



第四军医大学

The Fourth Military Medical University

分类号 _____

U D C _____

密 级 _____

博士学位论文

索拉非尼及 TACE 联合治疗不可切除的肝细胞肝癌的预后评价

刘 雷

学 号 1142013076

培 养 类 别 全日制

学 位 类 型 学术学位

一级学科(专业类) 临床医学

二级学科(专业) 内科学(消化系病)

研 究 方 向 肝癌治疗及预后评价

指 导 教 师 韩国宏 教授(主任医师)

培 养 单 位 西京医院消化内科

二〇一六年五月

独 创 性 声 明

秉承学校严谨的学风与优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，不包含本人或他人已申请学位或其他用途使用过的成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了致谢。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：_____日期：_____

保 护 知 识 产 权 声 明

本人完全了解第四军医大学有关保护知识产权的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位为第四军医大学。本人保证毕业离校后，发表论文等使用本论文工作成果时第一署名单位仍然为第四军医大学。学校可以公布论文的全部或部分内容（含电子版，保密内容除外），可以采用影印，缩印或其他复制手段保存论文；学校有权允许论文被查阅和借阅，并在校园网上提供论文内容的浏览和下载服务。同意学校将论文加入《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》和编入《中国知识资源总库》等，并可浏览和下载，同时享受《中国优秀博硕士学位论文全文数据库出版章程》规定的相关权益。

论文作者签名：_____导师签名：_____日期：_____

目 录

缩略语表	1
中文摘要	3
英文摘要	7
前 言	11
文献回顾	13
正 文	25
研究一 索拉非尼及 TACE 联合治疗不可切除的肝细胞肝癌：系统综述及 Meta 分析	25
1 方法	25
1.1 相关研究的选择及入排标准	25
1.2 定义及其标准化	26
1.3 数据提取	27
1.4 数据收集	27
1.5 数据分析	27
2 结果	28
2.1 纳入的研究	28
2.2 肿瘤反应、疾病进展时间和总生存	29
2.3 不良反应	32
3 讨论	32
研究二 EASL 标准与改良 RECIST 标准评估索拉非尼与经动脉栓塞化疗联合治疗肝细胞肝癌患者疗效可预测肝细胞肝癌患者总生存	35
1 方法	35
1.1 患者群体	35
1.2 TACE 方案	35
1.3 索拉非尼治疗	36
1.4 治疗前及治疗后检查	36

1.5 疗效判定	36
1.6 数据分析	37
2 结果	38
2.1 患者特点	38
2.2 各时间点的治疗详情	39
2.3 各时间点几种疗效评价标准间的比较	40
2.4 标准内一致性	40
2.5 各疗效范围相应总生存	41
2.6 完全缓解患者的再次划分	42
2.7 基于增强标准预测总生存	42
3 讨论	43
研究三 甲胎蛋白反应是预测接受索拉非尼联合经动脉化疗栓塞治疗不可切除的 肝细胞肝癌患者生存率的独立预后因素	46
1 方法	46
1.1 患者群体	46
1.2 治疗与随访	47
1.3 AFP 评估	47
1.4 放射影像学评估及定义	47
1.5 统计学分析	47
2 结果	48
2.1 患者特征及治疗	48
2.2 总生存分析	48
2.3 AFP 反应组与 AFP 无反应组比较	49
2.4 AFP 反应与放射学评估的相关性	52
3 讨论	54
研究四 索拉非尼相关的不良反应预测接受 TACE 联合索拉非尼治疗的肝癌患者 的生存	57
1 方法	57
1.1 患者人群	57

1.2 数据收集、治疗、以及随访	57
1.3 统计学分析	58
2 结果	58
2.1 患者特点	58
2.2 治疗及药物调整情况	59
2.3 有或没有不良反应与生存的关系	60
2.4 中重度 (CTCAE 2-3 级)不良反应与无不良反应或轻度不良反应 (CTCAE 0-1 级)对生存的影响	62
2.5 手足皮肤反应和厌食与生存的关系	63
3 讨论	64
小 结	67
参考文献	69
个人简历及研究成果	85
致 谢	88

缩略语表

缩略词	英文全称	中文全称
HHCC	Hepatocellular carcinoma	肝细胞肝癌
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer staging system	巴塞罗那临床肝癌分期系统
TACE	Transarterial chemoembolization	肝动脉化疗栓塞术
CI	Confidence interval	可信区间
CT	Computed tomography	电子计算机断层扫描
DEB	Drug eluting beads	药物缓释微球
EASL	European Association for the Study of Liver Disease	欧洲肝病研究协会
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease	美国肝病研究协会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	东部肿瘤协作组
HFSR	Hand-foot skin reaction	手足皮肤反应
HR	Hazard ratio	危险比
IQR	Interquartile range	四分位间距
mRECIST	modified Response evaluation criteria in solid tumors	修订版实体瘤疗效评价标准
OS	Overall survival	总生存
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor	血小板源性生长因子受体
PFS	Progression free survival	无进展存活期

PVA	Polyvinyl alcohol	聚乙烯醇
PVTT	Portal vein tumor thrombosis	门静脉癌栓
RCT	Randomized control trail	随机对照试验
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	实体瘤疗效评价标准
RR	Risk rate	危险比
TNF	Tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子
TTP	Time to progression	至疾病进展时间
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮生长因子受体
AEs	Adverse events	不良反应事件
AFP	Alpha fetoprotein	甲胎蛋白
ALT	Alanine aminotransferase	谷丙转氨酶
AST	Aspartate aminotransferase	谷草转氨酶

不可切除肝细胞癌的介入和分子靶向药物治疗及预后评价

博士研究生：刘 雷

导 师：韩国宏 教授

第四军医大学西京医院消化七科，西安 710032

资助基金项目：第四军医大学博士课题资助（×××××）

中文摘要

背景与目的:

大量的实践及研究已经表明化疗栓塞（Transarterial chemoembolization, TACE）联合索拉非尼可以用于与不可切除的肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）患者；但是对这一方面更加深入的研究仍然不足，对此我们希望总结既往的研究和我中心这方面的数据，为这种新的治疗方法提供更加完善的临床研究支持。对此，我们主要进行了以下内容的探索：1.我们进行对索拉非尼联合 TACE 治疗不可切除肝癌这方面的系统回顾和荟萃分析，来评估索拉非尼联合 TACE 治疗方法的安全性和有效性；2.我们通过比较 RECIST 标准、改良 RECIST 标准、EASL 标准的准确性，选择出更加适合对联合治疗进行影响学评价的标准；3.寻找出以甲胎蛋白(AFP)反应为标准的预后评价体系；4.评价索拉非尼相关不良事件与联合治疗预后之间的存在的关系。

方法:

1.首先检索了 MEDLINE、PsycINFO、Scopus、EMBASE 和 Cochrane Library 等数据库中 1990-2013 年关于索拉非尼联合 TACE 治疗肝细胞肝癌的合适研究。然后，两名作者独立检索数据库并提取数据，不同意见经讨论解决，并分析有效性的数值及安全性；有效性数值包括疾病控制率、至疾病进展时间和总生存；最后进行流行病学归纳和统计学分析；

2. 人群主要是 2008 年 6 月至 2011 年 7 月的 194 名肝细胞肝癌患者，在我院所接受索拉非尼与 TACE 的联合治疗。然后通过入排标准的选择，本研究最终纳入 114 名例连续性病例，根据其影像学反应分析总生存结果。数据分析使用 SPSS 软件。系数 k 用于测量三种标准在相似疗效范围内的一致性，有反应者与无反应者总生存的差异用 Kaplan-Meier 生存分析、Log-rank 检验、以及 Cox 回归分析。总生存时间（OS）为治疗开始至患者死亡（全因死亡）的日期。如果治疗方案发生变化，则认为该病例删失。我们建立了多因素的 Cox 回归模型用以估计风险比与其他因素与生存的关系；

3. 人群包括 2008 年 5 月到 2012 年 6 月期间收治于我院的不可切除肝癌患者，并接受索拉非尼和 TACE 联合治疗。通过纳入、排除标准，本研究最终选取 118 个连续性病例，根据 AFP 变化预测患者的生存。数据分析使用 SPSS 软件。连续变量以中位数及变化范围表示，分类变量以频率及百分比表示。使用接受者操作特性曲线（ROC）分析选取能够预测总生存的 AFP 变化值截断点。对于 AFP 最佳临界值的选择，依靠曲线以下的区域的面积（AUROC），认为灵敏度与特异度之和最高最具有预测价值。这一数据在 0-1 之间变动，曲线下面积 >0.7 的截断点为有意义。比较等级分类变量采用 Man-Whitney U 检验法，比较 AFP 反应组与 AFP 无反应组之间的分类变量采用卡方检验。总生存的比较采用 Kaplan-Meier 方法，组间总生存差异以 Log-Rank 检验法比较。截止 2014 年 12 月 31 日随访结束时，失访的患者及未死亡的患者认为是删失数据。研究影响总生存预后的因素采用单变量及多变量 Cox 回归分析，单变量分析中 $P < 0.1$ 的变量被纳入多变量分析中。统计学分析使用 SPSS (v16.0)。认为双侧 P 值 <0.05 具有统计学意义；

4. 474 例于 2010 年 1 月到 2014 年 6 月在我中心接受 TACE 联合索拉非尼的中晚期肝癌患者。肝细胞肝癌是根据当前的治疗指南通过肝活检或者影像学的方法诊断的。通过 SPSS 统计软件本进行统计学分析，连续型变量通过均数 $\pm$ 标准差和中位数（四分位数间距[IQR]）进行描述，分类变量通过频率（百分比）进行描述。通过 K-M 曲线以及 Log-rank 检验评价有索拉非尼相关不良反应和无不良反应的患者的累积生存率。根据不良反应的等级、类型以及相关不良反应出现的数目进行亚组分析。另外，我们也分析了是否联合两种或多种不良反应能够更好的预测患者生存。预后因素通过 Cox 回归的方法进行分析，并计算了风险比（HR）的 95%CI， $P < 0.05$ 认为存在统

计学意义。

结果:

1. 本研究共纳入 17 例研究。在 10 例非对照研究中, 疾病控制率在 18.4%-91.2% 之间变动, 中位疾病进展期在 7.1-9.0 个月之间变动, 中位总生存期在 12-27 个月之间变动。在 7 例对照研究中, 疾病进展期风险比为 0.76 (95%CI 0.66-0.89, $P < 0.001$), 各研究的异质性较低 ($P = 0.243$, $I^2 = 25.5\%$)。然而, 总生存期的风险比为 0.81 (95%CI 0.65-1.01, $P = 0.061$), 各研究的异质性低 ($P = 0.259$; $I^2 = 25.4\%$)。常见的毒性反应包括乏力、腹泻、恶心、手足皮肤反应、血液学事件、脱发、肝脏毒性、高血压及皮疹/脱屑。不良反应常常通过减少剂量即可控制;
2. 在治疗后的第三次随访中 (中位随访时间 94 天, 范围 89-102 天), 使用 EASL 标准及改良 RECIST 标准评估得出的有反应率 (分别为 50.6% 和 51.6%) 显著高于使用 RECIST 标准评估得出的有反应率 (16.5%)。改良 RECIST 标准与 EASL 标准的评估结果高度一致 ($k = 0.9$), 而改良 RECIST 标准与 RECIST 标准评估结果则无明显一致性 ($k = 0.3$)。EASL 及改良 RECIST 反应与生存期密切相关。与 EASL 标准及改良 RECIST 标准评估无反应者相比, 有反应者死亡风险分别下降了 52% 和 50%。然而, 使用 RECIST 标准评估则观察不到治疗反应与生存期之间存在显著相关性;
3. 病例的中位随访时间为 8.8 个月 (随访时间范围 1.2 个月-66.9 个月)。将 AFP 水平降低 46% 定为截断点 (灵敏度=53.7%, 特异度=83.3%)。甲胎蛋白反应组患者的中位总生存期 (12.8 个月, 95%CI 10.2-15.3 个月) 与甲胎蛋白无反应组患者的中位总生存期 (6.4 个月, 95%CI 4.7-8.1 个月) 相比显著延长 ($P = 0.001$)。多因素分析显示, ECOG 体能 ≥ 1 分 ($HR = 1.95$; 95% CI 1.24-3.1, $P = 0.004$) 和 AFP 无反应 ($HR = 1.71$; 95% CI 1.15-2.55, $P = 0.009$) 是生存的危险因素;
4. 总共 160 名肝癌患者纳入了该研究。手足皮肤反应 (85.6%) 和脱发 (85.6%) 是最常见的不良反应。69.3% 的手足皮肤反应均为 2-3 级。如果不关注不良反应的类型和等级, 有不良反应的患者和无不良反应的患者总生存没有差异。伴有乏力的患者总生存要明显比没有乏力的患者差 ($HR = 0.692$, 95%CI: 0.481-0.995, $P = 0.047$)。出现 2-3 级不良反应的患者, 生存时间明显优于只有 1-2 级不良反应的患者。出现 2-3 级厌食的患者生存要比 0-1 级厌食的患者差 ($HR = 0.236$, 95%CI: 0.114-0.488, $P < 0.001$); 出现 2-3 级手足皮肤反应的患者生存时间明显优于 0-1 级的患者 ($HR = 2.129$, 95%CI:

1.457-3.109, $P<0.001$)。

结论:

1. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼, 对于不可切除的肝癌患者, 与单纯化疗栓塞相比, 可以明显提高其至疾病进展时间, 但是不能改善总生存;
2. 使用 3 个月时的 EASL 标准或改良的 RECIST 标准, 最能预测肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼的治疗效果;
3. 将 AFP 水平降低 46% 定为截断点可以最显著的预测肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼的治疗效果;
4. 索拉非尼相关的不良反应出现的种类和严重程度, 与肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼的治疗效果密切相关。

关键词: 肝动脉化疗栓塞; 索拉非尼; 不可切除肝癌; 影像学评价; 甲胎蛋白; 不良反应; 预后

Combination Treatment of Transarterial Chemoembolization Plus Molecular Targeted Agents In Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Efficacy And Prognostic Assessments

Candidate for master: Liu L

Supervisor: Han GH

Department of Liver Disease and Digestive Interventional Radiology, Xijing hospital,

Fourth Military Medical University,

Xi'an 710032, China

Sponsored Programs: 第四军医大学博士课题资助 (×××××)

Abstract

Background AndAims:

A large number of studies have tried to combine sorafenib with TACE for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). However, there have been still absence of proofs, we hoped to summarize the pratice in our center and prove the efficacy of combiantion therapy in unresectable HCC. 1) We firstly conducted this systematic review and meta-analysis to evaluate the safety and efficacy of combination therapy of sorafenib and TACE in the management of unresectable HCC; 2) then we investaiged the suitability of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), European Association for the Study of the Liver (EASL) criteria, and modified RECIST (mRECIST), to select a more suitable criterion for combiantion treatment of TACE and sorafenib; 3) find a assessment criterion based on Alpha-fetoprotein (AFP) response to predict patients' survival; 3) according to sorafenib-related adverse events to assess the response of patients with hepatocellular carcinoma to treatment with sorafenib combined with transarterial chemoembolization.

Methods:

1. MEDLINE, PsycINFO, Scopus, EMBASE, and the Cochrane Library were searched from January 1990 to October 2013 and these databases were searched for appropriate studies combining TACE and sorafenib in treatment of HCC. Two authors independently reviewed the databases and extracted the data and disagreements were resolved by discussion. Effective value and safety were analyzed. Effective value included disease control rate (DCR), time to progression (TTP) and overall survival (OS).
2. A total of 114 consecutive patients with hepatocellular carcinoma receiving combination therapy were retrospectively enrolled. The therapy response at different time points was assessed using RECIST, EASL, and mRECIST. Cox regression analysis and Kaplan-Meier curves were used to assess overall survival (OS) in the responders and nonresponders.
3. 118 HCC patients with baseline AFP levels >20 ng/ml treated with combination therapy were enrolled from May 2008 to July 2012. A receiver operating characteristic curve was used to generate a cutoff point for AFP changes for predicting survival. The AFP response was defined as an AFP decrease rate [$\Delta\text{AFP}(\%)$] greater than the cutoff point. The $\Delta\text{AFP}(\%)$ was defined as the percentage of changes between the baseline and the nadir values within 2 months after therapy.
4. All patients with unresectable HCC who received TACE plus sorafenib therapy at our department between January 2010 and June 2014 were considered. Sorafenib-related adverse events were recorded. Prognostic values were expressed by hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs).

Results:

1. 17 papers were included. In the 10 noncomparative studies, DCR ranged from 18.4 to 91.2%. Median TTP ranged from 7.1 to 9.0 months, and median OS ranged from 12 to 27 months. In the 7 comparative studies, the hazard ratio (HR) for TTP was found to be 0.76 (95% CI 0.66-0.89; $P < 0.001$) with low heterogeneity among studies ($P = 0.243$; $I(2) = 25.5\%$). However, the HR for OS was found to be 0.81 (95% CI 0.65-1.01; $P = 0.061$) with low heterogeneity among studies ($P = 0.259$; $I(2) = 25.4\%$). The common toxicities included fatigue, diarrhea, nausea, hand foot skin reaction (HFSR), hematological events,

hepatotoxicity, alopecia, hepatotoxicity, hypertension and rash/desquamation. AEs are generally manageable with dose reductions.

2. The response rates obtained using EASL (50.6%) and mRECIST (51.6%) were greater than that obtained using RECIST (16.5%) at the third follow-up (median, 94 days; range, 89-102 days) after therapy. The agreement was strong between the mRECIST and EASL results ($k = 0.9$) but weak between mRECIST and RECIST ($k = 0.3$). The EASL and mRECIST responses significantly correlated with survival. Risk reductions of 52% and 50% were observed for EASL and mRECIST responders, respectively, compared with nonresponders. However, no significant association between the treatment response and survival was observed using RECIST. The earliest time to evaluate the response to combination therapy is 3 months (median, 94 days) after therapy.

3. The median follow-up time was 8.8 months (range 1.2-66.9). A level of 46% was chosen as the threshold value for Δ AFP (sensitivity = 53.7%, specificity = 83.3%). The median overall survival was significantly longer in the AFP response group than in the AFP non-response group (12.8 vs. 6.4 months, $P = 0.001$). Multivariate analysis showed that ECOG ≥ 1 (HR = 1.95; 95% CI 1.24-3.1, $P = 0.004$) and AFP nonresponse (HR = 1.71; 95% CI 1.15-2.55, $P = 0.009$) were associated with increased risk of death.

4. Overall, 160 HCC patients were included. Hand-foot-skin reaction (HFSR) (85.6%) and alopecia (85.6%) were the most common adverse events. HFSR (69.3%) was the most common grade 2-3 adverse event. As the type and grade of sorafenib-related adverse events were not restricted, the overall survival was statistically similar between patients with and without adverse events. Patients with fatigue had significantly worse overall survival than those without fatigue (HR=0.692, 95%CI: 0.481-0.995, $P=0.047$). The overall survival was significantly better in patients with grade 2-3 adverse events than those with grade 0-1 adverse events. Patients with grade 2-3 anorexia had significantly worse overall survival than those with grade 0-1 anorexia (HR=0.236, 95%CI: 0.114-0.488, $P<0.001$). Patients with grade 2-3 HSFR had significantly better overall survival than those with grade 0-1 HSFR (HR=2.129, 95%CI: 1.457-3.109, $P<0.001$).

CONCLUSIONS:

1. Combination therapy may bring benefits for unresectable HCC patients in terms of TTP but not OS.
2. Radiologic response according to EASL and mRECIST in 3 months after combination treatment of TACE and sorafenib correlated with survival better.
3. A level of 46% was chosen as the threshold value for Δ AFP as AFP response could predict survival more accurately.
4. Sorafenib related adverse events could predict the survival of patients with advanced-stage HCC after combination therapy.

Keyword : ransarterial chemoembolization; sorafenib; unresectable hepatocellular carcinoma; radiologic response; Alpha fetoprotein; adverse events; prognosis

前 言

原发性肝癌（HCC）是世界上第六大最常见恶性肿瘤，其在肿瘤相关的死亡原因中排第三位。每年大约有超过 700000 人被诊断为肝癌，全球发病率为 16/100000(1)；其中，肝细胞癌占到原发性肝癌的 85%-90%(2)。在中国 HCC 的发病数量几乎占到了全世界总数的 50%，其大部分病因都是因为肝炎病毒的慢性感染。对于早期患者，肝癌切除、肝移植或局部射频消融被认为是激进的治愈性治疗措施，可以使 5 年生存率达到 50%-75%。对于早期肝癌症状不典型，难以引起患者的察觉，因此早期诊断率低，故而只有小部分患者才能接受这些治疗措施，大部分患者在就诊时已处于中晚期。而根据 BCLC 分期，早期和极早期的肝癌患者（BCLC 0 期和 A 期）接受以上的激进性治疗；中期肝癌患者（BCLC B 期）应该接受肝动脉化疗栓塞术（TACE）治疗；晚期肝癌患者（BCLC C 期）需要接受分子靶向药物索拉非尼的治疗；而终末期肝癌患者（BCLC D 期）肝癌患者由于肝功能和身体状况差，只能接受最佳支持治疗。目前，大量的临床研究证实 TACE 联合索拉非尼是治疗不可切除肝癌的一种安全有效的治疗方式，可以使患者更收益。

肝细胞肝癌是一种非常复杂的肿瘤，通常上是因为两个问题融合在一起，即肿瘤本身和潜在的肝硬化。肿瘤治疗效果的评估在确定治疗有效、发现并发症以及指导远期治疗中至关重要。目前，肿瘤治疗的疗效仍然以影像学评估为主，但是，随着研究的深入，越来越多的证据表明，影像学的评估方法存在很大的局限性。首先，影像学评价方法的测量仅局限于边界清楚，形状较为规则的肿瘤，对于弥漫性生长的肿瘤难以进行测量，而对于形状不规则的肿瘤，测量也十分困难；另外，影像学测量平面以及直径的选择较为主观，观察者内和观察者之间可重复性差。因而单独使用影像学评价的方法来预测和判断患者而预后是不充足的，必须寻找一个客观、便于测量的指标判断预后。当前，有研究认为甲胎蛋白在检测和诊断肝细胞肝癌方面具有重要的临床价值，尽管没有大样本的临床研究证实，但为我们探究肿瘤评价提供了重要的信息。甲胎蛋白（AFP）是一种糖蛋白，约 70%的肝细胞肝癌都会产生甲胎蛋白，作为肝细胞肝癌最常见的生物学标记，我们有必要对其进行深入研究。

尽管索拉非尼可以提高晚期肝癌患者的生存时间，但是并不是所有患者都能从索拉非尼的治疗中获益，然而目前为止仍未找到索拉非尼治疗有效的生物学标记；多项研究表明索拉非尼治疗过程中出现的不良反应可能是治疗效果的一个重要的临床预测标记。我们之前在一项多中心的回顾性临床研究中发现，TACE 联合索拉非尼与单纯 TACE 治疗中期肝癌患者，并不能提高患者生存，但是将那些服用索拉非尼之后一个月内出现 2 级以上皮肤性不良反应的患者与单纯 TACE 相比，生存明显提高，也就是说出现皮肤性不良反应是生存的一个重要的预测因素。

第四军医大学西京消化病医院消化科是第一批国建临床重点专科、肿瘤生物学国家重点实验室，学科实力连续五年全国排名第一。消化介入中心（消化七科）是国内较早开展肝脏介入手术的科室，拥有庞大的中晚期肝癌就诊人群，是全国完成 TACE 手术例数最多的单位之一，也是服用索拉非尼最多的单位，同时也是临床资料保存最完整的单位之一，本研究拟通过消化七科临床研究团队对肝癌的治疗以及肿瘤评价资料进行大量的总结分析的基础上，主要运用 4 个研究，从 TACE 联合索拉非尼及治疗中晚期肝癌荟萃分析、肝癌影像学评价、甲胎蛋白评价及不良反应预测评价四个部分对肝癌进行系统的阐述，为评估患者预后提供进一步临床依据。

文献回顾

1.肝癌的病因

近 70%-90%的发展为肝癌患者都存在肝硬化的疾病基础 {3}; 80%的肝癌患者发生在亚洲和撒哈拉以南的非洲地区, 这些地区的主要危险因素是 HBV 感染和黄曲霉素 B1 的接触。而在北美、欧洲和日本, HVC 感染是主要的危险因素, 酒精肝也是重要的病因之一 {4}。在发达地区, HCV 的传播率与肝癌的发病率是平行的。在日本和欧洲的 HCV 的传播比美国早很多, 其肝癌的发生率已经接近于平台期, 有些地区甚至在减少 {5}{6}。然而, 美国肝癌的发病率却在上升 {7}。病毒感染可能与其他危险因素(如非酒精性脂肪肝)存在一定的协同作用, 共同引发了肝癌{6}。据研究报道, 糖尿病也是肝癌发生的一个重要的独立危险因素 {8}。BMI 超过 40 的男性肝癌患者的死亡率是低于 40 的患者的 5 倍 {9}。吸烟也增加了患肝癌的风险, 然而咖啡可减少肝癌发生的风险 {10}{11}。

HBV 慢性感染是发生肝癌的最常见的病因, 超过 50%的肝癌患者均是由 HBV 感染引起的; 尤其是在我国, HBV 感染与肝癌的高发病率密切相关 {3}。乙肝病毒携带者发生肝癌几率是非乙肝病毒携带者的 100 倍 {3}, 而对于发生了肝硬化的乙肝病毒携带者更高。随着病毒定量的增加和感染时间的延长, 肝癌的发生率也在升高, 这表明存在长时间的致癌损害的累积风险 {12}。因为存在乙肝病毒整合引起的 DNA 损害, 隐匿性的 HBV 感染也增加肝癌发生的风险。乙肝疫苗接种预防 HBV 相关的肝癌发生。在台湾, 全地区的婴幼儿接受乙肝疫苗接种, 6-9 岁的儿童肝癌发生率从 1974-1984 年 的 0.52/100000 发生率下降到 0.13/100000 {13}。如果是慢性乙肝病毒感染, 抗病毒治疗可减少病毒复制, 延缓肝癌的发展和肝癌的发生 {14}。

丙肝肝硬化患者发生肝癌的年发生率为 3-5% {15}; HCV 感染的预防主要靠避免接触已感染患者的血液。通过使用抗病毒药物终止从急性期发展为慢性感染, 最终发展为肝硬化的过程能减少肝癌的发生 {16}。但如果已经发展成为肝硬化, 即使再接受抗病毒治疗, 肝癌的发生危险仍然持续存在 {16}。有研究发现干扰素可预防肝硬化肝癌的发生, 但是随机对照研究中, 长时间的干扰素治疗不影响疾病的进展

和慢性 HCV 感染和重度纤维化的病人发展为肝癌的可能性 {17}。嗜酒是肝癌的重要危险因素，可与 HBV，HCV，或者两者同时感染起协同作用。此外，HIV 感染也是引起肝癌的危险因素 {15}。

2.肝癌的诊断

肝癌的诊断主要靠血清学检查（如 AFP），影像学方法和病理活检的手段。其中，主要靠影像学和病理活检{18}。在增强 MRI 或者 CT 观察到肝硬化结节 $>1\text{cm}$ ，肝癌的高危人群中出现动脉期强化，静脉期或者延迟期减弱的“快进快出”特异性现象{18}。由于肿瘤仅靠动脉供血，而周围肝脏组织由静脉和动脉双重供血，可以通过影像学观察到在动脉期肿瘤比周边肝组织更加强化的现象。相反，在静脉期周围肝脏组织比肿瘤更加强化的现象。这种特殊的影像学表现在诊断肝癌上，尽管敏感性有限，但是其特异度几乎达到 100%{19}。如果缺乏这种典型的影像学表现，就需要依靠病理活检来诊断肝癌。而病理活检的特异性不高于超声造影。如果组织学出现分化较高的肝癌，或者相对晚期的肝癌是很容易区分的。然而，在组织学上小结节可能是极早期肝癌也可能是低分化或者高分化的异生结节。在影像学 and 形态学上，不同时期的肝癌表现是不同的。由于肿瘤血管发育不全，这些极早期的肝癌大多数是乏血供的。高分化结节也是如此。高分化结节可能出现脂肪组织，微血管侵犯比较少见。恶性肿瘤可能侵犯基质细胞（汇管区的肝细胞），穿刺针有可能穿不到恶性肿瘤组织{21}。进展期肝癌很少出现分化良好的组织，包膜界限清楚，可能存在微血管侵犯。热休克蛋白-70，磷脂酰肌醇聚糖-3，谷氨酰合成酶，网格蛋白重链的免疫组化分析可进一步确定肝癌的诊断。由于增强 CT 或者 MRI 诊断肝癌具有很高的特异性，因此，对于多数病人来说，病理活检诊断并不再是必不可少的 {20}。有些学者建议为了科学研究的目的，所有的病人均应行穿刺活检作为诊断手段。但是这需得到病人的知情同意。

当前的肝癌诊断策略如图 1。

- 1) 若结节 $<10\text{mm}$ ，可能不是肝癌，需要经过 3-6 个月间隔时间进行再次检查，如果 2 年内没有增大，则可以转为常规的检查。
- 2) 若结节 $>10\text{mm}$ ，诊断为肝癌的可能性较大。如果增强 CT 或者 MRI 出现典型的肝癌影像学特点，即可诊断，不需其它的诊断手段进一步证实。如果影像学特点不典

型，则需其它的影像学方法，或者采集穿刺样本进行活检分析。因为很难区分小肝癌和异常结节和存在取样的偏差，穿刺活检的阴性结果并不能排除肝癌诊断。如果高度怀疑肝癌，需进行第二次穿刺。如果不怀疑，需隔段时间再进行穿刺观察是否有变化 {18}。

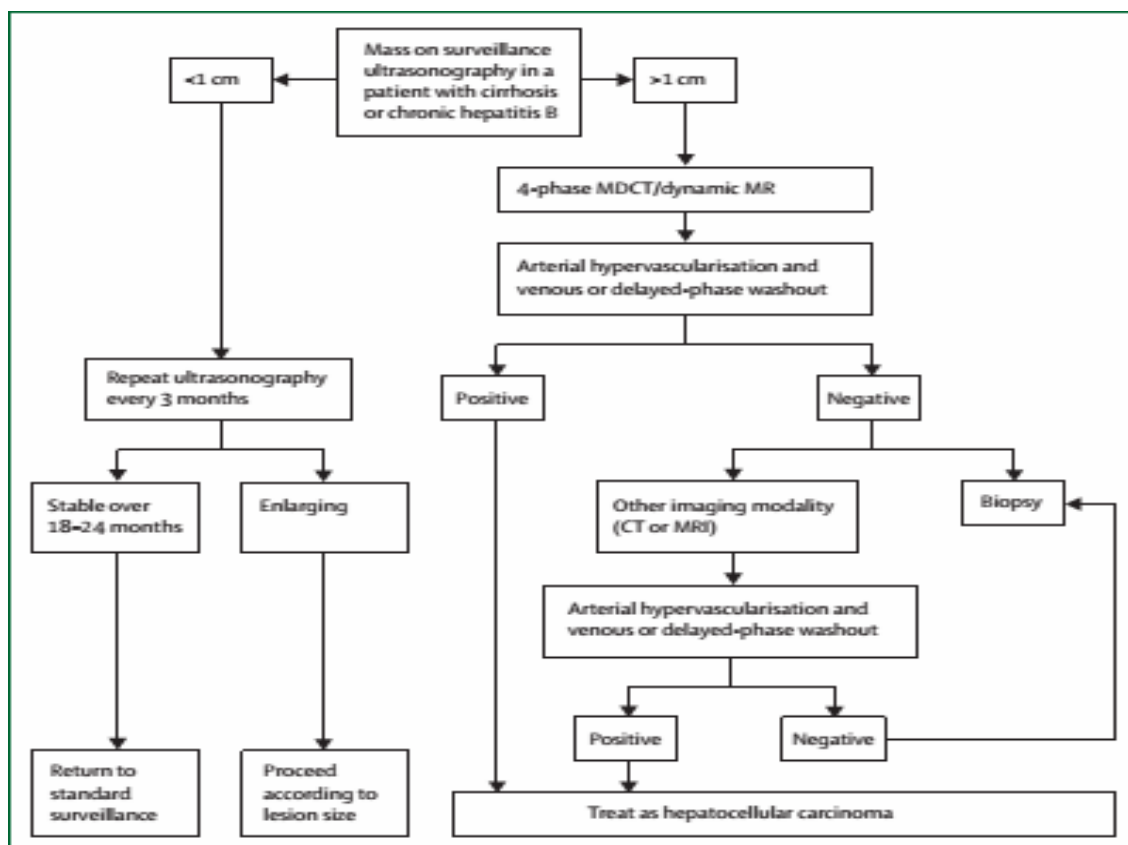


图 1

3.肝癌的治疗

目前存在许多肝癌分期系统，比如 CLIP 评分系统，Okuda 分期系统，JIS 评分系统，BCLC 分期系统，HKLC 分期系统，Tokyo 评分系统，CUPI 评分系统等{22-28}。大多数分期系统是根据临床，影像学，病理学和生存之间的关系，最终组成一个评分或者源于 COX 回归模型多变量分析。一些分期系统，如 CLIP 评分能预测病人的预后，特别是对于晚期肝癌病人。Morris Sherman 等认为分期系统的特点为首先在某个特定分期内，有足够多相似的患者属于这个阶段，他们的生存大多相似；其次，根据病人特点选择治疗手段 {29}。目前在这些分期系统当中，只有 BCLC 分期系统和 HKLC 分期系统不仅可以判断肝癌患者的预后，而且能指导治疗决策 {23-24}。

BCLC 分期系统 (图 2) 是被美国肝病学会 (AASLD) 和欧洲肝病学会 (EASL) 推荐的目前应用最广的分期系统。根据 BCLC 分期系统, 极早期和早期肝癌包括单个肿瘤 $<3\text{cm}$ 或者少于 3 个肿瘤且最大径 $<3\text{cm}$ (无血管侵犯和肝外转移, 肝功能良好) 的病人。他们可能从手术切除, 肝移植, 射频消融等治愈性治疗中获益。中期肝癌病人的特点是没有出现肿瘤相关的症状, 体积较大的多结节肝癌, 不伴有血管侵犯和肝外转移。如果肝功能保存良好, 可从 TACE 中获益。晚期肝癌包括血管侵犯肝外转移, 或者存在肿瘤相关的症状 (ECOG 评分 1-2 分)。多激酶抑制剂索拉非尼是目前唯一能够延长晚期肝癌患者生存时间的标准治疗。终末期肝癌包括肝功能极差 (Child-Pugh C, 或者 MELD 评分极高), 或者明显的肿瘤相关症状 (ECOG >2) 需接受最佳支持治疗。

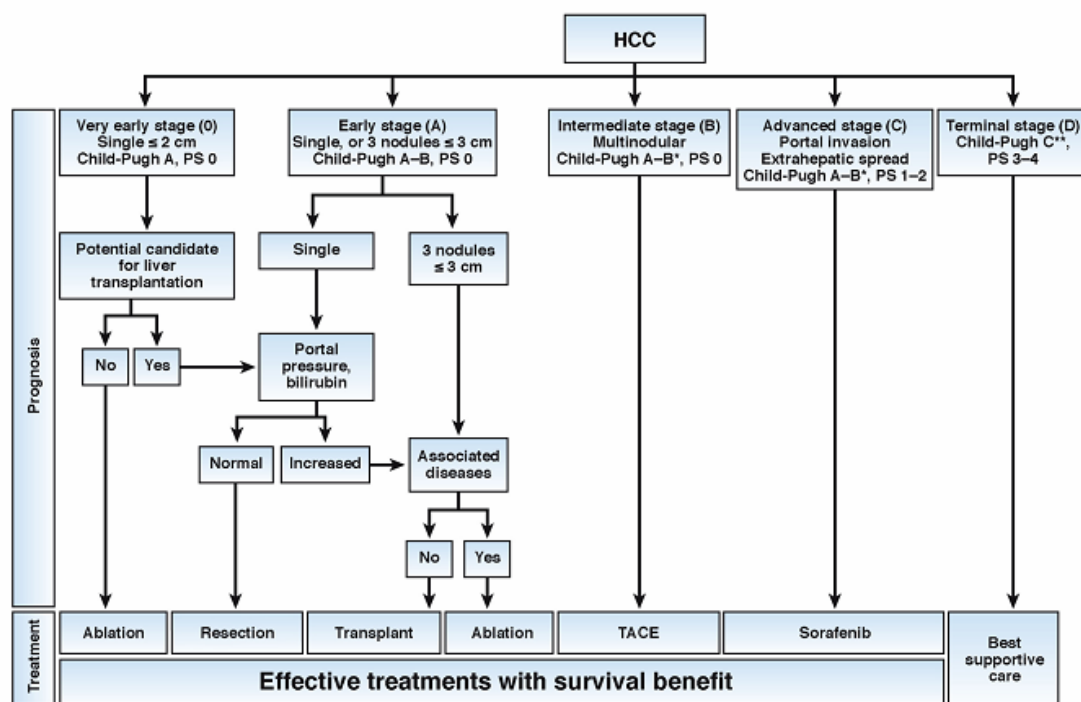


图 2

3.1.BCLC A 期

对于早期肝癌患者, 接受手术切除或者肝移植治疗能达到比较的疗效, 5 年生存率达到 60-80%, 是肝功良好、没有临床意义的门脉高压的早期肝癌患者的一线首选治疗 [18] [30]。对于选择哪种治疗手段主要根据对中期或者长期生存的预测。由于肝功能并不能完全由 Child-Pugh 评分反映出来。无论有无肝癌, 临床意义的门脉高

压都提示患者预后较差,对死亡率和并发症都产生消极的影响 {31}{32}。肝移植是具有临床意义的门脉高压患者的首选治疗 {18}{30};米兰标准之内的患者接受移植治疗 5 年生存率能达到 70% {33};而因并发症不能进行手术切除的患者,可以接受射频消融治疗从而可以达到类似切除的疗效{18}{30}。

米兰标准(单个结节<5cm 或<3 个结节且每个结节都<3cm,没有血管侵犯)是病人接受肝移植治疗的金标准。Meta 分析表明米兰标准之内的肝移植患者接受治疗的生存时间比超米兰标准的生存时间长 {34}。许多研究者认为米兰标准过于严格,能接受肝移植的患者太少,因此提出了 UCSF 标准,杭州标准等其它的标准。

移植后生存可以通过肿瘤的大小和数目的不同组合的连续性函数来预测。Up-to-7 标准之内且无微血管侵犯的病人经肝移植后也能达到米兰标准内的水平 {35}。但是此病理学为基础的标准需要使用影像学发现进行前瞻性验证。AFP 被报道能提高米兰标准的预测能力{36-38},或者 AFP 联合肿瘤总体积(以 115cm³为界值)而不是肿瘤大小和数目。一般来说,等待接受肝移植的肝癌患者若 AFP>200ng/ml 预后明显较差,特别是 AFP 每月稳定增长>15ng/ml 提示移植后再发肝癌的风险{38}。

目前,肝移植最大的缺陷在于器官缺陷。手术切除,射频消融,化疗栓塞,放疗栓塞等可作为常见的避免出现不可接受的进展的手段。然而,仅少量的数据支持这种方法。降级治疗是通过其他的治疗手段降低肿瘤负荷以达到可接受的标准{39}。大多数治疗计划都是使用 TACE 将肿瘤负荷降到米兰标准之下,这种状态一般维持在 3-6 个月。

射频消融(RFA)是目前的一线治疗 {18}{30},微波消融的使用也越来越广泛。无水酒精注射完全控制局部病灶,但当存在小的活性病灶时,无水酒精注射仍然能达到完全缓解。对于单个肿瘤且<2cm,以上的消融手段都能取得相同的效果,而门脉高压是唯一的影响以后的因素{40}{41}。对于≤3cm 的肿瘤,射频消融的效果可以与外科手术切除相似。两者都可考虑为一线治疗,具体选择方法是根据患者年龄,并发症,和肿瘤的位置等因素综合考虑的 {42}。对于肿瘤>3cm,或者多结节的肝癌患者,射频消融的失败率也会随着肿瘤的大小增大,数目增多而增加。而对这些病例(单个肿瘤),手术切除的效果可能更好{43}。虽然有人提出射频消融联合 TACE 治疗,但是迄今仍没有强有力的证据来支持。肿瘤≤3cm 的患者,尽管切除能更好的控制局部病灶,射频消融与切除术后的复发率基本相同。

已经证实肿瘤大小、数目、肉眼或者显微镜下的血管侵犯、以及低分化肝癌是复发的预测因素。早期复发（<2 年）可能是由于肝内转移病灶，而晚期复发主要可能由于肝内新发病灶存在{18}{30}。目前仍没有有效的方法来减少复发，也没有移植术后更优先的免疫抑制方案。

3.2. BCLC B 期

BCLC B 期肝癌患者应该考虑 TACE 治疗{18}{30}。随机对照实验和 meta 分析表明 TACE 能明显延长患者的中位生存时间，使得 3-年生存率达到 26%{44-46}。并不是所有的中期肝癌患者都能从 TACE 中获益。有专家提出 TACE 的绝对或者相对的禁忌症，包括肿瘤负荷（肿瘤>10cm）和肝功能恶化 {47}。既往的研究认为，最佳适合接受 TACE 的人群是无肿瘤相关症状，单个或者数个结节，且不伴有血管侵犯或者肝外转移的患者 {18}{30}{48}。这些患者中，选择性 TACE 是容易耐受的且能达到良好的应答率。与传统 TACE 相比，DEB-TACE 也能达到良好的效果。虽然患者生存没有明显延长，但是经 DEB-TACE 治疗的患者不良事件发生率减少 {49}。一项 2 期的随机对照研究表明多柔比星相关的不良事件明显减少{50}。随后意大利的实验也得到类似的结论{51}。

需要强调一点就是 TACE 的作用主要依靠完全阻塞肿瘤血管，如果部分阻塞肿瘤血管，TACE 的效果可能会有限 {52}。目前，TACE 的使用也面临许多问题 {47}。第一，什么时候停止 TACE。根据肿瘤学观点，疾病进展就意味着治疗失败。但是，对于局部治疗，有些进展（原有活性病灶增大或者肝内新发病灶）可以再接受治疗。因此，提出了不可治疗的肿瘤进展。出现以下情况就不能再进行 TACE 治疗：1）两次 TACE 之后仍未引起明显的坏死；2）初次应答的病灶进展后接受后续治疗未引起明显的坏死；3）初次 TACE 后出现重要的进展（满肝弥漫，血管侵犯，肝外转移）；4）再次治疗安全性差，如肝功差。根据临床或者生物检查的指标建立的评分系统{53}（如 ART score）也可判断是否适合接受再治疗。需要指出的是如果再治疗时患者一般情况差，初次治疗时患者的一般情况可能也差，不适合进行 TACE 治疗。

如何评价 TACE 引起的应答是个关键的问题。TACE 的目的主要是引起肿瘤活性组织的坏死，而这不一定会引起肿瘤大小的减小。因此，根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）标准，通过测量肿瘤直径大小的变化情况来判断肿瘤的应答{54}。尽管

广泛的肿瘤坏死最终导致肿瘤减小，但可能需要几个月时间才能从 RECIST 标准反应出来。因此，需要其它方法更早的评价肿瘤应答。由于肿瘤坏死可通过影像学特征反应（如肿瘤不出现强化），根据残存的组织程度测量肿瘤坏死程度提出肿瘤应答标准的修改版，如 2001 年提出的 EASL 标准{55}和 2009 年提出的 mRECIST 标准{56}。许多研究表明 TACE 术后肿瘤应答与患者的预后有关，有应答的中位生存时间明显 高于没有应答的患者{57-60}。但是既往的研究均没有采用时间依赖的变量分析，因此需要进一步的研究来证实。

3.3. BCLC C 期

索拉非尼是能减少细胞增生和血管形成，增加细胞凋亡的一种多激酶受体抑制剂 {61}。在 SHARP 研究中，索拉非尼能将患者的死亡风险降低 30%（中位 OS：索拉非尼组 10.7 月 VS 安慰剂组 7.9 月）。而在东方实验中，患者的生存明显比西方的短（索拉非尼组 6.5 月 VS 安慰剂组 4.2 月），因为入组时晚期肝癌患者相对较多{62-63}。索拉非尼能明显的延缓肿瘤进展，能明显减小肿瘤负荷。最常见的不良事件包括手足皮肤反应，腹泻，高血压等，且在亚洲人群中发生率较高。有近 30% 的患者因为不良反应而终止治疗。但是，不良反应的出现可能提示患者预后较好{64}。

索拉非尼是肝癌的一种系统性治疗方式，是 BCLC C 期肝癌患者的一线治疗手段。对于不能接受治愈性治疗或者局部治疗的 BCLC A 期或者 B 期的患者或者出现不可治疗的进展时，可根据治疗分期迁移，选择索拉非尼进行治疗{18} {30}。

3.4. BCLC D 期

BCLC D 期没有良好的治疗策略，因为这部分病人预后较差，因此应该接受最佳支持治疗{18} {30}。

尽管 BCLC 分期系统是目前最常用的分期系统并为临床实践提供指导，BRIDGE 研究发现许多中心并不是完全按照 BCLC 分期系统来进行选择治疗，如对于晚期肝癌患者，大多数是接受 TACE 治疗。针对各地区肝癌的病因，肿瘤负荷等不同，许多学者提出不同的治疗策略，如放疗栓塞（TARE）、索拉非尼联合 TACE 等。

放疗栓塞是基于向血管中注入包含有放射性核素 Y-90 的微球，这种微球能释放半衰期很短（2.67 天）的 β 射线，能有限的渗透入组织（平均深度仅 2.5mm，最大深度 11mm）{65}。多项前瞻性研究评估了 TARE 的效果，经 TARE 治疗后肿瘤坏死

和患者生存均得到比较理想的结果{66-70}。然而目前没有随机对照研究来评估放疗栓塞引起的生存获益。许多不适合接受 TACE 治疗的中期肝癌病人将 TARE 作为一线治疗。Salem 等回顾性的比较了无血管侵犯或肝外转移且仅接受 TACE 或者 TARE 治疗的患者的结局。此单中心研究纳入了同一时间段的中期肝癌（TACE 组：50%；TARE：53%）或者晚期肝癌（TACE 组：39%；TARE 组：35%）患者，而治疗的选择是根据多学科讨论得出的。两组之间中位 OS 没有明显差异（TACE 组：17.4 月 versus TARE 组：20.5 月； $P=0.23$ ）。对中期肝癌患者进行亚组分析时，多因素分析 TARE 组的死亡风险为 0.86（95%CI 0.5-1.47； $P=0.579$ ）{67}。最近，Mazafferro 等也报道了 52 例患者接受 TARE 治疗的结果，其中含 17 例中期肝癌，其中位生存为 18 月（95%CI 为 12-38 月）{70}。因此，TARE 可考虑为中期肝癌患者的替代治疗，特别是不适合接受 TACE 或者索拉非尼治疗的患者。然而，需要进一步的前瞻性的高质量随机对照研究来证实。

由于 Y-90 是主要的抗肿瘤药物且被小微球包裹，不会引起潜在的缺血。因此，TARE 相对于 TACE 而言，引起的栓塞术后综合征几率较低。尽管患者对 Y-90 的耐受性较好，但是也不能完全避免不良反应，特别是对非靶向器官的辐射。Y-90 也会引起潜在的肝脏毒性伤害，比如 REILD {71-72}，临床表现以黄疸，中量腹水，轻中度谷氨酰胺转移酶和碱性磷酸酶升高为主。此外，TARE 技术操作的复杂性也限制其成为肝癌的标准治疗。

TACE 是中期肝癌的标准治疗，但是 TACE 的长期疗效并不能令人满意，至少 80% 的患者最终进展，且 TACE 存在许多禁忌症。特别强调的是，中期肝癌患者因为肿瘤负荷，肝功能，体能状况不同而导致个体间异质性较大，并不能让每一位患者都能从 TACE 中获益。因此，需要更进一步的治疗方法来延长患者的生存。索拉非尼是一种多激酶抑制剂，是指南推荐的晚期肝癌患者的标准治疗。目前，有专家建议将 TACE 失败或者不耐受的中期患者接受索拉非尼治疗；同时也有专家推荐在 TACE 治疗中期肝癌的基础上联合索拉非尼的应用。

TACE 能引起肿瘤组织缺氧坏死，同时也能升高许多血管生长因子，如 VEGF 和 IGF-2，可促进肿瘤生长。而索拉非尼是 VEGFR 抑制剂，可阻止其带来的肿瘤生长效应 {73}。此外，TACE 术后可使肿瘤血管阻塞，特别在多次 TACE 之后。而有研究认为索拉非尼可使得肿瘤血管正常化，因此可使 TACE 化疗药物的效果得以持续。

以上也是索拉非尼联合 TACE 治疗不可切除肝癌的理论基础。

目前,已经有很多研究探索了 TACE 联合索拉非尼在现实中的应用。然而,对于联合治疗的效果仍然存在争议。但是,联合治疗被认为是“真实世界”的临床实践,GIDEON 研究纳入了超过 3200 例联合治疗(序贯或者连续)的患者 {74}。如果联合治疗被证实是一种有效的治疗方式,其将会成为一个新的治疗手段应用于临床实践。

4.肿瘤评价

肝细胞肝癌(HCC)是一种非常复杂的肿瘤通常上是因为两个问题融合在一起,即肿瘤本身和潜在的肝硬化。巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期的出现,使得患者在接受治疗时医生会有一个很好的选择判断:根据 BCLC 分期, BCLC 0 期和 A 期接受激进性治疗,包括肝移植、肝切除和射频消融术; BCLC B 期接受肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗; BCLC C 接受分子靶向药物索拉非尼治疗; BCLC D 期只能接受最佳支持治疗(1, 2)。

经肝动脉化疗栓塞(TACE)是选择性的将化疗药物和栓塞材料经导管注入肿瘤的供血动脉,这是一种治疗肿瘤体积大、肿瘤数目多、不能切除肝癌患者的一种方法;化疗药物和栓塞材料注入肿瘤血管后能够引起肿瘤的坏死(3)。经肝动脉化疗栓塞将注入化疗药与栓塞肿瘤血管联合起来,是唯一一种可以使患者能够生存获益的方法(4, 5)。有 50%的患者可以达到客观反应,并且有明显的肿瘤组织坏死,从而达到生存获益(6)。在 TACE 首次治疗成功之后,被治疗的肿瘤可能会出现血管的再生,可以再次接受 TACE 治疗。但是长期来看,控制肿瘤的生长能力是有限的,因此 TACE 只是一种姑息性治疗(7)。目前为止,没有一种有效的方法可以治疗初次就诊段为晚期肝癌或者治疗失败后进展为晚期肝癌的患者。肿瘤生长和扩散的分子机制是分子靶向药物阻断这些分子旁路的作用机制;根据这一个旁路,出现了许多抑制性的药物,而索拉非尼被证明是唯一一个能够使晚期肝癌患者生存获益的药物。这是一种口服的多激酶抑制剂,能够阻断 Raf 信号通路,以及血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF),以及 c-Kit 基因,具有抗肿瘤生长和血管生成的作用,能够延缓肿瘤的进展。在 SHARP 研究当中(8),索拉非尼治疗组的中位生存时间为 10.7 个月(95%CI: 9.4-13.3)明显优于安慰剂对照组的 7.9 个月(6.8-9.1),风险比

为 0.69 (95%CI: 0.55-0.87, $P<0.001$)。生存时间的延长还表现在进展时间的延缓, 索拉非尼治疗组 5.5 个月, 而安慰剂组 2.8 个月 ($P<0.001$)。索拉非尼治疗组不良反应的发生率为 80%, 而安慰剂组不良反应发生率为 52%, 主要都是 1 级和 2 级的不良反应。最常见的不良反应是消化系统不良反应和皮肤型不良反应; 由于不良反应导致的停药索拉非尼组占 38%, 而对照组占 37%。同样的结果也出现在亚太研究当中(9); 另外在一项探索其不良反应的大于 1500 人的 4 期临床研究中也得到了相近的结果(10)。这些研究结果为索拉非尼成为晚期肝癌的标准治疗奠定了基础并且为索拉非尼作为其他治疗方法的后继治疗和联合治疗创造了条件(11-13)。TACE 导致的缺氧诱导了缺氧诱导因子的表达, 缺氧诱导因子上调了血管内皮生长因子 (VEGF) 和血小板源性生长因子 (PDGF), 促进了肿瘤血管的生长(14, 15)。使用抗血管生成治疗联合经肝动脉栓塞可以减小肿瘤体积、降低血管密度, 从而与单纯栓塞相比延长生存(16)。然而联合治疗并不是简单地将二者同时运用, 而必须充分考虑两者联合的时机以及预后的评价方法。在 Kudo 等人的研究当中充分反映了联合治疗的时机与疗效的关系(17)。该研究随机地将不可切除的肝癌患者随机分为索拉非尼组和安慰剂组, 两组患者均在化疗栓塞后的 1-3 个月开始服用索拉非尼, 然而结果并没有发现索拉非尼给患者带来的生存获益。索拉非尼治疗组的中位至疾病进展时间为 5.4 个月, 而安慰剂组中位至疾病进展时间为 3.7 个月 ($P=0.252$)。该研究结果可能的原因是索拉非尼的使用时间太晚, 难以在早期控制 TACE 带来的负面效应, 因而削弱了联合治疗的效果。Strebel 等人提出了 3 种联合治疗的模式: 1) 序贯治疗, 即 TACE 结束后使用抗血管生成药物; 2) 间断治疗, 即抗血管生成药物在栓塞期间暂停, 其他时间持续服用; 3) 连续治疗, 即在 TACE 治疗期间连续型使用抗血管生成药物; 前两种方法主要是为了避免在侵入性治疗后导致的出血风险, 因此在 TACE 或 TAE 治疗期间不使用抗血管生成药物; 但是 Kudo 等的研究证实, 序贯治疗并不能够提高联合治疗的效果; 因此后两种治疗方法可能是联合方式合适的方法, 然而目前仍然缺乏这方面的数据支持。(18)

肿瘤治疗效果的评估在确定治疗有效、发现并发症以及指导远期治疗中至关重要。直至最近, 肿瘤治疗的疗效仍然以依赖于测量靶病变最大直径的 RECIST 标准评估(19)。但是, 越来越多的证据表明, 使用 RECIST 标准评估并不是检测肝细胞肝癌疗效的最佳方法(8, 20-25)。对肝细胞肝癌有效的局部治疗及靶向治疗的目标是引

起肿瘤坏死(26, 27)。据此, 美国肝脏病学协会及欧洲肝脏病学协会已经提倡制定一些更好的肝细胞肝癌疗效评估方法(22, 28)。两者对疗效评估体系的建议都集中在可减轻的肿瘤负荷上。而肿瘤负荷则需要通过影像学检查对比增强区域来确定。Gillmore 及其同僚所进行的研究表明, 在进行 TACE 治疗后的随访评估中, EASL 标准与改良 RECIST 标准评估有反应与总生存存在独立联系(29)。一些研究表明, 在接受 TACE 或者索拉非尼单项治疗的患者中, 总生存与这些新近提出的评估标准所定义的有反应之间的联系比旧标准更为密切。然而, 很少有研究能够明确这些评估所能带来潜在判断预后价值的具体早期时限(29-33)。索拉非尼与 TACE 联合治疗已经被认为是治疗不可切除肝细胞肝癌的新方法, 也有研究表明, 这种治疗方法在治疗肝细胞肝癌患者中表现出良好的安全性及较高的疾病控制率(34-38)。遗憾的是, 这种肝细胞肝癌的治疗方案尚且没有与之相称的简单可行的影像学反应评估标准, 这就使得各个不同的研究之间在评价肿瘤反应率以及进展时间方面存在差异, 因此需要探究并寻找一个更加适合 TACE 联合索拉非尼治疗肝细胞肝癌的影像学评价标准。

尽管目前对于肿瘤治疗效果的评价方法主要是以影像学评价方法为主, 然而影像学的评估方法存在很大的局限性(19, 28)。首先, 影像学评价方法的测量仅局限于边界清楚, 形状较为规则的肿瘤, 对于弥漫性生长的肿瘤难以进行测量, 而对于形状不规则的肿瘤, 测量也十分困难; 另外, 影像学测量平面以及直径的选择较为主观, 观察者内和观察者之间可重复性差(39)。因而单独使用影像学评价的方法来预测和判断患者预后是不充足的, 必须寻找一个客观、便于测量的指标判断预后。尽管目前对于肝细胞肝癌的诊断主要依靠各种影像学方法(例如: 超声、MRI 以及 CT)和肿瘤标记物(例如: AFP 和 DCP)。甲胎蛋白(AFP)是一种糖蛋白, 约 70%的肝细胞肝癌都会产生甲胎蛋白, 作为肝细胞肝癌最常见的生物学标记, 很多研究都认可甲胎蛋白在检测和诊断肝细胞肝癌方面的价值(40, 41)。从这个角度来讲, 也可以利用 AFP 治疗前和治疗后的变化情况来评价肿瘤对治疗的反应和判断患者预后。最近, 一些研究一致指出, 甲胎蛋白反应与接受局限性治疗存世和系统性化疗患者总生存的延长具有相关性(42, 43); 然而, 在不可切除肝癌的患者接受 TACE 联合索拉非尼的治疗, 甲胎蛋白和预后的关系仍然没有一个探索性的研究。

尽管根据 SHARP 研究和 Asia-Pacific 研究, 索拉非尼可以提高晚期肝癌患者的生存时间, 然而目前为止仍未找到索拉非尼治疗有效的生物学标记来选择索拉非尼

敏感的人群；多项研究表明索拉非尼治疗过程中出现的不良反应可能是索拉非尼治疗有效的临床标志。Vincenzi 等发现在索拉非尼治疗过程中，出现皮肤性不良反应的患者肿瘤控制率为 48.3%，而未出现皮肤性不良反应的患者为 19.4%。从至疾病进展时间来看，出现皮肤性不良反应患者的中位至疾病进展时间为 8.1 个月，而另外一组患者为 4.0 个月，也就是说皮肤性不良反应可能是索拉非尼治疗有效的一个临床标记(44)。另外，在 Cho 等的研究当中，出现手足皮肤反应、腹泻，无门脉癌栓和肝外转移与预后良好密切相关，也就是说，晚期肝癌患者在索拉非尼治疗的过程当中如果出现手足皮肤反应和腹泻，预示索拉非尼治疗有效(45)。在 Bruix 等人的一项 147 例的前瞻性队列研究当中，60 天内出现皮肤性不良反应并且需要剂量调整是影像学应答和生存的独立预测因素，并在地标分析中证实了这个观点(46)。因此，索拉非尼治疗过程中出现不良反应不应该被认为是一种不好的事件，从而停止索拉非尼的继续治疗，反而应该坚持接受索拉非尼的治疗。另外，我们在一项多中心的回顾性临床研究中发现，TACE 联合索拉非尼与单纯 TACE 治疗中期肝癌患者，并不能提高患者生存，但是将那些服用索拉非尼之后一个月内出现 2 级以上皮肤性不良反应的患者与单纯 TACE 相比，生存明显提高，也就是说出现皮肤性不良反应是生存的一个重要的预测因素。

研究二为了给影像学评估方法在联合治疗中的早期运用提供临床证据，我们对 114 名在我院接受治疗的不可切除肝细胞肝癌患者使用 RESICT，EASL 及改良 RECIST 标准在多个早期时间点进行疗效评估。我们力求确定一个可以准确评估疗效的最早时间、明确不同评估标准间区别、将早期疗效与总生存相联系并能够筛选出用于早期评估联合治疗效果的合适标准；研究三旨在探究甲胎蛋白反应在评估正在接受联合治疗的不可切除的肝细胞肝癌患者方面的价值，以及探究 AFP 反应与放射学评估之间的相关性；研究四评价了索拉非尼相关不良反应在预测 TACE 联合索拉非尼治疗不可切除肝癌患者的生存的价值。

正文

研究一 索拉非尼及 TACE 联合治疗不可切除的肝细胞肝癌：系统综述及 Meta 分析

1 方法

1.1 相关研究的选择及入排标准

我们考虑了所有检验索拉非尼与 TACE 联合用于治疗不可切除肝细胞肝癌患者有效性和安全性的研究。对电子数据库的筛选为 MEDLINE (January 1990 to October 2013), PsycINFO(January 1990 to October 2013), Scopus (January 1990 to October 2013), EMBASE (January 1990 to October 2013), 和 Cochrane Library (Issue 10 of 12, October 2013)。检索词为：“transarterial chemoembolization” 或 “TACE” 或 “chemoembolization” 和 “hepatocellular carcinoma” 或 “HCC” 或 “liver cancer” 或 “liver tumor” 或 “hematoma” 和 “sorafenib”。检索仅限于英文原文及各种出版物上发表的研究。我们也筛选了检索文献的参考文献，当与 meta 分析相关的关键信息缺失时，我们与其作者联系，获取文献中缺失的信息。系统综述和 meta 分析的流程图由 PubMed 开发并由其他电子数据库认可，详见图 3；

入选标准：

- 1) 对索拉非尼联合 TACE 治疗晚期/不可切除肝细胞肝癌患者进行描述的临床试验；
- 2) 临床试验只纳入成人患者；
- 3) 文献中报道了疾病进展时间、总生存及肿瘤反应结果的测量或毒性反应；

排除标准：

- 1) 临床试验中描述了索拉非尼联合 TACE 治疗肝细胞肝癌患者的临床价值与仅用索拉非尼治疗的效果的比较；
- 2) 非英语报道被排除；

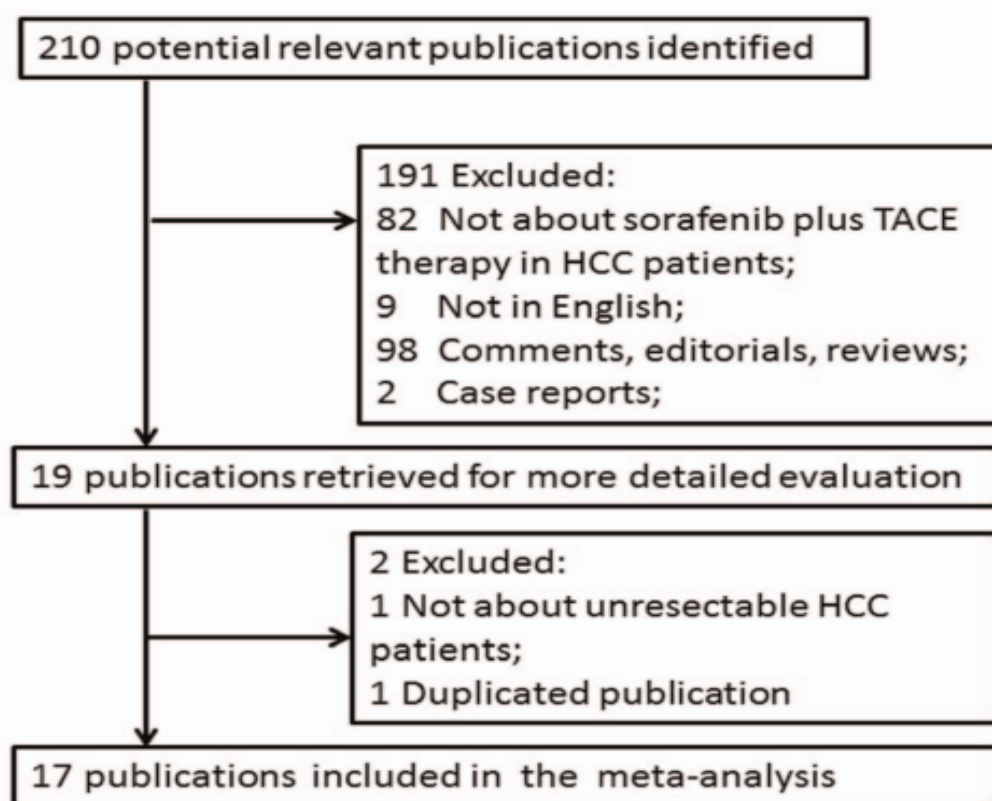


图 3

1.2 定义及其标准化

TACE：数据来自与传统珠的 TACE（DEB-TACE）相关的文献综述中。近期的一项系统综述就 DEB 在治疗肝细胞肝癌患者方面收集了充足的数据，以支持其作为一种治疗中期肝细胞肝癌患者的安全有效的化疗栓塞方法，但是其相对于 c-TACE 的优越性仍需要更为有力的证据。

索拉非尼：索拉非尼是第一种由 FDA 批准的治疗晚期肝细胞肝癌的全身治疗药物。然而，注射索拉非尼的时间安排仍不统一。根据目前的数据，一部分研究中患者接受索拉非尼注射早于第一期 TACE 治疗，而在其他研究中，索拉非尼治疗的开

始则晚于 TACE 治疗。

对照性研究：本研究中涉及的对照性研究均是关于索拉非尼与 TACE 联合治疗肝细胞肝癌患者的临床价值与仅接受 TACE 治疗的有效性的比较。

疾病控制率：（完全缓解+部分缓解+病情稳定）/总人数

1.3 数据提取

我们的两名研究人员独立地选读了可能符合要求的研究的题目和摘要，并随后审阅全文以确定这些文献是否符合纳入标准。同时由他们对排除某些研究的原因进行记录。三名研究人员使用数据提取表独立提取数据（研究的特点和结果）并将收集的数据录入 STATA12.0，当两名审阅者出现意见分歧时，所有审阅者进行讨论并得出一致结论。

1.4 数据收集

我们收集了以下数据和信息

- 1) 基础研究信息，如标题、发表年份、作者、国家和研究类型。
- 2) 研究群体的特点（如：患者的数量、Child-Pugh 评分、全身功能状态、肝细胞肝癌的分类及患肝炎的情况）。
- 3) 治疗的特点，包括索拉非尼注射及 TACE 治疗的时间安排。
- 4) 治疗的有效性特征，如疾病控制率，疾病进展时间和总生存
- 5) 治疗中毒性反应的总结

1.5 数据分析

根据 Cochrane 干预措施系统综述手册，使用 STATA12.0 进行 meta 分析。不同研究的疾病进展时间和总生存通过风险比联系起来。若不能通过作者获取数据，则使用其图表中的测量方法。I² 数值用于计算各研究间的异质性。若 I² 小于 50%，则进行固定效应 meta 分析；若 I² 值大于等于 50，则进行随机效应 meta 分析。

2 结果

2.1 纳入的研究

本研究的流程图如图 3 所示。最终共有 17 例研究符合我们的入选标准并被纳入研究。纳入的对照及非对照研究的具体特征列举于表 1 及表 2 中。10 例非对照研究共纳入 676 名不可切除的肝细胞肝癌的患者（见表 1），其中包括 6 例 II 期研究、2 例 I 期研究及 2 例回顾性研究。单个研究的患者数量在 14-222 名之间变动。所有的患者疾病的严重程度都为 Child-Pugh 评分 A 或 B 级。

表 1. 非对照研究评价联合治疗不可切除肝癌的疗效的基线特点

作者（年份）	研究设计	样本量	CPS	BCLC	ECOG	肝炎
Erhardt 等 2009	II 期	38	≤8 分	NA	0-2	NA
Dufour 等 2010	I 期	14	A=93% B=7%	B = 64% C = 36%	0 = 93% 1 = 7%	HCV = 29%
Cabrera 等 2011	II 期, 前瞻性	47	A=72% B=28%	B = 81% C = 19%	0 = 75% 1 = 25%	HCV = 60%
Lee 等 2011	II 期, 前瞻性	59	A=93% B=7%	B=100%	NA	HBV = 88%
Pawlik 等 2011	II 期, 前瞻性	35	A=89% B=11%	B = 34% C = 66%	0 = 75% 1 = 25%	HCV = 37%
Chung 等 2011	II 期, 前瞻性	151	A=92% B=8%	A = 16% B = 82%	0 = 82% 1 = 18%	NA
Park 等 2012	II 期, 前瞻性	50	A=94% B=6%	B = 82% C = 18%	0 = 44% 1 = 56%	HBV = 68% HCV = 18%
Qu 等 2012	回顾性	45	A=65% B=35%	B = 35% C = 65%	0 = 95% 1 = 5%	HBV = 100%
Sieghart 等 2012	I 期	15	A=80% B=20%	B = 70% C = 30%	0 = 92% 1 = 8%	HBV = 4% HCV = 20%
Zhao 等 2013	回顾性	222	A=86% B=14%	B = 20% C = 80%	0 = 44% 1 = 50%	HBV = 80% HCV = 5%

Child-Pugh 评分 A 级的患者频率在 65%-94%之间变动，提示疾病代偿良好。绝大多数患者（84%-100%）处于 BCLC 分期 B 期或 C 期，且其中多数患者 ECOG 全身功能状态评分为 0 或 1 分（94%-100%）。9 例研究描述了患者的病因学，病毒性肝

炎的发生率在 24-100%之间变动。8 例研究中使用传统 TACE 治疗，2 例研究为 DEB-TACE 治疗。TACE 治疗期数的中位数及均数在 1-3 期之间变动。

表 2 对照研究评价联合治疗不可切除肝癌的疗效的基线特点

作者 年份	研究设计	样本量	CPS	BCLC	ECOG	肝炎
Martin 等 2010	前瞻性	150	ST:B=31% DT:B=39%	NA	NA	NA
Kudo 等 2012	III期, 随机	199	A=100%	NA	0=87%	HCV=100%
Sansonno 等 2012	II期, 随机	40	A=100%	B=100%	0=86%	HCV=100%
Lencioni 等 2012	II期, 随机	307	A=100%	B=100%	0=100%	NA
Bai 等 2013	前瞻性	82	A=77% B=23%	B = 23% C = 77%	0=36.5% 1=46.5%	HBV=87% HCV=5%
Muhammad 等 2013	回顾性	43	ST:A=85% DT:A=77%	A = 46% B = 15% C = 38%	NA	DT:HCV=69% DT:HCV=93%
Huang 等 2013	前瞻性	155	NA	NA	NA	NA

在 7 例对照研究中（见表 2），包括了 3 例随机对照研究、3 例非随机对照研究和 1 例回顾性对照研究，共纳入 1076 名患不可切除的肝细胞肝癌的患者。单个研究中患者数量在 40-307 之间变动。绝大多数患者（77-100%）疾病的严重程度为 Child-Pugh 分级 A 级，也提示疾病代偿良好。大多数患者处于 BCLC 分期 B 期或 C 期，且 ECOG 全身功能状态评分为 0 分或 1 分（83-100%）。7 例研究中既往感染过 HBV 及 HCV 的患者比例相差较大。4 例研究中采用传统 TACE 治疗，3 例研究采用 DEB-TACE 治疗。TACE 治疗期数的中位数和均数在 1-2 期之间变动。

2.2 肿瘤反应、疾病进展时间和总生存

在 10 例非对照研究中，4 例研究使用了改良 RECIST 标准评估肿瘤反应，4 例研究使用 RECIST 标准评估，其余 2 例研究未提及。疾病控制率在 18.4-91.2%之间变动。多数研究的疾病控制率在 80%左右，而 Cabrera 等人和 Erhard 等人的研究报道

的疾病控制率则远低于此（68%和 18.4%）。有趣的是，Zhao 等人的研究中提出，根据 RECIST 标准只有 2%的患者达到完全缓解，而根据改良 RECIST 标准有 27%的患者达到完全缓解。

10 例非随机对照研究中有 5 例报道了疾病进展时间中位数，无进展总生存存在序间变异性，在 7.1-9.0 个月之间变动。3 例非对照研究中报道了中位总生存，变化范围是 12-27 个月（见表 3）。

表 3 10 项非对照研究的肿瘤应答，TTP，和 OS

作者 年份	应答标准	疾病控制率(%)	中位 TTP（月）	中位 OS（月）
Erhardt 等 2009	RECIST	18.4	NA	NA
Dufour 等 2010	NA	NA	NA	NA
Cabrera 等 2011	mRECIST	68	NA	18.5 (95% CI 16.1–20.9)
Lee 等 2011	mRECIST	76	NA	NA
Pawlik 等 2011	RECIST	95	NA	NA
Chung 等 2011	mRECIST	91.2	9	NA
Park 等 2012	RECIST	84	7.1 (95% CI, 4.8–7.5)	NA
Qu 等 2012	NA	NA	NA	27 (95% CI 21.9–32.1)
Sieghart 等 2012	mRECIST	80	NA	NA
Zhao 等 2013	RECIST	86	NA	12 (95% CI 10.1–13.9)

在被纳入的对照研究中，6 例研究提供了疾病进展时间的风险比，4 例研究提供了总生存的风险比。疾病进展时间的风险比是 0.76（95%CI 0.66-0.89； $P < 0.001$ ），各研究之间异质性较低（ $P = 0.243$ ； $I^2 = 25.5\%$ ）（图 4）提示索拉非尼与 TACE 联合使用比单独使用 TACE 治疗不可切除肝细胞肝癌的患者更能改善疾病进展时间。但是，

总生存的风险比是 0.81 (95%CI 0.65-1.01; $I^2=25.4\%$), 提示索拉非尼与 TACE 联合使用与单独使用 TACE 治疗相比可能不会改善不可切除肝细胞肝癌患者的总生存 (图 5)。

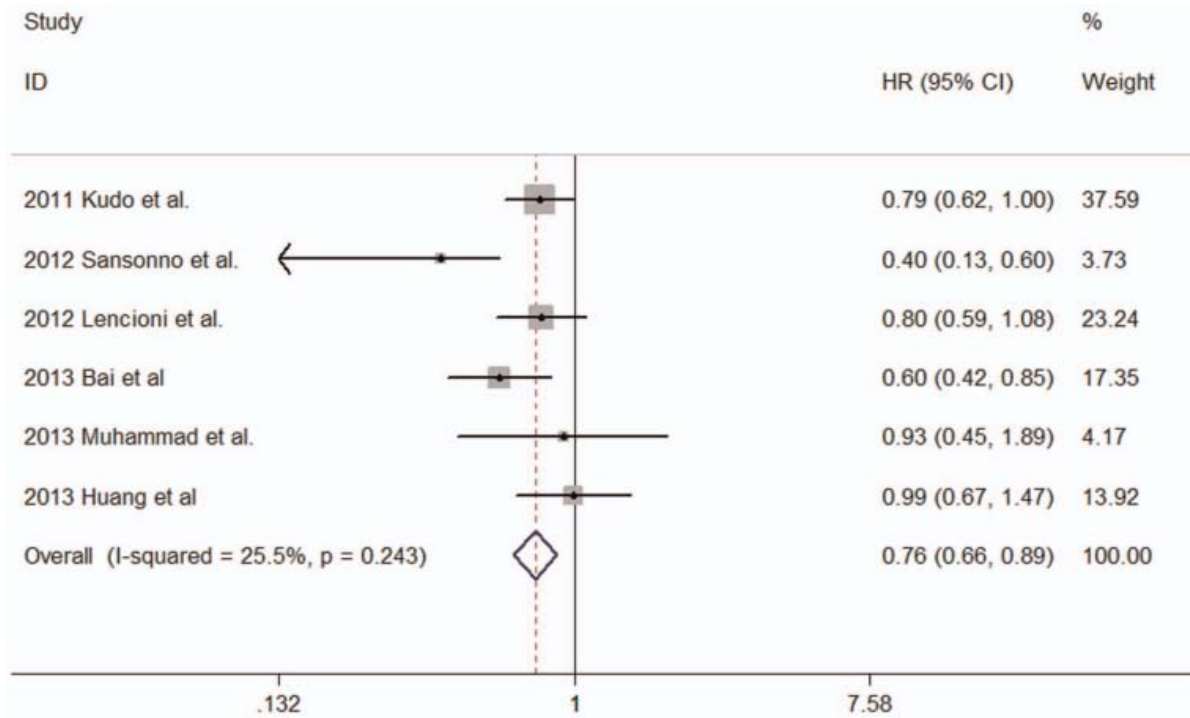


图 4

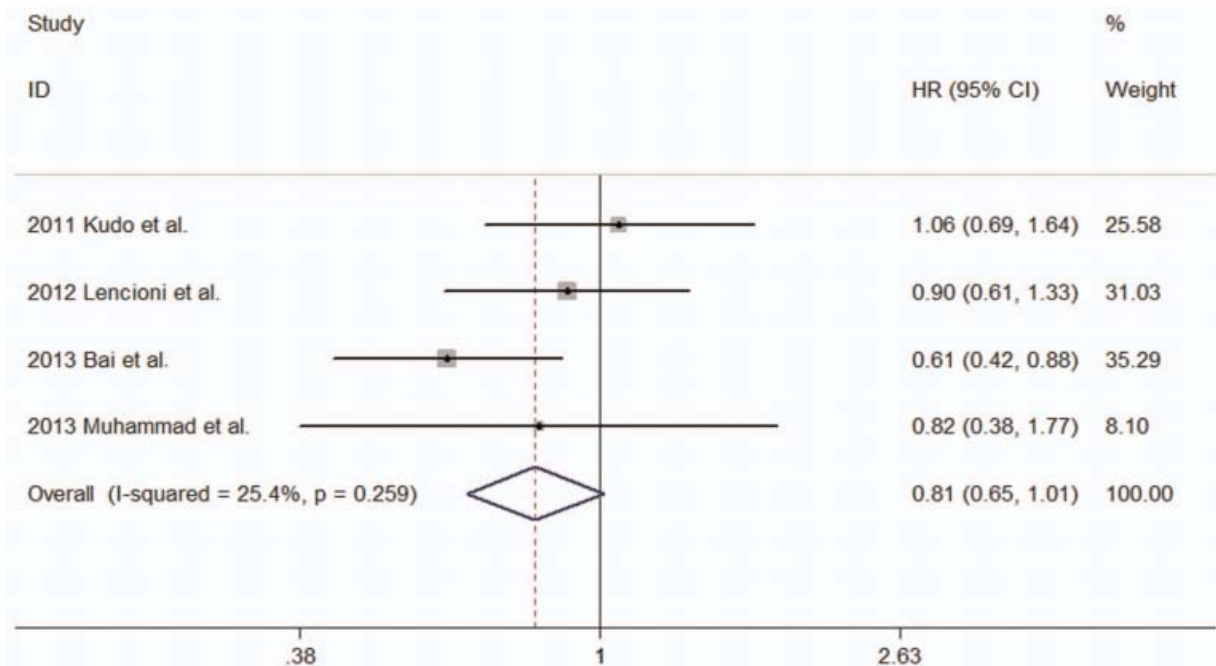


图 5

2.3 不良反应

10 例非对照研究在联合治疗中出现的不良反应列举于 (表 4)。较为常见的毒性反应包括乏力、腹泻、恶心、手足皮肤反应、血液学事件、肝脏毒性、脱发、高血压及皮疹/脱屑, 多数为轻中度 (CTCAE 1-2 级)。致治疗停药的不良反应主要包括肝脏毒性、手足皮肤反应和腹泻。然而, 所有研究中患者停止治疗的具体原因均不详。不良反应通常可以通过减少剂量控制。

表 4 10 项联合治疗不良反应发生率 (%)

作者 年份	疲 乏	腹 泻	手足皮肤 反应	血液学 事件	脱 发	肝 脏 毒 性	高 血 压	纳 差	皮 疹/ 脱 皮
Erhardt 等 2009	5	NA	NA	5	NA	5	NA	NA	NA
Dufour 等 2010	NA	50	21	14	NA	20	NA	NA	NA
Cabrera 等 2011	51	42.5	51.1	10.6	4.3	23	19	14.9	15
Lee 等 2011	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pawlik 等 2011	80	33	40	38	35	55	NA	NA	NA
Chung 等 2011	8.2	18.4	3.4	6.8	25.9	4	8.8	19	28
Park 等 2012	10	48	74	14	24	36	NA	54	12
Qu 等 2012	47	37.8	54	81	37.8	NA	33.3	24	42.2
Sieghart 等 2012	95	50	4	50	75	75	17	50	20
Zhao 等 2013	33	50	44	NA	NA	4	NA	3	39

3 讨论

此系统综述及 meta 分析提供了联合治疗不可切除的肝细胞肝癌的综合数据。所有的对照研究都将索拉非尼联合 TACE 治疗的患者群体的有效性及安全性与仅接受 TACE 治疗的患者群体之间进行了比较。Meta 分析表明, 索拉非尼联合与 TACE 联合治疗与仅用 TACE 治疗相比在改善疾病进展时间方面具有优越性, 但在改善总生

存方面联合治疗并不优于 TACE 治疗。

在此系统综述及 meta 分析中,我们纳入了 3 例随机对照试验;然而只有 1 例由 Sansonno 等人开展的研究表明,传统 TACE 治疗后序贯使用索拉非尼可以显著提患者的疾病进展时间(86)。但是,该研究的样本量较小(31 比 31),限制了其证据等级。另外,SPACE 试验是第一例全球性的随机对照试验,使用了较大的样本量(154 比 153)来探究联合治疗与 TACE 单项治疗在治疗中期肝细胞肝癌患者的优越性。但是,此例 SPACE 研究的结果较为勉强。在研究的主要观察终点方面,两组的至疾病进展时间并无显著性的差别(85)。我们认为,原因在于该试验的设计上。该试验的实验组中超过三分之一的患者仅接受了 1 次 TACE 治疗,这限制了 TACE 在控制局部肿瘤病灶的进展方面的有效性,已有证据证明一个周期的 TACE 治疗可能不足以作为中期肝细胞肝癌的有效治疗方案,故应进行重复 TACE 治疗(90, 91)。

此外,由 Bai 等人开展的前瞻性非随机对照研究样本量为 82 比 164 (87)的这项研究报道了联合治疗与单纯使用 TACE 治疗相比,既能够提高总生存,也能提高疾病进展时间。其一是由于此研究与 SPACE 试验相比研究设计不同,此研究中若确认有残余存活肿瘤或新病灶进展时则重复进行 TACE;其二是由于此研究中索拉非尼的减量或者停药的发生率低于 SAPCE 试验(9.8% vs. 81.7%, 19.5% vs. 84.1%)。据报道,索拉非尼治疗中断会引起肿瘤反弹,因为在 TACE 治疗后,VEGF 会急剧上升(74);其三是由于此研究中还纳入了 BCLC-C 期的患者。因此,上述几点可能是在此研究中总生存和疾病进展时间出现阳性结果的原因。但是,该研究的非随机本质是其潜在局限。

尽管此综述的 meta 分析在总生存的结果上为阴性,但是,索拉非尼与 TACE 联合治疗在改善特定的肝细胞肝癌患者的总生存上仍然很有前景。近期一项研究表明,尽管不明确联合治疗能否改善总生存,在疾病控制方面,TACE 与索拉非尼联合治疗在是优于 TACE 单项治疗的。我们认为,关键在于哪一组患者能够在治疗中受益,而 TACE 治疗应该依据怎样的时间安排。对接受联合治疗的患者进行专门的挑选是关键点。为了能达到最佳的效果,必须对接受联合治疗的患者进行谨慎的挑选,

而为了获得 TACE 治疗的最大有效性，也要合理地设计实验。有几项评估索拉非尼与 TACE 联合治疗的 III 期实验正在进行中，可能会解决一部分这些与联合治疗有关的突出问题(92)。

本研究具有以下几点局限性。第一：尽管从这些研究中获取的数据异质性不明显，但是我们仍应考虑到许多因素，如患者数量、BCLC 分期和治疗的特点等等。第二：由于其他的试验都是非对照试验，且详细信息无法获取，故仅有 4 例研究包括了总生存分析，6 例研究包括的疾病进展时间分析。第三：本文献中使用的一些研究方法有局限性，如使用 I²评估随机效应 meta 分析的异质性。

简而言之，此系统综述及 meta 分析表明，索拉非尼与 TACE 联合治疗在延长疾病进展时间方面优于仅用 TACE 治疗，但在总生存方面不具有优越性。要检验联合治疗在总生存方面是否优于 TACE 治疗，仍需进行设计完善的进一步随机对照试验，而选择合适的目标群体、使用合理的联合治疗方案及 TACE 时间安排对于获得阳性结果至关重要。

研究二 EASL 标准与改良 RECIST 标准评估索拉非尼与经动脉栓塞化疗联合治疗肝细胞肝癌患者疗效可预测肝细胞肝癌患者总生存

1 方法

1.1 患者群体

此回顾性研究纳入 194 名于 2008 年 6 月至 2011 年 7 月在我院所接受索拉非尼与 TACE 联合治疗的肝细胞肝癌患者。患有不可切除肝细胞肝癌、ECOG 全身功能状态评分 ≤ 2 分，血液学功能及肾功能良好，不伴有门静脉主干的侵犯，这些患者方可接受联合治疗。在遴选本分析的研究群体时，我们排除了 Child-Pugh 评分大于 B8 的患者（13 名）。由于个人原因（如经济困难）而非不良反应的发生或疾病的进展而中断治疗方案的患者（22 名）因在其混杂情形下不能评估治疗的最佳效果也被剔除。既往曾接受其他靶向药物治疗或 TIPS 治疗的患者（13 名）亦被排除在外。此外，接受索拉非尼治疗比最后一次 TACE 治疗晚 2 月以上者以及在索拉非尼化疗期间没有随即接受 TACE 治疗的患者（10 名）被排除在外。最后，患者还应存在至少一处标志性肝细胞肝癌病灶，亦即靶病灶，在基线诊断时边界清晰且病灶直径大于等于 1cm，此项标准排除了 22 名患者。因此，本研究群体最终纳入 114 名例连续性病例，根据其影像学反应分析总生存结果。总生存为自第一次 TACE 治疗起直至末次随访的时间。研究方案遵照 1975 年赫尔辛基宣言提出的伦理学指南，经西京医院伦理学委员会批准；每名患者在接受 TACE 联合索拉非尼的治疗之前均签署了书面的知情同意。

1.2 TACE 方案

TACE 治疗是通过选择性颈动脉化疗栓塞进行的，通过给予碘油（2-10ml），阿霉素（10-50mg）和丝裂霉素（2-10mg）混悬液，继之以可吸收明胶海绵颗粒来栓塞

肿瘤的供应血管。药物灌注持续至在肿瘤的供应血管中观察到血流停滞。阿霉素和碘油的剂量取决于肿瘤的大小，肝外侧支循环以及肝功能代偿情况。每次 TACE 治疗后 4-6 周进行一次 CT 扫描。对于肝功能良好的患者，重复进行 TACE 分期治疗前已确认存活肿瘤或局部和（或）远处肝内复发的存在。

1.3 索拉非尼治疗

患者每日接受两次 400mg 剂量的索拉非尼注射治疗，在 TACE 治疗期间不中断。有不良反应的发生或肝功能恶化者减量。对于不能继续 TACE 治疗的患者，索拉非尼治疗持续，直至发生不可接受的药物相关毒性反应或药物不能耐受或死亡。使用 NCI-CTCAE 第三版标准检测患者不良反应。

1.4 治疗前及治疗后检查

所有患者都要接受治疗前评估，包括病史、实验室评估及影像学检查。肝细胞肝癌的诊断按照公共指南要求依靠肝脏活检或放射学方法得出。基线分期使用 Child-Pugh 分级和巴塞罗那临床肝癌分期系统在第一次 TACE 治疗前 1 月内进行。多数病例每 4-6 周进行一次 CT 扫描以检测疗效并决定是否重复进行 TACE 治疗。

1.5 疗效判定

基线肿瘤负荷及随访期间肿瘤负荷通过 CT 扫描动脉期影像进行回顾性评估，使用 RECIST 标准、EASL 标准及改良 RECIST 标准评估疗效。与传统的关注整个病灶改变的尺寸标准（RECIST）不同，增强标准（EASL 和改良 RECIST）标准重视动脉期显示的存活肿瘤的改变（即增强区）。在增强标准中，局限于肝内的肿瘤内出现的致密、同质的碘油聚集区提示坏死区的存在。在基线测量中，可测量的病灶若直径 $\geq 1\text{cm}$ 则可做靶病灶。靶病灶的反应可分为以下四类：完全缓解，部分缓解，病情无变化和病情进展（图 6）。使用改良 RECIST 标准评估时，腹腔外的靶病灶，如肺部病灶，使用 RECIST 标准评估。由于胸部 CT 扫描没有动脉期，这些病灶不能使用增强标准评估。为了使用 RECIST 标准及改良 RECIST 标准评估整体疗效，我们也将非靶病灶（包括初始时考虑其为靶病灶但最终依据评估标准不满足靶病灶条件者、

病灶不可测量者及最大直径 $<1\text{cm}$ 者)及新病灶纳入考虑范围。EASL 标准定义的靶病灶为肝脏内所有的动脉期有增强、直径 $\geq 1\text{cm}$ 的可测量病灶,靶病灶的反应不包括非靶病灶的变化及新病灶的出现。但是,整体疗效的评估不仅包括所有的靶病灶,也包括非靶病灶(含动脉期有增强但直径 $<1\text{cm}$ 者,动脉期有增强但不可测量的肝内病灶以及肝外病灶)和新病灶(含动脉期有增强的肝内外病灶)的出现。靶病灶及非靶病灶肿瘤的反应和有无新病灶出现的各种组合的最终反应分类。完全缓解和部分缓解的患者归为有反应者,病情无变化及病情进展者归为无反应者。

为了控制测量偏倚,我们将易于测量的结节选为靶病灶。疗效由四名经验丰富的临床医生进行盲法评估。对于有分歧的病例,其影像由所有医师共同审阅并得出一致结论。

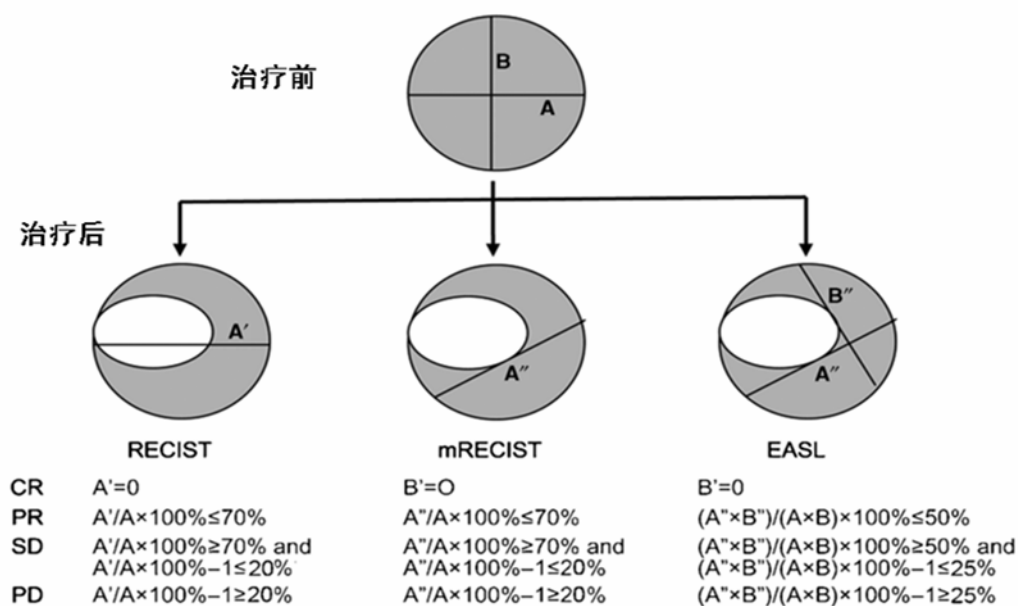


图 6 三种不同评价标准的测量方法

1.6 数据分析

数据分析使用 SPSS 软件。系数 k 用于测量三种标准在相似疗效范围内的一致性,有反应者与无反应者总生存的差异用 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 总生存分析检验。

总生存为治疗开始至患者因各种原因死亡的日期。如果治疗方案发生变化，则该剔除该总生存。我们建立了多变量 Cox 模型用以估计增强标准评估的风险增加与其他解释性因变量的关系。

2 结果

2.1 患者特点

在所有 114 名入选患者中，中位随访期为 11 个月（范围 2-36 个月），7 名患者在 2011 年 12 月 31 日数据截止时死亡。具体基线临床特点列举在表 5 中：

表 5 114 名不可切除肝癌患者的基线情况

参数	患者数目
性别（女/男）	18/96
年龄（<65 岁/≥65 岁）	94/20
病因（HBV/HCV/酒精/其他）	94/9/1/10
既往治疗（无/有）	73/41
腹水（无/有）	93/21
门静脉癌栓（无/有）	71/43
转移（无/有）	84/30
肿瘤分布（单个/多个）	93/21
最大肿瘤直径（≤10cm/ >10cm）	64/50
甲胎蛋白（≤200ng/mL/>200ng/mL）	49/65
白蛋白（≥35ng/dL/<35ng/dL）	81/33
总胆红素（≤17mg/dL/>17mg/dL）	68/46
BCLC（B 期/C 期）	26/88
Child-Pugh（A 级/B 级）	98/16
ECOG（1 分/2 分/3 分）	49/59/3
TACE 顺序（早期/晚期）	77/37

在 88 名 BCLC 分期为 C 期的患者中，65 名发生转移或在门静脉分支而非主干中出现门静脉癌栓。共有 41 名患者曾接受局部治疗如切除、射频、消融及 TACE 治疗等。所有的既往治疗都在早于基线 CT 扫描（基线 CT 扫描在第一次 TACE 治疗前 1 月内）前 1 个月时进行。接受过既往治疗的患者总生存与未接受过既往治疗的患者

无明显差异[14.0 个月, (95%CI9.7-18.3 个月) 与 14 个月, (95%CI10.7-17.3 个月, $P=0.914$)]。既往曾治疗过的病灶不考虑为靶病灶。85.1%的患者接受第一次 TACE 治疗与索拉非尼治疗之间的时间间隔小于 7 天(中位数 2 天, 范围 3-12 天)。77 名于 2010 年 9 月前开始联合治疗的患者在 TACE 治疗后接受索拉非尼注射。但是, 鉴于我们的研究所得出的索拉非尼治疗的有效性和安全性表现及随后的索拉非尼治疗的广泛临床应用, 其余 37 名患者是在接受 TACE 治疗前开始索拉非尼治疗。先接受 TACE 治疗再接受索拉非尼治疗的患者与先接受索拉非尼治疗再接受 TACE 治疗的患者之间总生存无显著差异[14 个月, (95%CI10.8 个月-17.2 个月) 与 14 个月 (95%CI9.8-18.2 个月), $P=0.973$]。TACE 分期治疗期数中位数为 2 期(范围 1-8 期), 分别有 30.7%, 34.2%和 21.9%的患者接受 1 期、2 期和 3 期的治疗。整体而言, 索拉非尼治疗的中位时间为 8.2 个月(范围 0.6-29.6 个月)。各种程度的治疗相关不良反应的发生率为 82.5%。共有 6 名(5.3%)患者治疗中减少了剂量, 11 名(9.6%)患者由于不可接受的药物相关毒性反应停止索拉非尼治疗。

2.2 各时间点的治疗详情

每一名患者治疗的效果都会在每次随访时进行评估和记录。我们按照时间顺序将患者在不同时间点的疗效和患者的总生存对应起来, 发现早在 TACE 治疗后 3 个月时, 增强标准所定义的有反应即与患者总生存密切相关。治疗过程的详情如下: 在第一次 TACE 治疗后疗效评估随访时(中位时间 33 天, 范围 28-35 天), 23 例患者由于缺乏影像资料被剔除。因此, 共有 91 名患者在进行影像资料评估前即已接受了一期 TACE 治疗, 这些患者索拉非尼的中位治疗期是 31 天(范围 20-47 天)。第二次随访中进行数据评估时(中位时间 68 天, 范围 62-73 天), 我们对 85 名有影像资料的患者进行了分析, 这些患者接受索拉非尼注射的中位时间是 64 天(范围 20-85 天)。此次评估前, 这 85 名患者中有 57.6%的患者已经接受了一期 TACE 治疗, 42.4%的患者已经接受两期 TACE 治疗。在第三次随访评估(中位时间 94 天, 范围 89-102 天)时, 排除了已经死亡的 3 名患者及缺少影像资料的 14 名患者, 共分析了 94 名

患者。此次评估前, 分别有 43.4%、50.5% 和 6.2% 的患者接受了 1 期、2 期和 3 期 TACE 治疗。这些患者索拉非尼治疗的中位时间是 90 天 (范围 30-114 天)。

2.3 各时间点几种疗效评价标准间的比较

接受联合治疗的肝细胞肝癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线如图 7 所示。曲线中显示了 TACE 治疗后第 1、2、3 次随访时每种评估标准下有反应者与无反应者的生存率。在第一次随访时, 由生存曲线及对数秩和检验 (RECIST 标准、EASL 标准及改良 RECIST 标准 P 值分别为: 0.145, 0.447 和 0.178) 可见, 三种标准下有反应者与无反应者总生存之间均无差异。第二次随访时结果类似 (RECIST 标准、EASL 标准及改良 RECIST 标准对数秩和检验 P 值分别为 0.129, 0.189 和 0.265)。但在第一次 TACE 治疗后的第三次随访分析时 (中位时间 94 天, 范围 89-102 天), 使用对数秩和检验可发现 EASL 标准和改良 RECIST 标准下有反应者总生存比无反应者显著延长 (EASL 标准 $P < 0.001$, 改良 RECIST 标准 $P = 0.001$)。相反, 使用 RECIST 标准评估的有反应者与无反应者之间生存率无显著差异 ($P = 0.115$, 见图 7)。基于以上结果, 我们认为治疗后的第三次随访 (中位时间 94 天, 范围 89-102 天) 是进行联合治疗疗效评估的适宜早期时间点, 并选择在此阶段进行进一步的疗效分析。

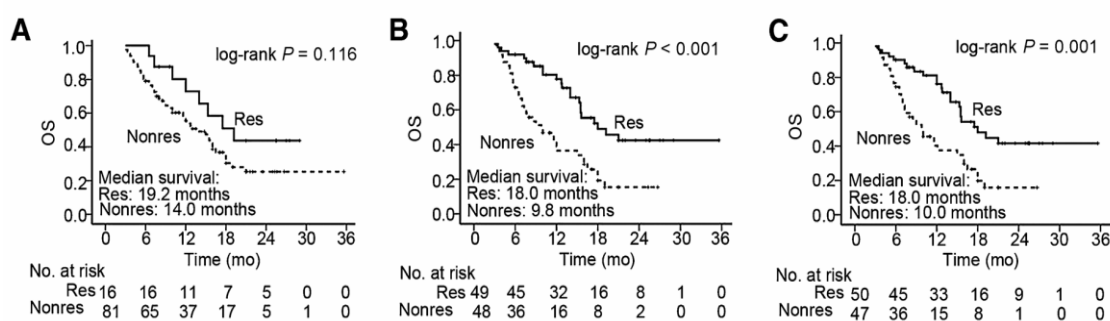


图 7

2.4 标准内一致性

在 TACE 治疗后的第三次随访时, RECIST 评估的整体有反应比率明显低于 EASL 评估及改良 RECIST 评估 (RECIST: 16.5%, EASL: 50.6%, 改良 RECIST: 51.6%)。RECIST 标准和改良 RECIST 标准在各疗效范围上的患者评估也显著不同,

但使用 EASL 标准和改良 RECIST 标准评估时绝大多数的患者（6 名例外）被归入同一疗效范围（见表 6）。RECIST 标准与改良 RECIST 标准间缺乏关联性的证据体现在科恩 k 的数值（ $k=0.3$ ）上。EASL 标准及改良 EASL 标准之间表现出良好的一致性，k 值为 0.9。

表 6 RECIST 标准、mRECIST 标准以及 EASL 标准之间的一致性

RECIST 评价	mRECIST 评价				数目（%）	K 值
	CR	PR	SD	PD		
CR	0	0	0	0	0（0）	0.3
PR	7	8	1	0	16（16.5）	
SD	11	24	19	6	60（61.9）	
PD	0	0	2	19	21（21.6）	
EASL 评价						
CR	18	0	0	0	18(18.6)	0.9
PR	0	29	2	0	31(32.0)	
SD	0	3	19	0	22(22.7)	
PD	0	0	1	25	26(26.8)	
数目（%）	18(18.6)	32(33)	22(22.7)	25(25.8)		

2.5 各疗效范围相应总生存

在第三次随访的 97 名患者中，中位总生存是 15.3 个月，95%CI12.5-18.1 个月。依据 EASL 标准和改良 RECIST 标准分别划分出 48 名有反应者和 47 名有反应者。EASL 标准下有反应者总生存与无反应者总生存的风险比为 0.39（95%CI0.25-0.71， $P=0.001$ ），改良 RECIST 标准下有反应者总生存与无反应者总生存的风险比为 0.42（95%CI0.25-0.71， $P=0.001$ ）。重要的是，RECIST 标准有反应者与无反应者相比表现出 44.5%的风险降低率，尽管此差异不具有统计学意义（表 7）。

表 7 根据不同标准评价的影像学反应与生存的关系

	影像学反应	总生存的风险比 (95%CI)	P
RECIST	无反应 (n=81)	1	0.124
	有反应 (n=16)	0.555 (0.262-1.175)	
EASL	无反应 (n=48)	1	0.001
	有反应 (n=49)	0.394 (0.230-0.675)	
mRECIST	无反应 (n=47)	1	0.001
	有反应 (n=50)	0.417 (0.245-0.711)	

2.6 完全缓解患者的再次划分

共有 18 名患者依据 EASL 标准和改良 RECIST 标准都被归入完全缓解组。使用 RECIST 标准对这一亚组再次评估, 将患者分为 7 名部分缓解者和 11 名病情无变化者。但是, 这次再划分中部分缓解者与病情无变化者总生存观察不到显著差异 (对数秩和检验 $P=0.7$)。

2.7 基于增强标准预测总生存

我们调查了总生存与多项临床参数之间的联系 (表 8)。腹水的存在、肿瘤的大小以及 ECOG 全身功能状态与总生存明显相关。利用具有 $P<0.1$ 的显著差异的因素, 我们建立了两个多变量模型以探索影响总生存的预后因素 (表 9)。利用表 3-1-4 中所示的截断点, 我们依照腹水有无、肿瘤大小、白蛋白值、ECOG 评分及 EASL 或改良 RECIST 指南对风险比进行了调整。调整后的多变量分析表明, 改良 RECIST 标准对于接受联合治疗的肝细胞肝癌患者总生存独立预测的能力具有统计学意义, 有反应者较无反应者风险降低 50% (调整后风险比 0.50 (95%CI 0.28-0.89, $P=0.019$))。EASL 模型也得出类似的结果, 有反应者比无反应者风险降低 52% (调整后风险比 0.48, 95%CI 0.26-0.87, $P=0.015$)。

表 8 生存时间的单因素分析

变量	风险比(95%CI)	P
性别 (男/女)	1.09 (0.54-2.22)	0.81
年龄 (≥ 65 / <65)	0.95 (0.50-1.80)	0.88
HBV (有/无)	1.83 (0.87-3.87)	0.11
HCV (有/无)	0.68 (0.27-1.70)	0.41
既往治疗 (无/有)	0.95 (0.56-1.61)	0.86
腹水 (有/无)	2.07 (1.11-3.85)	0.02
门脉癌栓 (有/无)	1.54 (0.90-2.64)	0.12
转移 (有/无)	0.95 (0.53-1.69)	0.85
肿瘤分布 (多个/单个)	0.92 (0.48-1.78)	0.81
肿瘤大小 ($>10\text{cm}$ / $\leq 10\text{cm}$)	1.67 (0.99-2.81)	0.05
甲胎蛋白 ($>200\text{ng/mL}$ / $\leq 200\text{ng/mL}$)	1.18 (0.70-1.99)	0.54
白蛋白 ($<35\text{ng/dL}$ / $\geq 35\text{ng/dL}$)	1.65 (0.96-2.85)	0.07
总胆红素 ($>17\text{mg/dL}$ / $\leq 17\text{mg/dL}$)	0.94 (0.55-1.61)	0.83
BCLC (C 期/B 期)	1.61 (0.85-3.05)	0.15
Child-Pugh (B 级/A 级)	1.03 (0.49-2.18)	0.93
ECOG (≥ 1 分/0 分)	2.11 (1.20-3.71)	0.01
TACE 顺序 (晚期/早期)	0.89 (0.48-1.65)	0.7

表 9 总生存时间的多因素分析

影像学反应	总生存的风险比 (95%CI)	P
EASL	无反应 (n=48)	1
	有反应 (n=49)	0.48 (0.26-0.87)
mRECIST	无反应 (n=47)	1
	有反应 (n=50)	0.50 (0.28-0.89)

3 讨论

此回顾性研究探究了使用早期影像学反应预测接受索拉非尼与 TACE 联合治疗肝细胞肝癌患者总生存的可行性。据我们所知，本研究第一次评估了进行放射影像学疗效评估的多个时间点，并分析不同影像学评估标准用于评估接受联合治疗的肝细胞肝癌患者疗效的适用性。

疗效是进行远期治疗决策需要考虑的一项指标，也是癌症治疗的远期总生存的替代性指标，因此，必须尽早并尽可能精确地对其进行评估。但是，既往对于肝细胞肝癌的研究并没有确定治疗后可精确评估疗效的最短时间间隔[1-4]。实际上，大多数研究表明，局部治疗或索拉非尼治疗的最佳效果是患者的最终效果。对这一效果的观察中存在两大难题。其一，最佳效果只有在完成全部治疗及随访后对患者进行一系列 CT 扫描评估才能确定，这一点使得最佳效果不能作为早期预测指标。其二，正如既往的研究所表明，将有反应者与无反应者进行比较而不考虑时间变量的标准方法可能会导致对总生存分布的偏误估计和错误的结论[5]。

Memon 及其同僚近期使用了三种方法（界标法、死亡风险法和 Mantel-Byar 法）来修正对于有反应者和无反应者的分析（此分析受恒定时间偏倚影响），发现局部治疗后 6 个月及 12 个月可用 EASL 标准评估的疗效预测总生存[1]。我们力图确定一个能使联合治疗的效果与确切的预后价值联系起来的最早时间点。因此，此探究性分析评估了多个早期时间点的治疗效果。我们调查了在早期时间点疗效评估与更为临床相关的终末时间点（死亡）疗效评估之间的关系，而不涉及恒定时间偏倚。

本研究表明在治疗后 3 个月（中位时间 94 天，范围 89-102 天）EASL 标准与改

良 RECIST 标准评估的治疗效果能够预测索拉非尼与 TACE 联合治疗的有效性。但是, 更早时间点的治疗反应则与肝细胞肝癌患者的总生存不具有相关性。这一结果可解释为很多病人尚未完成其 TACE 治疗过程, 也并未在更早的时间点达到治疗时间长短合适的索拉非尼治疗。因此, 在这些时间点进行疗效评估很可能低估治疗效果。Georgiades 及其同僚也报道了大多数在首次 TACE 治疗无反应的肝细胞肝癌患者在其第二疗程 TACE 治疗时表现出显著疗效[6]。有趣的是, 作者们还指出, 不论患者是否接受了其他治疗, 第一次及第二次栓塞化疗都没有反应的患者总生存比第二次栓塞化疗有反应的患者短。而根据我们观察, 大多数在首次治疗 3 个月后要求重复接受 TACE 治疗的患者都接受了第二疗程的治疗, 这一结果与上述发现是一致的。

在本研究中, 我们观察到联合治疗 3 个月后改良 RECIST 标准评估与 EASL 标准评估具有强烈的一致性, 这与既往使用这些标准评估接受 TACE 或索拉非尼单项治疗的肝细胞肝癌患者的研究结果相一致[2, 7]。使用 RECIST 标准评估得出的低反应率可能部分是由于使用 RECIST 标准评估有反应(7-8 个月)比使用 EASL 标准(1.6 个月)评估有反应需要更长的时间[6]。当根据尺寸标准对增强标准所评价的完全缓解患者子集进行再划分时, 划分出的部分缓解组与病情无变化组总生存相近。这一发现表明, 肿瘤尺寸标准并非完全准确。总生存分析表明治疗后使用增强标准得出的 EASL 反应和改良 RECIST 反应与总生存预测之间存在强烈的相关性, 提示增强标准在检测肿瘤早期变化上更为可靠, 而这一变化对判断患者的结局更具有临床意义。

本研究的回顾性本质也导致了一些局限性。第一, 本研究的群体在 Child-Pugh 分级 B 级、预先治疗患者、TACE 治疗的期数、TACE 治疗和索拉非尼治疗的顺序及 BCLC 分级 C 级等方面都具有异质性。但本研究的群体与常规临床实践中患者群体接近。第二, 根据增强标准, 坏死区是不被增强的区域, 但非增强区域不能够精确区分存活的肿瘤组织与坏死的肿瘤组织(二者的区分取决于病理分析), 这导致了对肿瘤坏死范围的过大估计[8]。然而, 病理学外植体在我们进行影像学评估时的早期时间点无法取得。除此之外, 外植体也不能体现外植之前治疗的真正效果。因此,

使用基于影像学的增强标准在评估治疗效果上仍有其价值。最后，在检测使用碘油的 TACE 治疗后存活肿瘤组织方面，MRI 被认为优于 CT[9]。毫无疑问，接下来的使用 MRI 进行评估的、严密设计的前瞻性试验将使我们的结果更具说服力。

简而言之，我们的研究表明治疗后 3 个月（中位时间 94 天，范围 89-102 天）是应当对接受索拉非尼与 TACE 联合治疗的肝细胞肝癌患者进行评估的最早时间点。此外，EASL 和改良 RECIST 反应是在此早期时间点患者总生存的独立预后因素，也可作为进行下一步治疗决策、预测远期总生存的极具价值的早期指标。为了证实我们的结论，应当采用推荐的 MRI 成像系统进行进一步的研究。

研究三 甲胎蛋白反应是预测接受索拉非尼联合经动脉化疗栓塞治疗不可切除的肝细胞肝癌患者生存率的独立预后因素

1 方法

1.1 患者群体

本研究选取了 2008 年 5 月到 2012 年 6 月期间所有收治于我院的接受索拉非尼和 TACE 联合治疗的不可切除肝癌患者。

入选标准如下：

- 1、年龄>18 岁；
- 2、接受索拉非尼化疗与 TACE 治疗时间间隔<60 天；
- 3、ECOG 全身功能状态评分≤2 分；
- 4、Child-Pugh 评分 A 级或 B 级（得分≤7 及≤5）；
- 5、未接受其他分子靶向药物治疗。

排除标准如下：

- 1、肿瘤侵犯门静脉主干；
- 2、并发其他恶性肿瘤；
- 3、治疗起始后 2 月内未重复检测 AFP 值；
- 4、AFP 基线值<20ng/ml；
- 5、依从性差。

最终本研究选取 118 例不可切除肝癌患者，肝细胞肝癌的诊断依据美国肝脏病学研究协会标准，仅在诊断不能明确的情况下采用组织学检验。总生存为从治疗的起始日期至患者死亡的日期或最后一次随访的日期。按机构指南要求给每名患者下书面知情同意书。研究草案由西京医院伦理学委员会提供，额外的知情同意均取得所有患者许可。

1.2 治疗与随访

患者接受索拉非尼治疗，首次剂量为每日 2 次，每次 400mg。之后，索拉非尼剂量不良反应严重程度调整。不良反应的评估依据国家癌症不良反应通用术语标准（第 4 版）。在我们的临床实践中，若患者的不良反应控制在安全范围内，则应继续索拉非尼治疗。TACE 使用 10-50mg 阿霉素混于 5-20mg 碘油，完全阻断肿瘤血供后，注射明胶海绵或聚乙烯醇颗粒。依据放射影像学反应决定是否重复进行 TACE 治疗。联合治疗定义为索拉非尼化疗与 TACE 治疗时间间隔小于 60 天，而不论二者先后顺序。通过前三个月每月一次及之后每两月一次直至患者死亡进行规律的临床检查、血液化验以及放射影像学评估对患者进行随访。

1.3 AFP 评估

在联合治疗开始前先测量血清 AFP 浓度基线，每次随访使用电化学发光免疫分析法测定血清 AFP 浓度。AFP 变化率为 AFP 基线值与接受联合治疗后 1-2 月内 AFP 水平的最低值之差所占 AFP 基线值的百分比（ $\Delta\text{AFP}(\%) = [(\text{AFP}_{\text{baseline}} - \text{AFP}_{\text{post-treatment}}) / \text{AFP}_{\text{baseline}}] \times 100\%$ ）。AFP 反应为大于 AFP 变化值截断点的 AFP 下降率（ $\Delta\text{AFP}(\%) > \text{截断点}$ ）。AFP 无反应则为小于 AFP 变化值截断点的 AFP 下降率（ $\Delta\text{AFP}(\%) < \text{截断点}$ ）

1.4 放射影像学评估及定义

放射影像学评估主要采用增强螺旋 CT 扫描测量基线情况（在联合治疗开始前）以及联合化疗开始后每次随访情况，放射影像学评价采用 RECIST 及改良 RECIST 标准。靶点病灶的疗效由三名经验丰富的临床医生进行盲法评估。对于有分歧的病例，其影像结果由所有医生共同审阅并达成一致结论。若经评估，患者为完全有反应或部分反应则将其归为有反应者。若经评估，患者病情无变化或病情进展，则将其归为无反应者。

1.5 统计学分析

研究结果中的连续变量以中位数及范围表示，分类变量以出现频率及百分比表示。使用接 ROC 曲线分析选取预测总生存的 AFP 变化值截断点。对于曲线以下的区域的面积，选取灵敏度与特异度之和最高的截断点作为预测总生存最有区分度的 AFP 值。这一数据在 0-1 之间变动，曲线下面积 >0.7 的截断点为有意义。

比较分类等级变量采用 Man-Whitney U 检验, 比较 AFP 反应组与 AFP 无反应组之间的分类变量采用卡方检验。总生存采用 Kaplan-Meier 方法, 组间总生存的差异以 Log-Rank 检验法比较。患者失访或在随访结束时 (2014 年 12 月 31 日) 仍存活均认为是删失。研究影响总生存预后的因素采用单变量及多变量 Cox 回归分析, 单变量分析中 $P < 0.1$ 的变量被纳入多变量分析中。统计学分析使用 SPSS (16.0 版本)。

2 结果

2.1 患者特征及治疗

本研究共纳入 118 例不可切除肝癌患者。中位年龄为 48 岁 (范围: 23-75 岁)。男性患者 (86.4%), 感染乙肝病毒患者 (89%), Child-Pugh 肝功能 A 级患者 (90.7%), ECOG 全身功能状态评分为 1-2 分患者 (74.6%) 及巴塞罗那临床肝癌 C 期患者 (83.9%) 占绝大多数。共有 47 名 (66.9%) 患者门静脉分支中有瘤栓。45 名 (38.1%) 患者出现肝外转移, 主要为腹腔淋巴结 (46.5%), 肺 (39.5%) 及骨 (16.3%) 转移。中位的 TACE 治疗次数为 2 次 (95%CI 1-12 次), 中位接受索拉非尼化疗的时间为 6.6 个月 (范围: 0.3-66.9 个月), 中位索拉非尼化疗与 TACE 治疗的时间间隔为 3 天 (95%CI 0-55 天)。AFP 基线值中位数为 1821.5 ng/ml, 25 名 (21.2%) 患者 AFP 基线水平 < 200 ng/ml, 93 名 (78.8%) 患者 AFP 基线水平 > 200 ng/ml。

2.2 总生存分析

中位随访时间为 8.8 个月 (范围: 1.2-66.9 个月), 截至 2014 年 12 月 31 日, 118 名患者中共有 111 名 (94.1%) 死亡, 7 名 (5.9%) 未死亡。总生存为 8.7 个月 (95%CI 6.5-10.9 个月) (图 8A), 伴有门静脉瘤栓的患者中位总生存为 11.3 个月 (95%CI 6.9-15.8 个月), 无门静脉瘤栓的患者中位总生存为 8.7 个月 (95%CI 5.1-8.9 个月) ($P=0.01$)。 (图 8B) ECOG 评分为 0 分的患者与 ECOG 评分 ≥ 1 分的患者相比, 生存时间明显延长 (分别为 13.7 个月和 7.6 个月, $P=0.02$)。 (图 8C) 有肝外转移的患者与无肝外转移的患者间总生存没有明显的差异 (分别为 10.4 个月和 7 个月, $P=0.1$)。 (图 8D)

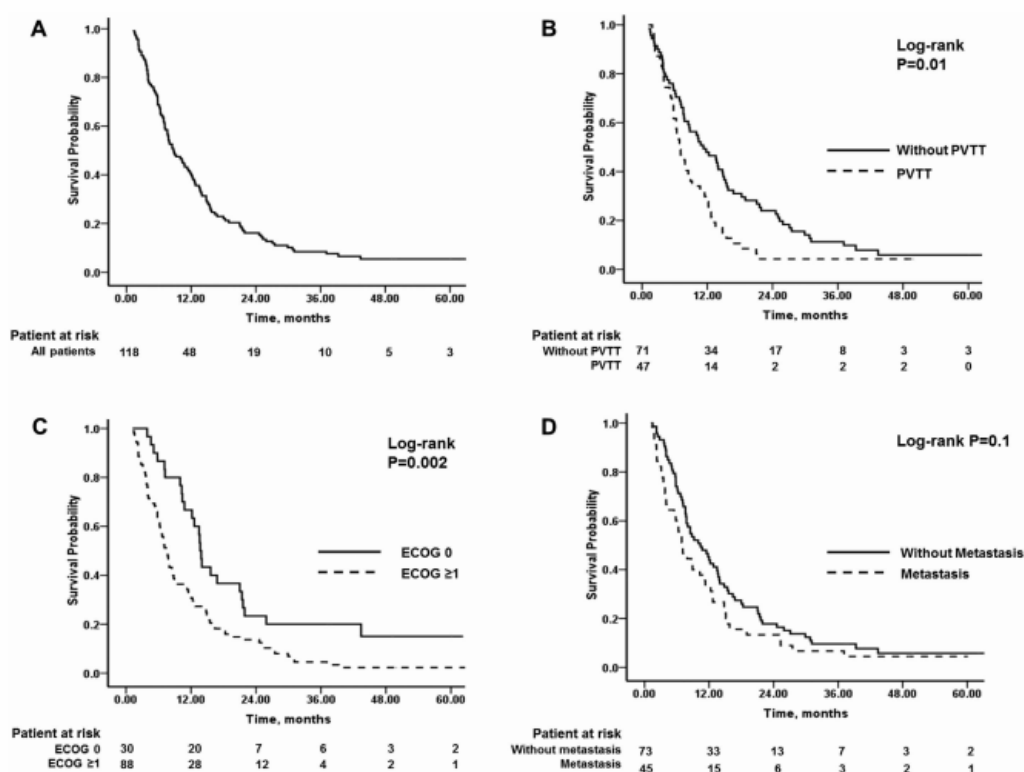


图 8

2.3 AFP 反应组与 AFP 无反应组比较

预测总生存的接受者操作特性曲线以下的区域（曲线下面积）为 0.716。对于预测总生存最有区分意义的 AFP 值是 0.46。这一截断点的灵敏度是 53.7%，特异度是 83.3%。（图 9）

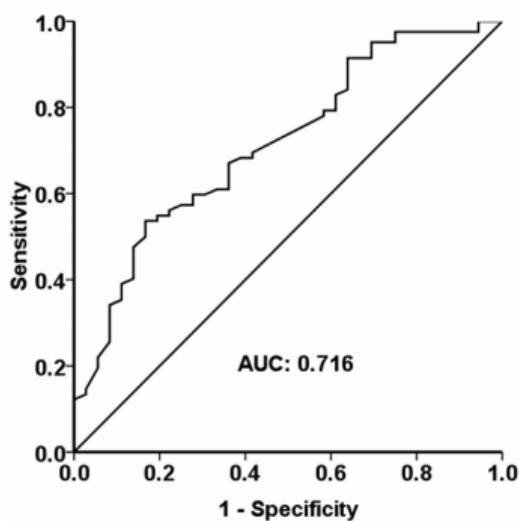


图 9

在本研究中, 49 名 (41.5%) 患者 $\Delta\text{AFP} > 46\%$, 归入 AFP 反应组, 69 名 (58.5%) 患者 $\Delta\text{AFP} < 46\%$, 归入 AFP 无反应组。AFP 反应组与 AFP 无反应组间多数临床特征基线无明显差异, 但 AFP 反应组中男性所占比例比 AFP 无反应组更高。(表 10) AFP 反应组患者的中位总生存 (12.8 个月, 95%CI10.2-15.3 个月) 比 AFP 无反应组中位总生存 (6.4 个月, 95%CI4.7-8.1 个月) 更长 ($P=0.001$)。(图 10A) 多变量分析表明, ECOG 评分 ≥ 1 分 (生存率=1.95; 95%CI1.24-3.1 分, $P=0.004$) 及 AFP 无反应 (生存率=1.71; 95%CI1.15-2.55, $P=0.009$) 与死亡风险的增高相关。(表 11)

表 10 基线的人口学及临床特点

变量	所有患者 (n=118)	AFP 有反应 (n=49)	AFP 无反应 (n=69)	P 值
年龄 (岁)				
中位数 (范围)	48 (23-75)	49 (30-74)	47 (23-75)	0.564
性别				
男/女-数目 (%)	102 (86.4%) / 16 (13.6%)	38 (77.6%) / 11 (22.4%)	64 (92.8%) / 5 (7.2%)	0.017
病因				
HBV/HCV/其他-数目 (%)	105 (89%) / 2 (1.7%) / 11 (9.3%)	41 (83.7%) / 2 (4.1%) / 6 (12.2%)	64 (92.8%) / 0 (0%) / 5 (7.2%)	0.146
Child-Pugh 等级				
A/B-数目 (%)	107 (90.7%) / 11 (9.3%)	44 (89.8%) / 5 (10.2%)	63(91.3%)/6 (8.7%)	1
ECOG				
0 分/1-2 分-数目 (%)	30 (25.4%) / 88 (74.6%)	16 (32.7%) / 33 (67.3%)	14 (20.3%) / 55 (79.7%)	0.139
BCLC 分期				
B/C-数目 (%)	19 (16.1%) / 99 (83.9%)	11 (24.5%) / 38 (75.5%)	8 (13%) / 61 (87%)	0.135
肿瘤负荷				
门脉癌栓				
无/有-数目 (%)	71 (33.1%) / 47 (66.9%)	33 (67.3%) / 16 (32.7%)	38 (55.1%) / 31 (44.9%)	0.189
肝外转移				
无/有-数目 (%)	73 (61.9%) / 45 (38.1%)	33 (67.3%) / 16 (32.7%)	40 (58%) / 29 (42%)	0.256

基线肿瘤大小 (cm)				
中位数 (范围)	10.8 (2.9-25.3)	10.5 (3.5-22.1)	11.7 (2.9-25.3)	0.325
肿瘤结节数目				
1/≥2/弥漫-数目 (%)	86 (72.9%) /22 (18.6%) /10 (8.5%)	39 (79.6%) /8 (16.3%) /2 (4.1%)	47 (68.1%) /14 (20.3%) /8 (11.6%)	0.264
基线 AFP (ng/mL)				
<200/≥200-数目 (%)	25 (21.2%) /93 (78.8%)	12 (24.5%) /37 (75.5%)	13 (18.8%) /56 (81.2%)	0.459
肝活检				
有/无-数目 (%)	19 (16.1%) /99 (83.9%)	9 (18.4%) /40 (81.6%)	10 (14.5%) /59 (85.5%)	0.573
腹水				
有/无-数目 (%)	22 (18.6%) /96 (81.4%)	10 (20.4%) /39 (79.6%)	12 (17.4%) /57 (82.6%)	0.678
实验室检查, 均值 (范围)				
丙氨酸氨基转移酶 (U/I)	57.7 (10-395)	62.9 (10-395)	54.1 (13-236)	0.355
天冬氨酸氨基转移酶(U/I)	77.6 (16-489)	74.1 (16-362)	80 (16-489)	0.639
总胆红素 (mg/dL)	17.9 (6.9-54)	17.5 (7.1-362)	18.2 (6.9-38.4)	0.698
血小板计数 (/mm ³)	163 (31-511)	150.4 (47-362)	173 (31-511)	0.166
INR	1.1 (0.73-1.58)	1.1 (0.91-1.4)	1.1 (0.73-1.58)	0.682
白蛋白 (g/dL)	39.5 (29.4-75.6)	40.3 (32-75.6)	38.9 (29.4-52.9)	0.201
治疗顺序				
索拉非尼在 TACE 之前/ 之后/同时-数目 (%)	52 (44.1%) /62 (52.5%) /4 (3.4%)	20 (40.8%) /28 (57.1%) /1 (2.1%)	32 (46.4%) /34 (49.3%) /3 (4.3%)	0.61
索拉非尼和 TACE 间隔(天)				
中位数 (范围)	3 (0-55)	2 (0-40)	3 (0-55)	0.073

表 11 总生存的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	风险比	95%CI	P 值	风险比	95%CI	P 值
年龄（岁）	1.003	0.986-1.020	0.72	—	—	—
性别						
女性/男性	0.92	0.541-1.564	0.758	—	—	—
病因						
肝炎/其他	0.749	0.389-1.410	0.37	—	—	—
Child-Pugh 等级						
B/A	0.943	0.490-1.814	0.861	—	—	—
ECOG						
2 分/0-1 分	2.208	1.294-3.180	0.002	1.952	1.239-3.076	0.004
门脉癌栓						
有/无	1.658	1.124-2.447	0.011	1.398	0.934-2.093	0.103
肝外转移						
有/无	1.376	0.938-2.017	0.103	1.214	0.825-1.787	0.324
肿瘤数目						
≥2+弥漫/1 个	1.072	0.735-1.565	0.718	—	—	—
基线 AFP(ng/mL)						
≥200/<200	1	0.669-1.494	0.999	—	—	—
AFP 变化						
无反应/有反应	1.863	1.268-2.738	0.002	1.71	1.147-2.551	0.009

2.4 AFP 反应与放射学评估的相关性

118 名患者中，有 84 名（71.2%）患者既可依据 RECIST 标准准确评估，也可依据改良 RECIST 标准准确评估。有 1 名患者在其总生存内尚未进行增强 CT 扫描，3 名患者由于临床恶化，未进行彻底的影像学检查，10 名患者肝脏内有不可测量的弥

慢性肿瘤病灶, 20 名患者影像学随访数据保留不全。影像学反应评价的中位时间是在联合治疗后的 1.2 个月 (范围 0.7-2.9 个月)。根据 RECIST 标准, 完全缓解、部分缓解、疾病稳定及疾病进展的患者及比率分别为 0 人 (0%), 7 人 (8.3%), 66 人 (78.6%), 11 人 (13.1%); 根据改良 RECIST 标准, 完全缓解、部分缓解、疾病稳定及疾病进展比率分别为 24 人 (28.6%), 23 人 (27.4%), 30 人 (35.7%), 7 人 (8.3%)。根据 RECIST 标准, 有反应率 (完全缓解及部分缓解) 和无缓解 (病情无变化及病情进展) 分别为 8.3% 和 91.7%, 根据改良 RECIST 标准, 有反应率和无反应率分别为 56% 和 44%。根据 RECIST 标准, 由于有反应组患者数目少 ($n=7$), 并且有 4 名患者删失, 因此该组的中位生存时间未获得。但是, 有反应和无反应两组之间无统计学差异 ($P=0.132$)。(图 10B) 根据改良的 RECIST 标准, AFP 有反应组和无反应组的患者生存没有统计学差异, 分别为 14.8 个月和 10.3 个月 ($P=0.075$)。(图 10C) 多因素分析表明, RECIST 标准和 mRECIST 标准都不是生存的独立预测因素, 影像学评价和 AFP 反应如表 12 所示。患者的每一次评价, RECIST 标准和 AFP 反应都存在很大差异 ($K=0.077$), 尽管根据 mRECIST 进行评价时, 有反应的患者大部分也有 AFP 反应, 但是 mRECIST 评价与 AFP 反应的一致性仍然很差 ($K=0.383$)。在 34 例没有影像学评价的患者当中, 分别有 8 名患者为 AFP 有反应, 26 名患者 AFP 无反应。AFP 有反应者的中位生存时间要明显比无反应者的中位生存时间长 (11.3 个月和 3.9 个月, $P=0.002$)。(图 10D)

表 12 影像学反应与 AFP 反应之间的关系

影像学评价	AFP	
	有反应 (n=41)	无反应 (n=43)
CR	0 (0%)	0 (0%)
PR	5 (12.2%)	2 (4.7%)
SD	34 (82.9%)	32 (74.4%)
PD	2 (4.9%)	9 (20.9%)
有反应 (CR+PR)	5 (12.2%)	2 (4.7%)
无反应 (SD+PD)	36 (87.8%)	41 (95.3%)

mRECIST (n=84)	CR	17 (41.5%)	7 (16.3%)
	PR	14 (34.1%)	9 (20.9%)
	SD	9 (22%)	21 (48.8%)
	PD	1 (2.4%)	6 (14%)
	有反应 (CR+PR)	31 (75.6%)	16 (37.2%)
	无反应 (SD+PD)	10 (24.4%)	27 (62.8%)

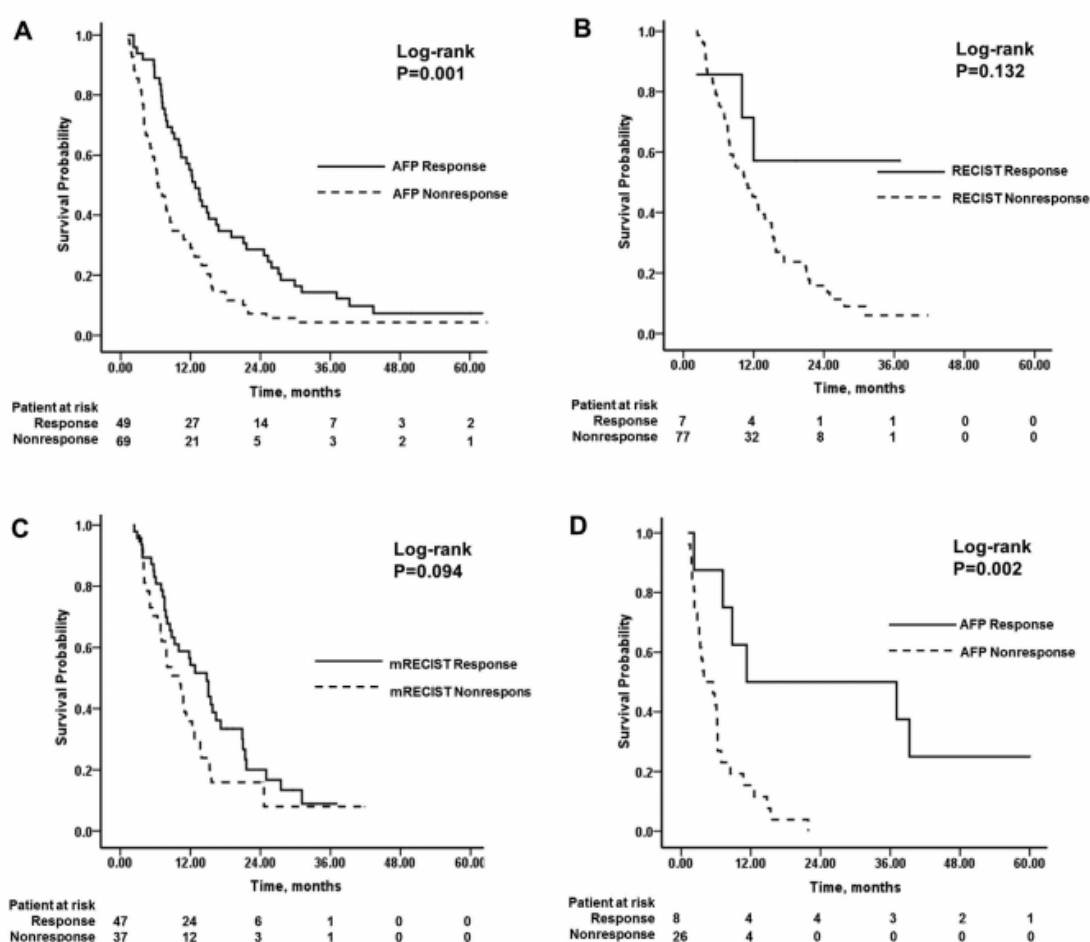


图 10

3 讨论

AFP 是用于检测和诊断肝细胞肝癌的重要的肿瘤标志物，AFP 的水平可能与肝细胞肝癌患者的总生存有关[10]。过去的研究表明，肝细胞肝癌患者升高的 AFP 水

平可在接受肝脏切除手术治疗后下降,也会在肝细胞肝癌复发的病例中反弹[11]。近期,人们已经确定 AFP 反应是接受不同局限性治疗及系统化疗的肝细胞肝癌患者的重要预后因素[12-14]。我们对于接受索拉非尼联合 TACE 治疗肝细胞肝癌患者,AFP 反应的研究与研究其他肝细胞肝癌治疗措施的报道比较一致。

据我们所知,研究是第一个将 AFP 反应在 TACE 联合索拉非尼的人群中进行分析的。本研究的主要发现如下:1、用于判断预后的恰当的 AFP 变化值截断点为 AFP 下降 46%;2、AFP 反应(联合治疗开始后 1-2 月内 AFP 较基线值下降超过 46%)与接受索拉非尼联合 TACE 治疗不可切除肝细胞肝癌的患者的疗效相关。3、AFP 反应与改良 RECIST 标准评估显著相关,但是与 RECIST 标准评估明显联系。由于 AFP 反应评估联合治疗的疗效方法简单且可重复,本研究表明, AFP 动态变化可以作为预测索拉非尼联合 TACE 治疗肝细胞肝癌疗效的早期生物学标记。

在过去的研究中,AFP 反应被定义为 AFP 水平下降超过 20%、30%或 50%。然而,这些对于 AFP 反应的定义主要来源于个人的临床经验或推测,而非统计学分析[14-16]。相反,我们用接受者操作特性曲线来产生合适的 AFP 变化值截断点(AFP 下降 46%),以之作为 AFP 反应。更重要的是,这一截断点使得 AFP 反应组总生存显著长于与 AFP 无反应组,且 AFP 反应是总生存的独立预测因素。因此,AFP 反应可以列入肝细胞肝癌患者预后评估算法中。除此之外应该注意的是,过去的研究对于病人的选择与本研究不同。在以往的研究中,AFP 基线水平 $<100\text{ng/ml}$ 或 $<200\text{ng/ml}$ 的患者被排除在外,以便与其他良性肝脏疾病区分。因此,这些研究的结论仅适用于 AFP 基线水平相对较高的患者。而我们的标准则相对放宽,仅将 AFP 基线水平 $<20\text{ng/ml}$ 的患者排除在外,并非所有肝细胞肝癌患者 AFP 水平都会升高。

放射影像学评估,如基于 RECIST 标准和改良 RECIST 标准的影像学反应,已经广泛用于肝细胞肝癌患者预后的评估[2, 7]。放射影像学反应也被认定与病理学反应相关[17, 18]。此外,改良 RECIST 标准可能比 RECIST 标准更能准确预测肝细胞肝癌患者的总生存。本研究进一步发现,在接受联合治疗的肝细胞肝癌患者中,AFP 反应与改良 RECIST 标准评估反应显著相关,而与 RECIST 评估反应无明显相关性。这一发现可由如下情况解释:联合治疗常常会引起肿瘤坏死,但很少引起整个肿瘤的缩小,且治疗后肿瘤的坏死可能在 AFP 反应中具有重要的作用。另外,本研究表明,AFP 反应能够在没有影像学评估的情况下预测这些患者的预后,尤其是有弥漫

性恶性肿瘤生长，不能够以影像学标准评估的患者。少血供或弥漫浸润生长的肿瘤在肝细胞肝癌患者中较为常见，当标准的影像学反应模棱两可时，建立 AFP 反应与影像学反应之间的联系可能有助于评估临床实践中的疗效[15]。AFP 评估的另一潜在优势是可以减少重复进行影像学扫描带来的经济负担。

本研究尚存在一些局限。第一，由于本研究是回顾性研究的本质，患者数量相对较少。由于不是所有的患者都能够在治疗开始后 2 个月内进行 AFP 随访，因此，只有随访信息完整的患者才能纳入分析。要准确的评价 AFP 反应的预后价值还需要样本量更大、设计更为完善的前瞻性研究。第二，血清 AFP 浓度会受很多因素的影响，比如可能受到肝炎、肝硬化以及肝细胞坏死的影响。不是所有的患者 AFP 水平都会升高，而患病毒性肝炎或其他肝脏良性病变的患者也可能会有 AFP 水平的上升[19, 20]。AFP 的降低也可能并非由肝细胞肝癌的治疗措施引起，而是由于抗病毒或抗纤维化治疗所致。遗憾的是，由于我们并未对这些治疗进行随访，研究中缺乏相关的数据。此外，在本研究队列中，AFP 下降 46%的截断点是通过接受者操作特性曲线分析产生的。这一数值要达成共识，还需要一些改进以及对内部群患者及外部群患者的验证。

简言之，本研究表明，AFP 反应与接收索拉非尼联合 TACE 治疗的不可切除肝癌患者的总生存显著相关，AFP 反应也与根据改良 RECIST 标准评估的影像学反应有关。46%的 AFP 下降至截断点尚需要更进一步的前瞻性研究来加以验证。

研究四 索拉非尼相关的不良反应预测接受 TACE 联合索拉非尼治疗的肝癌患者的生存

1 方法

1.1 患者人群

本研究回顾性分析了 474 例自 2010 年 1 月到 2014 年 6 月在我中心接受 TACE 联合索拉非尼治疗的中晚期肝癌患者。肝细胞肝癌是根据当前的治疗指南通过肝活检或者影像学的方法诊断的。医疗数据是由临床研究护士负责准确记录的。排除标准如下：（1）血液学异常：血红蛋白（Hb） $<85\text{g/L}$ ，白细胞计数 $<1500/\text{mm}^3$ ，和/或血小板计数（PLT） $<50\times 10^9/\text{L}$ ；（2）相对严重的肝功能异常：总胆红素（TBIL） $>34\text{umol/L}$ ，白蛋白（ALB） $<28\text{g/L}$ ，和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天冬氨酸氨基转移酶（AST） >5 倍正常值上限；（3）相对严重的肾功能障碍：血尿素氮（BUN）或血肌酐（Cr）1.5 倍正常值上限；（4）凝血功能异常：国际化标准比值（INR） >1.7 和/或凝血酶原时间（PT）延长 >4 秒；（5）Child-Pugh 评分 >7 分；（6）ECOG 体能状态评分 >1 分；（7）门静脉主干和/或下腔静脉侵犯；（8）肝脏内部血管动-静脉漏形成；（9）伴有其他恶性肿瘤；（10）伴有骨转移；（11）肿瘤破裂出血后做 TACE；（12）既往 TIPS 手术。所有患者在接受的 TACE 联合索拉非尼治疗之前均已知情。

1.2 数据收集、治疗、以及随访

收集了包括以下的方面的基线数据：人口学及流行病学情况、肿瘤的 BCLC 分期情况、肝功能情况、基线影像学情况、实验室检查等。

TACE 联合索拉非尼的治疗方案与我们之前叙述的一致。简而言之，首先 TACE 术中选择该肿瘤的主要供血动脉，然后通过导管经肝动脉注入化疗药物，之后再使用栓塞剂栓塞肿瘤血管。根据肿瘤病灶对 TACE 的反映情况以及患者的肝功能，TACE 操作可以按需重复进行。索拉非尼是不间断服用，初始剂量为 400mg bid 。根据服药后出现的毒性反应，进行适当的剂量调整。索拉非尼相关的不良反应主要包括手足

皮肤反应（HFSR）、脱发、皮疹、腹泻、乏力、厌食、声音嘶哑、口腔溃疡，以及高血压。不良反应的等级根据 CTCAE 3.0 版进行评价。同时我们随访记录了以下信息：首次 TACE 治疗的时间、首次服用索拉非尼的时间、不良反应出现和消失的时间、减药与停药的时间以及原因、药物剂量恢复的时间。

治疗之后每 4 周随访患者服用索拉非尼的不良反应，治疗后的每 4-6 周进行增强 CT 以及实验室指标的检查。最后一次随访如果患者仍然存活则认为删失，2015 年 3 月 25 日最后一次随访；同时我们记录了患者死亡的原因。

1.3 统计学分析

统计学分析使用 SPSS 统计软件（17.0 版本），连续型变量描述为均数±标准差和中位数（四分位数间距[IQR]），分类变量通过频率（百分比）进行描述。通过 K-M 曲线以及 Log-rank 检验评价不良反应的发生情况与生存的关系。然后根据其严重程度、类型以及相关不良反应的数目进行亚组分析。另外，我们也分析了是否联合两种或多种不良反应能够更好的预测患者生存。预后因素通过 Cox 回归的方法进行分析，并计算了风险比（HR）的 95%CI， $P < 0.05$ 认为存在统计学意义。

2 结果

2.1 患者特点

根据纳入排除标准，总共有 160 名肝细胞肝癌患者纳入本研究，患者的基线特征总结如下（表 13）：中位年龄为 51.8 岁，83.1% 的患者为男性，85.6% 的患者有乙型肝炎病毒（HBV）感染的病史，98.1% 患者为 Child-pugh A 级，BCLC C 期患者占 65%。

表 13 患者的基线情况

变量	数目(%) / 均值±标准差 / 中位数[四分位数间距]
年龄（岁）	51.8±12.3 / 51[43-61]
性别（男/女）	133(83.1%) / 27(16.9%)
病因	
HBV	137(85.6%)
HCV	0(0%)
HBN+HCV	4(2.5%)

酒精	0(0%)
其他	19(11.9%)
红细胞计数 ($10^{12}/L$)	4.5 ± 0.7 / $4.5[4.1-4.9]$
血红蛋白 (g/L)	139.4 ± 19.6 / $140[127-153]$
白细胞计数 ($10^9/L$)	5.8 ± 2.3 / $5.3[4.3-6.7]$
血小板计数 ($10^9/L$)	160.0 ± 78.8 / $146.5[103.8-206]$
凝血酶原时间 (秒)	13.9 ± 1.2 / $13.6[13-14.6]$
INR	1.09 ± 0.12 / $1.08[1.01-1.14]$
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	46.6 ± 33.3 / $37.5[24-57]$
天冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	60.4 ± 42.5 / $47.5[30.8-76.3]$
白蛋白 (g/L)	40.2 ± 4.9 / $40.1[37.4-43.2]$
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	16.5 ± 6.2 / $15.3[11.7-20.6]$
血尿素氮 ($\mu\text{mol/L}$)	4.8 ± 1.2 / $4.7[4.1-5.5]$
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	83.5 ± 15.4 / $82[74-93]$
甲胎蛋白	20175.4 ± 39952.6 / $405.4[9.64-10036.3]$
Child-Pugh A/B 级	157(98.1%) / 3(1.9%)
ECOG 0/1 分	92(57.5%) / 68(42.5%)
BCLC B/C 期	56(35%) / 104(65%)
肿瘤负荷	
门静脉侵犯	47(29.4%)
肝外转移	33(20.6%)
肿瘤大小 (cm)	8.8 ± 3.9 / $8.3[5.8-11.9]$
肝内肿瘤数目 (个)	2.7 ± 2.5 / $2[1-3]$

2.2 治疗及药物调整情况

TACE 之后服用索拉非尼和之前服用索拉非尼的患者分别有 45 人和 112 人；另外，有 3 名患者在同一天接受了这两种治疗方式。联合治疗的平均间隔时间为 5.8 ± 9.4 天（中位 3 天，IQR: 2-5）。平均的 TACE 次数为 2.8 ± 1.9 天（中位：2 天，IQR: 1-3.75）。分

别有 43 人、40 人、37 人、15 人和 25 人进行了 1 次、2 次、3 次、4 次和 ≥ 5 次 TACE。索拉非尼引起的不良反应总结如下(表 14)。最常见的不良反应是手足皮肤反应和脱发；其次是皮疹、腹泻、乏力、纳差、声音嘶哑、口腔溃疡以及高血压在患者中也比较常见。

表 14 索拉非尼相关的不良反应

不良反应	总共 n(%)	1 级 n(%)	2 级 n(%)	3 级 n(%)	4 级 n(%)
手足皮肤反应	137(85.6%)	26(16.3%)	66(41.2%)	45(28.1%)	-
脱发	137(85.6%)	120(75.0%)	17(10.6%)	-	-
皮疹	85(53.1%)	42(26.2%)	31(19.4%)	12(7.5%)	-
腹泻	75(46.9%)	36(22.5%)	29(18.1%)	10(6.3%)	-
乏力	69(43.1%)	62(38.8%)	7(4.3%)	-	-
纳差	36(22.5%)	28(17.5%)	8(5.0%)	-	-
声音嘶哑	35(21.9%)	31(19.4%)	4(2.5%)	-	-
口腔溃疡	18(11.3%)	8(5.0%)	10(6.3%)	-	-
高血压	18(11.3%)	8(5.0%)	8(5.0%)	2(1.3%)	-

有 22 人进行了索拉非尼的减量，平均是在服药后 131.2 ± 154.6 天（中位：85.5 天，IQR：38-162.8），15 人是因为药物相关不良反应，2 人是因为肝功能异常，1 人因为体能状态差，还有 1 人原因不明。其中 11 人在平均 60.9 ± 72.4 天后恢复了原剂量（中位：27 天，IQR：10-61）。

在平均 354.7 ± 338.7 天后有 126 名患者停药（中位：246.5 天，IQR：128-445），有 21 人是因为药物相关不良反应，28 人肝功能异常，12 人服用其他药物，60 人死亡，3 人肿瘤进展，1 人因经济原因，1 人因体能状况恶化。在平均 42 ± 89.5 天后这些患者恢复了原剂量用药（中位：8.5 天，IQR：4-30.8）。

2.3 有或没有不良反应与生存的关系

不管出现何种类型的不良反应，出现不良反应的患者和不出现不良反应的患者总生存方面没有统计学差异(图 11)。根据索拉非尼相关不良反应的类型，只有乏力

与总生存相关，而脱发、厌食、腹泻、口腔溃疡、声音嘶哑、手足皮肤反应、高血压、皮疹与生存不相关（图 12）。值得注意的是，乏力的患者生存时间要明显比没有出现乏力的患者差。Cox 回归显示，乏力的 HR 为 0.692(95%CI: 0.481-0.995, P=0.047)。根据索拉非尼相关不良反应出现的情况，出现 3 级或 3 级以上不良反应的患者，与 2 级或 2 级以下不良反应的患者生存上没有差异（图 13）。

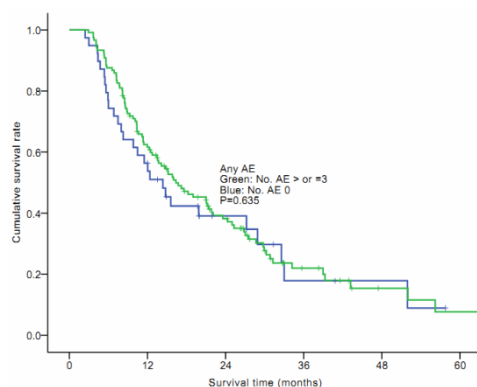


图 11

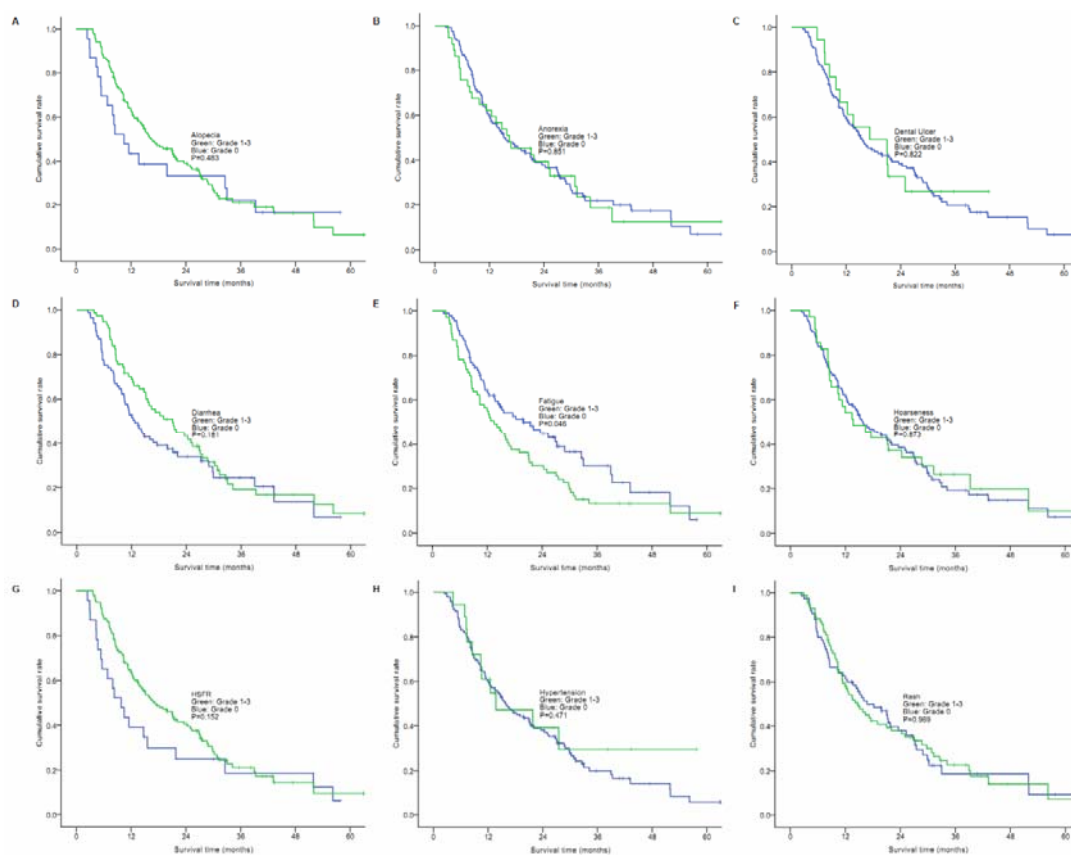


图 12

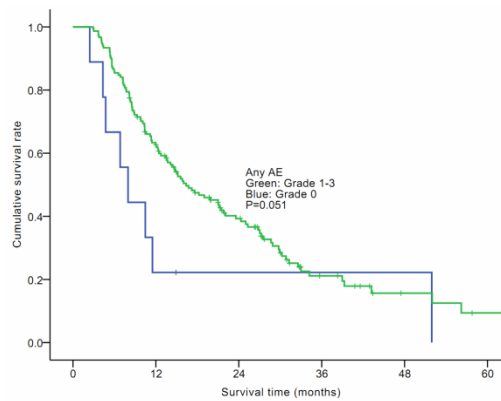


图 13

2.4 中重度 (CTCAE 2-3 级)不良反应与无不良反应或轻度不良反应 (CTCAE 0-1 级)对生存的影响

如果不考虑患者出现的不良反应的类型，有中重度 (CTCAE 2-3 级) 不良反应的患者生存时间要明显优于没有不良反应或者只有轻度不良反应 (CTCAE 0-1 级) 的患者 (图 14)。根据索拉非尼相关不良反应的类型，只有厌食和手足皮肤反应与总生存相关；而脱发、口腔溃疡、腹泻、皮疹等与生存不相关 (图 15)。值得注意的是，出现中重度 (CTCAE 2-3 级) 厌食的患者生存时间要差于没有厌食或只有轻度厌食 (CTCAE 0-1 级) 的患者，而出现中重度 (CTCAE 2-3 级) 手足皮肤反应的患者生存时间要明显优于没有手足皮肤反应或只有轻度手足皮肤反应 (CTCAE 0-1 级) 的患者。Cox 回归分析表明 2-3 级厌食的 HR 为 2.129 (95%CI: 1.457-3.109, $P<0.001$)，2-3 级手足皮肤反应的 HR 为 0.236 (95%CI: 0.114-0.488, $P<0.001$)。根据索拉非尼相关不良反应出现的种类，出现 3 级或 3 级以上不良反应的患者与不超过 2 级不良反应的患者总生存相似。 (图 16)

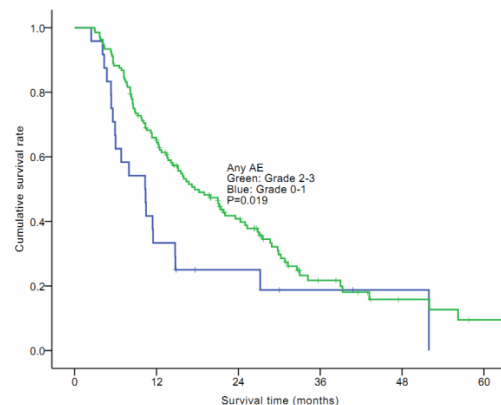


图 14

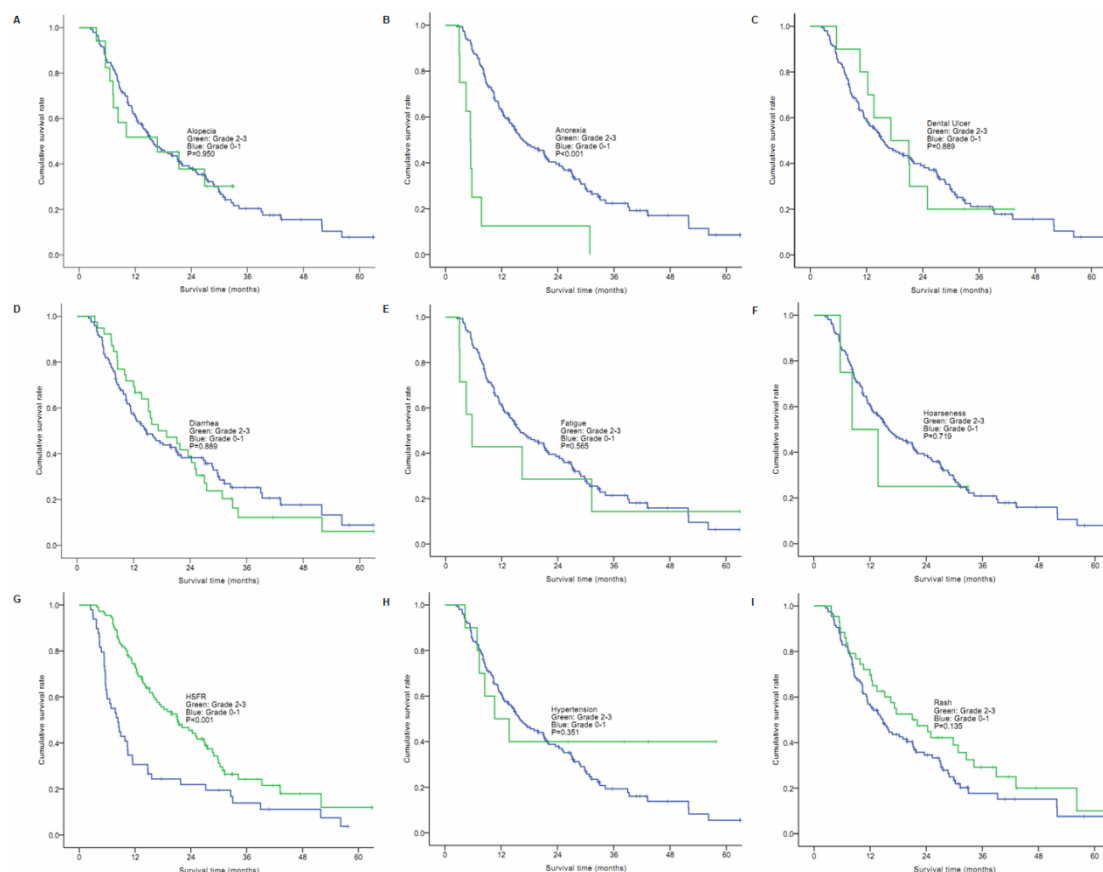


图 15

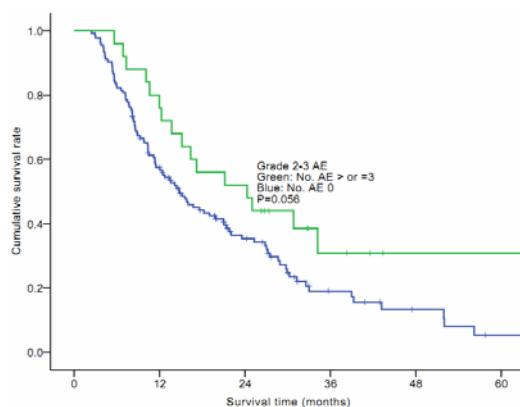


图 16

2.5 手足皮肤反应和厌食与生存的关系

本研究中，出现了 2-3 级的手足皮肤反应并且不伴有 2-3 级厌食总共有 108 名患者；其中，有 3 名患者既出现了 2-3 级手足皮肤反应，又出现了 2-3 级厌食；有 4 名患者有 2-3 级厌食，但是不伴有 2-3 级手足皮肤反应；另外，4 名患者既没有 2-3 级厌食，又没有 2-3 级手足皮肤反应。出现 2-3 级手足皮肤反应并不伴有 2-3 级厌食的患者，生存时间要明显好与其他患者（图 17）。Cox 回归显示出现 2-3 级手足皮肤反

应并不伴有 2-3 级厌食的 HR 为 2.188 (95%CI: 1.505-3.189, $P<0.001$)。

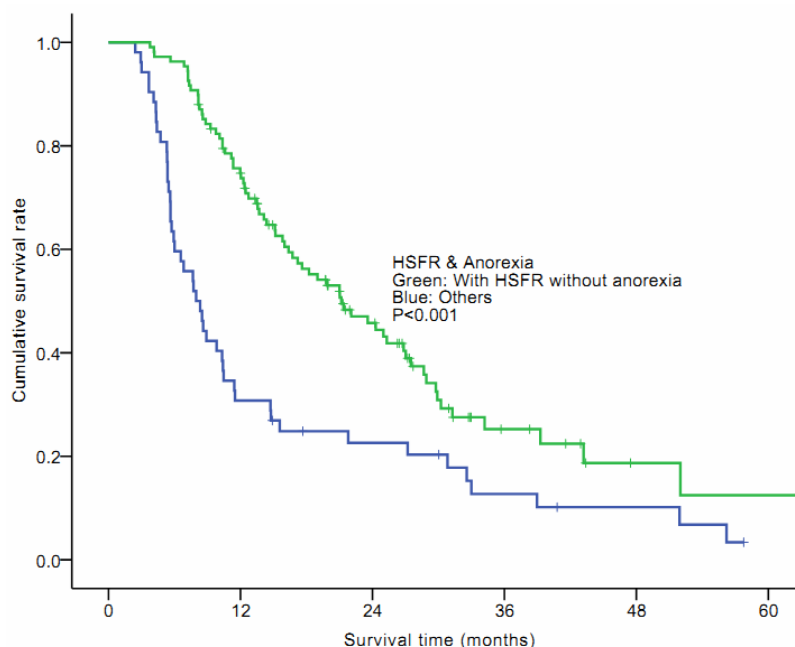


图 17

3 讨论

通过既往对于 TACE 联合索拉非尼对于治疗肝细胞肝癌的探索,认为其可能提高患者的临床获益和生存[21-23]。通过对文献的回顾,目前该研究是探索在 TACE 联合索拉非尼治疗不可切除肝癌中,探索索拉非尼相关不良反应与生存之间关系的最大样本量的研究。基于生存分析,我们发现出现 2-3 级的手足皮肤反应、没有乏力、没有 2-3 级的厌食,与延长患者生存密切相关。这些结果对于却别出那些能够从联合治疗中获益更大的人群具有非常重要的意义,并能够知道治疗人群的选择。换言之,不可切除肝癌的患者接受联合治疗的过程中如果出现了 2-3 级的手足皮肤反应并不伴有 2-3 级厌食,这些人应该继续接受联合治疗;反之,可能需要接受其他的治疗。

有趣的是,当我们不考虑不良反应的等级和类型的时候,分析并没有发现不良反应与总生存之间存在必然的联系。因此应该注意的是,当评价预后的时候,不良反应出现的种类和等级必要要考虑在内。另外,当我们不考虑不良反应的等级的时

候，任何等级的手足皮肤反应和厌食都不与总生存相关。这可能是因为轻度的手足皮肤反应和厌食难以进行判断，而大部分患者都是可以承受的。索拉非尼治疗的疗效应该从抑制血管内皮生长因子的水平来进行判断，而大部分索拉非尼相关不良反应的出现都是由于索拉非尼抑制了正常组织的血管内皮生长因子。因此，可以合理的推断出不良反应的等级可以反映索拉非尼抑制血管再生和抗肿瘤的作用，从而产生的延长生存的作用。同时我们也看出手足皮肤反应和厌食的等级与评价预后的关系。

既往有许多来自不同人群的研究评价了索拉非尼相关不良反应的预后价值，但只是纳入接受索拉非尼单一治疗的患者。在 2010 年意大利的 Vincenzi 等人的一项回顾性研究中纳入了 65 名晚期肝癌患者，发现出现轻度的手足皮肤反应也与至疾病进展时间密切相关，但与总生存不相关[24]。2011 年 Song 等的一项前瞻性研究纳入了 40 例晚期肝癌患者，研究表明出现索拉非尼导致的不良反应，主要包括手足皮肤反应、腹泻、高血压和乏力能预测患者的生存。2012 年 Di Costanzo 等人的一项 116 例晚期肝癌的前瞻性研究当中，多因素 Cox 回归分析表明出现手足皮肤反应是生存的独立预测因素[25]；同年在德国 Berringer 等人的一项回顾性研究纳入了 112 例晚期肝癌患者，发现腹泻与生存相关，而手足皮肤反应与生存不相关[26]。在 2013 年德国的 Koschny 等在 46 例肝癌患者的前瞻性研究中发现，出现 2-3 级的腹泻的患者生存明显延长，但是手足皮肤反应与生存不相关[27]。相反，在 2013 年 Cho 等的一项回顾性研究纳入了 99 例晚期肝癌患者，手足皮肤反应或腹泻的出现都与生存相关[28]。在 2014 年，巴塞罗那临床肝癌中心的一项纳入了 147 例晚期肝癌患者的前瞻性队列研究中，发现 60 天内出现皮肤性不良反应（包括手足皮肤反应、皮疹、水肿红斑和毛囊炎）并且需要剂量调整是总生存和至疾病进展时间的独立预测因素[29]。基于以上研究数据，由索拉非尼导致的不良反应的重要的预后作用逐渐被发现。

我们的研究同样也存在一定的局限性。首先，在回顾性研究中选择偏移是不可避免的。由于我们中心擅长对肝癌患者实行介入治疗，因此我们的大部分患者在接受索拉非尼治疗的同时大部分都进行了 TACE 的治疗。但是只有三分之一的晚期肝癌患者（160/474）纳入了本研究。其次，只有 9 种主要的索拉非尼相关的不良反应在本研究中得到了较为全面的统计。由于并没有把所有出现的任何类型的不良反应考虑在内，本研究给出的索拉非尼相关的不良反应发生率并不准确。最后，并不是

所有的厌食不良反应的发生均是由索拉非尼导致，因此我们谨慎地分析了厌食与生存的关系。通过比较，我们认为手足皮肤反应是索拉非尼治疗过程中出现的比较特异性的反应，因此其与生存的关系是值得相信的。

总之，中重度（CTCAE 2-3 级）手足皮肤反应的出现并不伴有中重度（CTCAE 2-3 级）厌食的患者在接受 TACE 联合索拉非尼的治疗中生存更好。将来在联合治疗的患者当中，通过索拉非尼相关不良反应的出现情况指导临床决策非常重要。

小 结

1. 索拉非尼与 TACE 联合治疗在延长疾病进展时间方面优于仅用 TACE 治疗，但在总生存方面不具有优越性。要检验联合治疗在总生存方面是否优于 TACE 治疗，仍需进一步设计完善的随机对照试验，而选择合适的目标群体、使用合理的联合治疗方案及 TACE 时间安排对于获得阳性结果至关重要。
2. 治疗后 3 个月（中位时间 94 天，范围 89-102 天）是应当对接受索拉非尼与 TACE 联合治疗的肝细胞肝癌患者进行评估的最早时间点。本研究的回顾性本质也导致了一些局限性。第一，本研究的群体在 Child-Pugh 分级 B 级、预先治疗患者、TACE 治疗的期数、TACE 治疗和索拉非尼治疗的顺序及 BCLC 分级 C 级等方面都具有异质性。但本研究的群体与常规临床实践中患者群体接近。第二，根据增强标准，坏死区是不被增强的区域，但非增强区域不能够精确区分存活的肿瘤组织与坏死的肿瘤组织（二者的区分取决于病理分析），这导致了对肿瘤坏死范围的过大估计。然而，病理学外植体在我们进行影像学评估时的早期时间点无法取得。除此之外，外植体也不能体现外植之前治疗的真正效果。因此，使用基于影像学的增强标准在评估治疗效果上仍有其价值。最后，在检测使用碘油的 TACE 治疗后存活肿瘤组织方面，MRI 被认为优于 CT。毫无疑问，接下来的使用 MRI 进行评估的、严密设计的前瞻性试验将使我们的结果更具说服力。
3. AFP 反应与接受索拉非尼联合 TACE 治疗的不可切除肝癌患者的总生存显著相关，AFP 反应也与根据改良 RECIST 标准评估的影像学反应有关。本研究尚存在一些局限。第一，本研究是回顾性研究，患者数量相对较少。由于不是所有的患者都能够治疗开始后 2 个月内进行 AFP 随访，因此，只有随访信息完整的患者才能纳入分析。要确定 AFP 反应的预后价值需要样本量更大、设计更为完善的前瞻性研究。第二，血清 AFP 浓度可能受到肝炎、肝硬化以及肝细胞坏死的影响。不是所有的患者 AFP 水平都会升高，而患病毒性肝炎或其他肝脏良性病变的患者也可能会有 AFP 水平的上升。AFP 的降低也可能并非由肝细胞肝癌的治疗措施引起，而是由于抗病毒或抗纤维化治疗所致。遗憾的是，由于我们并未对这些治疗进行随访，研究中缺乏

相关的数据。此外，在本研究队列中，AFP 下降 46%的截断点是通过接受者操作特性曲线分析产生的。这一数值要达成共识，还需要一些改进以及对内部群患者及外部群患者的验证。

4. 出现 2-3 级手足皮肤反应并不伴有 2-3 级厌食的患者在 TACE 联合索拉非尼的治疗中生存更好。我们的研究同样也存在一定的局限性。首先，在回顾性研究中选择偏移是不可避免的。由于我们中心是擅长对肝癌患者实行介入治疗，因此我们的大部分患者在接受索拉非尼治疗的同时联合了 TACE 治疗。但是只有三分之一的晚期肝癌患者（160/474）纳入了本研究。其次，本研究主要考虑了 9 种主要的索拉非尼相关的不良反应。由于并没有把所有类型的不良反应考虑在内，所以索拉非尼相关的不良反应发生率并不准确。最后，并不是所有的厌食不良反应的发生均是由索拉非尼导致，因此我们谨慎地分析了厌食与生存的关系。通过比较，手足皮肤反应是索拉非尼治疗的特异性反应，因此其与生存的关系是值得认可的。

参考文献

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:344-355.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
4. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-1127.
5. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-145.
6. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004). *Int J Cancer* 2009;124:443-448.
7. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology* 2006;130:703-714.
8. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-468.
9. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
10. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-224.

11. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, La Vecchia C. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2009;50:1317-1318.
12. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133.
13. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.
14. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348-356.
15. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
16. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, Ascione A, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-587.
17. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.
18. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
19. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
20. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International

- Consensus Group for Hepatocellular N. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-664.
21. Torbenson M, Schirmacher P. Liver cancer biopsy--back to the future?! *Hepatology* 2015;61:431-433.
 22. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-755.
 23. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
 24. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014;146:1691-1700 e1693.
 25. Hsu CY, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, Loong CC, Chiou YY, et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: the Taipei Integrated Scoring System. *J Hepatol* 2010;53:108-117.
 26. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984;4:3S-6S.
 27. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg* 2007;245:909-922.
 28. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005;54:419-425.
 29. Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: An embarrassment of riches. *J Hepatol* 2016;64:535-536.
 30. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.

31. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-1761.
32. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-536.
33. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
34. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
35. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-994 e983; quiz e914-985.
36. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009;49:832-838.
37. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, Lemoine A, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129-137.
38. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, Group OLTfHC. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
39. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.

40. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 2010;51:1284-1290.
41. Mazzaferro V, Lencioni R, Majno P. Early hepatocellular carcinoma on the procrustean bed of ablation, resection, and transplantation. *Semin Liver Dis* 2014;34:415-426.
42. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.
43. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:525-535.
44. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, Group EGW. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii41-48.
45. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-481.
46. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
47. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, Breatta AD, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-264.
48. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179-188.
49. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, Heinzl H, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:2261-2273.

50. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, Monnet O, et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol* 2015;62:855-862.
51. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
52. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, Meyer T. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55:1309-1316.
53. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, et al. Radiographic response to locoregional therapy in hepatocellular carcinoma predicts patient survival times. *Gastroenterology* 2011;141:526-535, 535 e521-522.
54. Riaz A, Memon K, Miller FH, Nikolaidis P, Kulik LM, Lewandowski RJ, Ryu RK, et al. Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J Hepatol* 2011;54:695-704.
55. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghmai V, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA* 2010;303:1062-1069.
56. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129-3140.
57. Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P, Scherubl H, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol* 2012;56:1080-1088.
58. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*

- Oncol 2009;10:25-34.
59. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, N LL, Rimola J, Darnell A, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. J Hepatol 2014;61:318-324.
60. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. Semin Liver Dis 2014;34:435-443.
61. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology 2010;138:52-64.
62. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, Maccauro M, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. Hepatology 2013;57:1826-1837.
63. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller S, Ertle J, Heusner T, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. Hepatology 2010;52:1741-1749.
64. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. Cancer 2008;112:1538-1546.
65. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:464-473.
66. Cabibbo G, Tremosini S, Galati G, Mazza G, Gadaleta-Caldarola G, Lombardi G, Antonucci M, et al. Transarterial chemoembolization and sorafenib in hepatocellular carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2014;14:831-845.
67. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. Int J Clin Pract 2014;68:609-617.
68. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United

- States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
69. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
70. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
71. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
72. Li X, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK, Liu X. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol* 2004;10:2878-2882.
73. Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, Gog C, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:947-954.
74. Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, Kickuth R, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010;15:1198-1204.
75. Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli G, Clark V, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:205-213.
76. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967.
77. Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, Shao GL, Kim BI, et al. Interim analysis of START: Study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. *Int J Cancer* 2013;132:2448-2458.

78. Park JW, Koh YH, Kim HB, Kim HY, An S, Choi JI, Woo SM, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:1336-1342.
79. Qu XD, Chen CS, Wang JH, Yan ZP, Chen JM, Gong GQ, Liu QX, et al. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2012;12:263.
80. Sieghart W, Pinter M, Reisinger M, Muller C, Ba-Ssalamah A, Lammer J, Peck-Radosavljevic M. Conventional transarterial chemoembolisation in combination with sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Eur Radiol* 2012;22:1214-1223.
81. Zhao Y, Wang WJ, Guan S, Li HL, Xu RC, Wu JB, Liu JS, et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a large-scale multicenter study of 222 patients. *Ann Oncol* 2013;24:1786-1792.
82. Hoffmann K, Glimm H, Radeleff B, Richter G, Heining C, Schenkel I, Zahlten-Hinguranage A, et al. Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation - HeiLivCa [ISRCTN24081794]. *BMC Cancer* 2008;8:349.
83. Martin R, Geller D, Espat J, Kooby D, Sellars M, Goldstein R, Imagawa D, et al. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 2012;59:255-260.
84. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:2117-2127.
85. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, Paik SW, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 2016.

86. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012;17:359-366.
87. Bai W, Wang YJ, Zhao Y, Qi XS, Yin ZX, He CY, Li RJ, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization improves the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *J Dig Dis* 2013;14:181-190.
88. Muhammad A, Dhamija M, Vidyarthi G, Amodeo D, Boyd W, Miladinovic B, Kumar A. Comparative effectiveness of traditional chemoembolization with or without sorafenib for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013;5:364-371.
89. Huang YH, Chen W, Li JP, Chen B, Yang JY. Clinical value of continuous administration of sorafenib in combination with modified transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:385-386.
90. Faloppi L, Scartozzi M, Maccaroni E, Di Pietro Paolo M, Berardi R, Del Prete M, Cascinu S. Evolving strategies for the treatment of hepatocellular carcinoma: from clinical-guided to molecularly-tailored therapeutic options. *Cancer Treat Rev* 2011;37:169-177.
91. Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, Chen PJ, Geschwind JF, Goh KL, Han KH, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC). *Liver Int* 2013;33:327-337.
92. Weintraub JL, Salem R. Treatment of hepatocellular carcinoma combining sorafenib and transarterial locoregional therapy: state of the science. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1123-1134.
93. Franco D, Capussotti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F, Grange D, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;98:733-738.
94. Balsells J, Charco R, Lazaro JL, Murio E, Vargas V, Allende E, Margarit C. Resection

- of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1996;83:758-761.
95. Qi X, Tang Y, An D, Bai M, Shi X, Wang J, Han G, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:450-457.
96. Feng Q, Chi Y, Liu Y, Zhang L, Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1-9.
97. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, Schwartz M, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62:440-451.
98. Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, Volk M, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol* 2015;62:617-624.
99. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM, Wong J. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001;234:63-70.
100. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:768-775.
101. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.
102. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
103. Lin Z, Ren Z, Xia J. [Appraisal of postoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for prevention and treatment of hepatocellular carcinoma recurrence]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2000;22:315-317.

104. Wang X, Li J, Peng Y, Dai Y, Xu W. Influence of preoperative transarterial chemoembolization on the prognosis for patients with resectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatogastroenterology* 2011;58:869-874.
105. Zhou Y, Zhang X, Wu L, Ye F, Su X, Shi L, Li B. Meta-analysis: preoperative transcatheter arterial chemoembolization does not improve prognosis of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2013;13:51.
106. Zhong JH, Li LQ. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for participants with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2010;40:943-953.
107. Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, Kirzin S, Fallik D, Pruvot FR, Roumilhac D, et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1247-1261.
108. Cheng X, Sun P, Hu QG, Song ZF, Xiong J, Zheng QC. Transarterial (chemo)embolization for curative resection of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analyses. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1159-1170.
109. Qi X, Wang D, Su C, Li H, Guo X. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015;6:18715-18733.
110. Qi X, Yang M, Ren W, Jia J, Wang J, Han G, Fan D. Find duplicates among the PubMed, EMBASE, and Cochrane Library Databases in systematic review. *PLoS One* 2013;8:e71838.
111. Tierney JF, Stewart LA, Gherzi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:16.
- [1] Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radiographic response to locoregional therapy in hepatocellular carcinoma predicts patient survival times. *Gastroenterology* 2011;141:526-535, 535 e521-522.
- [2] Shim JH, Lee HC, Kim SO, Shin YM, Kim KM, Lim YS, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following

- chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012;262:708-718.
- [3] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118:147-156.
- [4] Spira D, Fenchel M, Lauer UM, Claussen CD, Gregor M, Bitzer M, et al. Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib. *Academic radiology* 2011;18:89-96.
- [5] Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response and other comparisons of time-to-event by outcome variables. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:3913-3915.
- [6] Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N, Hines-Peralta A, Liapi E, Hong K, et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? *Radiology* 2012;265:115-123.
- [7] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55:1309-1316.
- [8] Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology* 2011;54:2238-2244.
- [9] Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S, Oberholzer K, Dueber C, Pitton MB. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology* 2010;33:532-540.
- [10] Kohles N, Nagel D, Jungst D, Durner J, Stieber P, Holdenrieder S. Prognostic relevance of oncological serum biomarkers in liver cancer patients undergoing

- transarterial chemoembolization therapy. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2012;33:33-40.
- [11] McIntire KR, Vogel CL, Primack A, Waldmann TA, Kyalwazi SK. Effect of surgical and chemotherapeutic treatment on alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1976;37:677-683.
- [12] Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:5734-5742.
- [13] Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, Hui EP, Ma BB, Ho WM, et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:446-452.
- [14] Tsai MC, Wang JH, Hung CH, Kee KM, Yen YH, Lee CM, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2010;25:605-612.
- [15] Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:101-107.
- [16] Xu XS, Qu K, Liu C, Zhang YL, Liu J, Song YZ, et al. Highlights for alpha-fetoprotein in determining prognosis and treatment monitoring for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology* 2012;18:7242-7250.
- [17] Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185-1193.
- [18] Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik L, Ryu RK, Mulcahy MF, Baker T, et al.

- Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovascular and interventional radiology* 2010;33:1143-1152.
- [19] Bloomer JR, Waldmann TA, McIntire KR, Klatskin G. alpha-fetoprotein in noneoplastic hepatic disorders. *Jama* 1975;233:38-41.
- [20] Chen CH, Huang GT, Yang PM, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, et al. Hepatitis B- and C-related hepatocellular carcinomas yield different clinical features and prognosis. *European journal of cancer* 2006;42:2524-2529.
- [21] Yang M, Yuan JQ, Bai M, Han GH. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Molecular biology reports* 2014;41:6575-6582.
- [22] Zhang L, Hu P, Chen X, Bie P. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PloS one* 2014;9:e100305.
- [23] Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, et al. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2014;9:e91124.
- [24] Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010;15:85-92.
- [25] Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, Lanza AG, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2012;44:788-792.
- [26] Bettinger D, Schultheiss M, Knuppel E, Thimme R, Blum HE, Spangenberg HC. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;56:789-790.
- [27] Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular

carcinoma. *Oncology* 2013;84:6-13.

- [28] Cho JY, Paik YH, Lim HY, Kim YG, Lim HK, Min YW, et al. Clinical parameters predictive of outcomes in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013;33:950-957.
- [29] Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, N LL, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014;61:318-324.

个人简历及研究成果

个人简历:

刘雷, 男, 汉族, 中共党员, 1984 年 2 月 7 日出生于黑龙江省哈尔滨市木兰县, 2004 年考取第四军医大学, 2009 年毕业于第四军医大学口腔医学系临床医学专业, 2010 年考取第四军医大学西京医院消化专业硕士研究生, 2013 年免试攻读第四军医大学西京医院消化病医院博士研究生, 研究生期间学习成绩优异, 两次获得硕士一等奖学金, 两次博士一等奖学金, 获得第四军医大学优秀研究生, 科研成绩突出, 研究生期间发表 SCI 论文 15 篇, 累计影响因子 58.06 分, 其中第一作者发表 SCI 论文 8 篇, 累计影响因子 33.76 分, 单篇最高影响因子 8.772 分(CCR), 大于 5 分的三篇; 共同第一作者发表 7 篇, 影响因子大于五分 2 篇。

研究成果:

1. **Liu L**, Zhao Y, Jia J, Chen H, Bai W, Yang M, et al. The Prognostic Value of Alpha-Fetoprotein Response for Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib Combined with Transarterial Chemoembolization, *Sci Rep*. 2016; 6 :19851. (第一作者, **IF=5.578**)
2. **Liu L**, Qi X, Wang D, Li H, Su C, Guo X. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015; 6: 36838-59. (共同第一作者, **IF= 6.359**)
3. Chen H, **Liu L**, Qi X, He C, Yin Z, Wu F, et al. Imbalance of pro- vs. anti-coagulation factors in Chinese patients with Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic portal vein thrombosis. *PLoS One*. 2015; 10:e0119909. (共同第一作者, **IF= 3.234**)
4. Chen H, **Liu L**, Qi X, He C, Wu F, Fan D, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J*

- Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan; 28:82-9.(共同第一, **IF= 2.253**)
5. **Liu L**, Wang W, Chen H, Zhao Y, Bai W, Yin Z, et al. EASL- and mRECIST-evaluated responses to combination therapy of sorafenib with transarterial chemoembolization predict survival in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014; 20(6):1623-31. (第一作者 **IF=8.772**)
6. **Liu L**, Jia J, Zeng G, Zhao Y, Qi X, He C, et al. Studies on immunoregulatory and anti-tumor activities of a polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge. Carbohydr Polym. 2013; 92(1): 479-83. (第一作者 **IF=4.17**)
7. **Liu L**, Chen H, Zhao Y, Qi X. Combination Therapy of Sorafenib and TACE for Unresectable HCC: a Systematic Review and Meta-analysis. PLoS One. 2014 Feb 24. (第一作者 **IF=3.73**)
8. **Liu L**, Zhao Y, Cai G, Zhou L, Qi X. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: Prognostic Factors in a Single-Center Study of 188 Patients. BioMed Research International. 49(8):194278,2014. (第一作者 **IF=2.88**)
9. **Liu L**, Zhao Y, Qi X, Cai G, He C, Guo W, Yin Z, Chen H, Chen X, Fan D, Han G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic portal hypertension in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Hepatol Res. 2013 May 17.(第一作者 **IF=2.399**)
10. Qi X, Ren W, **Liu L**, Yang Z, Yang M, Fan D, Han G. Prevalence of covert duplicate publications in Budd-Chiari syndrome articles in China: a systematic analysis. Am J Med. 2013 Jul;126(7):633-9.e2. (共同第一作者, **IF=5.44**)
11. Qi X, **Liu L**, Bai M, Chen H, Wang J, Yang Z, Han G, Fan D. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Combination With or Without Variceal Embolization for the Prevention of Variceal Rebleeding: A Meta-Analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Oct 3. (共同第一作者, **IF=3.53**)
12. Chen H, **Liu L**, Bai M, Qi X, He C, Yin Z, Fan D, Han G. Child-Na score: a predictive model for survival in cirrhotic patients with symptomatic portal hypertension treated with TIPS. PLoS One. 2013 Nov 11;8(11):e79637. (共同第一作者 **IF=3.73**)

13. Bai M, **Liu L**, He C, Yin Z, Qi X, Fan D, Han G, Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jul; 40(1): 63-71.
(**IF=5.727**)
14. Liu L, et al. Budd-chiari syndrome: current perspectives and controversies. 该文章已经被 European Review for Medical and pharmacological 接收, **IF=2.093**
15. Hepatic resection alone versus in combination with pre-and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. 该文章被 hepatology research 杂志接收, 共同第一作者第二位, **IF=2.5**

致 谢

研究生生活总是短暂的，眨眼间，六年的研究生生活即将结束，在这六年的学习生活中，我学到了什么是临床研究以及临床研究的价值所在，得到了自己的爱情，组建了自己的家庭，在研究生即将毕业之际，在这里我要特别感谢我的恩师韩国宏教授，在我最困难的时候，是您的慧眼把我招在您的麾下，让我有幸成为您的学生，您渊博的学识，严谨的科研态度，是我一生学习的楷模，此时此刻，有很多感激感恩的话想对您说，只是篇幅有限，不允许我说的太多，我会将这些年的感动化为我今后工作的不竭动力，指引我努力前行。

我还要感谢在这六年来陪我一起走过的好同学，好战友，好师兄，好师弟，好老师，好同事。尤其是我的好师兄祁兴顺，柏明，每当我课题遇到困难的时候，你们总是耐心的讲解，为我提供帮助；我的好同学赵燕，王维娟，正是有你们的帮助才能使我论文顺利发表；我的好战友陈辉，六年和我并肩前行，你不断的鼓励，使得我在科研上有所突破，耐心的指导，才能使我毕业论文顺利完成；我的好师弟王文军，蔡景治，王恩鑫，夏冬冬，王秋和，没有你们的帮助我的论文不会顺利完成；我的好老师殷占新，何创业，白纬，李凯，你们用你们的临床知识与经验，为我们课题研究提供思路与方法，为我的课题研究提供了很多宝贵的意见；我还要感谢我的好同事牛静以及消化七科所有随访人员，正是在你们的认真总结病人的资料下，才能使我的科学研究顺利进行，千言万语汇成一句谢谢！

最后我要感谢我的父母，我的妻子，正是有你们在背后默默的付出，才使得我没有后顾之忧，能够安心的求学，工作。