

混合型肝癌患者临床病理特征和预后分析

张浩赞, 蒙轩, 李昊, 徐凯, 苏俊俊, 王鹏飞, 陈永亮*

(中国人民解放军总医院肝胆外科, 北京 100853)

摘要:目的 分析混合型肝癌的临床病理特点并研究影响患者手术预后的相关因素。方法 回顾性分析我科2005年5月—2014年10月收治的经手术切除, 病历资料完整, 获得随访的72例混合型肝癌患者资料。对其预后相关因素进行Kaplan-Meier单因素和Cox多因素分析。结果 72例患者术前均未确诊, 均由术后病理确诊为混合型肝癌。患者中位年龄为51岁, 男性57例, 女性15例; 伴肝硬化60例, 乙肝表面抗原阳性62例, 癌胚抗原(CEA) $\geq 5 \mu\text{g/L}$ 8例, CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ 34例。术后1、3、5年生存率分别为67.7%、38.3%、19.3%。单因素分析结果显示: CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$ ($P < 0.001$)、CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ ($P < 0.001$)、脉管癌栓 ($P = 0.003$)、糖尿病 ($P = 0.044$)、术后病理切缘阳性 ($P < 0.001$) 是影响患者预后的危险因素。多因素分析结果显示: 切缘阳性 ($P = 0.016$) 和 CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ ($P = 0.010$)、癌胚抗原(CEA) $\geq 5 \mu\text{g/L}$ ($P = 0.005$) 是影响患者预后的独立危险因素。结论 混合型肝癌患者总体预后差, CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$, 切缘阳性, CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ 是影响患者预后的独立危险因素。

关键词:原发性肝癌; 混合型肝癌; 预后; 生存分析

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1000-2065(2017)02-0091-04

Clinicopathological features and prognosis of patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma after surgery

ZHANG Haoyun, MENG Xuan, LI HAO, XU Kai, SU Junjun, WANG Pengfei, CHEN Yongliang*

(Department of Hepatobiliary Surgery, the China PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To analyze the pathological features of patients with combined hepatocellular cholangiocarcinoma (cHCC-CC) and investigate the related factor of prognosis after surgery. **Methods** A total of 72 cHCC-CC patients who underwent surgery in our department from May 2005 to October 2014 were included into the current study. Their clinical data were retrospectively analyzed. Then, related prognostic factors were analyzed according to the Kaplan-Meier method and the Cox model. **Results** All the patients were pathologically diagnosed with cHCC-CC after surgery. The median age was 51 years old, with 57 men and 15 women. There were 60 cHCC-CC patients with liver cirrhosis, 62 with positive HbsAg, 8 with $\geq 5 \mu\text{g/L}$ of serum carcino-embryonic antigen (CEA) and 34 with $\geq 37 \text{ U/ml}$ CA19-9. The survival rate was 67.7% one year after surgery, 38.3% three years after surgery and 19.3% five years after surgery. According to the single factor analysis, the related prognostic factors of cHCC-CC patients included vessel invasion ($P = 0.003$), CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ ($P < 0.001$), CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$ ($P < 0.001$), positive resection margin ($P < 0.001$), and diabetes ($P = 0.044$). Multivariate analysis results showed that positive resection margin ($P = 0.016$), CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ ($P = 0.010$), and CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$ ($P = 0.005$) were the independent risk factors of cHCC-CC patients after surgery. **Conclusions** Patients with cHCC-CC show generally poor prognosis. Positive resection margin, CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$, and CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$ are the independent risk factors of cHCC-CC patients after surgery.

Key words: primary liver cancer; combined hepatocellular cholangiocarcinoma; prognosis; survival analysis

混合型肝癌或称混合型肝细胞-胆管细胞癌, 是原发性肝癌中一种罕见的包括肝细胞癌和胆管细胞癌两种组分的肿瘤类型^[1]。该肿瘤病理分化特征独特, 临床表现不典型, 发病率较低, 目前对该疾

病的认识不足。本文回顾性分析了我院肝胆外科2005年5月—2014年10月收治的72例混合型肝癌患者的临床资料, 探究其临床病理特征和预后特点。

* 通信作者, E-mail: chen Yongli301@163.com

1 资料和方法

1.1 一般资料 搜集2005年5月—2014年10月我院收治的102例经病理学证实的混合型肝癌患者,排除资料不全7例,肿瘤化疗栓塞术或射频消融术后手术切除患者4例,术中发现腹腔广泛转移患者2例,失访17例后,将剩余72例患者纳入本研究。所有患者手术切除范围依据患者术前肝功能测定和肿瘤影像学表现决定。对术中发现或术前影像学提示淋巴结转移的患者行淋巴结清扫术,清扫肝门区及肝十二指肠韧带区域淋巴结。解剖性切除范围大于等于3段为大范围切除术,肿瘤局部切除或解剖性肝段切除小于3段为小范围切除。目前研究表明第7版TNM(ICC)分期对混合型肝癌患者的预后结果预测能力较好^[2],因此本研究采用此分期系统。患者术前均发现肝脏占位,均未准确诊断为混合型肝癌。

1.2 随访 本组72例病例术后均采用电话和门诊复查的方式随访。术后前6个月,2个月随访1次,以后每隔3~6个月随访。随访时间截至2016年10月1日。生存时间按月计算,总生存时间指手术日期开始至死亡日期或末次随访日期。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行Kaplan-Meier生存分析,绘制生存曲线,并对可能影响其预后的因素进行单因素分析,行Log-Rank检验。采用Cox风险回归模型进行多因素分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者临床特点分析 72例患者中,1例诊断为肝脏局灶性结节性增生(FNH),5例诊断为肝脏占位,55例诊断为肝细胞癌,11例诊断为胆管细胞癌;4例患者肝功能为Child B级,其余均为Child A级;患者男性居多(79.17%),男女比例为19:5;60例患者合并有肝硬化(83.33%)。具体信息见表1。

2.2 患者病理特点 72例患者病理特征见表2。根据TNM(ICC)分期系统,患者中31例为I期,6例为II期,26例为III期,9例为IV期。

2.3 预后分析 72例患者中,其中44例已死亡,尚存活者38例。患者1、3、5年生存率分别为67.7%、38.3%、19.3%。单因素分析显示,影响混合型肝癌患者预后的重要因素为:CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$ ($P=0.000$),CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ ($P=0.000$),脉管癌栓($P=0.003$),糖尿病($P=0.044$),术后病理切缘

阳性($P=0.000$)。将以上影响患者预后的重要因素进一步纳入Cox回归多因素分析显示:切缘($P=0.016$)和CA19-9 $\geq 37 \text{ U/ml}$ ($P=0.01$),CEA $\geq 5 \mu\text{g/L}$ ($P=0.005$)为影响患者预后的独立危险因素,见表3。

表1 混合型肝癌患者临床特征($n=72$)

项目	<i>n</i>	比例(%)
性别		
男	57	79.17
女	15	20.83
年龄(岁)		
≥ 60	17	23.61
< 60	55	76.39
抽烟		
有	25	34.72
无	47	65.28
饮酒		
有	18	25.00
无	54	75.00
肝硬化		
有	60	83.33
无	12	16.67
乙肝病毒感染		
有	62	86.11
无	10	13.89
血清HCV抗体		
阳性	2	2.78
阴性	70	97.22
AFP($\mu\text{g/L}$)		
≥ 20	38	52.78
< 20	34	47.22
CEA($\mu\text{g/L}$)		
≥ 5	8	11.11
< 5	64	88.89
CA19-9(U/ml)		
≥ 37	34	47.22
< 37	38	52.78
术前诊断		
肝细胞癌	55	76.39
胆管细胞癌	11	15.28
其他	6	8.33
Child分级		
A	68	94.44
B	4	5.56

表2 混合型肝癌患者的病理特征($n=72$)

项目	n	比例(%)
肿瘤数量		
单发	52	72.22
多发	20	27.78
手术类型		
大范围切除	28	38.89
小范围切除	44	61.11
肿瘤大小(cm)		
≥ 5	42	58.33
< 5	30	41.67
脉管癌栓		
有	26	36.11
无	46	63.89
淋巴结转移		
有	6	8.33
无	66	91.67
切缘		
阳性	7	9.72
阴性	65	90.28

表3 Cox 回归多因素生存分析结果

变量	P 值	相对危险度(95% CI)
CEA	0.005	3.65(1.48~9.03)
CA19-9	0.010	2.72(1.27~5.85)
切缘	0.016	3.25(1.24~8.54)

3 讨论

原发性肝癌包括肝细胞癌、胆管细胞癌和混合型肝癌3种类型,混合型肝癌是原发性肝癌中的一种少见类型,占0.4%~14.2%^[3-6]。混合型肝癌的发病率低于其他两种肝癌类型,其临床病理特征由Allen和Lisa在1949年首次描述^[5]。该肿瘤的起源尚不清楚,目前研究提示主要有以下3种可能:①肝细胞癌和胆管细胞癌偶然共同发生在同一肝脏当中;②肝细胞癌或者胆管细胞癌发展过程中进一步分化出另一种病理成分;③不同病理成分共同起源于肝脏祖细胞^[7]。该肿瘤由于发病率低,起源不清楚,而且成分复杂,影像学表现不典型,因此目前术前诊断困难,主要依靠术后病理确诊。

有研究报道混合型肝癌与肝脏祖细胞关系密切,并且祖细胞活化后出现的导管增生反应现象与患者的总生存期和无病生存期显著相关^[8]。在小

样本的基因遗传学研究中,通过分析基因杂合性缺失,Dominique等^[9]分析发现混合型肝癌遗传学上更接近于胆管细胞癌。临床病理特征方面,文献中报道混合型肝癌在男女比例、肝炎病毒感染率和甲胎蛋白升高水平等方面与肝细胞癌相似^[10]。

本研究对混合型肝癌患者进行单因素分析发现:CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ 、CA19-9 ≥ 37 U/ml、脉管癌栓、糖尿病、术后病理切缘阳性是影响患者预后的重要因素,这与既往的研究结果基本一致^[11-13]。进一步的多因素分析发现,CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ 、切缘阳性和CA19-9 ≥ 37 U/ml为影响患者预后的独立危险因素。CEA升高在本病中出现的概率较低,仅为11.11%,其与预后的关系需要联合其他血清标记物综合考虑,这一点与国内罗贤武等^[13]的研究相一致。

本研究发现CA19-9 ≥ 37 U/ml在多因素分析中是影响患者预后的独立危险因素。血清CA19-9升高常出现在胰腺、胆道、肠道、食管、胃肿瘤中^[14]。研究发现肝细胞癌合并血清CA19-9升高的患者组织标本行免疫组化后,肿瘤组织并不显示CA19-9阳性,而在非肿瘤区域有显著增多的导管增生反应和CA19-9阳性的增多的肝脏祖细胞,而且这类患者预后也较差^[14];在胆管细胞癌患者中,CA19-9升高与患者术后病理分期相关,而且更高的CA19-9水平可能暗示更大的肿瘤负担,而且预后差^[15];混合型肝癌患者伴血清CA19-9升高者预后差,可能暗示胆管细胞癌成分是影响患者预后的主要因素^[12]。Louis认为,该肿瘤向胆管细胞癌分化的程度决定了这种肿瘤的预后,而且肿瘤中胆管细胞成分越多,越容易出现复发和转移,预后越差^[16]。

本研究发现淋巴结转移($P=0.337$)不是影响患者预后的因素,与大多数研究结果不一致^[17-18]。可能由于目前手术并不常规清扫淋巴结,只是对术中或术前影像检查发现淋巴结转移的患者予以切除处理,病理中淋巴结转移出现较少,并不能真实反映疾病情况,也可能是样本量较少,患者住院时的临床分期等因素造成的。目前对混合型肝癌的认识不够深入,在病理结果之前,患者治疗方案是按照HCC的治疗原则来处理的,这种治疗方式也会影响患者的预后^[10]。本研究同时发现切缘阳性是影响患者预后的独立危险因素,与国内外报道一致。

混合型肝癌患者总体预后差,本研究发现患者术后1、3、5年总体生存率为67.7%、38.3%、

19.3%。Lee 等^[6]研究结果显示混合型肝癌的 1、3、5 年生存率分别为 80.2%、61.3%、54.1%，比肝细胞癌的预后差，接近于胆管细胞癌。而另外一些研究认为混合型肝癌的预后比两者都差^[19]。这种结果可能是由于肿瘤比较罕见，单中心样本量低，临床分期标准不统一，肿瘤异质性较大，人种差异等等原因造成的^[19]。

总之，混合型肝癌患者术前诊断困难，临床特征不典型，总体预后差。影响混合型肝癌预后的独立危险因素包括，CEA \geq 5 μ g/L，切缘阳性和 CA19-9 \geq 37 U/ml。我们将进一步研究混合型肝癌不同病理亚型和病理成分与预后的关系，从而深入了解该疾病的临床表现和预后特征。

参考文献：

- [1] Chantajitr S, Wilasrusmee C, Lertsitichai P, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: clinical features and prognostic study in a Thai population [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2006,13(6):537-542.
- [2] 李昊,王曦滔,张爱群,等. 不同肝癌分期系统预测混合型肝细胞-胆管细胞癌患者手术预后的比较 [J]. *中国医学科学院学报*,2016,38(2):175-81.
- [3] Jamagin WR, Weber S, Tickoo SK, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors [J]. *Cancer*, 2002,94(7):2040-2046.
- [4] Wang J, Wang F, Kessinger A. Outcome of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma of the liver [J/OL]. *J Oncol*, 2010. doi:10.1155/2010/917356.
- [5] Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma [J]. *Am J Pathol*,1949,25(4):647-655.
- [6] Lee SD, Park SJ, Han SS, et al. Clinicopathological features and prognosis of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma after surgery [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(6):594-601.
- [7] Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Hepatic resection for combined hepatocellular and cholangiocarcinoma [J]. *Arch Surg*, 2003,138(1):86-90.
- [8] Cai X, Zhai J, Kaplan DE, et al. Background progenitor activation is associated with recurrence after hepatectomy of combined hepatocellular - cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2012,56(5):1804-1816.
- [9] Cazals - Hatem D, Rebouissou S, Bioulac - Sage P, et al. Clinical and molecular analysis of combined hepatocellular - cholangiocarcinomas [J]. *J Hepatol*, 2004,41(2):292-298.
- [10] Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003,33(6):283-287.
- [11] Koh KC, Lee H, Choi MS, et al. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma [J]. *Am J Surg*, 2005,189(1):120-125.
- [12] Kim KH, Lee SG, Park EH, et al. Surgical treatments and prognoses of patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009,16(3):623-629.
- [13] 罗贤武,袁磊,王义. 混合型肝癌和胆管癌的临床病理特点及预后分析 [J]. *中国临床医学*,2013,20(3):297-300.
- [14] Hsu CC, Goyal A, Iuga A, et al. Elevated CA19-9 is associated with increased mortality in a prospective cohort of hepatocellular carcinoma patients [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015,6:e74.
- [15] Cai WK, Lin JJ, He GH, et al. Preoperative serum CA19-9 levels is an independent prognostic factor in patients with resected hilar cholangiocarcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014,7(11):7890-7898.
- [16] Libbrecht L. Hepatic progenitor cells in human liver tumor development [J]. *World J Gastroenterol*, 2006,12(39):6261-6265.
- [17] 张捷,熊先泽,程南生. 31 例混合型肝癌的临床病理特点与预后因素分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*,2014,21(4):432-436.
- [18] 谢胜学,陈江明,余立权,等. 46 例混合型肝癌临床特点分析 [J]. *肝胆外科杂志*,2015,23(2):98-100.
- [19] O'connor K, Walsh JC, Schaeffer DF. Combined hepatocellular - cholangiocarcinoma (cHCC - CC): a distinct entity [J]. *Ann Hepatol*, 2014,13(3):317-322.

收稿日期:2017-01-06 修回日期:2017-02-17

本文编辑:王卿