

中国肝癌肝移植的现状与展望

陈知水, 王海灏

陈知水, 王海灏, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 湖北省武汉市 430030

陈知水, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为实体器官移植和多器官联合移植.

通讯作者: 王海灏, 430030, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所.

william_wjh@medmail.com.cn

电话: 027-83662592 传真: 027-83662892

收稿日期: 2006-03-15 接受日期: 2006-03-25

摘要

肝癌行肝移植治疗的指征、效果和相关问题一直存在争论, 国际上已经有数个通用的肝癌肝移植标准, 如Milan标准、Pittsburgh标准、UCSF标准等等, 中国的移植学家们也在纷纷探讨适合中国的肝癌肝移植标准. 本文收集并分析近年来国内外的文献, 结合本移植中心460例肝移植的病例, 对肝癌的分期标准、晚期肝癌行肝移植的指征进行了探讨, 笔者认为影响我国肝癌肝移植的主要因素有: 供肝的来源、术后乙肝及肿瘤的复发及相关社会因素等.

关键词: 肝移植; 分期标准; 指征

陈知水, 王海灏. 中国肝癌肝移植的现状与展望. 世界华人消化杂志 2006;14(10):939-941

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/939.asp>

0 引言

中国是乙肝、肝硬化和原发性肝癌的高发区, 我国原发性肝癌的患者总数已经高达全球的40%-50%, 全球每年新发病例的一半以上在我国^[1]. 据中华医学会器官移植分会统计, 至2005年底, 全国累计施行肝移植手术近6000例, 其中肝癌肝移植约占40%左右. 本文就我国开展肝癌肝移植的现状作一介绍, 并对其前景进行展望.

1 国际现行肝移植标准

目前已经公认, 肝移植是治疗肝脏良性终末期疾病的有效手段, 但肝癌患者是否适宜行肝移植手术尚存有争论. 欧美国家早期曾热衷于肝癌肝移植, 后来发现肝癌肝移植后复发率高, 因而逐步摸索并制定出了目前国际上通用的Milan

标准, 及其他数个标准. 按此标准选择肝癌病例行肝移植手术, 其术后长期生存率与良性肝脏疾病肝移植相似.

1.1 Milan标准^[2] (1)单个肿瘤直径 ≤ 5 cm; (2)小癌灶 ≤ 3 个, 每个直径 ≤ 3 cm; (3)无肝内大血管浸润; (4)无肝外转移. 该标准制定于1996年, 是目前国际上较常用的肝癌肝移植选择标准.

1.2 Pittsburgh标准^[3] 2000年美国肝肿瘤研究组(American liver tumor study group)Marsh *et al*改良TNM分期, 也称为Pittsburgh标准(表1), 根据血管侵犯、肝叶分布、肿瘤大小、淋巴结受累及远处转移情况将肝癌分为I、II、IIIA、IIIB、IVA、IVB6期, I-IIIB符合肝移植标准, 而IVA和IVB则被排除在肝移植之外.

1.3 UCSF标准^[4] 2002年美国加州旧金山大学(UCSF)标准实际上是对Milan标准的拓展: 单个肿瘤直径 ≤ 6.5 cm, 或多发肿瘤数目 ≤ 3 个且每个肿瘤直径均 ≤ 4.5 cm, 所有肿瘤直径总和 ≤ 8 cm; 肿瘤无血管、淋巴结侵犯和肝外转移.

1.4 UNOS标准^[5] 2002-02, 美国器官分配网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)根据改良TNM分期分配供肝, 基于终末期肝病(model for end-stage liver disease, MELD)评分系统将凝血时间[国际标准(INR)]、血浆肌酐、总胆红素输入公式: MELD评分 = $10[0.957 \times \log \text{肌酐清除率}(\text{mg/dL}) + 0.378 \times \log \text{总胆红素}(\text{mg/dL}) + 1.120 \times \log \text{INR} + 0.643]$. 评分可分为6-40, 评分越高肝病越重, 供肝分配越优先. T1期肿瘤给予MELD评分24分, T2期29分, 等待供肝时间每延长3 mo加分1次(如肿瘤生长超过T2期标准则剔除). 具体标准见(表2).

2 我国肝癌肝移植的争论

我国对肝癌患者行肝移植治疗的争论由来已久, 最大的争论集中在什么是适合我国国情的肝癌肝移植标准. 我国由于开展肝移植较晚, 大量的肝癌患者施行了肝脏肿瘤切除手术. 目前小肝癌(≤ 5 cm)行手术切除后5 a生存率可达60%-70%, 大肝癌亦可达30%-40%, 手术数量及

■背景资料

中国是乙肝、肝硬化和原发性肝癌的高发区, 至2005年底, 全国累计施行肝移植手术近6000例, 其中肝癌肝移植约占40%左右. 国际上已经有数个通用的肝癌肝移植标准, 如Milan标准、Pittsburgh标准、UCSF标准等, 但我国尚无较统一的标准. 我国每年开展大量的肝癌肝移植手术, 因无明确的适应证选择标准, 对大量晚期肝癌患者施行手术, 不仅无较大的治疗价值, 而且会浪费珍贵的供肝资源, 使亟待移植的良性疾病患者和早期肝癌患者失去手术机会.

■创新盘点

按肿瘤的大小、数量和侵犯范围将肝癌分为3期: I期(早期)肿瘤大小在5 cm以内, 伴明显的肝硬化; II期(中期)肿瘤大于5 cm或多个, 但局限于肝内, 无门静脉癌栓; III期(晚期)有门静脉癌栓或局部侵犯与转移. I期应视为肝移植的绝对适应证; II期肝癌患者可考虑行肝移植治疗; III期不宜行肝移植.

■应用要点

进入21世纪后,由于供体的来源的相对紧张和移植医生对肝癌肝移植适应证认识的提高,大肝癌、晚期肝癌患者,特别是伴有肝外转移的患者行肝移植手术被大幅“缩水”。目前在国内外权威的几家大移植中心均把是否出现门静脉主干癌栓作为衡量晚期肝癌能否行肝移植的最后底线。

表 1 Pittsburgh改良TNM分期标准

分期	血管侵犯	受累肝叶	肿瘤大小 (cm)	淋巴结受累	远处转移	移植适应证
I	无或有微血管侵犯	不限	≤2	无	无	是
II	微血管侵犯	单叶	>2	无	无	是
III A	无	双叶	>2	无	无	是
III B	微血管侵犯	双叶	>2	无	无	是
IV A	大血管侵犯	不限	不限	无	无	否
IV B	不限	不限	不限	任一出现阳性		否

表 2 UNOS标准

分期	肿瘤数	肿瘤大小 (cm)	移植适应证
T1	单个	≤1.9	是
T2	单个或2-3个	2-5 均≤3	是
T3	单个或2-3个	>5 至少1个>3	否
T4a	≥4个	不限	否
T4b	有大血管侵犯	肿瘤大小及数目不限	否

手术效果均优于欧美国家^[6]。若按Milan标准,在我国肝癌患者均可行肝切除,且5 a生存率并不低于肝移植。因此我国学者对肝癌肝移植进行了大量深入细致的探索,以期找到符合我国国情的肝癌肝移植标准,目前尚缺乏大样本多中心的报道。樊嘉 *et al*^[7]认为,UCSF标准可能是比较符合我国国情的肝癌肝移植筛选标准,并考虑到目前我国的具体情况,在UCSF标准基础上适当放宽至将多发肿瘤数目由≤3个扩大到5个,将微血管癌栓或局限于单侧的静脉小分支癌栓也列入适应证。由于我国肝癌患者绝大部分均伴有乙肝肝硬化,且肝功能失代偿非常常见,因此对因肝功能失代偿而无法行肝脏肿瘤切除手术者行肝移植手术是众所公认的;另外,因肿瘤位置靠近大血管或不易切除的小肝癌也是肝移植的适应证。

我中心10余年来共施行了460例肝移植,其中肝癌患者占48.2%,我们按肿瘤的大小、数量和侵犯范围将肝癌分为三期: I 期(早期)肿瘤大小在5 cm以内,伴明显的肝硬化; II 期(中期)肿瘤大于5 cm或多个,但局限于肝内,无门静脉癌栓; III 期(晚期)有门静脉癌栓或局部侵犯与转移。经研究发现, I 期肝癌患者肝移植后有良好的存活率和肿瘤根治率,应视为肝移植的绝对适应证; II 期肝癌患者肝移植后配合化疗,也可以明显延长患者的寿命,生活质量得以改善,部分患者还可获得较长时间的存活,因此也不失为一种治疗方法,可考虑行肝移植治疗; III 期肝癌

患者肝移植的效果差,且费用昂贵,不宜提倡^[8]。

我国目前肝癌肝移植另一大的争论是对于晚期肝癌,特别是手术已经无法切除者或切除后再次甚至多次复发者,是否作为肝移植的适应证。由于我国早年开展肝移植手术时片面追求移植病例的数量和围手术期的效果,而忽视了对肝移植后长期效果的追求,我国在2000年以前开展的肝移植病例有50%以上为肝癌患者,甚至是晚期肝癌患者。这些移植手术获得了相当理想的围手术期效果和1 a生存率,但绝大多数患者在1 a左右时间内发生了肝癌复发,并不久死亡。进入21世纪后,由于供体的来源的相对紧张和移植医生对肝癌肝移植适应证认识的提高,国内各大移植中心不约而同的对肝移植由早期的追求数量上的提高改为追求质量上的进步。于是大肝癌、晚期肝癌患者,特别是伴有肝外转移的患者行肝移植手术被大幅“缩水”,甚至出现过被某些移植中心完全叫停的情况。目前在国内外权威的几家大移植中心均把是否出现门静脉主干癌栓作为衡量晚期肝癌能否行肝移植的最后底线。

3 影响我国肝癌肝移植发展的因素

3.1 供体的因素 由于我国的特殊国情,在1990-1999年相对于器官移植受体而言,器官供体来源相对充足,器官移植医生的注意力主要集中在手术能否进行及围手术期的恢复上,而忽视了肝移植适应证的选择问题。近几年,由于我国法律体制的不断完善和器官移植在全国各地的蓬勃开展,供体来源日趋紧张,而要求行器官移植的等待名单却不断增多,移植医生们不得不进行慎重的选择,于是更多的供肝被移植给了良性疾病的患者或早期肝癌患者。

3.2 移植后乙肝复发的因素 我国的肝癌多由乙肝演变而来,患者行肝移植手术治疗后,由于服用大量的免疫抑制药物,乙肝复发率极高,复发

后往往比正常情况更易进展至肝硬化。有文献报道, 由于肝移植术后乙肝复发, 某些患者在术后第1 a就出现了亚急性肝衰竭, 成为影响肝移植术后长期存活率和预后的重要问题^[9-10]。目前国内针对肝移植术后乙肝复发最常用的方法是长期服用拉米扶定联合乙肝免疫球蛋白注射治疗, 虽然已有多篇报道, 但仍缺乏大样本多中心的权威论证。

3.3 移植后肿瘤复发的因素 肝癌肝移植术后, 由于机体处于免疫抑制状态, 肿瘤复发的可能性大大增加, 这在大肝癌或晚期肝癌中更容易发生, 因此肝癌肝移植的远期预后更增加了不可预见性。

3.4 社会因素 目前人们对器官移植的认识尚存有相当大的不足, 中国传统观念认为“身体发肤受之父母, 不可言弃”, 于是相当多的患者在患病早期很难接受移植的治疗方案, 常常在“病入膏肓”时才抱定最后一丝希望来行移植手术, 而此时病情往往已经突破适应证的底线了。另外在我国, 由于社会医疗保险体系的不健全, 大部分患者无法独立承担进行肝移植的巨额医疗费用, 经济因素也成为了制约器官移植大力发展的另一大瓶颈。

4 我国肝癌肝移植的展望

我国肝癌占全球肝癌的一半以上, 全球每年54.1万新发肝癌患者中有31.8万发生在中国^[11], 随着我国医疗保险体系的不断完善, 我国拥有世界上最大的移植受者群, 如何早期制定出符合我国国情的肝癌肝移植分期标准和手术适应证是当务之急。对肿瘤生物学特性和移植免疫学的不断深入了解和研究, 将有助于移植科学家们制定出更合理的肝癌肝移植适应证标准。新型的免疫抑制剂西罗莫司(Sirolimus)的问世已经在谋求将移植后免疫抑制作用和抗肿瘤作用统一的可能性, 这也给世界各国移植学家们提供了一个新的思路, 将来是否可能将移植后免疫抑制与抗肿瘤、抗肝炎病毒等作用有机的结合起来, 是一个诱人的设想和广阔的研究领域。

今后10 a内, 由于移植受体的不断扩大和移植供体来源的相当紧缺, 成人活体间肝移植的开展已经成为一种必然的趋势, 并将在一定程

度上缓解供体短缺的状况。而对肝癌患者, 接受成人供肝的条件势必更为严格, 这也将成为我国移植学家们探讨的一个热点。

随着各项器官移植数量的不断积累, 我国目前已经成为仅次于美国的世界第二移植大国, 相信在全国器官移植工作者的不断努力下, 我国的各项移植成绩包括肝癌肝移植的效果都将步入国际先进行列, 而肝移植作为迄今为止最有效的肝癌治疗手段将得到进一步的发展。

5 参考文献

- 1 Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Qin LX, Sun HC, Ye QH, Wang L, Zhou J, Qiu SJ, Li Y, Ji XN, Liu H, Xia JL, Wu ZQ, Fan J, Ma ZC, Zhou XD, Lin ZY, Liu KD. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 187-196
- 2 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699
- 3 Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000; 88: 538-543
- 4 Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403
- 5 Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, Byrne T, Vargas HE, Mulligan D, Rakela J, Wiesner RH. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl* 2004; 10: 36-41
- 6 陈孝平. 原发性肝癌肝切除治疗现状. *临床外科杂志* 1996; 4: 303-304
- 7 樊嘉, 徐泱, 周俭. 肝癌患者肝移植适应证的选择. *中华医学杂志* 2005; 85: 1662-1664.
- 8 陈知水, 曾凡军, 明长生, 张伟杰, 林正斌, 魏来, 蒋继贫, 朱学海, 刘敦贵, 唐莉, 陈忠华, 夏穗生. 肝癌患者接受肝移植的价值评估. *中华器官移植杂志* 2004; 1: 8-9
- 9 Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, McMaster P, Beranek P, Kennedy F, Kibbler H, McPhillips P, Elias E, Dusheiko G. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-1215
- 10 Poterucha JJ, Wiesner RH. Liver transplantation and hepatitis B. *Ann Intern Med* 1997; 126: 805-807
- 11 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156

■同行评价

文章收集并分析了近年来国内外的文献, 结合个人有关临床经验, 对肝癌的分期标准、晚期肝癌行肝移植的指征进行了探讨, 提出了有创建性的学术观点, 对规范我国肝癌肝移植适应证具有重要参考价值。文章有较好的科学性和可读性, 有一定的学术意义。

电编 韩江燕 编辑 潘伯荣