

- SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1):323-330.
- [7] Fujimori Y, Katsuno K, Ojima K, et al. Sertgliflozin etabonate, a selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats and Zucker fatty rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 609(1/3):148-154.
- [8] Hussey EK, Clark RV, Amin DM, et al. Early clinical studies to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of Sertgliflozin, a novel inhibitor of renal glucose reabsorption, in healthy volunteers and subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 2007, 56(S1):189.
- [9] Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, et al. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity Sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(1):268-276.
- [10] Sykes AP, Kemp GL, Dobbins R, et al. Randomized efficacy and safety trial of once-daily emogliflozin etabonate for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(1):98-101.
- [11] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4):650-657.
- [12] Apovian CM. Management of diabetes across the course of disease: minimizing obesity-associated complications[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 4:353-369.
- [13] Watanabe Y, Nakayama K, Taniuchi N, et al. Beneficial effects of canagliflozin in combination with pioglitazone on insulin sensitivity in rodent models of obese type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0116851.
- [14] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week open-label study[J]. *Diabetes Invest*, 2015, 6(2):210-218.
- [15] Mark SK. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a review of phase II and III trials[J]. *Clin Trial Outcomes*, 2011, 1(1):145-156.
- [16] Zambrowicz B, Ogbaa I, Frazier K, et al. Effects of LX4211, a dual sodium-dependent glucose cotransporters 1 and 2 inhibitor, on postprandial glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine tyrosine in a dose-timing study in healthy subjects [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(8):1162-1173.
- [17] Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(5):1480-1483.
- [18] Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3):412-419.
- [19] FDA Drug Safety Communication. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [EB/OL]. [2015-5-15]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>
- (收稿日期:2015-11-11 修回日期:2016-01-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.038

晚期原发性肝癌的姑息治疗

吕菁菁¹综述, 罗志彬^{2△}审校

(1. 重庆市渝北区人民医院肿瘤血液科 400010; 2. 重庆市人民医院肿瘤科 400014)

[关键词] 肝肿瘤; 姑息疗法; 综述

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)15-2142-03

原发性肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌,是一种极为常见的恶性肿瘤,近年来其发病率有所增高,严重威胁人类的健康^[1]。最新流行病学资料显示,我国肝癌发病率位居世界第1。肝癌具有临床症状出现晚、转移速度快等特点^[2],病死率于恶性肿瘤中排第2^[3]。大部分肝癌患者就诊时已出现全身多器官转移、肝衰竭,以及合并严重并发症,因而丧失进行肝切除手术机会。如何选择合理治疗方案日益成为晚期肝癌治疗的焦点。随着 NCCN 肿瘤姑息治疗方案的推出,姑息治疗逐渐成为肿瘤综合治疗中必不可少的部分。姑息治疗是以晚期肿瘤患者为中心,针对疾病进展的不同阶段,进行及时诊断及处理并发症,准确评估后采取患者能承受

的治疗方案,提供心理及营养支持并缓解患者疼痛的综合系统。针对无法进行根治性手术的晚期肝癌患者,姑息治疗可分为适度治疗、无痛治疗、个体化治疗等,而适度治疗可根据对患者身体状况及疾病进展的评估,选择姑息性化疗、姑息性手术及中西医结合治疗、营养支持治疗等不同方式。

1 姑息性手术及介入治疗

原发性肝癌患者中能接受根治性手术治疗的仅占 30%~40%,大多数中晚期患者已无手术指征,其自然生存期仅 3~6 个月,因此越来越多的学者提出姑息性手术的重要性。Pesi 等^[4]进行的一项大型回顾性研究证实,进行手术的晚期肝癌患者 1、3、5 年的生存率分别为 53.3%、30.1%、20.0%,无病生

存率分别为 31.7%、20.8%、15.6%，可见姑息性手术并非晚期肝癌的绝对禁忌证。目前可选择的手术方式有除根治术外的肝切除术、减瘤术、置泵化疗术、无水乙醇注射术(PEI)、肝动脉结扎术等。

减瘤术适用于Ⅳa期肝癌(超过一个肝叶的多病灶或侵犯门静脉/肝静脉的主要分支,无远处器官转移),手术中肝组织的切除范围应达到其边缘 1 cm 以上,并广泛清除周围的卫星灶,尽量以切除肿瘤为原则,为进一步放化疗提供条件。但单纯的手术效果不佳,常需合并多疗法的综合序贯联合治疗,联合射频消融术、术中瘤内乙醇注射术、免疫治疗等,故较少单独使用。肝动脉结扎术可减少 90% 以上的肿瘤血供,致其选择性坏死,主要适用于肿瘤位于肝门处,以及仅累及左右半肝,面积不超过占 70% 肝组织的肝癌患者,而晚期肝癌患者常伴有门静脉栓塞或肝内多处转移,合并肝硬化,术后可能诱发肝衰竭,该术式较少使用。腹腔镜手术与传统开腹手术比较,可在直视下进行操作,对病情可进行准确评估,提高了术前诊断的准确度,有效减少了局部创伤,最大程度保存残留肝组织,具有并发症发生率低、术中出血少等特点^[5]。而腹腔镜技术的日益成熟,扩大了手术适应证,提高了手术切除率及术后存活率^[6],但对于深在、不可见部位病灶的切除,仍存在一定局限性。

经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)可使化疗药物集中并隔离在肿瘤部位,从而阻断肿瘤的供血,是中晚期肝癌治疗的一线方案,具有创伤小、恢复快的特点,远期效果良好,可明显提高患者生存率^[7]。其不良反应主要有恶心呕吐、发热、腹痛、黄疸、腹腔积液及肝功能损害等,更有动物实验证实治疗过程中可能出现严重的肝损害,应注意保肝、护肝^[8]。近期研究表明,在肝癌手术后,于肿瘤供血的血管内置入导管,将导管的泵植入皮下称为 DDS 泵(drug delivery system),可将化疗药物持续灌注至肿瘤组织,化疗疗效明显优于推注化疗,其联合 TACE 对预防肿瘤及癌栓复发并延长患者生存期限的效果值得肯定^[9]。PEI 是一种传统的化学消融方式,主要用于治疗直径小于 3 cm 的肿瘤,对于晚期肝癌治疗效果不佳,需联合肝动脉插管化疗栓塞方法(TACE)、氩氦刀冷冻等联用,增强疗效。

2 姑息性放疗及热疗

既往因晚期肝癌患者放疗过程中易出现放疗诱导肝脏疾病,损伤正常肝组织,甚至发生肝衰竭,故使用率低。随着调强放疗和三维适形技术的不断提高,精确放疗减少了对残存肝组织的破坏,提高了肿瘤局控率和生存率,延长了患者生存期^[10]。黄丹丹等^[11]研究表明,肿瘤直径小于 5 cm、放疗分次剂量在 4~6 Gy,放疗总剂量在 66~80 Gy 时,调强适形放疗的近期疗效会更好,针对体积较大的肿瘤(直径大于 10 cm)调强适形放疗结合 TACE 将会获得更好的疗效。更多研究表明,TACE 联合三维适形放疗(3D-CRT)放疗近期疗效明显优于单一 TACE 者,放化疗同步应用具有良好的协同作用,交替治疗可减少肿瘤细胞对治疗的抗拒性,且不增加毒副作用^[12]。

伽马刀是立体定位放疗方式的一种,将伽玛射线几何聚焦,集中射于病灶,其治疗照射范围与正常组织界限非常精确,可降低放疗并发。梅芬等^[13]经过临床实验证实,行伽马刀单次照射剂量 400~600 cGY,10~12 次,周边剂量 4 000~4 800 cGY,中心剂量 8 000~12 000 cGY 后,完全缓解、部分缓解比例增加,血清中重组血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)值随一过性增高,1 个月以后出现下降趋势。一项 428 例晚期肝癌患者的回顾性调查显示,伽马刀治疗组第 1、2、3 年的生存率分别为 44.24%、22.55%、18.31%,治疗总有效

率及治疗前后的肝功能指标、患者的健康状况评估均优于对照组^[14]。针对晚期原发性肝癌伴门脉下腔静脉癌栓、巨型肝癌、已出现远处转移等无法选择手术的患者,伽马刀治疗为可选治疗之一,其相对安全,并发症较轻,但伽马刀属于局部放疗的一种,仅对于原发灶有效,对延缓远处转移的疗效未得到肯定。

自上世纪 80 年代,高强度聚焦超声又称为 HIFU 刀开始广泛运用于临床,其利用高功率超声波的可视性、组织穿透性和聚焦性等特征,急速提高肿瘤组织的局部热度,从而破坏其深部组织。Ng 等^[15]研究表明,HIFU 刀治疗针对不可切除的晚期原发性肝癌治疗效果明确,第 1 年及第 3 年总生存率分别为 87.7% 和 62.4%,肿瘤大小(>3.0 cm)是影响完全消融率的重要因素。更多的研究显示,高强度聚焦超声还可联合三维适形放疗用于中晚期肝癌的姑息治疗,总有效率 72.34%,临床收益率 92.68%,中位生存期为 14.6 周。二者具有一定的协同作用,同时可提高定位的准确性,减少放射性肝炎的发生率^[16]。更有专家提出,由于肝脏血流丰富,代谢速度快,故在高强度聚焦超声治疗中,血流会带走一部分热度,影响治疗效果,将其与 TACE 联合使用,对病灶周围血管造成阻断,可增强热疗效果。一项 138 名晚期肝癌患者的临床表明,联合治疗组的症状及体征得以改善,肿瘤体积缩小,3 年生存率提高,差异有统计学意义^[17]。

3 生物靶向治疗

近年来,分子靶向治疗已成为晚期肝癌姑息治疗的热点,也是今后抗癌治疗的主要方向。在晚期肝癌的治疗中,表皮生长因子(EGFR)受体抑制剂、抗肿瘤血管生成制剂、多激酶抑制剂等逐渐应用于临床,并初见成效。

实验证明,EGFR 受体抑制剂吉非替尼可直接影响肝癌细胞株 SMMC-7721 的增殖和凋亡,为其抗癌治疗提供了理论依据。魏超等^[18]将吉非替尼与阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂和紫杉醇等 4 种化疗药物联合使用,研究对肝癌细胞 Bel-7402 增殖的影响,结果显示吉非替尼对化疗有协同效应。肝细胞生长因子受体(c-Met)与细胞的生长及血管生成相关,因其在肝癌的高表达而成为肝癌治疗的有效靶点。Steinway 等^[19]提出,单一使用 c-Met 受体抑制剂效果不佳,但联合 EGFR 受体抑制剂吉非替尼可更好地抑制肝癌细胞生长。一项西普妥单抗联合卡培他滨、铂类联合治疗肝癌的Ⅱ期临床实验表明^[20],入组的 29 例患者,疾病控制率达 83.0%,疾病进展平均时间为 4.5 个月,总生存期为 4.4 个月,最常见的毒性包括腹泻、疲劳等,其临床有效期有待进一步探讨。沙利度胺作为血管抑制剂在肝癌治疗中疗效不确定,随着肿瘤血管生成理论的提出及实验技术的发展,越来越多的研究多靶点药物索拉非尼对放疗有协同作用,其主要原理为放疗可激活 Ras/Raf/MAPK 信号通路和血管内皮细胞生成,索拉非尼可通过抑制 VEGF 和血小板衍生因子(PDGF)而增加放疗敏感性^[21]。李巧巧等^[22]研究表明,放疗联合索拉非尼对肝癌细胞的作用具有明显时效性,放疗 24 h 后联合索拉非尼增加放疗引起的细胞克隆性生长抑制和增殖抑制,而放疗前 30 min 联合索拉非尼则作用相反。此外乙型肝炎抗病毒药物、酪丝亮肽等也有望成为肝癌治疗靶点,其疗效及多药联合使用协同效果需得到进一步实验及临床证实。

4 中西医结合治疗

部分晚期肝癌患者已出现衰竭,难以耐受手术,中西医结合治疗在抗肝癌细胞侵袭、诱导肝癌细胞凋亡等方面效果显著。艾迪注射液以斑蝥、人参、黄芪为主要材料原料,可增强患

者免疫能力,促进肿瘤细胞再分化及凋亡,有效抑制甚至杀灭肿瘤细胞。一项针对 1 598 例原发性肝癌的 Meta 分析表明,联合经肝动脉化疗栓塞可提高治疗有效率,其部分免疫细胞表达优于单纯 TACE 治疗组^[23]。殷飞等^[24]对 60 例肝癌患者 TACE 治疗前后细胞免疫功能进行研究,治疗前及治疗后 1 周、1 个月服用复方斑蝥胶囊(组方:斑蝥、三棱、莪术、半枝莲等)的患者 CD4⁺ 淋巴细胞、NK 细胞显著增高,CD8⁺ 淋巴细胞显著降低,提示联合使用可增加疗效,起到抗肿瘤及免疫复活等作用。

5 营养支持治疗

晚期肝癌患者代谢状态异常,极易出现恶病质,其占癌症死因的 5%~25%,因此改善患者营养情况、积极给予营养支持有着重大意义。马颖杰等^[25]研究发现积极肠外营养支持治疗后血清 CD4/CD8 比值变化差异有统计学意义,免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、淋巴细胞绝对值、体质量差异有统计学意义,且可以提高机体免疫力,延长生存期。更多研究表明,谷氨酰胺对肠道细胞有一定的屏障作用,可增强自然杀伤细胞的杀伤力,与抗肿瘤、抗感染相关,以谷氨酰胺强化,混合糖作为糖类的特殊配方,通过改善晚期癌症患者代谢紊乱和营养状况可能有抑制肿瘤细胞的药效;与精氨酸联用时可通过二者的协同效应,增强机体免疫力,增加抗肿瘤能力。

综上所述,大多数原发性肝癌患者预后不佳,可根据各类治疗方法的优势和弊端,采用 1 种或联用多种姑息治疗。具体的治疗方案应依据肿瘤的类型位置、分期,患者的身体情况等进行评估,将治疗风险尽量降低,使患者最大程度获益。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Altekruse SF, Mcglynm KA, Dickie LA, et al. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008 [J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 476-482.
- [3] Abbelaziz AO, Shousha HI. Survival and prognostic factors for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience [J]. *Asian Pac J Cancer*, 2014, 15(9): 3915-3920.
- [4] Pesi B, Ferrero A, Grazi GL, et al. Liver resection with thrombectomy as a treatment of hepatocellular carcinoma with major vascular invasion: results from a retrospective multicentric study [J]. *Am J Surg*, 2015, 210(1): 35-44.
- [5] 罗凤球, 何翦太, 彭健, 等. 腹腔镜与开腹肝癌切除手术疗效的 Meta 分析 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(24): 2477-2480.
- [6] 蔡秀军, 梁霄. 腹腔镜技术在转移性肝癌治疗中的作用与评价 [J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(11): 1003-1006.
- [7] Lin C, Sun L, Xu J, et al. Clinical efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 100.
- [8] Van Lienden KP, Hoekstra LT, Van Trigt JD, et al. Effect of hepatic artery embolization on liver hypertrophy response in a rabbit liver VX2 tumor model [J]. *Hepatob Pancreat Dis Int*, 2013, 12(6): 622-629.

- [9] 孙胜波, 韩传吉, 张焕虎, 等. 经 DDS 泵门静脉化疗联合肝动脉插管化疗栓塞预防术后肝癌和门静脉癌栓复发的作用 [J]. *中国实用医药*, 2010, 5(27): 51-52.
- [10] Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2010, 12(3): 218-225.
- [11] 黄丹丹, 罗杨坤, 杨家林. 晚期肝癌调强适形放射治疗的疗效及预后分析 [J]. *西部医学*, 2011, 23(4): 621-623.
- [12] 俞新爽, 张建东, 刘凤军. 三维适形放疗联合 TACE 治疗晚期肝癌的临床疗效 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(6): 177-178.
- [13] 梅芬, 金超超, 方士强, 等. 伽马刀治疗肝癌的近期疗效及血清的动态 VEGF, HIF-1 α 变化 [J]. *武汉大学学报*, 2015, 36(4): 588-599.
- [14] 刘恋, 朱超华. 428 例肝癌患者超级伽马刀的临床治疗分析 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(28): 183-185.
- [15] Ng KK, Poon RT, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience [J]. *Ann Surg*, 2011, 253(5): 981-987.
- [16] 王继营, 李峻, 仲荣达, 等. 高强度聚焦超声联合放疗治疗晚期肝癌 41 例 [J]. *中华全科医学*, 2011, 9(11): 1702-1703.
- [17] 马存凯, 郭应兴. 经肝动脉化疗栓塞术联合高强度超声聚焦刀治疗中晚期肝癌临床疗效观察 [J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(2): 179-182.
- [18] 魏超, 周乃珍, 郭慧, 等. 不同序贯的吉非替尼与化疗药物联合对人肝癌细胞 Bel-7402 增殖的抑制作用 [J]. *安徽师范大学学报(自然科学版)*, 2011, 34(3): 265-268.
- [19] Steinway SN, Dang H, You HN, et al. The EGFR/ErbB3 pathway acts as a compensatory survival mechanism upon c-Met inhibition in human c-Met(+) hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): 1037.
- [20] Sanoff HK, Bernard S, Goldberg RM. Phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2011, 4(3): 78-83.
- [21] Girard N, Mornex F. Sorafenib and radiotherapy association for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Radiother*, 2011, 15(1): 77-80.
- [22] 李巧巧, 刘孟忠, 王莉, 等. 放射联合 Sorafenib 对肝癌细胞的不同时效作用 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010, 31(5): 646-651, 680.
- [23] 龚享文, 杨钦河, 王晓梅, 等. 艾迪注射液联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌随机对照的 Meta 分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5): 1627-1632.
- [24] 殷飞, 李进军, 曹凤, 等. 复方斑蝥胶囊对肝癌患者 TACE 治疗前后细胞免疫功能的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(17): 1843-1846.
- [25] 马颖杰, 杨凡, 曹邦伟. 晚期癌症患者肠外营养支持治疗的重要性 [J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(8): 32-35.