

精准肝脏外科理念在肝细胞肝癌治疗中的价值

张松¹, 潘树波², 谢坤¹, 黄帆¹, 赵义军¹, 刘付宝¹, 赵红川¹, 王国斌¹, 耿小平^{1,2}

摘要 目的 探讨精准肝脏外科理念在肝细胞肝癌(HCC)治疗中的应用价值,总结影响HCC切除术后复发的危险因素。方法 回顾性分析行肝切除术的207例HCC患者的临床资料。结果 精准手术组在血流阻断比例、平均血流阻断时间、平均手术时间、平均术中失血量、围手术期输血量、围手术期输血量、术后并发症发生率、术后住院时间等方面较传统手术组显著下降。传统手术组术后1、3、5年总体生存率分别为69%、37%、19%,中位生存时间34个月;精准手术组术后1、3年总体生存率分别为83%、54%,中位生存时间41个月。单因素分析显示:肿瘤直径>5cm、血管侵犯、非R0切除、术中输血和肿瘤多发是肿瘤复发的危险因素。多因素分析显示:血管侵犯、非R0切除和术中输血是肿瘤复发的独立危险因素。结论 精准肝脏切除术治疗原发性HCC是安全有效的,可改善患者生存预后。血管侵犯、切缘阳性和术中输血是影响HCC患者术后复发独立危险因素。

关键词 肝细胞肝癌;精准肝脏外科;肝切除;生存预后

中图分类号 R 619

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)01-0094-04

外科手术是治疗肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的首选治疗方法。随着影像学和外科学术的不断进步,以术前精准评估、术中精细操作和围手术期加速康复为核心的精准肝脏外科理念不断得到应用^[1]。该研究探讨精准肝脏外科理念在HCC治疗中的价值,总结HCC术后复发的危险因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析2007年7月~2013年10月于安徽医科大学第一、第二附属医院肝胆外科实施肝切除术的207例HCC患者的临床资料。根据是否应用精准外科理念将患者分为传统手术组

(49例,2007年7月~2010年10月)、精准手术组(158例,2010年10月~2013年10月)。207例患者中,男171例,女36例,年龄为29~77(55.8±11.4岁),乙肝表面抗原(HBsAg)阳性患者134例(86.1%)。肝功能Child-Pugh分级:A级172例,B级35例;其中精准手术组Child-Pugh A患者126例,Child-Pugh B患者32例,传统手术组Child-Pugh A患者46例,Child-Pugh B患者3例($P < 0.05$)。患者既往合并症史(主要为高血压、糖尿病)48例(23.2%),精准手术组42例,传统手术组6例($P < 0.05$);既往肝胆胰脾手术史32例(15.4%),精准手术组29例,传统手术组3例($P < 0.05$)。两组患者术前一般资料见表1。

表1 传统手术组与精准手术组患者一般资料

项目	传统手术组 (n=49)	精准手术组 (n=158)	t/ χ^2 值	P值
年龄(年, $\bar{x} \pm s$)	52.0±15.3	57.0±9.6	2.134	0.037
男/女(n)	40/9	131/27	0.043	0.837
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	58.0±5.8	63.0±7.9	1.596	0.103
饮酒(n)	36	113	0.071	0.791
HbsAg+/-(n)	35/14	134/24	4.469	0.035
丙肝+/-(n)	5/44	16/142	0.000	0.987
Child-Pugh A/B(n)	46/3	126/32	-	0.027
甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	190.0±413.1	207.0±385.9	1.331	0.180
白细胞($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	5.8±2.6	4.9±2.2	1.176	0.241
血红蛋白(g/L , $\bar{x} \pm s$)	105.0±19.2	103.0±16.5	1.395	0.172
血小板($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	172.0±48.2	126.0±39.6	2.046	0.038
谷丙转氨酶(U/L, $\bar{x} \pm s$)	27.0±11.6	29.0±12.9	1.128	0.341
谷草转氨酶(U/L, $\bar{x} \pm s$)	32.0±14.2	36.0±16.3	1.053	0.274
总胆红素($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	14.0±8.5	16.0±7.8	1.412	0.159
总蛋白(g/L , $\bar{x} \pm s$)	72.0±21.4	68.0±17.9	1.895	0.071
白蛋白(g/L , $\bar{x} \pm s$)	38.0±6.4	36.0±5.8	1.478	0.162
合并症(n)	6	42	4.318	0.038
既往肝胆胰脾手术史(n)	3	29	-	0.039

1.2 手术适应证 包括:①单发性肝癌,受肿瘤破坏的肝脏体积 $\leq 30\%$ 标准肝脏体积,受肿瘤破坏的肝脏体积 $> 30\%$ 标准肝脏体积但无瘤侧肝脏体积明显代偿性增大至 $\geq 50\%$ 标准肝脏体积;②肿瘤数目 < 3 个的多发性肝癌,肿瘤局限于肝脏的一段或一叶内,可整块切除;③无肝外转移癌;④Child-Pugh A,或Child-Pugh B级经短期保肝治疗后改善;⑤

2015-10-20 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研重点项目(编号:2010A009)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院器官移植中心,合肥 230022

²安徽医科大学第二附属医院普通外科,合肥 230601

作者简介:张松,男,硕士研究生;

耿小平,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: xp_geng@163.net

心、肺等重要脏器及全身情况能耐受手术。

1.3 方法

1.3.1 精准手术组术前评估 精准手术组患者围手术期处理: ① 术前评估: 术前行增强 CT 或 MRI 三期扫描; 对拟行半肝及以上的切除患者行 CT 三维重建, 评估肿瘤部位、大小、数目, 了解肿瘤血供情况, 明确肿瘤与周围重要管道(门静脉、肝动静脉及胆管)关系, 是否有脉管侵犯; ② 术前规划: 根据术前三维 CT 重建结果, 预定手术切除范围, 保证残留肝脏出入血管完整性并测定残余肝脏体积; ③ 术中操作: 术中超声再次确定肿瘤与主要肝脏血管的解剖关系或有无肝内转移, 确定切肝平面及无瘤切缘宽度。

1.3.2 精准手术组手术方法 术中采用百克钳联合电刀断肝, 脉管处理采用 Prolene 线缝合或钛夹夹闭, 断肝过程中保持中心静脉压 ≤ 0.49 kPa。根据肿瘤的部位、直径及与周围肿瘤血管的关系及预计残留肝脏体积情况综合判断切除范围, 尽可能选择解剖性肝段、肝叶切除, 对于肝脏储备功能较差患者可行非解剖性局部肝切除术。血流阻断方式选择序贯式肝脏血流阻断, 即开放-阻断-开放模式, 先离断病侧靠近第一肝门的肝实质, 争取在最短时间内分离切断肿瘤所在肝段或肝叶的门蒂血管。以上措施在保证手术切除根治的同时, 确保肝脏和机体创伤最小化的前提下使患者获益最大化, 是“精准肝切除”的精髓。

1.4 随访 随访资料录入康恒医疗随访管理系统, 确保随访资料的完整性和精准性^[2], 采用门诊和电话随访, 随访截止时间为 2014 年 10 月。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 生存率计算采用寿命表法, 单因素分析采用 Kaplan-Meier 法, 组间差异采用 Log-rank 检验, 多因素分析采用 COX 比例风险回归模型。

2 结果

2.1 围手术期情况 与传统手术组比较, 精准手术组在手术时间、出血量、输血量及输血率方面明显下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。精准手术组中行入肝血流阻断法(Pringle 法)阻断第一肝门的比例 ($P = 0.000$) 和血流阻断时间 ($P = 0.028$) 亦明显降低, 与传统手术组比较, 差异有统计学意义。见表 2。

2.2 术后并发症和死亡率 传统手术组 15 例患者

出现并发症 (15/49, 30%), 其中胆瘘 3 例、出血 3 例、肝功能不全 2 例、胸腔积液 5 例、腹腔积液 1 例和肺部感染 1 例。精准手术组 19 例患者出现并发症 (19/158, 12%), 其中胆瘘 4 例、出血 2 例、肝功能不全 1 例、胸腔积液 5 例、腹腔积液 4 例和肺部感染 3 例; 两组比较, 差异有统计学意义 (30% vs 12%, $P = 0.002$)。传统手术组和精准手术组分别有 2 例和 3 例患者再次手术, 其中传统手术组中 1 例因胆道损伤, 1 例因术后出血; 精准手术组中 1 例因胆道损伤, 2 例因术后出血。在再次手术率方面, 两组之间差异无统计学意义 (4.1% vs 1.9%, $P = 0.339$)。所有并发症经对症处理后治愈, 无围手术期死亡病例。精准手术组平均术后住院时间短于传统手术组, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.016$)。见表 2。

表 2 传统手术组与精准手术组围手术期状况

项目	传统手术组 (n=49)	精准手术组 (n=158)	t/χ^2 值	P 值
手术时间 (min $\bar{x} \pm s$)	190.4 ± 55.6	153.7 ± 38.3	2.397	0.029
术中出血量 (ml $\bar{x} \pm s$)	330.1 ± 121.2	209.9 ± 196.2	2.563	0.017
围手术期输血量 (ml $\bar{x} \pm s$)	380.0 ± 137.8	240.0 ± 84.3	2.598	0.013
围手术期输血率 (%)	40.8	7.0	33.635	0.000
Pringle 法比例 (%)	87.0	57.0	13.382	0.000
血流阻断时间 (min $\bar{x} \pm s$)	19.8 ± 4.5	13.5 ± 2.1	2.384	0.028
并发症 (n)	15	19	9.413	0.002
再次手术 (n)	2	3	-	0.339
术后住院时间 (d $\bar{x} \pm s$)	10.8 ± 4.0	6.9 ± 2.1	2.582	0.016

2.3 术后病理资料 传统手术组和精准手术组的肿瘤平均直径比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.003$)。而在肿瘤数目、肿瘤类型、有无子灶、有无包膜、门脉癌栓及肿瘤分化程度方面, 两组比较差异均无统计学意义。见表 3。

2.4 生存预后 传统手术组 49 例和精准手术组 145 例患者获得随访, 随访率为 93.7%。随访期间肿瘤复发 105 例, 目前仍生存 89 例。传统手术组术后 1、3、5 年累积生存率分别为 69%、37%、19%, 中位生存时间 34 个月; 精准手术组术后 1、3 年累积生存率分别为 83%、54%, 中位生存时间 41 个月。在 1 年生存率方面, 两组差异无统计学意义 ($\log \text{rank} = 0.040, P > 0.05$); 而在 3 年生存率方面, 两组差异有统计学意义 ($\log \text{rank} = 4.356, P < 0.05$)。对影响 194 例 HCC 患者术后复发的单因素分析显示: 肿瘤直径 > 5 cm、血管侵犯、切缘阳性、术中输血和肿瘤多发是影响患者生存的独立危险因素。COX 多因素分析显示血管侵犯、切缘阳性和术中输血是肿

瘤复发的独立危险因素。见表 4。

表 3 传统手术组与精准手术组术后病理资料

项目	传统手术组 (n=49)	精准手术组 (n=158)	t/χ ² 值	P 值
肿瘤直径(cm $\bar{x} \pm s$)	5.2 ± 3.4	7.4 ± 4.9	3.005	0.003
肿瘤数目(n)			0.121	0.728
单发	44	139		
多发	5	19		
肿瘤类型(n)			0.048	0.827
孤立型	34	107		
多结节融合型	15	51		
子灶(n)	4	11	-	0.777
包膜(n)			0.701	0.403
有	30	86		
无	19	72		
门脉癌栓(n)	13	47	0.188	0.665
肿瘤分化程度(n)			0.121	0.728
高	5	19		
中、低	44	139		

表 4 影响 194 例 HCC 患者的预后因素分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
性别						
女	1			-		
男	1.06	0.33 ~ 3.11	0.62	-	-	-
年龄(岁)						
<60	1			-		
≥60	1.18	0.52 ~ 2.71	0.73	-	-	-
HBsAg						
阴性	1			-		
阳性	1.17	0.30 ~ 3.28	0.93	-	-	-
甲胎蛋白(μg/L)						
<400	1			-		
≥400	1.52	0.68 ~ 4.17	0.33	-	-	-
Child-Pugh 分级						
A	1			-		
B	1.31	0.49 ~ 4.21	0.41	-	-	-
肿瘤直径(cm)						
≤5	1			-		
>5	1.85	1.52 ~ 4.27	0.037	-	-	-
肿瘤数目						
单发	1			-		
多发	2.62	1.67 ~ 4.63	0.034	-	-	-
肿瘤包膜						
有	1			-		
无	1.24	1.42 ~ 3.58	0.034	-	-	-
血管侵犯						
无	1			1		
有	4.67	1.92 ~ 10.47	0.001	3.02	1.06 ~ 8.60	0.037
RO 切除						
是	1			1		
否	4.28	1.72 ~ 9.26	0.003	2.49	1.24 ~ 4.05	0.028
术中输血						
否	1			1		
是	4.16	1.72 ~ 9.26	0.002	3.28	1.52 ~ 8.10	0.014

HR: 风险比; 95% CI: 95% 可信区间

3 讨论

2007 年范上达^[3]介绍了以肝中静脉为标志进行精确肝叶切除的新技术,“精准肝切除”这一概念首次被提出。其核心策略是在获取最佳康复效果的目标下实现彻底去除肝肿瘤病灶、最大量保存残肝和最小创伤侵袭三者的统一^[1]。精准肝脏外科的理念应贯穿于整个治疗过程,包括术前评估与规划、手术实施及术后康复等全部环节。

传统手术对肝癌患者多行局部切除,结合患者肝储备功能和术前 CT 术中凭经验和肝脏表面解剖标记来判断切除的大小和范围。随着现代医学影像技术不断发展,肝切除术做到精准外科的确定性、预见性。在术前可根据三维重建图像精确评估肝脏病变范围,准确判断肝内重要脉管系统的分布、走形、变异及与肿瘤的关系;术中超声探查可指导术者调整肝切除的方向和范围,同时能够检出遗留病灶,达到 R0 切除。

本研究中精准肝切除术采用百克钳离断肝脏。百克钳在肝实质切割过程中有很好的止血作用^[4],术中结合钛夹夹闭中等口径脉管,可缩短手术时间。对于切肝过程中出血较多患者行选择性半肝血流阻断,可减轻剩余肝脏缺血再灌注损伤,同时避免了可能发生的肠道菌群移位和减少并发症的发生^[5]。本研究结果显示精准手术组在手术时间、出血量、输血量及输血率方面明显低于传统手术组;精准手术组术后并发症发生率降低、住院时间缩短。精准肝切除术根据肿瘤所在肝段、肝叶行解剖性肝切除,符合肿瘤的整块切除原则。Zhou et al^[6]研究结果提示:解剖性肝切除可降低肝癌患者的局部复发率,改善生存预后。本研究结果显示:在 1 年生生存率方面,两组差异无统计学意义,而在 3 年生生存率方面,精准手术组高于传统手术组,提示解剖性肝切除可能有利于肿瘤根治。

肿瘤复发是影响 HCC 预后的主要危险因素^[7]。本组资料显示肿瘤直径 > 5 cm、肿瘤多发、术中输血、血管侵犯、切缘阳性是肿瘤复发的危险因素。COX 多因素分析显示术中输血、血管侵犯和切缘阳性是肿瘤复发独立的危险因素。笔者认为应在最大程度保留剩余肝功能储备的基础上完整切除肿瘤,同时对高危因素患者仍需依靠综合治疗以延长生存期^[8]。输血引起输血相关免疫调节而干扰宿主的免疫功能,同时大量失血可损害机体抗肿瘤免疫功能。临床上,肿瘤侵犯血管多预示肿瘤分期较晚,术

后易发生早期复发和转移,长期预后较差^[9]。

综上所述,精准肝切除术治疗肝细胞肝癌可缩短手术时间,降低术中出血量和输血量,减少并发症发生率,缩短住院时间,改善患者的生存预后。

参考文献

- [1] 董家鸿,黄志强. 精准肝切除—21世纪肝脏外科新理念[J]. 中华外科杂志 2009, 47(21): 1601-5.
- [2] 赵义军,刘付宝,赵红川,等.《康恒医疗随访管理系统》在肝癌随访中的应用体会[J]. 肝胆外科杂志 2013, 21(4): 294-5.
- [3] 范上达. 以肝中静脉为标志的精确肝切除[J]. 中国现代普通外科进展 2008, 11(2): 93-6.
- [4] 赵红川,耿小平,刘付宝,等. 百克钳辅助肝切除术的临床应用[J]. 中华肝胆外科杂志 2011, 11(5): 429-30.
- [5] 朱民,刘崇忠,胡三元,等. 肝段血流阻断技术在肝癌患者精准肝段切除中的应用[J]. 中华普通外科杂志 2013, 28(7): 523-5.
- [6] Zhou Y, Xu D, Wu L, et al. Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Langenbecks Arch Surg* 2011, 396(7): 1109-17.
- [7] Meniconi R L, Komatsu S, Perdigao F, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma: a Western strategy that emphasizes the impact of pathologic profile of the first resection[J]. *Surgery* 2015, 157(3): 454-62.
- [8] 吴凡王,黎明,吴健雄,等. 巨大肝癌外科治疗的预后影响因素[J]. 中华肝胆外科杂志 2014, 20(5): 328-32.
- [9] Andreou A, Vauthey J N, Cherqui D, et al. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multi-center analysis based on a new definition of major hepatectomy[J]. *J Gastrointest Surg* 2013, 17(1): 66-77.

Clinical value of precision liver surgery concept in the treatment of hepatocellular carcinoma

Zhang Song¹, Pan Shubo², Xie Kun¹, et al

(¹Organ Transplantation Center, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Dept of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the clinical value of precision liver surgery concept in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze clinicopathologic risk factors associated with recurrence in patients with HCC after hepatectomy. **Methods** The clinical data of 207 patients with HCC were retrospectively analyzed. **Results** There were significant differences between the two groups in the rate of inflow occlusion, inflow occlusion time, operation time, volume of intraoperative blood loss, volume of blood transfusion, the rate of volume of blood transfusion, the complication rates and the duration of postoperative hospital stay. The 1-3-5-year survival rates and the overall median of the conventional routine hepatectomy group were 69%, 37%, 19% and 34 months; the 1-3-year survival rates and the overall median of the precise liver resection group were 83%, 54% and 41 months. Univariate analysis showed that tumor more than 5 cm, vascular invasion, non-R0 liver resection, blood transfusion and multiple lesions were the postoperative risk factors for recurrence. The use of Cox's model of multivariate proportional hazard model indicated that significant risk factors for recurrence were vascular invasion, non-R0 liver resection, blood transfusion. **Conclusion** Precision liver surgery is safe and effective in liver resection. The vascular invasion, non-R0 liver resection, blood transfusion are significant risk factors for recurrence of HCC.

Key words HCC; precision liver surgery; liver resection; prognosis