

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.02.015

# 原发性肝癌切除术后预后因素的 Cox 模型分析

黄金球<sup>1</sup>, 彭民浩<sup>2</sup>, 邹全庆<sup>2</sup>, 杨定华<sup>2</sup>, 陈 宾<sup>2</sup>, 肖开银<sup>2</sup>

## Cox Model Analysis of Prognostic Factors after Radical Hepatectomy for Primary Hepatocellular Carcinoma

HUANG Jin-qiu<sup>1</sup>, PENG Min-hao<sup>2</sup>, ZOU Quan-qing<sup>2</sup>, YANG Ding-hua<sup>2</sup>, CHEN Bin<sup>2</sup>, XIAO Kai-yin<sup>2</sup>

1. Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Nanhua Hospital Attached to University of South China, Hengyang 421000, China 2. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding Author: PENG Min-hao; E-mail: minhaopeng@yahoo.com.cn

**Abstract: Objective** To evaluate the prognostic factors in hepatocellular carcinoma patients after radical hepatectomy and provide guidance for clinical comprehensive therapy. **Methods** The clinical data of 145 patients with hepatocellular carcinoma treated with radical hepatectomy in the first affiliated hospital of Guangxi medical university from June 2000 to December 2002 were retrospectively analyzed. The univariate analysis were used to determine the possible prognostic factors. Selected key factors were introduced into the Cox proportional hazard model, then multivariate analysis were carried out. **Results** The 1-, 3- and 5-year recurrence rates were 39.3%, 68.3% and 82.8% and their overall survival rates were 76.6%, 39.3% and 24.1%, respectively. The univariate analysis showed that age, tumor capsule formation, tumor capsule invasion, portal vein cancer thrombus, microvessel invasion, tumor diameter and tumor early recurrence were significant prognostic factors. The statistic data in multivariate analysis indicated that tumor early recurrence, portal vein cancer thrombus and micro vessel invasion were independent factors influencing prognosis. **Conclusion** The prognosis of primary hepatocellular carcinoma is determined by major factors including tumor early recurrence, portal vein cancer thrombus and microvessel invasion. Early detection and early standard treatment of HCC are important to improve cancer prognosis.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Hepatectomy; Cox proportional hazard model; Prognosis

**摘要:目的** 探讨影响原发性肝癌切除术后预后因素,为其临床综合治疗及判断预后提供依据。**方法** 回顾性分析广西医科大学第一附属医院经根治性手术切除的 145 例原发性肝癌的临床病理资料,对可能影响预后的各种因素进行单因素分析,将单因素分析中可能影响预后的指标依次引入 Cox 比例风险模型进行多因素分析。**结果** 全组 1、3、5 年复发率分别为 39.3%、68.3% 和 82.8%,总生存率分别为 76.6%、39.3% 和 24.1%。单因素分析显示,年龄、肿瘤包膜形成、肿瘤包膜浸润、门脉癌栓、微血管浸润、肿瘤直径和肿瘤早期复发对预后有影响( $P < 0.05$ )。多因素分析表明肿瘤早期复发、门脉癌栓、微血管浸润为影响肝癌预后的独立因素。**结论** 原发性肝细胞癌的预后是由多种因素决定的,肿瘤早期复发、门脉癌栓、微血管浸润是影响其预后的最主要因素。及早发现、早期规范的治疗是提高肝癌患者预后的关键。

**关键词:** 肝细胞癌; 肝切除术; Cox 比例风险模型; 预后

**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2009)02-0137-03

## 0 引言

根治性切除已成为原发性肝细胞癌(hepatocel-

lular carcinoma, HCC)的首选治疗手段,但其长期的预后仍然较差,5 年生存率仅为 20%~40%。对预后较差的高危病例进行以手术为主的综合治疗有可能改善 HCC 的预后。我们对本院肝胆外科收治的 145 例经根治性切除的 HCC 病例的临床病理因素进行回顾性分析,以期发现影响肝癌切除术后预后的因素,为原发性肝癌的临床综合治疗及判断预后提供依据。

**收稿日期:** 2008-02-19; **修回日期:** 2008-07-25

**作者单位:** 1. 421002 湖南衡阳,南华大学附属南华医院肝胆胰脾外科; 2. 广西医科大学第一附属医院肝胆外科

**通信作者:** 彭民浩, E-mail: minhaopeng@yahoo.com.cn

**作者简介:** 黄金球(1967-),男,博士,副主任医师,主要从事肝胆胰外科和肝脏移植的基础和临床研究

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

收集我院 2000 年 6 月~2002 年 12 月接受根治性切除并具有完整临床病理资料的原发性肝细胞癌 145 例,全部病例均经根治性手术切除,并经病理证实为原发性肝细胞癌。其中,男性 130 例,女性 15 例,男女比为 8.7:1,平均年龄 45.1±11.7 岁。根治性切除的标准是离肿瘤边缘 1 cm 以上,且切缘经病理检查无癌残留。手术方式包括:肝楔性切除 6 例(4.1%),肝段切除 88 例(60.7%),半肝切除 35 例(24.1%),肝三叶切除 16 例(11.1%)。

### 1.2 随诊

随诊采用门诊复查、电话和信件相结合的方式,随诊截止至 2007 年 6 月,平均随诊时间为 48 月,随访率 100%。一般 3~6 月复查肝功能、血甲胎蛋白、腹部 B 超、胸部 X 线片,必要时复查腹部 CT。

### 1.3 方法

对 145 例原发性肝细胞癌病例的 16 项临床病理因素进行分析,主要包括年龄、性别、肝功能 Child 分级、肝病背景、术前 AFP、癌灶直径、癌灶数目、肿瘤包膜、血管侵犯、肿瘤分化程度、手术方式和是否早期复发等。

### 1.4 统计学方法

生存时间以手术日至末次随访时间为准。将全部临床病理资料输入计算机,进行单因素和 Cox 模型多因素分析,利用 Kaplan-meier 方法计算术后 1、3、5 年生存率。统计学分析使用 SPSS 13.0 版本(ENTER 法)。P<0.05 为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后复发率和生存率

全组中位复发时间为 24 月,中位生存时间为 34 月,1、3、5 年复发率分别为 39.3%、68.3% 和 82.8%,1、3、5 年生存率分别为 76.6%、39.3% 和 24.1%,本组患者的生存曲线见图 1。

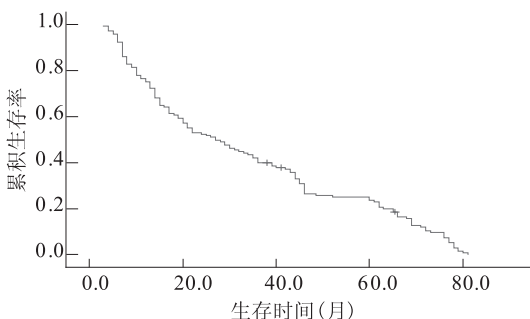


图 1 本组患者的生存曲线

Fig 1 Survival curve for all patients

### 2.2 影响预后的单因素分析

年龄、肿瘤包膜形成、肿瘤包膜浸润、门脉癌栓、微血管浸润、肿瘤直径和肿瘤早期复发对预后有影响,而性别、术前 ALT、术前 AFP、肝功能 Child-pugh 分级、HbsAg 阳性、肝硬化、癌灶数目、肿瘤 Edmond-steiner 分级和是否解剖性肝切除与预后无关,见表 1。

表 1 单因素 Cox 模型分析结果

Tab 1 Univariate analysis of prognostic factors using Cox proportional hazard model

Risk factors	Regression coefficient	Standard error	Wald value	P	Hazard ratio
Sex	0.215	0.426	0.255	0.614	1.240
Age	-0.020	0.010	4.143	0.042	0.980
Preop ALT	0.000	0.001	0.304	0.581	1.000
Preop AFP	0.000	0.000	0.342	0.558	1.000
Child-pugh grades of liver function	0.032	0.429	0.006	0.940	1.033
HbsAg positive	-0.009	0.394	0.001	0.981	0.991
Liver cirrhosis	0.586	0.316	3.444	0.063	1.797
Single lesion/multiple lesions	0.200	0.123	2.650	0.104	1.221
Tumor diameter (>5 cm)	0.045	0.028	6.619	0.011	5.541
Tumor capsule formation	-1.039	0.246	17.769	0.000	0.354
Tumor capsule invasion	0.665	0.268	6.170	0.013	1.944
Portal vein tumor thrombi	1.643	0.441	13.858	0.000	5.169
Microvessel invasion	0.801	0.326	6.018	0.014	2.227
Edmond-steiner classification	0.341	0.176	3.781	0.052	1.407
Tumor early recurrence (within one year)	3.445	1.007	11.702	0.001	31.335
Anatomic hepatectomy	0.265	0.242	1.197	0.274	1.304

### 2.3 影响预后的 Cox 模型多因素分析

肿瘤微血管浸润、门脉癌栓和肿瘤早期复发对预后有显著的影响,见表 2。

表 2 多因素 Cox 模型分析结果

Tab 2 Multivariate analysis prognostic factors using Cox proportional hazard model

Characteristic	Regression coefficient	Standard error	Wald value	P	Hazard ratio
Microvessel invasion	0.706	0.251	5.786	0.018	2.169
Portal vein tumor thrombi	1.126	0.444	6.431	0.011	3.082
Tumor early recurrence	3.212	1.010	10.117	0.001	24.836

## 3 讨论

我们的单因素分析表明,年龄、肿瘤包膜形成、肿瘤包膜浸润、门脉癌栓、微血管浸润、肿瘤直径和肿瘤早期复发对预后有影响。由于单因素分析方法无法控制混杂因素的影响,有可能削弱或增强观察指标对肝癌预后的作用强度,甚至出现假阳性或假

阴性结果,本研究进一步做了多因素分析,结果表明,肿瘤微血管浸润、门脉癌栓和肿瘤早期复发是影响肝癌预后的独立因素。

肝癌切除术后复发是治疗失败的最主要原因,术后 5 年的复发率高达 60%~100%,即便是小肝癌切除术后复发率也达 35.4%~45.3%<sup>[1-2]</sup>。本研究证实,无早期复发的 HCC 患者的生存率为一年内早期复发者的 24.836 倍,提示肿瘤早期复发是影响肝癌预后的最关键因素。一般认为,早期复发是因肝内转移所致。由于手术时肿瘤肝内微转移已经存在,只是术前的影像学检查和术中探查未能发现而遗漏切除。另外,肝切除后的肝再生过程会加快潜在的微转移的生长而促使肿瘤复发<sup>[3]</sup>。

许多研究亦表明门脉癌栓形成是影响预后的重要因素,门脉系统受累是肿瘤肝内复发的重要机制。我们的资料也提示,门脉癌栓和微血管浸润是影响肝癌预后的独立因素,这说明尽管手术已切除肿瘤,但肿瘤细胞已经沿血管播散至肝内外,并继续发展,形成复发转移灶而影响预后。

肿瘤大小反映了肿瘤的负荷程度,很多研究指出大肝癌切除术后预后较差。然而,本研究中,虽然单因素分析显示肿瘤直径是影响肝癌切除术后的高危因素,但多因素分析却显示肿瘤直径并非影响肝癌预后的独立因素。产生这一结果的原因可能是,在多因素分析中,肿瘤直径对于预后因素的影响已经包括在肿瘤的早期复发这一因素之内。因为大的肿瘤在手术切除时经常存在超越其切缘的微转移。Lai 等研究也发现<sup>[4]</sup>,在肿瘤直径 >4 cm、肿瘤多发及有血管侵犯时,常能发现距离原发肿瘤较远的肿瘤微卫星灶,而导致肿瘤的根治性切除的可能性大为降低,容易复发而影响预后。

本组病例的 1、3、5 年生存率较国内同行报道的为低<sup>[5]</sup>,究其原因可能在于,本组病例大肝癌居多,容易早期复发(一年内复发率 39.3%)而影响预后。再者,广西属于欠发达地区,大部分患者经济承受能力差,一旦出现复发,患者大多选择放弃治疗。而复

发后视情况给予再次、三次或四次手术<sup>[6]</sup>或者术后经肝动脉灌注化疗栓塞联合门静脉化疗有可能改善患者的预后<sup>[7]</sup>。本组一例患者手术后 8 月复发,后经 1 次射频消融及两次手术切除治疗,至今已健康存活 38 月。另有两例患者均于肝癌切除后半年内复发,后接受了拯救性肝移植,至今已分别健康生存 41 月和 46 月。鉴于切除后复发是肝癌的一大生物学特性,在经济条件许可的情况下,对肝癌的复发仍宜给予积极的治疗,以最大限度地改善患者的预后。

总之,肝细胞癌的预后是由多种因素决定的,手术后早期复发、门脉癌栓、微血管浸润是影响预后的最主要因素。这些因素多为肿瘤进展期的表现,因此早期发现、早期治疗是提高肝癌患者的重要途径。对于存在高危因素的病人,应加强随访和辅助治疗,及早发现肿瘤的复发和转移,以便提供再次治疗的机会,从而改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2000, 232(1): 10-24.
- [2] Fan ST, Ng IO, Poon RT, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: The surgeon's role in long-term survival[J]. *Arch Surg*, 1999, 134(10): 1124-1130.
- [3] Picardo A, Karpoff HM, Ng B, et al. Partial hepatectomy accelerates local tumor growth: potential roles of local cytokine activation[J]. *Surgery*, 1998, 124(1): 57-64.
- [4] Lai EC, You KT, Ng IO, et al. The pathological basis of resection margin for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 1993, 17(6): 786-790.
- [5] 高纪东, 邵永孚, 吴健雄, 等. 肝细胞癌肝切除术后预后影响因素分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2005, 11(8): 515-517.
- [6] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2003, 238(5): 703-710.
- [7] Li Q, Wang J, Sun Y, et al. Postoperative transhepatic arterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: a randomized study with 131 cases[J]. *Dig Surg*, 2006, 23(4): 235-240.

[编辑:安 凤;校对:刘红武]