

综 述

原发性肝癌临床研究现状与前景

周 岱 翰*

主题词 肝肿瘤/中医药疗法

原发性肝癌(以下简称肝癌)为原发于肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤。肝癌的主要症状为上腹肿块与右肋疼痛、黄疸或腹水,病情险恶,发展迅猛,在中医古籍描述中,类似于“症积”、“黄疸”、“臌胀”、“暴症”等疾病。

1 肝癌的治疗现状

肝癌高发于非洲东南部和东南亚各国,我国的发病率约为欧洲、美洲的 5~10 倍,每年约有 14 万人死于此病,是迄今全部肿瘤中治疗效果较差者,预后不佳,中位生存期为 3~6 月,20 世纪 60 年代以前的 5 年生存率近乎零,至 80 年代以后提高到 5% 左右。目前,肝癌仍以早期手术切除效果最好,通过 AFP(甲胎蛋白)普查可以发现少数无症状的小肝癌(直径 $\leq 5\text{cm}$ 直径)。复旦大学肝癌研究所报告 1106 例小肝癌手术切除的 5 年生存率为 63.7%,而 1465 例大肝癌术后 5 年生存率仅为 34.8%。对于肿瘤较大或多病灶不能切除的患者,常采取非手术的综合性治疗,如肝动脉插管灌注化疗药或栓塞(TACE)、经皮无水酒精注射(PEI)、放射、射频、热疗、冷冻、激光,载体导向治疗等姑息性治疗,5 年生存率约 9%。1979 年日本学者中熊健一郎首先发现碘化油可选择性长期滞留于肝癌及子结节内,开创了将碘化油应用于肿瘤供血动脉栓塞化疗的新局面,TACE 改变了部分无法切除肝癌患者的被动状况,但其对肝功能的损害和严重的副反应亦引起警惕。1998 年 Sakamoto 报告^[1]2300 次 TACE 并发症发生率为 4.4%,包括急性肝功能衰竭、肝梗死和肝脓肿、多发性肝内动脉瘤、急性胆囊炎、脾梗死、胃肠粘膜病变、肺梗死、癌结节破裂、食管静脉曲张出血、腹腔动脉破裂等。近百年来,西医学对于肝癌的治疗着重于减瘤或追求无瘤的状态,以手术切除的疗效较确实,而肝癌根治性切除的 5 年复发率高达 61.5%,这与肝癌的生物学特性呈恶性度高、侵袭性高、多中心发生有关,肝癌减瘤或灭瘤后的复发、转移成为未来研究的重点。20 年来在肝癌病人中使用肝移植者逐渐增多,多宗临床资料对比提示,从肿瘤学角度看,肝移植的优越性无法肯定,Michel 等报道^[2]102 例肝癌手术切除 5 年生存率为 31%,而 113 例肝移植为 32%;Yamamoto^[3]等对比 294 例肝切除和 270 例肝移植,其生存率相仿,而切除者手术死亡率较低。因此,肝移植无论从疗效还是从医疗资源的消耗角度,皆非晚期肝癌的最佳选择。

2 中医治疗肝癌的特色和优势

中医治疗肝癌有悠久的历史和丰富的经验,从《内经》到《圣济总录》、《诸病源候论》、《张氏医通》、《外台秘要》等,对肝癌的症状和病理,皆有详尽的论述,认为在肝硬化、肝癌过程中表现为肝阴受损、肝火炽盛。《西溪书屋夜话录》谓:“肝火燔灼,游行三焦,一身上下,皆能为病,难以枚举,如目红颧赤,痉厥狂躁,淋秘疮疡,善饮烦渴,呕吐不寝,上下血溢皆是”。精确地描述了肝癌病变过程中,门静脉高压致食管静脉曲张或胃底静脉曲张,一旦静脉破裂,则有“上下血溢”(上消化道和下消化道出血)。肝癌的腹水归属于“臌胀”范畴,以腹壁青筋暴露、腹胀水泛如臌为特征,古人亦尝试相当于现代抽出腹水的方法。《千金方》谓:“凡水病忌腹上出水,水出者月死,大忌之。”清代俞东扶《古今医案》谓:“今有专门治肿胀者,用铜管子,从脐下刺入,出水如射,倾刻盈缶,腹胀即消。以此水露一夜,明晨视之,浮面者是清水,中央者是淡血,沉底者是脂膏。盖病者,清浊不分,气血皆变为水,决而去之,去水即去其气血也。虽一暂快,或半月或一月,肿胀仍作,再针之亦死矣。”认为去腹水不能舍本求末,宜温煦脾肾,利水逐饮,突出了中医学治病必求本的道理。中医肿瘤学遵循认病辨证的原则诊治肝癌,根据肝癌的病机为肝火盛、脾气虚、肾水亏,认病就是选择有针对性的抗肝癌药自始至终地应用,辨证则看到患者当时的具体“证候”而拟定“辨证方药”。中药抗癌缩小瘤块没有手术、放射或化疗来得快捷,或者没有缩小而处于“稳定”状态,但常能缓解症状而获得较长的生存时间。由于我国固有的社会文化背景和民族特色,中医药在疾病调养(药食同源)、临床和康复治疗中广泛参与,约 2/3 的肝癌病人不同程度地接受中药治疗,如手术前后的中医食疗、手术或非手术治疗后的中医康复、晚期患者的中西医结合治疗或支持治疗等。有关临床报告采用辨证分型治疗较多,常见治则为健脾理气、滋阴养血、清热解毒、活血祛瘀等,以健脾理气法应用较广,疗效较好,亦有数法并用者。如钱伯文^[4]对 30 例肝癌辨证治疗后存活 6 年以上 1 例,2 年以上 4 例,1 年以上 9 例,半年以上 15 例;潘敏求等^[5]以健脾、清热、祛瘀三法合用治疗 136 例中晚期肝癌,中药组 90 例、化疗组 46 例,结果中药组与化疗组治疗后半年生存率为 54.4% 和 30.4%、1 年生存率为 21.1% 和 4.3%;李雅玲等^[6]用健脾理气法治 48 例晚期肝癌,1 年生存率 43.7%,5 年生存率 17.6%,中位生存期 12 月。亦有单味药、成药和治验病例的报告,周岱翰^[7]与胡采仙等^[8]皆报告单用中医治疗肝癌长期生存(肿瘤消失或带瘤生存)的个案;综合 20 世纪末国内报道中医治疗 5 组病例共 567 例Ⅰ~Ⅲ期肝癌(晚期或复发患者为主),1 年、2 年、3 年生存率分别为 27.32%~50%、8.2%~27.7%、3.3%~4.5%,生存时间接近

* 广州中医药大学中医肿瘤研究所,广州市机场路 12 号 (510405)

收稿日期:2001-12-13

现代统计水平,但医疗资源消耗较少,生活质量(QOL)有所提高^[9]。中医认为肝癌是一种以局部病变为主的全身性疾病,患者伴随的肝功能损害(辨证为肝郁瘀毒或脾肾两虚)既是疾病演变结果,也是影响治疗效果和生存时间的主要矛盾,未来的临床研究将发挥中医整体康复和局部辨证论治的优势。

3 对影响肝癌疗效的分析与思考

肝癌早期临床症状不明显,病灶又较为隐蔽,每每延误诊治,在开展甲胎蛋白(AFP)普查之前,很难发现亚临床肝癌,至确诊时多属中晚期患者,平均生存时间约4~6月。迄今为止,对肝癌治疗手段的选择较窄,原发性肝癌绝大多数为肝细胞癌(HCC),全身化学药物和放射治疗欠敏感,不适当的疗法又常伴有无法接受的病死率,决定了肝癌首选手术治疗,即使是早期完全手术切除肿瘤的病人,在亚洲的报告术后3年复发率仍在70%~100%之间,肝脏特有的解剖生理功能和肿瘤生物学特性亦增加了治疗的难度,影响疗效的提高。肝脏有肝动脉、肝静脉、门静脉3套血液供应系统,癌灶一旦形成则得益于丰富的血运而迅速增大和播散,肝细胞癌DNA中异倍体常见而二倍体较少,二倍体肝癌见于小肝癌,异倍体肝癌则容易突破包膜致癌旁浸润、出现癌栓或肺转移等。影响肝癌疗效的另一重要原因乃肝病背景下荷瘤后肝脏正常生理功能的损害。现代医学治疗肝癌的方法,包括手术、放射、化疗和介入性治疗等,皆在一定程度上损害肝功能才取得癌组织减少的疗效。肝脏为人体能量代谢和生化活动的中心,肝功能衰竭是肝癌致死的主要原因,癌瘤和肝功能成为一对相互制约的矛盾,癌瘤发展加重肝功能损害,肝功能不全又影响各种抗癌措施的开展,目前多数中药在抗肝癌治疗中有一定的护肝作用,特别对肝脏代偿能力和储备功能的改善,值得进一步深入探讨。

4 肝癌临床研究的前景

肝癌是恶性肿瘤中疗效较低的癌瘤,围绕如何提高疗效,国内外医学家进行了不懈的努力,包括外科手术改良、介入放射学技术、肝移植、生物技术和新药研究等。对现症的原发性肝癌来讲,原发癌瘤的生长位置(肝门区或非肝门区)、单发或多发、肿瘤的大小(在全肝中所占的比例)等,均能影响治疗策略和措施的确立。而肝脏剩余多少正常肝组织、目前的肝功能状况和储备功能直接影响病人的预后与生存时间,医学成像技术、肝病的Child-pugh评分和吲哚酞氰绿滞留率(ICG)、糖耐量试验(OGTT)都是可行的肝功能评估方法。针对肝癌发病过程中的肝病背景,多数有病毒感染和慢性肝损害、肝硬变乃至癌变,从发病前、发病中至治疗后,肝功能动态变化始终左右病程的进展。发挥中医清肝健脾,改善肝功能的治疗特色,应用于肝癌治疗的各个阶段特别是无法手术的晚期患者,如广州中医药大学中医肿瘤研究所开展大肝癌保肝抑瘤的临床研究(国家中医药管理局科研基金项目),在辨证论治基础上内服参桃软肝丸,配合介入性技术灌注抗癌中药,能提高晚期肝癌的治疗效果,延长患者生存时间。

客观、公正地评价治疗肝癌各种方法的临床效果,有利于中西医肿瘤界的学术交流与溶汇。长期以来,中西医对原发性肝癌的疗效评定一直沿用WHO实体瘤(可测量病变)的疗效

评定标准,分为完全缓解(CR),为可见肿瘤完全消失维持4周以上;部分缓解(PR),肿瘤垂直径及横径乘积缩小50%以上并维持4周;稳定(SD),肿瘤两径乘积缩小不足50%,增大不超过25%并维持4周以上;进展(PD),肿瘤两径乘积增大25%以上或出现新病灶。以上标准对于I期肝癌或少部分肝功能无明显损害的II期肝癌,可以客观反映癌体变化情况,而对于占全部肝癌90%的中晚期(II、III期)肝癌(多数为接受中医药治疗者),则难以客观反映临床疗效,某些治疗措施可迅速缩小肿瘤达到CR或PR,但其严重毒副作用或肝功能损害可能危及病人生命;中医治疗肝癌除了介入技术灌注中药和少数临床报告能缩小或消除癌块,大部分消瘤效果欠佳而难以达到CR或PR,但多数能缓解症状,改善生活质量,稳定瘤体,获得较长的生存时间。在临床研究中引进循证医学,制定符合中医认病辨证论治诊疗体系并涵盖相关学科的“量体裁衣”的客观疗效评价方案,从单一的“追求无瘤”转变为既注意局部病灶、又重视患者的临床受益效应,可以使中西医肿瘤学扬长避短,造福于广大肝癌患者。

未来的临床研究将面对早期发展、有效治疗和控制复发转移等课题,而肝癌的中西医基础研究相对滞后成为临床研究的“瓶颈”。应用基因组学、蛋白组学来研究肝癌转移复发的关键分子及寻找新的基因,可为肝癌发生、发展、转移复发提供有益的启示和新的治疗靶点,如砷霜制剂(As₂O₃)对肝癌细胞有原浆毒作用、诱导细胞凋亡、调控抑癌基因、抗肿瘤血管形成和抗转移作用^[10],选择综合治疗的策略,联合肿瘤外科、肿瘤内科、放射治疗、生物治疗和中医药有计划、合理地治疗肝癌,将能获得较高的疗效和较好的生活质量。

参考文献

- 1 Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics*, 1998, 18(3): 605-619.
- 2 Michel J, Suc B, Montpeyroux F, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1997, 26(6): 1274-1280.
- 3 Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer*, 1999, 86(7): 1151-1158.
- 4 钱伯文. 中医治疗32例肝癌临床小结. *辽宁中医杂志*, 1987, (4): 13-15.
- 5 潘敏求, 田晖. 健脾益气、化痰软坚、清热解毒法治原发性肝癌. *中医杂志*, 1993, 34(4): 239-240.
- 6 李雅玲, 张淑萍. 中医健脾理气法治原发性肝癌127例疗效观察. *天津中医*, 2000, 17(5): 12-13.
- 7 周岱翰. 肿瘤治验集要. 广州: 广东高等教育出版社, 1997: 116-121.
- 8 胡彩仙, 于尔辛. 1例晚期肝癌中西医结合治疗存活16年分析. *肿瘤*, 1997, 17(1): 60.
- 9 周岱翰. 中医治疗肝癌的进展与特色. *中国肿瘤*, 2000, 9(8): 345-346.
- 10 秦叔逵. 三氧化二砷治疗原发性肝胆癌的研究进展. *肿瘤学杂志*, 2001, 7(2): 115-118.