

# 乙型肝炎病毒相关孤立性大肝癌手术切除的远期疗效及预后因素分析

白石磊 项红军 夏勇 李俊 杨平华 沈锋

**【摘要】** **目的** 探讨乙型肝炎病毒相关孤立性大肝癌和小肝癌患者预后的情况,分析影响孤立性大肝癌预后的危险因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。收集 2008 年 1—12 月第二军医大学东方肝胆外科医院收治的 856 例乙型肝炎病毒相关肝癌患者的临床病理资料。其中 693 例肝癌患者肿瘤直径  $\leq 5$  cm,设为小肝癌组;163 例肝癌患者肿瘤直径  $> 5$  cm、单发、呈膨胀性生长、包膜完整,设为孤立性大肝癌组。患者术前行实验室和影像学检查,行抗病毒治疗,依据术前检查结果制订手术方案。观察指标:(1)两组患者临床病理特征比较:性别、年龄、肝功能 Child-Pugh 分级、HBeAg、HBV DNA 载量、PLT、Alb、TBil、AFP、肿瘤直径、微血管侵犯、Edmondson-Steiner 分级、肝硬化。(2)两组患者治疗情况:手术方式、手术时间、术中出血量、术中输血例数、肝门阻断时间。(3)两组患者生存情况分析。(4)孤立性大肝癌患者的预后因素分析。术后采用电话或门诊方式进行随访。术后 2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年后每 6 个月复查 1 次。复查内容包括肿瘤标志物、肝功能、HBV DNA 载量以及腹部 B 超检查。每 6 个月或者怀疑肿瘤复发或转移时复查 1 次 CT 或 MRI,两种影像学检查发现肝癌典型表现则认为肝内复发或转移,必要时行 PET/CT 检查明确诊断。随访时间截至 2014 年 6 月 23 日。无瘤生存时间为手术时间至患者肿瘤复发时间,患者总体生存时间为手术时间至患者死亡或最后一次随访时间。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,连续变量采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。偏态分布的计量资料以 *M* (范围)表示。分类变量采用计数(百分比)表示,采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存分析采用 Log-rank 检验。COX 回归比例模型用于预后因素分析。**结果** (1)两组患者临床病理特征比较:小肝癌组和孤立性大肝癌组患者 PLT  $< 100 \times 10^9/L$  分别为 197、28 例,肿瘤直径分别为  $(3.1 \pm 1.1)$  cm、 $(8.9 \pm 3.3)$  cm,微血管侵犯阳性分别为 133、53 例,有肝硬化分别为 447、79 例,两组患者上述指标比较,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 28.618, t = 37.286, \chi^2 = 213.773, 214.325, P < 0.05$ )。(2)两组患者治疗情况:856 例肝癌患者均行肝切除术治疗,切除肝段  $\geq 3$  个 326 例,切除肝段  $< 3$  个 530 例。693 例小肝癌组患者手术时间为 90 min (60~200 min),术中出血量为 200 mL (20~5 200 mL),47 例术中输血,125 例肝门阻断时间  $> 20$  min;163 例孤立性大肝癌组患者手术时间为 110 min (60~230 min),术中出血量为 300 mL (50~3 200 mL),31 例术中输血,58 例肝门阻断时间  $> 20$  min。(3)两组患者生存情况分析:856 例患者术后均获得随访,随访时间为 32.5 个月 (1.0~72.3 个月)。693 例小肝癌组患者中位生存时间为 56.2 个月 (1.6~75.8 个月),无瘤中位生存时间为 39.5 个月 (1.0~75.0 个月);1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 90%、71%、58% 和 70%、48%、38%。163 例孤立性大肝癌组患者中位生存时间为 50.3 个月 (1.1~76.0 个月),无瘤中位生存时间为 30.7 个月 (1.0~72.0 个月);1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 87%、59%、47% 和 65%、46%、33%。小肝癌组和孤立性大肝癌组患者术后无瘤生存率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.514, P > 0.05$ );两组患者总体生存率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.067, P < 0.05$ )。进一步分层分析:将孤立性大肝癌组患者分为 117 例肿瘤直径 5~10 cm 和 46 例肿瘤直径  $> 10$  cm,肿瘤直径为 5~10 cm 的孤立性大肝癌患者 1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 91%、65%、53% 和 70%、48%、35%,与小肝癌组患者比较,差异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.832, 0.042, P > 0.05$ )。肿瘤直径  $> 10$  cm 的孤立性大肝癌患者 1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 78%、46%、31% 和 49%、39%、30%,与小肝癌组患者比较,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 21.136, 4.097, P < 0.05$ )。(4)孤立性大肝癌患者的预后因素分析:单因素分析结果显示:HBV DNA 载量、肿瘤直径、微血管侵犯是影响孤立性大肝癌患者术后 5 年无瘤生存率的危险因素( $\chi^2 = 5.193, 3.377, 5.509, P < 0.05$ );性别、HBV DNA 载量、肿瘤直径、微血管侵犯是影响孤立性大肝癌患者术后 5 年总体生存率的危险因素( $\chi^2 = 4.546, 18.053, 7.780, 10.569, P < 0.05$ )。多因素分析结果显示:HBV DNA 载量  $\geq 10^4$  U/mL、肿瘤直径  $> 10$  cm、微血管侵犯

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.009

作者单位:200438 上海,第二军医大学东方肝胆外科医院外四科

通信作者:沈锋,Email:shenfenghbh@sina.com

阳性是影响孤立性大肝癌患者术后 5 年无瘤生存率的独立危险因素 ( $HR=2.77, 1.85, 1.86, 95\%$  可信区间:  $1.74\sim 4.40, 1.16\sim 2.94, 1.17\sim 2.96, P<0.05$ ); 也是影响孤立性大肝癌患者术后 5 年总体生存率的独立危险因素 ( $HR=2.73, 1.98, 1.69, 95\%$  可信区间:  $1.72\sim 4.33, 1.23\sim 3.17, 1.04\sim 2.72, P<0.05$ )。结论 肿瘤直径为 5~10 cm 的孤立性大肝癌预后和小肝癌相似, 但肿瘤直径 >10 cm 的孤立性大肝癌预后较小肝癌差。HBV DNA 载量  $\geq 10^4$  U/mL、肿瘤直径 >10 cm、微血管侵犯阳性是影响孤立性大肝癌预后的独立危险因素。

【关键词】 癌, 肝细胞; 孤立性大肝癌; 肝切除术; 预后; 危险因素

基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX10002-016)

**Long-term outcomes and prognostic factors of surgical resection of hepatitis B virus-related solitary large hepatocellular carcinoma** Bai Shilei, Xiang Hongjun, Xia Yong, Li Jun, Yang Pinghua, Shen Feng. Fourth Department of Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Shen Feng, Email: shenfenghbh@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the prognosis of patients with solitary large hepatocellular carcinoma (SLHCC) and with small hepatocellular carcinoma (SHCC), and analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with SLHCC. **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathological data of 856 patients with hepatitis B virus (HBV)-related HCC who were admitted to the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of the Second Military Medical University from January 2008 to December 2008 were collected. Of 856 patients, 693 HCC patients with tumor diameter  $\leq 5$  cm were allocated into the SHCC group and 163 HCC patients with tumor diameter  $> 5$  cm and with solitary, expansive growth and complete capsule tumors were allocated into the SLHCC group. Patients underwent preoperative antiviral therapy, laboratory and imaging examinations, and then surgical planning was determined based on the preoperative results. Observation indicators: (1) comparisons of clinicopathological features between the 2 groups: sex, age, Child-Pugh grade, HBeAg, serum level of HBV-DNA, platelet (PLT), albumin (Alb), total bilirubin (TBil), alpha-fetoprotein (AFP), tumor diameter, microvascular invasion, Edmondson-Steiner grade and liver cirrhosis; (2) treatment situations between the 2 groups: surgical procedures, operation time, volume of intraoperative blood loss, number of patients with blood transfusion and time of hepatic inflow occlusion; (3) survival analysis between the 2 groups; (4) prognostic analysis of patients with SLHCC. Follow-up using telephone interview and outpatient examination was performed once every 3 months within 2 years postoperatively and once every 6 months after 2 years postoperatively up to June 23, 2014. Follow-up included tumor marker, liver function, serum level of HBV-DNA and abdominal B-ultrasound examination. The patients received reexamination of computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) once every 6 months or when there was suspicion of tumor recurrence or metastasis. Tumor recurrence or metastasis was confirmed through typical HCC imaging findings of CT and MRI, and PET/CT examination was conducted if necessary. Tumor-free survival time was from operation time to time of tumor recurrence, and overall survival time was from operation time to death or the last follow-up. Measurement data with normal distribution were represented as  $\bar{x}\pm s$ , and continuous variables were analyzed by the *t* test or Mann-Whitney *U* test. Measurement data with skewed distribution were described as *M* (range). Categorical variables were represented as count (percentage) and analyzed by the chi-square test or calibration chi-square test. The survival curve and survival rate were respectively drawn and calculated by the Kaplan-Meier method and Log-rank test. COX regression model was used for prognostic analysis. **Results** (1) Comparisons of clinicopathological features between the 2 groups: number of patients with  $PLT < 100 \times 10^9/L$ , with positive microvascular invasion and with liver cirrhosis and tumor diameter were 197, 133, 447, ( $3.1 \pm 1.1$ ) cm in the SHCC group and 28, 53, 79, ( $8.9 \pm 3.3$ ) cm in the SLHCC group, respectively, with significant differences between the 2 groups ( $\chi^2 = 28.618, t = 37.286, \chi^2 = 213.773, 214.325, P < 0.05$ ). (2) Treatment situations between the 2 groups: all the 856 patients underwent hepatectomy, including 326 with hepatic segments of resection  $\geq 3$  and 530 with hepatic segments of resection  $< 3$ . Operation time, volume of intraoperative blood loss, number of patients with intraoperative blood transfusion and with time of hepatic inflow occlusion  $> 20$  minutes were 90 minutes (range, 60–200 minutes), 200 mL (range, 20–5 200 mL), 47, 125 in the SHCC group and 110 minutes (range, 60–230 min), 300 mL (range, 50–3 200 mL), 31, 58 in the SLHCC group, respectively. (3) Survival analysis between the 2 groups: all the 856 patients were followed up for 32.5 months (range, 1.0–72.3 months). The median survival time, median tumor-free survival time, 1-, 3-, 5-year overall survival rates and 1-, 3-, 5-year tumor-free survival rates were 56.2 months (range, 1.6–75.8 months), 39.5 months (range, 1.0–75.0 months), 90%, 71%, 58%, 70%, 48%, 38% in the SHCC and 50.3 months (range, 1.1–76.0 months), 30.7 months (range, 1.0–72.0 months), 87%, 59%, 47%, 65%, 46%, 33% in the SLHCC group, respectively, with no significant difference in tumor-free survival between the 2 groups ( $\chi^2 = 0.514, P > 0.05$ ) and with a significant difference in overall survival between the 2 groups ( $\chi^2 = 10.067, P < 0.05$ ). Stratified analysis: there were 117 SLHCC patients with  $5 \text{ cm} < \text{tumor diameter} < 10 \text{ cm}$  and 46 SLHCC patients with tumor diameter  $> 10 \text{ cm}$ . The 1-, 3-, 5-year overall survival rates and 1-, 3-, 5-year tumor-free survival rates were 91%, 65%, 53%, 70%, 48%,

35% in 117 SLHCC patients with 5 cm < tumor diameter < 10 cm, respectively, with no significant difference compared with SHCC group ( $\chi^2 = 1.832, 0.042, P > 0.05$ ). The 1-, 3-, 5-year overall survival rates and 1-, 3-, 5-year tumor-free survival rates were 78%, 46%, 31%, 49%, 39%, 30% in 46 SLHCC patients with tumor diameter > 10 cm, respectively, with significant differences compared with SHCC group ( $\chi^2 = 21.136, 4.097, P < 0.05$ ). (4) Prognostic analysis of patients with SLHCC: results of univariate analysis showed that serum level of HBV-DNA, tumor diameter and microvascular invasion were risk factors affecting postoperative 5-year tumor-free survival rate of SLHCC patients ( $\chi^2 = 5.193, 3.377, 5.509, P < 0.05$ ); sex, serum level of HBV-DNA, tumor diameter and microvascular invasion were risk factors affecting postoperative 5-year overall survival rate of SLHCC patients ( $\chi^2 = 4.546, 18.053, 7.780, 10.569, P < 0.05$ ). Results of multivariate analysis showed that serum level of HBV-DNA  $\geq 10^4$  U/mL, tumor diameter > 10 cm and positive microvascular invasion were independent risk factors affecting postoperative 5-year tumor-free survival rate of SLHCC patients [ $HR = 2.77, 1.85, 1.86, 95\% \text{ confidence interval (CI): } 1.74-4.40, 1.16-2.94, 1.17-2.96, P < 0.05$ ] and affecting postoperative 5-year overall survival rate of SLHCC patients ( $HR = 2.73, 1.98, 1.69, 95\% \text{ CI: } 1.72-4.33, 1.23-3.17, 1.04-2.72, P < 0.05$ ). **Conclusions** There are similar prognosis between SLHCC patients with 5 cm < tumor diameter < 10 cm and SHCC patients, however, prognosis of SLHCC patients with tumor diameter > 10 cm is worse than that of SHCC patients. Serum level of HBV-DNA  $\geq 10^4$  U/mL, tumor diameter > 10 cm and positive microvascular invasion are independent risk factors affecting prognosis of SLHCC patients.

**【Key words】** Carcinoma, hepatocellular; Solitary large hepatocellular carcinoma; Hepatectomy; Prognosis; Risk factors

**Fund program:** National Science and Technology Major Project (2012ZX10002-016)

肝细胞癌(简称肝癌)是排名世界第 5 的常见恶性肿瘤,在亚洲尤其是在我国,70%~90%的肝癌是因乙型肝炎病毒感染引起<sup>[1]</sup>。肝癌致死率高,每年大约有 100 万人因肝癌死亡<sup>[2]</sup>。目前肝切除术仍然是其最有效的治疗方式<sup>[3-4]</sup>,但其术后长期生存仍不能令人满意,其中肿瘤直径是影响术后生存和复发的一个重要危险因素。大肝癌(肿瘤直径 > 5 cm)与小肝癌(肿瘤直径  $\leq 5$  cm)比较,具有更差的术后远期生存<sup>[5-7]</sup>。然而有研究者认为:在大肝癌中有一种特殊类型,即肿瘤直径 > 5 cm,呈膨胀性生长,包膜完整的孤立性大肝癌。其与小肝癌的临床特点、术后总生存率以及无瘤生存率相似<sup>[8]</sup>。目前,这个观点较少被其他数据所证明,仍存在争议<sup>[9-10]</sup>。因此,本研究回顾性分析 2008 年 1—12 月我科收治的 856 例乙型肝炎病毒相关肝癌患者的临床病理资料,旨在探讨孤立性大肝癌和小肝癌预后的情况,分析影响孤立性大肝癌预后的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集 856 例乙型肝炎病毒相关肝癌患者的临床病理资料,患者均行肝切除术。其中 693 例肝癌患者肿瘤直径  $\leq 5$  cm,设为小肝癌组;163 例肝癌患者参照文献[8]的诊断标准肿瘤直径 > 5 cm、单发、呈膨胀性生长、包膜完整为孤立性大肝癌,设为孤立性大肝癌组。本研究通过我院伦理委员会审批,批号为 EHBKY 2012-

002-12。患者及家属术前均签署手术知情同意书。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)有乙型病毒性肝炎病史。(2)术前无抗肿瘤治疗。(3)行根治性切除术。(4)术后组织病理学确诊为肝细胞癌。

排除标准:(1)非乙型肝炎病毒相关的肝癌。(2)术前接受抗肿瘤治疗。(3)转移性肝癌。(4)合并其他恶性肿瘤史。(5)临床资料缺乏病例失访。

### 1.3 术前检查

患者均接受规范的术前评估,常规术前检测包括血常规、肝肾功能、肿瘤标志物(AFP、CEA、CA19-9 等)、乙型肝炎五项和 HCV 以及 HBV DNA 载量。影像学检查主要为腹部 B 超、正位胸部 X 线片、增强 CT 或 MRI 检查。患者术前常规胃镜检查以了解食管、胃、十二指肠情况。年龄 > 60 岁或有明显呼吸症状的患者术前常规检测心肺功能。术前诊断根据美国肝病研究学会推荐标准:(1)病灶直径为 1~2 cm:两种影像学检查(超声造影、动态 CT 或 MRI 检查)显示动脉期强化及静脉期造影剂排空。(2)病灶直径 > 2 cm:1 种影像学检查显示动脉期强化及静脉期造影剂排空。

### 1.4 抗病毒治疗和肝切除术

术前乙型肝炎抗病毒治疗参照 2005 年《乙型肝炎防治指南》的各个分期进行针对性抗病毒治疗。药物根据患者耐药情况和病情进展选择 INF- $\alpha$  或核苷酸类似物如拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦。肝切除术指征可概括为 4 点:(1)详细了解患者术前基本情况,保证心、肺、肾等人体重要脏器功能正常。

(2) 肝功能 Child-Pugh 评分为 A 级或 B 级。(3) 没有或仅有轻度肝硬化。(4) 正常肝脏剩余肝脏体积  $\geq 30\%$  全肝体积, 肝硬化患者剩余肝脏体积  $\geq 50\%$  全肝体积。(5) 无肝内或肝外转移。肝门阻断采用 Pringle 阻断法(暂时阻断肝动脉、门静脉的入肝血流)。肝切除采用传统钳夹法, 肝脏表面止血采用氩气刀止血。肝切除手术方式一般采用解剖性肝切除, 手术切缘至肿瘤边缘至少 0.5 cm, 如无法进行解剖性肝切除则采用非解剖性肝切除。肝大部切除定义为切除  $\geq 3$  个肝段。术后病理学检查由 3 位不同的病理医师分别对切除肝脏组织进行检测, 只有当 3 人都无异议时才被确诊为肝癌。肿瘤细胞病理学分级依据 Edmondson-Steiner 分级。

1.5 观察指标

(1) 两组患者临床特征比较: 性别、年龄、肝功能 Child-Pugh 分级、HBeAg、HBV DNA 载量、PLT、Alb、TBil、AFP、肿瘤直径、微血管侵犯、Edmondson-Steiner 分级、肝硬化。(2) 两组患者治疗情况: 手术方式、手术时间、术中出血量、术中输血例数、肝门阻断时间。(3) 两组患者生存情况分析。(4) 孤立性大肝癌患者的预后因素分析。

1.6 随访

术后采用电话或门诊方式进行随访。术后 2 年内每 3 个月复查 1 次, 2 年后每 6 个月复查 1 次。复查内容包括肿瘤标志物 (AFP、CEA、CA19-9 等)、肝功能、HBV DNA 载量以及腹部 B 超检查。每 6 个月或者怀疑肿瘤复发或转移时复查 1 次 CT 或 MRI, 两种影像学检查发现肝癌典型表现则认为肝内复发或转移, 必要时行 PET/CT 检查明确诊断。随访时间截至 2014 年 6 月 23 日。无瘤生存时间为手术时间至患者肿瘤复发时间, 患者总体生存时间为手术时

间至患者死亡或最后一次随访时间。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计软件进行分析, 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 连续变量采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。偏态分布的计量资料以 *M* (范围) 表示。分类变量采用计数(百分比)表示, 分类变量的分组依据正常参考值或临床判断, 但其中 AFP、HBV DNA 载量、Child-Pugh 分级的分组基于既往文献报道的临床相关阈值<sup>[11-13]</sup>。分类变量比较采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存分析采用 Log-rank 检验。COX 回归比例模型用于预后因素分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病理特征比较

小肝癌组和孤立性大肝癌组患者 PLT、肿瘤直径、微血管侵犯和肝硬化比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05); 性别、年龄、肝功能 Child-Pugh 分级、HBeAg、HBV DNA 载量、Alb、TBil、AFP、Edmondson-Steiner 分级, 两组患者上述指标比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者治疗情况

856 例肝癌患者均行肝切除术治疗, 切除肝段  $\geq 3$  个 326 例, 切除肝段 < 3 个 530 例。693 例小肝癌组患者手术时间为 90 min (60~200 min), 术中出血量为 200 mL (20~5 200 mL), 47 例术中输血, 125 例肝门阻断时间 > 20 min; 163 例孤立性大肝癌组患者手术时间为 110 min (60~230 min), 术中出血量为 300 mL (50~3 200 mL), 31 例术中输血, 58 例肝门阻断时间 > 20 min。

表 1 小肝癌组和孤立性大肝癌组患者的临床病理特征比较(例)

组别	例数	性别		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	肝功能 Child-Pugh 分级		HBeAg		HBV DNA 载量 (U/mL)		PLT ( $\times 10^9/L$ )	
		男	女		A 级	B 级	阳性	阴性	<10 <sup>4</sup>	$\geq 10^4$	<100	$\geq 100$
小肝癌组	693	577	116	52 $\pm$ 25	673	20	247	446	313	380	197	496
孤立性大肝癌组	163	137	26	50 $\pm$ 11	160	3	57	106	83	80	28	135
统计值		$\chi^2 = 20.059$		<i>t</i> = 0.070	$\chi^2 = 20.552$		$\chi^2 = 20.026$		$\chi^2 = 21.758$		$\chi^2 = 28.618$	
P 值		>0.05		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05		<0.05	

组别	例数	Alb (g/L)		TBil ( $\mu$ mol/L)		AFP ( $\mu$ g/L)		肿瘤直径 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	微血管侵犯		Edmondson-Steiner 分级		肝硬化 <sup>a</sup>	
		$\geq 35$	<35	<17.1	$\geq 17.1$	$\leq 20$	>20		阳性	阴性	I ~ II 级	III ~ IV 级	否	是
小肝癌组	693	654	39	514	179	326	367	3.1 $\pm$ 1.1	133	560	248	445	246	447
孤立性大肝癌组	163	150	13	119	44	69	94	8.9 $\pm$ 3.3	53	110	50	113	84	79
统计值		$\chi^2 = 21.275$		$\chi^2 = 20.093$		$\chi^2 = 20.093$		<i>t</i> = 37.286	$\chi^2 = 213.773$		$\chi^2 = 21.519$		$\chi^2 = 214.325$	
P 值		>0.05		>0.05		>0.05		<0.05	<0.05		>0.05		<0.05	

注: <sup>a</sup> 经病理学检查确诊

### 2.3 两组患者生存情况分析

856 例患者术后均获得随访, 随访时间为 32.5 个月(1.0~72.3 个月)。

693 例小肝癌组患者中位生存时间为 56.2 个月(1.6~75.8 个月), 无瘤中位生存时间为 39.5 个月(1.0~75.0 个月); 1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 90%、71%、58% 和 70%、48%、38%。163 例孤立性大肝癌组患者中位生存时间为 50.3 个月(1.1~76.0 个月), 无瘤中位生存时间为 30.7 个月(1.0~72.0 个月); 1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 87%、59%、47% 和 65%、46%、33%。小肝癌组和孤立性大肝癌组患者术后无瘤生存率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.514, P > 0.05$ ); 两组患者总体生存率比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.067, P < 0.05$ )。见图 1~2。进一步分层分析: 将孤立性大肝癌组患者分为 117 例肿瘤直径 5~10 cm 和 46 例肿瘤直径 >10 cm, 肿瘤直径为 5~10 cm 的孤立性大肝癌患者 1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 91%、65%、53% 和 70%、48%、35%, 与小肝癌组患者比较, 差异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.832, 0.042, P > 0.05$ )。肿瘤直径 >10 cm 的孤立性大肝癌患者 1、3、5 年总体生存率和无瘤生存率分别为 78%、46%、31% 和 49%、39%、30%, 与小肝癌组患者比较, 差异均有统计学意义( $\chi^2 = 21.136, 4.097, P < 0.05$ )。见图 3~4。

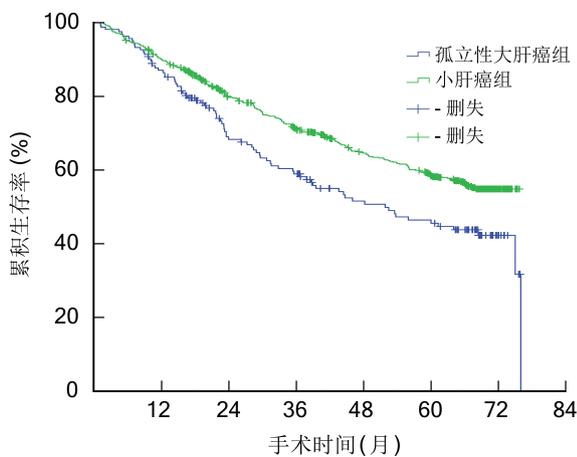


图 1 小肝癌组和孤立性大肝癌组患者肝切除术后总体生存曲线

### 2.4 孤立性大肝癌患者的预后因素分析

单因素分析结果显示: HBV DNA 载量、肿瘤直径、微血管侵犯是影响孤立性大肝癌患者术后 5 年无瘤生存率的危险因素( $P < 0.05$ ); 性别、HBV DNA 载量、肿瘤直径、微血管侵犯是影响孤立性大肝癌患

者术后 5 年总体生存率的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。多因素分析结果显示: HBV DNA 载量  $\geq 10^4$  U/mL、肿瘤直径 >10 cm、微血管侵犯阳性是影响孤立性大肝癌患者术后 5 年无瘤生存率和 5 年总体生存率的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

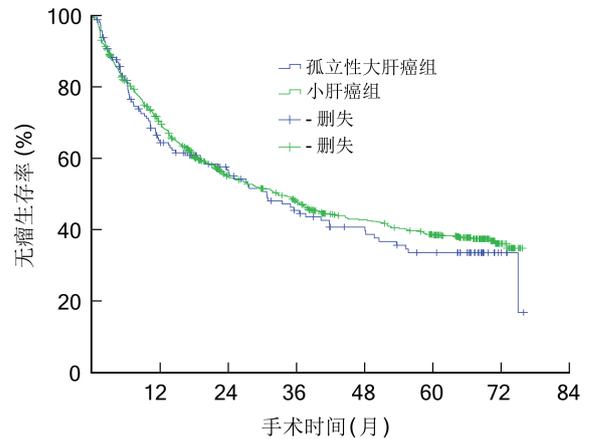


图 2 小肝癌组和孤立性大肝癌组患者肝切除术后无瘤生存曲线

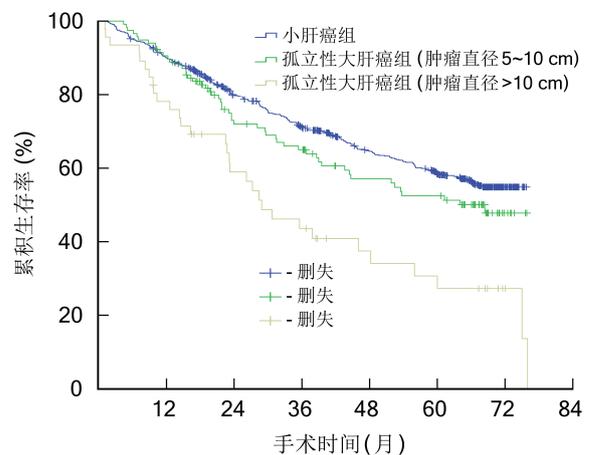


图 3 小肝癌组和肿瘤直径 5~10 cm 及 >10 cm 孤立性大肝癌组患者肝切除术后总体生存曲线

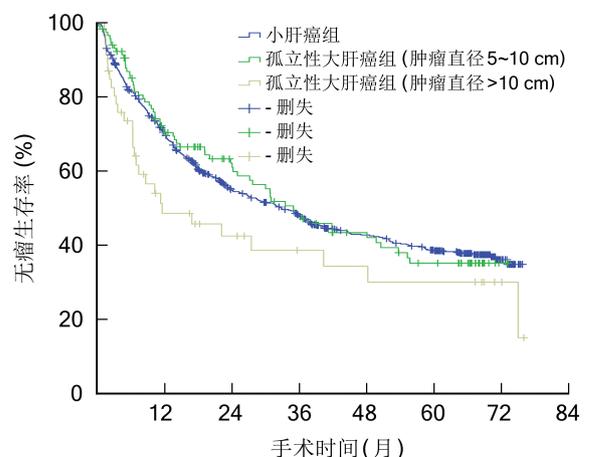


图 4 小肝癌组和肿瘤直径 5~10 cm 及 >10 cm 孤立性大肝癌组患者肝切除术后无瘤生存曲线

表 2 影响 163 例孤立性大肝癌患者预后的单因素分析

临床病理因素	赋值	例数	5 年无瘤生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	5 年总体生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
性别								
男	1	137	33	0.170	>0.05	50	4.546	<0.05
女	0	26	37			40		
年龄(岁)								
≤65	0	148	35	0.032	>0.05	47	0.001	>0.05
>65	1	15	21			43		
HBeAg								
阳性	1	57	24	2.875	>0.05	43	0.659	>0.05
阴性	0	106	39			49		
HBV DNA 载量(U/mL)								
<10 <sup>4</sup>	0	83	39	5.193	<0.05	64	18.053	<0.05
≥10 <sup>4</sup>	1	80	27			39		
PLT(×10 <sup>9</sup> /L)								
≥100	0	135	34	0.031	>0.05	48	0.639	>0.05
<100	1	28	30			43		
Alb(g/L)								
≥35	0	150	36	3.671	>0.05	48	0.443	>0.05
<35	1	13	13			30		
TBil(μmol/L)								
<17.1	0	119	35	0.028	>0.05	48	0.002	>0.05
≥17.1	1	44	30			44		
AFP(μg/L)								
≤20	0	69	33	0.372	>0.05	52	3.454	>0.05
>20	1	94	34			43		
肿瘤直径(cm)								
5~10	0	117	35	3.377	<0.05	53	7.780	<0.05
>10	1	46	30			31		
微血管侵犯								
阳性	1	53	26	5.509	<0.05	29	10.569	<0.05
阴性	0	110	37			64		
Edmondson-Steiner 分级								
I ~ II 级	0	50	44	3.790	>0.05	53	1.855	>0.05
III ~ IV 级	1	113	29			34		
肝硬化 <sup>a</sup>								
否	0	84	38	1.017	>0.05	47	0.014	>0.05
是	1	79	29			47		

注：<sup>a</sup> 经病理学检查确诊

表 3 影响 163 例孤立性大肝癌患者预后的多因素分析

临床病理因素	5 年无瘤生存率						5 年总体生存率					
	b 值	标准误	Wald 值	HR 值	95%可信区间	P 值	b 值	标准误	Wald 值	HR 值	95%可信区间	P 值
性别							0.470	0.276	2.916	1.60	0.93~2.74	>0.05
HBV DNA 载量	0.475	0.214	4.951	2.77	1.74~4.40	<0.05	1.005	0.236	18.140	2.73	1.72~4.33	<0.05
肿瘤直径	0.370	0.234	2.502	1.85	1.16~2.94	<0.05	0.684	0.241	8.055	1.98	1.23~3.17	<0.05
微血管侵犯	0.480	0.232	4.277	1.86	1.17~2.96	<0.05	0.525	0.244	4.649	1.69	1.04~2.72	<0.05

### 3 讨论

#### 3.1 孤立性大肝癌的研究进展

已有的研究结果显示:较大的肿瘤直径严重影响患者肝切除术后的远期生存<sup>[14-16]</sup>。然而,有研究

结果发现:孤立性大肝癌是一种特殊类型的大肝癌,和小肝癌有相似的临床特点、总体生存率以及无瘤生存率。Yang 等<sup>[8]</sup>比较了 260 例孤立性大肝癌和 135 例小肝癌患者的术后无瘤生存率和总体生存

率,其结果发现:差异均无统计学意义。但 Zhou 等<sup>[17]</sup>的研究结果发现:孤立性大肝癌和小肝癌比较,两者具有相似的无瘤生存率,但孤立性大肝癌总体生存率较小肝癌差。由此可见,孤立性大肝癌肝切除术后的预后仍存在较大争议,这有待于更深入的研究分析。

### 3.2 孤立性大肝癌的临床病理特征及术后远期生存

既往的研究结果认为:孤立性大肝癌和小肝癌具有相似的临床病理特征<sup>[8]</sup>。本研究结果显示:孤立性大肝癌大部分临床和病理特征和小肝癌比较,差异无统计学意义,包括性别、年龄、肝功能 Child-Pugh 分级、HBeAg、HBV DNA 载量、Alb、TBil、AFP、Edmondson-Steiner 分级。但孤立性大肝癌患者微血管侵犯发生率较高,肝硬化程度较轻。这可能是由于肿瘤直径和微血管侵犯的发生密切相关<sup>[18-19]</sup>。肝硬化较轻原因可能是因为患者肿瘤较大,手术选择时倾向选择肝功能较好的患者进行手术有关。

本研究结果显示:孤立性大肝癌和小肝癌具有相似的无瘤生存率,但总体生存率较小肝癌差。这与 Zhou 等<sup>[17]</sup>的研究结果相符,但与 Yang 等<sup>[8]</sup>的研究结果不符,导致这一差异的原因可能为本研究纳入的肝癌患者均为乙型病毒性肝炎相关。Zhou 等<sup>[17]</sup>的多因素结果显示:Edmondson-Steiner 分级是影响孤立性大肝癌预后的独立危险因素。但本研究结果表明:HBV DNA 载量  $\geq 10^4$  U/mL、肿瘤直径  $> 10$  cm、微血管侵犯阳性是影响孤立性大肝癌预后的独立危险因素。该结果存在的差异可能与两者的病区不同,纳入病例的时间点不同有关。

### 3.3 孤立性大肝癌的预后因素分析及分层分析

本研究结果显示:微血管侵犯阳性是影响孤立性大肝癌患者术后生存和复发的独立危险因素。微血管侵犯是影响肝癌复发的一个重要危险因素。肝癌肝内转移一个重要机制即为肿瘤细胞早期通过血管播散,而微血管侵犯是肝癌早期播散的一个重要特征<sup>[20]</sup>。Zhou 等<sup>[17]</sup>发现微血管侵犯阳性的肝癌患者肝切除术后 5 年无瘤生存率为 11.7%,较阴性患者的 18.8% 差。本研究结果也证实了微血管侵犯阳性患者术后总体生存率和无瘤生存率均较阴性患者差。因此,笔者团队认为:术前预测术后微血管侵犯的发生至关重要。Lei 等<sup>[21]</sup>发现列线图可对米兰标准内乙型病毒性肝炎相关的肝癌术后微血管侵犯的发生有较好的预测结果。因此,建立列线图预测孤立性大肝癌患者术后微血管侵犯的发生是可行

的,并能较好地指导临床。

多因素分析结果显示:HBV DNA 载量  $\geq 10^4$  U/mL 是影响孤立性大肝癌患者术后总体生存率和无瘤生存率的独立危险因素。Chen 等<sup>[22]</sup>报道肝癌细胞内乙型肝炎病毒衔接蛋白过表达增强了肝癌细胞的侵袭能力和转移能力。Yang 等<sup>[23]</sup>的研究结果发现:感染乙型肝炎病毒使转化生长因子  $\beta$ -miR-34a-CCL22 通路更加活跃,其可破坏人体免疫微环境使肝癌细胞更易发生血管侵犯。Lei 等<sup>[21]</sup>通过诺模图预测术后微血管侵犯的发生,也发现 HBV DNA 载量的高水平是微血管侵犯发生的独立危险因素。本研究结果也支持了上述论证。HBV DNA 载量高水平的肝癌患者中微血管侵犯发生率增加可能是其预后较差的重要原因。

本研究中笔者按照肿瘤直径将孤立性大肝癌组患者分为 5~10 cm 和  $> 10$  cm 两种,分别与小肝癌组患者进行预后比较。其研究结果发现:肿瘤直径为 5~10 cm 的孤立性大肝癌与小肝癌有相似的总体生存率和无瘤生存率。这可能与该类孤立性大肝癌中部分与肿瘤侵袭力和转移相关的基因表达水平如 RhoC、WAVE2、HMGA1、HBx、HIF-1a、HIF-2a/EPAS1、Cyr61、CTGF 和小肝癌相似有关<sup>[9,24]</sup>。该结果也部分证实了 Yang 等<sup>[10]</sup>对于孤立性大肝癌和小肝癌具有相似预后的论证。但肿瘤直径  $> 10$  cm 的孤立性大肝癌患者无瘤生存率和总体生存率均较小肝癌差。这可能与巨大肝癌中微血管侵犯发生率更高,因而肝癌侵袭力更强,预后更差有关<sup>[18-19]</sup>。术后复发时间是影响巨大肝癌总体生存时间的重要原因<sup>[25]</sup>。本研究中 46 例巨大肝癌患者中,28 例复发,全部为肝内复发,其中 22 例复发发生在术后 1 年内,复发时间早是该类患者预后较差的重要原因。目前,肿瘤直径  $> 10$  cm 的巨大肝癌在临床上较常见。Huang 等<sup>[26]</sup>报道 31 例经导管肝动脉化疗栓塞术治疗巨大肝癌 1、3、5 生存率分别为 42%、13%、7%。本研究中该类患者的肝切除术后生存率更为理想。合理的肝切除术治疗巨大肝癌可以改善患者远期生存。对于巨大孤立性肝癌可根据患者身体条件及肝功能状况考虑行手术治疗,如无手术指征,可选择 RFA、肝动脉介入栓塞治疗、放射治疗等方式。

综上所述,孤立性大肝癌和小肝癌肝切除术后具有相似的无瘤生存率,但总体生存率孤立性大肝癌较差。进一步分析结果显示:肿瘤直径为 5~10 cm 的孤立性大肝癌和小肝癌患者具有相似的无瘤生存率和总体生存率。肿瘤直径  $> 10$  cm 的孤立

性大肝癌和小肝癌比较,其总生存率和无瘤生存率都较差,但外科手术的治疗效果仍比保守治疗令人满意。HBV DNA 载量  $\geq 10^4$  U/mL、肿瘤直径  $> 10$  cm、微血管侵犯阳性是影响孤立性大肝癌的独立危险因素。如果患者身体一般情况允许及手术风险在可控范围内,对孤立性大肝癌,笔者团队提倡积极的外科手术治疗,可以让患者得到临床最大获益。由于本研究为单中心回顾性研究,孤立性大肝癌样本量较少,其研究结果仍需要多中心大样本随机对照研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(4):657-663. DOI:10.1111/j.1440-1746.2009.06167.x.
- [2] Durand F, Buffet C, Pelletier G, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(1):64; author reply 65. DOI:10.1056/NEJM199301073280114.
- [3] Song TJ, Ip EW, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1):S248-260. DOI:10.1053/j.gastro.2004.09.039.
- [4] Jamagin W, Chapman WC, Curley S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement [J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(5):302-310. DOI:10.1111/j.1477-2574.2010.00182.x.
- [5] Lee NH, Chau GY, Lui WY, et al. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter [J]. *Br J Surg*, 1998, 85(12):1654-1657. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00918.x.
- [6] Lai EC, Ng IO, Ng MM, et al. Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathological features [J]. *Hepatology*, 1990, 11(5):815-818. DOI:10.1002/hep.1840110516.
- [7] Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Patient selection and postoperative outcome [J]. *Liver Transplantation*, 2004, 10(s2):S39-45.
- [8] Yang LY, Fang F, Ou DP, et al. Solitary large hepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection [J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1):118-123. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181904988.
- [9] Wang W, Yang LY, Huang GW, et al. Genomic analysis reveals RhoC as a potential marker in hepatocellular carcinoma with poor prognosis [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(12):2349-2355. DOI:10.1038/sj.bjc.6601749.
- [10] Yang LY, Wang W, Peng JX, et al. Differentially expressed genes between solitary large hepatocellular carcinoma and nodular hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(24):3569-3573. DOI:10.3748/wjg.v10.i24.3569.
- [11] EDMONDSON HA, STEINER PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies [J]. *Cancer*, 1954, 7(3):462-503. DOI:10.1002/1097-0142(195405)7:3<462::aid-cnrcr2820070308>3.0.co;2-e.
- [12] Wong VW, Chan SL, Mo F, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1660-1665. DOI:10.1200/JCO.2009.26.2675.
- [13] Nathan H, Herlong HF, Gurakar A, et al. Clinical decision-making by gastroenterologists and hepatologists for patients with early hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(6):1844-1851. DOI:10.1245/s10434-014-3536-6.
- [14] Nathan H, Schulick RD, Choti MA, et al. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2009, 249(5):799-805. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181a38eb5.
- [15] Ramos E, Lladó L, Serrano T, et al. Utility of cell-cycle modulators to predict vascular invasion and recurrence after surgical treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Transplantation*, 2006, 82(6):753-758. DOI:10.1097/01.tp.0000234718.40266.75.
- [16] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(1):51-58. DOI:10.1097/01.sla.0000225255.01668.65.
- [17] Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Prognostic factors of solitary large hepatocellular carcinoma: the importance of differentiation grade [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(6):521-525. DOI:10.1016/j.ejso.2011.03.137.
- [18] Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Predictor for Histological Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma: A Lesson from 229 Consecutive Cases of Curative Liver Resection [J]. *World J Surg*, 2010, 34(5):1034-1038. DOI:10.1007/s00268-010-0424-5.
- [19] Kim SJ, Lee KK, Kim DG. Tumor size predicts the biological behavior and influence of operative modalities in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(97):121-126.
- [20] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *J Hepatol*, 2003, 38(2):200-207. DOI:10.1016/s0168-8278(02)00360-4.
- [21] Lei Z, Li J, Wu D, et al. Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(4):356-363. DOI:10.1001/jamasurg.2015.4257.
- [22] Chen WN, Chen JY, Jiao BY, et al. Interaction of the hepatitis B spliced protein with cathepsin B promotes hepatoma cell migration and invasion [J]. *J Virol*, 2012, 86(24):13533-13541. DOI:10.1128/JVI.02095-12.
- [23] Yang P, Li QJ, Feng Y, et al. TGF- $\beta$ -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3):291-303. DOI:10.1016/j.ccr.2012.07.023.
- [24] Yang LY, Tao YM, Ou DP, et al. Increased expression of Wisnott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 2 correlated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19):5673-5679. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-0022.
- [25] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors [J]. *Ann Surg*, 1999, 229(2):216-222. DOI:10.1097/0000658-199902000-00009.
- [26] Huang YH, Wu JC, Chen SC, et al. Survival benefit of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(1):129-135. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.02704.x.

(收稿日期:2016-11-25)

(本文编辑:赵蕾)