

原发性肝癌肝移植135例

肖朝辉, 张培瑞, 余灵祥, 常伟华, 胡雄伟, 孙颖哲, 李志伟

■背景资料

肝移植手术首例自1963年获得成功以来, 取得了飞快的发展, 尤其是2003年以后, 随着医疗技术的发展, 新药物的推出以及医学知识的普及, 肝移植技术日臻成熟, 已经成为了治疗晚期肝病的有效手段, 也是目前治疗原发性肝癌的有效手段之一。

肖朝辉, 张培瑞, 余灵祥, 常伟华, 胡雄伟, 孙颖哲, 李志伟, 中国人民解放军第302医院肝胆外科 北京市 100039

作者贡献分布: 肖朝辉与李志伟对此文所作贡献均等; 此课题由肖朝辉、李志伟及张培瑞设计; 研究过程由李志伟、张培瑞、肖朝辉、余灵祥、常伟华、胡雄伟及孙颖哲操作完成; 数据分析由肖朝辉完成; 本论文写作由肖朝辉与李志伟完成。

通讯作者: 李志伟, 副主任医师, 100039, 北京市, 中国人民解放军302医院, lzw302@126.com

收稿日期: 2011-03-11 修回日期: 2011-06-15

接受日期: 2011-06-21 在线出版日期: 2011-07-08

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 135 cases

Chao-Hui Xiao, Pei-Rui Zhang, Ling-Xiang Yu, Wei-Hua Chang, Xiong-Wei Hu, Ying-Zhe Sun, Zhi-Wei Li

Chao-Hui Xiao, Pei-Rui Zhang, Ling-Xiang Yu, Wei-Hua Chang, Xiong-Wei Hu, Ying-Zhe Sun, Zhi-Wei Li, Department of Hepatobiliary Surgery, 302 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Correspondence to: Zhi-Wei Li, Department of Hepatobiliary Surgery, 302 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China. lzw302@126.com

Received: 2011-03-11 Revised: 2011-06-15

Accepted: 2011-06-21 Published online: 2011-07-08

Abstract

AIM: To investigate the indications, contraindications, operative timing, and prevention and management of recurrence for liver transplantation in patient with hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: A retrospective analysis was performed of 135 consecutive HCC patients who underwent liver transplantation (LT) from April 2005 to April 2010 at our center. The outcome of patients meeting Milan or UCSF criteria and those beyond UCSF criteria was compared.

RESULTS: There were no significant differences in 1- and 2-year survival rates and recurrence-free survival rate between patients meeting Milan criteria and those meeting UCSF criteria (97.0% vs 95.1%, 89.5% vs 78.6%, 91.0% vs 90.2%, 71.6% vs 65.6%; all $P > 0.05$). The 1-year survival rate and recurrence-free survival rate for patients beyond -UCSF criteria were 71.4% and

57.1%, respectively.

CONCLUSION: Liver transplantation is an effective means of treating HCC. Attention should be paid to postoperative adjustment of immunosuppressants to prevent tumor recurrence.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Recurrence; Survival rate

Xiao CH, Zhang PR, Yu LX, Chang WH, Hu XW, Sun YZ, Li ZW. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 135 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(19): 2072-2075

摘要

目的: 探讨肝癌肝移植适应证、禁忌证、手术时机及术后肿瘤复发的防治。

方法: 对2005-04/2010-04连续实施的135例原发性肝癌患者进行随访和回顾性分析。

结果: Milan标准组患者术后1、2年总体生存率分别为97.0%、89.5%, 无瘤患者生存率分别为91.0%、71.6%; UCSF标准组患者术后1、2年总体生存率分别为95.1%、78.6%, 无瘤患者生存率分别为90.2%、65.6%; 超过UCSF标准组患者术后1年总体生存率为71.4%, 无瘤患者1年总体生存率为57.1%。Milan、UCSF标准组生存率和无瘤生存率与超过UCSF标准组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

结论: 肝移植是治疗肝癌的一个有效手段, 术后应重视免疫抑制剂的应用调整, 这对于防止肝癌术后复发有一定的意义。

关键词: 肝细胞癌; 肝移植; 复发; 生存率

肖朝辉, 张培瑞, 余灵祥, 常伟华, 胡雄伟, 孙颖哲, 李志伟. 原发性肝癌肝移植135例. *世界华人消化杂志* 2011; 19(19): 2072-2075

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2072.asp>

0 引言

肝癌是我国肝移植的主要病因之一。目前, 我国

■同行评议者

严律南, 教授, 四川大学华西医院普外科

每年开展肝移植3 000-4 000例左右, 其中肝癌肝移植约占30%-40%, 比例较国外明显偏高. 如何提高我国肝癌肝移植的整体疗效已成为我们必须面对的重要课题之一. 我国的肝癌肝移植从开展至今, 一直存在着指征过宽的问题, 制约了患者术后生存率的提高, 不仅浪费了宝贵的供肝资源, 也给公众造成了一定的负面影响. 那么原发性肝癌患者何时选择肝移植, 手术中以及手术后又如何降低肿瘤复发率是目前各中心争议的焦点. 中国人民解放军第302医院外科自2005-04/2010-04共行肝脏移植310例, 其中原发性肝癌肝移植135例全部获得随访, 现将有关结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 男122例, 女13例, 年龄31-69(平均52.5)岁. 随访时间1-36 mo, 随访率100%. 其中合并乙型肝炎后肝硬化127例, 乙型肝炎合并丙型肝炎5例, 另3例分别为合并原发性胆汁性肝硬化及酒精性肝硬化患者; 肝脏功能: Child A、B、C级肝功能分别为26、65、43例; 肿瘤: 根据术前影像学资料结合术后病肝标本统计. 单个肿瘤65例, 2个39例, 3个以上31例; 单个肿瘤最大直径12 cm; 甲胎球蛋白: 阳性97例, 阴性48例; 手术史: 术前有肝切除、脾切除断流术病史9例, 介入治疗36例, 经皮肝穿刺局部消融治疗5例; 术前TIPSS术1例.

1.2 方法

1.2.1 病情判定: 术前全部病例均行AFP测定、彩超、胸腹部CT、磁共振血门静脉管成像(portal vein blood tube magnetic resonance imaging, MRPV)等检查. 符合Milan标准67例, UCSF标准61例, 超过UCSF标准7例.

1.2.2 手术方式: 135例均行经典原位同种异体肝脏移植.

1.2.3 疗效判定标准: 术后每3 mo行彩超、胸片、AFP检查, 发现问题者进一步行CT、MRI、PET或DSA检查. 所有复发病例均以影像学资料为依据.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析.

2 结果

2.1 疗效 随访1-36 mo, Milan标准组和UCSF标准组入组病例相当, 1年以及2年的生存率、无瘤生存率Milan标准组均比UCSF标准组高, 虽无统

表 1 不同供体选择标准术后生存率及无瘤生存率 (%)

分组	n	生存率		无瘤率	
		1年	2年	1年	2年
Milan标准组	67	97.0	89.5	91.0	71.6
UCSF标准组	61	95.1	78.6	90.2	65.6
超UCSF标准组	7	71.4	0.00	57.1	0.00

超UCSF组因病例均于2年内死亡, 无法进行2年生存率统计.

表 2 不同标准的病例生存时间

	生存时间(mo)	95%CI
Milan标准组	34.346 ± 1.134	33.212-35.480
UCSF标准组	33.336 ± 2.127	30.135-35.550
超UCSF标准组	22.547 ± 4.753	16.364-28.547
合计	32.136 ± 1.573	29.986-34.017

计学差异, 但可能为本组样本量小所致, 而与超UCSF标准组相比, 1年的生存率以及无瘤生存率均有明显统计学差异, 而2年的因超UCSF组病例均死亡, 故无法进行比较. 故超UCSF病例不建议为肝癌行肝移植的适应证(表1). 在平均生存时间上, Milan标准组虽较UCSF标准组时间长, 但无明显统计学差异, 与超UCSF标准组相比较有明显差异(表2).

2.2 肿瘤复发防治 术后预防化疗36例, 治疗性化疗25例; 术后4-36 mo肿瘤复发或转移24例, 其中肝脏19例, 肝肿瘤复发合并肺转移5例, 骨转移4例, 脑转移1例, 广泛转移3例.

3 讨论

肝移植手术首例自1963年获得成功以来^[1], 取得了飞快的发展, 尤其是2003年以后, 随着医疗技术的发展, 新药物的推出以及医学知识的普及, 肝移植技术日臻成熟, 已经成为了治疗晚期肝病的唯一有效手段, 也是目前治疗原发性肝癌的有效手段之一^[2,3]. 但是由于原发性肝癌固有的侵袭、转移、复发、多中心起源等特性^[4], 加上病例选择标准不同, 各医疗中心肝癌肝移植临床效果差别很大, 促使一些大的医疗中心根据以往的经验, 总结及制定出某些相对合理的建议. 其中, 1996年意大利学者Mazzaferro提出的Milan标准^[5]、2000年Pittsburgh改良TNM标准^[6]、2001年美国加州大学旧金山分校Yao等^[7]提出UCSF标准应用较广, 国内复旦大学肝癌研究所提出上海复旦标准^[8]、浙江大学提出杭州标准^[9]、华

■ 研发前沿

我国的肝癌肝移植从开展至今, 一直存在着指征过宽的问题, 那么何时选择肝移植, 手术中以及手术后又如何降低肿瘤复发率是目前各中心争议的焦点.

■相关报道

Alba等报道移植前接受TACE的病例中有90%肿瘤坏死者占38%, 50%-90%肿瘤坏死者占15%, 低于50%肿瘤坏死者占48%, 术前未检测出的直径在2 cm以下的肿瘤, 坏死仅1.57%。

西医科大学提出华西标准等各有千秋^[10]。那么原发性肝癌患者何时选择肝移植, 手术中以及手术后又如何降低肿瘤复发率是目前各中心争议的焦点。

我国85%以上的肝癌合并有肝炎肝硬化, 即合并有门静脉高压症及肝功能损害。前者可引起急性上消化道出血、脾大脾脏功能亢进、腹水等, 后者可引起肝衰竭, 均可危及生命。因此, 晚期肝硬化合并小肝癌、肝癌肝功能失代偿者是肝癌肝移植最佳适应证^[11-13]。常规手术切除术后肝脏局部复发的病例, 只要没有淋巴结和远处转移即应积极考虑行肝移植。一般患者在移植前有一段等待供肝的时间, 可酌情考虑行经皮穿刺无水酒精注射、经皮肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、局部肿瘤毁损术及肿瘤切除术等, 现有资料表明这些措施有可能暂时控制移植前肿瘤的增长和转移扩散, 但对移植术后生存期的影响还不能确定^[14]。虽然近几年化疗药物发展较快, 但总体来讲全身化疗对肝癌肝移植术后预防肿瘤复发的疗效差; 对可切除肝癌是否先行肝切除待复发后再行肝移植有不同意见^[15,16], 目前倾向于肝癌患者条件适合者可直接行肝脏移植。

术前行TACE, 一般腹腔有不同程度粘连, 略增加手术难度及风险, 但不影响肝脏功能及受体动脉; 肿瘤靠近肝脏表面及多次反复介入的病例可造成肝脏与周围广泛粘连, 大大增加手术的风险和难度。如中国人民解放军第302医院肝胆外科1例患者介入术后造成肝内胆道坏死、肝动脉闭塞、肝脏多发脓肿形成等严重并发症, 给移植手术造成极大困难; 1例肝癌切除术后复发病例行9次介入、2次经过皮穿刺微波治疗, 造成腹腔广泛粘连。

我们的体会是, 肝癌或肝癌术后复发病例有条件行肝移植的患者, 等待供肝期间尽可能选择简单有效的治疗, 如介入、经皮肝穿刺无水酒精注射、局部射频消融等治疗; 晚期肝癌, 只要不影响所需吻合的大血管及胆道、没有发现影像学上可见的淋巴结及远处转移, 在供肝来源充分的情况下, 仍然可积极行肝移植, 以延长患者生命, 提高患者生活质量。

肝癌的复发与转移是导致肝癌肝移植术后长期存活率低的最重要的因素。影响肝癌肝移植术后肝癌复发的主要原因是肿瘤的大小、血管侵犯及肿瘤的分化程度^[18]。另外术前治疗、术中挤压肿瘤、术后激素及免疫抑制剂应用等也可能影响肿瘤的转移和扩散^[19,20]。

介入治疗对肝癌有肯定的疗效, 能使肿瘤病灶大部分发生凝固性坏死, 但发生完全坏死者少见, 多数病灶内仍可见残存的肿瘤细胞, 从而成为肿瘤复发转移的根源^[19,21]。这一点在我院肝癌肝移植病肝切除标本也可看出。中国人民解放军第302医院59例肝癌介入术后行肝移植的病理检查中, 肿瘤完全坏死者仅占20%, 且大部为直径3 cm以下小肝癌, 全部病例肿瘤均有不同程度坏死; 影像学方面, 介入术后80%的肿瘤明显缩小; 病肝腐蚀标本显示, 部分肿瘤经栓塞肿瘤动脉血供中断, 但部分肿瘤门静脉血供丰富, 肿瘤不能完全坏死, 尤其在肿瘤边缘。Alba等^[22]报道移植前接受TACE的病例中有90%肿瘤坏死者占38%, 50%-90%肿瘤坏死者占15%, 低于50%肿瘤坏死者占48%, 术前未检测出的直径在2 cm以下的肿瘤, 坏死仅1.57%。肝癌肝移植术前是否需要介入治疗有争议, 有报道^[14]称移植前接受TACE者较未经TACE者具有更佳的长期生存率, 也有报道^[19]提出移植前的TACE对于提高生存率和无瘤生存率并无影响。尤其值得一提的是, Chapman等^[23]对III/IV期肝癌先行TACE治疗, 35.5%的患者有效, 29%的病情稳定, 35.5%的患者病情进一步发展, 总的效果可使22.4%的晚期肝癌患者肿瘤降期达到肝脏移植标准, 中位生存期可达19.6 mo, 无瘤生存期及总的生存期与II期肝癌类似。

我们的建议是, 等待供肝时间在2 wk之内者, 不做任何有创治疗; 估计等待供肝时间在4 wk以上者, 可先行介入治疗, 必要时再行经皮肝穿刺局部消融治疗; 位于尾状叶单发小肝癌等待时间长者可先行伽马刀局部治疗; 位于肝脏边缘单发病灶介入及消融效果差, 肝脏功能允许的情况下可先行肝癌切除术, 切肝时避免广泛游离肝脏及大网膜填塞及包裹创面, 术后充分引流, 避免腹腔积血引起粘连后增加肝脏移植手术困难。

肝内血管侵犯或门静脉主干癌栓形成时间短估计可完整取出者, 移植术后近期效果好, 生活质量明显改善, 可在一定程度上延长患者生命, 可作为肿瘤“姑息治疗”的有效手段, 不是肝脏移植绝对禁忌证^[24]; 肝外门静脉、肝静脉、下腔静脉主干癌栓形成时间长估计取出困难, 或淋巴结及远处脏器转移者, 是肝脏移植的绝对禁忌证^[25]。

肝癌肝移植术中要遵守术中无瘤操作技术, 尽可能先阻断肿瘤血管出入路、避免反复挤压肿瘤、术后蒸馏水及5-氟尿嘧啶反复冲洗腹腔及

创面、肿瘤与腹腔粘连之处尽可能局部切除或氩气刀喷烧, 尽可能杀灭可能残存的癌细胞^[19,20]. 为减少肝癌移植术后复发的机率, 肝移植术后免疫抑制剂的调整也显得至关重要^[20]. 目前肝移植术后常规免疫抑制治疗方案是FK506或CsA+MMF+Pred三联用药, 有些中心尝试用雷帕霉素替代FK506或CsA, 尽管有文献^[19]报道雷帕霉素和MMF有一定的抗肿瘤作用, 但免疫抑制剂的长期使用使得机体免疫力整体下降, 对肿瘤的监视和抑制作用的减弱, 使得肿瘤易于复发与增长, 其在肝癌肝移植临床上的疗效还需进一步证实. 考虑到肝癌患者自身的免疫功能较为低下, 肝移植术后发生急性排斥的机率并不大, 因此, 免疫抑制剂应用时应维持在较低水准. 有资料显示, 肝癌肝移植术后如3-6 mo内停用激素, 肝癌复发率最低, 相反如果术后长期应用类固醇激素, 肝癌复发率则几乎增加4倍, 因而在肝癌肝移植术中和术后停用或缩短类固醇激素应用时间是当前的一种趋势.

总之, 肝移植是治疗肝癌的一个有效手段, 尤其适合于伴有肝功能障碍的早期肝癌, 对于大肝癌伴或不伴有门静脉癌栓的肝癌患者, 在无远处转移情况下, 肝移植也是一个较好的选择, 但对于有肝外转移的患者, 肝移植应列为禁忌. 此外术后应重视免疫抑制剂的应用调整, 这对于防止肝癌术后复发有一定的意义. 通过定期AFP检测、肝脏彩超、胸片, 必要时胸腹部CT、MRI等检查, 可以及时发现肝脏及肝外肿瘤复发及转移灶. 一旦发现肿瘤复发或转移, 其处理基本上同原发性肝癌的治疗原则.

4 参考文献

- Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 237-257
- 千年松, 窦科峰. 肝移植治疗原发性肝细胞癌的临床研究进展. 第四军医大学学报 2007; 28: 567-569
- 徐洪, 樊嘉. 肝癌肝移植适应证的发展和选择. 新医学 2008; 38: 775-777
- 吴阶平, 裘法祖. 黄家驷外科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1223-1233
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699
- Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000; 88: 538-543
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403
- 冷希圣. 现代临床医学外科进展(普通外科分册). 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 40-42
- 郑树森. 我国肝移植几个热点问题的思考. 中华移植杂志(电子版) 2007; 1: 1-3
- 严律南. 肝癌肝移植的现状与展望. 中国医学科学院学报 2005; 27: 427-430
- 王琳, 周光文, 申川, 严佑祺, 杨卫平, 陈拥军, 李勤裕, 陈皓, 沈柏用, 万亮, 彭承宏, 李宏为. 肝细胞癌肝移植适应证选择的疗效评估. 外科理论与实践 2008; 13: 57-60
- 蒋斌, 宋世兵, 张同琳, 修典荣, 王昌明, 杨晓霞. 晚期肝细胞癌肝移植术后的远期疗效和匹兹堡分级的预测价值. 解放军医学杂志 2006; 31: 145-146
- 严律南, 王震侠. 肝癌肝移植的适应证及应用前景. 中国普外基础与临床杂志 2006; 13: 132-134
- Belghiti J, Carr BI, Greig PD, Lencioni R, Poon RT. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 993-1000
- Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, Bhoori S, Lee SG. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1001-1007
- Wong LL. Current status of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 309-316
- Ghobrial RM, Shimoda M, Farmer DG, Yersiz H, Chen P, Dawson S, Amersi F, Han S, Goldstein LI, Martin P, Busuttil RW. Factors determining outcome of liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C cirrhosis. *Transplant Proc* 2001; 33: 1358
- 陈规划, 扬扬, 陆敏强, 蔡常洁, 何晓顺, 朱晓峰, 许赤, 李华, 黄洁夫. 肝移植治疗原发性肝癌60例. 中华外科杂志 2004; 42: 413-416
- Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Boudjema K, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP, Dharancy S, Chazouilleres O, Dhumeaux D, Cherqui D, Duvoux C. Impact of pre-transplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11: 767-775
- Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Targeting mTOR for cancer treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7: 501-512
- Song GW, Hwang S, Lee SG. [Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma]. *Korean J Gastroenterol* 2010; 55: 350-360
- Alba E, Valls C, Dominguez J, Martinez L, Escalante E, Lladó L, Serrano T. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1341-1348
- Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, Lowell JA, Shenoy S, Darcy MD, Brown DB. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008; 248: 617-625
- 王轩, 陆雷, 华长江, 江涛, 李增才, 张斌, 刘现忠, 许正昌. 原位肝移植治疗原发性肝癌68例报告. 临床肿瘤学杂志 2009; 14: 147-149
- 黄明文, 王刚, 王恺, 傅华群, 邹书兵, 邵江华. 65例原发性肝癌的外科治疗分析. 实用临床医学 2006; 7: 76-78

同行评价

本文临床资料可靠, 证据充足, 统计学处理方法使用恰当, 有一定的特色和可读性, 对肝癌肝移植适应证的掌握和讨论有一定的借鉴意义.