

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00274

小肝细胞癌术后是否常规需要辅助性肝动脉插管化疗栓塞的随机对照研究

徐 峰[△], 黄杨卿[△], 李叶晟, 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** 通过随机对照试验(RCT)探讨经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)对小肝细胞癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)术后复发的影响。**方法** 2008年9月至2009年12月接受根治性肝切除术后1个月的符合条件SHCC患者117例,随机分为两组:A组(治疗组或TACE组,59例)接受辅助性TACE治疗,B组(对照组,58例)不做任何辅助性治疗,此后定期随访并统计分析患者术后2年的无瘤生存时间及复发率。**结果** 中位随访时间为29个月。共有33例患者复发,1年内复发22例,全部复发发生在2年内。A组平均无瘤生存(DFS)时间为5~29(28.93±1.40)个月,B组为3~35(26.94±1.62)个月, $P=0.443$ 。A、B两组半年、1年及2年复发率分别为:10.2% vs 13.8%, 20.3% vs 20.7%, 20.7% vs 31.3% ($P=0.443$)。单因素分析提示HBV DNA、输血、肿瘤大小(3 cm为界)及Edmondson-Steiner分级与术后早期复发相关($P<0.05$)。COX多因素回归分析 $P<0.2$ 的危险因素,提示HBV DNA、输血及肿瘤大小是肿瘤术后早期复发的独立危险因素。**结论** 对于SHCC这类复发风险相对较低的肝癌,辅助性TACE并不能减少术后早期复发,不宜作为常规预防复发的治疗方法。其能否影响SHCC患者远期复发及总生存情况,需进一步随访证实。

[关键词] 肝肿瘤;肝细胞癌;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)03-0274-06

Is postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization necessary for small hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial

XU Feng[△], HUANG Yang-qing[△], LI Ye-sheng, WU Lu, YANG Jia-mei*

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

[Abstract] **Objective** To evaluate whether adjuvant transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can reduce early recurrence of small hepatocellular carcinoma (SHCC) patients after surgical treatment using randomized controlled trial. **Methods** A total of 117 patients, who underwent radical hepatectomy from Sept. 2008 to Dec. 2009, were randomly divided into 2 groups. Fifty-nine patients (group A or TACE group) received adjuvant TACE one month after hepatectomy, and 58 (group B or control group) did not receive any adjuvant therapies. Follow-up was done regularly. The disease-free survival (DFS) time and recurrence rate within the following two years were analyzed. **Results** The median follow-up duration was 29 months in our study. Twenty-two recurrences happened within one year and all recurrences happened within two years. The mean DFS periods were (28.93±1.40) months (range: 5-29 months) and (26.94±1.62) months (range: 3-35 months) ($P=0.443$) in group A and B, respectively. The half-year, 1-year and 2-year recurrence rates of group A vs group B were 10.2% vs 13.8%, 20.3% vs 20.7%, 25.7% vs 31.2% ($P=0.443$), respectively. Univariate analysis showed that infection of HBV DNA, blood transfusion, Edmondson-Steiner grade and tumor diameter (3 cm as cut-off point) were correlated with tumor recurrence ($P<0.05$). Multivariate COX regression analysis indicated that HBV DNA, blood transfusion, and tumor diameter (3 cm as cut-off point) were independent factors of early recurrence. **Conclusion** Adjuvant TACE can not reduce early recurrence of SHCC with a low risk of recurrence, so it is not recommended as a routine therapy to prevent early tumor recurrence. Further study is needed to verify whether TACE can benefit the long-term recurrence and overall survival of patients.

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

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(3): 274-279]

[收稿日期] 2012-01-11 **[接受日期]** 2012-01-29**[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[△]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)是世界第五位常见恶性肿瘤,也是排名第三位导致死亡的恶性肿瘤^[1-2]。诊断技术的不断发展,虽有助于早期发现 HCC,提高疗效,但预后仍不理想。目前最有效的治疗方法是肝切除术,但术后复发是导致预后不佳的主要原因,约有 50%~90%的患者死于术后肿瘤复发^[3]。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,68%~96%的复发是肝内复发^[3-7]。因此预防肝切除术后肝内复发是改善 HCC 患者预后的关键。文献报道术后辅助性经动脉插管化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)能有效清除手术切除后肝内残留肿瘤,减少复发,延长患者无瘤生存时间^[8-10]。

有一类特殊的 HCC,其最大直径 ≤ 5 cm,相对恶性程度较低,很少有肉眼血管侵犯,手术切除彻底,因此术后肿瘤残留可能性小,相对复发风险低^[9],临床上称其为小肝细胞癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)。SHCC 患者根治性切除术后 5 年生存率为 41%~75%,中位生存时间为 4.2 年^[10-11],总体优于大肝癌患者(肿瘤直径 > 5 cm)。我们在临床工作中发现,SHCC 患者根治性肝切除后接受辅助性 TACE 对预防肿瘤复发似乎没有明显疗效。因此提出一个疑问:SHCC 患者是否需要接受辅助性 TACE? 目前至少在国内,辅助性 TACE 仍是常规的预防 HCC 复发的治疗手段。有文献报道根治性治疗(手术或经皮射频消融)后辅助性 TACE 对改善 SHCC 患者的无瘤生存及总生存无益^[13-15],但此类研究多是回顾性分析,或者是在相关前瞻性研究中分层分析得出的结论,尚无严格的随机对照试验(RCT)研究予以支持。本研究旨在通过 RCT 探讨术后辅助性 TACE 能否改善根治性肝切除的 SHCC 患者的术后复发(尤其是早期复发),以帮助临床医生做出恰当的治疗决策。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2008 年 9 月至 2009 年 12 月符合标准并接受根治性肝切除术的 120 例 HCC 患者纳入研究。纳入标准:(1)肿瘤单发,最大直径 ≤ 5 cm;(2)无肉眼血管侵犯;(3)肝切缘经病理证实无肿瘤残留;(4)无肝外转移;(5)肝功能 Child-Pugh 评级为 A 级或 B 级 7 分以下;(6)病理证实为肝细胞

癌。排除标准:(1)肿瘤多发或肿瘤最大直径 > 5 cm;(2)有肉眼血管侵犯;(3)有肝外转移;(4)病理证实切缘有肿瘤残留;(5)肝功能 Child-Pugh 分级 B 级 7 分以上或有腹水;(6)病理证实非肝细胞癌;(7)全身情况不适合行 TACE 等治疗。

1.2 手术情况 所有患者均接受根治性肝切除术。根据术前影像检查及术中探查结果做规则性肝段切除或局部肝切除,切缘距离肿瘤边界至少 2 cm。

1.3 随机化分组和术后辅助性 TACE 患者术后 1 个月来院接受常规复查,包括检测肝功能、AFP、肝炎相关指标及腹部 CT、胸部 X 线检查等以明确有无肝内复发或肝外转移。全部患者均签署经院伦理委员会批准的知情同意书,并根据随机表进行随机分组。3 例患者随机失败,原因分别是:1 例未返院复查并失去联系;1 例肝功能 Child-Pugh 评分为 8 分;1 例怀疑复发,建议进一步检查,但患者未按建议进行,并失去联系。故 117 例患者按预先设计的随机表完成随机分组。用 SAS 9.1.3 统计软件在手术前即完成电脑随机分组。具体方法为:先产生 1~120 个编号,利用 SAS 产生 120 个均匀分布的随机数字,分配给 120 个编号。再对每个编号根据其所对应的随机数字进行排序,前 60 个为治疗组编号,后 60 个为对照组编号。最后,按照患者编号再次排序,按照患者入组的顺序给予相应的术后治疗措施。对于未能完成随机的患者,根据术前对应分组采取空缺处理。

最后有 59 例患者纳入 A 组(治疗组或 TACE 组),术后 1 个月接受辅助性 TACE 治疗;58 例患者纳入 B 组(对照组),术后不做任何辅助性治疗,包括 TACE、全身化疗等。A 组患者接受 TACE 治疗分两个步骤:(1)先行肝动脉数字减影血管造影(DSA),进一步明确有无肝内复发。(2)因全部患者均无复发,故经肝固有动脉进行栓塞化疗。给药方案为碘油 5 ml+表阿霉素 20 mg 配成混悬液,再给予表阿霉素 10 mg、5-FU 500 mg 和羟基喜树碱 10 mg。接受治疗的患者,均恢复良好,未出现严重的并发症(如肝功能衰竭等),仅 42 例患者出现轻度腹痛,23 例患者有短暂的发热,对症处理后均很快恢复。

1.4 术后随访 患者术后 1 个月开始接受定期随访及复查,间隔周期为 1 个月。每月复查肝功能、AFP、肝炎指标并查 B 超。每 3 个月增加 CT、胸部 X 线复查。术后第 1 个月所有患者均需接受肝脏

CT及胸部X线检查。患者术后第2个月开始,复查可在本院或当地医院进行。在当地医院检查者,每次检查后均需与本院专人取得联系,及时记录检查结果,以明确有无复发或转移。复发以影像检查(CT)结果为准。随访终点为患者死亡。

1.5 统计学处理 采用SPSS统计软件进行分析,计量资料采用t检验,分类资料采用Pearson χ^2 或Fisher精确检验。应用Kaplan-Meier法行生存曲线分析,Log-rank做两组无瘤生存时间与复发率差异显著性检验。对影响术后早期复发的危险因素以Pearson χ^2 和优势比(odd ratio, OR)做单因素统计分析;对于 $P < 0.2$ 的危险因素,以COX回归做多因素统计分析。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者的一般情况 全部患者中,男性101例,女性16例;年龄30~72(50.57±9.65)岁;伴乙型肝炎

115例,合并糖尿病10例。中位AFP值为18.6(1.4~3 000) $\mu\text{g/L}$,其中AFP阳性($\text{AFP} > 20 \mu\text{g/L}$)55例,阴性($\text{AFP} \leq 20 \mu\text{g/L}$)62例。所有患者均行根治性肝切除术,其中66例接受规则性肝段切除或肝叶切除(左外叶切除),45例接受局部肝切除,但切缘至少距肿瘤2 cm。术中采取Pringle法阻断入肝血流,平均阻断时间为0~34(12.9±8.68) min。中位术中出血为200(50~2 600) ml。5例接受输血(分别为400、600、1400、1 800和2 400 ml)。所有患者手术顺利,无严重并发症发生。术后病理结果显示:合并病毒性肝炎相关肝硬化70例,无脂肪肝和酒精性肝硬化患者;84例肿瘤有完整包膜,9例肿瘤有微血管侵犯;68例肿瘤分级为Edmondson-Steiner II级,其他均为III级,无IV级者。肿瘤切缘未见镜下肿瘤残留。两组患者临床资料见表1,两组之间各指标差异无统计学意义。

表1 两组患者的临床资料

Tab 1 Baseline data of patients in the two groups

Item	Group A (n=59)	Group B (n=58)	P value
Follow-up time <i>t</i> /month	28.17±3.55	29.07±4.14	0.209
Gender (male : female)	49 : 10	52 : 6	0.299
Age (year)	49.49±9.45	51.90±9.55	0.174
Liver cirrhosis (yes : no)	32 : 27	38 : 20	0.213
HBV DNA (+ : -) ^a	29 : 30	26 : 32	0.639
Diabetes (+ : -)	2 : 57	6 : 52	0.163
AFP(+ : -) ^b	31 : 28	24 : 34	0.226
With entire peplos (yes : no)	40 : 19	44 : 14	0.332
Edmondson-Steiner grade (II : III) ^c	30 : 29	38 : 20	0.108
Microvascular invasion (yes : no)	5 : 54	4 : 54	1.000
Blood transfusion (yes : no)	1 : 58	4 : 54	0.207
Tumor size (>3 cm : ≤3 cm)	25 : 34	20 : 38	0.389
Maximal diameter of tumor <i>d</i> /cm	2.99±1.40	2.96±0.94	0.912

^a: HBV DNA $> 1 \times 10^3$ copies/ml was regarded as positive; ^b: AFP $> 20 \mu\text{g/L}$ was regarded as positive; ^c: All patients were in Edmondson-Steiner grade II or III. Group A: TACE group; Group B: Control group. TACT: Transcatheter arterial chemoembolization

2.2 术后复发及无瘤生存情况 截止2011年9月30日,所有患者随访达到或超过2年,进入随机的117名患者无一失访。中位随访时间为29(22~36)个月。所有复发均发生在2年以内,共计33例(28.21%),其中1年内复发者占66.67%(22例)。无肝外转移和死亡者。平均复发时间为3~23(10.09±5.81)个月,平均无瘤生存时间为3~35(27.95±1.08)个月。所有复发患者复发时AFP结

果与手术切除前相似,术前AFP阳性者,复发时AFP亦升高,反之亦然。A组平均无瘤生存时间为5~29(28.93±1.40)个月,B组为3~35(26.94±1.62)个月, $P=0.443$ 。A、B两组半年、1年及2年复发率分别为:10.2% vs 13.8%,20.3% vs 20.7%,20.7% vs 31.3% ($P=0.443$,图1)。A、B两组无瘤生存时间与复发率差异均无统计学意义。

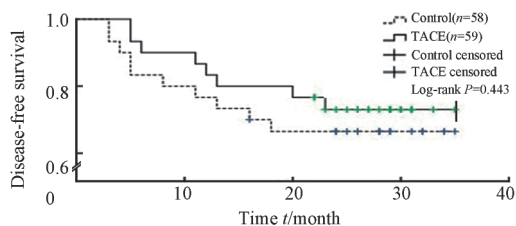


图1 两组患者无瘤生存曲线

Fig 1 Disease-free survival curves in two groups

2.3 术后早期复发影响因素分析 将10个可能会影响术后早期复发的因素做单因素分析。结果显示: HBV DNA、输血、肿瘤 Edmondson-Steiner 分级及肿瘤大小(以最大直径 3 cm 为界)与肿瘤早期复发相关(表 2)。纳入 $P < 0.2$ 的因素进行 COX 回归多因素分析,提示 HBV DNA、输血及肿瘤大小是影响肿瘤早期复发的独立危险因素(表 3)。

表 2 可能影响肿瘤术后早期复发的危险因素的单因素分析

Tab 2 Univariate analysis of variables that may potentially influence the risk of early recurrence

		Patients with tumor recurrence	Odd ratio ^a	P value ^b
Gender	Male (n=101)	27(26.73%)	1.644(0.545-4.959)	0.382
	Female (n=16)	6(37.5%)		
Microvascular invasion	Yes (n=9)	1(11.11%)	0.297(0.036-2.472)	0.236
	No (n=108)	32(29.63%)		
Liver cirrhosis	Yes (n=70)	22(31.43%)	1.500(0.646-3.485)	0.382
	No (n=47)	11(23.40%)		
HBV DNA	Positive (n=55)	20(36.36%)	2.154(0.947-4.900)	0.045
	Negative (n=62)	13(20.97%)		
AFP	Positive (n=55)	14(25.45%)	0.773(0.343-1.741)	0.533
	Negative (n=62)	19(30.65%)		
Blood transfusion	Yes (n=5)	4(80%)	11.448(1.229-106.651)	0.022
	No (n=112)	29(25.89%)		
Tumor pepsos	Yes (n=84)	26(30.95%)	1.665(0.641-4.323)	0.292
	No (n=33)	7(21.21%)		
Tumor diameter	>3 cm (n=45)	21(46.67%)	4.375(1.865-10.264)	<0.000 1
	≤3 cm (n=72)	12(16.67%)		
Edmondson-Steiner grade	Grade III (n=49)	19(38.78%)	2.443(1.074-5.558)	0.031
	Grade II (n=68)	14(20.59%)		
Adjuvant TACE	Yes (n=59)	15(25.42%)	0.758(0.338-1.700)	0.500
	No (n=58)	18(31.03%)		

^a: 95%CI; ^b: χ^2 test

表 3 COX 回归多因素分析术后复发相关因素

Tab 3 Multivariate COX regression analysis of risk factors of early tumor recurrence

	B	Wald	Hazard ratio	P	95% CI for Hazard ratio	
					Lower	Upper
HBV DNA	0.793	4.777	2.211	0.029	1.085	4.503
Blood transfusion	1.393	5.256	4.029	0.022	1.224	13.261
Tumor diameter	1.122	8.745	3.071	0.003	1.460	6.460
Edmondson-Steiner grade III	0.206	0.302	1.229	0.583	0.589	2.567

3 讨论

虽然有较多的文献认为肝移植也是治疗 SHCC 的有效手段^[15-16],但其并不适合所有类似患者。首先,肝移植的花费超过大多数人的承受能力;其次,供肝资源有限,等待时间较长,因此一般不作为肝功能足以承受肝切除手术的 SHCC 患者的治疗首选。

肝切除术后复发是影响肝癌手术治疗效果的最重要因素。一般而言,大部分患者都在术后 2 年内

复发^[17],Lu 等^[18]报道 178 例接受肝切除的 HCC 患者术后 6 个月及 12 个月复发率分别为 29.2% 及 35.4%。HCC 术后复发一般分为早期复发(也称肝内转移, intrahepatic metastasis)和晚期复发(多中心原发, multicentric occurrence)^[19]。早期复发是指术后 2 年内的复发(时间截点尚有争论,部分认为是术后 1 年^[20]),主要与术中已存在的微小肿瘤病灶或术中挤压肿瘤造成癌细胞播散有关,复发的肿瘤与已切除者为同一克隆起源。晚期复发是指术后

2年以后的肿瘤复发,是在肝炎、肝硬化的基础上发展的新发病灶,系不同克隆起源。早期复发与晚期复发,不单是时间上的差别,更重要的是预后的差别,因为临床表现上,前者更易侵犯门静脉,且发生更早,预后更差^[21]。

术后辅助性 TACE 有助于清除肝内残留病灶,理论上对于预防早期复发有益。文献报道术后辅助性 TACE 能降低术后复发率、延长无瘤生存时间,但其能是否提高总生存时间仍有争议^[22]。由于 SHCC 大多有完整的包膜,很少侵犯血管及发生肝外转移,手术多能做到根治性切除,一般被视为低复发风险肿瘤^[14,23-24]。本研究中 71.79%(84/117)的患者肿瘤有完整包膜,7.69%(9/117)有微血管侵犯,58.12%(68/117)为 Edmondson-Steiner grade II 级,其余均为 III 级,无 IV 者。本组患者术后 2 年复发率仅为 28.21%,尚未达到中位复发,术后复发大多数发生在 1 年以内,且复发时 AFP 的变化趋势与初发时相同(术前 AFP 升高者,肿瘤切除后 AFP 下降,而复发时 AFP 又升高),术前 AFP 正常者,术后至复发期间 AFP 都为正常,提示更多的患者即使复发,也更可能为晚期复发。结果表明 SHCC 具有相对较低的复发风险。

因此,我们有理由质疑 SHCC 根治性切除后是否需要做辅助性 TACE。部分回顾性研究得出了否定的结论。Ren 等^[13]对 549 例患者进行回顾研究,分析了术后接受辅助性 TACE 对于改善预后的作用,发现其中 251 例(TACE 组 77 例,对照组 174 例)患者为低复发风险者(肿瘤单发、最大直径 < 5 cm,无血管侵犯),两组 1、3、5 年生存率分别为 97.39% vs 93.48%、70.37% vs 75.85%、50.85% vs 62.39%($P=0.3956$)。陈晓泓等^[22]发现直径 ≤ 5 cm 且无微血管侵犯的 HCC 行辅助性 TACE 后 2 年复发率与对照组无显著差异,但术后 3、4 和 5 年的复发率则高于对照组($P<0.05$)。上述研究均提示不加选择地行辅助性 TACE 有可能弊大于利。然而,因大肝癌获益于术后辅助性 TACE,小肝癌术后辅助性 TACE 亦被视为预防早期复发的重要手段,在中国几乎成为标准治疗模式。

本课题通过 RCT 研究探讨了术后辅助性 TACE 对根治性肝切除的 SHCC 患者在减少早期复发、延长无瘤生存时间和提高总生存的作用。结果显示 TACE 组和对照组之间在术后 2 年无瘤生存时间,术后半年、1 年和 2 年复发率方面差异均无统计学意义。提示术后辅助性 TACE 并不能显著减少患者的早期复发。文献报道了一些影响早期复发的主要因素^[11,25],我们据此做了进一步的分析,结果

提示分组(TACE)对术后复发无显著作用。多因素回归分析结果提示辅助性 TACE 并非术后复发的独立危险因素,辅助性 HBV DNA、输血、肿瘤大小(3 cm 为界)是影响术后早期复发的独立危险因素。部分文献将直径 ≤ 3 cm 作为 SHCC 的标准,但考虑到这部分患者较少,实际很多发现较早的患者往往肿瘤直径已接近 5 cm,且肿瘤临床特点与 3 cm 以下者差别不大,所以我们将入组标准适当放宽,目的是更好地指导临床治疗。因而,对于直径 > 3 cm 的患者,尤其是合并有输血、HBV DNA 阳性的患者可能仍需考虑辅助性 TACE,但这需要进一步随访及研究予以明确。

目前认为在术后 3~4 周行辅助性 TACE 最合理,但对于化疗药物组合、碘化油的剂量以及辅助性 TACE 的次数等尚无统一标准。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^[26],目前倾向认为 3 种药物的联合应用更合理,但尚无 RCT 证据支持。另外,化疗药物的剂量选择也需注意,剂量过大可抑制患者细胞免疫功能^[27]。碘化油的剂量有 4~20 ml 不等的用法,但在治疗性 TACE 中碘化油剂量是根据肿瘤的直径而定的。我们认为预防性 TACE 时不宜应用大剂量碘化油,因患者刚经历肝切除,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。至于辅助性 TACE 的次数亦有争议,从 1 次到 4 次不等。Kwok 等^[28]的 RCT 研究表明一次和多次 TACE 在术后生存方面差异无统计学意义。因此,对合并肝硬化的患者不宜实施多次辅助性 TACE。

本研究中尚无患者死亡,故未作相关分析,同时因本研究目的是评判 TACE 对早期复发的影响,对于总生存及晚期复发的影响,将会通过后续随访进一步予以分析。

总之,我们认为,虽然相当部分研究提示辅助性 TACE 有助于减少肝切除术后肝癌的复发、改善预后,但对于 SHCC 这类复发风险相对较低的病例,辅助性 TACE 并不能减少其术后早期复发,不宜作为常规预防复发的方法。至于它能否改善 SHCC 患者远期复发及总生存情况,需要进一步随访加以证实。

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] EI-Serag H B, Rudolph K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*,

- 2007,132:2557-2576.
- [2] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 74-108.
- [3] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis; incidence and risk factors[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl): S35-S50.
- [4] 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.
- [5] Ng K K, Poon R T. Current treatment strategy for hepatocellular carcinoma[J]. *Saudi Med J*, 2007, 28: 1330-1338.
- [6] 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.
- [7] Lai E C, Lau W Y. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia[J]. *Surgeon*, 2005, 3: 210-215.
- [8] Cheng H Y, Wang X, Chen D, Xu A M, Jia Y C. The value and limitation of transcatheter arterial chemoembolization in preventing recurrence of resected hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 3644-3646.
- [9] Zhong C, Guo R P, Li J Q, Shi M, Wei W, Chen M S, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135: 1437-1445.
- [10] Peng B G, He Q, Li J P, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. *Am J Surg*, 2009, 198: 313-318.
- [11] 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.
- [12] Peng Z W, Chen M S, Liang H H, Gao H J, Zhang Y J, Li J Q, et al. A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36: 257-263.
- [13] Ren Z G, Lin Z Y, Xia J L, Ye S L, Ma Z C, Ye Q H, et al. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 2791-2794.
- [14] Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? [J]. *Radiology*, 2009, 252: 905-913.
- [15] Figueras J, Ibañez L, Ramos E, Jaurieta E, Ortiz-de-Urbina J, Pardo F, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7: 877-883.
- [16] Llovet J M, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation[J]. *Hepatology*, 1999, 30: 1434-1440.
- [17] Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S, Kitagawa D, Kayashima H, Harimoto N, et al. Longterm favorable results of limited hepatic resections for patients with hepatocellular carcinoma: 20 years of experience[J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 205: 19-26.
- [18] Lu X, Zhao H, Yang H, Mao Y, Sang X, Miao R, et al. A prospective clinical study on early recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100: 488-493.
- [19] Shimada M, Hamatsu T, Yamashita Y, Rikimaru T, Taguchi K, Utsunomiya T, et al. Characteristics of multicentric hepatocellular carcinomas: comparison with intrahepatic metastasis [J]. *World J Surg*, 2001, 25: 991-995.
- [20] Lai E C, Lo C M, Fan S T, Liu C L, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Arch Surg*, 1998, 133: 183-188.
- [21] Poon R T, Fan S T, Ng I O, Lo C M, Liu C L, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 89: 500-507.
- [22] 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.
- [23] 丛文铭, 吴孟超, 陈汉, 王一, 张秀忠. 小肝细胞癌的临床病理特点(附93例分析)[J]. *中华肿瘤杂志*, 1993, 15: 372-374.
- [24] Cong W M, Wu M C. Small hepatocellular carcinoma. DNA content and biological characteristics[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1989, 102: 783-785.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 陈勇, 曾庆乐, 裘玉容. 经导管动脉化疗栓塞术中化疗药物剂量对肝癌患者T细胞亚群的影响[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22: 524-526.
- [28] 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.