



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):270-274.

· 文献综述 ·

肝癌预后相关影响因素

汪晋 综述 马金良 审校

(安徽医科大学附属省立医院 肝脏外科 / 肝胆胰外科安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230001)

摘要

原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,影响原发性肝癌预后的因素很多,大致可分为患者因素、肿瘤本身因素、治疗相关因素3大类。笔者就以上影响原发性肝癌预后因素做一综述。

关键词

肝肿瘤; 预后; 危险因素; 综述文献
中图分类号: R735.7

Prognostic factors in liver cancer

WANG Jin, MA Jinliang

(Department of Hepatic Surgery, Anhui Provincial Hospital/Anhui Key Laboratory of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hefei 230001, China)

Abstract

Primary liver cancer (HCC) is one of the most common malignancies worldwide. A variety of factors may influence the prognosis of HCC, which can be grouped into three broad categories, namely: patient's personal factors, tumor-specific factor, and treatment-related factors. In this paper, the authors offer an overview of those factors affecting the prognosis of HCC.

Key words

Liver Neoplasm; Prognosis; Risk Factors; Review
CLC number: R735.7

原发性肝癌(以下简称肝癌)是全球最常见的恶性肿瘤之一,2014世界卫生组织发布的“世界癌症报告”中指出2012年全球肝癌新发病例数约为78.2万人,死亡病例数约为74.6万人,其病死率位于癌症病死率第二,其中中国新发病例约占全球50.5%,肝癌死亡总数占全球肝癌死亡总数的51.4%,其发病率呈上升趋势,严重威胁人民的生命健康^[1]。随着科学技术的发展和肝癌认识的加深,肝癌的治疗方式不断进展(目前手术切除仍

是肝癌患者首选治疗方法),肝癌患者的5年生存率有所上升,但肝癌的整体预后还是较差。

1 影响肝癌预后的患者因素

1.1 患者的年龄、性别

患者的年龄、性别对其预后的影响一直存有争议。多数资料表明患者的年龄和预后有关。青年患者手术切除率和术后存活率较老年患者高,青年患者较中老年患者有更好的肝功能储备^[2-3],且老年人群由于多个器官功能代偿不足,合并如高血压、心脏病、糖尿病脑血管病的基础病较多,手术风险较大,术后并发症较多,临床上没有采取积极的治疗措施,相对年轻人群预后较差。但也有资料^[4]显示青年患者相对于中老年人群具有临床

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1208085MH133)。

收稿日期:2014-07-11; 修订日期:2015-01-16。

作者简介:汪晋,安徽医科大学附属省立医院肝脏外科/肝胆胰外科安徽省重点实验室住院医师,主要从事肝癌预后方面的研究。

通信作者:马金良, Email: majlwq@163.com

表现不典型、恶性程度高、缺乏早期诊断以及预后差的特点。

文献^[5]报道,女性肝癌患者与男性比较具有以下特点:肿瘤包膜完整、生存率高、复发率低,预后明显好于男性。这些差异可能与性激素受体有关。肝脏是一个对激素敏感的器官,事实上已经有大量的动物实验表明,正常的肝组织和肝癌组织表达都表达特定的雌激素受体(ER),而且有实验证实像它莫西芬抗雌激素药物可降低ER水平,从而抑制肝部分切除术后肝细胞增殖^[6]。大型的随机对照研究以及Meta分析结果却认为服用他莫昔芬患者并不能延长患者的生存时间^[7]。

1.2 患者的免疫功能

机体正常的功能维持,有赖于各种免疫细胞及细胞因子间相互协同、相互制约,以产生适度的免疫应答,既能识别、排除异己,又不损伤正常的机体组织。肿瘤的形成与复发中存在着细胞免疫功能的异常。国内外资料显示免疫系统能影响肿瘤的生长,而肿瘤细胞可凭借多种方式逃避免疫系统的监视从而无限制的生长。有研究者^[8]在抽取外周血进行检测中发现肝癌患者CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺比值较正常人群明显下降,提示肝癌患者细胞免疫功能受抑制,有利于肝癌的发生和发展。其中CD4⁺CD25⁺T细胞的表达与肝癌TNM分期显著相关,在一定程度上可以反应肝癌的进展情况^[9]。陈中等^[10-11]指出术后早期机体会出现“免疫极度抑制期”,引起原因可能与手术创伤、麻醉、失血等有关,此时肿瘤易于逃逸免疫攻击,出现扩散与转移,肝癌的转移复发与免疫功能的抑制程度呈正相关。

1.3 肝脏状态

合并肝炎背景、肝硬化及肝功能是影响肝癌患者预后的重要因素。世界范围内约70%~80%原发性肝癌患者伴有慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎,高病毒载量是影响肝癌复发的重要因素,术后持续的高病毒载量可促进肝癌的复发。目前,手术切除仍是肝癌的首选治疗方法,术后患者出现短暂的“免疫抑制期”,手术可再次激活、刺激病毒的复制,加重肝硬化及肝功能的损伤。Huang等^[12]报道在接受肝部分切除术后患者中,那些乙肝病毒在活化的患者较那些未被激活的有更高的术后肝功能衰竭率、较低的3年无病生存率及总体生存率(11.8% vs. 6.4%, $P=0.002$;

34.1% vs. 46.0%, $P=0.009$; 51.6% vs. 67.2%, $P<0.001$)。多数实验研究^[13-14]也证实抗病毒治疗可以改善原发性肝癌患者的预后。

肝硬化是影响肝癌预后的最重要独立危险因素之一^[15]。TNM分期系统作为目前国际上应用最为广泛的临床肝癌分期系统之一也有其体现,例如TNM分期将肝纤维化0~4级且合并远处转移或肝纤维化5~6级作为IV期^[16]。我国肝癌患者肝硬化的伴发率约80%,伴有肝硬化的患者预后相对较差。这类患者手术后易出现肝功能不全,甚至出现肝功能衰竭导致患者死亡,手术风险大大提高。同时,为最大限度的保留剩余肝体积,手术根治切除率较正常肝低。合并肝硬化患者有其临床特殊性,如术中易出血、术后肝脏对拢缝合较困难、肝储备功能和耐受能力降低等,而肝脏大出血后再输血可造成缺血再灌注损伤,对肝脏的打击较大,以上均有可能对肝癌肝切除术的效果造成较大影响,从而影响患者的长期生存^[17]。进一步研究表明伴有肝硬化的肝癌患者肝组织中肝细胞非典型性增生率高、程度重,而肝细胞非典型增生通常被认为是肝细胞癌的癌前病变。因此,合并肝硬化的肝癌患者术后整体预后较差。

肝功能差的患者术后易复发、生存期短,其主要原因可能是:肝功能储备差的患者通常肝硬化比较重,食管静脉曲张破裂出血、肝功能衰竭等并发症易于出现而导致死亡;肝功能储备差的患者在肿瘤复发时不能耐受再次手术切除或局部治疗;肝功能储备差的患者易于在肝内形成多中心的复发^[18]。贺轶锋等^[18-19]研究显示,术前肝脏Child-Pugh分级、ALT、AST、血清AKP、LDH、GGT、前白蛋白(PA)、ICG R15、ALP等与肝癌预后相关。多因素分析显示Child-Pugh分级对患者预后产生明显影响,伴有Child B或C肝硬化、血清白蛋白 ≤ 40 g/L、ICG R15高者预后不良^[20]。GGT、GGT/ALT水平越高,患者的预后越差、复发率越高^[21-22]。

2 肿瘤本身因素

2.1 肿瘤分期

肝癌的准确分期对于其治疗方式的选择和预后的判断有重要价值。肿瘤分期主要基于肿瘤的大小、数目、有无血管侵犯、淋巴结转移、肝

外转移、肝功能状态等。小肝癌较大肝癌有更好的预后, Arii等^[23]报道单发肿瘤<2 cm的III期患者5年生存率为71.5%, 而介于2~5 cm者为42.8%。微血管侵犯是肝癌术后早期复发的重要因素($HR=2.518$, $95\% CI=1.475\sim 4.298$, $P=0.001$)^[24]。目前, 肝癌分期标准较多, 但具体哪个较佳尚有争议, 常用的有Okuda分期、美国癌症联合协会和国际抗癌联盟TNM分期、意大利肝癌研究组CLIP分期、巴塞罗那肝癌分期系统(BCLC)、日本联合分期(JIS)、香港中文大学预后评估指标(CUPI)、中国综合评分(CIS)等^[25]。CLIP对晚期肝癌预后的评估优于其他系统^[26]。TNM将肿瘤大小、淋巴结数目和部位、血管和周围组织器官侵犯纳入分期标准。虽然在肝部分切除及肝移植的患者预后得到了验证, 但其不包括肝功能, 所以不利于肝癌伴肝硬化患者预后的评估^[27]。1999年BCLC分期被提出, 旨在对肝癌预后进行评估及肝癌策略的选择, 包括了肿瘤大小、数目、血管侵犯、肝外转移、患者特征(生活自理能力和肝功能状态)^[28], 是唯一一个提供了每个阶段基础上的治疗建议和最佳治疗方案, 特别适用于早期肝癌, 但对于B期及C期的患者, 可能会使一些患者失去手术机会。Zhang等^[25]对196个肝癌患者回顾性实验研究显示, CUPI更适合于对中国肝癌患者预后的预测。

2.2 肿瘤标志物

肿瘤标记物是肿瘤细胞产生的一些结构和数量异常的蛋白质或其他物质, 是机体细胞在疾病发展中的重要分子示踪物, 可在肿瘤患者组织、体液和排泄物中检测到, 对疾病的早期诊断、进展、治疗效果、转移和预后进行评估。目前报道的肿瘤标记物有AFP、AFP-mRNA、 γ -catenin、CD44、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)、survivin基因、PTEN抑癌基因、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)等。其中AFP是目前比较经典的标志物, 长期用于肝癌的辅助诊断、预后的评估。近年研究^[29]发现, 术前的血清浓度与肝癌的预后具有相关性, AFP阳性的肝癌患者较AFP阴性的差。Zhu等^[24]研究表明, $AFP>800\text{ ng/mL}$ 是肝癌复发的独立影响因素($HR=2.538$, $95\% CI=1.464\sim 4.401$, $P=0.001$)。

3 治疗方法

肝癌患者的生存预后主要取决于及时、有效的治疗。随着科技的发展, 现肝癌的治疗方法多种多样, 包括手术切除、肝移植、局部消融治疗、介入治疗、放射治疗、生物治疗(免疫治疗、分子靶向药物治疗、基因治疗)、多学科联合治疗等。不同的治疗方式可以显著影响患者的预后。其中手术治疗、肝移植及局部消融治疗是目前公认的较为有效的治疗方法^[30]。肝癌局部切除因其本身的局限性, 无法对其行彻底的治疗及很难控制肝癌伴肝硬化患者术后伴肝功能衰竭。肝移植既能切除病灶, 又能彻底的去除病变的肝脏, 相对手术局部切除有较大的优势, 有研究^[31]显示肝癌肝移植患者术后5年生存率为60%~80%, 但由于肝源的限制, 全面普及较为困难。手术切除仍是早期肝癌的首选治疗方式, 有报道^[32-33]指出术后复发再手术的患者生存率和首次肝切除相近, 1、3、5年存活率为70%~96%、40%~70%、22%~42%。手术切除过程中的控制, 如是否行根治性切除、切缘宽度、术中出血量、肝门阻断时间、是否输血、残余肝脏体积等也影响着患者的预后。有报道^[34]指出, 局部切除保证2 cm切缘便可保证根治性切除。但也有资料表明切缘<1 cm便可达到组织学阴性, 肝癌术后复发主要是由静脉癌栓及周围卫星灶所致, 即使切缘>1 cm也不能阻止肝癌细胞的脉管扩散, 且扩大切缘加大的手术的风险^[35]。我国肝癌患者大多伴有肝硬化, 过于追求切缘的宽度, 剩余肝体积减少, 势必会加重余肝的功能, 从而影响患者的生存及预后。

Katz等^[36]报道术中失血量的增加是影响肝癌术后患者复发和生存的独立危险因素, 出血量>1 L与出血量>2L的死亡风险分别为2.2($95\% CI=1.4\sim 3.4$)和2.3($95\% CI=1.4\sim 3.7$)。Akira等^[37]也报道了, 在没有输血的患者中, 随着出血量的增加, 生存率及无病生存率也降低, 出血量>700 mL($n=94$)和出血量<700 mL($n=152$)的5年总体生存率分别为54%和69%($P=0.0028$), 5年无病生存率分别为12%和16%($P=0.0016$)。同时, 文献^[36-37]也报道了围手术期输血同样是肝切除患者术后的独立危险因素, 可能原因是输血导致机体的免疫抑制, 从而促进肿瘤的复发, 此外围手术期输血可进一步增加伴有门脉侵袭的肝癌患者的肝

内复发危险性^[20]。Kooby等^[38]研究表明术中过度出血及术后输血增加了术后复发率及围手术期的病死率。现临床常用的减少出血的方法主要有术中降低患者的中心静脉压、间歇性或持续性半肝或全肝血流阻断等,但对于肝硬化的患者,势必会加重损伤剩余肝功能,不利于患者的预后。近年来,精细肝脏外科理念在肝脏疾病治疗中日益凸显,精准肝切除可在保证切缘阴性、剩余肝体积的情况下完整切除肿瘤^[39]。其中CUSA的应用,在不受肝门阻断时间的限制下,直视下从容的处理血管,从而保护了重要管道,避免术中大出血。魏云生^[40]研究显示精准肝切除相对于常规肝切除术中出血量、术后ALB、ALT和TBIL升高水平明显较少($P<0.05$)。3D重建技术清晰的显示了肿瘤的解剖部位、与周围管道的毗邻关系及术后剩余肝体积,对肝癌手术有重要的指导意义。术前术后治疗也有助于改善肝癌患者的预后。

总之,影响肝癌的因素较多,整体生存预后较差。了解影响预后的因素对临床上选择和治疗患者有重要的实用价值。早期诊断、抗病毒治疗、改善肝功能、新技术新理念在手术中的应用、多学科联合治疗对肝癌患者的预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. World Health Organization[M]. 3rd edn. NY: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014: Chapter 1.1.
- [2] Kao WY, Chiou YY, Hung HH, et al. Younger hepatocellular carcinoma patients have better prognosis after percutaneous radiofrequency ablation therapy[J]. J ClinGastroenterol, 2012, 46(1):62-70.
- [3] Su CW, Lei HJ, Chau GY, et al. The effect of age on the long-term prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after resection surgery: a propensity score matching analysis[J]. Arch Surg, 2012, 147(2):137-144.
- [4] Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies[J]. Liver Int, 2009, 29(4):502-510.
- [5] Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival[J]. Hepatology, 2000, 32(2):233-238.
- [6] Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor[J]. Ann N Y AcadSci, 2006, 1089:228-236.
- [7] Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, et al. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review[J]. Cancer, 2005, 103(7):1408-1414.
- [8] 孔丽,姚树坤,刘金星,等.原发性肝癌患者细胞免疫功能变化及其与转归的关系[J].中华肝脏病杂志,2005,13(3):194-197.
- [9] Shen X, Li N, Li H, et al. Increased prevalence of regulatory T cells in the tumor microenvironment and its correlation with TNM stage of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res ClinOncol, 2010, 136(11):1745-1754.
- [10] 陈中,晏建军,倪家连,等.肝细胞癌微环境中CD4+CD25+调节性T细胞的分布及其临床病理意义[J].中华肝胆外科杂志,2007,13(10):678-681.
- [11] 樊永丽,任秀宝.调节性T细胞与肝细胞肝癌免疫的研究进展[J].国际免疫学杂志,2011,34(2):127-130.
- [12] Huang G, Lai EC, Lau WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. Ann Surg, 2013, 257(3):490-505.
- [13] Yu LH, Li N, Shi J, et al. Does anti-HBV therapy benefit the prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma following hepatectomy?[J]. Ann SurgOncol, 2014, 21(3):1010-1015.
- [14] Tan ZM, Sun BC. Effects of antiviral therapy on preventing liver tumorigenesis and hepatocellular carcinoma recurrence[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(47):8895-8901.
- [15] Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer[J]. Cancer, 2010, 116(22):5336-5339.
- [16] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma[J]. J ClinOncol, 2002, 20(6):1527-1536.
- [17] 刘学,乔国梁,刘光华,等.合并肝硬化的肝细胞癌患者预后相关因素分析[J].外科理论与实践,2013,18(2):125-130.
- [18] 贺轶锋,吴志会,樊嘉,等.围手术期肝功能对肝癌根治术后患者预后的影响[J].中华肝胆外科杂志,2003,9(1):19-22.
- [19] Yang T, Zhang J, Lu JH, et al. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases[J]. World J Surg, 2011, 35(9):2073-2082.
- [20] 贾户亮,钦伦秀.影响肝癌预后的临床相关因素[J].肿瘤,2002,22(1):76-79.
- [21] Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, et al. Preoperative serum gamma-glutamyltransferase to alanine aminotransferase ratio is a convenient prognostic marker for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma after operation[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(6):635-642.

- [22] Ma H, Zhang L, Tang B, et al. γ -glutamyltranspeptidase is a prognostic marker of survival and recurrence in radiofrequency-ablation treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann SurgOncol*, 2014, 21(9):3084-3089.
- [23] Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan[J]. *Hepatology*, 2000, 32(6):1224-1229.
- [24] Zhu WJ, Huang CY, Li C, et al. Risk factors for early recurrence of HBV-related hepatocellular carcinoma meeting milan criteria after curative resection[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12):7101-7106.
- [25] Zhang JF, Shu ZJ, Xie CY, et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS, CIS) in a Chinese cohort[J]. *PloS one*, 2014, 9(3):e88182. doi: 10.1371/journal.pone.0088182.
- [26] Lin ZZ, Hsu C, Hu FC, et al. Factors impacting prognosis prediction in BCLC stage C and Child-Pugh class A hepatocellular carcinoma patients in prospective clinical trials of systemic therapy[J]. *Oncologist*, 2012, 17(7):970-977.
- [27] Faria SC, Szklaruk J, Kaseb AO, et al. TNM/Okuda/Barcelona/UNOS/CLIP International Multidisciplinary Classification of Hepatocellular Carcinoma: concepts, perspectives, and radiologic implications[J]. *Abdom Imaging*, 2014, 39(5):1070-1087.
- [28] deBorja MT, Chow E, Bovett G, et al. The correlation among patients and health care professionals in assessing functional status using the karnofsky and eastern cooperative oncology group performance status scales[J]. *Support Cancer Ther*, 2004, 2(1):59-63.
- [29] Peng SY, Chen WJ, Lai PL, et al. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations[J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(1):44-50.
- [30] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):1020-1022.
- [31] Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation[J]. *Hepatology*, 2011, 53(5):1570-1579.
- [32] Huang ZY, Liang BY, Xiong M, et al. Long-term outcomes of repeat hepatic resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma and analysis of recurrent types and their prognosis: a single-center experience in China[J]. *Ann SurgOncol*, 2012, 19(8):2515-2525.
- [33] Faber W, Seehofer D, Neuhaus P, et al. Repeated liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *J GastroenterolHepatol*, 2011, 26(7):1189-1194.
- [34] 沈中阳. 肝脏移植术后乙肝复发的综合防治[J]. *中国医学科学院学报*, 2005, 27(4):431-434.
- [35] Ochiai T, Takayama T, Inoue K, et al. Hepatic resection with and without surgical margins for hepatocellular carcinoma in patients with impaired liver function[J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 46(27):1885-1889.
- [36] Katz SC, Shia J, Liau KH, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(4):617-623.
- [37] Chikamoto A, Beppu T, Masuda T, et al. Amount of operative blood loss affects the long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(116):1213-1216.
- [38] Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(6):860-869.
- [39] 莱卫东. 精准肝切除治疗肝细胞癌关键技术[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(1):1-5.
- [40] 魏云生. 常规肝切除术与精准肝切除术治疗肝细胞癌的临床疗效比较[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(9):963-965.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 汪晋, 马金良. 肝癌预后相关影响因素[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):270-274. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022

Cite this article as: WANG J, MA JL. Prognostic factors in liver cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(2):270-274. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022