

# 手术方式和癌周微转移对肝细胞癌疗效的影响



施长鹰, 廖博懿, 董志涛, 王灿, 沈伟峰, 杨甲梅

(海军军医大学第三附属医院 上海东方肝胆外科医院, 上海 200438)

**[摘要]** **目的** 探讨切除方式和癌周微转移对于肝细胞癌手术治疗远期疗效的影响。**方法** 回顾分析上海东方肝胆外科医院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月间手术治疗的 223 例乙型肝炎相关肝细胞癌病人, 分析比较性别、年龄、病毒载量、甲胎蛋白、异常凝血酶原、肿瘤大小、肝硬化、输血、并发症、切除方式、切缘厚薄、微血管侵犯 (micro-vascular invasion, mVI)、癌周子灶、复发类型对于无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 的影响。**结果** 全组中位随访时间 57 个月, 术后复发 184 例 (82.5%), 死亡 158 例 (70.9%)。多因素分析显示, 甲胎蛋白、mVI 和癌周子灶是肝细胞癌病人术后 OS 降低的独立危险因素。解剖性切除与局部切除组间 RFS、OS 差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.258、0.284), 厚切缘与薄切缘组间 RFS、OS 差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.143、0.633)。当 mVI 阳性或存在癌周子灶时, 解剖性切除和厚切缘手术可以提高 RFS 和 OS。**结论** 肝细胞癌出现癌周微转移时, 行解剖性切除和增加切缘厚度是提高手术疗效行之有效的方法。

**[关键词]** 肝细胞癌; 癌周微转移; 解剖性切除; 切缘

**[中图分类号]** R657.3 **DOI:** 10.3969/j.issn.1003-5591.2019.06.012

**[文献标识码]** A

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



## Surgical strategy for hepatocellular carcinoma with paracancerous micrometastases

Shi Changying, Liao Boyi, Dong Zhitao, Wang Can, Shen Weifeng, Yang Jiamei

(Third Affiliated Hospital of Naval Medical University; Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

Corresponding author: Yang Jiamei, Email: jmyang@smmu.edu.cn

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of resection method and paracancerous micrometastasis on the long-term efficacy of surgical treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 223 patients with HBV-related hepatocellular carcinoma who were admitted to Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital from January 2012 to December 2013 were retrospectively analyzed. The effects of gender, age, viral load, AFP, abnormal prothrombin, tumor size, liver cirrhosis, blood transfusion, complications, resection method, resection margin thickness, microvascular invasion (mVI), peritumoral lesions, and recurrence type on recurrence free survival (RFS) and overall survival (OS) were analyzed and compared. **Results** The median follow-up time was 57 months. 184 patients (82.5%) had postoperative recurrence and 158 patients (70.9%) died. Multivariate analysis showed that AFP, mVI and paracancerous microscopic nodules were independent risk factors for OS in HCC patients after operation. There was no significant difference in RFS and OS between the anatomic resection group and the local resection group ( $P = 0.258$  and  $0.284$ , respectively). No significant difference was detected in RFS and OS between the wide margin group and the narrow margin group ( $P = 0.143$  and  $0.633$ , respectively). Anatomical resection and thick resection margin surgery can improve RFS and OS when mVI is positive or when pericancerous sub-foci are present. **Conclusion** Anatomical resection and wide resection margin are effective methods to improve the surgical outcome of HCC with paracancerous micrometastasis.

基金项目: 上海市嘉定区卫计委科研项目 (QNKYJJ2016-QN-01)

作者简介: 施长鹰, 硕士, 主治医师, 主要从事肝胆外科方面的研究, Email: nona-peach@hotmail.com

通信作者: 杨甲梅, Email: jmyang@smmu.edu.cn

**[Key words]** Hepatocellular carcinoma; Peritumoral micrometastasis; Anatomical resection; Resection margin

外科手术完整切除肿瘤是可能治愈肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的首选方案<sup>[1]</sup>。术后肝内外肿瘤复发是影响 HCC 病人长期生存的主要原因,新型抗癌药物如索拉非尼用于预防复发治疗,未能取得令人满意的结果<sup>[2]</sup>。通过完善手术技术,如采取解剖性切除、增加手术切缘宽度,理论上可以提高肿瘤的“根治性”,降低术后复发率,但对此问题的认识并未统一<sup>[3-5]</sup>。可能存在一些尚未认识清楚的因素,影响到根治的彻底性,如:术时已有的肝内转移、循环系统内的癌细胞。因此,如何正确评价手术方式对于 HCC 疗效的影响,仍然是一个值得探讨的问题。另一方面,HCC 病理检查技术的规范和进步<sup>[6]</sup>,帮助外科医生进一步了解其侵袭性和恶性程度。通过显微镜观察 HCC 癌旁组织,能直接了解癌细胞是否有局部扩散,如出现微血管侵犯(micro-vascular invasion, mVI)和镜下子灶(microscopic nodule),则提示术后短期复发可能性大<sup>[7]</sup>。规范化病理报告为制定更为积极的术后抗复发治疗策略提供依据,对手术方式、切缘的处理是否合理,也有更公正客观的评价,指导手术向着更精准化的方向发展。本文回顾笔者所在科室 2012 年至 2013 年间手术治疗的 HCC 病例,探讨手术方式、肿瘤病理特征及其他临床特征对手术治疗 HCC 远期疗效的影响。

## 资料与方法

### 一、设计与入组标准

本设计为回顾性队列研究,以 2012 年 1 月至 2013 年 12 月间在上海东方肝胆外科医院住院手术的乙型肝炎相关性 HCC 病人作为观察对象,主要分析解剖性切除、切缘厚度、癌周微转移这三个手术病理因素对 HCC 手术疗效的影响。纳入标准设定为:①年龄 18~75 岁;②术前依据病史、肿瘤指标、影像学特征拟诊为 HCC;③单发肿瘤,无肝外转移;④无其他脏器肿瘤疾患史;⑤无肝脏手术史;⑥影像学可见的门静脉或者肝静脉癌栓者不纳入研究;⑦肝癌破裂者排除;⑧巨大肝癌者(癌肿长径>10 cm)不纳入研究。

### 二、临床资料采集

依据以上准入标准,共有 223 例 HCC 病人纳入研究。病人术后定期在门诊随访,通过每 3 个月一次化验血清肝功能、乙肝病毒 DNA 定量、甲胎蛋

白(alpha fetoprotein, AFP)和异常凝血酶原(des-γ-carboxyprothrombin, DCP)浓度,进行肝脏超声以及胸部正位 X 线片检查进行复发监测。如 AFP/DCP 升高或 B 超怀疑肝脏内复发,进一步加行肝脏增强 CT/MRI 或全身 CT 扫描明确复发部位、个数等信息。怀疑有肺部转移时,行胸部 CT 平扫排查。通过与以往的影像学检查进行比较,肝内新增肿瘤,具有 HCC 影像学典型的特征,可判定为复发病灶。自 2012 年以来,研究者所在肝癌治疗团队已经建立了计算机数据库,用于收集所有 HCC 病人临床诊疗信息和病理学检查数据,包括由病理学家评估的切除边缘厚度和组织学分级等详细信息。在术后随访监测时将术后复发和后续治疗情况详细记录入数据库,本组研究统计肝内复发位置和复发肿瘤数目。临床资料包括:性别、年龄、乙型肝炎病毒载量、Child-Pugh 分级、AFP、DCP、肝硬化、输血、术后并发症、肿瘤大小(<5 cm 或 ≥5 cm)、手术方式(是否为解剖性切除)、切缘厚度、mVI、癌周子灶。随访资料:复发、无复发生存期(recurrence free survival, RFS)、死亡、总生存期(overall survival, OS)。

### 三、手术方式和标本处理

手术切口为右侧肋缘下切口或“J”形切口,采用 Pringle 法阻断第一肝门,单次阻断时间不超过 30 min,如需反复阻断,则两次阻断间隔 5 min。手术方式依据肿瘤大小、位置、与血管胆管毗邻关系、以及肝硬化程度定夺,在条件许可的病人采用解剖性切除、或争取切缘宽度在 1 cm 以上。如局部条件不许可,或因术中情况所限,则行局部切除。手术取下肿瘤标本后,立刻进行标本固定、取材,重视在癌与癌旁肝组织交界处取材,病理学报告对肿瘤组织学类型、分化程度、生长方式、癌周肝组织侵犯、慢性肝病等逐一描述。切缘厚度定为肿瘤距离切缘最近点的垂直距离,以 1.0 cm 为界分为厚切缘组(≥1.0 cm)与薄切缘组(<1.0 cm)。mVI 和癌周子灶依据病理学报告中癌旁组织 HE 染色显微镜下观察结果。

### 四、随访与统计

RFS 和 OS 定为自手术时间至复发、死亡或截止时间。采用 SPSS(19.0 版)统计软件进行数据分析。计量资料比较使用 *t* 检验、Wilcoxon 秩和检验;计数资料比较使用  $\chi^2$  检验、Fisher 确切概率法,生存分析使用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验,

Logistic 回归分析用于危险因素筛选。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、术前资料与随访结果

本组 223 例中,男性 187 例,女性 36 例,中位年龄 54 岁(33~72 岁)。HBV-DNA 阳性 92 例,均在术前进行 1 周口服核苷类似物抗病毒治疗。肝功能 Child-Pugh A 级 212 例,B 级 11 例。肝硬化 85 例(38.1%)。AFP 阳性率 68.6%(153 例),DCP 阳性率 86.1%(192 例)。输血量 6.7%(17 例)。围术期 3~4 级并发症发生率 18.8%(42 例),腹腔出血再手术 2 例。随访率 95.1%,中位随访时间 57 个月(7~86 个月)。随访至 2019 年 1 月,术后复发 184 例(82.5%),死亡 158 例(70.9%)。

二、手术与病理

解剖性切除 51.1%(114 例),局部切除 48.9%(109 例)。薄切缘 61.9%(139 例),厚切缘 38.1%(84 例)。mVI 阳性率 52.5%(117 例),癌周子灶检出率 46.2%(103 例)。解剖性切除组与局部切除组 mVI 阳性率分别为 48.3%、56.9%( $P=0.228$ ),癌周子灶检出率分别为 44.7%、47.7%( $P=0.688$ ),差异均无统计学意义。厚切缘组与薄切缘组 mVI 阳性率分别为 58.3%、48.9%( $P=0.213$ ),癌周子灶检出率分别为 46.4%、46.0%( $P=1.000$ ),差异均无统计学意义。

三、预后因素分析

生存分析结果显示,在 AFP 阳性较 AFP 阴性、mVI 阳性较 mVI 阴性、有癌周子灶较无癌周子灶的 HCC 病人,RFS 和 OS 均明显降低( $P$  值分别为 0.014、 $<0.001$ 、0.002 和 0.008、 $<0.001$ 、0.005)。肝硬化病人 RFS 较无肝硬化病人明显缩短( $P=0.018$ )。肿瘤 $\geq 5$  cm 病人 OS 明显短于肿瘤 $<5$  cm 病人( $P=0.025$ )(表 1)。多因素分析显示,AFP、mVI 和癌周子灶是 HCC 病人术后 OS 降低的独立危险因素(表 2)。单个复发病灶的病人群体 OS 明显优于多发病灶者( $P=0.029$ )。

四、不同手术方式的生存比较

解剖性切除与局部切除组间 RFS、OS 差异均无统计学意义( $P$  值分别为 0.258、0.284)。对手术

方式在 mVI 的不同状态进行分层分析发现,当 mVI 阳性时,解剖性切除在 RFS、OS 两方面均优于局部切除组( $P=0.021$ 、 $P=0.035$ )。而当 mVI 阴性时,在 RFS、OS 两方面解剖性切除与局部切除组间差异均无统计学意义。对手术方式在有无癌周子灶进行分层分析发现,当存在癌周子灶时,解剖性切除在 RFS、OS 两方面均优于局部切除组( $P=0.022$ 、 $P=0.009$ );而当无癌周子灶时,解剖性切除与局部切除组间 RFS、OS 差异无统计学意义(图 1)。

表 2 总生存期危险因素的多因素分析

总生存期危险因素	Wald	Sig	Exp(B)
甲胎蛋白	9.614	0.002	1.753
肿瘤大小	0.679	0.410	1.143
mVI	41.310	$<0.001$	3.010
癌周子灶	5.951	0.015	1.479

五、手术切缘厚薄的生存对比

厚切缘与薄切缘组间 RFS、OS 差异均无统计学意义( $P$  值分别为 0.143、0.633)。对癌周微转移状态进行分层分析显示,当 mVI 阳性时厚切缘可提高 RFS、OS( $P=0.025$ 、 $P=0.031$ ),在癌周子灶阳性亚组厚切缘也可提高 RFS 和 OS( $P=0.021$ 、 $P=0.002$ )(图 2)。

讨 论

本组研究对象为小于 10 cm 的单发 HCC,属于巴塞罗那分期系统 A 期病人,肝功能为 Child-Pugh A 级或 B 级,手术指征明确。如何提高此类病人的手术疗效,是肝脏外科临床工作的重点之一。本组研究显示,决定手术后复发时间和生存时间的独立因素是术前 AFP 水平、肝硬化程度、癌周肝组织内 mVI 状态和癌周子灶的有无。这四个因素均为肿瘤生物学行为或肝脏自身炎症纤维化程度的指标,而代表手术方式的因素,如:是否为解剖性切除、切缘厚度等,并不是影响 HCC 手术疗效的独立影响因素。对比解剖性切除和局部切除、厚切缘和薄切缘,理论上更优的解剖性切除和厚切缘,本组数据整体研究显示并不具有明显的生存优势。上述结果表明手术技术的提高并不是决定肝癌病人预后的主要因子,肝内转移这一生物学行为所导致术后短期复发,是阻碍 HCC 病人长期生存的主要障碍。

表 1 HCC 手术预后影响因素的生存分析

影响因子	性别	年龄	HBV-DNA	AFP	DCP	肿瘤大小	肝硬化	输血	Ⅲ级以上并发症	解剖性切除	切缘厚薄	mVI	癌周子灶	复发位置	复发个数
RFS 分析 $P$ 值	0.876	0.334	0.493	0.014	0.551	0.100	0.018	0.899	0.445	0.258	0.143	$<0.001$	0.002	-	-
OS 分析 $P$ 值	0.759	0.172	0.293	0.008	0.626	0.025	0.115	0.415	0.633	0.284	0.633	$<0.001$	0.005	0.470	0.029

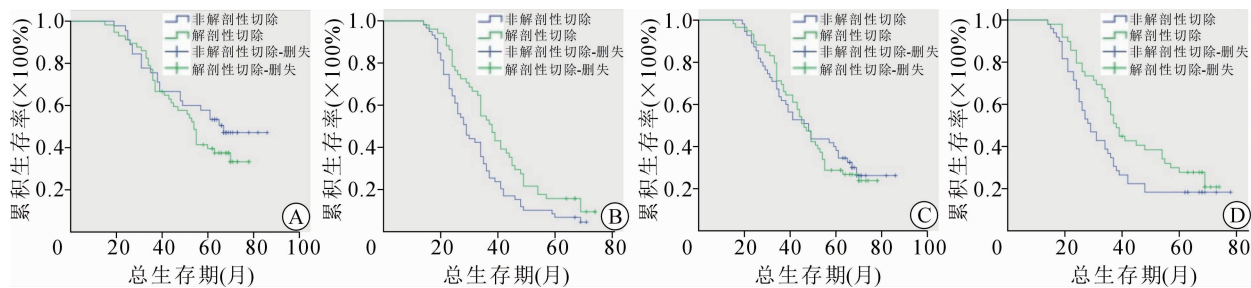


图 1 手术方式关于癌周微转移状态的生存分析图 A. mVI 阴性组; B. mVI 阳性组; C. 卫星灶阴性组; D. 卫星灶阳性组

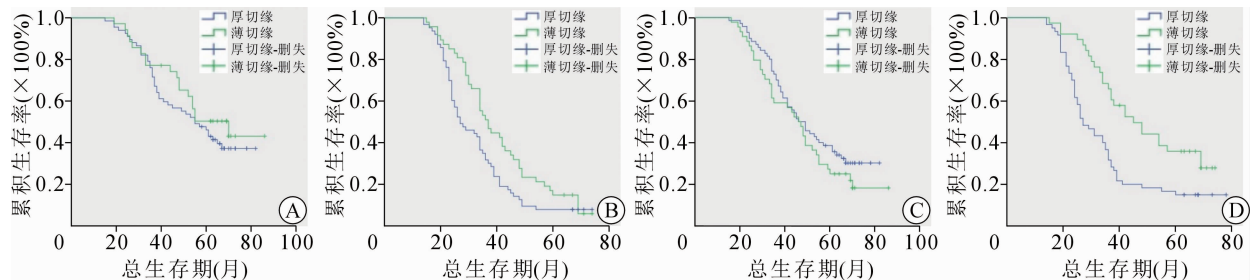


图 2 切缘关于癌周微转移状态的生存分析图 A. mVI 阴性组; B. mVI 阳性组; C. 卫星灶阴性组; D. 卫星灶阳性组

依据复发时间和复发癌细胞来源的不同,一般将 HCC 复发分为短期复发和远期复发。短期复发的原因为原发瘤细胞通过肝内血流转移扩散定植于残余肝脏生长形成瘤灶,复发肿瘤细胞与已切除肿瘤细胞克隆同源,文献<sup>[8-9]</sup>报道的短期复发时间界定并不统一,有报道 6 个月、1 年、2 年、17 个月以内等。远期复发的原因主要是肝炎肝硬化背景下肝内多中心癌变,其复发癌细胞与已切除肿瘤细胞克隆不同源。手术时癌旁组织病理学检查发现癌细胞扩散,是短期复发的高危因素。癌周扩散的主要方式有癌旁子灶形成和 mVI 两种情况,统称为癌周微转移。规范的病理学检查应对手术标本中癌旁正常肝组织进行切片后行组织学染色,通过显微镜观察有无定植的癌细胞巢团,或终末血管内癌细胞团<sup>[10]</sup>。术后病理学检查除了明确肿瘤性质外,应对癌周肝组织进行细致的检查,以确定是否存在癌细胞局部扩散,是 HCC 病理检查的标准程序。HCC 可通过血流全身扩散转移,但出现肝外器官远处转移的比例并不高,最常见的转移方式是通过肝内血运在肝内播散。肝静脉作为主要出肝血管,收纳全肝包括肿瘤肝叶血液回流,可出现肝静脉癌栓、腔静脉癌栓,癌栓甚至可以长入右心房。门静脉被认为是肝内转移的主要途径,mVI 被认为是 HCC 经门静脉转移的最初形式,被视作 HCC 侵袭性和预后不良的重要标志<sup>[7,11]</sup>。

在术中争取获得较为充分的手术切缘、追求彻底的组织学癌细胞清除,是外科处理肿瘤的一般原

则。在实际手术中要预先非常准确地制定出最佳的切缘厚度,并在手术时精准完成,有较高难度。理论上,增加手术切缘的厚度,可以提高癌旁微转移清除率。本组研究虽然在整体比较时,厚切缘较薄切缘并无明显生存优势,但对 mVI 和癌旁子灶两个因素分别进行分层分析时发现,在 mVI 阳性或存在癌旁子灶的病人,厚切缘手术提高了 RFS 和 OS。说明通过增加切缘厚度的方法来提高手术疗效,实际是提高了切除潜在癌周微转移的概率,从而减少术后肝内转移复发可能。手术技术的提高最终通过提高癌周微转移清除率来实现对疗效的干预,仍然可以认为是行之有效的方法。HCC 病人行部分肝脏切除,因为肝脏背景病变、肿瘤位置的原因,外科医生常常会遇到无法完成解剖性切除、或完成解剖性切除却切缘菲薄的情况。譬如 Couinaud 4 段内 HCC 行左侧半肝切除,即便大小相仿,当出现在脏面近门静脉左支矢状部或出现在膈面近第二肝门处,切缘宽度可能大相径庭。切除靠近肝内重要血管的肿瘤,为保留血管,手术医生往往无法取得足够切缘厚度,极端情况下甚至会出现肿瘤切缘暴露,此时术后可采取术后对切缘进行外照射放疗的方法来杀灭癌周微转移<sup>[12]</sup>。对于伴有中-重度肝硬化的 HCC 病人,解剖性切除可能带来更多的术中出血量和肝脏功能损害,可以在保证切缘宽度的前提下采用局部切除的方法完成手术。

主流观点认为解剖性肝切除优于局部切除,可减少 HCC 通过门静脉等血管肝内转移,并且解剖

性切除术中暴露肝静脉可降低意外出血发生率和意外的血管损伤,降低术后并发症发生率<sup>[13-14]</sup>。解剖性切除对于手术技巧要求较高,界定解剖性切除,虽然已有计算机模拟技术和肝脏染色技术支持,但实际工作中主要还是根据术者主观判断裁定,受术者解剖技术、手术实际发展情况和处理肝创面方式的影响。如使用超声刀等电气设备离断肝脏,特别是在腹腔镜下操作,受宏观视野局限的影响,对肝脏解剖整体掌握劣于开腹直视下解剖分离,切面易偏离设想水平。或使用贯穿缝合的方式来缝合肝创面,往往会在处理切缘时刻意预留出“唇形”残肝切缘,以方便对拢缝合。上述因素可能使切面偏离 Couinaud 肝脏分界,所以对于解剖性切除的精准性,仍有值得探讨的地方。有学者提出了“瘤血管流域”的概念,指在肝动脉造影时除肿瘤显影外,肿瘤周围肝组织被造影剂充填的现象,表明此区域内血流与肿瘤供血血管存在交通,是瘤周微转移的高发区域,为根治性手术提供了更为准确的切除范围<sup>[15]</sup>。一些文献认为解剖性切除并不能延长病人 OS<sup>[16-17]</sup>,过度追求解剖而不考虑残余肝脏的质地功能,可能会增加手术出血量,甚至导致严重的术后肝衰竭。对于伴有活动性肝炎和中重度肝硬化的 HCC 病人,肝内多中心癌变也是重要的复发因素,肝脏病变程度和肝脏储备功能对手术疗效影响甚大。为此类病人手术,在保证切缘完整的基础上,尽可能减少正常肝组织切除量,维护残存肝脏功能,确保手术安全性和术后肝脏功能顺利恢复,为手术计划之上策。

肿瘤旁组织内微转移是 HCC 术后不良预后的重要预测因子,瘤周微转移出现的概率与瘤周组织取材位置有关,越靠近肿瘤的瘤旁组织出现 mVI 阳性或瘤周子灶的概率越高<sup>[18]</sup>。对于术前预判出现瘤周微转移概率较高的 HCC 病人,在保证残余肝脏体积充分的前提下争取使切缘保持一定厚度,以消灭可能残余的瘤周微转移。荟萃分析显示 1 cm 是理想的切缘厚度<sup>[3]</sup>。另外本组资料显示围术期输血并非 HCC 预后不良的危险因素,这与较多文献报道观点并不一致,可能与本组手术输血率较低,产生统计学偏倚有关。也有报道认为围术期输血并非 HCC 预后不良的独立危险因素<sup>[19]</sup>。

综上所述,在乙型肝炎相关性 HCC 病人,其肝炎、肝硬化严重程度和肿瘤生物学特征,是病人生存预后的主要决定因素;通过解剖性切除和增加手术切缘等手术技巧可以一定程度降低瘤周微转移所

带来的肝内转移的风险。但对于肝脏储备功能不理想的肝硬化病人,采用适当切缘的局部切除可能是更为理性的手术选择。

## 参 考 文 献

- [1] Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, et al. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience[J]. *Surgery*, 2010, 147(5): 676-685. DOI: 10. 1016/j. surg. 2009. 10. 043.
- [2] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16018. DOI: 10. 1038/nrdp. 2016. 18.
- [3] Zhong FP, Zhang YJ, Liu Y, et al. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(37): e8043. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000008043.
- [4] Dong S, Wang ZS, Wu LQ, et al. Effect of surgical margin in R0 hepatectomy on recurrence-free survival of patients with solitary hepatocellular carcinomas without macroscopic vascular invasion[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(44): e5251. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000005251.
- [5] Oguro S, Yoshimoto J, Imamura H, et al. Clinical significance of macroscopic no-margin hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(9): 872-880. DOI: 10. 1016/j. hpb. 2018. 03. 012.
- [6] 丛文铭. 肝癌规范化病理诊断[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(6): 686-687, 691. DOI: 10. 7504/CJPS. ISSN1005-2208. 2016. 06. 27.
- [7] Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5): 1474-1493. DOI: 10. 1245/s10434-019-07227-9.
- [8] Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(4): 1207-1215. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i4. 1207.
- [9] 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. DOI: 10. 1016/j. suronc. 2015. 12. 002.
- [10] Ünal E, İdilman İS, Akata D, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2016, 22(2): 125-132. DOI: 10. 5152/dir. 2015. 15125.
- [11] Subbotin VM. Privileged portal metastasis of hepatocellular carcinoma in light of the coevolution of a visceral portal system and liver in the chordate lineage: a search for therapeutic targets[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(3): 548-564. DOI: 10. 1016/j. drudis. 2018. 01. 020.
- [12] Wang WH, Wang Z, Wu JX, et al. Survival benefit with IMRT following narrow-margin hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma close to major vessels[J]. *Liver Int*, 2015, 35(12): 2603-2610. DOI: 10. 1111/liv. 12857.
- [13] Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(7): 927-938. DOI: 10. 1016/j. ejso. 2018. 04. 018.

- [14] Kaibori M, Kon M, Kitawaki T, et al. Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2017, 24(11): 616-626. DOI: 10. 1002/jhbp. 502.
- [15] Sakon M, Ogawa H, Fujita M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma based on tumor hemodynamics[J]. Hepatol Res, 2013, 43(2): 155-164. DOI: 10. 1111/hepr. 12001.
- [16] Marubashi S, Gotoh K, Akita H, et al. Analysis of recurrence-patterns after anatomical or non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(7): 2243-2252. DOI: 10. 1245/s10434-014-4214-4.
- [17] Shin S, Kim TS, Lee JW, et al. Is the anatomical resection necessary for single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm?: single-center experience of liver resection for a small HCC[J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2018, 22(4): 326-334. DOI: 10. 14701/ahbps. 2018. 22. 4. 326.
- [18] Cong WM, Bu H, Chen J, et al. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer; 2015 update[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(42): 9279-9287. DOI: 10. 3748/wjg. v22. i42. 9279.
- [19] Yang T, Lu JH, Lau WY, et al. Perioperative blood transfusion does not influence recurrence-free and overall survivals after curative resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. J Hepatol, 2016, 64(3): 583-593. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2015. 10. 012.

(收稿日期: 2019-03-21)

(上接第 420 页)

- [8] 朱斯维, 刘胜, 吴舒, 等. 两步分层法腹腔镜半肝切除术的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(5): 508-513. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-9752. 2018. 05. 016.
- [9] 余海波, 彭亚南, 董亚东, 等. 加速康复外科在腹腔镜精准肝切除中的应用价值[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(5): 401-404. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-631X. 2018. 05. 011.
- [10] 杨锐, 陈杨旸, 唐俊明, 等. 快速康复外科在腹腔镜下肝切除术的安全性和有效性的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(16): 2729-2733.
- [11] 吴宝强, 安勇, 江勇. 腹腔镜下肝血管瘤剥离技术探讨[J]. 肝胆胰外科杂志, 2017, 29(6): 461-463. DOI: 10. 11952/j. issn. 1007-1954. 2017. 06. 006.
- [12] Lin CX, Guo Y, Lau WY, et al. Optimal central venous pressure during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. HBPD INT, 2013, 12(5): 520-524. DOI: 10. 1016/s1499-3872(13)60082-x.
- [13] 王晓颖, 高强, 朱晓东, 等. 腹腔镜超声联合三维可视化技术引导门静脉穿刺射频绿荧光染色在精准解剖性肝段切除术中的应用[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(5): 452-458. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-9752. 2018. 05. 008.
- [14] 隋明昊, 王宏光, 陈明易, 等. 吲哚菁绿荧光融合影像技术在解剖性肝切除手术中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(11): 754-757. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-8118. 2017. 11. 009.
- [15] 刘胜, 尹新民, 刘毅, 等. ICG 荧光显影引导腹腔镜解剖性右半肝切除治疗肝脏肿瘤安全性及可行性研究[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(9): 944-948. DOI: 10. 19538/j. cips. issn1005-2208. 2019. 09. 15.
- [16] 张中林, 李晓勉, 李锐, 等. 吲哚菁绿荧光成像在腹腔镜肝脏外科手术中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(2): 81-86. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-8118. 2019. 02. 001.

(收稿日期: 2019-09-23)