

肝癌患者手術切除後早期復發危險因子的分析探討

曹素琴^{1、2}、李祥麟^{2、4}、丁麗娟²、周律寰^{1、2}、宋怡憇^{1、3}

中山醫學大學附設醫院 護理部¹、外科部²、中山醫學大學 護理學系³、醫學研究所⁴

摘要

目的

肝癌是國人癌症死亡重要原因。手術是現今最具治癒性與積極性之治療，但肝癌復發仍是影響預後的重要因素，尤其是術後早期復發影響更甚。回顧肝癌患者接受肝切除手術治療，術後早期復發的經驗，加以分析其早期復發的危險因子。

方法

以中部某醫學中心接受肝切除術之原發性肝癌患者為對象，利用回顧性研究和 Cox 比例風險回歸進行分析並評估術後早期復發的相關危險因子。

結果

共記錄 68 位患者，平均年齡為 61 歲。術後一年內復發 22 位，於單變量分析發現血小板數低於 100,000/ μ L 的族群復發機率增加 5.32 倍；腫瘤每增加 1 公分，復發機率增加 4.00 倍；有血管侵犯者，復發機率增加 2.70 倍；腫瘤分期越晚期者，復發機率增加 7.50 倍；術中出血量多的族群，復發機率增加 5.61 倍。多變量分析顯示，復發存活率獨立預測因素分別為：術前血小板數值低於 100,000/ μ L（獨立預測因素：9.29；95%信賴區間為 1.34-31.66）；術前 C 型肝炎病毒量高於 50-100 萬以上（獨立預測因素：1.02；95%信賴區間為 0.78-1.82）。

結論

腫瘤愈大、有血管侵犯者、肝癌分期越晚期及術前血小板數目低及 C 型肝炎病毒量高、術中出血量多的病患，術後一年內必須更加密切的追蹤。（澄清醫護管理雜誌 2023；19（4）：10-22）

關鍵詞：肝細胞癌、肝切除、早期復發

前言

肝癌、肝硬化及慢性肝病長久以來皆有較高死亡率，至今尚無法降低其對國人健康的影響，根據行政院衛福部（2011）的統計 [1]，在這十幾年來「肝癌」一直蟬連全國十大癌症死亡原因之第 2 位。台灣地區每年約有七千人因肝癌去世，依盛行率分佈，主要集中在中國大陸、台灣、日本及非洲地區皆有很高的盛行率。一般來說，肝癌的復發是影響肝癌治療預後的重要因子之一。而肝癌術後早期復發更是影響肝癌術後預後的最重要因子 [2]。這是因為肝癌術後 1 年內的復發可達 30-70%，2 年內的復發更高達 60-80%，5 年內的復發率 54-62%。但是即使肝癌切除術後再復發，只要經過適當的治療，術後仍然有可能存活超過 10 年 [3]。

原發性肝細胞癌術後復發率高，其主要原因就在於肝癌具有血行性轉移的特點，腫瘤細胞脫落進入血液循環系統中，導致轉移和復發。術前及術後檢測血中的肝癌腫瘤標誌物胎兒蛋白（Alpha-Fetoprotein, AFP）及肝功能的情況，瞭解其與術後復發轉移有一定的關連性，可為防止肝癌的血行散播提供理論依據和方法。在諸多文獻中可了解肝癌的治療相當困難，從有症狀出現到死亡，一般只有 4-6 月之久。而外科手術治療（包括部份肝葉切除及肝臟移植）則是現今被視為最具治癒性與積極性之治療方式，因此目前肝癌的主要治療方式為手術切除，雖然手術切除可達到根治性的目的，但是肝癌的復發仍是影響病人預後的重要因素，尤其是肝癌術後的早期復發（Early Recurrence）影響病人預

通訊作者：宋怡憇

通訊地址：台中市南區建國北路一段 110 號

E-mail：cshp066@csh.org.tw

受理日期：2021 年 6 月；接受刊載：2023 年 6 月

後更甚。目前有關於肝癌患者手術切除後早期復發的危險因子研究報告，研究報告概述於表一，明顯顯示出早期復發的危險因子及預後。而早期復發的定義為手術後一年內肝癌復發者 [3]。綜觀，所以本研究回顧在某醫學中心二年半期間（自 2010 年 06 月至 2012 年 12 月）接受肝癌手術切除的病患，所有病例皆經手術切除且標本證實為肝細胞癌者均納入本回溯性研究中，藉病例記錄分析其確定肝癌在手術切除後早期復發的間隔時間與術後早期復發相關的危險因素。

文獻探討

研究主要以肝細胞癌（Hepatocellular Carcinoma, HCC）為主，首先介紹肝癌的病因背景、發生原因與影響預後，其次為手術切除治療肝癌的角色，最後介紹手術切除治療後造成肝癌復發的危險因子。

一、肝癌的病因背景、發生原因與影響預後

肝臟內的細胞所引發的癌症，稱為「原發性肝癌」；肝外的癌細胞透過血液或其他途徑擴散至肝臟的話，則稱之為「轉移性肝癌」。原發性肝惡性腫瘤根據病發部位再可以細分為「肝細胞癌」及「膽管細胞癌」。在台灣因將近 90% 的肝癌都是肝臟細胞所變異而來的原發性肝細胞癌，所以肝癌就變成肝細胞癌的統稱 [4]。肝細胞癌是全球排名第五大常見的惡性腫瘤，它常見於亞洲南部和東部，每年約有 50-100 萬的新增病例。肝細胞癌更是死亡率第三位的癌症，全球每年約有 60 萬人死於肝癌 [3]。根據美國癌症防治協會（American Cancer Society）在 2010 年對於美國地區原發性肝癌和肝內膽管癌病例

之最新評估之報告資料中指出 [5]，每年罹患肝癌有 24,120 位新增病患（其中 17,430 名男性及 6,690 名女性），且在美國每年約有 18,910 位病患（12,720 名男性及 6,190 名女性）將死於這類癌症 [4,5]。根據行政院衛福部的統計，十幾年來「肝癌」一直蟬連全國十大癌症死亡原因之第 2 位，台灣地區每年約有七千人因肝癌去世。以性別排名癌症死因，肝細胞癌則是位居台灣男性第一位、女性第二位的疾病 [1]。盛行率有地理分佈的差異，主要集中在中國大陸、台灣、日本及非洲皆有很高的盛行率 [4,6,7]。根據最新的研究報告也指出，在美國、西歐和亞太地區肝癌的發病率都有逐年增加的趨勢。

肝癌發生的原因可以分為酒精性肝硬化、非酒精性、病毒性肝炎的感染如：B 型肝炎病毒（Hepatitis B Virus, HBV）及 C 型肝炎病毒（Hepatitis C Virus, HCV）的感染 [8,9]。雖然有些病患還沒有造成肝硬化，但是已經造成肝臟相當程度的纖維化及壞死發炎（Necroinflammation），這樣就會引起肝細胞染色體的改變，導致肝癌的發生 [10]。而整體而言影響肝癌的預後主要有下列四項：（一）診斷時腫瘤的分期；（二）病人整體的健康狀態；（三）肝臟的合成功能；（四）治療的成效。

肝癌復發的特性有以下三項特性：（一）高復發率：儘管不同團隊所研究的病人群和治療方式不盡相同，對肝癌復發的定義也略有差異，但所得的統計結果卻相當接近。治療一年內再發生腫瘤復發的機會約為 30-40%；而五年內，腫瘤復發的機會高達 70-90%，因此因肝癌復發而死亡的機率大約為 50% [11]。（二）肝內復發：80% 的肝癌復發

表一 目前有關於肝癌患者手術切除後早期復發的危險因子相關研究論文

變項	n	5-Year Survival (%)	Recurrence Rate (%)	Independent Predictors for Earlier Recurrence and/or Decreased Survival
Bege et al.	112	40.0	65.0	Vascular invasion, positive surgical margin, HBV-positive status
Lang et al.	80	30.0	63.0	Vascular invasion, positive surgical margin, tumor grade
Laurent et al.	108	43.0	52.0	Satellitosis, absent/disrupted capsule, blood transfusion, surgical margin < 10 mm
Lu et al.	178	50.0	35.4	PTNM stage, blood loss, multinodularity
Sotiropoulos et al.	61	40.0	62.3	Vascular invasion
Zhou et al.	158	47.9	72.9	AFP level > 100ng/ml and microscopic vascular invasion

BUN indicates blood urea nitrogen
CHA indicates chronic active hepatitis

是在治療後殘餘的肝組織中，而肝外轉移的部位，以肺臟和骨骼較多，淋巴結次之，其他部位則非常罕見。（三）雙峰復發：這是指肝癌復發與時間的關係，大部分的復發在治療後一年內發生。然而，在治療三到四年後，會進入另一個復發的高峰期。一般將治療後一年內之腫瘤再發，定義為早期復發；而治療後一年以上才再發，定義為晚期復發。早期復發的病患數約為晚期復發的兩倍；且早期復發病患的預後及再治療效果，都比晚期復發病患較差 [2,12]。

肝癌分期系統至少有六種以上被提出，依照臨床分期系統可以提供醫師準則，針對肝癌症病人的狀況給予不同的治療，借以決定是否要給予積極的治療或支持治療（Supportive Care）。目前肝癌診斷時所用的腫瘤分期有：義大利學者所組成肝癌分期系統（Cancer of Liver Italian Program, CLIP）、日本肝癌綜合評分系統（Japan Integrated Scoring, JIS）、巴塞隆納臨床肝癌分期（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）及美國癌症協會癌症分期系統（The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System）依照 TNM 系統（Tumor-node-metastasis）分期等。由於肝癌的病人常合併有肝硬化，診斷時肝硬化嚴重程度的分期加上腫瘤的分期與肝癌的預後有關。其中以 BCLC System 對預測肝癌病人的早期死亡（Early Mortality）較有效力 [13]，且可用於結果的預測及治療選擇。

二、手術切除治療肝癌的角色

目前肝癌治療取決於肝臟本身功能及腫瘤的特性。肝臟切除術，近年來文獻報告顯示手術切除是治療肝癌應優先考慮的方法。但手術切除肝癌必需面對的困難包括：（一）肝癌好發於男性高年齡層（60-70 歲）；（二）病患常合併有肝硬化、慢性肝炎及其合併症（如食道靜脈瘤曲張、脾臟腫大功能亢進、肝功能及再生能力受損）；（三）肝臟本身血行豐富，解剖結構複雜及變異性大；（四）肝臟重要的生理作用及手術後發生肝功能衰竭通常為不可逆性；（五）肝癌細胞有血管侵襲（包括門靜脈及肝靜脈）的習性，以致易發生肝內及肝外潛伏性的轉移；（六）在病肝（慢性肝炎、肝硬化）內新的肝癌病灶持續發生的可能性 [2]。肝癌病患診斷時約只有 15-20% 適合接受手

術切除 [11]。這是因為肝癌病患有 80-90% 是合併肝硬化（Liver Cirrhosis, LC），而肝硬化患者接受手術切除肝儲備功能會減少，增加罹病率和死亡率 [11]。肝癌復發再次手術的適應症，在復發病患中，只有少數病患適合再度切除，這些病患的選擇包括肝功能較佳（Child A 或 B），腫瘤數目最好 ≤ 3 顆，且侷限於一肝節內。

肝臟移植則是依據 UCSF Criteria（University of California San Francisco）以單顆腫瘤小於 6.5 公分或腫瘤不超過三顆且最大不超過 4.5 公分為原則或依據米蘭規約（Milan Criteria：單一腫瘤不大於 5 公分或 2 至 3 顆腫瘤且最大者小於 3 公分），可得到較佳的存活率 [10]。根據此準則肝移植的病患其移植後四年無復發存活率高達 92%，雖然近來報告在肝硬化合併小型肝癌實施肝移植治療有高的無復發存活率，但利用肝移植治療肝癌仍有普遍的爭議存在 [14]。這包括移植手術的死亡率較高（5-15%），以及高於肝臟切除手術甚多的醫療費用。在台灣，由於 B 型肝炎在肝癌病患的盛行及器官來源極端短缺，對肝移植治療肝癌更必須持保留的態度 [15]。

其他治療如經動脈化學及栓塞術療法（Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE）、酒精注射法（Percutaneous Ethanol Injection, PEI）、放射線治療、化學免疫治療等，因可重複性及減少全身麻醉的危險成為不適合做肝葉切除或肝移植病患替代方案，雖然大部分是治標，但對延長病患的生命，改善生活品質實有很大的助益 [16]。口服肝癌標靶藥物治療是一種小分子抑制劑，針對血管內皮細胞生長因子接受器（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR）和傳遞癌細胞增生訊號的生化物質（例如 Serine/Threonine-Protein Kinase B-raf, BRAF）達到抑制的效果，使得肝癌細胞傳遞出訊息的路徑被阻斷，使肝癌細胞無法增生與分裂，因此可達到抑制腫瘤生長的目的，例如 Sorafenib（蕾莎瓦，Nexavar）是一種口服的多激酶抑制劑，作用機轉為抑制與腫瘤生長、腫瘤血管新生有關的激酶 [17]。

三、手術切除治療後造成肝癌復發的危險因子

肝臟手術切除後造成肝癌復發的危險因子，文獻上報告甚多，各大醫學中心的結果也相當不一致。究其原因，可能與病患的選擇，病患的背景、期別、手術治療方式、復發時間認定間差異所致。近來刊登

於重要期刊討論手術後預後因子，仍以腫瘤期別（包括腫瘤大小、數目、是否侵襲血管）、胎兒蛋白高低及外科邊緣寬度，普遍被認同為重要的獨立預後因子。一些分子生物學上的標誌，包括：DNA ploidy、Kan-1、mRNA、AgNoR、Tolmerase 活性等 [18]，雖然也曾被個別報告與預後有獨立預測作用，但臨床上尚未被廣泛採用，僅在了解疾病機轉上較有幫助。

在台灣肝癌併有肝硬化的病患中，統計上肝癌切除術後的併發症只有 15.6%，手術的死亡率也只有 8.8%；而 1 年、3 年及 5 年的存活率分別為 63.14%、41.88% 及 31.83% [13]。影響肝癌術後能夠長期存活的因子有很多，術後能夠存活超過 10 年的良好預後因子有：（一）年齡小於 55 歲；（二）靛氰綠試驗小於 15%（Indocyanine Green Test, ICG）；（三）單獨一顆腫瘤；（四）沒有肝內轉移；（五）沒有門靜脈侵犯；（六）沒有肝硬化。一般來說，肝癌的復發是影響肝癌治療預後的重要因子之一，肝癌術後的早期復發更是影響肝癌術後之預後最重要的因子 [2]。而肝癌術後復發也是造成肝癌患者死亡的重要原因，甚至高達 50-80% 肝癌術後的死亡與肝癌的復發有關 [14,19]。造成肝癌術後復發的危險因子可以分為：（一）腫瘤的因素；（二）宿主的因素；（三）治療的因素

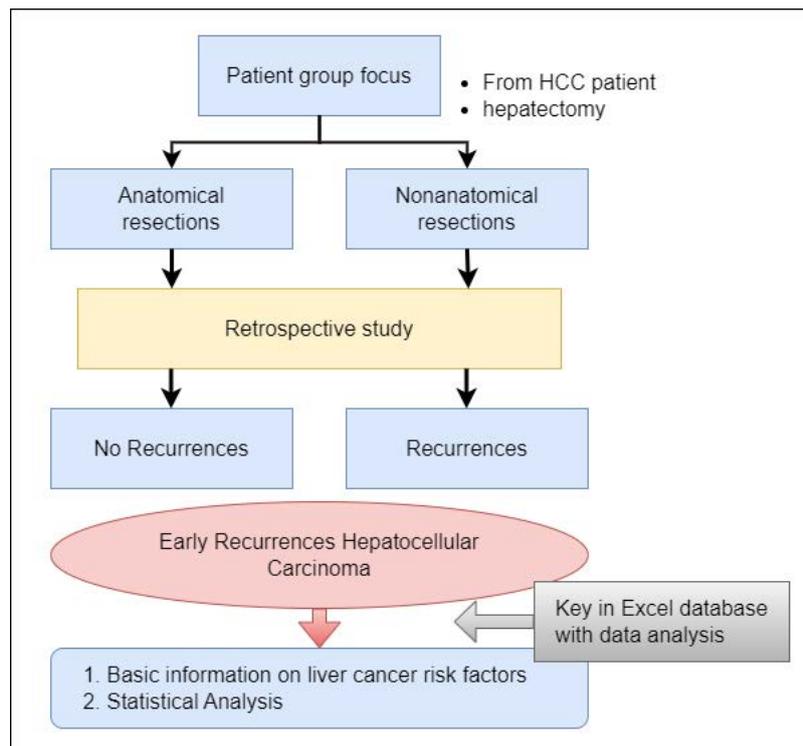
等。肝癌的早期復發大部分是由於肝內的轉移（Intra-hepatic Metastasis）所產生，而肝癌的晚期復發則可能是新的源頭所產生（New Primary）。肝癌術後的早期復發更是影響肝癌術後的預後的最重要的因子之一 [2]，所以有必要找出造成肝癌術後早期復發的重要危險因子，以利於在術後對更適切的患者追蹤。

研究目的

研究目的於探討肝癌患者在手術切除後早期復發的間隔時間與手術後早期復發相關的危險因子。

研究對象

回溯自 2010 年 06 月到 2012 年 12 月止共二年半間，肝癌接受手術切除的病患，所有病例皆經手術切除標本證實為肝細胞癌者均納入本回溯性研究中。術中、術後死亡者，肝腺瘤及轉移性肝腫瘤則排除在外。早期復發的定義為手術後一年內肝癌復發者。病患在切除後的第一年每 2-3 個月，之後每半年作術後追蹤，包括實驗室檢查和加顯影劑的電腦斷層掃描（Computed Tomography, CT）或核磁共振影像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）；若發現有復發者則依病情需要再做進一步追蹤治療（如圖一的研究架構）。



圖一 研究架構

研究設計與資料分析方法

一、研究工具

以敘述性統計分析病患基本資料（以病歷號方式），如年齡、性別、肝腫瘤大小、術前的病毒量、胎兒蛋白（AFP）值、血清麩胺酸苯醋酸轉氨基酶（Aspartate Aminotransferase, AST）、血清麩胺酸丙酮酸轉氨基酶（Alanine Aminotransferase, ALT）、凝血酶原時間（Prothrombin Time, PT）、血小板（Platelet）、總膽紅素（Total Bilirubin）、ICG15、肝硬化的程度（Child-Pughs classification）、有無病毒性肝炎、有無接受栓塞治療及組織學發現肝硬化的比例，其中連續變項及非連續變項以百分比表示。手術的方法主要為部分肝葉切除術。早期復發的定義為手術後一年內影像檢查如電腦斷層或超音波檢查發現有腫瘤復發者。

二、研究步驟

（一）研究對象權益及倫理之考量：研究計劃經中山醫學大學附設醫院人體試驗委員會通過後取得臨床試驗許可後進行，為保護研究對象權益與隱私，研究者事先說明研究目的於徵得同意後填寫同意書。中山醫學大學附設醫院人體試驗許可字號為 CS11232。

（二）對肝癌接受手術切除的病患及家屬說明目的及過程，經同意後填寫同意書。

（三）所有病例皆經手術切除標本證實為肝細胞癌者均納入本回溯性研究中。

資料分析

研究者收集資料後，以 SPSS 20.0 版進行資料的

鍵入與分析，採用多變項羅吉斯迴歸分析法（Multiple Logistic Regression），將單變項分析中以 Independent T-test 和卡方檢定方法（Chi-square Test）和肝癌術後早期復發有顯著相關（ $p < 0.05$ ）的變項，用逐步分析（Stepwise）放進復迴歸模式中分析，進入模式的標準為 0.15，移出模式的標準為 0.05，以估計各因素之危險對比值和 95% 信賴區間， p 值小於 0.05 認為有統計學上顯著差異。在以 Cox 比例風險回歸進行分析，以確定這些肝癌術後早期復發預測因子是否具有獨立預測因素的價值。

研究結果

自 2010 年 06 月到 2012 年 12 月二年半間，共計 68 例符合本研究收案條件，其中男性 49 位（72.0%），女性 19 位（28.0%），平均年齡為 61.0 歲，有 25 位 B 型肝炎病毒（HBV）感染（36.7%）和 29 位 C 型肝炎病毒（HCV）感染（42.6%），HBV 和 HCV 合併感染有 5 位（7.3%），沒有肝炎病毒有 9 位（13.2%）。而 68 位中有 22 位（32.4%）於手術後一年內復發。平均腫瘤大小為 3.8cm，早期復發平均腫瘤大小為 4.8cm，一年內復發率為 32.4%。

在復發的 22 位患者中，肝內轉移有 15 位（68.2%），肝外轉移 0 位（0.0%），合併肝內/肝外轉移有 7 位（31.8%）。無復發後死亡患者總數有 10 位（21.7%）及復發後死亡患者總數有 5 位（22.7%）。其死亡原因主要為肝功能衰竭和敗血症。肝癌患者在手術切除後早期復發的間隔高峰時間是第 3 個月和第 4 個月之間復發有 7 位（31.8%）（圖二）。結果顯示術



圖二 肝癌患者手術切除後早期復發的間隔時間

後前6個月為肝癌復發期，尤其是在第3-4個月期間為肝癌復發的高風險。

一年內復發組與未復發組之流行病學、臨床和實驗室檢查及病理結果分析肝癌切除術後早期復發危險因子詳見(表二、表三)。二組病人在血小板數目($p<0.05$)、術前的C型肝炎病毒量(Per-op HCV RNA) ($p<0.05$)、肝腫瘤大

小($p<0.05$)、血管的侵犯程度($p<0.05$)、AJCC pTNM Stage ($p<0.05$)、術中出血量($p<0.05$)等變項有顯著差異。進一步將這些變項導入多變項羅吉斯迴歸模式，以確認出肝癌早期復發之預測因子。其中血小板數目值低於 $100,000/\mu\text{L}$ 的族群，肝癌復發與否的機率为血小板數目值正常族群的5.32倍(復發危險比:5.32;95%信賴區間為1.10-

表二 流行病學、臨床和實驗室檢查結果分析肝癌切除術後早期復發危險因子

變項	病患總數 (n=68)	復發組 (n=22)	未復發組 (n=46)	p-value
Sex				0.33
Male/female (ratio)	49/19 (2.5)	19/3 (5)	32/14 (2.3)	
Mean Age (range)	61years (28-82)	61years (28-77)	58years (29-82)	0.32
<60/ ≥ 60years	50/18	16/6	24/22	
Total Bilirubin Level, mg/dL				0.17
<1.2mg/dl/ ≥ 1.2mg/dl	54/14	19/3	35/11	
Albumin Level, gm/dL				0.86
<3.5mg/dl/ ≥ 3.5mg/dl	14/54	3/19	11/35	
Platelet Count, μL				<0.001
<100,000/ ≥ 100,000 μL	13/55	2/20	11/35	
INR				0.23
<1.2/ ≥ 1.2	60/8	20/2	40/6	
Creatinine Level, mg/dL				0.08
<1.5mg/dl/ ≥ 1.5mg/dl	5/63	0/22	5/41	
Serum AFP Level, ng/mL				0.06
<100/100-1000/ ≥ 1000	51/10/7	15/2/5	36/8/2	
ICG				0.70
<15/ ≥ 15	36/32	10/12	26/20	
Per-op TAE				0.10
NO/Yes	62/6	19/3	43/3	
Per-op HBV DNA				0.45
Non/<50/50-100 萬 / ≥ 100 萬	45/14/7/2	15/3/3/1	30/11/4/1	
Post-op HBV DNA				0.27
Non/<50/50-100 萬 / ≥ 100 萬	44/19/5/0	11/9/2/0	33/10/3/0	
Per-op HCV RNA				<0.002
Non/<50/50-100 萬 / ≥ 100 萬	47/9/7/5	20/0/1/1	27/9/6/4	
Post-op HCV RNA				0.06
Non/<50/10-100 萬 / ≥ 100 萬	46/9/6/7	15/2/1/2/3	31/7/4/4	
Hepatitis Virus Infection				0.93
Negative hepatitis	9	2	7	
Hepatitis B positive	25	10	15	
Hepatitis C positive	29	7	22	
Hepatitis B+C positive	5	3	2	
Child's Classification				0.72
Non	13	5	8	
A	49	15	34	
B	5	1	4	
C	1	0	1	

$p<0.05$ were considered significant

25.67)；肝腫瘤大小每增加1公分，肝癌復發的機率增加4.00倍(復發危險比：4.00；95%信賴區間為1.22-13.17)；有血管侵犯者，肝癌復發的機率為無血管的侵犯者2.70倍(復發危險比：2.70；95%信賴區間為0.98-7.49)；AJCC pTNM Stage晚期的族群，肝癌復發與否的機率為早期者7.50倍(復發

危險比：7.50；95%信賴區間為2.03-27.731)；術中出血量多的族群，肝癌復發的機率為出血量少者的5.61倍(復發危險比5.61；95%信賴區間為1.86-16.98)(表四)。多變量分析顯示，減少復發存活率的獨立預測因素分別為：術前的血小板數目值低於100,000 μ L(獨立預測因素：9.29；95%信賴區

表三 病理結果分析肝癌切除術後早期復發危險因子

變項	病患總數 (n=68)	復發組 (n=22)	未復發組 (n=46)	p-value
Tumor Rupture				
Yes/No	6/62	3/19	3/43	0.35
Tumor Size, cm				
<5cm/ \geq 5cm	53/15	13/9	40/6	<0.001
Tumors Number				
Single/Multiple	43/25	10/12	33/13	0.35
Tumors Capsle				
Present/Absent	17/51	6/16	11/35	0.36
Extension of Vascular Invasion				
Present/Absent	26/42	12/10	14/32	<0.04
Edmonson-Steiner Grade (Pathology Grade)				
I	4	0	4	0.07
II	45	16	29	
III	19	6	13	
AJCC pTNM Stage (7th ed)				
Early (I-II)	54	12	42	<0.001
Late (III-IV)	14	10	4	
BCLC Stage				
0	4	1	3	0.45
A	35	7	28	
B	26	11	15	
C-D	3	3	0	
Type of Surgical Resection				
A Anatomical/Non-anatomical	40/28	11/11	29/17	0.16
Blood Loss, ml				
<1,500ml/ \geq 1,500ml	48/20	10/12	42/4	<0.001

pTNM indicates pathologic tumor-node-metastasis
p<0.05 were considered significant

表四 以 Logistic 迴歸探討多變量分析結果

	結果		p-value
	復發危險比 (95%信賴區間)		
Platelet count	5.32, (1.10-25.67)		<0.020
Tumor size	4.00, (1.22-13.17)		<0.030
Extension of vascular invasion	2.70, (0.98-7.49)		<0.040
AJCC pTNM stage (7th ed)	7.50, (2.03-27.73)		<0.002
Blood loss, ml (\geq 1,500ml)	5.61, (1.86-16.98)		<0.002

p<0.05 were considered significant

間為 1.34-31.66)；術前的 C 型肝炎病毒量 (Per-op HCV RNA) (獨立預測因素：1.02；95%信賴區間為 0.78-1.82) (表五)。根據我們的研究結果，腫瘤愈大、有血管侵犯者、肝癌分期越晚期及術前血小板數目低及 C 型肝炎病毒量高、術中出血量多者的族群，術後一年內必須更加密切的追蹤。

討論

外科手術治療 (包括部份肝葉切除及肝移植) 是目前公認為小型肝癌 (<3cm) 的根治性治療方式 [10]，部分肝葉切除手術更是被認為是首選的治療方式，可提供部份肝癌病患治癒的希望 [20]。近來由於手術技巧及手術前後對病患照顧方法的進步，手術成績已較以往改善。肝癌手術切除後的 5 年存活率可以到達 30-50%，手術切除後的死亡率在主要的醫學中心也不到 5% [13]。為了進一步延長病患術後存活率，術後密切追蹤病患及對復發病患給予適當的治療是必須的。

肝癌患者在手術切除後早期復發的間隔高峰時間是第 3 個月和第 4 個月之間復發，與我們的研究結果相符 (圖二)。儘管不同團隊所研究的病患族群和治療方式不盡相同，對肝癌復發的定義也略有差異，但所得的統計結果卻相當接近，治療一年內再發現腫瘤的機會約為 30-70%，若早期發現給於適當治療，仍可延長存活率。

肝癌術後復發是造成肝癌患者死亡的重要原因之一 [13]，甚至高達 50-80% 肝癌術後的死亡與肝癌的復發有關 [3]，造成肝癌術後復發的危險因子可以分為一、腫瘤的因素；二、宿主的因素；三、治療的因素等 [21]。肝癌術後早期復發更是影響肝癌術後預後最重要的因子之一 [11]。這是因為肝癌術後 1 年內的復發可達 30-70% [2]，2 年內的復發更高達 60-80%，5 年內的復發率 54.1% -61.5% [3]。所以有

必要去找出造成肝癌術後早期復發的重要危險因子，而且對於這樣的病人可以安排更密切的追蹤。在本土性的研究中顯示腫瘤的特性是決定術後早期復發及病人存活的重要因子，Kim 等人也有相同的研究結果 [15]。腫瘤的特性中，腫瘤的直徑是肝癌術後復發的重要危險因子。本研究發現腫瘤大小每增加 1 公分，肝癌術後早期復發的機率增加 4 倍；其他的研究發現當肝腫瘤大於 5 公分，病人很容易在術後 1 年內復發而死亡 [13]。腫瘤越大或數目越多，代表了它侵犯周邊及轉移的能力越強，因此原發腫瘤的大小及數目和治療後復發的機會密切相關。肝癌細胞相當容易侵犯肝內血管，其他許多研究也表明原發腫瘤對肝內血管的侵犯，是影響治療後復發最重要的因子 (復發機會增加三倍以上) [3]。本研究中，有血管侵犯者，肝癌復發的機率為無血管的侵犯者 2.70 倍，就病理生理理論而言，肝癌細胞對肝門脈系統的侵犯，向來被認為是肝癌肝內轉移的重要機轉之一，因此血管侵犯對肝癌復發的重要性是不言而喻的。

AJCC pTNM 越晚期，肝癌復發與否的機率為早期者 7.50 倍，通常 pTNM Stage 越晚期預後越差，因為代表了它侵犯周邊及合併淋巴結轉移的能力越強；也代表了在治療後從殘餘肝中再生腫瘤的機會越高，有研究顯示其病患的存活率甚至不超過 1 年。病理型態上沒有包膜或是分化不良的腫瘤，大部分預後不佳 [22,23]。但在本研究中發現腫瘤包膜 (Tumors Capsle) 及腫瘤分化不是肝癌術後早期復發的重要因子。這兩項因子是否與肝癌復發相關，仍有爭議，或許與不同研究者採用之病理判斷標準不盡相同有關。

宿主的相關因素中是否有病毒感染及感染的病毒種類也是肝癌術後復發的重要危險因子 [24]。其中病毒性肝炎中的 C 型肝炎在一些研究中顯示與肝癌術後早期復發有關 [21,24]，甚至與預後不佳有關。

表五 早期復發的獨立預測因素

	結果	
	獨立預測因素 (95%信賴區間)	p-value
Platelet count, (<100,000 μ L)	9.29, (1.34-31.66)	<0.02
Per-op HCV RNA (>50-100 萬以上)	1.02, (0.78-1.82)	<0.05

p<0.05 were considered significant

但於本研究結果顯示病毒性肝炎與肝癌術後的早期復發並無相關。更令人驚訝的是，我們還發現了，術前的 C 型肝炎病毒量 (Per-op HCV RNA) 與減少復發存活率的獨立預測因素有相關性，肝臟處於發炎狀態，將肝細胞的發炎狀態納入考慮時，有研究發現，處在慢性活動型肝炎的病人，肝癌復發的機會遠高於肝硬化的病人；而慢性穩定型肝炎的病人，肝癌復發的機會與其他沒有肝硬化的病患差不多 [13]。所以我們在評估病患預後時，可能需要考慮肝細胞的發炎狀況，若再將術前 C 型肝炎病毒量 (Per-op HCV RNA) 與病毒性肝炎感染的種類進一步分析，結果則顯示與肝癌術後早期復發並沒有關係。這可能是本研究的病患病毒性肝炎感染的佔了 87% 以上，或是由於病人數目不足造成統計學上的錯誤，還是有其它原因，可能需要在收集更多病例再做進一步研究分析。

另外，在我們的研究中肝癌早期復發的 22 位患者中，有 10 位 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染 (45.5%) 和 7 位 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染 (31.8%)，HBV 和 HCV 合併感染有 3 位 (13.6%)，沒有肝炎病毒有 2 位 (9.1%)。一般普遍認為 HCV 陽性患者的長期預後是不佳的，在同樣發炎狀況下，HBV 比 HCV 肝癌患者有更高的肝癌復發率。而這 7 位 C 型肝炎病毒中，術前 C 型肝炎病毒量 (Per-op HCV RNA) 偏高的有 2 位，其中合併有肝硬化，ICG 大於 15 分，AJCC 的 pTNM 分期晚期，多顆腫瘤且腫瘤較大，有血管侵犯的情形。在無復發後死亡患者總數有 10 位 (21.7%) 及復發後死亡患者總數有 5 位 (22.7%)。其死亡原因主要為肝功能衰竭和敗血症。

肝硬化的時間越久，治療後發生復發的機會越大。然而，利用單及多變數分析發現，肝硬化可能不是肝癌復發的獨立因子。雖然這些研究結果可能引人注目，但受限於本研究的較少的病患數目限制，進一步的增加研究族群，及多機構的調查研究統計分析是需要的。

根治性手術加上術後的抗病毒治療可以降低肝癌復發的機會，因而可以達到肝癌切除術後長期存活的機會 [24]。若病患是慢性活動性病毒性肝炎，抗病毒治療可以有效降低肝癌發生的機會 [25]。近年來健保給付慢性 B 及 C 型肝炎的治療，在慢性 B 型肝炎

方面，B 型肝炎表面抗原 (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg) 陽性且已發生肝代償不全者；HBsAg (+) 超過六個月及血清 e 抗原 (Hepatitis B e Antigen, HBeAg) 陽性超過三個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限五倍以上 ($ALT \geq 5X$) 者；而 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$) 者，得經由肝組織切片證實 HBV 核心抗原 (Hepatitis B Core antigen, HBcAg) 為陽性之患者。在慢性 C 型肝炎方面，限 C 型肝炎病毒抗體 (Anti-HCV) 陽性，且 ALT 值半年有二次以上 (每次間隔三個月) 之結果值大於 (或等於) 正常值上限兩倍以上 ($ALT \geq 2X$) 經由肝組織切片以肝臟纖維化分期系統 (METAVIR System) 證實輕度纖維化大於或等於 F1 (Portal Fibrosis) 肝炎變化，且無肝功能代償不全者。因此在臨床上病毒性肝炎的肝癌患者在手術後可以特別將非肝癌組織送病理檢定，如 B 型肝炎肝癌病患加驗 HBcAg，C 型肝炎肝癌病患加驗組織學活性指數 (Histological Activity Index, HAI Score)，若病患肝炎發作並符合健保給付規定，就可以給予病患肝炎的抗病毒治療，而不需要額外的肝穿刺檢查。由於病毒性肝炎的肝癌病患，在符合一定的條件下，給予病人肝炎的抗病毒治療，可能可以降低肝癌復發的機會，造成本研究中病毒性肝炎不是肝癌術後早期復發的危險因子。

血小板數目值低於 $100,000/\mu L$ 的族群，肝癌復發機率为血小板數目值正常者 5.32 倍；進一步經由多變數分析顯示，其與減少復發存活率的獨立預測因素是有關係，這是因為血小板數值可用來預測肝硬化的嚴重程度。由於肝硬化引起的門脈高壓 (Portal Hypertension) 造成脾腫大，脾臟增大功能亢進引起血小板減少，疾病的根源是肝硬化，如果肝硬化的惡化程度能得到有效控制，抑制脾腫大和血小板減少的問題就會好轉。

胎兒蛋白與肝癌術後復發有關 [13]。根據台大醫院的一項研究顯示：當胎兒蛋白大於 200ng/ml 時，肝癌術後容易早期復發，而且容易血管侵犯，為預後不佳的預測因子 (Predictor)，但在本研究中發現胎兒蛋白不是肝癌術後早期復發的重要因子。究其原因，可能與病患的選擇數目，背景、腫瘤期別、手術

治療方式、復發時間的認定間距的差異所致。

治療相關因子中切除範圍，大範圍的肝切除並不會比小範圍的切除有更好的預後，不過大部分的專家認為 1 公分的切除邊緣仍有助於減少術後復發。然而，一些近期的研究卻發現切除邊緣的大小與復發率沒有太大的關係，且許多切下來的檢體已經有微觀轉移的現象。

術中出血量多，肝癌復發的機率为出血量少者 5.61 倍，這主要與輸血有關，許多早期的報告認為，開刀前後輸血會增加術後復發的機會，而且這個因子似乎對早期肝癌影響較大，也有些學者認為這是輸血影響了病患的免疫系統所造成的。

非病毒性肝炎的肝癌術後一年內的復發機率也高達 50% [13]。在西方國家如：美國及義大利等，酒精已經是引起肝癌的最重要原因，而且也是病毒性肝炎產生肝癌的重要加成因子。酒精引起肝癌的原因目前還沒有充分瞭解，可能包括酒精造成染色體的缺失（Chromosomal Loss）、氧化壓力（Oxidative Stress）、肝內（Retinoic Acid）濃度的下降、DNA 甲基化（Methylation）的改變和基因本身的易受性（Genetic Susceptibility）。酒精引起的發炎反應（Inflammation）也與肝癌的發生有關 [26,27]。到底多少量的酒精攝入才會引起肝癌，各研究對酒精使用量上的定義有很大的差異，目前很難有一致的結果。在本研究中並未將酒精納入危險因子作分析，其主要原因是回溯性研究是根據病歷的記載，但病歷內容未詳細記載，因此無法進一步清楚的分析酒精攝取量與肝癌的關係，這也是本回溯性研究的限制，未來建議可以進行更大規模的研究將酒精攝取量與肝癌的關係做完整的分析。

結論

隨著醫學的進步及治療前後照顧的完善，肝癌手術治療的危險性近年來已大為降低，展望未來，臨床醫師所必須面對的課題是如何有效降低病患在治療後腫瘤復發率及增進病患存活率。由於肝癌不管是手術治療或非手術治療，其治療成績皆與腫瘤分期有關係，因此早期發現癌症，早期接受治療是非常重要的。

本研究結果，腫瘤愈大、血管侵犯、肝癌分期

越晚期及術前血小板數目較低及 C 型肝炎病毒量高、術中出血量多者的病患是肝癌術後復發的重要危險因子，所以術後一年內必須更加密切的追蹤這些項目。由於根治性手術再加上術後的抗病毒治療可以降低肝癌復發的機會，進而達到肝癌切除術後長期存活的機會，已經有不少小規模的前瞻性隨機臨床試驗表明，為患有慢性 C 型肝炎的病患投與抗病毒藥物的治療，可以減少肝癌再發的機會，其他大規模的臨床試驗正在進行中。而 C 型肝炎於術前高病毒量有統計意義，術後卻沒有統計意義，或許與肝硬化或肝臟發炎情況有關，因術前病毒量高表示肝炎處於病毒複製活躍期，導致肝纖維化的情況可能較顯著，只是還須更進一步增加研究樣本數來進行探討。另外治療 B 型肝炎是否有助於預防肝癌復發，或許因本研究樣本數較少，須有待進一步增加樣本數後再研究探討。本研究結果發現 B 及 C 型肝炎則與肝癌術後早期復發無顯著相關，推測可能是本研究樣本數過少，或是由於近年來健保給付 B 及 C 型肝炎的治療因而降低肝癌術後早期復發的機會。至於在術前 C 型肝炎病毒量（Per-op HCV RNA）高的患者，給予口服抗病毒或干擾素藥物治療，是否會減少復發的機率，則有待進一步研究。

建議

肝癌的高危險病患應接受篩檢及定期檢查，有其必要性。術前、術後肝炎病毒量在外科並沒有規則檢驗，在醫療資源許可下是否須規則檢驗，仍有待研究，這也是本回溯性研究之限制，未來建議更大規模的研究能將肝炎病毒量與肝癌的關係做完整的分析。

研究的限制

本研究屬回溯性病例研究，受限於回溯資料屬性及記載遺漏等，故影響本研究結果之推論，本研究之限制為：二組術前病患飲食習慣及肝臟纖維化可能影響復發之病理因子，例如：酒精、抽菸、嚼食檳榔等均無進一步分析；二組術後影像學特徵、病理報告之腫瘤切除的範圍也受限於病歷中無詳細記載而無法進一步分析。而且由於本研究樣本數太小，也可能造成統計學上錯誤，期待將來能進一步收集更多的病患資料做一個更前瞻性的研究。

誌謝

本研究感謝中山醫學大學護理系宋怡愷講師的指導及中山醫學大學附設醫院肝膽消化外科李祥麟主任的協助，也感謝中山醫學大學附設醫院人體試驗許可，許可字號為「CS11232」。更感謝「中山醫學大學附設醫院 102 年度專題研究計畫」提供經費補助，補助編號「CSH-2013-A-029」，使本研究得以順利完成。

參考文獻

1. 行政院衛生福利部：2010年主要死因分析。2011。Retrieved from <https://bit.ly/46EFmMB>。
2. Shah S, Cleary P, Wei C, et al.: Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007; 141(3): 330-339.
3. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al.: Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Annals of Surgery* 2006; 243(2): 229-235.
4. 林志陵、高嘉宏：肝癌流行病學。中華癌醫會誌 2008；24（5）：277-281。
5. 美國癌症協會：2010肝癌。喬治亞州-亞特蘭大：美國癌症協會。
6. Donato F, Gelatti U, Limina M, et al.: Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006; 25: 3756-3770.
7. Sherman M: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010; 78(Suppl. 1): 7-10.
8. Cantarini C, Trevisani F, Morselli-Labate M, et al.: Effect of the etiology of viral cirrhosis on the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101(1): 91-98.
9. Feld JJ, Liang TJ: Hepatitis C - identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl. 1): S194-S206.
10. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, et al.: Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42(5): 341-347.
11. Tanaka S, Noguchi N, Ochiai T, et al.: Outcomes and recurrence of initially resectable hepatocellular carcinoma meeting milan criteria: rationale for partial hepatectomy as first strategy. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 204(1): 1-6.
12. Zhou YM, Yang JM, Li B, et al.: Risk factors for early recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatobiliary Pancreat Disease International* 2010; 9(1): 33-37.
13. Huo I, Lin C, Hsia Y, et al.: The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102(9): 1920-1930.
14. Bege T, LeTruet P, Hardwigsen J, et al.: Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver. A 116-case series. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2007; 11(5): 619-625.
15. Kim D, Reed I, Fujita S, et al.: Consensus and controversy in the management of hepatocellular carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 205(1): 108-123.
16. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al.: Randomized phase III trial of sorafenib vs placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008 ; 26(15): 4509.
17. Llovet M, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359: 378-390.
18. McGivern D, Lemon S: Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated with liver cancer. *Oncogene* 2011; 30(17): 1969-1983.
19. Sotiropoulos C, Bockhorn M, Sgourakis G, et al.: R0 liver resections for primary malignant liver tumors in the noncirrhotic liver: a diagnosis-related analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54(4): 887-894.
20. Schwarz E, Smith D: Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *American Journal of Surgery* 2008; 195(6): 829-836.
21. Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H, et al.: Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 2006; 244(5): 771-780.
22. Laurent C, Blanc FJ, Nobili S, et al.: Prognostic factors and long-term survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons* 2005; 201(5): 656-662.

23. Lang H, Sotiropoulos C, Brokalaki I, et al.: Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 205(1): 27-36.
24. 劉俊人、許景盛、高嘉宏：慢性C型肝炎治療的新進展-從干擾素到直接抗病毒藥物。 *內科學誌* 2012；（5）：383-396。
25. Sung J, Tsoi K, Wong W, et al.: Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol & Therapeutics* 2008; 28(9): 1067-1077.
26. Berasain C, Castillo J, Perugorria J, et al.: Inflammation and liver cancer: new molecular links. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1155(5): 206-221.
27. Sakamoto T, Higaki Y, Hara M, et al.: Interaction between interleukin-1beta -31T/C gene polymorphism and drinking and smoking habits on the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Letters* 2008; 271(1): 98-104.

Risk Factors for the Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy

Su-Chin Tsao^{1,2}, Hsiang-Lin Lee^{2,4}, Li-Chuan Ting², Lu-Huan Chou^{1,2}, Yi-Hui Sung^{1,3}

Department of Nursing¹, Department of Surgery², Chung Shan Medical University Hospital;

Department of Nursing³, Institute of Medicine⁴, Chung Shan Medical University

Abstract

Purposes

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major cause of death in Taiwan, and hepatectomy is one of the most effective curative treatments. However, the recurrence of HCC remains a significant factor that affects prognosis, especially the early postoperative recurrence of HCC. This retrospective study examined patients with early postoperative recurrence of HCC who underwent hepatectomy at a medical center in central Taiwan and analyzed the risk factors for the early recurrence of HCC.

Methods

Cox proportional-hazards regression was used to analyze and assess the risk factors for the early postoperative recurrence of HCC.

Results

A total of 68 patients, averaging 61 years old, were enrolled. Of whom, 22 experienced a postoperative recurrence of HCC. A univariate analysis showed that the recurrence rate of the group with a platelet count of $<100,000/\mu\text{L}$ was 5.32 times higher than that of the group with a normal platelet count. A 1-cm increase in tumor size was associated with a 4-fold increase in the risk of recurrence. Patients with vascular invasion had a recurrence rate 2.7 times higher than that of those without vascular invasion. The risk of recurrence in patients with late-stage cancer increased by 7.5 times. HCC recurrence was 5.61 times more likely to occur in the group with a high volume of blood loss. A multivariate analysis showed that the independent predictors of recurrence rate were: a preoperative platelet count of $<100,000/\mu\text{L}$ (independent predictor: 9.29; 95% confidence interval: 1.34-31.66) and a preoperative hepatitis C virus (HCV) RNA level ranging from 500,000 to 1 million (independent predictor: 1.02; 95% confidence interval: 0.78-1.82).

Conclusions

Our results suggested that close follow-up was required for patients with large tumors, vascular invasion, advanced HCC staging, low preoperative platelet count, high HCV-RNA levels, and large volumes of blood loss. (Cheng Ching Medical Journal 2023; 19(4): 10-22)

Keywords : *Hepatocellular carcinoma, Hepatectomy, Early recurrence*