

[13] Chen XC, Wang R, Zhao X, et al. Prophylaxis against carcinogenesis in 3 kinds of unestablished tumor models via IL-12 gene engineered MSCs[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(12): 2434-2441.

[14] Uchibori R, Okada T, Ito T, et al. Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy[J]. Gene Med, 2009, 11(5): 373-381.

[15] Kanehira M, Xin H, Hoshino K, et al. Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Cancer Gene Ther, 2007, 14(11): 894-903.

[16] Stoff-Khalili MA, Rivers AA, Mathis JM, et al. Mesenchymal stem cells as a vehicle for targeted delivery of CRAds to lung metastasis of breast carcinoma[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(2): 157-167.

[17] Loebinger MR, Eddaoudi A, Davies D, et al. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(10): 4134-4142.

[18] Bagley RG, Weber W, Rouleau C, et al. Human mesenchymal stem cells from bone marrow express tumor endothelial and stromal markers[J]. Int J Oncol, 2009, 34(3): 619-627.

[19] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2(2): 141-150.

[20] Honczarenko M, Le Y, Swierkowski M, et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors[J]. Stem Cells, 2006, 24(4): 1030-1041.

[21] Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance[J]. Cancer Sci, 2010, 101(2): 293-299.

(收稿日期: 2012-02-01)

• 综 述 •

原发性肝癌的治疗进展

明 华¹ 综述, 车 平², 王雁飞² 审校

(重庆市合川区人民医院: 1. 普外科; 2. 肝胆外科 401520)

关键词: 肝肿瘤; 肝移植; 肝切除术; 介入治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 12. 026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)12-1466-02

原发性肝癌(HCC)是临床上较为常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率一直都很高。美国癌症协会(ACS)发布的2007~2008年癌症统计分析报告显示,全球HCC发病率和死亡率在恶性肿瘤中分别排第6位和第3位,主要分布在中国和非洲等一些国家和地区^[1]。目前HCC的治疗方法主要包括肝脏手术切除、肝移植、局部治疗(射频消融、介入治疗)等,针对不同患者,综合运用这些技术对提高患者总体生存率有明显效果。本文就上述治疗方式进行综述,为患者个体化治疗提供参考。

1 肝脏手术切除

早期肝癌以手术切除为主疗效明显。有临床随机对照报道,对于早期HCC(单发病灶、直径小于5 cm、无肝内转移和大血管侵犯)患者实施手术切除,5年存活率达74%^[2]。手术切除有以下几点问题:

1.1 肿瘤定位及肝脏功能储备 对于准备行肝脏手术切除肿瘤的患者,术前的检查和评估非常重要,主要包括肿瘤定位和肝脏储备功能评估等。术前通过影像学检查,了解肿瘤大小、部位、有无卫星灶、有无大血管侵犯及癌栓等。通过影像学肝脏三维重建技术,清晰显示肿瘤与肝内血管的关系,并推算出手术切除后余肝体积,为术中切除病灶范围及肿瘤的可切除性提供参考价值,但是国内约80% HCC患者均有不同程度的乙型肝炎后肝硬化,对于这些患者必须考虑肝硬化对剩余肝脏再生能力的影响。孙惠川等^[3]研究表明,对于乙型肝炎后肝硬化的患者,标准化余肝体积(SFLV)必须大于250 mL,余肝体积占标准化全肝比例(SFLVR)必须大于35%。可以手术切除的HCC,必须精确评估肝脏储备功能,预防术后肝衰竭。临床上常用Child-Pugh评分评估肝脏储备功能,但此方法不能准确

地反映肝脏储备功能及肝脏对手术切除范围的耐受度。一般情况下,对肝脏储备功能Child-Pugh A级的患者可耐受50%肝叶切除,Child-Pugh B级患者可耐受25%肝叶切除,Child-Pugh C级是手术禁忌证^[4]。目前常用吲哚菁绿(ICG)清除试验来评估肝脏储备功能。ICG试验可以准确提示肝脏切除的极限,显著降低围术期死亡率和并发症的发病率^[5]。肝脏生化指标检查、氨基比林呼吸试验、氨基酸清除试验也可用于肝脏储备功能的评估^[6]。

1.2 解剖性肝脏切除及肝脏血流控制 肝脏手术切除方式包括非解剖性切除和解剖性切除。非解剖性肝脏切除,不仅切除过多健康肝脏组织,还有可能病灶残留,甚至肝脏切缘阳性率增高,应用术中B超能够准确定位肿瘤及其局部解剖结构,避免损伤重要的血管,还能够发现一些微小病灶^[7]。根据术中B超实施解剖性肝脏切除,不仅提高了手术的准确性,也对肝脏的损伤保持最低。有研究表明,实施解剖性肝脏切除的患者,5年总体存活率和5年无瘤存活率均高于非解剖性肝脏切除^[8]。

肝脏切除手术中减少术中失血和缺血再灌注损伤,可以有效提高术后肝功能恢复。手术中血流控制常采用常温下间歇性肝门阻断方法,阻断时间20 min内,对有明显肝硬化患者,阻断时间应控制在15 min内。肝门阻断方法虽然减少术中失血,但对肝细胞存在缺血再灌注损伤。随着超声刀、TissueLink电刀等特殊器械的出现,实现了在不断断肝血流情况下的“无血切肝”,从而使肝血流阻断的应用在肝脏切除术中逐渐减少。

腹腔镜下肝癌切除术是一项技术要求较高,难度较大的微创外科技术,其创伤小、恢复快^[9]。腹腔镜下肝癌切除术对位于左外叶和右叶前段较小且早期发现的肿瘤患者,通过严格筛

选,不仅可行而且安全性高^[10]。

2 肝脏移植

肝脏移植是治疗 HCC 的另一种方法,HCC 患者进行肝脏移植的金标准常采用 Milan 标准。有文献报道,符合 Milan 标准的 HCC 患者,进行肝脏移植手术后,其疗效与良性终末期肝病肝移植术后疗效无明显差别,5 年存活率达 70%,复发率低于 15%^[11]。有国内学者也提出“杭州标准”,其移植适应证相对 Milan 标准扩大,不仅使更多的患者得到救治,而且其治疗效果和 Milan 标准无明显差别。除了对原发灶大小和数目要求存在差别,各标准均要求无肝外转移、无血管侵犯、无淋巴结转移,因此探索一个更科学、合理的肝脏移植标准将是该领域的研究热点之一。

移植术后免疫抑制剂的应用也是目前的研究热点。HCC 移植术后常用的免疫抑制剂包括:FK506、CsA、MMF 及 Sirolimus 等,如何正确使用这些免疫抑制剂,使其既能抑制移植术后的排斥反应,也能降低肿瘤复发和转移,需要做进一步研究。激素能够促 HCC 的肝内复发和远处转移,并引起较多的不良反应,因此在控制排斥反应的同时移植后宜早期停用胰岛素^[6]。

器官移植所面临的主要问题是器官短缺,肝脏移植同样面临此问题,如何有效利用有限的肝脏来救助患者,哪些患者需要做肝脏移植,哪些患者不需要做肝脏移植,结合患者本人基础疾病、肝脏储备功能、肿瘤生物学特性及可用器官等,进行综合判断后决定是否进行肝移植。

3 局部治疗

HCC 的局部治疗主要包括射频消融(RFA)和介入治疗等,适用于不愿手术、肝癌晚期、肿瘤无法切除及等待肝脏移植患者前期治疗。

RFA 适用于直径小于 4.0 cm 的肝癌,或合并严重肝硬化、肿瘤靠近大血管而不能切除的肝癌。有学者通过随机试验证明,对于肿瘤直径小于 3 cm 的肝癌,RFA 的近期疗效与手术切除后差异无统计学意义($P>0.05$)^[12]。但对于直径大于 5 cm 的肝癌,消融率有限,局部易复发,甚至可能导致通过针道转移,穿刺诱发肝癌破裂出血等。RFA 可以作为移植前的治疗,增加患者获得肝脏移植的机会,而不增加移植手术的难度和术后并发症发病率,也不降低术后长期存活率。目前认为如等待肝脏移植时间大于 6 个月,则建议先行 RFA 治疗控制肿瘤进展,再等待进行肝脏移植。但是 RFA 也存在一些问题,即对于直径大的肝癌不能完全消融,对影像学检查不能发现的病灶无法进行消融。

目前临床上对 HCC 的介入治疗主要采用经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)。TACE 治疗采用了抗肿瘤的化疗药物和放射性碘油,对减少肝脏肿瘤病灶动脉血供作用明显,常用于不能手术切除的肝癌和移植前的治疗。但是介入治疗可能损害肝脏功能,促进肝癌转移扩散,甚至导致患者丧失手术机会^[13]。TACE 联合 RAF 等局部治疗方法,可以提高远期疗效。在药物治疗方面,索拉非尼是一种分子生物靶向治疗

HCC 的药物,其对其不同靶点和信号通路进行干预,从而抑制癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡。

4 总 结

中国慢性乙型肝炎患者较多,每年因此病而导致的 HCC 发病率和死亡率在逐年升高,因此急需制定一套符合中国国情的治 HCC 疗方案。以手术切除为主的治疗方法仍然是 HCC 患者的主要治疗手段,面对临床上遇到的各种特殊情况,综合考虑并应用上述治疗方法和技术,制定出符合个体化的治疗方案,在保证延长生存期的同时,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global cancer facts and figure 2007[M]. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007: 2-3.
- [2] 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.
- [3] 孙惠川, 汤敏, 钦伦秀, 等. 用余肝体积预测半肝切除耐受性的安全标准[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12(6): 366-369.
- [4] 王捷, 唐启斌. 肝切除术中肝切除量的探讨[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(1): 58-60.
- [5] Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005, 12(1): 31-37.
- [6] 窦科峰, 李霄. 原发性肝癌的治疗选择: 切除? 消融? 介入? 移植? [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(8): 633-637.
- [7] Hasegawa K, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Surg Today, 2009, 39(10): 833-843.
- [8] Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg, 2005, 242(2): 252-259.
- [9] Tranchart H, Digiuro G, Lainas P, et al. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma a matched-pair comparative study[J]. Surg Endosc, 2010, 24(5): 1170-1176.
- [10] Bryant R, Laurent A, Tayar C, et al. Laparoscopic liver resection: understanding its role in current practice: the Henri Mondor Hospital experience[J]. Ann Surg, 2009, 250(1): 103-111.
- [11] Shetty K, Timmins K, Brensinger C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma of present selection criteria in predicting outcome[J]. Liver Transpl, 2004, 10(7): 911-918.
- [12] 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.
- [13] Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population[J]. Am J Surg, 2008, 195(6): 829-836.

(收稿日期: 2011-12-28)