doi:10.11659/jjssx.03E016097

补救性肝移植和再次肝切除治疗肝癌术后复发的疗效对比

杜苏明[1],张小进[2],江 艺[2] (1.安徽医科大学,安徽 合肥 230032;2.南京军区福州总院肝胆外科,福建 福州 350025)

[摘 要] **目的** 探讨补救性肝移植和再次肝切除治疗肝癌切除术后复发的疗效。**方法** 回顾性分析2004年9月至2010年8月72例符合米兰标准且肝功能为Child A肝癌复发患者的资料,依据手术方式不同分为再次肝切除组(53例)和补救性肝移植组(19例)。Kaplan-Meier曲线检验2组患者肝癌切除术后复发的术后生存率和术后无瘤生存率的差异。COX比例风险回归模型分析影响复发患者再次手术后生存的因素。**结果** 再次肝切除组1年、3年、5年生存率为86.79%、62.26%、45.28%,补救性肝移植组治疗1年、3年、5年生存率为89.47%、68.42%、57.89%,2组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.530$,$P=0.112$);再次肝切除术组1年、3年、5年无瘤生存率分别为67.92%、47.17%、35.85%,补救性肝移植组1年、3年、5年无瘤生存率分别为94.74%、68.42%、52.63%,2组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.395$,$P=0.036$)。单因素和多因素分析结果显示,微血管侵犯、卫星灶和肿瘤多发影响肝癌术后复发再次术后生存的独立危险因素。**结论** 当肝癌术后复发符合米兰标准且肝功能为Child A时,补救性肝移植可取得稍优于再次肝切除治疗的效果,行补救性肝移植是一种可行有效的治疗方法。

[关键词] 肝癌;复发;再次肝切除;补救性肝移植;米兰标准

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-03-25

Comparative effect of salvage liver transplantation and repeated hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma

DU Su-ming[1],ZHANG Xiao-jin[2],JIANG Yi[2] (1. Anhui Medical University,Hefei Anhui 230032,China;2. Institute of Hepatobiliary Surgery,Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region of PLA,Fuzhou Fujian 350025,China)

Abstract: Objective To evaluate the curative effect of salvage liver transplantation and repeated hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. **Methods** The data of 72 patients with recurrent hepatocellular carcinoma fulfilling Child-Pugh A and the Milan criteria from September 2004 to August 2010 were retrospectively studied. According to different treatments,53 patients were divided into repeated hepatectomy group,and 19 patients were divided into salvage liver transplantation group. The overall survival rates and disease-free survival rates after operation were evaluated by Kaplan-Meier method. COX proportional hazard was used for univariate analysis and multivariate analysis to evaluate the risk factors for prognosis. **Results** The 1-year,3-year and 5-year survival rates were 86.79%,62.26% and 45.28% in repeated hepatectomy group,and 89.47%,68.42% and 57.89% in the salvage liver transplantation group respectively. There was no significant difference in the overall survival rates between the two groups ($\chi^2=2.530$,$P=0.112$). The 1-year, 3-year and 5-year disease-free survival rates were 67.92%,47.17% and 35.85% in the repeated hepatectomy group,94.74%, 68.42% and 52.63% in the salvage liver transplantation group respectively. There was a significant difference in the disease-free survival rates between the two groups ($\chi2=4.395$,$P=0.036$). The univariate analysis and multivariate analysis indicated that microvascular invasion,satellite lesion and multiple tumors were the independent risk factors to influence the survival. **Conclusion** The salvage liver transplantation obtains a better effect for the patients fulfilling Child-Pugh A and the Milan criteria,which is an effective method in the treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatocellular carcinoma;recurrence;repeated hepatectomy;salvage liver transplantation;Milan criteria

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC,简称肝癌)。在全世界恶性肿瘤中排第5位,位于肿瘤死亡排名的第3位,位于我国肿瘤死亡排名的第2位[1]。肝移植被认为最有效的肝癌治疗方式[2-3]。但临床上供肝资源短缺,严重制约了肝移植技术的发展。因此,一些学者提出了补救性肝移植的理论。即在供肝资源紧缺的情况下,患者先行局部肝切除,控制疾病的进展,后期在适当的情况下再次行肝移植治疗[4-5]。目前,国内外对于补救性肝移植手术的标准以及影响补救性肝移植治疗效果的因素仍然在不断探讨,如何在保证补救性肝移植疗效的情况下,使更多患者受益,并有效利用有限的供肝成为研究的重点。补救性肝移植作为新兴课题,研究资料较少。本研究回顾性分析补救性肝移植和再次肝切除治疗肝癌切除术后复发的疗效,并探讨影响再次手术后复发影响因素,为补救性肝移植的研究及治疗提供更多的有效信息。

[基金项目] 2015年福建省重点项目(2015Y0026)

[通信作者] 江 艺, E-mail:jiangyi8183@163.com

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集我院2004年9月至2010年8月72例确诊为肝癌术后复发并行再次肝切除或补救性肝移植患者的临床资料。72例患者中53例行肝切除作为再次肝切除组,19例行补救性肝移植作为补救性肝移植组。所有患者经病理证实为肝癌术后复发。患者经再次手术治疗后,定期就诊复查,影像学表现典型肿瘤指标明显升高的患者,可确诊肝癌术后复发。对于肝癌术后患者影像学表现不典型且肿瘤指标升高不明显的患者,采取近期数次随访,观察占位是否在近期内明显增大,如近期内增大明显,也可诊断肝癌术后复发。患者的性别、年龄、病毒性肝炎、复发肿瘤分化程度、复发肿瘤最大直径、复发肿瘤个数、微血管侵犯、卫星灶等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 再次肝切除和补救性肝移植的临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	性别(例)		病毒性肝炎(例)		肿瘤最大直径(cm)	肿瘤(例)		微血管侵犯(例)		卫星灶(例)		肿瘤分化程度(例)		
			男	女	是	否		单发	多发	有	无	有	无	高	中	低
再次肝切除组	53	56.23±9.71	44	9	50	3	3.31±1.05	49	4	46	7	45	8	20	22	11
补救性肝移植组	19	51.47±8.50	17	2	16	3	3.45±1.00	15	4	15	4	17	2	8	8	3
t/χ^2		1.887	0.450		1.878		−0.541	2.583		0.665		0.244		0.247		
P		0.63	0.502		0.630		0.103	0.108		0.415		0.621		0.884		

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①初次手术无大血管侵犯,无肝外、淋巴结转移;②复发肿瘤单一肿瘤直径不超过5 cm或肿瘤不多于3个且最大肿瘤直径不超过3 cm;③复发无大血管侵犯;④复发无肝外及淋巴结转移;⑤未合并有其他心、肾、脑、肺等重大疾病;⑥ 年龄不超过65岁;⑦肝功能Child A级;⑧患者第1次术后病理和第2次术后病理证实为肝癌术后复发。排除标准:①第1次手术联合其他部位肿瘤切除的患者;②因其他因素接受肝移植者,或联合其他器官移植者。

1.3 围手术期治疗方法

补救性肝移植组:术中、术后给予抗免疫排斥处理。免疫抑制方案为二联免疫治疗,即于术中给予500 mg甲基泼尼松龙,术后从第1天开始用300 mg静脉注射并逐渐递减至40 mg,然后改为口服泼尼松20 mg/d,1~3个月停用。他克莫司于术后第2天开始服用,将血液浓度控制在8~10 μg/L。预防乙型病毒性肝炎复发方案为联合应用拉米夫定与肌肉注射人乙型病毒性肝炎免疫球蛋白。拉米夫定100 mg/d,至少2周,术后第1天开始继续服用。术中无肝期肌肉注射人乙型病毒性肝炎免疫球蛋白2 000 U,术后1周内注射2 000 U/d,通过监测血液抗-HBs滴度,调整肌肉注射乙型病毒性肝炎免疫球蛋白的间隔时间及用量,使之达到以下目标:术后3个月内抗-HBs滴度不低于500 U/L,3~6个月抗-HBs滴度不低于300 U/L,6个月以上抗-HBs滴度不低于100 U/L。

再次肝切除术组:患者均行开腹手术治疗,手术切除术前影像学提示肿瘤所在位置,对于肿瘤较小的肝癌复发患者,术中采用联合B超定位,明确肿瘤位置,确定手术切除范围。手术的目标是完全切除复发肿瘤行根治性切除。

1.4 术后辅助治疗

再次肝切除术组中有18例患者术后1~2个月内行辅助性TACE治疗,采用Seldinger法将介入装置由体外经右侧或左侧股动脉放置于术前肿瘤主要血供血管,经造影剂造影显示再次肝切除术前病灶明确由该动脉供血,然后经介入导管注入表阿霉素30 mg+卡铂150 mg+羟基喜树碱15 mg+米托恩醌10 mg+超液化碘油5~10 mL进行混合栓塞治疗。其余35例再次肝切除的患者术后常规口服槐耳颗粒60 g/d。肝移植组术后口服槐耳颗粒60 g/d。

1.5 随访

所有患者术后密切随访。采用电话、门诊等随访方式,随访至2015年8月。内容包括肿瘤标志物、肝脏彩色多普勒超声和CT、MR检查等。重点在于对再次肝切除或补救性肝移植术后再次复发的时间进行明确,防止对统计结果造成一定的偏差。对于肝癌手术术后患者,半年内至少每月例行复查1次,6个月后至少每3个月例行复查1次。

1.6 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件对所有资料进行统计学分析,参数分析采用t检验,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非参数分析用χ^2检验。Kaplan-Meier绘制2组生存曲线,采用COX比例风险回归模型进行单因素、多因素分析。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术结果

肝癌术后复发行再次肝切除组中,有 3 例行半肝切除,余下 50 例行肿瘤连同部分肝脏组织的根治性切除。在围手术期内,肝切除组仅有 2 例分别发生严重肺部感染和突发脑梗死死亡,病死率 3.77%(2/53)。补救性肝移植组围手术期内无死亡病例。

2.2 生存率

截至随访日期,2 组患者随访率 100%,最大随访时间为 105 个月。行补救性肝移植的患者的术后 1 年、3 年、5 年的生存率为 89.47%、68.42%、57.89%。行再次肝切除 1 年、3 年、5 年的生存率为 86.79%、62.26%、45.28%,差异无统计学意义($\chi^2=2.530$,$P=0.112$),见图 1。

2.3 无瘤生存率

行补救性肝移植的患者的术后 1 年、3 年、5 年的无瘤生存率为 94.74%、68.42%、52.63%。同期的行再次肝切除的患者的临床资料显示,术后 1 年、3 年、5 年的无瘤生存率为 67.92%、47.17%、35.85%。2 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.395$,$P=0.036$),见图 2。

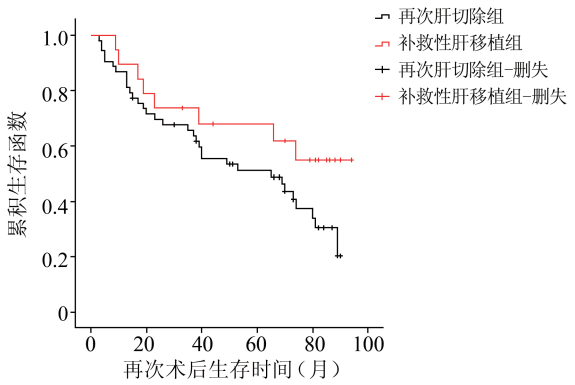


图 1 2 组患者的生存率比较($\chi^2=2.530$,$P=0.112$)

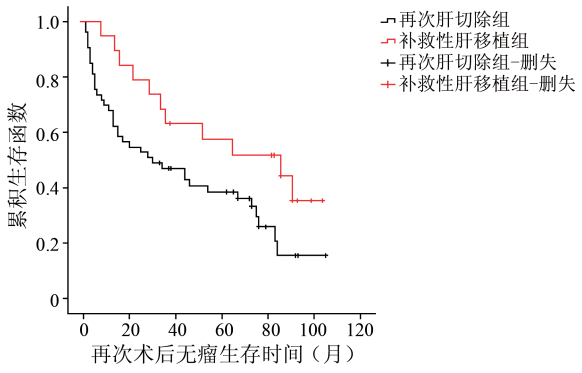


图 2 2 组患者的无瘤生存率比较($\chi^2=4.395$,$P=0.036$)

2.4 单因素和多因素分析

单因素、多因素分析均显示,卫星灶、微血管侵犯、肿瘤多发是影响肝癌术后复发再次手术后患者预后的独立危险因素,见表 2 和表 3。

表 2 再次肝切除和补救性肝移植的单因素分析

因素	*Wald*	*Exp*(B)	95% *CI*	*P*
年龄大于 50 岁	0.339	0.818	0.416~1.161	0.561
性别	0.082	0.893	0.411~1.941	0.775
病毒性肝炎	1.096	0.468	0.113~1.940	0.295
低分化	3.183	2.209	0.925~5.276	0.074
肿瘤多发	6.957	0.323	0.139~0.748	0.008
直径大于 2 cm	7.917	2.447	1.312~4.565	0.052
微血管侵犯	19.084	0.156	0.068~0.359	0.000
卫星灶	17.544	0.165	0.071~0.384	0.000

表 3 再次肝切除和补救性肝移植的多因素分析

因素	*Wald*	*Exp*(B)	95% *CI*	*P*
肿瘤多发	7.327	0.297	0.123~0.715	0.007
微血管侵犯	7.314	0.286	0.115~0.708	0.007
卫星灶	9.203	0.235	0.092~0.599	0.002

3 讨论

肝癌的治疗有介入[6]、栓塞、冷冻、射频消融等多种方式,手术切除是治疗肝癌的有效方式之一,但是肝癌患者的手术治疗效果不能令人满意。有研究显示,原发性肝癌的术后总体复发率高达 50%~70%[7]。肝移植不仅能够移除肿瘤组织,而且能够移除暂时未癌变或者已经癌变但未发现的肝组织,其治疗肝癌效果显著,被认为是最有效的肝癌治疗方式[2-3]。补救性肝移植作为肝癌术后复发的重要手术治疗方式,其临床应用越来越受到重视。但补救性肝移植从提出到目前为止,对于其疗效以及生存影响因素的研究也相对较少。

生存率和无瘤生存率是评价肝癌手术治疗效果的重要指标,虽然因各研究纳入排除的标准不同存在巨大差异,但对于最终手术治疗效果的评价,已经取得一定的成果。目前临床上补救性肝移植标准一般采取 Mazzaferro 等[8]提出的米兰标准,许多临床研究证实,补救性肝移植符合米兰标准的患者比超出米兰标准的能得到更好的治疗效果[9-10]。随后也有研究证明,超出米兰标准但是符合加利福尼亚标准的肝癌患者,能够与符合米兰标准的患者取得相同的疗效[11]。此外,也有报道称,杭州标准和米兰标准能够达到相同的治疗效果[12]。但对于补救性肝移植的治疗效果的研究

和探讨,大多数研究以补救性肝移植和初次肝移植的治疗效果进行对比,与复发后再次行手术切除的对比较少。本研究结果表明,对于肝癌术后复发符合米兰标准,且肝功能为 Child A 级的患者,补救性肝移植和再次行手术切除相比,术后的总体生存率无明显差异。但补救性肝移植患者的总体无瘤生存率高于再次肝切除。总体治疗效果上,补救性肝移植的效果要稍优于再次肝切除。笔者认为,补救性肝移植可以切除整个病肝,对于再次复发的肿瘤,仍然可以有效的切除肿瘤及整个病肝组织,使其治疗效果优于再次肝切除。

国内外研究中对补救性肝移植的治疗效果的影响因素仍在不断探讨,可归结为微血管侵犯、超出米兰标准、复发小于 18 个月、肿瘤最大直径、肿瘤分化、TNM 分期、门脉侵犯[13-15]。但相关文献对这些影响因素的报道不一。本研究结果显示,对于肝癌术后复发符合米兰标准,且肝功能为 Child A 级的患者,再次复发的肿瘤有微血管侵犯、卫星灶、肿瘤多发是影响再次手术预后的不良因素。笔者认为,对于有微血管侵犯、卫星灶、肿瘤多发的患者,肿瘤可能已经由血液等途径播散至其他部位,手术对于肝癌的治疗,仅仅切除肝内肿瘤不能完全根除肿瘤细胞。后期在其他部位的微小的肿瘤细胞可能重新回流至肝脏甚至直接转移至其他部位形成复发。

综上所述,当肝癌术后复发符合米兰标准且肝功能为 Child A 时,补救性肝移植能够取得稍优于再次肝切除治疗的效果,行补救性肝移植是一种可行、有效的治疗方式。更重要的是,补救性肝移植的手术标准可在此范围上进一步扩大,使更多的肝癌术后复发患者受益。但如何确立确切的补救性肝移植治疗标准,仍需不断研究。不仅如此,对既往发现的有争议的影响因素也需不断验证,对新的影响因素也仍需不断探索。

[参考文献]

[1] 范上达,邱宗祥,潘冬平. 肝癌的综合治疗[J]. 中华消化外科杂志,2011,10(4):241 -246. doi:10.3760/cma.j.issn.1673 -9752.2011.04.001.

[2] Bhoori S,Sposito C,Germini A,et al. The challenges of livertransplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis[J]. Transplant international,2010,23(7):712 -722. doi:10.1111/j.1432 -2277.2010.01111.x.

[3] Rahbari NN,Mehrabi A,Mollberg NM,et al. Hepatocellular carcinoma:current management and perspectives for the future[J]. Annals of surgery,2011,253(3):453 -469. doi:10.1097/SLA.0b013e31820d944f.

[4] Majno PE,Sarasin FP,Mentha G,et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single,small hepatocellular carcinoma and preserved liver function:an outcome-oriented decision analysis[J]. Hepatology,2000,31(4):899 -906.

[5] Kaido T,Mori A,Ogura Y,et al. Living donor liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection[J]. Surgery,2012,151(1):55 -60. doi:10.1016/j.surg.2011.06.032.

[6] 王 瑜,马宽生,陈 健,等. RFA 联合 TACE 治疗合并肝硬化的早期肝细胞肝癌的疗效研究[J]. 局解手术学杂志,2015,24(3):273 -276. doi:10.11659/jjssx.03E015051.

[7] Hashem B,El-Serag MD. Hepatocellular Carcinoma[J]. N Engl Med,2011,132(7):1118 -1127. doi:http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061.

[8] Mazzaferro V,Regalia E,Doci R,et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. N Engl J Med,1996,334(11):693 -699.

[9] Zhang HM,Jiang WT,Pan C,et al. Milan criteria,University of California,San Francisco,criteria,and model for end-stage liver disease score as predictors of salvage liver transplantation[J]. Transplant Proc,2015,47(2):438 -444. doi:10.1016/j.transproceed.2014.10.046.

[10] Lee HS,Choi GH,Joo DJ,et al. The clinical behavior of transplantable recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection:implications for salvage liver transplantation[J]. Ann Surg Oncol,2014,21(8):2717 -2724. doi:10.1245/s10434 -014 -3597 -6.

[11] Liu F,Wei Y,Wang W,et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma within UCSF criteria after liver resection[J]. PLoS One,2012,7(11):e48932. doi:10.1371/journal.pone.0048932.

[12] Hu Z,Zhou J,Li Z,et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection:retrospective study of the Milan and Hangzhou criteria[J]. PLoS One,2014,9(1):e87222. doi:10.1371/journal.pone.0087222.

[13] Liang BY,Huang ZY,Zhou SJ,et al. Primary results of salvage liver transplantation in the patients with unresectable recurrent hepatocellular carcinoma after initial liver resection[J]. Hepatogastroenterology,2014,61(135):2014 -2020.

[14] Hu Z,Zhou J,Li Z,et al. Time interval to recurrence as a predictor of overall survival in salvage liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus[J]. Surgery,2015,157(2):239 -248. doi:10.1016/j.surg.2014.09.018.

[15] Qu W,Zhu ZJ,Sun LY,et al. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma recurrence after primary liver resection[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2015,39(1):93 -97. doi:10.1016/j.clinre.2014.07.006.

(编辑:刘 艺)