

原发性肝癌临床治疗新进展

刘 珍¹, 邓天好², 程华初³, 曾普华², 赵 梁², 王柏果³, 谭达全³

(1. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙, 410006;

2. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410006;

3. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

[关键词] 原发性肝癌; 临床治疗; 综述; 学术性

[中图分类号] R273.57 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.07.088

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,病死居中国恶性肿瘤的第2位^[1]。其治愈率低,复发率高,多数患者因局部复发或病灶转移导致治疗困难。目前虽然原发性肝癌的治疗方法多样,根治性外科切除、肝脏移植、局部消融治疗、动脉化疗栓塞、放疗、系统性化疗等方法近年来发展迅速,但治疗形势仍十分严峻。笔者现对2016~2018年原发性肝癌在治疗方面的最新研究进展作如下综述。

1 放 疗

随着计算机、放疗和影像技术的发展,放射治疗技术在近20年来已取得很大发展。从三维适形放射治疗开始,放射治疗越来越多地被用于原发性肝癌的治疗。目前,原发性肝癌的治疗包括一系列先进的技术,如调强放射治疗、体部立体定向放射治疗、粒子治疗等。IMRT能够实现在肿瘤体积较大或临近重要器官时,提高肿瘤受照剂量的同时降低正常组织受量,能够给予小肝癌高剂量单次或者多次精确照射,获得极佳的局部控制率^[2]。

自2013年开始到最近更新的2018年第1版NCCN肝癌指南中^[3-4],对于不可手术切除或无法接受外科手术的患者,推荐外照射放疗作为治疗手段之一。对于已发生全身转移患者,如脑或骨转移。姑息性放疗有助于缓解症状或预防严重不良事件的发生。该指南提及,目前的精准外照射技术可以确保肿瘤局部给予高剂量照射,同时保护剩余正常肝脏组织免受或仅受到低剂量照射,可限制RILD的发生。此外,外照射放疗适用于肝脏几乎所有位置的肿瘤。专家组对SBRT进行了特别推荐,可作为消融/TACE等治疗手段的替代方案,消融/TACE等治疗失败后的选择方案,或者消融/TACE禁忌证患者的治疗选择。SBRT的可能适应证包括:肿瘤临近肝被膜者,采用射频消融技术可能造成被膜破裂,进而导致肿瘤针道转移;肿瘤临近大血管者,消融

治疗的“热沉积”效应会因为血流的冷却效应而大打折扣;肿瘤临近横膈者,消融治疗引起横膈损伤的风险较高。尽管未达成完全共识,但SBRT适用于肝内1~3个肿瘤,无肝外转移者。通常认为SBRT适用于直径 $\leq 4 \sim 5$ cm的小肿瘤。但是,如果存在足够的剩余正常肝脏体积,即使对于大于4~5cm的肝脏肿瘤,仍可尝试使用SBRT。对于临近胃肠的肝脏肿瘤,需谨慎使用SBRT,此类患者发生胃肠道损伤的风险较高。

2014年APPLE年会制定了肝癌放疗专家共识指南^[5]。该指南详细介绍了现代化的外照射放疗技术,3D-CRT放疗前需先行CT模拟定位,计划系统上剂量体积直方图可以准确地显示正常肝脏受照射的剂量和体积,有助于预测RILD的发生率。IMRT技术可以使放疗靶区的适形度进一步提高,采用计算机辅助的逆向放疗计划设计系统通过限制危及器官的受照射剂量及面积,有望进一步提高放疗靶区的总剂量。2016年第7届APPLE年会也制定了小肝癌SBRT共识,该共识明确了小肝癌和SBRT的定义、SBRT的指征、放疗效果和毒副作用、放疗剂量、放疗技术和影像学随访的变化^[6]。

2016年11月,CSTRO联合中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组与消化系统肿瘤专家委员会,以及中国研究型医院学会放射肿瘤学分会肝癌学组共同发布了《2016年原发性肝癌放疗共识》^[7]。其主要内容有:(1)对早中期肝癌患者,如不能进行手术切除或射频消融可考虑局部放疗,特别是SBRT;(2)对中晚期肝癌患者,放疗可以和TACE或肝动脉灌注化疗或全身药物治疗联合,以提高治疗效果;(3)对晚期伴有远处转移的肝癌患者,放疗可以作为姑息减症手段,提高患者生活质量,延长生存期。该指南为我国第一部关于原发性肝癌放疗的专家共识。

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(编号:2017JJ2169);湖南省中医药科研计划项目(编号:201654)

第一作者:刘珍,女,医学硕士,助理研究员,主治医师,研究方向:医学文献研究、中医内科学

通讯作者:邓天好,男,医学博士,主治医师,研究方向:消化系统疾病与肿瘤的临床防治及作用机制研究, E-mail: 316407858@qq.com

程华初,男,2015级博士研究生,讲师,研究方向:中医基础理论、中医文献及消化系统疾病的临床研究, E-mail:376345859@qq.com

2 外科治疗

肝癌目前最为有效的治疗方法仍然是手术切除,治疗地位不可替代。目前大多数肝癌手术均根据我国原发性肝癌诊治指南、BCLC分期和米兰标准制定肝切除范围及术式。在严格掌握适应证的基础上,腹腔镜肝切除术安全可行,且是肝脏外科发展的趋势^[8]。精准肝切除术是目前肝脏外科关注的热点,肝癌外科的发展进入“精准肝切除”时代,已不再单纯追求外科技巧的改进,肝脏储备功能、肿瘤可切除性的精确评估、肿瘤生物学对外科治疗的影响以及肝癌复发转移的干预等方面成为肝脏外科领域的研究新热点。通过精确的术前评估与精细化的手术解剖、规范化的手术方式,精准的外科操作能彻底清除病灶、最大限度地控制手术出血和全身性创伤,术后个体化管理课降低手术并发症发生率、提高手术切除率,促进患者康复。对于不能切除的肝癌或巨大肝癌,降期切除或联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)可使以前不能治愈的晚期肝癌患者获得治愈的机会^[9]。而结合三维重建技术,可在术前准确重建肝内解剖及肿瘤定位,保证完整切除肿瘤并最大限度地保留剩余肝脏结构和功能,对巨大肝癌手术和ALPPS有重要价值^[10]。

肝移植是肝功能无法耐受肝切除的早期肝癌及复发性肝癌治疗的一种重要手段。在米兰标准指导下,肝癌肝移植治疗效果稳步提高。其优点是完全切除有肿瘤的肝脏,去除肝癌发生的“土壤”。活体及劈离式肝移植可增加肝脏供者,但供者年龄、供肝脂肪变性、缺血再灌注损伤及门静脉过度灌注等可影响移植术后减体积移植肝的再生;制订针对上述因素的评估标准有助于实现活体及劈离式肝移植供者精准选择,提高成功率^[11]。

近年来随着微创理念的提升,以射频消融(Radio Frequency Ablation, RFA)为代表的局部消融方法迅速发展并得到广泛运用。目前, RFA被公认为是最有效的治疗原发性肝癌的方法之一,在许多方面可以作为原发性肝癌外科治疗的重要补充和替代手段。《肿瘤消融治疗技术管理规范》^[12]指出,消融技术包括射频、微波、冷冻、超声、激光、不可逆电穿孔等物理方法。但是目前很多指南、规范或者共识对于RFA治疗肝癌的最佳适应证尚未统一。因此,对于不超过2cm的原发性肝癌,射频消融可以作为替代外科治疗的首选,超过3cm者外科切除仍然是金标准,2~3cm者建议根据患者全身状况、肝脏功能情况、肿瘤部位、肿瘤形态及性价比在外科切除和RFA之间综合考量选择^[12-13]。

3 系统性化疗

对于没有禁忌证的晚期患者,系统性化疗明显优于支持治疗。静脉化疗方案包括FOLFOX方案、XELOX方案、GEMOX方案、以顺铂为基础的联合方案等。20世纪70年代以来,多柔比星曾一度是肝癌化疗的标准用药,但不良反应和化疗相关性病死率高,难以在临床上推广。肝癌对含奥沙利铂等的新型化疗方案具有一定敏感性,是临床常用

的化疗方案。

经肝动脉化疗栓塞(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)是不能手术切除的中晚期肝癌的首选和最有效的治疗方法。TACE在美国、亚太及欧洲专家制订的共识指南中均得到推荐,对于肿瘤过大或者多发病灶无法切除且无血管浸润或肝外播散的中晚期肝癌患者,TACE可作为一线非根治性治疗手段。通过肝动脉将各种栓塞剂注入其中,阻断肿瘤细胞血液供应,导致其缺血坏死,最终达到抑制肿瘤细胞增殖和杀死肿瘤细胞的目的^[14-16]。我国的原发性肝癌诊疗规范亦指出,对于不可切除肝癌,TACE等治疗可能导致肿瘤降期,从而使部分患者获得手术切除的机会,降期后切除的肝癌患者可能获得较好的长期生存效果。而对于可切除肝癌,术前TACE并不能改善患者生存,因此这部分患者不主张行术前TACE治疗^[17]。

TACE术包括传统TACE(碘油+化疗药物+颗粒类栓塞剂)、载药微球TACE、放射性微球TACE等3种。其中载药微球TACE术是一种新兴治疗方式,在肝癌治疗领域起到了重要推动作用。新型栓塞材料——载药微球,能够持续缓慢释放化疗药物,提高药物局部浓度,降低全身血药浓度。在超选择基础上,直径>100 μ m载药微球TACE术安全有效,在肿瘤缓解率、减少手术次数、减少不良反应、缩短住院时间、提高生活质量等方面均较传统TACE术具有优势。对中期、Child-PughB级、体能活动状况1级、有两叶病变、复发性疾病患者治疗效果较好^[18]。在关于载药微球化疗栓塞治疗肝癌的研究中,报道比较多的是DC-Bead微球和Hepasphere微球。其中DC-Bead微球是目前在载药微球栓塞中使用最为普遍的,是治疗中晚期肝癌安全有效的治疗方法^[19]。目前多数学者认为DEB-TACE近远期疗效与c-TACE比较没有明显差别,但前者的安全性以及患者的耐受性可能高于后者。而对于某些多次c-TACE疗效不佳甚至出现进展的病例,DC-BeadTACE可能会取得更好的效果。

4 靶向药物治疗

近10年来,由于原发性肝癌分子生物学机制的研究不断深入,分子靶向疗法逐渐成为原发性肝癌治疗领域的新方向和热点之一。分子靶向疗法作为一种新兴的生物治疗,利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学特性上的差异,采用抑制血管生成、阻断信号转导通路、封闭受体等方法作用于肿瘤细胞特定的靶点,从而达到特异性地抑制肿瘤细胞生长的目的。目前的靶向药物包括针对生长因子信号通路的西妥昔单抗、厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼,针对血管内皮生长因子(VEGF)信号通路的贝伐单抗、布立尼布、舒尼替尼、甲磺酸阿帕替尼、利尼伐尼、卡博替尼、重组人血管内皮抑素、沙利度胺、肝细胞生长因子(HGF)/c-Met信号通路的ARQ-97,针对Ras/Raf/Mek/Erk信号通路索拉非尼,针对PI3K/Akt/mTOR信号通路的西罗莫司、依维莫司、针对Wnt/ β -catenin信号通路的PKF115~845、CGP049090,针对NF- κ B信号通路的硼替佐米等^[20]。

索拉非尼是一个多靶点的信号转导抑制剂,是迄今为止首个被批准应用于临床的靶向药物。其通过 FLT-3、Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路、c-KIT、VEGFR-2 和 PDGF- β 等发挥抑制原发性肝癌细胞增殖和抗血管生成的双重作用。近年来,临床中一些新的分子靶向药来治疗晚期肝癌的临床研究正在积极进行中,如转化生长因子- β 受体激酶抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶抑制剂、抗肿瘤血管生成制剂、r-MET 抑制剂等^[21]。在索拉非尼之后,学者们陆续开展了一系列新的肝癌靶向药物的临床研究,但在这些药物临床试验中,舒尼替尼、布立尼布、利尼伐尼、依维莫司、雷莫芦单抗、阿西替尼和厄洛替尼等药物均未显示出能有效延长患者的生存期。今后应多加联合治疗、多分子、多通道靶向药物联合治疗策略的研究和开发。

5 免疫治疗

近年来,肿瘤免疫治疗呈现出突飞猛进的发展态势,肝癌作为一种治疗最为复杂的实体性肿瘤,在免疫治疗方面也取得了一些进展^[22]。欧洲肝病研究协会、美国肝病研究协会等指出,免疫治疗可作为晚期肝癌的一种可选择的有效治疗手段。目前针对肝癌的免疫治疗方案可大致分为3类:间接免疫性治疗、过继性免疫治疗和间接非免疫性治疗^[23]。目前临床应用及研究用于肿瘤生物治疗的免疫活性细胞主要有树突状细胞(DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(NK)、嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)以及DC-CIK联合等。其中尤以树突状细胞共培养的细胞诱导的杀伤细胞(DC-CIK)免疫细胞最为突出^[24-25]。

与手术、放疗和化疗相比,细胞免疫治疗是目前已知的最有望完全杀灭肿瘤细胞的治疗手段之一,治疗肝癌的一种新途径。其细胞免疫治疗是通过给荷瘤机体输注具有抗肿瘤免疫效应细胞的方法来调节机体细胞免疫水平、清除肿瘤微小病灶及抑制肿瘤细胞增殖,最终达到治疗肿瘤的目的。CIK细胞免疫治疗能改善机体免疫功能、延长原发性肝癌患者生存期,TIL细胞免疫治疗可增强机体抗肿瘤效应,CAR-T细胞免疫治疗能提高免疫反应特异性,NK、NKT细胞则有较强的抑瘤活性^[26]。

6 中医药疗法

中医药疗法是我国的治疗特色,将西医疗法于中医药疗法相结合治疗原发性肝癌将是医学上的一个新策略。在原发性肝癌的发生发展、复发转移的过程中,中医药干预起着举足轻重的作用。中医学认为,肝癌防重于治,早发现、早诊断、早治疗是防治肝癌的重中之重。通过“治未病”理论的指导作用,运用中药及早截断诱发途径、防治术后复发转移以及延缓病情进展,对于肝癌防治的全程工作有着重要的作用。诸多研究表明,中医药能治疗原发性肝癌,改善患者症状,降低手术、放化疗等带来的并发症与不良反应,延长患者生存期^[27-32]。

7 小 结

原发性肝癌起病隐匿、进展快,大多患者发现时即已是

晚期,单一疗法的疗效欠佳。而综合治疗对各种治疗方法取长补短,使治疗效果起到协同作用,更有适合临床使用。因此,治疗策略的选择应该是基于循证医学数据和个人临床经验,由多学科团队包括传染科、肿瘤内科、肝胆外科、影像科及介入科医师共同完成,旨在为肝癌患者提供全方位、专业化、规范化、个体化的诊断和治疗。原发性肝癌的治疗固然重要,但是治疗后的防治亦不可轻视。将中医学“治未病”理论运用到肝癌诊治中,将西医外科手段与中医药有机结合在一起,对于降低原发性肝癌的侵袭性、减少手术后的复发和转移、提高患者生存率与远期治愈率以及生活质量具有重要的研究意义。

参考文献

- [1] Su TS, Lu HZ, Cheng T, et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma >5cm[J]. Bmc Cancer, 2016, 16(1): 834.
- [2] 程书惠,王维虎. 原发性肝癌不同放射治疗技术的选择和临床应用[J]. 肝癌电子杂志, 2016, 3(3): 47-52.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hepatobiliary cancers [DB/OL]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network [2018-02-14].
- [4] Qi wx, Fu S, Zhang Q, et al. Charged partMe therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Radiother Oncol, 2015, 114(3): 289-295.
- [5] Park HC, Yu JI, Cheng JCH, et al. Consensus for radiotherapy in hepatocellular carcinoma from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert meeting (APPLE 2014): current practice and future clinical trials [J]. Liver Cancer, 2016, 5(3): 162-174.
- [6] Zeng ZC, Seong J, Yoon SM, et al. Consensus on stereotactic body radiation therapy for small-sized hepatocellular carcinoma at the 7th Asia-Pacific primary liver cancer expert meeting [J]. Liver Cancer, 2017, 6(4): 264-274.
- [7] Radiation Oncology Branch of the Chinese Medical Association, Expert Committee on Liver Cancer and Digestive System of China Institute of Biomedical Engineering, Liver Cancer Research Group of Radiation Oncology Branch of China Research Hospital Consensus on radiation therapy for primary liver cancer in 2016 [J]. Chin J Radiat Oncol, 2016, 25(11): 1141-1150.
- [8] 院存珍,樊晨. 原发性肝癌的外科治疗进展 [J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(2): 155-157.
- [9] Zaydfudim VM, Vaehharajani N, Klintmalm GB, et al. Liver Resection and Transplantation for Patients With Hepatoecellular Carcinoma Beyond Milan Criteria [J]. Ann Surg, 2016, 264(4): 650-658.
- [10] Peterhans M, Oliveira T, Banz V, et al. Computer-assisted liver surgery: clinical applications and technological trends [J]. Crit Rev Biomed Eng, 2012, 40(3): 199-220.
- [11] Park GC, Song GW, Moon DB, et al. A review of euiTent status of living donor liver transplantation [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2016, (5)2: 107-117.

大肠癌的中医药研究进展

刘佳丽¹, 杨坤¹, 孙平良²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] 结肠癌; 中医疗法; 综述; 学术性

[中图分类号] R273.53⁺4 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.07.089

大肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,也是我国高发癌症,位居恶性肿瘤死因的第2位^[1]。大肠癌临床上主要表现为大便习惯或大便性状的改变,有黏液脓血便、血便、腹胀和腹痛等。大肠癌的治疗原则是以手术切除为主的综合治疗,因大肠癌的早期诊断率较低,故大多数患者确诊大肠癌时已是中晚期,因此多数大肠癌患者需给予化学治疗^[2]。中医药治疗恶性肿瘤有增加肿瘤对药物的敏感性,抑制肿瘤生长的作用。本文就中药治疗大肠癌的研究进展作如下综述。

1 古籍中对大肠癌的记载

1.1 病因病机 在古代医药典籍中无大肠癌描述,但有与大肠癌相似病名的记录,如“肠癖”“肠风”“肠覃”“锁肛痔”等,其中《外科大成》中提及锁肛痔:“锁肛痔,肛门内外如竹节锁紧,形如海蜇,里急后重,便粪细而带扁,时流臭水,此无治法”。古代文献记载本病因是由饮食不洁,情志失调等各种因素所致机体脏腑阴阳失调、经络气血失和。

1.2 治疗方法 《薛氏医案》载:“加味承气汤,治瘀血内停,胸腹胀痛,或大便不通等。”^[3]《古今医鉴·肠癖》记载:

- [12] 国家卫计委肿瘤消融治疗技术管理规范专家组. 肿瘤消融治疗技术管理规范(2017年版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(31):2416-2418.
- [13] 宋天强. 射频治疗原发性肝癌的最佳适应证——一个外科医生的思考[J]. 肝癌电子杂志, 2017(3):11-13.
- [14] Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. [J]. Hepatology, 2017, 67(1):169.
- [15] Omat AM, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4(2):439-474.
- [16] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56(4):908-943.
- [17] National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma (V2017)[J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(8):1419-1431.
- [18] 赵倩, 颜志平. 载药微球经导管动脉化栓塞治疗肝癌研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017(11):1052-1056.
- [19] 陈猛, 陈晓明. 2017年载药微球化疗栓塞治疗肝癌临床研究进展[J]. 循证医学, 2018(1):26-28.
- [20] 陈果, 李波. 原发性肝癌分子信号通路及靶向药物的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(8):1175-1179.

- [21] 胡秋月, 余祖江. 分子靶向治疗药物在原发性肝癌中的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(1):20-23.
- [22] Sprinzl MF, Galle PR. Current progress in immuno therapy of hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Hepatology, 2017, 66(3):482.
- [23] 王正, 王明达, 李镇利, 等. 肝癌免疫治疗的研究进展和临床展望[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(8):953-960.
- [24] 郭玲, 何静, 陈东风. 细胞免疫治疗原发性肝癌的现状 & 展望[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(6):687-690.
- [25] 吴永杰, 赵振林. DC-CIK 免疫治疗在原发性肝癌治疗中的应用进展[J]. 临床医药实践, 2016, 25(5):364-367.
- [26] 熊锐华, 杜鹏, 蒋敬庭. 免疫细胞治疗在肝癌临床治疗中的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(3):203-205.
- [27] 刘珍, 邓天好, 谭达全. 浅析“治未病”理论在原发性肝癌调治中的运用[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(12):123-124.
- [28] 陈明义. 加味四逆散治疗原发性肝癌的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [29] 汪平, 鲍鹰. 疏肝理气汤联合肝射频消融对晚期肝癌预后的影响[J]. 中国现代医生, 2017, 55(23):112-115.
- [30] 丁国英, 鲍鹰. 健脾益肝饮联合肝动脉栓塞化疗对晚期肝癌预后的影响[J]. 中国现代医生, 2017, 55(26):134-137.
- [31] 何津, 张大为, 张跃伟, 等. 复方苦参注射液预防原发性肝癌患者肝切除术后复发的临床观察[J]. 中成药, 2018(1):243-244.
- [32] 曹琳, 李瑞林, 李鲁明, 等. 养正消积胶囊防治原发性肝癌化疗毒副反应 25 例临床观察[J]. 中国药业, 2017, 26(23):53-55.

(收稿日期:2018-06-17)

基金项目:广西壮族自治区中药药效研究重点实验室项目(编号:11-031-05-K6)

第一作者:刘佳丽,女,2016级硕士研究生,研究方向:肛肠疾病的临床诊疗

通讯作者:孙平良,男,医学博士,主任医师,研究方向:肛肠疾病的临床诊疗, E-mail: sunpl2000@163.com