

原发性肝癌的诊断及治疗现状

尹光忍 综述,何世举 审校(1. 重庆市大足县第二人民医院外二科 402368;2. 重庆市第三人民医院外科 400010)

【关键词】 原发性肝癌; 诊断; 治疗

DIO:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.17.067

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)17-1900-02

原发性肝癌(primary carcinoma of the liver)是最常见的恶性肿瘤之一。从全球范围来看,它是世界最常见的第五大肿瘤,是导致肿瘤相关死亡的第三大原因^[1]。而在我国,原发性肝癌是常见恶性肿瘤之一,死亡率高,在恶性肿瘤死亡顺位中仅次于胃癌、食道癌而居第三位。在我国,导致原发性肝癌最常见的原因是乙型肝炎病毒感染后肝硬化。近半个世纪来,我国原发性肝癌患者的生存率和生活质量明显改善,这得益于原发性肝癌诊断及治疗水平的提高。

1 肝癌的诊断

尽管甲胎蛋白(AFP)等肝癌标记物和B超、CT、MRI等影像学技术及活检技术的发展使我国肝癌患者的诊断率有了明显提高,但由于我国是乙型肝炎大国,患者基数大,加之多数肝癌一经发现已经是中晚期。因此,肝癌的早期诊断就显得特别重要。故早在20世纪60~70年代,我国便提出了肝癌的筛查标准:即每隔6个月,用AFP和超声检查,对年龄40岁以上、男性慢性乙型肝炎患者特别是肝硬化患者进行筛查^[2]。这对于发现早期肝癌并及时予以相应的治疗,提高患者生存率和改善生活质量有积极意义。但我国肝癌患者的早期诊断仍较困难,原因主要有以下几点:(1)AFP对肝癌诊断的敏感性及其特异性较低,存在不可避免的假阴性及假阳性结果;(2)B超对1cm以下小肝癌检出率较低;(3)CT、MRI等检查费用较贵,难以在普查中广泛应用;(4)活检的假阴性率及其并发症较高;(5)患者主动就诊意识较差及肝癌患者的早期临床表现不明显等。故为了提高肝癌患者的早期诊断率,除了要通过大量的临床试验将现有的诊断措施选择性联合应用以达到最佳的诊断效果外,也应试图寻找新的诊断方法。例如现在对AFP异质体、各种血清酶、异常凝血酶原等肿瘤标志物的研究日益增多,加之影像学技术也在快速发展,这为不断提高肝癌的早期诊断率提供了保证。

2 肝癌的治疗

目前,随着原发性肝癌基础与临床研究的不断深入,肝癌的治疗手段也日趋多样化,已形成了以外科手术为中心的多样化综合治疗体系。

2.1 手术治疗

2.1.1 肝癌的肝切除术 随着肝癌早期诊断率的提高,外科手术技术及围手术期处理技术的不断提高,肝血流阻断技术的成熟,肝癌的肝切除术后死亡率已降至很低水平,故目前手术治疗仍然是原发性肝癌的首选治疗^[3]。大多肝胆外科中心术后死亡率小于1%,甚至有些中心到达“零死亡率”。肝癌的肝切除术经过近20年的飞速发展,已经发生了几点改变。(1)现在的肝切除术已从原来的规则性肝叶或半肝切除发展为肝段或局部切除,原因是我国86.5%的肝癌患者合并有肝硬化

和慢性肝炎,行规则性、大范围的肝叶切除手术易造成肝脏代偿功能的严重不足,术后并发症多,死亡率高^[4]。(2)传统手术禁区(1,2,3肝门和尾状叶的肿瘤)无法切除,但随着外科手术的进步,认为只要肿瘤边界清楚或包膜完整,患者肝功能较好,通过术前评估及术前充分准备,Ⅰ期切除可获得较好效果。(3)原来不可切除的巨大肝癌现在可通过术前经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)、经皮瘤内乙醇注射(PEI)等使肿瘤缩小后行Ⅱ期切除,也可获得同Ⅰ期切除相同效果。吴孟超院士所领导的上海东方肝胆医院1974~1994年共有659例采取肿瘤缩小后Ⅱ期切除治疗,其中73例获得Ⅱ期切除,Ⅱ期切除率为11.1%,无手术死亡,术后5年生存率为61.5%^[4]。但对于巨大肝癌患者,其肿瘤切除后残余肝脏能否代偿其功能,这是个重大问题,因此有学者采用对患肿瘤侧肝脏进行门静脉栓塞(portal vein embolism,PVE),诱导健侧残余肝脏体积的增大,在此基础上施以患侧的肿瘤切除,可明显提高残余肝脏代偿能力,但其确切疗效及相关适应证还有待继续探讨。(4)肝癌的复发后再切除。肝癌切除术后复发是影响治疗效果的重要原因,可采用TACE、PEI、射频消融(RFA)等治疗手段,但不应忽视的是术后复发再切除治疗,上海东方肝胆医院曾报道在1960年1月至1996年5月进行的126例肝癌复发再切除患者获得了43.6%的5年总生存率,相当一部分患者(21.8%)存活10年以上^[5]。这为术后肝癌复发提供了有效的治疗手段。

2.1.2 肝移植 1963年Starzl进行了世界上首例成功肝移植术,标志着肝脏外科已进入快速发展时期。经过近半个世纪的发展,肝移植已进入成熟阶段,是终末期肝病的首要治疗手段。肝移植对原发性肝癌合并有肝硬化的患者是较为有效的治疗手段,特别是对小肝癌(早期肝癌)合并肝硬化的患者更是首选,因其不仅去除了肿瘤,同时也去除了瘤前病变,即肝硬化本身^[6]。目前公认的肝癌行肝移植治疗的Milan标准是肿瘤单个直径小于5cm,或3个以下肿瘤,每个肿瘤小于3cm不伴血管及淋巴结侵犯^[7],5年生存率可达70%,复发率小于15%。但肝移植存在经济费用高,供肝短缺,排斥反应,术后复发转移等限制肝移植发展的缺点,因此还需大量的随机临床试验(RCTs)研究,解决上述缺点,使肝移植在肝癌中得到更好的应用。同时复旦大学汤钊猷院士针对我国的国情提出,就我国治疗肝癌而言,肝移植“不能不搞,但不能都搞,更不能滥搞”。

2.2 非手术治疗

2.2.1 TACE 众所周知,原发性肝癌的血供的来源几乎只有肝动脉,因此这为经导管肝动脉化疗栓塞作为一种有效的治疗手段提供了病理学基础。急性动脉阻滞不仅可诱导肿瘤的缺血性坏死,同时阿霉素、顺铂等化疗药物也能杀伤肿瘤细胞。故目前,TACE已广泛用于中晚期肝癌的治疗。但现在对能切

除的肝癌术前是否需行 TACE 还在讨论,大多数认为术前 TACE 仅对主瘤有不同程度的杀伤,但不能杀伤子瘤、包膜内及门静脉癌栓中有活力的癌细胞,且术前 TACE 可能造成肝功能损害,引起肝癌粘连增加术中出血、促进肝癌转移扩散而失去手术机会,但对于术前肿瘤生长快、包膜不完整、边界不清、有子灶者,术前 TACE 有利于手术施行和术后肿瘤复发的控制^[8]。故其疗效及适应证有待进一步探讨。

2.2.2 PEI PEI 作用机制是瘤内注射乙醇,导致肿瘤脱水、凝固而坏死,纤维化。目前主要用于小肝癌的治疗。上海东方肝胆医院对 1 500 例肝癌采用 PEI 治疗,共注射 10 547 次,<3 cm 和 3~5 cm 肝癌患者的 1、3 年生存率分别为 100%、81% 和 92%、48.9%,显示了其较好的治疗效果^[4]。它对肝功能 Child-Pugh A 级,直径小于 3cm 的单发肿瘤,PEI 能使其 70%~80% 的肿瘤细胞坏死,且 5 年生存率能达 50%^[9-11]。同时其具有安全,经济,可重复治疗等优点^[12],因此,PEI 对小肝癌有较好疗效,同时对中晚期肝癌也可作为一种姑息性疗法。

2.2.3 其他非手术治疗 射频消融治疗是最近在临床上使用较为广泛的疗法。它对直径小于 3 cm 的小肝癌疗效较好,可以达到治愈目的。它能有效控制局部病变,对肝组织损伤比 PEI 小,但可获得与 PEI 相同疗效。对不能行手术切除的肿瘤及术后复发肿瘤也不失为一种有效治疗方法。冷冻、微波等治疗方法也是近年发展起来的治疗手段,但其适应证和疗效还需要大规模 RCTs 证实。放疗对不能行手术治疗的肿瘤可作为辅助治疗,化疗也可作为术后辅助治疗,以肝动脉内灌注为主,也可联合经门静脉内灌注。药物治疗也是对肝癌治疗的重要辅助治疗方法。2007 年欧洲肝癌研究发现索拉非尼对中晚期肝癌治疗有效,标志着肝癌已进入药物靶向研究的热潮^[13]。其他如干扰素在抗血管生成,抗肿瘤增殖方面证明有效。白介素(IL)、VEGF 等因子也在进一步研究。中医药将肿瘤作为一个整体进行全身抗肿瘤治疗,同时它的可以保护肝功能,增强免疫力,减轻放化疗等侵袭性治疗所引起的不良反应。

综上所述,现在肝癌的诊断治疗手段丰富多彩。但总体趋势是早期诊断、早期治疗和综合治疗。对于肝癌的早期诊断,除了要继续发展相关诊断手段,进一步提高检测方法的灵敏性和特异性外,更要加强普查力度,增强高危者对肝癌的警惕性。早期治疗也是肝癌治疗中遵循已久的观念,不必赘述。综合治疗亦是目前公认了的,它是提高疗效的重要补充,能改善患者的生活质量,延长生存时间,但到底怎么综合治疗尚无统一论,这与肝癌患者的肿瘤分期、肝功能等情况密切相关。在这里值得一提的是肝癌的手术与微创治疗(核心是既消灭肿瘤又最大限度保存机体)相结合的综合治疗方法,目前肝癌的微创治疗发展迅速,手术和微创治疗相结合在肝癌特别是早期和复发性肝癌治疗中的地位日益上升。另外,肝癌和肝移植的联合治疗也是热点,目前就有研究证明在肝移植之前行肝切除既不会增加手术危险性,也不会降低生存率^[14]。总之,肝癌的诊断和治疗手段多样,并且随着肝癌诊断和治疗技术的不断提高,肝癌患者的生活质量及生存时间也将不断提高。

参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000[J]. *Int J Cancer*, 2001, 94:153-156.
- [2] 吴孟超, 张柏和. 我国肝脏外科现状和发展前景[J]. *中华外科杂志*, 1996, 34(9):515-517.
- [3] Bober J, Samek P. Surgery of the tumours of the liver[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2002, 103:403-407.
- [4] 吴孟超, 吴东. 原发性肝癌的外科治疗进展[J]. *中国外科杂志*, 2005, 13(1):4-7.
- [5] 陈汉, 吴孟超, 尉公田, 等. 162 例原发性肝癌术后复发再切除的体会[J]. *中国现代普通外科进展*, 1999, 2(1):40-43.
- [6] Josep M, Llovet, Josep Fuster, et al. The barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10:S115-S120.
- [7] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334:693-699.
- [8] 张智坚, 吴孟超, 刘琦, 等. 术前肝动脉化疗栓塞对肝细胞癌术后无瘤生存的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 1999, 21(3):214-216.
- [9] Vilana R, Bruix J, Bru C, et al. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 1992, 16(2):353-357.
- [10] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation[J]. *Radiology*, 2005, 234(3):961-967.
- [11] Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6):1352-60.
- [12] 吴孟超. 肝癌外科综合治疗的现状和前景[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(1):1-4.
- [13] Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O, et al. Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008, 32(1 Pt 1):3-7.
- [14] Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2003, 238:885-892.

(收稿日期:2010-03-22)