

术前治疗对肝细胞癌患者行肝移植术后生存的影响

胡宁宁¹, 于建智², 王胜亮¹, 王 栋¹, 赵延荣¹, 蔡金贞¹, 郭 源^{1*}

¹青岛大学附属医院肝移植中心肝脏外科, 山东 青岛

²胜利油田中心医院胸外科, 山东 东营

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月2日

摘 要

目的: 探讨术前治疗对肝细胞癌(HCC)肝移植患者生存预后的影响。方法: 回顾性研究2019年01月至2019年12月31日于青岛大学附属医院器官移植中心因肝细胞癌(HCC)行肝移植治疗的58名肝移植患者临床资料。根据术前是否行术前治疗, 分对照组(n = 32), 处理组(n = 26)。比较对照组和处理组的临床资料, 分析肝癌肝移植患者的预后及危险因素。结果: 本研究共纳入58例肝癌肝移植患者, 男性病人54例, 中位随访时间27.8月, 至随访结束, 26例患者出现肿瘤复发, 复发率为44.8%, 17例患者死亡, 死亡率为29.3%, 研究发现术前治疗可显著提高肝移植术后患者PFS和OS, 差异有统计学意义(均为P < 0.05)。单因素及多因素Cox回归分析显示, 肿瘤最大直径 > 5 cm, 肝被膜侵犯是影响肝癌肝移植患者术后PFS的独立危险因素, 术前治疗和肝被膜侵犯是影响肝癌肝移植患者术后OS的独立危险因素, (均为P < 0.05)。结论: 肝癌肝移植患者术前治疗可以显著减少术后复发, 提高术后的生存时间。

关键词

肝细胞癌, 肝移植, 术前治疗, 预后分析

Effect of Preoperative Treatment on Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation

Ningning Hu¹, Jianzhi Yu², Shengliang Wang¹, Dong Wang¹, Yanrong Zhao¹, Jinzhen Cai¹, Yuan Guo^{1*}

¹Department of Hepatic Surgery, Liver Transplantation Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Thoracic Surgery, Shengli Oil Field Central Hospital, Dongying Shandong

*通讯作者 Email: 18661800966@163.com

文章引用: 胡宁宁, 于建智, 王胜亮, 王栋, 赵延荣, 蔡金贞, 郭源. 术前治疗对肝细胞癌患者行肝移植术后生存的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 2903-2910. DOI: 10.12677/acm.2023.133411

Abstract

Objective: To investigate the effect of preoperative treatment on the survival and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. **Methods:** The clinical data of 58 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent liver transplantation in the Organ Transplantation Center of affiliated Hospital of Qingdao University from January 2019 to December 2019 were studied retrospectively. According to the preoperative treatment, the patients were divided into control group (n = 32) and treatment group (n = 26). The clinical data of the control group and the treatment group were compared, and the prognosis and risk factors of liver cancer patients undergoing liver transplantation were analyzed. **Results:** A total of 58 liver cancer patients and 54 male patients were included in this study. The median follow-up period was 27.8 months to the end of follow-up, 26 patients had tumor recurrence, the recurrence rate was 44.8%, 17 patients died, and the mortality rate was 29.3%. It was found that preoperative treatment could significantly improve the PFS and OS of patients after liver transplantation, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that the maximum diameter of tumor > 5 cm and liver capsule invasion were independent risk factors for PFS after liver transplantation. Preoperative treatment and liver capsule invasion were independent risk factors for OS after liver transplantation (all $P < 0.05$). **Conclusions:** Preoperative treatment of liver cancer patients undergoing liver transplantation can significantly reduce postoperative recurrence and improve postoperative survival time.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Liver Transplantation, Preoperative Treatment, Prognosis Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌是全球第六大常见癌症,也是全球第三大癌症相关死亡原因,2020 年全球肝癌新发病例 905,677 例,死亡病例 830,180 例,分别占癌症发病和死亡总数的 4.7% 和 8.3% [1]。在我国原发性肝癌是发病率第五位、死亡率第二位的恶性肿瘤,其发病率与死亡率约为世界平均水平的 2 倍,新发病例数和死亡病例数均约占全球总数的 50%,带来的疾病负担依旧沉重。外科治疗包括肝切除和肝移植,仍然是肝癌综合治疗过程中不可或缺的重要支柱[2] [3],根据欧洲及美国肝病研究数据显示,在接受外科手术或肝移植的肝癌患者 5 年存活率约为 70%~80% [4] [5],因此外科治疗是肝癌患者获得长期生存的重要手段。然而大多数中国肝癌患者诊断时已经处于中晚期[6],或因器官短缺的困扰,等待时间延长,导致患者因肿瘤进展而退出移植等待名单,失去手术治疗机会,据统计,在移植等待名单上的肝癌患者中等待期往往超过一年,12%的人在 6 个月内因肝癌进展而退出,15%~30%的患者在一年内退出[7]。随着近年来降期治疗、桥接治疗和肿瘤复发防治研究的不断深入,新的系统治疗药物及其联合其它治疗的综合治疗策略为肝癌的外科治疗带来了新的希望[8] [9] [10] [11]。本研究回顾性分析 2019 年 01 月至 2019 年 12 月 31 日于青岛大学附属医院器官移植中心因肝细胞癌(HCC)行肝移植治疗的患者资料。探讨相关术前治疗对肝细胞癌(HCC)患者行肝移植术后生存的影响。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性研究 2019 年 01 月至 2019 年 12 月 31 于青岛大学附属医院器官移植中因肝细胞癌行肝移植治疗的 58 名肝移植患者临床资料。纳入标准：1) 病理组织学证实为肝细胞癌；2) 首次接受肝移植。排除标准：1) 肝内胆管细胞癌或者胆管细胞 - 肝细胞混合癌；2) 围手术期死亡；3) 临床病理特征资料和随访信息不完整。本研究获医院伦理委员会的批准。最终 58 例患者纳入本研究。本研究主要回顾性分析青岛大学附属医院肝癌肝移植患者的临床病例特点，相关临床参数，不会对受试者的权利和健康产生不利影响，且采取充分措施保护个人信息，不涉及个人隐私和商业利益的研究。

2.2. 随访情况

肝移植术后对所有受者进行常规随访。在常规随访期间，受者均接受包括血常规、肝肾功能、肿瘤学标志物等在内的相关检验和腹部超声、平扫或增强 CT、MRI、等影像学检查，必要时做正电子发射计算机断层显像(PET/CT)检查。确诊肿瘤复发或转移者，根据病情对患者进行相应治疗。随访时间截止至 2022 年 1 月 1 日。OS 定义为肝移植手术当日至受者死亡或随访截止时所有受者的生存率，RFS 定义为肝移植手术当日至术后肿瘤首次复发或随访截止时所有受者的生存率。

2.3. 研究内容

比较两组患者的临床资料，包括性别、年龄、肿瘤数目、最大直径、术前甲胎蛋白(AFP)水平、Child-Pugh 分级、肿瘤分化程度、肝被膜侵犯情况、MVI、门静脉瘤栓、卫星灶；分析肝癌肝移植患者的预后，对影响肝癌肝移植受者预后的危险因素进行单因素分析，将有统计学意义的变量再纳入多因素分析。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料以率表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，比较采用 log-rank 检验；将单因素分析中有统计学意义的变量采用逐步法纳入模型，采用 Cox 回归分析进行多因素分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 预后情况

本研究共纳入 58 例肝癌肝移植患者，男性病人 54 例，中位随访时间 27.8 月，至随访结束，26 例患者出现肿瘤复发，复发率为 44.8%，17 例患者死亡，死亡率为 29.3%，根据移植术前是否治疗，分为治疗组与非治疗组(表 1)，26 例患者术前接受治疗，治疗方式包括手术、介入、射频、或联合治疗，分析发现，术前治疗可显著提高肝移植术后患者 PFS 和 OS，差异有统计学意义(均为 P < 0.05，图 1、图 2)。

Table 1. Comparison of clinical data between the two groups

表 1. 两组患者临床资料的比较

临床资料	治疗组(n = 26)	非治疗组(n = 32)
性别		
男	25	29
女	1	3
年龄(岁)		
<50	10	13
≥50	16	19

Continued

肿瘤数目			
单发		12	16
多发		14	16
肿瘤最大直径(cm)			
<3		8	12
3~5		3	4
>5		15	16
术前AFP (ng/mL)			
<400		20	25
≥400		6	7
Child-Pugh分级			
A		13	19
B		9	10
C		4	3
肿瘤分化			
I~II		16	17
III~IV		10	15
肝被膜侵犯			
是		10	12
否		16	20
MVI			
M0		11	16
M1		4	5
M2		11	11
门静脉瘤栓			
是		7	7
否		19	25
卫星灶			
是		9	7
否		17	25

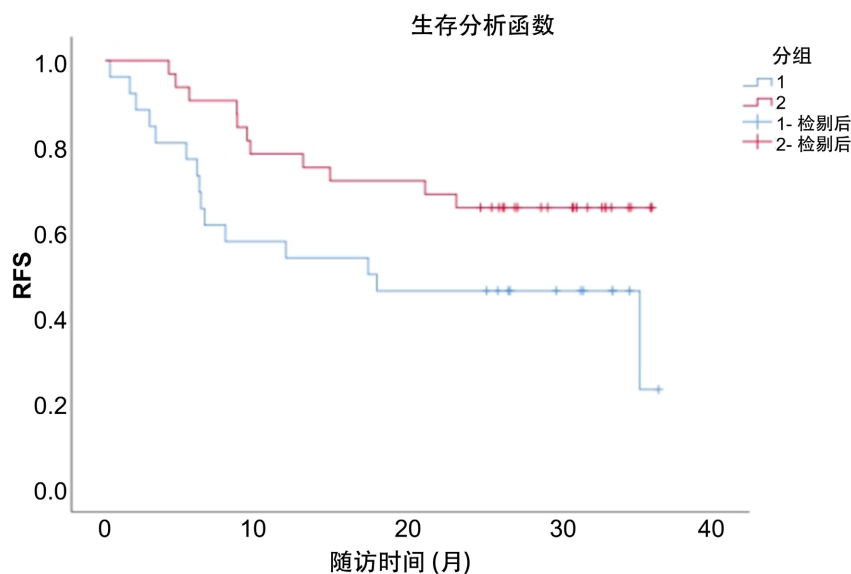


Figure 1. RFS curves of recipients after liver transplantation for liver cancer
图 1. 肝癌肝移植受者的 RFS 曲线

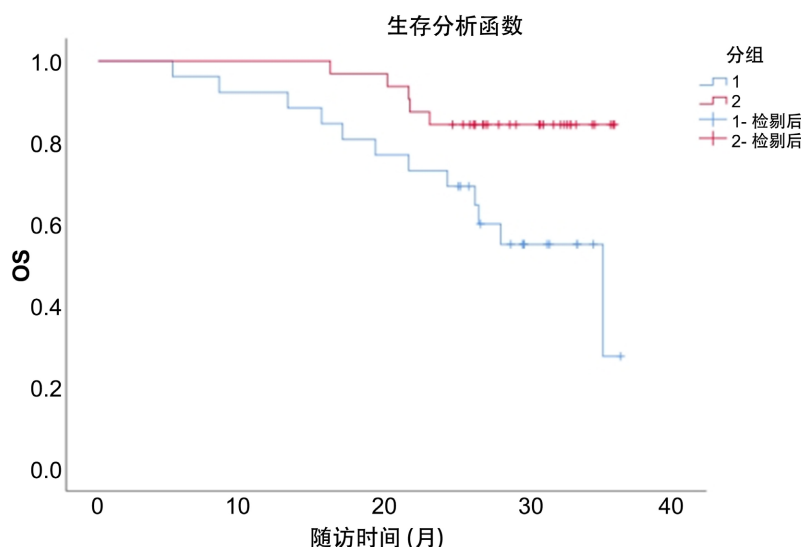


Figure 2. OS curves of recipients after liver transplantation for liver cancer

图 2. 肝癌肝移植受者的 OS 曲线

3.2. 影响肝癌肝移植受者预后危险因素的分析

影响肝癌肝移植受者生存情况单因素分析结果与多因素 Cox 回归分析结果显示, 肿瘤最大直径 > 5 cm, 肝被膜侵犯是影响肝癌肝移植患者术后 PFS 的独立危险因素, (均为 $P < 0.05$, 表 2), 接受术前治疗和肝被膜侵犯是影响肝癌肝移植患者术后 OS 的独立危险因素, (均为 $P < 0.05$, 表 3)。

Table 2. Analysis of risk factors affecting PFS after liver transplantation

表 2. 影响肝移植术后 PFS 的危险因素分析

临床资料	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值
性别	0.000	0.999		
年龄(岁)	1.657 (0.120~22.962)	0.707		
肿瘤数目	0.400 (0.021~7.657)	0.543		
肿瘤最大直径(cm)				
<3	3.805 (0.099~146.041)	0.119	16.090 (2.125~121.846)	0.007
3~5	31.537 (1.128~881.712)	0.473		
>5		0.042		
术前AFP (ng/mL)	1.767 (0.068~46.110)	0.732		
Child-Pugh分级				
A	1.406 (0.105~18.819)	0.389		
B	13.461 (0.316~573.961)	0.797		
C		0.175		
肿瘤分化	0.568 (0.041~7.782)	0.672		
肝被膜侵犯	23.049 (1.422~373.606)	0.027	3.879 (1.623~9.271)	0.002
MVI				
M0	2.449 (0.025~239.987)	0.477		
M1	12.923 (0.143~1168.225)	0.702		
M2		0.265		

Continued

门静脉瘤栓	0.813 (0.021~32.121)	0.912
卫星灶	0.493 (0.012~19.860)	0.708
术前治疗	0.201 (0.022~1.852)	0.157

Table 3. Analysis of risk factors affecting OS after liver transplantation**表 3.** 影响肝移植术后 OS 的危险因素分析

临床资料	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值
性别	0.000	0.999		
年龄(岁)	1.260 (0.184~8.631)	0.814		
肿瘤数目	0.446 (0.051~3.884)	0.464		
肿瘤最大直径(cm)				
<3	2.304 (0.152~35.011)	0.456		
3~5	5.608 (0.377~83.410)	0.548		
>5		0.211		
术前AFP (ng/mL)	1.335 (0.150~11.907)	0.976		
Child-Pugh分级				
A	2.024 (0.306~13.389)	0.681		
B	0.775 (0.059~10.159)	0.456		
C		0.846		
肿瘤分化	0.687 (0.115~4.120)	0.681		
肝被膜侵犯	7.933 (1.086~57.961)	0.041	4.146 (1.517~11.333)	0.006
MVI				
M0	0.461 (0.016~13.170)	0.672		
M1	1.611 (0.063~41.071)	0.651		
M2		0.773		
门静脉瘤栓	2.491 (0.189~32.795)	0.488		
卫星灶	0.100 (0.008~1.245)	0.074		
术前治疗	0.097 (0.015~0.632)	0.015	0.266 (0.093~0.758)	0.013

4. 讨论

面对日益严重的肝癌问题,作为肝癌根治性治疗手段之一,肝移植一直是肝细胞癌的主要治疗方法,相比于其他治疗方式其优势在于彻底去除肿瘤的同时完整移除了病肝[3] [12]。关于肝癌肝移植适应证,国际上主要采用米兰(Milan)标准[13],符合米兰标准的肝移植患者5年和10年存活率分别为70%和50%,5年复发率为10%~15% [14],肝移植的长期结果被认为优于切除,后者的复发率为70%,10年存活率为7%~15% [15]。虽然符合米兰标准的肝移植研究取得了很好的结果,但是米兰标准对肝癌大小和数目的限制过于严格,如果根据米兰标准,很多肝癌患者将失去肝移植机会,在未明显降低术后总体生存率的前提下,在米兰标准的基础上不同程度地扩大肝癌肝移植的适用范围,使更多的肝癌患者因肝移植手术受益[2]。因此国际上更新了一些新的关于肝癌肝移植适应证,比如 UCSF 标准[16]、up-to-7 标准[17] [18]。国内标准包括上海复旦标准、杭州标准等[19] [20]。上述标准在未明显降低术后总体生存率的前提下,均不同程度地扩大了肝癌肝移植的适用范围,使更多的肝癌患者因肝移植手术受益,

然而全球范围内的供肝短缺问题依然严峻。近年来随着公民逝世后器官捐献的不断发展,供肝短缺问题略有缓解,但我国肝癌患者基数大,肝源数量仍远不能满足患者需求。我国以及欧洲肝病研究学会等提出的肝移植及肝癌临床指南中均建议对于符合肝癌肝移植适应证的肝癌患者在等待供肝期间可以接受降期或桥接治疗控制肿瘤进展,以防止患者失去肝移植机会[12][21],肝癌肝移植术前降期治疗目的是减轻肿瘤负荷,降低分期,使超出肝癌肝移植受者选择标准的患者能够获得肝移植机会[9][10]。而桥接治疗是肝癌肝移植手术前的一种辅助治疗方式,能有效减少符合标准已纳入移植等待名单的患者的退出率,并减少术后复发的可能,提高患者生存率[8]。虽然两者的治疗目的和治疗对象不同,但其治疗手段基本相似,通常用于治疗肝癌的姑息治疗方法都可以被用于桥接或者降期治疗,包括 TACE、钇-90 放射栓塞、消融治疗、立体定向放射治疗(SBRT)和系统抗肿瘤治疗等。目前认为,联合运用多种治疗方法可以达到更好的疗效[12]。在过去的许多报告中[3],尽管肝癌降级前的阶段超出了米兰的标准,但大多数病例符合每个机构的扩大标准,以及对于米兰标准之外但在扩大标准内的患者,降级也是必要的,但肝移植术后复发率低的降期肿瘤负担上限尚不清楚。Tan [22]等人研究表明桥接治疗可能会让肝癌患者等待更长时间。到目前为止还没有前瞻性、随机、对照的试验,但已有共识认为[23],如果等待期为6个月或更长,应给予局部区域治疗,以防止等待期间等待名单的脱落。而本研究纳入58例肝癌肝移植患者,与非治疗组相比治疗组患者有较好的PFS和OS,表明术前治疗能够延缓肝细胞癌(HCC)肝移植患者术后复发时间以及延长肝移植患者术后生存时间。与既往的研究相似,肿瘤最大直径 > 5 cm,肝被膜侵犯是影响肝癌肝移植患者术后PFS的独立危险因素,肝被膜侵犯是影响肝癌肝移植患者术后OS的独立危险因素。

综上所述,术前治疗对肝癌肝移植患者复发及预后具有重要影响,本研究中术前治疗显著影响患者OS和RFS,本研究为术前辅助治疗预防肝移植后的复发提供了证据,可能成为指导肝癌肝移植治疗的重要指标。本研究未涉及移植术后肿瘤复发或转移者的治疗情况对肝癌肝移植受者预后的影响,可能会影响结论的可靠性和可推广性,且本研究是单中心回顾性队列研究,样本量较小,可能存在选择偏倚,需要多中心样本量更大的研究进一步深入分析。

致 谢

感谢山东省医药卫生科技发展计划面上项目的资金支持(202104010650),对提供指导和帮助者、给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者,表示感谢。

基金项目

感谢山东省医药卫生科技发展计划面上项目的资金支持(202104010650)。

参考文献

- [1] Sung, H., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华外科杂志, 2022, 21(2): 143-168.
- [3] Ogawa, K. and Takada, Y. (2022) Role of Pretransplant Treatments for Patients with Hepatocellular Carcinoma Waiting for Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*, **14**, 396. <https://doi.org/10.3390/cancers14020396>
- [4] Marrero, J.A., et al. (2018) Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **68**, 723-750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
- [5] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236.

- [6] Park, J.W., *et al.* (2015) Global Patterns of Hepatocellular Carcinoma Management from Diagnosis to Death: The BRIDGE Study. *Liver International*, **35**, 2155-2166. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
- [7] Ward, E.M., *et al.* (2021) Clinical Outcomes of Ablation Compared with Resection for Single Hepatocellular Carcinoma Lesions, as a Primary Treatment or Bridging to Liver Transplantation: A Retrospective Comparative Study. *Annals of Transplantation*, **26**, e931980. <https://doi.org/10.12659/AOT.931980>
- [8] Sun, H.C., *et al.* (2022) Chinese Expert Consensus on Conversion Therapy for Hepatocellular Carcinoma (2021 Edition). *The Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **11**, 227-252. <https://doi.org/10.21037/hbsn-21-328>
- [9] Affonso, B.B., *et al.* (2019) Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma That Underwent Chemoembolization for Bridging or Downstaging. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 5687-5701. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5687>
- [10] Pavel, M.C. and Fuster, J. (2018) Expansion of the Hepatocellular Carcinoma Milan Criteria in Liver Transplantation: Future Directions. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 3626-3636. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3626>
- [11] Yao, F.Y., *et al.* (2015) Downstaging of Hepatocellular Cancer before Liver Transplant: Long-Term Outcome Compared to Tumors within Milan Criteria. *Hepatology*, **61**, 1968-1977. <https://doi.org/10.1002/hep.27752>
- [12] 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2021 版) [J]. 中华移植杂志(电子版), 2021, 15(6): 321-328.
- [13] Mazzaferro, V., *et al.* (1996) Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, **334**, 693-700. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
- [14] Tabrizian, P., *et al.* (2019) A US Multicenter Analysis of 2529 HCC Patients Undergoing Liver Transplantation: 10-Year Outcome Assessing the Role of Down-Staging to within Milan Criteria. *Hepatology*, **70**, 10-11.
- [15] Franssen, B., *et al.* (2014) Actual 10-Year Survival Following Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *HPB (Oxford)*, **16**, 830-835. <https://doi.org/10.1111/hpb.12206>
- [16] Yao, F.Y., *et al.* (2001) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. *Hepatology*, **33**, 1394-1403. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>
- [17] Mazzaferro, V., *et al.* (2009) Predicting Survival after Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Retrospective, Exploratory Analysis. *The Lancet Oncology*, **10**, 35-43.
- [18] Mazzaferro, V., *et al.* (2018) Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **154**, 128-139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
- [19] 樊嘉, 周俭, 徐泱, 等. 肝癌肝移植适应证的选择: 上海复旦标准[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(18): 1227-1231.
- [20] Zheng, S.S., *et al.* (2008) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Hangzhou Experiences. *Transplantation*, **85**, 1726-1732. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b67e4>
- [21] Galle, P.R., *et al.* (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- [22] Tan, C.H.N., *et al.* (2018) Bridging Therapies to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Bridge to Nowhere? *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, **22**, 27-35. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2018.22.1.27>
- [23] Clavien, P.-A., *et al.* (2012) Recommendations for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An International Consensus Conference Report. *The Lancet Oncology*, **13**, e11-e22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70175-9)