



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.006
China Journal of General Surgery, 2023, 32(7):1014-1022.

· 专题研究 ·

肝癌切除术序贯腹腔热灌注化疗在肝癌自发性破裂出血中的临床应用

王峻¹, 刘洪², 王四明¹

(1. 云南省玉溪市人民医院 肝胆外科, 云南 玉溪 653100; 2. 四川省达州市中心医院 肝胆外科, 四川 达州 635000)

摘要

背景与目的: 肝癌自发性破裂出血 (SRHCC) 是肝癌严重并发症之一。针对 SRHCC 治疗, 首选简单有效的方法快速止血, 然后在全身及局部状况允许的情况下进一步治疗, 以期挽救患者生命及延长患者生存。本研究探讨肝癌切除术序贯腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 在 SRHCC 中的临床应用价值。

方法: 回顾性分析玉溪市人民医院肝胆外科 2013 年 5 月 1 日—2021 年 12 月 1 日期间收治的 102 例 SRHCC 患者的临床资料。其中 48 例行肝切除术序贯 HIPEC 治疗 (观察组), 54 例行单纯肝切除术治疗 (对照组)。比较两组患者的相关临床指标。

结果: 两组患者术前一般资料、主要手术指标、术后病理、住院时间、腹腔引流管术后留置时间、Clavien-Dindo 2 级以上并发症发生率和围手术期病死率、复发后再手术率差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。观察组住院总费用、术后累积无瘤生存率及总生存率均高于对照组 (均 $P < 0.05$), 但腹膜种植转移发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

结论: 肝切除术序贯 HIPEC 能降低 SRHCC 术后腹膜种植转移率, 改善术后无瘤生存率及累积总生存率, 是一种安全有效治疗方式, 具有重要临床应用价值, 但具有费用较高的缺点。

关键词

肝肿瘤; 破裂, 自发性; 出血; 肝切除术; 腹腔热灌注化疗

中图分类号: R735.7

Clinical application of sequential hepatectomy and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in spontaneous rupture and hemorrhage of liver cancer

WANG Jun¹, LIU Hong², WANG Siming¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Yuxi People's Hospital, Yuxi, Yunnan 653100, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

Abstract

Background and Aims: Spontaneous liver cancer rupture and hemorrhage is a severe complication. For the treatment of spontaneous rupture and hemorrhage of liver cancer, the preferred approach is rapid hemostasis using a simple and effective method, followed by further treatment when the overall and local

基金项目: 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划基金资助项目 (YYZX2020112)。

收稿日期: 2022-05-21; **修订日期:** 2023-05-15。

作者简介: 王峻, 云南省玉溪市人民医院副主任医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 刘洪, Email: seliuhong123@163.com

conditions allow, to save the patient's life and extend their survival. This study aims to investigate the clinical value of sequential hepatectomy and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) in spontaneous rupture and hemorrhage of liver cancer.

Methods: A retrospective analysis was conducted on clinical data of 102 patients with spontaneous rupture and hemorrhage of liver cancer admitted to the Hepatobiliary Surgery Department of Yuxi People's Hospital between May 1, 2013, and December 1, 2021. Among them, 48 patients underwent hepatectomy with sequential HIPEC (observation group), while 54 underwent simple hepatectomy (control group). Relevant clinical variables were compared between the two groups of patients.

Results: There were no statistically significant differences between the two groups in terms of general preoperative information, major surgical parameters, postoperative pathology, length of hospital stay, postoperative drainage tube retention time, the incidence of Clavien-Dindo grade 2 or above complications, perioperative mortality and reoperation rate after recurrences (all $P>0.05$). The observation group showed higher total hospitalization costs, a higher postoperative cumulative disease-free survival rate and overall survival rate than the control group (both $P<0.05$). The observation group had a significantly lower incidence of peritoneal seeding metastasis than the control group (all $P<0.05$).

Conclusion: Sequential hepatectomy and HIPEC can reduce the incidence of peritoneal seeding metastasis in liver patients with spontaneous rupture and hemorrhage, improve postoperative disease-free survival rate and overall survival rate, and serve as a safe and effective treatment modality with significant clinical value. However, it is associated with higher costs.

Key words

Liver Neoplasms; Rupture, Spontaneous; Hemorrhage; Hepatectomy; Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

CLC number: R735.7

肝癌自发性破裂出血 (spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma, SRHCC) 发病率约占肝癌的 3.3%~15%。SRHCC 病情进展凶险, 短时间内可招致失血性休克、凝血功能障碍、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 等并发症, 病死率高达 25%~75%^[1-2], SRHCC 患者多系中晚期, 常合并肝硬化, 肝脏储备功能较差, 无法行手术切除, 预后极差。目前 SRHCC 病因尚不清楚, 可能由于肿瘤的进展, 局部可出现缺血、坏死及液化, 在外力、深呼吸、剧烈咳嗽及用力排便等腹内压增高作用下, 瘤体内压力骤升突破肿瘤周边包膜或薄弱肝组织导致破裂出血。急诊抗休克、控制出血、有效止血治疗是降低 SRHCC 早期病死率的关键。对部分可切除 SRHCC 患者手术能彻底切除病灶控制出血, 同时还能有效清除瘤体破裂后播散至腹腔内的肿瘤细胞, 降低术后复发概率, 延长生存期, 已成为国内外专家共识^[3-4]。目前对于 SRHCC 的治疗手段首选快速简单有效止血, 保证生命体征平稳, 其次通过保守治疗、经肝动脉栓塞术 (transcatheter arterial

embolization, TAE) 和手术切除等治疗提高患者生存。

SRHCC 可能导致癌细胞腹腔种植, 远期预后差, 给临床治疗带来了挑战。近年来, 肿瘤的热疗越来越受到重视, 在技术上和临床实践中均取得较大进步, 腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 是借助精确的控温设备将混有化疗药物的灌注液预热至特定温度后, 经循环泵装置连接灌注引流管使灌注液在腹腔内循环灌注并维持一定时间, 通过局部高浓度化疗及热疗效应相结合, 有效杀灭盆、腹腔游离癌细胞及微小病灶, 进而增强抗肿瘤效果^[5-6]。目前 HIPEC 广泛应用于胃癌、结直肠癌及卵巢癌伴腹膜转移, 其疗效得到初步的肯定, 但是否能让 SRHCC 患者获益, 仍有待研究。本研究通过回顾性分析云南省玉溪市人民医院肝胆外科近年来收治的 SRHCC 患者的临床资料, 探讨肝癌切除序贯 HIPEC 治疗方案在 SRHCC 的应用价值, 旨在为临床实践中可切除 SRHCC 患者治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析自2013年5月1日—2021年12月1日云南省玉溪市人民医院肝胆外科收治的102例SRHCC行手术治疗患者的临床病理资料。行肝切除术序贯HIPEC治疗的患者为观察组($n=48$),行单纯肝切除术的患者为对照组($n=54$)。原发性肝癌的诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规范(2022年版)》^[7]。纳入标准:(1)年龄18~70岁;(2)肿瘤初次发生破裂出血;(3)无远处转移灶,术后病理活检证实为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)或肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC);(4)肝功能Child-Pugh分级为A级或B级;(5)术前未使用分子靶向及免疫治疗药物治疗;(6)术后规律服用抗病毒药物和索拉非尼靶向抗肿瘤治疗。排除标准:(1)既往有肝癌手术史;(2)术前有放化疗病史;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)经抗休克治疗后休克无法纠正;(5)伴有腹膜、网膜、系膜广泛转移者;(6)术前口服抗凝药物;(7)肝硬化失代偿期;(8)心、肺、肾功能严重障碍或多器官功能衰竭;(9)晚期恶病质。所有患者均予以常规止血、输血、抗休克及营养支持等治疗,对于肝肿瘤可切除、血流动力学稳定、肝脏储备功能良好的患者,首选急诊肝切除术;对于合并失血性休克、血流动力学不稳定患者,尽早施行TAE治疗,情况稳定后延期手术。患者手术均由玉溪市人民医院肝胆外科团队副高级职称医师主刀完成。本研究已得到患者及家属知情同意,已获得医院伦理委员会批准(获批号:2022kmykdx6f70)。

1.2 治疗方法

1.2.1 TAE治疗 入院后24 h内经介入科医师急诊行TAE止血,同时予以输血、止血、护肝及扩容等内科综合治疗,待出血控制、休克纠正、肝功能恢复至A级或B级时延期行肝切除术。

1.2.2 肝癌切除术治疗 所有患者均实施开腹手术。根据肿瘤位置及手术方式取右上腹反“L”形或右侧旁正中切口逐层进腹。探查腹腔有无转移。第一肝门阻断采用肝门肝蒂阻断(Pringle法),使用超声刀联合钳夹法离断肝脏,断面使用Prolene线缝合止血。关腹前用43℃温热蒸馏水(约3~5 L)

冲洗腹腔并浸泡20 min,分别于肝断面及盆腔各放置腹腔引流管1根。如术后需行HIPEC,留置HIPEC管4根。

1.2.3 HIPEC治疗 签署HIPEC知情同意后,于肝癌术后第1、3、5天由专科护士床旁序贯HIPEC。HIPEC前可使用止痛镇静药物(杜冷丁50 mg+异丙嗪25 mg肌注),做好充分的心理指导,减轻患者焦虑情绪;灌注期间予以心电监护、吸氧,持续监测生命体征,保持管道通畅,如患者出现发热、呕吐,予以降温、止吐等对症治疗。灌注结束后适量补液,充分水化,记录24 h出入量,观察患者有无特殊不适。相关参数设置:灌注温度:43℃;灌注时间及泵速:90 min,循环泵灌注速度平均400 mL/min;灌注液用量:一般为0.9%生理盐水3 500 mL;灌注化疗药物:洛铂50 mg/m²;药物选择、时机及剂量:第1次HIPEC:术后第1天,洛铂50 mg/m²;第2次HIPEC:术后第3天,洛铂50 mg/m²;第3次HIPEC:术后第5天,生理盐水3.5 L;疗程:1个疗程(术后3次)。

1.3 临床观察指标

观察两组患者术前一般资料、主要手术指标、术后腹腔引流管留置时间、住院时间、住院总费用、Clavien-Dindo 2级以上并发症发生率参照Clavien-Dindo分级标准^[8]、围术期病死率、术后累积无瘤生存率和总生存率。

1.4 临床随访

出院后所有患者经电话、微信随访或定期门诊复查记录复发转移等数据。门诊随访周期为术后6个月内,每2个月1次;半年后,每3个月1次。随访截至2022年4月1日。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本的 t 检验。计数资料以例数(百分比)[n (%)]表示,二分类资料,统计方法采用成组 χ^2 检验,理论频数 ≥ 5 时,组间比较采用 χ^2 检验;若理论频数 < 5 或至少1个理论频数 < 1 时,则采用Fisher确切概率法。等级资料采用成组设计独立样本秩和检验。生存分析及曲线绘制使用R语言版本(版本号3.6.3)和Python语言(版本号3.7)完成。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

102例SRHCC中,男性79例,女性23例;年龄32~68岁,平均年龄(52.7±9.7)岁;合并慢性乙病史94例、肝硬化87例、门静脉高压78例、失血性休克23例;术前行TAE治疗46例,最大肿瘤直径为3.3~12.5 cm。两组患者的术前一般资料包括:年龄、性别、查尔森合并症指数、HBsAg(+)

肝硬化、门静脉高压、失血性休克、肿瘤最大直径、肿瘤个数、肿瘤位置、术前行TAE、AFP、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血红蛋白(HB)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、肝功能Child-Pugh分级、蛋白-胆红素指数(ALBI)、BCLC分期,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表1)。

表1 两组患者术前一般基线资料的比较

Table 1 Comparison of baseline demographic data between the two groups of patients

资料	对照组 (n=54)	观察组 (n=48)	χ^2/t	P	资料	对照组 (n=54)	观察组 (n=48)	χ^2/t	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	54.1±10.0	51.1±9.2	0.572	0.118	TBIL($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	57.9±17.8	63.5±16.9	0.056	0.110
性别[n(%)]					ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	99.0±37.3	107.2±34.6	0.014	0.255
男	39(72.2)	40(83.3)	1.796	0.180	ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	31.5±4.9	33.1±4.1	0.427	0.069
女	15(27.8)	8(16.7)			HB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	91.9±17.5	86.3±17.3	0.074	0.106
查尔森合并症指数(分, $\bar{x}\pm s$)	7.4±1.7	6.8±1.9	0.064	0.102	AFP≥400 ng/mL[n(%)]	41(75.9)	32(66.7)	1.071	0.301
HBsAg(+)[n(%)]	49(90.7)	45(93.8)	0.318	0.573	NLR	7.8±1.5	8.1±1.9	2.438	0.307
肝硬化[n(%)]	45(90.7)	42(87.5)	0.277	0.598	PLR	26.5±3.5	25.3±3.2	0.524	0.063
门静脉高压[n(%)]	43(79.6)	35(72.9)	0.636	0.425	肝功能Child-Pugh分级[n(%)]				
失血性休克[n(%)]	14(25.9)	9(18.8)	0.749	0.387	A	42(77.8)	33(68.8)	1.064	0.302
肿瘤最大直径(cm, $\bar{x}\pm s$)	5.9±1.6	6.4±2.1	1.812	0.146	B	12(22.2)	15(31.2)		
肿瘤个数[n(%)]					ALBI [n(%)]				
1	35(64.8)	36(75.0)			1	12(22.2)	14(29.2)		
2~3	15(27.8)	10(20.8)	-1.141	0.254	2	38(70.4)	32(66.7)	-0.957	0.338
≥4	4(7.4)	2(4.2)			3	4(7.4)	2(4.1)		
肿瘤位置[n(%)]					BCLC分期[n(%)]				
左叶	19(35.2)	12(25.0)	1.246	0.264	A	6(11.1)	7(14.6)		
右叶	35(64.8)	36(75.0)			B	35(64.8)	33(68.8)	-0.962	0.336
术前行TAE[n(%)]	28(51.9)	18(37.5)	2.114	0.146	C	13(24.1)	8(16.6)		

2.2 两组手术及术后病理相关资料比较

102例患者均完成肝癌切除术,入院后24 h内行急诊肝癌切除术25例,延期手术77例(均在1周内行手术)。观察组与对照组的手术时机、手术方式、手术时间、术中出血量、术中输血、手术切缘情况、肝癌的病理类型、肿瘤分化程度、MVI及卫星结节差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表2)。

2.3 两组患者围手术期及术后复发情况比较

对照组术后死亡1例,系术后肝功能衰竭所

致,均无非计划再次手术,两组患者术后引流管留置时间、住院时间、围手术期死亡、Clavien-Dindo分级、术后并发症(出血、胆汁漏、腹腔感染、肝功能衰竭、肺部并发症)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),但观察组费用明显高于对照组($P<0.001$)。两组患者术后肝内复发、肝外转移(肺、骨及脑转移)及复发后再手术率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组间腹膜种植转移差异有统计学意义($P<0.05$),观察组费用低于对照组($P<0.001$)(表3)。

表2 两组患者手术及术后病理相关资料比较

Table 2 Comparison of surgical and postoperative pathological data between the two groups of patients

指标	对照组(n=54)	观察组(n=48)	χ^2/t	P
手术时机[n(%)]				
急诊	15(27.8)	10(20.8)	0.662	0.416
延期	39(72.2)	38(79.2)		
手术方式[n(%)]				
解剖性肝切除	37(68.5)	36(75.0)	0.525	0.469
非解剖性肝切除	17(31.5)	12(25.0)		
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	186.6±33.3	176.7±28.7	0.687	0.115
术中出血量(mL, $\bar{x} \pm s$)	506.8±97.1	472.9±108.0	0.837	0.098
术中输血[n(%)]	36(66.7)	27(56.3)	1.168	0.280
手术切缘情况[n(%)]				
R ₀	50(92.6)	40(83.3)	2.099	0.147
R ₁ +R ₂	4(7.4)	8(16.7)		
肿瘤病理类型[n(%)]				
HCC	46(85.2)	43(89.6)	0.442	0.506
ICC	8(14.8)	5(10.4)		
肿瘤分化程度[n(%)]				
高分化	14(25.9)	8(16.7)	-0.748	0.455
中分化	28(51.9)	29(60.4)		
低分化	12(22.2)	11(22.9)		
MVI阳性[n(%)]	10(18.5)	12(25.0)	0.631	0.427
合并卫星结节[n(%)]	13(24.1)	14(29.2)	0.339	0.561

表3 两组患者围手术期指标及术后复发情况比较

Table 3 Comparison of perioperative variables and postoperative recurrence between the two groups of patients

指标	对照组(n=54)	观察组(n=48)	χ^2/t	P
引流管留置时间(d, $\bar{x} \pm s$)	7.3±1.8	6.8±1.4	2.532	0.131
住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	13.8±3.9	15.2±4.6	1.491	0.082
住院费用(元, $\bar{x} \pm s$)	55 145.6±7 551.7	72 658.9±8 924.1	1.115	<0.001
围手术期死亡[n(%)]	1(1.9)	0(0.0)	—	1.000
Clavien-Dindo分级[n(%)]				
I~II级	47(87.0)	39(81.3)	0.643	0.422
III~IV级	7(13.0)	9(18.7)		
术后并发症[n(%)]				
出血	2(3.7)	4(5.9)	—	0.416
胆汁漏	4(7.4)	6(9.8)	0.281	0.596
腹腔感染	3(5.6)	0	1.146	0.284
肝功能衰竭	1(1.9)	1(2.1)	—	1.000
肺部并发症	18(33.3)	23(47.9)	2.248	0.134
术后复发[n(%)]				
肝内复发	37(68.5)	26(54.2)	2.216	0.137
腹膜种植转移	14(25.9)	5(10.4)	4.033	0.045
肺转移	16(29.6)	9(18.8)	1.626	0.202
骨转移	4(7.4)	2(4.2)	0.074	0.785
脑转移	1(1.9)	0(0.0)	—	1.000
复发后再手术治疗[n(%)]	3(5.6)	5(10.4)	0.294	0.587

2.4 两组患者术后累积无瘤生存率及总生存率

所有患者均获得随访, 对照组和观察组中位无瘤生存期分别为19个月与24个月; 对照组和观察组在12、24、36个月无瘤生存率分别为72.1%、34.4%、12.1%与79.2%、48.2%、22.8%; 观察组无瘤生存率高于对照组 ($P<0.05$); 对照组和观察组

中位生存时间分别为26个月与30个月。对照组和观察组12、24、36、48个月总生存率分别为81.2%、52.4%、22.3%、8.1%与85.4%、64.1%、30.1%、17.5%, 观察组累积总生存率高于对照组 ($P<0.05$) (图1)。

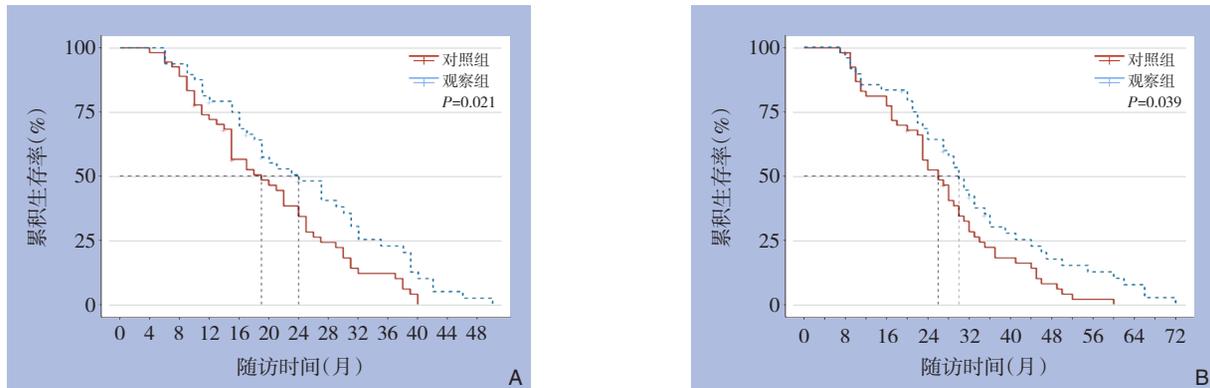


图1 两组患者术后生存曲线比较 A: 无瘤生存曲线; B: 总生存曲线

Figure 1 Comparison of postoperative survival curves between the two groups of patients A: Disease-free survival curve; B: Overall survival curve

3 讨论

3.1 SRHCC外科治疗背景

SRHCC一旦确诊, 及时有效止血抗休克治疗是降低SRHCC早期病死率的关键。TAE等介入治疗对血流动力学不稳定、肝储备功能差且有持续性出血的SRHCC患者具有较好的止血效果, 止血率可达53%~100%^[9]。介入仅暂时起到止血的作用, 不能根治肿瘤, 且术后可导致介入栓塞后综合征、肿瘤再出血的风险, 远期预后较差。近年来, 随着精准肝切除理念的提出和肝脏外科技术的发展, 有学者^[10-11]认为, 对于可切除SRHCC患者, 如无明确手术禁忌建议尽早手术, 能达到控制出血和切除肿瘤病灶双重作用, 其疗效明显优于TAE/TACE等其他治疗。肝癌破裂后游离癌细胞释放进入盆腹腔浸润于腹膜、网膜及系膜等, 术后早期易出现肿瘤复发转移, 远期预后差。临床实践中, 肝癌切除术毕常规予以无菌蒸馏水3 000 mL进行腹腔灌注浸泡15~20 min, 对预防腹膜及腹腔种植转移有一定的预防作用, 但癌细胞通过对渗透压的调节, 很快恢复先前张力, 整体效果不佳。如何降低SRHCC术后肿瘤复发转移, 提高远期生存率是临床亟待解决的问题。

3.2 SRHCC外科治疗现状

自1980年Spratt等^[12]首次报道细胞减灭术联合HIPEC治疗1例阑尾假性黏液瘤患者取得较好疗效以来, HIPEC已逐步广泛应用于胃癌、结直肠癌及卵巢癌等腹腔恶性肿瘤的综合治疗, 防治术后肿瘤复发转移显示出良好效果^[13-15]。而HIPEC应用于SRHCC术后肿瘤复发相关研究甚少, 其安全性及可行性值得进一步探索。本研究中对对照组围手术期死亡1例, 系术后肝功能衰竭所致, 观察组无死亡病例, 两组间围手术期病死率无明显差异。两组患者间术后出血、胆汁漏、腹腔感染、肝功能衰竭、肺部并发症以及Clavien-Dindo 2级以上并发症发生率等无明显统计学差异; HIPEC期间出现的发热、恶心、乏力、虚汗、腹胀等不适经对症处理后均可缓解, 未出现化学性腹膜炎、粘连性肠梗阻、空腔脏器穿孔等严重并发症, 提示HIPEC治疗SRHCC具有良好的安全性。两组患者术后引流管留置时间无明显差异, 考虑SRHCC患者术后肝断面、胃肠道、网膜等水肿渗出明显, 短期内引流液较多, 且部分患者合并渗血、胆汁漏, 而全身营养改善、炎性水肿消退、引流液量减少需要一个自然转归过程。观察组基于快速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念, 灌注

治疗结束后如无明显不适, 尽早拔出引流管鼓励早期下床活动。观察组住院总费用高于对照组, 考虑与 HIPEC 组涉及一次性耗材有关, 耗材相关费用目前未纳入医保, 会增加患者住院费用。两组患者术后复发以肝内居多, 肝内复发及肝外转移无明显差异。但两组间术后腹膜种植转移率在统计学差异, 对照组术后腹膜种植转移率为 25.9%, 稍高于 Roussel 等^[16]研究得出肝癌破裂术后腹膜种植转移率为 18% 的结果。而观察组腹膜种植转移率明显低于对照组, 分析原因为灌注液与腹膜大面积持续循环冲刷、局部高浓度化疗药物及热疗效应相结合, 极力增强杀灭游离癌细胞和微小转移灶能力, 降低腹膜种植转移概率。研究^[17]表明肝癌破裂出血为肝癌远期复发的独立危险因素, 但肝癌分期系统未将 SRHCC 作为一项独立指标纳入分期系统, 不能精准预测此类患者预后。基于 TNM 分期, 国际癌症控制联盟和日本分期系统^[18-19]将所有破裂肝癌归为 T4 期, 一旦判定为 T4 期, 无论肿瘤大小、数量以及有无脉管侵犯, 提示肿瘤分期较晚, 预后较差。本研究中观察组 1、2、3 年累积无瘤复发生存率明显高于对照组。研究^[20]表明 SRHCC 患者术后 2 年内肿瘤复发率高达 80.29%, 预后明显较非破裂者差。何泳铸等^[21]研究得出行手术切除序贯 HIPEC 组 1、2 年累积无瘤复发生存率为 63.1% 和 51.1%, 与该研究相比, 本研究 1 年累积无瘤复发生存率稍高 (79.2% vs. 63.1%), 但 2 年累积无瘤复发生存率与该研究接近 (48.2% vs. 51.1%)。本研究对照组和观察组中位生存时间分别为 26 个月和 30 个月。Aoki 等^[22]分析了 1 160 例 SRHCC 患者生存资料, 其 1 年生存率较本研究的对照组低 (41.4% vs. 81.2%), 3 年累积生存率与本研究的对照组基本相当 (21.1% vs. 22.3%)。Chua 等^[23]报道了 79 例 SRHCC 行肝癌切除术的临床资料, 3 年累积生存率为 24.4%, 与本研究对照组接近 (24.4% vs. 22.3%), 但本研究观察组 3 年累积总生存率为 30.1%, 明显高于以上两项研究, 提示 HIPEC 能为 SRHCC 患者带来潜在生存获益。这与 Ruan 等^[24]研究得出 HIPEC 不能明显延长 SRHCC 患者总生存期的结论有出入, 说明此结论存在一定争议, 未来需开展前瞻性、随机对照研究纳入更多临床数据进一步论证。本研究纳入肿瘤病理类型以 HCC 为主, Feng 等^[25]报道了 HIPEC 在 51 例 ICC 晚期患者的应用, 结果显示 HIPEC 能改善患者总

体生存率, 使病理类型为 ICC 的人群获益, 本研究后续会对肝癌病理类型进行分层, 进一步研究 HIPEC 在 ICC 破裂出血人群中是否获益。

3.3 HIPEC 药物的临床选择

HIPEC 药物选择目前多参照静脉用药, 除考虑肿瘤对化疗药物的敏感性外, 还需结合药物本身的药理特性, 如腹膜的通透性及对转移灶瘤体组织的穿透力、热疗对肿瘤的渗透性及药物的代谢途径等。本研究所选灌注化疗药物为洛铂, 该药为大分子化疗药物, 由于机体存在腹膜-血浆屏障效应, 限制了腹膜对大分子药物吸收, 使腹腔内能维持高药物浓度, 从而增强药物对游离癌细胞杀灭作用, 此外, 少量经门静脉吸收入血进入肝脏的药物, 还能对肝内潜在转移灶起到杀灭作用^[4]。结合笔者中心前期初步经验, 热灌注治疗应注意: (1) 灌注前预处理: 适量镇静止痛药物: 杜冷丁 50 mg+异丙嗪 25 mg; (2) 灌注期间常规心电监护及吸氧, 同时监测患者不良反应, 发热、多汗、心率增快和消化道反应较为常见。如体温低于 38.5 ℃, 物理降温即可; 如体温超过 38.5 ℃, 需排除是否合并感染。如出现大汗淋漓、心率增快, 应评估血容量是否不足。如出现胃肠道反应可给予护胃、止吐及解痉等处理; HIPEC 过程中补充血容量尽量选择非糖液体, 以降低渗透性利尿导致脱水的风险。灌注期间可能出现血糖升高, 合并糖尿病的患者应监测血糖, 必要时行降糖处理; 应警惕洛铂的肾毒性, 需充分水化, 记录 24 h 出入量; (3) HIPEC 治疗后: 部分患者可能出现骨髓抑制, 因此需复查血常规, 监测外周血白细胞变化, 必要时及时处理。

本研究结果显示肝癌切除序贯 HIPEC 能同时改善 SRHCC 患者术后累积无瘤生存率和累积总生存率, 具有较好的应用前景, 但其远期疗效仍需要进一步研究。但目前对于 HIPEC 灌注化疗药物的选择及剂量, 多参考静脉用药方案, 尚无统一标准, 未来需要开展更多 RCT 研究针对不同病理类型、高危因素等制定个性化灌注化疗方案。因 SRHCC 发病率较低, 结合统计样本量考虑, 收集病例的年限相对较长, 存在一定治疗偏倚和选择偏倚。本研究为单中心、回顾性、病例对照研究, 需开展大宗病例、前瞻性、多中心、随机对照试验研究进一步证实, 使研究结果更加可信。

综上所述, 对于可切除 SRHCC 患者, 肝癌切

除术序贯 HIPEC 是一种安全有效治疗方式,能降低术后腹膜种植转移率,亦能改善术后累积无瘤生存率及累积总生存率,有重要临床应用价值,但具有费用较高的缺点。

志谢:感谢极端智能分析平台对本研究统计分析提供的支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:王峻负责文献调研、文稿的设计、数据分析、论文撰写及修改;刘洪负责文稿中图的制作、文稿修改以及质量把关和审阅、提供资金支持;王四明负责数据收集整理、文稿的修改、指导以及数据审核。

参考文献

- [1] Han XJ, Su HY, Shao HB, et al. Prognostic factors of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(24): 7488–7494. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7488.
- [2] Lee HS, Choi GH, Choi JS, et al. Staged partial hepatectomy versus transarterial chemoembolization for the treatment of spontaneous hepatocellular carcinoma rupture: a multicenter analysis in Korea[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2019, 96(6):275–282. doi: 10.4174/ast.2019.96.6.275.
- [3] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会,广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会.中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版)[J].*中华医学杂志*, 2020, 100(2):89–96. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.003.
Chinese Anti-Cancer Association Peritoneal Tumor Professional Committee, Guangdong Anti-Cancer Association Oncology Hyperthermia Professional Committee. Expert consensus on clinical application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy technology in China (2019 edition) [J]. *National Medical Journal of China*, 2020, 100(2):89–96. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.003.
- [4] 肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗专家组.肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗专家共识(2020版)[J].*中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(6): 522–528. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.06.006.
Expert Group for Intraperitoneal Chemotherapy of Hepatobiliary and Pancreatic Malignant Tumors. Expert consensus on intraperitoneal chemotherapy for hepatobiliary and pancreatic malignant tumors (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery: Electronic Edition*, 2020, 9(6):522–528. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.06.006.
- [5] Roviello F, Caruso S, Marrelli D, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments[J]. *Surg Oncol*, 2011, 20(1):e38–54. doi: 10.1016/j.suronc.2010.09.002.
- [6] Ceelen W, Demuytere J, de Hingh I. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a critical review[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3114. doi: 10.3390/cancers13133114.
- [7] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].*中华外科杂志*, 2022, 60(4):273–309. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20220217-00068.
General Office of the National Health Commission. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition) [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2022, 60(4):273–309. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20220217-00068.
- [8] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2):187–196. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- [9] Sahu SK, Chawla YK, Dhiman RK, et al. Rupture of hepatocellular carcinoma: a review of literature[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(2): 245–256. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.002.
- [10] Chen YR, Guo DL, Li XY, et al. Predictors of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma and clinical outcomes following hepatectomy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 820867. doi: 10.3389/fonc.2022.820867.
- [11] Chua DW, Koh YX, Allen JC, et al. Impact of spontaneous rupture on the survival outcomes after liver resection for hepatocellular carcinoma: a propensity matched analysis comparing ruptured versus non-ruptured tumors[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(9): 1652–1659. doi: 10.1016/j.ejso.2019.03.044.
- [12] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1980, 40(2):256–260.
- [13] Tonello M, Baratti D, Sammartino P, et al. Correction: microsatellite and RAS/RAF mutational status as prognostic factors in colorectal peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(8): 5265. doi: 10.1245/s10434-022-11707-w.
- [14] Zhang JF, Lv L, Zhao S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with surgery: a 12-year meta-analysis of this promising treatment strategy for advanced gastric cancer at different stages[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(5):3170–3186. doi: 10.1245/s10434-021-11316-z.

- [15] Dellinger TH, Han ES, Raouf M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-induced molecular changes in humans validate preclinical data in ovarian cancer[J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6:e2100239. doi: [10.1200/PO.21.00239](https://doi.org/10.1200/PO.21.00239).
- [16] Roussel E, Bubenheim M, Le Treut YP, et al. Peritoneal carcinomatosis risk and long-term survival following hepatectomy for spontaneous hepatocellular carcinoma rupture: results of a multicenter French study (FRENCH-AFC) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(9):3383–3392. doi: [10.1245/s10434-020-08442-5](https://doi.org/10.1245/s10434-020-08442-5).
- [17] Zhu Q, Qiao GL, Xu C, et al. Conditional survival in patients with spontaneous tumor rupture of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy: a propensity score matching analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(6):722–730. doi: [10.1016/j.hpb.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.10.002).
- [18] Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4):845–847. doi: [10.1245/s10434-017-6025-x](https://doi.org/10.1245/s10434-017-6025-x).
- [19] Kato Y, Okamura Y, Sugiura T, et al. The impact of serosal invasion on prognosis after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma: invasion to adjacent organs and rupture of tumor were crucial tumor-related prognostic factors needed for survival[J]. *Dig Surg*, 2018, 35(2):155–163. doi: [10.1159/000477270](https://doi.org/10.1159/000477270).
- [20] Yang T, Sun YF, Zhang J, et al. Partial hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(8):1071–1079. doi: [10.1002/bjs.9167](https://doi.org/10.1002/bjs.9167).
- [21] 何泳铸, 何坤, 王泽亮, 等. 腹腔热灌注化疗在肝癌破裂出血术后肿瘤复发中的应用价值[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(6):431–434. doi: [10.3760/cma.j.cn113884-20191128-00391](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113884-20191128-00391).
- He YZ, He K, Wang ZL, et al. Application value of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in tumor recurrence after ruptured and hemorrhage of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2020, 26(6):431–434. doi: [10.3760/cma.j.cn113884-20191128-00391](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113884-20191128-00391).
- [22] Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(3):532–542. doi: [10.1097/SLA.0b013e31828846de](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31828846de).
- [23] Chua DW, Koh YX, Liew YX, et al. Pre-operative predictors of early recurrence/mortality including the role of inflammatory indices in patients undergoing partial hepatectomy for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(8):1227–1236. doi: [10.1002/jso.25281](https://doi.org/10.1002/jso.25281).
- [24] Ruan SY, Shi N, Chen ZH, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18):1132. doi: [10.21037/atm-20-5829](https://doi.org/10.21037/atm-20-5829).
- [25] Feng FL, Gao QX, Wu Y, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy vs. cytoreductive surgery alone for intrahepatic cholangiocarcinoma with peritoneal metastases: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(9):2363–2368. doi: [10.1016/j.ejso.2021.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.014).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:王峻,刘洪,王四明.肝癌切除术序贯腹腔热灌注化疗在肝癌自发性破裂出血中的临床应用[J].中国普通外科杂志,2023,32(7):1014–1022. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.006

Cite this article as: Wang J, Liu H, Wang SM. Clinical application of sequential hepatectomy and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in spontaneous rupture and hemorrhage of liver cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(7):1014–1022. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.006](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.006)