

**专栏导读:** 为了扩大杂志的影响,推动《中国普通外科杂志》的发展、充分利用学术平台为广大普通外科工作者服务,本刊从2015年第1期开始与AME Publishing Company合作共同打造“AME科研时间专栏”。2014年,AME中文平台——“科研时间”的诞生,为广大从事临床和基础研究的科研工作者提供了更多科研交流和学习分享的机会,一经推出得到了广大读者的喜爱,引起了广大临床工作者的不同反响;其学术前沿、科研与临床、医学与人文等内容更是让读者耳目一新。欢迎广大读者关注我们“AME科研时间专栏”,给我们提出宝贵的建议和意见,以便于将这个专栏建设得更好,成为读者喜闻乐见的一个栏目。

原发性肝癌是国人最常见的肝脏恶性肿瘤,其患者病死率在消化系统恶性肿瘤中居第3位。尽管近几十年来,随着研究与诊疗技术的进展,肝癌的生存率有所提高,但远非令人满意。当代肝癌的外科治疗已进入一个多元化的时代,治疗手段有手术切除、肝移植术、局部消融、介入微创治疗等,但这各种方法的适应证有部分重叠,在综合应用实施时仍有较大争议。目前倡导通过肝癌多学科团队(MDT)协作来确定最佳的个体化综合治疗方案,以期最大程度地提高肝癌患者治愈率、生存率与生活质量。希望本期推荐的文章对读者有所启发。



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):920-927.

• AME 科研时间专栏 •

# 肝癌在当今时代:移植、消融、开放手术或微创手术? ——多学科个性化决定

Ioannis T. Konstantinidis, Yuman Fong

(美国纽约纪念斯隆—凯特琳癌症中心, 外科)

## 1 普通概念

尽早的诊断、围手术期处置的发展以及患者选择的优化使得肝切除术后肝细胞性肝癌患者的生存率提高<sup>[1]</sup>。在过去20年,美国肝癌生存率已经提高一倍<sup>[2]</sup>。

手术切除和原位肝移植(OLT)是肝癌的两种最常用根治性疗法。对进展期肝硬化和符合移植标准的肿瘤,无肝外转移,无大血管侵犯的肝细胞肝癌患者,实行肝移植是治疗的金标准,因为可同时治疗肿瘤和潜在的肝硬化。对于具备良好的肝功能储备(Child-Pugh分级A级和早期Child-Pugh分级B级)和可切除病变患者,手术切除是最合适的治疗措施<sup>[3-6]</sup>。

多年来,在确定肝脏切除候选患者时主要基于对Child-Pugh分级,然而即使是Child-Pugh分级A级患者也有可能已经存在肝功能损害和临床上明显的门静脉高压<sup>[7]</sup>。正常的血清胆红素水平与无临床症状门静脉高压症(肝静脉压力梯度<10 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)提示肝切除术后较低肝功能衰竭的风险<sup>[8]</sup>。其他研究人员也强调,终末期肝病(MELD)评分(表1)的模型可以是术后发生肝功能衰竭<sup>[11]</sup>的有效的预测指标。在日本,吲哚菁绿存储率用于判定用于肝脏切除的最佳候选患者。通常用一种阴离子染料吲哚菁绿(ICG),在胆汁中停留15 min时的肝细胞清除率来评估肝细胞功能<sup>[12]</sup>。如40%的滞留的值表明严重肝功能障碍,并不能进行外科手术切除<sup>[13]</sup>。

表1 米兰与USCF的OLT标准

Milan Criteria <sup>[9]</sup>	单个病灶≤5 cm或2~3个病灶≤3 cm和无血管侵犯(和/或)肝外转移
USCF Criteria <sup>[10]</sup>	单个病灶≤6.5 cm或2~3个病灶≤4.5 cm且总直径≤8 cm和无血管侵犯(和/或)肝外转移
MELD Score	0.957 ln[ (肌酐(mg/dL)) + 0.378 ln[ (胆红素(mg/dL)) + 1.120 ln (INR) + 0.643

肝癌患者的治疗和护理在1996年Mazzaferro等<sup>[9]</sup>发表了1篇具有里程碑意义的文章后得到彻底改变,即建立肝移植作为肝硬化肝癌患者的治疗

方法。研究表明,符合单个肝癌病灶直径<5 cm,或3个或以下病灶均≤3 cm,无大血管侵犯或肝外扩散肝癌患者(被称为“米兰标准”)经历的5年

总生存率和无肿瘤的肝硬化患者进行肝移植后的生存率(75%)相当,而无复发生存率为83%。在此之前,与手术切除相比,肝移植对于3个以下病灶,且均 $\leq 3$  cm的肝癌无病生存率明显相关<sup>[14]</sup>。

在美国和欧洲,米兰标准已经过验证<sup>[10,15-16]</sup>和用于选择患者,并通过器官共享联合网络(UNOS)认可。

随后,美国加州大学旧金山分校(UCSF)的研究人员扩大了米兰标准,单发结节 $< 6.5$  cm;或多个结节最大直径 $< 4.5$  cm,直径和 $< 8$  cm(表1)<sup>[10]</sup>。初步研究显示该标准的改变没有对生存造成不良影响(5年总生存率75%)。然而,有学者<sup>[17]</sup>尖锐地提出该研究获取的肿瘤的特征超越了移植时效性。随后,根据UCSF标准进行的回顾性术前影像学分析同样取得了类似的结果。通过术前影像学分析,符合UCSF标准和米兰标准的患者有类似近5年生存率<sup>[18-19]</sup>。

MELD评分(表1)在2002年开始量化肝功能不全并且根据死亡风险优选肝移植候选名单。额外评分则专用于肝癌患者就权衡与之相关的终末期肝硬化的死亡风险。至少有一个孤独的病灶 $> 2$  cm大小患者MELD评分22分<sup>[20-22]</sup>,经过调整后每3个月其病死率增加10%。

UNOS标准确定不宜手术切除的患者进入肝移植候选资格。只有在肝细胞性肝癌II期候选人MELD评分达到22分时可在移植列表中升级,以缩短等候时间。基于因疾病的进展导致1年高达20%~50%的退出率,每3个月可获得1次额外加分<sup>[15]</sup>。每个人都应该知道在不同区域内,其等待时间可以有很大的差异<sup>[23]</sup>。

随着新辅助肝脏定向疗法使用,患者获移植资格正进一步扩大。一个有效的反应是在肝脏定向治疗后使得移植前肿瘤降期到米兰标准和UCSF标准之内,并辅以监视周期以便选择移植个体,允许更晚期的肿瘤患者能获得移植和将继续移植,可以让有更晚期肿瘤的患者接受移植以及经历类似的癌症特有的生存。

在这篇文章中,笔者将研究手术切除,移植和消融领域之间的争议,并对微创外科的最新进展作一概述。

## 2 早期肝癌: 手术切除与消融

消融技术通过温度变化射频消融(RFA)、

微波消融(MWA)、冷冻治疗或激光[摧毁肿瘤,通过注射的化学品(乙醇、乙酸)或由上述治疗方法的联合使用对相邻的、正常肝脏损伤极小。肝癌由纤维化肝组织包裹的软肿瘤的特殊结构使得其理想的消融目标<sup>[24]</sup>。

最常用的消融技术是RFA和MWA,这通常视为第一线方案<sup>[25]</sup>。虽然大多数消融是经皮操作的,但对于腹腔内肝外病变和可通过术中超声检测的肝脏病变,开放性手术提供了一些经皮穿刺方法所不能达到的优势<sup>[26]</sup>。

在一篇包括了1990—2004年期间95项研究,5 224例消融的肿瘤的综述中,其中2 369例为肝癌,手术消融术(开腹或腹腔镜),其结果明显优于经皮消融的治疗。在肿瘤 $\leq 3$  cm,局部复发率是14%,肿瘤3~5 cm,复发率升至25%,而肿瘤直径 $> 5$  cm者,其复发率可达58%<sup>[27]</sup>。一项前瞻队列研究的218例患者接受RFA治疗,病灶 $\leq 2$  cm,随访中位期为31个月,总的5年生存率为55%,作为肝切除潜在候选人100例患者的5年生存率而68.5%。然而,5年总体复发风险却高达80%<sup>[28]</sup>。

随机对照试验比较消融和肝切除术后复发率和生存率,其变量结果总结在表2中<sup>[29-33]</sup>。

Huang等<sup>[29]</sup>随机对76例1或2个肿瘤,直径 $\leq 3$  cm的患者施行手术切除和经皮无水酒精注射进行比较,发现在5年无瘤率(45% vs. 48%)和生存率(46% vs. 82%)上均无显著差异。Chen等<sup>[30]</sup>随机将161例肿瘤 $\leq 5$  cm的病例进行经皮消融或手术切除,结果显示其4年无病率(46% vs. 52%)和生存率(67.9% vs. 64%)相似。Huang等<sup>[32]</sup>根据米兰标准将230例肝癌患者随机分组,经皮消融治疗115例和另一组手术切除115例,结果显示5年无病率(29% vs. 51%)和5年生存率(55% vs. 76%),从而认为手术切除与更好的生存和较低的复发相关。一小样本的105例符合米兰标准的患者试验中,随机分组后手术切除为54例和射频消融或MWA经皮消融治疗51例,报道的3年无病生存率分别为82%和51%,以及86% vs. 87%,无统计学显著差异并总结出相似的结论<sup>[31]</sup>。最近一项对于肿瘤直径 $\leq 4$  cm,1~2个肿瘤的研究中,分别行肝癌切除术( $n=84$ )和射频消融( $n=84$ )进行比较,发现3年生存率分别为75%和67%,3年无复发生存率61%和50%,取得类似的治疗效果,但经皮射频消融在某些特殊部位则难以完全消融<sup>[33]</sup>。

然而, 这些试验已经遭到一些质疑, 因为受到很大的限制, 治疗分配和同意撤出移植列表的问题的争议, 而患者也不总是遵循一个意向性治疗方式。在取得确定性结论之前需要获得更进一步的证据。

最近的一项 Meta 分析小肝癌射频消融 ( $n=441$ ) 治疗或肝癌切除术 ( $n=436$ ) 发现较高的 5 年无复发及生存率和切除组比较, 而在肿瘤  $\leq 3$  cm 的亚组分析切除术提供了改进的 3 年生存率<sup>[39]</sup>。

另一项 Meta 分析和马尔可夫模型成本效益发现, RFA 对于单个肿瘤  $< 2$  cm 也有类似的预期寿命和较低成本; 手术切除单一肿瘤 3~5 cm 可获得较好的预期寿命和成本效益, 而 2~3 个病灶, 肿瘤

直径  $\leq 3$  cm 采取射频消融可获得类似的预期寿命和更好的成本效益<sup>[40]</sup>。

其他的研究集中于肿瘤  $< 3$  cm 时手术和消融相比, 结果发现手术切除的长期预后更佳<sup>[41-42]</sup>, 而单一肿瘤  $< 7$  cm 时栓塞/消融和手术切除的比较提示对较大肿瘤可采取栓塞和消融结合<sup>[43]</sup>。

尽管研究结果的异质性要求必须采取更为前瞻性随机研究, 尤其是来自西方的研究团体, 在使获得确定性的结论之前许多团队都认为对于肿瘤直径  $\leq 3$  cm 的 HCC, RFA 是手术切除以外另一种有效的治疗。消融的功效在于显著缩小  $> 3$  cm 的肿瘤<sup>[44]</sup>, 且不推荐应用于  $> 5$  cm 肿瘤<sup>[45]</sup>。

表 2 不同治疗方式的比较

年份, 作者, 类型 ( $n$ )	肿瘤数; 大小	复发率 (%) ; 生存率 (%)	结论
切除术 vs. 射频消融	2005, Huang, 等 <sup>[29]</sup> . 切除术 ( $n=38$ ) vs. 经皮酒精注射 ( $n=38$ )	1~2; $\leq 3$ cm 5 年复发率: 48 vs. 45; 5 年生存率: 82 vs. 46	安全性与疗效相似
	2006, Chen, 等 <sup>[30]</sup> . 切除术 ( $n=90$ ) vs. 经皮消融 ( $n=90$ )	单个; $\leq 5$ cm 4 年复发率: 46 vs. 52; 4 年生存率: 67.9 vs. 64	疗效相似; 经皮消融; 微创
	2006, Lu, 等 <sup>[31]</sup> . 切除术 ( $n=54$ ) vs. 经皮消融 ( $n=51$ )	米兰标准内 3 年复发率: 18 vs. 49; 3 年生存率: 86 vs. 87	相似生存率
	2010, Huang, 等 <sup>[32]</sup> . 切除术 ( $n=115$ ) vs. 经皮消融 ( $n=115$ )	米兰标准内 5 年复发率: 51 vs. 29; 5 年生存率: 76 vs. 55	切除术: 生存率高、复 发率低
	2012, Feng, 等 <sup>[33]</sup> . 切除术 ( $n=84$ ) vs. 经皮消融 ( $n=84$ )	1~2; $\leq 4$ cm 5 年复发率: 61 vs. 50; 5 年生存率: 75 vs. 67	疗效相似; 经皮消融在 某些部位不完全
切除术 vs. 肝移植	2012, Lim, 等 <sup>[34]</sup> . Meta 分析	米兰标准内 5 年复发率: 63; 5 年生 存率: 67	切除术: 生存率可, 尽 管复发率与移植登记 比未减 (35, 36)
腹腔镜肝切除 vs. 开 腹肝切除	2011, Li, 等 <sup>[37]</sup> . Meta 分析; 244 例腹腔镜肝切除; 383 例开腹 肝切除	—	腹腔镜肝切除: 出血量 少、住院时间短、并 发症少、效果相似
	2013, Parks, 等 <sup>[38]</sup> . Meta 分析; 308 例腹腔镜肝切除; 404 例 开腹肝切除	—	5 年复发率: 62 vs. 57 腹腔镜肝切除为可接受 的替代方法

### 3 局限性肝细胞性肝癌: 切除与移植

并非每一位肝癌患者都适合手术切除和移植。许多接受根治性手术的肝癌患者其实都隐藏着超越任何移植标准的肿瘤。比如, 对于肿瘤较大和肝功能储备良好的患者而言, 手术切除是唯一根治治疗的选择。肿瘤  $> 10$  cm 的患者总生存率大约 40%, 和通常情况下有较小肿瘤的患者生存率相近<sup>[46]</sup>。在同期实施移植的许多患者的肝功能不能耐受一个安全的肝脏切除手术。虽然晚期肝硬化在肝移植后的预后较差, OLT 很显然是严重肝硬

化患者的不二选择<sup>[35]</sup>。多灶性肝癌患者实施肝切除术的预后非常差, 甚至有一些学者反驳对多发性肝癌实施手术切除, 尽管这对于部分患者而言可获得较好的生存率。肝移植治疗肝癌的同时一并切除了多灶性和潜在的肝硬化。

其中一个有争议的领域是对于局部性, 早期病变和良好的肝储备 (Child-Pugh 分级 A 级) 肝硬化患者手术和移植之间的选择。通过对肝癌切除候选人被排除具备移植资格移植进行阐述时表明, UNOS 移植标准过分简单化这个难题。当肝细胞肝癌流行和受影响的患者的数量非常大时, 指



南倾向于推荐手术切除作为具有良好肝功能的早期肝癌患者<sup>[47-48]</sup>的一线治疗选择。手术治疗对这类患者群的主要优点是有可观的生存情况, 避免为移植的漫长的等待期、疾病进展的危险以及避免终身免疫抑制治疗。米兰标准范围内的患者在肝癌手术切除或移植后似乎有类似的生存情况<sup>[49]</sup>。移植的优势在于和匹配期的手术切除患者相比具有较低的复发率<sup>[50]</sup>。这种与OLT比较, 手术肝癌切除术具有较高的复发率, 使得一些作者建议拥有良好的肝功能并符合米兰标准范围内的肿瘤患者实行OLT<sup>[34,51]</sup>。真正的复发通常发生术后第2年之内, 并具有原发性肿瘤的特性, 如微血管侵犯, 卫星和多灶性病变, 而晚期复发则都与因潜在性肝硬化导致的新生肿瘤相关<sup>[52-55]</sup>。然而, 最近的一项符合米兰标准并接受根治性手术切除的肿瘤患者的综述结论是, 虽然其复发率高, 5年中位总生存率达67%, 但最近正逐年提高<sup>[34]</sup>。分析肝移植登记处的结果, 如器官获取和移植网络和欧洲肝移植登记处的4 482和8 273例患者, 其5年生存率分别为51%和60%<sup>[35-36]</sup>, 而来自其他大批量建立的中心是70%<sup>[9,56]</sup>。

补救性肝移植是指可切除肝癌首先采取肝癌切除治疗, 术后肝癌肝内复发再行肝移植的治疗策略<sup>[57-59]</sup>。大部分切除后的复发发生在肝脏, 并且其中的大多数仍然是有资格进行移植的患者<sup>[49]</sup>。一些研究者认为是拯救性移植后的结果类似于使用作为第一个治疗选择的肝移植即未行肝切除术结果<sup>[60-61]</sup>。这也得到最近的一项Meta分析<sup>[62]</sup>的认同。也有作者对手术病死率和复发率较高的问题表示担心<sup>[63]</sup>。在切除后所获得的组织病理学信息也可以用来作为一种手段, 是否将该病例直接纳入拯救性肝移植。这些代表了有意思的临床治疗决策, 并需要更多的数据支持<sup>[57]</sup>。

另一个有争议的领域是采用新辅助, 对于更高阶段的肿瘤而言, 更准确地称为转换治疗, 而随后进行肝移植。巴塞罗那临床肝癌组已经证明5年存活率 $\geq 50\%$ 使用拓展的标准, 或使用新辅助疗法降期为米兰标准<sup>[64-65]</sup>。最近新辅助TACE被成功地将24% III/IV期肿瘤降至米兰标准内, 随后进行OLT, 限定随访随访20个月有94%存活率<sup>[66]</sup>。Yao等<sup>[67]</sup>报道, 大多数精心挑选的患者在后续3个月以上的观察期能够有效降期, 而对于其中的57% OLT 4年移植后的存活率为92%。对于等待移植时间超过1年的患者而言, 辅助治疗策略似乎

是符合成本效益的<sup>[68]</sup>。医生建议治疗的患者, 其等待时间应该超过6个月<sup>[69-70]</sup>。

供体有效性是决策的关键因素, 因为肿瘤可在等候期间进展从而阻碍移植进程<sup>[71]</sup>。大概有18%~50%的患者在等待肝移植期间, 进展并超越米兰标准<sup>[15,35,72]</sup>。在一项由Yao等<sup>[73]</sup>对6个月的肝移植等候期研究发现, 约7.2%的累计退出率, 在第18个月时则增加至55.1%。移植的政策目的在于优先最重的患者<sup>[74]</sup>。意向性治疗分析显示, 等待肝移植时间导致2年生存率从84%降低至54%, 因肿瘤进展<sup>[15]</sup>使得5年整体生存率仅在50%~60%的5年总生存率。等待期间的地域差异会显著影响, 选择移植的决策或不因疾病的早期<sup>[23]</sup>。

努力解决肝移植候选人巨大的候补名单, 并已经纳入新的移植策略(活体肝移植, 多米诺骨肝移植, 劈离式肝移植, 扩大标准的供体和心脏死亡后供体)降低退出率。肝移植供体移植物提供更短的等待时间, 然而还有一种考虑就是这些肝移植和通过一个观测周期去适当地选择具有较少侵略性的肿瘤生物学特征<sup>[75]</sup>后得到尸肝移植患者比较具有更高的复发率。最近的一项Meta分析发现, 和尸体供肝移植比较活体肝移植降低了与之相关的无病生存期<sup>[76]</sup>。然而, 大多数现有数据都是回顾性, 不均质性; 为了确定在什么状况下应该选取哪一种不同的肝移植的方法则应该采用前瞻性研究是需要的。

#### 4 微创手术治疗肝癌

腹腔镜和机器人手术被越来越多地用于肝切除术。虽然现有的数据量是有限的, 但越来越多的证据表明, 腹腔镜手术是与较低的围手术期并发症及术后腹水的肝硬化患者相关的, 似乎也有类似的肿瘤预后有足够的术切缘和长期生存<sup>[77]</sup>。

小的非解剖性肝切除术能保留肝实质, 这对于临界肝功能患者而言, 可能是至关重要的。一般情况下, 满足在腹腔镜手术的优点, 如疼痛轻, 切口小, 美容效果好, 以及更快地出院等, 对于肝癌患者也是如此。最近的一项Meta分析的现有经验表明, 术中出血少、输血少、住院时间短、并发症少, 并且在手术切缘和肿瘤复发方面也无显著差异<sup>[37]</sup>。在另一方面, 不能耐受气腹和广泛粘连而不能使用腹腔镜肝切除术(LLR), 它需要一个学习曲线, 大出血可能是难以控制以及

腹腔镜有其特有的风险，如气体栓塞<sup>[78]</sup>。

有非前瞻性随机对照腹腔镜或机器人手术和开腹手术的临床数据。在一个大的回顾性研究中，116例患者行腹腔镜肝癌切除术，报告约60% 5年生存率<sup>[79]</sup>。在一项42例的配对研究中，相同数量LLR与开放手术切除后出现肿瘤切除量足够程度，在手术切缘和疾病复发在30个月<sup>[80]</sup>无显著差异。足够的手术切缘是很重要的，一个随机对照试验对切缘宽度（2 cm）和切缘宽度（1 cm）切缘进行比较显示孤立肝癌切缘较宽的治疗组能够减少疾病的复发率，提高生存率<sup>[81]</sup>。最近一项国际经验的腹腔镜肝切除综述发现5年生存率可以和开腹肝脏切除术相媲美<sup>[78]</sup>。一项把重点放在分析其差异和长期预后的Meta分析研究，对实行腹腔镜肝切除与开腹肝切除术进行比较，发现1、3或5年生存率无统计学差异<sup>[38]</sup>。腹腔镜肝脏外科的国际共识会议建议，腹腔镜手术没有改变手术指征，其主要适应证是单发病变在5 cm内或局限在肝段内，主要是考虑到重要的显著经验对于大量操作的重要性<sup>[82]</sup>。

然而，没有充分地去强调，这些来自于大批量、专业化中心和丰富经验的外科医生的LLR报告，无论是在开放和腹腔镜手术以及选择腹腔镜手术的能力上都可以安全，有效地完成工作。

甚至更少的数据存在有关机器人肝癌肝切除术（RLR）。机器人手术是与它们的视觉（3D视图，感知深度的改进和放大能力）和技术（关节连接设备，自由度，震颤过滤）等<sup>[83]</sup>一些固有的优点相关联。在现有的几个案例系列似乎是机器人手术和开放或者腹腔镜手术具有同样有效性，一些作者支持在于机器人可以在有限的空间内更好的缝合，促进严格的程序，如胆道重建<sup>[84]</sup>。虽

然现有的数据仅限于小样本系列，强调的是来自经验丰富的外科医生和高度选择的患者和肿瘤本身，但是现阶段尚不能普及。在最近的综述表明肿瘤外科机器人手术已经广泛用于各种手术和若干个程序进程，有证据表明，机器人手术提供具有可比性的安全截面和肿瘤学结果<sup>[85]</sup>的短期效益。然而，长期的肿瘤学结果总是缺乏，并且机器人手术比开放式或腹腔镜手术更加昂贵。在作出各种评论之前需要前瞻性、随机、对照研究。

## 5 总结和未来展望

有效治疗的肝癌尤其具有挑战性，原因在于肝癌包含了与肿瘤分期各种相关因素（大小、数量、位置、血管受累情况），潜在肝功能储备（肝硬化早期与晚期），患者的合并症，以及具体国情和医院相关的可获取的资源。

外科手术的进步使得对进展期的肿瘤和潜在的肝脏疾病进行器官移植成为可能。移植前治疗辅以一个监视周期已经越来越多地使用于临床，以选择合适的移植候选人群。在同一时间的手术切除已进入而其内在的优势和挑战的微创时代。

多种危险分层方案在于试图评估风险以及更合适患者，这应该也已经考虑到肿瘤的临床特征对于移植与非移植外科医生而言存在不同的权重的差异<sup>[86]</sup>。

因此，组建一个包括外科、肝病、肿瘤科、介入、诊断的影像科医生和病理学家在内的多学科小组是最有效的一种措施，因为他们能够及时根据个体化患者特点可获取的资源和经验而制定合适的治疗方案（表3）。

表3 基于肿瘤特征、肝功能、患者情况及医疗资源的肝癌治疗

因素	手术切除	消融	移植
肿瘤	大肝癌唯一治疗选择；最适合单个小病灶肝功能好者；正常肝功能或Child-Pugh A及多病灶或血管侵犯者疗效有限	高复发，如果 $\geq 3$ cm；肝门周围或比邻大血管	单个肿瘤 $< 5$ cm或1~3个均 $< 3$ cm；（米兰标准）或单个肿瘤 $< 6.5$ cm或1~3个均 $< 4.5$ cm及总直径 $< 8$ cm（UCSF标准）；手术切除无益者
肝脏	未提及肝硬化	未提及肝硬化	治疗肝硬化
患者	并存疾病评估	低手术死亡	并存疾病评估
健康系统	无需等待	无需等待	供体短缺；50%以上等待不合格

## 参考文献

- [1] Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(6):790-799.
- [2] Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular

- carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):1485-1491.
- [3] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822):1245-1255.
- [4] Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(5):302-310.
- [5] Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(7):424-432.
- [6] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362(9399):1907-1917.
- [7] D' Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(1):217-231.
- [8] Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure[J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(4):1018-1022.
- [9] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11):693-699.
- [10] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6):1394-1403.
- [11] Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(6):966-971.
- [12] Lau H, Man K, Fan ST, et al. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy[J]. *Br J Surg*, 1997, 84(9):1255-1259.
- [13] Matsumata T, Kanematsu T, Yoshida Y, et al. The indocyanine green test enables prediction of postoperative complications after hepatic resection[J]. *World J Surg*, 1987, 11(5):678-681.
- [14] Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. *Ann Surg*, 1993, 218(2):145-151.
- [15] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation[J]. *Hepatology*, 1999, 30(6):1434-1440.
- [16] Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, et al. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23):4329-4335.
- [17] Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(11):2587-2596.
- [18] Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(3):502-509.
- [19] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):35-43.
- [20] Roayaie K, Feng S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: room for improvement?[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(11 Suppl 2):S36-43.
- [21] Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(1):7-15.
- [22] Teh SH, Christein J, Donohue J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality[J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(9):1207-1215.
- [23] Roberts JP, Venook A, Kerlan R, et al. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(8):925-929.
- [24] Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(8):978-986.
- [25] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2):762-773.
- [26] Weber SM, Lee FT Jr. Expanded treatment of hepatic tumors with radiofrequency ablation and cryoablation[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2005, 19(11 Suppl 4):27-32.
- [27] Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(2):158-171.
- [28] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1):82-89.
- [29] Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(1):36-42.
- [30] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(3):321-328.
- [31] 吕明德, 匡铭, 梁力建, 等. 手术切除和经皮热消融治疗早期肝癌的随机对照临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(12):801-805.
- [32] Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(6):903-912.



- [33] Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4):794-802.
- [34] Lim KC, Chow PK, Allen JC, et al. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(12):1622-1629.
- [35] Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(8):859-868.
- [36] Dutkowski P, De Rougemont O, Müllhaupt B, et al. Current and future trends in liver transplantation in Europe[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3):802-809.
- [37] Li N, Wu YR, Wu B, et al. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(1):51-59.
- [38] Parks KR, Kuo YH, Davis JM, et al. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(2):109-118.
- [39] Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(1):51-58.
- [40] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(2):300-307.
- [41] Imai K, Beppu T, Chikamoto A, et al. Comparison between hepatic resection and radiofrequency ablation as first-line treatment for solitary small-sized hepatocellular carcinoma of 3 cm or less[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(8):853-864.
- [42] Desiderio J, Trastulli S, Pasquale R, et al. Could radiofrequency ablation replace liver resection for small hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis? A 5-year follow-up[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(1):55-62.
- [43] Elnekave E, Erinjeri JP, Brown KT, et al. Long-Term Outcomes Comparing Surgery to Embolization-Ablation for Treatment of Solitary HCC <7 cm[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9):2881-2886.
- [44] Yan K, Chen MH, Yang W, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors[J]. *Eur J Radiol*, 2008, 67(2):336-347.
- [45] Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(2):514-524.
- [46] Liau KH, Ruo L, Shia J, et al. Outcome of partial hepatectomy for large (> 10 cm) hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 104(9):1948-1955.
- [47] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(2):439-474.
- [48] Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(Suppl 19):S119-121.
- [49] Cha CH, Ruo L, Fong Y, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation[J]. *Ann Surg*, 2003, 238(3):315-321.
- [50] Schwartz M. Liver transplantation: the preferred treatment for early hepatocellular carcinoma in the setting of cirrhosis?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2):548-552.
- [51] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(1):51-58.
- [52] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(2):200-207.
- [53] Nagasue N, Uchida M, Makino Y, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 1993, 105(2):488-494.
- [54] Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 1994, 106(6):1618-1624.
- [55] Adachi E, Maeda T, Matsumata T, et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 1995, 108(3):768-775.
- [56] 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.
- [57] Sala M, Fuster J, Llovet JM, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(10):1294-1300.
- [58] Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4):899-906.
- [59] Chan AC, Chan SC, Chok KS, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation?[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(4):411-419.
- [60] Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2003, 238(6):885-892.
- [61] Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience[J]. *Am J Transplant*,

- 2008, 8(6):1177-1185.
- [62] Hu Z, Wang W, Li Z, et al. Recipient outcomes of salvage liver transplantation versus primary liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(11):1316-1323.
- [63] Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy?[J]. *Ann Surg*, 2003, 238(4):508-518.
- [64] Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power[J]. *Hepatology*, 1998, 27(6):1572-1577.
- [65] Llovet JM, Fuster J, Bruix J, et al. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(2 Suppl 1):S115-120.
- [66] Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(4):617-625.
- [67] Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3):819-827.
- [68] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation[J]. *Gut*, 2002, 50(1):123-128.
- [69] Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, et al. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(11):2644-2650.
- [70] Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(5):900-909.
- [71] Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(6):1416-1421.
- [72] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(9):765-774.
- [73] Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy[J]. *Liver Transpl*, 2003, 9(7):684-692.
- [74] Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(3):262-278.
- [75] Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(6):1601-1608.
- [76] Grant RC, Sandhu L, Dixon PR, et al. Living vs. deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(1):140-147.
- [77] Cherqui D, Laurent A, Tayar C, et al. Laparoscopic liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: midterm results and perspectives[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(4):499-506.
- [78] Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5):831-841.
- [79] Chen HY, Juan CC, Ker CG. Laparoscopic liver surgery for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(3):800-806.
- [80] Tranchart H, Di Giuro G, Lainas P, et al. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(5):1170-1176.
- [81] Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(1):36-43.
- [82] Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5):825-830.
- [83] Ji WB, Wang HG, Zhao ZM, et al. Robotic-assisted laparoscopic anatomic hepatectomy in China: initial experience[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(2):342-348.
- [84] Giulianotti PC, Coratti A, Sbrana F, et al. Robotic liver surgery: results for 70 resections[J]. *Surgery*, 2011, 149(1):29-39.
- [85] Yu HY, Friedlander DF, Patel S, et al. The current status of robotic oncologic surgery[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1):45-56.
- [86] Nathan H, Bridges JF, Schulick RD, et al. Understanding surgical decision making in early hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6):619-625.

( 本文翻译 金丽明 )

[ 该文原载于 *Chin Clin Oncol*, 2013, 2(4):35.]

本文引用格式: Konstantinidis IT, Fong Y. 肝癌在当今时代: 移植、消融、开放手术或微创手术? —— 多学科的个性化决定[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7):920-927. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002

**Cite this article as:** Konstantinidis IT, Fong Y. Hepatocellular carcinoma in the modern era: transplantation, ablation, open surgery or minimally invasive surgery?—A multidisciplinary personalized decision[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(7):920-927. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002