

2010年肝细胞癌的预防与治疗进展：从阴雨走向阳光

杨永平（解放军第302医院 肝脏肿瘤诊疗与研究中心，北京 100039）

目前对肝细胞癌（简称肝癌）诊断与治疗存在诸多难点与瓶颈：①早期诊断难；②复发转移率高，5年复发率近60%；③个性化治疗与临床实践的大环境不匹配；④有效药物和干预手段少。

另外，人们对肝癌的预防与治疗也从阴雨中走向阳光：①大规模乙肝疫苗免疫接种是降低乙型肝炎相关性肝癌发生的最有效手段；②肝癌分子生物学研究的开展，使患者人群细化分类，为有的放矢地进行防治创造条件；③越来越多的医学工作者开始从事肝癌治疗有效性的对比研究；④继索拉非尼治疗肝细胞癌取得肯定疗效后，新分子靶向药物及其联合应用的探索成为热点。

1 乙肝疫苗免疫防止乙型肝炎病毒（HBV）感染是预防肝癌最有效措施

肝癌是全球5种主要导致人类死亡的癌症之一，HBV相关性肝癌占全球60%~80%，几乎每年有34万人死于慢性HBV相关性肝癌^[1,2]。在高HBV流行区，几乎HBV表面抗原（HBV surface antigen, HBsAg）携带者都是因在2岁以前被HBV感染所致。非洲部分地区如塞内加尔的乡村儿童早期就发生HBV水平传播，致2岁以前儿童HBV感染率达25%，15岁以前达80%。亚洲大部分地区HBV感染率在5%~20%。高HBV流行地区如台湾HBV感染主要发生在婴儿期和儿童期。在普遍乙肝疫苗免疫接种前，2岁以后人群HBsAg血清阳性率一直保持较高水平。在亚洲，母亲对婴儿的感染是慢性HBV感染的主要途径，占40%~50%；乙型肝炎

病毒e抗原（hepatitis B e antigen, HBeAg）阳性的HBsAg携带母亲，其婴儿约90%成为慢性HBsAg携带者。因此，HBV感染的年龄和途径是影响预后的重要因素。

1.1 肝癌预防胜于治疗 目前肝癌总体治疗预后仍不能令人满意。最好的预防肝癌策略是广泛乙肝疫苗免疫接种以阻断HBV母婴传播和人群之间的水平传播^[3]。如1984年台湾实施普遍乙肝疫苗免疫接种有效降低了慢性HBV感染，使台湾地区20岁以下人群HBsAg携带者由10%降低到0.4%~0.6%；15~20岁人群HBV总感染率从38%降到16%，进一步降到4.6%。成功乙肝疫苗免疫明显降低了台湾儿童肝癌发生率，使1984年7月以后出生人群的肝癌发生率由乙肝疫苗免疫计划实施前的0.52/100 000降低到0.13/100 000，乙肝疫苗免疫对肝癌的预防作用已从儿童期扩展到青少年期和成年早期。

1.2 乙肝疫苗免疫预防肝癌的策略仍存在问题 尽管普遍的乙肝疫苗免疫在减少儿童和青少年期肝癌的发生获得巨大成功，但仍有1/3的肝癌患者不能通过乙肝疫苗免疫加以阻断。肝癌预防的失败认为是不完全乙肝疫苗免疫和HBV感染突破。后者包括母亲HBV病毒载量高、宫内感染、s基因变异、遗传低反应性和宿主免疫力低下。在儿童肝癌患者中，其母亲90%为HBsAg阳性。因此，近年有几项应用核苷（酸）类似药物预防HBV母婴传播的临床报道。但其有效性和安全性仍需要进一步评价。

总之，HBV感染及其相关性肝癌是人类的重

要健康问题^[4,5]。从新生命开始的第一天实施乙肝疫苗免疫是预防HBV相关性肝癌最重要的措施；一级预防HBV相关性肝癌最有效的方法是提高全球婴儿期乙肝疫苗免疫的覆盖率；持续监测肝癌发生是一项强制性义务。希望通过乙肝疫苗接种可使成年人肝癌发生率明显下降。癌症预防性疫苗的概念可以HBV相关性肝癌为例而应用于其他感染性病原体相关性癌症。

2 肝癌分子生物学分型

分子肿瘤学和基因组学已被纳入肝癌分类。因肿瘤的分子突变和突变类型是肿瘤发生和进展的关键，癌症基本生物标记分类对于肿瘤的诊断和治疗具有重大意义^[6]，如乳腺癌HER2阳性患者对赫赛汀应答疗效好，肺癌患者存在上皮生长因子变异者对吉非他汀（伊瑞）应答疗效好。因此，确定肿瘤生物标记和治疗靶点是肿瘤个性化治疗的研究热点。

对肝癌伴转移和不伴转移的患者，其肿瘤细胞来源于两类不同的肝癌。Katoh等用系统生物学方法分析了137例肝癌患者，认为这些患者都存在p53、Axin1和 β -catenin基因融合突变的特点，并将肝癌患者分为两组：①染色体不稳定类：高频率等位基因片段丢失及p53和Axin1中频突变，表现为HBV感染、低肿瘤分化显著、患者预后差；②染色体稳定类：具有低频率突变指数和 β -catenin突变，表现为患者肿瘤体积较大，多无HBV感染。随着人们对上皮组织相关癌症的不断认识，上皮细胞黏附分子（epithelial cell adhesion molecule, EpCAM）^[7]在肝癌早期诊断和预后判定倍受关注。一个以EpCAM和甲胎蛋白（AFP）为基础的肝癌分子分类系统提出：①EpCAM（+）、AFP（+）的肝细胞癌：肝干细胞样肝癌（HpSC-HCC），多见于年龄较小、TNM中晚期并且有门脉血管侵犯的患者，生存期最短，预后最差；②EpCAM（+），AFP（-）的肝细胞癌：胆管上皮样肝癌（BDE-HCC）；③EpCAM（-）、AFP（+）的肝细胞癌：肝祖细胞样肝癌（HP-HCC），多见于年龄小、TNM早期和较少门脉癌

栓患者，预后较好；④EpCAM（-）、AFP（-）的肝细胞癌：肝细胞样肝癌（MH-肝癌），多见于年龄较大、TNM早期、无门脉侵犯的患者，预后较好。这种肝癌分子分型代表不同的临床分期和预后与每种细胞亚型的增殖和侵袭能力有关。由EpCAM和AFP定义的不同肝癌亚型，其生存期之间的差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。以下两个分子分期系统受到重视。

2.1 Erica Villa等提出分子评分系统^[8] 根据肝癌患者野生型和变异型的雌激素水平来评估预后，并与Okada、法国分期、BCLC和CLIP相比较，认为分子评分系统有优势，但该方法需要较好的实验室条件，因此临床应用有一定困难。

2.2 Katsuhisa Omagari等提出SLiDe Score^[9]

Katsuhisa Omagari等对177例肝癌患者进行了研究，发现异常凝血酶原（descarboxy prothrombin, DCP）对于预后具有指示作用，经多因素分析得出肝损害、肿瘤形态及DCP是独立预后因子，从而制定出一个新的评分系统，比CLIP和JIS有更好的预测能力。

3 肝癌治疗有效性的对比研究

越来越多的医学工作者开始从事肝癌治疗有效性的对比研究，使人们对肝癌的治疗从阴雨走向阳光。

3.1 对于癌结节数 ≤ 3 个、大小 ≤ 3 cm肝癌一线治疗方法的选择争议较大 日本学者Nanashima等^[10,11]报道治疗方法选择的生存期分析表明，肝功能较差（Child-Pugh B/C）的肝癌患者选择局部消融治疗，单发的肝癌患者选择手术切除或局部消融均可，对Child-Pugh A多发小肝癌患者应首选手术切除治疗。Ariizumi等^[12]对732例符合米兰标准手术切除的肝癌患者预后分析表明，乙型肝炎病毒e抗体（HBeAb）阳性患者5年和10年的生存率分别为90%和80%（阴性者分别为61%和37%， $P = 0.0004$ ）；5年无复发率为53%，显著高于HBeAb阴性者（21%， $P = 0.0054$ ）。多因素分析表明HBeAb阳性是生存率和复发率的独立预测因素。针对156例HBV相关性小肝癌局部消融治疗后复发

的多因素分析表明,肝组织VEGF表达水平和HBV BCP变异是HBV相关性小肝癌复发的独立预测因子。

3.2 免疫治疗是肝癌潜在的治疗选择 关于局部冷冻消融后的冷冻免疫反应是近期的热点。针对111例HBV相关性肝癌局部冷冻消融后调节性T细胞功能变化研究表明^[13],冷冻消融后肝癌患者外周血和肝组织内CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞绝对数和相对比例下降,尤其肝组织内相对比例的下降更为明显,部分患者出现类似AFP特异性T细胞应答,提示冷冻消融治疗后存在系统免疫治疗作用可能是局部冷冻消融后异位抑瘤作用的基础。德国学者Greten等^[14]研究表明,小剂量环磷酰胺可诱导肝癌患者外周血CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞绝对数和相对比例下降,并且也有部分患者出现类似AFP特异性T细胞应答,再次证实影响CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞功能的变化可能是免疫治疗肝癌的重要环节。

3.3 抗肿瘤激素类药物^[15] 如他莫昔芬(Tamoxifen)在进展期肝癌治疗的多个临床试验中结果波动大,对肝癌患者中位生存期的延长没有任何意义,提示抗肿瘤激素类药物在肝癌的系统治疗中无效。

3.4 干扰素在肝癌系统治疗中的作用^[16] 最初人们认为干扰素对肝癌具有明确的治疗作用,经过科学的临床试验发现,干扰素在肝癌治疗中不能够使肝癌患者临床获益,目前得出在肝癌综合治疗中不采用干扰素治疗的明确结论。

3.5 细胞毒性药物在肝癌系统治疗中的作用^[17] 如:阿霉素、表柔比星(Epirubicin)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、顺铂(Cisplatin)、紫杉醇(Paclitaxel)、卡培他滨(Capecitabine)、吉西他滨(Gemcitabine)、依立替康(Irinotecan)等。人们从单一用药到联合用药,在世界范围内进行了多项多中心的临床试验,临床实践结果却令人失望,唯有单一阿霉素治疗进展期肝细胞癌反应率为10%~15%,但对生存期延长没有任何临床获益。认为肝癌是对细胞毒性化疗药物具有相对抵抗性的肿瘤,到目前没有令人确切的临床试验证据证明系统化疗药物能够让肝癌患者临床获益。

因此,不主张对进展期肝癌患者系统化疗。但秦叔逵教授主持的FOLFOX4方案治疗晚期肝癌的大型III期临床研究(EACH研究)获得阳性临床试验结果令人鼓舞:①该研究是系统化疗不能切除肝癌的临床试验,无论对含奥沙利铂方案,还是对多柔比星方案,都是目前入组例数最多的国际多中心随机对照研究;②该研究首次证明系统化疗对于晚期肝癌患者具有生存益处;③对照组选择了多柔比星作阳性对照;④研究中半数患者是手术、介入等局部治疗失败者。因此,对不能接受局部治疗的患者,FOLFOX方案可作为一线治疗方案;对局部治疗失败者,FOLFOX方案可作为二线治疗选择。

4 分子靶向药物及其联合应用的临床探索成为热点^[18-21]

目前,极具治疗价值的分子靶向药物的临床研究正在进行中,主要针对肝癌发生、发展过程中的关键大分子,包括参与肿瘤发生发展过程中细胞信号转导和其他生物学途径的重要靶点,经特异性阻断肿瘤细胞信号转导,控制其基因表达和改变生物学行为,或通过强力阻止肿瘤血管生成,抑制肿瘤生长和增殖,发挥抗肿瘤作用。在肝癌治疗上仅有多激酶抑制剂索拉非尼可延长晚期肝癌患者生存期取得肯定疗效。在临床应用中发现,分子靶向治疗也存在耐药的问题。笔者研究表明,肿瘤负荷与发生耐药相关,最大消融肿瘤负荷可延缓分子靶向药物耐药,进一步证实肝组织微血管密度大的患者对分子靶向药物和局部消融临床疗效反应差;经多因素分析证实,人体性能指数和肿瘤直径为影响进展期肝癌患者的独立因素。新的分子靶向药物及其联合应用受到重视:血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)受体酪氨酸激酶选择性抑制剂Linifanib在一组开放式、多中心临床试验中发现对进展期肝癌(Child-Pugh A)患者治疗有效,不良反应可接受;与索拉非尼对比的III期临床研究正在进行中。针对VEGF和mTOR信号通路的贝伐单抗和RAD001联合治疗可以耐受,治疗有效患者

的疾病进展时间(TTP)与索拉非尼单药治疗相当;而TACE联合索拉非尼治疗63例肝癌的国际多中心START研究第二次中期安全性和有效性分析表明,在50例治疗有效的患者中35%(18例)为CR,60%(30例)为PR或SD。另一个多中心临床研究初步结果令人鼓舞:观察101例经皮肝动脉栓塞化疗(TACE)后口服VEGFR、PDGFR和FGFR抑制剂TSU-68肝癌患者的无进展生存(PFS),结果显示联合治疗组中位PFS为20.8周,长于单独TACE组(16.0周),表明联合治疗可改善TACE治疗肝癌患者的总体生存率。

5 展望

建立完善的控制HBV感染突破或对乙肝疫苗无反应战略,推广预防肝癌疫苗概念。促进肝癌进展机制和关键靶分子的深入临床研究,选择最大获益肝癌患者,达到最大限度延长患者生存期的目的。建立肝癌的分子分期、分级系统,改进目前肝癌特定治疗方法的选择,实现真正的个性化治疗。建立分子成像系统评估肝癌微血管灌注情况,判定肝癌患者对分子治疗的反应和客观疗效。

参考文献

- [1] Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening[J]. Semin Liver Dis,2005,25:143-154.
- [2] El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update[J]. Ann Intern Med,2003,139:817-823.
- [3] Chang. MH. Prevention of hepatocellular carcinoma through universal vaccination against hepatitis B[C]. 46th American society of clinical oncology educational book,2010,26-29.
- [4] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,2005,42:1208-1236.
- [5] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet,2003,362:1907-1917.
- [6] Paradis V, Degos F, Dargère D, et al. Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases[J]. Hepatology,2005,41:40-47.
- [7] Taro Yamashita, Marshonna Forgues, Wei Wang, et al. EpCAM and α -Fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2008,68:1451-1461.
- [8] Villa E, Colantoni A, Cammà C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems[J]. J Clin Oncol,2003,21:441-446.
- [9] Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol,2004,19:805-811.
- [10] Nanashima A, Tobinaga S, Masuda J, et al. Selecting treatment for hepatocellular carcinoma based on the results of hepatic resection and local ablation therapy[J]. J Surg Oncol,2010,101:481-485.
- [11] Chunping Wang, Yinying Lu, Yan Chen, et al. Prognostic Factors and Recurrence of hepatitis B-related Small Hepatocellular Carcinoma after Argon-helium Cryoablation: A prospective Study[J]. Clinical and Experimental Metastasis, 2009,26:839-848.
- [12] Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, et al. Favorable long-term surgical outcomes of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B envelope antibody[J]. J Surg Oncol,2010,101:471-475.
- [13] Lin Zhou, Yongping Yang. Regulatory T cells are associated with post-cryoablation prognosis in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2010,45:968-978.
- [14] Greten TF, Ormandy LA, Fikuart A, et al. Low-dose cyclophosphamide treatment impairs regulatory T cells and unmasks AFP-specific CD4⁺ T-cell responses in patients with advanced HCC[J]. J Immunother,2010,33:211-218.
- [15] Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2005,23:4338-4346.
- [16] Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2003,21:421-427.
- [17] Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be[J]? Oncologist,2006,11:790-800.
- [18] Avila MA, Berasain C, Sangro B, et al. New therapies for hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene,2006,25:3866-3884.
- [19] Greten TF, Korangy F, Manns MP, et al. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2009,100:19-23.
- [20] Witjes CD, Verhoef C, Verheul HM, et al. Systemic treatment in hepatocellular carcinoma; 'A small step for man...'[J]. Neth J Med,2009,67:86-90.
- [21] Yau T, Chan P, Epstein R, et al. Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy[J]. Liver Int,2009,29:10-17.

收稿日期: 2011-01-21

(转自《中国医学前沿杂志(电子版)》2011年第3卷第1期)