

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

影响肝细胞癌切除术后早期复发及生存的危险因素分析

江 旭, 李 慧, 刘 航, 杨继金, 刘敬禹, 施一翔, 杨朝爱, 王卫星, 陈文会

【摘要】 目的 分析肝细胞癌切除术后 3 个月内复发的相关危险因素,以及影响肝切除术后生存的危险因素。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月 1 日至 2014 年 3 月 31 日收治的原发性肝细胞癌切除术后 3 个月内行 cTACE 的 257 例患者的临床资料,根据 DSA 结果(部分不明确的采用碘油 CT)将其分为复发组和非复发组,进行单因素分析和多因素分析,比较患者的临床、病理资料与肝癌切除术后 3 个月内复发的关系。随访患者的生存时间,比较患者的临床资料与术后生存的关系。**结果** ①257 例患者中 150 例(58.4%)发现肝内有活性复发灶(复发组),107 例(41.6%)未发现肿瘤的存在(非复发组)。②子灶、包膜是术后残留的独立危险因素。③肿瘤最大径、Edmondson 分级、脉管癌栓是影响生存的独立危险因素。④肝癌术后 3 个月内复发的患者中位生存时间较无复发组明显缩短(39 个月比 93 个月)。**结论** 肝癌切除术后 3 个月复发与卫星子灶、肿瘤包膜相关。肝癌切除术后患者的生存与肿瘤最大径、Edmondson 分级、脉管癌栓有关。肝癌术后 3 个月内复发的患者中位生存时间较无复发组明显缩短。

【关键词】 肝细胞癌;复发,术后;危险因素;经动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-03-0215-08

The risk factors affecting early recurrence and survival after surgical resection of hepatocellular carcinoma JIANG Xu, LI Hui, LIU Hang, YANG Jijin, LIU Jingyu, SHI Yixiang, YANG Chaoai, WANG Weixing, CHEN Wenhui. Department of Interventional Radiology, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: YANG Jijin, E-mail: jijinyang@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors that affect the early recurrence (recurrence occurring within 3 months after surgical resection) of hepatocellular carcinoma (HCC), and to discuss the risk factors influencing the survival after hepatectomy. **Methods** The clinical data of 257 HCC patients, who were admitted to authors' hospital during the period from January 1, 2007 to March 31, 2014 to receive cTACE within 3 months after surgical resection of hepatocellular carcinoma, were retrospectively analyzed. According to DSA findings (lipiodol CT scan was performed in part of patients with undetermined diagnosis), the patients were divided into recurrence group and non-recurrence group. By using univariate analysis and multiple logistic regression analysis, the correlation of the clinical and pathological data with the early recurrence was analyzed. The patients were followed up, the survival time was recorded. The relationship between patient's clinical data and postoperative survival was evaluated. **Results** ① Of the 257 patients, early recurrence was detected in 150 patients (58.4%, recurrence group) and no recurrence was observed in 107 patients (41.6%, non-recurrence group). ② The presence of satellite nodules and the integrity of tumor encapsulation were two independent factors associated with the postoperative residual lesions. ③ The maximum diameter of the tumor, Edmondson grade and the vascular cancer thrombus were the independent risk factors affecting survival. ④ The median survival time of patients in recurrence group was markedly shortened than that of patients in non-recurrence group (39 months vs. 93 months). **Conclusion** The early recurrence

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.03.006

基金项目:国家临床重点专科军队建设项目

作者单位:200433 上海 第二军医大学附属长海医院介入治疗科

通信作者:杨继金 E-mail: jijinyang@sina.com

(within 3 months after resection) of hepatocellular carcinoma is associated with the presence of satellite nodules and the integrity of tumor encapsulation. The survival of patients after hepatectomy is related to the maximum diameter of the tumor, Edmondson grade and the vascular cancer thrombus. The median survival time in patients having early recurrence is significantly shortened than that in patients having no early recurrence.(J Intervent Radiol, 2018, 27: 215-222)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; recurrence, postoperative; risk factor; transcatheter arterial chemoembolization

目前手术治疗仍是被广泛接受的肝癌根治的方法,然而 70%~80% 的患者在切除术后 5 年内复发^[1-2]。这些患者除了接受手术治疗外,还需进行其它辅助治疗。有人认为从肝切除术到肿瘤复发的时间长短会影响患者的生存,术后越早发生复发的,预后越差^[3]。术后 3 个月内肝脏即出现活性灶,被认为是术后残留^[4],与微血管浸润,肝内残存未成瘤的肿瘤细胞有关。肝癌患者切除术后是否行放化疗、TACE 或靶向治疗,往往取决于手术医师,而非指南。本研究所有的病例资料均来源于介入科,大多数患者都是经由其手术医师嘱咐才行 TACE 术,因此这些患者通常被外科医师认为具有“高危”复发因素,但究竟哪些危险因素导致了患者短期内复发并直接威胁了患者的生存无从得知。因此本研究旨在通过研究分析,了解哪些危险因素导致了肝癌术后 3 个月内即发生复发,以及哪些危险因素与患者的生存相关。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2007 年 1 月 1 日至 2014 年 3 月 31 日上海市长海医院介入科共收治的原发性肝细胞癌切除术后首次行 cTACE 的患者 481 例,所有患者术后病理均证实为肝细胞肝癌。切除术后 3 个月内行 cTACE 的共有 272 例,其中在长海医院手术的 103 例,在东方肝胆外科医院手术的 129 例,在其他医院手术的 40 例。收集其临床资料,剔除临床资料不完整的 15 例,共 257 例患者资料纳入本研究。

1.2 术后复发的定义

①肝癌切除术后 3 个月内行增强 CT 或增强 MRI 检查发现肝内活性病灶并且经 DSA 造影证实;②术后 3 个月内行 DSA 造影见明确的肿瘤染色;③术后 3 个月内行 DSA 造影,术中肿瘤染色不明显或不典型,术后 1 个月内碘油 CT 见明确碘油沉积的病例均被定义为复发。

1.3 统计学方法

计量资料服从正态分布的用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,不服从正态分布的采用中位数(四分位数)进行统计描述。

复发危险因素的单因素分析:计数资料之间比较采用 χ^2 检验,等级资料之间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。复发危险因素的多因素分析:将单因素分析中 $P<0.3$ 的变量作为候选变量,进行 Logistic 回归,变量筛选方法为:向前法,变量纳入标准为 0.05,剔除标准为 0.10。

生存危险因素单因素分析:Log-rank 检验,生存多因素分析:COX 回归模型,将单因素分析 $P<0.3$ 的变量作为候选变量进行 COX 回归模型分析,变量筛选采用向前法,变量纳入标准为 0.05,剔除标准为 0.10。生存曲线采用 Kaplan-Meier 曲线。

应用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。

2 结果

2.1 分组

根据 cTACE 术中 DSA 结果(部分不明确的采用碘油 CT)将肝癌切除术后 3 月内行 cTACE 的 257 例患者分为复发组和非复发组,中有 150 例(58.4%)发现肝内有活性病灶(复发组),有 107 例(41.6%)未发现肿瘤的存在(非复发组)。

2.2 肝癌切除术后 3 个月内复发的危险因素

2.2.1 因素分析 两组患者在性别、年龄、位置、肿瘤最大径、个数、肝炎病史(年)、吸烟、饮酒、家族史、肿瘤破裂、手术方式、肝门阻断时间、切缘、术中出血量、肿瘤包膜是否完整、结节型肝硬化、Edmondson 分级、脉管癌栓等方面的差异均无统计学意义,但有无子灶、包膜是否完整在两组间分布的差异具有统计学意义。见表 1。

2.2.2 二元分析效果 将单因素分析 $P<0.3$ 的变量(肿瘤最大径、家族史、手术方式、切缘距离、术中出血量、子灶、包膜、脉管癌栓)作为候选变量进行非条件二元 Logistic 回归模型分析。见表 2。

表 1 复发组与非复发组临床和术后病理情况的比较

临床和病理因素	总例数 (n=257)	残留例数 (n=150)	统计量	P 值
性别				
男	227	132(58.1)	0.037 [#]	0.847
女	30	18(60.0)		
年龄/岁				
<45	77	51(66.2)	-0.950 [*]	0.342
45~	93	50(53.8)		
55~	68	35(51.5)		
65~	19	14(73.7)		
肿瘤位置				
右前	79	46(58.2)	2.750 [#]	0.738
右后	110	66(60.0)		
左内	25	12(48.0)		
左外	29	16(55.2)		
尾状叶	5 [*]	3		
左+右	9 [*]	7		
肿瘤最大径/cm				
<5	100	55(55.0)	-1.198 [*]	0.231
5~	112	65(58.0)		
10~	45	30(66.7)		
肿瘤个数				
1	221	127(57.5)	-0.865 [*]	0.387
2	26	14(53.8)		
3	3 [*]	2		
4~	7 [*]	7		
肝炎病史/年				
<5	77	50(64.9)	-0.679 [*]	0.497
5~	32	18(56.3)		
10~	81	41(50.6)		
20~	67	41(61.2)		
吸烟				
无	152	87(57.2)	0.195 [#]	0.659
有	105	63(60.0)		
饮酒				
无	160	94(58.8)	0.026 [#]	0.872
有	97	56(57.7)		
家族史				
无	218	124(56.9)	1.304 [#]	0.254
有	39	26(66.7)		
肿瘤破裂史				
无	238	140(58.8)	0.278 [#]	0.598
有	19	10(52.6)		
手术方式				
解剖	42	28(66.7)	1.424 [#]	0.233
非解剖	215	122(67.0)		
肝门阻断时间/min				
<5	44	27(61.4)	-0.597 [*]	0.551
5~	43	27(62.8)		
10~	113	63(55.8)		
20~	57	33(57.9)		
切缘距离/cm				
2~	59	38(64.4)	-1.085 [*]	0.278
1~	107	63(58.9)		
0.5~	30	14(46.7)		
<0.5	61	35(57.4)		

(续表 1)

临床和病理因素	总例数 (n=257)	残留例数 (n=150)	统计量	P 值
术中出血量/mL				
<300	106	57(53.8)	-1.247 [*]	0.212
300~	76	45(59.2)		
500~	55	37(67.3)		
1 000~	16	9(56.3)		
2 000~	4 [*]	2		
子灶				
无	182	98(53.8)	5.242 [#]	0.022
有	75	52(69.3)		
包膜				
完整	38	15(39.5)	0.910 [#]	0.010
不完整	219	135(61.6)		
结节性肝硬化				
无	104	57(54.8)	0.910 [#]	0.340
有	153	93(60.8)		
Edmondson 分级				
≤1	8 [*]	4	-0.396 [*]	0.692
≤2	62	39(62.9)		
≤3	174	99(56.9)		
≤4	13	8(61.5)		
脉管癌栓				
无	186	103(55.4)	2.476 [#]	0.116
有	71	47(66.2)		

[#] 卡方检验,统计量为卡方值; *Wilcoxon 秩和检验,统计量为 Z 值

* 总例数不足 10 例者不计百分率

表 2 术后残留危险因素的非条件二元 Logistic 回归分析结果

危险因素	回归系数	标准误	P 值	OR(95%CI)
子灶	0.591	0.295	0.045	1.806(1.013,3.4218)
包膜	0.822	0.364	0.024	2.276(1.116,4.641)
常数项	-1.347	0.682	0.048	

结果显示子灶 OR=1.806(95%CI:1.013,3.422)、包膜 OR=2.276(95%CI:1.116,4.641)是术后残留的危险因素

2.3 肝癌切除术后 3 个月内复发的生存分析

2.3.1 时间节点 将肝切除术的时间作为起点,第 1 例患者为 2006 年 10 月 26 日行肝癌切除术,死亡作为终点事件,截止时间为 2016 年 4 月 30 日,其中有 47 例失访,失访率为 18.3%,将这些患者末次出院时间作为失访时间,并将结局记作删失。中位随访时间为 29 个月,截尾数据构成比为 50.2%。

2.3.2 单因素分析 提示性别、年龄、病灶位置、病灶个数、肝炎病史(年)、吸烟、饮酒、家族史、肿瘤破裂、手术方式、肝门阻断时间、术中出血量、肿瘤包膜是否完整、结节型肝硬化等方面的差异均无统计学意义,但肿瘤最大径($P=0.01$)、切缘($P=0.024$)、脉管癌栓($P<0.001$)差异有显著统计学意义。

2.3.3 将单因素分析 $P<0.3$ 的变量作为候选变量(肿瘤最大径、肝炎病史、肿瘤破裂史、切缘距离、子灶、包膜、Edmondson 分级、脉管癌栓)进行 Cox 回归

表 3 各组生存时间描述及比较

临床和病理因素	样本量/n	中位生存时间/月	χ^2 值	P 值
性别				
男	227	53	0.374	0.541
女	30	72		
年龄/岁				
<45	77	42	3.581	0.310
45~	93	46		
55~	68	58		
65~	19			
肿瘤位置				
右前	79	58	5.179	0.394
右后	110	46		
左内	25	72		
左外	29	53		
尾状叶	5			
左+右	9	17		
肿瘤最大径/cm				
<5	100	86	9.256	0.010
5~	112	53		
10~	45	30		
肿瘤个数				
1	221	58	3.236	0.357
2	26	38		
3	3	28		
4~	7	53		
肝炎病史/年				
<5	77	93	5.702	0.127
5~	32	37		
10~	81	58		
20~	67	41		
吸烟				
无	152	45	0.941	0.332
有	105	58		
饮酒				
无	160	53	0.007	0.931
有	97	55		
家族史				
无	218	53	0.752	0.386
有	39			
肿瘤破裂史				
无	238	55	3.450	0.063
有	19	30		
手术方式				
肝叶	42	72	0.006	0.936
挖除	215	51		
肝门阻断时间/min				
<5	44	64	1.884	0.597
5~	43	58		
10~	113	54		
20~	57	40		
切缘距离/cm				
2~	59	40	9.465	0.024
1~	107	86		
0.5~	30			
<0.5	61	30		

下接

(续表 3)

临床和病理因素	样本量/n	中位生存时间/月	χ^2 值	P 值
术中出血量/mL				
<300	106	58	5.877	0.209
300~	76	64		
500~	55	31		
1 000~	16	40		
2 000~	4	101		
子灶				
无	182	69	11.572	0.001
有	75	28		
包膜				
完整	38	86	2.401	0.121
不完整	219	51		
结节型肝硬化				
无	104	54	0.137	0.711
有	153	53		
Edmondson 分级				
≤1	8	43	6.922	0.074
≤2	62	93		
≤3	174	42		
≤4	13	35		
脉管癌栓				
无	186	71	22.017	<0.001
有	71	26		

表 4 生存危险因素的 COX 回归模型分析结果

危险因素	回归系数	标准误	P 值	HR(95%CI)
肿瘤最大径	0.257	0.125	0.040	1.293(1.012,1.653)
Edmondson 分级	0.375	0.186	0.044	1.455(1.010,2.097)
脉管癌栓	0.843	0.200	<0.001	2.324(1.570,3.439)

模型分析,变量筛选采用向前条件法,变量纳入标准为 0.05,剔除标准为 0.10。

结果显示肿瘤最大径 HR=1.293(95%CI:1.012, 1.653) $P<0.05$ 、Edmondson 分级 HR=1.455(1.010, 2.097) $P<0.05$ 、脉管癌栓 HR=2.324(1.570,3.439) $P<0.05$ 是影响生存的危险因素。见图 1①~1④。

肝癌术后 3 个月内复发的患者中位生存时间较无复发组明显缩短(39 比 93),两组比较(Log-rank 检验)差异有显著统计学意义 $P<0.001$ 。无复发组与有复发组术后 1、2、3、5 年的生存率为 93.9% 比 77.9%、85.5% 比 63.6%、74.1% 比 2.5%、59.8% 比 36.1%。

3 讨论

3.1 肝癌切除术后早期复发危险因素的分析

早期复发是导致肝癌切除术后 1 年内死亡的主要原因^[5],但国内外对于术后 3 个月内即发现肝内活性灶(术后残留)的相关危险因素的报道较少^[4]。本研究搜集了肝癌切除术后 3 个月内行

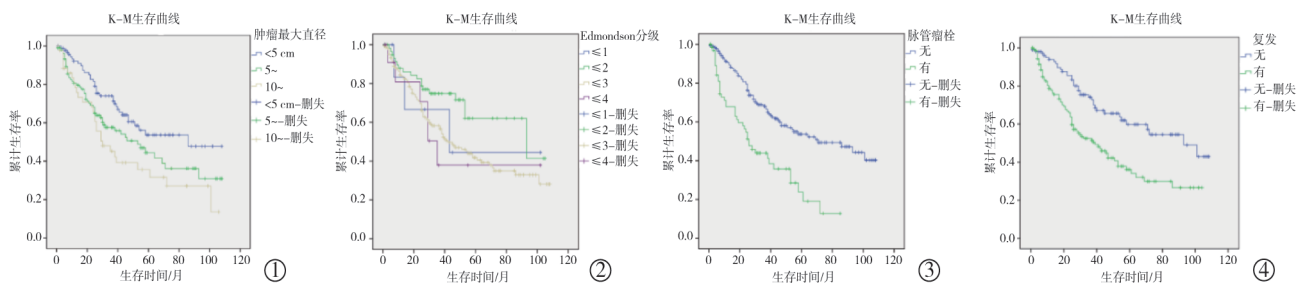


图 1 ①肿瘤最大径各组生存函数比较;②Edmondson 分级各组生存函数比较;③有无脉管瘤栓两组生存函数比较;④术后 3 个月内复发和未复发两组生存函数比较

cTACE 术的患者,通过 DSA 检查及碘油 CT 检查判断肝内有无复发病灶,从而对患者的一般情况、肿瘤特征、手术情况、术后病理等方面进行单因素分析,分析发现病灶周围有无子灶及肿瘤包膜是否完整是肝癌术后肝内即出现活性复发、残留病灶的危险因素。再经 Logistic 多因素分析仍仅认为病灶周围有无子灶,以及肿瘤的包膜是否完整是肝癌切除术后 3 个月内复发的危险因素。

肝内复发通常有 2 种形式:①肝内转移(IM, intrahepatic metastasis),多源自原发肿瘤的癌细胞在肝切除术前或肝切除术中通过门静脉扩散到残余的肝脏,是肝癌术早期复发的主要原因。②多中心性复发(multicentric occurrence, MO)则是因为慢性活动性肝炎或由病毒、乙醇、毒素或其他 HCC 危险因素引起的肝硬化所产生的新发病灶,是术后晚期复发的主要原因^[6]。一个与肿瘤的病理因素有关,一个则与残余肝脏的肝硬化背景有关。卫星子灶位于相对较大的肝癌结节周围,与血管浸润不同,肿瘤细胞已成团生长,可为单发,也可为多发,也是早期 IM 的一种表现形式,往往提示肿瘤分化程度较差,具有较强的侵袭性和浸润性,可通过血源性播散;它与分化相对良好的 MO 在基因学上表现不同,预后也较 MO 差^[7-8]。本研究发现子灶是术后 3 个月内复发的独立危险因素,无子灶组的早期复发率为 53.8%,有子灶的复发率为 69.3%,两组的复发率差异有统计学意义($P < 0.05$),有子灶的患者较无子灶的患者发生早期复发的风险增加 1.806 倍。考虑与其原发肿瘤具有浸润性及成瘤性的特征有关。

本研究通过多因素分析还认为肿瘤包膜是否完整是肝癌切除术后 3 个月内复发的独立危险因素。肝癌的包膜并不是真正意义上的结缔组织所构成的真性包膜,而是由于肿瘤膨胀性生长,周围组织受压后缺血性坏死,使得细胞外基质产生增多,由此而被定义的含有胶原成分的透明纤维层^[9]。但是肿瘤是否有包膜并不与肿瘤的直径大小相关,有

研究发现小肝癌也可有包膜^[10],并且当肿瘤直径接近 5 cm 时,有包膜的概率反而降低。一宗有关于 154 例肝细胞肝癌包膜的病理学研究表明:与无包膜相比,肿瘤包膜的存在使得肿瘤细胞向血管渗透和肝脏直接浸润的发生率降低,肿瘤周围微卫星灶也明显减少;肝癌包膜的比例并没有随着肿瘤直径的增加而改变;肝癌包膜与肝硬化的程度及肿瘤性基质丰富程度无关^[11]。肿瘤的包膜可能对局部抑制肿瘤细胞的生长起重要作用。有研究表明对于直径超过 5 cm 的大肝癌来说,包膜完整是一个重要的保护因子^[10,12]。本研究并未将有包膜和无包膜进行分组,而是根据包膜是否完整分组,并将无包膜的病例也归为包膜不完整组,主要是因为肝包膜的存在使得瘤内压力增高,而瘤内压力又与门脉浸润及肝内直接浸润相关^[13],一旦肿瘤细胞突破肝包膜将具有更强的侵袭性,与肿瘤早期复发相关性更大。通过本研究也说明包膜完整组的早期复发率为 39.5%,而不完整组的复发率高达 61.6%,包膜不完整的患者较包膜完整的患者发生早期复发的风险增加 2.276 倍。

上述 2 个与肝癌术后 3 个月内复发相关危险因素均提示超早期复发与原发肿瘤具有向肝内直接浸润生长的能力有关。如能早期发现并在术前充分考虑其影响选择合适的手术方式非常重要。较大的子灶,术前通过影像学检查就能发现,但与现有的影像学检查方法有关,MR 的检查准确率相对较高,肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠的使用可更好地提高 MR 诊断的准确率和灵敏度^[14]。此外 MR 检查还可清晰地显示肝肿瘤的包膜(肿瘤周边 T1WI 呈低信号环,延迟增强扫描呈高信号环)^[15]。Nakanishi 等^[16]研究认为 MR 弥散加权成像检查可预测肝癌的组织学分化程度和早期复发。此外,经充分评估,对于术前或术中发现有子灶或包膜不完整危险因素的患者,应选择合适的手术方式,以减少术后早期复发的风险。对于肝细胞肝癌,外科手术切除分

为解剖切除(包括肝段、肝叶和半肝切除)和非解剖切除,往往取决于肿瘤的部位、大小和个数。有研究发现解剖性切除对于无边界型肝癌结节(结节外生型,融合多结节型,血管浸润型)更能体现生存获益^[17],因此对于具有子灶危险因素及无肿瘤包膜或包膜不完整的患者也应尽量选择解剖性切除,对于无法行解剖切除的也应保证至少 2 cm 的安全切缘^[18]。对于无良好肝功储备的患者,必要时可考虑行肝动脉栓塞联合门静脉栓塞^[19-20],一方面可控制局部肿瘤的生长,另一方面可使正常部位的肝脏组织代偿性的增大,然后再行解剖性切除。

3.2 影响肝癌切除术后生存的危险因素分析

在肝功储备良好的情况下,肿瘤直径小于 5 cm 并且没有宏观可见的血管浸润的孤立性肝细胞肝癌被认为是肝切除术的最佳适应证^[21]。肿瘤直径超过 5 cm 与肝切除术后复发密切,IM 和门静脉浸润发生率较高,是肝癌术后 1 年内死亡的危险因素之一^[5]。而本研究中直径小于 5 cm 的病例仅占 38.9%,但大多为孤立病灶,单个病灶占 86%。单个病灶也许是这组患者中占绝大多数比例的肿瘤直径大于 5 cm 的患者接受根治性切除手术的主要原因。在进行生存分析时不论单因素分析还是多因素分析肿瘤最大径都是具有统计学意义的相关危险因素,最大径小于 5 cm 的中位生存时间最长,达 86 个月,肿瘤最大径 5~10 cm 的中位生存时间较小于 5 cm 的明显缩短近 3 年,仅为 53 个月,而直径大于 10 cm 的大肝癌生存时间更短,中位生存时间为 30 个月。本研究在行术后 3 个月内复发危险因素的分析研究时无论单因素分析还是多因素分析,都无统计学意义,考虑与这组患者病灶较大,外科医师在选择这部分患者手术时较为慎重,大多会选择肿瘤边界清楚的,且手术时尽量完整的切除整个病灶有关,使得这部分患者在术后早期通常不会立即出现复发,但却在后期影响患者的生存。

目前 Edmondson 分级法是众所接受的肝细胞癌的病理学分级法,从 I 级到 IV 级癌细胞的分化程度逐渐变差。本研究 257 例患者中 I 级的仅为 8 例, I ~ II 级的 62 例, II ~ III 级的 174 例, III ~ IV 级的 13 例。在单因素分析中 Edmondson 分级无意义,而在多因素分析中认为是生存相关的危险因素,这种情况较为少见,但从生存曲线中可以看出除去病例数相对较少的 I 级的和 III ~ IV 级的曲线,病例数集中的 I ~ II 级(绿色)、II ~ III 级(黄色)曲线表现出明显的生存差异, I ~ II 级组患者的中位

生存时间达 93 个月,较 II ~ III 级组的中位生存时间 42 个月明显延长。因此认为 Edmondson 分级与肝切除术后生存相关,Edmondson 分级越高的患者死亡的风险越大,每增加一个等级,死亡的风险增加 1.455 倍。

血管浸润,无论是大血管还是微血管浸润,都是肿瘤具有侵袭性生物学行为的表达方式。当大血管被浸润时,多数患者已失去手术指征。本研究中所指的脉管癌栓,不仅包括微血管的癌栓,还包括小部分微胆管癌栓,以及 23 例肝切除术中行门脉取栓的患者。本研究无脉管癌栓的患者的中位生存达到 71 个月,而有脉管癌栓患者的中位生存仅有 26 个月。有研究认为宏观血管存在浸润是肝切除术后预后不良的有力预测因素,中位复发时间为 6.7 个月,较无大血管浸润的复发时间缩短了约 3/4^[22]。但也有研究认为外科手术结合门脉、肝静脉、下腔静脉癌栓的放疗可将大血管受侵的患者的 5 年无疾病生存率提高到 18%,5 年生存率提高到 38%^[23]。此外,Hou 等^[24]研究认为微血管癌栓也是影响二次肝肿瘤切除术后预后不良的危险因素,如无微癌栓的存在,患者复发后接受二次肝切除术后仍能获得很好的生存。Kim 等^[25]就有无微胆管癌栓与肝癌术后生存做了相关研究,发现无微胆管癌栓组的 3 年总生存率较有微胆管癌栓组明显提高 84.4% 比 42.3%。由此可见不管是微癌栓还是宏观可见的癌栓存在,是血管内还是胆管内出现癌栓,都直接影响肝癌切除术后患者的生存。本研究认为脉管受浸润与否的两组患者的生存有非常显著的差异 $P < 0.001$,在 COX 回归模型分析出的 3 个生存相关的危险因素中也是最强烈的预测因子,有脉管癌栓的患者死亡发生的风险是无脉管癌栓的 2.324 倍。

当存在上述风险的情况时,通常说明需要同时结合其他辅助治疗,而不仅仅是肝切除^[8]。分子靶向药物索拉非尼可显著抑制 MAP 激酶级联中 Raf 的丝氨酸/苏氨酸激酶,并抑制血管生长,可抑制因子受体如血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子受体的酪氨酸激酶,因此可防止肿瘤增殖的同时抑制血管生成,目前主要用于不可切除的晚期肝癌患者^[26-27],从其药物作用机制来说,它对于肿瘤的复发应该具有一定的预防作用,且已有动物实验证实^[28]。

本研究所选择的患者具有选择性偏倚,并非一个时间段所有肝切除术后患者,而是外科医师认为患者具有一种或多种高危复发风险才行 cTACE 的。肝切除术后仅 3 个月内复发率就高达 58.4%,说

明外科医师对于主观判断患者术后短期内是否有肝内复发的风险还是较为准确的。本研究发现肝切除术后 3 个月内复发的患者中位生存达 39 个月,而 3 个月内未发现复发的中位生存达 93 个月,两者存在显著的差异 $P < 0.001$,说明术后 3 个月内是否复发对于患者的生存是有影响的。

TACE 对于不能手术切除的巨块状或多灶性肝癌被认为是可接受的有效治疗方法^[29-30]。肝癌切除术前是否需要先行 TACE 治疗看法不一^[31-33],有研究认为对于可切除的小肝癌术前行 TACE 不能改善其生存和复发,反而会增加肿瘤复发的风险^[34]。肝癌切除术后行 TACE 是否能改善肝癌患者的预后也存在争议^[35-36],但有研究发现对于有微血管浸润或卫星结节的高复发风险患者,术后辅助性 TACE 是可以改善术后无病生存率的,而对于没有上述风险的则不能改善其生存^[35,37]。也有研究认为 cTACE 可减少术后 2 年内因为肝内转移所导致的复发风险^[38]。本研究主要通过 cTACE 术中 DSA 造影和术后碘油 CT 诊断术后残留,但同时术中注射了化疗药物和碘化油,起到化疗栓塞的治疗作用。由于无对照,本研究未对 cTACE 是否对这些外科医师眼中的高危患者的生存有影响作进一步的分析。但有研究分析发现肝切除术后 6 个月内发生复发的患者的 3 年生存率为 15%、5 年生存率为 0^[39]。而本组患者虽然在术后 3 个月内就发生了复发,但术后 1 年的生存率为 77.9%、术后 2 年的生存率为 63.6%、术后 3 年生存率 52.5%、术后 5 年的生存率达 36.1%。此外对于 3 个月内未出现复发灶的患者,5 年的生存率达 59.8%,与报道的大宗数据 38%~61%接近^[40],同样的这些患者在外科医师眼里也具有 1、2 种危险因素,但同样获得了很好的生存。这可能与这部分患者在极早期就接受了 TACE 治疗,并且在后期跟进积极有效的治疗有关。

本课题存在的不足:①本课题非前瞻性研究,系回顾性研究。②本课题缺乏肝癌切除术后 3 个月内未行介入治疗的患者进行对照,不能充分解释行 cTACE 对于存在危险因素的肝癌患者无复发生存时间及总生存方面的影响。③未对 cTACE 术后患者所接受的可能影响生存的治疗方法进行分析总结。

综上所述,肝癌周围子灶、肝包膜是否完整是肝癌切除术后 3 个月内复发的独立危险因素,而肿瘤最大径、Edmondson 分级、脉管癌栓与肝切除术后患者生存预后不良的独立危险因素,手术切缘可能与肝切除术后患者的生存有关。对于术前检查或术

中发现病灶周围有小子灶的患者或肝肿瘤包膜不完整的患者,手术应注意保证安全边界,且尽量选择解剖性切除。同时术后应 1~3 个月内尽早检查,常规行辅助性 cTACE,以期早期发现并治疗复发灶。对于存在肿瘤最大径超过 5 cm、Edmondson 分级差、存在脉管癌栓的患者,术后应定期复查,及时采用其它有效的治疗手段,以期改善肝切除术后生存。

[参考文献]

- [1] Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal [J]. *Ann Surg*, 2000, 231: 544-551.
- [2] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *J Hepatol*, 2003, 38: 200-207.
- [3] Yusuke Y, Hisashi I, Ryo M, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 1207-1215.
- [4] Zhang BH, Chen XH, Xin Y, et al. Risk factors for residual tumor after resection of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 1889-1894.
- [5] Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 107.
- [6] 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: 229-235.
- [7] Taniguchi K, Yamada T, Sasaki Y, et al. Genetic and epigenetic characteristics of human multiple hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 1-8.
- [8] Morimoto O, Nagano H, Sakon M, et al. Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas [J]. *J Hepatol*, 2003, 39: 215-221.
- [9] Grigioni WF, D'Errico A, Biagini G, et al. The capsule surrounding primary liver tumors: wherefrom its prognostic significance? [J]. *Int J Cancer*, 1990, 45: 637-643.
- [10] Wu TH, Yu MC, Chen TC, et al. Encapsulation is a significant prognostic factor for better outcome in large hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 105: 85-90.
- [11] Ng IO, Lai EC, Ng MM, et al. Tumor encapsulation in hepatocellular carcinoma. A pathologic study of 189 cases [J]. *Cancer*, 1992, 70: 45-49.
- [12] Lai CS, Ng OL, Ng MT, et al. Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathological features [J]. *Hepatology*, 1990, 11: 815-818.

- [13] Tanaka T, Yamanaka N, Oriyama T, et al. Factors regulating tumor pressure in hepatocellular carcinoma and implications for tumor spread[J]. *Hepatology*, 1997, 26: 283-287.
- [14] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a predictor of outcomes for early-stage HCC[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9: 84-92.
- [15] Lu DS, Siripongsakun S, Kyong LJ, et al. Complete tumor encapsulation on magnetic resonance imaging: a potentially useful imaging biomarker for better survival in solitary large hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19: 283-291.
- [16] Nakanishi M, Chuma M, Hige S, et al. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 1302-1309.
- [17] Ueno S, Kubo F, Sakoda M, et al. Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 15: 493-500.
- [18] Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2007, 245: 36-43.
- [19] Goumard C, Komatsu S, Brustia R, et al. Technical feasibility and safety of laparoscopic right hepatectomy for hepatocellular carcinoma following sequential TACE-PVE: a comparative study[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31: 2340-2349.
- [20] Yoo H, Kim JH, Ko GY, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization only before major hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 1251-1257.
- [21] Tremosini S, Reig M, de Lope CR, et al. Treatment of early hepatocellular carcinoma: towards personalized therapy[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(Suppl 3): S242-S248.
- [22] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 850-855.
- [23] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257: 929-937.
- [24] Hou YF, Wei YG, Yang JY, et al. Microvascular invasion patterns affect survival in hepatocellular carcinoma patients after second hepatectomy[J]. *J Surg Res*, 2015, 200: 82-90.
- [25] Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. Incidental microscopic bile duct tumor thrombi in hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy: a matched study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e450.
- [26] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.
- [27] 姚雪松, 闫东, 曾辉英, 等. TACE联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞肝癌 50 例[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 381-386.
- [28] Zahavi T, Lanton T, Divon MS, et al. Sorafenib treatment during partial hepatectomy reduces tumorigenesis in an inflammation-associated liver cancer model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 4860-4870.
- [29] Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future[J]. *Ann Surg*, 2011, 253: 453-469.
- [30] 高嵩, 朱旭, 杨仁杰, 等. TACE联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙肝动脉化疗治疗中晚期原发性肝癌[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 377-383.
- [31] Allard MA, Sebah M, Ruiz A, et al. Does pathological response for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation? [J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 83-92.
- [32] Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, et al. A prospective randomized controlled trial of preoperative whole-liver chemolipiodolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57: 1404-1412.
- [33] Zhou Y, Zhang X, Wu L, et al. Meta-analysis: preoperative transcatheter arterial chemoembolization does not improve prognosis of patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 51.
- [34] Ha TY, Hwang S, Lee YJ, et al. Absence of benefit of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with resectable solitary hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 2015, 40: 1-11.
- [35] Sun JJ, Wang K, Zhang CZ, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after R0 hepatectomy improves outcomes of patients who have hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 23: 1344-1351.
- [36] Jiang JH, Guo Z, Lu HF, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma: propensity score analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 4627-4634.
- [37] Liu C, Sun L, Xu J, et al. Clinical efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 100.
- [38] Ueno M, Uchiyama K, Ozawa S, et al. Adjuvant chemolipiodolization reduces early recurrence derived from intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 3624-3631.
- [39] 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: 24-29.
- [40] Morise Z, Kawabe N, Tomishige H, et al. Recent advances in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 14381-14392.

(收稿日期:2017-07-10)

(本文编辑:俞瑞纲)