

· 继续教育 ·

原发性肝细胞癌复发及其预防

徐克成*

(广州复大肿瘤医院, 广东 510300)

关键词 原发性肝细胞癌; 复发; 预防

中图分类号 R735.7

原发性肝细胞癌(肝癌)无论是接受手术根治性切除,或是接受局部消融术治疗,术后复发均是最大的问题^[1]。肝癌根治性切除后 5 年复发率为 32.5%~61.5%, 无病生存率为 16.0%~38.6%^[2]。意大利一组 67 例代偿性肝硬化合并直径小于或等于 5 cm 肝癌射频消融后 12、24 和 30 月局部复发率分别为 22%、38%和 44%^[3]。我院自 2000 年起应用氩氦冷冻消融共治疗肝癌 567 例,对其中 165 例已随访 3 年,迄今仍生存者 76 例,在死亡的 89 例中,68 例死于癌肿复发,复发率 41.2%(68/165)^[4]。

1 肝癌的复发

肝癌复发有两个来源,一是原先切除或消融肝癌的播散,属肝癌转移,二是新的癌灶生长出来,属肝癌多中心生长。一般在肝硬化背景下发生的肝癌常为多中心发生,而无肝硬化基础者常为单中心发生。近年来由于肝移植的开展,发现切除的肝脏内常存在自肝硬化至肝癌各个时期的改变,包括肝硬化结节、增生、不典型增生和分化良好肝癌,因此认为多数肝癌是多中心生长,复发乃是另外新生的病灶。在病理上小的、分化好的、不伴血管和包膜侵犯的多发结节,或原发灶与复发灶均为分化良好者,或复发灶周边含有不典型增生结节,常为多中心生长型复发。有学者估计 50%的肝癌在早期已经有多中心发生,根治性手术切除后远期出现的复发常为多中心生长所致。我院氩氦消融治疗后复发的肝癌病例中,15.9%复发起于原冷消融处,其余均为异位生长^[4]。预防肝癌复发是患者获得长期生存的关键。

2 肝癌复发的预防

2.1 治疗前预防

2.1.1 治疗方法的选择:小肝癌,尤其是小于 3cm 的肝癌,手术切除是第一选择;先冷冻后切除(冷冻肝切除)可减少术中癌细胞的播散,降低术后复发率。一组 84 例肝癌患者,肿瘤大小 1.5~8cm,冷冻切除后 1、3 和 5 年复发率分别为 15.1%、30.1%和 39%,而未作冷冻单作肝切除者 5 年复发率达 55.3%^[5]。

对有肝硬化背景,不能除外微小或隐匿性多中心癌生长患者,宜作肝移植。美国 Island 等^[6]报告 1983~2003 年共 92 例肝癌接受肝移植, I 期患者占 26.1%, IIa 期占 42.4%, IIb 期 23.9%, III 期 7.6%。5 年生存率 50.0%, 10 年生存率 31.5%, 15 年生存率 27.2%。近 5 年来他们将移植对象限于早期患者, 5 年生存率增加至 69%, 复发率仅 13%。

近年来发现,在超声或 CT 引导下,经皮局部消融治疗效果相当或优于手术切除^[7]。国内学者随访一组 112 例小肝癌接受经皮射频消融(47 例)或手术切除(65 例), 1、2 和 3 年复发率在射频组分别为 8.5%、19.1%和 23.4%, 切除组分别为 10.7%、18.4%和 24.6%, 两组差异无显著性^[8]。

肝癌冷消融治疗后复发率可能低于手术切除。大鼠孤立性肝肿瘤冷消融治疗后生存率较之切除为高^[9]。Allen 等^[10]将实验性肝癌大鼠分为 2 组, 分别作肿瘤部分肝切除(切除 30%)和冷消融。2 周后脾内注入肝癌细胞悬液。3 周后处死动物,发现冷冻组肝内肿瘤数明显低于肝部分切除组。有研究发现部分肝切除后,肝生成一系列能促进残存肝肿瘤生长的因子,尤其是碱性纤维生长因子(FGF-basic)增加^[11],而

* [作者简介] 徐克成,男,生于 1940 年,汉族,江苏省如东县人,广州复大肿瘤医院院长。现任中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组和胰腺病学组成员,广东医学会消化病学会副主任委员,深圳医学会消化病和内境学会主任委员,中国中西医结合学会消化病学会副主任委员兼全国肝病研究协作组常务副组长和肿瘤研究协作组组长。南通大学客座教授和南方医科大学(原第一军医大学)兼职教授,《世界华人消化杂志》、《胃肠病学和肝病杂志》、《现代消化病和介入诊疗》和《中国交通医学杂志》副主编,《中华消化杂志》、《中华肝脏病杂志》、《中国实用内科杂志》、《胃肠病学》等杂志编委。主编《消化病现代治疗》、《实用消化病诊疗学》、《肝纤维化基础和临床》,参加编写《肝脏病学》、《现代肝脏病学》、《中西医结合消化病学》等 20 余部。在国内外发表论文 100 余篇,先后获省、部科研成果奖 14 次,其中“GGT-诊断肝癌”获江苏省科技成果 2 等奖。

冷消融不会促进这种因子的生成^[10], 这可能是肿瘤复发较少的原因。冷消融后留下的冷冻肿瘤组织可作为抗原, 刺激肿瘤免疫产生。在冷冻组织周围常有明显炎症反应, 主要是淋巴细胞, 提示存在抗瘤细胞的免疫反应^[12]。如果以上研究得到进一步证明, 则对于即使可以切除的肝癌, 冷消融效果不一定亚于手术切除, 而对于‘不能切除或估计切除效果不好’的肝癌, 冷消融疗法不失为一种很好的选择。

2.1.2 根治性切除或消融的范围: 多数学者认为肝癌根治性切除的切缘应在癌灶周围 1cm 以外, 并经病理检查证明切缘无残癌。在局部消融治疗时, 无论是应用冷冻抑或射频消融, 其范围均应超过肿瘤边缘至少 1cm。为了防止肿瘤复发, 有主张联合应用冷消融和经皮酒精注射 (PEIT), 当冷消融破坏绝大部分肿瘤组织后, 在肿瘤的周边部给予 PEIT, 以破坏残存的瘤组织^[13]。我们对 36 例瘤块直径大于 6cm 的患者, 在冷消融后 1~2 周给予 PEIT 治疗。1 年后 17 例肝内癌复发, 但仅有 3 例复发位于原先冷冻部位, 显然与这种联合治疗有一定关系^[14]。

2.1.3 术前肝动脉插管栓塞化疗 (TACE): 对根治性切除前作 TACE 的价值尚有争议, 有学者认为可使预计不能切除的肝癌坏死缩小, 提高切除率, 但也有学者认为 TACE 可增加手术难度, TACE 后形成的侧枝循环有助于存活的癌细胞进入大循环, 促使肝外播散, 降低患者术后无瘤生存率。一般主张肝移植前作 TACE, 谓可减少复发率。台湾长庚医院对 29 例接受肝移植肝癌患者作了 7 年随访, 移植前 19 例接受 TACE, 5 年生存率为 84.2%, 10 例未接受 TACE, 4 年生存率为 70%^[15]。但是 Decaen 报告 100 例病人肝移植术前接受 TACE 组 5 年生存率为 59.4%, 而未接受 TACE 的对照组 5 年生存率为 59.3%。因此认为在等待肝移植过程中给予 TACE 治疗不会影响总的生存率和无病生存率^[16]。

局部消融治疗前是否宜作 TACE, 尚无定论。Clavien 等^[17]给 15 例不能手术切除的肝癌患者先作化学栓塞后作冷消融, 在平均 2.5 年的随访期内仅 3 例复发, 最长生存期已 5 年。近 3 年多来我们对 360 例肝癌患者作了化学栓塞-经皮冷消融序贯治疗。在中位随访期 21 个月 (6~36 个月) 内, 肿瘤 CR 30 例 (8.3%), PR 228 例 (63.3%), NC 66 例 (18.3%), PD 36 例 (10.0%)。呈 CR 和 PR 的 258 例中有 69 例

(26.7%) 在治疗后 4~15 个月内复发, 但其中仅 11 例 (15.9%) 在原冷冻部位复发, 其余均为异位生长。生存率半年 90.6%, 1 年 70.0%, 2 年 52.1%, 3 年 41.1%^[14]。

2.2 治疗后预防

2.2.1 肝动脉插管栓塞化疗: 理论上根治性切除或局部消融治疗后作 TACE, 有助于消灭残留的微小癌灶, 预防复发, 尤其可减少多中心生长的机会。上海中山医院 109 例术中估计为根治性切除的患者中, 经术后 2 个月随访, 发现 41 例 (37.6%) 有残癌^[18]。手术后存在免疫抑制加重期, 各种生肝因子分泌明显增加, 残癌生长十分迅速, 因此及时进行包括 TACE 在内的辅助化疗甚为必要。但由于肝癌对化疗药敏感性差, 因此全身化疗常难以达到抑制癌细胞的目的, 肝区辅助性化疗可针对肝癌复发的靶细胞, 达到以局部高浓度化疗药杀灭残癌的目的。肺是肝癌肝外转移最常见的部位, 经肝动脉区域化疗可同时作用于肺癌, 消灭肺内转移灶。前述的上海中山医院 41 例残癌经反复 TACE, 1、2、3 年存活率分别达到 78.0%、58.5% 和 58.5%。

2.2.2 生物学治疗: 增强宿主的免疫防御机制, 纠正荷瘤宿主的免疫抑制, 是预防肝癌复发的重要措施。免疫活性细胞, 如淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL) 和抗 CD3 单抗激活的杀伤细胞 (CD3AK) 等, 均曾应用于预防肿瘤复发。Uchino 等^[19]对肝癌切除后患者肝动脉输注多柔比星和白介素-2 (IL-2)/LAK 细胞, 经 21 个月随访, 复发率为 41.7%, 而单纯化疗组则为 58.3%。

树突状细胞 (dendritic cells, DC) 是已知体内功能最强、唯一能活化静息 T 细胞的专职抗原提呈细胞, 是启动、调控和维持免疫应答的中心环节^[20]。Ninomiya 等^[21]发现, 肝细胞癌患者的 DC 刺激同种 T 细胞增殖的能力, 明显低于从肝硬化和正常人分离的 DC; DC 的 HLA-DR 表达水平和诱发 IL-12 生成的能力明显低下, 而这些 DC 产生一氧化氮和 TNF- α 的能力却比正常人和肝硬化患者的 DC 为高, 提示肝癌患者 DC 成熟缺陷。

Lee 等^[22]应用肝癌细胞株 Hepal-6 裂解物致敏的 DC 治疗肝癌小鼠模型, 使 58.3% 的早期肝癌小鼠肿瘤消失, 大的肝癌也能缩小。Iwashita 等^[23]对 10 例不能手术切除性肝癌作 DC 免疫治疗。在体外用 GM-CSF、IL-4 诱导产生自身 DC, 再用肿瘤裂解物、

TNF- α 和 keyhole limpet hemocyanin(KLH)冲击,第 9 天将非依附性细胞注射于腹股沟淋巴结。每隔 4 周接受(1~10) $\times 10^6$ 个 DC 细胞。结果 7 例出现抗 KLH 延迟型超敏反应;1 例肝内 2 个肿瘤中 1 个从 13mm 缩小至 7mm, CT 显示坏死性改变;2 例血清肿瘤标志物明显降低,无不良反应发生。Friedl 等^[24]从 6 例肝癌分离出 TIL,但活性甚弱。经自身肿瘤细胞裂解物冲击的 DC 致敏后, TIL 活性则明显增强。Ladhams 等^[25]应用经自身肿瘤抗原冲击的自体 DC 治疗对其他方法无效的肝癌 2 例,结果 1 例病情无改变,几个月后死亡,1 例肿瘤退缩,已存活 3 年以上,提示 DC 免疫治疗可能对肝癌复发有预防作用。

干扰素(IFN)被成功应用于预防肝癌复发。日本 Sakaguchi 等^[26]对 24 例射频消融治疗后肝癌患者给以 IFN $\alpha 2b$, 300 万 U, 每周 2 次,尽可能长期应用;对照组未接受干扰素治疗。结果显示中位生存期分别为 3.4 和 1.4 年,初 3 年内干扰素组复发率明显低于未予干扰素组,但 3 年后两组复发率无差异,提示干扰素可推迟肝癌复发。

Ikeda 等^[27]作了一份前瞻性随机对照研究。20 例丙肝肝硬化患者因肝癌作过手术切除或酒精注射,其中 10 例接受天然 IFN- β 600 万 U, 2 次/周,共 36 个月;另 10 例不接受治疗(未治疗组)。所有病例血清 HCV-RNA 仍阳性。在中位随访期 25 个月中,治疗组中 1 例和未治疗组中 7 例肿瘤复发,第 1 年末的累积复发率分别为 0%和 62.5%,第 2 年末的复发率分别为 0%和 10%。提示 IFN- β 能有效地预防肝癌复发,其机制并非对病毒的作用,可能与改善肝内炎症有关。实验研究发现肝癌细胞内存在 IFN 信号系统反馈机制。在实验性肝癌细胞(HepG2)内,干扰素诱导基因可被干扰素上调。

2.2.3 抗血管生成治疗:肿瘤血管生成是肿瘤生长转移并具有致死性的先决条件。血管内皮细胞生长因子(VEGF)是促进血管新生的重要因子,在肝癌组织中往往呈高表达,与微血管密度呈正相关,因此抗肿瘤血管新生可作为预防肝癌复发的治疗手段。目前研究中的抗肿瘤血管生成药物甚多,如博莱霉素、环磷酰胺、多柔比星等。沙利度胺(反应停, Thalidomide)是目前以抗血管生成为目的而应用于肿瘤治疗的唯一药物。台湾 Hsu 等^[28]报告 44 例进展型肝癌患者接受沙利度胺治疗, 200~300mg/d, 有 5 例用药

后显示改善, 3 例血清 AFP 下降 50%以上, 获得改善者用药前多普勒检查显示血管指数明显高于无改善者,并在用药后血管指数明显下降。Cappa 等^[29]报告联合应用沙利度胺、Megestrol 和 IL-2 治疗 9 例肝癌患者, 治疗后 6 例 AFP 上升, 2 例稳定, 1 例下降; 8 例肿瘤继续进展, 1 例稳定; 8 例在随访期死亡, 平均生存期 9.9 个月(2.6~18.6 月)。沙利度胺有无预防肝癌复发的作用, 尚待研究。

2.2.4 其他治疗:无环维甲酸是分化诱导剂,可耗竭隐匿性克隆肝癌细胞。全反式维甲酸已被成功应用于治疗白血病。Muto 等^[30]报告丙肝病毒相关性肝癌手术后长程无环维甲酸治疗, 6 年复发率和生存率分别为 27%和 74%, 而未用无环维甲酸的对照组分别为 49%和 46%。实验研究显示维生素 K, 尤其 K₂ 和 K₃ 可降低肝癌组织内 cyclin D1 和 cyclin 依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, Cdk4) 蛋白的表达, 使癌细胞停止于细胞周期 G1 期, 提示可预防肝癌复发^[31]。

2.3 全过程预防策略 肝癌复发的预防应贯穿于治疗前后整个过程中。按我们的经验,肝癌治疗可按下列原则进行:(1)如无禁忌证(无肝衰竭, Child A、B 级),应尽可能作 TACE;(2)如估计可作手术切除,可在术中先冷冻再切除,如切除困难,可仅作冷消融;(3)如预计不能手术切除,可在超声或 CT 引导下,作经皮冷消融,如病变直径超过 5cm,可在肿瘤边缘部注射无水酒精;(4)术后作 TACE,每 2~4 个月作 1 次,共作 3~4 次,同时予以 IFN- α 300 万 U, 每天 1 次,连用 10 天,每隔 3 个月用 10 天,尽可能长期应用。

参考文献

- [1] Hanazaki K, Matsushita A, Nakagawa KI. Risk factors of intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52(62):580.
- [2] Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma - A literature review of randomized control trials[J]. Gastroenterol, 2003, 9(4): 635-640.
- [3] Camma C, Di Marco V, Orlando A, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study[J]. J Hepatol, 2005, 42(4):535-540.
- [4] 徐克成, 牛立志, 何卫兵, 等. 化学消融-经皮冷消融序贯治

- 疗不能切除的原发性肝癌[J].现代消化及介入诊疗, 2004, 9: 134-137.
- [5] Zhou XD, Yu TQ, Tang ZY, et al. An 18-year of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer [J]. Asian J Surg, 1992, 15:43-47.
- [6] Island ER, Pomposelli J, Ponfret EA, et al. Twenty-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Arch Surg, 2005, 140(4):353-358.
- [7] Jansen MC, Hillegersberg R, Chamuleau RA, et al. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review[J]. Eur J Surg Oncol, 2005, 31(4):331-347.
- [8] Chen MS, Li JQ, Liang HH, et al. Comparison of effects of percutaneous radiofrequency ablation and surgical resection on small hepatocellular carcinoma[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(2):80-83.
- [9] Tanaka S. Immunological aspects of cryosurgery in general surgery[J]. Cryobiology, 1982, 19:247.
- [10] Allen PJ, D'Angelica M, Hodyl C, et al. The effects of hepatic cryosurgery on tumor growth in the liver[J]. J Surg Res, 1998, 77:132-136.
- [11] Kan M, Huang JS, Mansson PE. Heparin-binding growth factor type 1 (acidic fibroblast growth factor): a potential biphasic autocrine and paracrine regulator of hepatocyte regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci(USA), 1989, 86:7432.
- [12] Jacob AK, Hobbs KE. A comparison of cryodestruction with excision or infarction of an implanted tumor in rat liver [J]. Cryobiology, 1984, 21:148.
- [13] Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryoablation as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma. Am Cancer Soc, 1998, 82:1268-1278.
- [14] Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9:2686.
- [15] Cheng YF, Huang TL, Chen TY, et al. Impact of pre-operative transarterial embolization on the treatment of hepatocellular carcinoma with liver transplantation [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(10):1433-1438.
- [16] Decaen T. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Liver Transpl, 2005, 11(7):767-775.
- [17] Clavien PA, Kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6:95-101.
- [18] 林芷英, 任正刚, 夏景林, 等. 原发性肝癌根治术后介入治疗对复发防治的疗效评价 [J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 22: 315-317.
- [19] Uchino J, Une Y, Kawata A, et al. Postoperative chemimmunotherapy for the treatment of liver cancer[J]. Semin Surg Oncol, 1993, 9:332-336.
- [20] Meidenbauer N, Andreesen R, Mackensen A. Dendritic cells for specific cancer immunotherapy [J]. Biol Chem, 2001, 382:507-520.
- [21] Ninomiya T, Akbar SM, Masumoto T, et al. Dendritic cells with immature phenotype and defective function in the peripheral blood from patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 1999, 31(2):323-331.
- [22] Lee WC, Wang HC, Jeng LB, et al. Effective treatment of small murine hepatocellular carcinoma by dendritic cells[J]. Hepatology, 2001, 34:896-905.
- [23] Iwashita Y, Tahara K, Goto S, et al. A phase I study of autologous dendritic cell-based immunotherapy for patients with unresectable primary liver cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2003, 52:155-161.
- [24] Friedl J, Stift A, Paolini P, et al. Tumor antigen pulsed dendritic cells enhance the cytolytic activity of tumor infiltrating lymphocytes in human hepatocellular cancer [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2000, 15:477-486.
- [25] Lakshams A, Schmidt C. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with autologous tumor-pulsed dendritic cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17:889-896.
- [26] Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon- α -2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Intervirology, 2005, 48(1):64-70.
- [27] Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor- A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer [J]. Hepatology, 2000, 32(2):228-232.
- [28] Hsu C, Chen CN, Chen LT, et al. Effect of thalidomide in hepatocellular carcinoma: assessment with power doppler US and analysis of circulating angiogenic factors[J]. Radiology, 2005, 235(2):509-516.
- [29] Cappa FM, Cantarini MC. Effects of the combined treatment with thalidomide, megestrol and interleukine-2 in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study[J]. Dig Liver Dis, 2005, 37(4):254-259.
- [30] Muto Y, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 1999, 340:1046-1047.
- [31] Hitomi M, Yokoyama F, Kita Y, et al. Antitumor effects of vitamins K1, K2 and K3 on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. Int J Oncol, 2005, 26(3):713-720.