

微血管侵犯对单发性小肝癌患者预后的影响

邹国华¹,代春²

(1. 深圳市龙华区人民医院民治社康中心,广东 深圳 518000;

2. 达州职业技术学院附属医院,四川 达州 635000)

摘要:目的 探讨微血管侵犯对术后单发性小肝癌患者预后及生存率的影响。**方法** 选择达州职业技术学院附属医院 2011 年 1 月至 2014 年 1 月期间接受手术治疗的 80 例单发性小肝癌患者,对其临床资料进行回顾性分析,有微血管侵犯的 35 例为观察组,无微血管侵犯的 45 例为对照组。对所有患者进行术后跟踪随访 3 年,比较两组患者临床病理特征,无瘤生存率和总生存率,采用 COX 风险回归模型对影响生存率的因素进行分析。**结果** 两组患者在年龄、性别、是否乙肝感染、是否肝硬化、Child-pugh 分级、甲胎蛋白、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素水平和肿瘤直径均差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者 3 年无瘤生存率(60.00% vs. 75.56%)和总生存率(65.71% vs. 77.78%)均略低于对照组患者,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。观察组患者 3 年内的复发率为 34.29%,明显高于对照组患者的 13.33%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.956, P = 0.026$)。COX 风险回归模型显示,微血管侵犯和肿瘤直径大小是影响患者术后生存的危险因素。**结论** 单发性小肝癌术后患者发生微血管侵犯不利于患者的预后,可能增加患者复发概率,降低患者生存率,应在临床治疗中慎重对待。

关键词:小肝癌;单发;微血管侵犯;生存率;复发;影响因素;预后

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.017

Effect of microvascular invasion on the prognosis of patients with single small hepatocellular carcinoma after resection

ZOU Guohua¹, DAI Chun²

(1. Minzhi Social Security Center, People's Hospital of Longhua District, Shenzhen, Guangdong 518000, China;

2. Affiliated Hospital of Dazhou Vocational and Technical College, Dazhou, Sichuan 635000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of microvascular invasion on the prognosis and survival of patients with single small hepatocellular carcinoma after resection. **Methods** Eighty patients with single small hepatocellular carcinoma undergoing surgical treatment from January 2011 to January 2014 in the Affiliated Hospital of Dazhou Vocational and Technical College were enrolled in the study, whose clinical data were retrospectively analyzed. Among 80 patients, 35 cases with microvascular invasion were selected as the observation group, and the other 45 cases without microvascular invasion were selected as the control group. All patients were followed up for 3 years. The clinical pathological characteristics, disease-free survival and overall survival were compared between the two groups, and the Cox proportional hazards regression model was used to analyze the possible influence factors that affecting survival. **Results** The results of clinical and pathological characteristics in both groups showed that there were no statistically significant differences in age, gender, HBV infection, liver cirrhosis, Child-Pugh score, AFP, ALT, total bilirubin level and the tumor diameter between the two groups ($P > 0.05$). The three-year disease-free survival rate (60.00% vs. 75.56%) and overall survival rate (65.71% vs. 77.78%) in the obser-

[6] 史劲松,徐河,江宏兵. 下颌骨髁状突骨折 179 例临床分析[J]. 口腔医学,2013,33(9):584-586.

[7] VESNAVER A, AHČAN U, ROZMAN J. Evaluation of surgical treatment in mandibular condyle fractures [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2012, 40(8):647-653.

[8] SHARIF MO, FEDOROWICZ Z, DREWS P, et al. Interventions for the treatment of fractures of the mandibular condyle [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(4):CD006538.

[9] Fonseca RJ. Oral and maxillofacial trauma (Second Edition) [M]. W. B. Saunders Company, 1997:527

[10] 张志远,俞光岩. 口腔颌面外科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2012:254.

[11] XIN P, JIANG B, DAI J, et al. Finite element analysis of type B condylar head fractures and osteosynthesis using two positional screws [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014, 42(5):482-488.

[12] 王美青,何三纲. 口腔解剖生理学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2013:117.

[13] 张玲阁,龙星,邓末宏,等. 下颌骨髁状突骨折术后并发症的临床研究[J]. 口腔医学研究,2016,32(11):1183-1187.

[14] HOU J, CHEN L, WANG T, et al. A new surgical approach to treat medial or low condylar fractures: the minor parotid anterior approach [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014, 117(3):283-288.

(收稿日期:2017-10-09,修回日期:2018-01-04)

vation group were slightly lower than those in the control group, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). The recurrence rate in the observation group (34.29%) was significantly higher than that in the control group (13.33%); the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.956, P = 0.026$). The COX proportional hazards regression model showed that microvascular invasion and tumor size were the risk factors for postoperative survival. **Conclusion** Microvascular invasion is not conducive to the prognosis of patients with single small hepatocellular carcinoma after surgery, which may increase the risk of tumor recurrence and reduce the survival rate of patients. Therefore, it needed to be treated with caution clinically.

Key words: Small hepatocellular carcinoma; Single; Microvascular invasion; Survival rate; Recurrence; Influence factor; Prognosis

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,居于恶性肿瘤排行榜第五位,肿瘤相关死亡原因第三位,全世界每年大约有 626 000 例新发病例产生,且发病率仍呈现逐年上升趋势^[1-2]。肝癌在我国发病率及病死率均较高,我国发病人数占全球发病人数的半数以上,在肿瘤相关死亡原因中居第二位,仅次于肺癌^[3]。小肝癌是指无明显临床症状的早期肝癌,单个癌结节的最大直径不超过 5 cm;多个癌结节数目不超过 2 个,其最大直径总和应小于 5 cm。由于小肝癌的恶性程度较低,且具有膨胀性生长和浸润性生长的特点,早期治疗效果较好^[4]。随着超声、CT 和磁共振成像等影像学技术的进展及甲胎蛋白 (AFP) 等肿瘤标志物的应用,目前临床上对于小肝癌的检出率逐渐增高^[5]。有研究指出,微血管侵犯是影响肝癌预后的重要因素,微血管侵犯可以作为判断肝癌预后的一个重要指标^[6-8]。Lim 等^[9]研究显示,微血管侵犯在预测肝癌术后复发方面比 Milan 标准更加可靠。Sumie 等^[10]研究发现,合并有微血管侵犯的患者 3 年的无瘤生存率为 27.7%,明显低于不合并微血管侵犯患者的 62.5%。Goh 等^[11]对多发性肝细胞癌手术切除后患者进行研究,结果显示微血管侵犯的出现及癌结节的数目对患者预后的预测要优于肿瘤体积大小。但是国内对于小肝癌的研究较少^[12-13],本研究拟探讨微血管侵犯对单发性小肝癌疗效的影响,以期对单发性小肝癌预后的评估提供指导意见。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择达州职业技术学院附属医院 2011 年 1 月至 2014 年 1 月接受手术切除治疗的 80 例单发性小肝癌患者,对其一般资料进行回顾性分析并进行术后跟踪随访调查。其中男性 52 例,女性 28 例;年龄 (49 ± 8) 岁,年龄范围为 36 ~ 78 岁;Child-pugh 分级:A 级 62 例,B 级 15 例,C 级 3 例。纳入标准:(1) 患者确诊为单发性小肝癌;(2) 住院期间行肝切除术;(3) 临床及术后病理资料完整;(4) 术后病理结果显示单发性癌结节,且其直径 ≤ 5 cm;(5) 无其他严重并发症出现;(6) 由同一组

医生进行诊断及治疗;(7) 本研究经过达州职业技术学院附属医院伦理委员会同意,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 分组 将有微血管侵犯的 35 例患者为观察组,没有微血管侵犯的 45 例患者为对照组。微血管侵犯依据病理检查确诊,手术切除标本经甲醛固定,石蜡包埋,切片,常规 HE 染色,光学显微镜下观察,小静脉(中央静脉、门静脉、包膜小静脉)内漂浮有成团癌细胞,周边有血管内皮环绕。即有镜下癌栓且肉眼见不到癌栓确诊为微血管侵犯。所有切片均由 2 名有丰富临床经验的病理医师确认,如有异议,请第 3 位病理医师确认诊断。

1.3 术后随访 通过打电话对患者进行术后随访,电话不能联系到的患者通过邮件随访,删除未能随访到的患者。详细了解并记录患者出院后的无瘤生存情况、复发情况以及死亡人数。将患者第一次复发时间及死亡时间进行记录,并查阅患者在院内的电子病历进行核实。随访时间截止到 2017 年 1 月 1 日。

1.4 评价指标 观察并比较两组患者随访结束时的无瘤生存率、总生存率;比较两组患者随访结束时癌症复发情况;采用 COX 风险回归模型探讨影响术后生存的危险因素。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理及分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用例数 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;生存资料分析采用 K-M 法,比较采用 Log-rank 检验。影响术后生存的因素采用 COX 风险回归模型。采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床病理特征比较 两组患者在年龄、性别、是否乙肝感染、是否肝硬化、Child-pugh 分级、AFP、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素水平和肿瘤直径大小方面均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 一般资料及临床病理特征比较

组别	例数	年龄/例		性别/例		乙肝感染/例		肝硬化/例		Child-pugh/例			AFP/例		总胆红素/例		ALT/例		肿瘤直径/ (cm, $\bar{x} \pm s$)
		<60岁	≥60岁	男	女	是	否	是	否	A级	B级	C级	≤20/ μg·L ⁻¹	>20/ μg·L ⁻¹	≤20/ g·dL ⁻¹	>20/ g·dL ⁻¹	≤50 U·dL ⁻¹	>50 U·dL ⁻¹	
对照组	45	27	18	32	13	36	9	31	14	35	8	2	21	24	40	5	30	15	3.02 ± 1.96
观察组	35	23	12	20	15	24	11	22	13	27	7	1	16	19	28	7	21	14	3.73 ± 1.18
$\chi^2(t)$ 值		0.274		1.688		1.371		0.320		3.695			0.007		1.220		0.379		(-1.892)
P 值		0.600		0.194		0.242		0.571		0.158			0.932		0.269		0.538		0.063

2.2 3年无瘤生存率和总生存率比较 观察组患者3年无瘤生存率(60.00% vs. 75.56%)和总生存率(65.71% vs. 77.78%)均略低于对照组患者,但均差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表2。生存曲线见图1,Log-rank 检验显示差异无统计学意义($\chi^2=2.867, P=0.090$)。

表 2 3年无瘤生存率和总生存率比较/例(%)

组别	例数	无瘤生存率	总生存率
对照组	45	34(75.56)	35(77.78)
观察组	35	21(60.00)	23(65.71)
χ^2 值		2.127	1.437
P 值		0.136	0.231

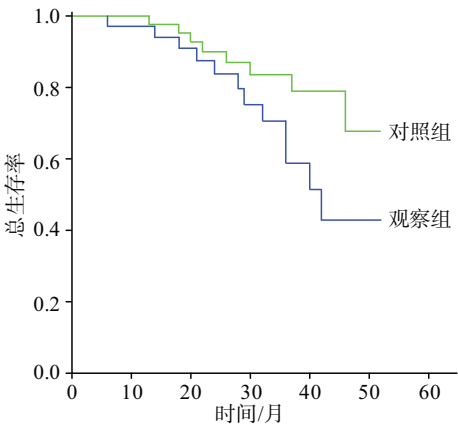


图 1 两组生存曲线图

2.3 复发率比较 观察组出院3年内复发12例(34.29%),对照组复发6例(13.33%),观察组患者复发率高于对照组患者,差异有统计学意义($\chi^2=4.956, P=0.026$)。

2.4 COX 风险回归分析 把患者的年龄、性别、是否乙肝感染、是否肝硬化、Child-pugh 分级、AFP、ALT、总胆红素水平以及是否微血管侵犯引入 COX 风险回归模型,结果显示:年龄、性别、是否乙肝感染、是否肝硬化、Child-pugh 分级、AFP、ALT、总胆红素水平对患者术后生存的影响差异无统计学意义($P>0.05$)。微血管侵犯和肿瘤直径大小是影响患者术后生存的危险因素,具体数据见表3。

表 3 COX 风险回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	相对危险度 R^2	95% CI
年龄	0.051	0.055	0.865	0.352	1.05	0.94 ~ 1.18
性别	0.133	0.141	0.900	0.342	1.14	0.87 ~ 1.51
乙肝	0.010	0.062	0.030	0.861	1.01	0.89 ~ 1.14
肝硬化	0.283	0.117	5.850	0.015	1.33	1.06 ~ 1.67
Child-pugh 分级	-0.006	0.073	0.006	0.937	0.99	0.86 ~ 1.15
AFP	0.024	0.080	0.090	0.763	1.02	0.88 ~ 1.20
ALT	-0.268	0.185	2.094	0.147	0.76	0.53 ~ 1.10
总胆红素	-0.102	0.055	3.420	0.064	0.90	0.81 ~ 1.01
微血管侵犯	0.238	0.082	8.346	0.004	1.27	1.08 ~ 1.49
肿瘤大小	0.283	0.117	5.850	0.015	1.33	1.06 ~ 1.67

3 讨论

肝细胞癌的发生率及复发率较高,目前临床上肝癌的治疗手段主要是手术和非手术两大类。在非手术治疗方面,分子靶向治疗和生物治疗尚处于研究阶段,中医中药治疗一般只起到辅助作用,介入治疗中的经肝动脉化疗栓塞术和多种局部消融技术(射频消融、微波消融)以及放射治疗均存在治疗后无瘤生存率短和易复发的缺陷,其主要原因之一就是这两种方法不能有效地杀死肿瘤包膜外的微浸润病灶和静脉内的微小癌栓,使之成为治疗后复发的主要来源,然而手术治疗能够完整地清除肿瘤病灶、周围的浸润病灶和微癌栓,达到根治的目的,同时获得较长的无瘤生存期,所以根治性手术治疗仍是首选治疗方案^[14-16]。血管侵犯,不论是微血管侵犯还是大血管侵犯,都是肿瘤恶性生物学行为的一种表现,有研究表明^[17],血管侵犯是目前预测肝细胞癌复发的一个关键因素。影像学检查结果表明,微血管侵犯包括包膜破坏、肿瘤边缘不规则、肿瘤周围强化、多灶性肿瘤以及肿瘤的体积增加等多种表现,存在上述典型表现者,应该怀疑有微血管侵犯的可能。

本研究对80例接受手术治疗的单发性小肝癌患者的临床病理资料进行回顾性分析,发现微血管

侵犯患者 35 例,微血管侵犯发生率为 43.75%,与以往报道一致^[18],微血管侵犯是影响原发性小肝癌切除术后无进展生存时间的重要因素。其原因可能与发生微血管侵犯的肿瘤直径较大、分化程度较低、恶性程度较高等因素有关。本研究结果中,两组患者在年龄、性别、是否乙肝感染、是否肝硬化、Child-pugh 分级、AFP、ALT、总胆红素水平等方面均差异无统计学意义($P > 0.05$),说明是否发生微血管侵犯与上述指标之间没有明显的统计学关联,这与之前的研究结果相一致,张麒等^[13]对单发 2 cm 以下微血管侵犯肝癌患者进行单因素分析,结果显示年龄、性别、乙肝感染、分化程度、手术方式、病理分级等指标在合并微血管侵犯组和未合并微血管侵犯组之间差异无统计学意义。

本研究中比较两组患者生存率,结果表明观察组患者 3 年无瘤生存率和总生存率虽然均低于对照组患者,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果可能与观察时间不够,无法得出有统计学意义的结果有关。在生存曲线中可以看出,随着观察时间的延长,对照组和观察组生存率的差异越大。此外,比较两组患者随访结束时的复发率情况发现,观察组患者出院 3 年内复发 9 例(34.29%),对照组患者复发 6 例(13.33%),观察组患者复发率显著高于对照组,结果表明微血管侵犯可能是影响患者术后复发的危险因素;最后对患者进行生存率的影响因素分析发现,年龄、性别、是否乙肝感染、是否肝硬化、Child-pugh 分级、AFP、ALT、总胆红素水平对患者术后生存时间无显著影响,而微血管侵犯和肿瘤直径大小是影响患者术后生存的独立危险因素,这与国内学者报道一致^[13]。张麒等^[13]研究进一步表明,对 2 cm 以下的单发肝癌预后良好,微血管侵犯不影响患者长期生存。

综上所述,单发性小肝癌术后患者发生微血管侵犯不利于患者的预后,可能增加患者复发概率,降低患者生存率。微血管侵犯和肿瘤大小可能是影响单发性小肝癌术后患者生存的危险因素,在临床治疗中应慎重对待。

参考文献

- [1] BOSCH FX, RIBES J, DÍAZ M, et al. Primary liver cancer: world-wide incidence and trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S5-S16.
- [2] LLOVET JM, BURROUGHS A, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362(9399): 1907-1917.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会分会肝病学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(3): 259-269.
- [4] 荣维淇, 吴凡, 吴健雄, 等. 小肝癌划分阈值的临床研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(6): 454-457.
- [5] 应敏刚. 小肝癌微血管侵犯的外科特点[C] // 第十三届全国肝癌学术会议论文集, 重庆, 2011: 88-93.
- [6] HOU YF, WEI YG, YANG JY, et al. Microvascular invasion patterns affect survival in hepatocellular carcinoma patients after second hepatectomy[J]. *J Surg Res*, 2016, 200(1): 82-90.
- [7] SUMIE S, KUROMATSU R, OKUDA K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(5): 1375-1382.
- [8] 马海, 王宇, 杨红春, 等. 预测肝癌微血管侵犯及早期复发的临床研究[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(20): 6265-6268. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.20.024.
- [9] LIM KC, CHOW PK, ALLEN JC, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 108-113.
- [10] SUMIE S, NAKASHIMA O, OKUDA K, et al. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3): 1002-1009.
- [11] GOH BK, CHOW PK, TEO JY, et al. Number of nodules, Child-Pugh status, margin positivity, and microvascular invasion, but not tumor size, are prognostic factors of survival after liver resection for multifocal hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(8): 1477-1485.
- [12] 李华志, 郭春海, 安宏超, 等. 微血管侵犯对单发小肝癌外科治疗后预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(1): 72-74.
- [13] 张麒, 张文, 查勇, 等. 单发 2cm 以下微血管侵犯肝癌患者的预后生存分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(4): 356-358.
- [14] 吴孟. 原发性肝癌治疗的进展及展望[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(1): 1-4.
- [15] 赖子森, 崔永良, 沈聪龙, 等. 射频消融术在原发性小肝癌治疗中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(7): 905-907.
- [16] 褚志强, 吴向未, 杨宏强, 等. 原发性肝癌手术治疗的生存率分析及影响因素研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(5): 787-789.
- [17] 丁光宇, 朱小东, 施国明, 等. 微血管侵犯在复发性肝细胞癌中的临床价值[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2018, 30(3): 182-186.
- [18] 陈星, 李强, 荀晓冬, 等. 微血管侵犯对单发小肝癌患者术后无进展生存期的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2016, 22(2): 94-98.

(收稿日期: 2017-05-11, 修回日期: 2017-06-06)