

本文引文格式:梁寻杰,覃小珊,黄赞松.肝癌预后影响因素研究进展[J].

右江民族医学院学报,2020,42(5):642-645.

【综述与讲座】

## 肝癌预后影响因素研究进展

梁寻杰<sup>1</sup>,覃小珊<sup>1,2</sup>,黄赞松<sup>1,2</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;

2. 广西肝胆疾病临床医学研究中心,右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

**摘要:** 肝癌发病率在全球范围内逐年增长。肝癌存在的治疗后生存期短、复发率高、生存率低、预后差一直是医学界面临的难题,因此明确影响预后的相关因素对提高肝癌的疗效、改善肝癌患者预后及延长生存期具有重要意义。近年来肝癌的治疗取得诸多进展,本文就肝癌本身因素、肝癌微环境、分子生物学因素、治疗方法、生活行为等影响肝癌预后因素的研究进展进行综述。

**关键词:** 肝肿瘤;治疗结果;预后;影响因素

**中图分类号:** R735.7      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1001-5817(2020)05-0642-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.024

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)简称肝癌,在我国是常见恶性肿瘤之一;同时,该疾病发生率、病死率高,病死率位居全世界恶性肿瘤第三位,疗程短、医治困难,对人类的生命健康造成严重威胁<sup>[1]</sup>。目前治疗肝癌的措施多样化,国外多项研究<sup>[2-3]</sup>发现肝癌患者行外科根治性手术后5年存活率大致为50%,江松等<sup>[4]</sup>的Meta分析发现国内肝癌切除术后患者5年存活率也约为50%,这说明尽管行根治性切除,肝癌预后也不理想。因此,肝癌治疗形势严峻,且存在多种因素影响肝癌的生存率及复发率,所以,这些影响肝癌预后的相关因素应当受到重视,并积极处理,一方面可以控制肝癌的快速进展,提高生存期,另一方面还能减少肝癌复发率,改善肝癌的预后。为此,本文就肝癌本身因素、肝癌微环境、分子生物学因素、治疗方法、生活行为等影响肝癌预后的因素进行综述。

### 1 肝癌本身因素

1.1 肿瘤大小、数量 研究发现<sup>[5]</sup>,以肿瘤直径5 cm为界,肝癌最大直径 $\leq 5$  cm组的1年、2年、3年、5年生存率分别为82.0%、72.1%、58.6%、34.4%,而肝癌直径 $> 5$  cm组的1年、2年、3年、5年生存率分别为

52.7%、38.5%、28.6%、17.8%;肿瘤数量 $\geq 3$ 个组的1年、2年、3年生存率分别为36.1%、15.2%、9.4%,而肿瘤数量 $< 3$ 个组分别为78.4%、67.9%、54.3%,表明肿瘤大小及数量与患者生存时间呈负相关性。也有报道<sup>[6]</sup>微血管浸润的发生率与肿瘤直径的增加呈正相关,肿瘤直径 $\geq 5$  cm的患者微血管浸润发生率是肿瘤直径 $< 5$  cm的2倍,这也说明了肝癌发生的危险因素间息息相关。

1.2 微血管侵犯和转移 肝癌属于富血供肿瘤,其主要转移方式为血行转移,因此微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)或门脉癌栓的出现可能是导致肝癌发生、发展、转移及复发的重要因素。研究发现<sup>[7]</sup>,在符合米兰标准的肝移植患者中,当不伴有MVI时,其3年累积复发率为3.3%,但当其伴有MVI时复发率增加至12.8%,这表明微血管侵犯严重影响肝癌的预后。肝癌转移常提示预后不佳,有报道<sup>[8]</sup>晚期肝癌伴不同部位转移的患者平均生存时间仅为(13.1 $\pm$ 1.28)个月,预后不佳。

1.3 肝癌起源 肝癌有肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌、混合型肝癌三种组织病理学类型。黄振河<sup>[9]</sup>观察105例肝动脉化疗栓塞

**基金项目:** 广西自然科学基金资助项目(2014GXNSFAA118143);广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题)(桂科 AD17129025);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2019220);广西医药卫生自筹经费计划课题(Z20170224)

**第一作者简介:** 梁寻杰(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:肝癌的基础及临床,E-mail:1021271437@qq.com

**通讯作者简介:** 黄赞松(1962-),男,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:①肝癌的基础与临床;②幽门螺杆菌致病与耐药机制,E-mail:1019846481@qq.com

(TACE)术后原发性肝癌患者发现,不同的肝癌病理类型其预后存在差异,HCC中位生存期为34个月,预后最好,而肝内胆管细胞癌、混合型肝癌的中位生存期分别为10个月、22个月。此外晋墨<sup>[10]</sup>报道,HCC与胆管细胞癌、混合型肝癌相比,血清甲胎蛋白(AFP)水平较低、肿瘤数量较少、淋巴结转移较少见、TNM分期处于较早期、伴门脉癌栓较少,这些可能也是HCC预后较好的另一个原因。

## 2 肝癌微环境

2.1 病毒感染 有报道指出<sup>[11]</sup>,乙型肝炎病毒编码的非结构蛋白x(HBx)与其他蛋白相互作用能促进炎症细胞因子的产生,导致肝细胞处于炎症刺激状态,久之则易癌变。而病毒感染相关性肝癌,如其根治术后肝脏仍持续处于病毒感染的环境中,易导致肝炎复发,使肝细胞坏死、肝功能继续受损,且会使肝细胞自我修复能力下降,导致肝切除术后肝再生率下降,影响患者肝功能的恢复及疾病预后<sup>[12]</sup>。

2.2 肝纤维化或肝硬化 肝纤维化或肝硬化对肝癌的形成至关重要,有研究报道<sup>[13]</sup>,肝纤维化或肝硬化这一微环境相当于肝癌细胞的保护屏障,能减少癌细胞遭受自身的免疫,形成免疫抑制作用,从而快速增殖或转移至其他部位。Kamarajah SK<sup>[14]</sup>报道肝纤维化评分能影响HCC手术切除患者的长期预后,其研究发现F0-4纤维化患者的1年、3年和5年总生存率分别为88%、69%和49%,而F5-6纤维化患者分别为80%、57%和36%,表明肝纤维化评分越高肝癌患者预后越差。而肝癌合并肝硬化患者术后易发生肝功能衰竭且病死率增高,预后差;肝硬化是抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者发生HCC的相关独立因素<sup>[15]</sup>。因此尽早筛查出肝硬化并治疗具有重要价值。

2.3 免疫水平 肝脏是人体的免疫器官,能分泌多种补体参与人体的免疫应答,然而肝癌患者肝脏内环境长期处于慢性炎症状态,致使机体免疫功能低下,再加上肝癌一方面会抑制抗原提呈细胞的分化和成熟并诱导其凋亡,且会改变T细胞亚群数量,影响机体的免疫应答及免疫效应,另一方面肝癌肿瘤细胞可释放免疫抑制因子,并表达具有低抗原性的异常抗原,这些肿瘤微环境的改变造成了所谓的“免疫逃逸”现象<sup>[16]</sup>而影响肝癌的预后。

## 3 分子生物学因素

3.1 端粒酶 端粒酶是一种能将端粒DNA添加到真核细胞染色体尾端的核蛋白逆转录酶,弥补DNA复制过程中损耗的端粒并使其修复延长且不会因细胞分裂而有所耗失,其在正常机体中的活性低下,但在肿

瘤中进一步活化,从而促进肿瘤的恶性增殖。研究报道<sup>[17]</sup>端粒酶及其关联基因的突变调控着肝癌的发生、发展,并提高肝癌AFP的表达水平,且低、中分化肝癌细胞的形成与高活性的端粒酶直接相关,可明显降低肝癌切除术后患者的5年生存率。

3.2 癌基因 肝癌的发生、发展与多种癌基因的激活、扩增、突变密切相关。研究发现<sup>[18-19]</sup>,原癌基因c-myc通过加速细胞从G1期进入S期,促进癌细胞增殖,而乙型肝炎病毒x(HBVx)癌基因的T1674C突变导致了肝癌易感性,且其10 Ala/Arg和144 Ser/Arg双突变能上调p21的表达并延长G1/S期转换,从而抑制抑癌基因p53的促凋亡作用,且HBVx基因通过整合后能反式激活细胞内的原癌基因,使p53突变和失活,被认为是致使HCC发生的主要原因。

3.3 抑癌基因 抑癌基因的突变和失活是肝癌发生、发展的一个重要因素。与肝癌相关的抑癌基因有多种,主要为抑癌基因p53,通过调控细胞的生长、分化及增殖而促进癌细胞的凋亡。此外,Wu YJ等<sup>[20]</sup>研究发现,MIR22HG作为HCC的肿瘤抑制因子,通过MIR22HG/miR10a-5p/NCOR2轴抑制HCC的发生和进展,并且是HCC的潜在治疗靶点。因此,抑癌基因水平的下降将会极大地促进肿瘤的进展。

## 4 治疗方法

4.1 根治性治疗方法 手术、肝移植现如今被认为是可能根治肝癌的治疗方式,报道证明对于符合米兰标准的小肝癌患者,肝移植后5年生存率可达70%,同时复发率为10%~15%<sup>[21]</sup>。但目前早期肝癌仍提倡首选根治性外科手术切除治疗,只是不能够保证将其彻底治愈,且术后复发率较高。Arsenii N等<sup>[22]</sup>报道,肝癌切除术患者5年生存率为40%~70%,其术后5年复发率为60%~75%,表明不同术式肝癌患者预后有明显差异。

4.2 介入治疗 介入治疗是目前中晚期不可切除性肝癌及预防肝癌术后复发最常用的治疗手段,包括选择性肝动脉化疗栓塞术(TACE)、经皮瘤内乙醇注射术、射频消融等类型。相对于不接受任何治疗的患者,介入治疗能明显延长生存期,但因介入治疗本身属于姑息疗法,其癌细胞可能仍然存活于患者的肿瘤包膜内,所以复发率较高。有报道<sup>[23]</sup>TACE术5年生存率仅为5%~15%,但因其能缩小肿瘤,所以常常作为手术治疗的辅助疗法,能提高手术切除率。

4.3 分子靶向药物治疗 肝癌晚期患者,特别是合并有转移的患者行手术和介入治疗意义已经不大,但分子靶向药物治疗却是一个不错的选择。余晶晶等<sup>[24]</sup>

研究报告,肝动脉化疗栓塞术后予分子靶向药物索拉非尼治疗者的血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平为(185.25±21.05)、AFP水平为(226.08±45.31),较空白对照组VEGF水平(213.65±24.51)、AFP水平(317.63±42.06)明显下降,其具有较强的靶向性、特异性,疗效显著且不易发生耐药,能改善肝癌预后。

4.4 中医药及综合治疗 近年来研究发现<sup>[25]</sup>中医药治疗肝癌疗效良好,如使用中药方子(肝积方)治疗中晚期肝癌中,有66.7%患者与治疗前相比,体重及卡氏(Karnofsky)评分明显增加,AFP值明显降低。然而肝癌因大多处于隐匿症状,就诊时已属于晚期,单方案治疗效果常常不佳,为此我国提出了肝癌的多学科诊治(MDT)理念,认为手术、TACE、放化疗等治疗方法具备平等的选择机会,这被证明更有利于门静脉癌栓(PVTT)患者的个体化、精确化治疗<sup>[26]</sup>。

## 5 生活行为

5.1 不良生活习惯 抽烟、酗酒等不良生活习惯是肝癌最常见的危险因素。研究报告<sup>[27]</sup>,抽烟、酗酒与肝癌有着明显的死亡关系,呈正相关性,并且酒精的使用会降低肝脏中烟草致癌物的代谢效率,两者独立或共同作用促进了肝癌的产生、进展,肝癌病死率也随抽烟、喝酒时长及数量的增长而升高。这也能说明老年患者较年轻患者病情重的原因,除了自身抵抗力较低或合并有基础疾病多外,也与长期不良生活习惯的积累有很大关系。

5.2 心理因素 除了自身不良生活行为会加重患者肝癌病情外,患者的情绪、心理活动对疾病也产生影响。Hansen L等<sup>[28]</sup>报道,在临床诊疗过程中,患者在疾病折磨下,易产生焦虑等多种心理问题,导致出现身心疲惫、依从性低等后果,影响疾病的治疗效果。

5.3 社会因素 有研究证明<sup>[29]</sup>癌症患者在缺乏社会支持或长期处于慢性压力状态下皮质醇分泌水平会升高,而这可能会下调皮质醇受体,从而减少抗炎反应并促进炎症发生,且缺乏社会支持患者的血液中自然杀伤细胞计数和存活时间均减少,这会使得患者自身免疫功能下降,此外,缺乏社会支持也会导致患者出现抑郁和焦虑等心理问题,这些心理刺激会使患者机体产生某些应激介质,可能通过激活某些特异性信号通路或改变肿瘤微环境从而导致肿瘤转移而影响肝癌的预后。

## 6 结论

综上,影响肝癌预后的因素多种多样,为了达到最优质的治疗效果,临床工作者应当对这些因素加以重视。肝癌治疗方案的制定有赖于肝癌的分期,并应当

全面综合各方面影响因素,以期提高患者治疗效益,改善预后。目前国外常用肝癌预后评估系统有巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期、日本肝病学会(Japanese Society of Hepatology, JSH)分期、TNM分期、意大利肝癌评分系统(Cancer of the Liver Italian Program Score, CLIP)、奥田邦雄(Okuda)分期等,国内常用的评估系统为中国抗癌协会肝癌分期、香港肝癌(Hong Kong liver cancer, HKLC)分期等<sup>[30]</sup>,以上方法大多以肿瘤大小、数量、转移情况、有无静脉栓塞及血管侵犯等常见影响患者预后的因素作为依据,进行肿瘤分期,然而郭晓笛等<sup>[31]</sup>研究认为肝功能分级、丙氨酸氨基转移酶水平、天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶等因素也可尝试作为影响预后因素纳入预后评估系统。精准可靠的分期依据具有较强的预测能力,预测准确性高,对提高肝癌的疗效及改善肝癌患者预后和延长生存期具有重要意义,然而是否可进一步作为影响因子对肝癌预后进行评估,如何评估等还有待更多临床科研工作者的进一步探讨。本文总结的影响肝癌预后的因素已被证明对肝癌的预后有影响,对这些影响因素进行一个总结,希望为提高肝癌的诊治效果提供参考。

## 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Andreou A, Struecker B, Raschok N, et al. Minimal-invasive versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Comparison of postoperative outcomes and long-term survivals using propensity score matching analysis [J]. Surg Oncol, 2018, 27(4): 751-758.
- [3] Korean Liver Cancer Association (KLCA), National Cancer Center (NCC), Goyang, Korea. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(7): 1042-1113.
- [4] 江松, 王兆映, 欧明瑞, 等. 腹腔镜与开腹手术比较治疗肝癌合并肝硬化患者疗效的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(9): 931-940.
- [5] 王春燕. 1553 例原发性肝癌患者预后因素分析——单中心 11 年随访资料 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [6] Rungsakulkij N, Mingphruedhi S, Suragul W, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Large Tumor Size Predict Microvascular Invasion after Resection for Hepatocellular Carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(12): 3435-3441.
- [7] Rodriguez-Perálvarez PM, Luong TV, Andreana L, et al. A Systematic Review of Microvascular Invasion in Hepa-

- tocellular Carcinoma: Diagnostic and Prognostic Variability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 325-339.
- [8] 康成慧, 黄元龙. 168例晚期肝癌伴不同部位肿瘤转移患者生存分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(11): 862-866.
- [9] 黄振河. 105例原发性肝癌肝动脉化疗栓塞预后影响因素分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [10] 晋昱. 原发性肝癌病理类型分布和预后影响因素分析[D]. 西安: 西安医学院, 2018.
- [11] Yen CJ, Yang ST, Chen RY, et al. Hepatitis B virus X protein (HBx) enhances centrosomal P4. 1-associated protein (CPAP) expression to promote hepatocarcinogenesis[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 44.
- [12] Ouyang GX, Liu JY, Wang P, et al. Multiple factors affect the regeneration of liver[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2018, 64(9): 791-798.
- [13] O'rouke JM, Sagar VM, Shah T, et al. Carcinogenesis on the background of liver fibrosis: Implications for the management of hepatocellular cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(39): 4436-4447.
- [14] Kamarajah SK. Fibrosis score impacts survival following resection for hepatocellular carcinoma (HCC): A Surveillance, End Results and Epidemiology (SEER) database analysis[J]. *Asian J Surg*, 2018, 41(6): 551-561.
- [15] Lin CC, Bair MJ, Liu CY, et al. High percentage atypical hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogs[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13818.
- [16] Elwan N, Salem ML, Kobtan A, et al. High numbers of myeloid derived suppressor cells in peripheral blood and ascitic fluid of cirrhotic and HCC patients[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(2): 169-180.
- [17] 李瑞曦, 姚志成, 熊志勇, 等. 端粒酶调控因子 PinX1 抑制肝癌细胞增殖与侵袭[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2018, 7(2): 147-151.
- [18] 邓志华, 黄赞松, 黎梨, 等. 苦参素对人肝癌 Bel-7404 细胞增殖及 E2F1、c-myc 基因表达的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(9): 1191-1194.
- [19] 魏斐斐, 谢裕安. 肝癌相关单核苷酸多态性的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(3): 196-202.
- [20] Wu YJ, Zhou YQ, Huan L, et al. LncRNA MIR22HG inhibits growth, migration and invasion through regulating the miR-10a-5p/NCOR2 axis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(3): 973-984.
- [21] Wang HL, Mo DC, Zhong JH, et al. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma; Salvage liver transplantation or curative locoregional therapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(8): e14498.
- [22] Arsenii N, Piardi T, Diebold MD, et al. Impact of Visceral Obesity on Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancer Invest*, 2016, 34(6): 271-278.
- [23] Wang CY, Li SM. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4): e14070.
- [24] 余晶晶, 郭东桃, 雷琳. 分子靶向药物——索拉非尼对晚期肝癌的疗效[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(24): 63, 66.
- [25] 黄赞松, 仇仪英. 中医药治疗原发性肝癌的研究现状[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(11): 2851-2853.
- [26] 陈振华, 赵龙, 张修平, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓外科多学科综合治疗[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2019, 8(1): 6-10.
- [27] Liu X, Baecker A, Wu M, et al. Interaction between Tobacco Smoking and Hepatitis B Virus Infection on the Risk of Liver Cancer in a Chinese Population[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(8): 1560-1567.
- [28] Hansen L, Dieckmann NF, Kolbeck KJ, et al. Symptom Distress in Patients With Hepatocellular Carcinoma Toward the End of Life[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2017, 44(6): 665-673.
- [29] Zhang WJ, Wang XC, Huang RY, et al. Prognostic value of marital status on stage at diagnosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41695.
- [30] 陈闯, 龙沛云, 陈洁, 等. 巴塞罗那临床肝癌分期与香港肝癌分期对肝细胞癌患者预后预测价值的比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(3): 530-534.
- [31] 郭晓笛, 孙莎莎, 李文东, 等. 140例 BCLC 分期 C 期原发性肝癌患者的临床特征及预后影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(7): 1456-1461.

收稿日期: 2019-11-03; 修回日期: 2020-09-04