

文章编号 1006-8147(2018)06-0505-04

论 著

## 85例青年原发性肝癌的临床病理特征及预后因素分析

王 艳, 郭 志, 杨雪玲, 于海鹏, 司同国, 张炜浩

(天津医科大学肿瘤医院介入科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

**摘要** 目的:探讨青年(年龄 $\leq 40$ 岁)原发性肝癌(PHC)患者的临床病理特征、治疗及其预后影响因素。方法:回顾分析85例青年PHC患者的临床资料,描述青年PHC患者的临床病理特征和治疗情况,并分析相关预后因素。结果:85例青年PHC患者中,男69例,女16例,男女比例4.31:1;81.2%有肝炎病史,12.9%有肝癌家族史。52例患者有明确病理结果,其中肝细胞肝癌88.5%(46/52),胆管细胞癌7.7%(4/52),混合细胞癌3.8%(2/52)。29例患者接受手术治疗,中位总生存时间(OS)为23个月;35例接受介入治疗,中位OS为12个月;21例接受手术联合介入治疗,中位OS为33个月。单因素分析显示,肿瘤大小、肝功能Child-Pugh分级、ECOG评分、AST、ALP、总胆红素、GGT、胆碱酯酶、AFP、CEA、腹水、门脉癌栓是影响预后的相关因素( $P$ 均 $<0.05$ )。多因素分析显示,肿瘤大小、GGT、AFP、CEA及门脉癌栓是独立预后因素( $P$ 均 $<0.05$ )。结论:青年PHC起病隐匿,进展快,恶性度高,行手术联合介入的综合治疗可使患者生存获益,并且肿瘤大小、GGT、AFP、CEA及门脉癌栓可作为判断青年PHC患者预后的独立因素。

**关键词** 青年;原发性肝癌;临床病理特征;预后

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

### Clinicopathological features and prognosis of 85 young patients with primary hepatic carcinoma

WANG Yan, GUO Zhi, YANG Xue-ling, YU Hai-peng, SI Tong-guo, ZHANG Wei-hao

(Department of Interventional Therapy, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

**Abstract Objective:** To explore clinicopathological features and prognostic factors for young patients with primary hepatic cancer (PHC).

**Methods:** Eighty-five young patients with PHC were enrolled. The clinicopathological features and prognostic factors for tumor were collected. Kaplan-Meier method was adopted for survival analysis. Log-rank method and Cox regression were used for univariate and multivariate analysis. **Results:** Among the 85 patients, 69 were males and 16 were females. The male-to-female ratio was 4.31:1. 81.2% of the patients had a history of hepatitis, and 12.9% of the patients had a family history of liver cancer. There were 52 patients with pathological diagnosis of liver cancer, the hepatocellular carcinoma was 46 cases, 4 cases were with intrahepatic cholangiocellular carcinoma and 2 cases were with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. The median survivals of patients who received surgery, interventional therapy and surgery combined interventional therapy were 23 months, 12 months and 33 months, respectively. Univariate analysis indicated that tumor size, Child-Pugh grading, ECOG score, total bilirubin, gamma-glutamyltransferase, serum cholinesterase, alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA) and portal venous infiltration were significant prognostic factors for survival. Multivariate analysis revealed that tumor size, gamma-glutamyltransferase, AFP, CEA and portal venous infiltration were independent prognostic factors for survival. **Conclusion:** Young PHC patients have high degree of malignancy, which is often followed by portal vein invasion. Patients can benefit from the surgery combined with interventional therapy. The levels of AFP, CEA and GGT can be used as an independent prognostic factor for the prognosis of young patients with PHC.

**Key words** young patient; primary hepatic carcinoma; clinicopathological features; prognosis

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是全世界最常见的恶性肿瘤之一,癌症致死率排第3位<sup>[1]</sup>。中国肝癌发病例数约占全世界的55%,《2013年中国肿瘤登记年报》<sup>[2]</sup>显示,肝癌居我国恶性肿瘤

发病率的第3位,肿瘤相关死亡率的第2位,仅次于肺癌<sup>[3]</sup>。肝癌多见于40~60岁的中老年人,近年来,青年肝癌(年龄 $\leq 40$ 岁)的发病率逐渐升高,值得临床关注。目前虽然有少量关于青年PHC单纯手术治疗或介入治疗及预后的相关研究,但尚没有关于青年PHC手术联合介入治疗的研究,且样本量较少。本研究回顾分析了85例青年PHC患者的临床

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81471761、81501568)

作者简介 王艳(1993-),男,硕士在读,研究方向:影像医学与核医学(介入方向);通信作者:郭志, E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com。

资料,探讨其临床病理特征及治疗情况并分析相关预后因素,以提高对青年 PHC 的认识,指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集 2011 年 1 月-2016 年 10 月天津医科大学肿瘤医院收治的具有完整病例资料的青年 PHC 患者,排除合并其他恶性肿瘤、资料不完整的患者,共纳入 85 例患者,所有患者均符合我国制定的原发性肝癌诊断标准(2011 年版)<sup>[4]</sup>。

1.2 研究方法 回顾分析患者的性别、肝炎病史、肝癌家族史、肿瘤大小、数目、部位、肝功能 Child-Pugh 分级、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态(performance status, PS)评分、远处转移、谷氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、胆碱酯酶、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、腹水、门脉癌栓、治疗及生存情况。生存期计算自确诊时间至死亡日期或未次随访时间(2017 年 4 月 1 日),全组患者均获得有效随访,随访率为 100%。

1.3 统计学方法 应用 SPSS22.0 软件进行统计分析。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率和生存期,单因素分析应用 Log-rank 法,将  $P<0.05$  的因素纳入 Cox 模型行多因素分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征 85 例青年 PHC 患者中,男 69 例,女 16 例,男女比例 4.31:1;38.8% 的患者由临床诊断确诊,61.2% 的患者有明确病理结果,具体病例资料见表 1。

2.2 治疗及生存情况 全组患者中位生存(OS)时间为 19 个月(图 1),全组患者共有 5 例接受分子靶向药物(索拉菲尼)治疗。85 例青年 PHC 患者中,29 例接受手术治疗,中位 OS 为 23 个月;35 例接受介入治疗,中位 OS 为 12 个月;21 例接受手术联合介入治疗,中位 OS 为 33 个月(图 2)。

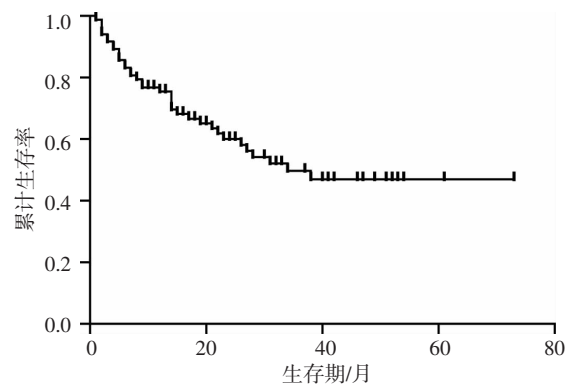


图 1 85 例青年原发性肝癌生存曲线  
Fig 1 Survival curve of 85 young patients with primary hepaticcancer

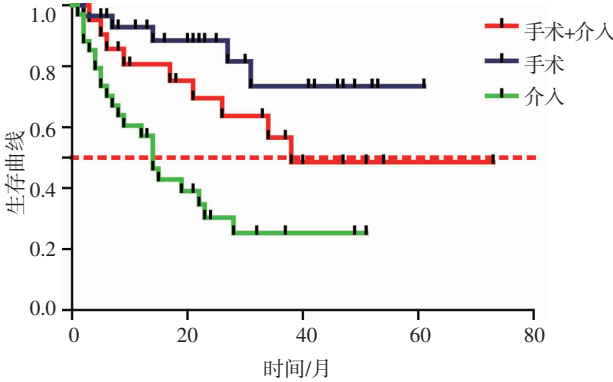


图 2 不同治疗方式的生存曲线  
Fig 2 Survival curve of different treatments

表 1 85 例青年原发性肝癌的临床特征  
Tab 1 Clinical features of 85 young patients with primary hepatic cancer

项目	例数/%	项目	例数/%
性别		总胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	
男	69(81.2)	<21	54(63.5)
女	16(18.8)	$\geq 21$	31(36.5)
肝炎病史	69(81.2)	AST/(U/L)	
肝癌家族史	11(12.9)	<35	37(43.5)
病理( $n=52$ )		$\geq 35$	48(56.5)
肝细胞肝癌	46(88.5)	ALT/(U/L)	
胆管细胞癌	4(7.7)	<35	41(48.2)
混合细胞癌	2(3.8)	$\geq 35$	44(51.8)
肿瘤大小/cm		ALP/(U/L)	
<5	31(36.4)	<135	62(72.9)
5~10	36(42.4)	$\geq 135$	23(27.1)
>10	18(21.2)	GGT/(U/L)	
病灶数目		<60	33(38.8)
单发	65(76.5)	$\geq 60$	52(61.2)
多发	20(23.5)	胆碱酯酶/(U/L)	
病灶部位		<5 200	11(12.9)
左	14(16.5)	$\geq 5 200$	74(87.1)
右	60(70.6)	AFP/( $\mu\text{g/L}$ )	
弥漫	11(12.9)	<20	26(30.6)
ECOG 评分		20~400	14(16.5)
0	15(17.6)	>400	45(52.9)
1	69(81.2)	CEA/( $\mu\text{g/L}$ )	
2	1(1.2)	$\leq 5$	74(87.1)
Child-Pugh 分级		$\geq 5$	11(12.9)
A	74(87.1)	远处转移	24(28.2)
B	11(12.9)	腹水	13(15.3)
C	0(0)	门脉癌栓	23(27.1)
BCLC 分期		治疗方式	
A	40(47.1)	手术	35(41.2)
B	8(9.4)	介入	21(24.7)
C	37(43.5)	手术+介入	29(34.1)

2.2 预后因素分析 单因素分析显示,肿瘤大小( $P<0.001$ )、肝功能 Child-Pugh 分级( $P=0.001$ )、ECOG 评分( $P=0.012$ )、AST( $P=0.003$ )、ALP( $P=0.024$ )、

总胆红素( $P=0.046$ )、GGT( $P<0.001$ )、胆碱酯酶( $P=0.015$ )、AFP( $P<0.001$ )、CEA( $P<0.001$ )、腹水( $P=0.001$ )、门脉癌栓( $P<0.001$ )是影响预后的相关因素。多因素分析显示,肿瘤大小( $P=0.045$ )、GGT( $P=0.031$ )、AFP( $P=0.046$ )、CEA( $P=0.001$ )、门脉癌栓( $P=0.040$ )是独立预后因素(表2)。

表2 85例青年原发性肝癌的单因素和多因素预后分析

Tab 2 Univariate and multivariate prognostic analysis on 85 young patients with primary hepatic cancer

变量	例数	单因素		
		HR	95%CI	P
性别(男/女)	69/16	1.365	0.569~3.275	0.486
肝炎病史(无/有)	16/69	1.062	0.466~2.420	0.886
肝癌家族史(无/有)	74/11	0.851	0.301~2.407	0.762
肿瘤大小(<5/5~10/>10 cm)	31/36/18	4.077	2.477~6.709	<0.001
病灶数目(单发/多发)	65/20	1.441	0.695~2.987	0.326
病灶部位(左/右/弥漫)	14/60/11	1.135	0.612~2.107	0.688
Child-Pugh 分级(A/B)	74/11	4.177	1.860~9.377	0.001
ECOG 评分(0/1/2/3)	15/69/1/0	4.482	1.387~14.479	0.012
远处转移(无/有)	61/24	1.746	0.905~3.368	0.096
AST(<35/≥35 U/L)	37/48	3.083	1.451~6.552	0.003
ALT(<35/≥35 U/L)	41/44	1.687	0.873~3.260	0.120
ALP(<135/≥135 U/L)	62/23	2.184	1.109~4.301	0.024
总胆红素(<21/≥21 μmol/L)	54/31	1.930	1.012~3.683	0.046
GGT(<60/≥60 U/L)	33/52	5.276	2.182~12.757	<0.001
胆碱酯酶(<5 200/≥5 200 U/L)	11/74	0.372	0.167~0.824	0.015
AFP(<20/20~400/>400 μg/L)	26/14/45	2.499	1.548~4.033	<0.001
CEA(≤5/>5 μg/L)	74/11	4.015	1.850~8.714	<0.001
腹水(无/有)	72/13	3.401	1.613~7.170	0.001
门脉癌栓(无/有)	62/23	9.719	4.534~20.833	<0.001
变量	例数	多因素		
		HR	95%CI	P
肿瘤大小(<5/5~10/>10 cm)	31/36/18	1.964	1.015~3.799	0.045
Child-Pugh 分级(A/B)	74/11	2.368	0.839~6.683	0.103
ECOG 评分(0/1/2/3)	15/69/1/0	1.689	0.400~7.136	0.476
AST(<35/≥35 U/L)	37/48	0.532	0.169~1.676	0.281
ALP(<135/≥135 U/L)	62/23	0.576	0.233~1.426	0.233
总胆红素(<21/≥21 μmol/L)	54/31	1.135	0.459~2.808	0.784
GGT(<60/≥60 U/L)	33/52	3.845	1.133~13.051	0.031
胆碱酯酶(<5 200/≥5 200 U/L)	11/74	0.532	0.194~1.460	0.220
AFP(<20/20~400/>400 μg/L)	26/14/45	1.750	1.009~3.037	0.046
CEA(≤5/>5 μg/L)	74/11	5.514	2.001~15.194	0.001
腹水(无/有)	72/13	0.862	0.333~2.235	0.760
门脉癌栓(无/有)	62/23	3.034	1.053~8.738	0.040

### 3 讨论

原发性肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,具有高度恶性和预后不良的特点。全世界每

年新发病例数达 74.8 万,其中约一半的病例发生在中国<sup>[9]</sup>。青年 PHC 占有相当一部分比例,且呈现出逐渐升高的趋势,CHANG 等<sup>[10]</sup>报道青年 PHC(≤40 岁)占原发性肝癌的比例约 10.9%,而朱迎等<sup>[11]</sup>研究结果显示青年 PHC 占同期手术治疗的原发性肝癌比例高达 18.2%。因此探讨青年 PHC 的临床病理特征和治疗情况,并分析相关预后因素,对指导临床治疗具有重要意义。

本组资料中,青年 PHC 的男女比例为 4.31:1,以男性居多,接近文献报道<sup>[8]</sup>。其中有肝炎病史的高达 81.2%,有研究<sup>[9]</sup>表明,青年 PHC 患者肝炎病毒阳性率要高于老年肝癌患者,因此,降低肝炎病毒携带率可能降低青年 PHC 的发病率,并且,对于这类有肝癌高危因素的青年患者应提高其筛查率。本研究中青年 PHC 多为大肝癌或巨大肝癌,比例达到 63.6%,可能与青年患者肿瘤细胞增殖能力较强有关,并且青年人耐受力较强,就医意识较弱,一定程度上促进了肿瘤的生长,Cox 多因素分析提示肿瘤直径≥5 cm 是影响预后的独立因素,与 Goh 等<sup>[10]</sup>研究结果相近。另外,青年 PHC 肿瘤细胞的侵袭能力较强,可在较短时间内发生血管侵犯,严重影响肝癌患者预后情况。本组患者门脉癌栓发生率为 27.1%,多因素分析结果发现门脉癌栓同样是影响青年 PHC 预后的独立因素。肿瘤直径≥5 cm 与门脉癌栓可能是青年 PHC 患者预后不佳的重要原因。

目前,手术切除仍是原发性肝癌的首选治疗方式,但青年 PHC 具有起病隐匿、进展快、早期诊断率低、恶性度高等特点,常常预后不佳,且大多数患者确诊时已处于相对晚期,不少患者失去了手术切除或有效治疗措施。这与青年人机体生理代偿能力及耐受力较强有一定关系,并且青年人压力较大,容易忽视自身的轻微不适症状,延误了最佳就诊时机。本研究中,全组患者中位生存期仅为 19 个月,接受手术治疗的患者中位生存期也仅为 23 个月,低于文献报道<sup>[11]</sup>,但接受手术联合介入治疗的患者中位生存期可达 33 个月,显著延长了患者生存期。介入治疗作为中期肝癌(BCLCB 期)标准化治疗方案<sup>[12]</sup>,可有效降低肿瘤负荷和延长生存期效果<sup>[13]</sup>。并且,对于不能一期手术切除的患者,接受介入治疗后部分患者可以达到肿瘤降期手术切除。同时,对于术后复发而又不可耐受二次手术的患者,介入治疗是首选姑息治疗手段。

AFP 是诊断原发性肝癌敏感性和特异性较高的血清生化指标,在原发性肝癌的生物学进程中扮演着重要角色。血清 AFP 水平的高低与肿瘤生物学



特性、分化程度、病情发展都有一定的相关性,AFP升高可帮助肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[14]</sup>,并促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移<sup>[15-16]</sup>。青年PHC患者具有更高的AFP阳性率,可能与病例的选择、遗传性及地域环境因素有关<sup>[17]</sup>。本组资料中,AFP阳性率达69.4%,本研究结果显示,AFP是影响青年PHC预后的独立因素。但仍有部分AFP阴性的患者,应提高警惕,行B超、CT或MRI检查辅助诊断。另外,我们研究结果表明,CEA和GGT同样是青年PHC患者预后的重要因素。体内CEA水平受年龄、饮酒、吸烟等因素的影响,正常情况下CEA经胃肠道代谢,而肿瘤状态时的CEA则进入血液和淋巴循环引起血清CEA异常增高。而GGT广泛存在于体内多种组织中,以肾、肝、胰腺、肠等组织中较多。当肝肿瘤压迫胆管,胆汁引流不畅时,导致肝细胞产生GGT增加,同时由于癌细胞的逆分化作用,也会使血清中GGT含量迅速增高<sup>[18]</sup>。

综上,青年肝癌进展快,恶性度高,预后较差,选择适宜的治疗方案及预后指标值得临床思考。手术联合介入治疗能够显著延长患者生存期,使患者生存获益。并且,肿瘤大小、门脉癌栓及GGT、AFP、CEA可作为判断青年PHC患者预后评价的重要指标。同时,本研究仍存在一定的不足,比如缺乏对照,在今后的研究中,我们将进一步完善。

#### 参考文献:

- [1] Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Lin C C, et al. U.S. burden of cancer by race and ethnicity according to Disability-Adjusted Life years[J]. *Am J Prev Med*, 2016, 51(5):673
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(1):1
- [3] Huang H Y, Shi J F, Guo L W, et al. Expenditure and financial burden for common cancers in China: a hospital-based multicentre cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2016, 388(1):10
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(11):1141
- [5] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87
- [6] Chen C H, Chang T T, Cheng K S, et al. Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis? The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients[J]. *Liver Int*, 2006, 26(7):766
- [7] 朱迎, 董健, 王万里, 等. 青年原发性肝癌的临床病理特征及肝切除术后生存分析[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2014(3):419
- [8] Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics[J]. *Hepat Med*, 2012, 4:19
- [9] 薛辉, 雷正清, 杨平华, 等. 年轻人与中年人肝癌肝切除的预后比较:倾向评分匹配分析[J]. *肝胆外科杂志*, 2016, (1):19
- [10] Goh B K, Teo J Y, Chan C Y, et al. Importance of tumor size as a prognostic factor after partial liver resection for solitary hepatocellular carcinoma: Implications on the current AJCC staging system[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(1):89
- [11] 芦占勇. 青年原发性肝癌的临床特征及手术治疗研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2016(11):29
- [12] Minami Y, Yagyu Y, Murakami T, et al. Tracking navigation imaging of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma using Three-Dimensional Cone-Beam CT angiography[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(1):53
- [13] Li L, Tian J, Liu P, et al. Transarterial chemoembolization combination therapy vs monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Tumori*, 2016(3):301
- [14] 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
- [15] An S L, Xiao T, Wang L M, et al. Prognostic significance of preoperative serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma and correlation with clinicopathological factors: a single-center experience from China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(10):4421
- [16] Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, et al. Multiplication of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence-II is a powerful predictor of prognosis and recurrence in hepatocellular carcinoma patients after a hepatectomy[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(10):E21
- [17] Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, et al. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic young adult patients with chronic hepatitis B viral infection[J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(6):550
- [18] Xu X S, Wan Y, Song S D, et al. Model based on  $\gamma$ -glutamyltransferase and alkaline phosphatase for hepatocellular carcinoma prognosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31):10944

(2017-12-14 收稿)