

原发性肝癌诊断与治疗笔谈

李福山 广东省肝脏病学会名誉理事长

南方医科大学南方医院肝病、肿瘤、放疗科教授、主任医师

原发性肝癌包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)及HCC与ICC混合型肝癌。三者发病机理、生物学行为、组织学形态、治疗方法与预后等方面均存在明显差异。我国每年HCC新发38.4万例,占世界HCC发病率51.4%,HCC发病率与死亡率在国内均居恶性肿瘤前三位。ICC较HCC预后更差,素有癌王之称,HCC约占原发性肝癌的85%至90%,本文仅讨论HCC。

一、HCC病因、检查项目与诊断

HCC患者约90%以上与乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)慢性感染有关,其次是酒精性和非酒精性肝病,食入黄曲霉素污染的食物,各种慢性肝病或肝癌家族史成员,尤其40岁以上男性,皆为HCC高危人群。每半年至一年需要检查肝癌血清标志物及肝脏超声检查(US)等,以早期发现,早期诊断。肝癌血清学标志物包括:血清甲胎蛋白(AFP)检查,AFP \geq 400ng/ml)尤其AFP值持续升高,排除肝炎、肝硬化、或生殖源性肿瘤等具有重要诊断价值。其次,AFP异质体、 α -L-岩藻苷酶、异常凝血酶原等亦有参考诊断价值。常规超声检查:US检查已普遍开展,有助于肝内占位性实质性或囊性病变更诊断,亦可发现肝内或腹部有无转移病灶;彩色多普勒血流成像检查:可观察病灶内血供情况,明确病灶与毗邻组织血供联系,为手术治疗提供参考信息。实时超声造影技术:可显示肝肿瘤内血流动力学改变,有助于不同性质肿瘤诊断与鉴别诊断,通过微血管灌注情况观察,为引导介入治疗提供帮助。X线计算机断层成像(CT):CT平扫或增强扫描以诊断肝内占位性病变,常用于临床诊断、分期和肝动脉化疗栓塞(TACE)后碘油沉淀等疗效评估。核磁共振成像(MRI):具有无辐射性、组织分辨率高等特点,可多方位、多序列参数成像、和综合成像技术已成为肝癌诊断、疗效评价的优选项目,对早期小肝癌诊断优于CT检查;数字减影血管造影(DSA):此项检查属侵入性创伤性检查,通过肿瘤及其血管染色,显示肿瘤大小、数目、形态和血供情况,可为手术切除提供精确资料,常用于肝癌局部治疗或肝癌破裂出血急症手术治疗;核医学影像检查包括正电子发射计算机断层成像(PET/CT)及发射单光子计算机断层扫描仪(SPECT/CT),均属全身显像检查项目,有助于肿瘤分期诊断,提示有无淋巴或远器官转移。并为靶向治疗药物选择、放射治疗射野、评估肿瘤恶性程度和预后判断等提供有价值资料。

二、肿瘤分期与治疗选项:

根据患者一般状态、肝功能损害程度、肿瘤大小、数目及有无肝外转移等资料,将肝癌分为四期及七亚期:

I a期:一般状态良好,肝功能正常,肿瘤直径 $<$ 5cm,单发肿瘤;

I b期:一般状态良好,肝功能正常,肿瘤单发,直径 $>$ 5cm,或肿瘤2-3个,其直径均 $<$ 3cm。

II a期:一般状态良好,肝功能正常,肝肿瘤数目2-3个,直径 $>$ 3cm;

II b期:一般状态尚可,肝功能正常,肿瘤数目 \geq 4个;

III a期:一般状态尚可,可见癌栓形成,伴血管侵犯,但无肝外组织器官转移;

IIIb 期：肝功能轻度异常，伴肝外器官转移；

IV 期：一般状态差，在 III 期基础上进一步恶化，肝功能检查明显异常，肝肿瘤巨大并有癌栓形成。

肝癌首次治疗十分重要，对预后和生存期具有重要影响，应根据患者临床诊断，合理、正确选择治疗方案。

I a 期：首选手术切除或射频消融治疗；

I b 期：可选择手术切除，射频消融或 TACE 治疗；

II a 期：可选择手术切除及 TACE 治疗

II b 期：TACE 或 TACE 治疗肿瘤缩小后再行二期手术切除治疗；

IIIa 期：可选择 TACE、放射治疗或靶向治疗；

IIIb 期：全身对症治疗，TACE、放射治疗及靶向治疗；

IV 期：因肿瘤巨大或伴肝外组织器官转移，生活质量差，不宜手术或微创治疗时，可选择靶向药物或对症治疗。中医药带瘤生存、扶正培本治疗是无可奈何时的最后治疗选项。

三、肝癌局部治疗选项：

手术切除：肝切除术已有 60-70 年历史，经验丰富，技术成熟，尤其近年腹腔镜下微创手术不出血、不用输血的肝切除术已广泛开展，围手术期死亡率不足 3%，使肝切除术成为肝癌治疗的首选。但肝切除术的适应症也是十分严格的，符合手术切除的肝癌患者约占 20%-30%。适应症选择是否合理？术者手术技巧是否成熟、正规、精细对预后影响极大。即使如此，肝癌术后 5 年复发、转移率亦高达 40%-70%。肝移植术是肝癌高端治疗方案，其疗效优于肝切除术，5 年生存率为 76% 左右。但由于肝供体来源困难，术后需长期免疫抑制剂治疗，费用昂贵等诸多原因仅有少数患者可选择此项治疗。

局部消融治疗：包括射频消融（RFA）、微波消融（MWA）、氩氦冷冻、高功率超声聚焦消融（HIFU）及无水酒精注射治疗（PEI）等均属微创治疗，对机体损伤相对较小。消融治疗途径分经皮肤、腹腔镜及开腹三种方式。在影像检查指导下经皮消融法治疗比较简便，但具有误伤风险，不如腹腔镜或开腹直视下消融治疗安全。对于肿瘤直径 < 3cm 的小肝癌消融治疗效果与手术相似，但对直径 > 5cm 肿瘤疗效稍差。肿瘤位置距离肝包膜或肝门部大血管较近时，消融治疗容易发生出血危险，应当慎重。

肝动脉插管化疗栓塞（TACE）简称介入治疗，在国内已普遍开展，适用于 II b、III a、III b 期肝癌治疗。即肝功能正常或轻度异常（child-pugh A、B 级）肝癌治疗。亦可用于手术无法彻底切除的病例的辅助治疗。肝功能明显障碍、肝性脑病、大量腹水或肝肾综合症、凝血机制障碍、门静脉主干癌栓阻塞、肝外组织转移、生活质量较差的重危病例应列为禁忌。栓塞后综合症为 TACE 治疗后最常见的不良反应，表现发热、疼痛、消化道症状、白细胞数目下降、或肝肾功能异常等不同程度临床症状，大约持续一至两周逐渐消失。TACE 术后 3-6 周应复查肝癌血清标志物、肝功能、血常规及 CT 或 MRI 影像学改变。TACE 治疗随介入次数增加，侧枝循环建立，肝内血管走行紊乱，疗效逐渐降低、毒副反应逐渐明显，介入治疗 5-6 次后，可改换其他疗法。

放射治疗分为外放射和内放射治疗两种，移动条放射治疗已被淘汰。近年临

床应用的放射治疗技术分为三维适形放疗(3D-CRT)、调强放疗(IMRT)、图像引导放疗(IGRT)及立体定向放疗(SBRT)等。内放射治疗选用放射性粒子(如⁹⁰Y微球、¹³¹I单克隆抗体、放射性碘化油、¹²⁵I粒子等)植入病灶,以低能射线对病灶持续放射治疗。对术后或不适手术的中、晚肿瘤患者可选用放射治疗,毒副反应较轻,对局部病灶、门静脉及下腔静脉、胆道内癌栓治疗有效,已成为肝癌辅助治疗手段之一。

化学药物治疗:肝内多发转移或肝外转移患者已失去手术、介入或射频消融局部治疗机会,部分患者选用化疗,常选用的化疗药物为阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂及丝裂霉素等,常采用联合用药方案。肝外转移患者常伴多脏器损伤,肝功能障碍,生活质量低下,而化疗毒副反应较大,疗效常不明显,故而临床应用分歧意见较多。

靶向药物(索拉菲尼等)是肝癌晚期患者常被推荐的选择,偶可出现腹泻、皮疹、血压升高、出血、疼痛或肝功能损害等毒副作用。但由于缺乏其他可选择的治疗方法,而被广泛选用。免疫治疗如干扰素 α ,胸腺肽 α_1 ,及CIK或树突状细胞回输法,其疗效并不明显,似有似无,近年逐渐很少应用。

四、术后复发、转移的问题尚未很好解决

肝癌在上世界50年代以前属不治之症,生存期为3-6个月,肝切除术开展之后,肝癌成为可治之症。随着手术不断改进和提高,各种微创治疗方法的相继建立,以致肝移植术的开展,极大提高了肝癌治愈率和5年生存率。但近20-30年肝癌患者无瘤生存率并无明显提高,其原因是由于肝癌术后复发和转移难题未解决,已成为肝癌患者死亡的主要原因。分析术后复发和转移的原因是相当复杂的,概括起来可分为二方面原因。其一,尽管现代手术或微创治疗十分先进,成熟,但对癌灶或癌细胞的清除仍有不彻底性。如癌旁组织,癌前病变组织或已逃逸的癌细胞等仍有残留;另一方面是癌细胞赖以生存的机体内环境或微环境未发生改变,仍可为残留的癌细胞提供复发、转移的必要生存条件。清除癌细胞的治疗是一过性的,而改变、改善机体内环境或微环境是复杂的、长期的、艰难的。正常细胞和癌细胞表面存在二种受体,即分裂增殖受体和细胞分化受体,二者均受机体内环境相关因子调控。癌细胞分裂增殖受体激活时,细胞周期启动,细胞分裂、增殖开始,由于分裂、增殖受体被激活而抑制了细胞分化受体,使细胞分化生物行为停滞,产生大量未分化细胞而形成复发、转移病灶。如机体通过有效调控,形成促细胞分化环境,则可使未分化的细胞继续完成分化过程,而转变为成熟细胞或高分化细胞,此乃称为癌细胞逆转。在术后围手术期阶段,癌细胞具有此二种发展趋势。术后复发、转移过程需要经历启动期—演进期—迅速增殖期。启动期与演进期均发生在隐匿肿瘤阶段,影像检查阴性。癌细胞倍增速度由慢变快,以几何积数递增,肿瘤成形后其倍增速度之快惊人,常在术后数月至2-3年内突然发现复发或转移病灶。

五、中西医结合联合抗癌探讨

中医认为“正气内存,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,何为正气?机体阴、阳、气、血平衡、稳定,各种生化或生理指标正常,具有良好抗病能力等表明正气内存。回顾海南省海口市灵山镇东头乡吴文荣,他于1962年11月34岁时因肝癌合并肝硬化在中山医学院肿瘤医院经李国材教授手术切除左半肝

(11×9×6.5cm), 术后 30 年至 1992 年仍然健在, 笔者于 1996 年、2006 年二次赴海南家访, 直至 2008 年他因脑梗塞死亡, 享年 80 岁, 肝癌术后存活 46 年, 成为我国肝癌长寿之星。通过对他术后康复经过的随访调查, 发现良好的康复环境、爽朗性格, 愉悦心情、规律性生活方式、合理的饮食习惯和适当的中医药调理等是他无瘤生存而长寿的重要条件, 这说明肝癌患者并非都是短寿的, 只要术后合理的、科学的、持续的坚持正确的疗养, 完全可以长寿。此乃符合英国牛津大学生物学家查德·道金斯 (Richard Dawkins) 提出的迷因学理论。内外环境所诱生的复制子迷因与癌基因具有竞争性, 改变了肝癌基因的遗传信息, 而阻断了术后复发、转移生物学行为发生。实验研究证明机体促分化内环境有利于癌细胞逆转; 去分化内环境可促进术后复发或转移发生。调解体内环境平衡、稳定, 选用中医药治疗具有一定优势。通过辨证与辨病相结合, 本着扶正不滞邪、祛邪不伤正, 以扶正为主, 祛邪为辅的治疗原则选方用药, 补气血、调阴阳。如清热、解毒、利湿法有助于抑制乙肝病毒和各种细胞生长因子高表达。可降酶、退黄、改善肝功能, 降低 AFP 滴度; 健脾补肾, 扶正培本法有助于改善机体内环境平衡、稳定, 减轻创伤性治疗毒性反应伤害, 提高免疫功能、缓解临床症状、提高生活质量、形成促分化内环境, 有益于癌细胞逆转和凋亡。活血化瘀、软坚散结法: 可改善肝血循环, 疏通血脉, 改善肝细胞缺血、乏氧状态, 促进肝纤维降解, 抑制过度期未成熟肝细胞向癌细胞转化。防控癌栓形成, 减少癌细胞转移、扩散。中医强调“上工治未病”, 肝癌术后复发、转移属“已病”阶段, 带瘤生存治疗方法可改善部分病人临床症状, 适当延长生存期, 但预后都是不理想的。“未病”系属术后未发生复发或转移阶段, 此期复发、转移生物学行为已经启动, 甚至已进入癌细胞旺盛增殖期, 只是肿瘤较小, 未被影像学发现、诊断而已。未病期从术后围手术期开始至临床发现肿瘤病灶之前。此期常为西医大夫临床观察, 定期随访, 静观其变阶段, 一般未行任何阻断复发、转移的有效治疗。对肝癌术后未病期, 通过扶正与祛邪相结合的治疗, 形成促分化环境, 抑制癌细胞增殖, 极有可能阻断复发、转移进展。将复发、转移控制在启动和萌芽阶段, 其疗效远较肿瘤已形成, 甚至多发转移的晚期病人治疗容易很多, 防患于未然, 常有事半功倍效果。中医药治疗晚期癌症, 带瘤生存治疗已有共识; 但对术后围手术期开始选用中医药改变、改善机体内环境的辨证、辨病相结合治疗, 以预防术后复发和转移的理念在现代医学领域尚缺乏共识。深信中西医联合抗癌即治已病, 又治未病, 且以治未病为主的理念, 虽然现在尚无循证医学证据, 但未来会被更多人所接受的。