

切缘宽度和肿瘤因素对原发性肝细胞癌患者预后的影响

朱晓颖^{1*}, 樊海宁²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年4月10日; 发布日期: 2023年4月17日

摘要

近年来, 切缘宽度的研究已然成为热点, 其中多数专家专注于手术治疗策略中手术因素的影响, 也有部分研究开始考虑不同肿瘤生物学因素和切缘宽度对原发肝细胞癌患者的预后影响, 其结论尚无统一定论。因此, 我们这篇综述着重于切缘宽度在肿瘤因素方面对原发肝细胞癌患者根治性肝切除术后长期影响。

关键词

手术切缘, 根治性切除术, 肝细胞癌, 肿瘤因素, 预后

Effect of Surgical Resection and Tumor Factors on the Prognosis of Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma

Xiaoying Zhu^{1*}, Haining Fan²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 13th, 2023; accepted: Apr. 10th, 2023; published: Apr. 17th, 2023

Abstract

In recent years, the study of surgical margin width has become a hot topic, in which most experts focus on the influence of surgical factors in surgical treatment strategies, while some studies have

*通讯作者。

文章引用: 朱晓颖, 樊海宁. 切缘宽度和肿瘤因素对原发性肝细胞癌患者预后的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5702-5706. DOI: 10.12677/acm.2023.134805

started to consider the prognostic impact of different tumor biological factors and cutting margin width on patients with primary hepatocellular carcinoma, and their conclusions are not yet conclusive. Therefore, we focus in this review on the long-term impact of cutting margin width in terms of tumor factors on patients with primary hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy.

Keywords

Surgical Margin, Radical Resection, Hepatocellular Carcinoma, Tumor Factors, Prognosis

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

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma)是最常见的肝癌类型, 是全球癌症死亡的第四大原因[1], 手术治疗仍然是其主要治疗方式, 其中根治性切除时最佳切缘宽度成为影响患者术后复发和长期生存获益的关键[2]。近年来, 尽管国内外有对术式(AR/NAR)中切缘宽度在原发性 HCC 患者预后影响的研究, 但研究数量较少, 更多热点在于肿瘤生物学因素(局部肿瘤微环境、肿瘤大小、包膜完整性、MVI、肿瘤分化程度)中切缘宽度带来生存获益的研究, 尤其是局部肿瘤微环境、肿瘤直径和肿瘤分化程度对原发性 HCC 患者 R0 预后的影响, 因此, 切缘宽度的选择与大/小肝细胞癌患者根治性切除术后的预后关系已然成为研究热点, 多数研究提出不同手术切缘宽度标准对不同肿瘤特征的肝细胞癌患者长期预后具有明显影响[3] [4] [5] [6] [7], 伴有微血管侵犯时尤其显著[8] [9] [10] [11], 也有部分研究提出仅肿瘤因素是或肿瘤因素和手术切缘宽度都不是早期原发肝细胞癌患者复发及生存的独立危险因素[12] [13] [14] [15], 因此, 最佳手术切缘宽度的选择和不同肝癌肿瘤环境的预后差异目前仍无统一的定论。在这篇综述中, 我们主要讨论了切缘宽度在肿瘤生物学因素(肿瘤大小和数目、肿瘤微环境、MVI、肿瘤血流动力学、肿瘤包膜等)方面对原发肝细胞癌患者根治性肝切除术后生存获益的影响。

2. 切缘宽度在不同肿瘤生物学因素中的预后影响

2.1. 不同肿瘤特征(肿瘤大小、数目、类型、位置、包膜、AFP)中切缘宽度探索

切缘宽度基于肿瘤直径和肿瘤分化程度的研究, 具体结论尚有争议, 例如 Michelakos, T.等人[12] 2021 年研究认为无论肿瘤 ≤ 5 cm 或 >5 cm, 窄切缘(≤ 0.3 cm)、中切缘($0.31\sim 1.0$ cm)和宽切缘(>1.0 cm)组之间 OS、RFS 没有明显差异。Lazzara, C.等人[16]认为 5~10 mm 的切缘宽度对于根治性肝切除术后肿瘤直径 < 5 cm 的 HCC 患者是安全且有益的(不增加边缘复发风险和降低 OS)。而 Tsilimigras, D. I.等人[4] 2020 年的研究认为对接受根治性肝切除术的 T1 HCC (肿瘤直径 < 5 cm)患者, 宽切缘(≥ 1 cm)有更好的 RFS。上述研究都着重于切缘宽度在肿瘤直径小于 5 cm 的 HCC 患者的术后影响, 研究结果呈切缘宽度无影响, 中立, 支持的态度。Chang, Y. J. [3]等人的研究发现中肝癌($3.0\sim 4.9$ cm)的预后(5 年、10 年 OS: 62.1%、41.8%)比大肝癌($5.0\sim 10.0$ cm)的预后(5 年、10 年 OS: 50.8%、35.8%)好, 小肝癌(<3.0 cm)的预后最好(5 年、10 年 OS: 72.0%、52.6%), 巨大肝癌(>10.0 cm)预后最差(5 年、10 年 OS: 35.0%、 $<20\%$), 研究认为影响 HCC 患者预后的主要因素是切缘宽度大于 0.2 cm、多瘤、分化不良、血管侵犯、肝硬化和使用核苷类药物, 因而得出宽切缘和抗病毒治疗有利于改善巨大 HCC 的长期预后的结论。Chen, J. H.等人[5]同

样对于巨大 HCC (>10 cm)切缘状态和预后的关系做了研究, 研究认为阴性切缘小于 1 mm 不影响巨大肝细胞癌患者的总生存率[HR: 1.624, 95% CI 0.523~5.040], 但增加复发风险[HR: 3.403, 95% CI 1.231~9.411], 然而超过此切缘宽度对复发率并没有明显影响, 如切缘宽度<2 mm、<5 mm 和<10 mm, 无病生存期(DFS)单因素分析分别为[HR: 0.624, 95% CI 0.248~1.571]、[HR: 0.764, 95% CI 0.252~2.310]和[HR: 1.353, 95% CI 0.381~4.810], 研究认为影响总生存期(OS)的主要是年龄超过 80 岁[HR: 4.037, 95% CI 1.018~16.003]和术前门静脉血栓[HR: 6.785, 95% CI 1.670~27.576]。

总之, 上述研究不难看出不同肿瘤大小的预后不同, 多数专家的观点是小肝癌因发育良好、包膜多完整、肝功 Child-Pugh A 级占比多的因素, 切缘宽度对其预后影响并不显著, 但正常肝体积足够的情况下, 宽切缘有小的生存获益可能; 而肿瘤越大则预后越差, 这可能与巨大肝癌的分化程度低, 肝功能受损程度重, 术前门静脉血栓阳性几率高, 包膜多不完整或无包膜, 微转移几率高, 正常肝脏实质体积小, 手术时间更长, 失血和输血几率更大因素相关。因此, 综上, 我们认为而对于此情况应考虑术前改善肝功能以及增加肝实质体积, 并在术时注意适当扩展切缘切除潜在肝病灶的同时保护剩余肝脏功能, 以免出现严重的术后并发症。具体的最佳切缘选择应由更多的研究进一步探索。

2.2. 不同肿瘤微环境(微转移、MVI、肿瘤血流动力学)中切缘宽度探索

切缘宽度基于肿瘤微环境(包含 MVI)的研究, 其结论也尚无定论, Zhou, K. Q.等人[9] 2020 年的研究发现循环肿瘤细胞(CTC)数量和 MVI 计数正相关, 而 MVI 是预测和影响 HCC 患者 R0 术后复发的重要指标、重要因素[17] [18] [19], 因而研究认为术前 CTC 状态预测 MVI 程度可以有利于手术治疗策略的实施和降低早期复发风险, CTC 阳性时切缘宽度至少 1 cm 合适, 而 CTC 阴性时切缘宽度大小不影响早期复发(TTER)和术后肝功能恢复。相似的, 一项 2019 年[20]的研究和刘驰等人[21]的研究也同样提出对于伴有 MVI 的原发性肝细胞癌患者采取宽切缘(切缘 ≥ 1 cm)的根治性肝切除术可以获得更好的生存益处, 能改善预后且具有安全性, 此发现考虑与肿瘤边缘不光滑、肿瘤多发、肿瘤包膜不完整、肿瘤直径 > 5 cm、窄切缘、MVI 阳性及血清甲胎蛋白水平过高是其独立危险因素有关。而 Shi, M.等人[22]则着重于切缘宽度和 HCC 癌周微转移点的分布的研究, 研究认为对于没有临床转移(微小肿瘤栓子)的 HCC 患者, 可采取近端切缘宽度 1.5 cm 和远端切缘宽度 3 cm 降低患者术后复发率; Zhou X. P.等人[23]同样对肝癌组织学微转移和最佳切缘宽度的研究得出了结论, 研究认为切缘宽度为 5.5 mm 和 6 mm 可在没有大面积肿瘤栓或肝外转移灶的周围肝脏中获得 99%和 100%的微转移清除率, 而存在此情况时, 则切缘宽度应大于 18.5 mm 更为合适, 上述结论考虑与微转移的组织学扩散距离(MMSD)和肿瘤包膜被侵袭情况相关, 即肿瘤包膜不完整使残余潜在病灶进展几率增加, 肿瘤包膜不完整的微转移率高于有完整肿瘤包膜或无肿瘤包膜患者的微转移率($P < 0.05$), 微转移灶的存在可顺着门静脉和肝静脉系统血流方向发展成同时或异时多中心癌变, 导致肝内复发风险和肝内转移发生率增加, 而研究认为微转移最远的距离大于 1.0 cm, 尽管研究得出手术切缘不是独立预后因素($P > 0.05$), 但手术切缘大于 1 cm 无肿瘤复发, 然而切缘超过 2 cm 无法获得病变周围足够肝实质, 组织收缩率为 $89.7\% \pm 5.6\%$, 因此实际最远的切除距离应大于 18.5 mm。此外, 也有着重于术前 AFP 水平和切缘宽度的研究, 如 Lee, J. C.等人[24] 2019 年的研究认为术前 AFP < 15 ng/ml 采取沿瘤边缘切除、AFP 在 15~200 ng/ml 时采取至少 0.5 cm 切缘宽度和 AFP > 200 ng/ml 时采取至少 1 cm 的切缘宽度会有利于改善各自的长期预后, 因此, 研究建议采取手术治疗策略前注意 AFP 水平选择最佳切缘宽度, 从而提高无病生存期和总生存期。

总之, 在术前应综合考虑影响最佳切缘宽度的因素, 如术前 CTC 阳性预测 MVI 严重程度从而影响最佳切缘宽度的选择、术前高 AFP 水平(尤其>200 ng/ml)提示更宽的切缘与更好的预后有关以及癌周微转移点分布的考虑, 明确微卫星结节的位置, 切除其潜在肝脏疾病发展和可能继发性微转移部位, 降低复

发的风险。

综上,我们认为在肝功能状态良好和剩余肝体积足够的情况下,对于伴有 MVI 的原发性肝细胞癌患者宽切缘更能减少瘤周微转移灶和潜在病变早,更好获得较长的生存获益。

3. 结语

尽管有越来越多的专家学者关注切缘宽度对原发性肝细胞癌患者术后预后的影响,但目前尚无统一论,最佳切缘宽度的选择不仅与手术方式有关,也需考虑肿瘤因素的影响,术前 AFP 高、肿瘤直径小、MVI 阳性、CTC 阳性和有较大瘤栓的状态下采取适当的宽切缘有益于患者长期预后。但具体情况下的最佳切缘宽度还需要更多的研究来加以验证,希望未来会有更明确的手术治疗策略和最佳切缘宽度选择。

参考文献

- [1] Marcellin, P. and Kutala, B.K. (2018) Liver Diseases: A Major, Neglected Global Public Health Problem Requiring Urgent Actions and Large-Scale Screening. *Liver International*, **38**, 2-6. <https://doi.org/10.1111/liv.13682>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(3): 241-273.
- [3] Chang, Y.J., Chung, K.P., Chang, Y.J., et al. (2016) Long-Term Survival of Patients Undergoing Liver Resection for Very Large Hepatocellular Carcinomas. *Journal of British Surgery*, **103**, 1513-1520. <https://doi.org/10.1002/bjs.10196>
- [4] Tsilimigras, D.I., Sahara, K., Moris, D., et al. (2020) Effect of Surgical Margin Width on Patterns of Recurrence among Patients Undergoing R0 Hepatectomy for T1 Hepatocellular Carcinoma: An International Multi-Institutional Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 1552-1560. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04275-0>
- [5] Chen, J.H., Wei, C.K., Lee, C.H., et al. (2015) The Safety and Adequacy of Resection on Hepatocellular Carcinoma Larger than 10 cm: A Retrospective Study over 10 Years. *Annals of Medicine and Surgery*, **4**, 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2015.05.003>
- [6] Gong, S.C., Cho, M.Y., Lee, S.W., et al. (2016) The Meaning of Gross Tumor Type in the Aspects of Cytokeratin 19 Expression and Resection Margin in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **31**, 206-212. <https://doi.org/10.1111/jgh.13063>
- [7] Cha, S.W., Sohn, J.H., Kim, S.H., et al. (2020) Interaction between the Tumor Microenvironment and Resection Margin in Different Gross Types of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **35**, 648-653. <https://doi.org/10.1111/jgh.14848>
- [8] Shi, C., Zhao, Q., Liao, B., et al. (2019) Anatomic Resection and Wide Resection Margin Play an Important Role in Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma with Peritumoral Micrometastasis. *ANZ Journal of Surgery*, **89**, E482-E486. <https://doi.org/10.1111/ans.15396>
- [9] Zhou, K.Q., Sun, Y.F., Cheng, J.W., et al. (2020) Effect of Surgical Margin on Recurrence Based on Preoperative Circulating Tumor Cell Status in Hepatocellular Carcinoma. *EBioMedicine*, **62**, Article ID: 103107. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103107>
- [10] Han, J., Li, Z.L., Xing, H., et al. (2019) The Impact of Resection Margin and Microvascular Invasion on Long-Term Prognosis after Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *HPB*, **21**, 962-971. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.11.005>
- [11] Yang, P., Si, A., Yang, J., et al. (2019) A Wide-Margin Liver Resection Improves Long-Term Outcomes for Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion. *Surgery*, **165**, 721-730. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.016>
- [12] Michelakos, T., Kontos, F., Sekigami, Y., et al. (2021) Hepatectomy for Solitary Hepatocellular Carcinoma: Resection Margin width Does Not Predict Survival. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 1727-1735. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04765-6>
- [13] Zhou, Z., Qi, L., Mo, Q., et al. (2021) Effect of Surgical Margin on Postoperative Prognosis in Patients with Solitary Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Journal of Cancer*, **12**, 4455. <https://doi.org/10.7150/jca.57896>
- [14] Field, W.B.S., Rostas, J.W., Philips, P., et al. (2017) Wide versus Narrow Margins after Partial Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Balancing Recurrence Risk and Liver Function. *The American Journal of Surgery*, **214**, 273-277. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.06.002>

- [15] Rong, W., Yu, W., Wu, F., *et al.* (2015) Effect of Resection Margin and Tumor Number on Survival of Patients with Small Liver Cancer. *Chinese Journal of Oncology*, **37**, 928-931.
- [16] Lazzara, C., Navarra, G., Lazzara, S., *et al.* (2017) Does the Margin Width Influence Recurrence Rate in Liver Surgery for Hepatocellular Carcinoma Smaller than 5 cm. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 523-529.
- [17] Hyun, S.H., Eo, J.S., Song, B.I., *et al.* (2018) Preoperative Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma Using 18 F-FDG PET/CT: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **45**, 720-726. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3880-4>
- [18] Wang, H., Qian, Y.W., Wu, M.C., *et al.* (2020) Liver Resection Is Justified in Patients with BCLC Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma without Microvascular Invasion. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 2737-2747. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04251-8>
- [19] Wang, H., Feng, L.H., Qian, Y.W., *et al.* (2019) Does Microvascular Invasion in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A Multinodular Hepatocellular Carcinoma Indicate Early-Stage Behavior? *Annals of Translational Medicine*, **7**, 428. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.114>
- [20] 孔德帅, 袁俊建, 陈雄飞, 张雷, 赵秀雷, 李凤山, 刘汝海. 宽切缘根治切除治疗伴微血管侵犯的原发性肝癌患者预后及原发性肝癌手术患者短期预后影响因素分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 85-88.
- [21] 刘驰, 杨启, 秦长岭. 微血管侵犯对早期肝癌肝切除术切缘选择及患者预后的影响[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(5): 353-357.
- [22] Shi, M., Zhang, C., Feng, K., *et al.* (2002) Micrometastasis Distribution in Liver Tissue Surrounding Hepatocellular Carcinoma. *Chinese Journal of Oncology*, **24**, 257-260.
- [23] Zhou, X.P., Quan, Z.W., Cong, W.M., *et al.* (2007) Micrometastasis in Surrounding Liver and the Minimal Length of Resection Margin of Primary Liver Cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **13**, 4498. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i33.4498>
- [24] Lee, J.C., Cheng, C.H., Wang, Y.C., *et al.* (2019) Clinical Relevance of Alpha-Fetoprotein in Determining Resection Margin for Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **98**, e14827. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014827>

缩写

HCC: 肝细胞癌, AFP: 甲胎蛋白, MVI: 微血管侵犯, RFS: 无复发生存, OS: 总生存, MMSD: 最大微转移瘤扩散距离, TTER: 早期复发时间, CTC: 循环肿瘤细胞