

# 肝细胞癌术后早期复发的危险因素分析

俞花 喻昊 董伟 董辉 杨家和 丛文铭

**【摘要】 目的** 探讨肝细胞癌(HCC)术后早期复发的危险因素。**方法** 收集东方肝胆外科医院1996至2006年收治的临床病理学数据及随访结果完整的复发性肝癌178例。选取20项临床病理学参数,以2年为早期复发的时限,应用COX风险比例模型进行单因素与多因素分析,筛选早期复发的独立危险因素。**结果** 经过COX风险比例模型分析,发现谷草转氨酶升高( $HR = 1.447, 95\% CI = 1.013 \sim 2.067, P = 0.042$ )、肝硬化( $HR = 2.327, 95\% CI = 1.564 \sim 3.462, P < 0.001$ )、肿瘤分布超过半肝( $HR = 2.690, 95\% CI = 1.288 \sim 5.616, P = 0.008$ )和伴有血管侵犯( $HR = 1.820, 95\% CI = 1.219 \sim 2.716, P = 0.003$ )是HCC术后早期复发的独立危险因素。**结论** HCC术后早期复发受多种因素影响,对于伴有早期复发危险因素的HCC患者,应加强术后随访,以期及早发现复发并积极治疗,改善患者预后。

**【关键词】** 癌,肝细胞; 复发; 危险因素

**Factors for early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery** YU Hua, YU Hao, DONG Wei, DONG Hui, YANG Jia-he, CONG Wen-ming. Department of Pathology, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: CONG Wen-ming, Email: wmcong@smmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the factors for early recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 178 cases of hepatocellular carcinoma who had recurred after a curative surgery at Eastern Hepatobiliary Hospital from 1996 to 2006 were collected and 20 clinicopathological parameters were reviewed. The recurrence in less than two years after curative surgery was defined as early recurrence. Cox's proportional hazards model was used to assess the independent risk factors for early recurrence. **Results** After analysis of univariate and multivariate analysis, higher level of preoperative aspartate aminotransferase (AST) ( $HR = 1.447, 95\% CI = 1.013-2.067, P = 0.042$ ), liver cirrhosis ( $HR = 2.327, 95\% CI = 1.564-3.462, P < 0.001$ ), tumor invasion beyond half of the liver ( $HR = 2.690, 95\% CI = 1.288-5.616, P = 0.008$ ) and vascular invasion ( $HR = 1.820, 95\% CI = 1.219-2.716, P = 0.003$ ) were considered to be the independent risk factors for early recurrence. **Conclusion** Patients with the independent risk factors summarized in this study should be followed up closely to survey an early recurrence.

**【Key words】** Carcinoma, hepatocellular; Recurrence; Risk factors

肝癌是我国常见的恶性肿瘤,严重威胁着我国人民的健康。术后复发是影响患者远期生存的主要原因<sup>[1-3]</sup>,早期复发者预后更差<sup>[4]</sup>。肝癌术后复发如能及时发现,仍有机会继续治疗,部分病例可以进行二次手术,预后得到明显改善<sup>[4]</sup>。因此,了解术后早期复发的危险因素,鉴别高风险复发的人群,对于改善患者的远期生存非常重要。

本研究以2年为早期复发的时限<sup>[5]</sup>,通过对178例复发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)临床病理资料进行分析,筛选出4项HCC早期复发的独立危险因素。现报道如下。

## 资料与方法

### 一、病例资料

收集东方肝胆外科医院1996至2006年收治的复发性HCC。要求入选病例初次手术时的临床病理资料完整,所行手术为根治性手术(肿瘤完整切除,切缘阴性);术后患者定期复查,随访结果准确。最终共178例患者进入本研究。其中,男162例,女16例;平均年龄48.9岁(12~76岁)。其余临床病理资料参照表1。

### 二、随访及复发的诊断

患者术后第1年每2~3个月复查一次,以后每3个月复查1次。检查内容包括肝功能、血清AFP、腹部超声和胸部X线片等,如发现可疑复发需行CT、MRI或PET-CT检查。术后复发需经过至少两项影像学检查确诊。初次手术至术后复发时间间隔为无瘤生存期

(disease-free survival, DFS)。

### 三、统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,寿命表法估计累积复发率,并绘制曲线;采用 COX 风险比例模型分析早期复发的危险因素,因素分析结果  $P < 0.1$  的因素进入多因素模型分析。 $P < 0.05$  时认为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 复发情况:178 例患者中 124 例属早期复发,54 例为非早期复发(DFS > 2 年)。DFS 最短 4 个月,最长为 114 个月,平均 DFS 为 25 个月。全组病例累积复发率(cumulative recurrence rate, CRR)曲线如图 1 所示,1 年 CRR:33.9%;2 年 CRR:69.7%;3 年 CRR:81.5%;4 年 CRR:87.1%;5 年 CRR:92.7%。

2. 早期复发的危险因素:单因素分析发现肝硬化、白蛋白 < 40 g/L、凝血酶原时间(PT)延长( $\geq 13$  s)、肿瘤分布超过半肝及血管侵犯等 5 项指标是早期复发的危险因素( $P < 0.05$ ,表 1)。将单因素分析中  $P < 0.1$  的 7 项指标(肝硬化、谷草转氨酶升高、白蛋白  $\leq 40$  g/L、PT 时间延长、子灶、肿瘤分布超过半肝及血管侵犯)纳入 COX 风险比例模型进行多因素分析,发现肝硬化、谷草转氨酶升高、肿瘤分布超过半肝及血管侵犯等 4 项指标是早期复发的独立危险因素( $P < 0.05$ ,表 2)。

## 讨 论

我国肝癌人数众多,虽然手术切除率不断提高,并发展了多种新的治疗方法,但是术后复发依然严重威胁着肝癌患者的身体健康。明确 HCC 术后早期复发的危险因素对 HCC 患者术后随访及治疗有着积极的意义。研究者通常将 2 年定为 HCC 术后早期复发的时限,少数学者以 1 年为界限<sup>[6]</sup>。本研究收集了较大样本的复发性 HCC 病例(178 例),从累积复发率曲线可以看出患者 1 至 5 年的累积复发率分别为 33.9%、69.7%、81.5%、87.1% 和 92.7%,多数病例(69.7%)在 2 年内复发,2 年内累积复发率曲线成迅速上升的趋势,2 年以后曲线逐渐减缓(图 1),与 Portolani 等<sup>[4]</sup> 的研究结果相似。因此,以 2 年作为早期复发的时限是较为合理的。

本研究应用 COX 风险比例模型方法进行单因素和多因素分析,从 20 项临床病理学参数中筛选 HCC 早期复发的危险因素。结果发现谷草转氨酶升高、肝硬化、肿瘤分布超过半肝及伴有血管侵犯是 HCC 早期复发的独立危险因素,其中肝硬化、肿瘤分布超过半肝和伴有血管侵犯与早期复发关系最为密切( $P < 0.01$ )。

表 1 单因素分析早期复发的危险因素

变量	例, (%)	单因素分析		
		HR	95% CI	P 值
男性	162(91.0)	1.307	0.685 ~ 2.495	0.417
年龄 > 49 岁	80(44.9)	0.826	0.577 ~ 1.181	0.295
HBsAg 阳性	165(92.7)	1.138	0.577 ~ 2.243	0.709
白细胞降低	28(15.7)	0.881	0.534 ~ 1.452	0.619
血小板降低	42(23.6)	0.992	0.654 ~ 1.503	0.969
谷丙转氨酶升高	100(56.2)	1.270	0.887 ~ 1.819	0.192
谷草转氨酶升高	85(47.8)	1.379	0.969 ~ 1.962	0.074
总胆红素升高	26(14.6)	1.420	0.888 ~ 2.271	0.144
白蛋白 < 40 g/L	44(24.7)	1.788	1.213 ~ 2.635	0.003
PT 时间延长	54(30.3)	1.532	1.056 ~ 2.223	0.024
AFP 升高	116(65.2)	0.917	0.636 ~ 1.323	0.643
肝硬化	80(44.9)	2.852	1.975 ~ 4.117	< 0.001
直径 > 5 cm	70(39.3)	1.060	0.740 ~ 1.520	0.750
多发	54(30.3)	1.490	0.903 ~ 2.459	0.119
有子灶	19(10.7)	1.646	0.985 ~ 2.750	0.057
分布超过半肝	9(5.0)	2.215	1.076 ~ 4.559	0.031
无包膜	61(34.3)	1.319	0.917 ~ 1.899	0.136
切缘 < 1 cm	149(83.7)	1.366	0.828 ~ 2.253	0.221
病理 III ~ IV 级	152(85.4)	0.851	0.527 ~ 1.374	0.510
微血管侵犯	89(50.0)	2.477	1.711 ~ 3.587	< 0.001

注:HBsAg:乙型肝炎病毒表面抗原;PT:凝血酶原时间;AFP:血清甲胎蛋白;HR:风险比;CI:可信区间;病理分级为 Edmonson 分级。正常值:白细胞(4.0 ~ 10.0)  $\times 10^9$ /L,血小板(100.0 ~ 300.0)  $\times 10^9$ /L,谷丙转氨酶  $\leq 41.0$  U/L,谷草转氨酶 8.0 ~ 37.0 U/L,总胆红素 5.1 ~ 18.8 U/L,白蛋白 34 ~ 48 g/L,PT 时间 11.0 ~ 13.0 s,血清 AFP  $\leq 20.0$   $\mu$ g/L

表 2 多因素分析早期复发的独立危险因素

变量	B	SE	HR	95% CI	P 值
谷草转氨酶升高	0.369	0.182	1.447	1.013 ~ 2.067	0.042
肝硬化	0.844	0.203	2.327	1.564 ~ 3.462	< 0.001
肿瘤分布超过半肝	0.990	0.376	2.690	1.288 ~ 5.616	0.008
血管侵犯	0.599	0.204	1.820	1.219 ~ 2.716	0.003

注:B:回归系数;SE:标准误;HR:风险比;CI:可信区间

有肝硬化的 HCC 患者术后容易早期复发以往曾有多次报道<sup>[4,6-7]</sup>。在中国肝炎、肝硬化是 HCC 的主要病因,HCC 常由肝硬化结节发展而来,虽然可以通过手术将肝脏肿瘤完整切除,但是肝脏本身的病态是无法逆转的,这是日后 HCC 早期复发的主要原因。值得一提的是,由肝硬化结节发展成的“复发肿瘤”可能不是真正意义的复发,而是再发,因为这种“复发”不是由原发肿瘤的侵袭转移造成的,而是归因于患者本身肝脏的病态,此种复发又称为多中心发生的复发(multicentric occurrence, MO)<sup>[8]</sup>。

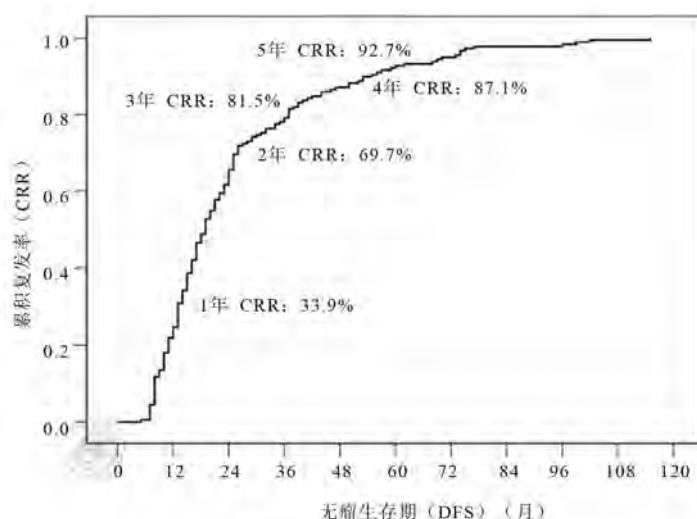


图1 HCC累积复发率曲线

血管侵犯也是 HCC 术后早期复发的重要原因,国内外研究均有报道<sup>[4,9-12]</sup>。由于肿瘤侵犯微血管,肿瘤细胞沿血管播散并在肝脏定植,形成微小转移灶,这给 HCC 术后早期复发留下隐患。此种由血管侵犯造成的复发更符合原发肿瘤的肝内转移(intrahepatic occurrence, IM)<sup>[6,8]</sup>。

另外,我们发现肿瘤分布超过半肝也是 HCC 术后早期复发的危险因素。分布超过半肝的肿瘤主要为多发肿瘤,其次为同时侵犯左右半肝的中肝叶大肿瘤。本研究中肿瘤分布超过半肝共 9 例,其中 6 例为多发性肿瘤,3 例为中肝叶大肿瘤,他们中 DFS 最短 4 个月,最长 30 个月,平均仅为 13 个月。多发性肿瘤的生物行为差、侵袭能力强,且手术难度大,如同时分布于左右半肝处理更加困难,有时会遗漏微小病灶,这些原因使其容易早期复发转移;中肝叶大肿瘤位于肝脏中心区域,此处大血管众多,血供丰富,且血液回流途径多样,该处的肿瘤细胞可能更容易通过血行转移导致术后早期发生肝内复发转移。同时,我们还发现谷草转氨酶升高对提示 HCC 术后早期复发可能有一定的意义,国外研究小组报道过相似的发现<sup>[13]</sup>,其中原因尚不明确,推测可能与患者的肝功能不良有关。

本研究显示肿瘤直径、数目、子灶、包膜、切缘和病理分级等因素不是 HCC 早期复发的独立危险因素,提示规范的根治性手术可以减少某些肿瘤自身不利因素影响,减少早期复发。本研究中血清 AFP 升高并不能提示早期复发,但是其在术后随访中的作用不容忽视。此外,国内尚有文献报道多次肝门阻断<sup>[7]</sup>和术中术后输血<sup>[7,9]</sup>可能造成术后早期复发,提醒外科医师在确保手术顺利的前提下应尽可能地减少肝门阻断次数及术中术后输血量,或许可以减少 HCC 术后早期复发的

机会。

总之,本研究借助我院病例资源收集了较大样本的复发性肝癌病例,分析后发现谷草转氨酶升高、肝硬化、肿瘤分布超过半肝和血管侵犯等 4 项指标是 HCC 术后早期复发的独立危险因素。建议伴有上述危险因素的 HCC 患者加强术后随访,以期及早发现复发并予以积极治疗,改善患者远期预后。

参 考 文 献

- [1] Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. The role of transcatheter arterial embolization in patients with resectable hepatocellular carcinoma: a nation-wide, multicenter study. *Liver Int*, 2004, 24: 419-424.
- [2] Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review; evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 1535-1547.
- [3] Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1995-2004.
- [4] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*, 2006, 243: 229-235.
- [5] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet*, 2000, 356: 802-807.
- [6] Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2000, 89: 500-507.
- [7] 高明, 龚瑾, 曹明溶, 等. 原发性肝癌术后早期复发的相关因素. *广州医学院学报*, 2011, 39: 86-92.
- [8] Chen PJ, Chen DS, Lai MY et al. Clonal origin of recurrent hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology*, 1989, 96: 527-529.
- [9] 欧迪鹏, 杨连粤, 黄耿文, 等. 肝细胞癌术后复发转移相关危险因素分析. *中南大学学报: 医学版*, 2005, 30: 540-543.
- [10] 潘金强, 段永亮, 肖红. 小肝癌患者术后肝内早期复发的生存因素分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18: 1118-1120.
- [11] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*, 2003, 38: 200-207.



- [12] 马海,王宇,杨红春,等. 预测肝癌微血管侵犯及早期复发的临床研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6:6265-6268. 543.
- [13] Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. Ann Surg, 2003, 237: 536-

(收稿日期:2013-01-14)

(本文编辑:马超)

俞花,喻昊,董伟,等. 肝细胞癌术后早期复发的危险因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(10):4294-4297.



中華醫學會