

肝细胞癌局部消融治疗现代进展助推其治疗模式重塑

孙文兵

〔作者简介〕 孙文兵,医学博士、主任医师、教授、博士生导师。从事肝脏、胆道、胰腺、脾脏疾病的临床治疗、科学研究和教育教学工作近 30 年,是我国最早开展肝癌射频消融治疗的外科学者之一,对于普及、推广及规范肝癌射频消融做出了重要贡献。现任首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科西区主任,并兼任国家自然科学基金评审专家以及《中华肝胆外科杂志》等多家杂志编委,先后在国内外期刊发表学术论文 150 余篇,包括 SCI 文章 20 余篇,主编专著 5 部。获全军科技进步二等奖和全军医疗成果二等奖各 1 项,获全军科技进步三等奖 1 项。2002 年被解放军总后勤部评为科技新星。2009 年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才。

〔中图分类号〕 R735

〔文献标识码〕 A

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在我国每年发病人数约 50 万,占全球发病人数的 50% 以上,是我国第 2 大肿瘤死亡原因。半个多世纪以来,我国在 HCC 基础和临床研究方面的投入颇大,研究成果颇丰。但是,从全国范围看,HCC 的总体疗效并没有获得实质性提升。这一严峻的现实反映出我国在 HCC 的系统性思维和整体性管理方面仍存在一定差距,既有的 HCC 治疗模式需要进一步优化和重塑。

近 10 多年来,局部消融技术越来越多地应用于 HCC 综合治疗,包括射频消融术 (radiofrequency ablation, RFA)、无水乙醇注射、微波消融、氩氦消融等。因其疗效确定、安全性高、创伤较小、费用较低、可重复应用、适应证宽等优点,在 HCC 综合治疗中的地位日益提升^[1]。在这个大家族中,RFA 在 HCC 综合治疗中的应用更为广泛,研究更为系统,堪称其代表性手段^[2]。近 10 多年来,伴随着技术经验的积累,RFA 在 HCC 综合治疗中的学术地位逐渐提升,已成为早期 HCC 三大治愈性手段之一和中晚期 HCC 的重要辅助性手术治疗方法^[3-6]。

RFA 在 HCC 综合治疗中学术地位的确立,将引领人们更深刻地感悟 HCC 患者的人文需求,更系统地理解 HCC 的生物、病理和临床特点,更科学地评估

HCC 治疗的既有模式,思考 HCC 治疗模式的重塑^[7,8]。

一、从医学人文视角,深刻感悟 HCC 患者的人文需求

医学的对象是人,不是病。患者作为有特定社会角色和定位的成员,治病的最大愿望是在生活质量、生命价值不降低或基本不降低的前提下,最大程度地延长生命。医学的目的是通过治疗疾病、帮助患者康复或减轻病痛,最大程度地满足患者的意愿,所以说,医学的人文本质是帮助,包括对生命状态的呵护、对生命尊严的维护和对生命价值的尊重^[9]。如果医生在治病过程中过分追求生存时间,忽视对生活质量的维护,过分地追求医者自身的感受,忽视患者的感受,过分追求医学的能力极限,忽视对患者人文需求的考量,无疑是对医学终极价值的偏离。

HCC 最大的临床特点是常生长在有肝炎、肝硬化等基础肝病、有长期肝病治疗病史患者的肝脏上,大多数患者的家庭经济状况常因长期治疗肝病并不宽裕,而肝脏功能对于维持患者的生命状态和生活质量常不富足。因此,看 HCC 更要有的人文视角,不能只看 HCC 病灶,还要看患者的家庭状况,看肝脏的储备功能。治疗 HCC,不能只求对癌灶的清除,还要重视对肝脏储备功能的维护。依传统的以肝切除为主的 HCC 治疗模式,疗效的获得通常伴随着生活质量的降低,这在相当的程度上影响了该术式的广泛应用。近 10 多年来,随着 RFA 在 HCC 综合治疗中的普遍应用,人们越来越多的认识到,RFA 这一微创治疗手段更契合医学的人文定位,更符合患者的人文需求,代表着 HCC 治疗的发展方向。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872490,81172320);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2009-3-11);吴阶平医学科研基金资助项目(320.6750.07131)

作者单位:100043 首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科西区

通讯作者:孙文兵,电子邮箱:cyhswb@qq.com

二、基于 HCC 基础研究进展,系统理解 HCC 临床特点

近 10 年来,HCC 基础研究有了很大的进展。研究表明,HCC 通常是在肝病背景下,在肝纤维化或肝硬化变的基础上,由一组基因突变引起的基因性疾病^[10]。HCC 在基因构成谱和蛋白质组学等方面有显著差异,反映在临床上,表现为每一个 HCC 灶内包含有多种分化组织成分,其分化成分的比例有明显不同,其侵袭转移能力、生长能力以及药物敏感度有很大的不同^[11]。HCC 具有多中心发生的特点,即可以同时发生,也可以先后发生,由此,HCC 具有多灶性和多阶段性两项临床特点。在病理学层面上看,HCC 细胞的浸润和转移特点使得主癌灶周围有范围不等的微静脉浸润区(microvascular invasion area, MIA)和数量不等的卫星灶,其宽度虽不均匀,常>1cm,甚至>2cm。而且,HCC 合并静脉癌栓和肝内外转移者并非少见,所以 HCC 的病理学范围常大于影像学范围。

基于上述认识,似可将 HCC 的临床特点总结如下:第一,难以摸清“脾气”。这里的“脾气”是指 HCC 的生物学特点,即其浸润转移能力、生长能力和药物敏感性等^[12]。现代研究认为,HCC 的生物学行为是“天生的”,并非像以前认识的那样,其生物学行为是随其发展逐渐变恶。一部分恶性程度高的 HCC 在早期即可发生肝内外转移,而另一部分分化程度好的 HCC 即便是长到很大时,也不发生转移。可见,通常讲小 HCC 容易治疗,疗效好,大 HCC 不容易治疗,疗效差,只是一种大概率事件,并非绝对^[6]。第二,难以看清范围。HCC 决不只是肝脏上长了一个“包块”,影像学上看到的 HCC 灶只是其主癌灶,依 HCC 细胞的浸润转移能力,在 HCC 主癌灶周围有范围不等的微静脉浸润区和数量不等的卫星灶,这一区域的范围以及其内的癌灶数量,依目前的医学条件,实难以看清,治疗上应有相应的策略^[13,14]。而且,HCC 并非是一个部位的病变,可能有两个或更多个病灶同时发生,即多中心性 HCC^[15]。第三,难以“一劳永逸”。既然癌灶范围难以看清,除非行肝移植术,靠肝切除常难以一下子清除干净,右肝实质内的癌灶尤其如此。还有,HCC 通常也不是一个阶段的疾病,不是把一个阶段的疾病治好了,就一劳永逸了。治疗 HCC 需要有序贯观点,要着眼于分阶段治疗。第四,要看肝脏“脸色”。HCC 通常是生长在有弥漫性病变且功能明显降低的肝脏组织上,治疗后的肝脏功能状态将

直接影响疗效和生存质量,因此,治疗 HCC,要考虑肝功能的储备情况,重视对肝功能的保护,要“以肝论治”。

三、基于患者人文需求和 HCC 临床特点,展望理想 HCC 治疗模式

基于 HCC 患者的人文需求,以及 HCC 的临床病理特点,可将理想的 HCC 治疗原则总结如下:①充分体现人文原则,要充分考虑患者,要基于帮助患者,让患者在获得最佳疗效的前提下,继续患病前的社会价值,维持患病前的生存质量;②治疗要跟着肝功能走,有多少肝功能办多少事,在最大程度地清除癌灶和减少正常肝组织无辜性损失之间寻求一种生存受益上的平衡;③要着眼于病理性清除 HCC 病灶,而不仅仅是影像学清除^[16];④要基于 HCC 的基因构成、蛋白质组学等特点,设计个体化治疗方案;⑤要体现序贯治疗原则,要分阶段设计和推进治疗,切忌将每一次治疗设计成最后的决战,不能让任何一次治疗成为患者的最后一次治疗机会;⑥要追求免疫正向调节原则。在病理性完全清除的前提下,对机体免疫产生不良影响,如肝移植。在未获得或不能保证病理性完全清除的前提下,对机体免疫产生不良影响可促进肿瘤复发,应尽力避免;⑦要体现多学科联合原则,要知道一个学科不能应对所有 HCC,一名 HCC 患者也不应该只在一个学科治疗,多学科协调基础上的多技术手段联合是 HCC 治疗的必然选择。

四、比照理想治疗模式,重新评估既有的 HCC 治疗模式

HCC 既有的治疗模式是以手术切除为主、其他治疗手段为辅的综合治疗。在传统的治疗模式下,治疗 HCC 通常是优先考虑能否切除,当不能切除时,再考虑其他方面的治疗。肝切除术作为传统的 HCC 治疗手段,临床应用已有半个多世纪。其优点是切除 HCC 更直观,效率较高;缺点是手术创伤大、对机体综合状况要求高、适应证窄、费用高、人文性欠佳,且难以广泛开展和重复应用。由于患者意愿、家庭条件、肝功能储备、HCC 大小和位置等原因,HCC 患者接受肝切除者仅有 10%~20%。即便是这样,也还有相当一部分患者的疗效不尽如人意,受益患者所占比例小,与人们的期望值相差甚远。

肝移植是最为理想的 HCC 治疗手段,它既能够最大程度地清除 HCC 病灶,又能够更换发生 HCC 的土壤,还可治愈导致肝脏病变的病毒性肝炎等基础病因,尤其适用于早期 HCC 和肝功能储备差的患者。

只是因供肝短缺、费用大等原因,肝移植难以广泛开展。经动脉介入栓塞[transarterial (chemo-)embolization, TACE/TAE]是目前我国治疗 HCC 最常用的手段,但它只是对 HCC 的主癌灶有一定的控制性疗效,对癌周微静脉浸润区无明显的治疗作用,不能作为唯一的治疗手段,只能作为辅助手段。研究表明,对于进展期 HCC、TACE/TAE 与 RFA 联合应用可获得更好的疗效^[17]。

比照理想的 HCC 治疗模式,不难看出,传统的 HCC 治疗模式的人文性、普适性明显不足,缺乏对 HCC 多中心发生等生物学特点的考量,缺乏对个体化治疗、序贯治疗和多学科治疗等要求的体现。至此,也就不难理解 50 年来 HCC 患者的总体疗效没有明显提高的原因了。

五、RFA 等局部消融治疗的进展和优势,助推 HCC 治疗新模式的重塑

RFA 治疗 HCC 的原理是通过射频电流使肿瘤组织中离子产生振荡发热,局部温度最高可达 105 ~ 120℃,从而达到凝固损毁肿瘤的目的。近 5 年来,随着经验的积累和仪器设备的升级,RFA 治疗 HCC 的疗效和安全性均有了较大提升。

RFA 治疗 HCC 具有以下 4 个特点:(1)治愈性特质明显,疗效确切:大量的临床资料显示,对于早期 HCC,RFA 疗效与肝切除术和肝移植术无明显差异^[18]。也正因为于此,RFA 与肝切除术和肝移植术同称为三大 HCC 治愈性手段。(2)安全性高:RFA 是一种微创治疗方式,最常用的路径是经皮经肝穿刺路径和腹腔镜路径,即便是采用腹腔镜路径,其手术创伤也是在可控的范围内。另外,消融时间是关乎治疗创伤的又一重要因素。对于直径为 5cm 的 HCC 灶,其消融时间应在 1h 之内,最常见的创伤反应是术后轻度发热。(3)普适性好:可适用于更大范围的 HCC 患者。由于 RFA 治疗对肝功能要求小,对患者年龄、身体状况要求小,对 HCC 的部位要求低,且能够通过经皮穿刺、腹腔镜和开腹三大路径实施,既可以作为治疗性手段,又可以作为辅助性手段,在使用上具有更好的普适性,可让大多数患者从中受益。(4)人文性高:RFA 治疗创伤小,术后恢复快,住院费用低,可反复使用,这些微创优势使得绝大多数患者能够继续生病前的工作和社会地位,维持以前的收入,保持生病前的生活质量^[7,19]。

RFA 等局部消融治疗手段作为一种 HCC 现代治

疗方式,承载着 HCC 治疗的新理念,其鲜明的特点和确定的疗效让我们禁不住展望以局部消融治疗为主要治疗手段的 HCC 治疗新模式,更让我们看到了体系性推进 HCC 管理的重要性^[20]。只要我们能够提升 HCC 好发人群的 HCC 筛查意识,加强 HCC 早期诊断等系统性管理措施,就会有越来越多的 HCC 能够在早期发现,那样,RFA 等局部消融治疗手段就能够获得更好的普及和应用,那么,HCC 的治疗模式必将逐步转变为“以 RFA 等局部消融治疗为主,手术切除为辅的综合治疗模式”,随之,大多数 HCC 患者将受益于现代治疗理念,其总体疗效必将获得明显提升。

参考文献

- Lin SM. Local ablation for hepatocellular carcinoma in Taiwan [J]. *Liver Cancer*, 2013,2:73-83
- 孙文兵. 浅谈肝癌射频消融转化医学研究的几个重要问题[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(11):804-807
- 孙文兵,丁雪梅,高君,等. 提升肝细胞癌射频消融疗效的技术性措施——外科视角[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2011,17(7):534-538
- Tohme S, Geller DA, Cardinal JS, *et al.* Radiofrequency ablation compared to resection in early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2013,15(3):210-217
- 柯山,孙文兵. 射频消融治疗肝细胞癌的现代进展[J]. *中国临床医生*, 2012,40(1):15-18
- Ke S, Ding X, Gao J, *et al.* Solitary huge hepatocellular carcinomas 10 cm or larger may be completely ablated by repeated radiofrequency ablation combined with chemoembolization: Initial experience with 9 patients[J]. *Mol Med Report*, 2012,5(3):832-836
- 孙文兵. 基于系统观对肝癌局部消融治疗的评价和思考[J]. *中华外科杂志*, 2012,50:289-291
- 孙文兵,刘永雄. 浅谈肝癌治疗决策中的系统视角[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2011,17:959-962
- Sayek I. Surgery, surgeon, and measurement of value and quality of surgeons' work[J]. *Scand J Surg*, 2013,102(3):141-144
- Khare S, Zhang Q, Ibdah JA. Epigenetics of hepatocellular carcinoma: role of microRNA[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(33):5439-5445
- Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, *et al.* In hepatocellular carcinomas, any proportion of poorly differentiated components is associated with poor prognosis after hepatectomy[J]. *World J Surg*, 2014,38(5):1147-1153
- Raggi C, Factor VM, Seo D, *et al.* Epigenetic reprogramming modulates malignant properties of human liver cancer[J]. *Hepatology*, 2014,59(6):2251-2262
- Shirabe K, Toshima T, Kimura K, *et al.* New scoring system for prediction of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2014, Jan 2. [Epub ahead of print]

(下转第 7 页)

- tumors[J]. Nat Med, 2004, 10(12):1321-1328
- 6 Reinhardt HC, Reinhardt HC, Hasskamp P, *et al.* DNA damage activates a spatially distinct late cytoplasmic cell - cycle checkpoint network controlled by MK2 - mediated RNA stabilization[J]. Mol Cell, 2010, 40(1):34-49
 - 7 Takai H, Tominaga K, Motoyama N, *et al.* Aberrant cell cycle checkpoint function and early embryonic death in Chk1(-/-) mice[J]. Genes Dev, 2000, 14(12):1439-1447
 - 8 Takai H, Naka K, Okada Y, *et al.* Chk2 - deficient mice exhibit radioresistance and defective p53 - mediated transcription[J]. EMBO J, 2002, 21(19):5195-5205
 - 9 Bao SD, Wu QL, McLendon RE, *et al.* Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [J]. Nature, 2006, 444(7120):756-760
 - 10 Jiang H, Reinhardt HC, Bartkova J, *et al.* The combined status of ATM and p53 link tumor development with therapeutic response[J]. Genes & Development, 2009, 23(16):1895-1909
 - 11 Squatrito M, Brennan CW, Helmy K, *et al.* Loss of ATM/Chk2/p53 pathway components accelerates tumor development and contributes to radiation resistance in gliomas[J]. Cancer Cell, 2010, 18(6):619-629
 - 12 Hemann J, Reinhardt HC, Bartkova J, *et al.* The combined status of ATM and p53 link tumor development with therapeutic response[J]. Genes Dev, 2009, 23(16):1895-1909
 - 13 Mir SE, Hamer PC, Krawczyk PM, *et al.* In silico analysis of kinase expression identifies WEE1 as a gatekeeper against mitotic catastrophe in glioblastoma[J]. Cancer Cell, 2010, 18(3):244-257
 - 14 Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, *et al.* High sensitivity of BRCA1 - deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(44):17079-17084
 - 15 Adhikari S, Choudhury S, Mitra PS, *et al.* Targeting base excision repair for chemosensitization[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2008, 8(4):351-357
 - 16 Xie K, Doles J, Hemann MT, *et al.* Error - prone translesion synthesis mediates acquired chemoresistance [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(48):20792-20797
 - 17 Miller KM, Tjeertes JV, Coates J, *et al.* Human HDAC1 and HDAC2 function in the DNA - damage response to promote DNA nonhomologous end - joining [J]. Nat Struct Mol Biol, 2010, 17(9):1144-1151
 - 18 Ming M, Shea CR, Guo X, *et al.* Regulation of global genome nucleotide excision repair by SIRT1 through xeroderma pigmentosum C[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(52):22623-22628
 - 19 Kaidi A, Weinert BT, Choudhary C, *et al.* Human SIRT6 promotes DNA end resection through CtIP deacetylation[J]. Science, 2010, 329(5997):1348-1353
 - 20 Johnson N, Cai D, Kennedy RD, *et al.* Cdk1 participates in BRCA1 - dependent S phase checkpoint control in response to DNA damage [J]. Mol Cell, 2009, 35(3):327-339
 - 21 Johnson N, Li YC, Walton ZE, *et al.* Compromised CDK1 activity sensitizes BRCA - proficient cancers to PARP inhibition[J]. Nat Med, 2011, 17(7):875-882
 - 22 Krawczyk PM, Eppink B, Essers J, *et al.* Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP - ribose) polymerase - 1 inhibition [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(24):9851-9856
 - 23 Gottesman MM, Fojo T, Bates SE, Multidrug resistance in cancer: role of ATP - dependent transporters[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1):48-58
 - 24 Edwards SL, Brough R, Lord CJ, *et al.* Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2[J]. Nature, 2008, 451(7182):1111-1115
 - 25 Ikeda H, Matsushita M, Waisfisz Q, *et al.* Genetic reversion in an acute myelogenous leukemia cell line from a Fanconi anemia patient with bi-allelic mutations in BRCA2[J]. Cancer Res, 2003, 63(10):2688-2694
 - 26 Zhang F, Fan Q, Ren K, *et al.* PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2 [J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(7):1110-1118

(收稿日期:2014-01-04)

(修回日期:2014-01-14)

(上接第 3 页)

- 14 Ke S, Ding XM, Qian XJ, *et al.* Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma sized > 3 and ≤ 5 cm: is ablative margin of more than 1 cm justified[J]? World J Gastroenterol, 2013, 19(42):7389-7398
- 15 Taniguchi K, Yamada T, Sasaki Y, *et al.* Genetic and epigenetic characteristics of human multiple hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2010, 10:530
- 16 孙文兵. 重视病理学完全消融, 提高肝癌射频消融疗效[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(3):182-185
- 17 Kong QF, Jiao JB, Chen QQ, *et al.* Comparative effectiveness of radiofrequency ablation with or without transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2013, 35(3):2655-2659
- 18 Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(9):1354-1360
- 19 Fan SY, Eiser C, Ho MC, *et al.* Health - related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: the mediation effects of illness perceptions and coping[J]. Psychooncology, 2013, 22(6):1353-1360
- 20 孙文兵, 丁雪梅, 柯山, 等. 用哲学思维引领肝癌的现代治疗理念[J]. 医学与哲学, 2011, 32(2):1-3

(收稿日期:2014-02-11)

(修回日期:2014-02-14)