

# 原发性肝癌综合治疗新进展

樊嘉 王征



**作者简介:** 樊嘉, 医学博士, 教授, 博士生导师, 享受国务院特殊津贴专家。现任复旦大学附属中山医院副院长、肝外科主任、肝癌研究所常务副所长。中华医学会肿瘤分会候任主任委员、中国抗癌协会肝癌专业委员会主任委员。长期致力于肝肿瘤外科临床诊疗、基础研究及教学工作。完成各类复杂肝癌切除手术 7000 余例, 成功实施肝移植 1000 余例。近 5 年承担国家及省部级课题 16 项, 以第一作者或通信作者共发表 SCI 论文 88 篇, 其中包括《J Clin Oncol》《Gastroenterology》《Hepatology》等权威杂志。作为第一完成人获国家科技进步二等奖 2 项、上海市科技进步一等奖 2 项。曾荣获“全国先进工作者”、“卫生部有突出贡献中青年专家”、“上海市科技精英”等多项荣誉称号。

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2013.02.001

原发性肝癌(以下简称肝癌)是中国第二位肿瘤杀手, 每年有 30 余万人死于肝癌, 占全世界肝癌死亡总数的 55%。由于 90% 的肝癌患者伴有不同程度的肝炎、肝硬化, 手术切除率不足 20%。肝癌局部治疗由于本身的局限性, 很难保证治疗的彻底性。肝移植能同时切除肝癌及其发生癌变的土壤(即硬化的肝脏), 具有一定的治疗优势, 但由于肝源的限制, 仅有部分患者从中受益。鉴于肝癌病情的复杂性, 各种治疗手段的局限性, 综合各种手段治疗肝癌已成为共识。依据近年来对肝癌认识的一些重要进展及一些随机对照试验和荟萃分析结果, 2011 年卫生部颁布了“原发性肝癌诊疗规范”, 本文将结合规范, 讨论肝癌的多学科综合治疗。

## 1 根治性治疗手段在肝癌综合治疗模式中的作用

### 1.1 手术切除

手术切除仍然是目前肝癌最主要的治疗手段, 是早期肝癌患者的首选治疗措施(5 年生存率为 60%~70%)。术前合理选择患者, 配合术前肝功能的准确评估(Child-Pugh 分级、ICG 15 或肝静脉压力梯度), 超声刀、区域性肝血流阻断等手术技术的改进以及术后管理支持的优化, 使大多数治疗中心的围手术期死亡率已控制在 1%~5%, 一些中心报告的围手术期死亡率甚至已降至 0。

然而, 肝癌术后总体的 5 年复发率高达 70%, 复发原因包括肝内转移(真实的复发)或肝内新发肿瘤的出现。如何进一步降低术后肿瘤的转移复发率是进一步提高肝癌手术疗效的关键。初步研究<sup>[1]</sup>表明, 术后化学治疗栓塞仅对有残癌风险(肿瘤直径 > 5 cm、多发结节、血管侵犯)的患者有效。过继性免疫疗法(白细胞介素-2 和 CD3 抗体活化的淋巴细胞)可降低切除术后的首次复发率(治疗组 3 年复发率为 33%, 而对照组为 48%)。干扰素在部分随机对照试验研究中表现出一定的正面作用, 包括手术或经皮消融术后的患者。中山医院肝癌研究所的研究<sup>[2]</sup>表明, 干扰素- $\alpha$  能延迟术后肿瘤的复发, 特别是对于肿瘤组织 miR-26 低表达的患者。此外, 患者术后应作肝炎病毒载量(HBV DNA/HCV RNA)检查; 如有指征, 应进行抗病毒治疗, 以减少肝癌再发的风险。

### 1.2 肝移植

肝移植治疗肝癌的最佳适应证为 Milan 标准, 也有一些扩大标准如“上海复旦标准”等<sup>[3]</sup>, 目前在中国尚无统一标准, 有待于规范的多中心协作研究支持和证明, 从而获得高级别的循证医学证据达到公认和统一。由于肝源的缺乏, 等待时间的延长导致候选患者的退出率达 20%。大多数研究中心都会在等待供肝期间给予辅助治疗以延缓肿瘤进展。对等待肝移植患者术前进行新辅助治疗的研究表

明,射频消融可获得最高的完全坏死率(12%~55%),而化学治疗栓塞仅为22%~29%,不过这些治疗对于等待移植过程中的退出率、复发率及生存时间的影响仍不确定。对于降期处理方面,目前尚无随机对照试验或大型病例对照研究的数据,还需通过临床研究对降期处理进行评估。移植术后的辅助性化疗及换用抗肿瘤特性的免疫抑制剂雷帕霉素等措施的价值<sup>[4]</sup>,目前仅通过一些非随机对照研究得到评估。

肝移植和肝切除如何选择,目前尚无统一的标准。2011年版卫生部“原发性肝癌诊疗规范”建议:对于局限性肝癌,如果患者不伴有肝硬化,则应首选肝切除;如果合并肝硬化,肝功能失代偿(Child-Pugh C级),且符合移植条件,应首选肝移植;对于可切除的局限性肝癌且肝功能代偿良好(Child-Pugh A级),根据具体情况综合评价,制定治疗方案。

### 1.3 局部消融治疗

局部消融治疗主要包括射频消融(RFA)、微波消融(MWA)、冷冻治疗(cryoablation)、高功率超声聚焦消融(HIFU)以及无水乙醇注射治疗(PEI)。数项临床前瞻性随机对照和回顾性比较研究的结果均显示,局部消融治疗(主要是RFA与MWA)可获得与手术切除治疗小肝癌相近的远期生存疗效;但两者相比,外科手术切除的优势是积累的经验丰富、普及率高和复发率低,而经皮局部消融治疗的优势是并发症发生率低、恢复快和住院时间短。就治疗效果而言,有两项随机对照研究显示,消融治疗和手术切除者的生存率无明显差别,但在无瘤生存期(DFS)及复发率上,手术切除更具优势。

目前,外科治疗仍是小肝癌治疗的首选,对于同时满足局部手术治疗和消融治疗指征的 $\leq 5$  cm肝癌,在有条件时还是进行手术治疗,局部消融可作为手术切除之外的另一种治疗选择。对于肝脏深部或中央型 $\leq 3$  cm的肝癌,局部消融可以达到手术切除疗效,获得微创下根治性消融,可优先选择;对于3~5 cm的肝癌,通过选择适宜的仪器针具、掌握合理的消融技术和积累一定的治疗经验等,可以提高治疗效果。对于大肝癌( $> 5$  cm),是否可以多位点或分次消融、或开腹、或腹腔镜下消融治疗,目前缺乏循证医学证据资料可供参考,因此不宜推荐。

## 2 非根治性治疗手段在肝癌综合治疗模式中的作用

### 2.1 肝动脉介入治疗

肝动脉介入治疗是无法手术切除肝癌患者最常

用的主要治疗方法,尤其是对于多发及血供丰富的肿瘤,肝动脉介入治疗可以获得15%~55%的部分缓解率,并可以明显延缓肿瘤进展。荟萃分析发现,肝动脉化学治疗栓塞术较保守治疗更利于延长患者的生存<sup>[5]</sup>。但肝动脉化学治疗栓塞术后残癌的存在,局部缺氧致残癌细胞和血管内皮细胞的增殖,以及激活HBV病毒的复制等是其不容忽视的问题,也是其必须与其他治疗联合应用的依据。肝动脉化学治疗栓塞术联合二次手术切除、肝动脉化学治疗栓塞术联合射频消融等局部治疗、肝动脉化学治疗栓塞术联合胸腺肽都被证实能显著延长患者的生存。

### 2.2 系统治疗

新型多分子靶向药物索拉非尼作为首个可以延长肝癌患者生存时间的系统性治疗药物,已经通过FDA和SFDA的批准,成为晚期肝癌治疗的新标准<sup>[6]</sup>。未来的研究无疑将继续探索索拉非尼在根治性治疗(包括切除术、肝移植术或局部消融术等)后预防转移复发的辅助治疗作用,或联合肝动脉化学治疗栓塞术治疗不能手术的肝癌患者,以及联合其他分子靶向药物治疗晚期肝癌患者的意义。

国内研究表明,三氧化二砷、奥沙利铂等对肝癌细胞具有一定的敏感性,但仍需进一步的证据支持。

### 2.3 放射治疗

放射治疗是恶性肿瘤治疗的三大基本手段之一,但在20世纪90年代以前,由于放射治疗效果较差,且对肝脏损伤较大,因此肝癌患者较少接受放射治疗。20世纪90年代中期之后,随着现代放射治疗技术三维适形放射治疗(3DCRT)和调强适形放射治疗(IMRT)等逐渐成熟,为放射治疗在肝癌治疗中的应用提供了新的机会,特别是针对肝外的转移病灶,如肝癌伴淋巴结转移、肾上腺转移、骨转移等<sup>[7,8]</sup>。

### 2.4 中医药治疗

目前认为中医药有助于减少放射治疗、化学治疗的毒性,改善肝癌相关症状和生活质量,可能延长生存期,可以作为肝癌治疗的辅助手段。

### 2.5 其他治疗

在肝癌的治疗过程中,应该统筹考虑,加强支持对症治疗,包括镇痛、保护肝功能、利胆、纠正贫血、改善营养状况、纠正低蛋白血症、控制腹水以及防治消化道出血等并发症。这些支持治疗措施对于减轻痛苦、改善患者生活质量和保证抗肿瘤效果十分重要。

18 朱世能. 肝胆肿瘤诊断外科病理学. 上海: 上海科技教育出版社, 2002.

19 Xie L, Jessurun J, Manivel JC, et al. Hepatic epithelioid angiomyolipoma with trabecular growth pattern: a mimic of hepatocellular carcinoma on fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40: 639-650.

20 Folpe AL, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament/ligamentum teres: a novel member of the perivascular epithelioid clear cell family of tumors with a predilection for children and young adults. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24: 1239-1246.

21 Makhlof HR, Remotti HE, Ishak KG. Expression of KIT (CD117) in angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26:

493-497.

22 Wang Z, Gong Q, Fan Q. Expression of E-cadherin in angiomy-olipoma. *Hum Pathol*, 2012, 43: 2348-2353.

23 Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29: 1558-1575.

24 Vagefi PA, Eilers H, Hiniker A, et al. Liver transplantation for giant hepatic angiomyolipoma. *Liver Transpl*, 2011, 17: 985-986.

(收稿日期:2012-10-22)

(本文编辑:周骏)

(上接第74页)

### 3 结论

针对肝癌的治疗手段很多,除了要考虑肿瘤的因素,还要考虑机体及肝脏的因素,兼顾社会经济因素,权衡利弊、合理应用各种治疗手段,优化各种治疗手段在每例肝癌综合治疗中的前后顺序,最终达到改善肝癌患者生存质量,延长生存时间的目的。深入的随机对照研究则是获得上述结果的直接依据。

### 参 考 文 献

1 Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, et al. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 2791-2794.

2 Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1437-1447.

3 Fan J, Yang GS, Fu ZR, et al. Liver transplantation outcomes in 1, 078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center

experience in Shanghai, China. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135: 1403-1412.

4 Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. *Transplant Proc*, 2008, 40: 3548-3553.

5 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003, 37: 429-442.

6 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.

7 Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Consideration of role of radiotherapy for lymph node metastases in patients with HCC: retrospective analysis for prognostic factors from 125 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63: 1067-1076.

8 Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Radiation therapy for adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 2005, 35: 61-67.

(收稿日期:2013-03-05)

(本文编辑:林磊)

(上接第77页)

22 Murugan RS, Vinothini G, Hara Y, et al. Black tea polyphenols target matrix metalloproteinases, RECK, proangiogenic molecules and histone deacetylase in a rat hepatocarcinogenesis model. *Anticancer Res*, 2009, 29: 2301-2305.

23 Dykxhoorn DM, Chowdhury D, Lieberman J. RNA interference and cancer: endogenous pathways and therapeutic approaches. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 615: 299-329.

24 Oliva J, Bardag-Gorce F, French BA, et al. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87: 12-19.

25 Wang B, Hsu SH, Majumder S, et al. TGFβ mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepato carcinogenesis by targeting TIMP3. *Oncogene*, 2010, 29:

1787-1797.

26 Pineau P, Volinia S, McJunkin K, et al. miR-221 overexpression contributes to liver Tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 264-269.

27 Beer S, Bellovin DI, Lee JS, et al. Low-level shRNA cytotoxicity can contribute to MYC-induced hepatocellular carcinoma in adult mice. *Mol Ther*, 2010, 18: 161-170.

28 Segat L, Milanese M, Pirulli D, et al. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) gene polymorphism association with hepatocellular carcinoma in Italian patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: 1840-1846.

(收稿日期:2012-04-05)

(本文编辑:周骏)