论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201502090

射频辅助肝切除术与单纯性肝切除术治疗肝细胞性肝癌的前瞻性随机对照研究

张 璠,闫 军,冯晓斌,夏 锋,李晓武,马宽生,别 平 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所)

[摘要] **目的** 比较射频辅助肝切除术和单纯性肝切除术治疗肝细胞性肝癌的围手术期疗效。**方法** 术前采用随机数字表法将2012年12月至2014年10月在第三军医大学西南医院住院的92例肝癌患者随机性分配到两个治疗组中,其中射频辅助肝切除术组(RF+LR)46例,单纯性肝切除术组(LR)46例。观察的主要疗效指标是各组患者术中的出血量和肝门阻断时间;次要疗效指标是术后肝功能、并发症发生率、死亡率和住院时间。**结果** 平均失血量在射频辅助肝切除术组(RF+LR)低于单纯性肝切除术组(LR,300 mL *vs* 400 mL, $P=0.049$);肝门阻断的时间在RF+LR组明显降低(10 min *vs* 15 min, $P=0.014$)。术后肝功能和总体的并发症发生率两组间无统计学差异($P>0.05$),住院时间RF+LR组明显缩短(18.5 d *vs* 22.5 d, $P=0.002$)。两组均无死亡的患者。**结论** 射频辅助肝切除术在肝细胞性肝癌的治疗中能够有效地减少术中出血量、肝门阻断时间和住院时间,但是对于肝硬化重的患者应慎用。

[关键词] 肝细胞性肝癌;射频辅助肝切除术;出血量;并发症
[中图法分类号] R181.32;R730.56;R735.7 [文献标志码] A

Radiofrequency-assisted liver resection versus traditional liver resection for hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial

Zhang Fan, Yan Jun, Feng Xiaobin, Xia Feng, Li Xiaowu, Ma Kuansheng, Bie Ping (Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the perioperative effects of radiofrequency-assisted liver resection (RF+LR) and traditional liver resection (LR) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients. **Methods** From December 2012 to October 2014, 92 HCC patients were randomly divided into an RF+LR group ($n=46$) and a traditional LR group ($n=46$). The intraoperative blood loss, time of portal triad clamp, postoperative liver function, complications, mortality and hospital stays were observed. **Results** The mean intraoperative blood loss was significantly less in the RF+LR group than in the traditional LR group (300 *vs* 400 mL, $P=0.049$), and the time of portal triad clamp was shorter in the RF+LR group than in the traditional LR group (10 *vs* 15 min, $P=0.014$). There was no statistically significant difference in the postoperative liver function and complications between the 2 groups. The hospital stays were significantly reduced in the RF+LR group as compared with the traditional LR group (18.5 *vs* 22.5 d, $P=0.002$). No death happened in the 2 groups. **Conclusion** RF+LR can reduce the intraoperative blood loss, time of portal triad clamp and hospital stays effectively. However, this method should be used with caution in patients with severe cirrhosis.

[**Key words**] hepatocellular carcinoma; radiofrequency-assisted liver resection; blood loss; complication

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81272688), the Key Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC 2014yykfB10002) and the Cilinical Scientific Research Foundation of Third Mictary Medical University(2012). Corresponding author: Ma Kuansheng, E-mail: makuansheng @ vip. sina. com

[基金项目] 国家自然科学基金(81272688);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC 2014yykfB10002);第三军医大学临床科研基金(2012)
[通信作者] 马宽生, E-mail:makuansheng@ vip. sina. com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150327.1436.034.html(2015-03-27)

肝细胞性肝癌是世界上第5个常见的恶性肿瘤，也是第3大致死性肿瘤疾病[1]。在我国，由于肝炎的患病率高，肝细胞性肝癌的发生率占到了全世界总病例数的55%，并且成为我国肿瘤的第2大死因[2]。肝切除术是治疗肝细胞性肝癌最常用的治疗方法，但是术中出血是制约肝切除术疗效的关键。文献[3]证实，术中的出血量越多，肿瘤复发的几率越大，远期预后就越差。因此，如何减少术中出血是提高肝切除术疗效的重要因素。

近年来随着射频消融术在肝脏外科的不断应用和发展，它不仅在小肝癌的治疗方面取得确切的疗效，而且通过它的热凝固原理能够封闭肝脏组织的中小血管，从而应用于肝切除术中达到减少出血的目的[4-7]。Habib等[5]首先将射频消融针应用于肝切除术，证实了射频辅助肝切除术能够显著的降低术中出血量。随后的相关研究也证实了该术式能够减少术中出血[8-10]，但是研究的对象都是转移性肝癌或者小肝癌。对于进展期的肝细胞性肝癌实施该手术治疗的疗效评估尚少见报道。故我们中心进行了射频辅助肝切除术与单纯性肝切除术的前瞻性随机对照研究，观察围手术期的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料与分组

从2012年12月至2014年10月期间，一共有487例患者在我院进行了肝切除手术治疗。我们严格按照试验的纳入、排除标准对患者进行评估和入组，术前采用随机数字表方法将患者随机的分配到射频辅助肝切除术组(RF+LR)和单纯性肝切除术组(LR)，共有106例患者入组，其中RF+LR组56例，LR组50例。在RF+LR组中，3例患者术中肿瘤最大径>10 cm和7例患者术后病理诊断不符合肝细胞性肝癌，有10例患者退出；LR组有2例患者术后病理诊断不符合和2例患者放弃研究主动退出，最终两组纳入试验研究的患者各46例。

纳入标准：①原发性肝细胞性肝癌，以术后病理学检查为标准，如无法获取病理证据则参考2005年美国肝病研究协会(AASLD)的诊断标准[11]；②肿瘤数目<3个，单个肿瘤直径>3 cm并且<10 cm；③无肝外转移者；④肝功能分级为Child A、B级；⑤肝储备功能检测吲哚青绿15 min代谢率(retentionrate of indocyanine green at 15 minutes，ICG R15)≤30%，且重要脏器功能可耐受RFA或者肝切除术；⑥无明显出血倾向：血小板计数$>50\times10^9$/L，凝血酶原时间延长<5 s；⑦年龄18~70岁；⑧术前未接受其他抗肿瘤治疗。排除标准：①符合入选标准但拒绝参加试验者；②术前门静脉主干及一级分支、肝总管及一级分支、肝静脉主干及下腔静脉有癌栓者；③合并严重门脉高压症：既往有上消化道出血史或严重的脾功能亢进症；④术后病理检查提示非肝细胞性肝癌；⑤希望接受肝脏移植术治疗；⑥术前接受全身化疗，介入等其他辅助治疗。

符合入组标准的患者，术前签署入组同意书，同意书按照赫尔辛基宣言执行，并且通过第三军医学西南医院伦理委员会评审。患者所有的数据由专职的研究助理进行收集并储存在我们中心的肝癌临床数据库中。按照前瞻性随机对照试验的要求，我们在Clinicaltrials. gov上进行了试验注册，注册编号：NCT01713244。在我们收集的术前资料中，两组间患者的年龄、性别、吲哚青绿试验15 min代谢率、肝脏基础疾病、合并肝硬化、术前肝脏功能(ALT、TBIL)、肿瘤分化程度等均无统计学差异，两组间具有可比性($P>0.05$，表1)。

1.2 治疗方法

所有的手术操作由3名手术经验超过10年以上的外科医师实施。外科手术过程中的中心静脉压均在0~5 mmHg内以预防术中出血。采用反“L”形或倒

表1 两组患者的基线资料比较($n=46$)

组别	年龄(岁)	性别(女:男)	肝脏基础疾病				合并肝硬化	
			乙型病毒性肝炎	丙型病毒性肝炎	布卡氏综合征	无	有	无
RF+LR组	49.2±8.6	7:39	42(91.3%)	1(2.2%)	1(2.2%)	2(4.3%)	25(54.3%)	21(45.7%)
LR组	52.1±7.5	4:42	37(80.4%)	2(4.3%)	0(0)	7(15.3%)	29(63.0%)	17(37.0%)
P	0.087	0.335		0.789			0.397	

组别	ICG R-15%[a]	ALT(U/L)[a]	TBIL(μmol/L)[a]	病理分化程度		
				高度	中度	低度
RF+LR组	4.2(0.2~17.3)	40(14~342)	17.6(8.3~33.8)	3(6.5%)	39(84.8%)	4(8.7%)
LR组	5(1.5~20.5)	51(9~371)	16.45(6~38.5)	4(8.7%)	37(80.4%)	5(10.9%)
P	0.162	0.555	0.941		0.852	

a：数据为非正态分布数据用秩和检验计算，以中位数加范围表示；ICG R15% 表示吲哚青绿15 min代谢率

“T”形切口,进入腹腔后常规游离肝脏周围韧带,行术中超声探查,明确肿瘤大小,位置及肿瘤与周围组织结构的关系。射频辅助肝切除组我们采用 Habib™4X 双极射频消融设备(Generator 1500X, RITA Medical Systems, Inc. California, USA)在肝切除术前进行射频辅助治疗。手术过程大致包括3个步骤:①用电刀沿肿瘤边缘2 cm在肝脏表面标记出预切除线。②沿着预切除线,将 Habib 4X 垂直插入肝脏组织进行反复的射频辅助治疗,直至在肝脏表面建立1条凝固缺血带。每次射频辅助的时间 <1 min,整个射频辅助的时间被详细记录。③用钳夹法沿着缺血带将肝脏组织分离,断面残留的凝固坏死组织约为2~3 mm。若在分离过程中有小血管出血则用电刀进行止血。单纯性肝切除术组我们均采用的钳夹法进行手术治疗。术中沿预切除线快速连续大块钳夹切断肝脏组织直至切下肿瘤,使用肝门阻断的方式为:阻断15 min后释放5 min,如此循环进行至完整切除肿瘤。检查断面无活动性出血后结束手术,放置引流管,逐层关腹。所有患者术中、术后 Hb <80 g/L时则进行输血治疗。术后进入ICU行监护治疗 >24 h,同时观察和记录并发症情况。

1.3 观察指标与方法

我们观察的主要疗效指标是两组患者术中的出血量和肝门阻断时间;次要疗效指标是术后肝功能、并发症发生率、死亡率和住院时间。

术中出血量是指整个手术过程中总的吸引量减去冲洗液的量;肝门阻断时间按照阻断方法在手术麻醉记录单中严格记录。常规监测术后第3天和第7天ALT、TBIL的变化情况来判断术后肝脏功能。肝功能衰竭我们根据“50-50标准[12]”来判断即:在术后第5天凝血酶原时间(PT) <50% 同时血清胆红素(SB) >50 mmol/L。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料正态分布用均数加减标准差表示,非正态分布用中位数加范围表示,两组间均数用 t 检验或者秩和检验进行分析。计数资料比较用 χ^2 检验,当例数 <10 时采用 Fisher 确切概率法。

2 结果

平均失血量在射频辅助肝切除术组(RF + LR)低于单纯性肝切除术组(LR,300 mL *vs* 400 mL P = 0.049),两组间有统计学差异;肝门阻断的时间在 RF + LR 组明显降低(10 min *vs* 15 min, P = 0.014,表2);两组间术后的肝功能无统计学差异(P >0.05)。总体的并发症发生率两组间无统计学差异(P >0.05),但是 RF + LR 组发生率较高为23.9%,其中有2例患者发生了肝功能衰竭,经过治疗后康复出院。在住院时间方面,RF + LR 组较 LR 组明显缩短(18.5 d *vs* 22.5 d, P = 0.002)。两组均无死亡的患者(表3)。

3 讨论

射频消融术是目前临床上常用的治疗肝细胞性肝癌的技术之一,其疗效在小肝癌的治疗中与手术切除术相当[4]。随着射频消融技术的不断应用和发展,不仅能够治疗肿瘤自身,而且能够有效封闭肝脏内部小的血管和胆管,实现无血肝切除的目标[13]。Weber 等[5]在2002年率先报道了射频消融应用于肝切除术,之后 Habib 等[6]又开发应用了双极的射频消融设备(Habib™ 4X),射频辅助肝切除术在世界范围内得到了广泛应用和推广。

表2 两组患者术中结果比较(n =46)

组别	小部分切除(≤2段)[例(%)]	大部分切除(>3段)[例(%)]	平均失血量(mL)[a]	总手术时间(min)[a]	射频辅助时间(min)[a]	肝门阻断时间(min)[a]
RF + LR 组	40(87.0)	6(13.0)	300(100~800)	196(118~580)	10(6~30)	10(0~45)
LR 组	41(89.1)	5(10.9)	400(100~1 600)	210(135~502)	0	15(0~80)
P	0.748		0.049	0.361	0	0.014

a:数据为非正态分布数据用秩和检验计算,以中位数加范围表示

表3 两组患者术后肝功能及并发症比较(n =46)

组别	ALT(U/L)a		TBIL[a](μmol/L)		并发症发生情况(例)					
	术后第3天	术后第7天	术后第3天	术后第7天	总体发生率	脓肿	胸腔积液	肺炎	肝功能衰竭	住院时间[a](d)
RF + LR 组	274(61~695)	91(34~460)	21.8(9.4~113.9)	23.5(11.2~49.7)	11(23.9%)	2	6	4	2	18.5(15~43)
LR 组	167(68~1190)	79(28~246)	19.5(9.0~245.2)	20.1(11.1~40.4)	6(13.0%)	0	4	4	0	22.5(15~52)
P	0.255	0.736	0.464	0.93	0.179					0.002

a:数据为非正态分布数据用秩和检验计算,以中位数加范围表示

与其他中心的研究结果类似[8-10]，我们的结果提示射频辅助肝切除术能够有效地减少术中出血量。对比Pai等[9]的604例射频辅助肝切除术结果，他们的平均失血量为155 mL低于我们中心的结果，我们分析原因可能是：(1)由于外科学习曲线，对于该技术的掌握有个学习的过程；(2)我们中心的研究对象均为进展期肝细胞性肝癌，而Pai[9]的研究对象转移性肝癌占到了74.2%，肝细胞性肝癌仅有7.5%。由于研究对象不同，并且我们中心合并肝硬化的患者占到了54.3%，所以实施射频辅助肝切除术的风险较大，术中失血量较多。综上，我们认为射频辅助肝切除术能够有效减少术中出血量，对于转移性肝癌或非肝硬化患者为首选，合并肝硬化的患者可能增加其出血的风险。

在肝切除术过程中肝门阻断虽然能够减少术中出血，但文献[14]报道肝门阻断对于肝功能有缺血再灌注的损伤，应尽可能减少肝门阻断。我们的结果提示射频辅助肝切除术能够有效减少肝门阻断的时间，从而减轻对于肝脏功能的影响。Daylami等[10]的研究结果也证实了射频辅助肝切除术能够减少肝门阻断的频率和时间。我们结果也提示该术式能够减少住院的时间，是一种高效的手术方式。

在并发症方面，虽然两组间总体的并发症发生率无统计学差异，但是RF+LR组的并发症发生率较高，占到了23.9%，其中脓肿和肝功能衰竭这两个并发症仅在该组发生。我们分析原因可能是：(1)由于在实施射频肝切除术中，断面要保留凝固坏死组织，该组织可能诱发细菌感染导致脓肿等形成。在Lupo等[15]的研究中也发现射频辅助肝切除术容易导致脓肿的形成。(2)对于肝功能衰竭的并发症，我们认为2例患者均合并有肝硬化基础疾病，导致肝脏组织变硬，内部血管等结构较正常肝组织发生改变。对于这类患者射频辅助治疗的时间跟普通肝脏组织的时间相同，可能导致肝硬化组织严重损伤，引发肝功能衰竭。针对以上原因，我们建议在处理肝断面时应尽可能薄的保留凝固坏死组织，预防肝断面感染等并发症；对于合并肝硬化的患者，射频辅助治疗的时间应尽量缩短来减轻肝硬化组织的损伤，降低肝功能衰竭的发生率。

通过本临床研究，射频辅助肝切除术在肝细胞性肝癌的治疗中能够有效地减少术中出血量、肝门阻断时间和住院时间，但是对于肝硬化重的患者应慎用。

参考文献：

[1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1208-1236.
[2] Yuen M F, Hou J L, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(3): 346-353.
[3] Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, *et al*. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2000, 191(4): 381-388.
[4] Feng K, Yan J, Li X, *et al*. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57(4): 794-802.
[5] Weber J C, Navarra G, Jiao L R, *et al*. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis[J]. Ann Surg, 2002, 236(5): 560-563.
[6] Pai M, Jiao L R, Khorsandi S, *et al*. Liver resection with bipolar radiofrequency device: Habib 4X[J]. HPB (Oxford), 2008, 10(4): 256-260.
[7] 夏锋，马宽生，李晓武，等. 射频凝固器在肝癌肝切除术中的应用[J]. 中华消化外科杂志，2012，11(6)：507-510.
[8] Curro G, Jiao L, Scisca C, *et al*. Radiofrequency-assisted liver resection in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(6): 407-410.
[9] Pai M, Frampton A E, Mikhail S, *et al*. Radiofrequency assisted liver resection: analysis of 604 consecutive cases[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(3): 274-280.
[10] Daylami R, Kargozaran H, Khatri V P. Liver resection using bipolar InLine multichannel radiofrequency device: impact on intra- and peri-operative outcomes[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(6): 531-536.
[11] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1208-1236.
[12] Balzan S, Belghiti J, Farges O, *et al*. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy[J]. Ann Surg, 2005, 242(6): 824-829.
[13] Delis S G, Madariaga J, Bakoyiannis A, *et al*. Current role of bloodless liver resection[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(6): 826-829.
[14] 夏锋，王曙光，别平，等. Pringle法导致的肝脏缺血再灌注损伤对肝癌肝切除患者预后的影响[J]. 中华消化外科杂志，2009，8(2)：103-106.
[15] Lupo L, Gallerani A, Panzera P, *et al*. Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection[J]. Br J Surg, 2007, 94(3): 287-291.

(**收稿**：2015-02-14；**修回**：2015-03-09)
(编辑 邓强庭)