

• 综述 •

# 原发性肝癌治疗进展

宗静静<sup>1</sup>, 卿鑫<sup>1</sup>, 樊哲<sup>2</sup>, 许文景<sup>1</sup>, 张业伟<sup>1</sup>

(1. 东南大学 医学院, 江苏 南京 210009; 2. 大连市第三人民医院, 辽宁 大连 116033)

[摘要] 多数原发性肝癌患者伴明显肝硬化, 只能采取综合治疗措施。手术治疗方式包括手术切除、肝移植等, 非手术治疗方式包括系统化疗、分子靶向药物、介入治疗等。作者主要就原发性肝癌手术与非手术治疗方式进行综述。

[关键词] 原发性肝癌; 综合治疗; 手术治疗; 文献综述

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [文章编号] 1671-6264(2021)04-0542-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-6264.2021.04.021

肝癌是全球常见的恶性肿瘤, 其发病率与死亡率居高不下, 并且一直呈上升趋势。根据世界癌症研究机构公布的数据, 每年因肝癌死亡的患者达到 60 万。我国肝癌的发病率与死亡率分别居恶性肿瘤第四和第二。我国肝癌患者年龄中位数为 40~50 岁, 男性发病率显著高于女性。目前原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)的治疗主要分为手术治疗与非手术治疗。手术治疗包括肿瘤切除术与肝移植术, 根据肝癌患者的全身情况、肝硬化程度、肿瘤部位与大小决定手术切除方式及部位。80% 的肝癌患者伴有明显的肝硬化, 确诊时已无明确的手术指征。肝癌的非手术治疗方法包括介入治疗、放化疗、免疫生物治疗、中药治疗、分子靶向治疗等。我国 90% 的肝癌患者均有不同程度的肝炎、肝硬化, 因此肝癌的治疗方式不是单一手术切除或介入治疗等, 而是以综合治疗为主。PHC 的首选治疗方法为手术切除, 近年来随着医学技术的发展和进步, PHC 的治疗形成了以外科手术为主多种方法联合的综合治疗模式。作者就 PHC 治疗的最新进展进行综述。

## 1 手术治疗

### 1.1 根治性切除术

目前对非肝硬化患者, 首选的治疗方式为根治性

手术切除。能否进行手术切除取决于患者的全身状况、肝脏储备功能等, 根据肿瘤的大小、部位、界限及包膜的完整程度等确定手术切除的范围及切除术式<sup>[1]</sup>。根治性手术切除的患者中位生存时间可达 53 个月, 1 年生存率达 82%~88%, 3 年生存率为 53%~65%, 5 年生存率为 41%~74%。我国学者主要根据肝脏肿瘤的数目、大小、血管侵犯、肝外转移、Child-Pugh 分级及患者体力状况(PS)评分判定肿瘤分期, 根据肿瘤分期结果决定是否行手术切除, 专家推荐肝癌 I a 期、I b 期、II a 期的患者可行手术切除, II b 期患者可能从手术切除中获益<sup>[2]</sup>, 但仍需更多的临床数据进行验证。术前常规对肝功能分级、肝脏储备功能、是否合并肝硬化及肿瘤情况进行综合评估, 以确保手术过程中的安全性, 进而提高肿瘤切除的效果。与多发性肝癌、巨大肝癌、转移性肝癌患者相比, 对早期 PHC 患者行手术切除, 不仅可安全彻底切除肝癌病灶, 并可保留充足的肝脏组织, 患者预后好且生存时间长<sup>[3]</sup>。合理选择手术路径、充分暴露肝脏、精准控制出入肝脏血流、合理游离肝脏韧带、精细处理肝脏游离断面等技术确保了肝切除术的安全可靠。

精准肝切除术是依托于现代生物医学和信息科学技术形成的一种全新的肝脏外科理念及技术体系, 其依赖于肝脏强大的代偿和再生潜能, 主要是为了彻底

[收稿日期] 2020-09-04 [修回日期] 2021-06-20

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81872255)

[作者简介] 宗静静(1996-), 女, 甘肃金昌人, 在读硕士研究生。E-mail: 220183551@seu.edu.cn

[通信作者] 张业伟 E-mail: zhangyewei@seu.edu.cn

[引文格式] 宗静静, 卿鑫, 樊哲, 等. 原发性肝癌治疗进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(4): 542-547.

清除目标病灶,确保剩余肝脏结构的完整性和功能性体积最大化<sup>[4]</sup>,最大程度控制出血量,从而确保患者获得最佳治疗效果。研究表明,与传统的根治性切除术比较,实施精准肝切除术患者手术过程中出血量更少,组织损伤更小,患者术后恢复较快,并发症较少,复发率更低<sup>[5]</sup>。准确评估肝脏功能、精确评估目标病灶范围、拟定适当肝切除范围和合理手术方式、设定最佳的肝实质分割平面、评估手术风险并制定相应的处理对策、精准手术操作以及密切管理追踪术后恢复等是确保精准肝切除治疗效果的关键。

随着微创技术及微创理念的推广,腹腔镜操作技术不断改进,腹腔镜肝脏肿瘤切除术在临床不断推广。相比传统的开腹手术,腹腔镜肝脏肿瘤切除术操作更为复杂,对手术者的专业知识及技术要求更高<sup>[6]</sup>。腹腔镜肝脏肿瘤切除术明显的优点是切口小、术中出血量少、住院时间短,但腹腔镜手术技术要求高、操作难度大,出血、气体栓塞等并发症发生率高以及手术时间长等原因限制了腹腔镜肝脏肿瘤切除术的发展及应用<sup>[7]</sup>。

3D腹腔镜技术的使用使腹腔镜肝脏肿瘤切除术具有了发展的前景,临床腹腔镜技术得到了进一步的改良。传统的2D高清腹腔镜缺乏景深感,手术者无法精准识别视野区域肝脏三维解剖结构<sup>[8]</sup>。通过改良3D腹腔镜系统全部采用全新高清视频,通过使用视频信号控制器,使图像快速呈现并且无交叉显示,迅捷处理图像,明显提高了视野纵深感,使肝脏解剖结构更加立体清晰<sup>[9]</sup>。手术者可以通过高清屏幕获得更为清晰及宽阔的视野,手术操作更加精准,分离、结扎血管在依赖清晰图像时更加准确<sup>[10]</sup>,并且可以达到快速精准清扫淋巴结的效果。3D腹腔镜系统的应用,使手术者可以更加精准地判断患者手术过程中的情况,使得手术顺利进行<sup>[11]</sup>。

由于肝脏手术的特殊性和传统腹腔镜设备的局限性,达芬奇机器人手术系统在肝脏切除术中也逐渐得到应用。达芬奇机器人手术系统学习曲线明显缩短<sup>[12]</sup>、三维视野更加卓越、器械操作明显灵活稳定,右半肝切除、肝尾叶切除的优势更加明显<sup>[13]</sup>。有学者研究表明,在肝周韧带游离、肝门部血管处理、肝断面缝合时,达芬奇机器人手术系统比传统腹腔镜手术更具优势。

## 1.2 肝移植术

80%的肝癌患者伴有潜在的肝硬化,不能实施根治性手术切除术,这类患者最有效的治疗方式是肝移植术,肝癌是唯一一个可以通过移植术治疗的实体肿

瘤。20世纪末,肝移植术后患者生存率仅为35%~45%。目前国际常用的肝移植标准为米兰标准,即单个肿瘤直径 $\leq 5$  cm,或多发肿瘤数 $\leq 3$ 个且单个肿瘤直径 $\leq 3$  cm,无大血管侵犯、淋巴结或肝外转移<sup>[14]</sup>。米兰标准过于严格,导致一些可以通过肝移植手术得到治疗的患者被排除在外,从而错过了最佳治疗时机<sup>[15]</sup>。我国根据临床实际移植经验,相继提出了杭州标准、上海复旦标准、华西标准等。根据患者具体情况,严格选择肝移植供受体、完善肝移植技术、优化肝移植术前处理<sup>[16-17]</sup>、有效预防移植术后复发等是今后肝脏肿瘤移植术所要研究的重点。

## 2 非手术治疗

### 2.1 肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)

临床上TACE是中晚期PHC患者的主要治疗方法,同时是根治性切除手术前后的辅助治疗方法,通常与其它方法联合应用治疗效果更佳<sup>[18]</sup>。TACE主要通过提高药物浓度与栓塞肿瘤血管两个方面起到治疗效果<sup>[18-19]</sup>。将导管选择性插入到肿瘤供血血管中,注入栓塞剂闭塞供血血管,从而使肿瘤组织缺血坏死,或者将抗癌药物或药物微球注入,可对肿瘤组织起到化疗性栓塞的作用<sup>[20]</sup>。经典的TACE采用的栓塞剂是超液态碘油与各种化疗药物的混合乳剂。但TACE常常因栓塞不完全,导致肝脏肿瘤残存或者复发<sup>[21]</sup>。TACE常与索拉菲尼联合应用,以提高治疗效果<sup>[22]</sup>。总之,TACE能够有效控制肝癌局部生长,提高患者生存期,为中期肝癌患者的首选治疗方式。根据患者的具体情况,采取TACE联合其它方式的综合治疗是提高中期肝癌患者生存率的关键<sup>[23]</sup>。

### 2.2 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)

RFA是一种常见的肝癌局部治疗的方式,主要用于小肝癌(即单个肝脏肿瘤直径 $\leq 3$  cm)的治疗<sup>[24]</sup>。RFA具有微创、风险小、重复性强等优点。研究表明,其在治疗直径 $\leq 1$  cm的肿瘤时,有效率可达98%。RFA的基本原理为中高频射频波插入到肿瘤组织体内,治疗电极产生射频电流<sup>[25]</sup>,通过激发电极周围组织产生热量,从而使肿瘤组织细胞内温度 $> 60$  °C,引起肿瘤细胞发生不可逆坏死,同时肿瘤周围血管组织凝固血供中断,有效阻止肿瘤的复发与转移<sup>[26]</sup>。肿瘤的部位、大小、数量,以及肿瘤分期情况和肝功能储备等都可影响RFA治疗效果,肿瘤过大是引起RFA复发的主要原因<sup>[27]</sup>。RFA可有效缩短患者住院时间,提高患者生存质量,为小肝癌的一线治疗措施。但如何

减少 RFA 导致的组织热力损伤以及穿刺直接损伤是以后临床需要重点解决的问题。

### 2.3 放射免疫治疗( radioimmunotherapy RIT)

RIT 是通过放射性核素标记特异性单克隆抗体, 继而形成放射性免疫偶联物, 与肿瘤细胞相关抗原特异性结合, 通过抗原抗体反应介导细胞毒作用, 以及放射性核素释放  $\alpha$ 、 $\beta$  射线电离辐射作用, 起到杀伤和抑制肿瘤细胞的作用<sup>[28-29]</sup>。用于肝癌 RIT 标记的单克隆抗体选择性高、亲和力强、异源性小<sup>[30]</sup>, 常用的单抗片段有抗人单细胞癌抗体、肝癌单抗片段 Hab18F(ab)<sub>2</sub>、抗甲胎蛋白抗体、抗乙型肝炎表面抗原抗体、抗铁蛋白抗体等<sup>[31-32]</sup>。常用的 RIT 标记性放射核素有<sup>131</sup>碘、<sup>90</sup>钇、<sup>188</sup>铼等, 给药方式一般为静脉给药、瘤内注射或经肝动脉灌注。一般为了达到肿瘤内照射治疗的靶向性, 常将放射性药物直接注入瘤内<sup>[33-34]</sup>。RIT 可提高患者的生存质量、减少肿瘤治疗的副作用, 但单克隆抗体的敏感性和特异性较低、容易产生排斥反应, 其远期治疗效果不佳, 限制了其在临床的应用。如何提高单克隆抗体的敏感性与特异性、减少排斥反应、降低毒副作用是临床应用 RIT 需要解决的重点及难点。

## 3 药物治疗

### 3.1 靶向药物治疗

随着医学技术的发展, 靶向药物治疗成为近几年肿瘤治疗的热点, 各种靶向药物的问世为晚期肝癌患者带来了新的希望。多靶点激酶抑制剂、免疫抑制剂、抗血管生成分子靶向药物、mTOR 信号通路特异性抑制剂等药物被不断发现并逐渐进入临床试验阶段。

索拉非尼作为一种多酪氨酸激酶抑制剂, 最先于 2005 年被批准用于肾癌的一线治疗, 2007 年 12 月被 FDA 批准用于晚期不可切除肝细胞癌(HCC)的一线治疗, 2009 年 8 月我国正式批准其用于晚期不能切除肝癌的一线治疗<sup>[35-36]</sup>。索拉非尼通过抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGFR) 阻断肿瘤血管的生成, 还可通过阻断 Raf/MAPK/ERK 信号传导通路, 抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[37-38]</sup>, 两者共同发挥作用, 起到双重抑制作用。索拉非尼常与 TACE、RFA 联合使用, 以提高对肝癌的治疗效果, 但服用索拉非尼的患者常出现腹泻、皮疹、疲劳、手足部皮肤反应、高血压和食欲减退等不良反应, 严重影响了其治疗效果<sup>[39-40]</sup>。乐伐替尼也是一种口服多酪氨酸激酶抑制剂, 通过直接作用于 VEGFR1-3、成纤维生长因子受体 1-4(fibroblast

growth factor receptor1-4, FGFR1-4)、PDGFR、RET 和 c-KIT, 抑制肿瘤细胞的增殖分化、浸润迁移或阻碍肿瘤血管的形成和生长<sup>[41-42]</sup>。I/II 期的肝癌临床实验显示, 乐伐替尼表现出比索拉非尼更强的血管抑制作用; III 期临床试验的初步结果显示, 与索拉非尼相比较, 乐伐替尼在总生存期方面达到了非劣性的试验终点, 患者无进展生存期、客观缓解率等明显提高。乐伐替尼已经成为继索拉非尼后第 2 个用于肝癌治疗的分子靶向药物<sup>[42-44]</sup>。瑞格菲尼、卡博替尼、阿帕替尼等分子靶向药物的安全性、耐药性以及远期疗效需进一步的临床实验进行分析验证。抗血管生成分子靶向药贝伐单抗、雷莫芦单抗的治疗效果及安全性也仍需一定的临床试验时间验证。免疫抑制剂 PD-1/PD-L1 药物也是近几年肿瘤靶向治疗的研究热点<sup>[45]</sup>, 但其在肝癌治疗方面的临床研究仍需要一定的时间去验证。

对于晚期肝癌患者, 实施个体化治疗以及结合分子靶向治疗的综合方式是实现肝癌精准治疗的有效措施。

### 3.2 系统化疗

大多数肝癌患者对化疗不敏感, 但对肝功能较差又不能手术的肝癌患者, 给予全身系统化疗也是一种方式。常用的系统化疗药物有氟尿嘧啶及其衍生物、顺铂、丝裂霉素、氟尿嘧啶、阿霉素、羟基喜树碱等。临床常采用联合化疗, 将系统化疗与分子靶向、RFA 等结合, 以降低药物剂量、减少毒副作用, 进而提高肝癌治疗的有效率。

### 3.3 中医药治疗

目前我国肝癌的治疗方式以手术治疗、局部治疗为主, 但中医药治疗也有应用, 采用中医药治疗方式, 可以有效降低放、化疗的毒性, 改善肝癌患者的生活质量, 延长患者生存期, 其可作为肝癌治疗的重要辅助措施<sup>[46]</sup>。中医药使用的不良反应较少, 且不易产生耐药性。中医认为正虚邪实、内外交争、毒瘀痰虚是 PHC 的主要机理<sup>[47]</sup>。临床治疗肝癌以疏肝解毒为主, 遵循肝脾同调的法则。常用于临床治疗的方剂有六味地黄丸、大柴胡汤、柴胡疏肝散、参苓白术散等。有研究表明, 黄芪、水飞蓟素、白藜芦醇、雷公藤红素等对 PHC 有较好的疗效<sup>[48-49]</sup>。目前临床较常采用中医药与其他治疗方式联合的方法, 减少联合治疗的副作用, 改善患者预后以及生存质量。

## 4 质子治疗

质子治疗是近半个世纪发展起来的技术, 正逐渐成熟。日本在质子治疗方面进行了各种临床试验。日

本一项关于肝癌质子临床研究表明,对于肝癌患者,其肝功能分级决定了质子治疗的效果,肝功能 Child A 级的患者治疗后 5 年生存率可达 61.5%,肝功能 Child B 级及更差的患者,质子治疗的效果不明显,且大部分死于肝功能不全<sup>[50-51]</sup>。质子治疗的成本较高,普通家庭无法负担费用,因此质子治疗应把重点放在如何更加有效、经济地治疗肝癌患者。

## 5 结 论

PHC 是全球发病率、死亡率非常高的一种恶性肿瘤。早期肝癌在患者肝功能较好时行肝切除术可以彻底切除癌灶,获得根治性效果;早期小肝癌可进行 RFA 或 TACE,也可获得较好的治疗效果。但大部分的患者都处于晚期,且伴有明显的肝硬化,肝功能较差,对这类患者,应精准评价肝功能,采取综合治疗措施,实施全身治疗配合放化疗。终末期肝癌主要采取对症支持治疗,提高患者生活质量。应该根据患者的具体情况进行评估,采用最佳治疗方式。每种治疗方式都有一定的局限性,因此个体化的治疗方式是获得最优效果的关键。

### 【参考文献】

- [1] TANG A, HALLOUCH O, CHERNYAK V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis [J]. *Abdom Radiol (NY)* 2018, 43(1): 13-25.
- [2] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-based diagnosis, staging and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology* 2016, 150(4): 835-853.
- [3] CHOTI M A, THOMAS M, WONG S L, et al. Surgical resection preferences and perceptions among medical oncologists treating liver metastases from colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(2): 375-381.
- [4] KANWAL F, SINGAL A G. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction [J]. *Gastroenterology* 2019, 157(1): 54-64.
- [5] FUJIWARA N, FRIEDMAN S L, GOOSSENS N, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine [J]. *J Hepatol* 2018, 68(3): 526-549.
- [6] WAKABAYASHI G, CHERQUI D, GELLER D A, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka [J]. *Ann Surg* 2015, 261(4): 619-629.
- [7] CIRIA R, CHERQUI D, GELLER D A, et al. Comparative short-term benefits of laparoscopic liver resection: 9000 cases and climbing [J]. *Ann Surg* 2016, 263(4): 761-777.
- [8] KIM J H. Three-dimensional ventral approach with the modified liver-Hanging maneuver during laparoscopic right hemihepatectomy [J]. *Ann Surg Oncol* 2019, 26(7): 2253.
- [9] VELAYUTHAM V, FUKS D, NOMI T, et al. 3D visualization reduces operating time when compared to high-definition 2D in laparoscopic liver resection: a case-matched study [J]. *Surg Endosc* 2016, 30(1): 147-153.
- [10] HONG S K, SUH K S, KIM H S, et al. Pure 3D laparoscopic living donor right hemihepatectomy in a donor with separate right posterior and right anterior hepatic ducts and portal veins [J]. *Surg Endosc* 2017, 31(11): 4834-4835.
- [11] LUO H, YIN D, ZHANG S, et al. Augmented reality navigation for liver resection with a stereoscopic laparoscope [J]. *Comput Methods Programs Biomed* 2020, 187: 105099.
- [12] PETERS B S, ARMIJO P R, KRAUSE C, et al. Review of e-merging surgical robotic technology [J]. *Surg Endosc* 2018, 32(4): 1636-1655.
- [13] LI C G, ZHOU Z P, TAN X L, et al. Robotic resection of liver focal nodal hyperplasia guided by indocyanine green fluorescence imaging: a preliminary analysis of 23 cases [J]. *World J Gastrointest Oncol* 2020, 12(12): 1407-1415.
- [14] RUDNICK S R, RUSSO M W. Liver transplantation beyond or downstaging within the milan criteria for hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(3): 265-275.
- [15] KARDASHIAN A, FLORMAN S S, HAYDEL B, et al. Liver transplantation outcomes in a U. S. multicenter cohort of 789 patients with hepatocellular carcinoma presenting beyond milan criteria [J]. *Hepatology* 2020, 72(6): 2014-2028.
- [16] BODZIN A S, BAKER T B. Liver transplantation today: where we are now and where we are going [J]. *Liver Transpl* 2018, 24(10): 1470-1475.
- [17] MILLER C M, QUINTINI C, DHAWAN A, et al. The international liver transplantation society living donor liver transplant recipient guideline [J]. *Transplantation*, 2017, 101(5): 938-944.
- [18] RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28-36.
- [19] YOON S M, RYOO B Y, LEE S J, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol* 2018, 4(5): 661-669.
- [20] GALLE P R, TOVOLI F, FOERSTER F, et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy [J]. *J Hepatol* 2017, 67(1): 173-183.
- [21] MONIER A, GUIU B, DURAN R, et al. Liver and biliary dam-