

# 中晚期原发性肝癌住院患者死亡危险因素分析

杨 敏,王延凤,徐海燕,吴晓明,杨渤彦,于 雷

(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

**摘要:** [目的] 探讨影响中晚期原发性肝癌住院患者死亡的危险因素。 [方法] 回顾性分析 83 例中晚期原发性肝癌住院死亡患者的资料,从性别、年龄、乙型肝炎病毒感染、门静脉癌栓、Child-Pugh 分级等方面研究影响患者死亡的因素,采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素分析。 [结果] 全组患者中位生存时间为 12.0 月。Cox 回归模型分析结果显示:乙型肝炎病毒感染、肿瘤治疗方式、门静脉癌栓、ECOG 评分及 Child-Pugh 分级与中晚期原发性肝癌的预后相关。 [结论] 乙型肝炎病毒感染、门静脉癌栓、Child-Pugh 分级是中晚期原发性肝癌的独立预后因素。

**关键词:** 原发性肝癌;死亡;危险因素

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

文章编号:1004-0242(2016)06-0438-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A008

## An Analysis of Risk Factors of Fatal Inpatients with Advanced Primary Hepatic Carcinoma

YANG Min, WANG Yan-feng, XU Hai-yan, et al.

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

**Abstract:** [Purpose] To explore the risk factors of fatal inpatients with advanced primary hepatic carcinoma. [Methods] The clinic data of 83 cases with advanced primary hepatic carcinoma who died in hospital was retrospectively analyzed, and investigate from the gender, age, history of chronic hepatitis B, portal vein tumor thrombus, Child-Pugh classification and other influence factors for survival, according to Cox proportional hazard model. [Results] The median survival for all patients was 12 months. The results of Cox regression analysis indicated that the Hepatitis B virus infection, treatment, portal vein tumor thrombus, ECOG score and Child-Pugh grade were significant prognostic factors. [Conclusions] The Hepatitis B virus infection, portal vein tumor thrombus and Child-Pugh grade are independent factors influencing fatal inpatients with advanced primary hepatic carcinoma.

**Key words:** primary hepatic carcinoma; death; risk factors

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,全世界每年超过 70 万人被诊断为肝癌,其中近 50% 来自中国<sup>[1,2]</sup>。2011 年,肝癌在男性和女性患者中的发病率分别居所有恶性肿瘤的第 3 位和第 5 位,死亡率分别居第 2 位和第 3 位<sup>[3]</sup>。原发性肝癌的发病率和死亡率接近 1:1,疾病早期症状多隐匿,且病情进展迅速,近 80% 的肝癌患者在确诊时已处于中晚期,且受肝脏自身储备能力、病灶邻近重要血管等因素的限制,仅约 15% 的肝癌患者具备根治手术的条件<sup>[4,5]</sup>。尽管肝癌综合治疗方面的临床研究在近十余年取得了较

大的进展,但目前肝癌总体 5 年生存率仍不足 5%。

由于部分在医院外死亡的肝癌患者临床资料收集困难且多不完整,故本文仅回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院住院期间死亡的中晚期原发性肝癌患者的数据,探讨影响其死亡的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 2005 年 1 月至 2016 年 1 月共收治原发性肝癌患者

收稿日期:2016-03-19;修回日期:2016-04-25

E-mail:qqchunxiang@sina.com

6920例,其中住院期间死亡的中晚期患者共83例。男性61例(73.5%),女性22例(26.5%),男女比为2.77:1。年龄30~81岁,平均年龄58.3岁。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染者64例(77.1%);甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)>25μg/L者59例(71.1%);肝功能Child-pugh分级A级11例(13.2%)、B级14例(16.9%)、C级58例(69.9%);17例(21.5%)存在门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus,PVTT);65例(78.3%)存在肝外转移;巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer,BCLC)B期5例(6.0%)、C期3例(3.6%)、D期75例(90.4%);末次入院时美国东部肿瘤协作组评分(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)≤2分32例(38.6%)、>2分51例(61.4%)。同时依据治疗方式将83例患者分为综合治疗组及单纯姑息治疗组,综合治疗组指患者曾接受至少以下一种抗肿瘤治疗方式:手术、放疗、化疗、动脉栓塞、消融治疗,其中化疗包括索拉菲尼等靶向治疗;单纯姑息治疗组指未曾进行以上任何一种抗肿瘤治疗,仅予以止血、营养支持等对症支持治疗。

## 1.2 纳入及排除标准

病例纳入标准:①诊断符合中国抗癌协会肝癌专业委员会2001年制订的“原发性肝癌临床诊断与分期标准”<sup>[6]</sup>;②BCLC分期为B期、C期或D期<sup>[7]</sup>;③住院期间死亡;④临床资料如ECOG评分、AFP等研究相关资料均完整<sup>[8]</sup>。病例排除标准:①相关资料记录不全;②入院时间不足24h。

## 1.3 统计学处理

以确诊肝癌时间为起点,死亡时间为终点计算生存期。

采用SPSS 19.0软件进行统计处理,应用Kaplan-Meier法计算生存时间,并对预后相关因素进行单因素分析,比较采用Log-Rank方法检验,各因素相应变量及赋值见Table 1,Cox回归模型多因素筛选独立预后因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结 果

全组83例患者总的中位生存时间为12.0个

月,生存曲线见Figure 1。

单因素分析显示,从10项肝癌影响因素筛选出的预后相关因素为:HBV感染、肿瘤治疗方式、PVTT、ECOG评分及Child-Pugh分级(Table 2)。

Cox多因素分析显示,中晚期原发性肝癌住院死亡患者的独立预后因素为HBV感染、PVTT及Child-Pugh分级(Table 3)。

Table 1 Assignment of the related risk factors

| Variable | Factor                  | Value                                   |
|----------|-------------------------|-----------------------------------------|
| X1       | Gender                  | Male(0), Female(1)                      |
| X2       | Age(years)              | <65(0), ≥65(1)                          |
| X3       | HBV infection           | No(0), Yes(1)                           |
| X4       | BCLC stage              | B(0),C(1),D(2)                          |
| X5       | Extrahepatic metastasis | No(0), Yes(1)                           |
| X6       | AFP(μg/L)               | <25(0), 25~400(1), ≥400(2)              |
| X7       | Treatment               | Combined therapy(0), Palliative care(1) |
| X8       | PVTT                    | No(0), Yes(1)                           |
| X9       | ECOG                    | ≤2(0), >2(1)                            |
| X10      | Child-Pugh              | A(0), B(1),C(2)                         |

Table 2 The result of univariate Cox regression analysis

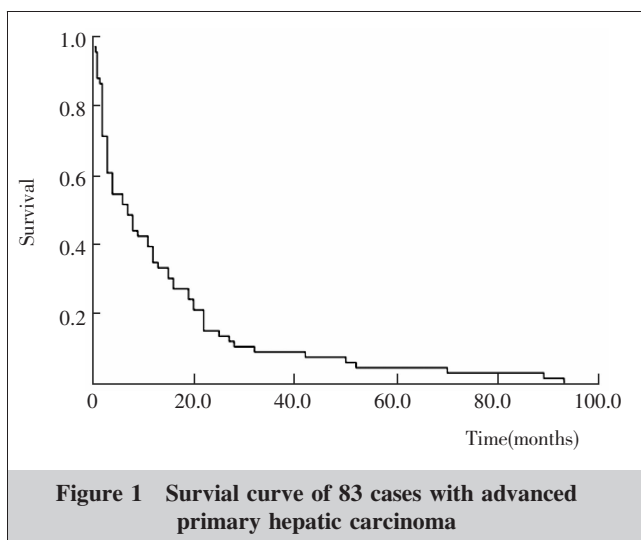
| Variable                | β     | RR    | 95%CI       | P      |
|-------------------------|-------|-------|-------------|--------|
| Gender                  | 0.073 | 1.074 | 0.667~1.732 | 0.767  |
| Age                     | 0.006 | 1.006 | 0.987~1.024 | 0.468  |
| HBV infection           | 0.396 | 1.486 | 1.195~1.848 | <0.001 |
| BCLC stage              | 0.274 | 1.317 | 0.776~2.234 | 0.306  |
| Extrahepatic metastasis | 0.419 | 1.520 | 0.853~2.709 | 0.157  |
| AFP(μg/L)               | 0.385 | 1.471 | 0.793~2.739 | 0.221  |
| Treatment               | 0.221 | 1.247 | 1.084~1.435 | 0.002  |
| PVTT                    | 0.231 | 1.260 | 1.093~1.454 | 0.001  |
| ECOG                    | 0.475 | 1.607 | 1.303~1.983 | <0.001 |
| Child-Pugh              | 0.408 | 1.528 | 1.302~1.793 | <0.001 |

Table 3 The result of multivariate Cox regression analysis

| Variable      | β     | RR     | 95%CI        | P      |
|---------------|-------|--------|--------------|--------|
| HBV infection | 2.728 | 15.304 | 8.339~28.089 | <0.001 |
| PVTT          | 2.052 | 7.782  | 6.061~9.993  | <0.001 |
| Child-Pugh    | 1.189 | 3.282  | 1.761~6.118  | <0.001 |

# 3 讨 论

随着肿瘤预防、诊断及治疗水平的提高,原发性肝癌患者的整体生存时间较数十年前有所提高,但受年龄、地域及经济条件等因素的影响和制约,目前总体生存率仍较低<sup>[9-12]</sup>。而本研究显示HBV感染、PVTT、Child-Pugh分级是中晚期原发性肝癌的



独立预后因素。

目前原发性肝癌发生机制尚未完全明确,而我国居民最主要的危险因素是感染肝炎病毒,且绝大部分原发性肝癌患者的发病过程遵循“肝炎-肝硬化-肝癌”三步骤。本组患者中 HBV 感染率为 77.1%,与国内报道相近<sup>[13]</sup>。本研究显示 HBV 感染是中晚期原发性肝癌患者的独立预后因素,分析原因主要为 HBV 病毒复制可能增加肝癌治疗后的复发风险,增加乙肝病毒再激活的发生率及严重程度,且因造成肝功能受损而直接或间接限制手术等抗肿瘤治疗方式<sup>[14]</sup>。目前多项研究已显示抗病毒治疗不仅可降低 HBV 感染人群肝癌的发生率,而且在肝癌诊治过程中继续规范抗病毒治疗可降低肝癌复发率及该类患者死亡率<sup>[15-18]</sup>。因此强调病毒性肝炎的预防及全程管理,对于降低肝癌的发生率、死亡率是非常必要的。

PVTT 可发生于肝癌发生、发展的各个阶段,尸检显示其在肝癌患者中的发生率高达 44.4%~62.2%,是目前公认的肝癌预后不良因素。肝癌合并 PVTT 患者的中位生存时间仅 2.7 个月<sup>[19-22]</sup>。本研究亦显示 PVTT 是中晚期原发性肝癌患者预后的独立影响因素( $RR=7.782;95\%CI:6.061\sim9.993;P<0.001$ )。PVTT 影响预后的主要原因为:癌栓转移至肝内外;肿瘤侵犯血管后可能造成动静脉瘘;癌栓导致或加重门静脉高压,加速患者肝功能损伤或造成胃底静脉曲张破裂出血等严重并发症;癌栓可能沿腔静脉侵入右心房,从而导致猝死、心力衰竭或严重心律失常等。

常等。当肝癌患者出现 PVTT 时,国际上目前仅推荐使用索拉非尼,而国内大多数专家认为应根据患者具体情况,应用多种方法积极综合治疗<sup>[23]</sup>。

肝功能 Child-Pugh 分级涵盖血清总胆红素、血清白蛋白、国际标准化凝血时间、腹腔积液及肝性脑病 5 个方面,涉及肝脏的合成、代谢等功能,将肝功能失代偿量化分层。Child-Pugh 分级是反映肝细胞坏死、损伤的重要指标,也是影响患者预后的重要因素。与本研究结果一致, Lee 等<sup>[24]</sup>对 257 例肝癌患者进行生存分析,认为 Child-Pugh 分级是肝癌预后的独立影响因素。Guglielmi 等<sup>[25]</sup>研究亦认为对于进行抗肿瘤治疗的肝癌患者,Child-Pugh 分级是影响生存的重要预测因素,Child-Pugh 分级越高,肝功能储备及代偿均越差,同时可能无法耐受手术等积极抗肿瘤治疗,直接或间接影响原发性肝癌患者的生存时间。目前大部分研究显示肝功能衰竭是造成肝癌患者死亡的首位原因,而不是远处转移或肿瘤破裂等<sup>[13,26,27]</sup>。因此对于中晚期肝癌患者,应动态评估 Child-Pugh 分级,避免使用加重肝功能损伤的药物,通过积极抗病毒治疗,补充白蛋白、减轻梗阻性黄疸等因素改善肝功能从而改善预后。

此外本研究单因素分析亦提示肿瘤治疗方式及末次住院时 ECOG 评分与中晚期肝癌患者住院死亡相关。综合治疗组患者相对于单纯姑息治疗组患者,分期相对较早,且合适地选择患者、个体化地靶向或栓塞等抗肿瘤治疗能够减轻中晚期患者的肿瘤负荷、延缓肿瘤进展等。本研究绝大部分患者 ECOG 评分大于 2 分,主要考虑与研究对象选定为住院死亡的肝癌患者相关。除去与治疗相关死亡的患者外,一部分患者入院即为终末期状态,且一部分患者因消化道出血等急症而病情危重。

总之,影响中晚期原发性肝癌住院患者死亡的危险因素较多,由于本研究为回顾性分析,入选病例仅为住院患者,且样本量不大、各组患者数量不均衡等因素,导致入选的病例只能非随机分组,因此不可避免地会对结果分析造成影响,对临床的指导意义有限。

## 参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer inci-

- dence and mortality worldwide:sources,methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015,136(5):E359-E386.
- [2] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2012,142 (6): 1264-1273.
  - [3] Chen WQ,Zheng RS,Zeng HM,et al. Report of cancer incidence and mortality in China,2011 [J].*China Cancer*, 2015,24(1):1-10.[陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2015,24 (1):1-10.]
  - [4] Qian MY,Yuwei JR,Angus P,et al. Efficacy and cost of a hepatocellular carcinoma screening program at an Australian teaching hospital [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010,25(5):951-956.
  - [5] Ma S,Jiao B,Liu X,et al. Approach to radiotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010,36 (2):157-163.
  - [6] Chinese Society of Liver Cancer. Clinical diagnosis and staging standard of hepatocellular carcinoma [J].*Modern Practical Medicine*, 2002,14(4):213[中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌临床诊断与分期标准[J]. *现代实用医学*, 2002,14(4):213.]
  - [7] Llovet JM,Bru C,Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma;the BCLC staging classification [J].*Semin Liver Dis*, 1999,19(3):329-338.
  - [8] Oken M,Creech R,Tormey D,et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982,5(6):649-655.
  - [9] Wu CY,Chen YJ,Ho HJ,et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*, 2012,308(18):1906-1914.
  - [10] Capocaccia R,Sant M,Berrino F,et al. Hepatocellular carcinoma:trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007,102(8):1661-1670.
  - [11] Toyoda H,Kumada T,Kiriyama S,et al. Changes in the characteristics and survival rate of hepatocellular carcinoma from 1976 to 2000;analysis of 1365 patients in a single institution in Japan [J]. *Cancer*, 2004,100(100): 2415-2421.
  - [12] Gao S,Yang WS,Zhang W,et al. Analysis and comparison of population-based survival rates of patients with primary liver cancer worldwide [J]. *Tumor*, 2010,30 (12):1027-1032.[高珊,杨万水,张薇,等. 原发性肝癌全人群生存率的分析 and 比较[J]. *肿瘤*, 2010,30 (12):1027-1032.]
  - [13] Ke CQ,Liu HM,Lv YH,et al.The analysis of causes of death of the 106 patients with advanced liver cancer[J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2011,24(6):524-525.[柯传庆,刘红梅,吕艳红,等. 106 例晚期肝癌死亡原因分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2011,24(6):524-525.]
  - [14] Yu SJ,Kim YJ. Hepatitis B viral load affects prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(34):12039-12044.
  - [15] Blumberg BS. Primary and secondary prevention of liver cancer caused by HBV[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010,2 (1):756-763.
  - [16] Tan ZM,Sun BC. Effects of antiviral therapy on preventing liver tumorigenesis and hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(47):8895-8901.
  - [17] Ishikawa T. Anti-viral therapy to reduce recurrence and improve survival in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(47):8861-8866.
  - [18] Yu LH,Li N,Shi J,et al. Does anti-HBV therapy benefit the prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma following hepatectomy? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014,21 (3): 1010-1015.
  - [19] Zhang ZM,Lai EC,Zhang C,et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J].*Int J Surg*, 2015,20:8-16.
  - [20] Huang JQ,Peng MH,Zou QQ,et al.Cox model analysis of prognostic factors after radical hepatectomy for primary hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2009,36(2):137-139.[黄金球,彭民浩,邹全庆,等. 原发性肝癌切除术后预后因素的 Cox 模型分析[J].*肿瘤防治研究*, 2009,36(2):137-139.]
  - [21] Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment[J].*Ann Surg*, 1990,211(3):277-287.
  - [22] Pirisi M,Avellini C,Fabris C,et al. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma;age and sex distribution in an autopsy study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998,124(7): 397-400.
  - [23] Chen SQ,Yang JM,Shen F,et al. Multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus-expert consensus of Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital [J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2015,21(9):582-590.[程树群,杨甲梅,沈锋,等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治-东方肝胆外科医院专家共识 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015,21 (9):582-590.]
  - [24] Lee SS,Shin HS,Kim HJ,et al. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma;a single-center experience [J]. *Korean J Hepatol*, 2012,18(1):48-55.
  - [25] Guglielmi A,Ruzzenente A,Battocchia A,et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. *Hepatogastroenterology* 2003,50(50):480-484.
  - [26] Han Y,Yang M,Liu S,et al. Analysis of the death causes of 53 cases with hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Medical Guide*, 2011,13(5):899-890.[韩玥,杨敏,刘珊,等. 53 例晚期原发性肝癌死亡原因分析[J]. *中国医药导刊*, 2011,13(5):899-890.]
  - [27] Lin CC,Liang HP,Lee HS,et al. Clinical manifestations and survival of hepatocellular carcinoma patients with peritoneal metastasis[J].*J Gastroenterol Hepatol*, 2009,24 (5):815-820.