

难以根治性切除大肝癌经皮肝动脉化疗栓塞术后 二期切除的疗效分析

俞武生, 郭荣平, 石明, 钟崇, 韦玮, 张亚奇, 李锦清

(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心肝胆科, 广东 广州 510060)

摘要: 【目的】探讨难以根治性切除的大肝癌经皮肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗后手术切除的意义及疗效。【方法】分析 143 例难以根治性切除的大肝癌临床病理资料, 其中 68 例经 TACE 治疗后二期切除(A 组), 75 例未行术前 TACE 单纯切除(B 组)。观察 TACE 前后肿瘤变化情况, 比较两组患者的术后情况、癌残留率, 以及两组病人的术后生存率及无瘤生存率。【结果】A 组经 TACE 后肿瘤有不同程度的缩小, 且肿瘤坏死增多, 周围子灶的检出率增加 22.1%; 肿瘤与周围脏器的粘连增加, 而肿瘤包膜形成增多、癌残留率显著降低($P < 0.05$); A 组的术中出血量和肝门阻断时间均较 B 组有不同程度增加, 但差异无统计学意义, 两组术后严重并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$); A 组患者 1、3、5 年生存率和无瘤生存率为 88.2%、53.0%、36.1%和 65.7%、37.7%、30.4%; B 组分别为 68.8%、36.9%、25.1%和 46.2%、24.4%、9.7%, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】术前 TACE 使难以根治性切除大肝癌肿瘤缩小、包膜形成和癌残留减少, 有效地提高大肝癌根治性切除率, 延长实际生存期。

关键词: 肝癌, 肝细胞; 经皮肝动脉化疗栓塞术(TACE); 肝切除术

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)06-0709-05

Efficacy of Second Stage Resection following Transcatheter Hepatic Arterial Chemoembolization in Patients with Large Hepatocellular Carcinoma of Hardly Radical Excision

YU Wu-sheng, GUO Rong-ping, SHI Ming, ZHONG Chong, WEI Wei, ZHANG Ya-qi, LI Jin-qing
(Department of Hepatobiliary Oncology, State Key Laboratory of Oncology of Southern China// Cancer Center, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the significance and efficacy of second stage resection following transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in the patients with large hepatocellular carcinoma (HCC) of hardly radical excision. 【Methods】The 143 enrolled large HCC patients were retrospectively divided into group A (preoperative TACE group, 68 cases) and group B (non-TACE group, 75 cases). The operative outcome, complications, tumor-residual rate, and survival rate were compared between the two groups. 【Results】The rates of encapsulation and liver adhesions were significantly more in group A than in group B. There were fewer tumor-residual and more frequent necrosis in group A ($P < 0.05$). The average time of clamping porta hepatis, blood loss, and postoperative complications did not differ between the two groups. The 1-, 3-, and 5-year overall survival rates and tumor-free survival rates were 88.2%, 53.0%, 36.1% and 65.7%, 37.7%, 30.4% in group A, 68.8%, 36.9%, 25.1% and 46.2%, 24.4%, 9.7% in group B, respectively. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). 【Conclusions】TACE could diminish tumor, advance encapsulation and reduce tumor-residual. The preoperative TACE increases obviously the radical resection rate and improves the actual survival time in the patients with large HCC of hardly radical excision.

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatocellular; transcatheter hepatic arterial chemoembolization(TACE); hepatectomy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(6):709-713]

收稿日期: 2007-05-27

基金项目: 广东省科委攻关课题(2006B36002013); 广州市科技攻关项目(2005Z3-E0111)

作者简介: 俞武生(1974-), 男, 安徽巢湖人, 硕士研究生, 主治医师; 郭荣平, 通讯作者, 副教授, 硕士生导师, E-mail: guorongp@mail.sysu.edu.cn

原发性肝癌是恶性程度极高的肿瘤之一, 治疗效果差, 近年来, 肝癌的治疗随着治疗手段丰富, 已从单一模式转变为以手术为主的多模式序贯综合治疗^[1]。经皮肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)能有效的杀灭肿瘤细胞、抑制肿瘤生长, 是除手术外最有效的肝癌治疗方法之一, 成为无法切除肝癌的首选治疗方法。对于可切除肝癌, 术前 TACE 很难改善单发小肝癌的预后, 已得到大多数学者^[2]的认同, 但对于大肝癌, 尤其是难以根治性切除的大肝癌, 术前是否适宜 TACE、手术切除的时机以及对患者预后的影响, 一直存在广泛的争议^[3,4]。本研究总结我院难以根治性切除大肝癌患者的临床资料, 分析 TACE 对患者手术情况和预后的影响。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

1995 年 1 月至 2004 年 12 月间, 中山大学肿瘤医院肝胆外科行手术切除巨块型大肝癌(肿瘤最大直径 8 cm)病例 143 例, 术后病理均为原发性肝细胞癌, 患者入院后科内治疗专家组结合各种检查讨论, 根据以下标准确定为难以根治性切除: 肿瘤均为直径 8 cm 的巨块型肝癌且有以下一项: 肝硬化严重或剩余正常肝少, 无法保证有 1 cm 以上切缘; 肿瘤紧贴第一、二肝门, 难以完整分离或无足够的切缘; 肿瘤无明显包膜或边界; 肝内有播散或伴有门静脉癌栓。其中行术前 TACE 者 68 例(A 组), 术前未行 TACE 患者 75 例(B 组)。两组患者肝功能状态 Child-Pugh 分级均只有 1 例 B 级, 其余为 A 级, 无 C 级, 患者的术前一般状况和肿瘤情况无明显差异(表 1)。

1.2 治疗方法

A 组术前 TACE 采用经皮插入 Cobra 或 RH 导管, 选择性肝动脉造影后, 超选进入肿瘤供血动脉, 经导管在肿瘤血管内注入化疗药物和栓塞剂的混悬液, 化疗药物选用氟尿嘧啶(700~800 mg/m²)、卡铂(200~300 mg/m²)、丝裂霉素(6~8 mg/m²)、阿霉素类(50~60 mg/m²)中的 2~3 种, 栓塞剂为超液化碘油(3~25 mL)或加 0.5~1 包明胶海绵颗粒。TACE 次数: 1 次 38 例(55.9%), 2 次 26 例(38.2%), 3 次 3 例(4.4%), 5 次 1 例(1.5%), 末次 TACE 距手术中位时间 54.5 d。影像学显示肿瘤明

表 1 肝癌患者术前的临床病理资料

Table 1 The preoperative clinicopathologic data of patients with hepatocellular carcinoma

	Group A(n=68)	Group B(n=75)	²	P
Sex			0.983	0.322
Male	58(85.3)	68(90.7)		
Female	10(14.7)	7(9.3)		
Age(years)			1.719	0.423
< 40	22(32.4)	17(22.7)		
40- 60	35(51.5)	45(60.0)		
> 60	11(16.2)	13(17.3)		
Hepatitis background			1.008	0.315
Hepatitis B	61(89.7)	65(84.0)		
None	7(10.3)	12(16.0)		
Preoperative AFP			0.616	0.433
> 25 ng/mL	52(76.5)	53(70.7)		
25 ng/mL	16(23.5)	22(29.3)		
Maximal diameter of tumor(cm)			1.142	0.285
8- 10	36(52.9)	33(44.0)		
> 10	32(47.1)	42(56.0)		
Satellite tumor			0.001	0.976
Yes	31(45.6)	34(45.3)		
No	37(54.4)	41(54.7)		
Tumor embolus			0.011	0.916
Yes	15(22.1)	16(21.3)		
No	53(77.9)	59(78.8)		
Preoperative ICG ₁₅			0.002	0.965
> 15%	8(11.8)	9(12.0)		
15%	60(88.2)	66(88.0)		
Tumor envelope			0.039	0.843
Yes	41(60.3)	44(58.7)		
No	27(39.7)	31(41.3)		

Group A: second stage resection following TACE; Group B: resection alone; AFP: alpha fetoprotein; ICG₁₅: indocyanine green retention rate at 15 min

显缩小或形成完整包膜且肝功能恢复后手术切除。B 组入院后即行手术切除治疗。两组病人均采用常温下间歇性肝门阻断或不阻断肝门情况下行不规则性肝叶、段切除术, 术中肿瘤尽量予以完整切除, 如不能完整切除者, 则术中用无水酒精或射频治疗残留的肿瘤。

1.3 观察指标及随访

比较两组术中探查情况(肝门阻断时间、出血量、肿瘤与周围脏器粘连情况), 肿瘤变化情况, 术后病理检查肿瘤包膜及并发症等; 统计两组癌残留率; 比较两组 1、3、5 年生存率及无瘤生存率。术后 6 个月内每月复查 1 次 CT/B 超、AFP、肝功能及

胸片,半年后每3个月复查1次,未能按时复查者则信访或电话追踪,本组研究病例随访率为92.3%。癌残存的标准:术中残留肉眼可见的癌组织、术后3个月内检查(CT、MRI、B超、肝穿刺病理或AFP)发现肝内有癌灶者;总生存时间计算:从就诊至死亡或最后随访日。复发以影像学检查(B超、CT、MRI、肝动脉造影、胸片等)发现复发病灶为准,单纯的AFP升高不作为复发事件出现的标准,无瘤生存时间的计算:自手术至复发事件出现之日。随访截止日期为2005年12月30日。

1.4 统计学方法

组间差异比较采用t检验/方差分析(计量资料)或卡方检验(计数资料);以死亡和复发为终点事件,采用Kaplan-Meier生存分析法比较两组总生存率和无瘤生存率,生存曲线的比较应用Long Rank法检验。P<0.05为差异有统计学意义。所有资料统计均用SPSS13.0统计软件上完成。

2 结果

2.1 TACE前后肿瘤变化情况

TACE后肿瘤直径平均缩小0.92 cm:直径缩小超过30%者7例(占10.3%),缩小10%~30%者30例(占44.1%),缩小10%以内26例(占38.2%),肿瘤直径增大5例(占7.4%)。TACE前有27例(39.1%)肿瘤无明显包膜,TACE后仅4例(5.9%)肿瘤无包膜。15例患者(22.1%)经TACE后发现CT未能显示的瘤旁小子灶。有少数患者因肿瘤进展和肝动脉造影发现肝内多发转移而无法切除,此类病例资料收集尚不全面(本组资料属回顾性分析),未纳入统计分析,二期切除比例的准确评估需前瞻性临床随机对照研究实现(攻关课题正在进行)。

2.2 两组术中探查、术后病理及并发症情况

A组中肿瘤与胆囊、膈肌、腹壁及网膜等较严重粘连46例(67.6%),而B组为23例(30.7%)(P<0.05);A组术中出血量和肝门阻断时间平均为712 mL和17.7 min,B组分别为578 mL和14.7 min,差异无统计学意义(P>0.05)。术后病理检查肿瘤发现:A组肿瘤完全坏死(100%坏死)7例(10.3%)、肿瘤大部分坏死(坏死率70%)39例(57.9%),小部分坏死(<70%)22例(32.3%)而B组未发现有肿瘤完全坏死者、肿瘤大部分坏死14

例(18.7%);A组术后病理检查肿瘤无包膜者仅4例(5.9%),而B组为24例(32.0%)。A组患者癌残留11例,占16.2%,B组患者26例癌残留,占34.7%,以上指标两组比较差异均有统计学意义(P<0.05)。两组术后并发症:A组大量腹水8例、重度黄疸4例、消化道大出血1例;B组大量腹水6例、重度黄疸3例(P>0.05)。两组均无手术相关的死亡(表2)。

表2 两组术中探查情况及术后并发症比较

Table 2 Comparison of exploratory information in operation and postoperative complications between the two groups n(%)

	Group A (n=68)	Group B (n=75)	²	P
Liver adhesions			19.533	0.000
Serious	46(67.6)	23(30.7)		
Little	22(32.4)	52(69.3)		
Volume of hemorrhage			1.133	0.567
400 mL	35(51.5)	45(60.0)		
400-1000 mL	22(32.4)	21(28.0)		
>1000 mL	11(16.2)	9(12.0)		
Time of clamping porta hepatic			1.260	0.533
10 min	18(26.5)	23(30.7)		
11-20 min	30(44.1)	36(48.0)		
>20 min	20(29.4)	16(21.3)		
Tumor envelope			15.767	0.000
None	4(5.9)	24(32.0)		
Incomplete	33(48.5)	29(38.7)		
Complete	31(45.6)	22(29.3)		
Tumor necrosis			36.863	0.000
Complete	7(10.3)	0(0)		
Incomplete	39(57.4)	14(18.7)		
Small	22(32.3)	61(81.3)		
Postoperative complications			1.388	0.239
Hydroperitoneum	8	6		
Jaundice	4	3		
Alimentary tract hemorrhage	1	0		
Tumor-residual			6.357	0.012
Yes	11(16.2)	26(34.7)		
No	57(83.8)	49(65.3)		

Group A: second stage resection following TACE; Group B: resection alone

2.3 两组总生存率及无瘤生存率比较

A组患者的1、3、5年总生存率和无瘤生存率分别为88.2%、53.0%、36.1%和65.7%、37.7%、30.4%,B组分别为68.8%、36.9%、25.1%和

46.2%、24.4%、9.7%，两组差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 3, 图 1)。

表 3 两组患者生存率及无瘤生存率比较

Table 3 Survival rates and tumor-free survival rates of the patients in different groups

	Group A	Group B	²	P
Overall survival rates			4.768	0.029
1 years	88.2	68.8		
3 years	53.0	36.9		
5 years	36.1	25.1		
tumor-free survival rates			5.148	0.023
1 years	65.7	46.2		
3 years	37.7	24.4		
5 years	30.4	9.7		

Group A: second stage resection following TACE; Group B: resection alone

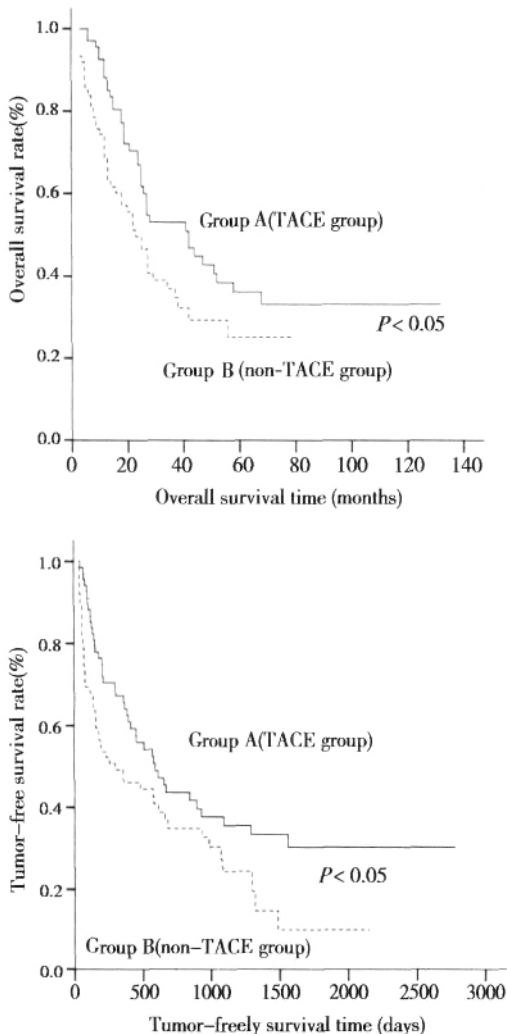


图 1 两组生存率和无瘤生存率的比较

Fig.1 Survival rates and tumor-free survival rates of the patients in different groups

3 讨论

手术切除是疗效最好的肝癌治疗方法，大肝癌常合并子灶或脉管侵犯，切除率低或难以根治性切除，复发快，如何将手术与其他手段相结合，增加手术切除机会，提高大肝癌的疗效，仍是临床工作者面临的难题。

3.1 TACE 对肿瘤及手术切除的影响

Xiao 等^[6]观察 139 例肝癌患者的肿瘤坏死情况，发现行 TACE 者肿瘤细胞凋亡和坏死显著增多。本组资料显示，术前 TACE 组的肿瘤坏死率远远高于单纯切除者，肿瘤包膜形成也显著增多 ($P < 0.05$)，提示 TACE 促进肿瘤坏死缩小和包膜形成。

TACE 对后期手术的影响一直都存在着争议，Wu 等^[6]观察 52 例患者发现，TACE 后肝组织水肿、变脆，从而增加手术难度，使术后并发症的发生率升高，而 Aoki 等^[4]在分析大肝癌序贯性 TACE 后二期切除时，发现手术危险性无明显增加。本组资料中，A 组(术前 TACE 组)肿瘤与胆囊、膈肌、侧腹壁及大网膜等粘连较 B 组(单纯切除组)明显加重，手术难度增大，术中出血量增多，肝门阻断时间也有所延长，但术后并发症发生率无明显差异 ($P < 0.05$)。TACE 使肿瘤粘连加重、出血增多的同时，使肿瘤缩小、纤维包膜形成而更易于切除，因而对于大肝癌患者来说，术前 TACE 并没有增加手术的危险性。

TACE 后肿瘤的完全坏死率很低，吴沛宏等^[7]报道肝癌 TACE 后完全坏死率为 20%，本组大肝癌的完全坏死仅 10.3%，绝大部分都有癌存活，较难达到根治性目的，已有研究^[8]证实，在 TACE 后残癌细胞中，与肿瘤细胞转移增殖能力相关的 VEGF、MVD 及 PCNA 等蛋白表达显著增加，使残癌的转移增加，因而，对行 TACE 有效(肿瘤内碘油沉积良好、肿瘤缩小、包膜形成等)的病例，宜及时完整切除，减少转移的可能性。比较对 TACE 有效的患者，经 1~2 次和大于 2 次 TACE 患者的肿瘤坏死率和包膜形成无明显差异，过多的 TACE 无疑会损伤肝脏功能，对 TACE 效果不佳的患者更不宜实施多次介入，因而 1~2 次 TACE 后，在肝功能恢复的情况下应及时手术切除，否则延误手术时机而得不偿失。

3.2 二期切除对手术根治的影响

浦润等^[9]发现 TACE 使小子灶的检出率提高 21.5%,减少癌残留从而提高手术根治率。本组资料显示,术前 TACE 组子灶的检出率提高 22.1%,癌残留少,手术根治率显著高于单纯切除组,提示 TACE 减少手术癌细胞的残留,有助于根治性切除肿瘤。随着外科技术的进步,许多巨大肝癌都可以切除,但姑息性切除疗效较差,术后复发、转移机会高,现在认为,肿瘤大小并非是否切除的决定性因素,余肝大小和肝硬化程度是大肝癌能否切除的关键。徐立等^[10]研究表明,适当扩大切除范围有助于提高根治率。大肝癌患者正常肝残存量少且多伴有肝病背景,手术时无法保证足够的切缘,导致癌残留,致使长期疗效差。TACE 使肿瘤缩小,通过造影可以明确肝内癌灶范围、有无子灶,为减少癌残留和改善长期疗效提供保障,更大意义在于,使正常肝组织代偿性增大、产生纤维包膜,从而扩大切缘予以根治性切除。Kaibori 等^[11]发现肝储备功能差的肝癌患者,术前 TACE 者的生存率显著高于未行 TACE 者。因而,TACE 使大肝癌获得根治性切除的机会,提高手术根治率,改善远期疗效。

3.3 二期切除对大肝癌患者生存预后的意义

TACE 后的二期切除对患者生存率的影响,国内外学者报道不一,甚至有着相反的结论。Lau 等^[12]研究证实,经介入治疗的肝癌患者获得手术切除后,实际生存期明显延长。Ochiai 等^[13]分析认为,对于有肝内转移和脉管侵犯者,经 TACE 后二期手术,其生存率有着显著性的提高。而近年来有研究发现,术前 TACE 小肝癌患者 5 年生存率、无瘤生存率无显著差别,甚至低于直接手术切除者^[2]。本组大肝癌资料显示,TACE 后二期切除患者(A 组)的 1、3、5 年生存率和无瘤生存率,均明显高于单纯切除患者(B 组, $P < 0.05$),提示难根治性切除大肝癌,行术前 TACE 可减少复发、提高生存率和无瘤生存率。患者经有效的 TACE 后,形成纤维包膜、增宽手术切缘、发现和消灭子灶,从而减少手术癌残留予根治切除,减少复发,提高患者生存期。

综上所述,二期切除增加了手术的难度,但增加根治性切除机会,减少癌残留而降低复发,显著改善了难以根治性切除大肝癌患者的远期疗效。

参考文献:

[1] 李锦清,李国辉,张亚奇,等.降低原发性肝癌术后复发率的研究[J].中山医科大学学报,1997,18(3):161-

- 164.
- [2] SASAKI A, IWASHITA Y, SHIBATA K, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(7):773-779.
- [3] CHEN X P, QIU F Z, WU Z D, et al. Hepatectomy for huge hepatocellular carcinoma in 634 cases[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(29):4652-4655.
- [4] AOKI T, IMAMURA H, HASEGAWA K, et al. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Arch Surg*, 2004, 139(7):766-774.
- [5] XIAO E H, HU G D, LI J Q, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2005, 27(8):478-482.
- [6] Wu C C, HO Y Z, HO W L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma:a reappraisal [J]. *Br J Surg*, 1995, 82(1):122-126.
- [7] 吴沛宏,李立,张益民,等.原发性肝细胞癌单介入治疗与双重介入治疗比较[J].中山医科大学学报,1998,19(增刊):59-61.
- [8] 向昕,刘志伟,顾万清,等.TACE 后微血管密度及 VEGF 表达与再手术治疗[J].肝胆外科杂志,2004,12(1):24-26.
- [9] 浦润,韦忠恒,汪建初,等.术前肝动脉化疗栓塞对减少原发性肝癌手术癌残存的意义[J].实用放射学杂志,2006,22(4):446-458.
- [10] 徐立,石明,张亚奇,等.肝细胞癌手术切缘对患者术后复发与生存的影响[J].中华肿瘤杂志,2006,28(1):47-49.
- [11] KAIBORI M, TANIGAWA N, MATSUI Y, et al. Influence of transcatheter arterial chemoembolization on the prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with severe liver dysfunction [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(5B):3685-3692.
- [12] LAU W Y, HO S K, YU S C, et al. Salvage Surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2):299-305.
- [13] OCHIAI T, SONOYAMA T, HIRONAKA T, et al. Hepatectomy with chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(51):750-755.