

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180013

血清 HBeAg 与预防性肝动脉化疗栓塞后肝细胞癌复发的相关性

宋东强¹, 蔡瑜², 张顺财^{2*}

1. 复旦大学附属中山医院肝癌研究所, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032

【摘要】 **目的:** 分析乙肝阳性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者根治性切除术后预防性肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗后血清乙型肝炎病毒 E 抗原 (HBeAg) 与肿瘤复发的相关性。**方法:** 回顾分析 2015 年 6 月至 2016 年 6 月在复旦大学附属中山医院于 HCC 根治性切除术后行预防性 TACE 治疗的 197 例乙肝阳性 HCC 患者的临床资料。按照 HBeAg 表达情况, 将患者分为 HBeAg 阴性组 (160 例)、HBeAg 阳性组 (37 例), 分析 HBeAg 与预防性 TACE 术后 HCC 复发的相关性。**结果:** HBeAg 阳性患者的中位无复发生存期 (recurrence-free survival time, RFS) 为 (4.57±0.35) 个月, HBeAg 阴性患者为 (5.80±0.85) 个月, 差异有统计学意义 ($P=0.046$)。Cox 多因素回归分析显示, 微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 高危 ($P=0.008$) 及 HBeAg ($P=0.009$) 是乙肝阳性 HCC 预防性 TACE 治疗后 HCC 复发的独立危险因素。**结论:** 对于 HCC 根治性切除术后的慢性乙肝患者, HBeAg 是影响其预防性 TACE 治疗后肿瘤复发的独立危险因素。

【关键词】 肝细胞癌; 预防; 肝动脉化疗栓塞; 乙型肝炎病毒 E 抗原; 复发

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标志码】** A

Correlationship between serum HBeAg level and tumor recurrence after adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients

SONG Dong-qiang¹, CAI Yu², ZHANG Shun-cai^{2*}

1. Liver cancer institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China

2. Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the correlation between HBeAg and tumor recurrence after adjuvant transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients after liver resection. **Methods:** Clinical data of 197 HCC patients with hepatitis B after liver resection from June 2015 to June 2016 in Zhongshan Hospital, Fudan University were analyzed retrospectively. According to the levels of HBeAg, patients were divided into HBeAg negative group (160 patients) and HBeAg positive group (37 patients). The correlation between HBeAg and tumor recurrence after adjuvant TACE was analyzed. **Results:** The median recurrence-free survival time (RFS) in the HBeAg positive group was (4.57±0.35) months, and the median RFS in HBeAg negative group was (5.80±0.85) months. The difference in RFS between the two groups was statistically significant ($P=0.046$). Cox proportional hazard regression analysis showed that microvascular invasion (MVI, $P=0.008$) and HBeAg level ($P=0.009$) were the independent risk factors for tumor recurrence after adjuvant TACE in HCC patients after liver resection. **Conclusions:** HBeAg level might be an independent risk factor for tumor recurrence after adjuvant TACE in HCC patients with hepatitis B after liver resection.

【Key Words】 hepatocellular carcinoma; prevention; transcatheter arterial chemoembolization; HBeAg; recurrence

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国第 4 位常见恶性肿瘤, 占世界恶性肿瘤的第 7 位, 致死率仅次于肺癌及胃癌, 占肿瘤相关死亡原因的第 3 位^[1-2]。手术切除是治疗 HCC 的首选治

疗方法, 但是 5 年复发率达 60%, HCC 复发与术后患者生存明显相关^[3]。早期研究^[4]证实, 在 HCC 根治性切除术后行预防性肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)

【收稿日期】 2018-01-05 **【接受日期】** 2018-04-10

【基金项目】 复旦大学附属中山医院青年基金 (2017ZSQN06)。Supported by Youth Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2017ZSQN06)。

【作者简介】 宋东强, 博士生, 住院医师。E-mail: dongqiangsong4567@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-64041990-10437; E-mail: zhang.shuncaizs@zs-hospital.sh.cn

能提高患者总体生存率;本课题组前期^[5-6]研究也显示,对于肿瘤直径大于5 cm伴有微脉管癌栓或肿瘤数量2~3个的高危患者,预防性TACE能延长其生存期^[6]。然而,预防性TACE术后HCC复发的影响因素仍有争论。

慢性乙型肝炎病毒感染是我国HCC的主要危险因素之一。乙肝阳性HCC患者的肿瘤进展程度更快、预后更差。在慢性乙型肝炎患者中,血清乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阳性能引起肝脏炎症反应,导致肝纤维化和肝功能下降,促进肝硬化及HCC的进展^[7]。TACE能够通过激活乙肝病毒影响HBeAg阳性乙肝相关HCC患者的病毒载量;而HBeAg阳性是TACE术后乙肝病毒再激活比例升高的独立危险因素^[8]。但是,HBeAg对预防性TACE术后HCC复发的影响仍不清楚。因此,本研究通过回顾性分析197例有乙肝病史的HCC患者预防性TACE治疗后的相关资料,探讨HBeAg与预防性TACE术后HCC复发的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年6月至2016年6月在复旦大学附属中山医院于HCC根治性切除术后再行预防性TACE治疗的患者。纳入标准:(1)根治性切除术后病理诊断为HCC;(2)肝硬化程度Child-Pugh A或B级,随访资料完整;(3)有慢性乙型病毒性肝炎;(4)无其他恶性肿瘤;(5)手术后1个月复查增强CT或MRI,未见复发病灶;(6)2个月内行预防性TACE治疗。排除标准:(1)姑息性手术;(2)术前淋巴转移;(3)有靶向治疗、中药治疗、放疗等其他抗肿瘤治疗史;(4)2个月内复发、转移者。根据入选及排除标准,共纳入197例患者,其中男性164例、女性33例,年龄27~84岁,平均(55.31±11.31)岁。197例患者肿瘤最大径0.5~20 cm,平均(6.8±3.9)cm;肿瘤单发144例,多发53例。患者肝硬化程度Child-Pugh A级193例、B级4例。

1.2 预防性TACE治疗 所有患者在HCC根治性切除术后1~2个月行预防性TACE治疗。操作方法:1%利多卡因局部麻醉后,按照Seldinger法选择性穿刺右侧股动脉,将导管经右侧股动脉插入肝固有动脉或异位供血动脉。在预防性TACE治疗过程中,用5-氟尿嘧啶750~1 000 mg、奥沙利铂150 mg灌注化疗,将吡柔比星10 mg和碘油3 mL

混悬乳剂通过导管缓慢注入进行预防性治疗。所有患者术前行腹部增强CT或MRI检查,实验室检查包括血常规、肝肾功能、凝血功能、乙肝5项、HBVDNA、丙肝抗体、甲胎蛋白(AFP)等肿瘤标志物检查。

1.3 随访 所有患者预防性TACE术后1个月复查腹部彩超、增强CT或增强MRI、实验室检查(血常规、肝肾功能、AFP)等。此后,每1~2个月复查1次,复查内容包括影像检查及AFP等肿瘤标志物检查,判断肿瘤复发情况。随访中如果发现肿瘤复发,根据病情再次选择手术、射频消融、乙醇注射或TACE等治疗方法。复发时间定义为从手术切除病灶至肿瘤复发或最后1次随访时间。在原手术区域旁出现新发肿瘤定义为肿瘤局部复发;肝内其他部位出现新的病灶为远处复发;转移至其他器官为肝外转移。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法计算肿瘤复发时间,组间比较采用Log-Rank检验。对可能影响复发的因素采用Cox风险模型进行回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 基本资料 197例患者中,HBeAg阳性37例、HBeAg阴性160例。HBeAg阳性组中,男性27例、女性10例;年龄27~78岁,平均(52.81±11.23)岁;28例为单发肿瘤,9例多发肿瘤;肿瘤最大径 ≤ 5 cm 20例, > 5 cm为17例;Child-Pugh A级36例,B级1例。HBeAg阴性组中,男性137例、女性23例;年龄27~84岁,平均(55.89±11.29)岁;117例为单发肿瘤、43例为多发肿瘤;最大肿瘤直径 ≤ 5 cm 69例, > 5 cm 91例;Child-Pugh A级157例,B级3例。两组患者的基本资料差异无统计学意义(表1)。

2.2 复发随访 197例患者随访24个月,平均随访时间为(14.8±3.6)个月。91例患者在随访期间出现肿瘤复发。

2.3 HBeAg与预防性TACE治疗后HCC复发的关系 随访期间,HBeAg阳性组中21例(56.75%)患者出现肿瘤复发,中位无复发生存期(RFS)为(4.57±0.35)个月;HBeAg阴性组中70例(43.75%)患者出现肿瘤复发,RFS为(5.80±0.

85)个月。Log-Rank 检验显示, HBeAg 阴性患者预防性 TACE 术后 RFS 明显长于 HBeAg 阳性患者 ($P=0.046$, 图 1)。

表 1 两组患者基本资料比较

指标	HBeAg 阴性 (N=160)	HBeAg 阳性 (N=37)	P 值
年龄/岁	55.89 ± 11.29	52.81 ± 11.23	0.136
PLT			0.738
<100 × 10 ⁹ /L	21	9	
≥100 × 10 ⁹ /L	139	28	
ALT			0.097
≤40 U/L	112	21	
>40 U/L	48	16	
AST			0.574
≤40 U/L	117	22	
>40 U/L	43	15	
清蛋白			0.064
≥35 g/L	154	33	
<35 g/L	6	4	
球蛋白			0.619
≤40 g/L	155	35	
>40 g/L	5	2	
总胆红素			0.528
≤17 μmol/L	130	34	
>17 μmol/L	30	3	
PT			0.367
≤13 s	139	33	
>13 s	21	4	
肿瘤数量			0.696
单发	117	28	
多发	43	9	
肿瘤最大径			0.231
≤5 cm	69	20	
>5 cm	91	17	
AFP			0.598
≤20 ng/mL	85	27	
>20 ng/mL	75	10	

PLT: 血小板; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; PT: 凝血酶原时间; AFP: 甲胎蛋白

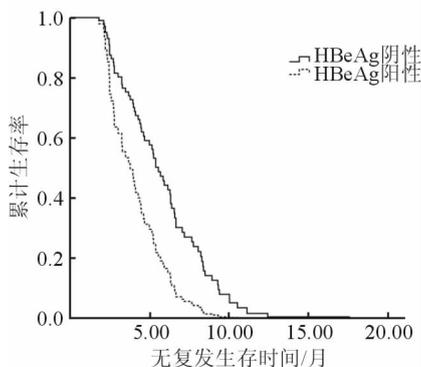


图 1 HBeAg 与预防性 TACE 治疗后肿瘤复发的关系

2.4 Cox 风险模型分析

2.4.1 单因素分析 术后 1 个月, 脉管侵犯、微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 高危 (MVI2)、HBeAg、AFP 水平是影响慢性乙肝患者 HCC 切除术后预防性 TACE 治疗后 RFS 的主要因素 ($P<0.05$); 性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数量、被膜侵犯等因素差异无统计学意义 (表 2)。

表 2 Cox 单因素风险回归分析

相关因素	中位 RFS t/个	95%CI		P 值
		上限	下限	
性别				
男性	5.133	4.410	5.856	
女性	6.067	5.152	6.981	0.717
年龄				0.208
≤60 岁	5.133	4.374	5.892	
>60 岁	5.800	4.091	7.509	
肿瘤大小				0.249
≤5 cm	5.367	3.652	7.082	
>5 cm	5.233	3.953	6.514	
肿瘤数量				0.674
单发	5.367	4.298	6.435	
多发	5.200	3.760	6.640	
脉管侵犯				0.002
无	6.067	5.321	6.612	
有	3.800	3.074	4.526	
微脉管侵犯				0.097
无	6.533	5.608	7.459	
有	4.900	4.046	5.754	
被膜侵犯				0.088
无	5.833	4.284	7.383	
有	4.667	3.557	5.775	
MVI				0.002
0~1	6.267	5.292	7.242	
2	4.467	3.580	5.353	
HBeAg				0.046
阴性	5.800	4.950	6.650	
阳性	4.567	4.218	4.916	
HBsAg				0.906
阴性	4.900	2.627	7.173	
阳性	5.233	4.393	6.073	
HBeAb				0.245
阴性	4.600	3.630	5.570	
阳性	5.533	4.806	6.261	
AFP				0.009
正常	6.267	5.182	7.351	
升高	3.933	3.029	4.838	
HBVDNA				0.783
阴性	5.367	4.335	6.399	
阳性	5.200	3.786	6.614	

MVI: 微血管侵犯; HBeAg: 乙肝病毒 E 抗原; HBsAg: 乙肝病毒表面抗原; HBeAb: 乙肝病毒 E 抗体; AFP: 甲胎蛋白; HBVDNA: 乙肝病毒 DNA

2.4.2 多因素分析 MVI2($P=0.008$)及 HBeAg 水平($P=0.009$)是影响慢性乙肝患者 HCC 切除术后预防性 TACE 治疗后 RFS 的独立危险因素(表 3)。

表 3 Cox 多因素回归分析

相关因素	HR	95%CI		P 值
		上限	下限	
MVI2	2.073	1.208	3.559	0.008
脉管侵犯	1.458	0.835	2.548	0.185
HBeAg	0.452	0.249	0.823	0.009
AFP	1.578	0.976	2.552	0.063

HR: 风险比; MVI: 微血管侵犯; HBeAg: 乙肝病毒 E 抗原; AFP: 甲胎蛋白

3 讨论

HBeAg 是乙肝病毒核心颗粒中的一种可溶性蛋白。HBeAg 阳性及丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高说明乙肝处于活动期,且肝脏出现明显损伤。HBeAg 可作为一种免疫耐受蛋白,帮助乙肝病毒避开免疫系统;HBeAg 还可作为靶抗原诱导免疫细胞攻击被感染的肝细胞,增加肝脏炎症反应,促进肝纤维化的发生^[9]。HBeAg 阳性与 HCC 发生发展密切相关^[10];仅 HBsAg 阳性患者 HCC 的相对危险度为 9.6,而 HBsAg 和 HBeAg 均阳性患者为 60.2^[6]。已有研究证实,TACE 能够影响 HBeAg 阳性 HCC 患者的病毒载量,且 HBeAg 阳性患者较 HBeAg 阴性患者有更高的乙肝再激活风险。Shao 等^[9]研究指出,乙肝相关 HCC 患者行 TACE 治疗能够使乙肝病毒再激活,低血清 HBVDNA 载量的 HCC 患者 HBV 再激活与其 AFP 及 HBeAg 水平显著相关,其中 HBeAg 阳性是低血清 HBVDNA 载量 HCC 患者 HBV 再激活的独立预测因素($P<0.05$)。Lao 等^[11]研究发现,HCC 患者 TACE 术后乙肝病毒 14.5% 重新激活、66.7% 保持稳定,18.8% 减少;多因素分析结果显示,HBeAg 和基线 HBVDNA 水平是影响 HBVDNA 载量的主要因素。HBeAg 阳性也与 HCC 切除术后患者早期复发和其低生存率相关^[12]。

HCC 手术切除术后 5 年肿瘤复发率约 60%,术后复发是影响 HCC 患者生存的主要因素。TACE 能够明显延长患者生存期、减少复发^[13]。研究^[14]认为,对于 HCC 术后有复发高危因素的患者,如肿瘤直径 >5 cm、多发肿瘤、有血管侵犯、病理恶性程度高、AFP 术前升高而术后 1 个月未降至正常

等,行预防性 TACE 治疗有助于降低 HCC 术后肿瘤复发率^[14]。已有研究证实,在乙肝相关 HCC 根治术后行预防性 TACE 治疗能提高患者总体生存率^[4];本课题组前期研究^[6]也显示,预防性 TACE 治疗有助于发现并控制术后肝内微小残癌,延长患者生存期。但也有研究认为,术后预防性 TACE 与未行预防性 TACE 患者术后复发时间^[6]或肿瘤复发率^[15]无明显差异。

目前,乙肝相关因素与预防性 TACE 术后肿瘤复发关系的研究较少。本研究结果显示,与 HBeAg 阴性组相比,HBeAg 阳性组患者在预防性 TACE 术后肿瘤复发时间明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);单因素分析提示,HBeAg、MVI2、术后 AFP 升高及脉管侵犯与预防性 TACE 治疗后复发相关;多因素分析示,MVI2 和 HBeAg 水平是影响乙肝相关 HCC 患者 TACE 术后复发的独立危险因素。

HBeAg 阳性增加预防性 TACE 治疗早期复发可能与肝实质的活动性炎症有关,其可能通过改变肿瘤微环境促进肝内转移,导致治疗后短期复发;HBeAg 阳性也可能通过刺激多中心肿瘤的发生而增加肿瘤复发的机会。研究^[7]表明,对于 HBeAg 阳性高病毒载量患者,抗病毒治疗 2 年内达到病毒完全抑制能够明显降低肝硬化或 HCC 发生率。因此,对于 HCC 合并 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者,应给予积极抗病毒治疗,短时间内降低病毒载量并使其长期维持在较低水平,可能有利于降低 HCC 患者预防性 TACE 术后复发风险。

参考文献

- [1] LENCIONI R, DE BAERE T, SOULEN M C, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data [J]. *Hepatology*. 2016,64(1):106-116.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*. 2016,66(2):115-132.
- [3] TABRIZIAN P, JIBARA G, SHRAGER B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(5): 947-955.
- [4] LI F, GUO Z, ZHANG Y, et al. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves the survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a retrospective control study [J]. *Ir J Med Sci*, 2015, 184(4): 753-759.
- [5] DONG Z R, ZHANG P F, WANG C H, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization for

- resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria; a retrospective analysis[J]. *Am J Cancer Res*,2014, 5(1):450-457.
- [6] CHEN X, ZHANG B, YIN X, et al. Lipiodolized transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients after curative resection[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013,139(5):773-781.
- [7] NAM J Y, CHANG Y, CHO H, et al. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*,2018,25 (5):552-560.
- [8] BUSCH K, THIMMER R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Med Microbiol Immunol*,2015,204(1): 5-10.
- [9] GEIER A, GARTUNG C, DIETRICH C G. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2002,347(21):1721-1722.
- [10] SHAO W, ZHANG F, CONG N, et al. The hepatitis B virus reactivation after transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients with low serum hepatitis B virus DNA level[J]. *Ther Clin Risk Manag*,2015, 11:1367-1370.
- [11] LAO X M, WANG D, SHI M, et al. Changes in hepatitis B virus DNA levels and liver function after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*,2011,41(6):553-563.
- [12] XIE Y. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Exp Med Biol*,2017,1018:11-21.
- [13] TSURUSAKI M, MURAKAMI T. Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE[J]. *Liver Cancer*. 2015,4(3):165-175.
- [14] XI T, LAI E C, MIN A R, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma: a non-randomized comparative study [J]. *Hepatogastroenterology*,2012,59(116):1198-1203.
- [15] KIM D Y, AHN S H, KIM S U, et al. Adjuvant hepatic arterial infusional chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin after curative resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*,2011,81(3-4):184-191.

[本文编辑] 姬静芳

