

肝癌肝切除术后条件生存率分析

傅宏, 陈志良, 方剑锋, 俞南松

绍兴市人民医院, 浙江大学绍兴医院肝胆胰外科, 浙江 绍兴 312000

摘要:目的 评估肝癌切除术后患者的条件生存率。方法 556例肝癌切除术后患者获得随访。3年条件生存率通过公式 $CS = S(x+3)/S(x)$ 获得, 代表患者在术后已经活过 x 年的条件下能够继续存活3年的概率。结果 1、3和5年总生存率分别是69.4%、36.1%和25.2%。单因素分析发现下列病理参数与生存率关联密切: 肝癌分期、肿瘤分化、微血管侵犯、术中红细胞输入以及肝纤维化; 多因素回归分析(COX回归)发现肝纤维化($RR = 1.789$; 95% CI : 1.046 ~ 3.059; $P = 0.034$)、术中红细胞输入($RR = 2.093$; 95% CI : 1.252 ~ 4.746; $P = 0.021$)以及肝癌分化($RR = 0.279$; 95% CI : 0.0752 ~ 0.936; $P = 0.029$)是肝癌肝切除术后预后的独立危险因素; 使用条件生存率评价, 鉴于已存活1、2、3、4、5年后患者的3年条件生存率分别为38.9%、51.7%、64.4%、76.7%和78.4%。从第3年开始, 肿瘤相关因素对肝癌患者长期生存的影响减弱。结论 本次研究表明, 以肝癌切除时间为基点的生存率评价是动态的; 条件生存率评价显示随着时间的推移, 在肝癌切除术后不同变量对总体生存率的影响不是同步的。

关键词: 肝癌; 肝切除术; 条件生存率; 预后

中图分类号: R735.7 R730.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2016)05-0760-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.05.021

Conditional survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma FU Hong, CHEN Zhi-liang, FANG Jian-feng, et al. Hepatopancreatobiliary surgery department, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Shaoxing, Zhejiang 312000, China

Abstract: Objective To estimate the conditional survival for patients after hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Clinical data from 556 patients who underwent HCC resection were reviewed and the actuarial survival estimated. The 3-year conditional survival was calculated as $CS = S(x+3)/S(x)$ and represents the probability of surviving an additional 3 years, given that the patient has already survived x years. **Results** The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 69.0%, 57.7%, and 25.3%, respectively. Single factor analysis found that the following pathological parameters were closely related to survival rate: staging of liver cancer, tumor differentiation, microvascular invasion, intraoperative red blood cell input and smaller values of the liver fibrosis. The multivariate analysis found that the independent risk factors of long-term survival were fibrosis ($RR = 1.789$; 95% CI : 1.046 - 3.059; $P = 0.034$), packed red blood cells transfusion ($RR = 2.093$; 95% CI : 1.252 - 4.746; $P = 0.021$) and differentiation ($RR = 0.279$; 95% CI : 0.0752 - 0.936; $P = 0.029$). The 3-year CS rate of the entire study cohort assessed at 1, 2, 3, 4 and 5 years from the treatment was 38.9%, 51.7%, 64.4%, 76.7% and 78.4% respectively. The CS of subgroups stratified by fibrosis, packed red blood cells transfusion and differentiation didn't differ significantly from the third year after resection onward, as more advanced patients had probably escaped early recurrence. **Conclusion** Conditional survival showed that the impact of different variables influencing survival is not linear over time after hepatic resection. Information derived from conditional survival can be used to better manage patients with HCCs.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Hepatic resection; Conditional survival; Prognosis

肝癌是目前世界上第三大癌症相关的致死病因^[1]。主要治疗手段是肝癌切除术, 一般肝癌切除术后的生存率评价是以手术日期为基点的。然而这种传统的生存曲线可能不能为长期生存提供准确的预测, 这主要是因为一般在术后最开始的几年复发率和死亡率是最高的。条件生存评价是一种更有意义的评价长期预后的方法。条件生存评价不同于传统的生存评价是因为条件生存提供一个更动态的死亡评价模式, 条件生存评价模式根据个人生存特点也有助于制作特殊的患者治疗、监测和教育方案^[2-4]。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集我院 2004 年 1 月—2013 年 12

月实行的肝癌肝切除术患者, 排除标准: 术后 30 d 内死亡的患者。收集标准的人口统计学、临床病理资料和术中治疗相关资料。

1.2 随访方法 随访终点至 2014 年 12 月。采用门诊及电话相结合的模式对所有患者在出院后进行严格的随访观察。在起初的 3 年中每 3 个月进行一次上腹部 CT 以及血液甲胎蛋白浓度的检测, 之后每半年或一年进行一次相同的检查。如果随访过程中怀疑有复发, 则通过核磁共振、血管造影等确认; 证实为肿瘤复发后选择进行再次肝切除、TACE 或射频消融等方法治疗。以手术日期或出院日期至随访死亡日期作为患者的生存时间。

1.3 统计学方法 利用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析, 分类变量用百分比表示, 采用 χ^2 检验或

Fisher确切检验。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或Mann-Whitney U检验,生存分析采用Kaplan-Meier方法并进行Log-rank检验。建立单因素和多因素回归模型,并对有意义的指标进行相关分析,检验水准 $P = 0.05$ 。

条件生存评估通过计算患者在已经活1、2、3、4和5年后额外活3年的概率进行,计算公式为:CS = S(x+3)/S(x)。例如,已经活了2年的患者3年条件生存率的概率为5年的总体生存率除以2年的总体生存率。

通过计算标准化差异比较亚组间条件生存差异,标准化差异效应量的计算公式为 $d = (p1 - p2) / \{ [p1(1 - p1) + p2(1 - p2)] / 2 \}$,其中 $p1$ 和 $p2$ 分别代表亚组2个条件生存概率,效应量大小独立于样本量大小,这个指标可以有力地评价概率差异的大小:效应量小于0.1表示组间差异很小,效应量在0.1~0.3之间表示差异较小,效应量在0.3~0.5之间表示中度差异,效应量大于0.5表示差异很大^[5]。

2 结果

2.1 HCC临床病理特点 556例HCC男性患者居多有445例(80.0%)。有421例(75.7%)合并肝炎病毒感染(71.1%),其中乙型肝炎病毒有332例,丙型肝炎病毒有89例。496例患者发现有伴随的肝硬化(89.2%),CTP分级A级有496(89.2%)人,终末期肝病模型(MELD)评分(10.4 ± 11.5)分,血小板(138.5 ± 65.4) $\times 10^9/L$,血红蛋白(131.7 ± 22.4)g/dl,白细胞(5.9 ± 4.7) $\times 10^9/L$,白蛋白(37.9 ± 5.6)g/L,ALT(58.4 ± 43.4)U/L,AST(54.7 ± 51.8)U/L,TBIL(1.6 ± 0.8)mg/dl,INR(1.2 ± 0.1),肿瘤数目1~4个,pTNM I~II期408例(73.4%),术中红细胞输入229例(41.2%),382例患者为单发肿瘤(68.7%),406例(73.0%)肝癌中发生微血管侵犯。

2.2 HCC生存分析

2.2.1 总样本生存概况 随访期间,总样本556例,肝癌1年、3年和5年生存率分别为69.4%、36.1%和25.2%,见图1。

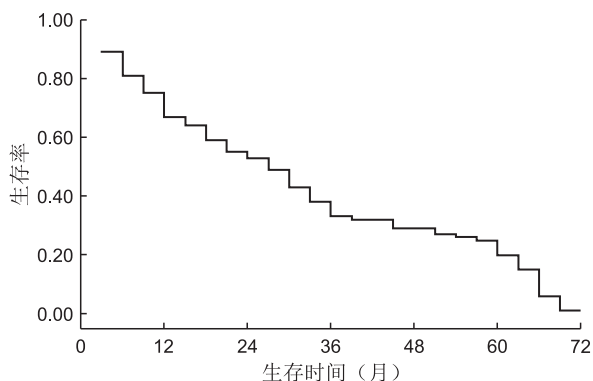


图1 总样本生存曲线

2.2.2 生存率的单因素分析 单因素分析发现下列病理参数与生存率关联密切:肝癌分期、肿瘤分化、微血管侵犯、术中红细胞输入以及肝纤维化,见表1。

表1 生存率的单因素分析

因素	类别	例数	生存率			χ^2	P值
			1年	3年	5年		
全体		556	0.694	0.361	0.252		
年龄(岁)	<60	289	0.721	0.382	0.227	0.826	0.364
	≥ 60	267	0.658	0.338	0.279		
性别	男	445	0.709	0.351	0.264	0.405	0.525
	女	111	0.687	0.376	0.241		
AFP(ng/ml)	<200	156	0.758	0.463	0.342	1.514	0.219
	≥ 200	400	0.623	0.301	0.213		
肿瘤个数	单个	382	0.743	0.739	0.299	0.479	0.489
	多个	174	0.658	0.641	0.184		
肿瘤直径	<5 cm	298	0.734	0.396	0.254	0.000	0.994
	≥ 5 cm	258	0.501	0.312	0.291		
肝切范围	小肝切	348	0.721	0.351	0.232	0.825	0.364
	大肝切	208	0.681	0.378	0.278		
肝纤维化	无	496	0.778	0.478	0.337	2.638	0.104
	有	60	0.536	0.267	0.165		
CTP分级	A	496	0.708	0.412	0.269	1.989	0.158
	B	60	0.501	0.298	0.195		
术中红细胞输入	是	229	0.567	0.259	0.195	13.231	0.000
	否	327	0.818	0.428	0.294		
分化	良好	162	0.762	0.441	0.33	4.601	0.032
	中度/不良	394	0.632	0.241	0.201		
MVI	否	150	0.806	0.445	0.273	1.936	0.164
	是	406	0.589	0.275	0.211		
pTNM	I~II	408	0.757	0.405	0.308	4.644	0.031
	III~IV	148	0.543	0.251	0.222		

2.2.3 多因素回归分析 多因素回归分析(COX回归)发现肝纤维化($RR = 1.789$; 95% CI : 1.046 ~ 3.059; $P = 0.034$)、术中红细胞输入($RR = 2.093$; 95% CI : 1.252 ~ 4.746; $P = 0.021$)以及肝癌分化($RR = 0.279$; 95% CI : 0.0752 ~ 0.936; $P = 0.029$)是肝癌肝脏切除术后预后的独立危险因素,见表2。

556例患者在肝癌切除术后1年、2年、3年、4年和5年后患者的3年条件生存率分别为38.9%、51.7%、64.4%、76.7%和78.4%,见表3。为了预测随访中这些病理因素在不同时间点所起的作用,计算他们是否影响肝切除术后已经存活1年、2年、3年、4年和5年的3年条件生存率,在肝脏切除的最初两年总体条件生存呈现下降趋势,见表4。

表2 总体生存率多因素回归分析

危险因素	P值	HR	95% CI
肝纤维化	0.034	1.789	1.046 ~ 3.059
红细胞输入	0.021	2.093	1.252 ~ 4.746
分化	0.029	0.279	0.075 ~ 0.936

3 讨论

条件生存率评价是按照已经存活的时间为基点来推算的,因此更加与临床相关,由于其能够衡量患者随着时间变化而变化的生存危险度而能够为患者、临床

医生和研究者带来极大的益处。

表3 肝癌肝切除患者在存活一段时间后能够达到一定时间点的概率

总体生存时间	患者已经生存时间						
	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年
1年							
2年	0.713						
3年	0.519	0.727					
4年	0.389	0.564	0.775				
5年	0.369	0.517	0.694	0.842			
6年	0.334	0.469	0.644	0.832	0.928		
7年	0.308	0.432	0.594	0.767	0.856	0.922	
8年	0.282	0.396	0.544	0.703	0.784	0.845	0.916

表4 患者相关病理因素的3年条件生存率(%)

变量	类别	患者已经生存时间				
		1年	2年	3年	4年	5年
肝纤维化	是	45.9	51.0	51.1	53.9	49.0
	否	61.4	63.9	64.0	56.9	49.0
	d	0.551	0.528	0.492	0.131	0.014
红细胞输入	是	51.5	56.0	59.9	58.4	41.0
	否	64.5	66.1	63.9	60.1	41.0
	d	0.382	0.290	0.128	0.062	0.010
分化	良好	69.1	69.5	67.7	58.3	41.5
	中度/不良	50.9	54.9	62.7	57.2	40.4
	d	0.573	0.455	0.166	0.031	0.036

注:d为标准化差异,效应量小于0.1表示组间差异很小,效应量在0.1~0.3之间表示差异较小,效应量在0.3~0.5之间表示中度差异,效应量大于0.5表示差异很大。

本研究单因素分析显示AFP、肝纤维化、术中红细胞输入、有无微血管侵犯、TNM分期与肝癌的预后相关。多因素分析显示肝纤维化、术中红细胞输入和肝癌分化是肝癌预后的独立因素,这一结果和当前国内以及国外学者所得出的结论相符合^[6-8]。

生存率是动态的并且直接与首次治疗时或疗程开始时至评价时的时间长度有关。随着时间的推移,生存期的预估值会有所不同。本研究评价了条件生存率,这意味着一般长病程的癌症患者比新确诊者有更佳的预后。采用这种方法,对那些术后生存了2年的患者来说,与新确诊者相比,前者的3年条件生存率从36.1%升至51.7%。对那些度过某一病程节点的患者,特别是那些具有低风险承受能力,在疗程开始及预后不佳导致希望渺茫时,临床医生可用条件生存评价,随时间推移来告知他们更佳的预后。

普遍认为肝癌切除术后的预后主要受肿瘤复发影响^[9-11]。相应的,早期复发的肝癌患者大部分由于癌症而死亡,而不利的肿瘤病理特征可以预测这些早期复发的肝癌。本研究中,我们发现传统的影响患者预后的一些肿瘤相关病理因素如肿瘤分期、分化程度、微血管侵犯确实是肿瘤的预测因子,但是其对肿瘤患者生存期的影响只局限于术后前两年,在存活两年的患者中,从第三年开始,这些肿瘤影响因素对患者的预后影响减弱,因此也提醒医师和患者在肝癌术后的前两年应该认真随访^[12-15]。

本研究有以下优点:目前,条件生存率的研究主要

是西方学者完成,而我国肝癌病因、处理等许多因素与西方不同,本研究是针对中国国内肝癌患者探讨条件生存的概念,本研究探讨了与总体生存率预后相关的影响因素,这些因素对条件生存率的影响,为长期存活的肝癌患者提供了相关的生存数据,这些临床相关病理因素变量的条件生存探讨对患者长期治疗的规划以及对肿瘤复发的预防提供了重要的参数^[16]。

另一方面,本研究也有缺点:主要是由于回顾性分析所固有的缺陷,然而本研究完整的病理数据和长期完整的随访数据可以弥补回顾性分析所可能带来的偏移。

参考文献

- [1] Niu ZS, Niu XJ, Wang M. Management of hepatocellular carcinoma; Predictive value of immunohistochemical markers for postoperative survival[J]. World J Hepatol, 2015, 7(1): 7-27.
- [2] Kurta ML, Edwards RP, Moysich KB, et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(36): 4102-4112.
- [3] Zhu H, Wang MC. Analysing bivariate survival data with interval sampling and application to cancer epidemiology. [J]. Biometrika, 2012, 99(2): 345-361.
- [4] Kim E, Koroukian S, Thomas CR Jr. Conditional Survival of Esophageal Cancer; An Analysis from the SEER Registry (1988-2011) [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(10): 1490-1497.
- [5] Ding C, Yang Z, Lv Z, et al. Long non-coding RNA PVT1 is associated with tumor progression and predicts recurrence in hepatocellular carcinoma patients[J]. Oncol Lett, 2015, 9(2): 955-963.
- [6] 叶甲舟, 吴飞翔, 赵荫农, 等. 规则性肝切除与非规则性肝切除术后肝癌肝内复发的比较: Meta分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(8): 582-588.
- [7] Truant S, Boleslawski E, Duhamel A, et al. Tumor size of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver; a controversial predictive factor for outcome after resection[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(12): 1189-1196.
- [8] 朱倩, 乔国梁, 晏建军, 等. 乙型肝炎肝硬化相关早期肝癌切除术预后[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(4): 258-264.
- [9] 张博, 张巨波, 朱文伟, 等. 肝癌组织中脯氨酸羟化酶3(PHD3)的差异表达对预测原发性肝癌切除术后预后的价值[J]. 复旦学报(医学版), 2014, 41(4): 435-440.
- [10] 简志祥, 金浩生. 解剖性肝癌切除和非解剖性肝癌切除术后的生存分析[J]. 循证医学, 2012, 12(2): 96-98.
- [11] 华永飞, 陆才德, 裘丰, 等. 术后肝动脉栓塞化疗对肝癌合并门脉癌栓患者手术疗效的影响及预后因素分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(5): 357-360.
- [12] 张海明, 郑虹, 邓永林, 等. 肝癌复发与未复发患者再次肝移植的预后分析[J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(7): 407-410.
- [13] Faber W, Sharafi S, Stockmann M, et al. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver[J]. Surgery, 2013, 153(4): 510-517.
- [14] 刘立国, 吴健雄. 乙型肝炎因素对肝癌肝切除及肝移植术后复发的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(5): 398-400.
- [15] 王楷, 章正威, 梅铭惠, 等. 肝细胞癌根治性切除术后复发的几个问题[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(11): 868-873.
- [16] 黄黎峰, 夏勇, 李俊, 等. 预测肝癌患者术后预后的新型评分系统[J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(2): 94-97.

(本文编辑: 陈子康)

收稿日期: 2015-05-20