

原发性肝癌患者 1838 例预后因素分析

何 运, 罗 嘉, 陈 攀, 梁剑平, 严士鹏, 吴飞跃

(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南 长沙 410000)

摘要: [目的] 探讨影响肝癌患者预后的相关因素, 为临床治疗和肝癌预防提供参考依据。[方法] 选择 1989 年 11 月至 2007 年 1 月我院的 1838 例肝癌住院病例的临床及随访资料进行分析, 分析筛选影响患者生存期的相关因素。[结果] 肝癌住院患者 1、3、5、10 年生存率分别为 52%、26%、17% 和 8%, 中位生存期 14 个月, 最长生存期 190 个月。Cox 比例风险回归模型进行多因素分析显示性别、AFP、临床分期、大体分类、组织学分型、治疗方法不同的肝癌病例的生存率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。[结论] 性别、术前 AFP 量、临床分期、大体分类、组织学分型以及治疗方法对肝癌的预后生存期有显著性影响。

关键词: 肝肿瘤; 住院病例; 生存分析

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0789-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B010

Prognostic Factors of 1838 Cases with Primary Liver Cancer

HE Yun, LUO Jia, CHEN Pan, et al.

(The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410000, China)

Abstract: [Objective] To analyze prognosis and related influencing factors of hepatocellular carcinoma (HCC). [Methods] Clinical and follow-up data of 1838 patients with HCC admitted in our hospital from 1989 to 2007 were retrospectively reviewed. The survival and the related influencing factors were analyzed. [Results] The 1-, 3-, 5- and 10-year overall survival was 52%, 26%, 17% and 8%, respectively with a median survival of 14 months and the maximal survival of 190 months. Cox proportional hazard regression model indicated that gender, AFP, clinical stage, gross type, histological type, treatment were the independent risk factors influencing the prognosis of hepatocellular carcinoma. [Conclusions] Gender, AFP, clinical stage, gross type, histological type, treatment are major influencing factors of the survival time of HCC patients.

Subject words: hepatocellular carcinoma; inpatients; survival

肝细胞癌是最常见的肝脏原发性肿瘤, 发病率在恶性肿瘤中排名第六位, 我国由于乙型肝炎病毒高感染率及相关的肝硬化, 肝癌发病率及死亡率都逐年升高^[1]。现选取 1989 年 11 月至 2007 年 1 月湖南省中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 1838 例肝癌住院病例并回顾性分析患者临床资料, 了解肝癌患者治疗后的长期生存率, 分析影响患者长期生存率的主要因素, 为肝癌的预防及选择最佳临床治疗方案提供参考依据。

基金项目: 湖南省科技厅项目(2011FJ3188); 湖南省卫计委项目(C2015-53)

通讯作者: 吴飞跃, 主任医师, 博士; 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院肝胆肠外科, 湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 283 号(410000); E-mail: wufeiye@hnszly.com

收稿日期: 2016-12-01; **修回日期:** 2017-01-13

1 资料与方法

1.1 研究资料

肝癌住院病例生存情况资料均来源于该院的肝癌住院病例, 符合原发性肝癌临床诊断标准或经组织病理学确诊, 在中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院完成治疗的病例 1838 例, 其中男性 1645 例, 女性 193 例, 男女性别比为 8.52:1, 年龄 13~78 岁, 中位年龄 47 岁。

1.2 研究方法

调查人员经过培训, 根据统一的标准和方法, 对患者的性别、年龄、HBsAg、甲胎蛋白(AFP)、白蛋白、术前谷丙转氨酶、术前谷草转氨酶、术前总胆红

素、临床分期、大体分型、组织学分型、肿块直径、病灶部位、手术术式、治疗方法等内容进行随访。随访结局包括存活、中途失访、完全失访、因本病死亡、因其他原因死亡等。随访截止日期为 2011 年 12 月 31 日。

1.3 统计学处理

使用 Excel 和 SPSS 19.0 软件对资料进行分析。单因素采用 Kaplan-Meier 法估计生存率,采用 Log-rank 方法对各组生存曲线分布是否相同进行检验;多因素分析用 Cox 比例风险回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总的生存分析

本次共随访肝癌住院病例 1838 例,其中生存 158 例、因肝癌死亡 1657 例、因其他原因死亡 3 例、中途失访 2 例、完全失访 18 例,随访应答率 99.02% (1820/1838),数据删失率 8.96% (163/1820)。全组患者 1 年生存率为 52%、3 年生存率为 26%、5 年生存率为 17%、10 年生存率为 8%,中位生存期为 14.82 个月,最长生存期 190.00 个月。病例生存曲线见图 1。

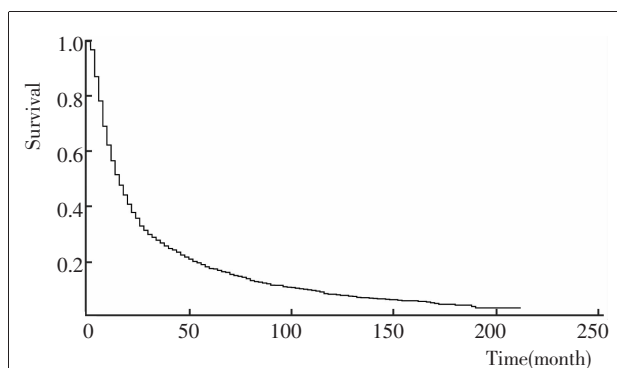


Figure 1 Survival curve of 1838 patients with liver cancer

2.2 影响生存时间单因素分析

不同性别、术前 AFP 值、术前谷丙转氨酶、术前谷草转氨酶、术前总胆红素、临床分期、大体分型、组织学分型、肿块直径、治疗方法、手术术式肝癌病例的生存率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);但不同年龄段、HBsAg、病灶部位、白蛋白正常与否的肝癌病例生存时间差异未发现统计学意义 ($P > 0.05$) (Table 1)。

2.3 影响生存时间多因素分析

采用 Cox 回归模型对肝癌预后影响因素进行分

析,可能的 11 个影响因素包括:性别、年龄、婚姻状况、职业、文化程度、HbsAg、AFP、临床分期、病灶部位、大体分类、组织学分型、不同治疗方法。自变量筛选方法采用向后 LR 法, $\alpha_{入} = 0.05$, $\alpha_{出} = 0.10$,最大迭代次数 20 次。性别、AFP、临床分期、大体分类、组织学分型、治疗方法是肝癌预后影响因素 (Table 2)。其中,男性危险度是女性的 1.241 倍。AFP 阳性患者的危险度是阴性患者的 1.186 倍。临床分期越高,危险度增加,Ⅲ、Ⅳ期危险度分别是 I 期的 1.444、2.315 倍。大体分类上,结节型的危险度是巨块型的 0.798 倍。组织学分型上,胆管细胞癌的危险度是肝细胞癌的 2.286 倍。治疗方法上,介入治疗危险度是手术治疗的 1.419 倍。

2.4 预后指数与预后

建立肝癌预后指数方程 $PI = 0.012X_1 + 0.171X_{71} - 0.023X_{72} + 0.003X_{81} + 0.367X_{82} + 0.840X_{83} + 0.074X_{84} - 0.225X_{91} - 0.005X_{92} - 0.691X_{93} - 0.266X_{94} + 0.827X_{101} + 0.149X_{102} + 0.109X_{103} + 0.350X_{111} - 0.216X_{112} + 0.230X_{113}$ 。按 PI 公式共计算获得 1838 个 PI 值,最大值 1.909,最小值 -0.892,PI 值越大预后越差。按 PI 得分,采用百分位数进行三等分为高危、中危、低危三组。PI ≥ 0.645 ,为高危组; $0.420 < PI < 0.645$,为中危组;PI ≤ 0.420 ,为低危组。高危、中危、低危组中位生存期分别为 10.91 个月、13.99 个月和 24.38 个月,高、中、低危组 5 年生存率分别是 24%、12%和 8%,经 Log-rank 检验,三组的生存率差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

3 讨论

每年导致全球 662 000 例肝癌死亡,而其中一半发生在中国^[2]。原发性肝癌患者就诊时多数为中晚期^[3],大多发现即失去根治性治疗机会。原发性肝癌恶性程度高,侵袭性强^[4],尽管外科技术以及其他相关医学领域科技的飞速进步,经过以手术治疗为主,介入治疗、放射治疗、化疗、生物治疗、靶向治疗相结合的综合治疗后,患者的预后仍然不太理想,术后复发率高,远期生存率提高不明显。据文献报道,原发性肝癌 3 年、5 年总体生存率分别为 54.8%、44.1%^[5],而本研究手术组的肝癌患者 3 年、5 年生存率分别为 46%、31%,与其他医院数据大致接近,但所有肝癌病例总的 3 年、5 年生存率分别为 26%、

Table 1 Univariate analysis of the relationship between clinical features and survival status of liver cancer

Characteristics	N	Median survival (month)	Survival rate(%)						P
			1-year	2-year	3-year	4-year	5-year	10-year	
Age(years)									0.053
≤34	274	154.41	48	29	22	17	15	7	
35~44	469	94.67	49	31	23	18	14	7	
45~54	626	67.28	53	34	27	22	19	9	
≥55	451	25.20	54	37	29	25	20	8	
Gender									0.005
Male	1628	14.38	51	32	25	20	17	7	
Female	192	18.86	59	41	33	26	21	16	
HbsAg									0.442
Negative	385	14.42	51	36	28	23	20	12	
Positive	1301	15.05	52	32	25	20	17	7	
AFP(ng/ml)									0.000
≤20	469	16.79	56	41	32	27	22	12	
>20	1299	14.15	50	30	23	19	15	6	
ALT									0.007
Normal	654	16.67	55	35	28	22	19	10	
Abnormal	1136	13.74	49	32	25	20	17	7	
AST									0.000
Normal	289	25.29	70	49	40	33	28	16	
Abnormal	1267	12.85	47	29	23	19	16	7	
TBIL									0.000
Normal	1102	16.62	56	36	28	23	19	8	
Abnormal	707	12.31	46	29	22	18	15	7	
Albumin									0.975
Normal	711	15.60	53	34	28	23	19	8	
Abnormal	759	15.43	53	36	28	23	18	9	
TNM stage									0.000
I	43	31.00	67	58	49	44	35	13	
II	907	17.79	58	36	29	24	20	9	
III A	425	9.88	38	22	16	2	9	3	
III B	85	14.50	52	31	20	1	13	5	
IV A	41	8.25	29	20	12	16	7	—	
IV B	72	5.86	22	14	11	10	3	—	
Location									0.423
Left lateral lobe	76	30.00	67	50	42	36	29	16	
Left internal lobe	49	14.50	51	37	33	29	22	11	
Right anterior lobe	147	20.20	58	38	29	27	24	9	
Right posterior lobe	291	19.93	62	44	36	29	25	11	
Caudate lobe	12	26.00	58	50	42	42	33	—	
Gross type									0.000
Gigantic type	1058	12.90	47	27	21	17	13	6	
Nodular type	567	20.16	60	43	34	28	23	10	
Diffuse type	131	11.57	46	30	21	18	18	7	
Small liver cancer	3	47.00	77	54	54	46	38	—	
Histological type									0.000
Other	1156	13.11	47	28	21	17	13	6	
HCC	536	22.78	64	45	36	31	27	13	
Cholangiocarcinoma	15	9.00	33	20	7	7	7	—	
Tumor size									0.000
≤2.9cm	76	38.67	75	61	51	41	35	18	
3~5cm	301	25.17	67	50	39	32	27	14	
≥5.1cm	1425	12.81	47	28	22	18	14	6	
Treatment									0.000
Surgical therapy	301	23.50	63	46	46	31	31	15	
Interventional therapy	1286	13.36	48	28	28	17	17	5	
Surgical+Interventional therapy	89	37.67	79	60	60	42	42	22	
Operation type									0.038
Extended resection	47	24.50	70	47	40	32	19	—	
Regular liver lobectomy or segmentectomy	235	23.88	63	47	37	33	31	—	
Palliative resection	22	12.50	36	23	1	9	9	—	

Table 2 Multivariate Cox analysis of the factors influencing prognosis of liver cancer patients

Factors	B	Sb	Wald χ^2	P	RR	95%CI
Gender(X1)	0.216	0.086	6.351	0.012	1.241	1.049~1.468
Age(X2)	-0.004	0.002	3.390	0.066	0.996	0.991~1.001
Marital status(Taking married as reference)						
Unmarried	-0.338	0.177	3.642	0.056	0.713	0.504~1.009
Divorce	1.288	0.734	3.076	0.079	3.624	0.86~15.283
Widowhood	-0.904	0.700	1.624	0.203	0.405	0.101~1.627
AFP(Taking negative as reference)						
Positive(X71)	0.171	0.059	8.296	0.004	1.186	1.056~1.332
Unknown(X72)	-0.023	0.159	0.020	0.887	0.978	0.715~1.336
Clinical stage(Taking stage I as reference)						
Stage II(X81)	0.003	0.174	0.000	0.984	1.003	0.714~1.411
Stage III(X82)	0.367	0.178	4.260	0.039	1.444	1.019~2.046
Stage IV(X83)	0.840	0.197	18.190	<0.001	2.315	1.574~3.405
Unknown(X84)	0.074	0.184	0.164	0.686	1.077	0.751~1.545
Gross type(Taking gigantic type as reference)						
Nodular type(X91)	-0.225	0.056	16.077	<0.001	0.798	0.715~0.891
Diffuse type(X92)	-0.005	0.097	0.003	0.956	0.995	0.822~1.203
Small liver cancer(X93)	-0.691	0.357	3.753	0.053	0.501	0.249~1.008
Others(X94)	-0.266	0.161	2.706	0.100	0.767	0.559~1.052
Histological type(Taking HCC as reference)						
Cholangiocarcinoma(X101)	0.827	0.268	9.545	0.002	2.286	1.353~3.862
Mixed cell carcinoma(X102)	0.149	0.508	0.086	0.769	1.161	0.429~3.144
Others(X103)	0.109	0.076	2.079	0.149	1.115	0.962~1.293
Treatment (Taking surgical therapy as reference)						
Interventional therapy(X111)	0.350	0.098	12.862	<0.001	1.419	1.172~1.718
Surgical and Interventional therapy(X112)	-0.216	0.14	2.371	0.124	0.805	0.612~1.061
Others(X113)	0.230	0.119	3.753	0.053	1.259	0.997~1.588

17%,显然难以让人满意,这可能与本次研究中介入患者数较多有关。介入患者绝大多数发现为临床中晚期,以致总体生存率较低。目前早期肝癌的治疗仍然以手术为主要治疗手段。本研究手术组中位生存期(23.5个月)明显高于介入组(13.6个月),这可能与手术组病例较介入组病例基础情况较好、临床分期较早有关,说明手术作为主要治疗手段发挥显著优势时,也同样说明早诊早治的关键性,该类患者往往肿块局限、直径小、无远处转移,这对于患者是否能获得长期生存至关重要。而手术结合介入的治疗组中位生存期为37.67个月,患者生存获益明显,提示手术结合介入的肝癌综合治疗手段能显著性改善患者预后。随着近年来放疗技术的显著进步,三维适形放疗(3DCRT)可准确照射靶体积的同时最大限度地减少对正常肝体积的剂量^[6],结合经导管动脉化学栓塞(TACE)可以明显提高肿瘤缓解率和总生存率,对门静脉癌栓的治疗也被公认为有效^[7],为肝癌

的综合治疗提供了一种新的有效的治疗手段。

影响原发性肝癌预后的因素有很多,且预后评价标准各一。本研究通过单因素结果分析显示:性别、甲胎蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、临床分期、大体分型、组织学分型、肿块直径、治疗方法、手术术式与肝癌术后生存率有密切关系。与其他文献报道相同^[8],肿瘤直径<3cm组病例中位生存期38.67个月,高于直径3~5cm组的25.17个月,且远远高于直径>5cm组的12.81个月,提示肿瘤直径对于原发性肝癌的预后有着重要意义;临床分期为I期的病例组中位生存期(31个月)显著优于II、III A、III B、IV A、IV B期的病例组。同时经多因素Cox回归模型分析显示,临床分期越高,危险度越高,是影响生存率的独立危险因素。有数据显示,HBsAg阳性及白蛋白异常是肝癌患者预后生存的相关因素,HBsAg阳性还作为影响肝癌预后的独立危险因素^[9],而本研究发现HBsAg阳性及白蛋白异常对于原发

性肝癌预后的影响无统计学意义。这一结果的产生可能与入组条件不同有关。另外,单因素分析也有一定的局限性,导致假阴性或者假阳性结果的出现^[10],例如本项研究结果得到性别作为影响肝癌预后的因素存在的结论,与其他相关临床统计数据相反^[11],则不能排除是由于肝癌的性别易感性差异导致的入组的女性病例数太少而出现偏差。尽管在术前肝功能评估体系中大多并未引入酶学指标作为评判标准,但酶学指标的检测确实能够在一定程度上反映患者肝功能受损状况,并对患者的近期及远期预后产生一定的影响。术后积极的抗病毒以及护肝治疗能够有效改善患者预后。单因素分析发现肝脏肿块扩大切除术组病例生存率和规则肝叶、段切除术组比较差异不大,规则肝叶、段切除术组病例生存率比姑息性肝肿块切除术组高,说明手术达成R0切除是保证肝癌患者疗效的关键,可显著降低术后肿瘤复发转移,提高术后生存率。也有研究显示,规则切除的患者预后略好于局灶切除患者^[9],可能与个人手术技巧、术中经验以及切缘距离相关,能够进行解剖性肝切除的患者常常具有较好的基础肝功能状态也是影响患者预后的重要原因,其作为影响患者生存率的独立危险因素也通过本研究中多因素Cox模型分析得到证实。AFP作为目前诊断原发性肝癌的主要特异性标志物,在筛选、诊断、预后方面有重要意义,和许多研究结果类似^[11],AFP为影响肝癌预后的重要因素和独立危险因素也在本研究中得到证实。同时肝细胞性肝癌中位生存期22.78个月远高于胆管细胞癌中位生存期9.00个月,多因素Cox模型证实不同细胞分型有显著性差异。

总体来讲,影响肝癌患者生存时间的因素很多,早诊早治是获得良好预后的关键,AFP作为原发性肝癌的一个重要的诊断、筛选、评估预后的指标,为早筛、早诊、早治提供可能,而肝癌的临床分期、大体分类及病理分型、治疗方式的选择对于生存时间至关重要,肝癌的治疗以综合治疗为基础,而手术仍然是目前可选的最佳手段,对于不可手术的病例,介入及放射治疗仍然是可以选择的治疗方式。本文研究病例取材时间为2007年以前,当时还缺乏公认有效的全身系统治疗手段。其后随着有效的系统治疗药物如索拉非尼的上市,对于改善肝癌预后起到了积极作用,系统治疗在原发性肝癌总体预后中的意义及其优势人群的筛选将是我们下一步研究的重点之一。

参考文献:

- [1] Liu W, Wang K, Bao Q, et al. Hepatic resection provided long-term survival for patients with intermediate and advanced-stage resectable hepatocellular carcinoma [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2016, 14(1): 1-8.
- [2] Lee EC, Kim SH, Park H, et al. Survival analysis after liver resection for hepatocellular carcinoma: a consecutive cohort of 1002 patients [J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2016. [Epub ahead of print]
- [3] Amann T, Maegdefrau U, Kreuz M, et al. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis [J]. *American Journal of Pathology*, 2008, 48(4): 1544-1552.
- [4] Cheung FY, Chi WY, Ng WC. Establishment and characterization of a novel primary hepatocellular carcinoma cell line with metastatic ability in vivo [J]. *Cancer Cell International*, 2014, 14(1): 1-14.
- [5] Hoffmann K, Müllerbütow V, Franz C, et al. Factors predictive of survival after stapler hepatectomy of hepatocellular carcinoma: a multivariate, single-center analysis [J]. *Anticancer Research*, 2014, 34(2): 767-776.
- [6] Dong C, Wang R, Meng X, et al. A comparison of liver protection among 3-D conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy and rapid arc for hepatocellular carcinoma [J]. *Radiation Oncology*, 2014, 9(1): 1-8.
- [7] Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy [J]. *Journal of Radiation Research*, 2016, 57(5): 512-523.
- [8] Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(8): 1479-1486.
- [9] Wu ZK. Analysis on survival risk factors of primary hepatic carcinoma excision [J]. *Medical Recapitulate*, 2013, 19(1): 189-191. [吴志科. 手术切除的原发性肝癌生存风险因素分析 [J]. *医学综述*, 2013, 19(1): 189-191.]
- [10] Qin J, Zhou QB, Luo M. Application of multiple factors cox model on the quality of life of patients with hepatocellular carcinoma after operation [J]. *Hebei Medicine*, 2013, 19(7): 971-974. [秦骏, 周全博, 罗蒙. 肝癌患者术后生存质量相关多因素Cox模型分析 [J]. *河北医学*, 2013, 19(7): 971-974.]
- [11] Li MY, Liu JL, Zheng JF, et al. Factors influencing the survival of PHC patients after operative treatment [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2014, 29(7): 802-804. [李明岳, 刘嘉林, 郑锦锋, 等. 原发性肝癌患者手术治疗后生存状况的影响因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(7): 802-804.]