维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)02-0268-04

肝细胞癌治疗后肝内复发的临床病理特征

文 明[1],蒋明东[2],彭志平[3],李少林[3],袁书伟[1],阎 雄[4],彭 云[5],唐红兵[6]

(1. 重庆医科大学附属第一医院放射科,重庆 400016;2. 重庆市第九人民医院放射肿瘤科,重庆 406231;
3. 重庆医科大学基础医学院,重庆 400016;4. 重庆医科大学附属第一医院肝胆外科,重庆 400016;
5. 华蓥市广能医院,四川 638500;6. 重庆钢铁公司职工总医院介入放射科,重庆 400084)

【摘 要】目的:评价肝细胞癌(HCC)治疗后肝内复发的临床病理特征。方法:收集 57 例病理证实的 HCC 复发病例,依据复发类型分为多中心发生(MO)和肝内转移(IM)两组,采用单变量和多变量统计学模式,分析临床资料及病理学类型间的关系。结果:HCC 治疗后累计复发率分别为 1 年 24.56%、2 年 47.37%、3 年 63.16%、4 年 70.18%、5 年 75.44%。MO 与肝炎病史和 AFP 浓度密切相关,预后相对较好,而 IM 组复发与肿瘤细胞分化程度相关,且多在 3 年内出现。结论:MO 和 IM 肿瘤的发展及生物学行为完全不同,早期发现肝内复发病灶并采取恰当的治疗,可以延长 MO 患者的生存率。

【关键词】肝细胞癌;复发;病理

【中国图书资料分类法分类号】R735.7 【文献标识码】B 【收稿日期】2005-10-10

Clinical and pathological factors of intrahepatic recurrence after initial treatment in patients with hepatocelluar carcinoma

WEN Ming, et al

(*Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical and pathological factors of intrahepatic recurrence after initial treatment in patients with hepatocelluar carcinoma (HCC). Methods: 57 consecutive patients with pathologically proven recurrent HCC were collected. And these cases were classified into two groups: multicentric occurrence (MO) group and intrahepatic metastasis (IM) based on the type of recurrence. The univariate and multivariate analysis were used for the relationship between the clinical datum and pathological types. Results: Overall recurrence rates after initial treatment were 24.56% at 1 year, 47.37% at 2 years, 63.16% at 3 years, 70.18% at 4 years, and 75.44% at 5 years, respectively. MO was closely associated with hepatitis and AFP concentration, and showed better prognoses. While in patients with IM, the lesions related to the degree of tumor cell differentiation and the majority of recurrences were observed within 3 years. Conclusion: The development and biological behaviors of the MO and IM were quite different. Early detection of intrahepatic recurrence and institute appropriate therapy may prolong survival in patients with MO.

【Key words】Hepatocelluar carcinoma; Recurrence; Pathology

手术切除和介入治疗是医治肝细胞癌(Hepatocelluar carcinoma, HCC)的首选方法,然而本病治疗后的较高复发率,严重制约了患者生存期的提高。现代病理学证实[1,2],HCC 的肝内复发存在两种不同的来源,即多中心发生(Multicentric occurrence, MO)和肝内转移(Intrahepatic metastasis, IM),有关两种类型的临床表现及病理特征,文献涉及不多,笔者拟就此做出分析。

1 材料与方法

收集 1997 年 1 月至 2005 年 5 月间,经影像学及肝功能检查、病理确诊,住院行手术切除和介入治疗的 HCC 共 787 例,其中肝叶切除 485 例(61.63%),切除 + 介入治疗 71 例(9.02%),介入治疗 231 例(29.35%),其中经导管动脉内化学栓塞(TACE)188 例,经皮无水乙醇注射(PEI)43 例。

患者出院后常规的随访手段包括:每 1 ~ 2 月检测肝功能及血清甲胎蛋白(AFP)浓度(化学发光法,正常值 <

作者介绍:文 明(1964-),男,副主任医师,博士生,主要研究方向:分子影像学及肝癌治疗基础。

维普资讯 http://www.cqvip.com

25ng/ml），每 3 个月行腹部影像学检查（B 超或增强 CT 扫描）。随访发现肿瘤复发 115 例（14.61%），其中有完整的临床记录、病理及影像学资料的肝内复发者 57 例，分别为男 38 例，女 19 例，年龄 24～76 岁，平均 45.7 岁。这 57 例的再次治疗为：肝叶切除 8 例（14.04%），TACE 治疗 34 例（59.65%），PET 治疗 15 例（26.32%）。

依据病理学特点，肝内复发分为 MO 和 IM 两种类型[3]：本组资料分别是 MO 组 28 例，IM 组 29 例，两组病例的详细临床资料及病理学资料见表 2。

采用单变量和多变量统计学模式，分析 57 例 HCC 肝内复发患者临床资料及病理学类型间的关系。所有的统计学数据处理均在 SAS 8.0 软件上进行，其中两组患者临床及病理学资料的比较采用 χ^2 检验，预测与肿瘤复发有关的因素采用配对样本比较的 Wilcoxon 符号秩和检验和 Cox 比例风险回归模型。当 P 值 < 0.05，认为差别有统计学意义。

2 结 果

以 5 年为随访周期，计算出这 57 例的累计复发率分别为 1 年 24.56%（14 例）、2 年 47.37%（27 例）、3 年 63.16%（36 例）、4 年 70.18%（40 例）、5 年 75.44%（43 例）。

2.1 影响 HCC 复发的因素分析

见表 1，单变量分析显示血清 AFP 浓度与肿瘤复发存在着统计学上的差别；而在多个变量回归分析中，则发现血清 AFP 浓度、肿瘤数目、肿瘤大小和病理分级等因素与 HCC 的复发有着统计学意义。

2.2 MO 与 IM 病例临床病理学资料比较

可见血清总胆红素浓度（矾酸盐比色法，正常值 < 21mmol/L）升高与 MO 组有关，而肿瘤病灶大（> 2cm）、细胞分化程度差、血清 HBsAg 阳性等是 IM 组的危险因素。

2.3 MO 与 IM 预测因素的比较分析

分别观察 MO 组与 IM 组，累计 5 年复发率分别为 MO 组：1 年 5.26%（3 例）、2 年 20.05%（12 例）、3 年 29.82%（17 例）、4 年 36.84%（21 例）、5 年 45.61%（26 例）；IM 组：1 年 19.29%（11 例）、2 年 26.32%（15 例）、3 年 33.33%（19 例）、4 年 33.33%（19 例）、5 年 29.82%（17 例）。从表 3 不难发现，MO 与肝炎史和 AFP 浓度相关，而 IM 与病理分级相关。

表 1 与 57 例复发病例相关的预测因素分析

影响复发的相关因素		Wilcoxon秩和检验（P 值）	Cox风险回归模型（P 值）
年龄	（≤60 岁）/（>60 岁）	0.745	4.185
性别	（男）/（女）	3.871	2.951
肝炎病史	（B 型）/（C 型）	4.372	2.944
Child分级	（A 级）/（B 与 C 级）	1.117	0.621
AFP浓度	（≤25ng/ml）/（>25ng/ml）	0.043	0.015
肿瘤数目	（单发）/（多发）	5.924	0.047
肿瘤最大直径	（≤2cm）/（>2cm）	1.260	0.023
病理分级	（高分化）/（中等及低分化）	0.933	0.030
治疗方式	（手术）/（介入）	5.017	7.381

表 2 MO 与 IM 两组病例临床病理学资料比较

临床病理学资料	MO组（n=28）	IM组（n=29）	P 值
年龄	61.2±6.5	60.8±7.2	12.372
性别（男/女）	18/10	20/9	7.833
肝炎（B 型/C 型）	1/23	9/20	0.017
血清总胆红素（mmol/L）	22.07±1.13	21.38±0.77c	0.041
Child分级（A/B/C）	10/13/5	11/14/4	9.853
血清 AFP（ng/mL）	38.7±56.6	77.1±116.2	14.751
肿瘤数目（单发/多发）	12/16	14/15	3.849
肿瘤最大直径	13.7±3.1	15.3±3.7	0.049
病理分级（高及中等/低分化）	20/8	5/24	0.001
治疗方式（手术/介入）	9/19	11/18	1.762

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.4 影响复发性 HCC 生存的相关因素分析

经统计，57 例复发性 HCC 再治疗后的生存率分别是：1 年 89.47%（51 例）、2 年 70.18%（40 例）、3 年 61.40%（35 例）、4 年 43.86%（25 例）、5 年 43.86%（25 例）。表 4 显示影响复发性 HCC 生存的因素有肝炎病史、HCC 的复发类型等。

3 讨 论

据报道，HCC 在各种恶性肿瘤中的病死率排列第 4 位，病死率与发病率之比为 0.98∶1，虽然手术切除使得患者的生存率得到提高，但远期疗效仍不理想[1,4]，这是由于 HCC 治疗后存在着较高的复发率。Hanazaki 等[5]统计了 327 例经手术切除的 HCC，214 例出现复发，占 65.4%；Nagasue 等[6]报道 290 例经手术治疗的 HCC 患者，肝内复发占 62.8%（167 例），其中 82 例表现为多个或弥漫性结节；2001 年日本肝癌研究所一项全国范围的调查显示，接近 85%～90%的复发病例位于残肝区域，肝内复发者大多广泛分布，约 70%病例复发时间在术后 2 年内，术后生存率分别为 1 年 93%，3 年 59%，5 年47%，且初次手术与复发间隔时间越短，生存率越低[7]。本文资料以 5 年为观察时间段，其累计复发率分别为 1 年 24.56%、2 年 47.37%、3 年 63.16%、4 年 70.18%、5 年 75.44%，而生存率分别是 1 年 89.47%、2 年 70.18%、3 年 61.40%、4 年 43.86%、5 年 43.86%，与文献报道较为接近。

HCC 复发是一个多环节、多阶段的过程，是多基因参与的动态变化过程，复发的危险因素，主要体现在临床及病理两方面，即：(1)肝功能异常，特别是合并肝炎患者更容易复发。有关机制尚不清楚，可能与肝炎状态下血管粘附分子（如内皮白细胞粘附分子、细胞间粘附分子、血管细胞粘附分子、肝血窦内皮细胞 CD44 等）的过度表达有关；(2)肿瘤直径在 2.0cm 以上，部位深，有包膜、门静脉浸润等，提示病变范围较大并累及相邻结构，术后复发机率较高。本文采用 Cox 多因素分析，发现影响预后的因素依次为 AFP 浓度、肿瘤大小、肿瘤数目、合并肝硬化等；用逐步回归分析则为门静脉受侵犯、肿瘤数目、AFP 浓度、肿瘤大小。近年来伴随研究 HCC 复发的分子机制，出现了一系列有潜在意义的预测指标，即血液中的肿瘤标志物和切除标本的免疫组化检测，在提示肿瘤复发方面有一定价值[1,8,9]。笔者认为，结合我国的具体国情，HCC 术后随访的主要

表 3 MO 与 IM 病例相关的预测因素分析

相关预测因素	Wilcoxon秩和检验（P值）		Cox风险回归模型（P值）	
	MO组	IM组	MO组	IM 组
年龄（≤60 岁）/（>60 岁）	0.612	1.031	3.947	4.003
性别（男）/（女）	3.113	2.259	1.004	2.410
肝炎病史（B 型）/（C 型）	0.039	0.723	2.735	1.904
Child分级 （A）/（B 与 C 级）	1.041	1.351	1.731	2.704
AFP浓度 （≤25ng/ml/>25ng/ml）	0.021	1.073	0.011	1.379
肿瘤数目 （单发）/（多发）	4.021	4.301	1.725	2.770
肿瘤大小 （≤2cm/>2cm）	2.060	1.945	1.087	2.351
病理（高分化）/（中及低分化）	2.002	0.002	1.340	0.002
治疗方式 （手术）/（介入）	3.080	4.118	4.661	3.653

表 4 影响复发性 HCC 生存的相关因素分析

相关生存因素	Wilcoxon秩和检验（P值）	Cox风险回归模型（P值）
年龄（≤60 岁）/（>60 岁）	2.727	3.017
性别（男）/（女）	5.221	3.703
肝炎病史（B 型）/（C 型）	0.036	2.001
Child分级（A 级）/（B 与 C 级）	1.773	0.219
AFP浓度（≤25ng/ml）/（>25ng/ml）	1.320	4.307
复发类型（MO 组）/（IM 组）	0.001	0.012

维普资讯 http://www.cqvip.com

内容，应包括每 1～2 月检测肝功能及 AFP 浓度，每 3 个月行腹部影像学检查（B 超或增强 CT 扫描），即可满足临床诊断。

普遍认为，HCC 肝内复发有两个来源，即多中心发生（MO）和肝内转移（IM），二者的临床表现相似，但在病理学方面，二者有着截然不同的表现[2,3]：MO 病例体现在：①原发灶分化差或中等分化，而复发灶分化好，位于与原发灶不同的肝段；②原发灶和复发灶分化均好；③复发灶周围存在不典型增生区域；④出现“结节中结节”，即在分化好的病灶中包含分化中等或分化差的癌细胞。IM 病例体现在：①在门静脉癌栓的基础上肿瘤病灶扩大；②一个大病灶周围散在多个小病灶；③大病灶附近存在一个孤立的小病灶，其分化程度与大病灶类似或更差。本研究显示，合并肝炎病史和 AFP 浓度增高与 MO 密切相关，肝炎病史提示患者容易向肝硬化发展，成为高癌基因状态，而 AFP 浓度可作为衡量肝炎活动性与严重性的一项指标；病理分级与 IM 关系密切，推测可能是因为潜在的转移依赖于肿瘤细胞的生物学行为，分化程度与转移能力呈正相关。这些现象提示，在防治 HCC 复发方面，MO 重点在病因预防，而 IM 应针对肿瘤的侵袭转移[1-3]。

在复发间隔时间上，本组资料中 MO 复发率分别为 1 年 5.26%、2 年 20.05%、3 年 29.82%、4 年 36.84%、5 年 45.61%；而 IM 组分别为 1 年 19.29%、2 年 26.32%、3 年 33.33%、4 年 33.33%、5 年 29.82%，显示 IM 组复发多在 3 年内出现，且 MO 组复发较晚，预后相对较好。Nagasue 等[6]发现 MO 再切除后 5 年生存率接近 80%，Matsumoto 等[10]也有类似的结论，这些现象提示早期发现肝内复发病灶，特别是 MO，具有极其重要的意义，通过恰当的再次治疗，完全可以延长患者的生存率。

（感谢我院病案统计室何以红老师给予的大力支持）

参 考 文 献

[1] 汤钊猷主编. 肝癌转移复发的基础与临床[M]. 上海：上海科技教育出版社，2003;1－293.

[2] Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Detecting postsurgical recurrent hepatocellular carcinoma with multiphasic helical computed tomography: intrahepatic metastasis or multicentric occurrence [J]? J Comput Tomogr, 2005;29(1): 42–50.

[3] Nakashima O, Kojiro M. Recurrent of hepatocellular carcinoma: multicentric occurrence or intrahepatic metastasis? A view in terms of pathology [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001;8(5): 404–409.

[4] Pisani P, Parkin M, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990 [J]. Int J Cancer, 1999; 83(1): 18–29.

[5] Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, et al. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Am Coll Surg, 2000;191(4):381－388.

[6] Nagasue N, Kohno H, Hayashi T, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma [J]. The British journal of surgery, 1996;83(1): 127–131.

[7] Arii S, Teramotó K, Kawamura T, et al. Characteristics of recurrent hepatocellular carcinoma in Japan and our surgical experience [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001;8(5): 397–403.

[8] Sheen IS, Jeng KS, Tsai YC. Is the expression of ?-glutamyl transpeptidase messenger RNA an indicator of biological behavior in recurrent hepatocellular carcinoma [J]? World J Gastroenterol, 2003;9(3): 468–473.

[9] 沈 薇，吴显才. 肝癌细胞表达差异 CDNA 克隆的研究[J]. 重庆医科大学学报，2003;28(1):1-3.

[10] Matsumoto Y, Fujii H, Matsuda M, et al. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: diagnosis and clinical significance [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001;8(5): 435–440.

（上接第 263 页）

参 考 文 献

[1] Pagel P S, Fu JL, Damask M C, et al. Desflurane and isoflurane produce similar alteration in systemic and pulmonary hemodynamics and arterial oxygenation in patients undergoing one-lung ventilation during thoracotomy [J] . Anesth Analg, 1998; 87 (4): 800.

[2] Shoichi U. Willam RC. The effect of propofol on normal and increased pul-monary vancular resistance in isolated perfused rabbit lung-Aneath Analg [J]. 1995; 80:577-582.

[3] Bindslev L, Jolin A, Hedenstierna G, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: effect of repeated hypoxic challenge during anesthesia [J]. Anesthesiology, 1985;62: 621–625.

[4] 胡智勇，杜立中，黄 瑾，等. 小儿单肺定容和定压通气对血流动力学呼吸力学及血气的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志，2003; 19 (1): 39–42.