doi:10.11659/jjssx.12E015168

·临床研究·

肝细胞肝癌伴脉管癌栓单纯手术切除与切除术后联合介入治疗预后对比

刘嘉烨,李 川,文天夫,严律南,杨家印,李 波,王文涛,徐明清,吴 宏 (四川大学华西医院肝脏外科,四川 成都 610041)

[摘 要] **目的** 分析手术切除后联合介入治疗肝细胞肝癌(HCC)伴微血管癌栓(MVI)患者的预后。**方法** 选取我院2009年1月至2015年9月收治的296例手术切除后病理确诊为肝细胞肝癌伴微血管癌栓的连续病例作为研究对象,根据其术后是否联合应用介入治疗,分为单纯切除组($n=159$)和切除术后联合介入组($n=137$),分析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回归分析,并分别计算2组患者的长期生存率(OS)及无瘤生存率(DFS)。**结果** 切除术后联合介入组在长期生存率及无肿瘤复发率方面均优于单纯切除组(OS:18% vs 8%,$P=0.001$;TRF:15% vs 8%,$P=0.008$)。多因素分析结果显示,慢性乙肝感染(HR 1.596,$P=0.002$,95% *CI* 1.194~2.131),肿瘤大于5 cm(HR 0.729,$P=0.042$,95% CI 0.539~0.989)以及多个肿瘤(HR 1.480,$P=0.049$,95% *CI* 1.002~2.186)是影响患者长期生存的不利因素。**结论** HCC伴MVI患者切除术后联合介入治疗可改善预后。

[**关键字**] 肝细胞肝癌;手术切除;介入治疗;预后;总体生存率;无瘤生存率

[**中图分类号**] R735.7 [**文献标识码**] A [**收稿日期**] 2016-01-22

Prognosis of surgical excision combined with interventional therapy in treatment of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion

LIU Jia-ye, LI Chuan, WEN Tian-fu, YAN Lyu-nan, YANG Jia-yin, LI Bo, WANG Wen-tao, XU Ming-qing, WU Hong
(Department of Liver Transplantation, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective The aim of this study is to analyze the long-time outcome of hepatocellular carcinoma(HCC) patients with microvascular invasion underwent liver resection combined with transarterial chemoembolization(TACE). **Methods** Our database of surgical resection from January 2009 to September 2015 was retrospectively analyzed. This study was conducted on 296 HCC patients with MVI. Patients were divided into two groups: one group underwent liver resection ($n=159$) and another for liver resection combined with TACE ($n=137$). The 5-year overall survival rate (OS) and disease free survival (DFR) were compared. A multivariate Cox proportional hazards regression analysis was performed to assess the prognostic risk factors associated with overall survival rate. **Results** The 5- year OS and 5- year DFR see significant difference (OS: 18% vs 8%, $P=0.001$; TRF: 15% vs 8%, $P=0.008$). Multivariate analysis revealed that HBsAg(HR 1.596, $P=0.002$, 95% *CI* 1.194~2.131), tumor size >5 cm(HR 0.729, $P=0.042$, 95% *CI* 0.539~0.989) as well as multiple tumors(HR 1.480, $P=0.049$, 95% *CI* 1.002~2.186) were correlated to poor overall survival rate. **Conclusion** Surgical resection combined TACE for HCC patients with MVI realized a better prognosis than patients merely underwent therapy of resection.

Keywords: hepatocellular carcinoma; excison; interventional therapy; prognosis; overall survival; disease free survival

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝脏最常见的原发恶性肿瘤,是慢性肝病最严重的并发症[1]。近年来全世界诊断为HCC的患者数量逐年增加,据自2000年以来的资料推测,肝细胞肝癌是男性第五大恶性肿瘤,女性第八大恶性肿瘤[2-3]。目前针对肝细胞肝癌的治疗主要包括:肝移植、手术切除、介入治疗、射频消融以及口服药物索那非尼。基于米兰标准为基础肝移植手术在治疗小HCC方面获得良好的无瘤生存率及长期预后[4]。针对肝功能失代偿的小HCC,肝移植是最佳的治疗方案。但由于供肝短缺以及活体肝移植伦理学的限制,部分患者在长期等待供肝过程中肿瘤进展而致死或出现移植禁忌证,较多等待肝移植患者被中途排除,降低了适于移植的早期HCC患者的生存率。外科切除是除肝移植术外,可能获得根治的治疗方法之一,现在依然是国内外治疗HCC的首选。

HCC具有极强的血管入侵能力(包括门静脉、肝静脉、肝动脉、胆管以及微小血管)及卫星灶的形成能力,肝癌患者术后无瘤生存率低,复发率高,远期疗效不佳[5]。但随着近年来临床影像学的发展,绝大部分

[**基金项目**] 国家自然科学基金(2012ZX10002-016, 2012ZX10002-017);四川省科技厅支撑计划慢性病毒性肝炎及重症肝病综合防治研究(2015SZ0049)

[**通信作者**] 文天夫,E-mail:wentianfu1962@163.com

肝细胞肝癌伴大血管及胆管入侵的患者术前即可明确诊断。然而,肝癌 MVI 作为肝癌细胞血管入侵的中间阶段,术前难以发现,其诊断主要依靠术后病理学检查,是肝癌术后肝内复发的重要来源。

术后预防性肝动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization,TACE)作为肝癌术后抗复发的方法之一已有较多报道,但结论差异较大[6-13]。最近研究表明[7-9],微血管癌栓是肝细胞肝癌发展的关键时期及转折点,针对肝癌微血管癌栓的干预性治疗有可能降低患者术后的复发率,提高远期生存率。本研究回顾性分析肝癌切除术后预防性 TACE 治疗对存在微血管癌栓的肝癌患者抗肿瘤复发的临床价值,并对术后采取介入治疗患者与未行介入治疗的微血管癌栓患者的远期生存率进行了对比。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自 2009 年 1 月至 2015 年 9 月,共计 296 例患者纳入本次研究,其中男 259 例,女 37 例,年龄 23 ~ 75 岁,平均 51 岁;202 例患者诊断为乙型肝炎,109 例患者伴有肝硬化。根据 Child-Pugh 分级,268 例患者为 Child-Pugh A 级,28 例患者为 Child-Pugh B 级。根据患者术后是否接受介入手术,将患者分为 2 组,其中 137 例肝细胞肝癌伴 MVI 患者切除术后接受 TACE 治疗为联合治疗组,其余 159 例肝细胞肝癌患者伴 MVI 单纯行手术切除为单纯治疗组。

纳入标准:①接受根治性切除术,术后病理证实为肝细胞肝癌者;②患者年龄为 18 ~ 75 岁;③Child-Pugh A 级或部分 B 级患者;④术前未行预防性介入手术者。排除标准:①围手术期死亡者;②其他脏器器质性疾病,伴明确的麻醉禁忌证者;③伴大血管及胆管入侵,远处转移者。

1.2 手术方法

手术切口主要采用右侧肋缘下切口,切除的方式包括局部切除、半肝切除(左或者右)以及扩大的半肝切除(左或右)。超声(IOUS)常规应用于术中,以明确肿瘤部位、大小、数目,排除大血管内癌栓并确定切肝范围后,超声刀或水刀以及钛夹联合应用切除病肝。

联合治疗组患者常规行肠系膜上动脉及肝动脉造影,观察肿瘤供血及门静脉充盈。肿瘤动脉一般采用夹心式局部化疗栓塞。注入药物一般为 3 种联用,包括氟脲嘧啶、羟基喜树碱、表阿霉素、顺铂、丝裂霉素等。栓塞剂选择超液化碘油 10 ~ 20 mL 和 GF 颗粒,1 ~ 1.5个月 1 次,然后视病灶局部碘油沉积状况给予补充治疗。治疗后每 3 个月随访 1 次,必要时补充治疗。介入治疗一般始于肝癌患者切除术后第 1 个月,特别是术后病理诊断为低分化或中低分化的患者并伴有微血管癌栓的患者,术后极易出现肝癌复发,故我中心对该类患者在肝功允许的条件下,推荐其术后采取介入治疗,预防复发。

1.3 疗效评估

随访于术后第 1 个月开始,前 2 年每 3 个月随访 1 次,以后每 6 个月门诊随访。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 或者 MRI。通过单因素和多因素回归分析 2 组患者的临床危险因素,并比较其生存率及无肿瘤复发率。

1.4 统计学方法

对所有患者建立详细的临床资料档案,并通过电话及门诊方式进行随访。随访结果结合临床资料用计算机 Microsoft Excel,SPSS 19.0,Microsoft Word 软件包进行数据处理。连续变量以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对比分析计量变量采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;对比分析连续变量时采用 t 检验。寿命表法计算累积生存率和无瘤生存率,生存分析采用 Kaplan-Meier 方法计算,单因素分析各变量与预后关系采用 long rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归(向后逐步删除),随访截止时的死亡和生存作为因变量,单因素分析中有意义变量为协变量,进行 Cox 比例风险模型的多因素分析,从模型中剔除的变量水准为 0.10。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后情况

随访 3 ~ 67 个月,联合治疗组患者术后的第 1、3、5 年总体生存率分别为 64%、30%、18%;无肿瘤复发生存率分别为 50%、25%、15%。而单纯治疗组患者的术后第 1、3、5 年总体生存率分别为 57%、10%、8%;无肿瘤复发生存率分别为 47%、8%、8%。2 组患者的五年总生存率和五年无肿瘤复发生存率比较,差异具有统计学意义($P = 0.001$,$P = 0.008$),见图 1 ~ 2。

2.2 影响生存率的因素

2 组患者的临床危险因素比较见表 1,单因素及多因素回归分析结果见表 2。在单因素分析中,性别($P = 0.013$)、年龄($P = 0.039$)、乙肝患者或乙肝携带者($P = 0.000$)、肿瘤大小($P = 0.006$),肿瘤个数($P = 0.029$)及包膜($P = 0.008$)对总体生存率的影响有统计学意义。Cox 多因素回归分析结果显示,仅乙肝患者或携带者

(HR 1.596,P=0.002,95% CI 1.194~2.131),肿瘤大于5 cm(HR 0.729,P=0.042,95% CI 0.539~0.989)及多个肿瘤(HR 1.480,P=0.049,95% CI 1.002~2.186)为影响总体生存率的不利因素。

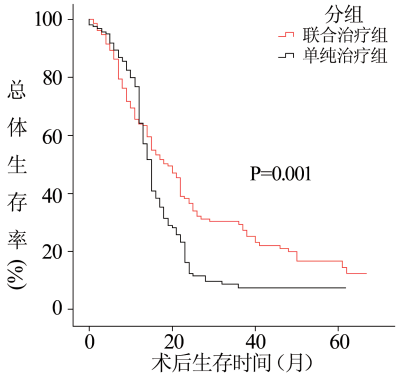


图1 2组间总体生存率比较

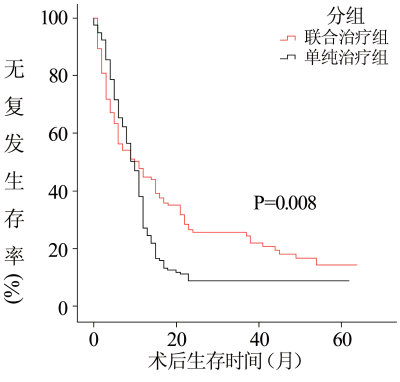


图2 2组间无肿瘤复发率的比较

3 讨论

肝细胞肝癌是肝脏最常见的原发恶性肿瘤,是慢性肝病的最严重并发症[1]。尽管近年来围手术期的管理及诊断技术的进步,HCC切除后的生存率有所提高,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%[5]。门静脉系统是肝癌肝内转移的主要途径,门静脉的侵犯与术后复发联系密切,其包括肉眼的大静脉侵犯和镜下的微小静脉侵犯。目前,针对肝癌肉眼静脉癌栓的各项临床研究已经开展得比较广泛,该类患者切除术后预后较差。但是肝癌微血管侵犯作为肝癌发展过程中的一个特殊中间阶段,正越来越受到重视。尽管目前TACE作为术后预防肝癌复发的手段已被大多数医师推崇,其有助于杀死手术后残余的癌细胞,减少患者癌症复发的概率。但仍有部分医生认为TACE不能延长患者长期生存率,反而促进了肿瘤的发展[7]。在本研究中,我中心回顾性分析了肝癌切除术后联合TACE治疗对远期生存率的影响,为肝癌的临床治疗提供证据。

本研究结果发现,肝癌伴微血管癌栓患者肿瘤的

表1 术后介入与未介入患者临床危险因素比较

变量		联合治疗组(n=137)	单纯治疗组(n=159)	P
性别	男	125	134	0.156
	女	12	25	
年龄(岁)		49±10.6	53±11.8	0.022
肿瘤大小(cm)		5±1.3	8±3.8	<0.001
Child-Pugh 评分	A级	121	147	0.156
	B级	16	12	
肝硬化	有	70	79	0.493
	无	67	80	
HBsAg	阳性	92	110	0.112
	阴性	45	49	
乙肝病毒DNA定量	<1.00E+03	49	56	0.509
	≥1.00E+03	88	103	
甲胎蛋白	≥400 ng/mL	68	91	0.117
	<400 ng/mL	69	68	
肿瘤个数	单个	124	141	0.375
	多个	13	18	
手术范围	<4段	78	95	0.003
	≥4段	59	64	
肿瘤分化	低~低中分化	62	57	0.063
	中~高分化	75	102	
包膜	完整	87	140	<0.001
	不完整	50	19	
肿瘤切缘	>1 cm	124	154	0.021
	≤1 cm	13	5	
Ishak 评分(分)		4±1.3	6±0.43	0.576
术中失血(mL)		400±588.3	400±547.5	0.047
术中输血(mL)		150±360.7	120±415.4	0.002

表2 单因素及多因素回归分析结果(n=296)

变量	单因素分析	多因素分析		
	P	风险比率(HR)	P	95% CI
性别(男/女)	0.013	1.032	0.875	0.699~1.522
年龄(岁)	0.039	0.864	0.502	0.564~1.324
HBsAg	0.000	1.596	0.002	1.194~2.131
肿瘤大于5 cm	0.006	0.729	0.042	0.539~0.989
Child-Pugh 分级	0.217	–	–	–
肝硬化	0.689	–	–	–
乙肝病毒DNA	0.484	–	–	–
甲胎蛋白	0.260	–	–	–
肿瘤个数	0.029	1.480	0.049	1.002~2.186
手术范围	0.846	–	–	–
肿瘤分化	0.933	–	–	–
包膜	0.008	0.907	0.529	0.669~1.229
肿瘤边缘	0.765	–	–	–
Ishak-评分	0.177	–	–	–
术中出血	0.060	–	–	–
术中输血	0.267	–	–	–

“–”示未做Cox多因素回归分析

大小,个数以及 HBsAg 的状态与长期生存率相关。有文献报道直径大于 10 cm 的肝癌患者和直径小于 5 cm 的肝癌患者切除术后的远期生存率无明显差别[14]。此外,也有文献报道肿瘤直径大于 5 cm 的患者接受肝移植无瘤生存率和远期生存率与符合 Milan 标准的患者相比无明显差异[15-16]。但以上结论所针对的患者均不伴有微血管癌栓。自 90 年代起,有文献报道 2 cm 或 5 cm 大小的肝癌为微血管入侵的临界值[17]。随着肿瘤体积增大,微血管入侵率增加[18]。根据肝癌巴塞罗那标准(Barcelona Clinic Liver Cancer Stage System, BCLC)规定[19],仅 BCLC-0 或 A 期患者(即单个癌灶小于 5 cm 或不多于 3 个癌灶,且单个癌灶小于 3 cm,不伴肝外器官转移及血管入侵)推荐使用根治性治疗如手术切除、肝移植或肝癌射频消融术。该标准认为肝癌癌灶大小及个数是复发的高危因素,较大的癌灶易发生血管入侵并形成卫星灶,预后较差。有研究为了更好地明确肿瘤大小,提出了 TTV(total tumor volume)作为一个结合肿瘤大小与个数而产生的新的预测因子:认为 TTV 有可能帮助重新定义肿瘤分期并进行治疗方案的选择,并可作为死亡率危险因素分层的一个参数;并得出总肿瘤体积越大的患者累积死亡率越高,总肿瘤体积越小的患者生存率越好的结论[20]。有学者认为肿瘤的大小及多个癌灶与微血管的侵袭性强烈相关,并极大提高了肝癌移植手术后的复发及死亡风险[21]。上述研究说明,在肝癌伴微癌栓的患者中,肿瘤大小及个数与其远期生存率密切相关。

患者是否为乙肝携带者或乙肝患者是另一与生存率相关的因素[22]。与乙肝相关性肝癌有密切关系的病毒因素包括乙肝病毒的传播方式、乙肝表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)状态、乙型肝炎病毒载量、乙型肝炎病毒基因型和乙肝病毒的突变。高水平病毒的复制,加剧了乙肝向肝硬化乃至肝癌的转变。Portolani 等[23]的研究表明,与术后复发的重要因素不是源于肿瘤相关特性,而是与慢性肝损伤的进展有关,包括乙、丙肝病毒感染,慢性进展性肝炎以及肝炎后肝硬化。Ercolani 等[24]的研究证明,HCC 术后肿瘤复发与肝病的状态密切相关,乙肝患者特别是病毒处于高复制状态的患者,极大地影响了其肝功能,该类患者切除术后的复发率是无乙肝患者的 2 倍。

在患者的总体生存率及无瘤生存率方面,肝癌伴脉管癌栓切除术后接受 TACE 治疗的患者,术后的 5 年总体生存率为 18%。此外,该组的 5 年无肿瘤复发生存率为 15%。肝癌伴脉管癌栓术后未接受介入的患者,术后 5 年总体生存率为 8%,其 5 年无肿瘤复发生存率为 8%。切除伴介入组的生存率及无瘤复发率几乎是单纯切除组的 2 倍,这说明了肝癌伴微血管癌栓的患者术后预防性介入治疗提高了患者生存质量,并延长了生存时间,极大地改善了患者的预后。

综上所述,在肝癌伴脉管癌栓的患者切除术后联合预防性 TACE 治疗优于单纯手术切除治疗,但该结论仍需要进一步的随机对照研究验证。

[参考文献]

[1] Llovet JM, Burrougns A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2003,362(9399):1907 - 1917.

[2] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005,55(2):74 - 108.

[3] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985[J]. Int J Cancer, 1993,54(4): 594 - 606.

[4] Bhoori S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. New England Journal of Medicine, 1996, 334(11):867 - 879.

[5] Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis[J]. Hepatology, 2001, 33(5): 1080 - 1086.

[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. doi:10.3760/j.issn:1007 - 631X.2006.06.011.

[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. doi:10.3760/j:issn:0529 - 5815.2005.07.008.

[8] Xia Y, Qiu Y, Li J, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial[J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(2):3137 - 3144. doi:10.1245/s10434 - 010 - 1148 - 3.

[9] Xi T, Lai EC, Min AR, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma: a non-randomized comparative study[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(116): 1198 - 1203. doi:10.5754/hge09654.

[10] Choi JW, Park JY, Ahn SH, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization in recurrent hepatocelIular carcinoma after curative surgical resection[J]. Am J Clin Oncol, 2009,32(6):564 - 569. doi:10.1097/COC.0b013e3181967da0.

[11] Kim do Y, Ahn SH, Kim SU, et al. Adjuvant hepatic arterial infusional chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2011,81(3 - 4):184 - 191. doi:10.1159/000333827.

[12] 肖运平,肖恩华. 介入治疗在防治肝癌术后复发中的作用及进展[J]. 介入放射学杂志,2008,17(11):831 - 834. doi:10.3969/j.issn.1008 - 794X.2008.11.021.

[13] 奚 韬,闫振林,王 葵,等. 术后经导管动脉化疗栓塞对不同病理特征肝癌的抗复发作用[J]. 中华外科杂志,2007,45(9):587 - 590. doi:10.3760/j.issn:0529 - 5815.2007.09.004.

[14] 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.

doi:10.11659/jjssx.12E015185

微血管吻合器在游离股前外侧皮瓣修复口腔癌术后软缺损中的应用

朱非亚[1],陈 林[1],皮会丰[2],王 铠[1] (1.中南大学湘雅二医院口腔医学中心,湖南 长沙 410011;2.第三军医大学预防医学院劳动卫生学教研室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨微血管吻合器在游离股前外侧皮瓣修复口腔癌术后软缺损中的应用。**方法** 回顾性分析2013年9月至2014年9月52例在中南大学湘雅二医院口腔颌面外科就诊的口腔癌患者的临床资料,全部患者行功能性颈清扫+原发灶切除+游离股前外侧皮瓣修复术,其中27例患者游离股前外侧皮瓣修复术中的静脉采用手工显微外科行端端吻合,25例患者游离股前外侧皮瓣移植后的静脉应用微血管吻合器行端端吻合。**结果** 以微血管吻合器行静脉吻合时间为(6.3±1.9)min,较手工吻合时间(12.3±1.4)min缩短,差异具有统计学意义($P=0.001$)。25例患者应用25枚微血管吻合器行静脉端端吻合,血管吻合后术中所有游离股前外侧皮瓣静脉吻合口均未出现漏血、吻合器脱落、张力过大而撕裂、血栓形成导致皮瓣静脉危象等情况,术后亦未出现动、静脉血管危象;27例患者采用手工显微外科吻合40根静脉,术后有2例患者出现静脉血管危象。**结论** 微血管吻合器在游离股前外侧皮瓣修复口腔癌术后软组织缺损中静脉吻合质量高、时间短,术后并发症少。

[关键词] 口腔癌;游离股前外侧皮瓣;软组织缺损;微血管吻合器;静脉吻合

[中图分类号] R739.86 [文献标识码] A [收稿日期] 2015-12-31

Clinical value of microvascular anastomotic devices in repairing oral carcinoma defects by anterolateral thigh flap

ZHU Fei-ya[1], CHEN Lin[1], PI Hui-feng[2], WANG Kai[1] (1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha Hunan 410011, China; 2. Department of Occupational Health, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of microvascular anastomotic devices in free anterolateral thigh flap in the reconstruction of oral carcinoma defects. **Methods** From September 2013 to September 2014, 52 patients with oral cancer were treated by functional neck cleaning, primary tumors resection, and free anterolateral thigh flap in the reconstruction. Of which 27 patients received free of femoral anterolateral flap to repair veins by using microsurgical line end to end anastomosis. And 25 pieces of microvascular anastomotic advices were applied in 25 patients with oral carcinoma defects. The length of anastomosis time, flap survival rate, and complications were recorded. **Results** In 52 patients, microvascular anastomotic devices were applied in 25 veins with shorter anastomosis time, (6.3±1.9) min vs (12.3±1.4) min, and the difference was significant ($P=0.001$). The flap survival rate and vascular anastomosis patency rate was 100%.

[基金项目] 国家自然科学基金(81500832);湖南省科技计划项目(2012Fj6119)

[通信作者] 王铠,E-mail:57063022@qq.com

[15] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(6): 1527-1536.

[16] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival[J]. Hepatology, 2001, 33(6): 1394-1403.

[17] Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database[J]. Ann Surg Oncol, 2005, 12(5): 364-373.

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

[19] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. (2001). Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver[J]. J Hepatol, 2001, 35(3): 421-430.

[20] Huo TI, Hsu CY, Huang YH, et al. Prognostic prediction across a gradient of total tumor volume in patients winl hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy[J]. BMC Gastroenterol, 2010, 10: 146. doi: 10.1186/1471-230X-10-146.

[21] McHugh PP, Gilbert J, Vera S, et al. Alpha-fetoprotein and tumor size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellularcarcinoma[J]. HPB(Oxford), 2010, 12(1): 56-61. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00128.x.

[22] 郭耿龙,徐启桓,陈禄彪,等.265例原发性肝癌患者的乙型肝炎病毒血清学标志物分析[J].新医学,2007,38(1):28-29.

[23] 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.

[24] Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence[J]. Ann Surg, 2003, 237(4): 536-543.

(编辑:杨 颖)