

原发性肝癌患者肝切除术后复发影响因素分析

李豪, 陈国勇, 魏思东, 贾磊, 白鸿太, 徐化恩, 陈永峰 (河南大学人民医院 肝胆胰腺外科, 河南 郑州 450003)

摘要:目的 探讨影响原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)患者肝切除术后早期和晚期复发及预后的危险因素。方法 回顾性分析2014年10月至2018年10月河南大学人民医院收治的97例经病理证实为PLC且行肝切除术患者的病例资料,随访2年以上,选择年龄、性别、TNM分期、肝硬化、血小板/淋巴细胞(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、病毒感染情况、Child-Pugh分级、食管静脉曲张、脾静脉宽度、门静脉宽度、脾脏最大内径、肿瘤最大直径、癌结节数、TNM分期、脉管癌栓、微血管浸润、肿瘤包膜是否完整、手术切缘宽度、肿瘤超越米兰标准及卫星结节19个指标,采用单因素及多因素Logistic回归分析影响PLC患者肝切除术后早期和晚期复发的相关因素。结果 97例患者中63例复发,复发率为64.95% (63/97),其中早期复发(≤ 24 个月)34例,晚期复发(> 24 个月)29例。多因素Logistic回归分析表明,PLR < 107 、TNM分期III/IV期、存在脉管癌栓、手术切缘宽度 ≤ 1 cm及存在卫星结节是PLC患者肝切除术后早期复发的独立危险因素(均 $P < 0.05$);肝硬化则是晚期复发的唯一危险因素($OR = 1.487$, 95%CI: 1.104~2.003, $P = 0.0024$)。结论 肝硬化、手术切缘是否完整、是否存在脉管癌栓、TNM分期等指标可用于评估PLC患者肝切除术后肿瘤复发的危险性,肝切除术后积极开展辅助治疗,对延长患者无瘤生存期具有一定的临床价值。

关键词: 肝癌, 原发性; 肝切除术; 复发; 危险因素

Analysis of factors for recurrence of patients with primary liver cancer after hepatectomy

LI Hao, CHEN Guo-yong, WEI Si-dong, JIA Lei, BAI Hong-tai, XU Hua-en, CHEN Yong-feng (Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of early and late recurrence and prognosis of patients with primary liver cancer (PLC) after hepatectomy. **Methods** A retrospective analysis of 97 patients with PLC after hepatectomy confirmed by pathology in People's Hospital of Henan University from October 2014 to October 2018 were followed up for more than 2 years. Age, gender, TNM stage, liver cirrhosis, platelet to lymphocyte ratio (PLR), alpha fetoprotein (AFP), viral infection, Child-Pugh classification, esophageal varices, splenic vein width, portal vein width, spleen length, maximum tumor diameter, number of cancer nodules, TNM stage, vascular tumor thrombus, microvascular infiltration, tumor capsule integrity, surgical margin width, tumor beyond Milan standard and satellite nodule were selected as indicators. Univariate and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the related factors of recurrence after surgical resection of patients with PLC. **Results** Out of the 97 patients, 63 had recurrence, with a recurrence rate of 64.95% (63/97), of which 34 had early recurrence (≤ 24 months) and 29 had late recurrence (> 24 months). Multivariate Logistic regression analysis showed that platelet/lymphocyte ratio (PLR) < 107 , TNM (III/IV), presence of vascular cancer thrombus and surgical margin < 1 cm were independent risk factors for early recurrence of patients with PLC after hepatectomy (all $P < 0.05$). Liver cirrhosis was the only risk factor for late recurrence ($OR = 1.487$, 95%CI: 1.104~2.003, $P = 0.0024$). **Conclusions** The indexes of liver cirrhosis, integrity of surgical margin, existence of vascular tumor thrombus and the degree of differentiation of liver cancer cells can be used to evaluate the risk of recurrence in patients with PLC and actively carry out adjuvant therapy after hepatectomy. It has certain clinical value to prolong the tumor-free survival time.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.013

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(省部共建)(SBGJ2018071)

通讯作者: 陈国勇 Email: 13938238530@139.com

Key words: Liver cancer, primary; Hepatectomy; Recurrence; Risk factors

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界范围内最常见恶性肿瘤之一。目前,肝切除术仍是首选治疗方式^[1]。然而至少2/3患者在术后5年内肿瘤复发,早期复发(≤ 24 个月)主要与肿瘤的生物学因素或治疗方式相关,但晚期复发(> 24 个月)的原因尚无明确定论,多认为与潜在慢性肝病的持续恶化有关^[2,3]。本研究对97例肝切除术后病理确诊为PCL患者的临床病理资料进行回顾性分析,探讨其术后早期及晚期复发的危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年10月至2018年10月于河南大学人民医院行肝切除术的97例PLC患者为研究对象,其中男性72例,女性25例。所有患者的诊断符合《PLC临床诊断与分期标准》^[4],且术后均经病理证实为PLC。排除标准:①术前接受经导管动脉化疗栓塞、放射治疗或化学治疗;②肿瘤复发行2次或多次手术;③存在肺转移等其他肝外转移;④术后随访资料或临床病理资料不全。本研究经河南省人民医院伦理委员会批准,批准文号:(2015)伦审第(023)号。患者入组前均获得患者本人和(或)家属的知情同意。

1.2 研究方法 根据复发情况将患者分为早期复发组、晚期复发组和未复发组,比较各组患者年龄、性别、TNM分期、肝硬化、血小板/淋巴细胞(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、甲胎蛋白(alpha Fetoprotein, AFP)水平、肝炎病毒感染、Child-Pugh分级、食管静脉曲张、脾静脉宽度、门静脉宽度、脾脏最大内径、肿瘤最大直径、癌结节数、脉管癌栓、微血管浸润、肿瘤包膜是否完整、手术切缘宽度、肿瘤超越米兰标准(小、单一癌灶直径 < 3 cm,病灶不超过3个、每个直径 < 3 cm,无血管浸润,无肝外病灶)及卫星结节等差异。其中TNM分期符合美国癌症联合委员会制订的TNM恶性肿瘤分期系统^[5];结合术前影像和术中评估患者是否发生肝硬化;PLR以107、AFP以400 ng/ml为分类标准^[6];病毒感染类型包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和(或)丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV);Child-Pugh分级符合相关标准^[7]。

1.3 复发标准 术后2年内患者每隔3个月复查1次,若2年内复发则为早期复发;若无肿瘤复发,第3年开始每次复查间隔时间延长为6个月,若此时肿瘤复发则为晚期复发;若3年还未复发则为未复

发。复查患者复发情况:部分患者通过超声检查肝脏形态学,当发现肝内存在可疑病灶时,行增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)检查;部分患者直接采用数字减影血管造影术(digital subtraction angiography, DSA)或正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查肝脏状态。上述任意一种方法检出病情复发则视为肿瘤复发^[4]。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料(年龄)以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析。性别、TNM分期、肝硬化、PLR、AFP水平、病毒感染情况、Child-Pugh分级情况、食管静脉曲张情况、脾静脉宽度、门静脉宽度、脾脏最大内径、肿瘤最大直径、癌结节数、TNM分期、脉管癌栓、微血管浸润、肿瘤包膜是否完整、手术切缘宽度、肿瘤超越米兰标准、卫星结节等计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,组内两两比较采用Mann-Whitney U 检验。将差异有统计学意义的变量纳入二分类Logistics回归模型,计算独立危险因素的比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床资料 3组患者性别、肝硬化(有/无)、PLR < 107 (是/否)、AFP[$(\leq 400$ ng/ml)/ $(> 400$ ng/ml)]、脾静脉宽度 > 10 mm(是/否)、门静脉宽度 > 15 mm(是/否)、脾脏最大内径 > 12 cm(是/否)、肿瘤最大直径(≤ 5 cm/ > 5 cm)、TNM分期(I/II/III/IV)、脉管癌栓(有/无)、微血管浸润(有/无)、肿瘤包膜是否完整(是/否)、手术切缘宽度 ≤ 1 cm(是/否)、肿瘤超越米兰标准(是/否)、卫星结节(有/无)等差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);年龄、病毒感染(HBV/HCV/HBV+HCV/无)、Child-Pugh分级(A级/B级)、食管静脉曲张(是/否)、癌结节数(1/2/3/ > 3)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 影响PLC患者肝切除术后早期复发的单因素及多因素分析 97例患者有34例术后早期复发(≤ 24 个月),将有统计学差异的变量:性别、肝硬化(有/无)、PLR < 107 (是/否)、AFP[$(\leq 400$ ng/ml)/ $(>$

400 ng/ml)、脾静脉宽度 $> 10\text{ mm}$ (是/否)、门静脉宽度 $> 15\text{ mm}$ (是/否)、脾脏最大内径 $> 12\text{ cm}$ (是/否)、TNM分期(I/II/III/IV)、脉管癌栓(有/无)及手术切缘宽度 $\leq 1\text{ cm}$ (是/否)纳入二分类 Logistic 回归模型,单因素及多因素 Logistic 回归分析表明,PLR < 107 ,TNM分期,脉管癌栓及手术切缘宽度是 PCL 患者肝切除术后早期复发的危险因素(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 影响 PLC 患者肝切除术后晚期复发的单因素及多因素分析 97 例患者中有 29 例术后晚期复发(> 24 个月),将有统计学差异的变量:肝硬化(有/无)、PLR < 107 (是/否)、AFP[($\leq 400\text{ ng/ml}$)/($> 400\text{ ng/ml}$)],脾静脉宽度 $> 10\text{ mm}$ (是/否)、门静脉宽度 $> 15\text{ mm}$ (是/否)、脾脏最大内径 $> 12\text{ cm}$ (是/否)、手术切缘宽度 $\leq 1\text{ cm}$ (是/否)差异有统计学意义的变量纳入二分类 Logistic 回归模型,

表 1 97 例行肝切除术的 PLC 患者临床数据

项目	早期 复发组 ($n=34$)	晚期 复发组 ($n=29$)	未复发组 ($n=34$)	χ^2/t 值 [*]	P值	U_1 值	P_1 值	U_2 值	P_2 值	U_3 值	P_3 值
性别(男/女,例)	28/6	21/8	23/11	14.670	< 0.001	10.615	0.001	3.215	0.071	9.197	0.002
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	51.7 \pm 11.3	51.6 \pm 11.2	52.1 \pm 12.3	0.017	0.983	-	-	-	-	-	-
肝硬化(有/无,例)	26/8	23/6	12/22	17.131	< 0.001	23.358	< 0.001	17.853	< 0.001	6.865	0.009
PLR < 107 (是/否,例)	27/7	17/12	16/18	7.725	0.021	18.071	< 0.001	4.059	0.044	12.175	< 0.001
AFP[$\leq 400\text{ ng/ml}$ / $> 400\text{ ng/ml}$,例]	9/25	9/20	24/10	16.012	< 0.001	25.395	< 0.001	14.882	< 0.001	3.240	0.072
病毒感染(HBV/HCV/HBV+HCV/无,例)	29/3/1/1	25/2/0/2	29/1/0/4	4.680	0.653	-	-	-	-	-	-
Child-Pugh分级(A级/B级,例)	24/10	26/3	30/4	5.138	0.077	-	-	-	-	-	-
食管静脉曲张(是/否,例)	10/24	10/19	6/28	2.442	0.295	-	-	-	-	-	-
脾静脉宽度 $> 10\text{ mm}$ (是/否,例)	14/20	19/10	8/26	11.333	0.003	11.215	0.001	4.157	0.041	8.430	0.004
门静脉宽度 $> 15\text{ mm}$ (是/否,例)	19/15	18/11	7/27	13.204	0.001	19.790	< 0.001	5.828	0.016	10.646	0.001
脾脏最大内径 $> 12\text{ cm}$ (是/否,例)	16/18	15/14	7/27	7.733	0.021	5.322	0.021	6.676	0.010	0.136	0.712
肿瘤最大直径($\leq 5\text{ cm}$ / $> 5\text{ cm}$,例)	12/22	19/10	25/9	11.212	0.004	0.620	0.431	0.477	0.490	0.005	0.964
癌结节数(1/2/3/ > 3 ,例)	19/8/5/2	22/5/2/0	30/3/1/0	11.364	0.060	-	-	-	-	-	-
TNM分期(I/II/III/IV,例)	4/6/22/2	4/15/10/0	11/16/6/1	21.841	0.001	17.471	< 0.001	4.779	0.159	9.602	0.013
脉管癌栓(有/无,例)	20/14	4/25	4/30	22.912	< 0.001	16.485	< 0.001	0.058	0.810	13.457	< 0.001
微血管浸润(有/无,例)	23/11	5/24	6/28	24.433	< 0.001	1.961	0.161	0.011	0.917	1.886	0.170
肿瘤包膜是否完整(是/否,例)	14/20	18/11	26/8	8.898	0.012	2.419	0.120	1.541	0.214	0.069	0.793
手术切缘宽度 $\leq 1\text{ cm}$ (是/否,例)	24/10	16/13	3/31	28.250	< 0.001	4.660	0.031	15.962	< 0.001	4.285	0.038
肿瘤超越米兰标准(是/否,例)	25/9	9/20	12/22	14.424	0.001	0.620	0.431	0.128	0.721	0.160	0.689
卫星结节(有/无,例)	28/6	7/22	3/31	42.498	< 0.001	0.512	0.474	1.722	0.189	0.403	0.526

注: U_1 、 P_1 为早期复发组与未复发组相比, U_2 、 P_2 为晚期复发组与未复发组相比, U_3 、 P_3 为早期复发组与晚期复发组相比;^{*}年龄为 t 值,其余各项为 χ^2 值;“-”为无相关数据

单因素 Logistic 回归分析显示肝硬化、AFP、脾静脉宽度 $> 10\text{ mm}$ 、门静脉宽度 $> 15\text{ mm}$ 及脾脏最大内径 $> 12\text{ cm}$ 是肝切除术后晚期复发的危险因素 (均 $P < 0.05$)；多因素 Logistic 回归分析显示肝硬化是 PLC 患者肝切除术后晚期复发的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

PLC 治愈性的治疗方式包括射频消融、肝切除术及肝移植。但因射频消融适用范围较小，肝移植供体缺乏，手术费用高昂，难以应用于大量肝癌患者，故目前治疗 PLC 的首选手术方式仍为肝切除术，术后高复发率仍是影响 PLC 患者手术预后的主要因素，严重影响患者的远期疗效和生活质量^[8]。有研究探讨了 PLC 早期复发和晚期复发的不同危险因素，结果表明早期复发 (≤ 24 个月) 主要与肿瘤的生物学特性及治疗相关因素有关^[9-11]，这与本研究结果相符，而晚期复发 (> 24 个月) 则是在肝脏

原有疾病的基础上新发生的肿瘤^[12]。

本研究表明，PLR < 107 、TNM 分期、脉管癌栓及手术切缘宽度是 PLC 患者肝切除术后早期复发的独立危险因素。PLR < 107 为早期复发的危险因素，有研究表明同时存在 PLR < 107 、MVT 和肿瘤直径 $\geq 6.8\text{ cm}$ 会大大增加肿瘤复发率，预后不良^[13]，提示 PLC 水平可在一定程度上反映 PLC 患者早期复发情况。肿瘤分化程度一般代表肿瘤的生物学特性。分化程度越高的肿瘤组织其恶性程度越低，侵袭性低，手术切除后复发率较低。反之，分化程度低的肿瘤侵袭性高，癌细胞增殖旺盛，易突破包膜，向周围组织浸润，早期易出现复发转移^[14-17]。癌栓是肝癌分期分级、治疗方法选择和预后评估的重要参考指标，出现癌栓常提示预后不良。手术切缘宽度是手术切缘距肿瘤边缘距离，过大会对组织造成破坏，过小则影响切除效果，既能彻底切除病灶又能尽量少切正常组织是目前探究的重点^[18]。PLC 可并发门静脉、

表 2 影响 97 例 PLC 患者肝切除术后早期复发的单因素和多因素 Logistic 回归分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
性别 (男 vs 女)	0.996 (0.990~1.002)	0.174	-	-
肝硬化 (是 vs 否)	0.956 (0.911~1.031)	0.470	-	-
PLR < 107 (是 vs 否)	2.319 (1.184~4.803)	0.021	1.368 (1.181~1.584)	0.034
AFP ($\leq 400\text{ ng/ml}$ vs $> 400\text{ ng/ml}$)	1.478 (0.860~2.293)	0.139	-	-
脾静脉宽度 $> 10\text{ mm}$ (是 vs 否)	1.089 (0.660~1.796)	0.738	-	-
门静脉宽度 $> 15\text{ mm}$ (是 vs 否)	1.481 (0.984~2.349)	0.375	-	-
脾脏最大内径 $> 12\text{ cm}$ (是 vs 否)	1.571 (0.836~2.978)	0.060	-	-
TNM 分期 (I/II vs III/IV)	2.442 (1.282~4.635)	0.005	1.292 (1.116~1.496)	0.028
脉管癌栓 (有 vs 无)	1.825 (1.625~2.051)	0.021	1.458 (1.287~1.652)	0.045
手术切缘宽度 ($\leq 1\text{ cm}$ vs $> 1\text{ cm}$)	1.507 (1.080~2.013)	0.009	1.250 (1.157~1.580)	0.031

注：“-”为无相关数据

表 3 影响 97 例 PLC 患者肝切除术后晚期复发的单因素和多因素 Logistic 回归分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
肝硬化 (是 vs 否)	0.956 (0.911~1.031)	0.007	1.487 (1.104~2.003)	0.024
PLR < 107 (是 vs 否)	1.001 (0.995~1.007)	0.727	-	-
AFP ($\leq 400\text{ ng/ml}$ vs $> 400\text{ ng/ml}$)	0.922 (0.860~0.989)	0.024	0.985 (0.932~1.041)	0.073
脾静脉宽度 $> 10\text{ mm}$ (是 vs 否)	3.321 (1.563~7.052)	0.018	1.309 (0.497~3.446)	0.164
门静脉宽度 $> 15\text{ mm}$ (是 vs 否)	5.891 (2.026~17.112)	0.025	1.189 (0.846~1.672)	0.372
脾脏最大内径 $> 12\text{ cm}$ (是 vs 否)	3.121 (1.376~7.078)	0.006	1.975 (0.916~4.257)	0.098
手术切缘宽度 ($\leq 1\text{ cm}$ vs $> 1\text{ cm}$)	1.576 (0.282~2.335)	0.630	-	-

注：“-”为无相关数据

肝静脉、下腔静脉和胆管癌栓,最常发生的是门静脉癌栓,与PLC术后复发密切相关^[19-21]。国外研究认为,肿瘤大小、肝癌细胞分化程度、包膜完整性、门静脉癌栓及癌周微小转移均是引起PLC复发的独立危险因素^[22]。本研究结果与上述结果存在一定的相似性,但根据具体情况以及本研究数据又有一定的不同,在本地区中观测PLR < 107、TNM分期、脉管癌栓、手术切缘宽度水平对于PLC患者肝切除术早期复发具有重要意义。

本研究单因素分析表明,肝硬化、AFP、脾静脉宽度 > 10 mm、门静脉宽度 > 15 mm、脾脏最大内径 > 12 cm是PLC患者肝切除术后晚期复发的影响因素,但多因素分析表明,肝硬化是PLC患者肝切除术后晚期复发的独立危险因素,这支持了晚期复发更可能是由多中心肿瘤或由潜在的肝炎和肝硬化形成的新生癌引起的假说^[23,24],临床上可通过定期复查肝硬化的进展程度来辅助预测晚期肝癌的复发。研究表明,对于肝细胞癌和脾功能亢进的患者,同步肝切除和脾切除术较单纯肝切除术五年无瘤生存期更长^[25]。这可能是因为脾切除术能够改善肝纤维化并导致肝炎肝硬化患者有益的免疫学改变,与本文中肝硬化是晚期复发的危险因素相符合。目前研究表明,脾脏在抗肿瘤免疫中存在“双向性”,长期门静脉高压导致的脾脏硬化会使免疫力降低,起到负性免疫作用^[26,27];但在硬化早期,脾脏处于代偿期时进行切除会降低机体的免疫力从而促进肿瘤的发展,手术过程中是否行联合肝脾切除,需严格把握手术适应证^[28]。现在越来越多的研究认为性别也是肿瘤复发的危险因素之一,男性患肝癌的概率是女性的3~8倍,性激素被认为是造成这种性别差异的原因^[29,30],这是因为雌激素对预防早期肝癌根治性切除术后复发有一定的保护作用,但在本研究中未体现出这种差异,除与干扰因素有关外,尚需进一步研究。

综上,对于肿瘤病理分期较高、存在脉管癌栓、手术切缘宽度 ≤ 1 cm的患者更易早期复发,需加强术后复诊及综合治疗;存在肝炎病毒复制者应规律服用抗病毒药物、减少酒精摄入,减轻肝硬化进一步恶化以减少肿瘤远期复发。

本研究的不足之处在于中国人肝癌与肝炎病毒载量密切相关,肝炎病毒的持续性高水平的感染可引发机体肝细胞的损伤-坏死-修复-重建的循环,且能够造成肝静脉、肝内门静脉等血管发生异常增殖,从而使肝脏产生较为严重的营养障碍,引起肝硬化的发生或加重,机体中肿瘤组织侵袭性增强^[31]。

但由于所收集病例缺失数据过多,若将肝炎病毒载量纳入分析会产生较大误差,另外由于本文所涉及的指标较多且病例数相对偏少,仍需大样本研究进行验证。

参考文献

- [1] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(7): 358-380.
- [2] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(2): 181-200.
- [3] Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 1): 329-337.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(6): 324-324.
- [5] Bosman FT, Carretero F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumors of the digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2010: 205-227.
- [6] Ma WJ, Wang HY, Teng LS. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 212.
- [7] Gex L, Bernard C, Spahr L. Child-Pugh, MELD and Maddrey scores[J]. *Rev Med Suisse*, 2010, 6(624): 1806-1808.
- [8] 王黎明, 吴凡, 吴健雄, 等. 控制手术相关危险因素后肝癌术后复发危险因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(8): 629-633.
- [9] 王学松, 张庆, 于德升, 等. 原发性肝癌术后行动脉化栓治疗肿瘤复发的多因素分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2012, 15(9): 746-748.
- [10] Zhou JY, Zhang L, Li L, et al. High hepatitis B virus load is associated with hepatocellular carcinomas development in Chinese chronic hepatitis B patients: a case control study[J]. *Virol J*, 2012, 9(13): 16.
- [11] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(2): 200-207.
- [12] Li T, Qin LX, Gong X, et al. Clinical characteristics, outcome, and risk factors for early and late intrahepatic recurrence of female patients after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2014, 156(3): 651-660.
- [13] Shen JY, Li C, Wen TF, et al. A simple prognostic score system predicts the prognosis of solitary large hepatocellular carcinoma following hepatectomy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(31): e4296.
- [14] 宋书红, 郭俊, 邹灿. 肝癌手术切除术后复发相关因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(2): 203-206.
- [15] 黄金球, 彭民浩, 邹全庆, 等. 原发性肝癌切除术后早期复发高危因素分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(5): 418-420.
- [16] Lee KF, Chong CCN, Fong AKW, et al. Pattern of disease recurrence and its implications for postoperative surveillance after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma: experience from a single center[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(5): 320-330.
- [17] 邓强, 林伙明, 罗顺峰. 肝硬化肝细胞癌和非肝硬化肝细胞癌患者肝癌切除术预后因素分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(3): 20-26.

- [18] 黄鲲, 刘小双, 赵权权, 等. 直肠癌根治术近端切缘距离的评估及临床意义[J]. 结直肠肛门外科, 2019, 25(2): 29-33.
- [19] Chang IS, Shin SW, Cho SK, et al. Evolution of portal vein tumor thromboses in patients with hepatocellular carcinoma: CT findings and transition of serum tumor markers[J]. Clin Imaging, 2012, 36(5): 489-495.
- [20] 周松强, 游燊, 邱福南, 等. 肝癌切除术中Glisson蒂横断与第一肝门阻断的应用比较[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(1): 129-134.
- [21] Kim KA, Kim MJ, Choi JY, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma on post-operative surveillance: comparison of MDCT and gadoteric acid-enhanced MRI[J]. Abdom Imaging, 2014, 39(2): 291-299.
- [22] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. Ann Surg, 2006, 243(2): 229-235.
- [23] Poon RT. Differentiating early and late recurrences after resection of HCC in cirrhotic patients: implications on surveillance, prevention, and treatment strategies[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(4): 792-794.
- [24] Cheng Z, Yang P, Qu S, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. HPB (Oxford), 2015, 17(5): 422-427.
- [25] Zhang XY, Li C, Wen TF, et al. Synchronous splenectomy and hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism: A case-control study[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8): 2358-2366.
- [26] 刘文艺, 吴鸿. 原发性肝癌合并门脉高压症外科治疗体会[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(19): 2293-2295.
- [27] 耿爱文. 脾切除术对肝炎后肝硬化发生肝癌的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(22): 123-124.
- [28] 洪若丰, 黎一鸣, 陆宏伟, 等. 门静脉高压症患者行脾切除术对肝癌发生及复发影响的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(1): 104-107.
- [29] White DL, Thrift AP, Kanwal F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 812-820.e5.
- [30] Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, et al. Estrogen replacement reduces risk and increases survival times of women with hepatocellular carcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(11): 1791-1799.
- [31] 占春玲. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌危险因素的logistic回归分析[J]. 医学临床研究, 2016, 33(9): 1697-1701.

收稿日期: 2019-02-22

李豪, 陈国勇, 魏思东, 等. 原发性肝癌患者肝切除术后复发影响因素分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3): 69-74.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规及人民卫生出版社有限公司相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggbzjj-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有; 人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社有限公司同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部