

文章编号:1005-6947(2007)10-0997-04

· 临床研究 ·

老年患者的肝移植

易述红, 陈规划, 陆敏强, 蔡常洁, 杨扬, 许赤, 李华, 易慧敏, 汪根树

(中山大学附属第三医院 肝移植中心, 广东 广州 510630)

摘要:目的 探讨60岁以上老年患者施行肝移植术治疗的临床特点和疗效。方法 回顾2003年10月—2005年10月收治的57例60岁以上老年肝移植患者的临床资料,将其分为肝癌组和良性肝病组进行对比分析。结果 肝癌组31例患者中,男28例,女3例,平均(63.5+3.2)岁,符合米兰(Milan)标准者有12例,占38.7%。良性肝病组26例患者中,男22例,女4例,平均年龄(64.8+3.6)岁。两组相比在年龄、性别比、术前HbsAg阳性率,术前其它系统病史、术前手术史、术中出血量、手术相关并发症、术后肺部感染发生率等方面比较差异均无显著性($P>0.05$)。在术前肝功能child-pugh分级上肝癌组以A级和B级为主(90.4%),良性肝病组以C级为主(76.9%),差异有显著性($P<0.05$)。在术后呼吸机支持时间上肝癌组要明显短于良性肝病组($P<0.05$)。平均随访(27.9±11.6)个月,肝癌组中存活22例,死亡9例,其中5例死因为肝癌复发和转移,良性肝病组存活18例,死亡8例,主要死因为多器官功能衰竭(4例),两组术后1年的生存率分别为77.4%和69.2%,2年的生存率分别为71%和69.2%,差异均无显著性($P>0.05$)。符合和超过Milan标准的老年肝癌患者在术后1年和2年的生存率和无瘤生存率且差异无显著性($P>0.05$)。结论 接受肝移植治疗的60岁以上老年肝癌患者和良性肝病患者的疗效相当,老年肝癌肝移植具有较低的术后复发和转移率,将Milan标准作为选择老年肝癌患者施行肝移植的标准可能过于严格。

[中国普通外科杂志,2007,16(10):997-1000]

关键词: 肝移植; 肝肿瘤; 年龄因素; 预后

中图分类号: R 617 **文献标识码:** A

Liver transplantation in patients over sixty years of age

YI Shu-hong, CHEN Gui-hua, LU Min-qiang, CAI Chang-jie, YANG yang, XU Chi, LI Hua, YI Hui-min, WANG Gen-shu

(Transplantation Center, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical features and outcome of liver transplantation (LT) in the elderly patients over sixty years of age. **Methods** Clinicopathological data and treatment results of 31 elderly patients (≥ 60 yr) with HCC (HCC group) and 26 elderly patients with benign hepatic disease (BHD group) who received liver transplantation between Dec 2003 and Dec 2005 were retrospectively collected and compared. **Results** Of 31 elderly patients in HCC group, 28 were male and 3 were female, with a mean age of 63.5 + 3.2 years, whereas in BHD group, 22 were male and 4 were female, with a mean age of 64.8 + 3.26 years. There was no difference between the two groups regarding recipients age or sex, pre-LT comorbidity, pre-LT HBsAg positive rate, blood loss, major infections and post-LT complication rate ($P>0.05$). Compared with BHD group, HCC group had better liver function as assessed by Child-Pugh scores. Postoperatively, the period of artificial respiration was shorter in HCC group ($P<0.05$). The 1-, 2-y overall survival rates were 77.4% and 71.0% for HCC group, and 69.2% and 69.2% for BHD group respectively ($P>0.05$). Elderly HCC patients meeting Milan criteria ($n=12$) had 1-, 2-y overall and disease-free survival equivalent to patients exceeding Milan criteria ($n=19$). **Conclusions** Liver transplantation is safe and feasible in elderly patients. The prognosis of elderly patients with HCC after LT is comparable to those with benign hepatic disease. Milan criteria for selecting HCC patients for LT may be too restrictive and could be expanded in the elderly over sixty years of age.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(10): 997-1000]

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973课题)基金资助项目(2003CD515507);广东省医学科研基金资助项目(A2006218)。

收稿日期:2007-09-18; **修订日期:**2007-10-08。

作者简介:易述红,男,安徽六安人,中山大学附属第三医院主治医师,主要从事器官移植和肝脏外科方面的研究。

通讯作者:易述红 E-mail:yishuhong@163.com

Key words: Liver Transplantation; Liver Neoplasms; Age Factors; Prognosis

CLC number: R 617

Document code: A

近年,随着肝移植技术和疗效的不断提高,会有越来越多的老年患者接受肝移植治疗。本文回顾性分析我单位的60岁以上老年患者施行肝移植治疗的临床资料,就其一般生理状况、临床病理特点和预后等方面进行初步探讨。

1 临床资料

1.1 一般资料

2003年10月—2005年10月,我中心共为57例60岁以上老年患者施行的原位肝移植术59次,根据有无合并原发性肝癌情况进行分组:(1)肝癌组,31例。男28例,女3例,原发病为乙型肝炎后肝硬化合并肝癌。(2)良性肝病组,26例。男22例,女4例,原发病为乙型肝炎病毒感染22例,酒精性肝硬化3例,自身免疫性肝炎1例。上述所有患者均为尸体供肝全肝移植。以附加腔静脉整形的改良背驮式肝移植为主要的术式。肝移植术后应用环孢素A(CsA)或普乐可复(Prograf,FK506)和类固醇激素三联免疫疗法为基础免疫抑制方案预防排斥反应,治疗中部分病例加用霉酚酸酯(Cellcept,MMF)或赛尼呱(Zenapex)加强免疫抑制治疗。

1.2 肝癌组相关资料

肝癌组中肿瘤为单发者8例,多发者23例,符合米兰(Milan)标准(单发结节肿瘤直径 < 5 cm或多发结节肿瘤数 < 3 个且肿瘤直径 < 3 cm)者12例,占38.7%,超过Milan标准者19例。术前AFP阴性(< 10 ng/mL)4例,AFP为阳性但定量检测 < 200 ng/mL者16例,合并门静脉癌栓者5例,占16.1%。曾因肝癌接受过手术切除者5例,接受过TACE等微创治疗6例,直接行肝移植者有20例。术后病理提示肿瘤为高分化7例,中分化21例,低分化3例。

1.3 随访和观察

本组老年患者,术后3个月内FK506血药浓度一般控制在 $6 \sim 10$ ng/mL,CsA血药浓度一般控制在 $150 \sim 250$ μ g/mL。肝癌组患者术后3个月均停用口服激素,其中有12例接受口服希罗达治疗,治疗剂量为 1.0 g,每天2次,服用2周,停用1~2周为1疗程。若病情稳定,随访时间在术后半年内每月1次,半年至1年内每2个月1次,1年后平均为2~3个月1次,若出现AFP升高或其它可疑肝癌复发和转移征象,及时选择行CT、骨核素扫描、MRI及PET-CT等检查以明确诊断。本组资料观察终点为:死亡日期或本研究最后随

访日期(2007年2月28日)

1.4 统计学处理

数据以均数 \pm 标准差表示。采用SPSS 12.0统计软件包进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。用Kaplan-Meire法计算术后生存率和无瘤生存率, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征及围手术期情况

对肝癌组和良性肝病组的一般临床特征进行比较(表1),两组在年龄、性别比、术前HbsAg阳性率,术前其它系统病史(高血压、糖尿病、肾功能不全、冠心病等)、术前手术史、术后主要手术相关并发症(血管、胆道等)、术后肺部感染发生率方面比较差异均无显著性($P > 0.05$)。而在术前肝功能child-pugh分级、呼吸机支持时间等方面比较差异有显著性($P < 0.05$)。肝癌组患者的术前肝功能明显好于良性肝病组患者,同时,其需要呼吸机支持时间短于后者(表1)。

表1 肝癌组与良性肝病组患者的一般临床特征比较

项目	老年肝癌患者($n=31$)	老年肝病患者($n=26$)	P
年龄(岁)	63.5 \pm 3.2	64.8 \pm 3.6	> 0.05
性别(例,%)			
男性	28(90.3%)	22(84.6%)	> 0.05
女性	3(9.7%)	4(15.4%)	
术前HbsAg(+)	27(87.0%)	16(72.7%) [†]	> 0.05
肝功能分级(child-pugh)			< 0.05
A	16(51.6%)	2(7.7%)	
B	12(38.7%)	4(12.9%)	
C	3(9.6%)	20(76.9%)	
术前其它系统病史	11(35.5%)	10(38.5%)	> 0.05
术前手术史	5(16.1%)	9(34.6%)	> 0.05
术中出血量(L)	1.86 \pm 1.05	2.14 \pm 1.29	> 0.05
呼吸机支持时间(h)	20.3 \pm 13.4	37.2 \pm 17.6	< 0.05
肺部感染发生率	4(12.9%)	8(30.8%)	> 0.05
手术相关并发症	4(12.9%)	3(11.5%)	> 0.05

注:† 计算老年肝病组术前HbsAg阳性率时,去除4例非乙肝疾病患者,总例数为22例

2.2 两组总体疗效比较

截至2007年2月28日,随访时间20d至40个月,平均随访时间(27.9 ± 11.6)个月。肝癌组中存活22例,其中带瘤生存1例,死亡9例,死亡原因分别为:肝癌复发和转移(5例)、术后胆道并发症(2例)、肝动脉栓塞(1例)、移植物抗宿主病(1例)。良性肝病组存活18例,死亡8例,死亡原因:移植术后多器官功能衰竭(4例),胆道并发症(3例),肝动脉血栓形成(1例)。肝癌组和良性肝病组术后1年的生存率分别为77.4%

和 69.2%, 2 年的总的生存率分别为 71% 和 69.2%, 显示在术后 1 年和 2 年的生存率上肝癌组均稍高于良性肝病组, 但 2 组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)

2.3 肝癌复发和转移情况

肝移植术后出现肝癌复发和转移者共 6 例, 其中 5 例发生在术后 1 年。符合米兰标准者出现复发有 1 例, 超过米兰标准者出现复发为 5 例。两者相比较在肝癌术后总的复发和转移的发生上差异无显著性 ($1/12:5/19, P > 0.05$), 符合米兰标准死亡者有 3 例, 超过米兰标准者死亡有 6 例, 将符合米兰标准的和超过米兰标准的老年肝癌患者进行比较发现, 无论在术后 1 年和 2 年的生存率还是无瘤生存率差异均无显著性 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 老年肝癌肝移植按 Milan 标准进行分组的比较

分组	例数	1年生存率	2年生存率	P值	1年无瘤生存率	2年无瘤生存率	P值
符合 Milan	12	83.3%	75%	>0.05	83.3%	75%	>0.05
超过 Milan	19	73.7%	68.4%		68.4%	68.4%	

3 讨论

从老年患者接受肝移植的资料来看, 国内外已有多个中心报道与年轻患者比较, 60 岁以上的肝移植的预后与年轻组没有明显差别^[1-3], 因此目前对肝移植受体选择年龄的限制是逐渐放宽的。但 Collins 和 Garcia 等^[4-5]的资料显示, 尽管与年轻组相比, 60 岁以上老年肝移植患者的生存率和移植物的成活率并没有统计学上的差异。然而, 当考虑到年龄是一个经常的变量时, 它的负面影响就会显现出来, 45 岁以下的死亡率保持一个稳定的水平, 45~60 岁的死亡率逐渐升高。这种矛盾的产生部分在于年龄是一个抽象的概念, 经常的变动。同时, 年轻患者和老年患者无论在手术的适应证还是在影响生产率的危险因素上都并不完全相同, 可比性较差。本组资料将同期施行肝移植的老年肝病划分为肝癌组和良性肝病组进行比较分析发现, 接受肝移植的老年患者的一个特点是其术前其它系统的合并症较多, 患有心脑血管疾病、糖尿病等的比例在两组中分别高达 35.5% 和 38.5%, 但这些合并症均是在可以控制的范围内, 其总体的身体状况是良好的。另外一个特点是, 老年肝癌患者术前的肝功能状况较良性肝病患者更好, 肝癌组中 child-pugh 分级处于 A 和 B 级的患者高达 90%, 而相对应的则是接受肝移植的老年肝病患者的肝功能状况明显差于肝癌患者, child-pugh 分级属于 C 级的高达 77%。有研究^[4]认为术前 Child 分级为 C 级的死亡的可能性要升高 1.5~2 倍。在大于 66 岁的患者中这种倾向更明显。因此, 就我国目前情况而言, 当老年

患者发生肝癌时, 其主要生理机能和肝功能处于较好状态者, 患者及其家属对肝移植的接受程度要更高一些, 这种术前较好的身体状态和肝功能是取得术后较高的生存率的重要原因之一。本文的两组比较, 两者的术后 1 年和 2 年的生存率是相当的, 并无明显差异, 但在具体的死亡病因上, 还是有所不同, 老年肝癌患者最主要的原因仍是肝癌的复发和转移 (5/9), 老年良性肝病患者主要的原因则是术后早期的多器官功能不全和衰竭 (4/8), 这种差异是和患者的原发疾病及术前的肝功能状态密切相关的。

需要吸取经验的是, 老年患者的各系统器官功能或代偿机能随着年龄的增长是相应减低, 术中精细操作, 加强围手术期的监护治疗, 避免手术并发症对取得良好疗效同等重要, 本组老年肝癌组死亡的 9 例患者中, 有 4 例是死于与手术相关的并发症, 而非肿瘤所致。这点和引起良性肝病患者死亡的原因是相类似。

目前国内有关老年肝癌患者的报道多以接受手术切除或其它介入治疗的患者为主, 我国上海中山医院^[6]报道接受手术治疗的老年肝癌患者有其自身的临床和病理特征, 主要差异表现在其 HBsAg 阳性率低、丙肝感染率高, AFP 值 $\geq 400 \mu\text{g/dl}$ 者少、肿瘤直径较小以及术后发生转移的比例较少, 而 Yeh 等^[7]报道 34 例 70 岁以上的肝癌患者具有更少的手术出血量、肿瘤直径更小、包膜完整比例更高。本文资料和前述报道接受肝切除患者不同的是, 接受肝移植的老年肝癌患者同样具有很高的术前 HBsAg 阳性率, 和老年肝病患者并没有明显的差别, 术后防治乙肝复发和再感染的措施不能忽视。

Milan 标准作为目前国外肝癌肝移植的选择标准, 有效提高了肝癌肝移植的疗效^[8], 但它的缺陷在于它更多的是从肿瘤的大小来决定受体的选择, 忽视了患者的年龄、性别、肿瘤的生物特性等方面对治疗的影响。从本组资料看, 老年患者肝癌的恶性程度和侵袭性均较低, 其术后出现复发和转移的几率也相对较低, 按照 Milan 标准进行分组发现, 符合 Milan 和超过 Milan 标准组两者在术后 1 年和 2 年的生存率和无瘤生存率上并无明显差异, 初步显示该标准在判断我国老年肝癌肝移植的疗效和预后上存在一定的缺陷, 如果完全依照 Milan 标准进行受体选择, 可能过于严格并会使一部分老年肝癌患者失去肿瘤治愈的机会, 当然, 更确切的结论还需要更长的随访来进行研究。

参考文献:

- [1] 袁炯, 宋世兵, 修典荣, 等. 高龄患者的同种异体原位肝移植治疗 [J]. 中国普通外科杂志, 2003, 12 (8): 612-615.

- [2] Jimenez C, Gandara N, Chamorro AG, *et al.* Orthotopic Liver Transplantation in Patients Over 60 Years of Age [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(6):2449-2452.
- [3] Morgan JA, John R, Weinberg AD, *et al.* Long-term results of cardiac transplantation in patients 65 years of age and older: a comparative analysis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(6):1982-1987.
- [4] Collins BH, Pirsch JD, Becker YT, *et al.* long-term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older [J]. *Transplantation*, 2000, 70(5):780-783.
- [5] Garcia CE, Garcia RF, Mayer AD, *et al.* liver transplantation in patients over sixty years of age [J]. *Transplantation*, 2001, 72(4):679-684.
- [6] 夏景林, 杨炳辉, 张博恒, 等. 老年肝细胞癌的临床和病理特征分析 [J]. *老年医学和保健*, 2004, 10(4):217-219.
- [7] Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, *et al.* Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients [J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(55):219-223.
- [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.

文章编号:1005-6947(2007)10-1000-01

· 病案报告 ·

肝癌术后腹腔并腹壁种植巨大肿瘤 1 例

高延超, 张宗利

(山东大学齐鲁医院 普通外科, 山东 济南 250012)

关键词: 肝肿瘤; 肿瘤转移; 病例报告

中图分类号: R 735.7 文献标识码: D

患者 男, 49 岁。2002 年因肝癌 (1 cm × 1 cm) 在当地医院行肝癌切除术, 术后 2 年余发现右上腹无痛性肿物于 2006 年 12 月 15 日收入我院。有乙肝病史 10 年, CT 示: 肝脏边缘不规则, 肝右叶见一约 12 cm × 20 cm 的肿块, 动脉期强化, 静脉期造影剂退出, 中心可见更低密度肿块境界欠清, 突出腹壁, 门静脉右支显示不清, 肝内外胆管无扩张。右肾呈受压移位, 腹膜后未见明显肿大淋巴结。考虑为肝脏占位, 恶性肿瘤侵犯腹壁。血红蛋白 125 g/L, 血小板 $373 \times 10^9/L$ 。血凝分析检查无异常。肝功能检查示: 白蛋白 39.6 g/L, 球蛋白 45.5 g/L, A/G 0.87, 直接胆红素 $6.7 \mu\text{mol/L}$ 。术前诊断: 肝癌术后复发。术中见腹腔内无腹水, 肝脏质地正常, 右叶被推向膈顶, 肿瘤位于肝右叶脏面, 约 $30 \times 22 \times 18 \text{ cm}$ 大小, 与肝脏有粘连, 形态不规则, 边界清, 质硬, 包膜完整, 表面血运丰富, 腹膜外有一 $10 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$ 肿瘤, 与腹腔不相通, 大网膜、肠系膜及盆腔未见明显转移结节。游离过程中探查

见肿瘤侵犯部分结肠中血管, 切除横结肠约 15 cm, 行结肠端端吻合。因肿瘤较大, 行肿瘤切除术后肿瘤创面渗血严重, 于创面放置纱布垫填塞, 关闭切口。术中出血较多, 给予浓缩红细胞、血浆等补液治疗。术后病理示: (腹腔) 肝细胞肝癌, 并呈腹壁转移, 送结肠管及肠周 2 枚淋巴结均未查见癌。术后诊断: 肝癌术后腹腔及腹壁转移。术后恢复顺利, 第 7 天将腹腔内纱布垫取出, 未再出血。出院时复查 AFP 2475 ng/mL 。至今已健存 10 个月。

讨论 原发性肝癌术后复发与转移率较高, 常见于肝、肺、骨等部位, 亦可发生术后腹壁或 (和) 腹腔种植性播散。本例即为肝癌术后腹腔合并腹壁种植性转移, 且肿瘤非常巨大, 而无明显的临床症状。肝癌的种植性转移与癌发展、肿瘤的生物学特性以及机体的免疫功能等因素相关。手术切除过程中反复触摸揉挤瘤体或将瘤体分破, 或伴有门静脉癌栓, 在取癌栓过程中, 致肿瘤细胞脱落, 这些情况造成人为肿瘤细胞种植。种植转移常见部位以肝脏下方多见, 因肝脏周围组织与癌肿形成粘连后, 常黏附有肿瘤细胞; 而在肝癌切除过程中, 又以肝脏周围最易受污染。

笔者认为, 肝癌术后复发只要患者一般情况、肝肾功能和凝血机制良好, 且不合并肝内广泛播散或其他部

位远处转移, 应行手术探查。手术时应将种植灶尽量完整切除。如累及相邻脏器, 必要时可一并切除, 可缓解症状甚至有治愈的可能^[1], 并能防止种植灶引起的进一步播散。手术中应注意预防肿瘤腹腔及腹壁的种植: (1) 手术中搬动肿瘤时应轻柔, 且忌粗暴, 以免将肿瘤挤破或压破; (2) 切除肿瘤时应保持距癌缘至少 1~2 cm 以上切除肿瘤, 以免将肿瘤切破; (3) 将癌肿周围粘连组织一并切除; (4) 术毕用大量温蒸馏水冲洗腹腔并注入腹腔化疗药物; (5) 术后加强综合治疗, 减少转移。

原发性肝癌术后种植虽然少见, 但术后如能定期严密随访, 可能及早发现一些早期病例。术后 2 年内每 3 个月复查 1 次肝脏 B 超和 AFP, 2 年后每半年复查 1 次。当 AFP 由阴性转为阳性, 而肝脏及其它部位无异常发现时, 应警惕种植性播散的可能^[2]。

参考文献

- [1] 陈汉, 吴孟超, 尉公田, 等. 原发性肝癌术后复发再切除 162 例体会 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 1999, 11(4):169.
- [2] 邱双健, 吴志全, 樊嘉, 等. 原发性肝癌术后种植灶的治疗 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 1999, 5(6):425.

收稿日期: 2007-08-30.

作者简介: 高延超, 男, 山东德州人, 山东大学齐鲁医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通讯作者: 高延超 E-mail: cha-ochao0534@yahoo.com.cn