

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

肝细胞癌根治术后早期复发及其时间点的研究进展

陶常诚, 张凯, 荣维淇, 吴健雄

引用本文:

陶常诚,张凯,荣维淇,吴健雄. 肝细胞癌根治术后早期复发及其时间点的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(4): 359-363.

TAO Changcheng,ZHANG Kai,RONG Weiqi,WU Jianxiong. Research Progress of Early Recurrence and Cut-off Time of Hepatocellular Carcinoma after Radical Hepatectomy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(4): 359-363.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.0828>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

46例 I ~ II 期子宫内膜癌复发的相关因素

Recurrence-related Factors of 46 Stage I - II Endometrial Carcinoma Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 807-810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0318>

⁶⁸Ga-PSMA PET/CT在前列腺癌复发中的应用进展

Application Progress of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in Recurrent Prostate Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(07): 505-509 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1689>

骨巨细胞瘤术后复发原因分析

Risk Factors of Postoperative Recurrence for Giant Cell Tumor of Bone

肿瘤防治研究. 2019, 46(04): 345-349 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1369>

胶质母细胞瘤循环肿瘤细胞的研究进展

Research Progress in Circulating Tumor Cells of Glioblastoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1020-1022 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0603>

Integrin β 1和CARMA-3蛋白在膀胱癌组织中的表达与经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的相关性

Relationship of Integrin β 1 and CARMA-3 Protein Expressions with Recurrence of Bladder Cancer After Transurethral Resection of Bladder Tumor

肿瘤防治研究. 2019, 46(03): 239-242 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1182>



杂志官网



微信公众号

肝细胞癌根治术后早期复发及其时间点的研究进展

陶常诚¹, 张凯², 荣维淇¹, 吴健雄¹

Research Progress of Early Recurrence and Cut-off Time of Hepatocellular Carcinoma after Radical Hepatectomy

TAO Changcheng¹, ZHANG Kai², RONG Weiqi¹, WU Jianxiong¹

1. Department of Hepatobiliary Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding Author: WU Jianxiong, E-mail: dr_wujx@163.com

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in China. Surgery is the most important way to treat HCC currently. The high recurrence rate after hepatectomy is the most important reason to affect its prognosis, and it is also the key clinical problem to be solved. According to the recurrence time, the recurrence can be divided into early recurrence and late recurrence. The prognosis of patients with early recurrence is worse than that of patients with late recurrence. Therefore, it is very important for surgical decision-making to identify the two kinds of recurrence. This article reviews the research progress of early recurrence cut-off time of hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Early recurrence; Late recurrence; Recurrence cut-off time

Funding: Beijing Hope Run Special Fund of Cancer Foundation of China (No. LC2020L05)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 肝细胞癌是我国常见的恶性肿瘤之一，外科手术是目前治疗肝细胞癌最主要的方法，但手术后的高复发率是影响其预后的重要原因，也是目前亟待解决的关键临床问题。按照复发时间，可分为早期复发及远期复发。早期复发患者的预后较远期复发差，因此两种复发的鉴别对于外科决策来说至关重要，本文就肝细胞癌根治术后早期复发时间点的研究进展进行综述。

关键词: 肝细胞癌；早期复发；远期复发；复发时间

中图分类号: R735.7

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是最常见的恶性肿瘤之一，2020年，全球约有1 930万新发癌症病例和1 000万癌症死亡病例，其中新

发肝癌病例约90.5万，占4.7%，新发肝癌死亡病例83万，占8.3%^[1]。PLC的高发病率与致死率严重影响其预后^[2]，同时也是目前亟待解决的关键临床问题。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占原发性肝癌的85%~90%^[3]，本文主要探讨肝细胞癌的诊治、复发及鉴别和预后分析等。

1 肝癌的诊断

当前，肝癌的诊断主要包括临床诊断及病理诊断。肝癌的临床诊断主要包括患者的临床表现、CT、MRI或超声造影的影像学特征以及血清学分子标志物，具体表现为患者出现右上腹疼痛或不适、既往是否存在乙型肝炎病毒 (HBV) 感染^[4]，影像学检查“快进快出”的肝癌典型特征；

收稿日期: 2021-10-08; 修回日期: 2022-01-12

基金项目: 中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金 (LC2020L05)

作者单位: 1. 100021 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科; 2. 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院介入治疗科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

通信作者: 吴健雄 (1962-), 男, 博士, 教授, 主要从事肝胆恶性肿瘤的临床和基础研究, E-mail: dr_wujx@163.com

作者简介: 陶常诚 (1996-), 男, 博士在读, 主要从事肝癌的临床和基础研究

血清分子标志物甲胎蛋白升高。结合上述诊断要点,即可临床诊断为肝细胞癌^[2]。除此之外,随着现代医学技术的发展,肝脏穿刺技术越来越成熟,影像技术辅助下的肝脏穿刺取病变组织进行病理诊断也成为一种重要方法。

2 肝癌的外科治疗

肝癌的治疗近年来发展迅速,当前已形成了以手术为主的个体化综合治疗模式。目前,肝癌的治疗手段包括肝切除术、肝移植术、射频消融术、经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、放射治疗、靶向治疗及免疫治疗。近年来,许多靶向药物在治疗肝癌上取得了成功,包括索拉菲尼、仑伐替尼等^[5]。免疫治疗是治疗晚期肝癌的有效方法,以程序性细胞死亡受体1(PD-1)/程序性细胞死亡受体配体1(PD-L1)为靶点的免疫抑制剂是重要的抗肿瘤免疫治疗药物^[6]。

肝癌的外科治疗是目前肝癌患者获得长期生存最重要的手段之一,主要包括肝切除术和肝移植术。手术切除目前仍是肝癌外科治疗的主要手段^[7]。完整切除肿瘤,切缘无残留肿瘤组织,保留足够体积且有功能的肝组织是实施肝切除术的基本原则,以保证术后余肝功能正常并减少术后并发症及不良事件的发生。

肝癌是否达到根治对患者的预后极为重要,本文所论述的早期复发及远期复发均建立在根治术的基础上,由于肿瘤残留而导致的手术区域内较早期的复发不作讨论。目前临床上判断肝癌是否达到根治主要分为术中和术后,术中判断标准有:(1)术中肉眼直视下未见癌栓,包括肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉;(2)腹腔探查无其他器官侵犯,无肝门淋巴结转移及远处转移;(3)肝脏切缘距离肿瘤边缘应大于1 cm;如手术难度较高,无法保证足够的切缘距离,应根据术中冰冻对肝断面进行组织学检查,确保无肿瘤细胞残留,即认为切缘阴性。术后依靠对患者病情的定期随访,主要包括:(1)术后两月内行超声、CT、MRI检查均未发现肿瘤病灶;(2)如术前血清AFP升高,则要求术后2月血清AFP水平降至正常范围内,并且血清AFP下降速度可预测手术切除的彻底性^[8]。但是,即使达到了根治术的标准,肝癌肝切除术后的长期预后仍然不能令人满意,手术后5年内患者的复发率高达60%~70%^[9]。

3 肝癌复发

肝癌术后复发是指根治性肝切除后再次发生肝癌,肝癌术后复发应与未达到根治性切除后的肿瘤残余相区别。根据现有研究结果,约68%~96%的患者在接受肝切除术后出现肝癌肝内复发;少数出现转移至肝外组织或脏器,即远处转移,但常同时合并有肝内复发。文献报道仅有不到8.1%的患者单纯存在肝外转移,其中淋巴结转移约为3.3%~5.2%^[10-11]。

肝癌术后复发可根据复发时间(time to recurrence, TTR)分为早期复发和远期复发。早期复发,即复发常在术后较早时间内发生,原发病灶在术前或术中已发生肝内转移(intrahepatic metastasis, IM),也称为单克隆起源。远期复发,即复发常在术后较晚的时间发生,在肝病背景下的剩余肝组织内再次出现的原发肿瘤,由多中心发生(multicentric occurrence, MO)引起的新的癌变,也称多克隆起源^[12]。

大量研究表明,早期复发的预后要差于远期复发^[13-15],早期复发多呈弥漫性,可选择的治疗方法较少,治疗效果差,长期生存情况不佳^[16]。因此,准确识别肝癌复发模式对于改善肝癌根治性切除术后患者的长期生存以及更好地权衡外科治疗策略至关重要^[17]。截至目前,尚无公认的标准或指南来区分早期复发和远期复发^[18]。

目前普遍认为,早期复发通常与原发肿瘤引起的IM相关,而远期复发与肝炎、肝硬化的肝脏背景所引起的MO相关^[19]。早期复发及远期复发的发生情况尚未明确,一项研究表明IM所引起的早期复发较MO引起的远期复发更为多见^[20],也有研究认为远期复发的发生较早期复发更为多见^[21]。

4 复发鉴别

近年来,研究者尝试了许多方法对早期复发及远期复发进行鉴别。早期复发或远期复发的起源及其发生机制可通过对HBV-DNA整合模式、p53基因突变类型、线粒体D环区突变模式、DNA甲基化谱、染色体杂合性缺失模式等检测,以及基因组和转录组学分析等方法加以区分^[22];还有学者通过影像学的方法来区分^[17,23],但这些鉴别方法的可靠性尚待验证,且需要对初发和复发肿瘤标本进行分析比较,技术较为复杂,检验周期较长,临床实施过程较为困难,目前尚未成为临床常规检测手段。

通过病理学穿刺明确诊断及肿瘤类型,可以通过新发肿瘤与原发肿瘤的病理相似程度来判断

是IM还是MO。根据日本肝癌研究组建立的组织病理学标准^[24]，早期复发表现为：（1）复发结节在形态上与原发性肝癌相似或较其分化差；（2）门静脉癌栓周围的复发结节；（3）原发性肝癌周围的卫星结节。远期复发表现为：（1）所有结节均呈现良好的分化；（2）在原发的分化差的肝癌的肝段中，复发结节呈中分化或高分化；（3）分化较差的肝癌组织被分化较好的肝癌组织所包裹，呈现“结中结”的形态。根据以上形态学标准，Li等^[25]在一项包括160例患者的研究中，发现约59.4%为早期复发，27.5%为远期复发；Huang等^[17]对82例经历了二次肝切除术的患者进行分析，明确了54.9%为早期复发，45.1%为远期复发。不可否认的是，病理标本的获取必定要进行有创操作，而且有一定的种植转移的风险，需要对患者的病情进行综合评判后决定是否进行病理穿刺活检，临床上开展难度稍大，不推荐作为常规检测手段。

高危复发因素方面，肿瘤分期和手术操作被认为与早期复发更相关，而患者及肝脏特征与远期复发更相关。根据目前相关研究结果，乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）及e抗原（HBeAg）阳性^[26]、男性^[27]、肝硬化^[28]被认为与远期复发相关，而肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤数量、血管侵犯、卫星结节、甲胎蛋白水平、组织学分级、肝被膜完整性等原发性肿瘤相关因素被认为与早期复发相关^[29-31]，也有学者认为HBV DNA载量与早期复发呈正相关^[32]，还有学者认为HBV DNA载量与早期复发和远期复发均相关^[33]。由于通过组织学确定复发类型的方法相对困难，因此研究者提出利用复发时间（time to recurrence, TTR）来区别早期复发和远期复发。早期复发时间点的确定目前主要来自两方面，一是利用统计学方法计算得出的最佳早期复发时间点，二是根据研究者的临床经验主观假定出的早期复发时间点。

利用统计学方法进行早期复发及远期复发的鉴别是通过“最小P值法”来进行的，即采用Log rank检验对肝细胞癌患者接受根治性切除术复发后的总生存时间进行生存分析，以确定出最佳临界时间值。此时间点前出现的复发，即早期复发，此时间点后出现的复发，为远期复发。

Yamamoto等纳入了252例肝细胞癌术后首次出现复发的患者，利用最小P值法证明了17个月是最佳的时间截点来区别早期复发和远期复发，Cox比例风险模型提示早期复发是影响肝癌患者预后生存的独立危险因素，Logistic回归模型提示甲胎蛋

白水平>100 ng/ml、多发病灶、肝被膜侵犯及微血管侵犯是早期复发的独立危险因素^[13]。

Xing等开展了一项国内的多中心研究，纳入了1 501例肝细胞癌接受手术治疗的患者，其中962例患者出现了术后复发，同样使用最小P值法确定了术后8个月是区别早期复发和远期复发的最佳时间截点，根据此时间截点可以将其分为340例早期复发和622例远期复发^[15]。

Huang等回顾性研究了82例接受重复性肝切除术的患者，通过与初次肝切除术后组织病理进行对比，明确了45例患者的复发癌组织来源于肝内转移，37例患者的复发癌组织来源于新发病灶，研究发现无复发生存时间是鉴别肝内转移和多中心发生的最重要的因素，其中18个月是最佳的鉴别IM和MO的时间截点，其敏感度和特异性分别为86.5%和88.9%^[17]。

Imai等回顾性研究了846例结直肠癌肝转移接受根治性肝切除术的患者，利用最小P值法确定了早期复发的最佳时间截点是术后8个月，认为依据此时间点预测早期复发时间点是可行的，且复发后行手术治疗对早期复发患者的生存具有积极作用^[34]。

还有学者建议将12个月以及24个月作为最佳的时间截点来区分早期复发和远期复发^[9,30,35-36]。然而，目前尚无相关标准来定义早期复发时间点，原因如下：（1）大部分研究的时间截点来源于临床经验，其准确性需要进一步验证；（2）尚有的研究其样本量较小且多为回顾性研究，使得研究结果出现差异；（3）复发后治疗模式的选择可能对个体间预后差异产生影响，从而间接影响时间点的划分。

5 预后分析

早期复发的预后要差于远期复发^[13-15]，一篇系统评价和荟萃分析研究了IM及MO的患者接受重复手术后的预后情况^[7]，研究表明MO组复发后接受重复手术后的预后情况要优于IM组复发后接受重复手术，MO组患者有更低的死亡率（ $P<0.001$ ），且MO组患者的无病生存时间要长于IM组患者（ $P=0.001$ ）。从另一方面看，这也从统计学角度证实了利用TTP来鉴别早期复发及远期复发的可行性和准确性。Xing等利用倾向性得分（PSM）匹配分析了复发后行再次手术的患者，将早期复发时间截点定义为1年，共有74对患者成功配对，研究发现同样是复发后再次手术治疗，早期复发组患者的

预后情况要逊于远期复发组患者^[37]。

目前来看,早期复发预后差的原因可能来自于IM,肿瘤细胞在接受手术前或手术中出现了转移,常见的影像学及实验室检查无法发现这些微小病灶(minimal residual disease, MRD)的存在,手术过程中并没有将这些微小病灶切除,因此患者术后的无病生存期较短,较早的出现了术后复发。在早期复发的高危因素中,原发肿瘤的情况起到了主要作用,是否存在微血管侵犯和卫星结节都直接促成了肝内转移,继而引起早期复发。

远期复发由于是多中心发生(MO),即在肝病背景(肝硬化、乙型病毒性肝炎活动期)下的正常余肝组织再次发生的原发肿瘤,而非转移而来,因此肿瘤的侵袭性较早期复发弱,肿瘤生长速度也较早期复发缓慢,肿瘤的组织学特点较初发肿瘤往往不相同。晚期复发的肿瘤通常在术后较长时期后出现,TTR较早期复发长是符合肿瘤生长发育规律的。因此,通过TTR来区别早期复发和远期复发对于临床医生进一步制定治疗策略是便捷且可靠的。

6 复发的预防及治疗

早期复发目前临床诊疗情况较为严峻,一是目前没有较为准确的方法预测早期复发,某些高危因素不具备普遍性和代表性;二是往往在术后较短时间内复发,需通过较严密的随访才可以及时发现,甚至首次复查时已经出现了多发的复发病灶;三是对于早期复发的临床治疗策略目前尚未达成共识。

我中心根据多年的肝脏恶性肿瘤的诊疗经验,形成了以手术为主辅以其他治疗手段的多学科肝癌诊疗模式,以期减少肝癌患者的术后复发率,改善其长期生存情况。对某些具有高危复发可能的肝癌患者(比如影像学提示肿瘤临近周围大血管),治疗前须由多学科诊疗团队(MDT)共同讨论制定符合患者病情的个体化治疗方案,MDT团队覆盖来自外科、内科、放疗科、介入科、超声科、影像科的高年资医师。若患者目前的肿瘤情况不适合手术治疗(肿瘤临近大血管、存在门静脉癌栓等),可先行新辅助治疗,比如术前新辅助放疗可达到减瘤及降期的效果,在术前即可控制肿瘤的进展,降低术后复发率和并发症发生率并提高手术安全性。若患者术后病理报道具有某些高危复发因素,比如存在微血管侵犯、卫星结节等,可于术后实施辅助治疗以期减少早期复发率。

对于肝癌术后复发的治疗,国内医疗中心均开展了各方面的研究,包括复发后手术治疗、介

入治疗、放射治疗、射频消融、系统治疗等,目前还未达共识。复发后手术治疗要根据适应证和患者情况谨慎选择,对于早期复发来说,手术相比于其他辅助治疗是否能获益仍需进一步研究。

总之,对于早期复发的预防、诊断及治疗是一个极其复杂的临床问题。未来需要开展更多的肝癌复发机制的研究,在各种组学研究的基础上建立个体化的复发防治机制。

7 总结与展望

肝癌术后复发可根据复发时间分为早期复发和远期复发,早期复发来源于原发肿瘤的肝内转移;远期复发来源于剩余正常肝组织的再次癌变,且早期复发的预后要差于远期复发。通过统计学方法计算得到的最佳早期复发时间截点来鉴别早期复发及远期复发是较为合理、具有科学依据且便于开展的方法。未来仍需高质量的大型研究来支持利用复发时间区分早期及远期复发。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121-138. [Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2019 edition)[J]. *Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi*, 2020, 40(2): 121-138.]
- [3] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.
- [4] Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3): 1073274817729245.
- [5] 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.
- [6] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940-952.
- [7] Yang SL, Luo YY, Chen M, *et al.* A systematic review and meta-analysis comparing the prognosis of multicentric occurrence and vs. intrahepatic metastasis in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(10): 835-842.
- [8] Li XL, Zhu XD, Cai H, *et al.* Postoperative α -fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching

- analysis[J]. *Surgery*, 2019, 165(6): 1161-1167.
- [9] Xu XF, Xing H, Han J, *et al.* Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study From China[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(3): 209-217.
- [10] Byeon J, Cho EH, Kim SB, *et al.* Extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection[J]. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2012, 16(3):93-97.
- [11] Yoh T, Seo S, Taura K, *et al.* Surgery for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Achieving Long-term Survival[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(4): 792-799.
- [12] 国家科技部传染病防治重大专项课题《病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究》专家组.肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(1): 20-30. [Expert Group of the State Key Project on Infectious Diseases on "Novel Strategies of Comprehensive and Individualized Surgical Treatment of Viral Hepatitis-related Liver Cancer" from the Ministry of Science and Technology of China. Chinese expert consensus on the prevention and management of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection (2020 edition)[J]. *Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi*, 2021, 41(1): 20-30.]
- [13] 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.
- [14] Chan AWH, Zhong J, Berhane S, *et al.* Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1284-1293.
- [15] Xing H, Zhang WG, Cescon M, *et al.* Defining and predicting early recurrence after liver resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. *HPB (Oxford)*, 2020, 22(5): 677-689.
- [16] 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.
- [17] Huang ZY, Liang BY, Xiong M, *et al.* Long-term outcomes of repeat hepatic resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma and analysis of recurrent types and their prognosis: a single-center experience in China[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(8): 2515-2525.
- [18] Xie DY, Fan HK, Ren ZG, *et al.* Identifying Clonal Origin of Multifocal Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Implications[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(2): e00006.
- [19] Nomoto S, Hishida M, Inokawa Y, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma should consider both tumor factors and background liver factors[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3(2): 82-85.
- [20] Wang B, Xia CY, Lau WY, *et al.* Determination of clonal origin of recurrent hepatocellular carcinoma for personalized therapy and outcomes evaluation: a new strategy for hepatic surgery[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(6): 1054-1062.
- [21] Chen YJ, Yeh SH, Chen JT, *et al.* Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(2): 431-440.
- [22] Miao R, Luo H, Zhou H, *et al.* Identification of prognostic biomarkers in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and stratification by integrative multi-omics analysis[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 840-849.
- [23] Ueno S, Aoki D, Maeda T, *et al.* Preoperative assessment of multicentric occurrence in synchronous small and multiple hepatocellular carcinoma based on image-patterns and histological grading of non-cancerous region[J]. *Hepatol Res*, 2004, 29(1): 24-30.
- [24] Matsuda M, Fujii H, Kono H, *et al.* Surgical treatment of recurrent hepatocellular carcinoma based on the mode of recurrence: repeat hepatic resection or ablation are good choices for patients with recurrent multicentric cancer[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8(4): 353-359.
- [25] Li Q, Wang J, Juzi JT, *et al.* Clonality analysis for multicentric origin and intrahepatic metastasis in recurrent and primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(9): 1540-1547.
- [26] Sun HC, Zhang W, Qin LX, *et al.* Positive serum hepatitis B e antigen is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival in patients after curative resection of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(5): 684-690.
- [27] Zhang H, Han J, Xing H, *et al.* Sex difference in recurrence and survival after liver resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study[J]. *Surgery*, 2019, 165(3): 516-524.
- [28] Kim WJ, Lim TW, Park PJ, *et al.* Prognostic markers affecting the early recurrence of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis after curative resection[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(2): 123-131.
- [29] Guo Y, Chua DW, Koh YX, *et al.* Preoperative Predictors Including the Role of Inflammatory Indices in Predicting Early Recurrence After Re-resection for Recurrent Hepatocellular Carcinoma[J]. *World J Surg*, 2019, 43(10): 2587-2594.
- [30] Jung SM, Kim JM, Choi GS, *et al.* Characteristics of Early Recurrence After Curative Liver Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(2): 304-311.
- [32] Sohn W, Paik YH, Kim JM, *et al.* HBV DNA and HBsAg levels as risk predictors of early and late recurrence after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7): 2429-2435.
- [33] Wang MD, Li C, Liang L, *et al.* Early and Late Recurrence of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma[J]. *Oncologist*, 2020, 25(10): e1541-1551.
- [34] Imai K, Allard MA, Benitez CC, *et al.* Early Recurrence After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: What Optimal Definition and What Predictive Factors?[J]. *Oncologist*, 2016, 21(7): 887-894.
- [35] Poon RT, Fan ST, Ng IO, *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.
- [36] Singal AG, Rich NE, Mehta N, *et al.* Direct-Acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1683-1692.e1.
- [37] Xing H, Sun LY, Yan WT, *et al.* Repeat hepatectomy for patients with early and late recurrence of hepatocellular carcinoma: A multicenter propensity score matching analysis[J]. *Surgery*, 2021, 169(4): 911-920.

[编辑: 安凤; 校对: 周永红]

作者贡献:

陶常诚: 文献检索、分析及论文撰写

张凯: 论文修改

荣维淇: 论文修改与指导

吴健雄: 论文指导与审阅文章