



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.005

http://www.lcblzz.com/gjblxx/fileup/PDF/201402142.pdf

小于3 cm肝细胞肝癌3种亚型肝内转移与门静脉浸润发生率的Meta分析

何泽华¹, 陆彩云¹, 黎乐群², 杨幸³

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院肝胆外科, 南宁 530011;

2. 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 南宁 530021; 3. 武警广西总队医院外二科, 南宁 530003)

[摘要] 目的: 评估小于3 cm肝细胞肝癌Eggel's形态学分类各亚型的肝内转移和门静脉浸润发生率。方法: 采用计算机检索PubMed, Cochrane, Embase, 中国生物医学文献数据库, 中国知网以及维普中文科技期刊数据库, 同时手工检索《中华肿瘤杂志》《中华肝胆外科杂志》等相关杂志纳入肝细胞肝癌形态学分类各亚型肝内转移的病理特征研究。两位评价者独立对检索的文献进行筛选, 并对纳入研究进行数据提取及偏倚风险评估, 任何分歧意见通过讨论统一。方法学质量评估采用Newcastle-Ottawa量表评分, 数据分析采用Revman5.2系统软件。结果: Meta分析表明小于3 cm肝细胞肝癌, 单结节型(single nodular type, SN)与单结节结外生长型(single nodular with extranodular growth type, SNEG)或连续多结节型(contiguous multinodular, CM)门静脉浸润发生率之间差异有统计学意义[SN与SNEG: 18.6%与47.4%, RR=0.37, 95%CI (0.24, 0.56), $P<0.001$ 。SN与CM: 18.6%与45.8%, RR=0.34, 95%CI (0.23, 0.50), $P<0.001$]。SN与SNEG或CM肝内转移发生率之间差异有统计学意义[SN与SNEG: 17.4%与38.2%, RR=0.24, 95%CI (0.14, 0.42), $P<0.001$ 。SN与CM: 17.4%与30.5%, RR=0.45, 95%CI (0.29, 0.72), $P=0.0008$]。结论: SN与SNEG或CM比较在门静脉浸润发生率、肝内转移病灶发生率方面存在差异, 临床上可根据各亚型的不同病理特点优化治疗方案。

[关键词] 肝细胞肝癌; 肝内转移; 形态学分类; 系统评价

Incidence rate of intrahepatic metastasis or portal vein invasion of 3 isoforms in less than 3 cm hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis

HE Zehua¹, LU Caiyun¹, LI Lequn², YANG Xing³

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530021;

3. Second Department of Surgery, Armed Police Corps Hospital of Guangxi, Nanning 530008, China)

收稿日期 (Date of reception): 2013-08-28

通信作者 (Corresponding author): 何泽华, Email: hezehua2000@126.com

Abstract **Objective:** To evaluate the incidence rate of intrahepatic metastasis or portal vein invasion in each isoform by Egge's morphological classification of hepatocellular carcinoma. **Methods:** Data in PubMed, Cochrane, Embase, China Biology Medicine disc (CBM), China Knowledge Resource Integrated Database (CNKI), and VIP Database for Chinese Technical Periodicals (VIP) were searched by computer. Meanwhile, Chinese Journal of Tumour, Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, and other relevant journals were searched by manual. Literature about pathologic features of intrahepatic metastasis of 3 isoforms classified by Morphology Classification of Hepatocellular Carcinoma was included. The screening of literature, the extraction of data, and the risk of bias assessment were independently finished by 2 authors, and any different opinions were resolved through discussion. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used for assessing the quality of selected studies in Meta-analysis. Revman software 5.2 was used for the analysis. **Results:** Meta-analysis showed that portal vein invasion in less than 3 cm hepatocellular carcinoma was statistically significant difference among single nodular (SN), contiguous multinodular (CM) and single nodular with extranodular growth (SNEG) type [SN vs SNEG: 18.6% vs 47.4%, RR=0.37, 95%CI (0.24, 0.56), $P<0.001$. SN vs CM: 18.6% vs 45.8%, RR=0.34, 95%CI (0.23, 0.50), $P<0.001$]. There were significant difference in intrahepatic metastasis among SN, SNEG, and CM [SN vs SNEG: 17.4% vs 38.2%, RR=0.24, 95%CI (0.14, 0.42), $P<0.001$. SN vs CM: 17.4% vs 30.5%, RR=0.45, 95%CI (0.29, 0.72), $P=0.0008$]. **Conclusion:** There are differences between SN and SNEG type or CM type in the incidence of portal vein invasion and intrahepatic metastasis. Better clinical treatment can be chosen according to the different pathological features.

Key words hepatocellular carcinoma; morphologic classification; intrahepatic metastasis; systematic review

肝癌分类及分期方法种类较多, 每种划分方法与评估肿瘤的预后都存在其不足, 如微小肝癌、小肝细胞癌、亚临床肝癌仅局限于肿瘤直径。肿瘤直径与肿瘤的习性或预后关系不清, 原因在于肝癌早期不能完全描述其特性, 1987年日本学者Kanai等^[1]提出一种新的病灶宏观分类方法, 将肝细胞肝癌的形态与其发展、生长、扩散的肿瘤特性联系在一起。1989年日本肝癌小组通过该分类方法, 将单个病灶的肝细胞肝癌根据宏观或肉眼划分为以下3个亚型(图1)^[1-3]: 单结节型(single nodular type, SN; 类圆形单个病灶并边界清楚)、单结节结外生长型(single nodular with extranodular growth type, SNEG; 类似单结节型伴有结外生长)、连续多结节型(contiguous multinodular type, CM; 成群小的连续结节组成的病灶)。

研究^[4-5]表明SN肝癌预后较SNEG和CM好, 肝内转移、血管浸润等发生率较后两者低, 各亚型肝癌之间预后与病理特征可能存在一定关联。如果依据术前病灶的特征预测复发的可能, 各亚型肝癌患者则可能得到更适当的治疗, 患者从而能获得更好的预后, 故肝细胞肝癌 Egge's形态学分

类对手术患者的治疗和预后具有一定指导意义。然而, 并没有作者对肝细胞肝癌Egge's形态学分类的各亚型肝内转移病理特征进行系统评价, 提供各亚型肝内转移病理特征的循证依据。本研究将采用Cochrane系统评价的方法, 对2013年1月31日前全世界肝细胞肝癌病理形态学分类各亚型肝内转移研究结果进行Meta分析, 为临床实践提供证据。

1 方法

1.1 文献纳入标准

1) 纳入前瞻性或回顾性队列研究和描述性研究; 2) 研究对象为肝细胞肝癌患者; 3) B超、CT、MRI或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)诊断为肝细胞肝癌患者, 并病理确诊; 4) 研究对象必须按日本癌症研究小组的肝细胞肝癌临床和病理Egge's形态学分类一般规则进行分型; 5) 描述单结节性肝细胞肝癌各亚型的病理特征; 6) 研究结果必须有血管浸润或肝内转移病灶; 7) 文献文种不限。

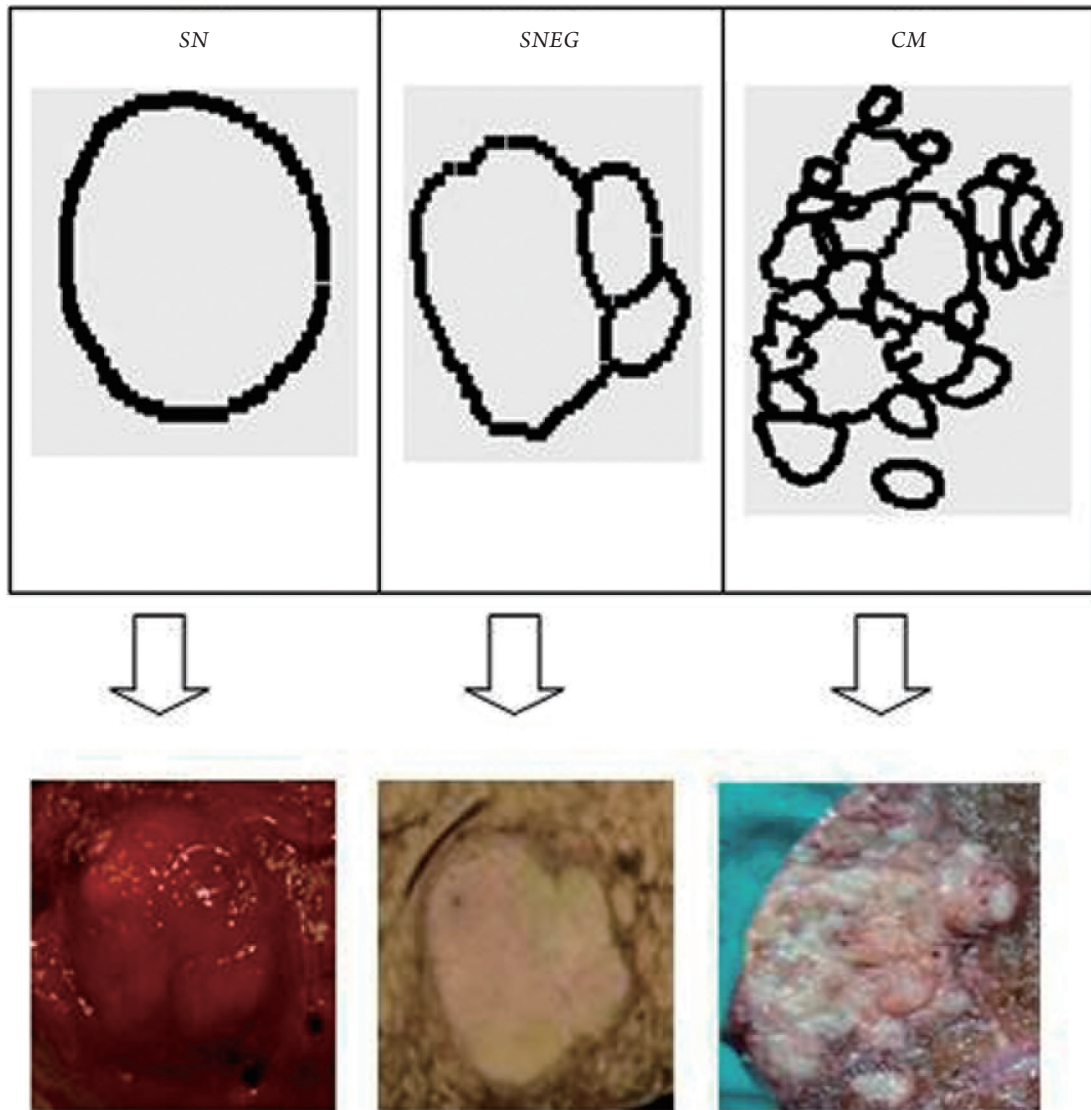


图 1 肝癌 Egel's 形态学分类

Figure 1 Egel's morphology classification of hepatocellular carcinoma

1.2 文献排除标准

不对单结节进行肉眼或宏观病理分型研究；提取不到血管浸润、肝内转移数据研究。

1.3 结局指标

1.3.1 主要结局指标

SN, SNEG, CM肝内转移发生率测量方法：首先对大体标本进行切片，每片厚为5~10 mm，进行Egel's形态学分型，然后将病理切片置于低倍视野下寻找肝内转移病灶。

1.3.2 次要结局指标

SN, SNEG, CM肝门静脉浸润发生率测量方

法：首先对大体标本进行切片，每片厚为5~10 mm，进行Egel's形态学分型，然后将病理切片置于低倍视野下寻找肝门静脉浸润发生率。

1.4 文献检索

计算机检索PubMed数据库(1978年—2013年1月)、Embase数据库(1978年—2013年1月)、The Cochrane Library(2013年1月)检索策略：#1, Single nodular type; #2, Single nodular type with extranodular growth type; #3, Contiguous multinodular type; #4, #1 or #2 or #3; #5, Hepatocellular carcinoma; #6, #4 and #5。中国生

物医学文献数据库(CBM)(1978年—2013年1月)、中国知网(CNKI)(1978年—2013年1月)、维普中文科技期刊数据库(VIP)(1989年—2013年1月)检索策略: #1, 单结节型; #2, 单结节结外生长型; #3, 连续多结节型; #4, #1 or #2 or #3; #5, 肝细胞肝癌; #6, #4 and #5。分别采用主题词检索(有主题词检索功能的数据库)及自由词检索。同时手工检索:《中华肿瘤杂志》《肝胆外科杂志》《中华外科杂志》《中国普通外科杂志》《肝胆胰外科杂志》《中华消化外科杂志》《中国实用外科杂志》《中华肝胆外科杂志》, 并查阅所获资料的参考文献。

1.5 资料提取和质量评估

所有文献导入EndNoteX5 软件去重后, 由两位评价者独立对搜索文献进行初筛, 排除不符合纳入标准的文献, 通读全文并按纳入、排除标准筛查出符合标准的文献, 纳入小于3 cm肝细胞肝癌肉眼或宏观形态学分类各亚型研究, 任何分歧问题通过讨论解决。通过数据提取表对纳入文献进行数据提取(提取内容为肝内转移、肝门静脉浸润发生病例数、各亚型的总例数、肿瘤直径、诊断标准、标本收集方法以及实验设计方法)。两位评价者独立采用Newcastle-Ottawa量表(NOS)对纳入文献进行方法学质量评估。

1.6 统计学处理

统计分析采用Cochrane协作网提供的RevMan5.2系统软件。数据用相对危险度RR及其95%可信区间(CI)描述; 异质性检验 I^2 和 P 值, 优先考虑 P 值, 实验组间存在异质性 $P \leq 0.1$, $P > 0.1$ 为无异质性, $I^2 < 50\%$ 可合并; $P < 0.05$ 为实验组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入试验的基本特征

根据检索策略, 共检索到111篇可能符合纳入标准的文献, 经EndNoteX5软件去重34篇文献, 阅读文献题目及摘要, 排除不符合纳入标准的文献54篇, 初步纳入文献20篇。通过阅读全文排除不符合纳入标准的文献17篇, 最后纳入符合标准的文献共3篇。

2.2 纳入试验方法学的质量评估

纳入的试验中描述性研究和回顾性队列研究分别为1篇和2篇, 均按日本癌症研究小组的原发性肝癌临床和病理肉眼或宏观一般规律分类方法进行分型, 共414例样本。按照队列研究的NOS评价标准对纳入研究进行质量评价, 分别对“研究对象选择”4个条目(4分), “组间可比性”1个条目(2分)和“结果测量”3个条目(3分)共9个条目(9分)进行评分, 达到此标准此条目给1分(表1)。

表1 Newcastle-Ottawa 量表评分

Table 1 Scoring of Newcastle-Ottawa Scale

研究	研究对象选择	组间可比性	结果测量
Kanai 等 ^[1] , 1987年	★★★★	★	★★
Shimada 等 ^[6] , 2001年	★★★	★	★★
Nakashima 等 ^[7] , 2003年	★★★★	★	★★

一个★代表1分

2.3 结局指标 Meta分析结果

2.3.1 门静脉浸润

门静脉浸润发生率, SN与SNEG或CM结果之间无异质性($P=0.55$ 或 $P=0.68$), Meta合并结果显示两者差异有统计学意义[SN与SNEG: 18.6%与47.4%, $RR=0.37$, 95%CI(0.24, 0.56), $P < 0.001$ 。SN与CM: 18.6%与45.8%, $RR=0.34$, 95%CI(0.23, 0.50), $P < 0.001$]。SNEG与CM的结果之间存在异质性($P=0.10$), 并且Meta分析结果显示两者差别无统计学意义[$RR=1.02$, 95%CI(0.71, 1.47), $P=0.92$; 图2]。

2.3.2 肝内转移病灶

肝内转移病灶发生率, SN与SNEG或CM结果之间存在异质性($P=0.01$ 或 $P=0.06$), Meta分析结果显示SN与SNEG或CM结果之间差别有统计学意义[SN与SNEG: 17.4%与38.2%, $RR=0.24$, 95%CI(0.14, 0.42), $P < 0.00001$ 。SN与CM: 17.4%与30.5%, $RR=0.45$, 95%CI(0.29, 0.72), $P=0.0008$]。SNEG与CM结果间无异质性($P=0.22$), Meta分析结果显示两者间差异无统计学意义[$RR=1.55$, 95%CI(0.94, 2.54), $P=0.09$; 图3]。

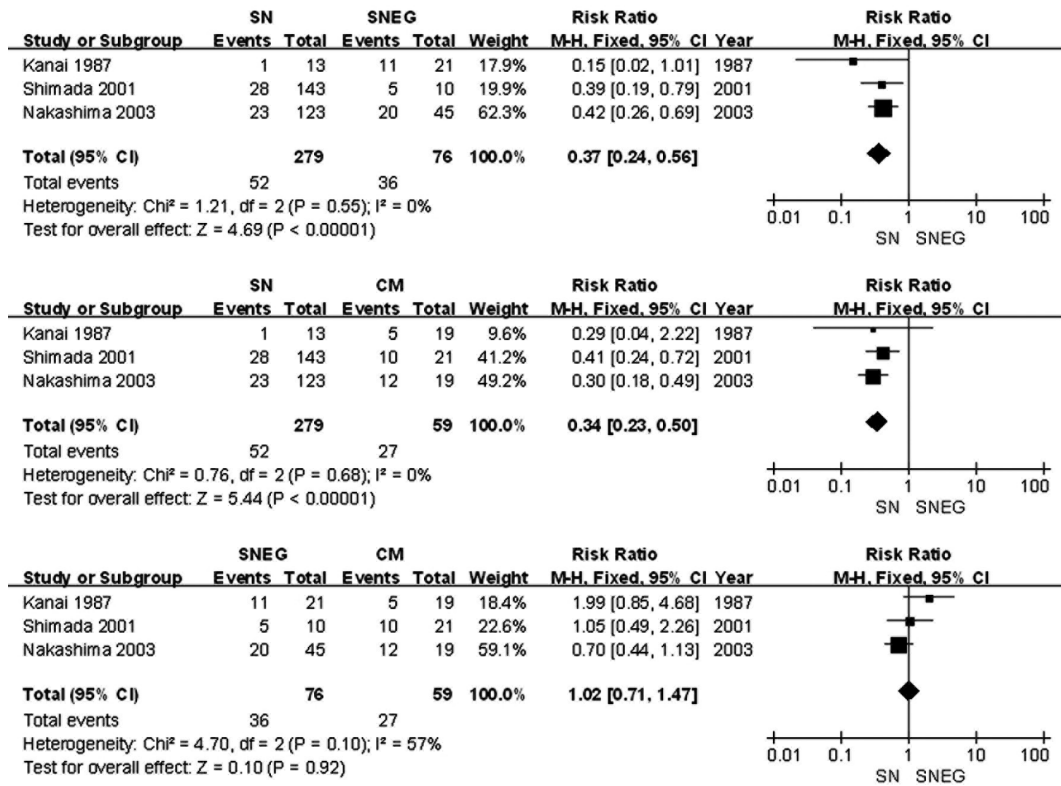


图 2 SN, SNEG, CM 病灶门静脉浸润发生率的 Meta 分析

Figure 2 Meta analysis showing the incidence of portal vein invasion in SN, SNEG, and CM hepatocellular carcinomas

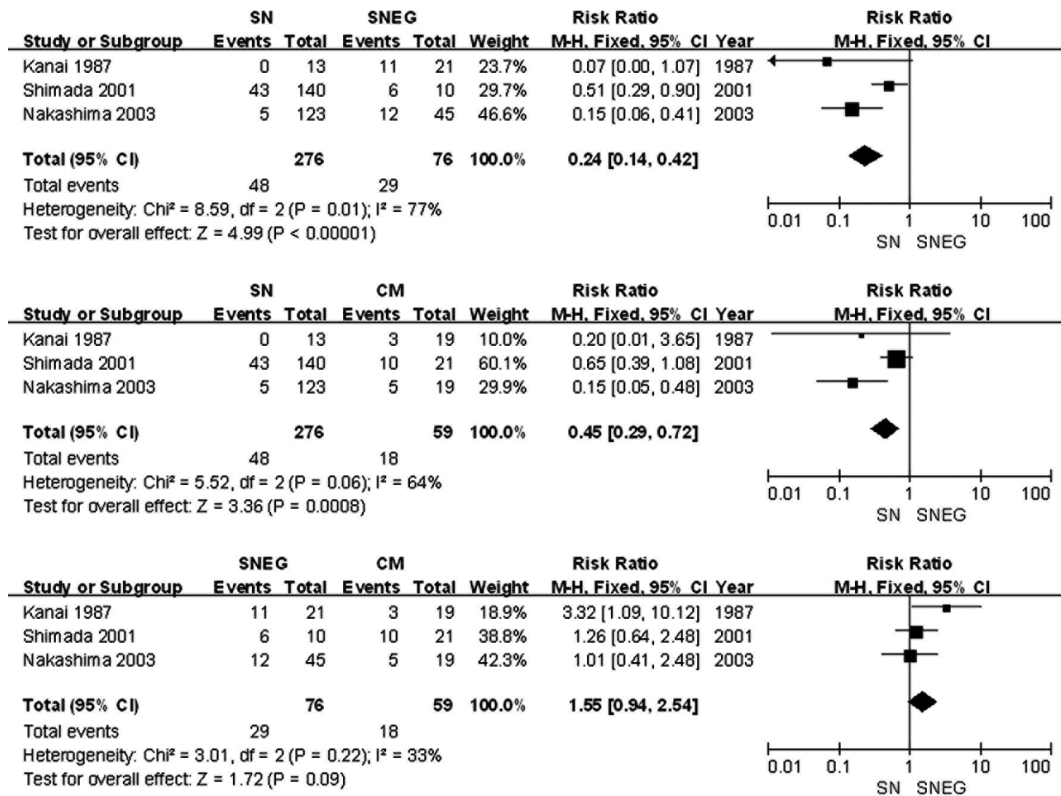


图 3 SN, SNEG 及 CM 病灶肝内转移发生率的 Meta 分析

Figure 3 Meta analysis showing the incidence of intrahepatic metastasis in SN, SNEG, and CM hepatocellular carcinomas

3 讨论

本Meta分析共有3篇符合纳入标准的文献^[1, 6-7], 合计414例样本, 样本取材于手术切除。本Meta分析合并各亚型肝内转移及肝门静脉浸润发生率, 结果显示肝内转移、门静脉浸润发生率SN与SNEG或CM之间差别有统计学意义, 但CM与SNEG之间, 上述指标差别无统计学意义。

近年来, 由于对肝细胞肝癌高危人群进行血清甲胎蛋白和B超的定期检测, 早期肝癌的诊断率上升。对于小于3 cm肝癌, 不断有非手术治疗方法报道, 患者的2年总生存率在手术与无水乙醇注射、射频消融间无区别; 但2年局部复发率无水乙醇注射和射频消融局部分别为73.3%和55.4%。与无水乙醇注射和射频消融相比, 手术可明显减少局部复发和延长患者总生存率^[8-9]。本次对小于3 cm的肝细胞肝癌亚组的Meta分析显示SN, SNEG, CM的肝细胞肝癌病灶的门静脉浸润发生率分别为18.6%, 47.4%, 45.4%; 肝内转移发生率分别为17.4%, 38.2%, 30.5%。SNEG或CM的肝内转移率和门静脉浸润发生率高于SN, 故小于3 cm、肝功能和全身一般情况好的SNEG或CM肝细胞肝癌更应考虑手术治疗; 对复发转移高危亚型SNEG和CM尽量选择解剖性肝切除。

本研究的局限性: 1) 纳入的文献研究对象主要是日本某医院的群体, 国际上对该类分型系统研究很少, 相对较小的样本量导致可信区间的增宽和异质性的存在。2) 纳入的3项研究按NOS评分标准评为6~7分, 属于低风险研究, 研究证据质量相对较高; 但研究对象分组及结果测量未实施盲法, 很可能存在对某组实验产生实施性等偏倚, 样本量小的研究会增加研究结果的偏倚风险。因此, SN与SNEG或CM比较在门静脉浸润发生率、肝内转移病灶发生率方面存在差异的结论, 由于原始研究的证据质量存在问题, 按Cochrane系统评价推荐Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation标准, 本Meta分析结论证据质量为中低风险, 有待更高质量的研究。3) 虽然使用质量表进行评估, 但由于方法的不完善性, 方法学仍存在偏倚。

综上所述, 小于3 cm肝细胞肝癌, 肝内转移和门静脉浸润发生率SN与SNEG或CM之间差别有统计学意义, 但样本量不足, 可能存在一定偏倚。因此, 有待更多高质量的研究加以验证。该类研究存在很多影响结果的因素, 如医院性质和级别不同、收治病人类型不一、标本病理切片方

法、手术切除标本方法等, 未来研究者应规范这些方法, 让样本更具可比性; 在方法学上采用盲法以减少实施性偏倚。

参考文献

1. Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification[J]. *Cancer*, 1987, 60(4): 810-819.
2. Eggel H. Ueber das primare Carcinom der Leber[J]. *Beitr Puthol Anat*, 1901, 30: 506-604.
3. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer[J]. *Jpn J Surg*, 1989, 19(1): 98-129.
4. Hui AM, Takayama T, Sano K, et al. Predictive value of gross classification of hepatocellular carcinoma on recurrence and survival after hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2000, 33(6): 975-979.
5. Inayoshi J, Ichida T, Sugitani S, et al. Gross appearance of hepatocellular carcinoma reflects E-cadherin expression and risk of early recurrence after surgical treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(6): 673-677.
6. Shimada M, Rikimaru T, Hamatsu T, et al. The role of macroscopic classification in nodular-type hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2001, 182(2): 177-182.
7. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, et al. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type[J]. *Hepatol Res*, 2003, 26(2): 142-147.
8. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(4): 589-594.
9. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(4): 724-729.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 何泽华, 陆彩云, 黎乐群, 杨幸. 小于3 cm 肝细胞肝癌3种亚型肝内转移与门静脉浸润发生率的Meta分析[J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(2): 142-147. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.005

Cite this article as: HE Zehua, LU Caiyun, LI Lequn, YANG Xing. Incidence rate of intrahepatic metastasis or portal vein invasion of 3 isoforms in less than 3 cm hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(2): 142-147. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.005