

高危复发因素肝细胞癌肝切除术后的综合治疗

英卫东, 刘文斌

英卫东, 刘文斌, 安徽医科大学附属医院肝胆外科 肝胆胰外科安徽省重点实验室 安徽省合肥市 230001
英卫东, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事肝癌转移复发的基础与临床研究。

2011年度安徽省科技攻关基金资助项目, No. 11010402163

作者贡献分布: 本文综述由刘文斌完成; 英卫东负责审校。

通讯作者: 英卫东, 教授, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属医院肝胆外科, 肝胆胰外科安徽省重点实验室。jwd1968@sina.com

电话: 0551-62283740

收稿日期: 2013-07-04 修回日期: 2013-08-01

接受日期: 2013-08-29 在线出版日期: 2013-10-28

Comprehensive treatment for hepatocellular carcinoma in patients at a high risk of recurrence after hepatectomy

Wei-Dong Jia, Wen-Bin Liu

Wei-Dong Jia, Wen-Bin Liu, Department of Hepatic Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University; Anhui Provincial Key Laboratory of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hefei 230001, Anhui Province, China
Supported by: the 2011 Key Science and Technology Project of Anhui Province, No. 11010402163

Correspondence to: Wei-Dong Jia, Professor, Department of Hepatic Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University; Anhui Provincial Key Laboratory of Hepatopancreatobiliary Surgery, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. jwd1968@sina.com

Received: 2013-07-04 Revised: 2013-08-01

Accepted: 2013-08-29 Published online: 2013-10-28

Abstract

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is high in China. Hepatectomy is the first choice for some HCC patients at a high risk of recurrence; however, the rate of postoperative recurrence in these patients remains high. Since single postoperative treatment trying to avoid recurrence often does not work effectively, more than one means are needed to reduce the recurrence on the basis of understanding the effectiveness of different therapeutic methods. In this paper, we will discuss the origin and molecular mechanisms of recurrence as well as the related treatments for HCC at a high risk of recurrence, with an aim to explore more effective and reasonable comprehensive treatments to prevent recurrence in HCC patients at a high risk of recurrence after hepatectomy.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Sorafenib; Interferon; Chemotherapy; Vitamin

Jia WD, Liu WB. Comprehensive treatment for hepatocellular carcinoma in patients at a high risk of recurrence after hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3183-3189 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3183.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3183>

摘要

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国高发, 对部分有高危复发因素的患者肝切除手术仍作为首选的治疗方式, 然而此部分患者术后的复发率较高, 需要采取多种手段降低术后复发率。然而术后单一的复发预防方法有其局限性, 应该在熟悉多种治疗方式疗效的基础上强调术后综合治疗。本文结合肝癌术后复发起源及分子机制, 就有高危复发因素肝癌术后复发预防的相关治疗方式进行阐述, 探索更为合理有效的综合治疗方案对防治有高危复发因素的肝癌患者术后复发具有重要意义。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞性肝癌; 肝动脉化疗栓塞; 索拉非尼; 干扰素; 化疗; 维生素

核心提示: 本文结合肝癌术后复发起源及分子机制, 就有高危复发因素肝癌术后复发预防的相关治疗方式进行阐述, 探索更为合理有效的综合治疗方案对防治有高危复发因素的肝癌患者术后复发具有重要意义。

英卫东, 刘文斌. 高危复发因素肝细胞癌肝切除术后的综合治疗. *世界华人消化杂志* 2013; 21(30): 3183-3189 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3183.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3183>

0 引言

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简

■背景资料

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上常见的恶性肿瘤, 对部分有高危复发因素的患者仍选择肝切除手术, 然而此类患者术后复发率较高, 需要采取多种手段降低术后复发率, 综合治疗措施可能是其最佳选择。

■同行评议者

李孟森, 教授, 海南医学院/海南省肿瘤发生和干预重点实验室

■ 研发前沿

由于存在高危复发因素, 高危复发因素肝癌切除术后复发率较高。目前此类患者手术后的治疗方式繁多, 然而单一的治疗方式尚存在一定的局限性, 有待于探寻有效的综合治疗措施。

称肝癌, 在我国高发, 年死亡数多达33万例左右, 病死率在各种恶性肿瘤中居第2位^[1]。手术切除是最常用的根治性治疗手段, 即使对部分有高危复发因素的患者也常选择手术作为首选的治疗方式, 然而此部分患者术后的复发率高, 需要采取多种手段降低术后复发率^[2,3]。HCC术后治疗方式繁多, 为提高高危复发因素肝癌患者手术后的生存率, 降低手术后的复发率, 应该在熟悉肝癌术后复发起源、分子机制以及多种治疗方式疗效的基础上强调术后的综合治疗。

1 肝癌术后复发起源及分子机制

目前认为肝癌复发主要有两种途径, 一种是来自原发性肝癌术后肝内残留癌细胞来源的复发型(intrahepatic metastasis, IM), 另一种是来自肝脏多中心起源的新生肿瘤型(multicentric occurrence, MO)。肝脏特殊的富血管结构成为癌细胞侵犯微血管导致肝内微转移, 进而IM型复发性肝癌(IM-RHCC)发生的最重要的病理学基础, 80%以上的复发性肝癌都局限于肝内。原发性肝癌微血管侵犯的发生率为29%-45%, 且瘤体越大, 癌栓形成的概率就越高。微血管侵犯已被公认为是评估肝癌术后复发转移风险和预测手术预后最重要的病理学指标之一; 另一方面, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)-DNA是按随机方式整合到宿主肝细胞基因组中, 肝细胞不典型增生和异型增生结节等癌前病变也具有全肝分布和异时发生的特点, 因而存在多处肝细胞先后发生癌变的可能, 由此成为MO型复发性肝癌(MO-RHCC)发生的病理学基础。从目前对复发性肝癌分子检测结果看, MO-RHCC所占比例为15%-30%^[4-6]。

一般认为, 肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成是HCC复发的主要分子机制。肝部分切除术后, 肝脏再生和伤口愈合过程中会产生一系列生长因子, 如表皮细胞生长因子、转化生长因子- α 、肝细胞生长因子等, 最终导致Ras-RAF-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)-细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated protein kinase, ERK)信号通路的激活, 引起HCC血管生成、细胞增殖、转移, 这是肿瘤细胞增殖的一条关键通路。HCC术后肿瘤微环境发生一系列的变化, 其中缺氧是最重要的变化之一。缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor, HIF-1)是一种随着细胞内氧浓度变化而调节基因表达的转录激活因子, HIF-1 α 是唯一的氧调节亚单位, 决定着HIF-1的活性, 在缺

氧、生长因素等刺激条件下, HIF-1 α 与HIF-1 β 结合, 促进一系列可能促进肿瘤生长的基因和蛋白发生转录, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板内皮细胞生长因子和一氧化氮合酶基因等, 最终促进肿瘤血管的生成。此外, HIF-1 α 还与肿瘤的生长繁殖、侵袭和转移、凋亡、耐药等特征密切相关, 下调HIF-1 α 表达水平能有效抑制肿瘤生长^[7-9]。

2 高危复发因素肝癌肝切除术后复发率高

常见的高危复发因素有: 手术切除方式(非解剖型肝切除); 手术切缘(切缘阳性); 血管侵犯(脉管癌栓或胆管癌栓); 淋巴结转移; 肿瘤大小; 肿瘤数目(≥ 3 个); 肿瘤分期; 肿瘤分级; 卫星转移灶; 有无完整包膜; 肝肿瘤破裂、邻近器官侵犯; 甲胎蛋白(alfa-fetoprotein, AFP)水平(术后2 mo AFP未降至正常水平); 术后血管造影(digital subtraction angiography, DSA)残存阳性病灶; 肝硬化程度; HBV/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染情况; Child-Pugh分级等^[10-12]。

研究表明高危因素肝癌肝切除术后复发率高。如病理切缘阳性病灶1年内复发率达82%^[13], 术后DSA造影有残存阳性病灶1年内复发率达87.2%^[14], 合并脉管癌栓和/或合并胆道癌栓4 mo复发率达78.3%^[15], 病理证实淋巴结转移2年复发率达100%^[16], 肝肿瘤破裂, 临近器官侵犯1年复发率达61%^[17], 瘤数目 ≥ 3 个6 mo复发率达60%^[18], 术后2 mo AFP未降至正常范围4 mo复发率达80%^[19], 非解剖性肝切除1年内复发率达48.4%^[20], 超出米兰标准的大肿瘤肝移植3年复发率达43%^[21]。

3 预防术后复发的相关治疗

3.1 肝动脉化疗栓塞 肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是最重要的局部治疗手段, 在HCC治疗中被广泛使用, 而作为术后辅助治疗其指征及疗效尚存争议, 但比较一致的观点是, TACE辅助治疗必须进行合理的患者选择。Peng等^[22]认为HCC合并门静脉癌栓的患者, 术中摘除门静脉癌栓与术后TACE辅助治疗联合可显著改善1、3、5年无瘤生存率和总生存率。另有研究认为, TACE作为辅助治疗仅对有残余病灶和早期复发风险的患者受益, 而对复发风险较低以及较晚期复发的患者无效, 相反, 此类患者如采取TACE治疗可能弊大于利。

(低复发风险: 指肿瘤直径 ≤ 5 cm, 单个肿瘤, 没有镜下癌栓的患者)^[23]. 此观点与Ren等^[24]的研究报道一致. Meta分析显示TACE作为术后辅助治疗对高风险(多结节, 肿瘤直径 > 5 cm或有血管侵犯)HCC患者的疗效优于I、II期(UICC, 2002)低风险的患者^[25]. Wen等^[26]研究显示对有微血管侵犯的HCC患者, TACE对1、3、5年无瘤生存率和总生存率的改善没有统计学意义. 其认为对有微血管侵犯的HCC患者, TACE可作为一项预防性但不是必须的治疗手段. 不过, 上述研究报道的循证医学级别普遍较低, 研究类别层差不齐, 化疗药物、TACE次数、间隔等均差异较大, 这些因素均可能影响到TACE辅助治疗的疗效.

尽管大多数研究显示术后TACE辅助治疗可改善经过选择的HCC患者的生存情况, 然而也有数据显示TACE仅改善患者的无瘤生存率, 对长期生存并没有显著改善. 对没有高危复发风险/无残癌的患者采取不恰当的TACE治疗很可能因对患者残余肝脏的损害及所引起的肝功能恶化而致生活质量下降, 长期生存受影响. 甚至有研究报道术后TACE治疗可使患者肝外转移的发生率升高, 预后更差^[27].

3.2 索拉非尼 索拉非尼是美国食品和药品管理局和欧洲药品管理局批准用于晚期HCC的首个靶向治疗药物, 其一方面靶向作用于Ras-Raf-MEK-ERK信号传导通路中的Raf激酶而阻断肿瘤细胞增殖; 另一方面靶向作用于血管内皮生长因子受体-2/3(VEGFR-2/3)和血小板衍生生长因子受体 β (platelet derived growth factor β , PDGFR β)酪氨酸激酶, 发挥抗血管生成效应^[28].

有研究比较了索拉非尼对手术前后HCC移植肿瘤生长的抑制作用, 结果显示无论是小鼠模型还是临床HCC患者, 手术切除可以加速术后肿瘤生长, 而索拉非尼可以大大抑制术后肿瘤广泛生长, 仔细比较后发现, 部分肝切除术加强了索拉非尼的抗肿瘤作用, 表明复发肿瘤更容易受到索拉非尼诱导的生长抑制^[7]. 该研究关于索拉非尼对HCC术后复发/转移预防的体内、外动物实验显示, 索拉非尼使小鼠原位肝癌模型切除术后2 wk内减少约40%的肝内复发, 肝外转移的数据与肝内复发结果相似^[7]. 索拉非尼预防HCC术后复发的全球大型临床研究(STORM)目前正在进行中, 预计2014年出结果. 在台湾开展的一项观察索拉非尼对肝癌切除术后早期复发的开放、对照II期临床研究2年随访结果显示, 索拉非尼组的复发率较对照

组显著降低(21% vs 63%), 索拉非尼组的无复发生存率显著长于对照组(66.7% vs 26.4%), 结果证明索拉非尼有降低HCC手术切除患者复发率的趋势^[29]. 根据临床经验, 索拉非尼的适用人群为: 病理切缘阳性病灶; 术后DSA造影有残存阳性病灶; 合并脉管癌栓和/或合并胆道癌栓; 病理证实淋巴结转移; 肝肿瘤破裂, 邻近器官侵犯; 肿瘤数目 ≥ 3 个; 术后2 mo AFP未降至正常范围^[30].

总之, 索拉非尼的体内、外试验以及现有的研究数据表明, 索拉非尼对部分切除术后有复发风险的HCC患者比较敏感, 其不良反应可耐受. 鉴于其在晚期肝癌的突出表现, 索拉非尼的现有数据支持其作为HCC术后辅助治疗的一个选择, STORM研究结果期望对现有结果提供更有利的支持证据.

3.3 干扰素 在我国, 约80%的肝癌患者合并HBV感染. 抗病毒治疗可以在相当程度上抑制HBV复制, 改善肝功能, 减轻肝组织学病变, 对于保护残存的肝细胞意义很大. α 型干扰素(interferon α , IFN- α)具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等生物学作用. 很多随机临床对照试验表明, 肝癌术后长疗程IFN- α 治疗是减少复发率、提高生存率的有效方法^[31].

JAK-STAT信号传导通路(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription)是抗肿瘤细胞增殖作用的主要通路. JAK-STAT信号转导通路中的关键分子P48-ISGF3突变影响该蛋白功能或降低了合成水平, 影响ISGF3的合成. 故认为可以通过P48的表达选择干扰素的敏感人群^[32,33]. 动物实验结果进一步证实, 干扰素治疗可使P48阳性肝癌的生长完全停止, 而对P48阴性肝癌只能起到延缓生长的作用. 对P48蛋白在肝癌组织中的表达及其与IFN- α 疗效的关系研究表明P48阳性患者的无瘤生存率和总生存率明显好于阴性患者, 提示P48可以作为乙型肝炎后肝癌术后使用干扰素治疗的生物学指标^[34]. 而复旦大学癌症研究院和香港大学医学中心合作研究发现肝癌组织中miR-26表达降低的患者对术后干扰素治疗更为敏感^[34]. 然而来自于意大利米兰的一项研究确得出否定的结果, 尽管亚组分析显示对合并HCV相关肝硬化的晚期复发(新发癌灶)HCC患者干扰素有降低复发趋势, 但干扰素组的无复发生存率并无显著改善^[35].

鉴于已有的研究报道大多患者数量较少, 甚至部分研究结果互相冲突, 目前认为, 对P48阳

■相关报道

Meta分析显示TACE作为术后辅助治疗对高风险肝癌患者的疗效优于I、II期低风险的患者; 肝癌术后抗病毒治疗组肝癌复发率低于未进行抗病毒治疗组.

■创新盘点

高危复发因素肝癌切除术后复发率较高,对此类肝癌切除术后预防复发方法很多,但尚未见对其的综合治疗报道。

性、肿瘤组织miR-26表达降低的患者干扰素可以尝试性治疗。

3.4 化疗 针对化疗预防肝癌术后复发的研究从未间断。从20世纪50年代开始卡莫弗、替加氟等药物陆续被应用到肝癌辅助治疗中,然而大部分研究发现化疗药物不能改善患者生存和延缓复发,甚至有些研究得出相反的结果。一方面由于肝癌对化疗药物不敏感,迄今为止,所有用于肝癌临床试验的化疗药物,几乎没有超过20%的缓解率,特别是全身化疗对肝癌的缓解率较低,过多的化疗可能因为抑制机体的免疫系统,反而促进了肝癌的转移;另一方面辅助化疗对肝脏功能的损害以及肝癌细胞固有的耐药基因的存在等因素决定了肝癌辅助化疗效果欠佳。所以肝癌术后化疗不适合作为辅助治疗^[36,37]。

3.5 维生素K₂ 维生素K₂是无明显不良反应作用的脂溶性维生素,体外能抑制人肝癌高转移细胞MHCC97-H的生长、黏附、侵袭、凋亡,在裸鼠肝癌模型中能减少肺转移并延长生存期。有临床研究比较了维生素K₂ 45、90 mg/d与安慰剂对HCC术后预防复发的疗效,结果显示45 mg/d与安慰剂比较有降低复发的趋势,而维生素K₂ 90 mg/d与安慰剂比较则无差别,认为对于有肝硬化或晚期肝纤维化的HCC患者使用45 mg/d的维生素K₂治疗比较合适^[38]。已有多个研究采用了维生素K₂ 45 mg/d持续口服的方法用于预防HCC术后复发^[39-41]。异常凝血酶原(des-carboxy-prothrombin, DCP)是一种因维生素K缺乏或被拮抗时产生的物质,一般认为DCP阳性的患者复发率较高,然而,多因素风险模型分析发现即使对低水平DCP的患者,维生素K₂仍可降低其肿瘤复发^[40]。

维生素K₂虽没有明显的不良反应,然而目前的研究显示维生素K₂只能提高患者1年生存率,却不能降低1年复发率,短期治疗似乎比较安全。由于缺乏长期随访数据,维生素K₂对术后肝癌的长期疗效目前仍未知^[31]。

3.6 抗病毒治疗 在我国,80%以上的患者为HBV/HCV相关性HCC,需在治疗HCC的同时进行抗病毒治疗。术后患者通过抗病毒治疗将HBV/HCV的复制抑制至最低水平,旨在减少或延缓HCC的复发,改善生活质量,延长生存期;同时抗病毒治疗可改善肝功能,减少终末期肝病事件的发生,为HCC综合治疗创造条件。多个研究^[42,43]显示HCC术后使用拉米夫定虽不能明显降低复发率,但累积存活率显著延长,认为与

使用抗病毒药物有效控制体内病毒复制、稳定肝功能有关。Meta分析^[44]结果证实HCC术后抗病毒治疗组HCC复发率(55%)低于未进行抗病毒治疗组(58%);对总体死亡率而言,抗病毒治疗组(38%)明显低于对照组(42%),认为抗病毒系统性治疗对于HBV相关性HCC患者而言具有确定的益处,可有效控制HCC合并HBV感染术后体内病毒复制,保持肝功能长期稳定,降低复发率、死亡率,提高总体生存率。

4 预防术后复发的综合治疗

肝癌作为一种全身疾病,单一治疗往往难以解决所有问题,需要多种方法联合治疗才能达到最佳疗效。在众多的治疗方法中,局部治疗与全身治疗结合如TACE与索拉非尼的联合使用比较普遍。TACE采用化疗药物与碘油的乳化剂,结合栓塞剂阻塞新生血管从而诱导肿瘤坏死,治疗过程中不可避免地导致肝肿瘤细胞和周围肝组织缺氧,而缺氧可以上调VEGF并刺激肝肿瘤细胞生长。多项研究显示:VEGF过表达及其信号通路的激活在肿瘤进展和血管生成中发挥重要作用。因此,阻断VEGF介导的TACE术后血管新生很可能是优化TACE疗效的有效手段。索拉非尼既可阻断由RAF/MEK/ERK介导的细胞信号传导通路,还可通过作用于VEGFR和PDGFR,从而抑制TACE后残存肿瘤生长及肿瘤侧枝循环的形成,索拉非尼对于VEGFR和PDGFR通路的抑制作用,正好抵消了TACE后VEGF水平升高所带来的不利影响,此为TACE联合索拉非尼的理论基础。一项TACE联合索拉非尼的Ⅱ期亚太地区多中心临床研究(START)结果显示^[45],TACE联合索拉非尼患者的中位无复发生存期为12.8 mo,中位疾病进展时间为13.8 mo,大多数不良反应为1/2级,3/4级不良反应少见。表明TACE与索拉非尼联合使用可以明显提高疗效,不良反应并没有显著叠加。

SHARP研究的亚组分析以及来自亚洲/欧洲的其他研究均显示,HBV/HCV感染的患者均可以从索拉非尼治疗中获益。一般来说,对有肝硬化或活动性肝炎病毒感染的患者药物治疗有很大的障碍,抗病毒药恩替卡韦和替诺福韦最可能与索拉非尼联合治疗此类患者。合并HCV感染的HCC患者,一般仅对根治性切除术后患者采用干扰素/利巴韦林与索拉非尼联合进行辅助治疗。随着HIV感染阳性患者预期寿命逐渐延长,此类患者常见HBV/HCV合并感染,未来几

年, HIV-HBV/HCV人群中HCC的发生率可能会增加, 而该人群普遍存在的合并症特别是病毒性肝炎、受损的免疫功能以及抗反转录病毒药物的使用等使HCC治疗面临挑战, 常见的HIV-HBV感染患者的抗病毒药物有替诺福韦和/或恩曲他滨, HIV-HCV感染的阳性患者的处理更加困难。目前, 针对索拉非尼与高效抗逆转录病毒治疗联合使用的研究仅限于个别病例报道, 认为两者联合时发生重要药物相互作用的几率较小, 联合用药的安全性较好^[46-48]。但确切疗效还需要大规模随机临床研究进行验证。

此外, 有研究将维生素K与血管紧张素转化酶抑制剂联合使用可以降低血清VEGF和甲胎蛋白异质体, 提示两种在临床上广泛使用且没有严重不良反应药物的联合使用可能是预防HCC术后复发的一个新策略^[49]。

5 结论

有高危复发因素的患者术后复发率高, 严重影响手术疗效, 必须采取有效的辅助措施预防术后复发、提高生存率。对于有高危复发因素的肝癌患者, 术后单一的预防复发方法有其局限性, 难以取得理想的效果, 临床上应结合肝癌复发类型及复发的分子机制选择有效的预防复发方法, 并强调术后运用综合治疗措施, 进而提高手术疗效、延长生存时间、改善患者的生活质量。

6 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, Chen CL, Chen TY, Huang YJ, Lu SN. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1000-1006 [PMID: 18337087 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.018]
- 吴孟超. 关于降低肝癌术后复发率之我见. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 793-795
- 丛文铭, 吴孟超. 肝癌术后复发的诊断及治疗-肝癌术后复发发生机制及临床病理学意义. *中国实用外科杂志* 2012; 3: 809-811
- Matsuda M, Yamamoto M, Matsumoto Y. An evaluation of the flow cytometric nuclear DNA analysis of intrahepatic multinodular hepatocellular carcinoma for a diagnosis of their multicentricity. *Surg Today* 1994; 24: 13-18 [PMID: 8054769]
- 何振平. 肝细胞癌多中心发生的诊断和治疗. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 187-189
- Feng YX, Wang T, Deng YZ, Yang P, Li JJ, Guan DX, Yao F, Zhu YQ, Qin Y, Wang H, Li N, Wu MC, Wang HY, Wang XF, Cheng SQ, Xie D. Sorafenib suppresses postsurgical recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma in an orthotopic mouse model. *Hepatology* 2011; 53: 483-492 [PMID: 21274870 DOI: 10.1002/hep.24075]
- 段泽星, 谢立群. VEGF在肿瘤生长和血管生成中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2894-2900
- 常宗宏, 汪泳, 吴汉平. 肝癌的综合治疗及肿瘤抗血管联合疗法. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 385-388
- 窦晓光, 丁洋. HBV相关肝癌复发主要危险因素及抗病毒治疗策略. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 811-814
- 阎涛, 赵建军, 毕新宇, 赵宏, 黄振, 李智宇, 周健国, 李原, 李聪. 肝细胞肝癌术后预后因素分析. *中华肿瘤杂志* 2013; 35: 54-58
- Liu WB, Xu GL, Jia WD, Li JS, Ma JL, Chen K, Wang ZH, Ge YS, Ren WH, Yu JH, Wang W, Wang XJ. Prognostic significance and mechanisms of patterned matrix vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1: S228-S238 [PMID: 20957524 DOI: 10.1007/s12032-010-9706-x]
- Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-551 [PMID: 10749616]
- 卢欣, 赵海涛, 毛一雷, 桑新亭, 徐意瑶, 杜顺达, 徐海峰, 迟天毅, 杨志英, 钟守先, 黄洁夫. 肝细胞肝癌患者术后早期复发情况. *中国医学科学院学报* 2008; 30: 415-420
- Choi KK, Kim SH, Choi SB, Lim JH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. Portal venous invasion: the single most independent risk factor for immediate post-operative recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1646-1651 [PMID: 21592228 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06780.x]
- Lee CW, Chan KM, Lee CF, Yu MC, Lee WC, Wu TJ, Chen MF. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis: clinicopathological analysis and survival outcome. *Asian J Surg* 2011; 34: 53-62 [DOI: 10.1016/S1015-9584(11)60020-60021]
- Buczkowski AK, Kim PT, Ho SG, Schaeffer DF, Lee SI, Owen DA, Weiss AH, Chung SW, Scudamore CH. Multidisciplinary management of ruptured hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 379-386 [PMID: 16504883]
- Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Risk factors for immediate post-operative fatal recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 99-104 [PMID: 16440425]
- Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Nakatsura T. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24: 521-528 [PMID: 20596642]
- 池国辉, 曾永毅, 刘景丰. 解剖性与非解剖性肝切除治疗肝细胞癌的疗效比较研究. *福建医科大学学报* 2012; 46: 327-330
- 杨甲梅, 耿利. 大肝癌的手术切除治疗. *肝胆外科杂志* 2010; 18: 3-5
- Peng BG, He Q, Li JP, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Surg* 2009; 198: 313-318 [PMID: 19285298 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.09.026]

■应用要点

对于有高危复发因素的肝癌患者, 临床上应结合肝癌复发类型及复发的分子机制选择有效的预防复发方法, 并强调术后运用综合治疗措施。

■同行评价

本文对HCC存在高危复发因素患者肝切除术后综合治疗的近期研究进展进行综述,认为术后施行综合治疗可提高手术治疗效果,延长患者的生存期。论文有一定的临床参考价值。

- 23 Chen XH, Zhang BH, Qiu SJ, Fan J, Ren ZG, Xia JL, Wang YH, Gan YH, Yin X, Ye SL. [Effect of postoperative adjuvant transarterial chemoembolization on late recurrence of hepatocellular carcinoma after radical resection]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 599-603 [PMID: 20825715 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.08.012]
- 24 Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, Ye SL, Ma ZC, Ye QH, Qin LX, Wu ZQ, Fan J, Tang ZY. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2791-2794 [PMID: 15334671]
- 25 Zhong JH, Li LQ. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for participants with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2010; 40: 943-953 [PMID: 20887328 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00710.x]
- 26 Ke-Wei L, Tian-Fu W, Xi L, Lü-Nan Y, Bo L, Yong Z, Wu-Sheng L, Wen-Tao W, Ming-Qing X, Jia-Yin Y, Yu-Kui M, Zhe-Yu C. The effect of postoperative TACE on prognosis of HCC with microscopic venous invasion. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1944-1946 [PMID: 22246191 DOI: 10.5754/hge11845]
- 27 Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 1998; 133: 183-188 [PMID: 9484732]
- 28 秦叔逵, 龚新雷. 索拉非尼治疗原发性肝癌的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2008; 13: 1057-1068
- 29 Lee KT, Wang SR. The Impact of Sorafenib on Early Recurrence of HCC after Hepatic Surgery. 2012 ILCA Annual Conference; 2012 July 25-29; Orlando, Florida. 2012: 80
- 30 王继军, 王丽洁. 索拉非尼在进展期肝癌治疗中的临床应用. *甘肃医药* 2011; 30: 273-275
- 31 Zhong JH, Li H, Li LQ, You XM, Zhang Y, Zhao YN, Liu JY, Xiang BD, Wu GB. Adjuvant therapy options following curative treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 286-295 [PMID: 22281155 DOI: 10.1016/j.ejso.2012.01.006]
- 32 Wu WZ, Sun HC, Gao YQ, Li Y, Wang L, Zhou K, Liu KD, Iliakis G, Tang ZY. Reduction in p48-ISGF-gamma levels confers resistance to interferon-alpha2a in MHCC97 cells. *Oncology* 2004; 67: 428-440 [PMID: 15714000]
- 33 Qian YB, Zhang JB, Wu WZ, Fang HB, Jia WD, Zhuang PY, Zhang BH, Pan Q, Xu Y, Wang L, Tang ZY, Sun HC. P48 is a predictive marker for outcome of postoperative interferon-alpha treatment in patients with hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 1562-1569 [PMID: 16948122]
- 34 Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, Ambs S, Chen Y, Meltzer PS, Croce CM, Qin LX, Man K, Lo CM, Lee J, Ng IO, Fan J, Tang ZY, Sun HC, Wang XW. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1437-1447 [PMID: 19812400 DOI: 10.1056/NEJMoa0901282]
- 35 Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, Capussotti L, Calise F, Pellicci R, Belli G, Tagger A, Colombo M, Bonino F, Majno P, Llovet JM. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1543-1554 [PMID: 17133492]
- 36 Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, Matsuyama Y, Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuchi M. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology* 2006; 44: 891-895 [PMID: 17006925 DOI: 10.1002/hep.21341]
- 37 Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, Shen F, Yan Z, Wu M. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3137-3144 [PMID: 20602260 DOI: 10.1245/s10434-010-1148-3]
- 38 Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Yamashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 532-540 [PMID: 21574174 DOI: 10.1002/hep.24430]
- 39 Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Suzuki H, Yanagisawa M, Nakajima H, Takagi H, Naganuma A, Otsuka T, Takahashi H, Hamada T, Mori M. Preventive effects of vitamin K on recurrent disease in patients with hepatocellular carcinoma arising from hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 518-522 [PMID: 17376044]
- 40 Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y, Yasutake T, Kawazoe S, Fujimoto K, Yamamoto K. The effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on disease recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment: a pilot study. *Cancer* 2006; 106: 867-872 [PMID: 16400650]
- 41 Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, Tanaka T, Tsurumi K, Okuno M, Tomita E, Nakamura T, Kojima T. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, poly-prenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1561-1567 [PMID: 8628336]
- 42 Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1929-1935 [PMID: 17914972]
- 43 Piao CY, Fujioka S, Iwasaki Y, Fujio K, Kaneyoshi T, Araki Y, Hashimoto K, Senoh T, Terada R, Nishida T, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Lamivudine treatment in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma--using an untreated, matched control cohort. *Acta Med Okayama* 2005; 59: 217-224 [PMID: 16286955]
- 44 Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, Wong VW, Cheung SY, Chong CN, Wong J, Lee KF, Lai PB, Chan HL. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1104-1112 [PMID: 21488914 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04634.x]

- 45 Study in Asia of the Combination of TACE With Sorafenib in HCC Patients(START). Available from: www.clinicaltrials.gov
- 46 Chelis L, Ntinou N, Souftas V, Deftereios S, Xenidis N, Chamalidou E, Maltezos E, Kakolyris S. Complete response after sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma in an HIV-HBV co infected patient: Possible synergy with HAART ? A case report. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1: S165-S168 [PMID: 20809183 DOI: 10.1007/s12032-010-9669-y]
- 47 Schott E, Ebert MP, Trojan J. Treatment of hepatocellular carcinoma with sorafenib - focus on special populations and adverse event management. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 1018-1027 [PMID: 22965633]
- 48 Perboni G, Costa P, Fibbia GC, Morandini B, Scalzini A, Tagliani A, Cengarle R, Aitini E. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma in an HIV-HCV coinfecting patient: a case report. *Oncologist* 2010; 15: 142-145 [PMID: 20142333 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0010]
- 49 Yoshiji H, Noguchi R, Toyohara M, Ikenaka Y, Kitade M, Kaji K, Yamazaki M, Yamao J, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Uemura M, Fukui H. Combination of vitamin K2 and angiotensin-converting enzyme inhibitor ameliorates cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009; 51: 315-321 [PMID: 19501932 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.011]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。