

## 肝癌患者肝移植的选择标准

樊嘉 徐洪

【关键词】 癌, 肝细胞; 肝移植; 适应证

Indications of liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients FAN Jia, XU Hong.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Liver transplantation; Indication

【First author's address】 Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Liver Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China  
Email: jiafan99@yahoo.com

我国是世界肝癌发病率最高的国家<sup>[1]</sup>, 而肝癌患者能够接受手术切除的不到 10%<sup>[2]</sup>, 20 世纪 60 年代肝移植的出现为肝癌治疗提供了新的选择。选择合适的适应证是提高肝癌肝移植疗效, 保证极为宝贵的供肝资源得到公平有效利用的关键。那么, 什么样的肝癌患者适合做肝移植呢?

关于肝癌患者肝移植适应证的问题国内外争议颇多, 目前国外公认的肝癌肝移植筛选标准主要有 Milan 标准、UCSF 标准及 Pittsburgh 标准等。其中由意大利 Mazzaferro 等<sup>[3]</sup>在 1996 年首先提出的 Milan 标准 (即单个肿瘤直径  $\leq 5$  cm 或多发肿瘤数目  $\leq 3$  个, 且最大直径  $\leq 3$  cm) 为大家认可<sup>[4-5]</sup>。由于 Milan 标准的各项指标很容易通过目前的影像学检查技术获得并得到标准化, 因而在 1998 年, 美国器官分配网 (UNOS) 开始采用 Milan 标准 (加 MELD/PELD 评分) 作为筛选肝癌肝移植受体的主要依据, Milan 标准也成为世界上应用最广泛的肝癌肝移植筛选标准。然而, Milan 标准并不完美。首先, 符合 Milan 标准的小肝癌行肝移植与肝切除相比, 总体生存率差异无统计学意义, 只是前者的无瘤生存率要明显高于后者, 考虑到供体的缺乏及移植的高昂费用等因素, 对于符合 Milan 标准的可耐受肝切除的肝癌是否直接行肝移植治疗仍然是一个广受争议的问题, 特别是在许多发展中国家受到质疑。其次, 过于严格的 Milan 标准使很多有可能通过肝移植得到良好疗效的肝癌患者被拒之门外; 由于供体的紧缺, 原来符合 Milan 标准的肝癌患者很容易在等待供肝的过程中由于肿瘤生长超出标准而被剔除。此外, Milan 标准很难适用于活体供肝肝移植及中、晚期肝癌降期后肝移植受体的筛选<sup>[6, 7]</sup>。

为克服 Milan 标准可能过于严格的问题, 美国 Marsh 等<sup>[8]</sup>在 2000 年提出 Pittsburgh 改良 TNM 标准, 只将有血管侵犯、淋巴结受累或远处转移三者中出现任一项作为肝移植禁忌证, 而不将肿瘤的大小、个数及分布作为排除的标准, 由此

显著扩大了肝癌肝移植的适用范围, 并可能有近 50% 患者可以获得长期生存。但其作为肝癌肝移植筛选标准的最大缺陷是, 在术前很难对微血管或肝段分支血管侵犯情况作出准确评估, 且很多有肝炎背景的肝癌患者, 其肝门等处的淋巴结肿大很可能是炎性的, 需要术中冰冻切片才能明确诊断。其次, 由于肝脏供需矛盾的日益加深, 虽然扩大了肝癌肝移植指征使一些中晚期肝癌患者个人可能由此受益, 但其总体生存率却显著降低了, 并由此减少了可能获得长期生存的良好肝病患者获得供肝的机会。2001 年美国加州大学旧金山分校 Yao 等<sup>[9]</sup>又提出了 UCSF 标准, 即单个肿瘤直径  $\leq 6.5$  cm, 或多发肿瘤数目  $\leq 3$  个且每个肿瘤直径均  $\leq 4.5$  cm、所有肿瘤直径总和  $\leq 8$  cm。近几年来, 支持应用 UCSF 标准来筛选肝癌肝移植受体的文献逐渐增多<sup>[6, 10]</sup>, UCSF 标准同样扩大了 Milan 标准的适应证范围, 但又不明显降低术后生存率, 这一点为 Pittsburgh 标准所不及。

肝癌已成为我国肝移植的主要适应证之一。目前, 我国每年开展肝移植在 4 000 例左右, 其中肝癌肝移植约占 30%~40%, 比例较国外明显偏高。我院肝癌肝移植比例超过了 70%, 在短短几年时间, 肝癌肝移植例数就超过了国外许多肝移植中心十几年甚至几十年的病例总和。找到更适合中国国情的适应证标准, 提高我国肝癌肝移植的整体疗效是我们必须面对的重要课题之一。通过对我院近 5 年来 251 例肝细胞癌肝移植资料的整理研究, 在 UCSF 标准基础上适当放宽对肿瘤大小的限制, 提出一个肝癌肝移植适应证新标准 (暂名为“上海复旦标准”), 即单发肿瘤直径  $\leq 9$  cm, 或多发肿瘤  $\leq 3$  个且最大肿瘤直径  $\leq 5$  cm、全部肿瘤直径总和  $\leq 9$  cm, 无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移。我们按照这一标准筛选肝癌肝移植病例, 其术后 3 年生存率及无瘤生存率分别达到 80% 及 88%, 与最严格的 Milan 标准相比 (77% 及 86%) 无明显差异; “上海复旦标准” 3 年内有 16 例复发 (复发率 10.6%), 因复发死亡 9 例 (6%), Milan 标准有 9 例复发 (复发率 9.7%), 因复发死亡 5 例 (5.4%), 均无显著差异。而“上海复旦标准”较 Milan 标准入组病例多出 23%, 较 UCSF 标准多 8%, 统计资料显示, 被 Milan 标准剔除但符合“上海复旦标准”的 58 个病例与符合 Milan 标准的病例有同样满意的术后生存率及无瘤生存率。

“上海复旦标准”在不降低术后生存率及无瘤生存率的情况下, 显著扩大了肝癌肝移植的适应证范围, 能使更多的肝癌患者从肝移植中受益, 可能更符合目前中国的国情。当然, “上海复旦标准”是否具有临床价值还有待国内各大移植中心同道们的检验、修正。相信, 只要病例选择适当, 中国的肝癌肝移植完全可以获得满意的疗效。

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院肝外科、复旦大学肝癌研究所

樊嘉, Email: jiafan99@yahoo.com

## 参 考 文 献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55:74-108.
- 2 Tang ZY, Ye SL, Liu YK, et al. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130: 187-196.
- 3 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996, 334: 693-699.
- 4 Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, et al. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *Liver Transpl*, 2004, 10: 1343-1354.
- 5 Khakhar A, Solano E, Stell D, et al. Survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*, 2003, 35: 2438-2441.
- 6 Fernandez JA, Robles R, Marin C, et al. Can we expand the indications for liver transplantation among hepatocellular carcinoma patients with increased tumor size? *Transplant Proc*, 2003, 35: 1818-1820.
- 7 Lee KW, Park JW, Joh JW, et al. Can we expand the Milan criteria for hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation? *Transplant Proc*, 2004, 36: 2289-2290.
- 8 Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, et al. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer*, 2000, 88: 538-543.
- 9 Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 2001, 33: 1394-1403.
- 10 Shetty K, Timmins K, Brensinger C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl*, 2004, 10: 911-918.

(收稿日期: 2006-05-25)

(本文编辑: 袁平戈)

## 原发性肝癌化疗的挑战与机遇

王 阁

【关键词】 癌, 肝细胞; 治疗

Challenges and opportunities in chemotherapy for hepatocellular carcinoma patients WANG Ge.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Therapy

【First author's address】 Cancer Center, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Email: wangge70@hotmail.com

原发性肝细胞癌(HCC)目前外科手术切除仍是提高生存率的主要有效手段。但由于80%以上的HCC手术时往往伴有严重的肝功能不全、肝内播散和远处转移,手术切除率低,且术后复发率高,故综合治疗(包括占重要地位的系统性化疗)一直是被公认的治疗模式。

由于60%~80%的HCC患者存在慢性乙型病毒性肝炎和肝硬化病史,肝纤维化、慢性炎症和肝功能不全给系统性化疗带来了巨大的困难。肝癌普遍存在着原发性耐药,加之肝细胞数量减少、肝微循环障碍和转化功能(如CYP450系统等)降低,使常规的化疗药物的吸收、分布、代谢和利用度差,难以达到预期的目的,且化疗药物本身的毒性作用,往往会加重肝功能不全,增加患者感染、黄疸、腹水和消化道出血的机会,难以保证化疗的剂量强度和疗程的完整。虽然客观认为,系统性化疗疗效优于支持治疗,但缺乏多中心研究的数据证实系统性化疗具有任何有意义的优势,至今美国食品药品监督管理局尚未批准任何一个药物用于临床肝癌的化疗,也没有标准的系统性化疗方案。

大多数化疗药物都曾试用于HCC,但成效甚微,一般单药有效率<20%,一般认为,联合化疗的客观疗效应优于单药化疗,传统的方案多以蒽环类药物、氟尿嘧啶类和(或)顺铂为基础,客观疗效较单药有了明显的提高,一般介于13%~31%,缺点是不良反应相对较大<sup>[1]</sup>,现代系统性化疗的进展给肝癌的药物治疗带来了生机,其中以奥沙利铂、吉西他滨或卡培他滨为代表,新一代的方案疗效与传统方案在病情控制和生存期延长等方面有所提高,且患者耐受性良好,但疗效仍不十分理想<sup>[2]</sup>。高效、低毒、特异性强的新药研发迫在眉睫,近年来蓬勃发展的分子靶向治疗药物为HCC系统性化疗带来了机遇。

分子靶向治疗是以肿瘤细胞特性改变为作用靶点,在发挥更强的抗肿瘤活性的同时减少了对正常细胞的毒性,伴随着分子靶向药物如美罗华、格列卫、赫赛汀的成功研发和显著的临床疗效,使很多分子靶向药物已按照循证医学的原则进入了国际肿瘤学界公认的标准化治疗方案和规范。

HCC分子靶向治疗的关键是HCC致癌的分子机制探索,HCC最显著的临床特征包括血管过度增生、高侵袭性、门静脉和肝静脉的侵袭以及早期转移。HCC中的表皮生长因子、转化生长因子 $\alpha$ 、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子、血小板衍生长因子和成纤维细胞生长因子等生长因子以旁分泌和自分泌的方式产生,促进HCC恶性的增殖、侵袭和转移<sup>[3]</sup>。在慢性肝炎和肝硬化背景下的HCC以整合素、层粘连蛋白、基质金属蛋白酶(MMPs)、新生血管过度形成的标志(如CD34和微血管密度)表达增加为特征。目前HCC的分子靶向药物研发主要集中在肝癌增殖相关生长因子和受体、肝癌血管生成、肝癌基因胞内信号转导途径、肝癌细胞周期、