doi:10.11659/jjssx.04E017011

·临床研究·

手术切除与介入治疗巴塞罗那C期肝癌伴门静脉癌栓患者预后比较

王 毅[1],杨振华[1],柏尚柱[2],许 俊[1],邱红根[1] (1.三峡大学消化疾病研究所,三峡大学第一临床医学院,宜昌市中心人民医院,湖北 宜昌 443003;2.远安县人民医院普通外科,湖北 宜昌 444200)

[摘 要] **目的** 探讨巴塞罗那C期(BCLC-C)肝细胞肝癌(HCC)伴门静脉癌栓的患者行手术切除或介入治疗的安全性及远期效果。**方法** 选取2000年1月至2015年9月宜昌市中心医院收治的86例确诊为BCLC-C期的HCC伴门静脉癌栓的连续病例作为研究对象,根据其不同的治疗方式,分为切除治疗组($n=50$)和介入治疗组($n=36$),比较2组患者的一般资料,对单因素分析后有显著性差异的指标进行Cox回归多因素分析,并分别计算2组患者的长期生存率。**结果** 手术切除组患者的远期预后明显优于行介入治疗组(5年OS:26%和0,$P<0.001$)。多因素分析结果显示多个肿瘤(HR:1.510,95% *CI*[1.120,2.316],$P=0.020$),AST>40 IU/L(HR:0.615,95% *CI*[0.488,1.206],$P=0.013$)以及HBV-DNA>1 000(HR:1.204,95% *CI*[0.920,2.540],$P=0.038$)是影响长期生存的不利因素。**结论** BCLC-C期肝细胞肝癌伴门静脉癌栓的患者行手术切除治疗获得的远期疗效明显优于介入治疗,但仍需要随机对照试验进一步验证。

[关键词] 肝细胞肝癌;手术切除;介入治疗;巴塞罗那标准C期;总体生存率

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-04-02

Comparison of the prognosis of liver resection and transcatheter arterial chemoembolization for patients with Barcelona clinic liver stage C and portal vein tumor thrombus

WANG Yi[1],YANG Zhen-hua[1],BO Shang-zhu[2],XU Jun[1],QIU Hong-gen[1] (1.Gastroenterological Research Center of Sanxia University,First Clinic Institute of Sanxia University,People's Hospital of Yichang City,Yichang Hubei 443003,China;2.Department of General Surgery,Yuanan People's Hospital,Yichang Hubei 444200,China)

Abstract: Objective To investigate the long time prognosis of liver resection or transcatheter arterial chemoembolization(TACE) of Barcelona clinic liver cancer stage C(BCLC-C) patients who have portal vein tumor thrombsis. **Methods** Totally 86 BCLC-C patients who satisfied our including criteria from our surgical database of People's Hospital of Yichang City from January 2000 to September 2015 were selected as the research object. According to different treatment,86 patients were divided into liver resection group($n=50$) and TACE group($n=36$). The general information of two groups were compared. Cox multi-factors analysis and overall survival rate were calculated. **Results** The long-term prognosis of liver resection group was better than that of TACE group(5-year OS:26% *vs.* 0,$P<0.001$). Multi-factors analysis revealed that multiple tumors (HR:1.510,95% *CI*[1.120,2.316],$P=0.020$),AST>40 IU/L(HR:0.615,95% *CI*[0.488,1.206],$P=0.013$) as well as HBV-DNA>1 000(HR:1.204,95% *CI*:[0.920,2.540],$P=0.038$) were adverse factors for prognosis. **Conclusion** Liver resection is better than TACE for BCLC-C patients with portal vein tumor thrombosis. However,randomized controlled trial still need to be used to further confirm our conclusion.

Keywords: hepatocellular carcinoma; liver resection; transcatheter arterial chemoembolization; barcelona clinic liver cancer stage c; overall survival

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国乃至全世界常见的恶性肿瘤之一,多年来发病率及病死率一直居高不下,严重威胁人们的健康[1]。肝癌因其特殊的生物特性,极易发生肝内转移及血管侵犯(肝动脉、门静脉及肝静脉),由于我国医疗条件的限制,大多数患者明确肝癌诊断时已处于疾病的终末阶段[2]。

肿瘤的分期指患者体内原发肿瘤大小、数量以及播散程度,用来描述恶性肿瘤的严重程度及受累范围,科学地对肝癌患者进行分期,与患者的预后密切相关。目前国际上最常用的几个肝癌分期标准中巴塞罗那标准的认可程度最高。根据该指南规定,巴塞罗那肝癌(Barcelona clinic liver cancer,BCLC)C期定义为伴有主要血管(包括肝动脉、肝静脉和门静脉)侵犯,Child-Pugh A级或B级,PS 1~2分的患者,其推荐治疗方式为口服靶向药索那菲尼(Sorafenib)[3]。据文献报道,BCLC-C期患者接受索那菲尼治疗后,其死亡风险下

[基金项目] 宜昌市卫生科研计划资助项目(A16-301-08)

[通信作者] 杨振华,E-mail:1470942097@qq.com

降30%,但该口服药仅使患者的中位生存期延长2.8个月[4]。肝癌巴塞罗那标准的科学性受到了肝癌学者的质疑。随着精准医学的发展,癌症患者治疗个体化的理念愈发深入人心,特别是肝切除技术以及微创介入技术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的发展,大部分东方肝癌学者倾向于用背离肝癌巴塞罗那指南的方法如手术切除或介入来治疗BCLC-C期肝癌。本文回顾性比较我院BCLC-C期肝细胞肝癌伴门静脉癌栓患者行手术切除或介入治疗的远期预后,希望对临床BCLC-C期肝癌的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

宜昌市中心医院数据库自2000年1月至2015年12月共86例符合排除纳入标准的连续病例纳入本次研究,其中男70例,女16例。乙肝表面抗原阳性患者64例,e抗原阳性患者57例,肝硬化患者50例。根据患者不同的治疗方式,分为2组。其中手术切除组50例,介入治疗组36例,2组患者的一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 2组患者的一般情况比较

变量	切除组 ($n=50$)	介入组 ($n=36$)	P
年龄(岁)	46.3±9.5	47.4±9.6	0.414
性别(男/女,例)	44/6	26/10	0.058
HBsAg(阳性/阴性,例)	37/13	27/9	0.560
HBeAg(阳性/阴性,例)	34/16	23/13	0.432
HBV-DNA(≤1 000/>1 000,例)	29/21	20/16	0.497
HCVAb(阳性/阴性,例)	1/49	0/36	0.581
肝硬化(有/无,例)	30/20	20/16	0.424
血小板($\times10^9$/L)	184.3±21.3	185.2±22.4	0.321
血红蛋白(g/L)	130.1±13.7	131.5±14.1	0.219
总胆红素(μmol/L)	27.1±4.3	27.2±5.1	0.452
血浆凝血酶原时间(s)	10.3±1.7	10.6±2.1	0.590
ALT(IU/L)	49.8±22.4	48.5±25.7	0.342
AST(IU/L)	47.7±14.7	49.0±17.1	0.485
AFP(>400/≤400 ng/mL,例)	25/25	19/17	0.486
肿瘤直径(cm)	6.7±1.7	7.4±2.8	0.091
肿瘤个数(单个/多个,例)	5/45	4/32	0.569

BCLC-C期肝癌患者纳入标准:①年龄18~70岁;②超声及超声造影检查、CT、MRI及肝动脉造影中至少2种影像学检查考虑诊断为HCC,肝穿活检或切除术后病理诊断为HCC;③癌栓位于门静脉主干或门静脉一级分支;④基础情况较好,Child-Pugh评分A期,活动状态(performance status,PS)1~2分;⑤无其他主要脏器功能障碍;⑥患者及家属要求手术。排除标准:①严重心脏病、肺功能异常、新发脑梗塞脑出血等;②有其他恶性肿瘤病史;③Child-Pugh B、C期;④多次肝癌手术史;⑤有明显黄疸、腹水、恶病质。

1.2 手术切除方法

患者取仰卧位,一般采用右侧肋缘下切口,进入腹腔后探查全腹,排除远处转移。待肝周韧带分离后,超声检查常规应用于手术中,其目的在于确定肝肿瘤个数、大小、位置及是否伴有血管侵犯,划定切肝范围并引导术中癌灶的射频消融。超声检查完毕后,行肝切除术及门静脉切开取栓术。

1.3 介入治疗方法

患者取仰卧位,穿刺右侧股动脉,置导管超选择性进入肝固动脉末梢分支,肝动脉造影后明确肿瘤主要供血,根据术中造影结果,明确肿瘤个数、位置、边界、有无动静脉瘘及癌栓等。我院TACE采用的药物主要是5-氟嘧啶(1 g)以及碘油(1 cm肿瘤给药1~2 mL)。最后见肿瘤供血动脉血管铸型,造影剂停滞,肝肿瘤各末梢供血动脉及肿瘤染色区均未再显影,术毕拔管退鞘,压迫止血。肝癌的TACE治疗通常需要3~4次,每次间隔时间为1~2个月。对于已作有效栓塞、肿瘤内碘油沉积良好的患者,其治疗间隔可延长。

1.4 疗效及安全性的评估

所有患者于术后第1个月开始随访,以后每3个月随访1次。随访内容包括:血常规,肝肾功能,凝血功能,乙肝病毒DNA定量(HBV-DNA),肿瘤标志物(AFP、CEA、CA199、CA125)以及腹部彩超、CT和MRI。患者术后病死率及并发症的评价主要根据Clavin-Dindo分级系统[5]。

1.5 统计学方法

为患者建立详细的临床资料档案,定期通过电话及门诊方式随访。随访结果结合临床资料主要采用SPSS 19.0进行数据处理。连续变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。临床资料采用χ^2检验或t检验。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,时序检验(long-rank test)比较组间生存率差异,$P<0.05$为差异有统计学意义,$P<0.01$为差异有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者术后并发症情况

手术切除组的并发症发生率为38%,介入组并发症发生率为44.4%,2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 2组患者术后生存率的比较

86例患者随访1~67个月,中位随访时间为

23 个月。2 组患者短期生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。手术切除组患者术后 1、3、5 年总体生存率明显优于介入组,差异有显著统计学意义($P<0.01$),见图 1。

2.3 影响预后的因素

经单因素和多因素回归分析,多个肿瘤、AST > 40 IU/L以及 HBV-DNA > 1 000 均是影响患者预后的独立危险因素。所有患者在多因素分析中,根据入选标准,将年龄分为 18 ~ 65 岁以及 65 岁以上,肿瘤大小分为≤5 cm 或 >5 cm,甲胎蛋白分为 >400 ng/mL 或≤400 ng/mL 来预测患者预后,见表 4。

表 2 2 组患者术后并发症比较[例(%)]

组别	n	Ⅰ级			Ⅱ级			Ⅲa 级		
		胸腔积液	肺不张	发热	术后出血	切口感染	肺部感染	切口感染	胸腔积液	血气胸
切除组	50	3(6)	2(4)	5(10)	0(0)	1(2)	1(2)	2(4)	1(2)	0(0)
介入组	36	0(0)	0(0)	15(42)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)

组别	n	Ⅲb 级					Ⅳa 级		Ⅳb 级		Ⅴ级
		术后出血	腹腔内脓肿	胆漏	巨大肝血肿	切口裂开	胆汁性腹膜炎	十二指肠瘘	肝衰	器官功能衰竭	死亡
切除组	50	1(2)	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	1(2)
介入组	36	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

表 3 2 组患者生存率的比较[例(%)]

组别	n	短期生存率			长期生存率		
		术后 1 个月	术后 2 个月	术后 3 个月	术后 1 年	术后 3 年	术后 5 年
切除组	50	1(2)	0(0)	1(2.0)	35(70)	22(44)	13(26)
介入组	36	0(0)	0(0)	1(2.8)	18(50)	7(19)	0(0)
P		0.581	–	0.665	0.000	0.000	0.000

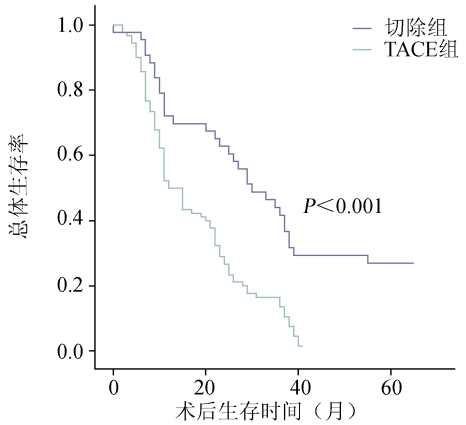


图 1 2 组患者总体生存率的对比

表 4 单因素及多因素回归分析结果($n=86$)

变量	单因素分析		多因素分析	
	P	风险比率(HR)	P	95% CI
性别	0.513	NS		
年龄	0.439	NS		
HBsAg	0.125	NS		
HbeAg	0.278	NS		
肿瘤大小	0.036	0.729	0.842	[0.539,0.989]
肝硬化	0.689	NS		
HBV-DNA	0.028	1.204	0.038	[0.920,2.540]
甲胎蛋白	0.013	1.032	0.875	[0.699,1.522]
多个肿瘤	0.025	1.510	0.020	[1.120,2.316]
ALT	0.029	0.864	0.502	[0.564,1.324]
AST	0.015	0.615	0.013	[0.488,1.206]

3 讨论

肝细胞肝癌是肝最常见的原发恶性肿瘤,是慢性肝病最严重的并发症。尽管近年来围手术期的管理及诊断技术的进步,HCC 的生存率有所提高,但由于肝癌极易入侵血管,其 5 年累积生存率不到 30%,累积复发率高达 80%[1]。门静脉系统是肝癌肝内转移的主要途径,其包括肉眼癌栓和镜下癌栓。镜下癌栓是癌细胞恶性程度增加和侵袭性增强的一项指标,是肉眼癌栓发展的基础[6-8]。随后,肉眼癌栓逐步侵袭门静脉细小分支,最终到达门静脉主干,门静脉的侵犯与术后复发密切相关。肝癌巴塞罗那分期指南认为,肝癌伴门静脉主干或一级分支受累的患者属于 BCLC-C 期,靶向药索那菲尼是该类患者的推荐治疗手段。索那菲尼作为一种激酶抑制剂,减弱了癌细胞的分化及血管内皮生成,并促进癌细胞的进一步坏死,与此同时,索那菲尼减缓了间质细胞的改变[9]。作为非根治疗法,尽管索那菲尼可以延长患者的中位生存时间,但对于 BCLC-C 期肝癌患者的长期生存,其作用仍十分有限。此外,索那菲尼可以导致手足脱皮、呕吐、腹泻、失眠及高血压等不良反应,约 30% 的患者由于其副作用不能按疗程或剂量服用[10-11]。因此,有必要寻找一种安全有效又能切实延长患者生存率的治疗方式。在本文中,我们比较了 BCLC-C 期肝癌患者伴门静脉癌

栓行切除或介入治疗的长期生存状况,希望以此为临床 BCLC-C 期肝癌的治疗提供相关的依据。

肝癌门静脉癌栓发生率极高,约占所有肝癌患者的62%[12]。自 90 年代起,陆续有文献报道手术切除或介入治疗 BCLC-C 期肝癌伴门静脉癌栓,但极少有文章比较切除治疗和介入治疗对 BCLC-C 期肝癌伴门静脉癌栓患者长期预后的影响。Chok 等[13]报道了 88 例 BCLC-C 期肝癌伴门静脉癌栓患者行手术切除治疗,患者5 年生存率为14.3%。Wu 等[14]报道了112 例患者手术切除治疗情况,患者的 5 年生存率为 28.5%。Inoue 等[15]在一项研究中表明,BCLC-C 期肝癌伴门静脉癌栓切除治疗后,患者 5 年生存率高达41%。以上文献表明 BCLC-C 期肝癌伴门静脉癌栓患者手术切除的5 年生存率为 14% ~41%。本研究切除组 5 年生存率为 13%,略低于以上研究,原因在于我院接收的大部分患者为乙肝相关性肝癌,部分患者未能接收乙肝的系统性治疗,由此可能降低患者的长期生存率。但国内外以及本研究表明,手术切除为该类患者带来的长期预后明显优于介入治疗组,特别就患者术后病死率及术后并发症发生率而言,手术切除的安全性不亚于介入疗法。

就多因素分析结果而言,转氨酶的高低是机体生物活性的表现之一,也反应肝炎症情况。Adachi 等[16]认为肝的活动性炎症如乙肝、丙肝病毒的复制,是导致肝癌复发的基础。而多因素分析中显示,ALT >40 IU/L 与预后无关,原因在于 ALT 主要存在于肝细胞胞质中,虽然其是肝功能损害最敏感的指标,但并不具有器官专一性,很多器官的损伤均可导致 ALT 升高。而 AST 主要存在于肝细胞的线粒体中,只有当炎症累及到肝细胞线粒体时,AST 才会升高。因此, AST 更能直观地反应肝炎症的严重程度。既往已有研究证明血液中高水平的 AST 是原发性肝癌术后复发的重要因素之一[17-18]。以上研究说明,术前高 AST 与肝癌患者不良预后直接相关。术前给予抗病毒治疗或术后给予干扰素治疗,可能降低患者的复发率。

肝癌癌灶数量反应肝癌患者肝内播散程度,有研究表明癌灶多寡是 HCC 预后的独立危险因素[19]。同样在巴塞罗那标准中,癌灶的多寡作为其划分各期的标准之一。自上世纪九十年代起,陆续有研究认为超过 5 cm 肝癌手术切除治疗效果欠佳[20-21]。Lim 等[22]指出,针对可行根治性切除的大于 5 cm 肝癌患者,其切除术后获得的长期生存率和小于等于5 cm肝癌患者无明显差异性。单纯的肿瘤大小与长期生存并无直接关系[23-24]。本文得出的结论与上述观点一致。故有学者提出肿瘤大小不能作为患者能否接受切除治疗的标准之一,与肿瘤的大小密切相关的是肝脏微小血管入侵以及高级别肿瘤形成的可能性。据最近的报道指出,肝癌从 2 ~5 cm 可能是发生微血管入侵的临界值,当直径突破 5 cm 后,其发生微血管入侵的概率成倍增加[25]。在本研究中,癌灶直径大于或小于等于 5 cm 亦被证实不是影响长期生存的因素。尽管肝硬化在本文中亦不是影响预后的独立危险因素,但该类患者由于术后肝代偿功能受损,肝衰竭发生率高达 3% ~10%,肝衰竭是肝切除术后死亡最常见的原因,安全性一直是肝硬化患者是否能够接受手术治疗的考虑之一[26-27]。故针对肝硬化伴多个癌灶的肝癌患者,术前功能学和形态学的评估尤为重要。

在本文中,血清 HBV-DNA 亦为影响生存的独立危险因素之一。肝为体内乙肝病毒存在与复制的主要场所。肝组织内乙肝复制水平主要依靠 HBV-DNA 来反应。HBV-DNA 的存在方式主要有游离型、整合型及复制型。只有游离型才能经肝细胞膜释放入血,血清内检查的 HBV-DNA 的量,其实质在于检测血清中游离型 DNA 的量。HBV-DNA 能够直观地反应肝内乙肝病毒复制情况,故临床上也将其作为乙肝患者是否行抗病毒治疗以及治疗效果评判的指标之一。Han 等[28]研究发现,在 HBV-DNA 阴性的肝硬化患者的肝组织中检测到乙肝病毒复制的证据(即原位杂交胞浆中 HBV 阳性,southern 杂交检测到复制型分子),由此说明,在慢性乙肝、肝硬化乃至肝癌的患者中,即使血清检查 HBV-DNA 定量检测为阴性,也无法排除肝内病毒继续复制的可能性。有文献报道,血清内的 HBV-DNA 定量与肝组织内的 HBV-DNA 定量的对数值存在相关性,但肝组织内的 HBV-DNA 定量明显高于血液中的值,故仅靠血清内 HBV-DNA 定量来推断肝内 HBV-DNA 的量是不可取的[29]。HBV-DNA 的持续复制可能是乙肝,肝硬化向肝癌进展以及肝癌切除术后复发的可能之一。因而提示,在肝癌患者的抗病毒治疗中,血内 HBV-DNA 转阴,并不能说明肝内 HBV-DNA 已转阴,即使血清内 HBV-DNA 转阴,抗病毒治疗应持续进行,防止肝病进展和肝癌复发。故合理的选择及实施抗病毒治疗,在肝癌的治疗过程中尤为重要。

BCLC-C 期肝癌伴门静脉癌栓的患者,如果肝功能良好,全身情况良好,具有切除性,手术切除治疗的效果优于介入化疗栓塞治疗。

[参考文献]

[1] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet,

2003,2(1):225 - 236. doi:10.1016/S0140 - 6736(03)14964 - 1.

[2] Jemal A,Bray F,Center MM,et al. Global cancer statistics[J]. Ca A Can J Clin,2011,61(2):69 - 90. doi:10.3322/caac.20107.

[3] Llovet J,Bru CJ. Prognosis of hepatocellular carcinoma:the BCLC staging classification[J]. Semin Liver Dis,2008,19(3):329 - 338. doi:10.1055/s - 2007 - 1007122.

[4] Raoul JL,Bruix J,Greten TF,et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function:SHARP trial subanalyses[J]. J Hepatol,2012,56(5):1080 - 1088. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.009.

[5] Dindo D,Demartines N,Clavien PA. Classification of surgical complications:a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg,2004,240(2):205 - 213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

[6] 刘臻玉,区金锐. 肝癌患者肝内微小静脉浸润的预后及临床意义[J]. 中华普通外科杂志,2006,21(6):415 - 418.

[7] 樊 嘉,汤钊猷,吴志全,等. 门静脉微癌栓和肉眼癌栓对肝癌患者术后生存的影响[J]. 中华外科杂志,2005,43(7):433 - 435.

[8] 王悦华,刘永雄. 原发性肝癌的分期、根治切除标准及预后指标[J]. 中华肝胆外科杂志,2003,9(1):3 - 7.

[9] Wilhelm S,Carter C,Lynch M,et al. Discovery and development of sorafenib:a multikinase inhibitor for treating cancer[J]. Nat Rev Drug Dis,2006,5(10):835 - 844. doi:10.1038/nrd2130.

[10] Cheng AL,Kang YK,Chen Z,et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma:a phase III randomised,double-blind,placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol,2009,10(1):25 - 34. doi:10.1016/S1470 - 2045(08)70285 - 7.

[11] Reig M,Torres F,Rodriguezlope C,et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib[J]. J Hepatol,2014,61(2):318 - 324. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.030.

[12] Pawlik TM,Poon RT,Abdalla EK,et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study[J]. Surgery,2005,137(4):403 - 410. doi:10.1016/j.surg.2004.12.012.

[13] Chok KSH,Tan TC,Chan SC,et al. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis[J]. W J Surg,2014,38(2):490 - 496. doi:0.1007/s00268 - 013 - 2290 - 4.

[14] Wu CC,Hsieh SR,Chen JT,et al. An appraisal of liver and portal vein resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi extending to portal bifurcation[J]. Arch Surg,2000,135(11):1273 - 1279. doi:10.1001/archsurg.135.11.1273.

[15] Inoue Y,Hasegawa K,Ishizawa T,et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? [J]. Surgery,2009,145(145):9 - 19. doi:10.1016/j.surg.2008.09.005.

[16] Adachi E,Maeda T,Matsumata T,et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,1995,108(3):768 - 775.

[17] Ibrahim S,Roychowdhury A,Hean TK. Risk factors for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Am J Surg,2007,194(1):17 - 22. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.06.051.

[18] Rino Y,Ohkawa S,Tamai S,et al. Close association between high serum alanine aminotransferase levels and multicentric hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis[J]. Cancer,2002,94(6):1787 - 1795. doi:10.1002/cncr.10391.

[19] Kim BK,Han KH,PhD YNPM,et al. Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma? [J]. J Surg Oncol,2008,97(3):246 - 252. doi:10.1002/jso.20953.

[20] Lai CS,Ng OL,Ng MT,et al. Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma:a multivariate analysis of clinicopathological features[J]. Hepatology,1990,11(5):815 - 818.

[21] Lee NH,Chau DGY,Lui WY,et al. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter[J]. Br J Surg,1999,85(12):1654 - 1657.

[22] Lim C,Mise Y,Sakamoto Y,et al. Above 5cm,size does not matter anymore in patients with hepatocellular carcinoma[J]. W J Surg,2014,38(11):2910 - 2918. doi:10.1007/s00268 - 014 - 2704 - y.

[23] Pawlik TM,Poon RT,Abdalla EK,et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma[J]. Arch Surg,2005,140(5):457 - 458. doi:10.1001/archsurg.140.5.450.

[24] Young AL,Malik HZ,Abu-Hilal M,et al. Large hepatocellular carcinoma: time to stop preoperative biopsy[J]. J Am Coll Surg,2007,205(3):453 - 462. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.04.033.

[25] Junichi Shindoh,Andreas Andreou,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.

[26] Kala R. Correlation between preoperative serum concentration of type IV collagen 7s domain and hepatic failure following resection of hepatocellular carcinoma[J]. Anna Surg,2004,239(2):186 - 193. doi:10.1007/s10846 - 015 - 0278 - z.

[27] Osada S,Saji S. The clinical significance of monitoring alkaline phosphatase level to estimate postoperative liver failure after hepatectomy[J]. Hepato-gastroenterol,2004,51(59):1434 - 1438.

[28] Han KH,Blaine HF,Noonan CA,et al. Southern-blot analysis and simultaneousIn Situ detection of hepatitis B virus-associated DNA and antigens in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology,1993,18(5):1032 - 1038.

[29] 吕 卉,马立宪,徐皖苏,等. 定量检测慢性乙型肝炎患者肝组织乙型肝炎病毒 DNA 的临床价值[J]. 中华肝脏病杂志,2003,11(3):173 - 175.

(编辑:杨 颖)