

原发性透明细胞型肝癌手术切除后的预后影响因素分析

陈祖舜, 赵荫农, 吴飞翔, 刘剑勇, 邬国斌, 杨海舰

(广西医科大学附属肿瘤医院, 广西南宁 530021)

摘要: [目的] 探讨原发性透明细胞型肝癌(PCCCL)经手术切除治疗后影响预后的因素。[方法] 回顾性分析广西医科大学附属肿瘤医院 1996 年 1 月至 2006 年 12 月间收治的 52 例 PCCCL 手术切除患者的临床资料, 并进行单因素和多因素分析。[结果] 全组患者术后 1、3、5 年总生存率分别为 80.8%、46.2%、38.5%。多因素分析提示患者预后与甲胎蛋白水平、是否发生血管浸润、肝硬化背景和有包膜形成相关。[结论] 肿瘤包膜形成、大血管侵犯、甲胎蛋白水平、肝硬化背景是影响 PCCCL 患者预后的危险因素。

关键词: 肝肿瘤; 透明细胞型; 肝切除术; 预后

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0797-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B012

Analysis of Prognostic Factors in Primary Clear Cell Carcinoma of the Liver Postoperation

CHEN Zu-shun, ZHAO Ying-nong, WU Fei-xiang, et al.

(Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prognostic factors of primary clear cell carcinoma of the liver (PCCCL) postoperation. [Methods] The clinicopathological data of 52 patients with PCCCL treated with hepatectomy from January 1996 to December 2006 were retrospectively analyzed. [Results] The 1-, 3- and 5-year overall survival (OS) rates for PCCCL patients were 80.8%, 46.2% and 38.5%, respectively. Tumor capsule formation, vascular invasion, liver cirrhosis and serum a-fetoprotein (AFP) level correlated with the survival of patients with PCCCL postoperation ($P < 0.05$). [Conclusion] Tumor capsule formation, serum a-fetoprotein (AFP) level, large vascular invasion, liver cirrhosis are independent prognostic factors for prognosis of PCCCL.

Subject words: liver neoplasms; clear cell carcinoma of the liver; hepatectomy; prognosis

原发性透明细胞型肝癌(primary clear cell carcinoma of the liver, PCCCL) 是原发性肝癌中的一种特殊临床病理类型, 约占原发性肝癌的 10%^[1,2]。随着病理学的发展, 国内外对 PCCCL 的报道逐渐增多, 但系统性临床研究较少。因此, 现对广西医科大学附属肿瘤医院 1996 年 1 月至 2006 年 12 月收治并手术切除的 52 例 PCCCL 患者的临床病理及预后资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究中根治性切除的定义为完全切除肉眼可

通讯作者: 赵荫农, 教授, 硕士; 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 广西省南宁市河堤路 71 号(530021); E-mail: yinongzhao@263.net

收稿日期: 2013-07-10; **修回日期:** 2013-08-04

见的肿瘤并且切缘无肿瘤细胞残余。根据国际通用的病理诊断标准^[3,4], 当透明细胞在肿瘤组织内所占的比例在 30% 以上时诊断为 PCCCL。肿瘤细胞的分化程度根据 Edmondson 分级标准进行分级。术后 1 年及 1 年以内复发者定义为早期复发, 术后 1 年以上复发者定义为晚期复发^[4]。52 例患者均经手术切除, 切缘距肿瘤边缘 > 1cm, 切缘均阴性, 透明细胞比例、大血管浸润(大血管包括门静脉、肝静脉主干和/或其一级分支)和淋巴结转移均经病理学证实。

52 例患者中男性 33 例, 女性 19 例, 年龄 25~76 岁, 平均年龄为 (54.25 ± 9.21) 岁; 肿瘤最大直径为 16.0cm, 最小为 1.5cm, 平均为 (6.2 ± 4.38) cm; TNM 分期 I、II 期占 65.2%, HBsAg 阳性占 82.6%, HCVAb 阳性占 9.7%, 肝硬化患者占 75.0%, AFP > 20ng/ml 者占 80.8%, 肿瘤单发占 65.4%, 发生癌栓占 21.2%, 术

前肝功能 Child-Pugh 分级, A 级 45 例(86.5%), 包膜形成者 25 例(48.1%)。

1.2 术后随访

术后患者每月常规检查上腹部 B 超、胸片和 AFP 水平, 6 个月后每 3 个月复查 1 次, 术后每 6 个月复查上腹部 CT; 根据上腹 B 超、CT、胸片和 AFP 来确定患者有无复发。若疑有肿瘤转移时进一步行 PET-CT 检查。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。利用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率。Logistic 单因素及 Cox 多因素回归分析复发危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 生存分析

全部 52 例患者术后均获得随访。根据统计学分析, 术后 1、3、5 年总生存率为 80.8%、46.2%、38.5%, 中位生存期为 34.4 个月; 术后 1、3、5 年无瘤生存率为 76.9%、40.4%、32.7%, 无瘤中位生存期为 27.4 个月(Figure 1、2)。

2.2 预后影响因素分析

单因素分析显示患者 AFP 水平、有无肝硬化、肿瘤直径、有无包膜、有无血管侵犯与预后有关; 多因素结果显示 AFP 水平、有无包膜、有无血管侵犯、

有无肝硬化是 PCCCL 患者预后的独立影响因素 (Table 1、2)。

3 讨 论

原发性透明细胞型肝癌(PCCCL)是一种较少见的 HCC 亚型, 文献报道 PCCCL 占 HCC 的 0.4%~37%^[5-9]。目前国际上 PCCCL 的诊断标准一般认为透明细胞在肿瘤组织中所占的比例应超过 30%。而国内有学者则认为透明细胞的比例超过 50%才能诊断为 PCCCL^[1]。在本研究中我们以透明细胞比例超过 30%作为 PCCCL 的诊断标准, 其发病率占 HCC 的 7.8%。

本研究的临床病理资料显示, 女性患者的比例并未超过男性患者, 女性患者只占 24.31%, 这与以往的文献报道有所不同。丙肝病毒感染仅为 5 例(9.7%), 而欧美国家的报道其丙型肝炎感染率可高达 40%^[7], 甲胎蛋白(AFP)升高、肝硬化及乙肝病毒感染仍是 PCCCL 主要相关病理因素, PCCCL 的临床表现与原发性肝癌比较, 并无特异性, 多为以右上腹痛或查体发现肝脏占位等。

PCCCL 以细胞胞质内富含糖原或脂肪为特征, 可经 PAS 和苏丹Ⅲ染色证实。一般认为, 癌细胞中有 30%以上透明细胞时应诊断为透明细胞癌^[10,11]。组织学上, 肝透明细胞癌大多为中度分化, 胞质内含大量糖原而呈透明及空泡状, 细胞器体积和数量都

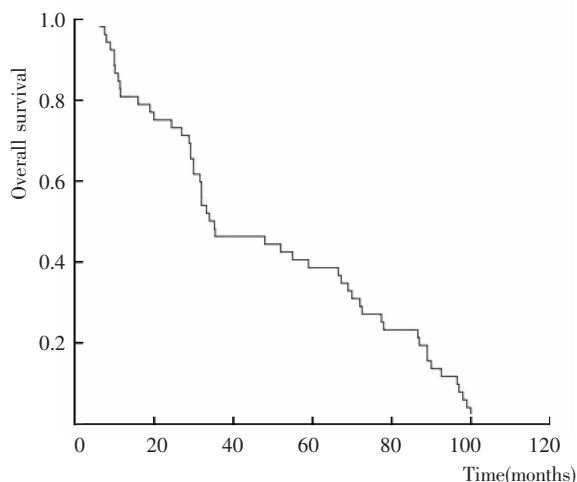


Figure 1 Overall survival curve

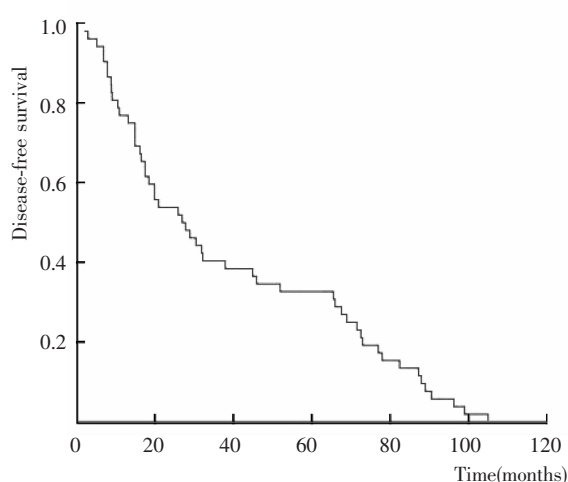


Figure 2 Disease-free survival curve

明显减少。癌细胞体积较大,细胞核位于中央,有明显异型性,可见大量小泡状或透明的细胞质,核大、深染、不均质,细胞粘合松弛^[2]。Oliveira 等^[12]对 73 例采用白蛋白信使 RNA (albumin messenger RNA) 原位杂交(in situ hybridization,ISH)技术来区分原发

性和转移性透明细胞肝癌,并综合患者的临床表现、影像学检查、镜下胆汁淤滞情况及术后随访情况来明确 PCCCL 的诊断。

PCCCL 的预后报道存在争议,但多项研究均报道 PCCCL 的预后好于非透明细胞型 HCC^[1]。Edmondson

Table 1 Univariate analysis of postoperative survival in PCCCL

Factors	Overall survival			Disease-free survival		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Gender						
Female	1.00			1.00		
Male	1.15	0.68~3.25	0.400	1.26	0.72~3.36	0.320
Age(years)						
≤52	1.00			1.00		
>52	1.28	0.80~1.88	0.220	1.22	0.74~1.77	0.270
HBsAg						
+	1.00			1.00		
-	1.73	0.83~2.46	0.150	1.64	0.93~3.52	0.320
AFP(ng/ml)						
≤15	1.00			1.00		
>15	2.21	1.50~4.21	0.003	1.92	1.42~3.54	0.004
Liver cirrhosis						
Without	1.00			1.00		
With	3.12	1.42~5.62	0.006	2.09	1.22~4.45	0.006
Tumor diameter(cm)						
≤5	1.00			1.00		
>5	2.74	1.46~2.96	0.001	2.55	1.26~3.33	0.001
Tumor capsule formation						
With	1.00			1.00		
Without	2.12	1.17~2.71	0.003	2.28	1.89~2.85	0.004
Mass number						
Single	1.00			1.00		
Multiple tumor	1.38	0.76~2.32	0.160	1.57	0.86~2.59	0.100
Tumor differentiation						
I ~ II	1.00			1.00		
III ~ IV	1.16	0.72~1.70	0.820	1.12	0.62~1.61	0.870
Child-Push grade						
A	1.00			1.00		
B	1.92	0.86~2.99	0.330	1.89	0.79~2.83	0.370
Large vascular invasion						
Without	1.00			1.00		
With	4.21	1.88~4.96	0.001	4.10	1.76~4.51	0.001

Table 2 Multivariate analysis of postoperative survival in PCCCL

Factors	β	Wald	P	OR(95%CI)
AFP	1.203	5.139	0.009	3.314(1.250~9.540)
Tumor capsule formation	-1.687	7.298	0.006	0.231(0.072~0.818)
Large vascular invasion	1.564	9.017	0.003	5.193(1.790~15.289)
Liver cirrhosis	1.219	6.225	0.007	3.913(1.253~9.870)

等^[13]认为 PCCCL 是 HCC 的早期阶段或是一种低度恶性类型的 HCC。Emile 等^[7]的临床研究显示,白种人患原发性肝癌行肝移植后,PCCCL 预后较好。近年有报道发现,其 1 年和 2 年生存率分别为 76.5% 和 47.1%^[14]。亦有研究报道 PCCCL 的预后比 HCC 差^[2,4],Yang 等^[2]报道其 3、5 年生存率分别为 54.5% 和 33.3%,略低于非透明细胞型肝癌。本研究结果表明,患者术后 1、3、5 年总生存率为 80.8%、46.2%、38.5%,中位生存期为 34.4 个月;术后 1、3、5 年无瘤生存率为 76.9%、40.4%、32.7%,无瘤中位生存期为 27.4 个月。本研究对 52 例 PCCCL 患者的临床病理资料进行多因素分析后显示,甲胎蛋白水平、包膜形成、肝硬化及血管侵犯是 PCCCL 患者总生存率和无瘤生存率的独立预后因素。这与所有肝细胞肝癌的预后因素一致,并没有显示出特意的相关预后因素,这与李涛等^[15]的研究结果一致。肿瘤包膜的形成可能有利于限制肿瘤细胞转移,是预后较好的独立因素。这与 Liu 等^[1]和李智宇等^[16]的研究结果类似。

总之,PCCCL 患者的临床特征无特殊性,本研究结果与近年来 HCC 的相关报道比较,PCCCL 的预后更好。手术切除是 PCCCL 的最佳治疗手段^[17]。有包膜形成、AFP 阴性、无血管侵犯及无肝硬化是预后较好的相关因素,今后需继续收集该病例数,扩大样本,进一步深入研究。

参考文献

- [1] Liu Z, Ma W, Li H, et al. Clinicopathological and prognostic features of clear cell carcinoma of the liver[J]. *Hepatol Res*, 2008, 38(3): 291-299.
- [2] Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, et al. Clinicopathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Int*, 1996, 46(7): 503-509.
- [3] Wu PC, Lai CL, Lam KC, et al. Clear cell carcinoma of liver: an ultrastructural study[J]. *Cancer*, 1983, 52(3): 504-507.
- [4] Buchanan TF Jr, Huvos AG. Clear-cell carcinoma of the liver. A clinicopathologic study of 13 patients[J]. *Am J Clin Pathol*, 1974, 61(4): 529-539.
- [5] Kashala LO, Conne B, Kalengayimm, et al. Hiscopathologic features of hepatocellular carcinoma in Zaire [J]. *Cancer*, 1990, 65(1): 130-134.
- [6] Lai CL, Wu PC, Lam KC, et al. Histologic prognostic indicators in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 1979, 44(5): 1677-1683.
- [7] Emile JF, Lemoine A, Azoulay D, et al. Histological genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma[J]. *Histopathology*, 2001, 38(3): 225-231.
- [8] Adamek HE, Spiethoff A, Kauma V, et al. Primary clear cell carcinoma of noncirrhotic liver: immunohistochemical discrimination of hepatocellular and cholangiocellular origin[J]. *Dig Dis Sci*, 1998, 43(1): 33-38.
- [9] Xiao SH, Hu WD, Li JQ, et al. Relationship between effect of transcatheter arterial chemoembolization and histopathological types of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2001, 7(7): 411-414. [肖思华, 胡国栋, 李锦清, 等. 肝细胞癌组织学类型与化疗栓塞疗效关系的研究[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7(7): 411-414.]
- [10] Zhang YH, Liu FS, Liu TH, et al. Pathological classification of tumors in China[M]. Beijing: Scientific and Technical Documentation Press, 2001. 229. [张友会, 刘复生, 刘彤华, 等. 中国肿瘤病理学分类[M]. 北京: 科学文献技术出版社, 2001. 229.]
- [11] Chong WM, Zhang SH. Rare type of hepatocellular carcinoma introduction[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2002, 31(5): 457-460. [丛文铭, 张树辉. 肝细胞癌少见类型介绍[J]. *中华病理学杂志*, 2002, 31(5): 457-460.]
- [12] Oliveira AM, Erickson LA, Burgart LJ, et al. Differentiation of primary and metastatic clear cell tumors in the liver by in situ hybridization for albumin messenger RNA [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(2): 177-182.
- [13] Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile duct. In: Atlas of tumor pathology[M]. Washington DC: Armed Force Institute of Pathology, 1958. 49.
- [14] Lao XM, Zhang YQ, Li JQ, et al. Primary clear cell carcinoma of liver clinicopathologic features and surgical results of 18 cases[J]. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(67): 128-132.
- [15] Li T, Fan J, Qin LX, et al. Primary clear cell carcinoma of the liver clinicopathologic features and prognosis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2012, 27(2): 96-99. [李涛, 樊嘉, 钦伦秀, 等. 透明细胞型肝癌的临床病理特点及预后[J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(2): 96-99.]
- [16] Li ZY, Bi XY, Zhao JJ, et al. Clinicopathological and prognostic analysis of primary clear cell carcinoma of the liver[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2013, 35(2): 140-143. [李智宇, 毕新宇, 赵建军, 等. 原发性透明细胞型肝细胞肝癌的临床特点及预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(2): 140-143.]
- [17] Ye XP, Li LQ, Peng T, et al. Diagnosis and treatment of primary clear cell carcinoma of the liver[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2010, 32(1): 64-66. [叶新平, 黎乐群, 彭涛, 等. 原发性肝透明细胞癌的诊治分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(1): 64-66.]