

• 论 著 •

射波刀治疗肝细胞癌患者预后的影响因素分析*

潘 波¹,徐晓婉¹,朱晓俊²,郭王玉¹,刘 群¹,郁沙沙¹,翟笑枫^{1△}

(上海长征医院:1. 中医肿瘤科;2. 药材科急诊药房,上海 200433)

摘要:目的 观察射波刀治疗肝细胞癌患者预后的影响因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 8 月至 2017 年 4 月接受射波刀治疗的肝细胞癌患者 91 例,检测治疗前后血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR),随访记录患者的生存时间,并采用 Cox 回归模型进行多因素风险分析。**结果** 肝细胞癌患者射波刀治疗后第 3 天 NLR 高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。采用 X-tile 软件计算得到的 NLR 最佳临界值为 2.53,低 NLR 组($NLR<2.53$)患者中位总生存时间为 10.9 个月,高 NLR 组($NLR\geq 2.53$)患者中位总生存时间为 7.0 个月,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析发现,肝外转移、门静脉癌栓、NLR 是影响肝细胞癌患者射波刀治疗后生存时间的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 肝外转移、门静脉癌栓及高 NLR 水平均为肝细胞癌患者预后的影响因素,临床可根据患者的 NLR 水平、是否发生肝外转移及门静脉癌栓实施针对性治疗。

关键词:肝细胞癌; 射波刀; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 生存期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.005 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1673-4130(2020)19-2320-04 **文献标识码:**A

Prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma treated with cyberknife*

PAN Bo¹, XU Xiaowan¹, ZHU Xiaojun², GUO Yuyu¹, LIU Qun¹, YU Shasha¹, ZHAI Xiaofeng^{1△}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine Oncology; 2. Department of Emergency Pharmacy of Medicine, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To analyze the prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma treated with cyberknife. **Methods** A retrospective analysis was performed on 91 patients with hepatocellular carcinoma treated with cyberknife from August 2015 to April 2017. Changes in serum NLR before treatment were detected and the survival time of patients was recorded. Cox regression model was used to analyze the relationship between different tumor factors and prognosis. **Results** Three days after cyberknife treatment, the NLR of the patients with hepatocellular carcinoma was higher than that before treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The best critical value calculated by X-tile was 2.53. The median overall survival of the patients in the low NLR group ($NLR<2.53$) was 10.9 months, while the median overall survival of the patients in the high NLR group ($NLR\geq 2.53$) was 7.0 months, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Cox regression model analysis showed that extrahepatic metastasis, portal vein thrombus and NLR were independent risk factors for survival time of patients with hepatocellular carcinoma treated by cyberknife ($P<0.05$). **Conclusion** Extrahepatic metastasis, portal vein thrombosis and high level of NLR are the prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma. Targeted treatment could be performed according to the NLR of the patient, whether extrahepatic metastasis and portal vein thrombosis have occurred.

Key words: hepatocarcinoma; cyberknife; neutrophils to lymphocyte ratio; survival period

肝细胞癌作为我国常见肿瘤之一,多在病毒性肝炎的基础上发展而来^[1]。炎症反应在原发性肝细胞癌的发生、发展过程中发挥出极为重要的作用^[2]。目前很多研究都聚焦于炎症反应对肝细胞癌患者预后的评价作用^[3-8]。有研究表明,中性粒细胞与淋巴细

胞比值(NLR)可用于评估原发性肝细胞癌患者的预后^[9-10]。放射治疗是肝细胞癌治疗的重要方法,机器人 X 射线立体定向放射治疗(简称射波刀)具有同步呼吸追踪、大剂量分割及缩短治疗时间的特点,成为近年来临床应用较为广泛的肝细胞癌治疗方法^[11]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81774077)。

作者简介:潘波,男,医师,主要从事中西医结合防治肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: zhaixfch@163.com。

本文引用格式:潘波,徐晓婉,朱晓俊,等.射波刀治疗肝细胞癌患者预后的影响因素分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(19):2320-2322.

射波刀适用于原发性肝癌合并门静脉及下腔静脉癌栓、肝移植前的过渡治疗及复发肝细胞癌治疗^[12]。但是,射波刀在杀灭肿瘤细胞的同时,对正常细胞也会有一定程度的损伤,引起机体的炎症反应,目前射波刀治疗与炎症水平之间关系的研究尚未深入。本研究通过分析射波刀治疗前多种因素对肝细胞癌患者预后的影响,以期为临床治疗肝细胞癌提供理论基础,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2017 年 4 月在本院中医肿瘤科实施射波刀治疗的肝细胞癌患者 91 例。纳入标准:(1)按照《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[13],经病理检查或临床诊断确诊为原发性肝细胞癌;(2)年龄 18~<80 岁;(3)入院前 1 个月内未发生上消化道出血事件;(4)入院前 2 个月内未实施微创手术及放疗等相关治疗。(5)手术前 7 d 未出现异常体温及明显感染灶,且总的外周血白细胞数目在正常值范围内。排除标准:(1)患者已经参与了其他治疗性试验;(2)Child-Pugh 肝脏功能评分为 C 级;(3)合并肝肾等脏器、造血系统疾病及精神障碍患者;(4)治疗后无法接受定期随访患者;(5)基本资料不全,无法判断其治疗效果患者。入选的 91 例患者中男 85 例,女 6 例;平均年龄(57.6±9.1)岁;肝脏功能 Child-Pugh 评分为 A 级或 B 级;肿瘤直径为 2~5 cm;有门静脉癌栓 10 例;有肝外转移 29 例;射波刀治疗位置分别为肝脏 52 例,癌栓 10 例,淋巴 29 例。

1.2 治疗方法 采用具备呼吸同步追踪技术的第 4 代射波刀治疗。首先行 B 超或 CT 引导下金标植入术,1 周后进行 CT 定位,再于既定射波刀治疗位置旁 2 cm 处植入金标 4 枚,作为照射治疗时的引导。具体治疗剂量:总剂量为 22~56 Gy,平均剂量为(42.34±6.46) Gy,中位总剂量为 44.1 Gy,分割 6 次,每天 1 次,6 d 完成照射。分别于射波刀治疗前 1 天及射波刀治疗后第 3 天清晨抽取患者空腹静脉血 2 mL,加入含有抗凝剂的 EP 管中,摇匀,并用血液分析仪进行检测,检测需在 2 h 内完成,并计算得出 NLR。采用 X-tile 软件计算得到的最佳临界值为 2.53^[14],将 NLR<2.53 组作为低 NLR 组,NLR≥2.53 组为高 NLR 组。

1.3 观察指标 利用门诊结合电话随访的方式记录所有患者疾病的进展情况、生存时间。将患者实施射波刀治疗的时间定为起始时间,以患者失访、死亡或至 2019 年 6 月 1 日为随访终点。

1.4 统计学处理 依据患者手术前 7 d 的血常规结果计算其 NLR 值,利用 X-tile 软件估算 NLR 的最佳临界值。利用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析中位总生存时间(mOS),使用 Log-rank 检验进行差异性分析,通过

Cox 风险回归模型确定独立危险因素。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 射波刀治疗前后 NLR 比较 射波刀治疗前与治疗第 3 天 NLR 比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 射波刀治疗前后血液指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.76±1.01	3.57±1.05	0.937	0.353
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.20±0.26	0.72±0.18	9.859	0.000
血小板计数($\times 10^9/L$)	129.49±19.43	121.90±15.62	2.405	0.019
NLR	3.85±1.09	6.30±1.98	14.237	0.000

2.2 生存情况 截止随访终点 2019 年 6 月 1 日,91 例患者全部死亡。生存曲线结果显示,治疗前低 NLR 组 mOS 为 10.9 个月,高 NLR 组患者 mOS 为 7.0 个月,两组 mOS 比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见图 1。

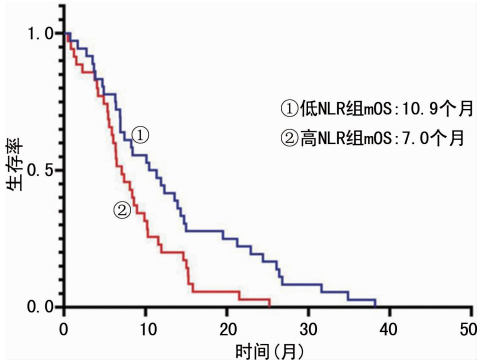


图 1 射波刀治疗后生存情况分析

2.3 肝细胞癌患者预后影响因素分析 为了明确肝细胞癌患者生存时间的影响因素,对年龄、性别、门静脉癌栓、肝外转移、NLR 等进行多因素 Cox 回归分析,结果发现,肝外转移、门静脉癌栓、NLR 是肝细胞癌患者射波刀治疗后生存时间的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 影响肝细胞癌患者射波刀治疗后生存时间的多因素 Cox 回归分析

项目	HR(95%CI)	<i>P</i>
年龄	0.996(0.970~1.024)	0.797
性别	0.630(0.192~2.060)	0.444
门静脉癌栓	1.715(1.122~2.556)	0.014
肝外转移	1.958(1.054~2.896)	0.008
NLR	0.516(0.309~0.862)	0.012

3 讨论

炎性微环境是影响肝细胞癌预后的重要因素之一。有研究证实,我国约 85% 的肝细胞癌患者具有乙型肝炎背景。肿瘤微环境中的炎性因子会导致细胞损伤、氧

化应激、缺氧等一系列反应,继而促进肿瘤细胞的增殖和转移^[2],而且对肝细胞癌的治疗效果造成影响。

中性粒细胞和淋巴细胞在肿瘤的发生过程中是相互独立的一对调节因子。中性粒细胞占白细胞总数的 50%~70%,是机体主要的免疫细胞,可通过释放大量的炎症细胞因子、活化的基质金属蛋白酶 9(MMP9)促进肿瘤细胞表达血管内皮生长因子,以及肿瘤血管生成。当中性粒细胞升高时,促血管生成因子增加,为肿瘤生长和增殖提供了合适的环境。临床研究也表明,肿瘤组织中中性粒细胞的数量与肿瘤淋巴转移和肿瘤分期呈正相关,与肿瘤患者预后不良呈负相关。淋巴细胞是杀伤肿瘤细胞和抑制肿瘤增殖与转移的肿瘤防御系统的重要成分。一方面是通过降低机体对肿瘤的免疫应答,因为当外周血中的淋巴细胞减少时,CD4⁺/CD8⁺ 值随之降低^[15];此外是肿瘤环境的改变,在肿瘤内及肿瘤旁组织内,淋巴细胞的浸润消减,这样会造成低淋巴细胞浸润环境,促进肿瘤细胞增殖和转移^[16]。

一定程度上,NLR 能够反映抗肿瘤的免疫和促肿瘤的炎症反应之间的平衡,当 NLR 上升后,患者处于淋巴细胞相对降低或中性粒细胞相对升高的环境中,患者机体对肿瘤的免疫应答和炎症反应平衡被打破,从而促进肿瘤发生、发展,导致预后较差。临床研究也表明,NLR 升高是影响多种恶性肿瘤如胃癌、结肠癌及肝细胞癌等预后的独立危险因素。NLR 检测标本获取方式简单,无需增加患者负担。本研究对射波刀治疗前后 NLR 进行比较,发现射波刀治疗后第 3 天 NLR 水平高于治疗前,提示放射治疗对肝细胞癌患者体内炎症水平有着较为明显的影响。同时,本研究还观察了 NLR 水平高低对于射波刀疗效的影响,通过分组比较了射波刀治疗前高 NLR 组及低 NLR 组生存时间的差异,结果发现治疗前低 NLR 组比高 NLR 组生存时间延长 3.9 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,肝外转移、门静脉癌栓、NLR 是影响肝细胞癌患者射波刀治疗后生存时间的独立危险因素,由此可见射波刀前高 NLR 水平,使机体处于促瘤性炎症反应与抗肿瘤性免疫反应的失衡状态,同时,肝外转移、门静脉癌栓会促进肿瘤的发展,缩短生存期。因此,临床工作中肝细胞癌患者选择肝脏射波刀治疗时,必须严格把握其射波刀治疗的禁忌证和适应证,对具有较高炎症水平的患者应控制好其炎症水平后再实施射波刀治疗,而处于持续高水平炎症状态的患者则需要采取其他手段进行治疗^[17]。

射波刀治疗是原发性肝细胞癌的重要治疗手段,但会造成暂时性全身炎症反应。这种炎症反应一方面可以达到抗肿瘤、自我修复的目的,另一方面炎症水平较高也会影响预后,造成肿瘤复发^[4]。中医药对于改善肝脏有创治疗如 TACE、射波刀、微波消融引起的炎症反应有良好的作用^[16]。本课题组下一步将

考虑放疗同时配合中药或中成药治疗,在控制炎症反应的同时,缓解治疗中、治疗后的不良反应,改善预后,延长患者生存期。

4 结 论

NLR 可以作为射波刀疗效的监测指标。肝外转移、门静脉癌栓及高 NLR 水平均为肝细胞癌患者射波刀治疗后生存时间的独立危险因素,临床可根据患者的 NLR 水平、是否发生肝外转移及门静脉癌栓实施针对性治疗。

参考文献

- [1] WANG G Y,JIANG N,YI H M,et al. Pretransplant elevated plasma fibrinogen level is a novel prognostic predictor for hepatocellular carcinoma recurrence and patient survival following liver transplantation[J]. *Ann Transplant*,2016,21:125-130.
- [2] 何朝滨,林小军. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值与 TACE 治疗肝癌患者预后的相关性[J]. *中国肿瘤临床*,2017,44(6):283-288.
- [3] JI F,FU S,GUO Z,et al. Prognostic significance of pre-operative aspartate aminotransferase to neutrophil ratio index in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection[J]. *Oncotarget*,2016,7(44):72276-72289.
- [4] PINATO D J,STEBBING J,ISHIZUKA M,et al. A novel and validated prognostic index in hepatocellular carcinoma: the inflammation based index (IBI)[J]. *J Hepatol*,2012,57(5):1013-1020.
- [5] GOMEZ D,MORRIS-STIFF G,TOOGOOD G J,et al. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*,2008,97(6):513-518.
- [6] YANG T,ZHU J,ZHAO L,et al. Lymphocyte to monocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio are superior inflammation-based predictors of recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection[J]. *J Surg Oncol*,2017,115(6):718-728.
- [7] HOWELL J,PINATO D J,RAMASWAMI R,et al. Integration of the cancer-related inflammatory response as a stratifying biomarker of survival in hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Oncotarget*,2017,8(22):36161-36170.
- [8] PINATO D J,SHARMA R. An inflammation-based prognostic index predicts survival advantage after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Res*,2012,160(2):146-152.
- [9] KAYADIBI H,SERTOGLU E,UYANIK M,et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is useful for the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(28):9631-9632.
- [10] XIAO W K,CHEN D,LI S Q,et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*,2014,14(1):1-10.

关注。尽管目前 ADV 和 ASV 的阳性率还较低,但有研究显示,ADV 感染可累及呼吸系统、中枢神经系统等肠外组织和器官引起严重的并发症^[15],而 ASV 感染后也存在严重中枢神经系统感染及其他疾病风险^[7]。由于目前尚没有抗病毒的特效治疗药物,而儿童感染病毒后腹泻症状又较难区分,后续更加深入的监测和分子学研究可能更有助于掌握引起腹泻病毒的流行病学特征,为病毒性腹泻的防控提供基础的数据支持。

参考文献

[1] TATE J E, BURTON A H, BOSCHI-PINTO C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(Suppl 2):S96-S105.

[2] SHIM J O, CHANG J Y, SHIN S, et al. Changing distribution of age, clinical severity, and genotypes of rotavirus gastroenteritis in hospitalized children after the introduction of vaccination; a single center study in Seoul between 2011 and 2014[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16:287.

[3] 竺婷婷, 于凡, 胡正强, 等. 成都地区儿童腹泻肠道腺病毒感染流行病学特征调查[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1):155-158.

[4] MATTHIJNSSENS J, OTTO P H, CIARLET M, et al. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation[J]. Arch Virol, 2012, 157(6):1177-1182.

[5] DE GRAAF M, VAN BEEK J, KOOPMANS M P. Human norovirus transmission and evolution in a changing world[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(7):421-433.

[6] LIU J, PLATTS-MILLS J A, JUMA J, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of

diarrhoea in children; a reanalysis of the GEMS case-control study[J]. Lancet, 2016, 388(10051):1291-1301.

[7] VU D L, BOSCH A, PINTO R M, et al. Epidemiology of classic and novel human astrovirus; gastroenteritis and beyond[J]. Viruses, 2017, 9(2):33.

[8] DIAN Z, FAN M, WANG B, et al. The prevalence and genotype distribution of rotavirus a infection among children with acute gastroenteritis in Kunming, China[J]. Arch Virol, 2017, 162(1):281-285.

[9] BRITO R S, CARMO FILHO J R D, VILA V, et al. Epidemiological characteristics and strategies for the prevention of diarrheal disease in indigenous children; a scoping review[J]. Enferm Clin, 2020, 30(1):53-62.

[10] DEGIUSEPPE J I, REALE E A, STUPKA J A, et al. Rotavirus epidemiology and surveillance before vaccine introduction in Argentina, 2012–2014[J]. J Med Virol, 2017, 89(3):423-428.

[11] CRAWFORD S E, RAMANI S, TATE J E, et al. Rotavirus infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17083.

[12] DESAI A N. What is norovirus? [J]. JAMA, 2019, 322(20):2032.

[13] 焦洋, 孙灵利, 高艳, 等. 北京市朝阳区 2011–2017 年 5 岁以下腹泻患儿星状病毒感染的分子流行病学特征[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(2):139-143.

[14] 董和桂, 高颖慧, 闫立青. 综合性医院食源性疾病主动监测的结果分析[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(1):44-45.

[15] LEKANA-DOUKI S E, KOMBILA-KOUMAVOR C, NKOGHE D, et al. Molecular epidemiology of enteric viruses and genotyping of rotavirus A, adenovirus and astrovirus among children under 5 years old in Gabon[J]. Int J Infect Dis, 2015, 34:90-95.

(收稿日期:2020-01-10 修回日期:2020-06-23)

(上接第 2322 页)

[11] 程涛. 射波刀立体定向放射治疗小肝癌的效果观察[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(10):189-191.

[12] 张弢, 孙静, 何卫平, 等. 射波刀立体定向放射治疗小肝癌的临床效果[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4):694-698.

[13] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 传染病信息, 2017, 16(3):635-647.

[14] HE W, YIN C, GUO G, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(1):439.

[15] DING P R, AN X, ZHANG R X, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recur-

rence following curative resection for stage II A colon cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(12):1427-1433.

[16] 刘永成, 李书红, 双泽宇, 等. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝内胆管细胞癌术后预后的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(2):160-165.

[17] 郁沙沙, 孟永斌, 陈喆, 等. 肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者中性粒细胞与淋巴细胞比值的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(9):93-96.

[18] 李喜米, 张高高. 射波刀治疗局部晚期非小细胞肺癌的生存及预后影响因素分析[J]. 实用医药杂志, 2018, 35(11):27-30.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-06-10)