

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00390

· 论 著 ·

## 肝细胞癌根治性切除术后辅助性经导管肝动脉化疗栓塞价值的前瞻性研究

徐 峰<sup>△</sup>, 黄杨卿<sup>△</sup>, 伍 路, 杨甲梅\*

第二军医大学东方肝胆外科医院特需科, 上海 200438

**[摘要]** **目的** 通过前瞻性队列研究进一步探讨根治性肝切除术后辅助性肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的应用价值。**方法** 2008年1月至2008年12月共220例肝细胞癌患者在本院接受肝切除术,有104例符合条件的患者纳入本研究。其中治疗组56例,术后1个月接受了辅助性TACE治疗;对照组48例,术后不接受任何辅助性治疗。患者接受定期随访,统计分析术后无瘤生存及总生存情况。**结果** 治疗组中位无瘤生存时间较对照组缩短[11(2~38)个月 vs 13(2~59)个月,  $P=0.005$ ]。术后1、2、3年复发率,治疗组与对照组分别为50%、85.7%、89.3%和46.8%、58.3%、62.5% ( $P=0.005$ )。COX回归多因素分析提示:术后辅助性TACE、AFP、完整包膜、肝硬化、合并肉眼血管侵犯及肿瘤Edmondson-Steiner分级是影响术后肿瘤复发的危险因素( $P<0.05$ )。治疗组中位生存时间与对照组比较差异无统计学意义[29(4~41)个月 vs 24(5~59)个月,  $P=0.789$ ]。术后1、2、3年生存率,治疗组与对照组分别为85.6%、59.5%、36.5%和75%、50%、41.7% ( $P=0.789$ )。COX回归多因素分析提示:AFP、完整包膜及肿瘤Edmondson-Steiner分级是影响术后生存的危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 根治性肝切除术后辅助性TACE并不能显著改善肝细胞癌患者的无瘤生存及总生存,甚至可能会弊大于利,因此在治疗方案的选择上应慎重考虑。

**[关键词]** 肝肿瘤;肝切除术;治疗性化学栓塞;肿瘤复发;无病生存**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)04-0390-05

### Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a prospective study

XU Feng<sup>△</sup>, HUANG Yang-qing<sup>△</sup>, WU Lu, YANG Jia-mei\*

Department of Special Treatment, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical value of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) patients after radical hepatectomy using a prospective cohort study. **Methods** A total of 220 HCC patients underwent radical hepatectomy from Jan. 2008 to Dec. 2008 and 104 were recruited in the present study. Fifty-six patients (TACE group) received adjuvant TACE one month after hepatectomy, and 48 (control group) did not receive any adjuvant therapies. Follow-up was done regularly. The disease-free survival (DFS) time and total survival (TS) were statistically analyzed. **Results** The median DFS time in TACE group was significantly shorter than that in the control group (11 [2-38] months vs 13 [2-59] months,  $P=0.005$ ). The 1-year, 2-year and 3-year recurrence rates were 50%, 85.7%, and 89.3% in TACE group and 46.8%, 58.3%, and 62.5% in the control group ( $P=0.005$ ), respectively. Multivariate COX regression analysis indicated that TACE, AFP, intact tumor pepsos, liver cirrhosis, vascular invasion and tumor Edmondson-Steiner grade were the risk factors for recurrence ( $P<0.05$ ). The median TS time periods in TACE group and control group were 29 (4-41) months and 24 (5-59) months ( $P=0.789$ ), respectively. The 1-year, 2-year and 3-year survival rates were 85.6%, 59.5%, and 36.5% in TACE group and 75%, 50%, and 41.7% in the control group ( $P=0.789$ ), respectively. Multivariate COX regression analysis indicated that AFP, intact tumor pepsos and tumor Edmondson-Steiner grade were correlated with the total survival of patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Adjuvant TACE can not improve DFS and TS of HCC patients after radical hepatectomy, and it may even contribute to a poor prognosis. Therefore more attention should be paid in choosing treatment strategy.

**[Key words]** liver neoplasms; hepatectomy; therapeutic chemoembolization; neoplasm recurrence; disease-free survival

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(4): 390-394]

**[收稿日期]** 2012-01-11**[接受日期]** 2012-03-20**[作者简介]** 徐 峰, 硕士, 副教授、副主任医师。E-mail: victorf2255@hotmail.com; 黄杨卿, 硕士, 讲师、主治医师。E-mail: erdyhuang@vip.163.com<sup>△</sup>共同第一作者(Co-authors).

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875551, E-mail: jmyang@smmu.edu.cn

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一,在男性中居于恶性肿瘤的第5位、肿瘤相关死亡的第2位;在女性中居于恶性肿瘤的第7位、肿瘤相关死亡的第6位;肝细胞癌在我国高发,目前我国患者数和病死人数约占全球的半数,在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌,位居第2位<sup>[1-2]</sup>。目前肝细胞癌的根治性治疗手段主要是手术切除、肝移植和消融治疗<sup>[3]</sup>,但术后复发是导致预后不佳的主要原因,约有50%~90%的术后死亡源于肿瘤复发<sup>[4]</sup>。文献报道肝癌根治性切除术后5年生存率为33%~50%,中位无瘤生存时间为7~18个月,5年复发率为75%~100%,大部分的肿瘤在术后2年内复发,而68%~96%的复发是肝内复发<sup>[4-8]</sup>。因此预防肝切除术后肝内复发是改善患者预后的关键。

近年来,术后辅助性经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)被认为是能够提高手术疗效的手段之一。对于具有复发高危因素的肝细胞癌手术切除后的患者,国内倾向于在术后1~2个月时进行预防性TACE<sup>[9-10]</sup>。然而,术后TACE的指征、药物方案、实施频率等方面尚未达成共识。各医学中心对术后TACE的抗复发作用的报道也不一致,有些方面甚至存在完全矛盾的观点<sup>[9-11]</sup>。程红岩等<sup>[9]</sup>及奚韬等<sup>[11]</sup>的研究发现辅助性TACE能显著改善术后早期(24个月内)的复发率,但对于远期(24个月以后)复发率无明显益处。陈晓泓等<sup>[10]</sup>的大宗病例研究(2 436例)提示治疗组与对照组之间2年复发率无显著差别( $P > 0.05$ )。分层分析显示,对于肿瘤单个且无镜下癌栓的复发低危患者,治疗组的术后3、4、5年的生存率低于对照组( $P < 0.05$ );其他亚组中对照组和治疗组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。COX分析结果显示,辅助性TACE不是影响远期复发的独立危险因素,但有增加影响这些患者死亡的趋势( $HR = 1.50, P > 0.05$ )。研究表明,辅助性TACE能够对术后残癌及早期复发灶进行及时诊治,但不能延缓或预防复发。对低复发风险(主要是肿瘤直径 $\leq 5$  cm的复发低危组)患者给予辅助性TACE治疗可能是弊大于利。这一研究的结论与奚韬等<sup>[11]</sup>的结论具有共同点。鉴于临床工作及研究中存在的这些争议,我们设计这一前瞻性队列研究,以进一步探求术后辅助性TACE能否显著改善根治性肝切除术后肝细胞癌患者的预后。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料 2008年1月至2008年12月共计220例肝细胞癌患者施行根治性肝切除术,按以下标准选择研究对象。入选标准:(1)肿瘤数量 $< 4$ 个,且已完全切除;(2)肝脏切缘经病理检查证实无镜下肿瘤残留;(3)术前肿瘤无肝外转移;(4)肿瘤经病理证实为肝细胞癌;(5)术后1个月影像检查提示肿瘤无肝内复发及肝外转移。排除标准:(1)肿瘤有残留,未能完全切除;(2)肝脏切缘有肉眼或镜下肿瘤残留;(3)术前即有肝外转移或肿瘤破裂;(4)病理结果证实肿瘤非肝细胞癌;(5)术后1个月即发现肝内复发或肝外转移。最终104例患者纳入本研究,其中治疗组(术后1个月施行辅助性TACE)56例,对照组(术后1~2个月未施行任何辅助性治疗)48例。术后辅助性TACE方案:碘油5 ml+表阿霉素10 mg制成混悬液,再推注表阿霉素10 mg,5-氟尿嘧啶1 g,卡铂100 mg或羟基喜树碱10 mg。

1.2 随访 全部患者接受定期来院或电话随访,患者术后1年内每月行实验室检查(肝功能、AFP、乙型或丙型肝炎病毒标志物检查)及B超检查,每3个月行肝脏CT及胸部X线检查了解有无肝内复发或肝外转移;1年后分别延长为每2个月及6个月复查。由专人及时与患者或家属取得联系,详细记录复查情况。对于复发者根据复发情况采取相应治疗,在外院施行复发后治疗者予以记录治疗情况。随访至2011年12月31日,对两组的术后复发(无瘤生存)及总生存作统计分析。主要研究目标为术后无瘤生存,次要目标为术后总生存。

1.3 统计学处理 对计量资料作独立样本 $t$ 检验,计数资料作Pearson  $\chi^2$ 检验。以Kaplan-Meier法计算两组的无瘤生存时间、总生存时间及1、2、3年复发率和总生存率,并以Log-rank做统计检验。对可能影响术后复发及生存的因素以COX回归(step forward)做多因素分析,寻找分别影响术后复发及总生存的相关危险因素。检验水平( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 一般情况 104例患者中男性92例、女性12例,年龄25~70岁,平均(46.23 $\pm$ 10.33)岁。中位随访时间为28.5(4~47)个月,其中10例未完成既定的随访时间即失访,随访完成时间为36~44个月,失访前均未复发或转移,失访率为9.6%。肿瘤

直径中位值为 7.33(2.1~22) cm,中位肝门阻断时间为 16(0~45) min,中位出血量为 400(50~4 000) ml,中位输血量为 200(0~4 000) ml。肿瘤单发 82 例,多发 22 例(均为同侧子灶或卫星灶)。

仅 2 例未合并任何慢性肝病(包括病毒性肝炎、脂肪肝等),其余 102 例均合并乙型肝炎。两组患者肿瘤 Edmondson-Steiner 分级:77 例 3 级,3 例 4 级,24 例 2 级。两组间基本临床资料差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者的基本临床资料

Tab 1 Baseline data of patients in the two groups

Basic information	TACE (N=56)	Control (N=48)	P value
Male : female n : n	52 : 4	40 : 8	0.130
Age (year), $\bar{x} \pm s$	45.89 ± 10.54	46.63 ± 10.06	0.719
Liver cirrhosis (yes : no), n : n	40 : 16	40 : 8	0.151
With entire peplos (yes : no), n : n	6 : 50	12 : 36	0.055
Vascular invasion (yes : no), n : n	6 : 50	6 : 42	0.776
Blood transfusion (yes : no), n : n	6 : 50	4 : 44	0.681
AFP <sup>a</sup> (positive : negative), n : n	34 : 22	26 : 22	0.553
Edmondson-Steiner grade <sup>b</sup> (P : W), n : n	42 : 14	38 : 10	0.648
Tumor size (>5 cm : ≤5 cm), n : n	32 : 24	26 : 22	0.761
Tumor number (single : multi), n : n	42 : 14	40 : 8	0.300

<sup>a</sup>: AFP>20 μg/L was defined as positive; <sup>b</sup>: Grade 1 and 2 were defined as well-differentiated (W), grade 3 and 4 defined as poorly-differentiated (P). TACE: Transcatheter arterial chemoembolization; AFP: Alpha-fetoprotein

2.2 无瘤生存及影响因素 治疗组中位无瘤生存时间为 11(2~38)个月,对照组为 13(2~59)个月,两组间差异有统计学意义(P=0.005)。治疗组与对照组术后 1、2、3 年复发率分别为 50%、85.7%、89.3%和 46.8%、58.3%、62.5%,两组间差异有统计学意义(P=0.005,图 1)。

将辅助性 TACE、AFP、肿瘤大小(最大直径 5 cm 为界)、肿瘤数量(单发与多发)、完整包膜、合并肉眼血管侵犯、输血、肝硬化及肿瘤 Edmondson-Steiner 分级等 9 个可能影响复发的因素纳入 COX 回归做多因素分析,结果表明:术后辅助性 TACE、AFP、完整包膜、肝硬化、合并肉眼血管侵犯及肿瘤 Edmondson-Steiner 分级是影响术后无瘤生存的相关危险因素(P<0.05,表 2)。

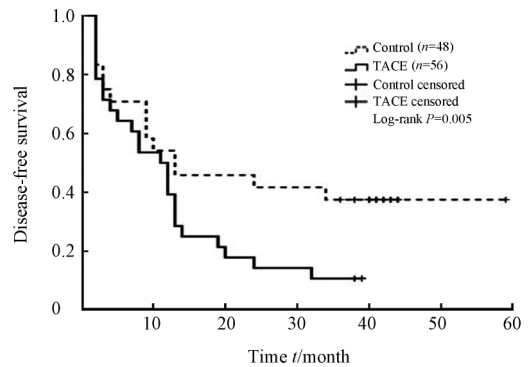


图 1 两组患者无瘤生存曲线

Fig 1 Disease-free survival curves of patients in the two groups

TACE: Transcatheter arterial chemoembolization

表 2 COX 回归多因素分析影响术后复发的危险因素

Tab 2 Multivariate COX regression analysis of risk factors for tumor recurrence

Factor	B	Wald	HR	P value	95%CI for HR	
					Lower	Upper
Tumor peplos	-0.943	7.273	0.390	0.007	0.196	0.773
Vascular invasion	1.272	11.924	3.569	0.001	1.733	3.747
Liver cirrhosis	1.498	17.055	4.474	<0.000 1	2.197	9.109
Adjuvant TACE	0.846	11.473	2.330	0.001	1.428	3.800
AFP	0.766	9.528	2.152	0.002	1.323	3.500
Edmondson-Steiner grade	1.257	14.268	3.513	<0.000 1	1.830	6.743

HR: Hazard ratio; TACE: Transcatheter arterial chemoembolization; AFP: Alpha-fetoprotein

2.3 总生存及影响因素 治疗组中位生存时间为29(4~41)个月,对照组为24(5~59)个月, $P=0.789$ 。治疗组与对照组术后1、2、3年生存率分别为85.6%、59.5%、36.5%和75%、50%、41.7%,两组间差异无统计学意义( $P=0.789$ ,图2)。

将2.2项所述的9个可能影响术后生存的因素纳入COX回归做多因素分析,结果表明:AFP、完整包膜及肿瘤Edmondson-Steiner分级是影响术后生存的相关危险因素( $P<0.05$ ,表3)。术后辅助性TACE不是影响术后生存的危险因素( $HR=1.030$ , $P=0.912$ )。

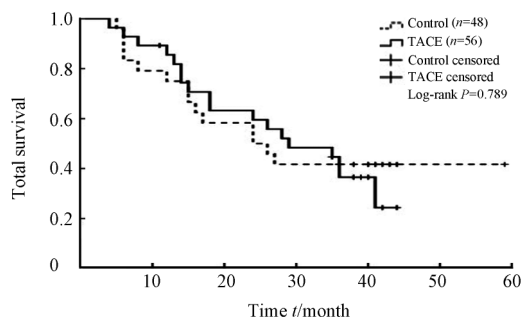


图2 两组患者总生存曲线

Fig 2 Total survival curves of patients in the two groups  
TACE: Transcatheter arterial chemoembolization

表3 COX回归多因素分析影响术后生存的危险因素

Tab 3 Multivariate COX regression analysis of risk factors for total survival

Factor	B	Wald	HR	P value	95%CI for HR	
					Lower	Upper
AFP	0.977	12.329	2.657	<0.000 1	1.540	4.585
Tumor pepsos	-0.957	6.201	0.384	0.013	0.181	0.816
Edmondson-Steiner grade	1.856	15.563	6.397	<0.000 1	2.544	16.086

HR: Hazard ratio; AFP: Alpha-fetoprotein

### 3 讨论

肝细胞癌术后早期复发大多发生在2年以内,最常见的机制为手术切除后残余肝脏组织内的微小转移病灶<sup>[12-13]</sup>。这些微小病灶在手术切除时可能已经存在,但是用常规影像检查技术难以检测。外科手术操作也可能会造成肿瘤细胞播散,最终引起肝细胞癌复发<sup>[14]</sup>。肝细胞癌手术切除后2年以上的复发则常被认为是迟发复发,多被认为是由异时、多中心发生的肿瘤引起<sup>[12-13]</sup>。一些学者对影响肝细胞癌切除术后复发的因素进行了研究,认为血管侵犯、肿瘤大小、包膜完整性、肿瘤数目(包括卫星灶、子灶)及乙型肝炎高病毒载量和肝脏炎症活动等与肿瘤复发具有相关性<sup>[13,15-16]</sup>。一些基因标记也被发现与肝细胞癌手术切除后的复发有关<sup>[13,17-18]</sup>,其临床应用值得期待。

理论上讲,术后辅助性TACE可能具有以下作用:(1)早期发现肝细胞癌肝切除术后肝内残留病灶和肝内复发病灶;预防性TACE后4~6周行肝脏增强CT,可发现常规增强CT难以发现的微小病灶。(2)发现肝内复发病灶可以给予治疗剂量的碘油和化疗药物,未发现复发病灶可给予预防剂量的碘油和化疗药物<sup>[9]</sup>。

目前对辅助性TACE实施时机的观点基本一致,均认为在术后3~4周最合理。此时患者已从手术创伤中恢复,应能耐受TACE<sup>[19]</sup>。然而,给予怎样

的化疗药物组合及剂量、碘化油的剂量以及辅助性TACE的次数尚无统一标准。化疗药物组合现行研究较多的有多柔比星、丝裂霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶等<sup>[20]</sup>,目前倾向3种药物的联合应用更合理,但尚无随机对照试验(RCT)证据。碘化油的剂量有4~20ml的用法,但在治疗性TACE中碘化油剂量根据肿瘤的直径决定。我们认为预防性TACE不宜应用大剂量碘化油,因为此时患者刚经历肝切除的打击,肝功能恢复不久,大剂量化疗栓塞有导致肝功能进一步损害的危险。行辅助性TACE的次数亦有争议,1~4次不等。Kwok等<sup>[21]</sup>的一项RCT研究表明1次和多次TACE对术后生存期的差异无统计学意义。因此,对合并肝硬化的患者不宜实施多次辅助性TACE。

本研究选取的病例基本涵盖了能根治性切除的全部肝癌分期患者,结果表明术后辅助性TACE可能会缩短患者术后无瘤生存时间,并且增加术后远期(2年后)的复发率,但是对患者术后早期(2年内)复发及患者总生存无明显影响。多因素分析提示术后辅助性TACE是影响术后复发的相关危险因素( $HR=2.330$ , $P=0.001$ ),并且有增加术后死亡风险的趋势( $HR=1.030$ , $P=0.912$ )。分析其可能的原因:(1)辅助性TACE的理论作用仅限于清除术后肿瘤残留,而对于根治性切除术后哪些患者存在肿瘤残留、残留的部位及数量等均不得而知;并且对于数字减影血管造影(DSA)不能发现的残留肿瘤难以通过依靠血供输送药物的方法杀灭肿瘤。因此,

对于 TACE 清除残留肿瘤、减少早期复发的作用存在疑问。(2)肿瘤的远期复发主要与肝硬化、肝炎病毒的活动等因素有关<sup>[22-23]</sup>,TACE 的作用非常有限,甚至可以认为与其无关。因此,在临床工作中,应该谨慎选择术后辅助性 TACE,尤其是在用药方案及治疗次数还不是很规范的情况下,过度的治疗可能会导致肝功能损害等严重并发症的发生。

本研究的统计分析发现影响复发的独立危险因素中肝硬化的贡献率最大。因此肝硬化是影响肝细胞癌患者根治性切除术后无瘤生存最重要的危险因素。可能与以下原因有关:(1)肝硬化结节更容易癌变,尤其是大结节,这与远期复发尤为密切<sup>[10,22-23]</sup>;(2)合并肝硬化的患者容易发生肝功能不全,此类患者的治疗时机及治疗方案往往受到肝功能的影响,从而影响治疗效果,最终导致相对较差的无瘤生存,甚至有可能影响总生存。因此对于合并有肝硬化的患者术后应给予密切随访,对早期发现肿瘤复发者尽早处理,以取得较好的治疗效果;同时,对于合并有肝硬化的患者应注意肝功能的保护及治疗措施的选择,避免加重肝功能的损害。

本研究还发现 AFP 阳性、肿瘤无包膜以及肿瘤 Edmondson-Steiner 分级较高的患者均有较差的术后无瘤生存及总生存,因此对此类患者术后应给予密切随访,及早发现肿瘤复发并给予适当治疗。肉眼血管侵犯,如门脉癌栓也是重要的影响术后复发的因素,除了密切随访外,根据相关研究结果,可以考虑结合门脉插管化疗等积极有效的手段提高治疗效果<sup>[24]</sup>。

由于病例数有限,本研究没有做分层分析,所以不能了解辅助性 TACE 对于高复发风险或低复发风险者术后无瘤生存及总生存的影响是否有差别。本研究是一项队列研究,而非 RCT 研究,但结论提示根治性肝切除术后辅助性 TACE 并不能显著改善患者的无瘤生存及总生存,甚至可能会弊大于利,因此在治疗方案的选择上应慎重考虑。对于更远期(3年以后)的总生存情况,将做进一步随访研究。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.  
 [2] 肖开银, 彭民浩. 原发性肝癌流行病学研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2000, 7: 272-273.  
 [3] Forner A, Reig M E, de Lope C R, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 61-74.  
 [4] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular

carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(Suppl): 35-50.  
 [5] Poon R T, Fan S T, Lo C M, Ng I O, Liu C L, Lam C M, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years[J]. *Ann Surg*, 2001, 234: 63-70.  
 [6] Ng K K, Poon R T. Current treatment strategy for hepatocellular carcinoma[J]. *Saudi Med J*, 2007, 28: 1330-1338.  
 [7] Lau W Y, Lai E C, Leung T W, Yu S C. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival[J]. *Ann Surg*, 2008, 247: 43-48.  
 [8] Lai E C, Lau W Y. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia[J]. *Surgeon*, 2005, 3: 210-215.  
 [9] 程红岩, 徐雯, 徐爱民, 陈栋, 杨业发, 贾雨辰. 肝动脉插管化疗栓塞在预防肝癌术后复发中的应用价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 626-628.  
 [10] 陈晓泓, 张博恒, 邱双健, 樊嘉, 任正刚, 夏景林, 等. 肝细胞癌根治术后辅助性肝动脉化疗栓塞对远期复发的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18: 599-603.  
 [11] 奚韬, 阎振林, 王葵, 李俊, 夏勇, 沈锋, 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.  
 [12] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2003, 38: 200-207.  
 [13] Andreato L, Burroughs A K. Treatment of early hepatocellular carcinoma: how to predict and prevent recurrence[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(Suppl 3): S249-S257.  
 [14] Wong I H, Lau W Y, Leung T, Yeo W, Johnson P J. Hematogenous dissemination of hepatocytes and tumor cells after surgical resection of hepatocellular carcinoma: a quantitative analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 4021-4027.  
 [15] Llovet J M, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2003, 362: 1907-1917.  
 [16] Roayaie S, Blume I N, Thung S N, Guido M, Fiel M I, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 850-855.  
 [17] Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang D Y, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1995-2004.  
 [18] Yoshioka S, Takemasa I, Nagano H, Kittaka N, Noda T, Wada H, et al. Molecular prediction of early recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 881-889.  
 [19] Li J Q, Zhang Y Q, Zhang W Z, Yuan Y F, Li G H. Randomized study of chemoembolization as an adjuvant therapy for primary liver carcinoma after hepatectomy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121: 364-366.  
 [20] Zhong J H, Li L Q. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for participants with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40: 943-953.  
 [21] Kwok P C, Lam T W, Lam P W, Tang K W, Chan S C, Hwang J S, et al. Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18: 450-455.  
 [22] Wayne J D, Lauwers G Y, Ikai I, Doherty D A, Belghiti J, Yamaoka Y, et al. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas[J]. *Ann Surg*, 2002, 235: 722-730.  
 [23] Wu J C, Huang Y H, Chau G Y, Su C W, Lai C R, Lee P C, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2009, 51: 890-897.  
 [24] 谢国斌. 手术治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓疗效的探讨[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21: 1046-1048, 1051.