

文章编号 1006-8147(2018)05-0425-04

论 著

## 92例晚期肝细胞癌患者肝切除预后及危险因素分析

侯振宇,孔银龙,孙林,宋天强,张 佃

(天津医科大学肿瘤医院肝胆肿瘤科,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:探讨行肝切除术的晚期肝细胞癌患者的预后及影响生存的危险因素。方法:回顾性分析2007年6月-2013年12月在天津医科大学肿瘤医院行肝切除的92例晚期肝癌患者的临床资料,使用K-M法及Log-rank分析筛选可能影响患者预后的相关因素,使用COX回归检验模型明确影响预后的独立危险因素。结果:患者总体的中位生存时间为27.1个月,年龄 $<60$ 岁( $P=0.001$ )、AFP $\geq 400$  ng/mL( $P=0.037$ )、微血管侵犯( $P=0.007$ )、肝大部切除( $P=0.001$ )为影响患者术后生存的独立危险因素。总体无复发生存时间为13.5个月,AFP $\geq 400$  ng/mL( $P=0.017$ )为影响患者术后复发的独立危险因素。结论:部分晚期肝癌患者经肝切除治疗可获得良好的预后。

**关键词** 肝细胞癌;晚期肝癌;肝切除术;预后;危险因素

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

### Prognosis and survival risk factors for 92 advanced hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy

HOU Zhen-yu, KONG Yin-long, SUN Lin, SONG Tian-qiang, ZHANG Ti

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

**Abstract Objective:** To analyze prognosis and survival risk factors for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated by surgery. **Methods:** Clinical data of 92 patients from Tianjin Medical University Cancer Institute Hospital who underwent surgery from June 2007 to December 2013 were retrospectively studied. Kaplan-Meier method and log-rank test were used to discover potential prognostic factors. The COX proportional hazards models were applied to identify the independent risk factors for survival and disease-free survival. **Results:** The median overall survival was 27.1 months. Age $<60$  year ( $P=0.001$ ), AFP $\geq 400$  ng/mL ( $P=0.037$ ), microvessel invasion ( $P=0.007$ ) and major hepatectomy ( $P=0.001$ ) were the independent risk factors for overall survival. The median disease-free survival was 13.5 months. AFP $\geq 400$  ng/mL ( $P=0.017$ ) was the independent risk factor for recurrence. **Conclusion:** Some patients with advanced liver cancer can get a better prognosis after liver resection.

**Key words** hepatocellular carcinoma; advanced HCC; hepatectomy; prognosis; risk factors

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率位于中国恶性肿瘤第四位,分别为男性和女性肿瘤患者死亡的第二位和第三位原因<sup>[1]</sup>。肝癌患者早期无明显症状,大部分患者确诊时多属于中晚期,晚期肝癌患者预后差,缺乏有效的治疗手段,合理选择治疗方式有助于改善晚期肝癌患者的预后。巴塞罗那临床肝癌分期系统(Barcelona Clinic Liver Cancer Staging, BCLC),它根据患者全身状况、肝功能以及肿瘤特征,将肝癌患者分为5期,并就每一期推荐相应的标准治疗方案<sup>[2]</sup>,其诊疗方案也早已形成国际上的共识和指南。BCLC C期患者即晚期肝癌患者,推荐的治疗方式为索拉非尼治疗,中位生存时间为11

个月<sup>[3]</sup>。然而,一些研究表明手术治疗可以适用于某些晚期肝癌患者<sup>[4-8]</sup>。本研究回顾性分析在天津医科大学肿瘤医院行手术治疗的92例晚期肝癌患者,探讨患者的预后及危险因素。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2007年6月-2013年12月在天津医科大学肿瘤医院行肝切除的晚期肝癌患者的临床资料。纳入标准为行肝切除治疗的BCLC C期肝癌患者。排除标准:(1)合并其他原发恶性肿瘤的患者;(2)仅体力活动状态评分(performance status, PS)1~2而无血管侵犯及远处转移的BCLC C期患者;(3)术后病理提示未能达到R0切除。所有患者术后病理均为肝细胞癌,所有手术标本切缘均为阴性,微血管侵犯均以病理报告为准,所有的化验结果均为术前检查结果,肿瘤大小指最大肿瘤的最大直径。共有92例患者纳入了研究。

作者简介:侯振宇(1993-),男,硕士在读,研究方向:肝胆肿瘤;通信作者:张佃, E-mail: zhangti@tjmuch.com; 宋天强, E-mail: tjchi@hotmail.com。

1.2 随访 术后第一年每两月定期复查血常规、肝肾功能、肝癌肿瘤标志物及腹部 B 超,术后第二年每三个月复查上述检查,如发现可疑肿瘤复发迹象,进一步行 CT 及 MRI 检查。通过电话随访,了解患者出院后的存活情况,以患者家属叙述的时间为准,并查阅本院病例进行进一步验证。末次随访时间为 2015 年 12 月 31 日。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。计量资料均采用  $\bar{x} \pm s$  表示或四分位数表示,计数资料使用绝对数表示。单因素分析采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 法进行对比,单因素分析中  $P < 0.05$  的因素纳入到 Cox 比例风险模型进行多因素分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般状况 92 例患者中,男 73 例,女 19 例,病人平均年龄 53.3 岁,AFP  $\geq 400$  ng/mL 患者 59 例,AFP  $< 400$  ng/mL 患者 33 例,肿瘤平均大小为 6.83 cm,单发肿瘤患者 78 例,多发肿瘤患者 14 例,72 例患者行肝大部切除,术中平均失血量为 284.5 mL (表 1)。

表 1 92 例晚期肝癌患者的一般状况

Tab 1 Basic characteristics of 92 patients with advanced hepatocellular carcinoma

变量	数值
年龄/岁	53.3 $\pm$ 10.3
性别/例	
男	73
女	19
ALT/(U/L)	56.8(25.2,70.5)
AST/(U/L)	54.2(27.0,70.0)
ALB/(g/L)	42.9 $\pm$ 5.4
PLT/( $\times 10^9$ /L)	166.0(118.5,200.25)
WBC/( $\times 10^9$ /L)	4.6(4.36,7.16)
Tbil/( $\mu$ mol/L)	20.7(12.9,24.3)
PT/s	11.4 $\pm$ 1.12
肿瘤大小/cm	6.83(4.0,9.0)
微血管侵犯/例	
无	65
有	27
肿瘤数目/例	
单发	78
多发	14
AFP/例	
<400 ng/mL	59
$\geq 400$ ng/mL	33
肝大部切除/例	
是	72
否	20
术中出血/mL	284.5(100,300)
住院时间/d	22.7(18.0,28.0)

2.2 生存分析 患者总体 1、2、3 年生存率为 79.3%、55.4%、41.6%,总体中位生存时间为 27.1 个月(图 1),患者 1、2、3 年无复发生存率为 52.1%、40.5%、30.3%,中位无复发生存时间为 13.5 个月(图 2)。

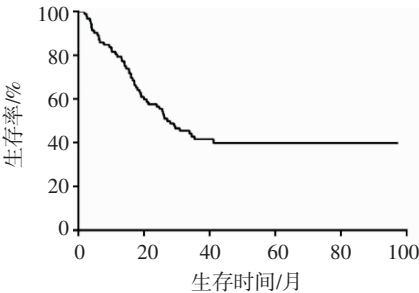


图 1 92 例晚期肝癌患者术后生存曲线

Fig 1 Cumulative survival curve of 92 patients with advanced hepatocellular carcinoma

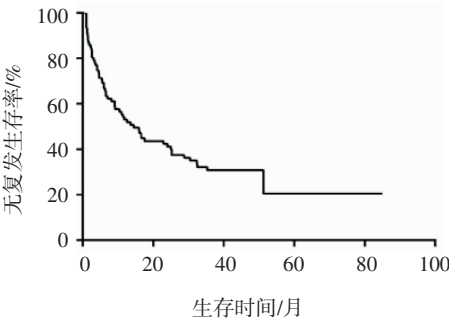


图 2 92 例晚期肝癌患者术后无复发生存曲线

Fig 2 Cumulative disease-free survival curve of 92 patients with advanced hepatocellular carcinoma

2.3 多因素及单因素分析 多因素分析提示年龄  $< 60$  岁、存在微血管侵犯、AFP  $\geq 400$  ng/mL、行肝大部切除术是影响术后生存的独立危险因素(表 2),AFP  $\geq 400$  ng/mL 是影响术后复发的独立危险因素(表 3)。单因素分析示白蛋白  $< 40$  g/L、年龄  $< 60$  岁、存在微血管侵犯、AFP  $\geq 400$  ng/mL、行肝大部切除术是影响术后生存的因素,存在微血管侵犯、AFP  $\geq 400$  ng/mL 是影响术后复发的因素(表 4)。

表 2 影响生存的多因素分析

Tab 2 Multivariate analyses of predictive factors for overall survival

变量	HR	95% CI	P
年龄( $< 60$ / $\geq 60$ 岁)	2.784	1.506-5.144	0.001
微血管侵犯(无/有)	2.231	1.106-2.691	0.007
AFP( $< 400$ / $\geq 400$ ng/mL)	1.798	1.037-3.116	0.037
肝大部切除(是/否)	2.784	1.506-5.144	0.001
ALB( $< 40$ / $\geq 40$ g/L)	1.776	0.741-4.711	0.181

表 3 影响复发的多因素分析

Tab 3 Multivariate analyses of predictive factors for recurrence

变量	HR	95% CI	P
AFP( $< 400$ / $\geq 400$ ng/mL)	1.886	1.012-3.177	0.017
微血管侵犯(有/无)	1.530	0.892-2.642	0.122

表 4 影响生存及复发的单因素分析

Tab 4 Univariate analyses of predictive factors for overall survival and recurrence

变量	中位生存时间/月	$\chi^2$	<i>P</i>	中位无瘤生存时间/月	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄( $\geq 60$ / $<60$ 岁)	66.8/25.6	4.950	0.026	11.0/32.3	3.293	0.070
性别(男/女)	28.0/26.2	0.067	0.796	16.5/12.5	0.481	0.488
ALB( $\geq 40$ / $<40$ g/L)	13.3/29.5	5.612	0.046	16.0/9.1	0.046	0.830
ALT( $\geq 40$ / $<40$ U/L)	25.7/27.1	0.001	0.974	11.4/16.5	1.263	0.261
AST( $\geq 40$ / $<40$ U/L)	21.2/29.5	0.297	0.586	11.4/16.5	0.299	0.585
TBIL( $\geq 17$ / $<17$ $\mu$ mol/L)	18.1/33.8	1.692	0.202	9.4/17.5	0.871	0.366
PLT( $\geq 100 \times 10^9$ / $<100 \times 10^9$ /L)	29.2/26.0	0.241	0.623	32.3/11.0	3.601	0.058
AFP( $\geq 400$ / $<400$ ng/mL)	18.6/34.5	5.601	0.018	6.0/24.0	7.481	0.006
肝大部切除(是/否)	15.4/33.8	9.092	0.003	6.2/16.5	2.722	0.099
肿瘤数目(单发/多发)	28.0/10.2	3.173	0.075	14.3/12.5	2.943	0.086
肿瘤直径( $\geq 7$ / $<7$ cm)	18.6/33.8	2.355	0.111	12.2/13.5	0.278	0.598
术中出血量( $\geq 400$ / $<400$ mL)	17.0/29.2	1.341	0.247	9.4/13.5	0.243	0.366
微血管侵犯(有/无)	16.5/34.5	4.847	0.028	6.6/17.5	3.976	0.046

### 3 讨论

晚期肝癌患者由于肝功能状况、血管侵犯情况、肿瘤状况的不同,存在明显异质性<sup>[9]</sup>,即使单纯使用索拉非尼治疗,治疗效果也有显著差别<sup>[10]</sup>。因此单一的治疗方式并不能使每位晚期肝癌患者的预后得到改善。

晚期肝癌患者即 BCLC C 期肝癌患者中,一部分患者仅因 PS 评分 1~2 分而被归类为晚期肝癌,这部分患者并没有大血管侵犯及远处转移。Giannini 等<sup>[11]</sup>发现,仅因 PS=1 的晚期肝癌的患者中位生存时间为 38.6 个月,仅因 PS=2 的晚期肝癌患者中位生存时间为 22.3 个月,明显优于存在血管侵犯及远处转移的患者。为排除这部分晚期肝癌患者对结果的影响,因此在本文的研究中未予纳入。

此外,对于伴有远处转移的晚期肝癌患者,目前索拉非尼仍然是首选治疗,但是对于仅仅有肝内大血管侵犯的患者,经过严格评估后,手术治疗不再是禁忌,Torzilli 等<sup>[8]</sup>对全球十大中心进行了一项观察性研究,研究表明 BCLC C 期患者手术治疗后 1、3、5 年生存率分别为 76%、49%、38%,明显优于指南推荐治疗,这项研究对目前的指南提出了挑战。Kokudo 等<sup>[12]</sup>的研究中,2 093 例伴门脉癌栓的晚期肝癌患者手术治疗后中位生存时间为 1.77 年,明显优于非手术治疗的患者。因此,对于伴有肝内血管侵犯的晚期肝癌患者,手术切除应该在治疗选择时予以考虑。

本文回顾性分析了于天津医科大学肿瘤医院

行手术治疗的晚期肝癌患者,患者总体的中位生存时间为 27.1 个月,明显优于指南中的 11 个月,这项研究表明,经过严格选择可行手术治疗的晚期肝癌患者,手术治疗效果优于索拉非尼治疗。这与既往研究结论是一致的。

尽管既往研究和我们的研究表明手术治疗取得了良好的效果,但是这些研究均为回顾性研究,存在选择偏倚,因此得出的结论并不能适用于所有的晚期肝癌患者。不过它们确实证实了部分晚期肝癌患者适合手术治疗。如何选择出适合手术治疗的晚期肝癌患者目前没有规范指南,患者的选择多是基于外科医生的手术技术及临床经验,因此制定统一标准是亟待解决的艰巨任务。

我们的研究发现术前 AFP $\geq 400$  ng/mL 是影响术后生存及复发的独立危险因素,这与既往报道一致<sup>[13]</sup>。AFP 作为临床中广泛应用的协助肝癌诊断及监测复发常用的肿瘤标志物,在预测患者的预后也具有重要意义。AFP 的生物学功能复杂,在 HCC 的细胞增殖阶段和细胞凋亡阶段中都发挥着重要作用,通过改变 p53/Bax/caspase-3 信号传导通路可以正向调节肝癌细胞的增殖<sup>[14]</sup>。在我们的研究中,AFP $\geq 400$  ng/mL 患者的中位生存时间为 18.6 月,AFP $<400$  ng/mL 患者的中位生存时间为 34.5 月,两组具有统计学差异。因此在将来制定手术选择标准时可以将术前 AFP 水平予以纳入。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究是一项回顾性分析,选择性偏倚难以避免。其次,目前对

于晚期肝癌是否可行手术治疗并没有统一标准,患者的选择往往是取决于临床医师的经验及手术技术,所以不同中心之间患者的选择标准也存在较大的差别,因此不同中心之间患者的生存时间也会有很大差别。对此,需要多中心共同努力,制定出统一的标准指导临床决策。

此外,并非所有行手术治疗的患者都可以通过手术获益。如何选择出可以在手术中获益的患者有重要临床意义。一些术前指标,如 AFP、年龄等因素可以影响患者的预后。因此有待进行多中心、大样本的临床试验来明确影响患者术后生存的危险因素,然后将这些危险因素整合形成一个预后评分系统。通过这个评分系统对患者预后进行预测,进而在可行手术治疗的患者中筛选出可以通过手术获益的患者进行治疗,在一定程度上达到精准治疗。

总之,在晚期肝癌患者中,部分经过严格筛选的患者可以通过手术治疗获得更好的预后,制定合理的选择标准将有助于改善晚期肝癌患者的预后。

#### 参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115
- [2] Forner A, Llovet J M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. The Lancet, 2012,379(9822):1245
- [3] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. Hepatology, 2011,53(3):1020
- [4] European Association for the Study of The Liver, European Organisation For Research, Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012,56(4):908
- [5] Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2014,260(2):329
- [6] Sakamoto K, Nagano H. Surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Hepatol Res, 2017,47(10):957
- [7] Yang T, Lin C, Zhai J, et al. Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012,138(7):1121
- [8] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: Is it adherent to the EASL/AASLD recommendations[J]. Ann Surg, 2013,257(5):929
- [9] Zhong JH, Rodriguez AC, Ke Y W, et al. Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion [J]. Medicine (Baltimore), 2015,94(3):e396
- [10] Bruix J, Cheng A L, Meinhardt G, et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies[J]. J Hepatol, 2017,67(5): 999
- [11] Giannini EG, Bucci L, Garuti F, et al. Patients with advanced hepatocellular carcinoma need a personalized management: A lesson from clinical practice[J]. Hepatology, 2018,67(5):1784
- [12] Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion[J]. J Hepatol, 2016,65(5):938
- [13] Shen J Y, Li C, Wen T F, et al. Alpha fetoprotein changes predict hepatocellular carcinoma survival beyond the Milan criteria after hepatectomy[J]. J Surg Res, 2017,209:102
- [14] Silencing alpha-fetoprotein expression induces growth arrest and apoptosis in human hepatocellular cancer cell[J]. Cancer let, 2008, 271(2):281

(2018-03-02 收稿)