doi:10.11659/jjssx.02E019033

·临床研究·

肝癌患者循环肿瘤细胞表型与临床病理特征的相关性研究

王喜术[1],孙玉春[2],李延军[2],孙熹旻[1],裴 骏[1],马宽生[1],夏 锋[1] (1.陆军军医大学第一附属医院肝胆外科,重庆 400038;2.解放军65529部队卫生连,辽宁 辽阳 111000)

[摘 要] **目的** 探讨原发性肝癌及复发性肝癌患者外周血中不同表型循环肿瘤细胞(CTCs)与其临床病理特征的相关性及其临床应用价值。**方法** 回顾性分析2016年11月至2018年8月陆军军医大学第一附属医院肝胆科收治的111例原发性肝癌患者及56例复发性肝癌患者的临床资料。所有患者采用Canpatrol CTCs分型检测系统检测外周血上皮-间质表型CTCs,比较原发性与复发性肝癌患者外周血中各表型CTCs阳性率差异;分析原发性及复发性肝癌患者各表型CTCs与其临床病理特征的相关性。**结果** 根据上皮及间质标志物将CTCs分为上皮型、间质型及混合型三种表型。原发性肝癌患者外周血上皮型CTCs、混合型CTCs、间质型CTCs的阳性率分别为30.63%(34/111)、86.49%(96/111)、46.85%(52/111);复发性肝癌患者外周血上皮型CTCs、混合型CTCs、间质型CTCs阳性率分别为46.43%(26/56)、26.79%(15/56)、85.71%(48/56);原发性及复发性肝癌患者外周血中上皮型、混合型、间质型CTCs阳性率差异均有统计学意义(χ^2=4.035、23.406、59.522,P<0.05)。原发性肝癌患者的上皮型CTCs与门静脉癌栓及微血管癌栓均呈正相关(r=0.309和0.330,P<0.05),与肝硬化程度呈负相关(r=−0.466,P<0.05);混合型CTCs与微血管癌栓及门静脉癌栓分别呈正相关和负相关(r=0.236、−0.383,P<0.05);间质型CTCs与肿瘤大小、门静脉癌栓、微血管癌栓、及巴塞罗那分期呈正相关(r=0.757、0.210、0.708、0.401,P<0.05),与肿瘤分化程度呈负相关(r=−0.243,P<0.05)。复发性肝癌患者的上皮型CTCs与AFP及肿瘤个数呈正相关(r=0.620、0.391,P<0.05);间质型CTCs与肿瘤大小、肿瘤个数呈负相关(r=−0.335、−0.354,P<0.05);混合型CTCs与肿瘤大小及AFP分别呈正相关和负相关(r=0.643、−0.349,P<0.05)。**结论** 肝癌患者CTCs不同表型的阳性率与其临床病理特征具有显著相关性,可作为预测肝癌术后复发和评估疗效的辅助指标。

[关键词] 肝肿瘤;肿瘤细胞;肝癌切除术;上皮间质表型;临床病理特征

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-02-11

Correlation between circulating tumor cell phenotype and clinicopathological features in patients with hepatocellular carcinoma

WANG Xi-shu[1],SUN Yu-chun[2],LI Yan-jun[2],SUN Xi-min[1],PEI Jun[1],MA Kuan-sheng[1],XIA Feng[1] (1.Institute of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital to Army Medical University,Chongqing 400038,China;2.Hygienic Company of 65529 Troops of PLA,Liaoyang Liaoning 111000,China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between different phenotypes of circulating tumor cells (CTCs) in peripheral blood and their clinicopathological characteristics in patients with primary and recurrent hepatocellular carcinoma, so as to explore its clinical value. **Methods** The clinical data of 111 patients with primary hepatocellular carcinoma and 56 patients with recurrent hepatocellular carcinoma who were admitted into hepatobiliary surgery department of first affiliated hospital to army medical university from November 2016 to August 2018 were retrospectively analyzed. The Canpatrol system was adopted to detect epithelium-mesenchymal phenotype CTCs in peripheral blood. Compared the positive rates of different phenotypic CTCs in peripheral blood of patients with primary and recurrent hepatocellular carcinoma,and analyzed the correlation between different phenotypic CTCs and clinicopathological features of patients with primary and recurrent hepatocellular carcinoma. **Results** According to epithelial and mesenchymal markers,the CTCs was classified into three phenotypes: epithelial,mesenchymal and mixed CTCs. The positivity rates of epithelial,mixed and mesenchymal CTCs in the peripheral blood of primary hepatocellular carcinoma were 30.63% (34/111),86.49 % (96/111) and 46.85% (52/111),respectively. The positivity rates of epithelial, mixed and mesenchymal CTCs in the peripheral blood of recurrent hepatocellular carcinoma were 46.43% (26/56),26.79% (15/56) and 85.71% (48/56),respectively. The positive rates of epithelial,mesenchymal and mixed CTCs in peripheral blood of patients with primary and recurrent liver cancer were significantly different (χ^2=4.035,23.406,59.522,P<0.05). Further analysis showed that,in patients with primary liver cancer,epithelial CTCs was positively correlated with portal vein tumor thrombus and microvascular tumor thrombus (r=0.309, 0.330, P<0.05), while it was negatively correlated with the degree of cirrhosis (r=−0.466, P<0.05);mixed CTCs was positively

[基金项目] 国家自然科学基金(81773140);陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC2001)

[通信作者] 夏 锋,E-mail:txzzxf@163.com

correlated with microvascular tumor thrombus ($r=0.236$, $P<0.05$), and it was negatively correlated with portal vein tumor thrombus ($r=-0.383$, $P<0.05$); mesenchymal CTCs was positively correlated with tumor size, portal vein tumor thrombus, microvascular tumor thrombus, and Barcelona stage ($r=0.757, 0.210, 0.708, 0.401$, $P<0.05$), but it was negatively correlated with tumor differentiation ($r=-0.243$, $P<0.05$). In patients with recurrent liver cancer, the epithelial CTCs was positively correlated with AFP and tumor number ($r=0.620, 0.391$, $P<0.05$); mesenchymal CTCs was negatively correlated with tumor size and tumor number ($r=-0.335, -0.354$, $P<0.05$); mixed CTCs was positively correlated with tumor size ($r=0.643$, $P<0.05$), and it was negatively correlated with AFP ($r=-0.349$, $P<0.05$). **Conclusion** The positive rate of different phenotypes of CTCs in patients with hepatocellular carcinoma was significantly correlated with its clinicopathological features, which can be an auxiliary index for the prediction of the recurrence and evaluation of the curative effect.

Keywords: liver neoplasms; neoplastic cells; hepatic carcinectomy; epithelial mesenchymal phenotype; clinicopathological characteristics

原发性肝癌是第 6 大常见的恶性肿瘤，病死率居常见恶性肿瘤的第 3 位[1]。近年来，虽然原发性肝癌的治疗在外科技术和消融技术方面取得了较大进展，但其5 年生存率仍令人不满意。原发性肝癌患者的 5 年复发率高达 70%，其高复发率是制约患者总体疗效的重要因素[2-3]。近年来，有学者认为循环肿瘤细胞（circulating tumor cells，CTCs）是恶性肿瘤患者术后复发和转移的重要因素[4]。CTCs 是指自发或者因诊疗操作自肿瘤原发灶或者转移性病灶脱落进入外周血液循环系统的肿瘤细胞。许多研究表明，部分肝癌患者在根治性肝癌切除或肝移植前，已有部分肿瘤细胞从原发灶脱落进入外周血，这是导致肝癌术后复发和转移的早期事件，与患者的临床预后有着密切关系[5-6]。本研究利用 Canpatrol CTCs 分型检测系统，分离富集原发性肝癌与复发性肝癌患者外周血 CTCs，并根据上皮-间质标志物进一步分类，探究各表型 CTCs 与原发性肝癌及复发性肝癌临床病理特征的相关性及其在临床中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 11 月至 2018 年 8 月陆军军医大学第一附属医院肝胆科收治的 167 例肝癌患者进行回顾性分析。原发性肝癌 111 例，其中男 102 例，年龄（52.89 ± 10.40）岁；女 9 例，年龄（51.25 ± 7.01）岁。复发性肝癌 56 例，其中男 51 例，年龄（53.73 ± 9.50）岁；女 5 例，年龄（52.34 ± 8.43）岁。

原发性肝癌患者纳入标准：①年龄 18 ~ 70 岁；②术前经超声造影、CT 和（或）MRI 诊断为肝癌，无肝外转移灶，术后病理证实为肝细胞性肝癌；③患者为首次行手术切除治疗，术前未接受任何化疗、放疗和其他治疗；④门静脉癌栓为影像学或术中发现的肉眼癌栓。原发性肝癌患者排除标准：①合并有其他在恶性肿瘤的患者；②术后病理证实为胆管细胞癌、混合细胞癌和其他少见病理类型的肝癌。

复发性肝癌患者纳入标准：①患者曾经在我院行肝癌切除术；②我院超声造影、CT 和（或）MRI 提示复发；③首次病理分型为肝细胞性肝癌。复发性肝癌患者排除标准：①首次未行根治性治疗；②合并有其他在恶性肿瘤。

1.2 CTCs 检测方法

使用 8 号采血针和 EDTA 抗凝采血管采集患者 5 mL外周血。原发性肝癌患者术前 3 ~ 5 d、复发性肝癌患者经诊断明确后术前 2 ~ 5 d 采集标本。应用 Canpatrol CTCs 二代分型检测技术检测外周血中不同免疫表型的 CTCs。具体包括 CTCs 分离和分型、鉴定两个部分。该技术采用一种新型的多重 mRNA 原位分析（multiple mRNA in situ analysis，MRIA）方法，对富集的 CTCs 进行特异性核酸定位，针对多种 CTCs 特异性基因，采用红色荧光标记特异性上皮型标志物，绿色荧光标记特异性间质型标志物，通过不同颜色荧光信号，对不同表型的 CTCs 进行分离鉴定，进而对 CTCs 进行精准分型，包括上皮型 CTCs、间质型 CTCs、混合型 CTCs 以及细胞团 CTM 等。

1.3 观测指标

统计各表型 CTCs 的阳性率。以不同 CTCs 组相应表型 CTCs≥1 为阳性。通过检测患者外周血中不同免疫表型 CTCs，分别比较原发性与复发性肝癌患者各表型 CTCs 阳性率的差异，分析其各表型 CTCs 与临床病理特征的相关性。

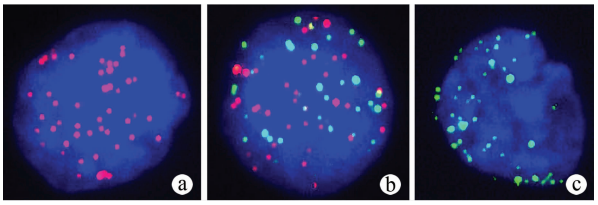
1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。服从正态分布的计量资料数据以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。计数资料以百分率（%）表示，相关性分析采用 Pearson 列联系数分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTCs 检测分型结果

上皮型 CTCs 显示为红色荧光信号点，间质型 CTCs 显示为绿色荧光信号点，同时表达上皮型和间质型特异性基因的 CTCs 为混合型（图 1）。



a:上皮型 CTCs 显示红色荧光信号;b:混合型 CTCs 显示红色及绿色荧光信号;c:间质型 CTCs 显示绿色荧光信号

图 1 不同表型 CTCs 荧光成像图

2.2 原发性与复发性肝癌患者各表型 CTCs 阳性率比较

Canpatrol CTCs 二代分型检测系统显示,原发性肝癌患者上皮型、混合型、间质型 CTCs 的阳性率分别为 30.63%(34/111)、86.49%(96/111)、46.85%(52/111);复发性肝癌患者上皮型、混合型、间质型 CTCs 阳性率分别为 46.43%(26/56)、26.79%(15/56)、85.71%(48/56)。复发性肝癌患者间质型 CTCs 阳性率明显高于原发性肝癌,而原发性肝癌患者混合型 CTCs 阳性率明显高于复发性肝癌,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 原发性肝癌与复发性患者各表型 CTCs 与其临床特征的相关性分析

原发性肝癌患者的上皮型 CTCs 与门静脉癌栓及微血管癌栓均呈正相关($r=0.309$、0.330,$P<0.05$),与肝硬化程度呈负相关($r=-0.466$,$P<0.05$);混合型 CTCs 与微血管癌栓及门静脉癌栓分别呈正相关和负相关($r=0.236$、-0.383,$P<0.05$);间质型 CTCs 与肿瘤大小、门静脉癌栓、微血管癌栓及巴塞罗那分期呈正相关($r=0.757$、0.210、0.708、0.401,$P<0.05$),与肿瘤分化程度呈负相关($r=-0.243$,$P<0.05$),见表 2。复发性肝癌患者的上皮型 CTCs 与 AFP 及肿瘤个数呈正相关($r=0.620$、0.391,$P<0.05$);间质型 CTCs 与肿瘤大小、肿瘤个数呈负相关($r=-0.335$、-0.354,$P<0.05$);混合型 CTCs 与肿瘤大小及甲胎蛋白分别呈正相关和负相关($r=0.643$、-0.349,$P<0.05$),见表 3。

表 1 原发性与复发性肝癌患者不同免疫表型 CTCs 阳性率比较[例(%)]

组别	n	上皮型		间质型		混合型	
		−	+	−	+	−	+
原发性肝癌	111	77(69.37)	34(30.63)	59(53.15)	52(46.85)	15(13.51)	96(86.49)
复发性肝癌	56	30(53.57)	26(46.43)	8(14.29)	48(85.71)	41(73.21)	15(26.79)
χ^2		4.035		23.406		59.522	
P		<0.05		<0.05		<0.05	

表 2 原发性肝癌患者外周血不同免疫表型 CTCs 与临床特征的相关性(例)

临床特征		n	上皮型(例)		r	P	间质型(例)		r	P	混合型(例)		r	P
			−	+			−	+			−	+		
年龄	≤50 岁	45	28	17	−0.128	0.181	20	25	−0.144	0.131	6	39	−0.004	0.964
	>50 岁	66	49	17			39	2			9	57		
性别	男	102	70	32	−0.054	0.572	54	48	−0.014	0.882	15	87	0.117	0.220
	女	9	7	2			5	4			0	9		
肝硬化	无	13	8	5	−0.466	0.000	5	8	−0.107	0.263	1	12	−0.062	0.518
	有	98	69	2			54	44			14	84		
Child-Pugh 分级	A	104	73	31	0.069	0.473	56	48	−0.054	0.577	15	89	0.103	0.284
	B	7	4	3			3	4			0	7		
AFP	≤400 μg/L	77	55	22	0.067	0.483	43	34	0.081	0.397	9	68	−0.080	0.402
	>400 μg/L	34	22	12			16	18			6	28		
HBsAg	−	15	10	5	−0.023	0.809	6	9	−0.104	0.276	2	13	−0.002	0.983
	+	96	67	29			53	43			13	83		
肿瘤大小	≤5 cm	69	50	19	0.086	0.369	57	12	0.757	0.000	7	62	−0.126	0.187
	>5 cm	42	27	15			2	40			8	34		
肿瘤个数	单个	19	13	6	−0.009	0.922	10	9	−0.005	0.961	1	18	−0.110	0.252
	多个	92	64	28			49	43			14	78		
门静脉癌栓	无	96	72	24	0.309	0.001	55	41	0.210	0.027	8	88	−0.383	0.000
	有	15	5	10			4	11			7	8		
微血管癌栓	无	72	58	14	0.330	0.000	57	15	0.708	0.000	14	58	0.236	0.013
	有	39	19	20			2	37			1	38		
肿瘤分化程度	高分化	13	7	6	0.011	0.909	5	8	−0.243	0.010	2	11	−0.109	0.255
	中分化	73	55	18			35	38			7	66		
	低分化	25	15	10			19	6			6	19		
巴塞罗那分期	0 + A	86	57	29	−0.124	0.194	55	31	0.401	0.000	14	72	0.150	0.116
	B + C	25	20	5			4	21			1	24		

表3 复发性肝癌患者外周血不同免疫表型循环肿瘤细胞与临床特征的相关性(例)

临床特征		n	上皮型(例)		r	P	间质型(例)		r	P	混合型(例)		r	P
			−	+			−	+			−	+		
年龄	≤50 岁	15	7	8	−0.084	0.539	3	12	0.099	0.469	10	5	−0.089	0.512
	>50 岁	41	23	18			5	3			31	10		
性别	男	5	27	24	−0.040	0.768	7	44	−0.051	0.708	39	12	0.235	0.081
	女	5	3	2			1	4			2	3		
肝硬化	无	5	4	1	0.166	0.222	2	3	0.230	0.088	3	2	−0.093	0.493
	有	51	26	25			6	45			38	13		
Child-Pugh 分级	A	46	24	22	−0.060	0.660	6	40	−0.076	0.577	34	12	0.034	0.804
	B	10	6	4			2	8			7	3		
AFP	≤400 μg/L	25	22	3	0.620	0.000	5	20	0.147	0.281	14	11	−0.349	0.008
	>400 μg/L	31	8	23			3	28			27	4		
HBsAg	−	18	10	8	0.027	0.841	2	16	−0.062	0.648	12	6	−0.102	0.456
	+	38	20	18			6	32			29	9		
肿瘤大小	≤5 cm	36	20	16	0.053	0.696	2	34	−0.335	0.012	34	2	0.643	0.000
	>5 cm	20	10	10			6	14			7	13		
肿瘤个数	单个	37	25	12	0.391	0.003	2	35	−0.354	0.007	27	10	−0.008	0.956
	多个	19	5	14			6	13			14	5		

2.4 原发性肝癌术后随访情况

111 例原发性肝癌患者中位随访时间 6 ~ 27 个月,平均 13 个月,其中 32 例出现肝癌的复发,5 例出现肝外转移(3 例肺转移,2 例腹腔转移),无患者死亡。37 例复发转移的原发性肝癌患者术前外周血 CTCs 均为阳性,其中间质型 CTCs 阳性者为 30 例(81.08%),上皮型 CTCs 阳性者为 15 例(40.54%),混合型 CTCs 阳性者为 25 例(67.57%)。

3 讨论

100 多年前,澳大利亚医学家 Ashworth 发现血液中存在一种与原发肿瘤细胞相类似的细胞,进而提出了 CTCs 的概念[7]。与传统活检技术相比,CTCs 检测作为一种非常重要的液体活检手段具有低创伤、痛苦小、反复采样、实时"更新反馈"肿瘤负荷、指导个性化用药等优点,在临床上有着良好的应用前景[8]。CTCs 可以来自于肿瘤的原发病灶或转移病灶,作为一种肿瘤生物标记物,具有较为丰富的应用价值,诸多研究都已证实,CTCs 检测对恶性肿瘤的诊断、肿瘤微转移的早期发现、病情变化的判断、近远期疗效的评估以及预后监测等方面均具有重要临床的意义[5,9-11]。本研究所用 Canpatrol CTCs 二代分型检测系统采用国际公认 8 μm孔径的纳米膜截留 CTCs,可实现对所有类型 CTCs 的分离。而且该方法是目前唯一能够对 CTCs 实现精准分型的检测技术,能够最大程度保留包括形态学、细胞功能、分子生物学信息等肿瘤细胞原始信息,此外该方法实现自动化判读,确保了结果的准确稳定,检测结果可重复性好,避免了不同操作人员的主观因素,减少了误差。

近年来,CTCs 被认为是肝癌术后复发转移的一个主要根源,已成为研究肿瘤转移复发过程和机制的一个重要切入点[12]。本研究结果显示,111 例原发性肝癌患者,混合型 CTCs 阳性率最高(86.49%),间质型 CTCs 次之(46.85%),上皮型 CTCs 最低(30.63%);56 例复发性肝癌患者间质型 CTCs 阳性率最高(85.71%),上皮型 CTCs 次之(46.43%),混合型 CTCs 最低(26.79%)。在原发性肝癌中,肿瘤越大、存在门静脉癌栓和微血管癌栓、肿瘤分化程度越低及巴塞罗那分期越差的患者间质型 CTCs 阳性率越高,这与 Chen 等[13]的研究结论一致,说明间质型 CTCs 能更好地反映肿瘤的恶性程度;存在门静脉癌栓和微血管癌栓的原发性肝癌患者上皮型 CTCs 阳性率高,而有肝硬化的患者其阳性率低。在复发性肝癌中,肿瘤越大、肿瘤个数越多的患者间质型 CTCs 阳性率反而越低,然而其机制尚不清楚,分析原因可能是本研究复发性肝癌患者例数较少,结果存在偏倚,亦或是复发性肝癌的生物学特性与原发性肝癌存在较大差异。复发性肝癌患者间质型 CTCs 阳性率明显高于原发性肝癌患者,说明肝癌的复发与 CTCs 从组织进入血液循环,进而发生上皮—间质转化密切相关[14-16];间质型 CTCs 与肿瘤的侵袭性成正相关,间质型 CTCs 比例的升高可能是导致肿瘤复发转移的一个重要因素,这与 Ou 等[9]及 Sun 等[17]的研究结论相一致。已有研究表明,门脉癌栓及微血管癌栓是影响肝癌术后复发转移的重要因素[16-18]。本研究结果显示:存在门脉癌栓及微血管癌栓的原发性肝癌患者,各表型 CTCs 阳性率高于不存在门脉癌栓及微血管癌栓的患者,这说明门脉癌栓及微血管侵犯都有可能是在 CTCs 的基础上聚集形成的。

众所周知,肿瘤分化程度是评估肿瘤恶性程度及

预后的十分重要的指标,而巴塞罗那分期是综合评估肝癌患者病情的重要指标。本研究结果显示,原发性肝癌的肿瘤分化程度、巴塞罗那分期与间质型 CTCs 相关,而与上皮型及混合型不相关;从原发性肝癌患者随访的情况可以看出,37 例出现复发转移的患者,术前外周血 CTCs 阳性率为 100%,且其间质型 CTCs 较上皮型和混合型 CTCs 更能体现肝癌恶性程度及复发的风险。复发性肝癌患者混合型 CTCs 比例较原发性肝癌明显降低,可能是复发性肝癌患者混合型 CTCs 进一步完成了上皮 - 间质转化,导致复发性肝癌患者间质型 CTCs 比例明显升高,CTCs 的侵袭性增强,促进了肿瘤的复发[18]。Yu 等[19]研究表明,乳腺癌患者上皮型 CTCs 与间质型 CTCs 的比例会随着治疗的效果发生动态变化,对治疗有反应的患者会出现 CTCs 总数减少及间质型 CTCs 的比例下降,而在治疗过程中出现病情进展的患者其间质型 CTCs 的比例升高。虽然 AFP 也是反映肝癌恶性程度的重要指标[20-21],但是本研究结果显示,无论原发性还是复发性肝癌,其间质型 CTCs 均与 AFP 无关,而复发性肝癌上皮型、混合型 CTCs 均与 AFP 相关,这可能是因为 AFP 由肝癌肿瘤细胞分泌,而肝癌为上皮起源的肿瘤[22]。这与之前的一些研究结果是一致的[15]。肝癌的异质性很大,复发性肝癌的某些生物学特性与原发性肝癌存在一定差异[23-24]。有研究表明,肝癌切除术后 8 ~ 10 d,CTCs 总数明显下降,每一亚型的计数也明显下降,而间质型 CTCs 比例却增加;当 CTCs 计数大于 16 或者间质型 CTCs 比例大于 2% 时,发生肝内复发及肺转移的概率明显升高,而且在影像学能够发现复发或者转移病灶前的 1 ~ 2 个月,CTCs 的计数就会出现明显的升高[25]。Wang 等[26]的研究也表明间质型 CTCs 不仅与肝癌术后复发有关,而且有助于预测术后的早期复发。尤其是在传统的检测方法不能为 HCC 的诊断提供充足依据的情况下,术后检测外周血间质型 CTCs 可作为 HCC 患者预后检测的良好辅助指标。因此,术后对 CTCs 的监测可能比常规影像学更早地预测复发。

综上所述,综合分析不同表型 CTCs 与肝癌患者临床病理特征的相关性,可以为预测肝癌患者复发、评估肿瘤治疗效果提供重要依据。动态监测肝癌患者 CTCs 计数及不同表型 CTCs 的比例可以预测肝癌患者的术后复发,为临床提供一个十分有利的非侵入性监测肝癌术后复发的方法。CTCs 有望成为预测肝癌术后复发新的生物学标志物。但是,目前 CTCs 检测的费用较高,限制了其在临床上的推广及应用。而且本研究的随访时间过短,无法评估肝癌患者的预后与循环肿瘤细胞计数及各表型的相关性。我们下一步将进行多中心大样本的临床研究,探究循环肿瘤细胞与肝癌预后的关系,以便给肝癌患者提供更加精准、全面、个体化的诊疗服务。

[参考文献]

[1] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1301 - 1314. doi: 10.1016/S0140 - 6736(18)30010 - 2.

[2] Lu LC, Cheng AL, Poon RT. Recent advances in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(4): 427 - 434. doi:10.1055/s - 0034 - 1394141.

[3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 - 108. doi: 10.3322/caac.21262.

[4] Okajima W, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Liquid biopsy in patients with hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and cell-free nucleic acids[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(31): 5650 - 5668. doi:10.3748/wjg.v23.i31.5650.

[5] Zhang Y, Li J, Cao L, et al. Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: detection techniques, clinical implications, and future perspectives[J]. Semin Oncol, 2012, 39(4): 449 - 460. doi: 10.1136/jim - 2017 - 000655.

[6] Wang S, Zheng Y, Liu J, et al. Analysis of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation[J]. J Investig Med, 2018, 66(5): 1 - 6. doi: 10.1136/jim - 2017 - 000655.

[7] Zhang J, Chen K, Fan ZH. Circulating tumor cell Isolation and analysis[J]. Adv Clin Chem, 2016, 75: 1 - 31. doi:10.1016/bs.acc.2016.03.003.

[8] Wu LPYP. Capturing circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Letters, 2012, 326(1): 17 - 22. doi:10.1016/j.canlet.2012.07.024.

[9] Ou H, Huang Y, Xiang L, et al. Circulating tumor cell phenotype indicates poor survival and recurrence after surgery for hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63:2373 - 2380. doi: 10.1016/bs.acc.2016.03.003.

[10] Lianidou ES, Strati A, Markou A. Circulating tumor cells as promising novel biomarkers in solid cancers[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2014, 51(3):160 - 171. doi: 10.3109/10408363.2014.896316.

[11] Yap TA, Lorente D, Omlin A, et al. Circulating tumor cells: a multifunctional biomarker[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(10): 2553 - 2568. doi: 10.1158/1078 - 0432.CCR - 13 - 2664.

[12] Lianidou ES, Markou A. Circulating tumor cells in breast cancer: detection systems, molecular characterization, and future challenges[J]. Clin Chem, 2011, 57(9): 1242 - 1255. doi: 10.1016/j.canlet.2012.07.024.

[13] Chen J, Cao SW, Cai Z, et al. Epithelial-mesenchymal transition phenotypes of circulating tumor cells correlate with the clinical stages and cancer metastasis in hepatocellular carcinoma patients[J]. Cancer Biomark, 2017, 20(4): 487 - 498. doi:10.3233/CBM - 170315.

doi:10.11659/jjssx.12E018003

·临床研究·

术前低剂量 MSCT 引导下带钩钢针定位在电视胸腔镜肺结节手术中的应用

李俊生[1],李 旭[1],王 强[1],林善安[1],郭英伟[1],徐晓文[1],章雪林[1],吴海鸽[2],王晓军[1] [1.台州市中心医院(台州学院附属医院)心胸外科,浙江 台州 318000;2.台州市中心医院(台州学院附属医院)放射科,浙江 台州 318000]

[摘 要] **目的** 探讨术前低剂量 MSCT 引导下带钩钢丝针定位在电视胸腔镜肺结节手术中的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2018 年 1~8 月我院胸外科术前低剂量 MSCT 引导定位下经电视胸腔镜行肺结节手术治疗的 33 例患者的临床资料。所有患者均在手术前 1 h 行低剂量 MSCT 下穿刺定位,再行电视胸腔镜下肺结节部位楔形切除术。切除标本送快速冰冻切片病理分析,依据病理结果再决定下一步手术方案。分析术前结节大小、定位时间等相关指标与并发症、定位成功率等的关系。应用单因素及多因素回归分析探讨影响并发症及定位成功率的相关因素。**结果** 所有患者均顺利完成手术,结节大小 5~15 mm,距胸膜下距离 5~30 mm,进针深度 10~30 mm,定位成功率 94%。气胸、肺内血肿、定位针脱出等定位穿刺并发症 33%。术后病理:浸润性腺癌 5 例,微浸润性腺癌 6 例,原位腺癌 16 例,不典型腺瘤样增生 3 例,良性结节 3 例。单因素分析显示,仅进针角度是并发症发生的显著影响因素($P<0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归模型分析显示穿刺时间($OR=1.356\ 0$,$P=0.042\ 0$)、进针角度($OR=0.959\ 6$,$P=0.021\ 6$)是并发症发生的独立危险因素。**结论** 术前低剂量 MSCT 引导下带钩钢针定位在电视胸腔镜肺部结节手术中易于操作,安全性高,并发症少,能够为电视胸腔镜手术降低难度、缩短手术时间。

[关键词] 低剂量 MSCT;带钩钢针;电视胸腔镜;肺结节;定位

[中图分类号] R655.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-12-13

[基金项目] 吉林省重点科技攻关项目(20170204054SF)

[通信作者] 王晓军,E-mail:769238170@qq.com

[14] Marcucci F,Stassi G,De Maria R. Epithelial-mesenchymal transition: a new target in anticancer drug discovery[J]. Nat Rev Drug Discov,2016,15(5): 311-325. doi: 10.1038/nrd.2015.13.

[15] Li YM,Xu SC,Li J,et al. Epithelial-mesenchymal transition markers expressed in circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma patients with different stages of disease[J]. Cell Death Dis,2013,4: e831. doi:10.1186/s40169-015-0048-3.

[16] Heerboth S,Housman G,Leary M,et al. EMT and tumor metastasis [J]. Clin Transl Med,2015,4: 6. doi:10.1186/s40169-015-0048-3.

[17] Sun T,Zhao N,Zhao XL,et al. Expression and functional significance of Twist1 in hepatocellular carcinoma: its role in vasculogenic mimicry [J]. Hepatology, 2010, 51(2): 545-556. doi: 10.1002/hep.23311.

[18] Liu YK,Hu BS,Li ZL,et al. An improved strategy to detect the epithelial-mesenchymal transition process in circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma patients[J]. Hepatol Int,2016,10(4): 640-646. doi: 10.1126/science.1228522.

[19] Yu M,Bardia A,Wittner BS,et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition[J]. Science,2013,339(6119): 580-584. doi:10.1126/science.1228522.

[20] Sharma Y,Weaver MJ,Ludwig DR,et al. Serum alpha-fetoprotein level per total tumor volume as a predictor of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection[J]. Surgery,2018,163(5): 1002-1007. doi:org/10.1016/S1499-3872(12)60234-3.

[21] Zhang XF,Yin ZF,Wang K,et al. Changes of serum alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein-L3 after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: prognostic significance[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2012,11(6): 618-623. doi:org/10.1016/S1499-3872(12)60234-3.

[22] Sauzay C,Petit A,Bourgeois AM,et al. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chim Acta,2016,463: 39-44. doi:10.1016/j.cca.2016.10.006.

[23] Craig AJ,Von FJ,Villanueva A. Molecular profiling of liver cancer heterogeneity[J]. Discovery Medicine,2017,24(131): 117.

[24] 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.

[25] Qi LN,Xiang BD,Wu FX,et al. Circulating tumor cells undergoing EMT provide a metric for diagnosis and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2018,78(16): 4731-4744. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-2459.

[26] Wang Z,Luo L,Cheng Y,et al. Correlation between postoperative early recurrence of hepatocellular carcinoma and mesenchymal circulating tumor cells in peripheral blood[J]. J Gastrointest Surg,2018,22(4): 633-639. doi:org/10.1016/S1499-3872(15)60353-8.

(编辑:左艳芳)