

# 肝癌肝移植治疗的争论与进展

Debate and Progress in Liver Transplantation in the Treatment for Liver Cancer

ZHOU Ding-hua, JI Wang-ming, WANG Hu-ming

周丁华, 吉王明, 王虎明

(解放军第二炮兵总医院, 北京 100088)

**摘要:**肝癌起病隐匿, 手术切除率低。随着肝癌肿瘤生物学的研究进展和肝移植疗效的提高, 肝移植成为当前肝癌治疗的良好手段。全文总结了在目前肝移植供体匮乏状况下, 肝癌肝移植标准的选择及优化、肝癌活体肝移植、肝癌肝移植术前预处理以及肝癌肝移植术后复发的预防等方面取得的进展。

**关键词:**肝移植; 肝肿瘤; 复发

**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)07-0481-04

原发性肝癌(简称肝癌)是目前全世界第三大常见致死性肿瘤, 也是我国最常见的恶性肿瘤之一。我国的肝癌发病率为 31.7/10 万, 死亡率高达 20.4/10 万<sup>[1]</sup>。尽管肝部分切除被认为是治疗肝癌的首选方法, 但由于肝癌起病隐匿, 且多数患者合并肝硬化, 其总的手术切除率仅 20% 左右, 5 年生存率也不足 50%。自从 1963 年 Starzl 施行第 1 例临床肝移植以来, 肝移植为肝癌治疗提供了新的理念和希望, 也为肝癌治疗方式选择带来了新的思考。本文就肝癌肝移植的选择标准、肝癌活体肝移植评估、肝癌肝移植术前预处理、肝移植术后肿瘤复发和转移预防等方面的研究作一综述, 以期为临床治疗提供一些参考。

## 1 肝癌肝移植的合理性

从理论上讲, 肝移植是治疗肝癌合并肝硬化患者的最佳选择, 但肝癌肝移植的合理性一直备受争议。早年肝移植主要针对肝癌患者, 但由于肝癌肝移植的疗效不佳, 使肝癌从最初作为肝移植的主要适应证, 一度被认为是肝移植的相对禁忌证<sup>[2]</sup>。

随着肝癌肿瘤生物学的研究进展和肝移植疗效的提高, 近年欧美部分移植中心的肝癌受体比例有所上升。研究表明, 肝癌大多合并肝硬化, 硬化肝脏内肝细胞的不典型增生是弥漫存在的, 肝癌生长具

**通讯作者:**周丁华, 副院长, 主任医师, 教授, 博士后; 解放军第二炮兵总医院肝胆胃肠病研究所, 北京市新街口外大街 16 号(100088); E-mail: zhouhd@sina.com。

**收稿日期:** 2012-04-12

有多中心的特点, 同时由于门脉高压的存在和硬化肝脏储备功能不良, 肝切除的范围受到明显限制, 因此肝部分切除术常常不能有效地完全清除肿瘤, 而全部切除病变肝脏的肝移植则更有助于彻底地清除肿瘤和减少复发<sup>[3]</sup>。

肝移植手术技术的成熟和围手术期管理的不断完善使合并有肝硬化的肝癌患者接受肝移植的安全性大大提高。在严格掌握适应证的前提下, 结合围手术期辅助治疗, 肝移植后的长期无瘤存活率也高于肝切除术<sup>[4]</sup>, 这又为肝癌肝移植提供了实践依据。

由于供肝获取的不确定性和延迟性, 一些学者主张对肝功能尚属于代偿范围的肝癌患者可先行肝切除, 如果术后出现肝内肿瘤复发或肝功能衰竭可再行肝移植, 即补救性肝移植或二期肝移植<sup>[5]</sup>。文献报道, 近 80% 的肝切除后肝癌复发者仍适合行肝移植<sup>[6]</sup>; 与一期肝移植相比, 肝切除后补救性肝移植的术中出血量及手术时间未明显增加, 术后生存率也无明显差异, 无瘤生存率接近<sup>[6,7]</sup>。但也有人提出, 肝切除后再进行补救性肝移植的手术死亡率和肿瘤复发率较高, 因此认为, 一期肝移植是早期肝癌的最佳选择<sup>[8]</sup>。

越来越多的学者认为, 肝癌患者在等待肝移植过程中会因肿瘤进展而失去肝移植机会<sup>[9,10]</sup>, 选择肝切除可使相当一部分患者长期不出现肿瘤复发, 部分缓解了供肝短缺的问题, 同时补救性肝移植可以推迟患者使用免疫抑制剂的时间, 减少肝移植相关并发症的发生, 也减轻了患者的经济压力<sup>[11]</sup>。因此,

对于可切除的肝癌患者, 可将肝切除与补救性肝移植有机结合, 而非将两者对立起来, 肝切除后在必要时进行补救性肝移植应作为治疗可切除肝癌的重要策略。

## 2 肝癌肝移植的选择标准

尽管肝癌患者在接受肝移植后能获得一定时间的生存和较好的生活质量, 但目前由于供体短缺, 移植界不得不制定严格的选择标准来保证供体给予那些预后相对较好的早期肝癌患者。国际上较为常用的肝癌肝移植选择标准(Milan 标准): ①单个肿瘤直径 $\leq 5\text{cm}$ ; 或瘤灶数目 $\leq 3$ 个, 且每个直径 $\leq 3\text{cm}$ ; ②无肝内大血管浸润及肝外转移。满足 Milan 标准的肝癌肝移植的长期生存率基本与良性肝病接近, 其 10 年总体生存率超过 70%, Milan 标准已被美国器官分配网络(UNOS)采纳用于分配器官。

随着肝癌肝移植的经验日益成熟, 关于拓展 Milan 标准的争议也愈来愈热<sup>[12]</sup>。赞成扩大 Milan 标准的人认为, 不断增加的肝癌患者需要治疗, 其中一部分患者经肝移植后可长期无瘤生存。另外, 现有标准常强调肿瘤大小和数量, 没有也很难考虑肿瘤的生物学特性。因此, 一些学者主张扩大现有的肝移植标准, 而另一些人则主张添加其他参考指标, 如肿瘤生物学指标, 而不要一味强调肿瘤的大小和数量<sup>[13]</sup>。

美国加州大学旧金山分校(UCSF)的 Yao 等<sup>[14]</sup>提出了 UCSF 标准, 即单个肿瘤直径 $\leq 6.5\text{cm}$  或多发肿瘤 $\leq 3$ 个, 且最大直径 $\leq 4.5\text{cm}$ , 所有肿瘤直径总和 $\leq 8\text{cm}$ , 无肝内大血管侵犯及肝外转移。回顾性研究显示存活率类似 Milan 标准。与 Milan 标准不同, UCSF 标准根据病理检查确定肿瘤大小, 而不是术前影像学检查。大宗病例研究显示, UCSF 标准的 5 年无瘤存活率为 88.5%, 而 Milan 标准为 93.8%<sup>[15]</sup>。

樊嘉等<sup>[16]</sup>提出了“上海复旦标准”, 即单个肿瘤直径 $\leq 9\text{cm}$ , 或多发肿瘤数目 $\leq 3$ 个, 每个肿瘤直径均 $\leq 5\text{cm}$ , 所有肿瘤直径总和 $\leq 9\text{cm}$ ; 无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移。符合此标准的 151 例肝癌患者中, 术后 3 年存活率为 79.8%, 复发率 10.6%, 无瘤存活率 87.6%。“上海复旦标准”扩大了肝癌肝移植适应证的范围, 且并未降低术后总体生存率及无瘤生存率, 可能较 Milan 标准等更符合中国国情。

虽然在 Milan 标准上扩大肝癌肝移植标准的呼声很大, 但也有学者忠告应谨慎行事。美国 UCLA 移植中心 Busuttill 教授认为, 拓展 Milan 标准必然导致供肝进一步短缺。为扩大供体来源, 会增加肝癌活体肝移植数量, 而术前评估很难保证扩大标准后的患者有很高的长期存活率, 同时供体承担着健康受损的风险<sup>[17]</sup>。

## 3 肝癌活体肝移植

当前, 尸体移植供体的短缺限制了肝癌肝移植的发展。活体肝移植特别是成人右叶肝移植的开展, 能使越来越多的肝癌患者受益。与尸体肝移植相比, 活体肝移植能使肝移植来源不受限制, 减少漫长的等待时间, 减少因肿瘤进展退出治疗的可能<sup>[18]</sup>。

然而, 目前对肝功能正常的肝癌患者是否应行活体肝移植, 其合理性仍存在较大争议。有研究表明, 如果合理选择肝癌受体, 活体肝移植不会增加术后肝癌复发的危险, 而供肝体积和肝脏再生也不是肿瘤复发的危险因素<sup>[19]</sup>; 也有人认为活体肝移植的肿瘤复发率有所增高, 生存率稍有下降<sup>[20, 21]</sup>, 其原因可能与小体积移植肝脏的再生和更易发生缺血再灌注损伤有关。因此, 如果肝癌患者行肝切除和活体肝移植治疗的长期生存率相近, 而供体却承担着生命危险, 在伦理上则不能为人接受。目前, 即使在活体肝移植广泛开展的亚洲国家, 超过半数的早期肝癌患者也不选择活体肝移植。

对于超过 Milan 标准和 UCSF 标准的肝癌患者是否应行活体肝移植, 其合理性仍存在较大争议。由于进展期肝癌患者缺乏有效的治疗措施, 尽管应用活体肝移植治疗后预后较差, 但在供体自愿承担肝切除风险的前提下仍不失是一项理性选择。

## 4 肝癌肝移植术前预处理

当肝癌患者决定做肝移植后, 因供肝缺乏或某种血型不能及时得到供体, 须进行术前治疗, 延缓肿瘤生长, 避免因肿瘤生长而从受体中剔除。

肝癌患者肝移植术前常用处理方法包括: 局部酒精注射、射频消融、介入栓塞治疗(TACE)以及近年来兴起的高强度聚焦超声消融治疗(HIFU)。对等待

肝移植患者,肿瘤直径>3cm,射频消融治疗优于酒精注射治疗,因为消融肿瘤较确切,且治疗周期短。Mazzafarro 等<sup>[22]</sup>报道一组系列研究,50 例肝癌患者中 80%符合 Milan 标准,平均等待供肝时间为 9.5 个月,术前行射频消融,结果无人从肝移植候选者中剔除,移植术后 3 年存活率为 83%,复发率 4%。已经证明 TACE 可延长肝癌患者的存活期,但作为肝移植术前治疗,有待进一步评价。现有的病例研究认为,移植术前 TACE 有助于抑制肿瘤生长。Graziadei 等<sup>[23]</sup>比较了 48 例符合 Milan 标准术前行 TACE 的患者,平均等待时间 178 d,无受体丢失,5 年存活率 94%。有文献报道 HIFU 可有效杀灭肝癌细胞,特别是位于特殊部位的肝癌,如门静脉旁、肝尾状叶等处病灶,但目前尚无将 HIFU 应用与肝癌肝移植术前预处理的报道<sup>[24,25]</sup>。

肝癌局部消融和 TACE 风险很小,可有效控制肝癌的发展,特别是等待肝源时间达 3 个月以上,肿瘤直径>3cm 或多发结节者。有学者认为,对于待肝期肝癌患者,特别是超出 Milan 标准的肝癌患者,肝移植前行适当的姑息性治疗是有益的。

## 5 肝癌肝移植术后复发的预防

为预防肝癌肝移植术后复发,手术方式多采用经典原位肝移植术式,该术式有助于完整切除腔静脉、后腹膜淋巴组织。术中应严格遵循无瘤原则:位于肝表面的肿瘤,开腹后应注意保护创面。操作轻柔,避免过度挤压肿瘤及反复搬动肝脏。肝脏表面肿瘤,特别是伴有破裂者,应适当用纱布包裹肿瘤。肿瘤粘连周围脏器,如膈肌、大网膜和胃肠等,应切除部分粘连组织或用电刀或氩气刀烧灼受侵创面。可预先结扎一侧门静脉分支或门静脉主支。手术结束前蒸馏水冲洗创面和切口。

理论上,肝移植已经将肿瘤生长的肝脏整体移除,预防肝癌肝移植术后复发只需最大限度地抑制和清除体内可能残存的肿瘤细胞则可。虽然许多中心开展了肝癌肝移植围手术期化疗,但仍然缺乏大样本随机对照研究。有研究表明,联合应用 5-Fu、阿霉素和顺铂治疗 25 例患者,对比以往病例,可改善 3 年存活率<sup>[26]</sup>。Bassanello 等<sup>[27]</sup>用 5-Fu、卡铂治疗移植患者 21 例,与 27 例未经化疗者比较,总体上差

异无显著性。另一组病例对照研究认为化疗有效,但对照组中有一些晚期患者,如淋巴结转移,远处转移或血管侵犯。

索拉菲尼作为新型分子靶向药物在治疗晚期肝癌的有效性经大型随机对照临床实验得到证实,其在肝移植术后治疗肿瘤复发方面的研究也已被初步尝试。Kim 等<sup>[28]</sup>总结 9 例肝移植术后复发者服用索拉菲尼治疗,最长服药时间 17.8 个月,反应良好。Valdivieso 等<sup>[20]</sup>在 5 例肝移植术后复发者中使用索拉菲尼,平均生存时间达到 18.8 个月。但索拉菲尼能否在肝移植术后复发者中长期应用尚需进一步验证。

## 6 展 望

肝癌肝移植经历了近 50 年发展历程,现手术技术日臻完善,术后管理不断成熟,肝癌肝移植的预后大为改观<sup>[29]</sup>。肝移植和肝部分切除、血管介入、病灶消融一样,同样是治疗肝癌的有效手段。在我国移植供体缺乏的形势下,如何合理分配及应用供肝,需建立更完善的制度。因此,严格执行肝移植的选择与应用标准、完善活体或边缘性供肝肝移植技术、不断优化肝癌肝移植术前预处理方式,以及重视肝移植术后肝癌复发转移的预防和治疗,仍是今后不懈努力的方向。

## 参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Alsina AE. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Control*, 2010, 17(2): 83-86.
- [3] Befeler A, Di Bisceglie A. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122 (6): 1609-1619.
- [4] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation [J]. *Ann Surg*, 2002, 235(3): 373-382.
- [5] Bigourdan JM. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation [J]. *Liver Transplant*, 2003, 9(2): 513-520.
- [6] Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. Resection prior to

- liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2003, 238(6): 885–893.
- [7] Kim BW, Park YK, Kim YB, et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection; feasibility of the Milan criteria and operative risk [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10): 3558–3561.
- [8] Adam R, Azoulay D, Castainy 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.
- [9] Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization [J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(3): 449–455.
- [10] Pierie JP, Muzikansky A, Tanabe KK, et al. The outcome of surgical resection versus assignment to the liver transplant waiting list for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(7): 552–560.
- [11] 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.
- [12] Broelsch CE, Firrling A, Malago M. Should we expand the criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma—yes, of course! [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(4): 569–573.
- [13] Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, et al. A multi-center evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma [J]. *Ann Surg*, 2005, 241(4): 622–628.
- [14] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size does not adversely impact survival [J]. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1394–1403.
- [15] Yao F, Kinkhabwala M, LaBerge J, et al. The impact of expansion of conventional tumor criteria and pre-operative loco-regional treatments on survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results from two centers [J]. *Hepatology*, 2003, 8(3): 158.
- [16] 樊嘉, 周俭, 徐泱, 等. 肝癌肝移植适应证的选择: 上海复旦标准 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(18): 1227–1230.
- [17] Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results from multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters [J]. *Ann Surg*, 2002, 235(4): 533–539.
- [18] Gondolessi G, Muñoz L, Matsumoto C, et al. Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation [J]. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(1): 102–107.
- [19] Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. Small-sized liver graft does not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(5): 526–529.
- [20] 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.
- [21] Trotter JF, Adam R, Lo CM, et al. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(10): 1485–1488.
- [22] 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.
- [23] Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9(6): 557–563.
- [24] Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(2): 437–445.
- [25] 毕京鹏, 周丁华, 张建华, 等. 高强度聚焦超声治疗肝癌的疗效观察 [J]. *中国综合临床*, 2012, 28(5): 519–521.
- [26] Bassanello M, Vitale A, Ciarleglio F, et al. Adjuvant chemotherapy for transplanted hepatocellular carcinoma patients: impact on survival or HCV recurrence timing [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(8): 2991–2994.
- [27] De la Revilla NJ, Moreno JM, Rubio E, et al. Usefulness of chemotherapy as prophylaxis of tumor recurrence after liver transplantation in advanced hepatocellular carcinomas [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(5): 1830–1831.
- [28] Kim R, El-Gazzaz G, Tan A, et al. Safety and feasibility of using sorafenib in recurrent hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation [J]. *Oncology*, 2010, 79(1–2): 62–66.
- [29] Valdivieso A, Bustamante J, Gastaca M, et al. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(2): 660–662.