

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.11.14

168 例晚期肝癌伴不同部位肿瘤转移患者生存分析

康成慧， 黄元龙

(阿坝藏羌自治州州人民医院 消化内科,四川 阿坝州,624000)

摘要:[目的]分析 168 例晚期肝癌伴不同部位转移的生存情况。[方法]回顾性分析 2010 年 1 月~2013 年 12 月期间我院收治的 168 例晚期肝癌患者,所有患者均伴不同部位转移,根据患者单器官转移、多器官转移、转移部位不同,分析 1 年生存率和平均生存时间的组间差异,采用 Cox 模型进行多因素预后分析,以了解不同部位转移灶对晚期肝癌患者生存情况的影响。[结果]168 例患者平均生存时间为(13.1±1.28)个月。单因素分析结果显示年龄≥60 岁、多器官转移、有不良嗜好、甲胎蛋白(AFP)≥400 ng/ml、肿瘤直径≥5 cm、病理分型为混合型肝癌的患者平均生存时间分别为(12.5±0.9、9.4±0.9、11.7±1.3、11.7±1.4、12.6±1.1 和 11.5±1.3)个月,均短于<60 岁、单器官转移、无不良嗜好、AFP<400 ng/ml、肿瘤直径<5 cm、病理分型为肝细胞癌和胆管细胞癌的患者(13.5±1.3、14.0±1.7、13.8±1.5、13.9±1.8、13.8±1.3、13.1±1.6 和 13.3±1.7)个月(均 $P<0.05$)。多器官转移 1 年生存率为 31.3%,低于单器官转移患者 55.9%($P<0.05$)。单器官转移生存分析显示,骨转移患者 1 年生存率最低,为 25.0%,其次为肺转移患者 34.8%,肝内转移患者 1 年生存率最高,为 69.6%($P<0.05$);骨转移患者平均生存时间最短,为(7.8±1.5)个月,其次为肺转移患者(8.6±1.1)月,肝内转移患者 1 年生存率最高,为(16.5±2.1)个月($P<0.05$)。多器官转移生存分析显示伴肺转移 1 年生存率为 21.1%,低于未无肺转移 46.2%,伴骨转移 1 年生存率为 16.7%,低于无骨转移 1 年生存率 40.0%;伴肺转移平均生存时间为(8.1±1.1)个月,短于无肺转移(11.1±1.9)个月($P<0.05$),伴骨转移平均生存时间为(7.2±1.4)个月,短于无骨转移(10.7±1.5)个月($P<0.05$)。多因素统计显示伴肺转移、伴骨转移和 AFP 水平影响晚期肝癌患者预后。[结论]对晚期肝癌伴不同部位转移患者,单器官转移中肝内转移的预后最好,骨转移和肺转移预后最差,多器官转移中伴骨转移和肺转移预后为最差。

关键词:晚期肝癌;肝癌转移;生存时间

中图分类号:R735.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2017)11-0862-05

Survival analysis of 168 patients with advanced liver cancer

KANG Cheng-hui, HUANG Yuan-long

(Department of Gastroenterology, Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture People's Hospital of Sichuan, ABA 624000, China)

Corresponding author: KANG Cheng-hui, E-mail: muvx78q@163.com

Abstract: [Objective] To analyse the survival analysis of 168 patients with advanced liver cancer. Methods 168 patients with advanced liver cancer from January 2010 to December 2013 were analyzed. 1 year survival rate and mean survival time among the groups were analyzed according to the single organ metastasis or multiple organ metastasis and different metastatic sites. Multivariate prognostic analysis was performed using the Cox model to analyze the prognostic factors in patients with advanced liver cancer. [Results] The average survival time of 168 patients was (13.1±1.28) months. Univariate analysis revealed that mean survival time of patients with over 60 years, multiple organ metastasis, bad habits, alpha fetoprotein (AFP) ≥400 ng/ml, tumor diameter ≥5 cm and mixed hepatocellular carcinoma were (12.5±0.9, 9.4±0.9, 11.7±1.3, 11.7±1.4, 12.6±1.1 and 11.5±1.3) months, were shorter than that of the other group (13.5±1.3, 14.0±1.7, 13.8±1.5, 13.9±1.8, 13.8±1.3, 13.1±1.6 and 13.3±1.7) months (all $P<0.05$). 1 year survival rate of patients with multiple organ metastases was 31.3%, which was lower

than single organ metastasis 55.9% ($P < 0.05$). Single organ metastasis survival analysis showed 1 year survival rate of patients with bone metastases was 25.0%, lower than lung metastasis 34.8% and patients with intrahepatic metastasis was the highest, which was about 69.6% ($P < 0.05$). Mean survival time of patients with bone metastasis was (7.8 ± 1.5) months, which was shorter than lung metastasis (8.6 ± 1.1) months. The 1 year survival rate of patients with intrahepatic metastasis was the highest, which was (16.5 ± 2.1) months ($P < 0.05$). Multiple organ survival analysis 1 year survival rate of pulmonary metastasis was 21.1%, which was lower than that of patients without pulmonary metastasis 46.2%, bone metastasis was 16.7%, which was lower than that of patients without bone metastasis 40.0%; Mean survival time of patients with lung metastasis was (8.1 ± 1.1) months, which was shorter than that of patients without pulmonary metastasis (11.1 ± 1.9) months ($P < 0.05$), bone metastasis was (7.2 ± 1.4) months, which was shorter than that of patients without bone metastasis (10.7 ± 1.5) months ($P < 0.05$). Multivariate statistical analysis showed that lung metastasis, bone metastasis and AFP level influenced prognosis of advanced liver cancer. [Conclusion] For patients with advanced liver cancer, the prognosis of intrahepatic metastasis is the best, bone metastasis and lung metastasis were the worst. The prognosis of multiple organ metastases with bone metastasis and lung metastasis was the worst.

Key words: advanced liver cancer; hepatocellular carcinoma; survival time

肝癌是呈世界性多发的消化系统恶性肿瘤,而我国则是肝癌高发地区,年发病人数在 12 万~45 万,每年死于肝癌的患者则达 10 万人^[1]。肝癌具有发病隐匿、无典型症状等特点,初诊时 70% 以上患者已失去手术机会,而接受手术的肝癌患者肿瘤残余发生率也高达 35%~55%^[2-3]。研究发现,单一治疗方式改善晚期肝癌患者预后效果较差,多推荐综合疗法以延长患者生存期。然而,伴随有肝外转移的肝癌患者即使接受综合治疗,其中位生存时间也低于 9 个月^[4]。既往研究认为手术切除和肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)等是主要的治疗手段^[5]。尽管治疗技术和多种治疗方法不断应用,肝癌患者 5 年生存率仍不容乐观。目前,多项研究认为晚期肝癌患者肿瘤转移部位不同可能是影响肝癌患者预后的主要因素。近年来,国内外学者就肿瘤不同部位转移对肝癌患者预后的影响进行了深入分析,但研究结果仍存在一定的差异。本研究回顾性分析了不同部位肿瘤转移晚期肝癌患者的生存情况,以期总结其病情特点,为临床合理制定综合治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月~2013 年 12 月我院收治的 168 例晚期肝癌患者,男 109 例,女 59 例;年龄 (56.9 ± 6.4) 岁。符合《原发性肝癌规范化病理诊断方案的专家共识》^[6] 诊断标准。均无合并其他部位原发肿瘤病灶,无严重基础疾病,如糖尿病、肺结核、自身免疫性疾病等,已无法实施手术切除。原发病灶直径为 (5.5 ± 1.2) cm,肿瘤 TNM 分期为 III 期患者 73

例,IV 期患者 95 例;KPS 评分 (65.5 ± 5.0) 分;肝细胞癌患者 115 例,胆管细胞癌患者 47 例,混合型肝癌患者 6 例;单器官转移 136 例,分别为肝内转移 79 例,肺转移 23 例,骨转移 12 例,脑转移 8 例,肾上腺转移 7 例,其他部位转移 7 例,多器官转移 32 例,分别为肝合并肺转移 5 例,肝合并骨 3 例,肝合并肺、骨转移 3 例,肺合并骨转移 4 例,肺合并脑转移 5 例,肺合并肾上腺、骨转移 2 例,患者均进行保肝、营养输送、TACE 等治疗手段。单器官转移是指只有肝内转移或者肝内未发生转移病灶,病灶在肝外某个器官发生转移。多器官转移的情况如下:①肝内转移合并肝外一个或多个组织发生转移;②肝内未发生转移病灶,肝外两个或以上组织发生转移。不良嗜好包括抽烟史和酗酒史。

1.2 方法

使用德国西门子 SpiritCT 检查肝癌转移病灶和病灶直径。采用化学发光法检测血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)(大庆麦伯康生物技术有限公司),使用设备为南昌高腾科技有限公司 CS-6400 全自动生化分析仪。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 版分析软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验,生存率采用百分比表示,采用 Log-rank 检验差异性,多因素预后分析采用 Cox 模型分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同部位肿瘤转移患者生存率比较

168 例患者平均生存时间为 (13.1 ± 1.28) 个

月。单因素分析结果显示年龄 ≥ 60 岁和存在多器官转移患者生存时间缩短($P<0.05$,表 1)。

因素还太少,HBsAg、AFP、肿瘤大小、Admen-son 分级、TNM 分期、门静脉癌栓等。

表 1 168 例晚期肝癌伴不同部位肿瘤转移患者生存率比较				
分类	例数	生存时间/月	$t/x^2/f$ 值	P 值
性别			2.182	0.198
男	109	12.9 $\pm$ 1.8		
女	59	13.5 $\pm$ 1.5		
年龄/岁			5.482	0.041
≥ 60	67	12.5 $\pm$ 0.9		
< 60	101	13.5 $\pm$ 1.3		
KPS 评分			2.082	0.201
≥ 70	74	13.4 $\pm$ 1.6		
< 70	94	12.9 $\pm$ 1.5		
肿瘤家族史			0.375	0.634
有	23	13.0 $\pm$ 1.1		
无	145	13.1 $\pm$ 1.2		
多器官转移			14.803	0.000
有	32	9.4 $\pm$ 0.9		
无	136	14.0 $\pm$ 1.7		
不良嗜好			7.297	0.031
有	56	11.7 $\pm$ 1.3		
无	112	13.8 $\pm$ 1.5		
AFP/(ng/ml)			8.229	0.021
< 400	107	13.9 $\pm$ 1.8		
≥ 400	61	11.7 $\pm$ 1.4		
TNM 分期			1.616	0.211
III 期	73	13.3 $\pm$ 1.7		
IV 期	95	12.9 $\pm$ 1.5		
肿瘤直径/cm			6.465	0.036
< 5	71	13.8 $\pm$ 1.3		
≥ 5	97	12.6 $\pm$ 1.1		
病理分型			22.690	0.000
肝细胞癌	115	13.1 $\pm$ 1.6		
胆管细胞癌	47	13.3 $\pm$ 1.7		
混合型肝癌	6	11.5 $\pm$ 1.3		

2.2 单器官转移和多器官转移患者生存率比较

单器官转移患者 1 年生存率高于多器官转移患者($P<0.05$),单器官转移患者平均生存时间长于

多器官转移患者($P<0.05$),表 2。

表 2 单器官转移和多器官转移患者生存率比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	1 年生存率/%	平均生存时间/月
单器官转移组	136	76(55.9) ¹⁾	14.0 $\pm$ 3.1 ¹⁾
多器官转移组	32	10(31.3)	9.4 $\pm$ 2.5

与多器官转移组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.3 136 例晚期肝癌伴单个器官肿瘤转移患者生存情况分析

骨转移患者生存时间最短,其次是肺转移患者,患者 1 年生存率最高,生存时间也最长,表 3。其他器官包括胰腺 3 例、腹膜后淋巴结 2 例、锁骨上淋巴结 2 例。

表 3 136 例晚期肝癌伴单个器官转移患者生存率和生存期比较

部位	例数	1 年生存率/%	生存时间/月
肝	79	55(69.6)	16.5 $\pm$ 2.1
肺	23	8(34.8) ¹⁾	8.6 $\pm$ 1.1 ¹⁾
骨	12	3(25.0) ¹⁾	7.8 $\pm$ 1.5 ¹⁾
脑	8	4(50.0)	14.8 $\pm$ 1.3
肾上腺	7	3(42.9)	13.2 $\pm$ 1.7 ¹⁾
其他	7	3(42.9)	14.0 $\pm$ 1.8

与肝转移比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.4 32 例晚期肝癌伴多器官转移

生存分析结果显示多器官转移中伴肺转移和骨转移的患者生存时间均短于无肺转移和骨转移的患者($P<0.05$),有无伴肝内转移的患者生存时间差异无统计学意义($P>0.05$),表 4。

表 4 32 例晚期肝癌伴多器官转移患者生存率和生存期比较

部位		例数	1 年生存率/%	平均生存时间/月
肝转移	有	11	3(27.3)	8.7 $\pm$ 1.5
	无	21	7(33.3)	9.7 $\pm$ 1.7
肺转移	有	19	4(21.1)	8.1 $\pm$ 1.1 ¹⁾
	无	13	6(46.2)	11.1 $\pm$ 1.9
骨转移	有	12	2(16.7)	7.2 $\pm$ 1.4 ²⁾
	无	20	8(40.0)	10.7 $\pm$ 1.5

与无肺转移比较,¹⁾ $P<0.05$;与无骨转移比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.5 影响晚期肝癌患者生存的 Cox 模型分析

将单因素中统计值有意义的因素、肝转移、肺转移和骨转移进行多因素统计分析,最终显示肺转移、骨转移和 AFP 水平是影响晚期肝癌患者生存期的独立危险因素,表 5。

表 5 影响 168 例晚期肝癌患者生存的 Cox 模型				
	β	RR	95%CI	P 值
年龄	0.216	0.813	0.527~1.206	0.368
多器官转移	0.159	1.746	0.813~1.712	0.147
肝转移	0.043	0.915	0.564~1.450	0.751
肺转移	0.782	2.067	1.451~3.012	0.013
骨转移	0.369	1.493	1.068~1.869	0.000
不良嗜好	0.206	1.198	0.798~1.902	0.264
AFP(ng/ml)	0.305	1.205	0.942~1.552	0.019
肿瘤直径(cm)	0.284	1.007	0.893~1.716	0.086
病理分型	0.337	0.864	0.783~0.991	0.217

3 讨论

肝癌作为治疗难度大的恶性肿瘤,5 年生存率一直徘徊在 15%以下,而伴有单器官或多器官转移的肝癌患者 5 年生存率更低^[7-8]。临床上对原发性肝癌的预后因素及生存质量影响因素均有较多研究,但对伴有不同部位转移的肝癌患者的生存分析研究较少。本研究结果显示伴有器官转移的肝癌对患者预后后有显著影响,而肝癌转移累及多器官时患者预后较单器官转移患者差,单器官转移中以骨转移及肺转移预后最差,以脑转移预后最好,而皮肤等部位转移对肝癌患者预后无明显影响。

与大多数肿瘤类似,肝癌的转移途径也以血行及淋巴为主,而种植转移罕见,因肝癌的血供特殊性其转移常表现有一定器官选择性^[9-10]。本研究结果显示 168 例晚期肝癌患者伴有肝内转移的有 79 例比例最高,此结果与大多数研究结果类似,分析原因可能与肝脏血窦众多,致使肝脏肿瘤肝内转移途径丰富有关^[11-12]。既往研究认为骨、肺为除肝内转移外肝癌最常见转移部位^[13],本研究结果显示 168 例晚期肝癌患者有 23 例患者出现肺转移,12 例患者出现骨转移,此结果与李彦杰等^[14]的研究结果相符合。一般认为多器官转移可能是肝癌预后差的重要因素之一^[15]。本次研究结果发现伴有肺或骨的多器官转移肝癌患者预后最差,其中伴有骨转移的肝癌患者中位生存时间仅 7.2 个月,明显低于无骨转移的肝癌患者。另结果发现肝癌患者出现肝内转移时其中位生存时间缩短,但与未合并肝内转移

的肝癌患者相比较,差异无显著性,提示肝内转移可能对肝癌患者预后无明显影响。

既往研究认为骨转移在多种恶性肿瘤中较常见,Regel 等^[16]报道发现晚期肝癌患者出现骨转移的比例在 15%-35%,本研究数据显示 168 例晚期肝癌有 12 例患者出现骨转移,骨转移比例低于 Regel I 等的报道,分析原因可能与抽查样本患者不同肿瘤分期有关。有研究认为合并有骨转移的患者生存期较肝转移的患者长,并指出其生存期长与大多数患者接受骨肿瘤治疗有关。本研究数据显示伴骨转移的肝癌患者中位生存时间短于伴肝内转移的肝癌患者,分析其原因可能主要与肝内转移途径多且肝内转移不涉及肝外器官有关。肺转移是另一影响肝癌患者预后的重要因素,宋泽等^[17]研究发现晚期肝癌患者 15%~45%的患者可能存在单肺或双肺转移。本研究数据也显示肺转移为肝癌患者肝外转移的第一大器官,且患者中位生存时间略优于肝癌骨转移者,显著低于肝内转移或其他器官转移者。本研究数据发现肝癌患者即使出现脑转移其中位生存时间也并未明显缩短,提示脑转移并无明显影响晚期肝癌患者预后。邱书琚等^[18]也报道肝癌患者出现脑转移时除可能带来压迫症状外,并无明显症状,并指出血脑屏障的存在可能是脑转移了癌灶对肝癌患者影响较少的主要原因之一。本研究发现在 2 个或 2 个以上的多器官转移中,合并有脑转移对肝癌患者预后无影响,一方面与血脑屏障的存在关系密切,另一方面可能与脑转移瘤在早期即可引起颅压增加、压迫等症状,从而引起患者重视及治疗有关^[19-20]。本研究另发现肝癌患者伴皮肤转移、肾上腺、脾脏等部位转移时多患者预后影响较小,可能与以上器官均不是影响患者生命的重要器官有关。通过 Cox 模型对多器官转移、肝转移、肺转移和骨转移等因素进行统计分析,最终显示肺转移和骨转移是影响晚期肝癌患者生存期的独立危险因素,而多器官转移虽然显著影响肝癌患者预后却并不是肝癌患者预后的独立危险因素。

本次研究属于回顾性研究,对于接受不同治疗方案、患者经济、教育等因素差异对晚期肝癌患者预后的影响并未纳入统计,因此结果必然存在一定偏倚。本研究结果显示骨及肺转移对肝癌患者预后影响最大,而一旦出现多器官转移时患者中位生存时间均显著下降。

参考文献

[1] 张思维,郑荣寿,李霓,等.中国肝癌发病的趋势分析和预测[J].中华预防医学杂志,2012,46(7):587-592.

- [2] 张志伟. 我国开展肝癌多学科团队诊疗模式的困难与对策[J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(4):243-244.
- [3] Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. [J]Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(11):656-657.
- [4] 李涛, 智绪亭, 周建伟, 等. 小剂量阿司匹林协同干扰素- α 抑制肝细胞肝癌生长转移的实验研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(1):50-53.
- [5] Kohles N, Nagel D, Jüngst D, et al. Prognostic relevance of oncological serum biomarkers in liver cancer patients undergoing transarterial chemoembolization therapy. [J]Tumor Biology, 2012, 33(1):33-40.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化病理诊断方案的专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(3):271-273.
- [7] 刘新疆, 王滨. 肝癌转移复发监测:磁共振扩散加权成像与外周血分子生物学技术研究进展[J]. 磁共振成像, 2012, 3(6):471-477.
- [8] Altekruse SF, Henley SJ, Cucinelli JE, et al. Changing hepatocellular carcinoma incidence and liver cancer mortality rates in the United States. [J]Am J Gastroenterol, 2014, 109(4):542-543.
- [9] 戴朝六, 贾昌俊. 具高转移风险肝癌的预测及其多学科综合治疗方式优化选择[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(6):630-636.
- [10] Yamashita T. Liver cancer: progress in diagnosis and treatments. Topics; VI. Progress in treatments of liver cancer; 5. Chemotherapy. [J] Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2014, 103(1):102-103.
- [11] 徐国斌, 易广新, 熊斌, 等. 原发性肝癌术后早期肝内复发转移 36 例的介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(4):325-328.
- [12] Trump DL, Fahnestock R, Cloutier CT, et al. Anaerobic liver abscess and intrahepatic metastases. A case report and review of the literature[J]. Cancer, 2015, 41(2):682-686.
- [13] Mazzolini G, Ochoa MC, Morales-Kastresana A, et al. The liver, liver metastasis and liver cancer: a special case for immunotherapy with cytokines and immunostimulatory monoclonal antibodies. [J]Immunotherapy, 2012, 4(11):1081-1085.
- [14] 李彦杰, 马毅, 郭志勇, 等. 肝癌肝移植术后复发和转移特点及预后因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(8):655-658.
- [15] 吕菁菁, 罗志彬. 晚期原发性肝癌的姑息治疗[J]. 重庆医学, 2016, 45(15):2142-2144.
- [16] Regel I, Eichenmüller M, Joppien S, et al. IGFBP3 impedes aggressive growth of pediatric liver cancer and is epigenetically silenced in vascular invasive and metastatic tumors. [J]Molecular Cancer, 2012, 11(1):9-12.
- [17] 宋泽, 李虹, 齐翰, 等. CT 导向下微波消融治疗肝癌肺转移瘤的疗效[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1):57-60.
- [18] 邱书琚, 曾昭冲, 陈坚, 等. 肝细胞肝癌脑转移临床特性和预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(24):1924-1927.
- [19] 吴照宇. 中、晚期肝癌介入治疗预后的影响因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4):427-429.
- [20] 於雷, 樊嘉, 周俭. 肝癌肝移植术后复发转移的分子机制及防治. [J]实用器官移植电子杂志, 2013, 4(1):50-55.