

血小板-白蛋白-胆红素分级在肝细胞肝癌治疗及预后评估中的研究进展

周敬凯, 沈廷允, 曾睿, 包仕廷* (广东医科大学附属第一医院, 广东湛江 524000)

摘要: 肝细胞肝癌(HCC)的发病率在全球范围内居高不下,其治疗效果与肝功能息息相关。近年提出的血小板-白蛋白-胆红素分级(PALBI分级)极大地提高了肝功能评估的准确性和客观性。该文就PALBI分级在HCC治疗及预后评估中的作用作一综述。

关键词: PALBI分级; 肝癌预后; 肝细胞肝癌

中图分类号: R 735

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 03-0354-04

Advances in platelet-albumin-bilirubin grades in the treatment and prognosis assessment of hepatocellular carcinoma

ZHOU Jing-kai, SHEN Ting-yun, ZENG Rui, BAO Shi-ting* (Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) remains high worldwide. Its therapeutic effect is closely related to liver function. The platelet-albumin-bilirubin (PALBI) grades proposed in recent years have greatly improved the accuracy and objectivity of liver function assessment. This paper reviews the role of PALBI grades in the HCC treatment and prognosis assessment.

Key words: PALBI grades; prognosis; hepatocellular carcinoma

据2020年全球癌症调研数据显示,原发性肝癌约有90.6万例新增病例,占据全球新增癌症第6位,是癌症致死的第3大病因。其中肝细胞肝癌(HCC)占据原发性肝癌的75%~85%^[1]。虽然近年来肝癌的治疗方式不断推陈出新,但其预后情况不仅与患者肿瘤分期有关,而且与患者肝功能息息相关。因此精准评估患者肝功能对治疗具有重要指导意义。传统的Child-Pugh(C-P)分级包含白蛋白、胆红素、凝血酶原时间、腹水和肝性脑病5个指标,但其分级数值仅凭临床经验界定,且腹水和肝性脑病易受主观因素影响,不能客观精确地评估肝功能。白蛋白-胆红素分级(ALBI),是由Johnson等^[2]在2015年提出的新型肝功能评估工具,仅含白蛋白及胆红素两种客观指标,极大地提高了肝功能评估的准确性和客观性。已经有多项研究证明ALBI分级在预测HCC患者的治疗效果及预后方面的作用并不劣于传统的C-P分级^[3-6]。然而,HCC多发生于肝硬化患者,而门脉高压程度是肝硬化患者预后的关键因素,ALBI分级并不能评估患者门静脉高压程度。因此,有学者将门脉高压标志物——血小板加入ALBI分级中,

构成血小板-白蛋白-胆红素分级(PALBI分级)以达到更全面评估HCC患者肝功能的目。本文就PALBI分级在HCC治疗及预后评估中的作用作一综述。

1 PALBI分级的提出

2015年, Roayaie等^[7]提出,将血小板加入ALBI分级中,构成一个既能客观评估肝功能又能评估门静脉高压的新型肝功能评估工具——PALBI分级,此工具只涉及患者的白蛋白、胆红素及血小板水平。这一研究纳入了北美及欧洲等地的7984例HCC患者,经统计发现,PALBI分级可将HCC患者分为3个等级,等级越高,预后越差;另外还明确表明,PALBI分级与传统的C-P级相比,去除了腹水、肝性脑病等主观指标,增加了门静脉高压标志物,对患者肝功能的评估更加精确和客观。

2 PALBI分级在HCC患者治疗及预后评估中的作用

2.1 PALBI分级对HCC行肝癌切除术患者预后的评估
根治性肝癌切除术仍是HCC患者首选的治疗方案。而避免肝切除术后肝衰竭(PLHF)及术后复发是

收稿日期: 2022-08-31

作者简介: 周敬凯(1997-),男,在读硕士研究生,住院医师, E-mail: 573194182@qq.com

通信作者: 包仕廷(1967-),男,硕士研究生,主任医师, E-mail: bst1967@souhu.com

肝切除术后预后的难题。因此术前对HCC患者进行评估和预测以排除PHLF的相关危险因素,同时对术后复发风险进行分层,这对改善HCC患者的预后至关重要。Lu等^[8]对2 038例肝功能为C-P A级行肝癌切除术的HCC患者进行回顾性分析,发现PALBI分级可将C-P A级患者划分为3个等级,同时指出PALBI 1、2、3级是HCC患者术后肝衰程度的独立显著预测因子(3级 vs 1级, $OR=5.136, P<0.001$; 2级 vs 1级, $OR=4.505, P<0.001$),也是总生存期(OS)的独立及显著预测因子(3级 vs 1级, $OR=1.393, P=0.009$; 2级 vs 1级, $OR=1.187, P=0.024$),表明PALBI分级是一种预测PHLF的可行工具,能客观评估HCC患者行根治性肝切除术后发生PHLF的风险。另外, Lu等^[8]还指出,在预测PHLF方面, PALBI与ALBI及C-P分级相比,受试者工作曲线(ROC曲线)下面积(AUC)更大(PALBI=0.693, ALBI=0.683, C-P=0.529),这表明PALBI分级较ALBI分级及C-P分级预测肝癌切除术后发生PHLF的能力更为精准。Lee等^[9]回顾性研究了韩国6 669例HCC患者,同样指出PALBI分级是HCC患者肝切除术后OS的独立影响因素,分级愈低,预后愈佳。Jaruvongvanich等^[10]对417例接受根治性肝癌切除术的HCC患者数据进行多变量分析,指出PALBI分级与HCC患者术后无病生存期(DFS)独立相关,且通过ROC检测表明, PALBI分级对1、3年复发的预测能力较传统的C-P分级和ALBI分级更敏感。此外,日本学者在了一项纳入了305例肝癌切除术患者的研究中发现, PALBI分级可以预测患者预后, PALBI等级越高,术后无复发生存期(RFS)越低, OS也越短^[11]。因此, PALBI分级可充当行肝癌切除术前HCC患者的预后评估方法,预测患者OS及术后复发情况。临床医师可在术前对患者进行全身状态调整,排除PHLF及复发的危险因素,以期更好的预后。

2.2 PALBI分级对HCC行肝移植术患者预后的预测

肝移植是终末期肝病及HCC患者早期治疗的有效手段之一。随着现代医疗技术的改善,肝移植受者的预后较前有明显改善,这让肝移植逐渐成为更安全的治疗方法,但可移植肝脏的短缺大大限制了这种治疗方式的发展。众所周知,移植术前肝功能情况与肝移植术后预后密切相关。因此,筛选肝功能尚可的患者进行肝移植术不但可以提高医疗资源的利用,还能改善肝移植受者预后。目前临床上常用终末期肝病模型(MELD)及C-P分级评估肝癌患者行肝移植术前的肝功能。有学者对325名等待肝移植的失代偿期肝

硬化患者(包括HCC患者)进行前瞻性研究,结果表明PALBI分级是其预后的重要相关因素,且通过ROC分析提示, PALBI分级可以预测终末期肝病长期预后结局,其预测能力与MELD相似,但优于C-P分级^[12]。但是此项研究针对的是所有终末期肝病,其中只纳入了46例(14%) HCC患者,样本量较少,并不能完全代表HCC患者肝移植的预后情况。这一定程度上提示PALBI分级在HCC患者行肝移植术预后方面的预测能力并不明确。Lee等^[9]也表示, PALBI分级并不能预测肝移植受者的OS。Chedid等^[13]表达了类似观点,他们指出PALBI分级在评估肝移植患者预后方面虽有一定的预测能力,但尚未能撼动MELD评分的地位,仍需要更多的数据支持。目前关于PALBI分级在HCC患者行肝移植方面的研究较少,现有研究也存在样本量少、纳入病例普遍肝功能低下等问题,关于PALBI分级能否预测HCC患者肝移植术后的预后还存在争议,有待学者进一步研究。

2.3 PALBI分级对HCC射频消融患者预后的评估

早期HCC患者(肿瘤 ≤ 3 cm)可通过射频消融(RFA)得到根治。此项技术近20年来发展迅速,并被很多学者认为是最具潜力的肿瘤局部治疗措施之一^[14]。Liu等^[15]收集了3 182例台湾的HCC患者数据(其中经RFA治疗的患者占19%),发现PALBI分级可将经RFA治疗的HCC患者分为3个预后组,等级越高,预后越差。另外作者在文中阐述,通过ROC分析可以证明,与传统的C-P分级及ALBI分级相比, PALBI分级预测患者1、3、5年生存期更为精细准确。Lee等^[9]收集了756例接受RAF治疗的HCC患者的数据进行回顾性研究,结果表明PALBI分级可以较好地预测患者OS,且除了1、2级之间外,每个分级之间有明显差异,由此表明,相对于传统的C-P分级, PALBI分级在评估RAF预后方面具有良好的作用,可以为早期HCC患者在选择术式上提供另一种思路,改善患者预后水平。

2.4 PALBI分级对HCC介入治疗患者预后的评估

在我国,由于肝癌发生隐匿、进展迅速等特点,患者就诊时往往已经进展到中晚期。肝动脉化疗栓塞(TACE)是治疗中晚期HCC患者的常用方法之一。与其他治疗方法不同的是,接受TACE治疗的患者往往处于不同的临床阶段,影响预后的因素冗杂多样,此前一直未有明确的方法评估预后,但普遍认为HCC患者的肝功能是影响TACE预后的重要因素^[16]。Campani等^[17]分析了2008–2016年意大利肝癌数据库中的1 058例接受TACE治疗的HCC患者,分析表明, PALBI分

级可将肝功能 C-P A 级的患者重新划分为两个预后组 (PALBI 1/2), 且二者生存期相差近 10 个月, 但是 PALBI 并非是 TACE 的独立预测因子, 这提示着 PALBI 分级优于 C-P 分级, 但可能并不适用于 TACE 治疗的预后评估。笔者认为, 其数据中提示, 大多数患者的肝功能处于 PALBI 2 级, 1、3 级患者数量较少, 可能造成数据的偏倚。早在 2017 年, Hansmann 等^[18] 运用 PALBI 分级评估 180 名高危 HCC 患者的预后, 指出 PALBI 分级是 OS 的独立预后因素之一; 另外 PABI 分级之间生存差异明显, 其中 PALBI 2 级患者中位生存期为 20.3 个月, PALBI 3 级患者为 12.9 个月, 证明了 PALBI 在 TACE 预后方面的预测能力。Lee 等^[9, 15] 同样证明了这一点。有学者在 TACE 联合微波射频治疗 HCC 的相关研究中同样表明, PALBI 分级在 TACE 联合微波射频治疗中同样具有良好的预后评估能力, 是患者 OS 及无进展生存时间 (PFS) 的重要相关因素^[19]。因此, 临床医师可将 PALBI 分级作为 HCC 患者行 TACE 治疗前的肝功能评估工具, 针对性地选择出更适合 TACE 治疗的 HCC 患者。肝动脉灌注化疗 (HAIC) 作为晚期 HCC 患者的治疗方式之一, 因其效果及预后的评估还缺少大样本的数据研究及循证医学的支持, 在国际社会中尚未被列入治疗指南之中。PALBI 分级在 HAIC 治疗方面的作用尚未被明确研究, 有待学者开展此方面的研究, 以验证 HAIC 的适应证及对 HCC 患者的效果。

2.5 PALBI 分级在 HCC 患者系统治疗中的作用

2.5.1 PALBI 分级对 HCC 靶向治疗患者的筛选

系统治疗的出现无疑为晚期 HCC 患者带来了新的希望。索拉菲尼、乐伐替尼等作为酪氨酸激酶受体抑制剂, 因其良好的抗血管生成作用被应用于 HCC 的一线治疗方案中^[20]。Lee 等^[9] 研究发现 PALBI 分级是 HCC 患者 OS 的重要因素, 其中 PALBI 1、2 级间 OS 无明显差异, PALBI 1 级与 3 级以及 2 级与 3 级间有明显差异。此项研究表明, PALBI 分级可将行靶向治疗的晚期 HCC 患者进行风险分层, 筛选出更适合行靶向治疗的患者。目前靶向药物如雨后春笋, 而关于 PALBI 分级在此方面的研究尚未完全开展, 亟待学者们进一步研究。

2.5.2 PALBI 分级对 HCC 患者免疫治疗的预测

程序性死亡受体/配体 1 (PD-1/PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 等免疫检查点抑制剂 (ICI) 在 HCC 的治疗中初露锋芒, 在联合其他治疗方式后更是取得了令人意外的疗效^[21-22]。PALBI 分级在 ICI 治疗方面鲜有研究报道, 但是 ALBI 分级却被证明在 ICI 治疗中具有重要意义。Pinato 等^[23] 随访了 341 名接受 ICI 治

疗的 HCC 患者, 发现治疗前 ALBI 等级是 ICI 治疗期间 HCC 患者 OS 的独立预测因子, 且各个分级间生存差异明显。这表明 ALBI 分级可明确预测 ICI 治疗的预后, 帮助临床医师选择更适合 ICI 治疗的 HCC 患者。笔者推测, 作为 ALBI 分级的改进工具, PALBI 分级应该同样具有 ICI 治疗的预测能力, 这还需要更多的研究证明。

2.6 PALBI 分级对 HCC 放射治疗患者预后的评估

放射治疗 (RT) 是恶性肿瘤的局部非侵入性治疗方法。随着医疗技术的进步和科技设备的更新, 立体定向放疗等逐渐运用到 HCC 患者的治疗中。有研究表明^[24], PALBI 分级与放疗预后显著相关, PALBI 1、2 级较 3 级的中位 OS 更长; 另外, 此研究通过 AUC 值量化 PALBI 分级、ALBI 分级和 C-P 分级预测 OS 的能力, 提示 PALBI 分级 AUC 值最大 [1 年 OS AUC=0.67, 95%CI=(0.58~0.76), 2 年 OS AUC=0.64, 95%CI=(0.56~0.71)], 表明 PALBI 分级相较于 ALBI 及 C-P 分级而言, 在 RT 预后上拥有更为准确的评估能力。

3 小结与展望

PALBI 分级具有不亚于 ALBI 分级和 C-P 分级的肝功能评估能力, 在 HCC 患者治疗方式的选择和长期预后的评估方面具有巨大作用。目前 PALBI 分级在肝癌切除术、肝移植、射频消融、TACE、靶向治疗、放疗等治疗方式中都展示出其优越的预后评估能力, 可以针对不同 HCC 患者选择个体化治疗方案, 改善 HCC 患者的预后。

PALBI 分级是 ALBI 分级的优化模型, 它仅包含血清白蛋白、胆红素及血小板 3 种客观指标, 摒弃了 C-P 分级中腹水、肝性脑病等受主观因素影响的指标, 完善了 ALBI 分级不能评估门静脉高压的缺陷。但 PALBI 同样存在局限性, 如只评估肝功能, 不能顾及患者全身状态; 白蛋白、胆红素易受治疗方式影响出现短期内的波动等。另外, 关于 PALBI 分级在靶向治疗、免疫治疗方面的研究尚缺少文献支持, 在未来需要更多学者开展进一步研究。目前, PALBI 分级能否取代 C-P 分级作为治疗指南中肝功能的评估工具还有待商榷, 这需要更多的数据支持, 也希望有更多的研究能改善 PALBI 分级的局限性, 以全面立体地评估患者肝功能。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] JOHNSON P J, BERHANE S, KAGEBAYASHI C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach-the ALBI grade [J]. *Clin Oncol*, 2015, 33(6): 550-558.
- [3] RUZZENENTE A, DE ANGELIS M, CONCI S, et al. The albumin-bilirubin score stratifies the outcomes of child-pugh class a patients after resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 3): S233-244.
- [4] ZHAO S, ZHANG T, LI H, et al. Comparison of albumin-bilirubin grade versus child-pugh score in predicting the outcome of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma using time-dependent ROC [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(8): 538.
- [5] NIIZEKI T, IWAMOTO H, SHIRONO T, et al. Clinical importance of regimens in hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4450.
- [6] PINATO D J, KANEKO T, SAEED A, et al. Immunotherapy in hepatocellular cancer patients with mild to severe liver dysfunction: Adjunctive role of the ALBI grade [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1862.
- [7] ROAYAIE S, JIBARA G, BERHANE S, et al. PALBI-An objective score based on platelets, albumin & bilirubin stratifies HCC patients undergoing resection & ablation better than child's classification [C]. *The Liver Meeting*. San Francisco, USA: American Association for the Study of Liver Diseases, 2015.
- [8] LU L H, ZHANG Y F, MU-YAN C, et al. Platelet-albumin-bilirubin grade: Risk stratification of liver failure, prognosis after resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(10): 1430-1437.
- [9] LEE S K, SONG M J, KIM S H, et al. Comparing various scoring system for predicting overall survival according to treatment modalities in hepatocellular carcinoma focused on Platelet-albumin-bilirubin (PALBI) and albumin-bilirubin (ALBI) grade: A nationwide cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216173.
- [10] JARUVONGVANICH V, SEMPOKUYA T, WONG L, et al. Is there an optimal staging system or liver reserve model that can predict outcome in hepatocellular carcinoma? [J]. *Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4): 750-761.
- [11] SONOHARA F, YAMADA S, TANAKA N, et al. Comparison of non-invasive liver reserve and fibrosis models: Implications for surgery and prognosis for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(11): 1305-1315.
- [12] OIKONOMOU T, GOULIS L, DOUMTSIS P, et al. ALBI and PALBI grades are associated with the outcome of patients with stable decompensated cirrhosis [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(1): 126-136.
- [13] CHEDID M F, PICON R V, CHEDID A D, et al. ALBI and PALBI: Novel scores for outcome prediction of cirrhotic outpatients awaiting liver transplantation [J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(6): 906-907.
- [14] RITZ J P, LEHMANN K S, REISSFELDER C, et al. Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy. First clinical experiences with a new multipolar ablation concept [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2006, 21(1): 25-32.
- [15] LIU P H, HSU C Y, HSIA C Y, et al. ALBI and PALBI grade predict survival for HCC across treatment modalities and BCLC stages in the MELD era[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(4): 879-886.
- [16] JEONG S O, KIM E B, JEONG S W, et al. Predictive factors for complete response and recurrence after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(3): 409-416.
- [17] CAMPANI C, VITALE A, DRAGONI G, et al. Time-varying mHAP-III is the most accurate predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization [J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(2): 126-136.
- [18] HANSMANN J, EVERS M J, BUI J T, et al. Albumin-bilirubin and platelet-albumin-bilirubin grades accurately predict overall survival in high-risk patients undergoing conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(9): 1224-1231.
- [19] NI J Y, FANG Z T, AN C, et al. Comparison of albumin-bilirubin grade, platelet-albumin-bilirubin grade and child-turcotte-pugh class for prediction of survival in patients with large hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization combined with microwave ablation [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 841-853.
- [20] DAI C Y, YEH M L, YU M L, et al. An EASL position paper for systemic treatment of hepatocellular carcinoma: Go forward courageously[J]. *Hepatol*, 2022, 76(2): 478-480.
- [21] FLYNN M J, SAYED A A, SHARMA R, et al. Challenges and opportunities in the clinical development of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5): 2258-2270.
- [22] ZHENG Y, WANG S, CAI J, et al. The progress of immune checkpoint therapy in primary liver cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188638.
- [23] PINATO D J, KANEKO T, SAEED A, et al. Immunotherapy in hepatocellular cancer patients with mild to severe liver dysfunction: Adjunctive role of the ALBI grade [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1862.
- [24] HO C H M, CHIANG C L, LEE F A S, et al. Comparison of platelet-albumin-bilirubin (PALBI), albumin-bilirubin (ALBI), and child-pugh (CP) score for predicting of survival in advanced hcc patients receiving radiotherapy (RT) [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(48): 28818-28829.