

肝癌肝移植术后肿瘤复发的防治策略

樊嘉 史颖弘 田孟鑫

复旦大学附属中山医院肝外科, 上海 200032

通信作者: 樊嘉, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 肝移植是目前治疗肝癌最有效的方法,但是术后肿瘤复发严重影响其临床效果。当前精准医学和液体活检组织检查等技术蓬勃发展,为肝癌肝移植患者诊断与治疗理念的更新提供了新思路。如何在“安全、有效、精准”的基础上,筛选肝移植术后肝癌复发相关的预后预测指标、完善肝移植患者选择的适应证、确定合理的术前局部治疗方案并制订肝癌复发后的干预措施,将有助于提高肝癌肝移植患者临床疗效并改善长期生存。

【关键词】 肝肿瘤; 肝移植; 复发; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81530077)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.004

Prevention and treatment strategies of postoperative tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma

Fan Jia, Shi Yinghong, Tian Mengxin

Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Fan Jia, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Liver transplantation is the most effective treatment for patients with hepatocellular carcinoma (HCC), however, postoperative tumor recurrence severely hampers its efficacy. With the development of precision medicine and liquid biopsy, the diagnosis and treatment of patients undergoing liver transplantation for liver cancer might be updated. On the basis of “safety, effectiveness and precision”, investigating the novel recurrence-related prognostic factors, improving the current indications of liver transplantation for patients with HCC, selecting optimal local regional treatments preoperatively and providing effective interventions for recurrent liver cancer after liver transplantation, may improve the long-term survival and therapeutic results of liver transplantation in patients with HCC.

【Key words】 Liver neoplasms; Liver transplantation; Recurrence; Therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81530077)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.004

我国是肝炎大国,每年约 40 万人死于肝细胞肝癌(简称“肝癌”),约占全球肝癌死亡人数的 50%。肝移植是目前公认的终末期肝病和早期肝癌的根治治疗手段。截至 2015 年 6 月,我国肝移植注册

数据显示:全国共实施了 29 360 例肝移植,其中肝癌肝移植患者约占 52.3%。据统计,中、晚期肝癌患者移植术后 5 年生存率接近 50%,而小肝癌的 5 年生存率可高达 70%。但即使采用严格的肝癌肝移植适应证,肝癌复发率仍达 10%~20%。因此,肝癌肝移植术后肿瘤复发的防治已成为移植术后的难题。笔者就肝癌肝移植术后肿瘤复发的防治作深入阐述。

1 肝癌肝移植适应证的选择及完善

1996 年 Mazzaferro 等^[1]提出了肝移植的米兰标准。符合米兰标准的受体术后 5 年和 10 年生存率分别为 70%和 50%^[2]。米兰标准的主要内容为:单发肿瘤直径 ≤ 5 cm;多发肿瘤数目 ≤ 3 个,最大直径 ≤ 3 cm,无大血管侵犯,无淋巴结或肝外转移^[1]。但是由于该标准过于严苛,大量肝癌患者被排除在肝移植的适应证之外。为了扩大肝癌肝移植患者的受益人群,各移植中心参照米兰标准小步放宽临床参数进行改进,出现了如美国加州大学旧金山分校(UCSF)标准、日本京都大学(Kyoto)标准、Up-to-seven 标准等。以上标准在拓宽肝癌肝移植适应人群的同时,也尽量保持与米兰标准相近的生存率。目前国际上肝癌肝移植适应证标准众多,而我国又是肝炎大国,HBV 感染患者占绝大多数。另外我国人种、肝癌发病率、诊断与治疗理念和时机把握均有别于欧美国家,诸多因素表明制订符合中国国情的肝癌肝移植标准尤为迫切。2001 年复旦大学附属中山医院肝癌研究所(以下简称“我所”)分析了国内肝癌肝移植患者的临床数据,制订了“上海复旦标准”^[3]。该标准立足于我国肝移植患者,扩大了肝癌肝移植适应证范围,且并未降低患者术后总体生存率及无瘤生存率,可能较米兰标准更加符合中国国情。

肝癌是一种异质性很高的肿瘤,同一临床分期

内的不同患者,其预后也可能截然不同,主要可能与肿瘤生物学行为、局部微环境特征和自身免疫状态有关。因此,依赖传统临床参数(肿瘤直径、肿瘤数目和血管侵犯等)提出的肝癌肝移植适应证可能具有一定的局限性。近年,精准医学、高通量生物信息检测、液体活组织检查等新技术蓬勃发展,为寻找特异性高、灵敏度高、预测效果好的预后标志物提供了理论基础和实践契机,也为完善肝移植受体选择适应证提供了可能。已有的研究结果发现:术前血清 AFP mRNA、纤维蛋白原、miR-71 等展示出了肝癌移植术后预后的预测价值^[4-6]。但是体液、组织、细胞等水平发现的分子、免疫或肿瘤学相关指标其科学性和权威性还需要经过大规模、多中心的临床试验验证,目前还没有移植学术界一致认可的生物学指标纳入肝癌肝移植适应证的选择。

2 移植前局部治疗方案的选择

器官供应和移植需求之间的矛盾导致肝移植患者的等待时间逐渐延长。2016 年《欧洲肝病研究学会临床实践指南:肝移植》指出:预估等待肝移植时间>6 个月的患者,推荐采用局部治疗控制肝癌。局部治疗主要包括 TACE、RFA 和经皮酒精注射等。大量以往发表的文献显示:在不增加患者痛苦和经济负担情况下,TACE 和 RFA 能有效杀灭肿瘤、控制肿瘤进展,常作为肝移植术前局部治疗的首选^[7-8]。如单发或多发直径为 3~5 cm 的肝肿瘤,TACE 治疗可获得较好的临床预后效果^[7]。Lee 等^[8]回顾性分析了 121 例接受 RFA 治疗的肝癌患者,后续肝移植术后肿瘤复发率仅为 5.6%,10 年生存率可达 42.2%。

局部治疗的确能让肝癌患者在等待供肝的时期得到有效治疗,延缓肿瘤的进展,但是局部治疗是否必要、治疗时机是否合适以及患者能否获益,却值得商榷和反思。近期,Agopian 等^[9]系统性地分析了美国多中心肝癌肝移植协会数据,分析了 3 601 例符合米兰标准的肝癌患者局部治疗与预后及复发之间的关系。其统计数据显示:在无局部治疗组、TACE 组、消融组、TACE 联合消融组或其他治疗组之间患者无复发生存率比较,差异均无统计学意义。不论有无完全病理学缓解,局部治疗方案≤2 种的肝癌患者无复发生存率显著低于局部治疗方案>2 种的患者。因此,笔者认为:对于符合米兰标准的患者,肝移植术前不建议将 TACE 或 RFA 等局部治疗方法作为常规手段;对于超出米兰标准的患者,可

根据肿瘤具体情况选择治疗方案,但是否改善肝移植术后肿瘤复发仍需要临床研究进一步验证。

3 肿瘤复发风险因素及预测

肝癌肝移植术后肿瘤复发后中位生存时间为 6~9 个月,是制约受体长期生存的关键^[10]。寻找肿瘤复发高危因素及预测复发风险,不仅有助于肝癌肝移植术后干预措施的制订,而且对于术后随访和管理也大有裨益。供者、肿瘤特征、受者状态和免疫抑制剂的使用,都是影响肝移植术后肿瘤复发的重要因素。如供者年龄≥60 岁、合并糖尿病病史和 BMI≥35 kg/m² 是肝癌肝移植术后肿瘤复发的独立危险因素,而受体 AFP、肿瘤低分化、微血管和大血管侵犯是公认的肿瘤复发高危临床病理特征^[11]。Agopian 等^[12]分析了 865 例肝癌肝移植患者的临床资料,多因素分析结果显示:肿瘤分化、血管侵犯、降期治疗、中性粒细胞与淋巴细胞比值、肿瘤直径、AFP 和胆固醇水平是肝移植术后肿瘤复发的独立危险因素,随后建立了具有复发预测能力的列线图模型。2018 年笔者团队与意大利 Mazzaferro 教授团队合作,利用 AFP 水平、肿瘤大小和数目等指标,构建并验证了“Metroticket 2.0 模型”,主要用于评估肝癌肝移植术后死亡的竞争风险^[13]。以上两种模型分别从肿瘤复发和术后死亡竞争风险两个角度建立了预测模型,为完善肝移植术后患者管理和随访做出了指导性的作用。

目前尚缺乏预测肿瘤复发的特征性生物学指标,寻找新的分子生物学、肿瘤免疫学和移植免疫学指标具有重要的现实意义。近年,组织、细胞、体液水平的指标不断被发现。已有的研究结果显示:组织水平纤维蛋白标记物(β-PDGFR、Collagen-1 和 α-SMA)、YAP 蛋白、miRNA-18a 和 miRNA-199a-5p 对于肝癌肝移植术后肿瘤复发具有良好的预测价值^[14-16]。笔者团队前期研究结果显示:外周血中 EpCAM+循环肿瘤细胞数目>2 个的患者,其术后肿瘤复发风险明显增加^[17]。Sugimachi 等^[6]分析了 59 例肝癌肝移植患者的血清样本,其研究结果发现:血清 miR-718 水平下降与术后肿瘤复发密切相关。

4 肿瘤复发的治疗

肝移植术后患者处于免疫抑制状态,肿瘤一旦复发进展迅速,治疗比较棘手,部分患者甚至失去治

疗机会。肝移植术后肿瘤复发的治疗是一个全面、系统的过程,主要包含随访、免疫抑制剂的调整、辅助治疗和局部治疗 4 个方面。

4.1 肝移植术后随访

推荐患者半年内每个月随访 1 次,随后每 3 个月随访 1 次。针对肿瘤高复发风险患者,如超米兰标准、血管侵犯阳性、AFP 水平异常患者,更应加强随访。另外,还需关注血 AFP、AFP-L3、PIVKA-II 等肿瘤标志物的动态变化。影像学检查可选择肝脏超声或增强 MRI 检查,胸部 CT 平扫,排除肝肿瘤复发转移可能。笔者团队研发的 7 种 miRNA 肝癌检测试剂盒经过基础和临床多方验证,在肝癌复发转移、诊断与治疗预测方面有明显优势,推荐用于 AFP 阴性的肝癌肝移植患者术后随访检测。

4.2 免疫抑制剂的调整

推荐患者肝移植术后免疫抑制剂控制在稍低浓度水平,必要时将钙调神经素抑制剂(他克莫司或环孢霉素)替换为西罗莫司。采用无激素或少激素方案,笔者单位的经验是:患者肝移植术后 2 个月停止使用糖皮质激素治疗。笔者团队前期研究发现:雷帕霉素与索拉非尼具有协同抗癌作用,该疗效在国内外多家肝移植中心的临床实践中得到验证^[18]。

4.3 辅助治疗

全身辅助化疗(如顺铂、阿霉素和吉西他滨等)在肝癌肝移植术后的治疗作用文献报道较少,且作用不明确,宜慎重选择该方案作为预防性或常规治疗。靶向药物的研发与应用给肝癌治疗带来了希望,如索拉非尼、瑞戈非尼、仑伐替尼和程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂等。近来,瑞戈非尼和仑伐替尼治疗晚期肝癌有效,但是在肝癌肝移植术后的临床疗效有待进一步观察和研究。PD-1 抑制剂(派姆单克隆抗体或纳武单克隆抗体)通过刺激机体 T 细胞功能激活而发挥抗肿瘤效应,晚期肝癌单药治疗的客观缓解率约为 20%。但 PD-1 抗体如纳武单克隆抗体治疗肝移植患者,可导致严重的急性排斥反应发生。然而 Rammohan 等^[19]发现:肝移植术后肿瘤复发转移的患者给予派姆单克隆抗体治疗后,并未出现排斥反应,而且肺转移结节出现影像学缓解。该结果不同于以往治疗结果,亟待大样本的临床研究证实。但其可能的原因有几点:(1)目前相关研究多为小样本或病例报道,未能真实反映 PD-1 抑制剂在肝癌肝移植治疗过程

中的安全性和可靠性。(2)派姆单克隆抗体和纳武单克隆抗体结合的位置稍有差异,目前移植排斥反应多发生于纳武单克隆抗体的服药患者^[20]。(3)免疫抑制剂与 PD-1 抑制剂对于机体免疫调控可能存在某种平衡,如何有效地调整 PD-1 抑制剂的剂量,达到肝癌肝移植患者的治疗学效果仍需进一步的临床研究和探讨。

4.4 复发灶的局部治疗

肝癌肝移植术后肿瘤复发和转移的机制尚不清楚,大部分患者表现为播散转移或复发而无法手术切除。若病灶复发局限于某一肝叶或肝段,术前评估存在手术指征,原则上建议行手术切除或 RFA 治疗。近年, Sapisochin 等^[21]通过分析 121 例肝癌肝移植术后复发患者的临床数据,其中治愈意向组(手术切除或 RFA)38 例和姑息性治疗组(索拉非尼或全身化疗)83 例,其研究结果显示:治愈意向组预后显著优于姑息治疗组。随后 Fernandez-Sevilla 等^[22]报道 70 例肝癌肝移植术后肿瘤复发的患者,其中 22 例接受手术切除,切除部位包括肺、淋巴结、肾上腺、胰腺、肝脏等,手术切除组肿瘤复发后患者中位生存时间约为 35 个月,5 年生存率约为 40%。笔者单位也有多例肝癌肝移植术后肿瘤复发甚至孤立肺转移患者行手术切除后长期生存的案例。由此可见,对于适合局部治疗的肿瘤复发病例展开积极的干预可获得良好的疗效,但当前经验积累尚少,还需深入临床观察和总结。

5 结语

肝癌肝移植术后肿瘤复发的预防与治疗是研究者今后长期攻克的重点,充分利用现代医学的新技术、新进展和新理念,促进患者个体化治疗和机体免疫状态之间的免疫平衡状态,是提高肝癌肝移植治疗效果的关键。总之,大力开展以临床为导向的基础研究,实现基础研究向临床应用的转化,肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的预防与治疗一定会取得更好的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. N Engl J Med, 1996, 334(11): 693-699. DOI: 10.1056/NEJM199603143341104.
- [2] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A evidence-based analysis of 15 years of experience[J]. Liver Transpl, 2011, 17

- Suppl 2:S44-S57. DOI:10.1002/lt.22365.
- [3] 樊嘉,周俭,徐泮,等.肝癌肝移植适应证的选择:上海复旦标准[J].中华医学杂志,2006,86(18):1227-1231. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2006.18.002.
- [4] Sato Y, Ichida T, Suzuki S, et al. Living related donor liver transplantation for preoperative alpha-fetoprotein mRNA-positive patients of hepatocellular carcinoma: description of five cases[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(1):352-353. DOI:10.1016/s0041-1345(02)04013-7.
- [5] Wang GY, Jiang N, Yi HM, et al. Pretransplant Elevated Plasma Fibrinogen Level is a Novel Prognostic Predictor for Hepatocellular Carcinoma Recurrence and Patient Survival Following Liver Transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2016, 21:125-130. DOI:10.12659/aot.895416.
- [6] Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3):532-538. DOI:10.1038/bjc.2014.621.
- [7] Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas[J]. *Hepatology*, 2011, 53(5):1580-1589. DOI:10.1002/hep.24246.
- [8] Lee MW, Raman SS, Asvadi NH, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis[J]. *Hepatology*, 65(6):1979-1990. DOI:10.1002/hep.29098.
- [9] Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multi-center HCC Transplant Consortium[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(3):525-535. DOI:10.1097/SLA.0000000000002381.
- [10] Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, et al. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(1):118-125. DOI:10.1097/SLA.0000000000001894.
- [11] Orci LA, Berney T, Majno PE, et al. Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(10):1250-1257. DOI:10.1002/bjs.9868.
- [12] Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(4):416-427. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.025.
- [13] Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1):128-139. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.025.
- [14] Kocabayoglu P, Piras-Straub K, Gerken G, et al. Expression of Fibrogenic Markers in Tumor and Tumor-Surrounding Tissue at Time of Transplantation Correlates with Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Patients Undergoing Liver Transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22:446-454.
- [15] Li H, Wang S, Wang G, et al. Yes-associated protein expression is a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Dig Surg*, 2014, 31(6):468-478. DOI:10.1159/000370252.
- [16] Morita K, Shirabe K, Taketomi A, et al. Relevance of microRNA-18a and microRNA-199a-5p to hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(5):665-676. DOI:10.1002/lt.24400.
- [17] Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1458-1468. DOI:10.1002/hep.26151.
- [18] Bhoori S, Toffanin S, Sposito C, et al. Personalized molecular targeted therapy in advanced, recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a proof of principle[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(5):771-775. DOI:10.1016/j.jhep.2010.01.025.
- [19] Rammohan A, Reddy MS, Farouk M, et al. Pembrolizumab for metastatic hepatocellular carcinoma following live donor liver transplantation: The silver bullet[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):1166-1168. DOI:10.1002/hep.29575.
- [20] Friend BD, Venick RS, McDiarmid SV, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Pediatric Blood Cancer*, 2017, 64(12). DOI:10.1002/pbc.26682.
- [21] Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 22(7):2286-2294. DOI:10.1245/s10434-014-4273-6.
- [22] Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Selten J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Is there a place for resection[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(4):440-447. DOI:10.1002/lt.24742.

(收稿日期:2018-11-08)

本文引用格式

樊嘉,史颖弘,田孟鑫.肝癌肝移植术后肿瘤复发的防治策略[J].中华消化外科杂志,2019,18(1):20-23. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.004.

Fan Jia, Shi Yinghong, Tian Mengxin. Prevention and treatment strategies of postoperative tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18(1):20-23. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.004.