

一例肝细胞癌术后多次复发并胆囊转移的病例报告

李军¹, 胡芳远², 龙学颖³, 王志明², 叶轲², 张鸽文²

¹桂林医学院附属医院肝胆胰外科, 广西壮族自治区桂林市 541001; ²中南大学湘雅医院肝脏外科, 湖南省长沙市 410008; ³中南大学湘雅医院影像科, 湖南省长沙市 410008

摘要: 目的: 探讨肝细胞癌胆囊转移的临床特征、治疗及预后。方法: 回顾1例肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 术后复发并出现孤立性胆囊转移再次行根治性手术的临床资料, 对其疾病发展过程、诊疗过程、胆囊转移途径、手术方式及预后进行分析。结果: 患者出现胆囊转移后进行了根治性手术切除, 术后恢复良好, 截止至目前, 该患者总生存期已达98个月(自第2次根治性手术后已生存27个月以上), 且情况良好仍在随访中。结论:HCC出现胆囊转移较为罕见, 对于此类患者, 行根治性手术切除是一种有效的治疗方法; 建议对接受手术切除后的HCC患者进行定期随访, 因为早期发现复发病变并积极管理显著延长了患者的生存期; 同时, 我们发现复发的HCC细胞可能变得更加侵袭性, 并在多次射频消融治疗和放疗后分化程度趋于更低。

关键词: 肝细胞癌, 胆囊转移, 复发, 外科治疗

Multiple recurrences and gallbladder metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A case report

Jun Li¹, Fangyuan Hu², Xueying Long³, Zhiming Wang², Ke Ye², Gewen Zhang²

¹Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541001, China; ²Department of Liver Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Hunan, Changsha 410008, China; ³Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, Hunan, Changsha 410008, China

Abstract: Objective: To investigate the clinical features, treatment and prognosis of gallbladder metastasis from hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: We retrospectively analyzed the clinical data of a patient with postoperative recurrent HCC and solitary gallbladder metastasis who underwent radical surgery were retrospectively analyzed. The disease development process, diagnosis and treatment process, gallbladder metastasis route, surgical approach and prognosis were analyzed. Results: The patient underwent radical resection for gallbladder metastasis, and recovered well after surgery. As of now, the patient's overall survival has reached 98 months (more than 27 months after the second radical operation), and the patient remains in good condition. Conclusion: Gallbladder metastasis from HCC is rare, and radical resection is an effective treatment for such patients. Regular follow-up is recommended for HCC patients after surgical resection, as early detection and active management of recurrent lesions significantly prolong survival. Additionally, we found that recurrent HCC cells may become more aggressive and less differentiated after multiple RFA treatments and radiotherapy.

Keywords: hepatocellular carcinoma, gallbladder metastasis, recurrence, surgical treatment

1. 引言

原发性肝细胞癌是全球癌症死亡的第三大原因和第六大最常诊断的癌症⁽¹⁾, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝癌病例中占比最高的类型, 约占

75-85%⁽²⁾。HCC最常见的转移途径是肝内转移, 1年肝外转移发生率约2.5%, 5年肝外转移发生率约13%, 肺、腹腔淋巴结和骨是最常见的肝外转移部位, 转移至胆囊者较为罕见⁽³⁾, 且HCC胆囊转移通常出现在预后非常差的弥漫性转移情况下, 处于原发疾病的中晚期, 而孤立性胆囊转移者更为罕见⁽⁴⁾。本文报道1例原发性肝细胞癌术后多次复发并出现孤立性胆囊转移患者。

收稿日期: 2024-11-23; 修回日期: 2024-12-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 张鸽文/Gewen Zhang, E-mail: zgw698@163.com

2. 临床资料

本例患者为60岁男性患者, 2016年9月因“右上腹疼痛1月”第一次入院, 既往乙肝病史10余年, 未行抗病毒治

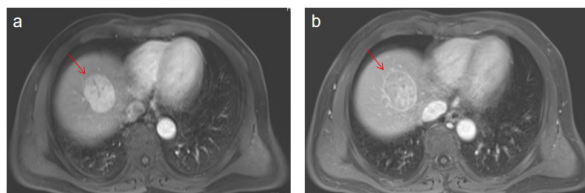


图1. MRI显示肿块位于S8。a T1动脉期图像，b T1门脉期图像

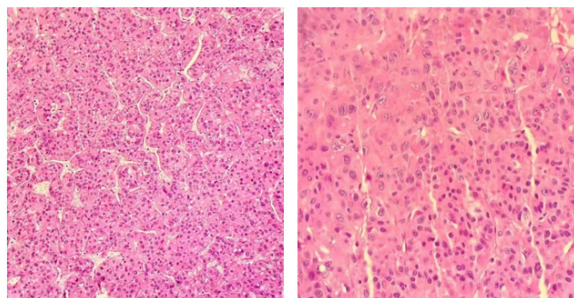


图2. 术后组织病理学检查结果：原发性中分化肝细胞性肝癌

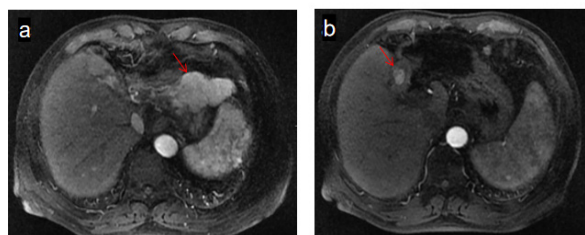


图3. MRI显示左肝结节 (a)，胆囊内结节灶 (b)

疗。该患者肝功能及甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 均处于正常范围内，影像学 (见图1) 提示原发性肝细胞癌，位于肝S8段，大小约4.7x3.7cm。临床诊断为HCC，在全身麻醉下行肝S8部分切除术，术后组织病理学检查结果：原发性中分化肝细胞性肝癌，未见明确脉管内癌栓，被膜未见明确侵犯 (见图2)。患者术后恢复良好后出院并规律复查。

该患者后因不同部位HCC复发分别于2018年1月、2018年6月行彩超引导下肝病损射频消融术。2019年1月患者出现HCC复发 (位于左肝) 并门静脉左支癌栓形成，遂分别于2019年1月、2019年8月两次行陀螺旋转式钴-60立体定向放疗PTV (50%等剂量线包绕肿瘤) =4000cGy/10F，术后复查左肝病灶缩小，门静脉癌栓消失。

2022年7月，患者复查AFP明显升高，MRI示肝左叶结节较前增大，胆囊内可见约2.2cmx1.6cm结节灶，门静脉血管清晰，诊断为HCC复发并胆囊转移 (见图3)。PET-CT显示肝左叶、胆囊内强化结节灶，考虑HCC转移，其它部位未见明显转移灶。经肝癌MDT讨论，建议行手术切除，遂于全麻下行左肝外叶切除术+胆囊切除术。术后组织病理学检查结果回报：1.中-低分化肝细胞癌，2.(胆囊) 转移性肝细胞癌，(胆囊床面) 未见癌，浆膜面未见侵犯 (见图4)。患者术后恢复良好出院。1个月后复查AFP降至正常，该患者整个病程的AFP变化折线图见图5所示。截止至目前，该患者总生存期已超过5年，达98

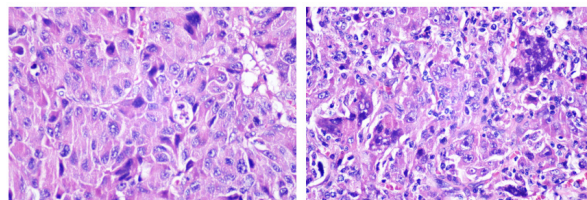


图4. 切除标本的术后组织病理学检查。
1.中-低分化肝细胞癌，2.(胆囊) 转移性肝细胞癌

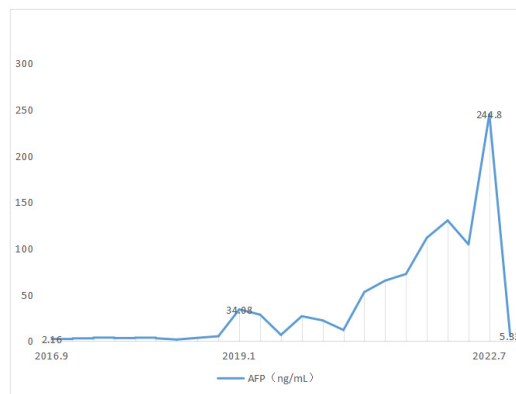


图5. AFP变化折线图

个月，从第二次手术至目前为止，患者已存活27月余，目前仍处于正常随访中。

3. 讨论

胆囊转移癌较为罕见，研究⁽⁵⁾显示，胆囊转移癌常见原发病依次为结直肠癌 (男性：26.6%，女性：21.1%)、胃癌 (男性：21.6%，女性：10.5%) 和胰腺癌 (男性：15.1%，女性：16.4%)，而肝细胞癌转移至胆囊者较为罕见 (男性：7.1%，女性：2.0%)。Nakashima等⁽⁶⁾人提出了肝细胞癌可能是通过以下四种途径转移至胆囊：1) 经门静脉系统的血源性途径转移，通常伴有门静脉癌栓形成、2) 经淋巴道转移、3) 经胆囊床直接浸润、4) 经腹膜播散。研究⁽⁷⁾表明，胆囊静脉分支直接与胆囊窝周围的肝内门静脉分支或肝门处的胆旁静脉系统相通，这些分支又汇入分布于邻近的门静脉分支。在本例HCC进展过程中有门静脉癌栓史，因此笔者团队认为此例患者HCC中的癌细胞是通过门静脉系统经胆囊静脉进而转移至胆囊。

AFP被认为是肝细胞癌肿瘤活性的指标，可较好监测肿瘤进展和转移、评估HCC预后⁽⁸⁾。通过分析本例患者AFP折线图可知AFP在术后两个时间点出现了峰值 (见图5)，第一次峰值是出现HCC复发并门静脉癌栓形成，经放射治疗后肿块缩小、癌栓消失，AFP下降，但之后该患者AFP值又逐渐升高，且升高速度逐渐加快。一项研究⁽⁹⁾表明，AFP倍增时间与肿瘤倍增时间密切相关，因此可以根据AFP升高速度反应出肿瘤增长速度。第二次峰值是出现HCC肝内复发并胆囊转移。有研究^(10,11)指出转移性肝癌患者血清AFP浓度显著高于非转移性肝癌患者，高血清浓度的AFP与肝癌细胞转移呈正相关，AFP具有促进肝癌细胞肝内和肝外转移的功能，AFP的过表达通过上调转移相关蛋白的表达在促进HCC细胞的侵袭和远处转移中起关

键作用。这解释了为什么该患者在发现肝内复发并胆囊转移时AFP值达到了最高值，而在进行根治性切除后患者AFP值逐渐下降。

本例患者第一次术后病检为中分化肝细胞癌，第二次术后病检为中-低分化肝细胞癌，有向低分化发展的趋势。这可能与该患者经历多次射频消融引起局部微环境改变从而导致肿瘤侵袭性增强有关。Tajima等⁽¹²⁾报告称，与未进行射频消融术的患者相比，射频消融术后局部复发的肿瘤显示出更强的侵袭性生长、更多的血管侵袭和更低分化。在患者整个诊疗过程中经历了两次放射治疗，这可能也是引起两次术后病理分化类型变化的原因之一，研究⁽¹³⁻¹⁶⁾指出，通过对癌细胞的直接作用和微环境的间接作用，放射治疗的电离辐射有可能增强癌细胞的上皮-间充质转化（Epithelial-mesenchymal transition, EMT）、侵袭和转移。

对于HCC的管理是需要多方面、多学科的，尤其是对于复发性HCC的治疗，在MDT下建立合理规范的HCC治疗选择和综合治疗极为重要^(17,18)。一些回顾性研究^(19,20)表明，通过MDT讨论的肝癌病例与死亡率降低相关，特别是MDT管理的益处在于肝功能差、中晚期肿瘤分期或AFP水平较高的患者中更大⁽²⁰⁾。在本例患者治疗期间进行了多次MDT的讨论，有效的保证了治疗方案的科学性。本例原发性肝癌切除术后出现肝内转移并胆囊转移，进行了肝内病灶切除+胆囊切除术，现已存活27月余，这说明根治性切除术对于术后出现肝外转移的患者仍是一种很有效的方法。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Rumgay H, Ferlay J, De Martel C, *et al.* Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer.* 2022;161:108-118.
3. Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, *et al.* Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: Incidence and risk factors. *Liver Int.* 2008;28:1256-1263.
4. Cocco G, Delli Pizzi A, Basilico R, *et al.* Imaging of gallbladder metastasis. *Insights Imaging.* 2021;12:100.
5. Bitter TJJ, Trapman DM, Simmer F, *et al.* Metastasis in the gallbladder: Does literature reflect reality?. *Virchows Arch.* 2022;480:1201-1209.
6. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, *et al.* Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer.* 1983;51:863-877.
7. Sugita M, Ryu M, Satake M, *et al.* Intrahepatic inflow areas of the drainage vein of the gallbladder: Analysis by angio-CT. *Surgery.* 2000;128:417-421.
8. Yeo YH, Lee YT, Tseng HR, *et al.* Alpha-fetoprotein: Past, present, and future. *Hepatol Commun.* 2024;8:422.
9. Rich NE, John BV, Parikh ND, *et al.* Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multicenter cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2020;72:1654-1665.
10. Lu Y, Zhu M, Li W, *et al.* Alpha fetoprotein plays a critical role in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Mol Med.* 2016;20:549-558.
11. Lu Y, Lin B, Li M. The role of alpha-fetoprotein in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2024;14:1363695.
12. Tajima H, Ohta T, Okamoto K, *et al.* Radiofrequency ablation induces dedifferentiation of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2010;1:91-94.
13. Kuonen F, Secondini C, Rüegg C. Molecular pathways: Emerging pathways mediating growth, invasion, and metastasis of tumors progressing in an irradiated microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5196-5202.
14. Zhou LY, Wang ZM, Gao YB, *et al.* Stimulation of hepatoma cell invasiveness and metastatic potential by proteins secreted from irradiated nonparenchymal cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:822-828.
15. Sundahl N, Duprez F, Ost P, *et al.* Effects of radiation on the metastatic process. *Mol Med.* 2018;24:16.
16. Cao Y, Yin Y, Wang X, *et al.* Sublethal irradiation promotes the metastatic potential of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2021;112:265-274.
17. Wen T, Jin C, Facciorusso A, *et al.* Multidisciplinary management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018;7:353-371.
18. Yang T, Wang MD, Xu XF, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma in China: Seeking common grounds while reserving differences. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29:342-344.
19. Serper M, Taddei TH, Mehta R, *et al.* Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality. *Gastroenterology.* 2017;152:1954-1964.
20. Sinn DH, Choi GS, Park HC, *et al.* Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One.* 2019;14:210730.

引用本文 / Article Citation:

李军, 胡芳远, 龙学颖, 王志明, 叶轲, 张鸽文. 一例肝细胞癌术后多次复发并胆囊转移的病例报告. *医学新视角.* 2024;1(6):296-298. doi:10.5582/npjm.2024.01047

Jun Li, Fangyuan Hu, Xueying Long, Zhiming Wang, Ke Ye, Gewen Zhang. Multiple recurrences and gallbladder metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A case report. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):296-298. doi:10.5582/npjm.2024.01047