



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.002
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3945.shtml

· 肝肿瘤专题研究 ·

再次肝切除治疗复发性肝癌疗效及预后因素分析

许继凡¹, 戴珏², 郭涛², 皮亮², 刘钊², 罗诗樵²

(1. 重庆市开县人民医院 肝胆外科, 重庆 405400; 2. 重庆医科大学附属第一医院 肝胆外科, 重庆 404100)

摘要

目的: 探讨再次肝切除治疗复发性肝癌的价值并分析影响预后的相关因素。

方法: 回顾性分析重庆医科大学附属第一医院 2006—2013 年 26 例复发性肝癌施行再次肝切除的临床资料。

结果: 首次与再次手术的术中出血量、手术时间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。首次术后中位无瘤生存时间 21.0 (3~192) 个月, 1、3、5 年无瘤生存率为 69.6%、26.1%、8.7%; 再次肝切除术后中位无瘤生存时间为 19.0 (3~35) 个月, 1、3、5 年无瘤生存率为 68.4%、0、0, 中位生存时间为 40.0 个月, 1、3、5 年累积生存率为 83.5%、55.7%、13.0%。26 例患者总的生存时间为 (87.8 ± 19.3) 个月, 总中位生存时间为 57.0 个月, 1、3、5 年累计生存率 100%、60.8%、30.4%。首次术后早期 (2 年内) 复发行再次肝切除患者的生存率明显低于首次术后晚期 (2 年后) 复发行再次切肝除患者 ($P=0.001$)。单因素分析显示, 复发间隔、手术方式及病理分期与再次肝切除术后的生存有关 (均 $P<0.05$), 三者多因素分析中的 P 值分别为 0.089、0.006、0.054。

结论: 再次肝切除可提高复发性肝癌总生存率, 但要严格选择适应证与合理的手术方式。复发间隔越短及肿瘤病理分期越晚, 再次肝切除手术预后不良。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(7):873-877]

关键词

肝肿瘤; 肝切除术; 复发; 再手术; 预后
中图分类号: R735.7

Repeated hepatectomy for recurrent liver cancer: efficacy and prognostic factors

XU Jifan¹, DAI Jue², GUO Tao², PI Liang², LIU Zhao², LUO Shiqiao²

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Chongqing people's Hospital of Kaixian City, Chongqing 405400, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 404100, China)

Corresponding author: LUO Shiqiao, Email: Shiqiao.luo@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To assess the value of repeated hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze the associated factors affecting the prognosis.

Methods: The clinical data of 26 patients undergoing repeated hepatectomy for recurrent HCC in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, between 2006 and 2013 were retrospectively analyzed.

Results: The intraoperative blood loss and operative time between the first operation and second operation had

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30972789)。

收稿日期: 2014-02-18; 修订日期: 2014-06-04。

作者简介: 许继凡, 重庆市开县人民医院住院医师, 主要从事肝胆胰外科疾病诊治方面的研究。

通信作者: 罗诗樵, Email: Shiqiao.luo@gmail.com

no statistical difference (both $P>0.05$). For the first operation, the postoperative median tumor-free survival time was 21.0 (3-192) months and the postoperative 1-, 3- and 5-year tumor-free survival rate was 69.6%, 26.1% and 8.7%, respectively; for the second operation, the postoperative tumor-free survival time was 19.0 (3-35) months, the postoperative 1-, 3- and 5-year tumor-free survival rate was 68.4%, 0% and 0%, the postoperative median survival time was 40.0 months, and the postoperative 1-, 3- and 5-year accumulative survival rate was 83.5%, 55.7% and 13.0%, respectively. Of the 26 patients, the overall survival time was (87.8±19.3) months, overall median survival time was 57.0 months, and the 1-, 3- and 5-year accumulative survival rate was 100%, 60.8% and 30.4%, respectively. The survival rate in patients undergoing second liver resection for early recurrence after first operation (within 2 years) was significantly lower than those undergoing second liver resection for late recurrence after first operation (more than 2 year later) ($P=0.001$). Univariate analysis showed that recurrence interval, surgical type, and pathological stage were associated with the postoperative survival of repeated hepatectomy, and the P value for the three factors in multivariate analysis was 0.089, 0.006 and 0.054, respectively.

Conclusion: Repeated hepatectomy can improve the overall survival rate of recurrent HCC patients, but the indications and rational surgical type should be strictly chosen. Those with short recurrence interval and advanced pathological stage may have a poor outcome after repeated hepatectomy.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(7):873-877]

KEYWORDS Liver Neoplasms; Hepatectomy; Recurrence; Reoperation; Prognosis

CLC number: R735.7

原发性肝癌远期疗效不满意，术后复发率很高，如何减少或延缓及治疗复发性肝癌仍是密切关注的话题。笔者通过评估再次肝切除的疗效，同时分析影响复发性肝癌患者生存率的因素，总结再次切除适应证的选择，为复发性肝癌延长生存率提供治疗参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2006—2013 年重庆医科大学附属第一医院 26 例复发性肝癌行再次肝切除患者的临床资料，均经组织学确诊为肝细胞性肝癌。原发肿瘤病理分期按照美国癌症联合委员会 (AJCC) 的 TNM 分期，肝功能分级以国际 Child-Pugh 分级。入选基本标准为：一般情况可耐受，肝功能 A 级或 B 级，肿瘤经评估可切除，有肝外或远处转移的经过评估可切除者也包括在内。

1.2 随访及统计学分析方法

随访采用门诊、电话随访等方式。无瘤生存率为术后至确诊复发转移的时间，再次术后生存时间为行再次切除术后至因肝癌死亡或截止随访的时间，总生存时间为确诊肝癌至因肝癌死亡或截止随访的时间。随访至 2013 年 7 月，生存时间

及无瘤生存时间以月为单位计算，结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两次手术出血量、手术时间采用方差分析。生存率用 Kaplan-Meier 法计算，采用 Log-rank 检验做单因素分析，有统计学意义时进入多因素分析，多因素采用 COX 比例风险回归分析模型。运用 SPSS 21.0 软件做统计学分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

26 例患者中，男 21 例，女 5 例；年龄 18~66 岁，中位年龄 53.0 岁；伴肝硬化 9 例 (34.6%)；再次手术乙肝阳性 19 例 (73.1%)；AFP 阳性 14 例 (53.8%)；肿瘤分期 I 期 12 例，II 期 6 例，III 期 8 例，合并门静脉癌栓 3 例；复发病灶局限在肝叶或肝段内 11 例，多发病灶 15 例，合并肺、肾上腺、后腹膜、膈肌转移病灶切除各 1 例次，共行手术 51 次；首次术后 2 年内复发 15 例，超过 2 年复发 11 例。

2.2 术前评估、并发症、手术方式的选择

术前积极的营养支持，改善凝血功能，术前评估采用吲哚菁绿实验、CT 肝体积计算等确定是否能耐受手术。无围手术期死亡病例，首次手术切口

感染3例,腹水2例。再次手术切口感染3例,腹水2例,肝性脑病1例,均经过治疗好转,余无重大术后并发症。有2例经过介入后肿瘤明显缩小行了肝叶切除,术后给予营养支持、止血、保肝等治疗,患者恢复后给予介入化疗栓塞同时行DSA造影明确有无遗漏病灶及微卫星灶并及时处理,具体手术方式见表1。

表1 26例患者首次、再次手术方式 [n (%)]

Table 1 The surgery types for the first and second liver resection in the 26 patients [n (%)]

手术方式	首次手术	再次手术
肝叶切除	13 (50.0)	9 (34.6)
不规则肝切除	12 (46.2)	13 (50.0)
肿瘤切除+转移灶切除	1 (3.8)	4 (15.4)

2.3 患者生存时间及生存率

随访截止,15例死亡,首次术后无瘤生存时间为3~192个月,中位无瘤生存时间21.0个月,首次1、3、5年无瘤生存率69.6%、26.1%、8.7%。再次肝切除术后无瘤生存时间为3~35个月、中位无瘤生存时间为19.0个月,1、3、5年无瘤生存率为68.4%、0、0,再次肝切除术后的生存时间为6~73个月,中位生存时间为(40.0±2.6)个月,1、3、5年累计生存率为83.5%、55.7%、13.0%。总的生存时间(87.8±19.3)个月,总中位生存时间为57.0个月。1、3、5年累计生存率100%、60.8%、30.4%(图1)。

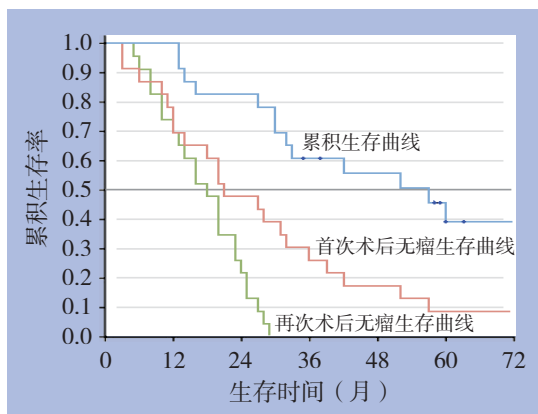


图1 复发性肝癌患者首次、再次术后无瘤生存曲线与累积生存曲线

Figure 1 Postoperative tumor-free survival curves for the first and second operation, and accumulative survival curve of the recurrent liver cancer patients

2.4 首次术后早期/晚期复发患者行再次切除的生存情况比较

首次术后早期(2年内)复发行再次切除的1、3、5年生存率为100%、83.3%、0,中位生存时间为30.0个月。首次术后晚期(2年后)复发行再次切除的1、3、5年生存率为100%、100%、54.5%,中位生存时间为75.0个月。早期复发患者的生存率明显低于晚期复发者,差异有统计学意义($P=0.001$)(图2)。

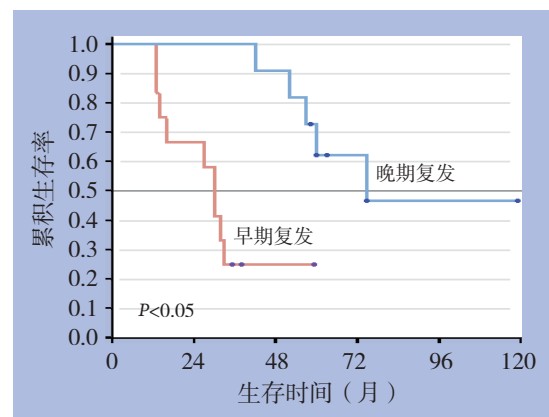


图2 早期与晚期复发性肝癌患者再次术后的累积生存曲线比较

Figure 2 Comparison of the postoperative accumulative survival curves between the liver cancer patients with early and late recurrence following second operation

2.5 出血量及手术时间的比较

首次及再次手术的出血量分别为(634.78±376.11)mL与(605.65±533.52)mL,两者差异无统计学意义($F=0.046, P>0.05$),首次及再次的手术时间分别为(5.00±1.39)h与(4.65±1.00)h,两者差异无统计学意义($F=0.946, P>0.05$)。

2.6 复发性肝癌再次切除术后生存率的单因素分析

单因素分析结果提示影响再次肝切除术后生存时间的因素有:复发间隔、手术方式、肿瘤分期。在多因素分析中手术方式具有统计学意义($P=0.006$),但是其他的因素分析P值接近0.05(表2-3)。

表 2 影响复发性肝癌再次切除术后生存率的单因素分析
Table 2 Univariate analysis for factors affecting the postoperative survival rate of recurrent liver cancer patients undergoing second hepatectomy

变量	n (%)	中位生存时间(月)	P
性别			
男	21 (80.8)	24	0.184
女	5 (19.2)	12	
年龄 (岁)			
≤ 50	12 (46.2)	22	0.429
> 50	14 (53.8)	25	
HBsAg			
阳性	19 (73.1)	22	0.390
阴性	7 (26.9)	16	
AFP (ng/mL)			
< 200	14 (53.8)	22	0.932
≥ 200	12 (46.2)	14	
无瘤生存至复发时间 (月)			
< 24	15 (57.7)	13	0.023
≥ 24	11 (42.3)	25	
肝功能			
A 级	16 (61.5)	22	0.632
B 级	10 (38.5)	24	
肝硬化			
是	18 (69.2)	22	0.731
否	8 (30.8)	14	
手术方式			
根治切除	15 (57.7)	25	0.023
姑息切除	11 (42.3)	14	
复发类型			
局部复发	11 (42.3)	33	0.212
多发病灶	15 (57.7)	16	
肿瘤分期			
I~II	17 (65.4)	33	0.013
III~IV	9 (34.6)	14	

表 3 影响复发性肝癌再次切除术后生存率的多因素分析
Table 3 Multivariate analysis for factors affecting the postoperative survival rate of recurrent liver cancer patients undergoing second hepatectomy

变量	回归方程系数	RR	Wald	P
无瘤生存时间	-1.247	0.287	2.885	0.089
手术方式	1.735	5.671	7.473	0.006
肿瘤分期	1.451	4.268	3.723	0.054

3 讨 论

目前肝癌术后有很高的复发率, 如何预防、延缓及治疗复发性肝癌仍是一个值得讨论的话题。据以往的报道对于复发性肝癌首选的再次切除, 但是仍存在一定的争议。肝癌的 5 年生存率只有 12% 左右^[1], 许多肝癌复发的患者确诊后即已经失去手术机会, 只有 15% 左右的再次切除率^[2]。

统计中只有 16.5% 的切除率, 而本报道经过再次肝切除患者总的中位生存期为 57 个月, 5 年的生存率达到 30.4%, 显著提高了肝癌患者的 5 年生存率。

肝癌复发和许多因素相关: 患者的基本情况、肿瘤的因素及术者的操作技术经验等因素相关^[3-4]。单因素分析提示性别、年龄、乙肝、AFP、肝功能等均不是影响再次肝切除的危险因素, 可能是多种因素共同影响的结果。本报道单因素分析提示无瘤生存时间、病理分期、手术方式影响复发肝癌患者的累积生存率, 多因素分析三者均接近统计学意义, 可能和病例数目较少有关。从表 3 中可以看出无瘤生存时间为一种保护因素, 和手术方式、肿瘤的病理分期决定了患者的累积生存时间。26 例患者首次术后中位无瘤生存时间为 21 个月, 说明大多肿瘤在 2 年内复发, 和既往的研究报道相符。笔者也发现越晚复发患者的生存期明显长于早期复发者, 无瘤生存时间越长反映了肿瘤的病理类型分化较好、机体抵抗力较强、手术较彻底, 所以无瘤生存时间越长患者的生存期就越长。但是随着肿瘤的进展, 患者的无瘤生存时间越来越短。肝癌患者远期肿瘤复发行再切除的预后明显好于近期复发者, 这和肿瘤的病理类型因素有很大关系, 据报道近期复发者多为首次手术的病灶残余或是原发灶转移, 而远期复发者多为新发病灶^[5]。所以也有人提出只有晚期复发的患者才推荐手术治疗^[6]。肝癌复发后的再手术治疗是外科领域相对有难度的手术, 随着治疗的规范化及手术步骤的熟练掌握, 手术时间大大的缩短, 且血流阻断技术的应用使得只出少量的血^[7], 甚至提出的无血切肝的可能^[8], 因为围手术期输血被认为与肝癌患者的长期生存期呈负相关^[9], 本资料中两次手术时间及出血量均无统计学意义。

一般认为手术的指征^[10-11]为全身情况好可耐受, 肝功能储备良好、病灶评估可切除, 对于肝外转移病灶局限时也应该积极切除达到缓解症状的目的。积极的术前营养支持及评估增加患者对手术的耐受性及减少术后出现腹水、低蛋白血症、感染等并发症的发生率。评估包括患者的全身营养状况全面的评估、肝储备功能评估、CT 三维成像^[12]明确复发病灶是否可以切除等等。对于经过选择的患者选择以手术为主的综合治疗具有积极意义^[13]。由于首次手术肝脏形状改变, 同时合并肝炎、肝硬化等基础肝疾病, 同时腹腔粘连重, 器官代偿再生

解剖变位,易损伤周围器官,所以不同的患者应该采用合理手术方式^[14],估计达不到R₀切除时可以术中射频、术中酒精注射等^[15]。必要时术中肝动脉、门静脉结扎等,即使肝内多发、肝外有转移姑息性切除也可以减轻肿瘤负荷,提高患者的生存率。合理的手术方式尽可能的减少对患者的打击降低出现并发症的风险,同时保证了疗效。

辅助治疗可以提高复发性肝癌患者的远期生存率,如射频、肝动脉化疗栓塞、高强度超声聚焦(HIFU)、生物免疫治疗、分子靶向药物等。有报道^[16]显示一些辅助治疗手段可以达到和手术相同的效果且创伤小可以反复进行。对于一些大的病灶,采取先术前TACE栓塞达到二期切除的方式^[17]。复发、转移是影响肝癌术后生存率的最重要因素,所以要求及时的早发现、早诊断出复发的病灶以达到早治疗的目的。国内外关于预测复发的指标很多^[18-19],影像学如CT、MRI、DSA等技术的发展^[20],为及时的发现和治疗复发性肝癌带来很大帮助。早期加强预防监测、慎重选择患者、术前全面评估、术中规范操作、术后综合治疗是我们再次切肝应该遵循的5个原则。不是所有的患者可以从再次切除中受益,所以要求慎重选择患者,对不同的患者要采取不同的治疗方案,同时采取综合的治疗模式来帮助肝癌患者提高生活质量及生存期。

参考文献

- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12):1118-1127.
- Roayaie S, Bassi D, Tarchi P, et al. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular cancer: a Western experience[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(2):346-350.
- Chen WT, Chau GY, Lui WY, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(4):414-420.
- 孙肇泽, 陆华虎, 吕凌, 等. 影响肝癌术后复发危险因素的研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(11):3245-3249.
- Huang ZY, Liang BY, Xiong M, et al. Long-term outcomes of repeat hepatic resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma and analysis of recurrent types and their prognosis: a single-center experience in China[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(8):2515-2525.
- Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89(3):500-507.
- 陈孝平, 陈义发. 合理利用外科新技术, 减少肝切除术中出血量[J]. *中国普通外科杂志* 2008, 17(1):1-2.
- Fu SY, Lai EC, Li AJ, et al. Liver resection with selective hepatic vascular exclusion: a cohort study[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(4): 624-627.
- Langley SM, Alexiou C, Bailey DH, et al. The influence of perioperative blood transfusion on survival after esophageal resection for carcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(6):1704-1709.
- Zhou Y, Sui C, Li B, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review[J]. *World J Surg Oncol*, 2010, 8:55. doi: 10.1186/1477-7819-8-55.
- 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(6):403-410.
- Numminen K, Sipilä O, Mäkilä H. Preoperative hepatic 3D models: virtual liver resection using three-dimensional imaging technique[J]. *Eur J Radiol*, 2005, 56(2):179-184.
- Sugimachi K, Maehara S, Tanaka S, et al. Repeat hepatectomy is the most useful treatment for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8(5):410-416.
- Aragon RJ, Solomon NL. 肝脏切除技术[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(7):818-827.
- Kim HO, Kim SK, Son BH, et al. Intraoperative radiofrequency ablation with or without tumorectomy for hepatocellular carcinoma in locations difficult for a percutaneous approach[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(6):591-596.
- Liang HH, Chen MS, Peng ZW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12):3484-3493.
- Popescu I, David L, Brasoveanu V, et al. Two-stage hepatectomy: an analysis of a single center's experience[J]. *Magy Seb*, 2006, 59(3):184-189.
- Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(4):418-424.
- 侯旭, 刘凯, 王广义, 等. GP73 联合 AFP 检测价值及肝细胞癌早期诊断和复发监测的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(7):768-770.
- Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease[J]. *Invest Radiol*, 2010, 45(3):133-141.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 许继凡, 戴珏, 郭涛, 等. 再次肝切除治疗复发性肝癌疗效及预后因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(7):873-877. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.002

Cite this article as: XU JF, DAI J, GUO T, et al. Repeated hepatectomy for recurrent liver cancer: efficacy and prognostic factors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(7):873-877. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.002