

影响肝细胞癌切除术后复发和预后因素的研究进展

刘南秋, 龚建平

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2022年2月6日; 录用日期: 2022年2月28日; 发布日期: 2022年3月9日

摘要

肝细胞癌是全球癌症死亡率第三的癌症。肝切除术是治疗肝细胞癌的主要治疗方式, 但术后的高复发率严重影响了患者预后。肝细胞癌肝切除术后的复发和预后受多种因素影响, 如何评估和预测成为了研究热点。近年来, 人们发现术前肝功能、乙肝病毒感染、肿瘤大小、术后干预治疗等措施都可能对术后复发和预后有着影响。本文将对影响肝细胞癌切除术后复发和预后的因素进行综述。

关键词

肝细胞癌, 切除, 复发, 预后

Progress on Factors Affecting the Recurrence and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma after Resection

Nanqiu Liu, Jianping Gong

Department of Hepatobiliary, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 6th, 2022; accepted: Feb. 28th, 2022; published: Mar. 9th, 2022

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common cause of cancer-associated death worldwide. Hepatectomy is the main treatment for hepatocellular carcinoma, but the high recur-

rence rate seriously affects the prognosis of patients. The recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatectomy are affected by many factors. How to evaluate and predict it has become a notable subject. In recent years, it has been found that preoperative liver function, infection of hepatitis B virus, tumor size, postoperative intervention therapy and other factors may have an effect on the recurrence and prognosis of patients with HCC. This article will review the studies reporting the factors which affect the recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after resection.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Resection, Recurrence, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)近年来的发病率及死亡率呈逐渐升高的趋势,成为全球癌症死亡率第三的癌症,仅次于肺癌和结直肠癌[1]。肝切除术是肝细胞癌治疗的主要方式之一,尽管近几年逐渐兴起的分子靶向、免疫治疗成为临床和科研的关注热点,但肝切除术仍在肝细胞癌的治疗中占据不可或缺的地位。由于肝细胞癌较高的恶性程度,研究发现 HCC 患者在经历肝癌根治术后 5 年复发率达 70%, 5 年存活率 50% [2],严重影响患者预后。针对可能影响 HCC 患者肝癌术后复发和预后的因素,研究人员进行了许多探究,但尚未有统一明确的结论。本文将就影响肝细胞癌患者肝切除术后复发和预后因素的研究现状作一综述。

2. 影响 HCC 患者术后复发和预后的因素

影响 HCC 患者术后复发和预后的因素主要包括患者因素、手术因素和术后因素三个方面。患者因素主要包括了患者性别年龄、肝功能情况、术前血清学检测指标;手术因素包括围手术期输血、手术方式。术后因素包括肿瘤情况、微血管侵犯、术后治疗干预等

2.1. 患者因素

2.1.1. 性别和年龄

在全球肝细胞癌患者中,男女比例为 1.5:1 至 4:1 [1]。研究[3]通过对单中心的 1796 名 HCC 患者回顾性分析,利用倾向性匹配减少干扰后发现在<50 岁患者中,女性的无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)和总体生存率(overall survival, OS)均显著高于男性组($P < 0.05$),而在>50 岁患者组中未见性别带来的差异。这种性别差异可能是由于肝脏在不同性别中表达的雌雄激素受体差异导致的,但需要进一步的研究证。在对巨大 HCC 患者肝切除术后复发和预后进行分析时,人们发现<55 岁患者的 2 年 RFS 更高($P = 0.021$) [4]。但 Shingo Shimada 等人[5]通过对比高龄(>80 岁)和非高龄组 HCC 并行肝切除术的患者,发现两者在复发和预后方面并无显著性差异,提示年龄对术后的预后情况无明显影响,并以此提出即使患者高龄,只要符合手术指征,也建议行肝切除治疗。

2.1.2. 肝脏评估

肝切除术前常规需对肝脏进行评估,包括有无基础肝病,肝功能情况等,而这些评估指标也会影响

术后复发和预后。在肝细胞癌术后患者中, 乙肝表面抗原(HBsAg)阳性患者的表现出了更差的 RFS 和 OS [6]。Li Zhou [7]等人通过对乙肝肝硬化相关 HCC 患者术后的生存资料分析, 发现谷丙转氨酶(Alanine Aminotransferase, ALT)对术后早期复发和复发后生存有一定意义, 而谷草转氨酶(Aspartate Aminotransferase, AST)与复发和预后无显著关系。此外在常规肝功能评估中, 即使部分病人肝功能正常, 也可能伴有严重的肝纤维化, 为探究肝纤维化对术后复发的影响, Suk-Won Suh 等人[8]选取 Child-Pugh A 级, 肿瘤直径 < 5 cm 的患者, 依据肝纤维化程度分组, 发现严重肝纤维化影响了肝癌术后的复发(hazard ratio, HR 1.849; 95% confidence interval CI 1.191~2.869; P = 0.006), 这提示临床应该注重肝纤维化患者术后的治疗和管理, 以避免不良预后。有学者通过术前瞬时弹性成像测定 HCC 患者的肝硬度值和脾硬度值, 并纳入共 175 名患者进行前瞻性分析得到, 脾硬度值与肝细胞癌晚期复发(术后 2 年)相关[9], 并考虑这种相关性可能与门静脉高压相关。

2.1.3. 血清学指标测定

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是筛查肝细胞癌的常用肿瘤标志物, 一项纳入 61 项研究的荟萃分析发现[10], 高 AFP 水平组(AFP > 200 ng/ml)的 RFS (HR 1.501 95% CI 1.355~1.662; P < 0.00001)和 OS (HR 1.563 95% CI 1.381~1.768; P < 0.00001)均高于低水平 AFP 组, 提示预后不佳。术前血小板减少也被考虑是影响术后肿瘤早期复发的因素之一; 有研究者通过测定 HCC 患者术前的血小板活化标记物(PAC-1), 对纳入患者前瞻性研究发现, 在接受肝切除术组的患者中, PAC-1 阳性率越高, 患者预后越差(HR 6.166; 95% CI 2.961~12.841; P = 0.000) [11]。有人认为炎症因子和非特异性免疫也参与了 HCC 术后复发的过程; 通过对比术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)发现, 高水平 NLR 组的早期复发率高于低水平组, 术前高水平 NLR 是影响术后生存率的一个不利的独立预后因素[12]; 而术前高水平的细胞因子白介素-26 (IL-26)水平也显示出了相对于低水平 IL-26 组更佳的 RFS (HR 1.667; 95% CI 1.076~2.582; P = 0.022)和 OS (HR 1.643; 95% CI 1.021~2.644; P = 0.041); IL-26 作为机体的潜在防御者, 同时可能是一些慢性疾病的炎症因素, 其与肝细胞癌术后复发和预后的潜在联系机制尚未明确[13]。

2.2. 手术因素

2.2.1. 输血及输血量

针对围手术期输血是否影响肝细胞癌患者术后复发及生存情况, 研究尚未有统一结论。威超英[14]等人通过对单一中心的 1051 名 HCC 患者根治性切除术后的回顾性研究, 根据术中输血量的不同分组, 发现无输血组的 RFS 及 OS 均优于输血组(P < 0.05), Cox 多因素回归分析提示术中输血是肝细胞癌术后早期复发的危险因素, 但输血量对术后复发并无明显影响。Hiroshi Wada [15]等人回顾性分析多中心的 642 名经历肝切除术的 HCC 患者发现, 围手术期输血组的总生存率低于未输血组(HR 1.521, P = 0.011), 考虑围手术期输血是 HCC 患者术后预后不良的一个因素。而另一个研究[16]发现术中输血的 RFS 显著低于未输血组, 但两组的 OS 并无显著差异。同样有人对输血组和未输血组患者进行倾向性匹配后发现, 两组的 RFS 和 OS 并无差异, 认为围手术期输血不影响 HCC 患者术后复发和生存[17]。

2.2.2. 手术方式

Fengxiang Shi [18]等人针对手术方式的不同, 对 HCC 患者术后预后分析发现, 解剖性肝切除的 RFS (HR 0.631; 95% CI 0.424~0.938)和 OS (HR 0.547; 95% CI 0.328~0.913)优于非解剖性肝切除; 同时切缘宽度 > 1 cm 组的 RFS (HR 0.540; 95% CI 0.382~0.763)和 OS (HR 0.557; 95% CI 0.364~0.852)也优于切缘宽度 < 1 cm 组, 且差异具有统计学意义。然而在另一项研究中发现[19], 在直径 < 2 cm 的 159 名早期 HCC 患者中, 解剖性肝切除和非解剖性肝切除的 RFS 和 OS (P = 0.236 和 P = 0.363)未见显著性差异, 这可能与肿瘤本身较小有关; 亚组分析发现在解剖性肝切除中切缘宽度对 RFS 无明显影响, 在非解剖性肝切除

中切缘宽度 > 1 cm 组的 RFS 明显高于切缘宽度 < 1 cm 组($P = 0.038$), 从而强调在非解剖性肝切除中切缘宽度的重要性。另外有研究[20]发现术中间歇性 Pringle 阻断肝门的 1 年 OS 和 RFS 优于非间歇性 Pringle 阻断组, 且差异具有统计学意义, 但对比两组的总体 OS 和 RFS 未见明显差异。

2.3. 术后情况

2.3.1. 肿瘤情况

一项纳入 26 项回顾性分析的荟萃研究提示, 在无肝硬化的 HCC 患者中, 多发肿瘤(HR 1.68, 95% CI 1.25~2.11)、肿瘤体积(HR 2.66, 95% CI 1.69~3.63)、非 R0 切除(HR 3.52, 95% CI 1.63~5.42)和淋巴管侵犯(HR 4.85, 95% CI 2.67~7.02)为影响患者肝切除术后预后的主要因素[21]。不同于原发性 HCC, 术后复发的 HCC 患者特点是肿瘤数量多, 复发次数多; 同时复发时间也影响了 HCC 患者术后的预后情况, 研究[22]发现早期复发(<术后 1 年)患者的总体生存情况较晚期复发(>术后 1 年)更差, 这可能与肿瘤生物学差异有关, 且早期复发也可能是早期肝内转移的结果。在孤立性 HCC 患者中肿瘤大小与术后 2 年复发率有关[23], 肿瘤直径 > 5 cm 伴 AFP ≥ 20 ng/ml 患者死亡率是肿瘤直径 < 5 cm 患者的 4.5 倍[24]; 肿瘤直径大于 10 cm 被考虑是肝外复发的危险因素之一[25]。在对 HCC 术后生存超 10 年的患者回顾性分析中发现[26], 孤立性肿瘤、小肿瘤是术后长期生存的重要因素。TNM 临床分期已经被广泛应用于临床评估肿瘤患者预后情况, 越来越多研究将 TNM 分期与其他临床指标相结合, 应更好地评估 HCC 患者术后的预后情况。单中心的回顾性分析[27]提示在 HCC 术后复发患者中, 再次的肝切除术仍具有良好的疗效, AFP > 20 ng/ml 和 TNM 分期是复发患者术后再次复发的危险因素, TNM 分期对复发患者再次手术的预后同样具有预测作用。

2.3.2. 微血管侵犯(Microvascular Invasion, MVI)

多个研究发现微血管侵犯是 HCC 患者术后复发的危险因素。根据微血管侵犯分级证实, 高风险的 MVI2 级患者在术后早期复发率明显高于低风险患者(MV0/MV1), 可以此作为术后治疗的依据之一[28]。多中心研究发现在孤立性肝细胞癌根治术后的患者中, MVI 阳性和切缘 > 1 cm 的 OS (HR 2.96, 95% CI 2.11~4.1)和 RFS (HR 3.15, 95% CI, 2.09~4.67)均明显降低[29]。但由于目前 MVI 基本只能通过外科手术后的病理证实, 目前尚未有明确的无创检测 MVI 的方法, 这限制了 MVI 的临床应用。有学者利用 CT 的轴向成像发现, MVI 特有的成像特点包括静脉期肿瘤动脉的持续强化, 肿瘤周边无明显衰减边缘等特点, 其检测 MVI 的敏感性和特异性分别为 76% 和 94% [30]。

2.3.3. 术后治疗

术后的再干预措施影响了 HCC 患者术后复发和预后。Michinori Matsumoto [31]等人针对 HCC 患者术后肝内复发患者再次行肝切除、局部消融和经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)三种治疗方式的对比发现, 在没有微血管侵犯的情况下, 肝内肝癌的再切除治疗在总生存率上优于局部消融和 TACE。对于术后发现 MVI 的患者, 术后辅助性 TACE 对比单纯性肝切除术而言能降低术后复发率, 具有更好的预后[32]; 术后两次或一次辅助 TACE 治疗后的 3 年 RFS 明显高于单纯肝切除术组($P = 0.024$) [33]。对比 HCC 术后复发患者采取单纯姑息性治疗或使用索拉菲尼, 再次手术或采用 TACE 的患者 OS 明显升高(OS 12 个月 VS 2 个月, $P < 0.001$) [34]。

3. 预测术后复发和预后指标

3.1. Child-Pugh 分级、终末期肝病模型(Model for End-Stage Liver Disease, MELD)

Child-Pugh 分级常用于肝病患者的肝功能分级, 人们后来也开始将其应用于肝癌患者术后的预测和

评估, Feng Huang [35]等人通过改良 Child-Pugh 分级对 204 名 HCC 行肝切除术后患者的生存评估并获得了较好的远期预后预测准确性。但由于大部分进行肝切除术患者为 Child-Pugh A 级, 故 Child-Pugh 分级在预测相同肝功能级别的 HCC 患者预后的能力有限。此外, 由于 Child-Pugh 分级中的腹水和肝性脑病两个指标易受评估者主观因素影响, 故其预测能力有待进一步探究。MELD 常用于终末期肝病短期、中期死亡率预测; Heng-Yuan Hsu 等人[36]则利用 MELD 对 1935 名行肝切除的 HCC 患者进行早期复发和早期死亡率的预测, 发现在早期死亡率具有较好的预测, 但在早期复发率上未见显著差异。

3.2. 胆红素 - 白蛋白分级(Albumin-Bilirubin Grade, ALBI)

ALBI 最早于 2015 年由日本学者首次提出[37], 并依据公式计算出分值并划分等级, 以此评估肝细胞癌患者的肝功能等级。随时对 ALBI 分级的研究增多, 越来越多研究发现 ALBI 对 HCC 患者切除术后的预后具有预测作用。通过对乙肝相关 HCC 根治性切除术后患者的随访, Binqun Wu 等人[38]发现 ALBI 是独立的生存预测因素, 且将其与肿瘤大小联合预测术后复发和生存情况时, 联合预测效能(C-指数评分 = 0.754, 95% CI 0.675~0.849)与 BCLC 分期相当。将术前 ALBI 联合纤维化-4 指数(fibrosis-4 index, FIB-4)应用于 544 名 HCC 患者的生存情况预测, 发现 ALBI-FIB-4 评分为 1、2 和 3 时其 5 年 RFS 分别为 55.0%, 44.2%和 35.3% ($P = 0.004$), 5 年 OS 分别为 72.9%, 66.4%和 54.8% ($P = 0.011$) [39]。此外, 研究开始利用术后 ALBI 分级来预测术后预后情况。Chun-Yu Lin 等人通过 12 年的随访, 发现对于术后 5 年无复发患者, 术后第 5 年的 ALBI 分级相较于 AFP 能更好的预测患者的预后[40]。Masataka Amisaki [41]等人通过对 136 名 HCC Child-Pugh A 级行根治性切除患者的回顾性分析, 发现术后第 5 天的 ALBI 分级是影响 Child-Pugh A 级患者远期预后的独立预测因素。来自欧洲、美国和中国香港的多中心研究也同样发现术后 ALBI 分级是 HCC 早期复发的重要因素[42]。

3.3. 新的预测模型

现在越来越多研究注重于将多个可能影响 HCC 患者术后复发和预后的因素相结合, 建立新的预测模型来判断术后生存情况。Wei He 等人通过单中心回顾纳入 638 名 HCC 患者, 通过分析得到 ALBI 分级、术前抗病毒治疗、复发时 AFP 水平、复发肿瘤大小、部位等因素可能影响预后, 并建立列线图, 其预测能力(C 指数 0.797, 95% CI 0.765~0.830)优于巴塞罗那分期(C 指数 0.713; 95% CI 0.680~0.745) ($P < 0.01$) [43]。Hiroji Shinkawa 等人[44]则将肿瘤 > 3 cm、AFP > 200 ng/ml 和 CT 判断血管侵犯作为预测因子, 建立得到的列线图预测能力较好(C 指数 0.67)。一份来自日本的最新多中心研究发现[45], 通过将纳入 16931 名 HCC 术后患者, 按照预后情况分组, 利用决策树建立预测模型, 得到了良好的预测能力验证。

4. 小结

综上所述, 肝切除术是 HCC 患者的主要治疗方式之一, 但由于其较高的复发率和不良预后, 我们需关注影响 HCC 患者肝切除术后的复发和预后的因素。目前研究已发现肝功能情况、术前 AFP 水平、手术方式、输血、肿瘤大小、微血管侵犯等是可能影响 HCC 患者术后复发和预后的因素, 此外, 有无门静脉癌栓、肿瘤病理学分期、高载量 HBV-DNA 等均被发现可能影响术后的复发[46]。对此, 我们对 HCC 患者需要详尽地评估术前患者血清学指标、选取合适的手术方式并辅以恰当的术后干预措施, 尽可能降低术后复发率, 改善 HCC 患者预后。另外个别研究发现 C-反应蛋白/血清白蛋白比值是 HCC 术后复发的危险因素[47], 这为预测 HCC 患者术后复发提供了潜在研究价值。针对术后复发和预后的预测, 已经有 Child-Pugh 分级、MELD、ALBI 分级和建立列线图等多种方式, 在单一研究中以上预测模型能力得到了初步的验证, 但大部分研究属于单中心的回归性分析, 且相关研究存在样本量不足、选取的病例代表性

欠佳等问题, 需要更完善的临床研究予以支持。

参考文献

- [1] Sung, H., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Liu, Y., *et al.* (2016) Preoperative Inflammation-Based Markers Predict Early and Late Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Curative Hepatectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **15**, 266-274. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60094-2](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60094-2)
- [3] 陈康, 等. 性别对肝细胞癌患者肝切除术后预后的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(5): 330-334.
- [4] Bhanu, J.S., *et al.* (2020) Prognostic Factors and Survival Outcomes of Surgical Resection of Huge Hepatocellular Carcinomas. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **51**, 250-253. <https://doi.org/10.1007/s12029-019-00240-x>
- [5] Shimada, S., *et al.* (2020) Prognoses, Outcomes, and Clinicopathological Characteristics of Very Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Underwent Hepatectomy. *World Journal of Surgical Oncology*, **18**, 122. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01899-4>
- [6] Zhou, L., *et al.* (2020) Risk Factors of Recurrence and Poor Survival in Curatively Resected Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **29**, 887-892. <https://doi.org/10.17219/acem/76750>
- [7] Zhou, L., *et al.* (2018) Prognostic Value of ALT, AST, and AAR in Hepatocellular Carcinoma with B-Type Hepatitis-Associated Cirrhosis after Radical Hepatectomy. *Clinical Laboratory*, **64**, 1739-1747. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180532>
- [8] Suh, S.W. and Choi, Y.S. (2019) Influence of Liver Fibrosis on Prognosis after Surgical Resection for Resectable Single Hepatocellular Carcinoma. *ANZ Journal of Surgery*, **89**, 211-215. <https://doi.org/10.1111/ans.14732>
- [9] Marasco, G., *et al.* (2019) Role of Liver and Spleen Stiffness in Predicting the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Resection. *Journal of Hepatology*, **70**, 440-448. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.022>
- [10] Chen, H.L., Chen, Y.-H., Du, L., Song, Y.-P. and Zhu, B. (2021) Elevated Serum Alpha-Fetoprotein Levels Are Associated with Poor Prognosis of Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arab Journal of Gastroenterology*, **22**, 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.09.004>
- [11] Wang, B., *et al.* (2019) Platelet Activation Status in the Diagnosis and Postoperative Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Clinica Chimica Acta*, **495**, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.1634>
- [12] Hung, H.C., *et al.* (2017) Impact of Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Survival for Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **24**, 559-569. <https://doi.org/10.1002/jhbp.498>
- [13] Xi, Z.F., *et al.* (2019) Expression of IL-26 Predicts Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **18**, 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.03.006>
- [14] 戚超英, 等. 输血和输血量对肝细胞癌根治切除术后复发的影响[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2021, 15(5): 321-325.
- [15] Wada, H., *et al.* (2018) Perioperative Allogenic Blood Transfusion Is a Poor Prognostic Factor after Hepatocellular Carcinoma Surgery: A Multi-Center Analysis. *Surgery Today*, **48**, 73-79. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1553-3>
- [16] Harada, N., *et al.* (2015) Blood Transfusion Is Associated with Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy in Child-Pugh Class A Patients. *World Journal of Surgery*, **39**, 1044-1051. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2891-6>
- [17] Peng, T., *et al.* (2018) No Impact of Perioperative Blood Transfusion on Prognosis after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Clinical and Translational Oncology*, **20**, 719-728. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1773-4>
- [18] Shi, F., *et al.* (2019) Is Anatomical Resection Necessary for Early Hepatocellular Carcinoma? A Single Institution Retrospective Experience. *Future Oncology*, **15**, 2041-2051. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0117>
- [19] Su, C.M., Chou, C.-C., Yang, T.-H. and Lin, Y.-J. (2021) Comparison of Anatomic and Non-Anatomic Resections for Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: The Importance of Surgical Resection Margin Width in Non-Anatomic Resection. *Surgical Oncology*, **36**, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.11.009>
- [20] Lin, N., *et al.* (2020) Does the Intermittent Pringle Maneuver Affect the Recurrence Following Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma? A Systematic Review. *PLoS ONE*, **15**, e0229870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229870>

- [21] Xie, Q.S., *et al.* (2021) Systematic Review of Outcomes and Meta-Analysis of Risk Factors for Prognosis after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma without Cirrhosis. *Asian Journal of Surgery*, **44**, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.08.019>
- [22] Saito, R., *et al.* (2019) Prognostic Factors for Post-Recurrent Survival in Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Anticancer Research*, **39**, 3033-3038. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13436>
- [23] Shinkawa, H., *et al.* (2020) Tumor Size Drives the Prognosis after Hepatic Resection of Solitary Hepatocellular Carcinoma without Vascular Invasion. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 1040-1048. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04273-2>
- [24] Dai, C.Y., *et al.* (2018) Impact of Tumor Size on the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients Who Underwent Liver Resection. *Journal of the Chinese Medical Association*, **81**, 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.06.018>
- [25] Li, J., *et al.* (2021) Risk Factors and Clinical Outcomes of Extrahepatic Recurrence in Patients with Post-Hepatectomy Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *ANZ Journal of Surgery*, **91**, 1174-1179. <https://doi.org/10.1111/ans.16737>
- [26] Shimada, S., *et al.* (2020) Long-Term Prognostic Factors of Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Survive over 10 Years after Hepatectomy. *Journal of Surgical Oncology*, **121**, 1209-1217. <https://doi.org/10.1002/jso.25910>
- [27] Li, M., *et al.* (2019) Risk Factors and Prognosis of Patients with Recurrent Hepatocellular Carcinoma Who Undergo Liver Re-Resections. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 1684-1690. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.04.008>
- [28] 何旭昶, 等. 微血管侵犯分级对肝细胞癌行根治性肝切除术后早期复发的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8): 1757-1762.
- [29] Han, J., *et al.* (2019) The Impact of Resection Margin and Microvascular Invasion on Long-Term Prognosis after Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *HPB (Oxford)*, **21**, 962-971. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.11.005>
- [30] Erstad, D.J. and Tanabe, K.K. (2019) Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 1474-1493. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07227-9>
- [31] Matsumoto, M., *et al.* (2021) Treatment of Intrahepatic Recurrence after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery*, **5**, 538-552. <https://doi.org/10.1002/ags3.12449>
- [32] Li, L., Li, B. and Zhang, M. (2020) Postoperative Adjuvant Transarterial Chemoembolization Improves the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Radiologica*, **61**, 723-731. <https://doi.org/10.1177/0284185119878357>
- [33] Feng, A.L., *et al.* (2021) Repeated Postoperative Adjuvant TACE after Curative Hepatectomy Improves Outcomes of Patients with HCC. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, **30**, 163-168. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1707689>
- [34] Lurje, G., *et al.* (2018) Prognostic Factors of Disease-Free and Overall Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Partial Hepatectomy in Curative Intent. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **403**, 851-861. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1715-9>
- [35] Huang, F. and Gao, J. (2020) Modified Child-Pugh Grade vs Albumin-Bilirubin Grade for Predicting Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Patients after Hepatectomy. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 749-758. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i7.749>
- [36] Hsu, H.Y., *et al.* (2017) RAM Score Is an Effective Predictor for Early Mortality and Recurrence after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 742. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3748-9>
- [37] Johnson, P.J., *et al.* (2015) Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 550-558. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151>
- [38] Wu, B., *et al.* (2019) Albumin-Bilirubin and Platelet-Albumin-Bilirubin Grades for Hepatitis B-Associated Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh A Patients Treated with Radical Surgery: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e17394. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017394>
- [39] Zhang, J., *et al.* (2019) The Combination of the Preoperative Albumin-Bilirubin Grade and the Fibrosis-4 Index Predicts the Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Liver Resection. *BioScience Trends*, **13**, 351-357. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01212>
- [40] Lin, C.Y., *et al.* (2020) The ALBI Grade Is a Good Predictive Model for Very Late Recurrence in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Primary Resection. *World Journal of Surgery*, **44**, 247-257. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05197-3>
- [41] Amisaki, M., *et al.* (2018) Post-Operative Albumin-Bilirubin Grade Predicts Long-Term Outcomes among Child-Pugh

- Grade A Patients with Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **17**, 502-509. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.07.011>
- [42] Chan, A.W.H., *et al.* (2018) Development of Pre and Post-Operative Models to Predict Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Journal of Hepatology*, **69**, 1284-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.027>
- [43] He, W., *et al.* (2018) Nomogram to Predict Survival of Patients with Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Surgery. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 756-764.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.002>
- [44] Shinkawa, H., *et al.* (2021) Nomograms Predicting Extra- and Early Intrahepatic Recurrence after Hepatic Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Surgery*, **169**, 922-928. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.10.012>
- [45] Takayama, T., *et al.* (2021) Prognostic Grade for Resecting Hepatocellular Carcinoma: Multicentre Retrospective Study. *British Journal of Surgery*, **108**, 412-418. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa109>
- [46] 王清睿, 等. 原发性肝细胞癌切除术后复发的危险因素分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(7): 706-709.
- [47] 梁寻杰, 黄赞松. 术前 CRP/Alb、GGT 指标的检测对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(17): 999-1005.