

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01379

可切除大肝癌术前行与不行肝动脉插管化疗疗效的临床随机对照研究

唐庆贺, 周建平, 傅思源, 周伟平*

第二军医大学东方肝胆外科医院肝外三科, 上海 200438

[摘要] **目的:** 采用随机对照研究评价可切除大肝癌术前肝动脉插管化疗(TACE)对术后肝功能恢复及患者生存率的价值。**方法:** 采用随机对照实验的方法, 将2001年7月至2003年12月符合纳入标准的108例可切除大肝癌(直径 ≥ 5 cm)患者随机分为一期手术组(OP组, $n=56$)和TACE+手术组(TACE+OP组, $n=52$)。比较两组患者术中情况, 肿瘤切除率, 手术前后肝功能变化, 术后1、3、5年无瘤生存率及总生存率的差异。**结果:** 术前两组患者基线情况一致。TACE+OP组插管化疗后 γ -球蛋白水平明显高于OP组($P=0.046$), 手术切除后第7天前白蛋白水平明显低于OP组($P=0.031$)。OP组平均手术时间明显短于TACE+OP组($P=0.042$), 肿瘤切除率明显高于TACE+OP组($P=0.017$), 肿瘤转移患者明显少于TACE+OP组(2 vs 9, $P=0.018$)。两组患者术中肝血流阻断时间及出血量以及术后1、3、5年无瘤生存率及总生存率均无统计学差异。**结论:** 可切除大肝癌术前TACE并不能延长术后无瘤生存期及总生存期, 且可能促进肿瘤转移, 损害肝功能。

[关键词] 肝肿瘤; 肝细胞癌; 肝切除术; 经导管肝动脉栓塞化疗术; 生存率

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)12-1379-06

Effect of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for treatment of resectable large hepatocellular carcinoma: a clinical randomized controlled trial

TANG Qing-he, ZHOU Jian-ping, FU Si-yuan, ZHOU Wei-ping*

The Third Department of Hepatic Surgery, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the effect of preoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on liver function and survival of patients after resection of large hepatocellular carcinoma (HCC) by a randomized controlled approach. **Methods:** From July 2001 to December 2003, a total of 108 patients with resectable large HCC (≥ 5 cm), who met the inclusion criteria, were prospectively randomized into surgical resection group (OP group, $n=56$) or preoperative TACE group (TACE + OP group, $n=52$). Operative outcomes, resection rate, 1-, 3-, and 5-year tumor-free survival rates and overall survival rate were compared between the two groups. **Results:** The preoperative baseline conditions were equivalent between the two groups. The γ -globulin level in TACE + OP group was significantly higher than that in the OP group ($P=0.046$) after chemoembolization. The prealbumin level was significantly lower than that of the OP group seven days after operation ($P=0.031$). Compared with TACE + OP group, OP group had a significantly higher resection rate (100% vs 89.4%, $P=0.017$), a less average operative time ($P=0.042$), and less metastases (2 vs 9, $P=0.018$). There were no significant differences between the two groups in intraoperative blood loss, warm ischemic time, 1-, 3-, and 5-year tumor-free survival rates, or overall survival rate. **Conclusion:** The preoperative TACE can not improve post-operative tumor-free and overall survival rates, and it may result in tumor metastasis or hepatic function damages.

[KEY WORDS] liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; hepatic resection; transcatheter arterial chemoembolization; survival rate

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(12):1379-1384]

手术切除是目前原发性肝癌最有效的治疗方法之一, 但术后的高复发率大大降低了患者的治愈率^[1], 其术后5年生存率约30%~50%, 大肝癌术后效果更差^[2-3]。为提高肿瘤切除率、改善患者预后,

目前临床上常对大肝癌术前进行肝动脉插管栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)等辅助治疗, 但其疗效并不确切^[4-5]。目前相关研究大多为回顾性研究, 尚缺乏前瞻性随机对照研

[收稿日期] 2009-10-20 **[接受日期]** 2009-11-26

[作者简介] 唐庆贺, 博士, 讲师、主治医师。E-mail: peking301@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81875522, E-mail: ehphwp@126.com

究的直接证据。因此,本研究采用随机对照的实验方法对可切除大肝癌(≥ 5 cm)术前行与不行 TACE 的患者术后疗效进行比较,探讨术前 TACE 对可切除大肝癌患者术后预后的确切疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 研究对象的选择 2001年7月至2003年12月,我科收治的直径 ≥ 5 cm的原发性肝癌患者161例。入选标准:(1)18~65岁;(2)未经其他方法治疗的初发性肝癌;(3)既往或同时无其他脏器患恶性肿瘤;(4)CT、MRI或PET等影像学检查未发现肝脏以外脏器转移;(5)肝功能Child A级或B级经治疗后转为A级;(6)无严重心、肺、肾等器官疾病;(7)肿瘤直径 ≥ 5 cm,并经3位本专业教授确认可以被切除。

1.2 随机分组及盲法 符合条件的患者按电脑产生的随机表依入院时间被完全随机分为一期手术组(OP组)和术前TACE组(TACE+OP组)。患者本人及家属、日常护理人员不知道患者采用何种治疗方法。数据分析由两位统计分析人员独立进行,且均不知道哪组数据为OP组或TACE+OP组。

1.3 TACE治疗及药物选择 TACE+OP组患者术前采用Seldinger法将导管选择性插入肝左或肝右动脉,DSA造影后经导管注入5-FU 1.0 g+MMC 20 mg+顺铂5 mg+碘油10~30 ml(按肿瘤直径 $1\sim 2$ ml/cm³计算)。TACE后4周复查肝脏CT、胸片、肝功能、AFP、血常规,决定下一步治疗方案。如果出现以下情况则不再行TACE而选择手术:(1)AFP值下降 $< 20\%$ 或不降反升;(2)CT测量肿瘤直径缩小 $< 10\%$;(3)肿瘤内碘油沉积面积小于 30% 。如果AFP下降 $\geq 20\%$ 、肿瘤直径缩小大于 10% 、肿瘤内碘油沉积面积 $> 30\%$ 、肝功能正常、无肝外转移者则在第1次TACE后4~6周进行第2次TACE,所有患者TACE不超过3次。如检查中发现肝外转移灶或肝功能严重损害无法耐受手术者则放弃手术。根据肿瘤控制及肝功能恢复情况在TACE后5~8周手术。

1.4 手术切除方法 经肋缘下切口进腹,探查肝脏粘连、肿瘤部位、肝内外转移或侵犯、肝硬化程度等情况,游离肝脏后采用Pringle法阻断入肝血流,30 min内1次性阻断,超过30 min分2次阻断,中间间隔5 min。钳夹法离断肝脏,肝切面细线缝扎止血。如伴门静脉癌栓则从肝切面门静脉断端吸除癌栓。

1.5 观察指标

1.5.1 TACE后及术后肝功能测定 TACE+OP

组于TACE前、TACE后4周至二期手术前,术后1、3、7 d分别检查肝功能:总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、凝血酶原时间(PT)、 γ -球蛋白(γ -GLB)等;OP组于术前,术后1、3、7 d分别检查肝功能,比较TACE对肝功能的影响。

1.5.2 手术切除率 分别观察两组肝脏肿瘤切除例数,比较两组切除率及因肿瘤转移或肝功能损害无法手术比例。术中情况及术后并发症观察包括肝脏粘连,肿瘤与周围器官浸润情况,肝内、外肿瘤转移情况,平均肝血流阻断时间,平均手术时间,术中出血量,平均输血量及术后并发症发生率等。

1.5.3 长期随访结果 所有入组患者均在治疗开始后每个月进行B超、肝功能及AFP检查1次,每3个月行胸片、肝脏CT或MRI检查1次,随访中B超如发现肝脏新病灶或AFP升高,则及时行CT或MRI检查确诊,如AFP持续升高1个月,CT、MRI或胸片未发现肝、肺明确病灶则行PET检查。无瘤生存期是从肿瘤切除至发现新病灶为止。术后生存率的计算包括从发现肝癌至患者死亡和肝癌切除始至患者死亡止两种方法。

1.6 统计学处理 采用SPSS统计软件(SPSS Inc, Chicago, IL),计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,生存期采用Kaplan-Meier计算法,生存曲线采用Log-rank法比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。TACE+OP组介入治疗前后肝功能指标(谷氨酸转氨酶、总胆红素、白蛋白、前白蛋白等)采用重复测量方差分析;TACE+OP组介入后与OP组术前肝功能指标比较采用 t 检验;术后1、3、5 d肝功能恢复比较采用重复测量方差分析。

2 结果

2.1 患者入选情况及基线比较

2.1.1 研究对象的筛选情况 根据入选标准,31例肝癌患者被排除,124例患者随机分为TACE+OP组($n=62$)和OP组($n=62$),研究开始后又有16例被除外,最终108例患者(TACE+OP组52例,OP组56例)进入本研究,其中男70例,女38例,平均年龄(49.4 ± 10.6)岁。具体筛选流程图见图1。

2.1.2 两组患者基线比较 两组患者术前年龄、性别、肿瘤大小、部位、肝内子灶及门静脉癌栓发生率等方面无统计学差异(表1)。TACE+OP组行TACE(1.5 ± 0.6)次,每次TACE平均间隔(5.6 ± 0.9)周,第1次TACE至手术平均间隔(8.4 ± 1.2)周。

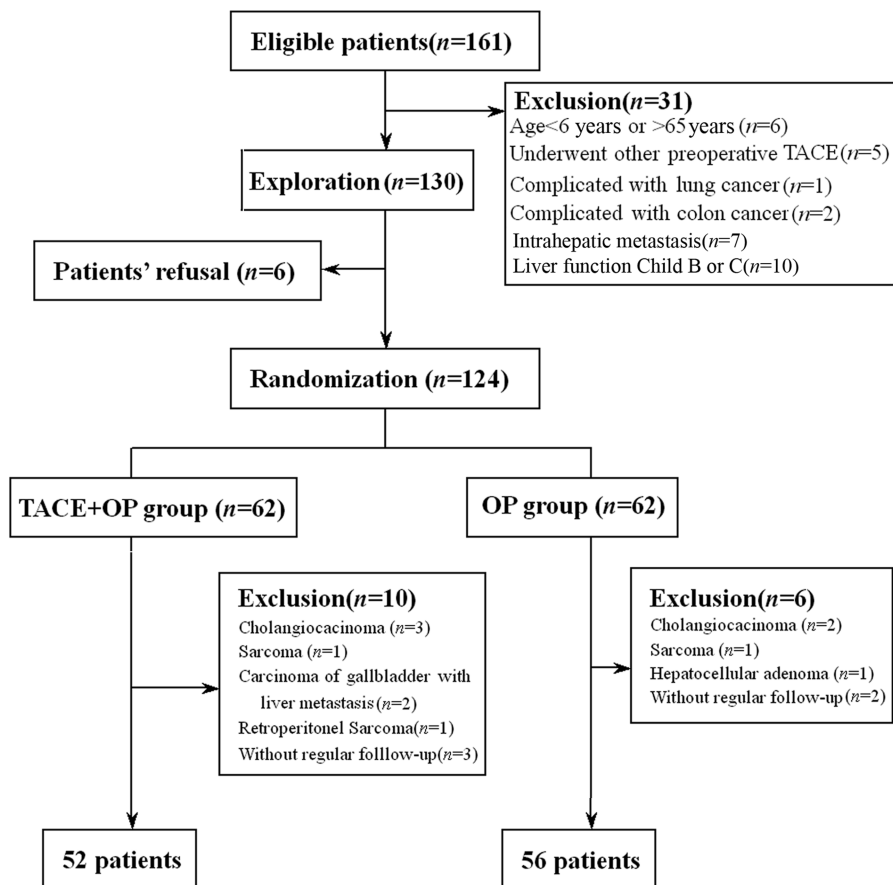


图 1 研究对象筛选流程

Fig 1 Flow chart and randomization of patients with large HCC

表 1 两组患者术前基线比较

Tab 1 Pre-operative baseline data of patients in two groups

	TACE+OP (n=52)	OP (n=56)	Test value	P value
Age (year)	45.3 ± 9.8	46.84 ± 9.63	t = 0.850	0.397
Gender			χ ² = 0.257	0.612
Male	48	49		
Female	4	7		
HBsAg			χ ² = 0.003	0.958
+	51	55		
-	1	1		
AFP			χ ² = 0.007	0.931
+	44	46		
-	8	10		
Child classification			χ ² = 0.264	0.607
A	48	54		
B	4	2		
Tumor diameter d/cm	9.04 ± 3.23	9.49 ± 3.85	t = 0.659	0.511
Tumor location			χ ² = 0.907	0.341
Left lobe of liver	9	15		
Right lobe of liver	43	41		
With satellite nodules or portal vein tumor thrombus			χ ² = 0.498	0.780
None	25	34		
With satellite nodules	14	12		
With portal vein tumor thrombus	13	10		

2.2 手术情况及术后并发症比较 TACE+OP组有4例患者在TACE治疗过程中发现肝外转移,其中3例肺部,1例腹膜后淋巴结转移。1例肝功能由Child B级转为C级(TBIL>45 μmol/L,腹水)且经治疗后无明显好转而放弃手术切除。另47例获得二期切除,二期切除率为89.4%(47/52)。OP组切除率为100%(56/56),两组切除率有统计学差异(P=0.017)。两组肿瘤切除范围无统计学差异。术中发现TACE+OP组肿瘤与周围脏器粘连发生

率明显高于OP组(P=0.00),且有5例肿瘤侵犯膈肌、胃壁及右肾上腺;而OP组仅有2例侵犯膈肌。TACE+OP组共有9例发生了肝外转移或侵犯(17.3%),明显高于OP组(3.6%),差异具有统计学意义(P=0.018)。两组入肝血流阻断时间及术中出血量无统计学差异,但TACE+OP组手术时间明显长于OP组(P=0.042)。两组患者术后并发症发生率无统计学差异,且均无术后30d死亡病例。具体数据结果见表2。

表2 两组术中情况及术后并发症的比较

Tab 2 Comparison of operative results and postoperative complication between two groups

Operative and postoperative data	TACE+OP(n=47)	OP (n=56)	P value
Perihepatic adhesions	42	15	0.001*
Tumor invasion/metastasis	5	2	0.305
Warm ischemic time t/min	20.9±9.1	21.7±10.2	0.67
Operative duration t/min	176.5±64.1	149.3±70.2	0.042*
Intraoperative blood loss V/ml	761±408	698±521	0.175
Postoperative hemorrhage (3 d)	0	0	
Bile leak	3	4	
Subphrenic collection	5	4	
Wound infection	2	2	
Transient liver impairment (Child C status on post-operative day 7)	5	2	
Death (30 d)	0	0	
ICU stay t/d	2.0±0.8	1.8±0.7	0.100
Postoperative hospital stay t/d	13.4±4.6	11.2±4.1	0.16

* P<0.05

2.3 肝功能比较 术前肝功能检测结果(表3)表明:TACE+OP组与OP组治疗前肝功能无统计学差异,TACE后γ-GLB明显高于TACE前(P=0.046)及OP组术前水平(P=0.039)。TACE+OP组有1例患者因TACE1次后TBIL>45 μmol/L,并出现腹水而丧失手术切除机会。TBIL、ALB、

ALT及PT值无统计学差异。术后肝功能检测结果(表4)表明:TACE+OP组术后7dPA水平明显低于OP组(P=0.031),其余肝功能指标无统计学差异。TACE+OP组术后7d有5例患者肝功能为Child C级,而OP组有2例,经治疗后肝功能均恢复。

表3 两组患者术前肝功能指标的比较

Tab 3 Comparison of preoperative liver function parameters between two groups

	TACE+OP(n=47)		OP(n=56)
	Before TACE	Before operation	
γ-GLB(%)	19.56±4.83	22.73±4.67 ^a	19.76±5.90 ^b
TBIL c _B /(μmol·L ⁻¹)	14.68±6.37	13.47±4.85	15.6±12.12
ALB ρ _B /(g·L ⁻¹)	40.11±6.06	40.44±5.10	41.43±4.77
ALT z _B /(U·L ⁻¹)	52.58±48.66	58.12±82.33	53.15±37.88
PT t/s	11.90±0.58	11.94±0.68	12.12±0.77
PA ρ _B /(mg·L ⁻¹)	86.9±55.1	197.3±55.5	198.8±41.1

^aP=0.039 vs before TACE; ^bP=0.046 vs TACE+OP group before operation

表 4 两组患者术后肝功能指标比较

Tab 4 Comparison of postoperative liver function data between two groups

	TACE+OP(<i>n</i> =47)			OP(<i>n</i> =56)		
	1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
TBIL $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	23.90±13.12	26.49±20.17	20.13±20.74	23.85±10.54	25.95±11.86	18.50±11.3
ALB $\rho_B/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	35.83±3.05	33.12±3.46	35.97±4.04	35.34±3.68	32.60±3.29	35.01±2.77
ALT $z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	1 274±842.1	560.7±325.2	190.9±152.8	1 158±1103	560.9±472.2	151±130.1
PA $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	150.4±43.2	91.2±25.4	100.1±28.3*	161.2±41.1	105.2±25.6	120.4±37.9

* $P=0.031$ vs postoperative day 7 in OP group

2.4 远期疗效比较 TACE+OP 组和 OP 组术后 1、3、5 年无瘤生存率分别为 48.9%、25.5%、12.8%、39.2%、21.4%、8.9%。两组术后无瘤生存率比较无统计学差异 ($P=0.56, 0.52, 0.60$, 图 2A)。TACE+OP 组和 OP 组 1、3、5 年生存率分别为 73.1%、40.4%、30.7%、69.6%、32.1%、21.1%，两组总生存率(自发现肝癌起计算)也无统计学差异(图 2B)。除外 5 例失去手术机会的病例，TACE 后 47 例二期手术切除者的 1、3、5 年生存率分别为 80.9%、42.6%、34.0%，与 OP 组比较也无统计学差异。

主要原因。肝癌切除前行 TACE 能否提高术后生存率目前仍有不同的看法。部分研究认为 TACE 可使肝癌坏死，肿瘤体积缩小，包膜形成完整，从而提高了肝癌切除率，延长术后生存期^[4,6]；但也有观点认为 TACE 并不能使肿瘤完全坏死，甚至会促进肿瘤转移，加重肿瘤与周围脏器黏连，延长手术时间^[5]，同时加重肝功能损害，甚至由于损害肝功能而失去手术机会^[7-8]。因此术前 TACE 能否提高可切除肝癌术后的生存率仍无定论。

直径超过 5 cm 的大肝癌发生门静脉癌栓及肝内转移的机会明显增加^[9]。随机对照研究结果表明，TACE 后有 4 例患者发生肿瘤转移而失去手术机会，1 例患者因肝功能损害而失去手术机会，而一期手术组肿瘤切除率为 100%，与二期手术组比较手术切除率有统计学差异 ($P<0.05$)。结果提示，进行术前 TACE 有可能降低肝癌切除率，尤其是对少血供肿瘤或肝功能已有损害者，不主张术前行 TACE，因为少血供肿瘤 TACE 后坏死率低，达不到缩小肿瘤的目的，而肝功能已处于 Child B 级者 TACE 有可能进一步加重肝功能损害而失去手术机会。

TACE 后肝功能受到损害，主要表现为肝脏炎症反应和肝硬化程度加重^[10]，肝功能检查常出现 ALT 及 AST 升高，血清球蛋白升高尤其是 $\gamma\text{-GLB}$ 升高。 $\gamma\text{-GLB}$ 升高常与肝脏炎症及肝硬化严重程度有关。前白蛋白(PA)是一种较血浆白蛋白更敏感的指标，前白蛋白下降提示肝脏蛋白合成能力下降，比白蛋白反应更灵敏。本研究结果表明 TACE 后血浆 $\gamma\text{-GLB}$ 较 TACE 前明显升高，也明显高于一期手术组，术后 7 d TACE+OP 组血浆 PA 明显低于 OP 组，表明 TACE+OP 组术后肝功能恢复明显慢于 OP 组，提示 TACE 会加重肝功能损害，不利于术后肝功能恢复，少数患者甚至会因此失去手术机会。

TACE 可能引起肝脏的炎症反应，使之与周围

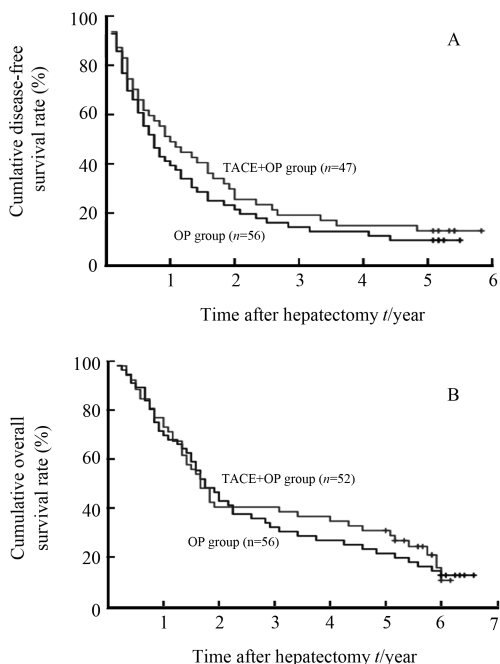


图 2 两组患者无瘤生存时间生存曲线(A)及生存率生存曲线(B)

Fig 2 Tumor-free survival rate (A, $P=0.372$) and overall survival rate (B, $P=0.679$)

3 讨论

大肝癌术后高复发率是影响患者术后生存率的

脏器粘连,引起胆囊慢性炎症,使手术中分离肝脏的时间延长。本研究结果显示 TACE+OP 组肝脏与周围脏器粘连明显多于 OP 组。两组肝血流阻断时间、术中出血量无统计学差异,但 TACE+OP 组手术时间明显长于 OP 组,可能与术中分离肝脏粘连时间较长有关。

术前 TACE 能否降低无瘤生存率和提高术后生存率仍然存在不同的观点,可能与病例选择、TACE 次数不同有关^[11]。多数观点认为小肝癌(直径 5 cm 以下)由于门静脉癌栓以及转移灶发生率低,因此术前 TACE 与否对术后无瘤生存率并无明显影响。包膜完整、血供丰富的大肝癌 TACE 后坏死率高,术后无瘤生存率也高,而伴有门静脉癌栓或转移灶的肝癌由于 TACE 难以使癌栓及转移灶坏死,因此也不能提高术后无瘤生存率^[6]。本研究结果发现术前 TACE 并不能提高术后无瘤生存率及长期生存率。这可能是因为大肝癌往往需要多次 TACE 才能导致肿瘤明显坏死,同时加重了肝脏损害,无法明显提高术后长期生存率^[12]。

综上所述,本研究结果表明,直径 ≥ 5 cm 肝癌术前 TACE 可能加重肝脏损害,促进肿瘤转移,降低手术切除率,增加术中肝脏粘连,延长手术时间,且并不能提高术后无瘤生存率及长期生存率。当然本研究样本量偏少,相关结果仍有待进一步大样本研究的证实。

[参考文献]

- [1] Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey[J]. *Cancer*, 2004, 101: 796-802.
- [2] Hanazaki K, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Portal vein thrombosis may be a fatal complication after synchronous splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism[J]. *J Am Coll Surg*, 2000, 191: 341-342.
- [3] Liu C L, Fan S T, Cheung S T, Lo C M, Ng I O, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study[J]. *Ann Surg*, 2006, 244: 194-203.
- [4] Lu C D, Peng S Y, Jiang X C, Chiba Y, Tanigawa N. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas: retrospective analysis of 120 cases[J]. *World J Surg*, 1999, 23: 293-300.
- [5] Paye F, Jagot P, Vilgrain V, Farges O, Borie D, Belghiti J. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study[J]. *Arch Surg*, 1998, 133: 767-772.
- [6] Sugo H, Futagawa S, Beppu T, Fukasawa M, Kojima K. Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence[J]. *World J Surg*, 2003, 27: 1295-1299.
- [7] Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Ohta M, Kitano S, Mori M. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32: 773-779.
- [8] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC[J]. *J Hepatol*, 1998, 29: 129-134.
- [9] Tsai T J, Chau G Y, Lui W Y, Tsay S H, King K L, Loong C C, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2000, 127: 603-608.
- [10] Lo C M, Ngan H, Tso W K, Liu C L, Lam C M, Poon R T, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2002, 35: 1164-1171.
- [11] El-Assal O N, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Igarashi M, Yamamoto A, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver[J]. *Hepatology*, 1998, 27: 1554-1562.
- [12] Caturelli E, Siena D A, Fusilli S, Villani M R, Schiavone G, Nardella M, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue-long-term prospective study[J]. *Radiology*, 2000, 215: 123-128.

[本文编辑] 贾泽军