

· 论 著 ·

补救性肝移植治疗小肝癌疗效分析

江 艺, 杨 芳, 陈少华, 张小进, 吕立志, 张 坤, 蔡秋程, 慕 宁, 潘 凡, 张绍庚

[摘要] **目的** 探讨符合 Milan 标准的原发性肝癌切除术后复发行肝移植治疗的可行性及意义。**方法** 收集 2000 年 1 月至 2008 年 10 月肝癌肝部分切除术后复发小肝癌肝移植 (salvage liver transplantation, SLT) 13 例, 初次小肝癌 ($d \leq 5\text{cm}$) 行肝移植 (primary liver transplantation, PLT) 32 例的资料进行回顾性比较分析。**结果** SLT 组手术难度、手术时间、术中失血量、住院时间及住院费用均超过 PLT 组, 但围手术期两组并发症发生率无明显差异。术后随访 (26 ± 2.6) 个月, SLT 组和 PLT 组分别有 4 例 (30.8%) 和 10 例 (31.3%) 死亡。SLT 组 6 个月、1 年、2 年生存率分别为 84.6% (11/13)、76.9% (10/13)、69.2% (9/13), PLT 组分别为 93.8% (30/32)、87.5% (28/32)、68.8% (22/32)。**结论** 首次部分肝切除对以后的肝移植手术无明显影响, 小肝癌患者行肝部分切除术及补救性肝移植术均为较好的治疗方法。

[关键词] 肝移植; 小肝癌; 肝部分切除术; 复发

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)02-0119-03

Salvage liver transplantation for recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma

JIANG Yi, YANG Fang, CHEN Shao-hua, ZHANG Xiao-jin, LV Li-zhi, ZHANG Kun, CAI Qiu-cheng, MU Ning, PAN Fan, ZHANG Shao-gen. Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou, Fujian 350025, China

[Abstract] **Objective** To investigate the feasibility and significance of the re-operation for patients with recurrent primary hepatocellular carcinoma. **Methods** Data from 13 patients of salvage liver transplantation (SLT) and 32 patients of primary liver transplantation (PLT) with small hepatocellular carcinoma from January, 2000 to October, 2008 were retrospectively collected and analyzed. **Results** The median follow-up period was (26 ± 2.6) months. Four patients (30.8%) in the SLT group and 10 patients (31.3%) in the PLT group died during follow-up. The survival rates of 6 month, 1 year and 2 year were 84.6%, 76.9% and 69.2% respectively in SLT group, and were 93.8%, 87.5% and 68.8% in PLT group. **Conclusion** Previous history of liver resection had little negative effect in subsequent liver transplantation in technical aspect. The salvage transplantation is a reasonable treatment for recurrent liver cancer ($d \leq 5\text{ cm}$) after resection.

[Key words] liver transplantation; small hepatocellular carcinoma; hepatectomy; recurrence

目前, 肝细胞癌肝移植的主要适应证是肝功能失代偿的小肝癌^[1]。对于可切除性肝癌, 尽管移植的远期效果好于肝切除, 但由于供体紧缺等因素, 目前仍首选根治性手术切除治疗。原发性小肝癌手术切除术后复发率 5 年的肝内复发率可达 60%^[2]。小肝癌术后复发是否需要再次手术治疗及其疗效一直存在争议。对于肝移植术治疗复发性肝癌, 前次手术切除形成的粘连和肝功能失代偿可能增加手术难

度。本研究旨在探讨复发性小肝癌肝移植的手术安全性及疗效。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2000 年 1 月至 2008 年 10 月在我院接受肝移植治疗的符合米兰 (Milan) 标准的小肝癌 45 例, 男 31 例, 女 14 例。年龄 27 ~ 68 (47 ± 2.3) 岁。13 例移植前接受过肝部分切除术, 称补救性肝移植组 (salvage liver transplantation, SLT), 32 例直接接受肝移植术, 称直接肝移植组 (primary liver transplantation, PLT)。乙型肝炎病史患者, SLT 组 12 例 (92.3%), PLT 组 30 例 (93.75%)。检测

作者简介: 江 艺 (1962-), 男, 安徽全椒人, 博士, 主任医师, 研究方向: 器官移植

作者单位: 350025 福建福州, 南京军区福州总医院肝胆外科研究所, 全军器官移植中心

两组术前总胆红素(TBil)、清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血浆凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),

见表 1。肝切除术后小肝癌复发患者首次肝切除至肝移植的间隔时间为 2~30 个月,平均 11 个月。肝癌切除术后复发的诊断依据为临床表现、甲胎蛋白水平、影像学诊断及相关的原手术切除的病理诊断。

表 1 两组术前临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBil($\mu\text{mol/L}$)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	PT(s)	APTT(s)
SLT 组	13	29.7 \pm 10.3	32.5 \pm 5.2	84.5 \pm 39.3	62.5 \pm 32.3	13.7 \pm 4.4	32.8 \pm 5.6
PLT 组	32	26.5 \pm 9.5	38.4 \pm 7.5	76.8 \pm 37.7	56.7 \pm 28.7	14.1 \pm 6.2	32.6 \pm 11.1

1.2 手术与围手术期处理 采用经典原位肝移植法。遵循无瘤原则切除病肝,曾行肝部分切除的部位因与膈肌有粘连,同时切除部分膈肌;曾行肝右叶切除下腔静脉显露过的患者,切除病肝时仔细分离解剖右侧肝后下腔静脉,慎防术中大出血。新肝植入后门静脉和肝动脉同时开放,胆总管端端吻合,常规放置细 T 型管。从开腹至关腹为手术时间,术中记录输注全血或红细胞悬液量和血浆量。免疫抑制方案为他克莫司和糖皮质激素二联用药。他克莫司剂量 1 mg/(kg·d),2 次/d,控制药物浓度 8~10 ng/ml。术中静脉注射甲泼尼龙 500 mg,术后每天减量 40 mg,至 20 mg 时改口服 20 mg,1 次/d,术后 1 个月内停用激素。抗乙肝复发方案为拉米夫定与乙型肝炎人免疫球蛋白(HBIG)联合应用。拉米夫定 100 mg/d,无肝期注射 HBIG 4000 U,随后 7 d 每天注射 2000 U,以后每 4 周注射 HBIG 2000 U,确保 HBsAb 滴度 > 150 U/L。1 年后需维持 HBsAb 滴度 $> 100 \sim 150$ U/L。术后抗肿瘤方案是槐耳颗粒,3 包/d;卡培他滨 500 mg/d,索拉非尼 1 片/d。

1.3 观察指标 ①术中情况:比较两组手术时间、无肝期长短和术中出血及输血量;②术后近期并发

症:除常见的胸腔积液,肾功能血清肌酐 $> 144 \mu\text{mol/L}$,还有出血、感染、急性排斥、再手术、胆道并发症(胆瘘、胆管狭窄)、急性胰腺炎及死亡等;③住院费用及平均住院天数;④术后随访:出院时肝肾功能恢复情况,术后 6 个月、1 年、2 年的生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Log-rank 法统计术后总体生存率。

2 结果

2.1 术中情况 SLT 组手术难度、手术时间、术中失血量及输血制品量,明显高于 PLT 组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 术后围手术期并发症 再手术原因为腹腔出血,两组术后出血、感染、急性排斥、肾功能不全、胆道并发症及急性胰腺炎等并发症及病死率均无明显差异($P > 0.05$),见表 3。SLT 组 1 例术后发生血不凝,并伴发肾功能衰竭死亡。PLT 组 2 例为重症肺部感染和腹腔出血死亡。

表 2 两组术中情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间(h)	无肝期(min)	术中出血(ml)	术中输血(ml)
SLT 组	13	9.3 \pm 2.1	77.5 \pm 20.2	1752.7 \pm 843.6	3124.8 \pm 1323.6
PLT 组	32	7.8 \pm 1.6*	68.4 \pm 18.3*	674.5 \pm 207.9*	1004.2 \pm 409.6*

注:与 SLT 组比较,* $P < 0.05$

表 3 两组术后围手术期并发症情况比较[例(%)]

并发症	SLT 组(n=13)	PLT 组(n=32)
出血	2(15.4)	1(6.3)
感染	2(15.4)	2(12.5)
急性排斥	1(7.6)	1(6.3)
肾功能衰竭	1(7.6)	1(3.3)
再手术	0(0.0)	1(3.3)
胆道并发症	0(0.0)	1(3.3)
急性胰腺炎	1(7.6)	0(0.0)

2.3 平均住院时间及费用 SLT 组平均住院时间为(31 \pm 7)d、住院费用人均(28.2 \pm 5.8)万元;PLT 组分别为(22 \pm 4)d、(24.4 \pm 4.2)万元;以上两项 SLT 组均超过 PLT 组($P < 0.05$)。

2.4 术后随访 出院时两组肝肾功能比较无明显差异。术后随访(26 \pm 2.6)个月。SLT 组,1 例术后 5 个月死于胆道并发症、腹腔感染,1 例术后 6 个月

死于肺部感染,术后 1 年存活率 76.9% (10/13);1 例术后 19 个月肝癌复发死亡,2 年存活率 69.2% (9/13);目前 9 例存活,最长存活已达 4 年余。PLT 组共 10 例(31.3%)死亡,死亡原因分别为:术后腹腔出血 1 例,肺部感染 2 例,急性排斥 1 例,胆道并发症 2 例,肿瘤复发 4 例。两组术后生存率见表 4,两组在术后 1 年、2 年生存率比较差异无显著性。

表 4 两组术后生存率比较 (%)

组别	n	6 个月	1 年	2 年
SLT 组	13	84.6	76.9	69.2
PLT 组	32	93.8*	87.5	68.8

注:与 SLT 组比较,**P* < 0.05

3 讨 论

3.1 小肝癌患者的治疗选择 目前国际上公认 Milan 标准(肝内单个肿瘤直径≤5 cm,或肿瘤≤3 个,最大直径≤3 cm)为原发性肝细胞癌(HCC)患者行肝移植的选择标准之一。Schwarz 等^[3] 报道符合 Milan 标准 HCC 患者的 5 年累积存活率分别是行肝移植者 72%、行肝切除术者 43%、行局部消融治疗者 16%、未治疗者 8%。然而由于供体的日益紧缺,肝癌患者往往在等待期间由于肿瘤的进展而失去移植机会甚至死亡。对于可手术切除的肝癌,尽管移植远期效果优于切除术,许多中心开始尝试不直接选择肝移植,而是先行切除术,待肿瘤复发或肝硬化失代偿适合移植时再施行肝移植,即补救性肝移植。

3.2 补救性肝移植的风险 国外多项研究表明^[4-5],补救性肝移植对符合 Milan 标准的肝部分切除术后复发性肝癌的效果与符合 Milan 标准的一期接受肝移植者效果相当。但也有持不同看法者,Adam 等^[6] 认为,肝癌肝部分切除后再行补救式肝移植与一期肝移植相比,具有更多的术中出血量、手术死亡和肿瘤复发危险,生存降低,认为一期行肝移植是治疗肝癌伴肝硬变的理想选择。笔者认为,本研究 SLT 组较 PLT 组住院时间延长、住院费用增多的主要原因与上述因素密切相关。然而两组术后围手术期并发症、肝功能恢复情况等方面比较无明显差别,说明 SLT 手术风险可以接受。

3.3 补救性肝移植的疗效 Majno 等^[7] 研究报道直接行肝移植治疗的肝癌和先肝癌病灶切除复发后再行肝移植作为补救措施,术后平均生存时间分别为 8.8 年和 7.8 年,无明显差别。本研究也表明,小

肝癌行补救性肝移植与初发患者的移植术后 1 年和 2 年生存率无统计学差异,SLT 组 2 年生存率可达 69.2%。关于肝癌复发行肝移植,文献报道肝癌肝部分切除术后复发的患者大约有 23% ~ 89%,平均 60% ~ 80% 的患者适合做补救性肝移植^[8]。Poon 等^[9] 报道认为,79% 肝癌切除术后复发的患者适合肝移植,5 年生存率 48%。说明对于小肝癌切除术后复发,仍有不少患者适合行肝移植术并可获与一期肝移植一样的疗效。尤其对于有严重肝硬化背景的小肝癌,采取肝移植,疗效显著^[10]。

总之,对于肝脏储备功能较好、解剖学位置适合单纯根治性切除的小肝癌首选根治性切除,不仅能完全切除肿瘤病灶,且可在肝移植实施前提供一份包括肿瘤确切大小、卫星灶数、有无包膜、分化程度和有无血管浸润等信息的肿瘤病灶资料,使肝移植的实施更有针对性。

【参考文献】

[1] Botha JF, Campos BD. Salvage transplantation: does saving livers save lives[J]. Am J Transplant, 2008,8(6):1085-1086.

[2] Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan[J]. Liver Transpl, 2004,10(2 Suppl 1): 46-52.

[3] Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population [J]. Am J Surg,2008,195 (6):829-836.

[4] Kim BW, Park YK, Kim YB, et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection:feasibility of the milan criteria and operative risk [J]. Transplant Proc, 2008,40 (10): 3558.

[5] Hwang S, Lee SG, Moon DB, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. Liver Transpl,2007,13(5):741-746.

[6] Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy[J]. Ann Surg, 2003, 238 (4): 508-518.

[7] 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.

[8] Park YK, Kim BW, Wang HJ, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma meeting milan criteria in Child-Turcotte-Pugh class a patients with cirrhosis [J]. Transplant Proc, 2009, 41 (5): 1691-1697.

[9] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation[J]. Ann Surg, 2002,235(3):373-382.

[10] 陈庆丰,马爱英,沈杰,等. 不典型微小肝癌 12 例临床分析 [J]. 东南国防医药,2004,6(2):106-107.

(收稿日期:2010-11-15;修回日期:2010-12-21)
(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)