



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.004
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.004
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(7):790-797.

· 专题研究 ·

以坏死并血管侵犯为关键要素的肝细胞癌 T “N” M 分期系统的建立及其准确性初步评估

王志明¹, 何东任¹, 钟鉴宏², 王栋¹, 胡宽¹, 李娟妮³, 陶一明¹

(中南大学湘雅医院 1. 普通外科 3. 病理科, 湖南长沙 410008; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 广西南宁 530021)

摘要

目的: 通过分析肝细胞癌(肝癌)关键预后因素尝试建立新的肝细胞癌临床分期系统。

方法: 收集中南大学湘雅医院和广西医科大学附属肿瘤医院肝癌组织标本 338 例, 检测肿瘤坏死和微血管侵犯的发生率; 检索的相关文献, 分析肝癌伴淋巴结转移的发生率; 基于湘雅医院 236 例肝癌患者随访生存数据, 以肿瘤坏死与血管侵犯为变量对肝癌患者复发与生存率进行分析; 将肿瘤坏死是否并血管侵犯为要素整合入 AJCC 第 8 版肝癌 TNM 分期系统中, 构建 T(肿瘤)“N”(坏死+血管侵犯)M(转移)肝癌分期系统, 用生存分析比较 T“N”M 分期与第 8 版 TNM 分期的预后判断效力。

结果: 两组队列中, 肿瘤坏死发生率分别为 75.4%(177/236)、61/102(59.8%), 微血管侵犯检出率分别为 71.6%(169/236)、86.2%(88/102), 而文献报道肝癌伴淋巴结转移发生率仅为 0.8%~8.33%。坏死和血管侵犯联合预测复发及 1、3、5 年整体生存的 ROC 曲线下面积分别为 0.940、0.834、0.748、0.721。T“N”M 分期系统能够清晰区分 Ia 和 Ib、IIIa 和 IIIc 期肝癌患者预后差异。T“N”M 分期系统 5 年生存率的 C 指数(0.672)和线性趋势 χ^2 检验值(0.732)高于第 8 版 TNM 分期系统对应值(0.537 和 0.626), 而 AIC 值(1 798.142)则小于 TNM 分期系统对应值(1 806.256)。

结论: 所建立的 T“N”M 分期系统是一个基于肝癌临床病理特征、简单有效的分期系统, 可弥补 TNM 分期系统 N 分期预测效能的不足, 更符合临床实际情况。

关键词

癌, 肝细胞; 肿瘤分期; 坏死; 血管侵犯

中图分类号: R735.7

Establishment of the T“N”M staging system for hepatocellular carcinoma with necrosis plus vascular invasion as an essential component and its preliminary accuracy assessment

WANG Zhiming¹, HE Dongren¹, ZHONG Jianhong², WANG Dong¹, HU Kuan¹, LI Juanni³, TAO Yiming¹

(1. Department of General Surgery 3. Department of Pathology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81372630; 81372631); 湘雅医院——北大未名临床与康复研究基金资助项目(xywm2015126; xywm2015127)。

收稿日期: 2019-05-21; **修订日期:** 2019-06-18。

作者简介: 王志明, 中南大学湘雅医院主任医师, 主要从事肝癌外科临床与基础方面的研究。

通信作者: 陶一明, Email: yimingtao@csu.edu.cn

Abstract

Objective: To attempt to establish a new clinical staging system for hepatocellular carcinoma (HCC) based on analysis of the critical prognostic factors for HCC.

Methods: A total of 338 HCC specimens were collected from Xiangya Hospital of Central South University and the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, and then, the presence of tumor necrosis and incidence of microvascular invasion were detected. The incidence of lymph node metastasis in HCC was analyzed through review of the relevant literature. Based on the follow-up survival data of 236 HCC patients in Xiangya Hospital, the recurrence and survival rates of the patients were determined using tumor necrosis and vascular invasion as variables. The T (tumor) “N” (necrosis plus vascular invasion) M (metastasis) staging system was established by integrating the tumor necrosis with or without concomitant vascular invasion as a component into the AJCC 8th edition TNM staging system, and then, the efficacy of prognosis judgment of the T“N”M staging system and 8th edition TNM staging system was compared through survival analysis.

Results: In the two HCC cohorts, the incidence of tumor necrosis was 75.4% (177/236) and 59.8% (61/102), and the detection rate of microvascular invasion was 71.6% (169/236) and 86.2% (88/102), respectively. The incidence of HCC with lymph node metastasis was only 0.8%–8.33% reported in the literature. The area under the ROC curve for the recurrence and 1-, 3- and 5-year overall survival of HCC patients was 0.940, 0.834, 0.748 and 0.721, respectively. The prognosis differences among patients with Ia, Ib, IIIa and IIIc HCC were clearly distinguished by the T“N”M staging system. The C index of 5-year survival rate (0.672) and the linear trend χ^2 test value (0.732) were higher while the AIC value (1 798.142) was lower than the corresponding values of the 8th edition TNM staging system (0.537, 0.626, 1 806.256).

Conclusion: The established T“N”M staging system based on the clinical pathological features of HCC is a simple and effective staging system, which can overcome the limitations in predictive efficiency of the N category of the TNM staging system, with more relevance to the actual clinical situation.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Neoplasm Staging; Necrosis; Vascular Invasion

CLC number: R735.7

分期系统对于指导肝细胞癌（HCC，以下简称肝癌）治疗和预测患者生存时间尤为重要^[1-2]。新近美国癌症联合委员会（AJCC）将肝癌TNM分期更新至第8版，本次更新特色推动了新一轮肝癌临床预后和预测评价体系的完善和提高。TNM分期系统指出，淋巴结转移情况是肿瘤手术中一个明确的预后因素，对患者的长期生存影响显著。但AJCC第8版肝癌分期系统并未对N（区域淋巴结）和M（远处转移）进行更新^[3]。鉴于伴淋巴结转移的肝癌在临床少见，检测率低，故N在分期系统中的预测价值可能存在一定局限性，是否存在其他临床病理指标能更好的弥补TNM分期N分期标准的预测效能不足，目前尚不清楚。笔者前期的研究已经证实，肝癌有或者无出血坏死病理改变和肿瘤侵袭表型存在一定内在关系，是肿瘤微环境和肿瘤异质性的一种重要病理学标志物，与肝癌预后不良相关^[4-5]。因此，中南大学湘雅医

院肝癌治疗与研究团队以肿瘤坏死（necrosis）是否伴有血管侵犯为关键因素，首次提出并尝试构建T（肿瘤）“N”（坏死+血管侵犯）M（远处转移）新的分期系统，以期为肝癌的精准临床分期提供参考。

1 资料与方法

1.1 肝癌组织样本收集

本课题研究内容已报中南大学湘雅医院医学伦理委员会和广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批备案，同意实施（编号N201303033；GXTH802）。肝癌确诊根据2010年版世界卫生组织（WHO）病理诊断标准。纳入标准：未接受过诊断性穿刺活检和治疗（介入、射频消融、放疗和抗血管分子靶向药物）。TNM分期研究队列共236例，为2010年1月—2011年3月间于中南大学湘

雅医院肝脏外科行手术切除的肝癌患者。微血管侵犯研究验证队列共102例，为2017年10月—2018年5月间于广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科行手术切除的肝癌患者，均已被告知并签署书面知情同意书。

1.2 肝癌切除术后随访

术后定期随访的监测内容：主要是肝脏B超、CT及MRI等影像学检查、甲胎蛋白（AFP）和肝功能检查。随访频率：术后2年内每3个月1次；2年以后，每6个月1次。随访方式：主要通过患者家属电话、单位工会及实地随访等，无1例失访。

1.3 肝癌组织样本研究

扩大肝癌组织标本采集方法，即手术切除肝癌标本最大直径截面，厚度约1.0~1.5 cm，肿瘤及癌旁肝组织完整取材，分割成全框石蜡包埋大小，切片进行苏木素染色和Mason染色，封片。使用Pannoramic Scan数字切片扫描仪（3DHISTECH, Budapest, Hungary）高通量玻片扫描，CaseViewer图像处理软件分析阅片。肝癌肿瘤出血、坏死标准参考Hu等^[6]文献报道。微血

管侵犯病理诊断标准参考Roayaie等^[7]文献报道。

1.4 统计学处理

采用Log-rank检验修改版T“N”M分期和美国AJCC第8版TNM分期法对预后的影响，计算对数线性趋势 χ^2 检验（linear trend χ^2 test）以及C指数（C-index）、赤池准则（Akaike information criterion, AIC）、受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC）来评估两者不同分期系统的检验效能大小。

2 结 果

2.1 肝癌患者肿瘤坏死和微血管侵犯发生率

通过采用扩大肝癌肿瘤及癌旁肝组织采集范围的生物样本研究方法，病理组织学检查肿瘤坏死和微血管侵犯（图1），中南大学湘雅医院和广西医科大学附属肿瘤医院肝癌队列组织标本，肿瘤组织坏死发生率分别为75.4%（177/236）、59.8%（61/102）；微血管侵犯检出率分别为71.6%（169/236）、86.2%（88/102）（图2）。

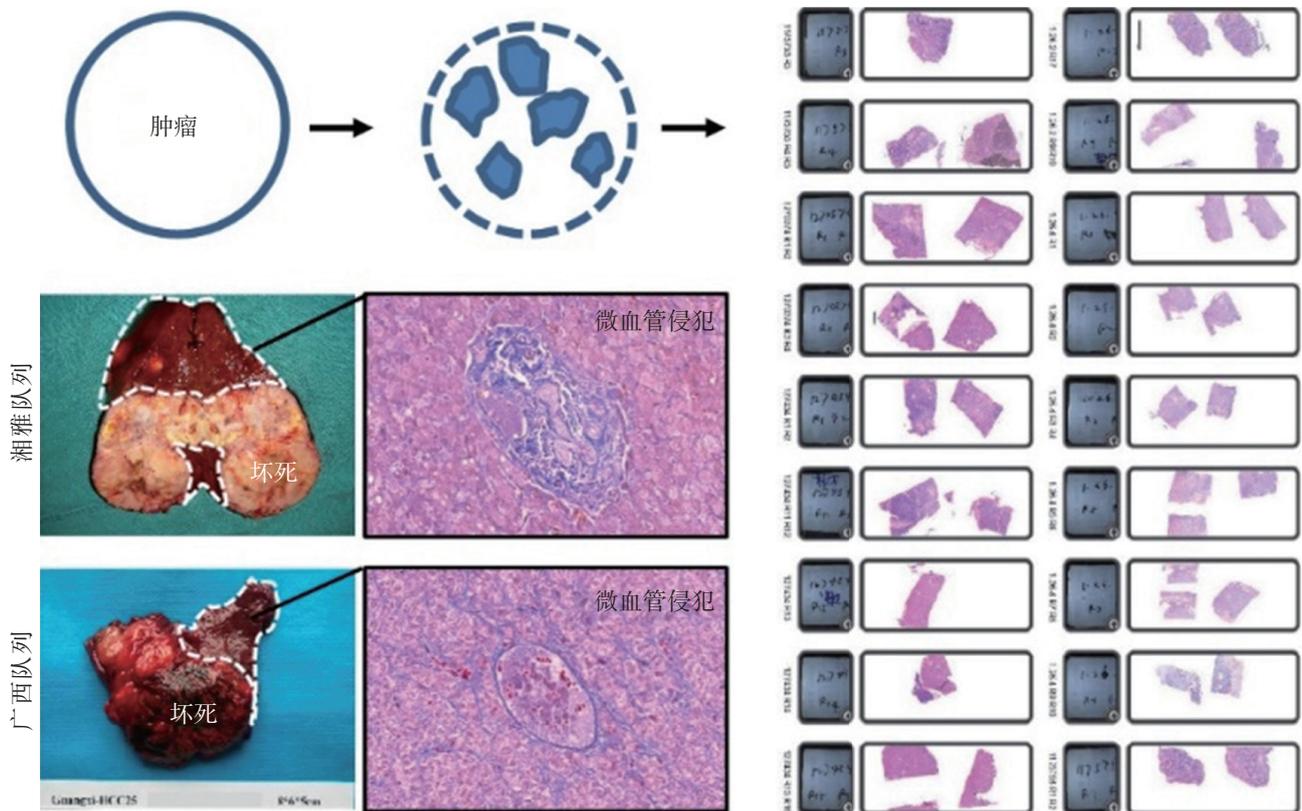


图 1 扩大肿瘤及癌旁肝组织采集检测肿瘤坏死和微血管侵犯

Figure 1 Expanded tumor and adjacent liver tissue collection to detect tumor necrosis and microvascular invasion

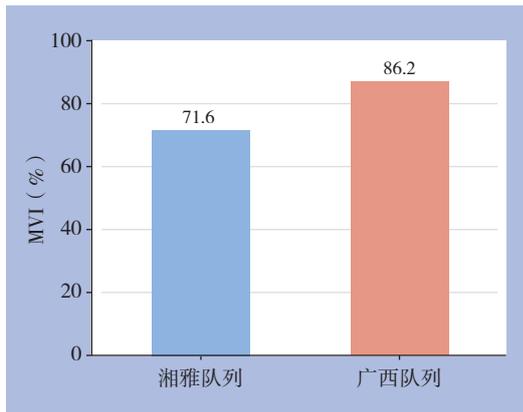


图 2 湘雅队列和广西队列肝癌微血管侵犯阳性诊断率
Figure 2 Positive diagnosis rate of microvascular invasion in HCC tissues from Xiangya and Guangxi cohort

2.2 肝癌患者肝切除伴淋巴结转移率的文献分析

以医学主题标题 (MeSH) “Hepatocellular

carcinoma” 和 “Lymph Node Metastases” 为关键词, 文献检索肝癌伴淋巴结转移的相关文献: PubMed (174篇)、Cochrane Library (11篇), Springer (195篇), Embase数据库 (71篇)、CBM (138篇)、CNKI (211篇)、VIP (56篇)。结果显示, 肝癌肝切除治疗过程中淋巴结转移的发生率为0.8%~8.33% (表1)。

2.3 肿瘤坏死和血管侵犯预测预后的价值

以坏死、血管侵犯情况为状态变量分析湘雅医院236例肝癌随访生存数据, 绘制ROC曲线, 坏死和血管侵犯联合预测复发及1、3、5年整体生存 (OS) 的ROC曲线下面积分别为0.940、0.834、0.748、0.721, 高于坏死或血管侵犯单独应用的预测效能 (表2), 坏死和血管侵犯联合提高了对肝癌患者存活率的预测能力。

表 1 文献报道肝癌伴淋巴结转移发生率

Table 1 Incidence of HCC with lymph node metastasis reported in the literature

PMID 号	发表时间	淋巴结转移率 (%)	治疗方式	生存率 (%)			预后因子
				1 年	3 年	5 年	
23532111	2014	7.25 (1 079/14 872)	肝切除	51.6	38.9	27.2	未提及
24040354	2013	4.1 (9/220)	肝切除	—	—	—	未提及
24023498	2013	8.33 (24/288)	肝切除	—	—	—	未提及
23737988	2013	4.33 (42/968)	肝切除	57.2	22.4	18.6	肿瘤大小
21331804	2011	0.8% (18/2 189)	肝切除	85	42	21	淋巴结转移
21437884	2011	4.9 (117/2 386)	肝切除	39.3	7.4	4	血管侵犯
21723467	2011	1.23 (25/2 034)	肝切除	36.4	13.6	13.6	淋巴结转移
20523993	2010	2.5 (11/438)	肝切除	72.2	53.5	43.3	肿瘤大小
20174806	2010	7.45 (39/523)	肝切除	—	—	22	淋巴结转移
17345597	2007	5.1 (49/968)	肝切除	62	31	27	淋巴结转移

表 2 ROC 曲线评价坏死和血管侵犯对肝癌患者复发和 OS 预测

Table 2 ROC curve assessment of the predictive effect of necrosis and vascular invasion for recurrence and OS in HCC patients

检测指标	坏死 (无 / 有)		血管侵犯 (无 / 有)		坏死和血管侵犯 (无 / 有)	
	ROC	95% CI	ROC	95% CI	ROC	95% CI
复发	0.793	0.708~0.878	0.771	0.685~0.858	0.940	0.885~0.995
敏感度	0.909	0.783~0.975	0.955	0.845~0.994	0.909	0.783~0.975
特异度	0.676	0.552~0.785	0.588	0.462~0.706	0.971	0.898~0.996
1 年 OS	0.764	0.666~0.855	0.686	0.571~0.802	0.834	0.744~0.923
敏感度	0.983	0.794~0.999	0.941	0.713~0.999	0.941	0.713~0.986
特异度	0.521	0.416~0.624	0.432	0.330~0.537	0.726	0.625~0.813
3 年 OS	0.657	0.554~0.760	0.739	0.643~0.836	0.748	0.657~0.840
敏感度	0.694	0.564~0.804	0.839	0.723~0.920	0.600	0.465~0.720
特异度	0.620	0.472~0.754	0.640	0.492~0.771	0.900	0.782~0.967
5 年 OS	0.757	0.645~0.869	0.660	0.518~0.803	0.721	0.619~0.823
敏感度	0.632	0.526~0.728	0.674	0.570~0.766	0.442	0.340~0.547
特异度	0.882	0.636~0.985	0.647	0.383~0.858	0.992	0.805~0.999

2.4 T “N” M 分期与第 8 版 TNM 分期比较

基于上述研究结果，笔者尝试在 AJCC 肝癌 TNM 分期系统中排除 T 分期中血管侵犯因素，以 “N” 分期（坏死+血管侵犯）替换 N 分期（淋巴结转移），建立修改版的 T “N” M 分期（表 3-4）。

与第 8 版 TNM 分期系统相比较，Kaplan-Meier 分析 OS 结果显示，修改版 T “N” M 分期方法能够有效区分 236 例肝癌中 Ia 和 Ib、IIIa 和 IIIc 期患者预后（图 3）。

表 3 肝癌 AJCC 第 8 版 TNM 分期系统与修改版 T “N” M 分期系统区别

Table 3 Differences between the AJCC 8th edition TNM staging system and the modified T “N” M staging system for HCC

项目	第 8 版	修改版
T (原发肿瘤)		
Tx	原发肿瘤无法评估	
T0	无原发肿瘤证据	
T1	T1a: 单发肿瘤直径 ≤ 2 cm T1b: 单发肿瘤直径 >2 cm, 不伴有血管侵犯	T1b: 单发肿瘤直径 >2 cm
T2	单发肿瘤直径 >2 cm 伴血管侵犯, 或多发肿瘤直径均 ≤ 5 cm	单发肿瘤直径 >2 cm, 或多发肿瘤直径均 ≤ 5 cm
T3	多发肿瘤结节数目, 至少 1 个直径 >5 cm	
T4	单个或多发数目, 不论肿瘤大小, 侵犯门静脉或肝静脉的主要分支, 或直接累及除胆囊外的邻近器官	
N (淋巴结转移)		
Nx	区域淋巴结无法评估	“N” (坏死 + 血管侵犯)
N0	无区域淋巴结转移	N0 无坏死, 无血管侵犯
N1	区域淋巴结转移	N1 坏死, 无血管侵犯
		N2 无坏死, 血管侵犯
		N3 坏死及血管侵犯
M (远处转移)		
M0	无远处转移	
M1	远处转移	

表 4 修改版肝癌 T “N” M 分期系统

Table 4 The modified T “N” M staging system for HCC

分期	T (原发肿瘤)	“N” (坏死 + 血管侵犯)	M (远处转移)	C (分级)
I	T1	N0	M0	C1 (早期)
Ia				
Ib	T1	N1	M0	C1 (早期)
II	T1	N1	M0	C2 (中间期)
IIa				
IIb	T2	N2	M0	C2 (中间期)
III				
IIIa	T3	N1	M0	C3 (进展期)
IIIb	T4	N2	M0	C3 (进展期)
IIIc	任何 T	N3	M0	C3 (进展期)
IV	任何 T	任何 N	M1	任何 C

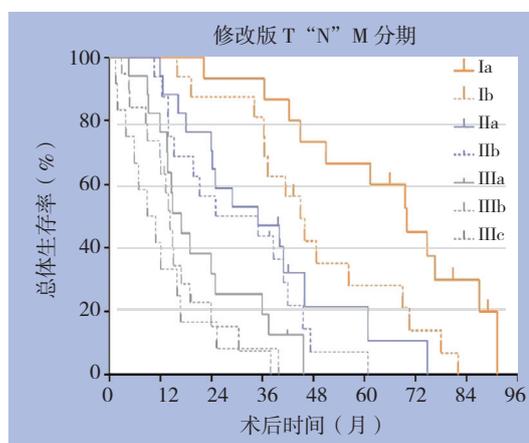
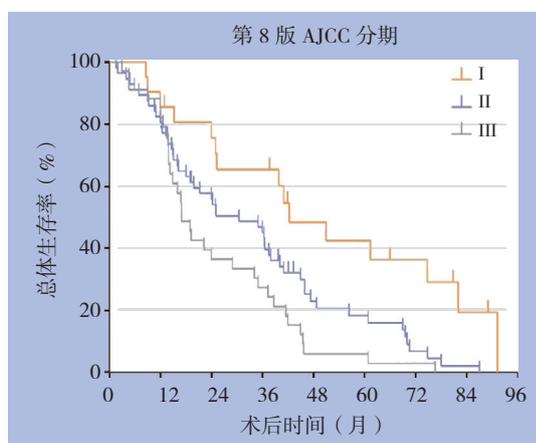


图 3 第 8 版 AJCC 分期和修改版 T “N” M 分期进行分组的肝癌患者各期生存曲线

Figure 3 Survival curves of HCC patients grouped by the AJCC 8th edition staging system and the modified T “N” M staging system

2.5 修改版T“N”M分期与第8版TNM分期预测效能比较

与第8版TNM分期系统相比较,修改版T“N”M分期5年生存率的C指数和对数线性趋势 χ^2 检验值高于第8版TNM分期系统的对应值(0.672/0.537; 0.732/0.626),而AIC值(1 798.142)则小于他们的对应值(1 806.256)。

3 讨论

自法国人Pierre Denoix首次提出至1977年美国癌症联合委员会(AJCC)第1版癌症TNM分期系统发行至今已历时50余年。TNM分期系统是国际上最为通用的肿瘤分期系统,每一种肿瘤的TNM分期系统各不相同。目前已经成为临床医生和医学研究人员对于恶性肿瘤进行分期的标准方法。TNM病理分期可以帮助更加正确的理解患者的疾病特点而指导治疗。随着人们对肝癌认知的不断加深,TNM分期系统也在不断的得以调整和改进。最新AJCC第8版TNM分期系统的再次更新,主要对肝癌原发瘤(T)的定义在第7版的基础上做出了不同程度的细化和修订。但AJCC第8版肝癌分期系统并未对区域淋巴结(N)和远处转移(M)进行更新。

N分期和M分期是TNM分期系统两大构成要素。国际抗癌联盟(IUCC)肿瘤分期系统指出,淋巴结转移情况是肿瘤手术中一个明确的判断恶性肿瘤预后因素,是确定疾病程度和指导临床治疗的重要依据。本研究分析文献研究发现,肝癌肝切除治疗过程中淋巴结转移的发生率为0.8%~8.33%。而在尸检中发现肝癌合并淋巴结转移者为25.5%^[8]。但在肝癌分期系统中的作用甚少提及,说明淋巴结转移作为TNM分期金标准可能存在一定局限性而常被忽略。此外美国SEER数据库研究显示:肝外转移(extrahepatic metastasis)发生率为14.3%(342例),最常见的部位是肺部(39.5%),其次是骨骼(25.4%)和肾上腺(8.8%)及脑(1.2%)^[9-10]。多项研究结果显示:70%~89%肝癌合并肝外转移患者死于肝内肿瘤进展所致的肝衰竭,而非肝外转移^[11]。而临床实际中发现,肝癌仍以发生肝内转移扩散模式和血管受累最为常见。众所周知,肝癌的肿瘤

生物学异质性是影响预测患者预后的关键。例如肿瘤大小,数量,位置,MVI和是否存在包膜。这些病理特征被广泛接受为肝癌的重要预后指标^[12]。

新的证据表明,坏死是许多实体肿瘤恶性病理表型,包括肺癌、肾癌、结肠癌、甲状腺癌、乳腺癌等,坏死可以作为预测不良预后的肿瘤标志^[13]。病理组织学检查证实,肿瘤组织中的坏死病理特征为凝固性干酪样坏死,周围伴有大量炎症细胞浸润,出现区域性细胞增殖表型,具有促进肿瘤生长的作用,即坏死后和继发性生长,也称之为“坏死性肿瘤生长”^[14-15]。现已研究发现“N”和肿瘤缺氧的发生是驱动血管生成的主要因素^[16]。而且研究表明坏死不是孤立的病理特征,与肿瘤侵袭性特征相关,肿瘤坏死在促使肿瘤转移中起重要作用^[17]。正是由于存在这种形式的肿瘤坏死,坏死被证实是肝内胆管细胞癌(ICC)不良预后肿瘤标志物^[18]。既往的研究结果显示,在肿瘤坏死微环境中,原发性肝癌的侵袭性肿瘤表型驱动肿瘤生长更快,并且通常与转移的形成相关^[19]。坏死是一个肝癌重要的预后变量。例如肝癌结节经肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗后,坏死>90%的临界值仍然是治疗后更好生存的独立因素。反之,部分坏死则有促进肝癌复发的风险^[20-21]。笔者临床研究结果发现“N”发生率显著高于较N(淋巴结转移)和M(肝外转移),存在临床分期及预后评估实际应用价值。据此,将“N”(坏死)作为肿瘤状况指标和TNM分期整合一起,结果显示能更好的进行肝癌临床分期。“N”临床病理指标可能成为是TNM分期构成要素的一个重要补充。

更新的肝癌第8版TNM分期系统,将原来的T1期(单发肿瘤,不伴有血管侵犯)肿瘤分为T1a(单发肿瘤直径 ≤ 2 cm)和T1b(单发肿瘤直径 > 2 cm,不伴有血管侵犯),而T2期相应地由单发肿瘤伴血管侵犯调整为单发肿瘤直径 > 2 cm伴血管侵犯。与研究报道结果相一致,小肝癌预后良好不受微血管侵犯的影响,而与组织学分级、隐匿的卫星结节及肝功能有关^[22]。另一方面,第8版TNM分期系统对III期的亚分类进行了调整。将原来的T3a(多发肿瘤直径 > 5 cm)独立为T3,而将原来的T3b(肿瘤侵犯门静脉或肝静脉的主要分支)合并到T4。与第7版相比,第8版的鉴别值略

有改善；但在IB/II期和IIIB/IVA期间仍观察到显著的结果重叠^[23]。理想的肿瘤分期系统应满足：(1) 分期中各期相应的最终结局差别明显；(2) 同一分期中临床结局差别小。更新第8版TNM分期系统的合理性仍须大量临床数据的验证^[24]。N（区域淋巴结）在TNM分期系统中的临床应用价值的局限性已引起同道的关注^[25]。笔者利用肝癌“N”（坏死+血管侵犯）和TNM分期病理指标整合，能够清晰区分IIIa和IIIc期肝癌患者预后，可以克服N（区域淋巴结）预测效能低及TNM分期漂移的缺点，达到精准肝癌分期，指导个体化治疗的目的，是肿瘤分期一个全新的领域。期待以后能将“N”（坏死+血管侵犯）作为肿瘤状况指标与加入肝功能影响综合考虑，纳入肝癌临床分期系统。兼顾对肝癌分期认识的准确性和临床诊断实践的易行性。

参考文献

- [1] Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis?[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17):2889–2895. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9895.
- [2] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835–853. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [3] 陆录, 钦伦秀. 美国癌症联合委员会肝癌分期系统(第8版)更新解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(2):141–145. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.02.10.
Lu L, Qin LX. Interpretations on the updates of AJCC Cancer Staging Manual 8th edition for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(2):141–145. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.02.10.
- [4] 陶一明, 王志明. 出血坏死表型肝细胞癌病理特征及预后的前瞻性初步研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1):6–11. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.002.
Tao YM, Wang ZM. Pathologic features and prognosis of hepatocellular carcinoma with hemorrhagic/necrotic phenotype: a prospective preliminary study[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):6–11. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.002.
- [5] 陶一明, 王志明. 出血坏死表型肝细胞癌肿瘤微血管特征研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):985–990. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.009.
Tao YM, Wang ZM. Features of intratumoral microvessels in hepatocellular carcinoma with hemorrhagic/necrotic phenotype[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(7):985–990. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.009.
- [6] Hu K, Wang ZM, Li JN, et al. CLEC1B Expression and PD-L1 Expression Predict Clinical Outcome in Hepatocellular Carcinoma with Tumor Hemorrhage[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2):552–558. doi: 10.1016/j.tranon.2018.02.010.
- [7] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3):850–855. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.003.
- [8] Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 660 consecutive autopsy cases[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1994, 24(1):37–41.
- [9] Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors[J]. *Cancer*, 2011, 117(19):4475–4483. doi: 10.1002/cncr.25960.
- [10] Wu W, He X, Andayani D, et al. Pattern of distant extrahepatic metastases in primary liver cancer: a SEER based study[J]. *J Cancer*, 2017, 8(12):2312–2318. doi: 10.7150/jca.19056.
- [11] Jung SM, Jang JW, You CR, et al. Role of intrahepatic tumor control in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):684–689. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06917.x.
- [12] Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 62(6):394–399. doi: 10.3322/caac.21161.
- [13] Richards CH, Mohammed Z, Qayyum T, et al. The prognostic value of histological tumor necrosis in solid organ malignant disease: a systematic review[J]. *Future Oncol*, 2011, 7(10):1223–1235. doi: 10.2217/fon.11.99.
- [14] Kohlmann M. Necrotic tumor growth: an analytic approach[J]. *Acta Biotheor*, 2012, 60(3):273–287. doi: 10.1007/s10441-012-9159-z.
- [15] Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(8):641–648. doi: 10.1038/nri1415.
- [16] Maley CC, Aktipis A, Graham TA, et al. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(10):605–619. doi: 10.1038/nrc.2017.69.
- [17] Jiao D, Cai Z, Choksi S, et al. Necroptosis of tumor cells leads to tumor necrosis and promotes tumor metastasis[J]. *Cell Res*, 2018, 28(8):868–870. doi: 10.1038/s41422-018-0058-y.
- [18] Atanasov G, Dietel C, Feldbrügge L, et al. Tumor necrosis and

- infiltrating macrophages predict survival after curative resection for cholangiocarcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(8):e1331806. doi: 10.1080/2162402X.2017.1331806.
- [19] Seehawer M, Heinzmann F, D'Artista L, et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer[J]. *Nature*, 2018, 562(7725):69–75. doi: 10.1038/s41586-018-0519-y.
- [20] Allard MA, Sebahg M, Ruiz A, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation?[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):83–92. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.023.
- [21] Ravaoli M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2004, 78(12):1780–1786. doi: 10.1097/01.tp.0000145892.97114.ee.
- [22] Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, et al. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4):1223–1229. doi: 10.1245/s10434-012-2739-y.
- [23] Abdel-Rahman O. Assessment of the discriminating value of the 8th AJCC stage grouping for hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(1):41–48. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.017.
- [24] 施杰毅, 彭远飞, 王晓颖, 等. 肝细胞癌AJCC第8版TNM分期中T分期的验证与修改建议[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3):293–300.
- Shi JY, Peng YF, Wang XY, et al. Verification and proposed modification on T staging of the AJCC TNM staging system (8th edition) for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(3):293–300.
- [25] Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better?[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18):2487–2492. doi: 10.1200/JCO.2011.34.6429.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王志明, 何东任, 钟鉴宏, 等. 以坏死并血管侵犯为关键要素的肝细胞癌T“N”M分期系统的建立及其准确性初步评估[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(7):790–797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.004

Cite this article as: Wang ZM, He DR, Zhong JH, et al. Establishment of the T“N”M staging system for hepatocellular carcinoma with necrosis plus vascular invasion as an essential component and its preliminary accuracy assessment[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(7):790–797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.004



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部