

肝动脉化疗栓塞对肝细胞癌切除术后预防复发的研究

刘光华, 夏芳, 欧阳强

【摘要】 目的 探讨预防性 TACE 对原发性肝细胞癌(HCC)根治性切除术后复发的影响。方法 回顾性分析 2008 年 5 月—2012 年 3 月行根治性切除并经病理学确诊的 557 例 HCC 患者, 根据术后 2 个月内是否行预防性 TACE 分为两组:预防性介入组($n = 327$)和未施预防性介入组($n = 230$), 分析两组间的一般临床病理资料的差异, 利用 Kaplan-Meier 计算复发时间, log-rank 检验评估不同组别患者的复发差异, 采用 Cox 比例风险模型分析 HCC 术后复发的独立危险因素, 并对相关独立危险因素按是否接受预防性介入进行分层分析。结果 两组患者在一般临床病理资料比较差异无统计学意义。经 Cox 比例风险模型多因素分析发现, 年龄(≤ 50 岁)、血清甲胎蛋白(AFP, > 20 ng/ml)水平、肿瘤直径(> 5 cm)、手术切缘(< 1 cm)、微血管癌栓(MVI)以及术后行预防性 TACE 是影响 HCC 术后复发的独立危险因素。进一步分层分析, 上述 5 个因素的患者中, 预防性 TACE 组的复发率较未预防性 TACE 组低且差异有统计学意义。结论 HCC 根治性切除术后, 预防性 TACE 可降低肝癌的总体复发率; 对于肝癌确诊年龄小、术前 AFP 阳性、肿瘤直径 > 5 cm、手术切缘 < 1 cm 和有 MVI 的 HCC 患者, 预防性 TACE 可显著降低术后的复发率。

【关键词】 肝细胞癌; 肝切除; 预防性; 肝动脉化疗栓塞术; 复发

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-02-0125-05

The effect of transcatheter arterial chemoembolization on the prevention of recurrence in hepatocellular carcinoma following hepatectomy LIU Guang-hua, XIA Fang, OUYANG Qiang.

Department of Interventional Radiology, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Corresponding author: OUYANG Qiang, E-mail: ouyangqiang@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of prophylactic hepatic arterial chemoembolization (TACE) on the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) following curative liver resection. **Methods** A total of 557 pathologically-proved HCC patients, who were admitted to authors' hospital during the period from May 2008 to March 2012 and were treated with radical hepatectomy, were enrolled in this study. According to whether or not the patients had accepted prophylactic TACE within 2 months after hepatectomy, the patients were divided into prophylactic TACE group ($n = 327$) and non-prophylactic TACE group ($n = 230$). The clinical data were retrospectively analyzed. The clinical and pathological characteristics were compared between the two groups. The tumor recurrence curves were calculated by using Kaplan-Meier method and the difference in tumor recurrence was evaluated using log-rank test. Cox proportional hazards models were applied to identify the independent risk factors for tumor recurrence, the risk factors were further evaluated with stratified analysis based on whether or not the prophylactic TACE was employed. **Results** No significant differences in general clinical and pathological data existed between the two groups. Cox proportional hazard model by multivariate analysis indicated that age (≤ 50 years), serum alpha-fetoprotein (AFP > 20 ng/mL) level, tumor size (> 5 cm), surgical margins (< 1 cm), microvascular invasion (MVI)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.02.009

作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院放射介入科(刘光华、欧阳强);上海市徐汇区大华医院(夏芳)

通信作者: 欧阳强 E-mail: ouyangqiang@aliyun.com

and postoperative preventive TACE were independent risk factors for HCC recurrence. Further stratified analysis (concerning the above mentioned five factors) showed that statistically significant differences in the cumulative recurrent rates existed between the prophylactic TACE group and non-prophylactic TACE group.

Conclusion Prophylactic TACE can effectively reduce the overall recurrence rate of HCC after curative resection. For HCC patients, who are young and who have positive preoperative AFP, tumor diameter > 5 cm, surgical margins < 1 cm and the presence of MVI, prophylactic TACE can significantly reduce postoperative recurrence rate of HCC. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 125-129)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; hepatectomy; prevention; hepatic arterial chemoembolization; recurrence

肝细胞肝癌(简称“肝癌”)是常见的恶性肿瘤,为肿瘤相关性死亡原因的第三位^[1]。手术切除仍是目前治疗肝癌的主要根治手段,肿瘤复发仍是影响术后长期生存的重要因素,其累积 5 年复发率仍高。预防肝癌术后复发对提高患者长期生存意义重大。术后 TACE 是预防肝癌复发的常用手段,国内外报道 TACE 预防术后复发的研究很多,但其确切作用仍有争论^[2-7]。为探讨肝癌术后早期行 TACE 治疗能否降低肿瘤复发率,以及哪些人群可以从中获益,我们回顾性分析了 557 例肝癌根治性切除术后

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 收集上海新华医院 2008 年 5 月—2012 年 3 月接受肝癌根治性切除术后的 557 例患者,术后均经病理证实为肝癌。本研究纳入标准:所有患者均接受根治性肝癌切除术,肝功能为 Child-Pugh A/B 级,有完整随访资料;术后 2 个月内行 CT、MRI 或血管造影检查未发现复发者;预防性 TACE 组在介入术后 1 个月复查 CT 未见明显碘油沉积。排除标准:姑息性手术或减瘤手术,术前有肝外或淋巴结转移、存在门脉癌栓,术后 2 个月内复发。根治性切除的定义为肿瘤完全切除且显微镜下切缘明确阴性,术后 2 个月内行腹部 CT、MRI 或血管造影检查未见残余病灶^[8]。肿瘤组织学分级使用 Edmondson-Steiner 分级系统^[9]。

1.1.2 随访及研究终点 所有术后患者定期门诊复查,随访内容包括每个月检查血清 AFP 和 B 超,每 3 个月行增强 CT 检查。根据美国肝病研究学会(AASLD)肝癌诊断标准^[10],随访中出现下列情况考虑复发:术前 AFP 阴性者,术后一段时间后转为阳性(> 200 ng/ml),或术前为阳性术后转阴后再次阳性,且腹部 B 型超声(B 超)或 CT 发现肝占位 > 2 cm;

B 超发现肝内占位 1~2 cm,则进一步行腹部增强 CT 或 MRI,如出现典型的“快进快出”表现,可以考虑肝癌复发;对于 < 1 cm 的不能确定性质的肝内占位,则继续随访,如继续变大则考虑肿瘤复发,并以最早发现占位的时间为复发时间。研究终点为肿瘤复发,至复发时间(time to recurrence, TTR)定义为手术时间至诊断为肝内复发时间的间隔。随访时间终点为 2013 年 10 月或死亡。

1.2 方法

1.2.1 分组情况 根据术后 2 个月内是否行预防性 TACE 术,将 557 例肝癌切除术后分为 2 组,预防性介入组(预防组, $n = 327$)和未施预防性介入组(对照组, $n = 230$)。预防组定义为术后 2 个月内,对没有复发或疑似复发的患者进行 TACE 术。

1.2.2 疗效评价及肿瘤复发 预防性 TACE 术后查血常规、肝肾功能,了解对全身状况影响;术后 1 个月复查 AFP、腹部 B 超或 CT,根据 AFP 波动、碘油沉积情况决定是否再次行介入治疗。预防组患者平均 TACE 1.29 次。

1.3 统计学分析

分类数据采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,连续变量资料采用中位数 \pm 范围表示,符合正态分布采用 t 检验,非正态分布采用 Mann-Whitney U 检验。利用 Kaplan-Meier 计算复发时间,log-rank 检验评估不同组别的复发差异,Cox 比例风险回归模型用于评价影响肝癌复发的独立危险因素。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。统计软件采用 SPSS16.0。

2 结果

2.1 两组患者肝癌术后临床基线资料的比较

两组患者所有基线资料相比差异均无统计学意义(见表 1)。

2.2 COX 比例风险回归模型分析

经 Kaplan-Meier 法评估,未施介入 1,3,5 年的

表 1 两组肝癌术后患者一般临床病理资料的比较

参数	(n = 557)		P 值
	未施行预防性介入组 (n = 230)	预防性介入组 (n = 327)	
年龄/岁	51(21~82)	50(17~78)	0.539
性别/n			
男	206	297	0.621
女	24	30	
乙肝表面抗原/n			
阳性	198	294	0.167
阴性	32	33	
甲胎蛋白/(ng/ml)			
≤ 20	81	103	0.358
> 20	149	224	
Child-Pugh 分级/n			
A	212	295	0.426
B	18	32	
肿瘤直径/cm	4.6(0.6 ~ 19.0)	4.8(0.6 ~ 18.0)	0.074
肿瘤数目/n			
单发	164	215	0.166
多发	66	112	
术中输血/n			
是	202	282	0.297
否	28	45	
手术切缘/cm			
≥ 1/n	34	53	0.199
< 1/n	196	274	
肿瘤包膜/n			
有	101	143	0.966
无	129	184	
微血管癌栓/n			
有	64	80	0.372
无	166	247	
Edmondson-Steiner 分级/n			
1~2	46	58	0.500
3~4	184	269	
镜下肝硬化/n			
有	113	152	0.538
无	117	175	

累计复发率为 50.8%、86.3% 和 88.6%，中位 TTR 为 8.05 (6.30~9.80) 个月，介入组为 42.2%、72.4% 和 83.9%，中位 TTR 为 10.28 (8.58~11.99) 个月，经 log-rank 检验，差异有统计学意义 ($P = 0.005$) (见图 1)；其他变量同样方法行单因素分析发现，年龄、AFP 水平、肿瘤直径和数目、术中输血、手术切缘、肿瘤包膜以及微血管侵犯 (MVI) 对复发的影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；而性别 ($P = 0.228$)、乙肝表面抗原 ($P = 0.071$)、Child-Pugh 分级 ($P = 0.199$)、Edmondson-Steiner 分级 ($P = 0.423$) 和镜下肝硬化 ($P = 0.401$) 差异均无统计学意义 (见表 2)。

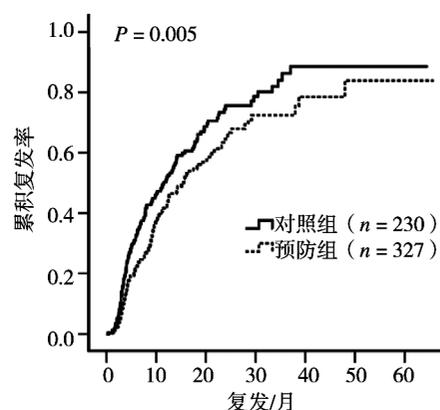


图 1 术后行预防性介入治疗组与未行预防性介入治疗组累积复发的比较

将单因素分析有统计学差异的变量进一步多因素分析，年龄 ≤ 50 岁 ($HR: 1.44, P = 0.002$)、AFP > 20 ng/ml ($HR: 1.43, P = 0.005$)、肿瘤直径 > 5 cm ($HR: 1.84, P < 0.001$)、手术切缘 ≥ 1 cm ($HR: 0.63, P = 0.007$)、MVI 阳性 ($HR: 1.78, P < 0.001$) 和预防

表 2 COX 比例风险模型分析

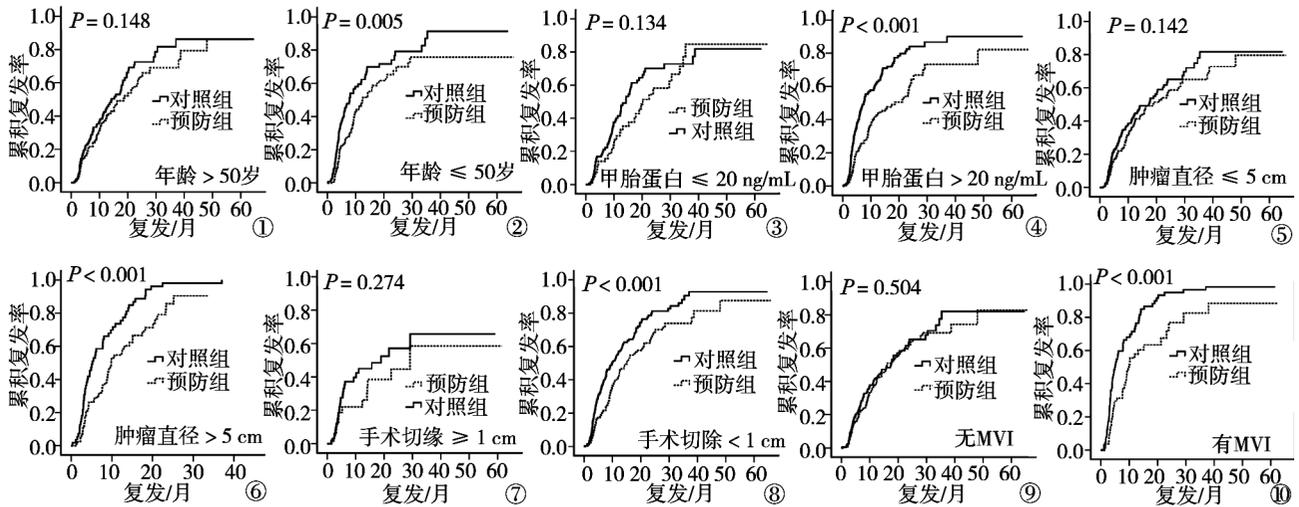
参数	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄 (≤ 50 岁 / > 50 岁)	1.31	1.04~1.64	0.021	1.44	1.14~1.82	0.002
性别 (男/女)	1.25	0.87~1.81	0.228			
乙肝表面抗原 (阳性/阴性)	1.38	0.97~1.96	0.071			
甲胎蛋白 (ng/ml, $> 20/\leq 20$)	1.35	1.06~1.72	0.016	1.43	1.11~1.83	0.005
Child-Pugh 分级 (B/A)	0.75	0.48~1.17	0.199			
肿瘤直径 (> 5 cm / ≤ 5 cm)	2.26	1.78~2.88	< 0.001	1.84	1.42~2.38	< 0.001
肿瘤数目 (多发/单发)	1.52	1.20~1.92	< 0.001			
术中输血 (是/否)	1.63	1.21~2.19	0.001			
手术切缘 (≥ 1 cm / < 1 cm)	0.68	0.49~0.95	0.023	0.63	0.45~0.88	0.007
肿瘤包膜 (有/无)	0.72	0.57~0.91	0.005			
微血管癌栓 (有/无)	2.10	1.65~2.67	< 0.001	1.78	1.37~2.32	< 0.001
Edmondson-Steiner 分级 (3~4/1~2)	1.13	0.84~1.54	0.423			
镜下肝硬化 (有/无)	0.91	0.72~1.14	0.401			
预防性介入 (有/无)	0.73	0.58~0.91	0.005	0.72	0.57~0.90	0.005

性 TACE ($HR: 0.72, P = 0.005$) 是影响肝癌术后复发的独立危险因素 (见表 2)。

2.3 多因素分析有意义的变量按是否接受预防性 TACE 进行分层分析

按年龄 (≤ 50 岁/ > 50 岁)、AFP 水平 (> 20 / ≤ 20 ng/ml)、肿瘤直径 (> 5 cm/ ≤ 5 cm)、手术切缘 (≥ 1 cm/ < 1 cm) 和 MVI(有/无)进一步分层分析显示,在年龄 ≤ 50 岁、AFP 水平 > 20 ng/ml、肿瘤直径 > 5 cm、手术切缘 < 1 cm 以及 MVI 阳性的亚组中,预防性 TACE 较未预防性 TACE 降低了肝癌术

后的复发率,且均存在统计学差异 (P 值分别为: $0.005, < 0.001, < 0.001, < 0.001$ 和 < 0.001);而年龄 ≥ 50 岁、AFP ≤ 20 ng/ml、肿瘤直径 ≤ 5 cm、手术切缘 ≥ 1 cm 以及 MVI 阴性的亚组中,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)(见图 2)。



①②年龄 > 50 岁/年龄 ≤ 50 岁;③④AFP ≤ 20 ng/ml/AFP > 20 ng/ml;⑤⑥肿瘤直径 ≤ 5 cm/肿瘤直径 > 5 cm;⑦⑧手术切缘 ≥ 1 cm/手术切缘 < 1 cm;⑨⑩无 MVI/有 MVI

注:预防组为介入组,对照组为未施介入组

图 2 经 Cox 比例风险回归模型分析,有意义的变量按是否行预防性 TACE 进一步分层分析

3 讨论

3.1 预防性 TACE 目前存在的不同意见和本研究结果

根据 AASLD 指南,TACE 为肝癌的非根治手段,对于不能手术切除以及不适合经皮消融术的进展期肝癌患者,可延长生存期和达到病灶缩小后切除可能^[10]。多数学者认为合并术后复发高危因素如大肝癌、多结节及脉管侵犯等,TACE 有助于降低 1 年内的复发率^[2-4];也有意见认为术后 TACE 并没有预防复发的作用,甚至可促进肿瘤的复发^[5]。本研究在一组大样本的队列基础上,根据 Cox 比例风险模型分析得出影响肝癌术后复发的 5 个独立危险因素,并将其按是否行术后预防性 TACE 治疗进行分层分析,以明确哪些患者可能受益于术后预防性应用 TACE。

本研究表明,在肝癌切除术后 2 个月内行预防性 TACE 术可降低总体复发率。进一步分层分析发现,对于年龄 ≤ 50 岁、AFP 水平 > 20 ng/ml、肿瘤直径 > 5 cm、手术切缘 < 1 cm 以及镜下 MVI 阳性的患者,预防性 TACE 显著降低肝癌术后的复发率;反之,预防性 TACE 未能降低肝癌术后的复发

率。上述影响因素均体现了肿瘤复发的多因素综合作用特性;而针对肿瘤复发的危险因素进行预防性 TACE,可减少这部分患者的复发。

3.2 年龄对肿瘤复发的影响

关于年龄对肝癌切除术后复发和预后的报道较少。Takeishi 等^[11]报道,年轻的肝癌患者虽肝功能较好,但相比于老年患者,其肿瘤进展较快、肿瘤直径更大以及存在更多的门脉侵犯的可能性,手术时可能更需要解剖性切除。年轻肝癌患者可能伴有更多的肿瘤侵袭性因素,我们的结果间接地印证了上述研究结果:对于年龄 > 50 岁的患者,术后进行预防性 TACE 抗复发效果不显著,而对于年龄 ≤ 50 岁的肝癌患者,有利于降低术后复发率。

3.3 AFP 对肿瘤复发的影响

作为经典的肝癌诊断标志物,AFP 长期以来用于肝癌的诊断和预后评估;近年来还用于进展期肝癌患者的 TACE 疗效预测,经 TACE 治疗后 AFP 下降速度快提示较好的预后^[12]。Tangkijvanich 等^[13]对 309 例经病理证实的肝癌患者分析发现,AFP 水平与原发肿瘤直径、胆道侵犯、弥漫性肿瘤以及门静脉癌栓形成有关。所以高 AFP 水平可能为肿瘤生物

恶性程度高的结果,对于术前 AFP 阳性的肝癌患者,术后有必要行预防性 TACE,阴性者可不考虑。

3.4 肿瘤大小和切缘对复发的影响

肿瘤的大小对复发的影响是很多文献支持的,但切缘存在一定的争议^[14-15]。总体而言,足够的手术切缘(≥ 1 cm 或 2 cm)对于降低肝内复发是有益的,因为肿瘤对周围肝组织可能存在不能肉眼识别的侵犯,尤其对于无包膜或包膜不完整、肿瘤直径较大者。术后预防性 TACE 有助于控制甚至消灭肝内瘤灶残留。我们的研究结果提示,对于肿瘤直径 > 5 cm 和手术切缘 < 1 cm 的肝癌患者,术后常规预防性 TACE 可降低肿瘤复发;而对于肿瘤直径 ≤ 5 cm 和手术切缘 ≥ 1 cm 的肝癌患者,术后是否行预防性 TACE 对降低复发差异无统计学意义。

3.5 MVI 对复发的影响

MVI 只有在术后行组织学检查才能明确,但这不影响其对肝癌复发预测的作用。MVI 是预测肝内早期转移和预后的较好指标^[16],有些研究认为其对复发的预测作用甚至超过以肿瘤大小、数目为主的分期标准,如 Milan 标准^[17]。对于术后组织学检查为 MVI 阳性者应,应加强术后监测和进行必要的术后辅助治疗,这也是今后研究肝癌术后抗复发的一个重要指标。我们的结果可以为 MVI 阳性的患者抗复发提供一些参考,那就是这部分患者术后行预防性 TACE 术,可降低肿瘤的复发率,MVI 阴性者可不进行 TACE 术。

总之,本研究提示术后行预防性 TACE 对于延缓复发有一定临床价值。对于肿瘤复发危险因素低的患者,不宜盲目扩大应用范围,应严格掌握好适应证,对于保护肝功能、维持患者良好的生活质量、减轻患者经济负担具有重要的临床意义。

[参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69 - 90.

[2] Xia Y, Qiu Y, Li J, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 3137 - 3144.

[3] Xi T, Lai EC, Min AR, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma: a non - randomized comparative study [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59: 1198 - 1203.

[4] Choi JW, Park JY, Ahn SH, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after curative surgical resection [J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32: 564 - 569.

[5] Kim do Y, Ahn SH, Kim SU, et al. Adjuvant hepatic arterial infusional chemotherapy with 5 - fluorouracil and cisplatin after curative resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2011, 81: 184 - 191.

[6] 肖运平, 肖恩华. 介入治疗在防治肝癌术后复发中的作用及进展[J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17: 831 - 834.

[7] 奚 韬, 闫振林, 王 葵, 等. 术后经导管动脉化疗栓塞对不同病理特征肝癌的抗复发作用[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45: 587 - 590.

[8] Wang K, Liu J, Yan ZL, et al. Overexpression of aspartyl - (asparaginyl) - beta - hydroxylase in hepatocellular carcinoma is associated with worse surgical outcome [J]. *Hepatology*, 2010, 52: 164 - 173.

[9] Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48 900 necropsies [J]. *Cancer*, 1954, 7: 462 - 503.

[10] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2005, 42: 1208 - 1236.

[11] Takeishi K, Shirabe K, Muto J, et al. Clinicopathological features and outcomes of young patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *World J Surg*, 2011, 35: 1063 - 1071.

[12] Kim BK, Ahn SH, Seong JS, et al. Early α -fetoprotein response as a predictor for clinical outcome after localized concurrent chemoradiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2011, 31: 369 - 376.

[13] Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha - fetoprotein levels [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2000, 31: 302 - 308.

[14] Jeng KS, Jeng WJ, Sheen IS, et al. Is less than 5 mm as the narrowest surgical margin width in central resections of hepatocellular carcinoma justified [J]. *Am J Surg*, 2013, 206: 64 - 71.

[15] Tang YH, Wen TF, Chen X. Resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59: 1393 - 1397.

[16] Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 1375 - 1382.

[17] Lim KC, Chow PK, Allen JC, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria [J]. *Ann Surg*, 2011, 254: 108 - 113.

(收稿日期:2014-07-09)

(本文编辑:俞瑞纲)