

原发性肝癌术后生存 10 年以上 94 例分析*

梁雪婧¹, 李智贤^{2△}, 梁水庭³

(广西医科大学第一附属医院:1. 血管外科;2. 超声诊断科;3. 微创外科, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 探讨与原发性肝癌术后获长期生存的有关因素。**方法** 对该院原发性肝癌手术切除生存 10 年以上 94 例患者的术前术后情况作回顾性分析。**结果** 能获长期生存的重要因素是:(1)肿瘤直径小于或等于 5 cm(占 73.4%),外周型肝癌(占 70.2%);(2)对复发患者行有效治疗;(3)术后长期行抗肝纤维化联合抗肿瘤治疗(以服用中药为主);(4)坚持随访。**结论** 原发性肝癌根治术后,尤其是肿瘤直径小于或等于 5 cm、外周型肝癌患者,坚持随访,坚持行抗纤维化联合抗肿瘤为主的治疗是获得长期生存的重要因素。

[关键词] 原发性肝癌;手术;生存**[中图分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)08-1042-03

Analysis of 94 patients with primary liver cancer survived over 10 years after hepatectomy

Liang Xuejing¹, Li Zhixian^{2△}, Liang Shuiting³

(1. Department of Vascular Surgery; 2. Department of Ultrasonography; 3. Department of Minimally Invasive Surgery; the First Affiliated Hospital of Guang Xi Medical University, Nanning, Guangxi 530021 China)

[Abstract] **Objective** To study the correlated factors of long-term survival after hepatectomy. **Methods** The preoperative and postoperative conditions of 94 patients with liver cancer survived over 10 years after hepatectomy were enrolled for reviewing analysis. **Results** The important correlated factors of postoperative long-term survival are the following: (1) Diameter of tumor ≤ 5 cm (73.4%); peripheral liver cancer (70.2%). (2) Effective treatment for recurrence. (3) Long-term and regular treatment of anti-liver fibrosis and anti-cancer after hepatectomy (mainly Chinese Medicine). (4) Enforcing follow-up survey. **Conclusion** Diameter of tumor ≤ 5 cm, peripheral liver cancer patients, enforcing follow-up survey and Chinese Medicine treatment are important factors of achieve long-term survival after hepatectomy.

[Key words] primary liver cancer; hepatectomy; survival

原发性肝癌(简称肝癌)是我国最常见且危害最重的恶性肿瘤之一,病死率居所有恶性肿瘤第 2 位。目前,肝癌的治疗方式也在日趋完善,手术仍为早期肝癌的首选治疗方式。为了了解术后患者生存情况及探讨生存因素,对 1984 年 1 月至 2004 年 6 月本院肝癌切除术后 1 183 例患者进行追踪,随访至 2014 年 12 月。现将其中 94 例患者第 1 次肝癌手术后存活 10 年以上作回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院生存 10 年以上肝癌患者 94 例,占同期手术的 7.9%(94/1 183),其中男 83 例,女 11 例,年龄 19~70 岁,平均 44 岁。乙型肝炎背景:乙型肝炎“小三阳”及抗 HBsAg(+),HBcAb(+),74 例,乙型肝炎“大三阳”6 例,抗 HBs(+),4 例,抗 HBe(+),及抗 HBc(+),6 例。乙型肝炎“二对半”全阴性 4 例(其中 1 例患过甲型肝炎)。乙型肝炎病毒感染率达到 95.7%。甲胎蛋白(AFP):AFP ≤ 50 ng/mL 33 例,AFP 51~399 ng/mL 23 例,AFP ≥ 400 ng/mL 39 例。AFP 异常者(50 ng/mL)占 65%。肝功能:94 例患者术前肝功能均为 Childs A 级。肿瘤大小:肿瘤直径最小 1.1 cm,最大 14.3 cm。直径小于或等于 5 cm 69 例, $>5\sim 10$ cm 24 例, >10 cm 1 例。小肝癌占全组 73.4%。肿瘤部位:外周型肝癌 66 例占 70.2%(66/94),中央型肝癌 28 例。病理学:94 例患者肿瘤均有较完整包膜,无肝门静脉主干及左右支癌栓。术后病理均为肝细胞

肝癌。伴肝硬化 90 例,无明显肝硬化 4 例。

1.2 方法

1.2.1 手术方式 左、右半肝切除 7 例;肝段切除 63 例;肿瘤剔除术 24 例。

1.2.2 术后随访 复查项目以 AFP、肝功能、超声检查为主,必要时行 CT 或 MR 检查。复查时间为术后第 1 年每 2 个月复查 1 次,第 2、3 年每 3 个月复查 1 次,第 4 年后每 3~4 个月复查 1 次。随访方式:(1)回本院复查;(2)在当地医院复查,电话随访询问结果指导用药;(3)定期到患者所在地区现场复查。

1.2.3 术后主要治疗措施 (1)术后复发患者 20 例,行局部病灶治疗,包括:5 例复发灶位于周围型,病灶直径小于或等于 5 cm 患者,行手术切除。复发灶位于中央型,直径小于或等于 2 cm,行无水乙醇注射术(PEI) 2 例,射频消融术(RFA) 3 例,PEI+RFA 联合治疗 2 例。复发灶位于中央型,行三维适形超级伽马刀(3DCRT)治疗 8 例,其中 1 例先行肝动脉栓塞化疗(TACE)1 次后行 3DCRT 治疗。对于肝硬化处于失代偿期的复发者,积极护肝后根据上述方法治疗。20 例患者均口服抗肝纤维化+抗肿瘤中药(软坚护肝片+华蟾素片)。(2)术后无复发患者 15 例,术后行 TACE 1~2 次,口服软坚护肝片+华蟾素片。(3)术后无复发患者 43 例,口服软坚护肝片+华蟾素片。(4)术后具体治疗方式不详,以自用中草药为主 14 例。(5)术后口服软坚护肝片+华蟾素片,1 年无复发因肝硬化失

This is trial version

代偿行肝移植术 2 例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行处理,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,Log-rank 检验组间差异,多因素采用 Cox 比例模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

能获得长期生存的重要因素是:(1)肿瘤直径小于或等于 5 cm(占 73.4%),外周型肝癌(占 70.2%);(2)对复发患者行有效治疗;(3)术后长期行抗肝纤维化联合抗肿瘤治疗(以服用中药为主);(4)坚持随访。术后生存情况:术后生存满 10 年或 10 年以上已死亡者 17 例,其中 10 例死于原发病,7 例死于心血管疾病、车祸等非原发病。术后满 10 年或 10 年以上,目前仍生存,能工作或生活自理者 70 例。满 20 年以上现仍生存 7 例,最长者术后已生存 29 年,目前仍健在。生存年数患者临床资料,见表 1、2。

表 1 94 例肝癌术后生存 10 年以上患者临床资料和生存情况

影响因素	n	累计生存率(%)		P
		15 年	20 年	
性别				
男	83	32.5	8.4	0.434
女	11	4.5	9.0	
年龄(岁)				
≤50	65	35.4	6.2	0.554
>50	29	31.0	13.8	
肝硬化				
有	90	35.6	8.8	0.013
无	4	75.0	50.0	

续表 1 94 例肝癌术后生存 10 年以上患者临床资料和生存情况

影响因素	n	累计生存率(%)		P
		15 年	20 年	
肿瘤部位				
外周型	66	37.3	10.4	0.001
中央型	28	25	3.7	
肿瘤大小(cm)				
≤5	69	37.1	10.1	0.035
>5	25	25.0	4.2	
肿瘤数目				
单发	87	33.3	8.1	0.793
多发	7	4.3	1.4	
术前 AFP(ng/mL)				
≤400	55	34.5	9.1	0.929
>400	39	33.3	7.7	
手术方式				
左、右半肝切除	7	4.3	1.4	0.628
肝段切除	63	30.2	9.5	
肝叶或局部切除	24	41.7	1.8	
术前或术后 TACE				
未行	78	32.1	9.1	0.929
行	16	43.8	6.3	
术后服用护肝片+华蟾素片				
服用	73	40.1	9.6	0.026
未服用	21	23.8	4.8	
合计	94	34.1	8.5	

表 2 影响肝癌预后的 Cox 多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald	P	相对危险度	95%CI
肿瘤大小	-0.075	0.916	0.592	0.442	0.494	0.082~2.977
肿瘤部位	1.234	0.481	6.596	0.011	3.435	1.340~8.809
肝硬化	0.075	0.714	0.011	0.916	1.078	0.266~4.368
服用软坚护肝片+华蟾素片	0.729	0.361	4.112	0.043	2.073	1.025~4.195

3 讨 论

肝癌术后复发及肝功能失代偿是肝癌术后患者生存率低的主要原因,肝癌术后易复发的基本原因在于它本身的生物学特性,即发病隐匿、多中心发生、肝内转移和门脉癌栓等。就本组 94 例分析,获得长期生存且生活质量好的原因主要与下列因素有关。

3.1 患者术前情况 本组 94 例患者肿瘤直径小于或等于 5 cm 患者占 73.4%,为肿瘤直径大于 5 cm 患者的 2 倍多;外周型肝癌患者占 70.2%,亦是中央型肝癌患者的 2 倍多。肿块均有较完整的包膜;无肝门静脉主干及左右支癌栓。肿瘤的大小与预后密切相关,如小肝癌的预后明显优于大肝癌,这已是公认的事实。梁水庭等^[1]报道外周型及中央型肝癌的 1、3、5 年生存率分别为 92.0%、76.3%、52.6%和 75.0%、44.2%、26.9%,外周型肝癌的预后明显优于中央型。本研究显示肝癌术后生存期 10 年以上患者,肿瘤直径小于或等于 5 cm 及外周型肝癌患者 15 年以上生存率明显大于肿瘤直径大于 5 cm 及中央型肝癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与大宗研究比较,有意义的预后指标基本是一致的,进一步证实患者术前

肿瘤的大小、部位是影响预后的重要因素。

3.2 对复发患者行有效治疗 肝癌术后复发是影响生存的主要因素,其次是肝功能的好坏。本组仍有 20 例复发的肝癌患者获长期生存,说明术后的追踪治疗及治疗方法的选择是重要的。1984 年至今 30 年来,笔者随访的千余例肝癌术后患者,以肝癌术后 4 个月内无复发为好,对于复发患者应根据个人情况行采取相应的治疗方法,我们经过本组研究得出的治疗经验如下:(1)单个或 2 个相邻病灶,病灶范围不超过 5 cm,位于外周型的患者可行手术切除。(2)复发灶位于中央型者,直径 2 cm 以内采用 PEI、RFA 或 PEI+RFA 联合治疗。(3)复发灶位于中央型,特别是靠近下腔静脉或门静脉主干(左右分支支处)的病灶行 3DCRT 治疗,或先行 TACE 后行 3DCRT 治疗。近年随着影像学和放疗设备的发展,3DCRT 为肝癌的治疗提供一种新途径。它对肿瘤组织形成高度破坏性而肿瘤周边的正常组织在治疗过程中仅受到“扫描式”照射,既能最大限度地利用射线杀死肿瘤细胞,又较好地保护肿瘤周边的肝组织,具有定位准确、治疗精确、靶区剂量集中,周围肝组织受照射剂量低的特点。经过本组研究证实,3DCRT 尤其适用于肝癌术后



复发,复发部位位于下腔静脉或门静脉附近,不宜行手术治疗的患者。(4)对于肝硬化处于(失代偿期)或肝功能为 Childs B 级的复发者,积极护肝后根据上述方法治疗。

3.3 抗肝纤维化药物+抗肿瘤中草药制剂的应用 中医药抗癌治疗历史源远流长。在防治肝癌中的作用和地位越来越受到重视^[2-3]。与国内大多数学者治疗侧重点不同的是:(1)本组 94 例患者中均未行抗病毒药物治疗。(2)本组 94 例患者中仅有 10 多例行 TACE 治疗,且只在术前或术后行了 1 次 TACE 治疗。就本组主要应用的中药软坚护肝片和华蟾素而言,笔者认为其能延长患者的生存期的原因在于前者具有的抗纤维化作用,后者具有抗肿瘤作用。

软坚护肝片是一组由 12 味中药组成的制剂。由本院药厂生产。药理研究表明软坚护肝片可改善实验性大鼠肝纤维化、肝脏胶原纤维的面积,纤维化强度和降低血清透明质酸酶、层粘连蛋白和Ⅳ型胶原水平,对大鼠肝纤维化有治疗作用,对肝损害有一定保护作用^[4-5]。目前实验室研究未发现明显毒副作用^[6-7]。梁水庭等^[8]报道软坚护肝片对慢性乙型肝炎或伴肝硬化的有效率为 81.5%。软坚护肝片和甘草甜素片协同对预防肝癌术后复发并提高生存率有较好的作用^[9],据报道,治疗组(应用软坚护肝片及甘草甜素片)3、5 年肝癌术后复发率为 11.69% 及 15.50%,比对照组的 30.36% 及 39.29% 显著降低($P < 0.05$)。

华蟾素为蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍等的全皮提取制剂,具有清热解毒、利水消肿、软坚散结等作用^[10]。现代病理研究表明,华蟾素具有提高患者免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、促进肿瘤细胞凋亡、诱导血管收缩、止痛、减轻化疗和放疗的毒副作用等功能^[11-12]。国内多名学者临床实践证实华蟾素可有效延长中晚期肝癌患者的生存期,增强化疗和放疗效果、降低肝癌患者术后复发率、提高生活质量^[13-15]。

本组中 95.7% 的患者感染乙型肝炎病毒,乙型肝炎病毒感染作为原发性肝癌发病的主要独立因素已得到公认。但本研究中患者多为中低收入者,因经济因素无法承受长期抗病毒药物治疗的高昂费用,因而将治疗的侧重点转向了抗肝纤维化治疗亦得到了良好的治疗效果,中成药价格相对低廉,可长期规律服用,即使同为术后生存 10 年以上的患者,服用中药(软坚护肝片+华蟾素片)的患者获得 15 年甚至 20 年生存期者明显多于未服用中药的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗病毒治疗是抗纤维化的病因治疗,但对已形成的纤维化病变结构作用有限。已故的美国著名肝病专家 Hans Popper 教授说过:“谁能阻止肝纤维化,谁就能治愈大多数肝病患者”!^[16]。因而,减缓或阻止肝纤维化进程是一相当重要的治疗对策。不否认抗病毒治疗的重要性,抗病毒治疗是关键,抗纤维化是目的,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒和抗纤维化治疗。但当条件有限时,行抗肝纤维化为主的治疗是否能取得同样的疗效,有待国内外广大学者的进一步研究证实。

3.3 重视及坚持随访 长期生存病例也需长期乃至终身随访。由于当前肝癌的确切原因未明,因此不管应用何种方法治疗肝癌患者总会存在复发或再发、转移的可能性,况且肝癌的早期复发也是极隐匿的,多数患者无症状,必须依靠追踪复查。这样才有可能对复发灶进行早期有效治疗。术后每 2~4 个月应用超声联合 AFP 检测,可及时发现早期复发性肝癌,对复发性肝癌不失时机采取手术为主的综合治疗,对延长患者生存期有重要作用,甚至可能获得长期生存。本组病例有些复发次数

已达百余次。可见术后坚持随访,指导治疗也是肝癌术后获长期生存不可缺少的因素之一。

通过对本组 94 例肝癌术后生存 10 年以上患者的临床及治疗等 10 项指标进行单因素和多因素分析,显示影响肿瘤大小、部位及术后抗纤维化联合抗肿瘤中药的应用是影响肝癌术后生存率的重要因素,其中后两者为独立因素。

综上所述。原发性肝癌根治术后,尤其是肿瘤直径小于或等于 5 cm 的肝癌和外周型肝癌患者,坚持随访,对复发患者选择最合理有效的治疗方式,坚持行抗纤维化联合抗肿瘤治疗(以口服中药为主),有可能获长期生存。

参考文献

- [1] 梁水庭,彭民浩,黎乐群,等. 155 例外周及中央型肝癌切除术后疗效分析[J]. 肝胆外科杂志,2004,12(1):17-19.
- [2] 彭贝,巩仔鹏,陈涛. 华蟾素注射液治疗肝癌的基础和临床研究进展[J]. 药物评价研究,2011,34(1):63-66.
- [3] 白广德,练祖平,黄丁平,等. 中西医结合防治中晚期肝癌复发转移的临床研究[J]. 吉林中医药,2010,30(8):674-675.
- [4] 莫凤珍,孔晓龙,陈方,等. 软坚护肝片对大鼠肝纤维化的治疗作用[J]. 国际药学研究杂志,2013,40(2):219-223.
- [5] 莫凤珍,孔晓龙,覃振明,等. 软坚护肝片对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 广西临床新医学,2012,5(12):1104-1107.
- [6] 汪永玲,孔晓龙,莫凤珍,等. 软坚护肝片的急性毒理及一般药理学研究[J]. 广西医学,2013,35(2):138-141.
- [7] 汪永玲,孔晓龙,莫凤珍,等. 软坚护肝片对 SD 大鼠的长期毒性研究[J]. 广西临床新医学,2013,6(2):105-108.
- [8] 梁水庭,覃晓,巫山,等. 软坚护肝片对慢性乙肝及乙肝大三阳的疗效分析[J]. 广西医科大学学报,1997,14(3):41-43.
- [9] 梁水庭,覃晓,黎乐群,等. 软坚护肝片及甘草甜素片对肝癌术后复发的干预性研究[J]. 临床肝胆病杂志,2004,20(5):41-42.
- [10] Qi F, Li A, Zhao L, et al. Cinobufagargin, an aqueous extract from *Bufogargarizans Cantor*, induces apoptosis through a mitochondria-mediated pathway in human hepatocellular carcinoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 654-661.
- [11] 郑培实,张阳,蒋葵,等. 华蟾素对肝癌细胞株 SMMC-7721 增殖、凋亡的影像[J]. 山东医药,2011,51(27):93-94.
- [12] 崔智. 华蟾素注射液联合化疗对小鼠原位移植 H22 肝癌的影响[J]. 河北医药,2010,32(18):2489-2492.
- [13] 袁梅美,恩起源. 华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展[J]. 中国医药导报,2014,11(2):44-46.
- [14] 茅伟达. 华蟾素注射液干预原发性肝癌术后复发的临床研究[J]. 安徽医药,2013,17(12):2144-2145.
- [15] 惠秋沙. 浅谈华蟾素在肝癌中的运用[J]. 北方医药,2011,8(6):21-22.
- [16] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2011:25-28.