

## ·研究综述·

降低原发性肝癌术后复发率的研究<sup>①</sup>

李锦清<sup>②</sup> 李国辉 张亚奇 元云飞  
陈敏山 郭荣平 林小军 严瑞琪

(中山医科大学 1 肝癌研究室 2 附属肿瘤医院腹部科; 广州, 510060)

**摘要** 为了降低原发性肝癌术后肝内复发率, 作者从肝切除术式, 早期诊断, 个体特异性等作了多方面的研究, 通过多学科的合作, 融肿瘤外科, 介入治疗, 化疗为一体, 使原发性肝癌切除术后 4 年内复发率从 48.9% 降至 21.3%, 4 年生存率从 35.1% 升至 56.9%。

**主题词** 肝细胞瘤/外科手术; 肝切除术; 复发; 放射学, 介入

**中图分类号** R 753.7

原发性肝癌(下称肝癌)有着明显的地区性差异, 东南亚和非洲等国家为高发区, 欧美等国家较少见。中国是肝癌的高发地区, 据 1994 年的资料, 在我国农村肝癌的死亡率排在恶性肿瘤中的第一位, 而在城市排第二位, 每年约有 10 万多人死于肝癌。广东是高发地区之一, 近 20 年来, 肝癌的死亡率有所上升, 在广东从 1978 年的 11.33/10 万上升到 1995 年的 26.00/10 万, 其发病年龄有年轻的倾向。

至今, 手术切除仍然为治疗肝癌最有效的方法, 由于肝癌的生物学特性, 40%~60% 左右的肝癌在手术时已有肝内转移灶, 即使是小肝癌, 也难免有术后肝内复发的可能。肝癌术后 1 年内复发率可达 45%, 5 年内达 60%~80%<sup>[1~8]</sup>。随着人们对肝癌研究的不断深入, 如何降低术后肝内复发率及复发的治疗已受到学者的重视并取得了一些进展。

## 1 肝切除术式的改变

在 70 年代中期以前, 几乎所有的病人是已有症状、体征后才就诊的, 而且几乎都是大肝癌<sup>[1~4]</sup>。这时期, 人们已经从肝内解剖, 肝切除术后的生理、生化改变中, 解决了大肝癌的规则性切除问题。虽然切除率很低, 但能使不治之症得治, 取得了可喜的疗效, 国内外文献报道, 术后 5 年生存率为 14%~19%, 手术的死亡率达 11.4%~24.0%<sup>[1~3]</sup>。1964

~1975 年在我院就诊的肝癌病人 1472 例中, 收入院治疗的 452 例, 他们当中无 1 例是早期病人, 能手术切除的也仅有 19 例, 术后 5 年生存率为 22.2%<sup>[1]</sup>。

1976~1985 年, 由于肝癌相对特异性肿瘤标记甲胎蛋白(AFP)的临床应用及用于开展大规模的普查, 使不少的肝癌病人被早期发现。特别是在江苏启东、上海等地, 利用 AFP 检测开展大规模的肝癌普查工作, 超过 700 例的亚临床肝癌病人被发现<sup>[2,3,6~8]</sup>。我院 1976~1985 年, 手术切除的 86 例原发性肝癌中, 6 例(7.0%)为亚临床病人, 其中 4 例是用 AFP 检测进行群众性普查中发现的, 另 2 例是通过健康检查而发现<sup>[6~8]</sup>。同期在国外也有文献报道, 使用甲胎蛋白检测或超声显像在普通人群和高危人群中普查肝癌, 发现了一批亚临床病人<sup>[4,5]</sup>。

传统的观念认为, 对于肝癌切除强调规则性肝切除术, 难度大, 手术死亡率很高, 随着亚临床肝癌的发现, 人们对肝癌病理特性的研究和对肝脏储备功能的认识, 术中超声显影的应用, 使肝切除术的观念发生改变。我们以不规则性切除术代替规则性切除术, 进一步提高切除率, 缩短手术时间, 减少并发症, 降低手术死亡率。两种术式的术后肝内复发率无差异, 术后 5 年生存率达 20%~30% 左右, 提高了治愈率, 但术后肝内复发仍是影响疗效的最主要原因<sup>[9~15]</sup>。

① 本研究大部分内容为国家教委、卫生部科研基金资助课题; ② 第一作者, 1946 年出生, 男, 医学博士, 副教授

由于肝癌大多数肿瘤无完整的包膜, 呈外侵型生长, 肿瘤边界不清, 即使是切缘离肿瘤 2~3 cm, 也难免有肿瘤残存于切缘处。有些肿瘤靠近肝内主要管道, 或肝脏合并肝硬化而限制了切除的范围, 所以切缘处残留肿瘤的机会很大, 我们在切缘处使用无水酒精注射或无水酒精明胶海绵包埋方法, 能够使残瘤凝固坏死, 此方法既简单又可靠, 有效地降低切缘处复发率, 且无明显并发症, 延长了病人生存期<sup>[9, 11, 19]</sup>。

为了解决肝内复发的问题, 人们开展肝移植术, 是医学上的一大成就<sup>[17]</sup>, 有人认为直径小于 3 cm 的小肝癌的肝移植之 3 年生存率比手术切除好。

## 2 多模式的序贯治疗

到了 80 年代末以后, 由于人们的生活水平与健康意识的提高, 部分肝癌病人在健康检查中被发现。医学影像学的发展与普及, 特别是计算机断层扫描(CT), 核磁共振(MRI), 超声显像等, 对于肝癌的早期诊断与鉴别诊断起更重要的作用。虽然有其它的肿瘤标记物的研究, 如甲胎蛋白的异质体、铁蛋白、r-GT 同工酶等, 但仍以甲胎蛋白检测, 影像学检查最有实用价值。即使是 AFP < 400  $\mu\text{g/L}$  的低浓度阳性的肝癌, 也能作出正确诊断, 对甲胎蛋白阴性的病人, 影像学检查更占主要的角色。对于微小病灶, 以超化碘油肝动脉造影后的计算机断层扫描(LP-CT), 诊断率最高, 小于 0.5 cm 直径的肿瘤也能被发现<sup>[20]</sup>。

我院在 1986~1995 年间手术切除的 508 例肝癌病人中, 亚临床肝癌(99 例)所占的比例也越来越大, 他们都是通过健康检查而发现的, 比起过去的普查所花费的人力、物力大大减少; 在这 508 例原发性肝癌中, B 型超声显影的正确诊断率为 90% 以上, 计算机断层扫描为 95% 以上, 仅 5 例需要作核磁共振或超化碘油肝动脉造影后计算机断层扫描来作诊断。在这期间的 99 例亚临床肝癌中, 近 40% 的病人血清的甲胎蛋白是阴性, 术前仅能靠影像学检查而得到诊断<sup>[9]</sup>, 随着时间的发展, 原发性肝癌的诊断方法从无法早期诊断到利用甲胎蛋白诊断, 再到使用先进的影像学检查结合甲胎蛋白检测, 使肝癌早期诊断有了长足的进步。

手术切除是治疗肝癌最有效的方法, 所谓根治性切除术是肉眼或术中 B 超检查无肿瘤残存, 切缘离肿瘤 2~3 cm, 病理学检查残端无瘤, 术后 AFP

在 2 个月内能降至正常值。但事实上判断有无肿瘤残存于余肝内是十分困难的。有作者报道, 即使是小肝癌, 也难免术后肝内复发的可能, 术后 5 年内复发率可达 43.5% 左右<sup>[4~7, 20]</sup>。

近 10 年来国内外的资料表明, 单纯的外科手段已难于再进一步降低肝癌术后肝内的复发率; 随着分子生物学, 肿瘤免疫学, 影像学的发展与深入研究, 人们对于肝癌的治疗有了新的认识, 加上各种治疗手段的进步, 人们不再盲目追求单纯的手术切除, 而是根据病人和肿瘤不同的情况, 采用多模式的序贯治疗。使肝癌术后的 5 年生存率达到 40%~60% 左右<sup>[2, 18~24]</sup>。

有人认为术前对能手术切除的肝癌作肝动脉栓塞化疗来降低术后肝内复发率, 效果不佳, 因术前宿主对肿瘤的负荷大, 要使用大量的栓塞剂及抗癌药物, 副作用大, 特别是对肝脏功能损害大, 治疗也不敏感, 使手术切除的风险增加。术前后的区域或系统化疗, 免疫治疗其疗效也极不理想。

肝癌切除术后, 减少了宿主对肿瘤的负荷, 用少量的栓塞剂结合大剂量的抗癌药物, 能提高治疗的敏感度, 且副作用轻。我们通过前瞻性的, 及多学科的合作, 融肿瘤外科, 介入治疗, 化疗为一体, 首次在国内外提出肝切除术后 3~4 周辅加肝动脉栓塞化疗的序贯治疗来降低术后肝内复发率的方案。资料表明术后 3~4 周病人的肝功能等方面已从肝切除术中恢复过来, 当残瘤仍较小时, 辅加肝动脉栓塞化疗较为合适, 能降低肝内复发率<sup>[18, 19, 24]</sup>。在我们的病例中, 根治性切除术后辅加肝动脉栓塞化疗时发现 17.0% 仍有残留小病灶<sup>[19]</sup>。如在 CT 或 B 超下已显示出肝内转移灶时才作治疗将会影响疗效。

## 3 个体特异性治疗

我们通过对原发性肝癌的临床特征、病理学、细胞学、分子生物学的研究, 如采用免疫组化及 PCR 的技术, 检测肝癌增殖细胞核抗原(PCNA), p53 的表达等, 探讨肝癌病人个体特异性, 结果表明: PCNA 高指数和 p53 表达强阳性的肿瘤倾向者于术后肝内复发率高; 低指数或低表达者, 肝内复发率低, 即使复发, 肿瘤发展也慢, 病人生存时间也长<sup>[22, 23]</sup>。

我们还通过大宗病例的临床随机研究和实验室的分子生物学方法, 综合分析复发的因素, 如大肝癌, 肿瘤无包膜, 伴卫星结节, 增殖细胞核抗原(PCNA)高指数, p53 高表达者, 是术后复发的高危险病

人。我们对这些病人术后辅加栓塞化疗,使肝癌切除术后4年内复发率从48.9%降到21.3%;术后4年生存率从35.1%提高到56.9%,使大肝癌切除术后也能达到与小肝癌一样的效果,术后5年生存率达52.8%,在姑息性切除后病人的中位数生存期从8.6个月提高到14.8个月<sup>[18~24]</sup>。少部分病人疗效不佳,可能是肿瘤的血供,或药物敏感性等原因,今后应进一步找寻更有特异性的指标,采用针对性的治疗方案,提高有效率。

#### 4 第二次原发癌的预防问题

术后复发与癌发生的多中心性不可忽视,如果致癌背景仍未改变,第二次原发癌的发生可成为肝癌术后复发的来源之一。为了降低肝癌术后复发率,提高肝癌病人术后生存率,对病人肝脏背景的研究及治疗亦受到重视。由于肝癌的发生是多因素的,我们建立和应用人乙型肝炎病毒感染动物模型,研究表明,乙型肝炎病毒与黄曲霉毒素有协同的致癌作用;实验研究筛选出阻断黄曲霉毒素和(或)亚硝胺致肝癌作用的抑制剂,其中有些兼有治疗慢性肝炎之疗效<sup>[25~28]</sup>。这为降低肝癌复发率的综合措施的进一步研究提供了实验基础。

#### 参 考 文 献

- 1 李国材,朱少立,李国辉,等. 536例原发性肝癌的外科治疗. 癌症, 1982, 1(1): 9
- 2 吴孟超,陈 汉. 原发性肝癌的外科切除疗效. 中华外科杂志, 1996, 34(12): 707
- 3 李国辉,李锦清,张亚奇,等. 600例肝切除术治疗肝癌的效果. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(2): 125
- 4 Ezaki T. Postoperative recurrence of solitary small hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol, 1996, 62(2): 115
- 5 Nagashima I. Surgical resection for small hepatocellular carcinoma. Surg, 1996, 119(1): 40
- 6 Li GH, Li JQ. Subclinical primary liver carcinoma. J Surg Oncol, 1989, 42(3): 181
- 7 李国辉,李锦清. 小肝癌根治术2年后治疗失败因素分析. 癌症, 1986, 5(1): 88
- 8 张亚奇,李锦清. 亚临床肝癌发现的途径及疗效. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(4): 274
- 9 元云飞,李国辉,李锦清,等. 术前肝储备功能评估对原发性肝癌手术的价值. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(5):

- 10 Li GH, Zhu SL, Li JQ, *et al.* Evaluation of partial hepatectomy for primary liver carcinoma. J Surg Oncol, 1989, 41(1): 5
- 11 李国辉,李锦清,元云飞,等. 合并重度肝硬化肝癌的手术的治疗探讨. 中华肿瘤杂志, 1992, 14(2): 147
- 12 李国辉,朱少立,李锦清,等. 不规则性肝切除术治疗原发性肝癌的评价. 中华肿瘤杂志, 1987, 9(1): 45
- 13 李国辉,李锦清,张亚奇,等. 右叶肝癌作不规则肝切除术的远期疗效. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(3): 222
- 14 Li GH, Li JQ, Zhang YQ, *et al.* Localization of small liver tumor. J Surg Oncol 1990, 44(2): 115
- 15 李国辉,李锦清,林秉勋. 复发性肝癌再次肝切除的效果. 中国肿瘤临床, 1994, 21(6): 418
- 16 李锦清,张亚奇,元云飞,等. 无水酒精处理肝癌切除术残断癌的疗效. 中国肿瘤临床, 1995, 22(10): 716
- 17 黄洁夫,何晓顺,陈规划. 原位肝移植治疗原发性肝癌. 中国实用外科杂志, 1995, 15(12): 722
- 18 李锦清,张亚奇,张伟章,等. 栓塞化疗在肝癌切除术后价值. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(5): 387
- 19 Li JQ, Zhang YQ, Zhang WZ, *et al.* Randomized study for chemoembolization as an adjuvant therapy for primary liver cancer after hepatectomy. Cancer Res & Clin Oncol, 1995, 121(6): 364
- 20 陈敏山,李锦清,李国辉. 影响小肝癌切除术预后的临床因素. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(3): 225
- 21 Li GH, Li JQ, Zhang YQ, *et al.* Hepatic artery ligation combined with radiotherapy for the treatment of non-resectable primary liver carcinoma. J Surg Oncol, 1986, 32(4): 202
- 22 李锦清,张昌卿,张亚奇,等. PCNA, p53蛋白在肝癌临床中的意义. 癌症, 1996, (1): 45
- 23 Li JQ, Zhang CQ, Zhang YQ, *et al.* Immunohistochemical study of PCNA and p53 in primary liver cancer. An implication for prognosis and treatment. J Exp Clin Cancer Res, 1996, 15(1): 77
- 24 张亚奇,李锦清,李国辉,等. 栓塞化疗在肝癌姑息性切除术后价值. 癌症, 1995, 14(5): 371
- 25 Yan RQ, Su JJ, Huang DR, *et al.* Human hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. I. Experimental infection of tree shrews with hepatitis B virus. J Cancer Res Clin Oncol, 1996, 122(5): 283
- 26 Yan RQ, Su JJ, Huang DR, *et al.* Human hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. II. Experimental induction of hepatocellular carcinoma in tree shrews exposed to hepatitis B virus and aflatoxin B1. J Cancer Res Clin Oncol, 1996, 122(5): 289
- 27 Yan RQ, Chen ZY, Qin GL, *et al.* Inhibitory effects of

chinese traditional herbs on aflatoxin B<sub>1</sub>-induced hepatocarcinogenesis in rats. Hep Rep Lit Rev, 1987, 18(5): 9

B<sub>1</sub> 致大鼠肝癌作用的影响. 癌症, 1993, 12(2): 104

28 李俊丽, 严瑞琪, 王辉云, 等. 甘草甜素等对黄曲霉毒素

(1996-11-28 收稿 1997-06-06 修回)

# STUDY ON REDUCING THE RECURRENT RATE OF PRIMARY LIVER CANCER AFTER HEPATECTOMY

Li Jinqing Li Guohui Zhang Yaqi Yuan Yunfei  
Chen Minshan Guo Rongping Lin Xiaojun Yan Ruiqi

(1 Liver Cancer Research Unit, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060  
2 Department of Abdominal Oncological Surgery, Tumor Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

To reduce the recurrent rate of primary liver cancer after hepatectomy, we studied the technique of hepatectomy, early diagnosis and individual difference of tumor. We mixed the oncological surgery, and interventional radiology, and chemotherapy together. The result showed that the 4-year recurrent rate had been decreased from 48.9% to 21.3%, and the 4-year survival rate increased from 35.1% to 56.9%.

**Subject headings** hepatoma/ surgery; hepatectomy; recurrence; radiology, interventional

## · 简 讯 ·

### 宏远-中山医药研究中心成立

由广东宏远集团公司与中山医科大学科技开发部联合组建的科研-产业联合体“宏远-中山医药研究中心”于1997年3月3日成立,并在广州白天鹅宾馆举行合作签字仪式。

中山医大在去年11月通过国家211工程部门预审后,为宏扬祖国医学、促进学科建设,成立了中西医结合研究所,聘请了我国著名的中西医结合专家,中科院院士陈可冀为中山医大的名誉教授,使中山医大的中医、中西医结合工作得到进一步的推进。多年来中山医大在中西医结合方面已形成自己的学术特点和人才优势,有一支由博士后、博士、硕士为骨干,结构合理、素质较高的科研攻坚梯队,承担了多个国家级、省部级研究课题,产生了一批水平高,有良好应用前景的科研成果。

广东宏远集团公司是以工业区开发为基础,高科技工业和房地产为主导,贸易、农业、体育文化等产业相配套的多元化集团企业,宏远集团是一个有良好社会声誉和经济效益,资金实力雄厚的上市公司。

宏远-中山医药研究中心是宏远集团和中山医大双方为实现优势互补,促进科研成果迅速转化为生产力而成立的。该中心将充分发挥中山医大的科研优势和宏远集团的资金优势,重点进行各种高科技中医药品、保健品的科研、开发、生产,并努力探索科研由单纯投入型向开发经营型转变的新途径,产、学、研相结合的新模式,促进科研成果迅速转化,为祖国的医药事业作出应有的贡献。

卫生部科教司王秀峰副司长、卫生厅冯鏊祥副厅长、东莞市副市长等有关厅局领导参加了签字仪式。

(陈丽芳)