

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.19.046

MVI 阳性肝细胞癌的综合治疗进展^{*}

李鹏程¹, 余 挺²综述, 范德庆^{1,2△} 审校

1. 遵义医科大学, 贵州遵义 563000; 2. 重庆市涪陵中心医院肝胆外科, 重庆 408000

关键词: 原发性肝癌; 微血管侵犯; 介入治疗; 放疗; 靶向治疗

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)19-2893-04

肝细胞癌(HCC)是一种发病率和死亡率均高的恶性肿瘤^[1]。目前,早中期 HCC 治疗的主要方式为手术切除,但切除术后 5 年复发率超过 70%^[2],预后较差。近年来,相关研究表明微血管侵犯(MVI)是 HCC 术后复发的独立危险因素^[3],且与 HCC 术后总体生存率(OS)较差密切相关^[4-8]。MVI 可作为“种子”,在肝实质内引起微转移。我国 2015 年版的《原发性肝癌规范化病理诊断指南》^[9]对 MVI 进行了定义,主要指肉眼不可见,而在显微镜下内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团,多见于癌旁肝组织内的门静脉小分支(含肿瘤包膜内血管),也可见于肝静脉内。近年来,已有不少团队对 HCC 术后 MVI 阳性患者的治疗进行一系列研究,本文就 HCC 术后 MVI 阳性的治疗进展作一综述。

1 介入治疗

目前治疗 HCC 术后 MVI 阳性患者的主要方法为术后辅助性经导管动脉化疗栓塞术(TACE),术后早期(1 年内)行 TACE 治疗可提高 MVI 阳性患者无瘤生存率^[10]。已有研究表明,术后第一次行 TACE 治疗的时间常在术后 3~4 周,此时患者已从手术创伤中恢复,而残留癌灶微小以动脉供血为主,癌细胞仍处于快速增殖期,对缺血和细胞毒性药物均敏感,碘油可阻断其血供,化疗药物可杀伤癌细胞^[10-11]。而后可根据患者体格、血液和影像学检查,决定是否行后续 TACE 治疗。MVI 的发生概率与肿瘤直径有关,它随着肿瘤直径的增大而增加^[11-12],在现有的研究结果中,普遍认为肿瘤直径>5 cm 且合并 MVI 的患者术后早期行 TACE 治疗,其 OS、无病生存期(DFS)或无进展生存期(RFS)较单纯手术患者有显著提高^[13-16]。

在 WANG 等^[14]的研究中,对于超过米兰标准且合并 MVI 的患者,术后行 TACE 治疗,其 OS 及 DFS 均明显高于未行 TACE 治疗的患者,未行 TACE 治疗的患者术后 6 个月复发概率远高于行 TACE 治疗的患者,而对于符合米兰标准的 MVI 患者,TACE 组和非 TACE 组有着相似的 OS 和 DFS,TACE 疗效有

限。这一结论与 WANG 等^[15]的结论[TACE 可能只对中度(肿瘤直径>5 cm)或高度(单个肿瘤伴 MVI)复发风险的患者有益]及 YE 等^[16]的结论[对于术后没有发现 MVI 的患者,不建议使用 TACE 治疗]类似。YE 等^[16]还发现 MVI 的发生不仅与肿瘤大小(肿瘤直径>5 cm)相关,还与较高的血清甲胎蛋白水平(>400 ng/mL)及肿瘤包膜不全相关。血清甲胎蛋白水平>400 ng/mL、肿瘤直径>5 cm、肿瘤包膜不全及 MVI 也是影响 HCC 术后 OS 及 RFS 的危险因素。

TACE 治疗经过多年的发展及完善,其术后不良反应轻微。在已有的研究中,常见的不良反应有呕吐、上腹部疼痛、中性粒细胞减少及肝功能损害^[13-15],未发现极端不良反应。

笔者注意到,在现有的研究中存在几个局限,目前的研究多为回顾性、单中心研究,且不同医疗中心使用 TACE 的药物剂量不同及随访时间较短(<4 年),因此,现有研究可能存在选择偏倚及长期结果仍有争议的问题,期待更多大型、多中心及前瞻性的研究进一步证明术后辅助 TACE 治疗对 MVI 阳性患者的疗效。

2 放 疗

放疗主要是利用放疗设备产生的射线(光子或粒子)经体外聚焦到肿瘤,破坏肿瘤细胞的 DNA,导致肿瘤细胞死亡,从而达到控制肿瘤的目的。主要有三维适形放疗、螺旋断层放疗、调强放疗、立体定向放疗等。随着影像技术的发展和放疗技术的不断进步,运用三维适形放疗、调强放疗、图像引导放疗或立体放疗,使定位相对精准,可直接作用于肿瘤,促使肿瘤细胞坏死、凋亡,同时减少周围肝脏组织损伤,提高了放疗疗效,对于门静脉癌栓(PVTT)、MVI 患者疗效显著^[17-18]。精准放疗在 HCC 治疗中也由以前的姑息性治疗正转变为肝移植过渡治疗和根治性治疗^[19-20]。

WANG 等^[21]评估了 HCC 术后 MVI 阳性患者术后保守治疗、TACE 治疗及放疗的疗效,放疗组患者 RFS 及 OS 明显改善(保守治疗组中位 RFS 9.21

^{*} 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018QNXM050)。

[△] 通信作者,E-mail:flfandeqing@163.com。

个月, OS 25.37 个月; TACE 组中位 RFS 7.41 个月, OS 28.85 个月; 放疗组中位 RFS 25.47 个月, OS 72.54 个月), 且 TACE 治疗与保守治疗比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。该结果与介入治疗效果不同, 可能提示术后 TACE 治疗不能有效清除肝内残留的微转移灶, 或许与 MVI 在 TACE 过程中碘油染色不清及 MVI 患者更有可能出现无法检测到的微转移灶有关。其次, TACE 治疗不仅扩展到与肿瘤相关的所有肝段, 其不良反应会严重损害肝功能, 而且机体遭受化疗打击后免疫功能下降, 可能增加复发的风险。然而, 适形放疗或调强放疗将放疗精确的集中在肿瘤区, 选择性避开正常肝组织, 可减少放疗时的不良反应^[22-23]。

目前, HCC 术后 MVI 阳性的患者行放疗的研究较少, 放疗效果及安全性仍需进一步临床试验加以验证。相关研究表明, 对于中晚期 HCC 或不可切除的 HCC 患者, 特别是对于合并 PVTT 的患者, 放疗联合 TACE 治疗较单独使用 TACE 治疗更为高效、安全, 二者具有明显的协同作用^[24]。因此, 放疗联合 TACE 治疗可能是未来 HCC 术后 MVI 阳性患者的主要治疗方向。

3 靶向治疗

分子靶向治疗是治疗晚期 HCC 的一种主流疗法。索拉非尼是一种多重激酶抑制剂, 具有抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成的双重作用。既往研究主要集中在索拉非尼对于无法手术或已远处转移的中晚期 HCC 的治疗, 并证实了索拉非尼的有效性; 而对于 HCC 术后 MVI 阳性患者行索拉非尼治疗的有效性仅有少量文章报道。付元等^[25]对 40 例 HCC 术后复发患者进行 TACE 联合射频消融(RFA)及索拉非尼治疗, 研究发现 TACE 联合 RFA 及索拉非尼较单纯 TACE 联合 RFA 治疗能提升 HCC 术后复发患者的中位生存时间及 RFS。WANG 等^[26]的一项开放式研究对索拉非尼组的 14 例 HCC 患者在肝切除术后 30 d 内应用索拉非尼 400 mg/d 治疗, 对照组的 17 例 HCC 患者仅单纯接受肝切除术, 结果显示术后辅助性予以索拉非尼治疗后 RFS 延长 8 个月。而在该研究中, 所有患者都存在早期复发风险[卫星结节和(或)MVI], 这可能说明了索拉非尼对 HCC 术后 MVI 阳性患者有一定治疗作用。

目前靶向药物治疗 HCC 切除术后 MVI 阳性患者在预防术后复发、转移等方面的研究较少, 因此对于索拉非尼在术后预防复发、转移的有效性仍需进一步探索。相关研究表明, 仑伐替尼比索拉非尼延长了中晚期 HCC 患者的 RFS^[27]。但对于 HCC 术后 MVI 阳性患者, 仑伐替尼是否能够影响术后复发转移还有待进一步证实。

4 抗病毒治疗

在我国的 HCC 患者中, 绝大多数为乙型肝炎病

毒(HBV)感染导致。在这些 HBV 相关的 HCC 患者中, 其血管侵犯发生率(包括 MVI 和 PVTT)明显高于无 HBV 感染的患者。WEI 等^[28]在对合并乙型肝炎表面抗原阳性的 HCC 患者的多变量分析中表明, 乙型肝炎 e 抗原阳性和检测到的血清 HBV DNA 载量(>50 IU/mL)是血管侵犯的独立危险因素。在 LI 等^[29]的研究中, 他们认为抗病毒治疗是降低 MVI 发生的独立保护因子, 与非抗病毒治疗组比较, 术前行抗病毒治疗组的患者其术后复发率较非抗病毒治疗组减低。这可能的原因是抗病毒治疗降低了血管侵犯的风险, 从而减小了肝内复发风险。

综上所述, HBV 的复制与较高的血管侵犯率有关, 这可能解释了抗病毒治疗的抗肿瘤作用, 术前抗病毒治疗不仅能够降低或减缓 MVI 的形成, 同时能够降低 HCC 术后复发转移率, 也能够降低 HBV 相关的 HCC 术后 MVI 阳性患者复发转移的风险。

5 其他

SIEGEL 等^[30]在 138 例接受 HCC 手术患者的病理标本中发现, 体质量指数增加与 MVI 相关, 肥胖患者体内瘦素水平明显升高, 而瘦素与血管生成相关。这或许提示了对 HCC 术后 MVI 阳性患者进行体质量控制可能对治疗起一定的辅助作用。

6 小结

在目前已有的对 HCC 术后 MVI 阳性患者的治疗研究中, 术后辅助 TACE 治疗是目前研究的主流, 其他治疗包括放疗、靶向治疗、抗病毒治疗等。术后辅助 TACE 治疗 MVI, 现有的研究已较为完善。对于肿瘤直径 >5 cm, 肿瘤切除后发现 MVI 阳性的患者, 在切除术后辅助 TACE 治疗能明显改善 DFS/RFS 及 OS; 对于 HBV 相关的 HCC 患者, 术前应积极进行抗病毒治疗, 减少 MVI 的发生率, 术后结合 TACE 及抗病毒治疗能够有效降低 HCC 复发转移的风险。目前对于靶向治疗在 HCC 术后复发转移的研究尚少, 但随着仑伐替尼的广泛使用及新型分子靶向药物的上市, 以及 MVI 形成机制的逐渐清晰, 分子靶向药物对 HCC 术后 MVI 阳性患者的治疗或许具有更加广阔的前景。

术后辅助放疗与术后辅助 TACE 治疗哪个更有优势, 仍需要更多的研究证实, 目前已有团队在开展相应研究。相信随着放疗技术的发展, 放疗能够在减少不良反应的同时提高患者的 OS 及降低复发率, 术后辅助放疗或许会成为治疗 HCC 术后 MVI 阳性患者的主要治疗手段。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] ZOU H, ZHU C Z, WANG C, et al. Recurrence of barce-

- lona clinic liver cancer stage a hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(2): 262-267.
- [3] BARRETO S G, BROOKE-SMITH M, DOLAN P, et al. Cirrhosis and microvascular invasion predict outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. *ANZ J Surg*, 2013, 83(5): 331-335.
- [4] LIM K C, CHOW P K, ALLEN J C, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 108-113.
- [5] FAN S T, POON R T, YEUNG C, et al. Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within the Milan criteria[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(1): 1292-1300.
- [6] SUMIE S, KUROMATSU R, OKUDA K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(3): 1375-1378.
- [7] WANG C C, IYER S G, LOW J K, et al. Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(7): 1832-1842.
- [8] CHAN S C, FAN S T, CHOK K S, et al. Survival advantage of primary liver transplantation for hepatocellular carcinoma within the up-to-7 criteria with microvascular invasion[J]. *Hepatol Int*, 2011, 6(3): 646-656.
- [9] 董辉, 丛文铭. 提高肝癌规范化病理诊断水平, 为临床精细化治疗保驾护航——《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7): 939-943.
- [10] 刘臻玉, 武丹, 区锦玲, 等. 术后 TACE 对肝癌微血管侵犯治疗效果评估[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2017, 29(5): 368-372.
- [11] NAGANO Y, SHIMADA H, TAKEDA K, et al. Predictive factors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma larger than 5 cm[J]. *World J Surg*, 2008, 32(1): 2218-2222.
- [12] PAWLIK T M, DELMAN K A, VAUTHEY J N, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(2): 1086-1092.
- [13] WEI W, JIAN P E, LI S H, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1): 61.
- [14] WANG Y Y, WANG L J, XU D, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization should be considered selectively in patients who have hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(4): 425-433.
- [15] WANG Z, REN Z, CHEN Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for hbv-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9): 2074-2081.
- [16] YE J Z, CHEN J Z, LI Z H, et al. Efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion. [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(41): 7415-7424.
- [17] QUE J Y, LIN L C, LIN K, et al. The efficacy of stereotactic body radiation therapy on huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other local modalities[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9(1): 120.
- [18] XI M, ZHANG L, ZHAO L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63864.
- [19] CHINO F, STEPHENS S J, CHOI S S, et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of hepatocellular cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124(17): 3476-3489.
- [20] SAPISOCHIN G, BARRY A, DOHERTY M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 92-99.
- [21] WANG L, WANG W, YAO X, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy is associated with improved survival in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79971-79981.
- [22] WANG W H, WANG Z, WU J X, et al. Survival benefit with IMRT following narrow-margin hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma close to major vessels[J]. *Liver Int*, 2015, 35(12): 2603-2610.
- [23] YU W, WANG W, RONG W, et al. Adjuvant radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinomas after hepatectomy with narrow margin a prospective randomized study[J]. *Am Coll Surg*, 2014, 218(1): 381-392.
- [24] HUO Y R, ESLICK G D. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *AMA Oncol*, 2015, 1(6): 756-765.
- [25] 付元, 纪建松, 涂建飞, 等. TACE 联合 RFA 及索拉菲尼在肝癌外科术后复发治疗中的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(12): 1067-1071.
- [26] WANG S N, CHUANG S C, LEE K T. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: a pilot study. [J]. *Hepato Res*, 2014, 44(5): 523-531.
- [27] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(2): 1163-1173.
- [28] WEI X, LI N, LI S, et al. Hepatitis B virus infection and active replication promote the formation of vascular inva-

- sion in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):304-311.
- [29] LI Z, LEI Z, SHEN F, et al. Association of preoperative antiviral treatment with incidences of microvascular invasion and early tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Surg, 2018, 153(10):e182721.
- [30] SIEGEL A B, WANG S, JACOBSON J S, et al. Obesity and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Invest, 2010, 28(10):1063-1069.
- (收稿日期:2020-02-06 修回日期:2020-05-26)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.19.047

肿瘤标志物 CA724 在肿瘤中的研究进展*

谢兴凤¹综述, 张 旭^{2△}审校

1. 四川省绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000; 2. 四川绵阳
四 0 四医院检验科, 四川绵阳 621000

关键词: 糖链抗原 724; 肿瘤标志物; 联合
中图法分类号: R73-3 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)19-2896-03

肿瘤疾病种类繁多, 发病率常年居高不下, 病死率较高, 而肿瘤的早期诊断是延长患者寿命的关键, 但是处于肿瘤早期患者因无明显不适症状, 临床上首次便能确诊者较少。病理诊断作为肿瘤诊断的“金标准”, 其创伤性较大, 且诊断时间较晚, 为寻求快速且创伤性小的诊断方法, 肿瘤标志物应运而生。肿瘤标志物可反映肿瘤的存在, 在正常组织或血液中不表达或表达量极低, 当机体有肿瘤存在时, 其表达量急剧升高。此外, 不同的组织部位可分泌合成不同类型的肿瘤标志物, 临床上可根据表达量的改变, 判断良、恶性肿瘤, 同时还可了解肿瘤细胞的分化程度和细胞功能。糖链抗原(CA)724 便是此类标志物中的一种。近年来, 有关 CA724 等肿瘤标志物的检测及其与各种肿瘤的相关性的研究较多, 且运用不同的标志物联合检测, 对各类肿瘤的诊断灵敏度和特异度均有所不同。本文就肿瘤标志物 CA724 在肿瘤检测中的应用作一综述。

1 CA724 的基本性质

专家利用杂交瘤技术获得了能识别肿瘤特异性的大分子糖蛋白抗原, 并研制了单克隆抗体识别系统。CA 作为肿瘤细胞的相关抗原。常用的 CA 系列有: CA125(卵巢癌相关抗原)、CA199(胰腺和肠癌相关抗原)、CA15-3(乳腺癌相关抗原)。

CA724 是近几年临床常用的一个肿瘤指标, 主要用于消化道肿瘤的早期筛查, 属于非特异性肿瘤标志物^[1]。其本质是细胞表面黏蛋白类的高分子糖蛋白, 广泛分布于上皮细胞和恶性肿瘤的细胞质内, 相对分子质量为 $(220 \sim 400) \times 10^3$, 可被 cc49 和 B72.3 两种单克隆抗体识别。CA724 是构成肿瘤细胞骨架成分的重要分子结构, 分子结构中含有磷酸化的氨基酸序

列, 随着肿瘤细胞的异常增殖, 可通过外分泌的方式释放入血液循环, 正常人体血清中 CA724 $< 6 \text{ U/mL}$, 当组织发生癌变, 则可迅速入血, 血清检测水平急剧升高^[2]。因此, CA724 又属于癌胚抗原性质肿瘤标志物。

2 CA724 的检测

肿瘤标志物的水平检测应在报告中标注所采用的方法, 因方法学的不同, 检测的结果也有所差异, 且不同方法检测结果不宜相互比较。目前, 研究中所提供的有关 CA724 的检测方法主要是电化学发光法, 检测仪器多源自于罗氏 Elecsys1010、2010、170 和 601 免疫测定分析仪。采用 cc49 和 B72.3 两种单克隆抗体, 后者是 CA724 的特异性抗体, 利用抗原抗体夹心法的原理, 对 CA724 水平进行检测。

3 CA724 在肿瘤中的应用

3.1 在胃癌中的应用 胃肠道可供机体营养, 其状态关乎人类生活质量, 但胃肠疾病逐年增加, 给人类生活质量带来巨大影响, 尤其是胃癌的发病率较高, 预后较差。胃癌的检测目前没有一个特异性的肿瘤指标, 需依靠病理和手术进行诊断。CA724 是现有与胃癌相关性最高的一个指标。CA724 在胃癌患者中血清水平远远大于胃部良性病变患者和健康人群, 对胃癌有较大的诊断参考价值。但单独使用 CA724 对胃癌的诊断效能还是不能满足临床要求, 因此, 又加入了癌胚抗原(CEA)和 CA199 与之进行联合检测。CA724 单独应用于胃癌的诊断灵敏度和特异度均 $> 70\%$, 远远优于 CEA 和 CA199 单独检测时的诊断灵敏度和特异度 $(50\% \sim 65\%)$ ^[3-5]。联合检测不仅是在对胃癌的鉴别诊断方面, 更是在对胃癌分期、患者年龄、肿瘤大小和有无淋巴结转移等因素的关系方

* 基金项目: 四川省医学科研青年创新课题(Q17063)。

△ 通信作者, E-mail: myzx404@163.com。