

## 原位肝移植治疗原发性肝癌 68 例报告

210002 南京 解放军八一医院全军肿瘤中心肝移植中心

王 轩, 陆 雷, 华长江, 江 涛, 李增才, 张 斌, 刘现忠, 许正昌

**【摘要】** 目的:探讨原位肝移植在原发性肝癌治疗中的价值。方法:对 68 例接受肝移植原发性肝癌病例进行回顾性分析,随访 6 个月以上,对术后患者存活情况进行分析。结果:68 例肝移植手术均获成功,无围手术期死亡,54 例存活至今,最长无瘤存活已达 65 个月。小肝癌复发率为 2.2% (1/46),大肝癌复发率为 54.5% (12/22),其中肝内门脉分支有癌栓者复发率为 66.6% (4/6),门脉主干有癌栓者为 100% (3/3);小肝癌患者的存活时间显著长于大肝癌( $P=0.000$ )。此外,肝癌肝移植术后及早停用类固醇激素,并维持抗排斥药物在较低的药物浓度也可能有助于减少肿瘤术后复发。结论:原位肝移植是治疗肝癌特别是小肝癌的有效手段,对于门静脉主干无癌栓的中晚期肝癌也能起到积极治疗作用。

**【关键词】** 肝癌; 肝移植; 复发; 癌栓

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2009)02-0147-03

### Orthotopic liver transplantation for primary liver carcinoma with 68 cases

WANG Xuan, LU Lei, HUA Chang-jiang, JIANG Tao, LI Zeng-cai, ZHANG Bin, LIU Xian-zhong, XU Zheng-chang. Liver Transplantation Center and PLA Cancer Center, 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

**【Abstract】** **Objective:** To explore the value of orthotopic liver transplantation in the treatment of primary liver carcinoma. **Methods:** Clinical data of 68 cases of primary liver carcinoma receiving liver transplantation were analysed retrospectively. All the patients were followed for at least 6 months and their survival rate were studied. **Results:** All the operations were conducted successfully without any death within peri-operative periods, 54 cases survive and the longest time of tumor free has reached to 34 months. Cancer reoccurred in one patient in small liver carcinoma group 9 months after the operation with recurring rate 2.2%; while 12 cases reoccurred in big liver carcinoma group with recurring rate at 54.5%. Among the big liver carcinoma group, the reoccurring rate reached at 66.6% and 100% in patients with tumor thrombi formation in portal vein branch and main portal vein, respectively. Overall survival of patients in small liver carcinoma group was significant longer than that of patients in big liver carcinoma group ( $P=0.000$ ). Moreover, stopping the use of steroids in earliest time and maintaining the low f506 level in blood in primary liver carcinoma patients who received liver transplantation could reduce the tumor reoccurring rate. **Conclusion:** Orthotopic liver transplantation is an effective way for the treatment of small liver carcinoma and it could also prolong the life of advanced liver cancer patients without tumor thrombi formation in main portal vein.

**【Key Words】** Primary liver carcinoma; Liver transplantation; Reoccurrence; Tumor thrombi

自 1963 年肝移植应用于临床以来,肝移植历经 40 余年发展,日臻成熟,已成为临床治疗终末期肝病和肝癌的最有效治疗手段<sup>[1]</sup>。我院从 2003 年 4 月~2008 年 2 月对 68 例原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)患者行同种异体肝移植术,取得良好治疗效果,现将随访 6 个月以上 PLC 移植患者的情况报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 68 例,男性 56 例,女性 12

例,年龄 24~65 岁,平均 52.5 岁。64 例有乙型肝炎肝硬化背景,Child-pugh 评分分级 A 期 5 例, B 期 21 例, C 期 42 例。原发性肝癌术后复发 8 例,术前行肝动脉栓塞化疗 6 例。肿瘤直径在 1.5~20cm 之间,肿瘤最大直径:≤5cm 46 例(小肝癌), >5cm 且 ≤8cm 15 例, >8cm 7 例。肿瘤局限于肝脏一叶者 52 例,两叶均有 16 例,门静脉分支有癌栓 6 例,门静脉主干有癌栓者 3 例。所有标本术后均经病理检查确诊,其中肝细胞肝癌 64 例,胆管细胞癌 4 例。

1.2 供、受体手术情况 供肝采用单独肝脏灌洗切除或腹内脏器联合灌洗切除法,供肝热缺血时间在 2~5 min 之间,平均(3.8 ± 1.2) min;冷缺血时间在 4~15h 之间,平均(8.5 ± 3.2) h。2 例肝移植采用经典原位肝移植术式,66 例应用腔静脉成形肝移植术式<sup>[2]</sup>。所有手术术中均未应用静脉转流,胆总管均行端-端吻合,未置 T 管引流。

1.3 术后处理 移植术后常规应用三联免疫抑制方案:普乐可复、骁悉和糖皮质激素。普乐可复维持在较低血药浓度,通常术后血药浓度:1~3 个月保持在 8~12ng/L,3~6 个月在 6~10ng/L,6~12 个月在 6~8ng/L,12 个月以上在 4~6ng/L。术后尽早停用糖皮质激素,62 例患者术后 1 个月内逐渐停用激素,6 例术中及术后未用,但术中及术后应用白介素-2 受体拮抗剂噻尼哌或舒莱。术后 2~3 个月单用普乐可复。对于术前及术后合并有肾功能不全者,用雷帕霉素联合骁悉或单用雷帕霉素替代普乐可复。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 版统计软件,生存随访资料采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。

## 2 结果

68 例肝癌肝移植手术均获成功,无围手术期死亡。全部患者均得到随访,随访自 2003 年 4 月~2008 年 9 月,54 例存活至今,最长无瘤存活已达 65 个月。小肝癌中 1 例于术后 9 个月发生肺转移,其复发率为 2.2%;大肝癌有 12 例于术后 15 个月内复发,其复发率为 54.5%;大肝癌中合并有门静脉主干癌栓 3 例均于术后 3~5 个月内复发,肝内门静脉一级分支有癌栓 6 例中有 4 例分别于术后 5~15 个月内复发。大肝癌肉眼下无门静脉癌栓 13 例中有 5 例于术后 6~14 个月复发,复发率为 38.5%。大肝癌肝内复发 6 例,4 例肝和腹腔复发,2 例肝和肺转移。根据不同情况酌情采用下述 1 种或数种方法治疗:肝动脉栓塞化疗、射频、超声引导下瘤内注射无水酒精、伽玛刀及全身化疗。肝癌移植术后复发 13 例,其中 11 例于复发后 3~18 个月内死亡,2 例带瘤存活,1 例最长已达 20 个月,正在密切随访中。经 Log-rank 检验,小肝癌患者的生存时间显著长于大肝癌患者( $P=0.000$ )。见图 1、图 2。

## 3 讨论

肝移植作为治疗终末期肝病的有效手段,自

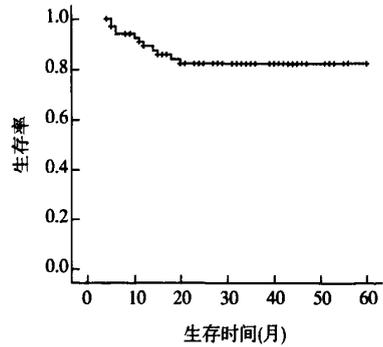


图 1 68 例肝癌肝移植手术后的生存情况

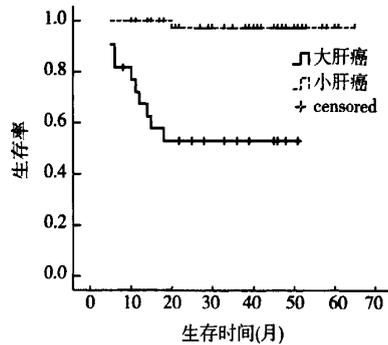


图 2 大肝癌与小肝癌患者原位肝移植后的生存情况

1963 年应用于临床以来,经过不断发展和完善,已成为一种成熟的治疗手段,其围手术期死亡率(5%)与肝切除(10%)相当<sup>[3]</sup>。肝移植可完整切除病肝,远期疗效优于肝切除,其 5 年存活率可达 70%<sup>[4]</sup>。此外,肝移植还可避免在肝功能不良的情况下肝切除带来的术后肝功能不全的严重风险。因此,肝移植可以“一举多得”,特别对于肿瘤直径 < 5cm 同时伴有肝功能不良的小肝癌患者来说,其目前最佳治疗手段。本组小肝癌 46 例行肝移植术,术后随访 6~65 个月,仅有 1 例复发,复发率为 2.2%,远低于小肝癌切除术后肝癌复发率<sup>[4]</sup>。同时由于肝移植解决了伴随的肝硬化门脉高压的问题,患者术后生活质量也大大提高。国外临床资料<sup>[5]</sup>表明,小肝癌肝移植术后 3 年存活率为 83%,远高于肝切除的 41%。但由于供肝缺乏及晚期肝癌术后复发和转移的问题,国外目前将肝癌肝移植仅仅限于符合 Milan 标准<sup>[6]</sup>的肝癌。按此标准进行的肝移植,术后生存率达到 85%,疗效与良性病肝移植相当。但不少学者认为 Milan 标准过于苛刻,

事实上也有许多超过此标准的中晚期肝癌在行肝移植术后,仍能获得较长的存活期<sup>[7]</sup>。周俭等<sup>[8]</sup>报道,28 例大肝癌,9 例门静脉癌栓和 19 例Ⅲ期肝癌肝移植术后 1 年无瘤生存率分别为 53.8%、41.67% 和 49.29%,疗效明显优于肝切除术组。本组 22 例大肝癌行肝移植,无围手术期死亡,术后随访 6~51 个月,有 12 例术后 15 个月内复发,最长 1 例带瘤存活已达 20 个月,但门静脉主干有癌栓 3 例均于术后半年内复发,且很快死亡,门静脉分支癌栓 6 例中有 4 例肿瘤复发,这说明门静脉主干有癌栓者不适宜行肝移植手术。而大肝癌无门静脉癌栓者复发率为 38.5%,虽然复发率较高,但也对部分肝癌患者起了明显治疗作用,延长了部分肝癌患者存活时间。因而肝移植对于大肝癌有一定的治疗作用,对延长部分患者的存活时间,甚至治愈部分大肝癌有积极意义。

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。移植术后免疫抑制剂过度应用或类固醇的长期应用均会加速肿瘤的生长。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 个月内停用激素,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<sup>[9,10]</sup>,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。本组有 62 例应用类固醇激素,均于术后 1 个月内停用,有 6 例术中和术后均未用,术后并未出现急性排斥反应表现。这说明肝癌肝移植术后及早停用激素及维持普乐可复在较低剂量是安全的,并不会增加排斥的机会。另外,新的免疫抑制剂雷帕霉素的出现也为肝癌肝移植带来了福音。由于雷帕霉素作用机制与钙调素不同,其对移植患者的肾功能无影响。实验也表明<sup>[11]</sup>,雷帕霉素不仅有强大的抗排斥作用,它还可以通过其抗肿瘤血管生成、抗黏附机制而抑制肿瘤生长和转移,因而雷帕霉素在肝癌肝移植中的地位也愈来愈引起人们的重视,其特别适用于肝移植术后合并肾功能不全的患者。但其远期疗效如何,尚有待时间检验。

总之,肝移植是治疗肝癌的一个有效手段,特别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分支癌栓的肝癌患者,在无远处转移情况下,肝移植也是一个较好的选择,但对于门静脉主干有癌栓者,肝移植应列为禁忌。此外肝癌肝移植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。

## 参考文献

- [1] Mak KSW, Tan KC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an Asian perspective[J]. *Asian J Surg*, 2002, 25:271-276.
- [2] 王 轩, 陆 雷, 张 斌, 等. 肝后腔静脉成形术行原位肝移植 103 例[J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(1):78-81.
- [3] de Carlis L, Giacomoni A, Pirotta V, et al. Surgical treatment of hepatocellular cancer in the era of hepatic transplantation[J]. *J AM COLL Surg*, 2003, 196:887-897.
- [4] Baccarani U, Isola M, Adani GL, et al. Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(3):247-254.
- [5] Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future) [J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(1):18-26.
- [6] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334:693-699.
- [7] Herrero JI, Sangro B, Pardo F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan Criteria[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(3):272-278.
- [8] 周 俭, 樊 嘉, 吴志全, 等. 肝移植治疗肝细胞型肝癌的 67 例临床分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 7, 417-419.
- [9] Del Gaudio M, Grazi GL, Principe A, et al. Influence of prognostic factors on the outcome of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a univariate and multivariate analysis [J]. *Hepatology*, 2004, 51:510-514.
- [10] Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(5):633-638.
- [11] Sehgal SN. Rapamune (RAPA, Rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal of transduction and inhibition of cell cycle progression[J]. *Clin Bioche*, 1998, 31:335-340.

收稿日期:2008-10-21; 修回日期:2008-11-26