

原发性肝癌手术预后影响因素分析

钱波, 万圣云, 喻宗繁, 贾彝黎, 耿小平

摘要 目的 探讨影响肝癌手术预后的相关因素。方法 回顾性分析 89 例肝癌患者的临床资料, 对其预后影响因素进行单因素和多因素统计学分析。结果 单因素分析结果显示: 门脉癌栓、肝门阻断和肿瘤直径是肝癌患者无复发生存期(RFS) 相关的危险因素, 不规则肿瘤切除、术后甲胎蛋白(AFP) 转阴和术后肝动脉栓塞(TACE) 治疗是 RFS 的保护因素; 门脉癌栓、肝门阻断、肿瘤直径、肿瘤自发破裂和 AFP 半衰期是患者总体生存期(OS) 的危险因素, 不规则肿瘤切除和术后 AFP 转阴是 OS 的保护因素; 多因素分析结果显示: 门脉癌栓、术后 AFP 未转阴和术后未行 TACE 治疗是影响 RFS 的独立危险因素 ($OR = 2.437, 0.263, 0.312, 95\% CI: 1.033 \sim 5.752, 0.111 \sim 0.628, 0.116 \sim 0.844, P < 0.05$); 术后 AFP 未转阴是影响 OS 的独立危险因素 ($OR = 0.203, 95\% CI: 0.085 \sim 0.482, P < 0.01$)。结论 肿瘤直径大、门脉癌栓、自发破裂、肝门阻断和 AFP 半衰期长的肝癌患者预后较差, 术后 AFP 未转阴是影响 RFS 和 OS 的独立危险因素。**关键词** 原发性肝癌; 门脉癌栓; 自发破裂, 肝门阻断

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)10-1479-04

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病人数约占全球肝癌患者的 50%^[1]。最新统计显示我国肝癌患者总体 5 年生存率只有 10%, 是预后最差的肿瘤类型之一^[2]。如今对肝癌的治疗仍以手术为主, 辅以射频、介入和靶向药物等综合手段, 但患者的治疗效果差异巨大。该研究回顾性分析 89 例肝癌患者的临床资料, 旨在探讨影响手术治疗预后的相关因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2008 年 11 月~2014 年 5 月安徽医科第二附属医院收治的 89 例肝癌初发初治患者, 均行肝癌根治性切除手术, 术后病理证实为

PHC, 且临床和随访资料完整。其中男 70 例, 女 19 例, 男女比例约 4:1; 年龄 23~75 岁, 中位年龄 54 岁。乙肝感染率约 98%。

1.2 研究方法 收集 PHC 患者临床资料, 手术情况包括手术方式(规则肝叶切除或不规则肿瘤切除)、肿瘤数目、有无子灶等; 病理资料包括病理类型、分化情况和肿瘤直径; 实验室指标包括有无血小板减少、术后甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP) 半衰时间、术后是否行肝动脉栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗等。AFP 半衰期计算公式: $AFP_{T_{1/2}} = 0.3693 \times \text{两次 AFP 检查的相隔时间} / (\ln X - \ln Y)$, $\ln X$ 和 $\ln Y$ 是两次检测 AFP 水平的自然对数, X 和 Y 均取自 AFP 下降到正常水平之前的时间点。

1.3 随访情况 通过患者住院或门诊复查、电话等形式随访。随访内容包括 AFP 值、彩超 CT 结果、复发情况和生存情况。无复发生存期(recurrence-free survival, RFS) 指初次手术至最早出现复发证据的时间。总体生存期(overall survival, OS) 指初次手术至死于任何原因的时间。随访截止日期为患者死亡或 2014 年 11 月。

1.4 统计学处理 所有数据资料录入 EpiData 数据库, 应用 SPSS 13.0 软件进行分析, 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 单因素分析采用 Log-rank 检验。单因素分析显示有统计学意义的变量进一步采用 COX 逐步回归模型进行多因素分析。

2 结果

2.1 单因素预后分析 结果显示: 门脉癌栓、肝门阻断和肿瘤直径是肝癌患者 RFS 相关的危险因素, 不规则肿瘤切除、术后 AFP 转阴和术后 TACE 治疗是患者 RFS 的保护因素; 门脉癌栓、肝门阻断、肿瘤直径、肿瘤自发破裂和 AFP 半衰期是患者 OS 的危险因素, 不规则肿瘤切除和术后 AFP 转阴是 OS 的保护因素。见表 1。

2.2 多因素预后分析 结果显示: 门脉癌栓、术后 AFP 未转阴和术后未行 TACE 治疗是影响 RFS 的独立危险因素; 术后 AFP 未转阴是影响 OS 的独立危险因素, 见表 2、3。

2015-06-26 接收

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研重点项目(编号: 2010A009); 安徽省自然科学基金青年项目(编号: 1308085QH152)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院普通外科, 合肥 230601

作者简介: 钱波, 男, 博士, 主治医师;

耿小平, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: xp_geng@163.com

表 1 影响肝癌患者预后的单因素分析

临床因素	n	无复发生存情况			总体生存情况		
		中位生存 时间(月)	Log-rank 值	P 值	中位生存 时间(月)	Log-rank 值	P 值
性别							
男	70	16			24	1.461	0.227
女	19	28	0.324	0.569	32		
年龄(岁)							
<55	46	17	3.291	0.070	24	1.461	0.227
≥55	43	32			32		
手术方式							
规则肝叶切除	61	16	4.917	0.027	20	6.716	0.010
不规则肿瘤切除	28	35			39		
肿瘤数目							
单发	79	18	1.579	0.209	24	2.040	0.153
多发	10	25			35		
肿瘤子灶							
无	80	19	0.463	0.496	25	0.796	0.372
有	9	26			26		
肝硬化							
无	9	19	0.000	0.996	21	0.556	0.456
有	80	20			28		
肿瘤包膜							
无	36	20	0.115	0.735	26	0.029	0.865
有	52	18			24		
自发破裂							
无	78	20	3.059	0.080	29	9.211	0.002
有	11	8			10		
门脉癌栓							
无	74	25	6.886	0.009	29	7.348	0.007
有	15	13			14		
肝门阻断							
无	29	60	8.488	0.004	60	8.854	0.003
有	60	16			20		
病理类型							
肝细胞型	82	-			29		
胆管细胞型	2	-	-	-	18	1.022	0.600
混合型	5	-			24		
肿瘤直径(cm)							
≤3	16	42			-		
4~5	17	26	13.489	0.001	29	14.590	0.001
>5	56	14			18		
分化程度							
高	16	32			34		
中	66	20	3.465	0.177	25	0.692	0.707
低	7	11			18		
血小板减少							
无	66	20	0.103	0.748	24	0.911	0.340
有	23	16			33		
AFP							
阴性	31	35	0.427	0.514	35	1.854	0.173
阳性	58	18			21		
AFP水平(ng/ml)							
≤1 210	30	16	0.613	0.434	20	1.004	0.316
>1 210	28	17			25		
CA19-9(U/ml)							

续表 1

临床因素	n	无复发生存情况			总体生存情况		
		中位生存 时间(月)	Log-rank 值	P 值	中位生存 时间(月)	Log-rank 值	P 值
阴性	62	19	0.079	0.779	32	0.800	0.371
阳性	23	25			25		
Child 分级							
A	83	19	0.018	0.893	28	0.164	0.686
B	6	12			25		
乙肝小三阳							
否	36	16	0.321	0.571	20	0.006	0.936
是	50	25			29		
HBV-DNA							
阴性	41	26	0.175	0.675	28	0.124	0.725
阳性	45	16			24		
术后 AFP 转阴							
无	23	13	13.343	0.000	13	28.986	0.000
有	35	29			34		
AFP 半衰期(d)							
≤7	18	36			36		
8~10	20	16	5.447	0.066	20	13.260	0.001
>10	20	15			13		
术后 TACE 治疗							
无	45	10	5.119	0.024	24	0.459	0.498
有	44	25			26		

表 2 各自变量赋值情况

自变量	赋值方式
手术方式	规则肝叶切除 = 0, 不规则肿瘤切除 = 1
门脉癌栓	无 = 0, 有 = 1
肝门阻断	无 = 0, 有 = 1
肿瘤直径	≤3 cm = 1, 4~5 cm = 2, >5 cm = 3
自发破裂	无 = 0, 有 = 1
术后 AFP 转阴	无 = 0, 有 = 1
AFP 半衰期	≤7 d = 1, 8~10 d = 2, >10 d = 3
术后 TACE 治疗	无 = 0, 有 = 1

表 3 影响肝癌患者预后多因素分析

临床因素	回归系数	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
无复发生存情况					
手术方式	-0.666	1.203	0.514	0.156~1.690	0.273
门脉癌栓	0.891	4.137	2.437	1.033~5.752	0.042
肝门阻断	0.237	0.147	1.267	0.378~4.252	0.701
肿瘤直径	0.202	0.276	1.224	0.575~2.606	0.599
术后 AFP 转阴	-1.334	9.065	0.263	0.111~0.628	0.003
术后 TACE 治疗	-1.164	5.266	0.312	0.116~0.844	0.022
总体生存情况					
手术方式	-0.873	3.415	0.418	0.166~1.054	0.065
门脉癌栓	0.601	2.032	1.824	0.798~4.169	0.154
肝门阻断	-0.317	0.410	0.728	0.276~1.923	0.522
肿瘤直径	0.325	1.007	1.384	0.734~2.611	0.316
术后 AFP 转阴	-1.597	13.041	0.203	0.085~0.482	0.000
AFP 半衰期	0.288	1.351	1.334	0.821~2.169	0.245
自发破裂	0.008	0.000	1.008	0.392~2.587	0.988

3 讨论

近年来随着对 PHC 治疗方法的增多和治疗水平的进步,术后总体生存率有所提高。已有报道^[2]显示小肝癌的5年存活率可达到60%以上,但最新的统计结果显示我国肝癌患者总体5年生存率只有10%,仍是预后最差的一种肿瘤。外科手术切除是肝癌的首选治疗方式,大体可分为规则的肝叶切除和不规则切除。有学者认为规则的肝段肝叶切除有利于以肝内解剖界线进行手术,减少不必要的肝组织损伤,还可以降低相同肝段内的肿瘤复发^[3]。行规则肝叶肝段切除和单纯肿瘤切除肝癌患者,5年生存率无明显差异。本研究中单因素分析显示不规则切除术有利于肝癌患者的预后。但因对肿瘤直径较小的患者,笔者多采用不规则肿瘤切除,可能对此结果有影响。不规则切除患者术中肝门阻断时间较短,出血较少,有利于肝功能恢复。肝体积损失量小,也为复发后再次手术留有余地。当然不规则切除术也需要遵从无瘤原则,专家共识仍建议切缘距肿瘤尽量>2 cm,以保证肿瘤彻底切除。术中最好行超声检查,明确肿瘤位置、边界、有无子灶和肝内转移,从而使不规则切除更多地达到R0切除。

本研究显示 ϕ 5 cm以下的肝癌患者术后复发迟和生存时间较长, ϕ 3 cm和5 cm组患者复发和生存时间无明显差异。遗憾的是在收集临床资料过程中,笔者发现约10%的初发就诊患者已是肝癌晚期,肿瘤大且伴有肝内广泛转移,失去手术治疗的机会。故排除其他因素,在实际肝癌防治过程中,早发现、早治疗是改善患者总体预后的关键。

本研究显示术中影响肿瘤预后的因素包括肿瘤自发破裂和脉管癌栓。本组自发破裂率约12%,和文献^[4]报道的15%相近。肝癌自发破裂患者预后差,研究^[5]显示破裂肝癌患者中位生存期为9个月,1、3、5年累积生存率皆低于非破裂组。肝癌破裂机制尚不清楚,学者多认为肿瘤内血管壁结构缺陷,肿瘤表面张力过大,或者外部压力创伤所致。发生自发性破裂的肿瘤多为直径较大,细胞生长活跃类型,突破肝脏包膜的同时也可能侵入瘤体内的血管,发生转移。瘤体破裂易导致肿瘤细胞播散,发生腹腔种植,加快术后的复发转移。报道^[6-7]证实门脉癌栓是肝癌预后差的独立危险因素,本研究也证实,术中显示有门脉癌栓的患者复发和存活时间明显较

短。故每位术者术前需仔细阅片,判断肝癌和脉管系统的关系,警惕门脉癌栓可能,力求术中根治性切除肿瘤,取尽癌栓。笔者研究也发现个别患者经术中取栓后,也可以得到相对较长的无瘤生存期,和段昌虎等^[8]的研究结果一致。本研究还显示术中影响因素中肝门阻断和复发存活时间呈负相关性。郝胜华等^[9]认为间歇性肝门阻断是肝癌术后早期复发的一项危险因素,肝门阻断可以引起肝组织间隙压力波动,促进肿瘤细胞的脱落,增加肝内转移的风险。肝门阻断会引起肝脏缺血再灌注,这一过程可以上调肝内血管生成因子及基质金属蛋白酶表达,可能促进肿瘤细胞的生长和转移。本研究中肝门阻断的患者常伴有肿瘤直径较大或门脉癌栓,这些危险因素也可能影响到预后。目前暂无研究提供肝门阻断导致肿瘤脱落转移的直接证据。故在保证手术安全和根治的前提下,尽量不行肝门阻断或减少阻断次数,对患者预后可能利大于弊。

AFP是肝癌检测的最常用血清学指标,本组患者AFP阳性率约65%,和文献^[10]报道的60%左右接近。有学者认为术前AFP高水平是预后不佳的因素,其原因可能是通过激活PI3K/AKT信号通路,促进癌细胞的增殖^[11]。本研究未显示术前AFP水平高和复发存活有明显相关性,但术后AFP转阴以及AFP半衰期短的患者复发存活时间明显较长,AFP转阴也是唯一和RFS及OS都相关的因素。在成人患者中,AFP是由肝癌肿瘤细胞合成的特异性蛋白质,其体内水平不受其他组织器官影响。理论上随着肿瘤被完全切除,AFP水平将会逐渐下降至正常,临床上也以AFP值恢复正常作为疗效判断标准之一。AFP半衰期的价值临床上关注较少,本研究显示术后AFP半衰期在7~10 d左右的治疗组预后明显好于对照组。Shim et al^[12]统计225例肝癌患者术后AFP下降情况,发现半衰期>7 d组患者术后2年复发率是半衰期<7 d组的2倍。正常人体AFP蛋白的半衰期为4~5 d,故肝癌患者术后半衰期时间越接近正常值,预示肿瘤切除越彻底。因部分患者AFP水平非常高,可能在出院时仍无法恢复正常,无法及时判断手术疗效。而术后1周复查AFP水平,得到AFP半衰期,及可以初步判断疗效甚至预后。故笔者认为对AFP阳性患者检测术后AFP半衰期,是一种简单且有效的预后评估手段。

本研究显示TACE是影响RFS的独立因素。

术后是否需要行预防性 TACE 治疗还没有统一标准,结合本研究显示和预后相关的多种临床因素,对高危肝癌患者,如肿瘤直径 > 5 cm、术中显示有门脉癌栓、自发破裂、肝门阻断、术后 AFP 未转阴和 AFP 半衰期 > 10 d,可积极建议行 TACE 治疗,可能有利于减少术后复发,甚至延长患者 OS。

参考文献

- [1] Song P, Feng X, Zhang K, et al. Screening for and surveillance of high-risk patients with HBV-related chronic liver disease: promoting the early detection of hepatocellular carcinoma in China [J]. *Biosci Trends*, 2013, 7(1): 1-6.
- [2] Allemani C, Weir H K, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995 - 2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [3] 刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣. 手术切除在肝癌多学科综合治疗中的地位 [J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(8): 677-80.
- [4] Zhu Q, Li J, Yan J J, et al. Predictors and clinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48): 7302-7.
- [5] 孔杰, 吴力群. 肝细胞癌破裂亚临床出血患者择期肝切除后的生存预后分析 [J]. *中华肝胆外科手术学电子杂志*, 2014, 3(2): 74-8.
- [6] Li S L, Su M, Peng T. Clinicopathologic characteristics and prognoses for multicentric occurrence and intrahepatic metastasis in synchronous multinodular hepatocellular carcinoma patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1): 217-23.
- [7] 王浩, 朱冰, 苏鹏飞. 原发性肝癌术后早期复发的危险因素分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(2): 194-5.
- [8] 段昌虎, 苏志雷, 李春龙, 等. 肝癌合并下腔静脉癌栓的外科治疗 [J]. *中华消化外科杂志*, 2014, 13(9): 722-5.
- [9] 郝胜华, 杨湘武, 杨文龙, 等. 间歇性肝门阻断是原发性肝癌术后早期肝内复发的一项危险因素 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(5): 321-4.
- [10] Lok A S, Sterling R K, Everhart J E, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 493-2.
- [11] Li M, Li H, Li C, et al. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3): 524-32.
- [12] Shim J H, Han S, Lee Y J, et al. Half-life of serum alpha-fetoprotein: an early prognostic index of recurrence and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(4): 708-17.

Analysis of prognostic factors of primary hepatic cancer after surgery

Qian Bo, Wan Shengyun, Yu Zongfan, et al

(Dept of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To identify the prognostic factors for primary hepatic cancer patients after surgery. **Methods**

The clinical data of 89 primary hepatic cancer patients were analyzed retrospectively. The prognostic factors were analyzed by using univariate and multivariate analysis. **Results** Univariate analysis showed that portal vein tumor thrombus, hepatic portal occlusion, diameter of tumor were risk factors for recurrence-free survival(RFS). The irregular tumor resection, postoperative AFP negative, and TACE were protective factors for RFS. The portal vein tumor thrombus, hepatic portal occlusion, diameter of tumor, spontaneous rupture of the tumor, AFP half-life period were risk factors for overall survival(OS). The irregular tumor resection, postoperative AFP negative were protective factors for OS. Multivariate analysis showed that portal vein tumor thrombus, postoperative AFP negative, TACE were independent prognostic factors for RFS($OR = 2.437, 0.263, 0.312, 95\% CI: 1.033 \sim 5.752, 0.111 \sim 0.628, 0.116 \sim 0.844, P < 0.05$) and postoperative AFP negative was independent prognostic factor for OS($OR = 0.203, 95\% CI: 0.085 \sim 0.482, P < 0.01$). **Conclusion** The prognosis of patients with big diameter of tumor, portal vein tumor thrombus, spontaneous rupture, hepatic portal occlusion, longer AFP half-life period is poor. The postoperative AFP negative is the independent risk factor both for the RFS and OS.

Key words primary hepatic cancer; portal vein tumor thrombus; spontaneous rupture; hepatic portal occlusion