

首诊乙肝相关原发性肝癌肝外转移危险因素分析

张晓敏 余吉仙

【摘要】目的 探讨首诊时影响乙肝相关原发性肝癌肝外转移的危险因素。**方法** 收集 2016 年 1 月至 2017 年 10 月资料完整的乙肝相关肝癌患者 178 例。根据有无肝外转移分为肝外转移组和无肝外转移组,比较两组患者首诊时的临床资料,并采用 logistic 回归分析乙肝相关原发性肝癌肝外转移的危险因素。**结果** 178 例患者中无肝外转移组 147 例,肝外转移组 31 例。肝外转移组与无肝外转移组患者的肿瘤大小、肿瘤个数、血管侵犯、肝功能 Child-Pugh 分级、甲胎蛋白比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素分析显示,肿瘤大小($OR = 5.521, 95\%CI: 1.410 \sim 21.613, P = 0.014$)、肿瘤个数($OR = 1.882, 95\%CI: 1.049 \sim 3.379, P = 0.034$)为乙肝相关原发性肝癌肝外转移的危险因素。**结论** 乙肝相关原发性肝癌肝外转移与血管侵犯、Child-Pugh 分级、肿瘤个数、肿瘤大小、甲胎蛋白有相关性,肿瘤大小及肿瘤个数为其独立危险因素,有助于首诊时判断是否已发生转移作出判断。

【关键词】 乙肝 原发性肝癌 肝外转移 危险因素

Risk factors for extrahepatic metastasis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma ZHANG Xiaomin, YU Jixian. Department of Oncology, Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310012, China

【Abstract】Objective To investigate the risk factors of extrahepatic metastasis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. **Methods** A retrospective analysis was conducted among patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma who were diagnosed in Xixi Hospital from January 2016 to October 2017. The risk factors were analyzed by χ^2 test, t test and logistic regression. **Results** A total of 178 patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma were enrolled. There were 147 cases without extrahepatic metastasis and 31 cases with extrahepatic metastasis. Extrahepatic metastasis was associated with vascular invasion, Child-Pugh classification, number of tumors, size of tumors and α -fetoprotein level. Multivariate analysis showed that tumor size ($P = 0.014, 95\%CI: 1.410 \sim 21.613, OR = 5.521$) and number of tumors ($P = 0.034, 95\%CI: 1.049 \sim 3.379, OR = 1.882$) were independent risk factors for extrahepatic metastasis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. **Conclusion** Extrahepatic metastasis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is correlated with vascular invasion, Child-Pugh classification, number of tumors, size of tumors and alpha-fetoprotein. The size of tumors and number of tumors are independent risk factors.

【Key words】 Hepatitis B Hepatocellular carcinoma Extrahepatic metastasis Risk factors

肝癌是常见的恶性肿瘤之一。在我国,肝癌位居癌症病死率第 4 位,肝癌在男性恶性肿瘤发病率中位居第 4 位,在女性中位居第 6 位^[1]。肝癌治疗及预后与患者全身情况及肿瘤临床分期密切相关。因肝癌早期多无症状,约 1/3 患者发现时已出现肝外转移^[2]。肿瘤转移是影响肝癌患者预后的独立危险因素,发生肝外转移的患者中位生存期约 4.9 个月(1~59 个月不等),1 年生存率仅 24.9%,远低于早期肝癌患者(5 年生存率可达

70%)^[3-4]。

原发性肝癌最常见的转移部位为肺、局部淋巴结、骨骼和肾上腺^[5]。随着医学技术的发展,对转移瘤进行及时的局部治疗能为肝癌患者带来利益,因此在肝癌首诊时确定是否已发生转移至关重要。然而,系统的全身检查包括胸部 CT 和骨显像(ECT)、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等,价格昂贵且损伤身体,对转移风险较低的患者风险获益比欠佳。目前已经有研究提出了无创性肝癌预后参数,包括肿瘤大小、血清甲胎蛋白水平、血管侵犯、肿瘤数量等^[6-7]。然而目前尚无针对肝癌转移风险分层的具体标准,且专门针对乙肝相关原发性肝癌肝外转移研究较少。本研究以本院首诊明确的乙肝相关

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.22.2019-1070

作者单位: 310012 杭州市西溪医院肿瘤科

通信作者: 张晓敏, E-mail: zhangxm0914@qq.com

原发性肝癌患者为研究对象,探讨乙肝相关原发性肝癌肝外转移的危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2016 年 1 月至 2017 年 10 月于本院收治且资料完整的乙肝相关肝癌患者 178 例。其中男 146 例,女 32 例,年龄 27~80(55.89±10.25)岁。所有患者均为本院首诊,由 2 位主任医师一致确认符合乙肝相关原发性肝癌诊断标准(2017 年版原发性肝癌诊疗规范),且不合并其他恶性肿瘤,排除转移性肝癌及其他非乙肝相关性肝癌。

1.2 方法 根据胸、腹部 CT、头颅 MRI 及骨 ECT、PET-CT 结果判断有无肝外转移,并以此分为肝外转移组和无肝外转移组。收集患者临床资料,包括:年龄、性别、饮酒史、家族史、乙肝 E 抗原状态、血管侵犯、肿瘤个数、肝功能分级(Child-Pugh 分级:A、B、C 级)、肿瘤大小、甲胎蛋白等。根据肿瘤直径大小,将数据分为<3cm、3~5cm 及≥5cm;根据我国 2017 年《原发性肝癌诊疗规范》临床分期标准,将肿瘤个数分为 1 个、2~3 个及≥4 个病灶;根据我院甲胎蛋白参考值范围 0~9μg/L 及我国 2017 年《原发性肝癌诊疗规范》中肝癌的血清学分子标志物甲胎蛋白≥400μg/L 的标准,将甲胎蛋白指标分为 0~9、9~400 及≥400μg/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析影响乙肝相关原发性肝癌肝外转移的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝外转移组和无肝外转移组患者临床资料的比较 最终肝外转移组 31 例,无肝外转移组 147 例。两组患者年龄、性别、饮酒史、家族史及乙肝 E 抗原状态比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);而两组患者血管侵犯、肿瘤个数、Child-Pugh 分级、肿瘤大小、甲胎蛋白比较差异均有明显统计学意义(均 $P < 0.01$),见表 1。

2.2 多因素 logistic 回归分析结果 单因素分析中,肿瘤大小、肿瘤个数、血管侵犯、Child-Pugh 评分、甲胎蛋白在两组间均有统计学差异(均 $P < 0.05$);但是纳入多因素回归分析后显示肿瘤大小($OR = 5.521, 95\% CI: 1.410 \sim 21.613, P = 0.014$)、肿瘤个数($OR = 1.882, 95\% CI: 1.049 \sim 3.379, P = 0.034$)为乙肝相关原发性肝癌肝外转移

表 1 两组患者临床资料的比较

参数	肝外转移组 (n=31)	无肝外转移组 (n=147)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.03 ± 11.25	55.23 ± 9.94	1.743	0.089
性别[n(%)]				
男	27(87.1)	119(80.1)	0.305	0.581
女	4(12.9)	28(19.9)		
饮酒史[n(%)]				
有	7(22.6)	40(27.2)	0.282	0.595
无	24(77.4)	107(72.8)		
家族史[n(%)]				
有	12(38.7)	46(31.3)	0.641	0.423
无	19(61.3)	101(68.7)		
乙肝 E 抗原[n(%)]				
阳性	6(19.4)	37(25.2)	0.473	0.492
阴性	25(80.6)	110(74.8)		
血管侵犯[n(%)]				
有	22(71.0)	42(28.6)	18.185	0.000
无	9(29.0)	105(71.4)		
肿瘤个数[n(%)]				
1 个	5(16.1)	89(60.5)	30.539	0.000
2~3 个	1(3.2)	17(11.6)		
≥4 个	25(80.7)	41(28.9)		
Child-Pugh[n(%)]				
A 级	6(19.4)	84(57.1)	16.417	0.000
B 级	21(67.7)	58(39.5)		
C 级	4(12.9)	5(3.4)		
肿瘤大小[n(%)]				
<3cm	1(3.2)	56(38.1)	33.693	0.000
3~5cm	0(0.0)	33(22.4)		
≥5cm	30(96.8)	58(39.5)		
甲胎蛋白[n(%)]				
<9μg/L	4(12.9)	35(23.8)	14.648	0.001
9~400μg/L	5(16.1)	62(42.2)		
≥400μg/L	22(71.0)	50(34.0)		

的相关危险因素,而血管侵犯、Child-Pugh 评分、甲胎蛋白等均无统计学差异(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 肝癌肝外转移的多因素分析

参数	SE	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
肿瘤大小	1.709	6.020	5.521	1.410~21.613	0.014
肿瘤个数	0.633	4.490	1.882	1.049~3.379	0.034
血管侵犯	0.539	1.165	1.715	0.644~4.566	0.280
Child-Pugh	0.365	0.747	1.441	0.629~3.299	0.387
甲胎蛋白	0.250	0.549	1.284	0.663~2.487	0.459

3 讨论

肝癌肝外转移与患者预后及治疗方案的选择密切

相关。据报道原发性肝癌肝外转移的发病率为 12.2%~42%^[5,8-9], 本研究中所得肝外转移率为 17.4%, 与报道相一致。肝外转移最常见部位为肺、肝周淋巴结、骨及肾上腺^[6,10-11]。本研究中出现单纯肺转移 10 例(32.26%)、肝外淋巴结转移 9 例(29.03%)、单纯骨转移 5 例(16.13%)、腹腔转移 4 例(12.90%), 出现肺、骨、淋巴结多处转移 3 例(9.67%), 可见肺为肝癌肝外转移最常见部位, 这可能与肺部有丰富的毛细血管网, 且从解剖位置来说距肝脏较近有关。

肝癌肝外转移危险因素尚无统一标准。Lee 等^[12]研究发现血小板计数 $\geq 200 \times 10^9/L$ 、肿瘤直径 $> 3\text{cm}$ 及甲胎蛋白 $\geq 100\mu\text{g/L}$ 与肝癌肝外转移密切相关。Hsu 等^[13]研究结果表明, 肿瘤负荷较小但血清甲胎蛋白水平高、肿瘤个数多的患者应积极筛查临床转移。Jun 等^[9]研究发现甲胎蛋白 $\geq 400\mu\text{g/L}$ 、肿瘤大小、血管侵犯以及巴塞罗那分级 B 级与肝外转移相关。Aino 等^[11]研究发现肝癌肝内转移、白细胞计数、中性粒细胞淋巴细胞比值、Child-Pugh 分级与肝癌肝外转移相关。本研究提示血管侵犯、Child-Pugh 分级、肿瘤个数、肿瘤大小、甲胎蛋白与肝外转移有相关性, 而年龄、性别、饮酒史、家族史、乙肝 E 抗原状态与肝外转移无关。本研究提示甲胎蛋白与肝外转移相关。甲胎蛋白是肝细胞癌的一个生物学标志, 与细胞增殖、血管生成和细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡的抵抗力增加有关。有研究表明甲胎蛋白的过度表达通过上调转移相关蛋白的表达和激活 PI3K/Akt 信号通路来促进肝癌的侵袭和远处转移^[14]。因此甲胎蛋白可以作为肝癌肝外转移的参考因素, 但其具体数值尚无统一标准, 需进一步大数据研究。

肿瘤大小与肿瘤肝外转移相关, 多因素分析显示肿瘤大小为肝癌肝外转移的独立危险因素。肿瘤大小可以预测肿瘤转移可归因于肌动蛋白细胞骨架的重塑, 以细胞密度依赖的方式诱导肿瘤细胞的上皮间质转化^[15]。肿瘤个数亦是肝癌肝外转移的独立危险因素。多发性肝肿瘤与肝外转移的关联可能与肿瘤细胞本身的高侵袭性或和有利于促进肿瘤侵袭和转移的微环境有关。另外, 多发肿瘤导致的炎性和缺氧的微环境为肿瘤细胞的上皮-间充质转化提供有力条件, 以利于肿瘤的侵袭和转移^[16]。研究显示 80%~90.7% 的肝癌患者最终死因为肝功能衰竭^[10,17-18]。Child-Pugh 分级反应了肝硬化患者肝脏储备功能, 分级越高预后越差。门脉血管侵犯与肝癌肝外转移密切相关, 符合肝癌经淋巴道及血管远处转移的理论。

肝癌肝外转移预后差, 尽管目前有研究指出结合影

像学及甲胎蛋白水平可以诊断肝外转移, 但尚无法区分首诊患者的转移风险, 对于低转移风险首诊患者, 过多的影像学检查损伤患者身体又浪费医疗资源。因此, 临床需要简洁、廉价且灵敏的方法对肝癌患者进行合理分层, 针对患者制定个性化的诊治策略。本研究基于患者首诊时的临床特征, 筛查出乙肝相关肝癌肝外转移高危因素, 研究提示血管侵犯、Child-Pugh 分级、肿瘤个数、肿瘤大小、甲胎蛋白与肝外转移有相关性, 为肝癌患者转肝外转移分层标准提供依据。

4 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors [J]. Cancer, 2011, 117(19): 4475-4483. DOI: 10.1002/cncr.25960.
- [3] Jo S, Shim HK. A patient who has survived for a long period with repeated radiotherapies for multifocal extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma [J]. Radiation oncology journal, 2013, 31(4): 267-272. DOI: 10.3857/roj.2013.31.4.267.
- [4] Byeon J, Cho EH, Kim SB, et al. Extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection [J]. Korean journal of hepato-biliary-pancreatic surgery, 2012, 16(3): 93-97. DOI: 10.14701/kjhbps.2012.16.3.93.
- [5] Helal Tel A, Radwan NA, Shaker M. Extrahepatic metastases as initial manifestations of hepatocellular carcinoma: an Egyptian experience [J]. Diagnostic pathology, 2015, 10:82. DOI: 10.1186/s13000-015-0313-1.
- [6] Jun L, Zhenlin Y, Renyan G, et al. Independent factors and predictive score for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following curative hepatectomy [J]. The oncologist, 2012, 17(7): 963-969. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0447.
- [7] Ilikhan SU, Bilici M, Sahin H, et al. Assessment of the correlation between serum prolidase and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma [K]. World J Gastroenterol, 2015, 21(22): 6999-7007. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6999.
- [8] Xia F, Wu L, Lau WY, et al. Positive lymph node metastasis has a marked impact on the long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis [J]. PloS one, 2014, 9(4): e95889. DOI: 10.1371/journal.pone.0095889.
- [9] Chen D, Li Z, Song Q, et al. Clinicopathological features and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma in extrahepatic metastases [J]. Medicine, 2018, 97(50): e13356. DOI: 10.1097/MD.00000000000013356.
- [10] Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? [J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2011, 26(1): 145-154. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06341.x.

- [11] Aino H, Sumie S, Niizeki T, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis[J]. Molecular and clinical oncology, 2014, 2(3): 393–398. DOI:10.3892/mco.2014.259.
- [12] Lee CH, Chang CJ, Lin YJ, et al. Nomogram predicting extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma based on commonly available clinical data[J]. JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology, 2019, 3 (1): 38–45. DOI: 10.1002/jgh3.12102.
- [13] Hsu CY, Liu PH, Ho SY, et al. Metastasis in patients with hepatocellular carcinoma: Prevalence, determinants, prognostic impact and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system[J]. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver, 2018, 38(10): 1803–1811. DOI: 10.1111/liv.13748.
- [14] Lu Y, Zhu M, Li W, et al. Alpha fetoprotein plays a critical role in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma cells [J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2016, 20(3): 549–558. DOI: 10.1111/jcmm.12745.
- [15] Peng JM, Bera R, Chiou CY, et al. Actin cytoskeleton remodeling drives epithelial–mesenchymal transition for hepatoma invasion and metastasis in mice[J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2226–2243. DOI: 10.1002/hep.29678.
- [16] Ye LY, Chen W, Bai XL, et al. Hypoxia-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma Induces an Immunosuppressive Tumor Microenvironment to Promote Metastasis[J]. Cancer research, 2016, 76(4): 818–830. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0977.
- [17] Lee JI, Kim JK, Kim DY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastasis and the controllability of intrahepatic lesions[J]. Clinical & experimental metastasis, 2014, 31(4): 475–482. DOI: 10.1007/s10585-014-9641-x.
- [18] Mao K, Yan Y, Zhang J, et al. The impact of liver resection on survival outcomes of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases: A propensity score matching study [J]. Cancer medicine, 2018, 7(9): 4475–4484. DOI: 10.1002/cam4.1738.
- (本文由浙江省医师协会推荐)
- (收稿日期:2019-04-08)
- (本文编辑:俞骏文)

(上接第 2412 页)

- 价[J]. 中华全科医学, 2014, 17(10): 1161–1163. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2014.10.020.
- [6] 曹海涛, 徐学凡, 张引. 早期 2 型糖尿病肾病患者社区综合干预效果分析[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(4): 24–26. DOI:10.3969/j.issn.1001-568X.2014.04.0011.
- [7] 陈洪杰, 胡玲玲, 黄君清, 等. 糖尿病肾病社区早期综合干预效果研究[J]. 浙江预防医学, 2014, 26(8): 779–782. DOI:10.19485/j.cnki.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792–800. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.11.004.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447–488. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(8): 623–624. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.08.001.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 12. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 822–836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [13] 包玉倩. 新型糖尿病管理模式探索: 医院社区一体化的糖尿病管理及初步成效[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(9): 721–722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2014.09.001.
- [14] Zhang J, Donald M, Baxter KA, et al. Impact of an integrated model of care on potentially preventable hospitalizations for people with Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2015, 32(7): 872–880. DOI:10.1111/dme.12705.
- [15] Russell AW, Baxter KA, Askew DA, et al. Model of care for the management of complex Type 2 diabetes managed in the community by primary care physicians with specialist support: an open controlled trial[J]. Diabet Med, 2013, 30(9): 1112–1121. DOI:10.1111/dme.12251.
- [16] Turki J, Alharbi MD, Ayla M, et al. Effect of integrated care services in Glycemic Control and Diabetic Nephropathy[J]. International Journal of collaborative Research on Internal Medicine, 2016, 8(7): 89–92.
- (收稿日期:2019-05-25)
- (本文编辑:俞骏文)