

· 临床研究 ·

不同肝功能Child-Pugh分级对肝癌肝移植受者预后的影响

林国桢 代天星 刘荣强 邓铭彬 汪国营 易述红 李华 杨扬 陈规划

【摘要】 目的 探讨不同 Child-Pugh 分级对肝细胞癌（肝癌）肝移植受者术后肝癌复发和生存的影响。方法 回顾性分析 125 例接受肝移植的肝癌受者临床资料，用 Kaplan-Meier 方法计算肝癌肝移植受者术后 3 年的无瘤生存率（DFS）和总生存率（OS）。采用 Cox 比例风险回归模型分析可能影响肝癌肝移植受者术后复发及生存的独立危险因素。结果 中位随访时间为 25.6 个月，3 年总的 DFS 和 OS 分别为 68.4% 和 65.7%。Child-Pugh A、B 级肝癌患者（113 例）的 3 年 DFS 和 OS 分别是 68.6% 和 66.2%，Child-Pugh C 级肝癌患者（12 例）的 3 年 DFS 和 OS 分别是 66.7% 和 65.6%，两者差异均无统计学意义（均为 $P>0.05$ ）。Cox 回归分析结果表明，血管侵犯（ $P=0.001$ ）和肿瘤数目 >3 个（ $P=0.025$ ）是影响肝癌肝移植受者复发的独立危险因素。甲胎蛋白（AFP） $>400 \mu\text{g/L}$ （ $P=0.035$ ）、血管侵犯（ $P=0.031$ ）和肿瘤数目 >3 个（ $P=0.008$ ）是影响肝癌患者生存的独立危险因素。结论 Child-Pugh C 级与 A、B 级肝癌患者肝移植术后预后无显著性差异，AFP、血管侵犯和肿瘤数目是影响肝癌患者肝移植术后预后的重要因素，肝移植可作为 Child-Pugh C 级肝癌患者的有效治疗手段。

【关键词】 肝细胞癌；肝移植；Child-Pugh 分级；肝功能；预后分析；无瘤生存率；肿瘤复发；甲胎蛋白
【中图分类号】 R617, R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 03-0014-05

Effect of different liver function Child-Pugh classification on clinical prognosis of hepatocellular carcinoma recipients after liver transplantation Lin Guozhen, Dai Tianxing, Liu Rongqiang, Deng Mingbin, Wang Guoying, Yi Shuhong, Li Hua, Yang Yang, Chen Guihua. Department of Hepatic Surgery, Liver Transplantation Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Wang Guoying, Email: wanggy3@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of the different Child-Pugh classification on the recurrence and survival of hepatocellular carcinoma (HCC) recipients after liver transplantation. **Methods** Clinical data of 125 HCC recipients undergoing liver transplantation were retrospectively analyzed. The 3-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) rates were calculated by Kaplan-Meier survival curve. The independent risk factors probably affecting the recurrence and survival of HCC recipients after liver transplantation were identified by using Cox's proportional hazards regression model. **Results** The median follow-up time was 25.6 months. The 3-year DFS and OS rates were 68.4% and 65.7% for all patients. The 3-year DFS and OS rates in 113 patients with Child-Pugh class A/B HCC were 68.6% and 66.2%, whereas 66.7% and 65.6% for 12 patients with Child-Pugh class C HCC with no statistical significance (all $P>0.05$). Cox's proportional hazards regression model demonstrated that vascular invasion ($P=0.001$)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.014

基金项目：国家自然科学基金（81870449、81770648、81670601）；十三五科技重大专项（2017ZX10203205-006-001）；广州市科技计划项目（2014Y2-00544、2014Y2-00200）；广东省科技计划项目（2017B020209004）；广州市健康医疗协同创新项目（201604020001）

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心

作者简介：林国桢，男，1992年生，硕士研究生，研究方向为肝癌、肝移植，Email: linguozen8@qq.com

通信作者：汪国营，男，1978年生，博士，主任医师，博士研究生导师，研究方向为肝癌、肝移植，Email: wanggy3@126.com

and the number of tumors >3 ($P=0.025$) were the independent risk factors for the postoperative recurrence of HCC in recipients undergoing liver transplantation. Alpha fetoprotein (AFP) $>400 \mu\text{g/L}$ ($P=0.035$), vascular invasion ($P=0.031$) and number of tumors >3 ($P=0.008$) were the independent risk factors affecting the survival of HCC patients. **Conclusions** The postoperative prognosis does not significantly differ between Child-Pugh class C and A/B HCC patients after liver transplantation. AFP, vascular invasion and number of tumors are the risk factors affecting the clinical prognosis of HCC patients after liver transplantation. Liver transplantation is an efficacious treatment for HCC patients with Child-Pugh class C.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma (HCC); Liver transplantation; Child-Pugh classification; Liver function; Prognostic analysis; Disease-free survival; Recurrence of tumor; Alpha fetoprotein

肝细胞癌（肝癌）是最常见的恶性肿瘤之一。2018年发布的全球癌症流行病学报告显示，肝癌每年新发病例约84万，每年死亡病例约78万，发病率和死亡率位居全球癌症中的第6位和第4位，严重威胁全世界人民的健康和生命^[1]。为推动肝癌诊治工作的发展，全球各地制定了一系列关于肝癌诊治的专家共识与临床指南。目前，国际上广泛采用米兰（Milan）标准和加州大学旧金山分校（University of California at San Francisco, UCSF）标准作为肝癌患者的肝移植适应证。然而，对于Child-Pugh C级肝癌患者是否推荐肝移植治疗仍有较大分歧。欧洲肝脏研究学会（European Association for the Study of the Liver, EASL）和欧洲癌症研究与治疗组织（European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC）2012年的肝癌临床指南认为肝移植是Child-Pugh C级并符合Milan标准的肝癌患者的首选治疗方式，但在肝癌分期及肝癌治疗推荐线路图中却没有表明^[2-3]。美国肝病研究学会（American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD）2018年肝癌指南将Child-Pugh C级肝癌患者划入终末期肝病，建议根据患者的收益和风险比权衡是否行肝移植治疗^[4]。2011年我国卫生部发布的原发性肝癌诊疗规范指出，对于局限性肝癌合并肝硬化，肝功能失代偿（Child-Pugh C级）且符合移植条件，应该首选肝移植术^[5]。2017年我国国家卫生和计划生育委员会发布的原发性肝癌诊疗规范则推荐Child-Pugh A、B级并符合UCSF标准的肝癌患者行肝移植治疗，而Child-Pugh C级肝癌患者划分为终末期肝病，无肝移植治疗推荐^[6]。本研究对2012年5月至2017年2月在中山大学附属第三医院接受肝移植治疗的125例肝癌受者的临床资料和中长期随访结果进行回顾性分析，探讨不同Child-Pugh分级对肝癌肝移植术后复发及生存的影响，并探讨影响肝癌肝移植受者术后预后的独

立危险因素，为肝癌患者手术方案的制定及预后的预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集2012年5月至2017年2月，在中山大学附属第三医院接受肝移植治疗的肝癌受者125例，其中男119例，女6例，中位年龄50（43~58）岁。125例受者中，Child-Pugh A、B级113例，Child-Pugh C级12例，甲胎蛋白（alpha fetoprotein, AFP） $>400 \mu\text{g/L}$ 40例（32.0%），不符合Milan标准56例（44.8%），血管侵犯35例（28.0%），肿瘤数目 >3 个22例（17.6%），肿瘤直径 $>4 \text{ cm}$ 56例（44.8%）。纳入标准：（1）临床资料完整，包括一般情况、Child-Pugh分级、肿瘤病理诊断、血管侵犯等；（2）随访资料完整，包括患者肝癌复发情况和生存情况；（3）接受肝移植治疗。排除标准：（1）合并其他恶性肿瘤；（2）不能按期随访或者不愿意参与本研究；（3）死亡原因不明；（4）具有丙型肝炎背景。本研究得到了医院评审委员会的批准，并签署患者知情同意书。

1.2 随访

随访自肝移植治疗后开始计算，随访截止至2018年6月或患者死亡。随访方式为电话、短信、门诊复查、住院观察等多种形式相结合，随访频率为每3、6个月随访1次，所有患者都获得完整随访。

1.3 研究内容

收集患者的基本信息（包括年龄、性别等）和临床病理资料（包括肿瘤数目、肿瘤直径、血管侵犯情况等）。研究肝癌肝移植受者术后的复发及生存情况，统计无瘤生存率（disease-free survival, DFS）和总生存率（overall survival, OS），对肝癌患者的Child-Pugh分级、无瘤生存情况等各种临床资料进行

Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验单因素分析, 并对可能影响肝癌复发的 AFP 水平、是否符合 Milan 标准、血管侵犯与否、肿瘤数目、肿瘤直径和 Child-Pugh 分级的肝癌患者无瘤生存情况进行多因素 Cox 回归分析。DFS 是指自肝移植开始到首次肿瘤复发或转移的时间。OS 是指自肝移植开始到任何原因导致死亡或随访结束的时间。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。根据受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线结果选取肿瘤数目 3 个、肿瘤直径 4 cm 作为最佳界限值计算; 采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析; 采用 Log-rank 检验对相关因素进行单因素分析; 采用 Cox 比例风险回归模型对可能的预后影响因素进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌肝移植受者的复发情况

肝癌肝移植受者中位随访时间为 25.6 个月, 3 年总的 DFS 为 68.4%。随访截止至 2018 年 6 月, 共有 37 例受者复发或转移, 总体复发率为 29.6%, 复发受者中位复发时间为 8.1 (5.6~11.6) 个月。其中 Child-Pugh C 级和 A、B 级肝癌患者的 3 年 DFS 分别为 66.7%、68.6%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1A)。对 AFP 水平、是否符合 Milan 标准、血管侵犯与否、肿瘤数目和肿瘤直径等可能影响肝癌复发的因素进行分析。血管侵犯和肿瘤数目 > 3 个是影响肝癌患者肝移植术后复发的独立危险因素 (均为 $P < 0.05$), 而 Child-Pugh 分级不是影响肝癌患者肝

移植术后复发的因素, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 肝癌肝移植受者的生存情况

本研究中肝癌肝移植受者总的 3 年 OS 为 65.7%。至 2018 年 6 月随访截止, 共有 39 例受者死亡, 死亡受者中位存活时间为 17.6 (13.5~26.7) 个月。结果表明 Child-Pugh C 级和 A、B 级肝癌肝移植受者的 3 年 OS 分别为 65.6%、66.2%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1B)。其中 AFP $> 400 \mu\text{g/L}$ 、血管侵犯和肿瘤数目 > 3 个是影响肝癌肝移植受者术后生存的独立危险因素, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$), 而 Child-Pugh 分级不是影响肝癌肝移植受者术后生存的相关因素, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

3 讨论

目前国际上对于肝癌肝移植的适应证仍有较多争议, 不同国家和地区的肝癌诊治指南对 Child-Pugh C 级肝癌患者是否推荐行肝移植治疗的意见大不相同。意大利学者 Sangiovanni 等^[7]对 2012 年 EASL-EORTC 指南的肝癌治疗推荐线路图的解读认为 Child-Pugh C 级肝癌患者不论肿瘤大小直接划分为巴塞罗那 D 期, 除了支持治疗外没有特定的治疗方法, 预测平均存活约 3 个月。欧洲临床肿瘤学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 和欧洲消化肿瘤学会 (European Society of Digestive Oncology, ESDO) 2012 年肝癌临床实践指南的肝癌分期线路图将 Child-Pugh C 级肝癌划分为终末期, 但文字补充说明指出肝功能 Child-Pugh C 级并符合 Milan 标准的肝癌患者不应该被排除在肝移植的候选之外, 因此也

表 1 125 例肝癌肝移植受者临床病理特征与预后多因素 Cox 回归分析结果

Table 1 Results of multivariate Cox regression analysis of clinicopathological features and prognosis in 125 hepatocellular carcinoma recipients after liver transplantation

影响因素	3 年 DFS			3 年 OS		
	相对危险度	95% 置信区间	P 值	相对危险度	95% 置信区间	P 值
Child-Pugh 分级 (A、B 级 / C 级)	-	-	0.574	-	-	0.114
血管侵犯 (有 / 否)	3.106	1.565~6.165	0.001	2.300	1.080~4.899	0.031
肿瘤数目 (≤ 3 个 / > 3 个)	2.292	1.107~4.744	0.025	3.148	1.352~7.331	0.008
AFP ($\leq 400 \mu\text{g/L}$ 或 $> 400 \mu\text{g/L}$)	-	-	0.147	2.168	1.056~4.451	0.035
肿瘤直径 ($\leq 4 \text{ cm}$ / $> 4 \text{ cm}$)	-	-	0.126	-	-	0.168
Milan 标准 (是 / 否)	-	-	0.895	-	-	0.325

- 为无数据

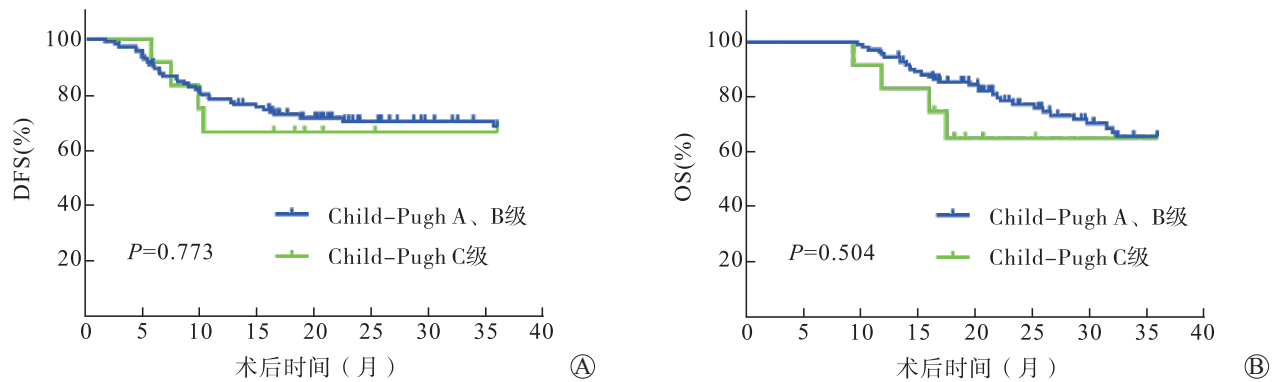


图1 肝功能 Child-Pugh 分级与肝癌肝移植受者 DFS 和 OS 的相关性

Figure 1 Correlation between Child-Pugh classification of liver function and DFS, OS in hepatocellular carcinoma recipients after liver transplantation

不属于终末期^[8]。总之, 欧洲国家倾向于推荐 Child-Pugh A 级肝癌患者行肝移植治疗。

AASLD 2011 年及 2018 年的肝癌指南治疗推荐线路图将 Child-Pugh C 级肝癌直接划分为终末期, 无论是肝移植还是肝切除都不建议, 只推荐对症支持治疗^[4, 9-10]。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2009 年和 2017 年肝胆癌临床实践指南及美国联合器官共享网络 (United Network for Organ Sharing, UNOS) 标准指出符合肝移植适应证的肝癌患者不应该成为肝切除的候选者, 而肝移植通常被认为是中重度肝硬化 (肝功能 Child-Pugh B、C 级) 合并早期肝癌的首选治疗方法^[11-13]。由此可见, 美国这两个最新的指南对 Child-Pugh C 级肝癌患者是否行肝移植存在不同的建议。

亚太肝脏研究学会 (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) 2010 年和 2017 年肝癌临床实践指南提出肝移植可作为 Child-Pugh C 级肝硬化并符合 Milan 标准肝癌患者的最佳治愈性治疗方法^[14-15]。我国 2011 年原发性肝癌诊疗规范推荐肝功能失代偿期 (Child-Pugh C 级) 且符合移植条件的肝癌患者首选肝移植治疗^[5], 而我国 2017 年原发性肝癌诊疗规范临床分期及治疗线路图却将 Child-Pugh C 级肝癌划分为 IV 期即终末期, 只建议对症支持治疗而不建议肝移植, 对 Child-Pugh A、B 级且符合 UCSF 标准的肝癌患者推荐行肝移植治疗^[6, 16]。综合来看, APASL 和日本、韩国、中国香港及中国台湾等大部分亚洲国家及地区指南都推荐 Child-Pugh C 级且符合 Milan 标准的肝癌患者行肝移植治疗^[17-20], 而

我国最新肝癌诊疗规范却将 Child-Pugh C 级肝癌患者划分为终末期不建议行肝移植治疗。总之, 全球各地指南对肝功能 Child-Pugh C 级的肝癌患者是否应该行肝移植治疗尚未达成共识。

本研究在此背景下进行回顾性分析, 多因素 Cox 回归分析结果表明, AFP>400 μg/L、血管侵犯和肿瘤数目 >3 个是影响肝癌肝移植受者预后的独立危险因素。对于这些影响肝癌肝移植预后的独立危险因素, 应该严格把控肝移植的指征以提高肝癌患者肝移植术后 DFS 和生存质量。生存分析结果表明肝功能 Child-Pugh C 级肝癌患者与 Child-Pugh A、B 级肝癌患者肝移植术后 3 年 DFS 和 OS 的差异无统计学意义 (均为 $P>0.05$), 说明这 125 例在我院肝移植中心行肝移植治疗的肝癌受者中, Child-Pugh C 级和 A、B 级肝癌受者进行肝移植治疗的疗效无显著性差异。肝功能失代偿期 (Child-Pugh C 级) 肝癌患者如不进行肝移植, 则生存时间较短且生存质量较差, 相反若能接受肝移植, 则有较高几率获得长期生存。目前供肝短缺是造成世界各地指南对肝癌肝移植治疗推荐差异的主要原因, 虽然肝功能失代偿期 (Child-Pugh C 级) 肝癌患者全身状态较肝功能代偿期 (Child-Pugh A、B 级) 患者更差, 更容易出现术中出血等问题, 但随着我国肝移植技术的进步和疗效的提高, 失代偿期肝硬化肝癌患者也可以取得与代偿期肝硬化肝癌患者相近的疗效。本研究统计发现 Child-Pugh C 级肝癌受者 3 年 DFS 和 OS 不比 Child-Pugh A、B 级肝癌受者差, 差异无统计学意义, 说明 Child-Pugh C 级肝癌受者肝移植后死亡和肝癌复发并无明显增加。因此, 建议扩大

肝移植适应证, 为肝功能 Child-Pugh C 级肝癌患者进行肝移植治疗。目前肝癌诊疗规范尚未达成全球共识, 需要更多高质量的临床研究为进一步完善肝癌诊疗规范提供依据, 相信未来的肝癌诊疗规范会更加精确和完善, 使肝癌患者能接受更优化的治疗。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2018,68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2018,69(1):182-236. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [3] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2012,56(4):908-943. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- [4] HEIMBACH JK, KULIK LM, FINN RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*,2018,67(1):358-380. DOI: 10.1002/hep.29086.
- [5] 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(10):929-946. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2011.10.017. Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma (2011 edition)[J]. *Chin Clin Oncol*,2011,16(10):929-946. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2011.10.017.
- [6] XIE DY, REN ZG, ZHOU J, et al. Critical appraisal of Chinese 2017 guideline on the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(6):387-396. DOI: 10.21037/hbsn.2017.11.01.
- [7] SANGIOVANNI A, COLOMBO M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines[J]. *Liver Int*,2016,36(Suppl 1):124-129. DOI: 10.1111/liv.13028.
- [8] VERSLYPE C, ROSMORDUC O, ROUGIER P, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2012,23(Suppl 7):vii41-vii48.
- [9] BRUIX J, SHERMAN M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*,2011,53(3):1020-1022. DOI:10.1002/hep.24199.
- [10] MANZINI G, HENNE-BRUNS D, PORZSOLT F, et al. Is there a standard for surgical therapy of hepatocellular carcinoma in healthy and cirrhotic liver? a comparison of eight guidelines[J]. *BMJ Open Gastroenterol*,2017,4(1):e000129. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000129.
- [11] BENSON AB 3RD, ABRAMS TA, BEN-JOSEF E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2009,7(4):350-391.
- [12] BENSON AB 3RD, D'ANGELICA MI, ABBOTT DE, et al. NCCN guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 1.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2017,15(5):563-573.
- [13] TOSO C, MAZZAFERRO V, BRUIX J, et al. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Transplant*,2014,14(10):2221-2227. DOI: 10.1111/ajt.12923.
- [14] OMATA M, LESMANA LA, TATEISHI R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*,2010,4(2):439-474. DOI:10.1007/s12072-010-9165-7.
- [15] OMATA M, CHENG AL, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*,2017,11(4):317-370. DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9.
- [16] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2017,33(8):1419-1431. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.003. National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China. Diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma (2017 edition) [J]. *J Clin Hepatol*,2017,33(8):1419-1431. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.003.
- [17] Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG), National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Radiol*,2015,16(3):465-522. DOI:10.3348/kjr.2015.16.3.465.
- [18] KOKUDO N, HASEGAWA K, AKAHANE M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC guidelines)[J]. *Hepatol Res*,2015,45(2). DOI: 10.1111/hepr.12464.
- [19] POON RT, CHEUNG TT, KWOK PC, et al. Hong Kong consensus recommendations on the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*,2015, 4(1):51-69. DOI:10.1159/000367728.
- [20] LU SN, WANG JH, SU CW, et al. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*,2018,117(5):381-403. DOI:10.1016/j.jfma.2017.09.007.

(收稿日期: 2019-01-25)
(本文编辑: 王维苹 吴秋玲)