

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

回顾性总结 56 例肝细胞癌合并
肝外原发恶性肿瘤

赵 岩, 李 勇, 胡宝山, 何 旭, 黄建文, 占美晓, 陆骊工

【摘要】 目的 分析肝细胞癌合并肝外原发恶性肿瘤患者的临床特征。方法 回顾性分析 56 例原发性肝细胞癌合并肝外原发恶性肿瘤患者临床特征,包括肝外原发恶性肿瘤分布部位、治疗方式、与肝细胞癌发生的时间关系;对肝细胞癌患者确诊时的临床特征进行描述,对影响多原发恶性肿瘤患者总生存期及肝细胞癌患者特异生存期的临床特征进行单因素、多因素分析。结果 肝外原发恶性肿瘤多发部位依次为胃、结肠直肠、鼻咽部和肺部;24 例为同时诊断恶性肿瘤,32 例为先后诊断恶性肿瘤;67.9%患者会在出现第 1 个原发肿瘤后 3 年内再发生第 2 个原发肿瘤。同时癌与异时癌比较,两组在年龄、性别、肝炎、血清甲胎蛋白、肝功能 Child-Pugh 分级、巴塞罗那分期、肝细胞癌治疗方式、肝外原发肿瘤治疗方式、肝硬化、肿瘤数目、肿瘤最大直径、门静脉侵犯、肿瘤家族史、吸烟史等各组间差异均无统计学差异($P > 0.05$)。多因素分析显示,肝外原发肿瘤治疗方式及同时癌、异时癌分组会影响多原发恶性肿瘤患者的总生存期。生存分析显示:肝外原发恶性肿瘤获得根治性治疗以及异时癌组患者可获得较好的总生存期;肝细胞癌治疗方式、肝功能 Child-Pugh 分级是影响肝细胞癌特异生存期的临床因素;患者接受根治性手术切除、肝功能 Child-Pugh A 级患者可获得较长的肝细胞癌特异生存期。结论 肿瘤患者治疗后应进行定期复查,特别是最初 3 年对胃、结肠直肠、鼻咽部和肺部等高发部位的筛查;对肝内、肝外肿瘤积极治疗可以获得较好的生存期。

【关键词】 肝细胞癌;多原发肿瘤;临床特征;预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-01-0034-04

Primary hepatocellular carcinoma associated with extra-hepatic malignancies: retrospective analysis of 56 cases ZHAO Yan, LI Yong, HU Bao-shan, HE Xu, HUANG Jian-wen, ZHAN Mei-xiao, LU Li-gong. Department of Interventional Radiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, Guangdong Province 510080, China

Corresponding author: LU Li-gong, E-mail: lulg@21cn.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features of primary hepatocellular carcinoma (HCC) complicated by multiple extra-hepatic malignancies. **Methods** A total of 56 HCC patients accompanied by multiple extra-hepatic malignancies (multiple primary malignancies, MPM) were enrolled in this study. The clinical data, including the clinical manifestations, the locations of extra-hepatic malignancies, the therapeutic methods, and the time-relationship of the occurrence of HCC with the occurrence of extra-hepatic malignancies, were retrospectively analyzed. The clinical features when HCC was confirmed were described. The clinical factors which might affect on the overall survival time of MPM patients as well as on the specific survival time of HCC patients were statistically analyzed by using univariate analysis and Cox modeling methods. **Results** The common locations of extra-hepatic malignancies were, in a descending order, stomach, colorectum, nasopharynx and lung. Of the 56 patients, coinstantaneous tumors was seen in 24 (coinstantaneous group) and non-coinstantaneous tumors in 36 (non-coinstantaneous group). In 67.9% of

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.01.008

基金项目:广东省科技计划项目(2011A030400009);广东省自然科学基金(S2012010010569)

作者单位:510080 广东省医学科学院 广东省人民医院介入科,南方医科大学(赵 岩);广东省医学科学院 广东省人民医院介入科(李 勇、胡宝山、何 旭、黄建文、占美晓、陆骊工)

通信作者:陆骊工 E-mail: lulg@21cn.com

patients, the second cancer appeared within three years after the initial cancer was diagnosed. No statistically significant differences ($P > 0.05$) existed between the two groups in the following indexes: age, gender, presence of hepatitis, AFP, Child-Pugh grading, BCLC stage, therapeutic methods HCC and extra-hepatic malignancies, presence of cirrhosis, number of tumor, the largest diameter of tumor, portal vein invasion, family history of cancer, smoking history, etc. Cox modeling analysis indicated that therapeutic methods for extra-hepatic malignancies and the classifications for coinstantaneous and non-coinstantaneous tumors could affect the total survival time of MPM patients. Survival analysis showed that radical therapy for extra-hepatic malignancies and patients in non-coinstantaneous group had a better total survival time. The therapeutic methods and Child-Pugh grading were the clinical factors that affected the specific survival time of HCC patients. Patients who had received radical surgery and had Child-Pugh grading A could get longer HCC specific survival time. **Conclusion** Regular check-up should be conducted for patients with malignancies after treatment, especially during the first 3 years cancer screening for the malignancies of stomach, colorectum, nasopharynx and lung is obligatory. Active treatment for both HCC and extra-hepatic malignancies can definitely extend the survival time. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 34-37)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; multiple primary carcinoma; clinical feature; prognosis

肝细胞癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤。近年来,伴随早期诊断水平的提高和治疗技术的发展,肿瘤患者可获得长期带瘤生存。带瘤生存期内,多原发恶性肿瘤(MPM)的发生率在不断升高。Mariotto等^[1]报道约有7.9%肿瘤患者会合并其他部位原发肿瘤。我国对于HCC合并肝外原发恶性肿瘤(EHPM)的研究相对不足。本文回顾性分析广东省人民医院1990年1月—2009年12月期间HCC合并EHPM 56例患者临床特征,以及可能影响MPM患者生存的因素。

1 材料与方法

1.1 材料

收集1990年1月—2009年12月就诊于广东省人民医院HCC合并EHPM患者56例,随访时间截止至2013年12月,中位随访时间15.6个月,中位总生存期30.4个月。HCC诊断标准符合2011年卫生部原发性肝癌诊疗规范^[2],EHPM诊断满足以下条件:①肿瘤组织学类型为恶性;②各肿瘤独立存在于不同器官,排除互相转移可能;③同时诊断肿瘤:各肿瘤确诊间隔小于6个月,称同时癌;④先后诊断肿瘤:各肿瘤确诊间隔不小于6个月,称异时癌。

1.2 治疗方式与生存时间

HCC治疗方式根据患者疾病分期,治疗方式包括手术切除,肝动脉化疗栓塞治疗以及最佳对症支持治疗;EHPM根据治疗方式分为根治性治疗,姑息性治疗以及最佳对症支持治疗。患者总生存期自第一原发肿瘤确诊时计算,至患者死亡、失访或随访

截止时间为止;HCC特异生存时间自HCC确诊时计算,至患者死亡、失访或随访截止时间为止。

1.3 统计学处理

采用SPSS13.0软件进行统计分析。计量资料比较采用 t 检验、卡方检验或Fisher's确切概率法;生存分析采用Kaplan-Meier法;采用Cox回归模型进行单因素与多因素分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤合并情况

56例患者中,54例(96.4%)患者合并单个EHPM,2例(3.6%)患者相继发生3种原发肿瘤。EHPM多发部位依次是胃(12/56,21.4%),结肠直肠(11/56,19.6%),鼻咽(6/56,10.7%),肺(5/56,8.9%),喉,非霍奇金淋巴瘤,食管,膀胱,甲状腺,乳腺,口腔,子宫,前列腺和睾丸等。24例患者为同时合并恶性肿瘤,32例为先后出现恶性肿瘤。67.9%(38/56)的患者在出现第1个原发肿瘤后3年内再发生第2个原发肿瘤,3年后发生第2个原发肿瘤的概率逐渐减小。EHPM发生部位以及治疗方式见表1。

2.2 治疗情况

56例HCC患者中,22例接受手术切除,22例接受肝动脉化疗栓塞治疗,12例接受对症支持治疗。对EHPM,39例患者接受根治性治疗,7例接受姑息性治疗,10例接受对症支持治疗。同时癌、异时癌组比较,两组患者在年龄、性别、肝炎、血清甲胎蛋白、肝功能Child-Pugh分级、巴塞罗那分期、HCC治疗方式、EHPM治疗方式、肝硬化、肿瘤数目、肿瘤

表 1 EHPM 发病部位及治疗方式

肝外原发肿瘤部位	同时癌组 (n = 24)	异时癌组 (n = 32)	总计 (n = 56)
胃	7(3 ^{O1C3^S}) ^a	5(4 ^{O1^S})	12
结直肠	6(6 ^O)	5(5 ^O)	11
鼻咽	2(1 ^{R1^C})	4(1 ^{C3^R})	6
肺	2(1 ^{O1^R})	3(1 ^{O1^{C1^S}})	5
喉	0	4(2 ^{O2^{Ob}})	4
非霍奇金淋巴瘤	2(2 ^C)	2(2 ^C)	4
食管	2(2 ^S)	1(1 ^S)	3
膀胱	1(1 ^O)	2(2 ^O)	3
甲状腺	2(2 ^O)	0	2
乳腺	0	2(2 ^O)	2
口腔	0	1(1 ^O)	1
子宫	0	1(1 ^O)	1
前列腺	0	1(1 ^O)	1
睾丸	0	1(1 ^O)	1

注:“a”:例数_{治疗方式};治疗方式包括:O:手术切除,R:放射治疗,C:化疗,S:对症支持治疗。^b:1 例患者首发喉癌,肝癌与肺癌后续出现且为同时癌。1 例患者在发生肝癌前先后存在喉癌和膀胱癌,均为异时癌

最大直径、门静脉侵犯、肿瘤家族史、吸烟史等各组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),表 2。

2.3 影响 MPM 患者总生存时间的单因素与多因素分析

单因素分析显示,肝炎,EHPM 治疗方式,肝硬化,肿瘤数目以及同时癌、异时癌分组会对患者总生存期有影响,表 3;多因素分析显示,EHPM 治疗方式及同时癌、异时癌分组会影响 MPM 患者的总生存期;生存分析显示,EHPM 获得根治性治疗以及异时癌组患者可以获得较好的总生存时间,表 4。

2.4 影响 MPM 患者 HCC 特异生存时间的单因素与多因素分析

单因素与多因素分析均显示:HCC 治疗方式以及肝功能 Child-Pugh 分级是影响 HCC 生存的临床因素;生存分析显示:HCC 患者接受根治性手术切除以及肝功能 Child-Pugh A 级患者可获得较长的 HCC 特异生存期,表 5、6。

3 讨论

近年来,MPM 发生率逐渐升高,国内外陆续有 HCC 合并 EHPM 的报道^[1,3]。MPM 的发生率在 0.73% ~ 11.7%^[4],Sankila 等^[5]报道 MPM 的发病率在 1980—1991 年间相比于 1953—1959 年间上升了 50%,MPM 值得关注与研究。

我国学者报道 MPM 多发部位依次是消化系统、呼吸系统^[6],本次研究结果显示 HCC 合并 EHPM

表 2 同时癌组和异时癌组患者临床特征 (例)

临床特征	同时癌组 (n = 24)	异时癌组 (n = 32)	总计 (n = 56)	P 值
年龄 ^a				
< 63	10	18	28	0.418
≥ 63	14	14	28	
性别				
男	22	26	48	0.444
女	2	6	8	
肝炎				
HBsAg+ HCVAb-	17	19	36	0.388
HBsAg- HCVAb+	0	2	2	
HBsAg- HCVAb-	7	11	18	
血清甲胎蛋白/(μg/L)				
< 10	9	16	25	0.421
≥ 10	15	16	31	
肝功能 Child-Pugh 分级				
A 级	18	26	44	0.744
B 级	6	6	12	
巴塞罗那分期				
A 期	12	14	26	0.788
B ~ C 期	12	18	30	
肝细胞癌治疗方式				
手术	10	12	22	0.081
肝动脉化疗栓塞	6	16	22	
对症支持治疗	8	4	12	
肝外原发肿瘤治疗方式				
根治性	15	24	39	0.471
姑息性	3	4	7	
对症支持治疗	6	4	10	
肝硬化				
有	15	17	32	0.589
无	9	15	24	
肿瘤数目				
单个	17	19	26	0.413
多个	7	13	20	
肿瘤最大直径				
≤ 5 cm	14	15	29	0.430
> 5 cm	10	17	27	
门静脉侵犯				
有	5	5	10	0.730
无	19	27	46	
肿瘤家族史				
有	4	5	9	0.916
无	20	27	47	
吸烟史				
有	10	13	23	0.938
无	14	19	33	

注:^a 患者根据中位年龄分组

的部位多为胃、结肠直肠、鼻咽部和肺部,共占 EHPM 部位的 60.7%,结果和国内学者研究类似。其中鼻咽癌占 EHPM 的第 3 位,与其在广东地区高发有关^[7]。本研究提示对于确诊为 HCC 的患者应对胃、结肠直肠、鼻咽部及肺部定期进行检查以排除第 2 原发恶性肿瘤发生的可能。对确诊肿瘤患者如何防治其他系统恶性肿瘤尚无统一措施,本研究显示在第 1 原发恶性肿瘤确诊的前 3 年内,发生第 2 原发

表 3 影响 MPM 患者总生存期的单因素分析

临床特征	P 值	相对危险度	95%可信区间
年龄	0.608	0.792	0.326 ~ 1.928
性别	0.578	0.606	0.104 ~ 3.547
肝炎	0.008	2.827	1.305 ~ 6.126
血清甲胎蛋白	0.096	0.342	0.097 ~ 1.210
肝功能 Child-Pugh 分级	0.191	0.482	0.161 ~ 1.440
巴塞罗那分期	0.138	0.277	0.051 ~ 1.508
肝癌治疗方式	0.900	1.047	0.509 ~ 2.155
肝外原发肿瘤治疗方式	0.008	2.357	1.247 ~ 4.455
肝硬化有无	0.007	0.130	0.030 ~ 0.571
肿瘤数目	0.035	4.995	1.124 ~ 22.200
肿瘤最大直径	0.063	3.282	0.936 ~ 11.509
门静脉侵犯情况	0.136	0.357	0.092 ~ 1.385
肿瘤家族史	0.672	1.403	0.293 ~ 6.718
吸烟史	0.864	0.923	0.368 ~ 2.312
同时癌、异时癌分组	0.000	0.029	0.007 ~ 0.119

表 4 影响 MPM 患者总生存期的多因素分析

临床特征	P 值	相对危险度	95%可信区间
肝外原发肿瘤治疗方式	0.006	1.793	1.187 ~ 2.709
同时癌、异时癌分组	0.000	0.086	0.032 ~ 0.228

表 5 影响 HCC 患者特异生存时间的单因素分析

临床特征	P 值	相对危险度	95%可信区间
年龄	0.741	0.857	0.343 ~ 2.143
性别	0.481	0.551	0.105 ~ 2.888
肝炎	0.878	0.950	0.491 ~ 1.836
血清甲胎蛋白	0.808	0.880	0.313 ~ 2.471
Child-Pugh 分级	0.013	3.897	1.338 ~ 11.347
巴塞罗那分期	0.670	0.707	0.144 ~ 3.472
肝细胞癌治疗方式	0.004	3.069	1.442 ~ 6.533
肝外原发肿瘤治疗方式	0.880	1.051	0.553 ~ 1.998
肝硬化	0.274	0.554	0.193 ~ 1.596
肿瘤数目	0.754	1.215	0.359 ~ 4.105
肿瘤直径	0.275	1.905	0.599 ~ 6.063
门静脉癌栓	0.903	0.929	0.282 ~ 3.061
肿瘤家族史	0.769	0.809	0.198 ~ 3.316
吸烟史	0.095	0.402	0.138 ~ 1.170
同时癌、异时癌分组	0.515	0.696	0.233 ~ 2.074

表 6 影响 HCC 患者特异生存时间的多因素分析

临床特征	P 值	相对危险度	95%可信区间
肝细胞癌治疗方式	0.000	2.245	1.529 ~ 3.297
Child-Pugh 分级	0.003	3.804	1.597 ~ 9.061

恶性肿瘤的概率占到 67.9%，随后发生第 2 原发性肿瘤的概率逐渐减小，提示在首发肿瘤确诊 3 年内应密切对患者进行随访，及早对新发恶性肿瘤进行治疗。

本研究对影响 MPM 患者总生存期的临床因素进行分析，结果显示：EHPM 获得根治性治疗相比较于非根治性治疗可以获得较好的生存时间，异时癌组相较于同时癌组可以获得更好的生存期。这提示对 EHPM 采取根治性治疗方式可以获得较好的生存时间。与异时癌组相比较，同时癌组生存期较长的原因如下：异时癌组 32 例患者中，大部分患者

(25 例)先发生肝外原发恶性肿瘤，继而发生肝癌，而肝癌恶性程度高，从而造成本次试验结果异时癌分组相较于同时癌组总生存期较好的结果。我国学者对同时癌与异时癌的生存获益亦见解不一^[8]，结合本次研究结果，我们认为可能与样本量偏小以及不同系统 MPM 导致的偏倚有关^[8]。

对 MPM 患者，HCC 特异生存期进行分析，结果均显示 HCC 治疗方式以及肝功能 Child-Pugh 分级是影响 HCC 生存的因素。获得根治性手术治疗患者以及肝功能 Child-Pugh A 级患者可以获得较好的生存期，与国内外学者早先的研究结果一致^[9-10]。

当前，伴随肿瘤诊治水平的提高与人口老龄化的到来，肿瘤发病率呈上升趋势，广大学者对肿瘤的基础与临床研究已较为深入，对 MPM 的研究相对不足，这需要我们进行多中心、大样本的临床与基础研究，以期对防治 MPM 得出确切的方案。

[参考文献]

- [1] Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, et al. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16: 566 - 571.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929 - 946.
- [3] Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Castalbón-Fernández FJ, et al. Multiple primary malignancies in Spanish patients with hepatocellular carcinoma: analysis of a hospital-based tumor registry [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24: 1424 - 1430.
- [4] Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature [J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26: 79 - 83.
- [5] Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470 000 cancer patients in Finland, 1953 - 1991 [J]. Int J Cancer, 1995, 60: 464 - 470.
- [6] 徐玲玲, 顾康生. 170 例多原发恶性肿瘤的临床分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46: 1318 - 1321.
- [7] 贾卫华, 许宗利, 冯炳健, 等. 广东鼻咽癌高危家族成员发病危险性的流行病学研究 [J]. 癌症, 2004, 23: 767 - 770.
- [8] 董雪娟, 蔡昌豪, 吴本俨, 等. 119 例老年消化系统多原发恶性肿瘤的临床分析 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33: 317 - 319.
- [9] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379: 1245 - 1255.
- [10] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识 (2011 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10: 20 - 25.

(收稿日期: 2014-03-03)

(本文编辑: 俞瑞纲)