

## 53例肝细胞癌患者根治性切除术后辅助肝动脉化疗栓塞的生存分析\*

漫彦文 刘剑勇 赵荫农 张志明 袁卫平 向邦德 吴飞翔

**摘要 目的:**探讨肝细胞癌根治性切除术后辅助肝动脉化疗栓塞对无瘤生存率及累积生存率的影响。**方法:**收集53例肝细胞癌根治性切除术后辅助TACE治疗患者和64例单纯行肝细胞癌根治术后患者的临床资料,采用回顾性研究的方法,对其治疗的1、2、3、5年无瘤生存率和累积生存率进行对比分析,从而探讨肝细胞癌根治性切除术后辅助TACE治疗对无瘤生存率及累积生存率的影响。**结果:**术后+TACE组1、2、3、5年的无瘤生存率和累积生存率分别为84.9%、60.4%、39.6%、18.9%和98.1%、86.8%、69.8%、47.2%,单纯手术组1、2、3、5年的无瘤生存率和累积生存率分别为70.3%、43.8%、21.9%、12.5%和87.5%、71.9%、50.0%、31.3%,两组的无瘤生存率和累积生存率差异均有统计学意义。Cox回归结果显示术后+TACE治疗是影响患者无瘤生存率和累积生存率的独立影响因素。**结论:**肝细胞癌根治性切除术后辅助TACE治疗可提高患者的无瘤生存率和累积生存率,术后辅助TACE治疗是影响患者术后无瘤生存率和累积生存率的独立影响因素。

**关键词** 肝细胞癌 根治性切除术 肝动脉化疗栓塞 生存分析

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.17.014

### Survival Analysis of 53 Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization after Radical Resection

Yanwen MAN, Jianyong LIU, Yinnong ZHAO, Zhiming ZHANG, Weiping YUAN, Bangde XIANG, Feixiang WU

Correspondence to: Jianyong LIU; E-mail: ljyljy99@yahoo.com.cn

Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

This work was supported by the Guangxi Key Research Project of Medical Science (zhong200611), the Guangxi Research and Technical Development Program (guikegong0719006-2-5), and the Guangxi Science Fund (guikezi0728196)

**Abstract Objective:** This study investigates the effect of adjuvant trans-catheter arterial chemo-embolization (TACE) treatment after radical resectioning of the hepato-cellular carcinoma (HCC) on disease-free and accumulative survivals. **Methods:** The clinical data of 53 HCC patients who underwent postoperative adjuvant TACE treatment and 64 patients undergoing simple surgery of HCC were collected. The 1-, 2-, 3-, and 5-year disease-free and accumulative survival rates of the patients were retrospectively studied to analyze the effect of auxiliary TACE treatment on disease-free and accumulative survival rates after HCC surgery. **Results:** The 1-, 2-, 3-, and 5-year disease-free and accumulative survival rates in the group with TACE treatment after resection were 84.9%, 60.4%, 39.6%, and 18.9%, and 98.1%, 86.8%, 69.8%, and 47.2% respectively. The disease-free and accumulative survival rates of the group with simple HCC surgery were 70.3%, 43.8%, 21.9%, and 12.5%, and 87.5%, 71.9%, 50.0%, and 31.3%, respectively. The log-rank test for the two groups were statistically different between the two cases. The COX regression equation results showed that the treatment with radical surgery plus adjuvant TACE is an independent factor that affects the disease-free and accumulate survival rates. **Conclusion:** TACE treatment after HCC radical surgery is an independent factor that can improve the disease-free and accumulative survival rates of the patients.

**Keywords** Hepato-cellular carcinoma; Radical resection; TACE; Survival analysis

目前原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)已居我国肿瘤死率的第二位,每年PLC新发病例和死亡病例分别为38万和36万,发病率约为28/10万,死亡率约为26/10万,而在广西,PLC在所有肿瘤死因中排第一位,死亡率约为34/10万。在PLC中以肝细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)多见。目前以HCC

根治性切除术为主的综合治疗是主要的治疗方法。因手术后的复发率仍然很高,并且成为死亡的主要原因。目前HCC根治性切除术后辅助肝动脉化疗栓塞(transcatheter hepaticarterial chemoembolization TACE)治疗预防HCC术后复发的常用方法之一,但治疗效果尚缺乏一致性的意见<sup>[1-2]</sup>。本文对53例

作者单位:广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科(南宁市530021)

\*本文课题受广西医疗卫生重点科研课题(编号:重200611)、广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻0719006-2-5)和广西科学基金项目(编号:桂科自0728196)资助

通信作者:刘剑勇 ljyljy99@yahoo.com.cn

HCC术后辅助TACE治疗患者采用回顾性研究的方法,对其治疗的1、2、3、5无瘤生存率和累积生存率进行生存分析,从而探讨术后辅助TACE治疗对无瘤生存率和累积生存率的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

53例HCC根治性切除术后辅助TACE治疗患者,其中男性51例,女性2例,平均年龄为45.17±9.55岁。64例单纯行HCC根治性切除术后患者,其中男性58例,女性6例,平均年龄为45.10±12.88岁。患者一般资料包括年龄、性别、乙肝表面抗原(HBsAg)、血清甲胎蛋白(AFP)浓度、肝功能Child-Pugh分级、是否合并肝硬化、肿瘤直径、是否有卫星灶、肿瘤包膜是否完整、手术切缘、术中失血量、有无腹水、手术时间等。

### 1.2 病例纳入标准

1)术后病理诊断为HCC;2)已实施HCC根治性切除术。HCC根治性切除术符合原发性肝癌诊疗规范(2011年版)Ⅲ级切除标准<sup>[3]</sup>;3)排除术前曾行放疗或化疗;4)排除因术后2个月内经影像学证实肝内有病灶,被认为是肿瘤残留的病例;5)排除HCC根治术后有TACE禁忌的病例;6)手术+术后辅助TACE组要求患者行HCC根治性切除术后3~4周行TACE治疗至少1次。

### 1.3 统计学方法

数据分析使用SPSS 13.0统计软件包。计量资料采用 $t$ 检验,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。生存率计算采用Kaplan-Meier法,单因素分析采用Kaplan-Meier法、Log-rank检验。多因素分析采用Cox模型,确定各因素相应的变量并赋值,进行Cox多因素分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患者统计分析

两组患者的一般资料经统计分析后得知差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

### 2.2 术后+TACE组与单纯手术组无瘤生存率的单因素分析

术后+TACE组中位无瘤生存时间为31个月,1、2、3、5年的无瘤生存率分别为84.9%、60.4%、39.6%、18.9%,单纯手术组中位无瘤生存时间为22个月,1、2、3、5年的无瘤生存率分别为70.3%、43.8%、21.9%、12.5%,两组1、2、3、5年无瘤生存率经Log-rank检验:差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表2,图1)。

### 2.3 术后+TACE组与单纯手术组无瘤生存率多因素分析

多因素分析结果显示年龄、性别、HBsAg、AFP浓

度、肝功能Child-Pugh分级、肿瘤直径、是否有卫星灶、术中失血量、有无腹水、手术时间对无瘤生存时间的影响无统计学意义,而肿瘤包膜是否完整、是否合并肝硬化、手术切缘、治疗方法对无瘤生存率的影响有统计学意义,可见术后+TACE治疗是影响患者无瘤生存率的独立影响因素( $P=0.026$ ,RR=1.558,表3)。

表1 两组患者一般情况比较 例

Table 1 The comparison of two groups of patients

临床特征	术后+TACE组	单纯手术组	合计	$P$
年龄(岁)	<50	37	39	0.317
	≥50	16	25	
性别	男	51	58	0.232
	女	2	6	
HBsAg	阴性	8	7	0.503
	阳性	45	57	
AFP浓度(ng/mL)	≤20	14	16	0.688
	20~400	9	15	
	>400	30	33	
肝功能分级	Child-Pugh A	45	53	0.760
	Child-Pugh B	8	11	
合并肝硬化	有	46	55	0.893
	无	7	9	
肿瘤直径(cm)	≤5	23	24	0.814
	>5	30	40	
卫星灶	有	9	10	0.843
	无	44	54	
肿瘤包膜	完整	17	20	0.970
	不完整	27	32	
	无	9	12	
手术切缘(cm)	<2	40	41	0.183
	≥2	13	23	
术中失血量(mL)	<1000	49	54	0.180
	≥1000	4	10	
腹水	有	6	8	0.845
	无	47	56	
手术时间(min)	<180	38	46	0.983
	≥180	15	18	

表2 术后+TACE组与单纯手术组无瘤生存率比较 %

Table 2 The tumor-free survival rate of postoperative + TACE group compared with the surgery alone group

项目	无瘤生存率			
	1年	2年	3年	5年
术后+TACE组	84.90	60.40	39.60	18.90
单纯手术组	70.30	43.80	21.90	12.50
$\chi^2$	4.254	4.253	6.006	5.163
$P$	0.039	0.039	0.014	0.023

2.4 术后+TACE组与单纯手术组累积生存率的单因素分析

术后+TACE组累积中位生存时间为53个月,1、2、3、5年的累积生存率分别为98.1%、86.8%、69.8%、47.2%,单纯手术组累积中位生存时间为36个月,1、2、3、5年的累积生存率分别为87.5%、71.9%、50.0%、31.3%,两组1、2、3、5年累积生存率经Log-rank检验:差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表4,图2)。

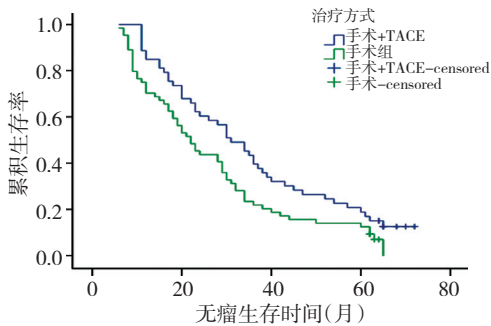


图1 术后+TACE组与单纯手术组无瘤生存曲线  
Figure 1 Disease-free survival curves in the group treated with radical resection and TACE and that treated with simple resection

表3 影响术后+TACE组与单纯手术组总体无瘤生存时间的因素

Table 3 The factors affecting tumor-free survival time of surgery plus TACE group and simple surgery group

项目	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
肿瘤包膜	0.483	0.142	11.531	1	0.001	1.621
手术切缘	0.543	0.216	6.318	1	0.012	1.722
肝硬化	1.211	0.326	13.813	1	0.000	3.358
治疗方法	0.443	0.200	4.925	1	0.026	1.558

表4 术后+TACE组与单纯手术组累积生存率比较 %

Table 4 The accumulative survival rate of surgery plus TACE group and the simple surgery group

项目	累积生存率			
	1年	2年	3年	5年
术后+TACE组	98.10	86.80	69.80	47.20
单纯手术组	87.50	71.90	50.00	31.30
$\chi^2$	4.596	4.213	5.288	10.724
$P$	0.032	0.040	0.021	0.001

2.5 术后+TACE组与单纯手术组累积生存率多因素分析

多因素分析结果显示年龄、性别、HBsAg、AFP浓度、肝功能Child-Pugh分级、是否有卫星灶、术中失血量、有无腹水、手术时间对累积生存时间的影响无统计学意义,而肿瘤包膜是否完整、是否合并肝硬化、治疗方法、手术切缘、肿瘤直径对累积生存率的影响

具有统计学意义,可见术后+TACE治疗是影响患者累积生存率的独立影响因素( $P=0.002$ ,  $RR=1.958$ ,表5)。

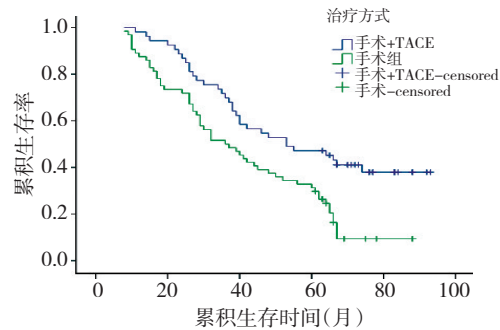


图2 术后+TACE组与单纯手术组累积生存曲线  
Figure 2 Accumulative survival curves of surgery plus TACE group and simple surgery group

表5 影响术后+TACE组与单纯手术组总体累积生存时间的因素

Table 5 The factors affecting accumulative survival time of surgery plus TACE group and simple surgery group

项目	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
肿瘤包膜	0.597	0.148	16.245	1	0.000	1.817
术中失血量	0.661	0.300	4.840	1	0.028	1.937
肝硬化	1.013	0.316	10.237	1	0.001	2.753
治疗方法	0.672	0.218	9.526	1	0.002	1.958

3 讨论

早中期HCC,手术根治性切除是主要的治疗手段,但HCC根治性切除术后仍有较高复发转移率。因此术后给予预防性的辅助治疗是必要的,HCC术后辅助治疗的方法有很多,而对HCC根治性切除术后患者行TACE治疗不仅可以预防肿瘤的复发,而且可以早期发现微小病灶,使患者能够及时治疗,从而提高总的生存时间和生存质量。

目前,大多学者认为,对于可行根治性手术的肝癌患者可先行手术治疗,再行肝细胞肝癌TACE治疗。而对于初次诊断不能行手术切除的HCC患者,先行TACE治疗可使肿瘤降级,从而能够手术切除<sup>[4]</sup>。对于HCC术后辅助TACE治疗有学者认为可能有助于消灭残存的微小病灶<sup>[5]</sup>,并且对于切缘小的HCC患者术后给予TACE治疗已得到大家的公认<sup>[6]</sup>。由于术后行肝动脉灌注化疗,可使肿瘤区的药物浓度是正常肝组织的5~10倍。而且术后早期肝组织处于增生活跃期,对化疗药物比较敏感,药物用量少,不良反应小。一般在HCC术后4~6周行TACE治疗,这样既保证了肝功能恢复,又使患者能够承受化疗栓塞的损伤作用,从而可以尽早地抑制残留病灶及新发病灶的生长。因此术后行TACE治疗是合理的。

对于HCC根治性切除术后行TACE治疗能否提高患者的无瘤生存率和累积生存率,现在尚无一致的意见。有文献报道患者HCC根治性切除术后行TACE治疗能显著提高患者术后的无瘤生存率和累积生存率<sup>[7-9]</sup>。有学者认为原发性肝癌根治术后辅助TACE治疗不能提高近期无瘤生存率和累积生存率,可有效提高患者的远期无瘤生存率和累积生存率<sup>[10]</sup>。也有学者认为肝癌术后行TACE可提高患者远期生存率,降低肿瘤的近期复发率<sup>[11]</sup>。本组的研究显示患者术后+TACE组1、2、3、5年的无瘤生存率分别为84.9%、60.4%、39.6%、18.9%,单纯手术组1、2、3、5年的无瘤生存率分别为70.3%、43.8%、21.9%、12.5%,两组1、2、3、5年无瘤生存率差异具有统计学意义。术后+TACE组累积1、2、3、5年的累积生存率分别为98.1%、86.8%、69.8%、47.2%,单纯手术组1、2、3、5年的累积生存率分别为87.5%、71.9%、50.0%、31.3%,两组1、2、3、5年累积生存率差异具有统计学意义。本组的统计结果显示术后辅助TACE治疗可提高患者的无瘤生存率与累积生存率,考虑与术后早期辅助TACE治疗对术中未发现的微小癌灶、微血管的侵犯以及因手术挤压导致的肿瘤扩散转移的抑制作用有关,因此提高了患者术后的无瘤生存率和累积生存率。本文的结果与文献报道的结果不尽相同,考虑与入组患者的标准不同所致。

影响HCC根治性切除术后无瘤生存率和累积生存率的因素有很多,有报道年龄小、合并门脉癌栓、肿瘤破裂、肿瘤直径大和肿瘤周围有卫星灶等因素是肿瘤复发的危险因素,而保证较大手术切缘距离和术后预防性行TACE治疗可延缓术后复发<sup>[12]</sup>。从本组统计结果可以看出肿瘤包膜不完整、合并肝硬化是影响患者无瘤生存率的危险因素,而手术切缘 $\geq 2$  cm,术后辅助TACE治疗可提高患者的无瘤生存率。而肿瘤包膜不完整、合并肝硬化、术中失血量 $\geq 1000$  mL是影响患者累积生存率的危险因素,术后辅助TACE治疗可提高患者的累积生存率。本组数据与文献报道的结果稍有不同,可能与病例纳入标准不同,但总的结果都显示HCC根治性切除术后辅助TACE治疗是影响患者术后无瘤生存率和累积生存率的独立影响因素。

#### 参考文献

- 1 Lau WY, Lai EC, Lau SH. The current role of neoadjuvant / adjuvant/ chemo-prevention therapy in partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(2):124-133
- 2 Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma

- [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 21: CD001199.
- 3 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[EB/OL]. 卫办医政发[2011],121号,2011-10-14,http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201110/53153.htm.
- 4 Shi XJ, Jin X, Wang MQ, et al.Effect of resection following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(2): 197-202.
- 5 李锦清,张昌卿,张亚奇,等.肝癌切除术后辅助肝动脉栓塞化疗的价值[J].*中国普外基础与临床杂志*,2006,13(2):135-137.
- 6 孙建,简志祥,区应亮,等.术后预防性TACE对具有不同高危复发因素肝癌患者的临床价值[J].*实用医学杂志*,2011,27(12): 2148-2150.
- 7 蒋辉,周健,黄勤杰.肝癌切除术后经肝动脉栓塞化疗的临床意义[J].*中国血液流变学杂志*,2006,16(4):608-610.
- 8 王友顺,方石岗,彭志康.手术切除联合术后TACE治疗中晚期肝癌198例报告[J].*中国现代手术学杂志*,2007,11(5):338-340.
- 9 余文昌,叶韵彬,周东,等.肝动脉化疗栓塞对肝癌术后复发率及生存率的影响[J].*微创医学*,2008,3(5):417-419.
- 10 韦忠恒,浦润,马燕飞,等.经肝动脉化疗栓塞对肝癌术后复发及预后的临床研究[J].*右江医学*,2011,39(4):403-405.
- 11 张庆,吴力群,张顺,等.原发性肝癌术后行肝动脉化疗栓塞治疗对患者生存及肿瘤复发的影响[J].*中国现代普通外科进展*,2011,14(2):126-129.
- 12 吴晓健,罗放,王济明,等.肝癌术后TACE的抗复发作用[J].*激光杂志*,2011,32(4):58-60.

(2012-05-10收稿)

(2012-06-05修回)

(本文编辑:贾树明)