

原发性肝癌的内科治疗现状

Present Status of Medical Treatment for Hepatocellular Carcinoma

CHEN Shao-jun, HUANG Hai-xing, LI Gui-sheng

陈绍俊 综述, 黄海欣、李桂生 审校

(广西医科大学第四附属医院, 广西 柳州 545005)

摘要: 原发性肝癌治疗上采用以手术为主的综合治疗, 但术后复发率高, 且大多数患者发现时已属中晚期。全文就原发性肝癌的内科治疗现状作一综述。

关键词: 肝癌; 内科治疗

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)02-0115-05

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国常见恶性肿瘤之一, 占全国肿瘤相关死亡第三位^[1]。其主要致病因素包括慢性乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素及长期饮酒等。HCC 最有效的根治方法为手术切除^[2], 但 80% 的病例发现时已属中晚期, 且由于多数合并肝硬化, 往往伴有肝功能异常, 无法接受根治性手术。非手术内科治疗包括肝动脉化疗栓塞术 (TACE)、超声或 CT 引导下瘤内注射无水乙醇/乙酸、超声或 CT 引导下经皮射频消融、微波固化、激光热疗、高强度聚焦超声、液氮冷冻、放射治疗等局部治疗及分子靶向、基因、免疫、系统化疗等全身治疗。本文就原发性肝癌的内科治疗现状及进展作一综述。

1 局部治疗

1.1 肝动脉栓塞化疗术 (TACE)

TACE 为中晚期肝癌重要的治疗手段, 但 TACE 治疗的 5 年生存率为 5%~15%, 多次反复及超选择到肿瘤滋养血管是提高 TACE 疗效的关键。对于小肝癌患者, 行超选肝段或亚段 TACE 可以提高疗效, 大量碘化油灌注于载瘤肝段, 可达到内科性肝段切除效果。

收稿日期: 2012-07-09; 修回日期: 2012-12-04

基金项目: 广西科技厅重大项目 (桂科攻 10124001B-7)

E-mail: chenshaojun388@163.com

门静脉癌栓是 TACE 的禁忌证, 但近年研究发现, 多数门静脉癌栓患者门静脉周围有侧支循环建立, 若条件允许, 也可进行积极的 TACE 治疗。如血管造影发现门静脉癌栓系肝动脉供血, 采用微导管行肝动脉选择性插管 TACE, 可使癌栓缩小甚至消失。

此外, HCC 合并黄疸的患者不在少数, 以往将 HCC 患者血清总胆红素 >40mmol/L 列为介入治疗的相对禁忌证。合并黄疸的 HCC 患者, 因肝功能差, 难以耐受 TACE 所造成的肝损害, 不少研究者采用小剂量化疗栓塞, 连续行 3~4 个疗程, 可显著降低介入治疗的肝损害, 并使肿瘤得到有效控制。

1.2 化学消融治疗

主要有经皮肝穿刺瘤内无水酒精消融术 (PEI) 及经皮瘤内醋酸消融治疗 (PAI) 两种。

B 超引导下的 PEI 治疗也是 HCC 较为常用的非手术治疗方法, 它是利用无水酒精的蛋白凝固作用, 直接作用于肿瘤细胞, 使其变性、坏死, 适用于肿瘤直径 <3cm 且肝内转移结节较少的患者。但无水酒精的弥散能力有限, 对于体积较大非均质肿瘤往往难以彻底杀灭且需要多次注射治疗。PEI 对于门静脉癌栓的 HCC 治疗具有一定的价值。

TACE/TAE (经皮穿刺肝动脉栓塞治疗) 联合 PEI 是前几年临床上使用较多的治疗方法。肝癌组织血供减少, 质地变软, 体积缩小, 间隔破坏, 内压降

低,可注射较大剂量的无水酒精,并易于均匀扩散。而且,行 TAE 或 TACE 后肝癌组织周围形成纤维包裹,有利于延长酒精停留在癌灶内的时间。郭晏等^[2]报道采用 TACE 结合经皮穿刺门静脉癌栓内无水酒精碘化油乳液注射术治疗合并门静脉癌栓患者 25 例,取得良好疗效。

醋酸是一种比无水乙醇更强烈、更广泛的能杀死肿瘤坏死组织的物质,由于其 pH 值较低,在瘤内分布广泛、均匀,能杀死残存细胞,更易引起肝癌的内纤维隔膜结节渗透,而且一次性注射较大剂量也不会引起严重的不良反应,更优于无水乙醇的治疗,50%的醋酸治疗效果最理想。

1.3 高温消融治疗

高温消融治疗包括微波消融术(PMCT)、射频消融术(RF)、激光消融术(LTA)及高能聚焦超声疗法(HIFU)。

PMCT 是在 CT 或超声引导下,导引针经皮向肿瘤穿刺,电极针通过导引针插入肝癌组织内,加热肿瘤组织,使其凝固坏死。微波对生物组织加热属于内源性加热,微波固化后破坏主病灶,治疗区及外周血细胞免疫功能得到明显改善,对于改善中晚期肝癌患者的症状、延长生命以及提高生活质量有重要意义。Shiina 等^[3,4]治疗了 122 例 HCC 患者,其 1、3、5 年的生存率分别为 90%、87%、68%。

RF 在临床上的应用始于 20 世纪 90 年代,随着仪器性能的改进,治疗效果得以提高,近年逐渐得以普及。RFA 的作用机制是在超声引导下把绝缘电极针经皮插入肝癌组织,内置可伞状展开的数根细电极针,通过高频电流引起离子震荡并摩擦产生局部高温(60~1000℃以上),形成球形热凝固灶,使肿瘤坏死。对于小肝癌,尤其是有严重肝硬化或位于肝门区靠近大血管的肝癌,疗效好、损伤小。近年来有学者提出 CEUS(超声造影技术)下行 RFA,其敏感性与 CT、MRI 相似,其优点是有助于对微小肝癌的检出,从而确定肿瘤的实际大小和形态^[5,6]。Livraghi 等^[7]研究比较了 RFA 与手术切除的疗效,显示两者疗效相似,而 RFA 在安全性、操作性以及经济等方面明显优于手术治疗。但对于肿瘤直径>3.5cm 及位置不佳者(肝门部、侵及大血管或紧邻横膈、胃肠等),疗效受一定影响,提示疗效与肿瘤大小和肿瘤分期密切相关^[7-9]。在并发症方面,Kong 等^[10]治疗 255

例肝癌患者,认为术后肝功能衰竭等并发症与 Child-Pugh 分级和手术路径的选择有关,而与患者年龄、肿瘤大小和数量无关。RFA 技术除经皮途径外,也可用于腹腔镜下及开腹手术中。

LTA 的适应证和禁忌证与射频和微波消融相同,作用机制是将光能转变为热能而被组织吸收,使肿瘤局部温度升高、组织汽化甚至炭化。局部热疗可选择性杀伤肿瘤细胞,肿瘤细胞吸收激光能量后发生蛋白质变性坏死和热凝固,而正常细胞不受或极少受损伤。虽然 LTA 具有操作简单、肝组织损伤小、安全可靠等优点,但由于价格较高、费时,目前难以普及应用。

HIFU 又称海扶刀,作为体外非侵入性治疗体内深部肿瘤的局部治疗方法,近年来备受关注。其作用机制是利用超声束的可聚性、穿透性、方向性、可视性等物理特点,将体外低能量超场聚焦于体内肿瘤靶区处,通过产生瞬态高温效应、空化效应、机械效应等,使焦域处肿瘤组织发生凝固性坏死,而周边组织极少受损伤,达到无创“切除”肿瘤的目的。作为肿瘤局部热治疗的一种手段,整个过程为可视和可控的,并可多次治疗,具有无创、安全的特点,也可应用于巨块型肝癌。但其作为一项新的治疗手段,尚存在治疗时间过长、分辨率不足、易受肋骨及胃肠道气体干扰、深部肿瘤效果差等问题。动物实验发现体外 HIFU 不能确保一次性彻底切除肿瘤病灶。因此在治疗方法、超声定位、疗效评估等方面尚需作进一步的探讨。

1.4 冷冻消融治疗

氩氦刀冷冻治疗是用冷冻的方法摧毁肿瘤组织,不会导致过量的肝脏组织被切除。主要采用 B 超、CT 定位引导经皮治疗、腹腔镜引导和术中直视下治疗。具有创伤小、恢复快、疗效较好等优点,正成为肝脏微创外科治疗的一种重要手段。

1.5 放射治疗

传统观点认为肝癌细胞对放射线的敏感性差,而正常肝细胞对放射线的耐受性差,达到治疗剂量时对正常肝细胞具有致命打击。故原发性肝癌(PLC)不适宜放疗。随着放疗设备、计算机技术的发展以及对 PLC 生物学特性认识的加深,放射治疗在 PLC 综合治疗中的作用已日益受到重视。

肝癌放疗分割次数、单次剂量已成为学者们

探讨和关注的热点。曾昭冲^[11]将肝细胞癌的 α/β 值 $>11\text{Gy}$,正常肝细胞为 $1\sim2\text{Gy}$,通过线性二次方模式(LQ模式)计算,低分割放疗对正常组织的损伤重于对肿瘤的杀伤。因此认为肝脏属放射晚反应组织,提高分割剂量会加重对正常肝组织的损伤,对肝细胞癌采用常规分割治疗更合适。但也有学者认为肝脏的容积效应最明显,其损伤与照射体积关系最为密切,大剂量低分割三维适形放疗(3-DCRT)治疗PLC有一定疗效。早期的放疗技术采用全肝大野放疗及全肝移动条野照射使放疗在PLC的治疗中一直处于次要地位,故临床上已不用。但也有报道如李呈祥等^[12]将传统全肝条野照射方法改进后治疗肝癌10例,认为该方法仍为可行的治疗手段。

3-DCRT是肝癌放疗技术的重大进步,其精确定位可使靶区获得高适形度的剂量分布,从而提高靶区量,减少正常组织的照射剂量和不良反应发生。郭守芳等^[13,14]对65例PLC患者行3-DCRT,单次放射剂量为 $3.54\sim7\text{Gy}$,总放射剂量为 $38.8\sim54.86\text{Gy}$,1年、2年、3年生存率分别为67.2%、19.1%和10.3%。认为3-DCRT可使肝组织较好耐受小体积高剂量的放射治疗,能提高PLC患者的生存期,是有效、无创的治疗手段。

束流调强放射治疗(IMRT)与传统放疗和3-DCRT区别在两个方面:一是将照射野分成若干可单独调节剂量强度的小野或笔形、束形,呈不同强度混合剂量分布,而不是给予一个大野均匀的照射剂量;二是IMRT计划应用逆向治疗计划,通过限定所期望得到的最优剂量分布,由计划系统产生最佳剂量分布计划。IMRT可提高 10Gy 的剂量而不增加不良反应的发生。Thomas等^[15]研究显示IMRT在增加肿瘤受照剂量的同时可降低正常组织并发症概率(NTCP)。目前肝癌IMRT的临床应用仅短短数年时间,尚需进行大量临床研究进一步验证。

图像引导放疗(IGRT)是继3-DCRT和IMRT之后又一新的放疗技术,其作用在于解决运动靶区的准确适形治疗问题,如靶区运动和摆位误差等。Fuss等^[16]给21例肝脏肿瘤患者行IMRT,应用立体超声影像系统,通过超声检测肝脏肿瘤附近血管,指导靶区定位,结果表明其缩小了放疗靶区外放范围,提高了放疗剂量。IGRT可减少器官运动和摆位误差,使放疗靶区和危及器官靶区个体化。IGRT在肝脏肿瘤临床

应用中取得了令人鼓舞的结果,但仍需大量前瞻性随机对照研究证明。

随着放疗剂量增加,肿瘤有效率亦有所增加,肝脏和其他系统的并发症也随之增加,但均在耐受范围之内。多变量分析表明,照射剂量是影响有效率的主要因素,肝癌的放疗剂量与局控率、生存率呈正相关^[17]。

2 全身治疗

2.1 系统化疗

世界各国学者对晚期肝癌进行了大量I~III期的临床试验,无论单药或联合用药,有效率普遍偏低,且没有生存获益,同时存在严重毒副反应,且可激活HBV或HCV,导致病毒重新复制。EACH研究是一项亚洲范围开放性、多中心、随机对照的国际III期临床研究,首次证实了系统化疗在不可切除肝癌治疗中获得阳性结果,证实FOLFOX4化疗方案治疗晚期HCC可测量生存收益。与传统化疗药物多柔比星相比,以新一代化疗药物奥沙利铂为重要组成的FOLFOX4方案在客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)方面均具有统计学意义,且安全可靠。在该研究入组的患者中,约半数既往治疗失败的患者。对这部分患者而言他们实际上接受的是二线治疗。这项研究结果表明,随着新一代高效低毒化疗药物的出现,系统化疗领域将呈现前所未有的新局面,并可形成肝癌治疗新规范。系统化疗作为肝癌治疗的一种手段,与分子靶向药物、外科等治疗方法的联合应用是未来的发展方向。

2.2 分子靶向药物治疗

中晚期肝癌的分子靶向治疗是近年来的热点^[18]。目前肝癌的分子靶向治疗发展方向主要有以下几个方面。

针对Raf/MAPK/ERK传导通路的靶向治疗:临床研究结果显示Ras/Raf/Mek/Erk信号传导通路在PLC中通常是上调的,其异常激活与HCC的发生及恶性进展密切相关。Raf/MAPK/ERK信号传导路径中有明显与肿瘤分期呈显著相关性的异常活化现象^[19]。首个主要针对Raf激酶的口服多靶点药索拉非尼(Sorafenib)具有较为广谱的抗肿瘤作用。Sorafenib

不但可阻断肝癌细胞内的 Raf/MAPK/ERK 通路,还可以抑制与促新生血管有关的血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、与肿瘤生长相关的 c-kit、Flt-3 等多种受体^[20],是目前最常用的晚期肝细胞癌靶向治疗药物。

针对血管生成的靶向治疗:在肝癌细胞及其周围的间质中经常发现多种促血管生成因子的过度表达,如血管内皮生长因子(VEGF)、血小板相关生长因子(PDGF)等。肝癌患者血清或肝癌组织中血管内皮抑制素(endostatin)的表达程度与肿瘤血管的新生程度呈负相关。因此,VEGF 及其受体是肝细胞癌的有效治疗靶点。主要代表药物有贝伐单抗、沙利度胺、舒尼替尼。

针对 EGRF 传导通路的靶向治疗:临床试验已证实,HCC 普遍存在表皮生长因子受体(EGFR)的过度表达,这可能与肿瘤进展及预后不良相关^[21]。作用于 EGFR 的分子靶向药物目前包括小分子的化合物(如厄罗替尼、吉非替尼)和大分子的单克隆抗体(如西妥昔单抗)。

未来研究的重点应是不同分子靶向药物之间互相联合应用,如多激酶抑制剂索拉非尼联合抗血管形成药物贝伐单抗或 EGFR 抑制(西妥昔单抗及尼妥珠单抗);或分子靶向药物联合新型细胞毒性化疗药物(如吉西他滨、奥沙利铂及卡培他滨)等。另外,由于个体差异和遗传多态性的存在,应对肿瘤患者实施个体化治疗力求获得最佳的治疗效果。分子靶向治疗的时代才刚刚起步,在这一领域如何选择最佳方案、时机、最小毒性反应和建立恰当的评价体系等还有待研究。

2.3 免疫治疗与基因治疗

针对肝癌的免疫治疗包括非特异性免疫、主动免疫及过继免疫。肝癌肿瘤疫苗和异种重组甲胎蛋白疫苗等其他一系列疫苗可特异性激活靶向肝癌细胞的主动免疫。过继免疫疗法的效应细胞,如淋巴因子激活的杀伤细胞等具有异质性,可杀伤肝癌细胞,为预防复发、改善生存质量提供了新途径。

近年来,随着分子生物学技术的发展,基因治疗成为治疗肝癌的新方法。目前应用的基因有细胞因子基因,抑癌基因(p53 基因)、自杀基因、共刺激分子及 MHC 分子基因。由于肿瘤的发生是多因素、多环节及多步骤的过程,单一基因治疗有局限性,联合基

因治疗越来越受到重视。但也存在不少问题,如何针对肝癌细胞的高选择性靶器官载体等,仍需继续研究。我们相信,随着 HCC 基因谱的确立及分子生物学技术的发展,肝癌的基因治疗会有良好的应用前景。

综合治疗已成为提高肝癌总体疗效的关键,其目的在于发挥各种治疗方法的优点,避免各自的缺点,获得单一治疗方法无法达到的疗效。临床实践表明综合治疗的设计至关重要,系统化疗作为肝癌治疗的一种手段,其与分子靶向药物、外科、介入等治疗方法的联合应用将是未来的发展方向。

参考文献:

- [1] Livraghi T, Makisalo H, Line PD. Treatment options in hepatocellular carcinoma today[J]. Scand J Surg, 2011, 100(1):22-29.
- [2] Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(5):1226-1233.
- [3] Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation[J]. Oncology, 2002, 62(Suppl 1): 64-68.
- [4] Li DQ, Wang H, Mao YX. Clinical applications of ultrasound guided percutaneous microwave coagulation therapy for liver cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2006, 22(5):365-366. [李殿秋, 王辉, 毛永侠. 超声引导下经皮微波固化治疗肝癌的临床应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(5):365-366.]
- [5] Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, et al. Utility of contrast-enhanced Ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4):759-764.
- [6] Frieser M, Kiesel J, Lindner A, et al. Efficacy of contrast enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies [J]. Ultraschall Med, 2011, 32(2): 148-153.
- [7] Livraghi T. Single HCC smaller than 2 cm: surgery or ablation: interventional oncologist's perspective[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4):425-459.
- [8] Kudo M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010[J]. Oncology, 2010, 78(Suppl

- 1) :113-124.
- [9] Liu JG,Wang YJ,Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma :a meta analysis[J].World J Gastroenterol,2010,16(27):3450-3456.
- [10] Kong WT,Zhang WW,Qiu YD,et al .Major complications after radiofrequency ablation for liver tumors:analysis of 255 patients[J].World J Gastroenterol,2009,15(21):2651-2656.
- [11] Zeng SC. Which dose fraction should be taken in radiotherapy of hepatocellular carcinoma [J].Chinese Journal of Radiation Oncology, 2006,15(4):347.[曾昭冲.肝癌放疗应采用何种分割剂量[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(4):347.]
- [12] Li CX,Bo JA,Wang CL,et al.10 cases report: the whole liver split fields in the treatment of liver cancer radiotherapy [J].The Practical Journal of Cancer,2005,20 (4):422-423.[李呈祥,柏建安,王传丽,等.全肝条形野放射治疗肝癌 10 例报告[J].实用癌症杂志,2005,20(4):422-423.]
- [13] Guo SF,Li WH,Ma J,et al.Evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy on 114 patients with primary hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2007,14(4):302-303.[郭守芳,李万湖,马建,等.原发性肝癌三维适形放疗 114 例疗效评价[J].中华肿瘤防治杂志,2007,14(4):302-303.]
- [14] Ju XP,Zhang XQ,Xiao ZP,et al. An analysis on efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy for 65 cases with primary hepatic cancer[J].China Cancer,2007,16(9):735-737.[居小萍,张晓青,肖作平,等.三维适形放射治疗原发性肝癌 65 例疗效分析[J].中国肿瘤,2007,16(9):735-737.]
- [15] Thomas E,Chapet O,Kessler ML,et al.Benefit of using biologic parameters (EUD and NTCP) in IMRT optimization for treatment of intrahepatic tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2005,62(2):571-578.
- [16] Fuss M,Salter BJ,Cavanaugh SX,et al.Daily ultrasound based image-guided targeting for radiotherapy of upper abdominal malignancies [J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2004,59(4):1245-1256.
- [17] Momex F,Girard N,Merie P,et al.Tolerance and efficacy of conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients.Results of the French RTFL phase II trial [J].Cancer Radiother,2005,9(6-7):470-476.
- [18] Nomoto S,Kanda M,Okamura Y,et al.Epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1,EFEMP1,a novel tumor-suppressor gene detected in hepatocellular carcinoma using double combination array analysis[J].Ann Surg Oncol,2010,17(3):923-932.
- [19] Mizuuchi T,Nagayama M,Meguro M,et al.Prognostic impact of surgical complications and preoperative serum hepatocyte growth factor in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy[J]. J Gastrointest Surg,2009,13(2):325-333.
- [20] Chen J,Huang K,Wu J,et al. Survival after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma:a meta-analysis[J].Dig Dis Sci,2011,56(6):1626-1633.
- [21] Breuhahn K,Longerich T,Schirmacher P.Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma[J].Oncogene,2006,25(27):3787-3800.