



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(7):952-956.

· 专题研究 ·

原发性肝癌患者 TNM 分期与术后生存关系： SEER 数据库分析

陶一明, 冯铁诚, 王志明

(中南大学湘雅医院 普通外科肝脏外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 探讨美国癌症联合委员会 (AJCC) 第 6 版 TNM 分期标准对原发性肝癌 (PLC) 患者预后判断的指导意义。

方法: 将美国 SEER 数据库 2004—2010 年间收录的接受肝切除的 2 456 例 PLC 患者纳入研究, 其中肝细胞癌 (HCC) 2 270 例 (92.4%), 肝内胆管癌 (ICC) 145 例 (5.9%), 混合型 (cHCC-ICC) 41 例 (1.7%)。分析并比较不同类型 PLC 患者术后总体生存 (OS) 情况, 以及分析患者 TNM 分期与预后的关系。

结果: HCC 患者术后 1、3、5 年 OS 为 83.0%、58.1%、46.6%, ICC 患者为 80.0%、45.5%、26.2%, cHCC-ICC 患者为 63.4%、29.3%、29.3%, 前者的 OS 明显优于后两者 ($P=0.049$ 、 0.004), 后两者间 OS 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。HCC 与 ICC 中 I 期患者的 OS 明显优于其他各期 (均 $P<0.05$), 但 III 期分层 (IIIA, IIIB, IIIC) 的患者间 OS 无统计学差异 (均 $P>0.05$); cHCC-ICC 各分期间 OS 无统计学差异 ($P>0.05$)。PLC 伴淋巴结转移 (N_1 期) 少见 (3.9%), N_1 期的 HCC、ICC 和 cHCC-ICC 之间 OS 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。

结论: TNM 分期预测 PLC 预后存在局限性, 需纳入新的病理指标进一步研究完善, 以满足临床应用实际需求。

关键词

肝肿瘤; 肿瘤分期; 预后; SEER 规划
中图分类号: R735.7

Association of TNM stage with postoperative survival in patients with primary liver cancer: an analysis of SEER database

TAO Yiming, FENG Tiecheng, WANG Zhiming

(Department of Liver Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Objective: To investigate the guiding significance of the criteria of TNM classification (6th edition) developed by American Joint Committee on Cancer (AJCC) in estimating prognosis of primary liver cancer (PLC).

Methods: A total of 2 456 PLC patients undergoing liver resection recorded in the seer database between 2004

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (81372630; 81372631); 湖南省发改委科研项目 (湘发改高技 [2013]1199); 中南大学湘雅医院 2014 年度临床科研基金资助项目 (2014L07); 湘雅医院——北大未名临床与康复研究基金资助项目 (xywm2015126; xywm2015127); “湘雅临床大数据系统”资助建设资助项目 (22)。

收稿日期: 2016-05-04; **修订日期:** 2016-06-16。

作者简介: 陶一明, 中南大学湘雅医院助理研究员, 主要从事肝癌外科临床与基础方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: wzmxyesu@hotmail.com

and 2010 were included in this study. Of the patients, 2 270 cases (92.4%) had hepatocellular carcinoma (HCC), 145 cases (5.9%) had intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), and 41 cases (1.7%) had combined HCC and ICC (cHCC-ICC). The overall survivals (OS) of the patients with different types of PLC were analyzed and compared, and the relations of TNM classification with the prognosis of the patients were also analyzed.

Results: The 1-, 3-, and 5-year OS was 83.0%, 58.1% and 46.6% in HCC patients, 80.0%, 45.5% and 26.2% in ICC patients and 63.4%, 29.3% and 29.3% in cHCC-ICC patients respectively, and the OS in the former was significantly better than those in the latter two groups ($P=0.049$, 0.004), but showed no statistical difference between the latter two groups ($P>0.05$). For HCC or ICC, the OS in patients with TNM stage I was significantly better than those in patients with other TNM stages (all $P<0.05$), but no statistical difference was noted among patients in different stage III stratifications (IIIA, IIIB, IIIC) (both $P>0.05$); for cHCC-CC patients, the OS had no statistical difference among patients of all TNM stages ($P>0.05$). The presence of lymph node metastasis (N_1) in PLC was rare (3.9%), and OS showed no statistical difference among HCC, ICC and cHCC-CC patients with N_0 disease ($P>0.05$).

Conclusion: There are some limitations in TNM staging system for estimation of prognosis of PLC, so some new pathological indicators should be incorporated into the system so as to satisfy clinical needs.

Key words Liver Neoplasms; Neoplasm staging; Prognosis; SEER Program

CLC number: R735.7

原发性肝癌 (PLC) 是临床常见的恶性肿瘤之一, 其中约90%是肝细胞癌 (HCC), 其余为肝内胆管癌 (ICC) 和混合型肝癌 (cHCC-ICC)^[1]。PLC为具有较强的肿瘤异质性疾病, 其流行病学特征及病因学也存在区域性差异^[2], 迄今为止, 全球尚无统一的肝癌临床分期标准。美国癌症联合委员会 (AJCC) 制订的TNM (tumor-node-metastasis) 病理分期标准是目前国际上最为通用的恶性肿瘤分期系统^[3]。随着PLC病理学研究的深入, 新的概念提出被界定, 肝癌TNM分期得以重新修订并简化。笔者通过美国国立癌症研究所大型肿瘤登记注册数据库“监测、流行病学和结果数据库” (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 大数据, 研究3种不同病理类型PLC肝切除术后TNM分期及淋巴结转移 (LNM) 与预后之间的关系, 以期为肝脏外科医师的循证实践及PLC临床与基础医学研究提供有价值的证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集美国国立癌症研究所SEER数据库2004年—2010年间接接受肝切除术的2 456例PLC患者临床病理及随访资料。PLC确诊根据2010年版世界卫生组织 (WHO) 病理诊断标准^[4]。2 456例

PLC患者中, HCC 2 270例 (92.4%); ICC 145例 (5.9%); cHCC-ICC 41例 (1.7%)。SEER数据库2010年开始采用第7版TNM分期系统新录入PLC患者信息, 至今未到随访时间, 故纳入本研究PLC患者参照AJCC第6版TNM分期标准^[3], 分期情况如表1所示。中位随访时间40个月, 随访时间为3~119个月, 随访截止时间2015年11月。

表1 2 456例 PLC 患者 TNM 分期 (第6版) [n (%)]
Table 1 TNM stages (the 6th edition) of the PLC 2 456 patients [n (%)]

TNM 分期	HCC ($n=2\ 270$)	ICC ($n=145$)	cHCC-ICC ($n=41$)
I	1 064 (46.9)	52 (35.9)	14 (34.1)
II	538 (23.7)	26 (17.9)	10 (24.4)
IIIA	359 (15.8)	16 (11.0)	4 (9.8)
IIIB	78 (3.4)	7 (4.8)	4 (9.8)
IIIC	52 (2.3)	23 (15.9)	3 (7.3)
IIINOS	13 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
IV	69 (3.0)	12 (8.3)	3 (7.3)
分期不明	97 (4.3)	9 (6.2)	3 (7.3)

注: IIINOS 表示 III 期中未分类者

Note: IIINOS expressing not otherwise specified III stage

1.2 统计学处理

采用Kaplan-Meier法计算总体生存率 (OS), Log-Rank法比较OS的差异。以上统计均采用SPSS 18.0软件进行分析。

2 结果

2.1 PLC 患者肝切除术后 OS 分析

HCC 患者术后 1、3、5 年 OS 为 83.0%、58.1%、46.6%；ICC 患者术后 1、3、5 年 OS 为 80.0%、45.5%、26.2%；cHCC-ICC 患者术后 1、3、5 年 OS 为 63.4%、29.3%、29.3%。3 种类型 PLC 患者 OS 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，HCC 患者肝切除术后 OS 优于 ICC 及 cHCC-ICC 患者 ($P = 0.049, 0.004$)，但两者间 OS 差异无统计学意义 ($P = 0.092$) (图 1)。

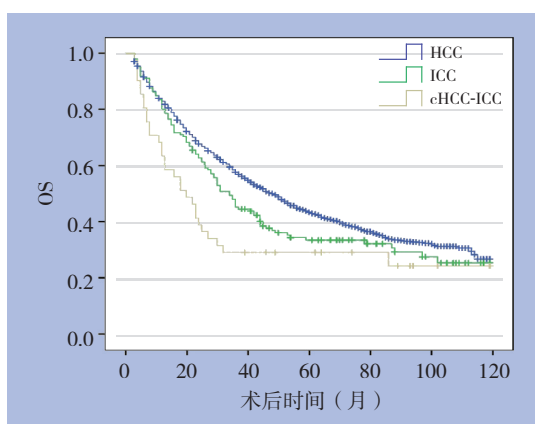


图 1 不同类型 PLC 患者 OS 曲线

Figure 1 The OS curves of patients with different types of PLC

2.2 TNM 分期 (第六版) 与 PLC 患者术后 OS 的关系

HCC 患者各分期的中位生存时间见表 2，各分期的 OS 比较差异有统计学意义，I 期与 II 期 ($P < 0.001$)，II 期与 III (A、B、C) 以及 IV 期 (均 $P < 0.01$) (图 2A)；III 期分层 (IIIA, IIIB, IIIC) 的 HCC 患者间 OS 无统计学差异 ($P > 0.05$)；I 期 ICC 患者 OS 优于其他各期 (均 $P < 0.05$)，II 期 ICC 患者优于 III 期 ($P = 0.036$)，但 III 期分层 (IIIA, IIIB, IIIC) 的 ICC 患者间 OS 无统计学差异 ($P > 0.05$) (图 2B)；cHCC-ICC 各分期 OS 无统计学差异 ($P > 0.05$) (图 2C)。

表 2 HCC 患者中位生存时间

Table 2 Median survival time in HCC patients		
TNM 分期	中位数	标准误
I	73.000	4.474
II	46.000	3.461
IIIA	29.000	2.554
IIIB	15.000	2.544
IIIC	23.000	4.576
IIINOS	21.000	4.793
IV	20.000	3.115
分期不明	40.000	4.239
总体	49.000	1.710

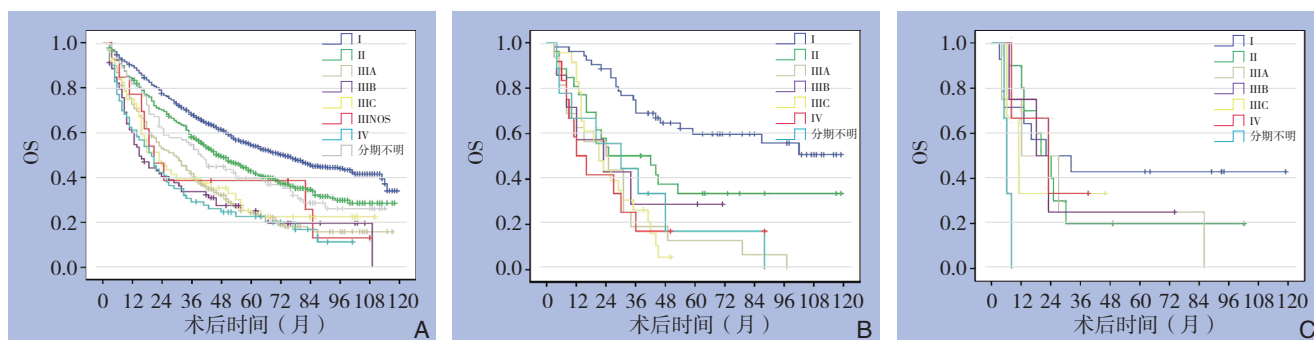


图 2 不同 TNM 分期 PLC 患者 OS 曲线 A: HCC 患者; B: ICC 患者; C: cHCC-ICC 患者

Figure 2 The OS curves of PLC patients with different TNM stages A: HCC patients; B: ICC patients; C: cHCC-ICC patients

2.3 LNM 对 PLC 患者预后的影响

纳入本研究 SEER 数据库 PLC 伴 LNM 较为少见，明确转移者仅为 3.9%。HCC 伴 LNM 为 3.0%，无法确定的 LNM (N_x) 为 4.2%；ICC 伴 LNM 为 17.9%， N_x 为 6.2%；HCC 伴 LNM 为 7.3%， N_x 为 7.3% (表 3)

分析无 LNM (N_0)、有 LNM (N_1) 与 PLC 术后 OS 之间关系，结果显示， N_0 期的 HCC OS 优于 cHCC-ICC ($P = 0.024$)，而与 ICC 比较无差异 ($P = 0.801$)，同时，ICC 与 cHCC-ICC 比较也无差异 ($P = 0.069$) (图 3A)； N_1 期的 HCC、ICC 和 cHCC-ICC 组间 OS 比较并无差异 ($P > 0.05$) (图 3B)。

表 3 2 456 例 PLC 患者合并 LNM 发生率 [n (%)]
Table 3 The incidence of lymph node metastasis in PLC 2 456 patients[n (%)]

LNM	HCC (n=2 270)	ICC (n=145)	cHCC-ICC (n=41)
N ₀	2 107 (92.8)	110 (75.9)	35 (85.4)
N ₁	68 (3.0)	26 (17.9)	3 (7.3)
N _x	95 (4.2)	9 (6.2)	3 (7.3)

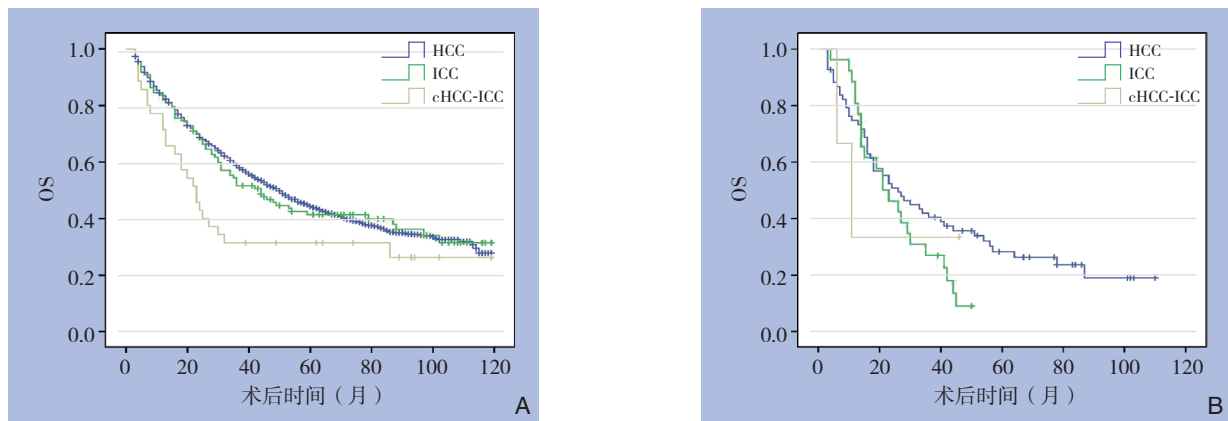


图 3 不同淋巴结状态 PLC 患者 OS 曲线 A: N₀ 患者; B: N₁ 患者
Figure 3 The OS curves of PLC with different lymph node statuses A: N₀ patients; B: N₁ patients

3 讨 论

3.1 HCC 至今尚无统一完善的分期系统

SEER数据库研究结果显示, PLC中以HCC最为常见, 且术后OS优于ICC和cHCC-ICC, 提示PLC的3个类型存在不同肿瘤局部病理及预后差异, 故Sakamoto等^[5]研究倡导HCC、ICC、cHCC-ICC三者应该予以各自独立的TNM分期标准。目前HCC最常用的分期主要包括以下7种: TNM分期, 巴塞罗那评分(BCLC), 日本JIS分期, 日本Tokyo分期, 香港中文大学预后指数(CUPI), 意大利肝癌协作组评分(CLIP评分)以及日本Okuda分期^[6]。虽然有很多研究对以上7种分期系统进行了比较, 但孰优孰劣至今尚无定论。总体上讲, BCLC及CLIP分期在西方国家广为接受, 对于亚太地区而言, TNM病理分期及JIS分期则被认为是较合适的分期方法^[7]。HCC目前尚未有全球普遍公认的统一分期方法。究其原因所在, 全球HCC具有明显的区域分布性以及病因的异质性, 导致肿瘤发生机制及预后也不尽相同。此外肝癌的预后判断复杂, 肿瘤病理状况、患者肝功能状况以及接受治疗情况均可影响肝癌的预后。HCC分期对于指导临床制定个体化治疗计划、判断预后和评价比较治疗效果意义重大, 既能避免患者预后低估而失去积极治疗机会, 又能避免预后高估而出现

可能的过度治疗。因此深入研究HCC分期系统有着重要的临床意义。

3.2 LNM 在 HCC 病理 TNM 分期中的应用价值存在局限性

迄今为止, LNM是TNM分期系统的重要组成部分, 是恶性实体肿瘤手术中一个明确的预后因素。纳入本研究HCC患者TNM分期结果显示, IIIA, IIIB, IIIC期分层OS无差异。但从生存曲线及中位生存时间来观察, IIIC期预后可能优于IIIB期。值得尤为关注的是, 在不同修订版的PLC的TNM分期系统中, LNM是HCC预后不良的重要因素, 视为分期重要标准一直保留。并且第7版TNM分期强调, HCC合并LNM为IVA期。笔者在临床实际中观察到HCC术后伴LNM检测率低^[8], 体会LNM预测HCC预后效能较其他肿瘤局部因素差, 因此需要从新的途径和新的视角探索发现HCC临床分期标准。

3.3 倡导 HCC 的 TNM 病理分期纳入新的肿瘤局部病理因素

TNM分期标准用于评估HCC肝切除或肝移植术后预后的价值目前有争议^[9-10]。研究^[11]表明对于单个, 有肿瘤包膜或假包膜, 无血管侵犯的HCC, 无论肿瘤大小TNM分期往往定义为早期, 肝切除术后预后良好。但Huang等^[12]证实早期HCC肿瘤大小超过5 cm仍然是影响预后的高危因素。

Liu等^[13]则认为孤立性大肝癌实属BCLC中间期并非早期。显然TNM分期肿瘤大小标准目前确有争议。本研究通过SEER数据库发现,对于早期HCC和ICC, TNM分期体系能有效判断肝切除术后预后,但对于进展期HCC和ICC尚不能精准分层来判断预后。Vauthey等^[14]研究强调HCC肿瘤状况和肝功能是影响分期系统的重要因素,提倡HCC分期方法简化。笔者也认为肝癌TNM分期标准“Tumor”所代表的肿瘤局部病理因素的确存在不足:(1)不能全面反映HCC的恶性生物学行为特征;(2)缺乏衡量HCC肿瘤异质性的共性标准;(3)LNM分期标准并不切近HCC实际病理情况。是否需要另外纳入新的病理因素进行HCC分期有待进一步研究予以证实。目前已有研究者通过手术切除HCC生物样本病理分析研究,提出大体分型(单发结节型、结节突起型、结节融合型、浸润型)、肿瘤部位^[15]、出血坏死表型^[8]等均是新发现的HCC独立预后因素。鉴于现有TNM病理分期模式和现状,笔者认为HCC的TNM分期中应该重视并考虑纳入上述特殊病理因素,在未来的研究中可以尝试整合分子病理^[16]和肝功能^[17]纳入HCC临床分期系统,以获得更加优化的预后预测效果。

参考文献

- [1] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18.
- [2] Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5):S5-16.
- [3] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC cancer staging manual: American Joint Committee on Cancer*[M]. 6th edn. Springer: New York, 2002:131-138.
- [4] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. *WHO classification of tumours of the digestive system*[M]. Lyon: IARC Press, 2010:205-227.
- [5] Sakamoto Y, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. *Cancer*, 2016, 122(1):61-70.
- [6] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort[J]. *Hepatology*, 2005, 41(4):707-715.
- [7] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):601-608.
- [8] 陶一明, 王志明. 出血坏死表型肝细胞癌病理特征及预后的前瞻性初步研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1):6-11.
- Tao YM, Wang ZM. Pathologic features and prognosis of hepatocellular carcinoma with hemorrhagic/necrotic phenotype: a prospective preliminary study[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):6-11.
- [9] Chan AC, Fan ST, Poon RT, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system[J]. *HPB*, 2013, 15(6):439-448.
- [10] Henderson J, Sherman M, Tavill A, et al. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement[J]. *HPB*, 2003, 5 (4):243-250.
- [11] Goh BK, Teo JY, Chan CY, et al. Importance of tumor size as a prognostic factor after partial liver resection for solitary hepatocellular carcinoma: Implications on the current AJCC staging system[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(1):89-93.
- [12] Huang WJ, Jeng YM, Lai HS, et al. Tumor size is a major determinant of prognosis of resected stage I hepatocellular carcinoma[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2015, 400(6):725-734.
- [13] Liu PH, Su CW, Hsu CY, et al. Solitary Large Hepatocellular Carcinoma: Staging and Treatment Strategy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155588. doi: 10.1371/ journal. pone. 0155588.
- [14] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6):1527-1536.
- [15] Valenzuela A, Ha NB, Gallo A, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma and poorer overall survival in patients undergoing left-sided compared with right-sided partial hepatectomy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(2):158-164.
- [16] Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (4): 829-840.
- [17] Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, et al. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114 (7): 744-750.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陶一明, 冯铁诚, 王志明. 原发性肝癌患者TNM分期与术后生存关系: SEER数据库分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):952-956. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004
Cite this article as: Tao YM, Feng TC, Wang ZM. Association of TNM stage with postoperative survival in patients with primary liver cancer: an analysis of SEER database[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(7):952-956. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004