

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201705

丙肝相关性肝癌切除术后的预后因素分析

於雷¹, 王征¹, 代智¹, 樊嘉^{1,2,3}, 周俭^{1,2,3*}

1. 复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科, 上海 200032

2. 复旦大学肝癌研究所, 上海 200032

3. 癌变与侵袭原理教育部重点实验室, 上海 200032

[摘要] 目的: 评估各项临床指标及中国肝癌分期(CNLC)在丙肝相关性肝癌中的预后价值。方法: 共招募 126 例在复旦大学附属中山医院肝外科行肝癌切除术的丙肝相关性肝癌患者, 结合术后随访信息, 分析各项临床指标与预后的关系。结果: Kaplan-Meier 生存曲线分析结果表明: 术前甲胎蛋白(AFP)、术前白蛋白(ALB)、最大肿瘤直径、肿瘤包膜、血管侵犯及 CNLC 分期与肝癌术后总体生存率显著相关。利用 Cox 模型行多因素回归分析提示: 术前 AFP、术前白蛋白、最大肿瘤直径、血管侵犯及 CNLC 分期是肝癌患者总体生存的独立预后因素。结论: 本研究明确了我国丙肝相关性肝癌患者临床指标与预后的关系, 并验证了 CNLC 在此部分患者中的预后价值。

[关键词] 丙肝; 肝癌; 预后; 中国肝癌分期

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

Prognostic factors of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative resection

YU Lei¹, WANG Zheng¹, DAI Zhi¹, FAN Jia^{1,2,3}, ZHOU Jian^{1,2,3*}

1. Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Liver Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the prognostic value of clinical characteristics including China Liver Cancer staging system (CNLC) for patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative resection. **Methods:** A total of 126 HCC patients with hepatitis C who underwent a curative hepatic resection in Zhongshan Hospital were enrolled in this study. Major clinical parameters and surgical outcomes were analyzed for long-term survival. **Results:** Kaplan-Meier curve was applied to evaluate the relationship between clinical characteristics and prognosis. Pre-operative AFP and albumin level, maximum tumor diameter, tumor encapsulation, vascular invasion, and CNLC stage were significantly associated with overall survival. Cox regression model indicated elevated AFP level and decreased albumin level, maximum tumor diameter, tumor encapsulation, vascular invasion, and CNLC stage were significant poor prognostic factors for post-operative overall survival. **Conclusions:** This research indicates the relationship between clinical indicators and prognosis of patients with hepatitis C-related HCC, and verify the prognostic value of CNLC staging in these patients.

[Key Words] hepatitis C; hepatocellular carcinoma; prognosis; China liver cancer staging

肝癌是目前全世界最常见的恶性肿瘤之一, 2018 年报道全球约有 841 000 例新增病例和 782 000 例死亡病例^[1]。2015 年我国肝癌新发病例 37.0 万例, 死亡病例 32.6 万例。肝癌预后差, 死亡率高, 在我国居肿瘤死亡率第二位, 仅次于肺癌^[2]。肝炎病毒感染包括乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒, 均为肝癌发生的主要危险因素^[1]。丙型肝炎病毒感染是目前突出

的全球性健康问题, 多数的丙肝患者分布在东亚和南亚, 我国是世界上丙肝发病率最高的国家^[3]。流行病学调查显示, 近年来无论在西方国家还是我国, 丙肝发病率呈现不断上升的趋势^[4]。丙肝感染可引起肝硬化, 从而大幅提升肝癌的发病率。目前, 关于丙肝相关性肝癌的临床特征及预后研究主要来自北美、西欧等丙型肝炎流行的区域, 而在乙

[收稿日期] 2020-08-03 **[接受日期]** 2020-08-20

[基金项目] 国家重点研发计划(2019YFC1315800), 国家自然科学基金青年基金项目(81301821)。Supported by National Key Research and Development Plan (2019YFC1315800) and Youth Program National Natural Science Foundation of China (81301821)。

[作者简介] 於雷, 博士, 主治医师。E-mail: doctoryulei@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: zhou.jian@zs-hospital.sh.cn

型肝炎流行的区域,丙肝相关性肝癌的相关研究甚为少见。我国是乙肝病毒感染的高发区域,乙肝是肝癌发生的最大诱因,但丙肝病毒感染者数量也十分庞大,是肝癌发生的重要诱因。本文将对在复旦大学附属中山医院行手术切除的丙肝相关性肝癌患者进行分析,探讨此类患者的临床特征及预后特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集1997年5月至2008年12月126例在本院肝外科行肝癌切除术的患者资料,术后常规随访,随访时间1.0~143.2个月(中位随访时间47.7个月)。全组男女患者比例为114:12;中位年龄63岁(41~83岁);有肝硬化者100例(79.4%),无肝硬化者24例(19.0%),两例患者肝硬化情况不明(1.6%);肿瘤单发者106例(84.1%),多发者20例(15.9%);最大肿瘤直径不超过5 cm者84例(66.7%),超过5 cm者42例(33.3%);肿瘤高分化者(I~II)92例(73.0%),低分化者(III~IV)34例(27.0%);肿瘤有包膜者76例(60.3%),无包膜者48例(38.1%),2例患者肿瘤包膜情况不明(1.6%);术前甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)升高超过20 ng/L者74例(58.7%),不超过20 ng/L者52例(41.3%);术前丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)显著升高超过40 U/L者74例(58.7%),不超过40 U/L者52例(41.3%);术前白蛋白

(albumin, ALB)显著降低低于35 g/L者14例(11.1%),不低于35 g/L者112例(88.9%);中国肝癌分期^[5](CNLC) I期者101例(80.2%), II期+III期者25例(19.8%)。术前患者Child pugh评分均为A级。

1.2 方法 患者入选标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁, ≤ 85 周岁,有能力签署知情同意书;(2)有丙肝病史,术前检查抗丙肝抗体(anti-HCV)阳性;(3)术前排除乙肝病毒等其他肝炎病毒感染;(4)病灶局限于肝脏,并经术前检查排除身体其它部位转移;(5)病灶均完整切除,无残留;(6)行肝癌切除术前全身身体状况良好,不存在威胁生命其他重大疾病。

1.3 统计学处理 生存时间自实行肝转移灶手术时起进行计算。结果应用SPSS 19.0统计软件进行分析。Kaplan-Meier生存曲线被用来计算患者术后的生存率,Log-rank检验被用来比较同一因素内不同组间生存率是否存在显著差异,Cox回归模型用于生存相关的多因素回归分析,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 生存情况 所有患者平均生存期为(49.1 \pm 3.0)个月,1、3、5年总体生存率(OS)分别为90.5%、70.4%、41.4%;1、3、5年无瘤生存率分别为79.4%、53.2%、35.1%(图1)。其中男性患者的5年总体生存率为39.0%,女性为62.5%。世界卫生组织界定老年人年龄为60岁,本研究中不超过60岁的患者5年OS为41.4%,超过者为34.9%。

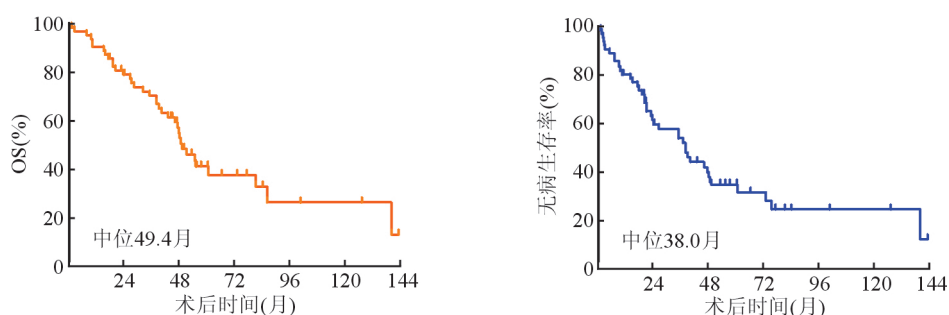


图1 丙肝相关性肝癌患者总体生存率及无瘤生存率

2.2 不同临床指标亚组的预后 复旦大学附属中山医院使用放射免疫分析法测定AFP含量,正常值为 ≤ 20 $\mu\text{g/L}$,ALT的正常值则为0~40 U/L。患者术前AFP不超过20 $\mu\text{g/L}$ 者5年生存率为47.5%,超过20 $\mu\text{g/L}$ 者5年生存率为32.0%;术前ALT不超过40 U/L者5年生存率为42.2%,超

过40 U/L者5年生存率为35.2%。Child Pugh评分中白蛋白以35 g/L为标准,本文沿用此设定。术前ALB不低于35 g/L者5年生存率为40.8%,低于35 g/L者5年生存率为17.9%。

2.3 肝脏和肿瘤特性对预后影响 患者合并肝硬化者5年OS为37.4%,无肝硬化者为48.2%;肝肿

瘤数目单发者5年OS为44.2%，多发者为30.0%；根据美国癌症联合会第八版肝癌TNM分期，使用5cm作为肿瘤大小的界值。最大肿瘤直径不超过5cm者5年OS为49.1%，超过5cm者为24.1%；肿瘤包膜完整者5年OS为53.4%，无包膜或包膜不完整者为24.2%；有镜下癌栓者和肉眼癌栓者5年OS为24.5%和0%，无血管侵犯者为51.1%；病理提示肿瘤分化好(Edmondson-Steiner病理分级I~II级)者5年OS为41.4%，分化差者为40.3%。

2.4 CNLC的预后价值 国家卫生健康委员会于2019年发布了《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》，针对中国肝癌患者的特点，制定了CNLC指导诊疗。本研究中CNLC I期肝癌患者术后5年OS为46.9%，II+III期的患者为17.2%。

2.5 影响预后的单因素分析 将患者上述临床病理学特征利用Log-rank检验，分析其对预后的影响。结果(表1)显示，术前AFP升高>20 ng/L(HR=1.83, 95%CI 1.12~2.97, P=0.012)；术前白蛋白降低小于35 g/L(HR=4.66, 95%CI 2.27~9.57, P<0.001)；最大肿瘤直径>5 cm(HR=2.21, 95%CI 1.37~3.58, P=0.001)；肿瘤无包膜或包膜不完整(HR=1.67, 95%CI 1.04~2.68, P=0.029)；有血管侵犯者(HR=2.78, 95%CI 1.64~4.69, P<0.001)、CNLC分期II+III期患者(HR=2.49, 95%CI 1.44~4.31, P=0.001)与术后总体生存率降低显著相关(图2~图7)。

表1 影响丙肝相关性肝癌切除术后预后的单因素分析

指标	n(%)	5年OS(%)	P值
性别			
男性	114(90.5)	39.0	0.586
女性	12(9.5)	62.5	
年龄(岁)			
≤60	56(44.4)	41.4	0.979
>60	70(55.6)	34.9	
AFP(ng/L)			
≤20	52(41.3)	47.5	0.012
>20	74(58.7)	32.0	
ALT(U/L)			
≤40	52(41.3)	42.2	0.918
>40	74(58.7)	35.2	

续表

指标	n(%)	OS	
		5年生存率(%)	P值
白蛋白(U/L)			
<35	14(11.1)	17.9	<0.001
≥35	112(88.9)	44.5	
肝硬化			
有	100(79.4)	37.4	0.343
无	24(19.0)	48.2	
肿瘤数目			
单发	106(84.1)	44.2	0.069
多发	20(15.9)	30.0	
最大肿瘤直径(cm)			
≤5	84(66.7)	49.4	0.001
>5	42(33.3)	24.1	
肿瘤包膜			
有	76(60.3)	53.4	0.029
无	48(38.1)	24.2	
血管侵犯			
无	92(73.0)	51.1	<0.001
镜下癌栓	28(22.2)	24.5	
肉眼癌栓	6(4.8)	0.0	
肿瘤细胞分化			
良好(I~II)	92(73.0)	41.4	0.736
差(III~IV)	34(27.0)	40.3	
CNLC分期*			
I期	101(80.2)	46.9	0.001
II+III期	25(19.8)	17.2	

* 中国肝癌临床分期(China liver cancer staging, CNLC)

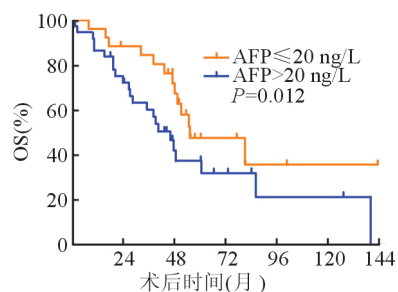


图2 AFP与肝癌患者预后

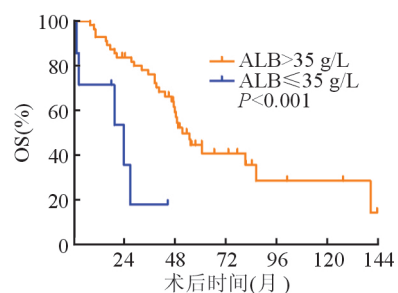


图3 ALB与肝癌患者预后

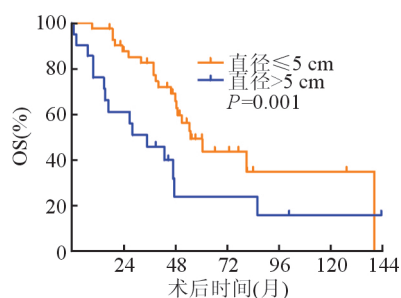


图4 最大肿瘤直径与肝癌患者预后

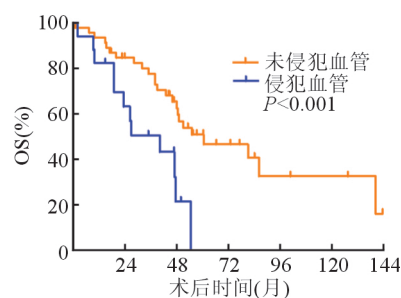


图6 血管侵犯(VI)与肝癌患者预后

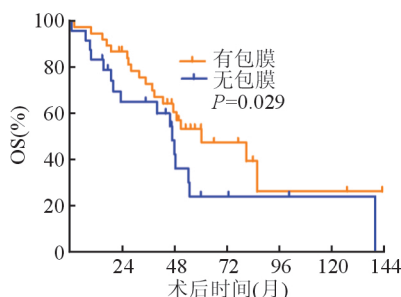


图5 肿瘤包膜与肝癌患者预后

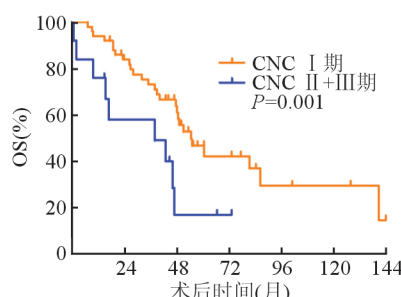


图7 CNLC与肝癌患者预后

2.6 影响预后的多因素分析 将单因素分析有统计学意义的参数纳入Cox回归模型,分析(表2)显示,术前AFP升高 >20 ng/L、术前白蛋白降低小于 35 g/L、最大肿瘤直径 >5 cm、有血管侵犯者、CNLC分期II+III期患者是丙肝相关性肝癌患者术后预后不良的独立预后因素。

表2 丙肝相关性肝癌切除术后总体生存率多因素回归分析

指标	HR	95% CI	P值
AFP(>20 vs ≤ 20)	1.883	1.103~3.213	0.020
ALB(<35 vs ≥ 35)	4.728	2.108~10.603	0.000
最大肿瘤直径(>5 vs ≤ 5)	2.741	1.573~4.776	0.000
肿瘤包膜(无 vs 有)	1.378	0.829~2.291	0.216
血管侵犯(有 vs 无)	2.127	1.204~3.759	0.009
CNLC[$(II+III)$ 期 vs I期]	2.044	1.090~3.832	0.026

3 讨论

丙型肝炎感染是肝癌主要诱发因素之一。无论在全球还是在我国,乙肝病毒感染都是肝癌发生的最大诱因,但在许多地区政府推广乙肝疫苗接种计划后,大幅降低了人群乙肝病毒感染率,进而降低了乙肝病毒相关的肝癌发生率^[6]。由于我国的新生儿乙肝疫苗接种计划,自2005年后乙肝病毒感染率和死亡率均开始稳步下降^[4]。但我国的丙肝感染人数仍是全世界最多的,估计有900万到1000万血清学阳性者^[3],而且感染人数呈快速上升趋势^[4]。尽管可通过抗病毒药物直接清除丙肝病毒,有研究

显示,即便在获得持续性病毒应答的丙肝相关性肝癌患者中仍有可能出现较高的肝癌复发^[7]。既往有文献^[8-9]显示,相比乙肝,丙肝背景肝癌患者发病年龄偏晚,但术后的预后情况不同研究中结果不尽相同。

丙肝是否直接致癌目前尚不清楚,但当丙肝患者出现肝硬化后,肝癌的发生率大大增加,提示丙肝肝硬化可能是肝癌癌前病变^[10]。从本研究数据来看,丙肝相关性肝癌患者中绝大多数(79.4%)有丙肝背景,但与肝癌患者术后的预后无显著关联。患者术前白蛋白降低(<35 g/L)是丙肝相关性肝癌患者预后不佳的重要因素,提示丙肝感染病程中造成的肝功能下降对肿瘤预后产生负面影响。和既往研究^[9]一样,乙肝相关性肝癌患者AFP也会升高,本研究提示,当术前血清AFP增高(>20 ng/L)时患者预后不佳。肿瘤相关的因素中,当最大肿瘤的直径超过5 cm以及肿瘤无包膜或包膜不完整时,肝癌患者预后不佳,这些因素与预后的影响与其它原因相关的肝癌一致^[9]。另外,无论是肉眼癌栓还是镜下微血管侵犯都被证实是预后不良的重要因素^[9],此结论在本组丙肝相关性肝癌患者中同样得到论证。

国家卫生健康委员会根据我国肝癌的流行病学特点及全球最新的诊疗循证医学依据,于2019年12月发布了《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》,力求进一步实现中国肝癌患者临床诊疗的规范化。本研究对规范中的CNLC进行验证,证实了CNLC

分期对丙肝相关的肝癌患者同样适用,其中不同的分期患者预后显著不同,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [3] THRIFT A P, EL-SERAG H B, KANWAL F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017,14(2):122-132.
- [4] XIAO J, WANG F, WONG N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol, 2019,71(1):212-221.
- [5] 《原发性肝癌诊疗规范(年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中国临床医学, 2020,27(1):140-156.
- [6] CHANG M H, YOU S L, CHEN C J, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study[J]. J Natl Cancer Inst, 2009,101(19):1348-1355.
- [7] REIG M, MARIÑO Z, PERELLÓ C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy [J]. J Hepatol, 2016,65(4):719-726.
- [8] CHEN C H, HUANG G T, YANG P M, et al. Hepatitis B- and C-related hepatocellular carcinomas yield different clinical features and prognosis [J]. Eur J Cancer, 2006,42(15):2524-2529.
- [9] UTSUNOMIYA T, SHIMADA M, KUDO M, et al. A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients[J]. Ann Surg, 2015,261(3):513-520.
- [10] EL-SERAG H B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2012,142(6):1264-1273.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军