

• 论 著 •

术前经导管动脉化疗栓塞治疗对 BCLC 0-A 期肝细胞肝癌患者预后的影响



郭兵, 杨小李, 舒强, 彭方毅, 方程, 淦宇, 苏松, 李波

西南医科大学附属医院肝胆外科(四川泸州 646000)

【摘要】 目的 探索术前经导管动脉化疗栓塞(TACE)治疗对 BCLC 0-A 期肝细胞肝癌(HCC)患者预后的影响。方法 回顾性分析 2006 年 1 月至 2018 年 6 月期间在西南医科大学附属医院肝胆外科接受根治性手术切除的 BCLC 0-A 期 HCC 患者的临床病理资料,根据术前是否行 TACE 治疗分为术前 TACE 组和直接手术组。采用 Kplan-Meier 法比较 2 组间患者总生存率和无瘤生存率,并采用 Cox 比例风险模型分析术前 TACE 是否是影响 HCC 患者预后的独立影响因素。**结果** 共纳入 465 例患者,其中直接手术组 365 例,术前 TACE 组 100 例,2 组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.050$)。1、3、5、10 年总生存率和无瘤生存率在直接手术组分别为 95.3%、83.5%、74.3%、56.8% 和 88.0%、63.8%、51.1%、36.4%,在术前 TACE 组分别为 92.7%、72.9%、52.3%、35.3% 和 78.1%、54.2%、40.4%、31.2%;Kplan-Meier 法生存分析结果显示直接手术组总生存情况和无瘤生存情况均明显好于术前 TACE 组($P=0.009$ 、 $P=0.033$)。多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示术前 TACE 是 BCLC 0-A 期 HCC 患者预后不良的独立危险因素 [$HR=1.389$, 95% CI (1.158, 2.199), $P=0.021$]。**结论** 对于 BCLC 0-A 期 HCC 患者,术前 TACE 不能改善患者预后,反而还有可能降低生存率,若无特殊情况应直接手术治疗。

【关键词】 BCLC 分期; 肝细胞肝癌; 总生存率; 无瘤生存率; 经导管动脉化疗栓塞; 肿瘤切除术

Effect of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on prognosis of patients with BCLC stage 0-A hepatocellular carcinoma

GUO Bing, YANG Xiaoli, SHU Qiang, PENG Fangyi, FANG Cheng, GAN Yu, SU Song, LI Bo

Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, P. R. China

Corresponding author: LI Bo, Email: liboer2002@126.com

【Abstract】 Objective To explore transcatheter arterial chemoembolization (TACE) influences on prognosis of patients with BCLC stage 0-A hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinicopathologic data of BCLC stage 0-A HCC patients underwent the radical resection in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2006 to June 2018 were retrospectively analyzed. These patients were divided into a preoperative TACE treatment group (PTT group, $n=365$) and a directly surgical resection group (DSR group, $n=365$). The Kplan-Meier method was used to compare the overall survival (OS) and disease free survival (DFS) between the two groups. The Cox proportional hazard model was used to analyze whether the preoperative TACE was an independent factor affecting the prognosis of patient with BCLC stage 0-A HCC. **Results** A total of 465 patients with BCLC stage 0-A HCC were enrolled, including 365 patients in the DSR group and 100 patients in the PTT group. The baseline data of the two groups were similar ($P>0.050$). In the cohort, the 1-, 3-, 5-, 10-year OS rates and DFS rates were 95.3%, 83.5%, 74.3%, 56.8% and 88.0%, 63.8%, 51.1%, 36.4%, respectively in the DSR group, which were 92.7%, 72.9%, 52.3%, 35.3% and 78.1%, 54.2%, 40.4%, 31.2%, respectively in the PTT group. The Kplan-Meier survival analysis showed that the OS and DFS in the DSR group were significantly better than those in the PTT group ($P=0.009$, $P=0.033$). The multivariate Cox proportional hazard model analysis showed that the preoperative TACE was the independent risk factor for the poor prognosis in the patients with BCLC stage 0-A HCC [$HR=1.389$, 95% CI (1.158, 2.199), $P=0.021$]. **Conclusions** For patients with BCLC stage 0-A HCC, preoperative TACE doesn't improve patient's prognosis and might reduce

DOI: 10.7507/1007-9424.201905115

基金项目: 国家自然科学基金-青年科学基金项目(项目编号: 81802778)

通信作者: 李波, Email: liboer2002@126.com



survival rate. If there is no special reason, direct surgery should be performed.

【Keywords】 Barcelona clinic liver cancer stage; hepatocellular carcinoma; overall survival; disease free survival; transcatheter arterial chemoembolization; surgical resection

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国常见的恶性肿瘤, 早发现、早诊断是其治疗的关键, 而对极早期和早期的 HCC (BCLC 0-A 期 HCC) 的诊治同样不可忽视^[1]。随着对高危人群筛查的推广, BCLC 0-A 期 HCC 也越来越多地被发现^[2-3]。对 BCLC 0-A 期 HCC, 外科手术、局部消融、肝移植等治疗均能取得满意的治疗效果^[4], 但是有部分患者在首诊时因费用、风俗等原因不选择手术而要求进行经导管动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗, 然而部分患者最终仍不得不选择接受手术治疗。对于 BCLC 0-A 期 HCC 患者术前 TACE 是否临床获益尚不清楚^[5]。对此, 本研究也对就诊于西南医科大学附属医院肝胆外科的 BCLC 0-A 期 HCC 行根治性肿瘤切除术患者的临床病理资料进行回顾性分析, 初步探索根治性肿瘤切除术前行 TACE 治疗对 BCLC 0-A 期 HCC 患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本回顾性研究按照《2013 年赫尔辛基宣言》及国家和国际准则进行, 经西南医科大学附属医院伦理审查委员会审批 (KY2018087), 所纳入患者均已签署知情同意书。对 2006 年 1 月至 2018 年 6 月期间西南医科大学附属医院肝胆外科的 1 687 例诊断并治疗的 HCC 患者进行筛选及入组评估, 最终确认了 465 例 BCLC 0-A 期 HCC 患者。本组患者入组标准^[1, 6-8]: ① 术前影像学检查孤立肿瘤、无血管侵犯、肝功能为 Child-Pugh A 级; ② 多发肿瘤 (肿瘤数 ≤ 3 个, 直径 < 3 cm)、肝功能为 Child-Pugh A、B 级; ③ 所有患者术前均未接受其他任何抗肿瘤治疗。根据术前是否行 TACE 治疗分为术前 TACE 组和直接手术组, 2 组患者的基线特征包括年龄、性别、病因、合并症等情况, 2 组患者的基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.050$), 见表 1。

1.2 治疗方式

术前 TACE 组患者采用 Seldinger 方法穿刺股动脉, 置入导管 (5F-RH 管、5F-yashiro 管, Cook) 行腹腔动脉及肝动脉造影, 了解肿瘤血供。选择性动脉插管 (5F-RH 管、5F-yashiro 管, Cook; 2.7F-SP 微导管, Teruno) 至肿瘤供血动脉内, 灌注化疗药物洛铂 (Lobaplatin, 海南长安国际制药有限公司)

30 ~ 50 mg; 再将碘化油 10 ~ 20 mL + 表阿霉素 30 ~ 50 mg 混合乳剂注入肝脏肿瘤供血动脉内; 最后用明胶海绵或聚乙烯醇 (polyvinylalcohol) 颗粒栓塞肿瘤供血动脉近端。首次 TACE 至手术时间间隔为 3 ~ 12 个月 (中位时间为 6 个月)。直接手术组直接进行肿瘤切除术。2 组患者术前和术中超声检查评估门静脉或肝静脉主要分支的肿瘤数量、大小和侵袭、转移的情况, 均行根治性肿瘤切除术, 术后通过病理检查评估是否行了 R0 切除。

1.3 观察指标

观察 2 组患者术后总生存率和无瘤生存率; 术后复发人数及复发原因 (由于目前对复发无统一的定义, 故术后再发肝癌均认为是复发); 术后病理检查及并发症情况 (包括腹水、肝功能、感染等)。

1.4 术后随访

所有患者术后第 1 年内每 3 ~ 6 个月随访 1 次, 此后每 6 个月随访 1 次, 监测患者的肝功能、胸片、腹部超声、增强 CT 或增强磁共振检查, 随访时间截至 2018 年 6 月。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件对数据进行整理与分析。连续型数据和分类型数据分别采用 Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验或 Fisher 精确检验 (双侧) 进行评估。采用 Kaplan-Meier 法分析 2 组间患者总生存和无瘤生存情况; 采用 Cox 比例风险模型分析术前 TACE 是否是影响 HCC 患者预后的独立危险因素。检验水准 $\alpha = 0.050$ 。

2 结果

2.1 手术情况

术前 TACE 组中行 3 次及以上 TACE 治疗的患者为 13 例, 余 87 例患者均接受了 1 ~ 2 次 TACE 治疗。463 例 (99.6%) 患者为 R0 切除, 140 例 (30.1%) 术中阻断了入肝血管, 血管阻断时间中位数为 13 min, 四分位数为 ($P_{25} = 10.00$, $P_{75} = 17.00$); 40 例 (8.6%) 患者发生了术后并发症, 包括出血、轻度胸腹水、感染、轻度黄疸等, 2 组的并发症见表 1。

2.2 肿瘤复发及患者死亡情况

本组患者随访时间 1 ~ 144 个月, 中位随访时间 55 个月。本组肿瘤复发患者为 197 例, 其治疗按照指南^[1, 4]进行手术、TACE 或化疗等; 死亡患者

表 1 术前 TACE 组和直接手术组患者临床资料比较 [例 (%)]

临床资料	术前 TACE 组 (n=100)	直接手术组 (n=365)	χ^2 值	P 值
年龄 ≥50 岁	58 (58.0)	242 (66.3)	2.363	0.124
男性	87 (87.0)	322 (88.2)	0.110	0.745
术前存在症状或体征	31 (31.0)	97 (26.2)	0.770	0.380
术前存在合并症 ^a				
糖尿病	13 (13.0)	29 (7.9)		
高血压	25 (25.0)	92 (25.2)	2.502	0.286
其他	62 (62.0)	244 (66.9)		
病因				
HBV	80 (80.0)	267 (73.2)		
HCV 和 HBV	5 (5.0)	23 (6.3)	1.963	0.375
其他 ^b	15 (15.0)	75 (20.5)		
生化指标 ^c				
TB ≥17 μmol/L	4 (4.0)	8 (2.2)	1.021	0.312
ALT ≥ 120 U/L	16 (16.0)	41 (11.2)	1.659	0.198
GGT ≥120 U/L	13 (13.0)	56 (15.3)	0.341	0.559
ALB ≥35 g/L	97 (97.0)	358 (98.0)	0.437	0.509
AFP ≥200 μg/L	56 (56.0)	193 (52.8)	0.308	0.579
术前存在肿瘤包膜	68 (68.0)	218 (59.8)	2.270	0.132
肿瘤分布				
肝左叶	36 (36.0)	105 (28.7)		
肝右叶	55 (55.0)	213 (58.4)	2.487	0.288
尾状叶	9 (9.0)	47 (12.8)		
术中血管阻断	27 (27.0)	113 (31.0)	0.585	0.445
血管阻断时间 (min) ^d	14.0 (10.0, 15.0)	13.0 (10.0, 18.0)	-*	0.647
肿瘤直径 (cm)	3.5 (2.3, 4.4)	3.3 (2.5, 4.1)	-*	0.059
R0 切除	100 (100)	363 (99.5)	0.550	0.458
肿瘤分化				
高分化	70 (70.0)	266 (73.0)		
中分化	16 (16.0)	63 (17.2)		
低分化	1 (1.0)	3 (0.8)	1.436	0.697
无法确定 ^e	13 (13.0)	33 (9.0)		
存在肿瘤微血管侵犯	36 (36.0)	95 (26.0)	3.858	0.005
术后并发症	11 (11.0)	29 (7.9)	0.932	0.334

a: 术前合并症中糖尿病和高血压诊断依据欧洲心脏病学会^[7]和美国糖尿病协会^[9]的指南; 合并症中的其他包括除高血压、糖尿病外的合并症如可被药物控制的呼吸系统疾病等, 入院时无合并症的患者; 存在术前合并症的患者已使用药物控制。b: 病因中的其他包括酒精性、化学毒素致癌物等以及无明显病因。c: 生化指标分组标准根据西南医科大学附属医院检验科检测值和指南推荐值确定^[1, 6, 8, 10]。d: 肝血管未被阻断的患者未纳入。e: 肿瘤分化的无法确定是指经我院病理科两位副高及以上职称医生诊断仍不能区分肿瘤分化程度者。
*: 数据采用中位数(四分位数)表示, 用 U 检验。HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; TB: 总胆红素; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; GGT: 谷氨酰转氨酶; ALB: 白蛋白; AFP: 甲胎蛋白

为 166 例。2 组患者复发后治疗和死亡原因见表 2。2 组间患者的复发率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.656, P=0.198$), 而术前 TACE 组的死亡率明显高于直接手术组 ($\chi^2=5.889, P=0.015$)。

2.3 术前 TACE 组和直接手术组患者生存情况分析

术前 TACE 组和直接手术组患者的总生存率和无瘤生存率见表 3。Kaplan-Meier 法分析结果显示, 直接手术组患者的总生存和无瘤生存情况均明显优于术前 TACE 组 (分别为 $P=0.009, P=0.033$), 见图 1。

2.4 影响 BCLC 0-A 期 HCC 预后的因素分析结果

单因素分析结果显示, 术前合并症、肿瘤分化程度、微血管侵犯和术前 TACE 治疗与 BCLC 0-A 期 HCC 患者预后生存有关 ($P<0.050$), 见表 4; 将上述因素纳入 Cox 风险比例回归模型中分析结果显示, 术前 TACE 治疗 [$HR=1.389, 95\%CI$ 为 (1.158, 2.199), $P=0.021$] 和术前合并症 [$HR=1.611, 95\%CI$ (1.255, 2.708), $P=0.010$] 为影响 BCLC 0-A 期 HCC 患者预后的危险因素, 见表 5。

表 2 术前 TACE 组和直接手术组患者的复发情况及治疗和死亡原因 [例 (%)]

临床资料	术前 TACE 组 (n=100)	直接手术组 (n=365)	χ^2 值	P 值
复发	48 (48.0)	149 (40.8)	1.656	0.198
复发治疗				
手术	7 (14.6)	35 (23.4)		
TACE	26 (54.2)	72 (48.3)	1.718	0.424
其他 ^a	15 (31.3)	42 (28.2)		
死亡	46 (46.0)	120 (32.9)	5.889	0.015
死亡原因				
多脏器功能衰竭	14 (14.0, 30.4)*	30 (8.2, 25.0)*		
肝昏迷	7 (7.0, 15.2)*	9 (2.5, 7.5)*		
消化道出血	2 (2.0, 4.3)*	8 (2.2, 6.7)*	3.397	0.334
其他 ^b	23 (23.0, 50.0)*	73 (20.0, 60.8)*		

a: 复发治疗中的其他包括抗肿瘤药物、局部消融以、中药治疗等; b: 死亡原因中的其他指非肿瘤性死亡。*: 括号内第 1 个值为死亡原因占该组总病例数百分比, 第 2 个数据表示死亡原因占该组总死亡数百分比

表 3 术前 TACE 组和直接手术组患者的生存情况 (%)

组别	n	总生存率				无瘤生存率			
		1 年	3 年	5 年	10 年	1 年	3 年	5 年	10 年
直接手术组	365	95.3	83.5	74.3	56.8	88.0	63.8	51.1	36.4
术前 TACE 组	100	92.7	72.9	52.3	35.3	78.1	54.2	40.4	31.2

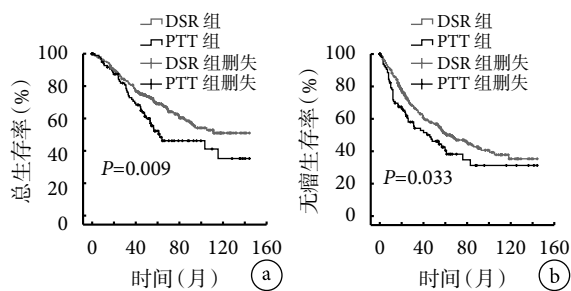


图 1 示直接手术组和术前 TACE 组的总生存曲线 (a) 和无瘤生存曲线 (b)

表 4 影响 BCLC 0-A 期 HCC 预后的单因素分析结果

临床资料	n	中位生存时间(月)	χ^2 值	HR (95% CI)	P 值
年龄 \geq 50 岁	300	83.5	0.252	1.086 (0.788, 1.493)	0.616
男性	409	85.1	0.070	0.941 (0.594, 1.487)	0.792
术前合并症	159	51.8	8.726	2.803 (2.162, 4.176)	0.003
病毒性肝炎	375	72.6	0.532	1.637 (0.428, 1.958)	0.350
ALB \geq 35 g/L	455	81.5	0.172	1.002 (0.895, 1.121)	0.679
AFP \geq 200 μ g/L	249	80.9	0.193	1.354 (0.838, 1.542)	0.660
肿瘤包膜(存在)	286	78.3	1.004	0.895 (0.783, 1.021)	0.604
血管阻断(是)	140	71.0	1.872	0.786 (0.570, 1.110)	0.211
分化程度(高)	336	53.8	4.712	0.707 (0.475, 0.982)	0.030
微血管侵犯(是)	131	58.1	3.548	1.356 (1.057, 1.689)	0.049
术后并发症	40	73.8	0.672	1.261 (0.755, 2.209)	0.352
术前 TACE 治疗	100	53.0	6.908	1.570 (1.414, 2.454)	0.009

表 5 影响 BCLC 0-A 期 HCC 预后的多因素分析结果

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	HR (95% CI)	P 值
术前 TACE 治疗	0.399	0.175	5.206	1.389 (1.158, 2.199)	0.021
术前合并症	0.588	0.227	6.731	1.611 (1.255, 2.708)	0.010
分化程度	-0.306	0.173	3.150	0.626 (0.425, 1.132)	0.086
微血管侵犯	-0.128	0.182	4.102	0.689 (0.487, 1.352)	0.055

3 讨论

原发性肝癌是目前我国第 4 位的常见恶性肿瘤及第 3 位的肿瘤致死病因, 严重威胁我国人民的生命和健康^[4]。外科治疗是原发性肝癌患者获得长期生存的最重要手段, 对于 BCLC 0-A 期 HCC 患者指南仍推荐首选手术切除^[1]。但是有一部分 BCLC 0-A 期 HCC 患者因治疗费用、风俗习惯、预后期望值等原因在首诊时不愿接受手术治疗而要求非手术治疗(如介入、消融、放疗、中药等), 但部分患者的肿瘤进展并不能得到有效控制, 并且日趋严重, 最终仍选择了手术切除治疗。

对于直径 \leq 3 cm 的肝癌(小肝癌), 虽然手术切除和射频消融的疗效比较差异无统计学意义, 但长期随访结果显示, 手术切除的远期疗效更好^[4]; 另有回顾性研究^[11]已证实手术前行 TACE 后再手术不能提高可切除 HCC 患者的总生存率和无瘤生存率。

但是专门针对 BCLC 0-A 期 HCC 患者术前行 TACE 后再手术对术后生存情况的相关研究比较少^[11-15]。本研究对我院收治的首次针对 BCLC 0-A 期 HCC 患者术前行 TACE 后再手术对预后的影响进行探讨, 结果发现, 直接手术切除和术前行 TACE 治疗后再手术患者的 5 年生存率分别为 74.3% 和 52.3%、无瘤生存率分别为 51.5% 和 40.4%, Kaplan-Meier 法分析结果显示, 直接手术切除患者的总体生存和无瘤生存均明显优于术前行 TACE 后再手术患者, 但 2 组患者的复发率比较差异无统计学意义。本研究结果提示, 术前行 TACE 后再手术并不能使 BCLC 0-A 期 HCC 患者生存获益, 反而是其预后不良的独立危险因素, 分析其原因, 我们推测, 术前行 TACE 的患者, 先行介入治疗后, 一方面在 TACE 栓塞诱导肿瘤缺血的微环境中微血管生成增强会促进肿瘤活力^[16-18], 其中多种血管生成因子会显著提高, 尤其是以细胞间黏附分子-1、白细胞介素-6 和骨桥蛋白持续升高为特征^[19]; 另一方面 TACE 治疗无法实现肿瘤的完全坏死并且会增加肿瘤血管内皮细胞的增殖活性。这些原因使得 TACE 后的肿瘤微环境异于直接手术组, 即使 R0 切除率达 99% 以上, 术后仍不可避免发生肿瘤复发^[20]以及肝内转移^[21]。另外, 由于近年来对于肝癌术后近期复发界限定义模糊且目前无统一标准^[4], 本研究中将术后再发肝癌病例统一认定为肿瘤复发, 在本研究初步探索的基础上, 对于近期复发或术后新发肝癌治疗措施对远期预后的影响也许需要更严谨的临床研究。

总之, 在本研究中对于部分 BCLC 0-A 期 HCC 患者采用了术前介入(TACE)联合手术的治疗方式, 相较于以往对小肝癌治疗中单独的手术、介入、射频等经典的治疗方式^[1,4], 这是对 BCLC 0-A 期 HCC 治疗方式的新探索。从本研究结果看, 对于 BCLC 0-A 期 HCC 患者, 根治性肿瘤切除术前行 TACE 治疗是其远期预后的独立危险因素; 由于术前 TACE 治疗延长了首诊到手术的时间间隔^[22], 可能会导致生存率降低; 并且手术前介入治疗会增加治疗费用、延长病程等。因此, 若无特殊原因, 建议直接行根治性肿瘤切除术仍应为 BCLC 0-A 期 HCC 的首选治疗方案, 但该结论仍需要更

严谨的临床随机对照试验进一步验证。

重要声明

利益冲突声明: 本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明, 我们无相互竞争的利益。

作者贡献声明: 郭兵、杨小李、舒强、彭方毅对西南医科大学附属医院就诊的肝癌患者回访及本研究的数据收集及整理; 郭兵、杨小李负责伦理审批; 郭兵负责撰写初稿; 方程、淦宇统计学指导及辅助撰稿; 苏松投稿前负责稿件的初审等; 李波负责整个研究的进度及稿件审查。

伦理声明: 本研究通过了西南医科大学附属医院伦理委员会审批(伦理编号: KY2018087)。

志谢 感谢西南医科大学附属医院医学实验中心(陈孝平院士工作站)谭鹏老师、杜毅超老师对论文初稿写作的建议及统计学的指导; 感谢西南医科大学附属医院肝胆外科全体在读全日制硕士研究生对就诊于西南医科大学附属医院肝癌患者长期的随访及整理。

参考文献

- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182-1236.
- Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, *et al*. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*, 2010, 53(2): 291-297.
- Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3): 439-452.
- 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635-647.
- 梁宏元, 卢再鸣. 原发性肝癌综合介入治疗现状与困惑. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(1): 44-48.
- Tejeda-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, *et al*. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol*, 2015, 7(3): 362-376.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104.
- Zhou J, Sun HC, Wang Z, *et al*. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 Edition). *Liver Cancer*, 2018, 7(3): 235-260.
- American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S38-S50.
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, *et al*. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*, 2009, 3(1): 269-282.
- Shi HY, Wang SN, Wang SC, *et al*. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors. *J Surg Oncol*, 2014, 109(5): 487-493.
- Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, *et al*. Comparison of surgical resection and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a propensity score analysis. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(3): 842-849.
- Liem MS, Poon RT, Lo CM, *et al*. Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(29): 4465-4471.
- Yang MJ, An SY, Moon EJ, *et al*. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for the treatment of a single hepatocellular carcinoma smaller than 4 cm. *Korean J Hepatol*, 2009, 15(4): 474-485.
- Kim JW, Kim JH, Sung KB, *et al*. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(8): 1234-1240.
- Sergio A, Cristofori C, Cardin R, *et al*. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4): 914-921.
- Xiong ZP, Yang SR, Liang ZY, *et al*. Association between vascular endothelial growth factor and metastasis after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004, 3(3): 386-390.
- Ronald J, Nixon AB, Marin D, *et al*. Pilot evaluation of angiogenesis signaling factor response after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 2017, 285(1): 311-318.
- Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, *et al*. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11553-11572.
- Ueki T, Sakaguchi S, Miyajima Y, *et al*. Usefulness of tumor pressure as a prognostic factor in cases of hepatocellular carcinoma where the diameter of the tumor is 3 cm or less. *Cancer*, 2002, 95(3): 596-604.
- Khandoga A, Drefs M, Schoenberg M, *et al*. Differential significance of early surgical complications for acute and long-term recurrence-free survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma: do comorbidities play a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(9): 1045-1053.
- Lim C, Bhangui P, Salloum C, *et al*. Impact of time to surgery in the outcome of patients with liver resection for BCLC 0-A stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2017 Oct 6. pii: S0168-8278(17)32331-0.

收稿日期: 2019-05-30 修回日期: 2019-09-06

本文编辑: 李纓来/蒲素清