

微血管侵犯对单发小肝癌外科治疗后预后的影响

李华志, 郭春海, 安宏超, 崔宏力, 刘建东

北京市垂杨柳医院普外科, 北京 100022

摘要: **目的** 探究单发小肝癌患者有无微血管侵犯对其外科治疗预后的影响。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2013 年 1 月接受规则性肝切除术治疗的 96 例单发小肝癌患者的临床资料, 以发生微血管侵犯的 42 例患者为观察组, 未发生微血管侵犯的 54 例患者为对照组。并对两组患者进行为期 3 年的跟踪调查, 比较两组患者治疗后并发症的发生情况, 两组患者 1 年、2 年、3 年总生存率、无瘤生存率、复发率以及平均生存期和住院时间。**结果** 术后的并发症情况, 观察组腹水 8 例 (19.0%)、腹腔出血 4 例 (9.5%)、肝性脑病 7 例 (16.7%)、上消化道出血 11 例 (26.2%)、切口脂肪液化 6 例 (14.3%)、肝脏衰竭 14 例 (33.3%); 对照组腹水 4 例 (7.4%)、腹腔出血 3 例 (5.6%)、肝性脑病 2 例 (3.7%)、上消化道出血 8 例 (14.8%)、切口脂肪液化 3 例 (5.6%)、肝脏衰竭 11 例 (20.4%); 观察组并发症率均较对照组稍高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。出院后 1 年、2 年、3 年总生存率观察组分别为 83.3%、76.2%、61.9%, 对照组为 92.6%、85.2%、77.8%; 出院后 1 年、2 年、3 年无瘤生存率观察组分别为 78.4%、69.2%、61.1%, 对照组为 87.2%、81.0%、76.6%; 观察组均稍低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。出院后 1 年、2 年、3 年复发率和肝内局部复发率观察组分别为 17.4%、23.5%、29.7% 和 37.4%, 对照组分别为 11.4%、16.8%、24.4% 和 24.1%; 观察组均稍高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。平均生存期观察组短于对照组 [(34.7 ± 10.2) 个月 vs (41.6 ± 9.8) 个月, $P < 0.05$], 住院时间观察组长于对照组 [(22.3 ± 7.4) d vs (17.4 ± 7.2) d, $P < 0.05$], 差异均有统计学意义。**结论** 微血管侵犯不利于单发小肝癌外科治疗后患者的恢复, 可降低生存期, 延长住院时间; 在并发症率增加和生存率降低方面是否存在有统计学意义的差异, 有待扩大样本量进一步探讨。

关键词: 小肝癌, 单发; 微血管侵犯; 外科手术; 生存期; 并发症率; 生存率; 复发率

中图分类号: R 735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)01-0072-03

肝癌是临床常见且多发的恶性肿瘤之一, 在众多恶性肿瘤中发病率居第六位, 而死亡率居第三位^[1-2]。小肝癌是指单个肿瘤直径不超过 5 cm, 多发肿瘤数目 ≤ 3 个。作为肝癌的一种, 其体积较小、生长缓慢、恶性程度较低, 主要以单结节性和膨胀性生长为主, 易于切除且术后生存率较高^[3-4]。随着诊断技术的不断提高, 尤其是甲胎蛋白等物质的发现以及影像学的发展, 临床对于小肝癌的检测成功率大大提高^[5]。目前治疗肝细胞癌的主要方法为肝切除术, 其中直径 ≤ 5 cm 的小肝癌手术切除后生存率可达 60% ~ 70%, 但肝切除术后病情复发是肝癌患者尤其是小肝癌患者的主要死因^[6], 在对小肝癌预后影响因素的多数研究中, 微血管侵犯 (microvascular invasion) 被指出对小肝癌患者的预后有着不同程度的影响, 本研究对微血管侵犯在单发小肝癌外科治疗预后方面的影响做一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 1 月至 2013 年 1 月接受规则性肝切除术治疗的 96 例单发小肝癌患者的临床资料, 其中男性患者 57 例, 女性患者 39 例, 年龄 (47.2 ± 5.1) 岁。以发生微血管侵犯的 42 例患者为观察组, 男性 25 例, 女性 17 例, 平均年龄 (46.8 ± 5.1) 岁; 以未发生微血管侵犯的 54 例患者为对照组, 男性 32 例, 女性 22 例, 年龄 (47.6 ± 4.3) 岁。所有患者均符合以下标准: (1) 治疗前行穿刺活检病理确诊为原发性肝细胞癌; (2) 肿瘤直径 ≤ 5 cm, 肿瘤数目 ≤ 3 个; (3) 无脉管癌栓和癌性腹水以及其他术后并发症发作迹象; (4) 由同一组医生进行相同的治疗。

1.2 方法 对两组患者进行为期 3 年的跟踪调查, 比较两组患者外科治疗后的预后效果。

1.2.1 显微镜检查 取患者肝脏切片, 采用常规 HE 进行染色后制成观察标本。显微镜观察发现肝癌细胞出现侵犯非肌性血管或者有漂浮的癌细胞团出现, 且肉眼未观察到血管内癌栓即为微血管侵犯。所有切片确定均由两名富有经验的病理医师分别确认

表 1 两组患者术后并发症情况比较 例(%)

组别	例数	腹水	腹腔出血	肝性脑病	上消化道出血	切口脂肪液化	肝脏衰竭
观察组	42	8(19.0)	4(9.5)	7(16.7)	11(26.2)	6(14.3)	14(33.3)
对照组	54	4(7.4)	3(5.6)	2(3.7)	8(14.8)	3(5.6)	11(20.4)
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

得出,如出现判断有异议需经过第三人再次检查确定才能确定结果。

1.2.2 规则性肝切除术 通过表面解剖和术中超声追踪肝静脉和门静脉分支,决定肝段切除的范围,再于肝表面以电灼画出需要切除的肝段界线,然后离断肝实质,在肝内显露相关肝段血管和胆管,加以结扎。

1.2.3 术后跟踪随访 所有患者出院后均进行为期 3 年的术后随访,采用电话、信访、登门确认以及门诊复查的方式跟踪调查患者的生存情况,将患者复发或死亡的时间以及例数记录在案。

1.3 评价指标比较 记录两组患者术后并发症的发生情况;比较两组患者 1 年、2 年、3 年总生存率、无瘤生存率以及复发率;统计并比较两组患者平均生存期以及平均住院时间。总生存率是接受手术治疗的患者随访时尚存活的病例数所占比例;无瘤生存率是指随访时未出现肿瘤进展的病例数所占比例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析。两组计量资料比较采用 *t* 检验;计数资料比较用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验;两组患者生存率的分析采用 Kaplan-meier 法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后并发症情况比较 观察组包括腹水、腹腔出血、肝性脑病在内的六项并发症率均稍高于对照组,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者出院后不同时间总生存率比较 观察组患者出院后 1 年、2 年、3 年的总生存率分别为 83.3%、76.2%、61.9%,较对照组均处于低水平,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者出院后不同时间无瘤生存率比较 患者出院后无瘤生存率的比较结果与总生存率的比较具有一致性,观察组患者出院后 1 年、2 年、3 年的无瘤生存率稍低于对照组,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

2.4 两组患者出院后不同时间复发率比较 观察组患者出院后 1 年、2 年、3 年的复发率分别为 17.4%、23.5%、29.7%,较同期对照组水平有所增高;观察组肝内部复发率为 37.4%,也稍高于对照组的 24.1%,

表 2 两组患者出院后不同时间总生存率比较 (%)

组别	1 年	2 年	3 年
观察组	83.3	76.2	61.9
对照组	92.6	85.2	77.8
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 两组患者出院后不同时间无瘤生存率比较 (%)

组别	1 年	2 年	3 年
观察组	78.4	69.2	61.1
对照组	87.2	81.0	76.6
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 两组患者出院后不同时间复发率比较 (%)

组别	1 年	2 年	3 年	肝内部复发率
观察组	17.4	23.5	29.7	37.4
对照组	11.4	16.8	24.4	24.1
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 5 两组患者平均生存期和住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	生存期(月)	住院时间(d)
观察组	34.7 ± 10.2	22.3 ± 7.4
对照组	41.6 ± 9.8	17.4 ± 7.2
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05

但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 4。

2.5 两组患者平均生存期和住院时间比较 与对照组比较,观察组患者平均生存期更短,住院时间更长(P 均 < 0.05)。见表 5。

3 讨论

肝癌患者易发生血管侵犯现象,血管侵犯根据可识别程度分为大血管侵犯和微血管侵犯。大血管侵犯通过肉眼即可识别,表现为癌栓累及二级或以上门静脉或肝静脉,而微血管侵犯肉眼难以识别,通过术后显微镜检查才能发现^[7-8],近年来对微血管侵犯在肝癌患者治疗效果中的作用研究逐渐增多,不少研究指出发生微血管侵犯对肝癌患者的预后生存可产生不良影响^[9-10],故有必要加强对肝癌微血管侵犯现象的认识。

肝癌患者术后并发症的发生受到多重因素影响,患者自身肝肾功能、凝血功能、供血动脉结构以及病灶大小范围均能够引起患者术后并发症的产生。微血管侵犯是肿瘤细胞早期通过血管进行扩散的过程,单发小肝癌患者体内肝癌病灶小且数量多,当肝癌患者发生微血管侵犯时,病灶通过血管扩散至腹腔、胸

腔等关键部位,导致病灶范围从单纯的肝脏部位扩大至体内更多其他的位置,由于病灶范围是引发患者产生并发症的重要原因,所以当微血管侵犯发生时患者极易产生术后并发症。另一方面,由于病灶通过血管扩散至腹腔位置,体外服用或注射的特异性药物通过血液循环在腹腔位置与癌细胞进行特异性结合,而这种针对癌细胞而使用的化疗药物对正常细胞和组织的副作用较大^[11],当药物在腹腔发生作用时极有可能导致腹腔组织受损,从而引发腹水、腹腔出血等相关并发症。本研究结果发现观察组患者腹水发生率 19.0%、腹腔出血发生率 9.5%,且其他四项并发症的发生率也较对照组有增高倾向。隐匿性转移灶是引起肝癌术后复发的重要原因之一^[12]。肝内门静脉癌栓的存在是形成肝内外转移灶的重要条件,肝癌的内外转移主要通过门静脉系统实现,而当发生血管侵犯尤其是微血管侵犯时,肿瘤细胞就会突破血管基底膜通过血管进行转移,门静脉癌栓的形成几率增加,且肿瘤细胞很可能已在肝内外形成微小转移灶,因此微血管侵犯加速了转移灶的形成与扩散,增加了患者术后的复发率。另外,理论上若想根治肝癌应该将主瘤以及肝内转移的切缘肝组织全部切除^[13],保证癌周围不存在微癌栓,但是由于发生微血管侵犯只能在术后通过显微镜进行观察,手术时并不能发现,导致手术过程中肝癌细胞可转移至肝脏其他位置,不能有效清除所有癌细胞,存留下来的癌细胞日后进一步增殖分化就会引起肝癌复发。本研究观察组患者术后 1 年、2 年、3 年的复发率分别为 17.4%、23.5%、29.7%,均较同期对照组有所增高,且观察组肝内部复发率为 37.4%,也较对照组(24.1%)有所增高。随访结果显示,观察组患者出院后 1 年、2 年、3 年的总生存率分别为 83.3%、76.2%、61.9%,较对照组均处于较低水平。而平均生存期观察组短于对照组[(34.7 ± 10.2)个月 vs (41.6 ± 9.8)个月],住院时间观察组长于对照组[(22.3 ± 7.4)d vs (17.4 ± 7.2)

d],差异均有统计学意义。

综上所述,微血管侵犯不利于单发小肝癌外科手术治疗后患者的恢复,可降低生存期,延长住院时间;在并发症率增加和生存率降低方面是否存在有统计学意义的差异,有待扩大样本量进一步探讨。

参考文献

- [1] 刘臻玉,曾海锋,武丹,等.微血管浸润对小肝癌患者预后的影响[J].广东医学,2013,34(12):1862-1864.
- [2] 崔兆勋,毛景涛,李子良,等.经皮微波固化治疗小肝癌患者复发和预后的相关因素研究[J].实用癌症杂志,2015,30(9):1383-1385.
- [3] 荣维淇,余微波,吴凡,等.切缘和肿瘤数目对小肝癌患者预后的影响[J].中华肿瘤杂志,2015,37(12):928-931.
- [4] 吕文平,周开伦,李杰,等.晚期小肝癌的临床预测因素及肝切除术预后研究[J].解放军医学杂志,2013,38(1):44-47.
- [5] 朱阳波,徐晓,郑树森,等.小肝癌患者微血管侵犯与肝移植后肿瘤复发及预后相关性研究[J].浙江大学学报(医学版),2014,43(6):658-663.
- [6] 胡雪莹,苏丹柯,韦波,等.小肝癌细胞肝癌切除术后预后的相关因素分析[J].广西医科大学学报,2014,31(2):251-253.
- [7] 陈景标,王劲,单鸿,等.小肝癌的手术与微创治疗的现状及研究进展[J].中华肝脏病杂志,2014,22(11):868-871.
- [8] 陈珏,肖建军.114 例小肝癌预后因素分析[J].肿瘤学杂志,2014,20(9):746-750.
- [9] 张麒,张文,查勇,等.单发 2 cm 以下微血管侵犯肝癌患者的预后生存分析[J].肿瘤防治研究,2015,42(4):356-358.
- [10] 褚志强,吴向未,杨宏强,等.原发性肝癌手术治疗的生存率分析及影响因素研究[J].实用医学杂志,2013,29(5):787-789.
- [11] 陈星,李强,荀晓冬,等.微血管侵犯对单发小肝癌患者术后无进展生存期的影响[J].中华肝胆外科杂志,2016,22(2):94-98.
- [12] 金赞,李江涛.肝癌细胞侵犯微血管的临床相关因素及分子标志物的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2013,29(7):550-553.
- [13] 徐军英,陆慧,邵幼林,等.中西医结合在原发性肝癌临床治疗中的应用价值分析[J].中国医药导刊,2013,14(12):1966-1968.

收稿日期:2016-08-31 修回日期:2016-09-20 编辑:王国品