

肝癌切除术后患者早期复发危险因素的研究进展

殷婕¹ 杨亚菲 和东美 梁涛

(云南省肿瘤医院昆明医科大学第三附属医院肝胆胰外科 云南昆明 650118)

Research Progress on risk factor of early recurrence in patients with Hepatocellular carcinoma resection

YIN Jie, YANG Yafei, HE Dongmei, LIAN Tao

(Hepatopancreatobiliary Surgical Department,

Yunnan Cancer hospital, Kunming Medical University,

Kunming Yunnan 650118 China)

摘要: 肝癌切除术是治疗肝细胞肝癌的首选的有效方法,但切除术后患者早期复发率高是治疗失败的主要原因。早期复发与肝内转移有关,治疗难预后差。通过查找文献,总结肝癌切除术后患者早期复发的独立危险因素,如:血清甲胎蛋白 $\geq 400\text{ng/mL}$ 、外周血中心粒细胞与淋巴细胞比 > 2.215 、血清 HBV- DNA 水平升高、肿瘤总积 $> 65.5\text{cm}^3$ 等。通过加强对高危因素患者的观察随访,积极综合治疗,提高肝癌切除术后患者生存质量。

关键词: 肝细胞肝癌肝切除术早期复发危险因素

原发性肝癌以肝细胞性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)最为多见^[1],肝癌切除术是治疗HCC的最为有效的方法,尤其是在HCC的早期,但切除术后早期复发是治疗失败的主要原因^[2]。肝癌切除术后复发根据时间点,可分为 < 24 个月的早期复发和 ≥ 24 个月的晚期复发^[3]。研究发现早期复发与晚期复发相比预后差。因肝癌的早期复发与肝内转移有关,晚期复发由于残余肝脏损伤刺激肝细胞增殖从而增加了突变的机率,促进了新肝癌发生。因此尽早发现肝癌术后早期复发的危险因素对患者预后意义重大,现将相关研究进展报告如下:

1 血清甲胎蛋白(Alpha foetoprotein, AFP)水平升高

AFP除了协助HCC诊断外^[4],还与术后复发及转移相关,对HCC预后具有重要的预测价值^[5]。杨针等^[6]研究发现由于AFP水平升高,患者肿瘤的侵袭转移能力增强,肝功能发生损伤。Tabrizian等^[7]表明术前血清AFP水平 $\geq 400\text{ng/mL}$ 为影响HCC术后肿瘤复发的独立危险因素。中国临床肿瘤学会原发性肝癌诊疗指南2020年^[8]建议HCC切除2年内,通过定期B超发现疑似病灶或监测血清AFP有无升高来监测早期复发。

2 乙型肝炎病毒感染、血清HBV-DNA水平

我国多为乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)慢性感染导致的HBV相关性HCC^[9],HCC术后早期复发与乙病毒复制活跃相关。血清HBV-DNA水平是HCC发生及术后早期复发的高危因素^[10]。学者Xu X及施显茂等^[11]认为HBV DNA整合到正常肝脏细胞的DNA中、或者长期高HBV DNA载量、慢性乙肝感染的发生导致肝硬化,诱导了正常的肝细胞发生突变或者最终肝细胞发生癌变。

3 外周血中心粒细胞与淋巴细胞比(Neutrophil to Lymphocyte Ration, NLR)

我国多为乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)慢性感染导致的HBV相关性HCC。HBV慢性感染通过多个因素诱导HCC的发生,其中机体炎症免疫反应是诱导HBV相关性HCC发生、发展、转移的重要原因。系统炎症的生物指标NLR,可以直观反映机体炎症状态和免疫水平^[12]。袁琳等^[13]指出术前血清NLR > 2.215 ,指中性粒细胞增加和淋巴细胞减少,代表肿瘤增殖、转移的风险增加。而NLR < 2.215 ,指示中性粒细胞减少和淋巴细胞增多,代表机体的抗癌免疫反应好。Galun等^[14]与Arai等^[15]通过研究分别认为非肝硬化HCC、合并门静脉肿瘤血栓的多发HCC患者,术前升高的NLR与不良预后相关。

4 肿瘤总体积、肿瘤大小及微血管浸润

肿瘤总体积(Total Tumor Volume, TTV)是描述肿瘤负荷的一项参数,TTV $> 65.5\text{cm}^3$ 预测肝癌预后可实施性好。Hazem等^[16]通过TTV联合肝癌意大利评分(TTV based Cancer of Liver Italian Program,

TTV-CLIP),为HCC切除术早期复发提供良好的预后价值。王译斌等^[17]根据肿瘤大小($\geq 5\text{cm}$)、微血管浸润条件,分为中危(单个肿瘤 $> 5\text{cm}$ 且无微血管侵犯)、高危(单个肿瘤合并微血管侵犯或多发肿瘤)复发风险。

5 门静脉癌栓(Portal vein tumor thrombus, PTVT)

肝癌容易侵犯门静脉,PTVT形成是肝癌对门静脉侵袭的结果。Akamatsu等^[18]通过巴塞罗那肝癌分期系统将PTVT的HCC患者分为晚期,其治疗难度增加。多发病灶、无肿瘤包膜、肝功能Child分级B级的肝癌病人肝癌复发时,伴有PTVT的比例更大^[19]。

肝癌术后复发的影响因素包括肿瘤生物学特征、患者自身的情况、综合治疗等各个方面,通过对高危患者定期随访,针对患者情况进行个体化的综合治疗,才能降低肝癌术后复发率,改善肝癌患者的预后,延长患者生存。

1. Dong Y J, Pierre H, J G G, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2019,16(10):589-604.

2. 胡继科,李雪梅,张凡,等.肝癌术后复发危险因素影响研究进展[J].中华肝胆外科杂志,2018,24(9):644-648.

3. Chong CCN, Wong GLH, Lai PBS. Impact of antiviral therapy on post-hepatectomy outcome for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. Wodd J Gastmenteml, 2014,20(20):6006-6012.

4. Marrero J A, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 110-118.

5. Ma W, Wang H, Teng L. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy[J]. 2013, 11: 212.

6. 刘孝高,赖嘉文,张相森.血清AFP表达水平在肝癌术后早期复发中的预测价值研究[J].黑龙江医学,2020,44(07):877-879.

7. 杨针.术前血清AFP水平与肝细胞肝癌术后早期复发的相关性分析[D].中国人民解放军空军军医大学,2018.

8. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis[J]. Ann Surg. 2015;261(5):947-955. doi:10.1097/SLA.0000000000000710

9. 中国临床肿瘤学工作委员会,中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南,人民卫生出版社,2020

10. 盛若凡,金开璞,陈旭晓,等.巴塞罗那0期肝细胞癌患者

(下转第16页)

- (上接第 14 页)
- 术后肝内复发危险因素[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018,(12):793-796.
11. Hung IF, Wong DK, Poon RT, et al. Risk Factors and Post-Resection Independent Predictive Score for the Recurrence of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma[J]. PLoS One, 2016,11(2):e0148493.
12. Xu X, Chen J, Wang F, et al. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Laparoscopic Hepatectomy: Risk Factors and Treatment Strategies[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017,27(7):676-684.
13. 施显茂. 乙肝相关性肝癌 BCLC-A 期患者术后早期复发转移的危险因素分析[D]. 广西医科大学, 2019.
14. 何朝滨, 林小军. 中性粒细胞/淋巴细胞比值血小板/淋巴细胞比值与 TACE 治疗肝癌患者预后的相关性. 中国肿瘤临床, 2017, 44(6): 283-288.
15. 袁琳. HBV 相关性肝癌术后肿瘤复发预测模型的建立及评估[D]. 南方医科大学, 2015.
16. 袁琳, 万磊, 陈佳佳, 刘建军, 阚和平, 谭永法. 术前 TTV、NLR 及 HBV-DNA 定量对预测肝癌术后复发的价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015,20(02):99-102.
17. Galun D, Bogdanovic A, Djokic Kovac J, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative-intent surgery for hepatocellular carcinoma: experience from a developing country. *Cancer Manag Res.* 2018;10:977-988. Published 2018 May 4. doi:10.2147/CMAR.S161398
18. Arai, K., Fukumoto, T., Kido, M. et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival after reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Surg Today* 47, 385-392 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1384-7>
19. Hazem M. Zakaria, Mahmoud M, et al. Total tumor volume as a prognostic value for survival following liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. Retrospective cohort study, *Annals of Medicine and Surgery*[J]. 2020,54: 47-53, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.04.001>.
20. 王译斌, 廖锦堂, 谢璐璐, 等. 术前超声检查对肝癌切除术后早期复发因素的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2015,31(12):2061-2065.
21. Akamatsu N, Cillo U, Cucchetti A, et al. Surgery and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2016;6(1):44-50. doi:10.1159/000449344
22. 牟思玉, 辛洋, 李天翔, 等. 肝细胞癌根治性切除术后复发伴门静脉癌栓危险因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2019,39(6):610-614.
- 作者简介: 殷婕, 护理同等学力研究生在读, 护士长