

肝细胞癌的肝脏切除治疗进展

丁义涛

丁义涛, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008

丁义涛, 教授, 博士生导师, 主要从事肝胆外科, 专于人工肝与肝移植临床研究。

卫生部重点基金资助项目, No. WKJ2005-2-032

南京市卫生局重点基金资助项目, No. ZKX0410

通讯作者: 丁义涛, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科. yitaoding@hotmail.com

电话: 025-83304616

收稿日期: 2009-01-06 修回日期: 2009-02-18

接受日期: 2009-03-16 在线出版日期: 2009-04-08

Research progress of liver resection for hepatocellular carcinoma

Yi-Tao Ding

Yi-Tao Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: the Major Program Foundation of Ministry of Health, No. WKJ2005-2-032; and the Major Program Foundation of Health Bureau of Nanjing City, No. ZKX0410

Correspondence to: Yi-Tao Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. yitaoding@hotmail.com

Received: 2009-01-06 Revised: 2009-02-18

Accepted: 2009-03-16 Published online: 2009-04-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancer worldwide. In China, 90% of HCC patients are complicated with chronic liver disease (CLD), and most of them have entered into the stage of cirrhosis. Today, resection with curative intent is still an important treatment. Development of surgical techniques has improved the tolerance of patients and safety of hepatectomy. However, intrahepatic recurrences are very common due to the persistence of the underlying hepatopathy. Recurrences should be screened earlier and, when possible, treated by re-resection, percutaneous destruction, or salvage liver transplantation.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Liver resection; Surgical technique

Ding YT. Research progress of liver resection for hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(10): 955-961

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见恶性肿瘤之一, 在我国约90%患者伴有慢性肝病(chronic liver disease, CLD), 且大多数已进入肝硬化阶段。目前, 肝切除术仍然是治疗HCC的主要手段。外科手术技术的进步, 明显提高了肝癌肝切除术的安全性。然而, 由于持续的基础肝病存在, 肝内复发是很常见的。肝内复发应该及早被筛查, 并尽可能通过再次肝切除、经皮肿瘤消融或肝移植治疗。

关键词: 肝细胞癌; 肝脏切除术; 外科手术技巧

丁义涛. 肝细胞癌的肝脏切除治疗进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(10): 955-961

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/955.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见恶性肿瘤之一, 我国约90%患者伴有慢性肝病(chronic liver disease, CLD), 且大多数已进入肝硬化阶段。外科手术包括肝部分切除术和肝移植术是治疗HCC最主要的方式。尽管HCC早期诊断率不断提高, 但目前仅有一分之三患者就诊时有外科手术切除机会。对于伴有肝硬化的HCC患者, 最适宜的外科治疗方法应该是肝移植, 肝移植既切除了肿瘤原发病灶, 又治愈CLD^[1]。一般认为对于小肝癌(单个病灶<5 cm, 或2-3个病灶<3 cm), 且无血管浸润的HCC合并CLD的患者是肝移植的最佳适应证^[2-3]。然而供肝的严重短缺, 严重限制了肝移植治疗的广泛应用。由于国人大多数HCC合并不同程度的肝硬化, 在肝硬化情况下的实施肝切除术, 必须考虑肝脏切除量, 防止发生术后肝功能衰竭; 另外潜在CLD可引起新的损害, 从而增加术后风险。在过去的十多年, 肝切除技术取得长足进步, 如精确三维成像技术、肝脏储备功能评估方法、

■背景资料

对于伴有肝硬化的HCC患者, 最适宜的外科治疗方法应该是肝移植, 然而供肝的严重短缺, 限制了肝移植治疗的广泛应用。因此, 肝切除术仍然是目前治疗HCC标准治疗方法。本文结合文献和作者的经验, 主要叙述HCC合并肝硬化患者的肝切除术的适应证、肝脏储备功能评价及肝切除外科技术的一些进展。

■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

■研发前沿

精确肝切除技术应用于肝癌的治疗使得最大化保护有功能肝组织和最小化出血的两个治疗原则成为可能。

外科手术技术、先进手术器械、麻醉和ICU等,肝切除手术死亡率从20世纪80年代的10%减少到今天的5%以下,一些团队包括我们甚至报道零死亡率^[4-5]。因此,肝切除术仍然是目前治疗HCC标准治疗方法。本文结合文献和自己的经验,主要叙述HCC合并肝硬化患者的肝切除术的适应证、肝脏储备功能评价及肝切除外科技术的一些进展。

1 术前评估与适应证

合并有CLD的HCC患者肝切除术后肝功能衰竭并发症的发生率取决于患者肝脏再生能力,肝脏再生能力与肝脏的纤维化程度、肝炎的活动程度相关。若术后发生肝功能衰竭,严重者会导致患者死亡。因此,HCC伴肝硬化患者行肝切除术需进行严格评估,包括肿瘤分期、形态学和肝脏储备功能。

1.1 形态学评估与适应证 形态学评估主要是基于影像学各种成像技术,包括腹部B超、肝脏三维CT及MRI。影像学检查可获取肿瘤大小、准确的定位、与血管关系、血管侵犯程度以及卫星灶的情况,还可进行容积计算,甚至模拟肝切除。

肝切除术适应证取决于肿瘤的大小、数量、位置以及经评估后残余肝脏的体积,最好的适应证是单一病灶,残余肝脏的体积超过50%的患者^[6]。对于小肝癌(<5 cm)需评估选择治疗方法(切除、移植和经皮固化消融)。肿瘤的位置在治疗方法的选择中是一个重要的考虑因素,对于位于肝脏边缘的肿瘤,不需切除过多的肝组织,可选择肝切除而达到治愈目的。相反,位于中央的小于5 cm肿瘤,往往需切除较大体积的肝组织,易发生术后肝功能衰竭,因此,宜选择经皮固化消融治疗和肝移植。对于肿瘤直径大于5 cm,应首先选择肝脏切除术,术前应进行肝储备功能和体积评估^[7-8]。卫星灶的形成是肝癌通过微血管侵袭发生局部转移的证据,一旦发现提示预后较差,但并不是外科手术的禁忌证。瘤体数目>两个或以上,通常表明多中心致癌作用,提示手术切除不能达到治愈的目的。对于肝切除后残肝内的单一病灶,仍可行局部切除或射频治疗。若伴有远处转移性灶尤其是肺转移,一般不宜行肝切除术。

出现门静脉主干或肝静脉癌栓,往往提示进展期肝癌,多伴有肝内/外转移,预后很差。若患者全身情况较好,估计切除后残肝体积>50%,此类患者进行肝切除后仍可获得部分缓解,有

时能延长生存期^[9]。肝癌破裂出血,应行急诊止血手术或行急诊动脉栓塞止血,止血成功,可考虑行I/II期肝脏切除术^[10]。

肝癌肝切除术的禁忌证包括肝外转移,散布的多个病灶,胆总管被侵犯,门静脉干或下腔静脉广泛的癌栓。

1.2 肝脏储备功能评估与适应证 Child-Pugh分级: Child-Pugh分成三个等级: A(正常肝功能), B(中度肝脏功能不足)和C(严重肝功能不足)。多数学者认为肝硬化患者只有肝功能Child-Pugh A级才可行肝脏切除术^[11]。但部分Child-Pugh A级的肝硬化患者行肝脏切除术,尽管切除范围不大,术后仍可发生严重肝功能衰竭,显示出Child-Pugh分级评估的局限性。

吲哚菁绿潴留(indocyanine green retention, ICGR)试验: 一些学者,尤其是在亚洲,使用整套肝功能实验来评估肝脏储备功能。ICGR一定程度上反映肝储备功能,被广泛接受可行肝切除术的标准是: 注射吲哚菁绿染色剂, 15 min后残余浓度(ICGR15)<15%可耐受较大体积的肝脏切除, 20%以上仅能耐受局部小体积肝脏切除^[4]。我们报道采用脉动色素浓度测定法(PDD法)进行ICG清除试验检测44例原发性肝癌患者ICGR15, 结果显示PDD法是行ICG清除试验检测肝储备功能实用可行的理想方法; R15能很好地反映原发性肝癌患者的肝储备功能^[12]。

乙型肝炎的活动度, 血清转氨酶水平: Farges和他的同事证实在合并有CLD, 转氨酶超过正常水平两倍的肝癌患者, 肝切除术后死亡率可增加。因此主张存在活动性肝炎患者, 肝切除术前可行抗病毒、保肝、降酶治疗, 通过这些措施, 直至转氨酶水平正常^[13]。

肝组织活检: 通过肝组织活检对肝纤维化程度进行Metavir评分(F0-F4)^[14]。术后风险度依次为最严重肝硬化(F4)、严重的纤维化(F3), 中度的纤维化(F2), 而轻度的纤维化(F1), 肝切除的风险度与正常肝脏切除接近。其他肝纤维化检查方法(如: 纤维化试验、弹性测定法)也有一定的参考价值。

肝脏切除术后的肝脏残余体积的评估: 通过成像技术评估肝脏各部分、切除肝脏和肿瘤组织体积进行精确分析。计算切除组织占整个肝脏体积的百分比[(切除肝脏体积-肿瘤体积)/整个肝脏的体积], 更有参考价值的是残余有效功能肝脏的百分比[剩余肝脏体积/(整个肝脏体积-肿瘤体积)]。一般认为对肝硬变的肝脏切除

量不宜超过50%。

术前门静脉栓塞术: 当一叶肝脏被巨大肿瘤占据很大部分时, 若对侧肝脏出现代偿性增大, 仍可安全进行肝脏切除术。若对侧肝脏没有出现代偿性增大, 术前行门静脉栓塞术, 经皮对将要切除的半肝门静脉分支进行栓塞, 可导致将来剩余肝脏的代偿性增大。该方法还可评估肝脏的再生能力, 如果门静脉栓塞后不伴有对侧肝脏的代偿增大, 那么较大的肝脏切除术需慎重考虑。如果对侧肝脏能够代偿增大, 那么肝脏切除术可以完成, 并且死亡率低于5%。目前, 绝大多数学者同意在伴有肝硬化的患者行右半肝切除术前需行门静脉栓塞术。因为左侧肝脏很少超过整个肝脏体积的40%。因此, 一般不进行左侧门静脉栓塞^[6]。

2 肝脏切除技术

肝脏切除术一般选用左右两侧肋缘下切口或人字形切口。腹腔自动拉钩应用, 使得肝脏能够充分暴露。进腹后手术探查很重要, 必要时可使用术中超声, 评估肿瘤的精确位置、与门静脉和肝静脉的关系、脉管内的癌栓、肝内其他卫星灶及转移灶的情况。

伴有CLD的肝脏切除术主要有三个问题: 解剖性/非解剖性肝切除的选择、功能性肝组织的保护和出血的预防。

2.1 解剖性/非解剖性肝切除的选择和功能性肝组织的保护 解剖性肝切除是指切肝前预先解剖、阻断或断离相应肝叶、肝段的入肝血流, 然后按解剖学标志切除相应肝段、肝叶、半肝或三叶的肝组织。此法有助于减少切肝时出血, 减少残肝断面并发症。正常肝脏的再生力允许切除60%-70%以上的肝脏, 不同于正常的肝脏, 肝脏纤维化导致肝脏的再生能力减低, 尤其是已确定有肝硬化时, 可导致手术后肝功能不全。解剖性肝切除切除较多的非瘤有功能肝组织, 势必会影响残肝的功能代偿。非解剖性肝切除是指切肝前不预先解剖、阻断或断离直接供应肿瘤及周围组织的入肝血流, 其切除范围仅包括肿瘤及周围肝组织, 与肝段、肝叶分布并不一致, 以尽可能多的保护非瘤有功能性肝组织, 一般要求切缘距肿瘤边缘至少1 cm以上^[15]。

HCC较易发生门脉管道的侵犯, 其出现的频率随着肿瘤的大小而增加。肝癌门脉侵犯往往从邻近的门脉分支开始, 进而导致局部的转移扩散。解剖性肝切除范围能够包括可能已经

被侵犯的邻近门脉分支, 因此, 对HCC来说解剖性肝切除是合理的治疗方法。近来回溯性研究关注到解剖性肝切除在提高总生存率及无瘤生存率方面的作用。Hasegawa *et al*比较了解剖性肝段切除组($n = 156$)和非解剖性肝切除组($n = 54$)的5年生存率, 解剖性肝切除组采用了联合肝段、肝段切除和亚肝段切除, 解剖性肝切除组总的5年生存率和无瘤生存率分别是66%和35%, 而非解剖性肝切除组总的5年生存率和无瘤生存率分别是34%和16%, 两组比较有显著性差别($P < 0.01$)^[16]。我们曾随机对照观察38例解剖性和非解剖性(15例 *vs* 23例)肝切除术治疗原发性肝癌的安全。结果显示: 两组均无手术死亡, 术中出血、并发症发生率、住院时间无显著差异。解剖性肝切除术后近期复发率显著降低, 1年无瘤生存率高于非解剖性肝切除。提示解剖性肝切除是治疗原发性肝癌安全有效的术式, 对有适应证的病例应尽可能采用此种手术方式, 有望获得较好的疗效^[17]。但也有研究表明尚不能确定解剖性肝切除比较非解剖性切除治疗的这种优点^[18]。

因此, 当患者的肝功能储备功能处于临界水平时, 此时, 有功能肝实质的保护比解剖性切除更为重要。我国自20世纪70年代以来, 非解剖性肝切除为HCC最主要术式, 成为该术式病例数最多、经验最丰富的国家, 死亡率明显降低及大批长期生存病例涌现, 令世人瞩目。因此, 根据我国国情, 非解剖性切除仍然是治疗HCC的有效方法, 应因地制宜。

若肿瘤位于肝脏周边, 可行非解剖性楔形切除术, 切缘距肿瘤边缘至少1 cm以上, 也可进行解剖性切除术。三叶或三叶以上的肝脏切除术, 一般选择非解剖性切除, 以尽可能地保护有功能肝组织。中央型肝癌(S4, S5, S8)、右半肝(S5-S8)、右前叶(S5, S8)、右后叶(S6, S7)和单独肝段切除可行解剖性切除, 术中采用超声和/或选择性的血管造影了解血管走行, 可帮助确定切除范围。

2.2 出血的预防 很多研究表明肝癌肝切除术中出血和输血与预后明显相关, 出血和输血可增加肿瘤复发的频率^[19-20]。笔者20世纪90年代研究表明肝切除术中出血量与术后生存率及无瘤生存期明显相关, 在国内较早地提出了宁可延长阻断时间, 尽可能减少出血量, 能明显降低肝切除手术并发症和死亡率这样的观点^[21]。

肝切除控制出血的方法包括血流阻断技

■相关报道

1991年Reich首先成功开展腹腔镜肝脏切除术(LH), 此后得到快速发展, 目前文献多见于小于5 cm肝脏周边肿瘤治疗, 特别是左侧肝叶/段切除。其安全性与开腹肝脏切除术相似, 明显优势在于微创性。LH没有大的腹部切口, 创伤小, 术后腹水发生率低。有学者将LH肝切除的适应证扩大到肝脏周边肿瘤同时又有腹水或是中度肝功能不全的患者, 这些通常是剖腹手术的禁忌。此外, LH后的再手术或肝移植比剖腹手术后再手术要简单很多。

■应用要点

近年,随着肝移植技术日趋成熟,肝移植中的体外血液转流技术和器官低温保存技术逐步应用于复杂、困难的肝切除,衍生出今天体外肝外科发展,通过改良方法可不进行体外血液转流,使得离体/半离体肝切除术更加容易、安全和精确。在供肝匮乏的今天,离体/半离体肝切除技术对于常规肝切除难以处理的肝癌的治疗仍有一定的价值。

术、低中心静脉压麻醉、对于巨大肿瘤的前路手术和肝实质横断的合适方式。

血流阻断时间和方式:肝硬化的肝脏不如正常的肝脏能耐受局部缺血,血流阻断方式宜采用间断阻断(阻断15 min紧跟着松开5 min)。有作者前瞻性随机研究比较间断血流阻断和连续血流阻断,证明间断性阻断是有优势的,尤其在合并有肝硬化时^[22-23]。间断肝门阻断的时间可以比连续阻断时间更长,有报道超过90 min的肝门阻断也是无害的。这种技术可以减少出血,并且提供足够的时间行精确的解剖学切除。

无血切肝术,是指通过阻断肝脏的出入血管,使肝脏处于完全无血流状态下,进行手术操作的一类技术方法的总称。自从1966年Heaney *et al*首先开始关于常温下暂时性全肝血流完全阻断的实验研究以来,无血切肝术经历了30多年的发展,相继出现了常温下全肝血流阻断,低温灌注全肝血流阻断,选择性血流阻断等手术方法。

全肝血流阻断现在很少需要,只有在下腔静脉受累的情况下需要,作者20世纪80年代首先在国内提倡采用改良常温下全肝血流阻断技术(即在行常温下全肝血流阻断肝切除术时不阻断腹主动脉)。此法大大提高了手术切除率,简化了手术方法,同样达到了无血切肝的目的^[21,24]。低温灌注可提高对缺血的耐受性。但是此项技术较复杂,肝脏血流完全阻断的时间长,并可引起明显的血液动力学和某些生物化学方面的改变,其中尤以凝血机制方面的改变最为明显。因此该项技术较少使用。

选择性(半肝/肝段)血流阻断技术:切肝前预先选择解剖、阻断或断离相应半肝/肝段的入/出肝血流,保留对侧半肝/其他肝段正常血供。选择性的血管阻断允许对需要切除的肿瘤行精确解剖学定位,开展精确性肝切除。

前方入路切肝术:当施行一个较大病灶的肝切除术时,肝脏应当被完全游离以解剖第二、三肝门,控制出血。但对于右肝巨大肿瘤,有时这种解剖游离困难,可能导致出血,也可能导致肿瘤的破裂或脉管内瘤栓脱落。此时宜采用前方入路切肝术,可减少了肿瘤破裂和肝脏出血的危险,减少脱落进循环系统的肿瘤细胞数^[25]。由于这些原因,一些研究者建议即使不是很大的肿瘤也应使用这一技术。前方入路右肝切除基本步骤包括:解剖分离右侧Glissonian系统,阻断/不阻断血流,从前到后的离断肝脏,一直到肝后腔静脉。Belghiti *et al*报道预置吊带法

可以帮助指导横切面和减少出血,使前路手术变得较为容易,即在肝脏和下腔静脉间预置吊带,入口点是肝下下腔静脉的中点,出口点是在肝上下腔静脉右静脉、肝中静脉入口之间^[26]。

维持低的中心静脉压:除了血流阻断技术,另一个能够减少出血的重要方法是肝切除时尽可能地限制手术中的液体入量,维持低的中心静脉压。需要有经验的麻醉队伍,也需要外科队伍与麻醉队伍的出色合作。有报道间断肝门阻断结合低的中心静脉压可以避免所有的大出血,并使得80%的患者在手术过程中不需要输血^[27]。

肝实质离断的方法:随着医学技术不断提高,许多新的肝实质离断器械和方法应用于临床如超声刮吸刀(CUSA)、水媒射频切割闭合器(TissueLink)、水刀(Water-jet dissector)、激光刀(Laser dissector)和彭氏多功能手术解剖器等广泛应用,大大减少了术中出血。许多学者推荐使用超声刀,但随机调查研究显示不能证明超声刀的使用较其他方法具有明显优势^[28-29]。所以这些方法选择和效果取决于外科医生经验和使用技巧。

2.3 其他技术 离体/半离体肝切除技术:离体肝切除术即原位自体肝移植术,1988年德国Pichlmayr首先提出并应用于临床治疗10例困难的肝切除患者。半离体切肝术的设想是由吴孟超于1988年根据Pichlmayr的全离体肝切除方法完成了动物实验后提出。我们于1992年在国际上率先将半离体肝切除技术成功地运用临床,突破了肝脏外科禁区。其方法是在阻断第一肝门、肝下段下腔静脉及肝上段下腔静脉后,横断肝上段腔静脉,将肝脏下翻至切口外,以实现肝脏后方的暴露^[21,30]。离体/半离体肝切除术能提高肝脏隐匿后方、侵犯肝后下腔静脉和主肝静而常规不能切除的肿瘤切除率。但早期离体或半离体方法,存在技术复杂、分离面广、创伤大的缺点,因而在很大程度上限制了其临床价值的发挥。近年,随着肝移植技术日趋成熟,肝移植中的体外血液转流技术和器官低温保存技术逐步应用于复杂、困难的肝切除,衍生出今天体外肝外科发展,通过改良方法可不进行体外血液转流,使得离体/半离体肝切除术更加容易、安全和精确。在供肝匮乏的今天,离体/半离体肝切除技术对于常规肝切除难以处理的肝癌的治疗仍有一定的价值。

精确肝切除技术:活体肝移植技术的发展使得精确肝切除技术成为可能。要求术前精确的影像学判断指导解剖性切肝途径;精确测定

肝储备功能, 剩余肝体积准确判断; 不阻断肝血流或选择性的阻断拟切除的肝脏叶或段的血流; 掌握足够的手术技巧, 熟练使用超声刀或水刀等设备. 精确肝切除技术应用于肝癌的治疗使得最大化保护有功能肝组织和最小化出血的两个治疗原则成为可能.

腹腔镜肝脏切除术: 1991年Reich首先成功开展腹腔镜肝脏切除术(laparoscopic hepatectomy, LH), 此后得到快速发展, 目前文献多见于小于5 cm肝脏周边肿瘤治疗, 特别是左侧肝叶/段切除. 其安全性与开腹肝脏切除术相似, 明显优势在于微创性. LH没有大的腹部切口, 创伤小, 术后腹水发生率低. 有学者将LH肝切除的适应证扩大到肝脏周边肿瘤同时又有腹水或是中度肝功能不全的患者, 这些通常是剖腹手术的禁忌. 此外, LH后的再手术或肝移植比剖腹手术后再手术要简单很多^[31-33].

3 手术后并发症

肝癌肝切除后并发症发生率在30%-50%, 肝硬化的肝脏甚至在较小部分切除后出现腹水也是很常见的. 大量腹水可并发腹壁腹水漏、感染和呼吸系统并发症等. 主要并发症是术后肝功能衰竭. 术后肝功能衰竭表现为: 黄疸、凝血因子缺乏(凝血酶原时间延长或是国际化比值增高)、腹水和肝性脑病. 因此, 伴有肝硬化的HCC肝脏切除后需要在专科中心进行治疗. 应该采取措施减少这些并发症, 包括: 限制水盐摄入, 预防性抗生素使用, 营养支持和谨慎的药物管理(止痛药、镇静剂、肾毒性药物)^[34-35].

4 肝切除术后结果

如前所述, 手术死亡率在近15年有了很大的改善. Poon和他的同事们研究比较两个相邻时期住院死亡率, 从1989-1993年的13%下降到1994-1999年的2.5%^[36]. 日本的一组资料显示1990-1999的12 000例患者, 手术死亡率从1990-1991年的2.3%下降到1998-1999年的0.6%^[38]. 长期生存率的结果因不同种族、选择标准而不同. 据报道: 有良好预后指征的患者(单一肿瘤、Child-Pugh分级A级、没有门脉高压)5年生存率在50%到70%之间. 迄今为止, 日本最大病例组报道1、3、5年生存率分别是85%、67%和50%^[37]. 我们1500例肝癌肝切除术后1、3、5年生存率分别是75%、60%和45%.

由于持续的基础肝脏疾病存在, 肝内复发是

很常见的: 文献报道5年复发率为60%-80%. 复发灶出现的部位通常远离最初切除部位, 这也是多中心致癌作用的证据之一. 若复发灶在切除位置附近, 可能是原发灶转移扩散, 一般出现早. 很多因素影响HCC切除术后的生存率, 其中3个是被公认的: 基础肝脏疾病的严重程度, 病灶的大小和数量, 是否存在显微镜下和肉眼可见的血管的侵犯. 美国的一个多中心研究表明, 单个肿瘤直径等于或是小于5 cm的患者切除后5年生存率为43%, 相比之下, 肿瘤直径大于5 cm的患者切除后5年生存率为32%^[38]. 多发病灶的出现是疾病晚期的证据, 而且与生存率降低、复发率增加有关. 在日本报道中, 单个肿瘤的患者5年生存率为57%, 而3个或是更多肿瘤的患者5年生存率为26%. 出现肉眼可见的血管侵犯是最差的预后因素, 新近的一个西方102例患者多中心研究显示: 出现门脉分支或主要静脉侵犯其1、3、5年生存率为47%、17%、10%^[9]. 显微镜下血管侵犯具独立的同样预后价值, Vauthey和他的同事研究发现没有肉眼和显微镜下血管侵犯的5年生存率分别为41%和46%, 出现肉眼和显微镜下血管侵犯的5年生存率分别为15%和29%. 瘤体大小和出现显微镜下血管侵犯之间有一定的相互关系, 显微镜下血管侵入出现率在肿瘤小于2 cm时为20%, 2-5 cm时为30%-60%, 大于5 cm时为60%-90%^[39].

其他影响预后的内素有: 肿瘤分化程度(Edmondson分级)、是否存在包膜, 输血, 甲胎蛋白水平等.

5 复发的预防、筛查和治疗

复发的预防: 目前治疗未发现的肝内微小转移的辅助方法有栓塞化疗、内照射、全身化疗及其他方法如通过治疗慢性肝病(抗病毒治疗、维甲酸类)以期预防新生肿瘤复发. 一些随机对照研究已显示全身化疗和栓塞化疗对预防复发没有明显作用. 另有一些非随机研究指出, 用¹³¹碘标记的碘化油内照射可能有预防复发的效果^[40]. 一些研究表明免疫疗法(活化的淋巴细胞、干扰素- α)和给予维甲酸类可能降低复发率, 但是尚未获得循证医学支持. 抗病毒治疗(如用拉米夫定、阿德福韦治疗乙型肝炎, 用干扰素、利巴韦林治疗丙型肝炎), 建议作为HCC的一级预防, 尚待在二级预防中加以检查验证^[41]. 靶向治疗的出现例如抗血管生成药物(Sorafenib)已展现出令人鼓舞的结果^[42-43].

■名词解释

1 解剖性肝切除: 是指切肝前预先解剖、阻断或断离相应肝叶、肝段的入肝血流, 然后按解剖学标志切除相应肝段、肝叶、半肝或三叶的肝组织.

2 非解剖性肝切除: 是指切肝前不预先解剖、阻断或断离直接供应肿瘤及周围组织的入肝血流, 其切除范围仅包括肿瘤及周围肝组织.

3 无血切肝术: 是指通过阻断肝脏的出入血管, 使肝脏处于完全无血流状态下, 进行手术操作的一类技术方法的总称.

4 选择性(半肝/肝段)血流阻断技术: 切肝前预先选择解剖、阻断或断离相应半肝/肝段的入/出肝血流, 保留对侧半肝/其他肝段正常血供.

■同行评价

本研究展示了该领域的焦点与热点问题,反映了目前肝癌肝切除治疗的国内外动态,对肝癌外科临床有重要指导价值。

复发的筛查方法包括常规的影像学检查:超声、CT、MRI(第1年每3 mo 1次,以后每6 mo 1次)和甲胎蛋白水平的检测。

复发治疗选择包括:再次肝切除术,经皮肿瘤消融和肝移植术。再次肝切除术适用于单一病灶复发且肝功能尚能代偿的患者。小的单一病灶复发亦可采用经皮肿瘤消融。肝移植理论上是复发治疗最好的选择,虽然因为缺少供体而受到限制,符合Milan标准的患者可以考虑包括以前因肿瘤有过肝切除但不在Milan标准中的患者。Faccito *et al*研究表明约半数超过Milan标准的HCC患者行肝切除后复发再行肝移植而获得长期生存^[44]。

6 结论

目前,肝切除术仍然是治疗HCC的主要手段。由于我国大多数HCC患者合并慢性肝病,术后较易发生肝功能衰竭,因此,术前应严格评估肝脏储备功能,精确定位肿瘤位置及与周围脉管关系;手术方式的选择遵循最大化保护有功能肝组织和最小化出血的两个治疗原则;根据患者具体情况和术者经验,选择解剖性/非解剖性肝切除术,切除的肝脏原则上不应超过有功能肝脏体积的50%,非解剖性肝切除术切缘距肿瘤边缘至少1 cm以上。以上的努力使得合并慢性肝病的HCC患者手术切除的死亡率低于5%,输血率低于20%,5年总生存率基本可达到50%左右。术后肝内复发应该及早被筛查,并尽可能通过重复切除、经皮肿瘤消融或肝移植治疗。

7 参考文献

- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917
- Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 553-559
- Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138: 1198-1206; discussion 1206
- 朱新华, 仇毓东, 吴亚夫, 周建新, 徐庆祥, 丁义涛. 规则性肝切除术治疗原发性肝癌的分析. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3305-3309
- Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau

- JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-217
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002; 236: 602-611
- Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Zorzi D, Ikai I, Curley SA, Nagorney DM, Belghiti J, Ng IO, Yamaoka Y, Lauwers GY, Vauthey JN. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005; 140: 450-457; discussion 457-458
- Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, Kianmanesh R, Ng IO, Curley SA, Yamaoka Y, Lauwers GY, Vauthey JN. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005; 137: 403-410
- Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Poon RT, Lam CM, Wong J. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single-center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3725-3732
- Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, Sauvanet A, Farges O, Degos F. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 41-46
- 何鹏, 仇毓东, 丁义涛, 常俊. 脉动色素浓度测定法行ICG清除试验检测肝储备功能的临床应用. *肝胆外科杂志* 2006; 14: 189-191
- Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, Varotti G, Cetta F, Cavallari A. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003; 237: 536-543
- Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20: 15-20
- Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-551
- Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, Sano K, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 252-259
- 朱新华, 仇毓东, 丁义涛, 吴亚夫, 周建新, 孙喜太, 徐庆祥. 解剖性肝切除术治疗原发性肝癌的安全性及疗效探讨. *中华消化外科杂志* 2007; 6: 373-376
- Kaibori M, Matsui Y, Hijikawa T, Uchida Y, Kwon AH, Kamiyama Y. Comparison of limited and anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C. *Surgery* 2006; 139: 385-394
- Eguchi S, Ijtsma AJ, Slooff MJ, Porte RJ, de Jong KP, Peeters PM, Gouw AS, Kanematsu T. Outcome and pattern of recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma in patients with a normal liver compared to patients with a diseased liver. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 592-596
- Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H,

- Ebata T, Nimura Y. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 28-32
- 21 丁义涛, 孙喜太. 无血切肝术在肝肿瘤切除49例中的应用. *中华普通外科杂志* 2000; 15: 527-529
 - 22 Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, Marty J, Farges O. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999; 229: 369-375
 - 23 Brooks AJ, Hammond JS, Girling K, Beckingham IJ. The effect of hepatic vascular inflow occlusion on liver tissue pH, carbon dioxide, and oxygen partial pressures: defining the optimal clamp/release regime for intermittent portal clamping. *J Surg Res* 2007; 141: 247-251
 - 24 丁义涛, 刘仁庆, 吴亚夫. 常温下全肝血流阻断无血切肝术的技术改进及体会. *中华肿瘤杂志* 1988; 10: 392-394
 - 25 Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232: 25-31
 - 26 Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 109-111
 - 27 Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 935-939
 - 28 Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, Ijichi M, Hasegawa K. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg* 2001; 136: 922-928
 - 29 Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Ann Surg* 2005; 242: 814-822, discussion 822-823
 - 30 丁义涛, 刘仁庆, 吴亚夫, 金遵禹. 半离体切肝术的实验研究与临床应用. *实用癌症杂志* 1995; 10: 171-173
 - 31 Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Chang S, Van Nhieu JT, Loriau J, Karoui M, Duvoux C, Dhumeaux D, Fagniez PL. Laparoscopic liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: midterm results and perspectives. *Ann Surg* 2006; 243: 499-506
 - 32 Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg* 2006; 93: 67-72
 - 33 Teramoto K, Kawamura T, Takamatsu S, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, Irie T, Arii S. Laparoscopic and thoracoscopic approaches for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2005; 189: 474-478
 - 34 Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242: 824-828, discussion 828-829
 - 35 Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 33-41
 - 36 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM, Wong J. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001; 234: 63-70
 - 37 Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004; 101: 796-802
 - 38 Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, Curley SA, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR, Nagorney DM. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1527-1536
 - 39 Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai I, Yamaoka Y, Belghiti J, Lauwers GY, Poon RT, Abdalla EK. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11: 1086-1092
 - 40 Lau WY, Lai EC, Leung TW, Yu SC. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008; 247: 43-48
 - 41 Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1929-1935
 - 42 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
 - 43 Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, Steinberg SM, Jain L, Annunziata CM, Minasian L, Sarosy G, Kotz HL, Premkumar A, Cao L, McNally D, Chow C, Chen HX, Wright JJ, Figg WD, Kohn EC. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3709-3714
 - 44 Faciuto ME, Koneru B, Rocca JP, Wolf DC, Kim-Schluger L, Visintainer P, Klein KM, Chun H, Marvin M, Rozenblit G, Rodriguez-Davalos M, Sheiner PA. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1383-1391

编辑 李军亮 电编 何基才