.358(0.727~2.535)	0.337	—	—
治疗方式(TACE vs. LR)	0.509(0.275~0.942)	0.032	0.210(0.097~0.458)	<0.001

3 讨论

PLC 破裂出血是一种罕见但危及生命的并发症, 患者的病死率高达 6%~10%^[12]。自发性破裂的机制尚未完全阐明, 可能相关的因素有高血压、肿瘤外生性生长、肿瘤较大以及血管功能障碍等^[13-14]。

PLC 破裂出血的治疗仍然是一个复杂的问题, 止血是初始治疗的主要目的。据报道^[15-16], TACE 是破裂出血急性期实现止血的一线方法, 止血成功率>90%。此外, TACE 既能通过栓塞肝动脉控制出血, 也能通过局部化疗和栓塞控制肿瘤, 使临床医师有时间完成肿瘤的术前评估, 这有助于在 PLC 破裂患者中选择可手术切除病例, 并提高二期手术切除率。然而, 经 TACE 治疗后, 肿瘤仍然有再次破裂出血的风险。据报道^[6, 17], 这些再次破裂出血的患者预后极差。LR 的优点是在一次手术中实现止血和切除肿瘤的目标, 然而, 它可能与短期内高病死率有关^[18]。

从近年的文献报道来看, 对于 PLC 破裂出血

最佳的治疗方式仍有许多争议^[7-8, 19-20]。遗憾的是, 目前临床常用的两种分期方法 (BCLC 分期和 TNM 分期) 均未将 PLC 破裂出血纳入其中。为此, 日本肝癌研究小组 (LCSGJ) 建立的《原发性肝癌临床病理研究的基本规范》认为, 不管肿瘤的大小、数量以及有无血管或胆管的侵犯, 应直接将 PLC 破裂出血列为 T4 期, 即肿瘤晚期^[21-22]。这导致许多医疗机构在选择治疗方式时倾向于非手术治疗^[23-24]。但在之前的一些研究中, 这种分类方法受到质疑, 有学者^[4, 25]认为 PLC 破裂出血的影响不足以抵消其他所有肿瘤因素的影响, 该影响仅仅将肿瘤向晚期推进了 0.5~2 个级别, 这表明将所有的破裂的 PLC 患者都划分到 T4 期可能无法准确反映真实的预后。

Aoki 等^[3]报道了一项来自日本的全国性调查, 它是迄今为止关于 PLC 破裂出血的最大临床研究。在该研究中, 根据主要治疗方式分类的 OS 分析显示, LR 后 1、3、5 年的 OS 率分别为 76.0%、48.6%、33.9%, 而 TACE 后 1、3、5 年的 OS 率分别为 39.7%、14.1%、6.0%。这与本研究的结果相似,

即包含LR的综合治疗相比单纯TACE可以让PLC破裂出血患者有更多的生存获益。但与以往研究不同的是,本研究在PSM后TACE组患者30 d病死率稍高,但总体并无显著差异(10.3% vs. 3.4%, $P=0.611$)。分析原因可能是:(1)TACE组比LR组患者的肿瘤分期更晚,一般情况更差,肝功能更差;(2)PSM后仅获得29对数据,统计分析受限于样本量大小。

近年来,PLC破裂出血的长期生存率较以往显著升高^[26],但总体预后仍未令人满意。因此,有必要分析其预后的影响因素。在一项多中心研究中,Kirikoshi等^[27]报道,最大肿瘤直径不超过7 cm是决定长期生存的独立危险因素。还有研究^[28-29]表明,包括肿瘤相关因素(肿瘤负荷,位置,PVTT和甲胎蛋白水平)和宿主相关因素(肝功能状态)都是PLC破裂患者长期存活的重要预测因子。近来,LR手术细节与患者预后的相关性越来越受到关注,如术中联合5-FU腹腔灌洗、TACE后二期切除以及解剖性LR都被认为是影响患者OS的独立危险因素^[30]。与之前的报道相似,本研究发现肿瘤多发、Child-Pugh分级、AFP>400 ng/mL和治疗方式为影响OS的独立危险因素。肿瘤多发可能意味着肿瘤侵犯不同范围的门静脉系统,与术后高复发密切相关^[31]。Child-Pugh分级较高反应了肝细胞损害程度严重和肝脏储备功能较低,进而影响患者术后恢复和长期生存。AFP是PLC最重要的生物标志物,其与PLC的发生、增殖、转移密切相关^[32]。AFP的高表达会促进PLC干细胞的活性及抑制机体的免疫应答,从而促进肿瘤的复发^[33]。而治疗方式的选择尤其重要,本研究显示LR预示着相对良好的预后,分析其原因:(1)LR兼具止血和切除肿瘤的优势;(2)避免了介入术后再次出血可能;(3)术中蒸馏水冲洗、浸泡腹腔减少了肿瘤腹腔种植转移的几率。

当然,本研究仍然存在不足之处。首先,本研究为回顾性病例对照研究,病例选择不免存在一些选择偏倚;第二,TACE组患者没有进行术后病理检查,所以无法对微血管侵犯及肿瘤分化程度进行统计和分析;第三,PLC破裂出血的病例极其罕见,即便综合了三所医疗中心的数据,在PSM后的病例数仍然不多,这限制了进一步的亚组分析;第四,本研究样本中存在大部分复发病例,不同的后续治疗可能会对OS产生不同影响。

总之,通过PSM后的研究表明,对于肝

功能可耐受和肿瘤可切除的PLC破裂出血患者,以LR为主的综合治疗应该被视为实现肿瘤控制和患者长期生存的主要方法。而TACE治疗可能最适用于术前的止血治疗或因手术效果不佳、其他合并症而无法进行手术的患者。其预后与门静脉侵犯、门脉高压、腹水、肿瘤多发、肿瘤直径>10 cm、Child-Pugh分级、BCLC分期、AFP>400 ng/mL、治疗方式存在相关性;其中肿瘤多发,Child-Pugh分级、AFP>400 ng/mL和治疗方式是影响患者长期预后的独立危险因素。不过对于LR手术时机、不同分期患者的不同组合治疗策略仍然需要进一步的研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Ferenci P, Fried M, Labrecque D, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(4): 239-245. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d46ef2.
- [2] McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future[J]. *Clin Liver Dis*, 2011, 15(2):223-243. doi: 10.1016/j.cld.2011.03.006.
- [3] Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(3):532-542. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828846de.
- [4] Chan AC, Dai JW, Chok KS, et al. Prognostic influence of spontaneous tumor rupture on hepatocellular carcinoma after interval hepatectomy[J]. *Surgery*, 2016, 159(2): 409-417. doi: 10.1016/j.surg.2015.07.020.
- [5] Zhu Q, Li J, Yan JJ, et al. Predictors and clinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48): 7302-7307. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7302.
- [6] Lai ECH, Lau WY. Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review[J]. *Arch Surg*, 2006, 141(2):191-198. doi: 10.1001/archsurg.141.2.191.
- [7] Lee HS, Choi GH, Kang DR, et al. Impact of spontaneous hepatocellular carcinoma rupture on recurrence pattern and long-term surgical outcomes after partial hepatectomy[J]. *World J Surg*, 2014, 38(8):2070-2078. doi: 10.1007/s00268-014-2502-6.
- [8] Yang T, Sun YF, Zhang J, et al. Partial hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(8): 1071-1079. doi: 10.1002/bjs.9167.
- [9] Qin S, Primary Liver Cancer Diagnosis and Treatment Expert Panel

- of the Chinese Ministry of Health. Guidelines on the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2011 edition) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2012, 1(1):10. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2012.07.01.
- [10] 王姗, 吴庆旺, 李小科, 等. 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5):996-999. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.009.
- Wang S, Wu QW, Li XK, et al. Interpretation of Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2019 edition)[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2020, 36(5):996-999. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.009.
- [11] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2):187-196. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- [12] Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(9): 676-691. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00119.x.
- [13] Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, et al. Spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(1):13-21. doi: 10.1111/hepr.12498.
- [14] Kerdsuknirun J, Vilaichone V, Vilaichone RK. Risk Factors and Prognosis of Spontaneously Ruptured Hepatocellular Carcinoma in Thailand[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(12): 3629-3634. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3629.
- [15] Kim JY, Lee JS, Oh DH, et al. Transcatheter arterial chemoembolization confers survival benefit in patients with a spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(6): 640-645. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283524d32.
- [16] Monroe EJ, Kogut MJ, Ingraham CR, Alet, Hippe DS, Padia SA. Outcomes of emergent embolisation of ruptured hepatocellular carcinoma in a western population[J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(7): 730-735. doi: 10.1016/j.crad.2015.03.007.
- [17] Ou D, Yang H, Zeng Z, et al. Comparison of the prognostic influence of emergency hepatectomy and staged hepatectomy in patients with ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(8):934-939. doi: 10.1016/j.dld.2016.04.016.
- [18] Sada H, Ohira M, Kobayashi T, et al. An Analysis of Surgical Treatment for the Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Dig Surg*, 2016, 33(1): 43-50. doi: 10.1159/000441531.
- [19] 刘文晖, 张贤彬, 韩洋, 等. 急诊肝切除与急诊肝动脉栓塞联合二期肝切除治疗原发性肝癌破裂出血疗效比较的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(1):6-14. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.002.
- Liu WH, Zhang XB, Han Y, et al. Emergency hepatectomy versus emergency transcatheter arterial embolization plus second-stage hepatectomy for spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(1): 6-14. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.002.
- [20] Shinmura K, Choi YH, Shimohira M, et al. Comparison of conservative treatment versus transcatheter arterial embolisation for the treatment of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Pol J Radiol*, 2018, 83: e311-318. doi: 10.5114/pjr.2018.77024.
- [21] Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4):845-847. doi: 10.1245/s10434-017-6025-x.
- [22] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score)[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(3):207-215. doi: 10.1007/s005350300038.
- [23] Chan WH, Hung CF, Pan KT, et al. Impact of spontaneous tumor rupture on prognosis of patients with T4 hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(7): 789-795. doi: 10.1002/jso.24245
- [24] Han XJ, Su HY, Shao HB, et al. Prognostic factors of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(24): 7488-7494. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7488.
- [25] Hiraoka A, Kawamura T, Aibiki T, et al. Prognosis and therapy for ruptured hepatocellular carcinoma: problems with staging and treatment strategy[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(3): 366-371. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.038.
- [26] Roussel E, Bubenheim M, Le Treut YP, et al. Peritoneal Carcinomatosis Risk and Long-Term Survival Following Hepatectomy for Spontaneous Hepatocellular Carcinoma Rupture: Results of a Multicenter French Study (FRENCH-AFC) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(9): 3383-3392. doi: 10.1245/s10434-020-08442-5.
- [27] Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, et al. Outcomes and factors influencing survival in cirrhotic cases with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a multicenter study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9:29. doi: 10.1186/1471-230X-9-29.
- [28] Zhang W, Zhang ZW, Zhang BX, et al. Outcomes and Prognostic Factors of Spontaneously Ruptured Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(9):1788-1800. doi: 10.1007/s11605-018-3930-7.
- [29] 欧迪鹏, 杨连粤, 杨浩, 等. 急诊肝切除治疗原发性肝癌破裂的预后分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(1):25-30. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.005.
- Ou DP, Yang LY, Yang H, et al. Prognostic analysis of emergency

- hepatectomy for spontaneous rupture and hemorrhage of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(1):25-30. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.005.
- [30] Ueno M. Nanoliposomal Irinotecan in Combination with Fluorouracil and Folinic Acid, As a New Option for Second-Line Treatment in Metastatic Pancreatic Cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2020, 47(6):955-962.
- [31] Ma KW, She WH, Cheung TT, et al. Validated nomogram for the prediction of disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: individualizing a surveillance strategy[J]. Surg Today, 2019, 49(6):521-528. doi:10.1007/s00595-019-1764-x.
- [32] 冯海鹏, 林波, 李孟森. 肝癌发生过程中甲胎蛋白的生物学功能[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(2):130-134. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.02.014.
- Feng HP, Lin B, Li MS. Biological functions of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Research and Clinic, 2019, 31(2):130-134. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.02.014.
- [33] 张瑞青, 吐尔干艾力·阿吉, 塔来提·吐尔干, 等. 小肝癌手术切除后肿瘤复发的危险因素分析[J]. 新疆医学, 2020, 50(11):1121-1124.
- Zhang RQ, Tuerganaili·AJ, Talaiti·TEG, et al. Risk factors of tumor recurrence after surgical resection of small hepatocellular carcinoma[J]. Xinjiang Medical Journal, 2020,50(11):1121-1124.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 万文武, 张瑜, 丁兵, 等. 肝切除术与TACE治疗原发性肝癌破裂出血疗效的倾向评分匹配分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(1):22-30. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.003

Cite this article as: Wan WW, Zhang Y, Ding B, et al. Efficacy of hepatectomy and TACE for rupture and bleeding of primary liver cancer: a propensity score matching based analysis[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(1):22-30. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.003

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、临床医学领域高质量科技期刊分级目录、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等, 期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 继2017年10月获“第4届中国精品科技期刊”之后, 2020年12月再次入选“第5届中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020版), 并被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: pw84327400@vip.126.com

中国普通外科杂志编辑部