

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.012  
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0057-04

## 乙肝相关肝癌根治术后复发再切除的生存研究\*

朱海涛, 刘哲豪

(贵州医科大学附属医院 肝胆外科, 贵州 贵阳 550001)

**摘要: 目的** 分析乙肝相关肝细胞癌患者根治术后, 发生肝内早期或晚期复发患者的生存率及再切除后的生存率差异。**方法** 回顾性分析 2005 年 3 月 -2009 年 8 月贵州医科大学附属医院收治的乙肝相关肝癌患者 35 例, 所有患者已行肝癌根治术, 术后随访发现肝内复发行再切除术。其中, 早期复发 17 例; 晚期复发 18 例。比较早期与晚期复发患者首次切除术后的生存率及再切除术后的生存率。**结果** 晚期复发患者首次切除术后的生存率优于早期复发患者 ( $P < 0.05$ ), 而两组复发再切除后的生存率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 乙肝相关肝癌患者早期与晚期复发再切除的生存率无明显差异。

**关键词:** 肝细胞癌; 乙型肝炎; 早期复发; 晚期复发; 再切除

**中图分类号:** R605

**文献标识码:** A

## Survival analysis of *Hepatitis B virus*-related hepatocellular carcinoma after re-resection\*

Hai-tao Zhu, Zhe-hao Liu

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the survival rate of the patients with early recurrence or late recurrence of *Hepatitis B virus* (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC) after radical resection and the difference of survival rate after re-resection. **Methods** Thirty-five patients with HBV-related HCC treated in our hospital from March 2005 to August 2009 were retrospectively reviewed. All patients received radical hepatectomy for the treatment of HCC, and liver re-resection when intrahepatic recurrence was diagnosed during follow-up. Among them, 17 had early recurrence, and 18 had late recurrence. Overall survival (OS) was analyzed between both groups. **Results** The OS of the late recurrence patients after the first radical resection was better than that of the early recurrence patients ( $P < 0.05$ ). However, the OS after re-resection was not significantly different between the two groups of patients ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The OS is not significantly different after re-resection between the early recurrence patients and the late recurrence patients.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma; *Hepatitis B virus*; early recurrence; late recurrence; re-resection

肝癌居肿瘤死亡率的第 3 位<sup>[1-2]</sup>。肝癌切除术后的复发率高, 从术后 3 年约 50% 增长到术后 5 年 > 70%<sup>[3-5]</sup>。其原因可能为肝内转移和肿瘤多中心起源<sup>[3]</sup>。肝癌术后复发以 1 年为界, 分为早期和晚期复发<sup>[6]</sup>。再切除是改善肝癌复发患者生存最重要的治疗方式之一<sup>[7]</sup>。但早期和晚期复发患者再切除术后生存的差异尚未见报道。本研究拟通过回顾性分析贵州医科大学

附属医院收治的 35 例乙肝相关肝癌患者的资料, 分析早期与晚期复发后再切除患者的生存差异。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

回顾性分析 2005 年 3 月 -2009 年 8 月贵州医科大学附属医院收治的 35 例乙肝相关肝癌患者的资料。

收稿日期: 2018-02-13

\* 基金项目: 贵州省科技计划项目 [No: 黔科合 LH 字 (2016) 7232 号]

其中, 男性 26 例, 女性 9 例; 年龄 28 ~ 72 岁; 早期复发 17 例; 晚期复发 18 例。纳入标准: ①乙肝相关肝癌患者; ②无非肝癌所致死亡; ③手术前后未行肝动脉化疗栓塞治疗; ④术中行肝切除术, 未行 5- 氟尿嘧啶缓释剂等治疗; ⑤术前肝功能 Child-Pugh A 级; ⑥乙型肝炎 E 抗原阴性; ⑦ HBV-DNA < 1 000 IU/ml。排除标准: ①合并丙肝等其他肝病; ②有肝门及其他淋巴结转移; ③有肉眼或镜下癌栓; ④术后 3 个月内复发。

### 1.2 随访

随访时间截止 2014 年 10 月, 平均随访时间 24.0 个月。患者每次随访时检测甲胎蛋白 (alpha-fetal protein, AFP)、超声、胸片。当怀疑患者肝癌复发时, 进一步做 CT 或 MRI 检查, 明确复发后再次行肝切除术。术后病理诊断为肝细胞癌, 再次确诊肝癌术后复发。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计数资料以率或构成比表示, 比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-

rank  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 早期与晚期复发患者的临床资料比较

早期与晚期复发患者在年龄、性别、AFP、肿瘤大小、巴塞罗那分期 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见附表。

### 2.2 早期与晚期复发患者首次切除术后生存率比较

采用 Kaplan-Meier 法绘制早期和晚期复发患者首次切除术后生存曲线, 两组患者首次切除术后生存率比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.337, P = 0.037$ ), 晚期复发患者首次切除术后生存率高于早期复发患者。见图 1。

### 2.3 早期与晚期复发患者再次术后的生存率比较

采用 Kaplan-Meier 法绘制早期与晚期复发患者再次术后的生存曲线, 两组患者再切除术后生存率比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.585, P = 0.446$ )。见图 2。

附表 早期与晚期复发患者的临床资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	AFP > 200 ng/ml 例 (%)	肿瘤大小 / (cm, $\bar{x} \pm s$ )	BCLC 分期例 (%)			
					A	B	C	D
早期复发组 ( $n = 17$ )	49.2 $\pm$ 11.1	3/14	12 (70.6)	5.0 $\pm$ 1.8	7 (41.2)	10 (58.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
晚期复发组 ( $n = 18$ )	48.9 $\pm$ 8.4	12/6	8 (44.4)	5.0 $\pm$ 2.3	9 (50.0)	9 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
$t/\chi^2$ 值	0.104	-	2.44	0.08			-	
$P$ 值	0.918	0.443	0.118	0.937			0.738	

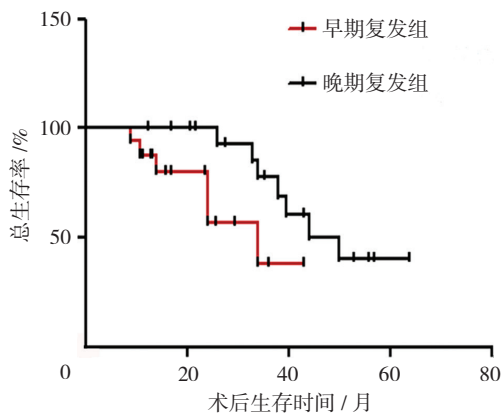


图 1 早期与晚期复发患者首次切除术后生存曲线

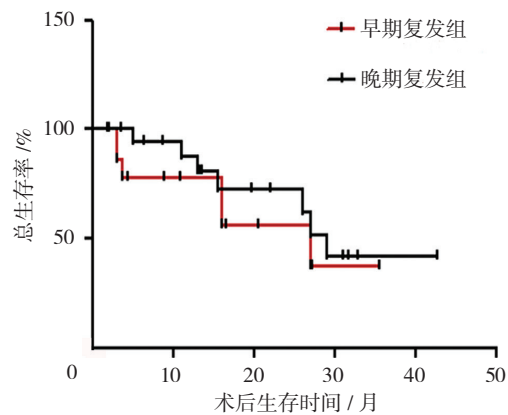


图 2 早期与晚期复发患者再次术后的生存曲线

### 3 讨论

肝癌术后复发是肝癌患者预后差的重要因素之一, 而再切除无疑是改善患者生存最重要的治疗方式之一。POON 等<sup>[8]</sup>在对 246 例肝癌切除术后的随访中发现, 肝切除术后 1 年是区分术后肝内复发患者预后差异最显著的时间点。SHIMADA 等<sup>[9]</sup>在对 159 例乙肝、丙肝相关肝癌患者切除术后的随访研究中有类似发现。因此, 将术后  $\leq 1$  年和  $>1$  年分为早期和晚期复发<sup>[8]</sup>。POON 等<sup>[8]</sup>还发现, 肝癌切除术后的早期复发一般是源于原发瘤的肝内播散灶, 而晚期复发则取决于残余肝的状态, 而不是原发瘤的因素。因此, 晚期复发一般认为是多中心起源的肿瘤, 而早期与晚期复发患者再切除术后预后的差异却未见报道。本研究分析发现, 晚期复发患者首次手术切除后生存率优于早期复发患者, 而两组复发再切除的生存率无差异。

很多研究证明了肝癌术后复发行再切除的安全性及有效性<sup>[10-11]</sup>。本研究发现, 晚期复发患者首次切除术后生存率高于早期复发患者, 而两者再切除术后生存率无差异。肝癌切除术后的早期复发一般说明这类肿瘤具有更高的恶性程度及更差的预后<sup>[12-16]</sup>。SHAH<sup>[15]</sup>和 KOBAYASHI 等<sup>[17]</sup>的研究发现, 无论在乙肝、丙肝、酒精相关, 还是在非乙肝、丙肝相关的肝癌切除术后, 早期复发患者的生存率都差于晚期复发患者, 该研究结果与本实验一致。但以往研究并未分析再切除后早期与晚期复发患者生存率的差异<sup>[15, 17]</sup>。早期复发往往认为是由肝癌的肝内播散灶所致, 而晚期复发则认为多中心起源的肿瘤<sup>[8, 18]</sup>。但是实际上要严格区分复发的具体原因是由于肝内播散灶所致, 还是多中心起源是很困难的<sup>[16]</sup>。本研究发现, 尽管不同肝癌患者在肝癌切除术后至复发的时间可能有差异, 但是一旦复发再行切除, 其生存率并无显著差异, 提示肝癌切除术后复发的肿瘤与原来的肿瘤相比, 其生物学行为发生了一定的改变。CHOI 等<sup>[19]</sup>通过转录组分析发现, 相较于原发肿瘤而言, 复发肿瘤通过发生复发相关突变, 以及一些转录组水平的表达变化, 而获得更具侵袭性的表型。这可能提示因为复发肿瘤有更具侵袭性转变的倾向。因此, 原来恶性程度不同的肝细胞癌复发后, 其恶性程度可能趋向一致。

本研究所涵盖的病例资料仅为本院一段时间内

的病例, 故病例数较少, 且为回顾性研究, 因此尚有待多中心、大样本的随机对照研究进一步证实。

综上所述, 晚期复发肝细胞癌患者生存率优于早期复发患者, 但两者复发再切除的生存率无差异。

#### 参 考 文 献:

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 董伟, 刘福晨, 倪俊声, 等. 氟尿嘧啶联合姜黄素纳米剂型抑制肝癌细胞的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(9): 16-22.
- [3] SAKON M, NAGANO H, NAKAMORI S, et al. Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: analysis based on tumor hemodynamics[J]. *Arch Surg*, 2002, 137(1): 94-99.
- [4] BELGHITI J, PANIS Y, FARGES O, et al. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis[J]. *Ann Surg*, 1991, 214(2): 114-117.
- [5] NAGASUE N, UCHIDA M, MAKINO Y, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 1993, 105(2): 488-494.
- [6] KWON S K, YUN S S, KIM H J, et al. The risk factors of early recurrence after hepatectomy in hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 86(6): 283-288.
- [7] HADJITTOFI C, ATHANASOPOULOS P G, KOTI R S, et al. Long-term survival with repeated resections of recurrent hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic liver: case report and brief review of the literature[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(6): 112.
- [8] POON R T, FAN S T, NG I O, et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89(3): 500-507.
- [9] SHIMADA M, TAKENAKA K, GION T, et al. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: a 10-year surgical experience in Japan[J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(3): 720-726.
- [10] MISE Y, HASEGAWA K, SHINDOH J, et al. The feasibility of third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(2): 347-357.
- [11] YAMASHITA Y, SHIRABE K, TSUIJITA E, et al. Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2013, 154(5): 1038-1045.
- [12] HAYASHI M, SHIMIZU T, HIROKAWA F, et al. Clinicopathological risk factors for recurrence within one year after initial hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Am Surg*, 2011, 77(5): 572-578.
- [13] LU X, ZHAO H, YANG H, et al. A prospective clinical study on early recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(6): 488-493.
- [14] PARK J H, KOH K C, CHOI M S, et al. Analysis of risk factors

- associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2006, 192(1): 29-33.
- [15] SHAH S A, GREIG P D, GALLINGER S, et al. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 202(2): 275-283.
- [16] HIROKAWA F, HAYASHI M, ASAKUMA M, et al. Risk factors and patterns of early recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2016, 25(1): 24-29.
- [17] KOBAYASHI T, AIKATA H, KOBAYASHI T, et al. Patients with early recurrence of hepatocellular carcinoma have poor prognosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(3): 279-288.
- [18] LI T, WANG S K, ZHI X T, et al. Cholecystectomy is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival after curative resection for early stage hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28229.
- [19] CHOI J H, KIM M J, PARK Y K, et al. Mutations acquired by hepatocellular carcinoma recurrence give rise to an aggressive phenotype[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22903-22916.

(童颖丹 编辑)