

# 原发性肝癌的肝外转移临床特点及危险因素

周留馨<sup>1</sup>, 李德政<sup>1</sup>, 王鑫乐<sup>1</sup>, 宋传法<sup>1</sup>, 王雯<sup>1</sup>, 王志鑫<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月28日

## 摘要

原发性肝癌是一种临床极为常见的恶性肿瘤, 因无特异性症状, 早期诊断十分困难。大部分患者在初次确诊时疾病已进展至中晚期, 预后欠佳。原发性肝癌出现肝外转移是导致患者预后欠佳的重要因素。在早期原发性肝癌肝外转移的研究中, 文献数据来源多基于案例报道及尸检报告。在21世纪初期, 有了小样本量的原发性肝癌肝外转移危险因素研究。近年来, 已有大量文献报道MVI、sERBB3、miR-214、IL-8等可以预测原发性肝癌肝外转移的风险, 但少有基于临床可获得的常规数据来预测原发性肝癌肝外转移的危险因素。本文旨在回顾原发性肝癌肝外转移相关文献, 对原发性肝癌肝外转移临床特点及危险因素进行总结。

## 关键词

原发性肝癌, 肝外转移, 临床特点, 危险因素, 综述

# Clinical Features and Risk Factors of Extrahepatic Metastases from Primary Liver Cancer

Liuxin Zhou<sup>1</sup>, Dezheng Li<sup>1</sup>, Xinle Wang<sup>1</sup>, Chuanfa Song<sup>1</sup>, Wen Wang<sup>1</sup>, Zhixin Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Dec. 13<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 周留馨, 李德政, 王鑫乐, 宋传法, 王雯, 王志鑫. 原发性肝癌的肝外转移临床特点及危险因素[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 6024-6030. DOI: 10.12677/acm.2021.1112893

## Abstract

Primary hepatocellular carcinoma is an extremely common malignant tumour in clinical practice. As there are no specific symptoms, early diagnosis is very difficult, and most patients have progressed to the middle and late stages of the disease by the time they are first diagnosed, with a poor prognosis. The presence of extrahepatic metastases in primary liver cancer is an important factor contributing to the poor prognosis of patients. In the study of extrahepatic metastases in early primary liver cancer, the literature is based on case reports and autopsy reports. In the early 21st century, small sample sizes of risk factors for extrahepatic metastases from primary liver cancer have been studied. In recent years, there has been a large body of literature reporting that MVI, sERBB3, miR-214 and IL-8 can predict the risk of extrahepatic metastasis of primary liver cancer, but few risk factors for extrahepatic metastasis of primary liver cancer have been predicted based on clinically available routine data. The aim of this paper is to review the literature related to extrahepatic metastasis of primary liver cancer and to summarize the clinical characteristics and risk factors of extrahepatic metastasis of primary liver cancer.

## Keywords

Primary Hepatocellular Carcinoma, Extrahepatic Metastasis, Clinical Features, Risk Factors, Review

Copyright © 2021 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

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是少数发病率上升的癌症之一, 据统计全世界每年新增的原发性肝癌病例中, 70%发生在亚洲地区。同时, 原发性肝癌也是全球第 2 位的肿瘤死亡原因[1], 平均每年约 80 万人因原发性肝癌死亡[2]。其中, 中国每年占全球肝癌死亡病例的 55% [1] [3]。原发性肝癌具有早期无典型临床症状的特点, 故此大部分原发性肝癌患者一经确诊, 疾病已发展至中晚期, 多在确诊后 1 年内死亡, 预后欠佳[4] [5]。

原发性肝癌的肝外转移(Extrahepatic metastasis, EHM)是患者预后不良的重要因素, 根据流行病学调查, 原发性肝癌肝外转移的发病率约为 13.5%~42% [6], 发生肝外转移的肝癌患者中位生存期仅有 4.9 个月(1~59 个月) [7], 诊断后 1 年生存率仅为 24.9% [8]。肝外转移严重改变了患者的预后, 因此对于原发性肝癌患者, 更应明确肝外转移的危险因素, 从而做到早诊断、早治疗, 为患者争取更好的预后。早期, 原发性肝癌的肝外转移研究多基于案例报道及尸检报告[8]。此后, 陆续有相关小样本量研究进行回顾性分析, 明确原发性肝癌肝外转移的危险因素。现阶段, 原发性肝癌肝外转移的研究更聚焦于基础研究, 已有诸多临床病理因素和血清学检测可以预测原发性肝癌的肝外转移, 诸如: CD90<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>细胞群具有较强的致癌能力和转移特性, 不仅可以在免疫缺陷小鼠的肝脏形成原位肿瘤, 而且还可以在肺部形成转移灶, 评测 CD90<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>的水平可以协助预测病灶肝外转移的风险[9]等。但此类大部分检查都需要在实验室中进行, 无法普遍在医院中开展。因此, 了解基于临床可获得的常规数据来预测原发性肝癌的肝外转移具有重大意义。

## 2. 发病人群及基础病史

国内原发性肝癌患者多为乙肝后肝硬化所致,因此大部分病人合并有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎,男女间发病率比例多为3:1。在 Natsuizaka [8]等的研究报告中,65名原发性肝癌肝外转移患者,男性占76.9%(50/65),女性占23.1%(15/65),平均年龄62岁(38~86岁),合并乙肝病毒感染患者占35.4%(23/65),丙肝病毒感染患者占46.2%(30/65)。在 Uka K [10]等观察的995例原发性肝癌患者中,151例(15.2%)出现肝外转移灶,其中男性77.5%(117/151),女性22.5%(34/151),中位年龄64岁(21~82岁),合并乙型病毒性肝炎患者21.9%(33/151),合并丙型病毒性肝炎患者58.9%(89/151),两型肝炎共感染者3.3%(5/151),非乙肝非丙型肝炎15.9%(24/151)24例。Uchino [11]的观察中进一步证实,原发性肝癌肝外转移患者的平均年龄为66.9~9.0岁,男女比例为4:1。此外,Uka K [10]等对肝外转移患者进行肝功能 Child-Pugh 分级,其中A级58.3%(88/151),B级31.8%(48/151),C级9.9%(15/151)。张晓敏[12]等人对肝功能 Child-Pugh 分级是否作为原发性肝癌肝外转移的独立危险因素进行进一步研究。研究纳入原发性肝癌非肝外转移患者147例,肝外转移31例,其中肝外转移组 Child-Pugh A 级患者6例(19.4%),B 级患者21例(67.7%),C 级患者4例(12.9%);非肝外转移组 Child-Pugh A 级患者84例(57.1%),B 级患者58例(39.5%),C 级患者5例(3.4%)。组间比较两组间患者肝功能 Child-Pugh 分级,虽然多因素 Logistic 回归分析提示两组间患者差异不具显著性( $P = 0.387$ ),但单因素 Logistic 回归分析结果提示肝功能 Child-Pugh 分级在两组间差异具有显著性差异( $P = 0$ )。李果[13]等研究中报道了经PET/CT技术确诊的132例原发性肝癌肝外转移患者病历资料,其中男104例,女28例,男女比例约为4:1,年龄26~86岁,中位数年龄为48岁。77例患者有乙肝型肝炎病毒(HBV)感染病史,1例有丙型肝炎病毒(HCV)感染病史,1例兼有HBV、HCV感染病史,53例无HBV、HCV感染病史。这一结论,无疑与既往研究结论相违背。其中,肝外转移患者男女构成比例与既往研究相一致,但相较于肝外转移患者平均患病年龄60岁,李果[13]研究的患者人群患病年龄显著提前。同时,患者肝功能 Child-Pugh 等级:A 级108例,B 级20例,C 级4例。132例患者的肝癌临床分期均为晚期,其中TNMIII 患者5例、IV 期患者127例,BCLC 分期C 期患者126例、D 期患者6例,这一结论与既往研究相一致。陈国彬[14]等,对SEER 数据库中原发性肝癌脑转移108例患者临床数据进行分析发现,无外科手术史、无化疗史及有放疗治疗史是发生脑转移的独立危险因素( $P < 0.001$ )。但文章并未具体交代手术、化疗、放疗的治疗详情,无法对临床提供一个准确的评估标准,仅可作为一个临床参考指标。

根据以上各研究中的临床病历资料发现,不仅原发性肝癌的男性发病率较女性明显升高,在原发性肝癌肝外转移发病率,男性同样约为女性发病率的4倍,这一结果与原发性肝癌男性患病率高具有密切关系。出现原发性肝癌肝外转移灶的年龄约为50岁上下。因此,对于临床中60岁以上的男性原发性肝癌患者,特别是未合并肝硬化或肝功能较好的患者,应高度警惕肝外转移灶的出现。

## 3. 实验室检查特点

实验室检查是临床中,极易获得的一项检验指标,大部分病人入院时会较为系统地完善患者血常规、肝功能、肾功能、凝血功能等相关指标检查。根据 Natsuizaka [8]等的研究报告,诊断为肝外转移患者中76.7%患者AFP 呈阳性( $AFP > 40 \text{ ng/ml}$ )。张晓敏[12]等研究结果中,原发性肝癌肝外转移组4例患者甲胎蛋白 $< 9 \mu\text{g/L}$ ,5例患者 $9 \mu\text{g/L} < \text{甲胎蛋白} < 400 \mu\text{g/L}$ ,22例患者甲胎蛋白 $\geq 400 \mu\text{g/L}$ ;无肝外转移组35例患者甲胎蛋白 $< 9 \mu\text{g/L}$ ,62例患者 $9 \mu\text{g/L} < \text{甲胎蛋白} < 400 \mu\text{g/L}$ ,50例患者甲胎蛋白 $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 。单因素分析中,两组间比较差异具有显著性( $P = 0.001$ )。Carr [15]等的研究结果证明,血小板计数(platelet count, PLT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase levels, ALKP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGTP)是影响肝外转移的重要因素。其中原发性肝癌肝外转移组214例患者中,血小板计数 $205.6 \pm 113.4$

$\times 10^9/L$ , 碱性磷酸酶  $247.9 \pm 166.6$  IU/ml,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶  $314.0 \pm 262.0$  IU/ml。非转移 719 例患者中, 血小板计数  $170.0 \pm 123.4 \times 10^9/L$ , 碱性磷酸酶  $231.8 \pm 291.4$  IU/ml,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶  $278.7 \pm 299.2$  IU/ml。两组间三项指标比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。根据以上研究结果, 均表明甲胎蛋白、血小板计数、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等结果在原发性肝癌肝外转移中具有重要意义。其中, 甲胎蛋白水平在既往研究中已证实, 可以通过上调转移相关蛋白的表达和激活 PI3K/AKT 信号通路促进肝癌的侵袭和远处转移。因此, 对具有以上实验室化验检查特点的患者, 应积极完善肝外脏器影像学检查, 明确是否合并肝外转移灶。

#### 4. 影像学特点

影像学检查是明确原发性肝癌肝外转移的重要诊断方法, 目前原发性肝癌肝外转移的主要部位为肺、淋巴结、骨和肾上腺等, 已成为了共识。其中, 肺部转移的比例更是高达肝外转移灶的 53% [16], 因此原发性肝癌患者入院后常规完成胸部 CT 明确是否存在肺继发性转移病灶。但在李果[13]的研究结果中, 132 例患者共有 180 处肝外转, 其中最常见转移灶是淋巴结 54.5% (72/132); 其次是骨和肺, 分别有 32 例和 28 例, 所占比例分别为 24.2%和 21.2%。在 72 例淋巴结转移中, 最常见的淋巴结为腹膜后淋巴结(32 例, 44.4%)、肝门淋巴结(15 例, 20.8%)和纵隔淋巴结(13 例, 18.1%)。在 32 例骨转移中, 最常见的是胸椎和肋骨(均为 9 例, 各占 28.1%)以及肋骨(5 例, 15.6%)。李果这一观察结果, 推翻了既往形成的共识。笔者认为, 李果这一结果是较为可信的。PET/CT 在肿瘤诊断方面, 相较于 CT、MRI 具有更高的敏感性、特异性、准确性。临床工作中, 由于既往研究均表明, 肺是原发性肝癌肝外转移最常见的部位, 因此胸部 CT 常作为肝癌患者入院常规检查。仅当患者出现骨痛、癫痫、瘫痪等相关症状时, 临床医生才会完善相关部位的影像学检查。而大部分出现肝外转移灶的患者, 往往没有特殊临床表现, 极易漏诊[17]。尤其对于淋巴结转移的患者, 仅有极少部分病人出现肿大的淋巴结压迫胆道, 形成梗阻性黄疸, 因此肝外淋巴结转移的患者往往也最易被临床医生忽视。

在 Natsuizaka [8]等的观察中, 肝外转移组患者 TNM 分期中, T1 期患者 1 例(1.5%)、T2 期患者 16 例(24.6%)、T3 期患者 22 例(33.8%)、T4 期患者 26 例(40%)、病灶侵犯血管患者 14 例(21.5%); 非转移组 T1 期患者 96 例(23.0%)、T2 期患者 202 例(48.4%)、T3 期患者 103 例(24.7%)、T4 期患者 16 例(3.8%)、病灶侵犯血管患者 12 例(2.9%)。结果表明, 肝外转移组患者肿瘤直径较非转移组偏大且血管侵犯的发生率更高( $P < 0.001$ )。这一结果, 也在后续研究中得到进一步证实。Carr [15]等人发现, 原发性肝癌患者肿瘤最大直径处于 5 cm 时, 病人更容易出现病灶肝外转移。同时, Uka K [10]等的研究报告中指出 151 例合并肝外转移灶的原发性肝癌患者, 肝内原发病灶最大直径的均数为 48 mm (范围 0~160 mm)。这一结果的出现可能与血流动力学的改变有关。Barr [18]等研究表明, 肝内原发病灶直径小于 5 cm 的原发性肝癌患者, 其肿瘤血供部分或完全来自门静脉, 而大于 5 cm 的原发病灶主要由动脉供血, 在该转变过程中可见所谓的“血管湖”现象——肝动脉与门静脉分支错落交织而成。有研究报道[19] [20], 原发性肝癌患者在诊断时有 10%~40%伴有门静脉癌栓, 而死亡时伴有门静脉癌栓的患者占 44%; 微癌栓的发生率更高, 直径为 2 cm 的肿 20%存在微癌栓, 直径为 2~5 cm 的肿瘤微癌栓发生率达 30%~60%, 而直径大于 5 cm 的肿瘤微癌栓发生率可达 60%~90%。而门静脉微癌栓形成在既往研究中, 已得到证实是远处脏器转移的重要危险因素之一。张晓敏[12]的研究则进一步探讨了肿瘤大小与肝内病灶数对原发性肝癌肝外转移的影响, 结果表明肿瘤大小(OR = 5.521, 95% CI: 1.410~21.613,  $P = 0.014$ )、肿瘤个数(OR = 1.882, 95% CI: 1.049~3.379,  $P = 0.034$ )为乙肝相关原发性肝癌肝外转移的相关危险因素。该研究中, 虽然 Logistic 多因素回归分析表明肿瘤侵犯血管并非原发性肝癌肝外转移的独立危险因素(OR = 1.715, 95% CI: 0.644~4.566,  $P = 0.280$ ), 但在单因素分析中, 仍考虑为原发性肝癌的肝外转移相关危险因素( $\chi^2 = 18.185$ ,



$P = 0.000$ )。综上所述,原发性肝癌肝外转移的影像学特点主要包括肝内病灶大小、病灶侵犯血管及肝内病灶最大直径。

## 5. 原发性肝癌肝外转移的可能相关危险因素

在既往的研究中,乙型病毒性肝炎和黄曲霉素感染是肝癌发病的主要病因。随着时代的发展,饮食习惯的改变,乙肝疫苗的大量接种。现阶段,肝癌发病率的上升主要归咎于丙型病毒性肝炎的发生、大量酗酒及非酒精性脂肪肝、脂质代谢紊乱引起[21] [22]。是否 BMI 值、血糖等影响能量脂质代谢的指标能对原发性肝癌肝外转移进行预测?刘通[23]等人采用回顾性队列研究方法,调查随访了 95,780 例健康体检者,结果发现 ALT 与肝癌的发病风险呈非线性相关,且曲线呈上升趋势。ALT 与肝癌发病存在曲线效应。随着 ALT 的增加,肝癌的发病风险增加幅度越来越大。这一结果表明,ALT 升高是肝癌发病的独立危险因素。那么,肝功能指标的改变,是否提示原发性肝癌的肝外转移?随着肿瘤研究的深入,现阶段研究发现血小板水平在多个肿瘤的转移中扮演着重要角色[24] [25] [26] [27],是否血小板在肝癌中转移,依然具有预测意义?以上的猜想都有待临床进一步证实。

## 6. 预测肝外转移病灶的临床意义

近年来,相继出现了关于原发性肝癌肝外转移的治疗、预后评估等研究、讨论,但却少有对原发性肝癌肝外转移出现的临床预测研究[16] [28]。根据 Kobayashi [29]等回顾性分析了 18 例行肝切除及转移淋巴结清扫患者的资料,术后中位生存时间为 29 个月,1、3、5 年总体生存率分别为 85%、42%、21%,单个淋巴结转移是唯一独立预后因素( $HR = 0.082$ , 95% CI: 0.008~0.830),提示选择性的淋巴结清扫可能会带来生存获益,特别是对于仅有单一淋巴结转移的患者。Berger [30]等分析了 440 例肝癌合并肝外转移的病例资料,其中 85 例接受了肝外转移灶切除,包含肺转移灶切除(36 例)、腹膜转移灶切除(22 例)、转移淋巴结清扫(19 例)、骨转移灶切除(19 例)、肾上腺转移灶切除(9 例),肝外转移灶切除组患者的预后优于索拉非尼治疗组(中位生存期分别为 27.2 个月比 7.4 个月,  $P < 0.01$ ),1、2、5 年总体生存率分别为 77.4%、53.1%、25.1%。王磊[31]等人研究结果表明,相较于单纯使用 TACE 治疗肝内原发,使用 TACE 联合索拉非尼治疗肝内外病灶的患者生存时间更长。表明对于肝外病灶适当介入治疗,比单纯治疗肝内病灶具有更好的预后。LEE [32]、叶胜龙[33]等的研究结果同样表明,对肝外转移病灶可以通过放疗或局部治疗乃至手术清除转移灶,可以改善患者预后,延长生存时间。因此,对肝外病灶转移的尽早预测,尽早干预是很有必要的[34] [35]。

精准评估肝癌的扩散程度,是精准治疗的前提。随着肝切除、肝移植、介入栓塞治疗、射频消融、分子靶向药物、免疫治疗等治疗手段的不断发展,原发性肝癌的患者诊断后生存率较以往有明显提高,生存时限被大幅度延长了。原发性肝癌的肝外转移发病率也随之增高,患病人群逐步增多。但近半个世纪以来,大家的目光都聚焦于原发性肝癌的肝内原发灶诊治,而忽略了肝外转移灶的诊断[36]。鉴于肝外转移灶较肝内病灶更隐蔽,更难发现,更影响患者早期的有效治疗[37]。因此,评价原发性肝癌肝外转移的临床特点及危险因素对于患者早诊、早治具有重要意义。在临床工作中,一旦发现患者合并多个原发性肝癌肝外转移的危险因素时,临床医生应及时建议患者行常见肝癌转移部位的影像学检查或 PET/CT 检测。争取做到早诊断、早治疗,为患者争取更好的预后。

## 参考文献

- [1] Kew, M.C. (2014) Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 1, 115-125. <https://doi.org/10.2147/JHC.S44381>
- [2] McGlynn, K., Petrick, J.L. and El-Serag, H.B. (2021) Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 73,

- 4-13. <https://doi.org/10.1002/hep.31288>
- [3] Chen, W., Zheng, R., Zhang, S., *et al.* (2017) Cancer Incidence and Mortality in China, 2013. *Cancer Letters*, **401**, 63-71. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0234-3>
- [4] Ferlay, J., Shin, H., Bray, F., *et al.* (2010) Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, **127**, 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
- [5] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., *et al.* (2011) Global Cancer Statistics. *Carcinogenesis*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [6] Xia, F., Wu, L., Lau, W.Y., *et al.* (2014) Positive Lymph Node Metastasis Has a Marked Impact on the Long-Term Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastasis. *PLoS ONE*, **9**, e95889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095889>
- [7] Jo, S. and Shim, H.K. (2013) A Patient Who Has Survived for a Long Period with Repeated Radiotherapies for Multifocal Extrahepatic Metastases from Hepatocellular Carcinoma. *Radiation Oncology*, **31**, 267-272. <https://doi.org/10.3857/roj.2013.31.4.267>
- [8] Natsuzaka, M., Omura, T., Akaike, T., *et al.* (2005) Clinical Features of Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 1781-1787. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03919.x>
- [9] 杨杰, 曹毅, 江艺, 等. CD44, CD90 的表达与肝癌肝移植术后复发转移的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(19): 3089-3094.
- [10] Uka, K., Aikata, H., Takaki, S., *et al.* (2007) Clinical Features and Prognosis of Patients with Extrahepatic Metastases from Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **13**, 414-420. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i3.414>
- [11] Uchino, K., Tateishi, R., Shiina, S., *et al.* (2011) Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastasis: Clinical Features and Prognostic Factors. *Cancer*, **117**, 4475-4483. <https://doi.org/10.1002/cncr.25960>
- [12] 张晓敏, 余吉仙. 首诊乙肝相关原发性肝癌肝外转移危险因素分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(22): 2413-2416.
- [13] 李果, 吴黎雳, 宦宏波, 等. 肝细胞癌肝外转移对患者生存预后的影响[J]. 中华解剖与临床杂志, 2014, 19(4): 307-309.
- [14] 陈国彬, 黄星, 张真真. 基于 SEER 数据库的肝细胞肝癌脑转移危险因素分析[J]. 中外医学研究, 2020, 18(13): 12-15.
- [15] Carr, B.I. and Guerra, V. (2016) Hepatocellular Carcinoma Extrahepatic Metastasis in Relation to Tumor Size and Alkaline Phosphatase Levels. *Oncology*, **90**, 136-142. <https://doi.org/10.1159/000443480>
- [16] Aino, H., Sumie, S., Niizeki, T., *et al.* (2014) Clinical Characteristics and Prognostic Factors for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastasis. *Molecular and Clinical Oncology*, **2**, 393-398. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.259>
- [17] Kanda, M., Tateishi, R., Yoshida, H., *et al.* (2008) Extrahepatic Metastasis of Hepatocellular Carcinoma: Incidence and Risk Factors. *Liver International*, **28**, 1256-1263. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01864.x>
- [18] Barr, D.C. and Hussain, H.K. (2014) MR Imaging in Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, **22**, 315-335. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2014.04.006>
- [19] Fukumoto, T., Kido, M., Takebe, A., *et al.* (2017) New Macroscopic Classification and Back-Flow Thrombectomy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus Invading the Contralateral Second Portal Branch. *Surgery Today*, **47**, 1094-1103. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1507-9>
- [20] Zhu, K., Chen, J., Lai, L., *et al.* (2014) Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: Treatment with Transarterial Chemoembolization Combined with Sorafenib—A Retrospective Controlled Study. *Radiology*, **272**, 284-293. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131946>
- [21] Mittal, S. and El-Serag, H.B. (2013) Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Consider the Population. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **47**, S2-S6. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182872f29>
- [22] Llovet, J.M., Burroughs, A. and Bruix, J. (2003) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **362**, 1907-1917.
- [23] 刘通, 王万超, 陈思吟, 等. 丙氨酸氨基转移酶水平对原发性肝癌发病风险的预测价值(附 95780 例报告) [J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(12): 1257-1265.
- [24] Crasta, J.A., Premlatha, T., Krishnan, S.M., *et al.* (2010) Significance of Preoperative Thrombocytosis in Epithelial Ovarian Cancer. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **53**, 54. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.59184>
- [25] 陈俊宇, 邱俊, 吴珊, 等. 血小板及其受体促进卵巢癌转移的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(7): 1272-1274.

- [26] Li, M.-M., Yue, C.-X., Fu, S., *et al.* (2019) Platelet Volume Is Reduced in Metastasing Breast Cancer: Blood Profiles Reveal Significant Shifts. *Cancer Management and Research*, **11**, 9067-9072. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S221976>
- [27] Li, L., Huang, X.-Y., Li, N., *et al.* (2019) Platelet Indices in Colorectal Cancer Patients with Synchronous Liver Metastases. *Gastroenterology Research and Practice*, **2019**, Article ID: 6397513. <https://doi.org/10.1155/2019/6397513>
- [28] 毛凯, 王捷. 肝癌合并肝外转移的外科治疗现状[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(6): 466-470.
- [29] Kobayashi, S., Takahashi, S., Kato, Y., *et al.* (2011) Surgical Treatment of Lymph Node Metastases from Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **18**, 559-566. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0372-y>
- [30] Berger, Y., Spivack, J.H., Heskell, M., Aycart, S.N., Labow, D.M. and Sarpel, U. (2017) Extrahepatic Metastasectomy for Hepatocellular Carcinoma: Predictors of Long-Term Survival. *Journal of Surgical Oncology*, **115**, 505-506. <https://doi.org/10.1002/jso.24555>
- [31] 王磊, 咸玉涛, 杨正强, 施海彬. 不同治疗方案对晚期肝细胞性肝癌预后的影响及因素分析[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6(2): 104-108.
- [32] Lee, C.W., Chan, K.M., Lee, C.F., *et al.* (2011) Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma with Lymph Node Metastasis: Clinicopathological Analysis and Survival Outcome. *Asian Journal of Surgery*, **34**, 53-62. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(11\)60020-1](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(11)60020-1)
- [33] 叶胜龙. 重视中晚期肝癌的降期转化治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 249-251.
- [34] 耿小平, 周俭, 王征, 等. 肝脏恶性肿瘤合并肝外转移的外科治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2019(4): 328-335.
- [35] 刘少儒, 许磊波. 肝癌肝移植术后复发转移的免疫治疗[J]. 器官移植, 2021, 12(3): 272-279.
- [36] 伍慧丽, 郑素军, 段钟平. 从解剖学角度探讨原发性肝癌的转移途径[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 2009-2015.
- [37] 秦建民. 转移性肝癌个性化治疗方案的选择与临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(29): 1677-1687.