

文章编号:1005-6947(2006)07-0484-03

· 述评 ·

# 漫谈原发性肝癌的治疗

张晓华, 周旭宇

(第二军医大学附属长海医院 肝胆外科, 上海 200433)

**关键词:**肝肿瘤/治疗; 综述文献

**中图分类号:**R735.7; R44 **文献标识码:**A

近年,原发性肝癌(以下简称肝癌)在世界范围受到广泛的重视。2004年美国临床肿瘤学会和美国胃肠病学协会联合在旧金山主办“首届原发性肝细胞癌专题讨论会”,其背景是肝癌发病率在美国、日本和欧洲等发达国家有逐年升高的趋势,据信与这些国家的丙肝后肝硬化患者和酗酒者的增多有关。在我国和非洲一些发展中国家,肝癌与乙肝后肝硬化和黄曲霉毒素中毒的关系则较为密切。估计全球每年增加的50多万新肝癌病例中,我国约占45%之多。由于80%以上的肝癌是生长在肝硬化基础上,其发生、发展及治疗的全过程,都受到肝硬化并发症和肝脏储备功能的影响和制约,常常给临床治疗带来诸多困难。现将当前肝癌治疗的一些动向简述于后,以供参考。

## 1 推荐新的临床分期

理想的临床分期要求既简单又实用,既能反映病情发展程度,对预后作出判断,又能指导治疗原则,便于具体操作。统一的临床分期,有利于交流、对比和资料统计。长期以来肝癌虽然已有数种临床分期标准,但至今尚未取得完全一致的认识。1985年Okuda提出按肿瘤占据肝体积的大小(<50%和>50%)及肝脏功能状况等几项指标(有无腹水,血清白蛋白和胆红素水平)分为I,II,III 3期,并把占据<25%肝体积的肿瘤定为小肝癌。我国则规定直径 $\leq 5$  cm者为小肝癌或亚临床肝癌。

随后日本全国肝癌研究组在Okuda方案基础上添加靛青绿(ICG)试验和凝血酶原时间。但上述分期都难以区分早期或进展期的肝癌。1987年国际抗癌联盟(IUCC)制定统一的TNM分期标准,结合肝癌的具体情况,增加了血管浸润和肝外转移项目,突显出肝癌侵犯血管的特性,但缺少肝功能状况,不适用多数非手术治疗的病例,较难推广。有鉴于此,1998年提出“意大利肝癌方案(CLIP)”,该方案根据5项内容:(1)肝功能Child分级;(2)肿瘤大小;(3)病灶数目;(4)有无门静脉癌栓;(5)甲胎蛋白水平。将肝癌分为早、中、晚3期。随后在西班牙巴塞罗那召开的国际会议上,又制定了“巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期”,于1999年公布,此方案共分A,B,C,D 4期,分别代表早期、中期、进展期、晚期。其中A期再分 $A_1, A_2, A_3, A_4$  4个亚期,前3个亚期都是单个直径<5 cm的肝癌,再结合有无门静脉高压和血胆红素水平2个项目,予以判定,其中 $A_1$ 两项均正常, $A_2$ 前项异常(伴门静脉高压), $A_3$ 两项均异常; $A_4$ 为3个肿瘤,直径<3 cm的肝癌。A期肝功能属于Child-Pugh A或B级,A级均为小肝癌,可按实际条件选择肝切除、肝移植或经皮消融(percutaneous ablation)等根治手段。B期为肝癌或多发性结节型肝癌,肝功能为A或B级,此期可作局部化疗栓塞。C期包含有血管癌栓或肝外有转移的病例,肝功能为A或B级,可作局部化疗栓塞或全身用药。凡肝功能为C级,无论肿瘤为何种状况均为D期,此期惟有对症治疗。同年,我国第四届全国肝癌学术会议也提出新的I,II,III 3期方案:I期为 $\leq 5$  cm的小肝癌;IIa期

收稿日期:2005-06-01; 修订日期:2006-01-25。

作者简介:张晓华,男,安徽六安人,第二军医大学附属长海医院教授,主要从事普外和肝胆外科临床方面的研究。

通讯作者:张晓华

为 5 ~ 10 cm 的肝癌; IIb 期为 > 10 cm 的大肝癌; 凡有血管癌栓、淋巴结转移或肝外有转移的病例均列为 III 期。上述这些新分期都有其优点, 也能结合临床实际, 有利于治疗工作。但能否得到统一认识, 仍需经过一定时间的临床实践。

## 2 检出最早期的肝癌

所谓最早期 (very early) 肝癌是指病理学上的原位癌。此种肝癌分化较好, 内含胆管和门静脉支, 结节的边界初步形成, 还不十分清晰, 尚未侵犯临近的组织, 其平均直径仅 1.2 cm, 定为 0 期。最早期肝癌与一般 < 2 cm 的小肝癌作比较, 前者治疗效果较好, 不易复发, 切除后 5 年生存率可达到 89% ~ 93%, 后者 5 年生存率为 71%; 前者经皮消融治疗的 5 年生存率也有 70%, 后者 5 年生存率为 54%。原因在于 < 2 cm 的小肝癌在结节形成过程中已有局部浸润和转移 (约 10% 围绕癌结节有转移, 25% 有显微镜下门静脉浸润)。所幸, 随着影像诊断技术的迅速进展和提高, 结合 AFP 等肿瘤标记物的检测, 及早的检出最早期病变已成为可能。关键在于加强对慢性肝病、肝硬化和乙肝病毒感染的高危人群有计划的定期监视, 由半年缩短为每 4 个月 1 次的检查。常规实时超声检查多能发现此类病变, 必要时加用对比剂可以提高检出率。最早期肝癌主要由门静脉供血, 故肝动脉碘油造影的价值不大。数字减影血管造影 (DSA)、螺旋 CT 和 MRI 扫描加动态增强有利于检出和定性, 必要时需做细针穿刺活检 (FNAB)。有时它与癌前期的腺瘤样增生难以区别, 但从处理原则考虑, 两种病变均应该早期切除做病理检查。

## 3 选用最有效的治疗

手术切除是公认的最有效的根治肝癌方法, 应作为首选。但由于肝癌进展程度不同, 以及肝硬化的存在和肝脏储备功能的差异, 适合作肝切除的患者, 通常还不及 30%。而且切除方式只能按确诊时的具体情况, 选用肝切除的方式。目前, 肝切除术后 5, 10 年生存率分别为 50% ~ 70%, 19.4% ~ 26.4%, 但术后每年约有 25% 的肿瘤复发。全肝切除作原位肝移植术, 既能治愈肝癌, 又能解决肝

硬化, 是肝癌治疗的重大突破性进展, 最适合早期肝癌而肝功能失代偿的患者。肝移植术后 5 年生存率为 67.3%, 5 年无复发生存率为 95.7%。作为微创技术的经皮、经腹腔镜或经剖腹手术行无水酒精注射 (PEI)、射频消融 (RFA)、冷冻、微波、激光、超声等间质消融治疗同样可以破坏、消灭瘤组织, 达到根治的效果, 但治疗后肿瘤复发率较切除治疗为高。PEI 对早期不能切除的肝癌是最佳选择, 日本某些地区仍作为小肝癌的首选治疗。PEI 的优点在于操作方便、安全、费用低廉、并发症少、可重复进行, 最适合 < 3 cm 的肝癌或复发癌。RFA 是另一种使用较多的方法, 其产生的消融范围可达到 4 ~ 5 cm。PEI 与 RFA 相比: 治后肿瘤坏死率, PEI 为 80%, RFA 为 90%; 治后 1, 2 年生存率 (83%, 62% vs 96%, 88%) 和 1, 2 年无复发生存率 (98%, 96% vs 100%, 98%), 均显示 RFA 优于 PEI。但 RFA 的并发症高于 PEI, 约有 8.9%, 故认为经开腹手术作 RFA 较为安全、有效。冷冻治疗初次有效率与 RFA 基本相同, 对 ≤ 5 cm 的肝癌, 5 年生存率约为 24% ~ 35%, 但并发症高于 RFA。微波和激光消融都有一定疗效。目前在选用何种微创技术以及是否联合使用多项消融治疗等问题, 还需大样本较长时间的临床对照观察。

## 4 拓宽手术领域

近年在拓宽手术领域方面主要有: (1) 可根治切除的肝癌, 有明显食道胃底静脉曲张或有明显脾肿大及脾功能亢进, 而病人一般情况较好且肝脏储备功能基本正常, 可考虑同时作脾切除和贲门周围血管断流术或分流术; (2) 由于发现在不符合米兰 (Milan)、加州旧金山大学 (UCSF)、匹兹堡 (Pittsburgh) 肝移植标准的肝癌病例中, 至少有 27% ~ 49% 的患者肿瘤没有复发, 适合作肝移植。因而有适当放宽肝移植标准的倡议, 建议: 单个肿瘤直径 < 7 cm, 3 个肿瘤最大直径 < 5 cm, 5 个肿瘤最大直径 < 3 cm 的肝癌, 无血管癌栓, 均应争取作肝移植; (3) 不能做根治切除的肝癌, 包括肝已有多发肿瘤、门静脉或腔静脉癌栓、胆管癌栓、淋巴结转移、周围脏器受侵犯、和肝外转移等。只要病人的条件允许时, 可以扩大手术范围, 在姑息性肝切除的基

基础上采取以下措施:肝多处肿瘤局限性切除,或切除主瘤,其余肿瘤采用间质消融治疗;取出静脉癌栓或连同该静脉分支一并切除;切开总胆管取出癌栓;清扫转移的肝门淋巴结;连同受侵犯的膈肌和肝周脏器整块切除;切除受侵犯的部分下腔静脉壁后再修补;切除孤立的肝外转移瘤;(4)位于第二、三肝门及尾状叶的肝癌,以往认为是手术的禁区,近来采用改良的全肝血流阻断切肝术、第三肝门解剖切肝术、离体或半离体肝切除术等技术提高了切除率;(5)合并肝硬化的肝癌,为预防手术后肝功能衰竭,采用半肝血流阻断、单纯门静脉阻断、肝段血流阻断、肝缺血预处理的肝门阻断、不阻断下腔静脉的全肝血流阻断等一系列措施,从而保证切肝手术的安全性;(6)不能一期切除的肝癌,通过各种综合治疗措施,使瘤体缩小后,再二期切除。

## 5 加强辅助治疗措施

加强辅助治疗措施的目的在于:(1)巩固手术治疗的效果;(2)预防和治疗肿瘤复发;(3)强化综合治疗的功效。经肝动脉插管化疗栓塞(TACE)是目前应用较多的辅助治疗,其有效率比全身化疗显然为高,分别为14%~72%,0~21%。以往,一般认为TACE仅有近期效果,不能延长患者的生存期。在主要用阿霉素作TACE治疗与保守治疗连续对比观察中发现,TACE的中位生存期和1,2,3年生存期均比保守治疗为高(平均生存期分别为28.7个月 vs 17.9个月;1,2,3年生存期分别为83%,63%,29% vs 63%,27%,17%)。目前,TACE联合治疗的形式较多:如TACE+内外放疗,TACE+

PEI,TACE+RFA,TACE+超声消融、TACE+肝移植等。在应用TACE过程中,还存在以下几个问题:(1)是选用细胞周期非特异性化疗药(阿霉素、顺铂、丝裂霉素等),还是细胞周期特异性化疗药(5-FU、甲氨喋呤等),或其他药物;(2)单独用药还是联合用药;(3)选用何种栓塞物(碘化油、明胶海绵、碘油作化疗药或核素的载体、各种类型的微球等);(4)是否以药物输注装置(DDS)连续用药;(5)是否同时经门静脉插管化疗;(6)是否加用干扰素或白介素等重组的细胞因子作免疫治疗。为预防肝癌复发,术后定期作TACE已成共识,但化疗剂量宜小。需要认识TACE对肝脏可能造成的损害,要谨防治疗带来的肝功能衰竭,因此强调应严格掌握指征。维A酸(Retinoids)作为一种化学防癌剂,证明可抑制大鼠肝癌的发生,临床试用初步认为有降低术后复发作用。另有报道LAK细胞作过继免疫治疗有预防复发作用。有关激素(如三苯氧氨或抗雄激素药物)或免疫疗法的报道,均未显示有抗肿瘤和改善生存期的效果。

诚然,肝癌的外科治疗进展较快,但还有众多不适合外科治疗的患者需要治疗和帮助。我们除应继续加强肝癌的基础研究外,必须与包括肿瘤科、消化内科、放射诊断和介入科、放射治疗科、中医肿瘤科、病理科、防保科等有关科室真诚合作,协同攻关。充分利用我国大量的临床资料,特别是肝切除和肝移植前后各种治疗手段对肿瘤发挥作用的影像和病理资料,科学地、有计划地进行随机对照研究,做好随访观察工作,为肝癌的治疗作出更多的成绩。

## 本刊2006年下半年各期重点内容安排

本刊2006年下半年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

第7期	肝脏外科	第10期	乳腺、甲状腺外科
第8期	腔镜外科	第11期	胰腺外科
第9期	胃肠外科	第12期	血管外科及其他