

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.09

❖ 临床研究 ❖

## 腹腔镜肝切除术对原发性大肝癌的近期疗效

马翔

(蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科,安徽蚌埠 233000)

**【摘要】目的:**探讨腹腔镜肝切除(LH)对原发性大肝癌的近期疗效及其对血清甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)和糖类抗原199(CA199)的影响。**方法:**回顾性分析84例自愿接受肝切除术治疗的原发性大肝癌患者资料,根据手术方式分为LH组( $n=43$ )和开腹组( $n=41$ ),分析两组手术近期疗效(手术时间、术中出血量、输血率、R0切缘、首次下床活动时间、引流管留置时间、住院时间和总并发症率)及术前、术后30 d血清AFP、CEA、CA199水平变化。**结果:**两组手术时间、术中出血量、输血率、R0切缘和切缘比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );LH组术后首次下床活动时间、引流管留置时间、住院时间和总并发症率均短于或低于开腹组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组术后30 d血清AFP、CEA、CA199水平均较术前明显下降( $P<0.05$ ),组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**LH治疗原发性大肝癌的近期疗效显著,术后恢复快且并发症少。

**【关键词】**原发性大肝癌;腹腔镜肝切除术;开腹肝切除术;近期疗效;安全性;血清肿瘤标志物

**【中图分类号】**R735.7 **【文献标志码】**A

## Short term effect of laparoscopic hepatectomy on primary large hepatocellular carcinoma

MA Xiang

(Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the short-term efficacy of laparoscopic hepatectomy (LH) in the treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC), and its influence on tumor serum markers alpha fetoprotein (AFP), carcino embryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199). **Methods:** The data of 84 patients with primary liver cancer and who voluntarily accepted hepatectomy were retrospectively analyzed. They were divided into LH group ( $n=43$ ) and open hepatectomy group ( $n=41$ ) according to the operation methods. The short-term effects (operation time, intraoperative blood loss, blood transfusion rate, R0 margin, first ambulation time, drainage tube indwelling time, hospitalization time and total complication rate) and the changes of serum AFP, CEA and CA199 levels before and 30 days after operation were analyzed. **Results:** There was no significant difference in operation time, intraoperative blood loss, blood transfusion rate, R0 margin and incision margin between the two groups ( $P>0.05$ ). The first ambulation time, drainage tube indwelling time, hospitalization time and total complication rate in LH group were shorter or lower than those in open group ( $P<0.05$ ). The levels of serum AFP, CEA and CA199 at 30 days after operation were significantly lower than those before operation ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The short-term curative effect of LH in the treatment of primary liver cancer is significant, the postoperative recovery is fast and the complications are few.

**【Key words】** Primary large hepatocellular carcinoma; Laparoscopic hepatectomy; Open hepatectomy; Short-term efficacy; Safety; Serum tumor markers

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤,好发于中老年男性,发病率和死亡率均较高。据报道<sup>[1]</sup>,肝癌发病率居恶性肿瘤的第5位,死亡率居第2位,造成了沉重的社会疾病负担。以手术切除为主的综合治疗是目前临床救治的主要手段,包括常规开腹切除术和腹腔镜肝切除(laparoscopic hepatectomy, LH)。目前,普遍认为LH已成为直径 $\leq 5$  cm原发

性肝癌的首选,手术更加微创,切口更美观,明显减轻患者身心痛苦,相关报道<sup>[2-3]</sup>也较多。但对于原发性大肝癌,LH是否适合开展和推广应用尚无权威定论。随着LH技术经验积累和适应症逐步扩大,LH逐渐用于治疗原发性大肝癌,其临床价值日益受到重视,但其手术效果和安全性与开腹肝切除术相比,是否具备显著优势尚未明确,需大量研究论证探

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085QH288)

作者简介:马翔(1986-),男,硕士,主治医师。E-mail:mxbyxy@163.com

讨<sup>[4]</sup>。本研究回顾性分析 LH 对 84 例原发性大肝癌的手术资料进行分析,重点探讨 LH 的近期疗效及其对血清肿瘤标志物的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科接受肝切除术治疗的 84 例原发性大肝癌患者。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范》<sup>[5]</sup>中“原发性大肝癌”的诊疗标准,且经手术病理证实;(2)肝功能 Child-Pugh 分级 A 级;(3)术前经科室专家风险评估,术前情况良好,能耐受全麻和肝切除手术;(4)术前详细沟通,告知可供术式选择及不同术式的潜在风险及收益,手术均在患者及家属知情同意下进行,具体术式选择以患者意愿为准;(5)相关资料保留完整。排除标准:(1)合并肝内外转移、肝癌破裂、需要联合其他脏器切除;(2)存在其他恶性肿瘤疾病。依据患者术式意愿分为 LH 组( $n=43$ )和开腹组( $n=41$ )。两组原发性大肝癌患者的基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

### 1.2 方法

手术均在气管插管吸入和静脉复合全身麻醉下进行,术前 30 min 预防性使用第二代头孢抗生素,手术均由科室肝切除术经验丰富的医师操作。(1) LH 组:脐上穿刺建立 CO<sub>2</sub> 气腹,气腹压维持 12~14 mmHg,脐下穿刺孔作为观察孔。根据术前检查的肿瘤位置及大小,在上腹作 3~4 个操作孔。确定 Trocar 位置后进行腹腔镜探查,观察肝脏形态、肝硬化程度和肿瘤位置、大小、边界等情况,观察腹盆腔有无肿瘤侵犯和种植,若发现肿瘤破裂、侵犯临近脏器或肝内转移,需中转开腹。严格按照无瘤原则,明确肿瘤切除范围和肝静脉走向,并在肝表面用电凝钩进行标记。超声刀沿着标记线逐步离断肝实质,完整切除肿瘤,确保足够切缘,双极电凝止血。用无菌蒸馏水反复冲洗肝断面,观察有无渗血和胆汁渗漏,若出现活动性出血或胆汁渗漏,用 4-0 或 5-0 无损伤 Prolene 线缝扎即可,并再次确认。延长脐下孔切口,将标本置入标本带并取出,常规放置引流管。(2)开腹组:进行常规开腹肝切除术,于肋缘下行反“L”形切口,全方位腹腔拉钩充分暴露术野,仔细探查腹腔内情况,观察腹腔内有无血性积液、肝硬化程度、肿瘤位置、肿瘤大小及有无肝内转移、肿瘤破裂和其他脏器受累等情况,并明确肿瘤切除范围并标记。术中游离肝周韧带,预置肝门阻断带,超声刀离断肝实质前分离结扎病变肝动脉、门静脉和相关的

肝胆管,对肝断面的处理同 LH 组,留置引流管。两组术后均给予抗感染、护肝、营养支持和镇痛等常规对症处理,术后 2~3 d 拔除尿管,腹腔引流管拔除时机根据引流量和性状决定。术后 1~3 个月内门诊至少复查 1 次,院后 3 个月后可每半年复查 1~2 次。

### 1.3 观察指标

两组手术近期疗效依据手术指标、术后恢复情况、术后并发症评价,手术指标包括手术时间、术中出血量、输血率、R0 切缘以及切缘;术后恢复指标包括首次下床活动时间、腹腔引流管留置时间和住院时间;术后并发症采用常用的 Clavien 分级系统<sup>[6]</sup>,肝切除术后 Clavien I~II 级并发症如难治性腹水、肺部或其他部位感染,Clavien ≥ III 级的并发症为严重并发症,如反应性胸腔积液、肝断面包裹性积液、胆汁漏、呼吸衰竭、单个或多个器官功能障碍甚至死亡。总并发症率 = 发生并发症的患者例数/总例数 × 100%。术前和术后 30 d 均检测血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平,晨起空腹采血并收集血清样本, -20 °C 冷存,由检验科人员采用电化学发光全自动免疫分析仪(罗氏 Cobas E411 型)检测。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确检验;计量资料经检验均满足正态分布和方差齐性,用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行两样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组原发性大肝癌患者基线资料比较

LH 组和开腹组原发性大肝癌患者性别、年龄、肿瘤直径、乙肝表面抗原(+/-)、肿瘤部位以及有无肝硬化方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组围手术期相关指标比较

LH 组和开腹组手术时间、术中出血量、输血率、R0 切缘和切缘比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );LH 组术后首次下床活动时间、引流管留置时间、住院时间均短于开腹组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组术后并发症发生率比较

LH 组术后总并发症率低于开腹组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组原发性大肝癌术前基线资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

基线资料	LH组(n=43)	开腹组(n=41)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别			0.296	0.586
男	37(86.05)	36(87.80)		
女	6(13.95)	5(12.20)		
年龄(岁)	54.07 ± 14.03	54.31 ± 8.86	0.120	0.905
肿瘤直径(cm)	6.70 ± 1.44	7.10 ± 1.84	0.071	0.944
乙肝表面抗原			0.017	0.896
阳性(+)	9(20.93)	5(12.20)		
阴性(-)	34(79.07)	36(87.80)		
肿瘤部位			0.003	0.955
左肝	21(48.84)	10(24.39)		
右肝	22(51.16)	31(75.61)		
肝硬化			0.004	0.950
有	30(69.77)	36(87.80)		
无	13(30.23)	5(12.20)		

## 2.4 两组血清 AFP、CEA、CA199 水平比较

LH组和开腹组术后30d复查时血清AFP、CEA、CA199水平均较术前明显下降( $P < 0.05$ );两组术后30d血清AFP、CEA、CA199水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表 2 两组围手术期相关指标比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

相关指标	LH组(n=43)	开腹组(n=41)	$\chi^2/t$ 值	P值
手术时间(min)	243.72 ± 52.37	229.83 ± 49.40	1.289	0.201
术中出血量(mL)	435.56 ± 70.23	457.48 ± 72.26	1.457	0.149
输血率(%)	23(54.48)	22(53.66)	0.001	0.971
R0切缘(%)	43(100.00)	41(100.00)	0.000	1.000
切缘(cm)	1.54 ± 0.34	1.53 ± 0.35	0.137	0.891
术后首次下床活动时间(d)	1.62 ± 0.35	2.41 ± 0.39	10.128	<0.001
引流管留置时间(d)	4.93 ± 1.27	6.15 ± 1.40	4.334	<0.001
住院时间(d)	11.36 ± 2.80	13.38 ± 3.05	3.264	0.002

表 3 两组术后并发症比较[n(%)]

组别	难治性腹水	肺部感染	切口感染	反应性胸腔积液	肝断面包裹性积液	器官功能障碍	总并发症率
LH组(n=43)	2(4.65)	2(4.65)	1(2.32)	2(4.65)	1(2.32)	1(2.08)	8(18.60)
开腹组(n=41)	3(7.32)	4(9.76)	4(9.76)	3(7.31)	2(4.87)	1(2.44)	15(36.59)
$\chi^2$ 值	0.024	0.352	1.158	0.024	0.014	0.386	4.272
P值	0.878	0.553	0.282	0.878	0.906	0.535	0.039

表 4 两组血清 AFP、CEA、CA199 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	AFP(ng/mL)		CEA( $\mu$ g/L)		CA199(U/mL)	
	术前	术后30d	术前	术后30d	术前	术后30d
LH组(n=43)	957.32 ± 136.82	91.36 ± 14.80*	4.42 ± 1.19	2.28 ± 0.47*	150.37 ± 18.34	98.36 ± 10.29*
开腹组(n=41)	960.18 ± 139.35	90.59 ± 15.13*	4.40 ± 1.20	2.31 ± 0.51*	152.09 ± 17.65	96.70 ± 10.31*
t值	0.098	0.244	0.079	0.290	0.452	0.763
P值	0.922	0.808	0.937	0.772	0.653	0.448

\*  $P < 0.05$ ,与本组术前比较。

## 3 讨论

我国是肝癌高发地区,肝癌患者人数占世界肝癌人数的50%以上<sup>[7]</sup>。LH是直径 $\leq 5$ cm肝癌患者的首选术式,且不受肿瘤部位的影响,使外科治疗更加微创和精细化。但肝癌起病隐匿,早期多无明显或特异性症状,使得临床确诊收治的原发性大肝癌患者占大多数,且常伴有慢性乙型肝炎和肝炎后肝硬化,引起肝功能不同程度受损,易引起门静脉高压和凝血功能异常<sup>[8]</sup>,导致患者对手术的耐受程度下降,手术操作难度和并发症风险随之增加。随着LH技术经验积累,原发性肝癌伴肝硬化接受LH也能取得良好手术效果,术中注重保护腹壁侧支循环和淋巴管道,术后腹水和感染发生率降低,安全性明显提高。近些年,LH开始逐渐用于原发性大肝癌患者,但其临床应用仍存在一定疑虑和挑战,可供采纳参考的循证偏少,其临床价值需进一步论证和总结。

本研究收集的肝癌患者肿瘤直径5~10cm,与目前LH技术水平和肿瘤学特点有关,直径 $> 10$ cm

肿瘤多存在明显的占位效应,侵犯周围组织,手术操作安全风险高,且难以达到R0切缘,是LH治疗的严格禁忌证,故予以排除。本研究显示,LH组和开腹组手术时间、术中出血量、输血率和R0切缘方面接近,但术后首次下床活动时间、引流管留置时间、住院时间均少于开腹组,表明LH和开腹切除术均能达到满意的肿瘤切除效果,但LH在促进患者术后恢复方面有明显优势,这与先前的报道<sup>[9-10]</sup>相符,原因与二者手术创伤程度有关,开腹术需行20~25cm的反“L”型切口,手术创伤大,疼痛明显,早期下床活动困难,延长术后恢复时间。本研究显示,LH组术后总并发症率为18.60%,低于开腹组的36.59%,表明LH在减少手术并发症方面占优势,有利促进术后恢复和缩短住院时间。本研究由于纳入病例偏少和观察年限较短,未能观察二者的预后生存差异,存在着一定的不足之处。LH和开腹术对直径 $\leq 5$ cm原发性肝癌患者的1年、3年和5年的总生存(overall survival, OS)和无复发生存期(progression-free survival, PFS)无明显影响,二者远期预

后相当,但二者术式对原发性大肝癌患者远期预后有无显著影响尚不明确。有报道<sup>[11]</sup>指出,LH治疗直径5~10 cm原发性肝癌患者的3年OS、PFS分别为80.00%、66.67%,与开腹术79.31%、65.52%接近,提示二者的远期预后效果相当,但该报道例数偏少,且为单中心回顾性分析,还需后续多中心大样本研究进行探究。血清AFP、CEA、CA199是肝癌常用的肿瘤标志物,敏感性高,在肝癌疾病诊断、病情变化和手术疗效评估方面具有重要监测价值<sup>[12]</sup>。李少华等<sup>[13]</sup>指出,大肝癌患者接受射频消融术(radio frequency ablation, RFA)联合经皮肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后血清AFP、CA199水平显著下降。本研究也显示,两组术后30 d血清AFP、CEA、CA199水平均较术前明显下降,且组间比较差异无统计学意义,表明LH和开腹术的手术近期疗效均较好,均能有效稳定病情和改善预后。

LH治疗原发性大肝癌需注意以下几点:(1)控制出血。术中腹腔镜超声仔细探查,明确肿瘤毗邻肝内血管和胆道的走行及解剖关系,避免离断肝实质过程中,因操作不当对主要管道结构造成误伤。术者利用腹腔镜的放大功能,根据肿瘤所在肝段,充分游离肝脏和解剖肝门,使预切除肝段充分显露,确保视野良好,便于及时发现和处理出血点。同时选择合适的肝血流阻断方法,解剖型肝切除术者选择区域性入肝血流阻断,非解剖性切除术者选择Pringle手法间歇性阻断。离断肝实质时无需阻断肝静脉,以免血液回流不畅,间接加重肝断面出血和影响术后肝功能恢复<sup>[14]</sup>。(2)R0切缘。无瘤原则是外科治疗肝癌的关键,为确保R0切缘,需借助影像学仔细检查,观察肿瘤部位和周围管道结构的解剖关系,术中在预留肝脏体积足够的前提下,选择大范围解剖性肝切除术,熟练操作,精细解剖,确保切缘阴性<sup>[15]</sup>。此外,操作者的经验水平是影响LH近期疗效的重要因素,相对开腹术而言,LH术操作更加精细,对解剖和风险预估处理要求更高,因此不断提供LH操作水平,术中控制出血和确保R0切缘,是LH手术成功的重要环节。

本研究不足之处在于样本量偏少,未能随访比较不同术式对患者远期预后的影响,再加上本研究系回顾性分析,难免存在一定的偏倚,后续研究需予以完善。总体而言,LH和开腹术治疗原发性大肝癌的手术效果相当,术后血清AFP、CEA、CA199水平均显著下降,但前者更加微创,患者术后恢复快,住

院时间段,并发症发生率低,手术切口也更加美观,近期疗效占有明显优势。随着LH技术进步和临床经验积累,LH治疗原发性大肝癌的有效性、实用性和安全性均会进一步完善,使其成为临床治疗的首选术式方案。

#### 参考文献

- [1] 宋博,惠威,徐斌.葡萄糖调节蛋白78对人肝癌细胞HepG2增殖和侵袭能力的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(4):14-17.
- [2] Yoon YI, Kim KH, Kang SH, et al. Pure Laparoscopic Versus Open Right Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis[J]. *Annals of Surgery*, 2017, 265(5): 856-863.
- [3] 周兵,张建淮,刘斌,等.腹腔镜与开放性肝切除术治疗小肝癌的远期疗效[J].中华肝胆外科杂志,2017,23(1):8-11.
- [4] 陈孝平,张万广.腹腔镜肝癌根治术的难点与争议[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2018,12(5):361-363.
- [5] 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(10):71-88.
- [6] 李四桥,买二辉.肝癌合并肝硬化患者行腹腔镜肝切除术后并发症的Clavien-Dindo分级及危险因素[J].临床与病理杂志,2018,38(5):1004-1011.
- [7] Senjun Z, Hepan Z, Zhenjun L, et al. Safety of laparoscopic resection for colorectal cancer in patients with liver cirrhosis: A retrospective cohort study[J]. *International Journal of Surgery (London, England)*, 2018, 55(4): 110-116.
- [8] O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. Coagulation in Cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 34-43.
- [9] 王勇,黄炜,郝龙,等.腹腔镜肝切除术在原发性大肝癌治疗中的疗效分析[J].浙江临床医学,2020,22(2):240-241.
- [10] Ke C, Yu P, Geng-yuan H, et al. Laparoscopic Versus Open Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis[J]. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2018, 28(5): 267-274.
- [11] 宋祥勇,张军,张永川.腹腔镜肝切除术与开腹肝切除术治疗原发性大肝癌近期疗效及远期预后对比分析[J].解放军预防医学杂志,2018,36(4):451-454.
- [12] 俞锡灿,陈美芸. AFP、AFP-L3和DKK1联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2013,23(6):1489-1490.
- [13] 李少华,王现兵,卢昭辉. TACE联合RFA治疗大肝癌的效果及对血清相关指标的影响[J].实用癌症杂志,2020,35(5):849-852.
- [14] Kim JM, Kwon CHD, Yoo H, et al. Which approach is preferred in left hepatocellular carcinoma? Laparoscopic versus open hepatectomy using propensity score matching[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 668-672.
- [15] Cipriani F, Ratti F, Fiorentini G, et al. Pure laparoscopic right hepatectomy: A risk score for conversion for the paradigm of difficult laparoscopic liver resections. A single centre case series[J]. *International Journal of Surgery*, 2020, 82(5): 108-115.

(收稿日期:2021-12-07

修回日期:2021-01-09)