

肝癌的综合治疗及肿瘤抗血管联合疗法

常宗宏, 汪泳, 吴汉平

常宗宏, 汪泳, 吴汉平, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科 甘肃省兰州市 730050

常宗宏, 医师, 主要从事消化系统疾病诊治及消化内镜工作。

作者贡献分布: 本论文写作由常宗宏完成; 文献检索由汪泳完成; 吴汉平完成英文翻译。

通讯作者: 常宗宏, 医师, 730050, 甘肃省兰州市, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科, changzonghong@163.com

收稿日期: 2011-05-16 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-17 在线出版日期: 2012-02-18

Anti-angiogenesis-based combined therapy for primary liver cancer

Zong-Hong Chang, Yong Wang, Han-Ping Wu

Zong-Hong Chang, Yong Wang, Han-Ping Wu, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Zong-Hong Chang, Physician, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. changzonghong@163.com
Received: 2011-05-16 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-17 Published online: 2012-02-18

Abstract

Primary liver cancer (PLC) is a form of cancer with a high mortality rate, and nearly eighty-five percent of PLC patients can not tolerate operation due to the combination with cirrhosis. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the first choice to cure unresectable liver cancer, but its effect is limited by portal vein blood supply. TACE cannot induce the necrosis of all tumor cells, and the residual tumor cells after operation is the source of relapse. Radiotherapy is a common therapy, but it may promote tumor angiogenesis and induce large hepatocellular carcinoma resistance and relapse. In this context, anti-angiogenesis therapy comes into focus. Researchers have studied to combine anti-angiogenesis therapy (achieved by antagonizing vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelial progenitor cells (EPCs)) with chemotherapy or radiotherapy to improve prognosis. The data from several groups show that anti-angiogenesis therapy restrains tumor grow and metastasis both in vitro and in vivo.

Anti-angiogenesis-based combined therapy can increase survival and improve prognosis.

Key Words: Primary liver cancer; Antiangiogenesis therapy; Vascular endothelial cell growth factor; Chemotherapy; Radiotherapy

Chang ZH, Wang Y, Wu HP. Anti-angiogenesis-based combined therapy for primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(5): 385-388

摘要

肝癌死亡率极高, 发病隐匿, 且85%合并肝硬化不能耐受手术。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是不能手术切除肝癌的首选治疗方法之一, 但由于门静脉血供的残存, 单纯TACE难以使肿瘤细胞完全坏死, 术后癌细胞残留是复发的根源。放疗亦作为治疗肝癌的常规手段, 但其促进肿瘤血管新生, 因而促使大肝癌放疗抗拒和放疗后复发、转移。而抗血管治疗能够抑制肿瘤血管形成, 降低血管通透性, 提高内皮细胞对放射的敏感性及促进瘤细胞凋亡和减少肿瘤内的乏氧细胞数, 从而抵抗放射抗拒。综上, 与单一的手术、化疗、放疗及抗血管治疗相比, 肝癌的综合治疗能提高患者生存率, 改善预后。治疗策略的制定需要掌握不同肿瘤的生物特性, 权衡各种治疗方案的利弊。

关键词: 肝癌; 抗血管治疗; 血管内皮细胞生长因子; 化疗; 放疗

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(5): 385-388

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/385.asp>

0 引言

肝癌是一种病死率极高, 对血管依赖性强的实体性肿瘤^[1]。全世界范围内, 每年大约有50万人死于此病, 占肿瘤致死原因的第4位和肿瘤发病率的第8位^[2]。我国肝癌每年的新发病例约13万, 占全世界新发病例的45%, 死亡率仅次于胃、食管而居第3位, 部分农村地区占第2位, 仅次于

■背景资料

肝癌是一种病死率极高, 对血管依赖性强的实体性肿瘤。对于肝癌的治疗已经向多种方法的序贯综合治疗发展。

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科

■ 研发前沿

肝癌的治疗从最初的单一手术治疗到手术联合化疗至放射治疗的出现, 综合治疗在一定程度上改善了预后, 延长了生存期, 然而肝癌仍严重威胁着患者的生命。

胃癌^[3,4]、乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染及肝炎性肝硬化、酒精性肝硬化、黄曲霉素B1等是肝癌发病的主要危险因素。对于肝癌的治疗已向多种方法的序贯综合治疗发展。目前, 肝癌治疗措施主要包括手术、介入、热消融、冷冻消融、化学消融、放射治疗、免疫、基因、中药和近来热点关注的抗血管生成治疗^[5]。然而由于个体差异性及肝癌组织细胞生物学上的差异, 使得单纯一种治疗方法很难达到彻底破坏肿瘤组织的目的^[6]。肝癌的复发、转移、死亡率仍严重威胁着肝癌患者的生命。肝癌手术治疗无疑是最有效的根治性措施^[7], 但肝癌发病隐匿, 病变程度与临床症状往往不相称, 即可能无临床症状者病变分期已较晚, 因此仅有15%-30%的肝癌患者可行手术治疗^[6-8]。且肝癌手术后仍呈现复发、转移率高的特点, 故此需要制定合理、个体化的治疗方案。无法切除的原发性肝癌, 应根据患者个体病情, 采用多种方法互补实施治疗, 一旦治疗后肝癌有手术切除指征, 应尽早手术探查, 争取手术切除, 以求根治^[6]。

1 手术治疗

对肝脏储备功能尚好, 全身情况良好或肿瘤不大, 特别是小肝癌, 无其他手术禁忌证者手术为首选, 肝门附近的大肝癌随着术式和技巧的不断改进和完善, 手术治疗也可作为首选^[9]。肿瘤包膜完整、无子灶的巨大肝癌即便位于下腔静脉、主肝静脉、肝短静脉处也应争取手术治疗^[10]。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为治疗中晚期原发性肝癌及不能手术切除肝癌的首选方法^[11]。不能切除的肝癌经TACE后Ⅱ期手术切除5年生存率可达50%以上, 但对于临床状况较差, 或合并肝外转移的中、晚期肝癌、弥漫型肝癌及术后肝内广泛复发者则不宜再采用手术治疗。关于肝移植术, 1996年Milan标准认为, 单个肿瘤直径<5 cm, 或多个肿瘤直径<3 cm、结节少于3个、意外癌、纤维板层型癌等并且无血管侵犯者, 肝移植术可达到长期无瘤生存的治疗效果。而门静脉近胰腺侧主干存在癌栓应为肝移植的绝对禁忌证, 肝外远处转移的原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)患者, 也是肝癌移植术的禁忌证。我国符合肝移植术的患者大都符合手术切除的条件。

对于不能手术或术后怀疑有残存癌细胞及复发迹象的患者, 就必须参照临床、病理、生

化、影像学指标采取如化疗、放疗和生物治疗等更进一步的综合疗法。除评估肿瘤大小、原发肿瘤的数目、有无包膜、转移、病理分级或临床分期及传统的监测甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和定期影像学检查外, 还需要更早且可靠的预示肿瘤复发或转移的一种指标。有实验数据表明间质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2, MMP-2)是肝癌复发和转移的促进因素, 而血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、低氧诱导因子- α (hypoxia inducible factor- α , HIF- α)与MMP-2两两间具有相关性, 即一个因素的表达诱导另一个因素的表达^[12-14]。是否可以监测此3项指标作为提示预后和制定综合治疗策略的参考, 及其是否早于影像学及其他指标而优先预示肝癌的复发、转移有待于临床进一步研究验证。

2 化疗、放疗与抗血管疗法

我国以大肝癌为主, 约80%的患者在确诊时已失去手术机会, 85%合并肝硬化, 导致不能耐受半肝切除术, 其独特的病理可能与内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的功能和分布相关^[4,15]。Yu等^[16,17]在研究肝癌和肝硬化中EPCs招募到邻近的非肿瘤组织中完成新生血管机制的报道中指出, 肝癌和肝硬化都使前血管生成因子表达增加, 导致EPCs动员、招募、归巢到邻近的非肿瘤组织形成新生血管以利于肿瘤生长转移, 并可使组织结构紊乱导致肝硬化^[18]。肿瘤的生长、恶化、浸润和转移都与血管生成息息相关。无血管期(avascular phase)的肿瘤直径很少超过1-2 mm, 基本处于休眠期, 血管期(vascular phase)肿瘤细胞通过分泌某些特异性促血管生成因子, 诱发新的毛细血管从其周围组织内的宿主血管壁长出, 这样就为肿瘤的限制生长、转移提供了条件, 最终出现恶化、并发症及二次瘤的形成^[19,20]。肿瘤的血管新生是任意方向的, 受多因素、多环节调节, 因而抗血管治疗具有多靶点性, 包括影响肿瘤血管新生的各个环节, 最近研究比较多的是抗VEGF和以EPC为载体的基因转染策略^[21-23]。

2.1 抗血管疗法联合化疗 肝癌先天性高表达多耐药基因^[7], 全身化疗对原发性肝癌的疗效不理想, 有效率一般不超过10%^[8], 目前TACE已成为治疗中晚期原发性肝癌及不能手术肝癌的首选方法^[2,6,24,25]。但由于动脉栓塞后侧支循环的建立及门脉血供的存在, 单纯的TACE难以使肿瘤细

胞完全坏死, 故此TACE后常见癌细胞残留是复发的根源^[24]. 因此设想TACE与抗血管药物序贯疗法能取得增益的疗效. 基于此种设想的理论涉及肿瘤血管新生. 肿瘤血管由内皮细胞、周细胞/平滑肌细胞和基底膜组成. 肿瘤新生血管的数量和功能是肿瘤的独立预后因素, 周细胞主要通过VEGF和PDGF/PDGFR与内皮细胞的相互作用在肿瘤血管发展、稳定、成熟及重塑过程中发挥着重要作用^[26]. Zhang等^[27]实验用胸苷激酶(TK)基因修饰的EPCs在体外多次静脉注入, 结果表明抑制血管再生, 明显增加了化疗药物的抗肿瘤效果. 此外, Espinoza^[15]提出抵抗内皮细胞招募而增加化疗药物活性的治疗策略. 即使内皮细胞凋亡, 周细胞也能单独启动血管生成, 所以抗血管生成应该同时作用于内皮细胞和周细胞, 从而完全抑制肿瘤血管生成, 减少成熟血管比例, 破坏未成熟肿瘤血管, 抑制正在形成的肿瘤血管, 弥补化疗栓塞术后血管阻断的不完全性, 更彻底的阻断肿瘤血管新生达到更好的肿瘤治疗效果^[26].

2.2 抗血管疗法联合放疗 肝脏是放射敏感组织, 而肝癌细胞对于放疗不甚敏感^[7]. 肝癌远处转移率仅5%左右, 由于放疗设备和三维适形技术的进步, 肝癌的放疗疗效有了极大的提高, 故肝癌的局部放疗越来越受到重视^[28-30]. 但肝癌复发和转移仍是导致放疗后患者死亡的主要原因. 由于放疗可以引起肿瘤组织细胞由于缺氧而导致的放射抗拒影响治疗效果, 即“氧固定假说”, 过大的肿瘤组织会显示周边瘤细胞凋亡明显, 而组织中央细胞会出现乏氧导致瘤细胞凋亡显著减少, 放射治疗对氧饱和较好的细胞毒性作用较大, 治疗效果好, 而对于中央乏氧的肿瘤细胞则显示出明显的放射抗拒, 即放疗致瘤细胞缺氧, 缺氧进一步导致HIF- α 表达升高, 致使VEGF血液水平升高招募EPCs、周细胞促进肿瘤血管新生, 表现出肿瘤生长并为肿瘤的血道转移提供通路^[31,32]. 这可能是肿瘤放疗抗拒和放疗后复发、转移的机制之一. 抗VEGF能够抑制肿瘤血管形成, 降低血管通透性, 提高内皮细胞对放射的敏感性, 及促进瘤细胞凋亡和减少肿瘤内的乏氧细胞数, 从而抵抗由于放疗引起的瘤细胞乏氧后HIF- α 水平升高对治疗抗拒的作用, 故抗VEGF与放疗联合可以增强肿瘤对放疗的反应. Raskopf等^[33]用腺病毒转染VEGF Flk-1抑制基因, 阻断VEGF的血管形成作用, 数据显示对肝癌裸鼠原位及转移瘤均有明显的抑

制作用^[33]. 目前应用于临床的VEGF单克隆抗体有贝伐单抗和兰尼单抗两种药物. 贝伐单抗是2004-02首个获美国FDA批准用于抑制血管生成的药物, 由基因泰克公司研发. 贝伐单抗与5-FU联合获准用于转移性结直肠癌的一线 and 二线治疗; 与含铂类的两药化疗方案联合用于中晚期NSCLC的一线治疗^[34]. 此外还有小分子受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼和索拉非尼^[35]. VEGF治疗肝癌的临床药物还有干扰素- α (interferon- α IFN- α), 临床常用于治疗乙型、丙型肝炎, 间接地减少了肝癌的发生, 还可以降低肝癌移植瘤VEGF的表达从而抑制肝癌实验模型的转移和复发. 国内有报道, 将人肝癌细胞SMMC-7721植入裸鼠皮下造模, 放疗联合抗VEGF mAb治疗, 实验结果表明这种联合疗法较单一疗法抑制肿瘤生长的作用要更显著, 而且在放射剂量30Gy加抗体实验组, 肿瘤不再生长, 两者的协同作用最为有效^[3]. 虽然还未有临床应用抗血管联合放疗治疗人肝癌的具体研究报道, 但这些研究数据为我们提供了一些可用的信息和联合治疗可行性的理论指导.

2.3 放疗联合TACE 肿瘤体积过大会导致在放疗过程中乏氧细胞的积累而产生放疗抗拒, TACE能很好地减少肿瘤细胞, 然而TACE即使将肿瘤的动脉完全栓塞, 门静脉血供仍存, 残留的肿瘤细胞成为日后复发、转移的根源^[36]. 因此, 介入栓塞化疗结合放疗, 可以弥补单纯介入治疗的不足也可改善巨大肿瘤的放疗抗拒. 同时, 通过TACE和放疗缩小肿瘤体积后, 肿瘤患者还可有望获得手术治疗的机会.

3 结论

肝癌的治疗从最初的单一手术治疗到手术联合化疗至放射治疗的出现, 综合治疗在一定程度上改善了预后, 延长了生存期^[37], 然而肝癌仍严重威胁着患者的生命. 生物治疗作为肝癌治疗的第4模式, 主要包括免疫治疗与基因治疗, 尤其是后者的发展使人类看到了肝癌治愈的希望, 然而在实际临床治疗中尚未达到理论预期的效果, 这主要涉及人体复杂的调控系统中网状的信号通路. 肝癌作为一种富含血管的实体瘤有其独特的病理特征, 虽然目前仍以手术、化疗及放疗模式为主^[38], 手术治疗仍为首选, 但多种抗血管疗法已取得了一定的疗效, 改善了预后, 并且可能通过一级预防阻止肝癌的发生. 综合治疗模式的制定需要全面考虑肿瘤患者的自身

■ 相关报道

Raskopf等用腺病毒转染VEGF Flk-1抑制基因, 阻断VEGF的血管形成作用, 数据显示对肝癌裸鼠原位及转移瘤均有明显的抑制作用.

同行评价

本文就肝癌综合治疗及肝癌抑制血管再生治疗的国内外现状进行综述, 文章论述的内容比较新颖, 且对临床实际工作具有指导意义。

状况及肿瘤的生物特性, 而不是越多越好。肿瘤病因的探索及其进展机制的研究能更好地指导临床治疗策略的制定。

参考文献

- 赵志成, 郑树森. 肝癌血管生成机理探讨及EGCG抑制血管生成的实验研究. 浙江大学, 2004: 1-101
- 王传玺, 吴德华, 孙爱民, 陈龙华. 低分割三维适形放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的疗效评价. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 245-248
- 郑青平. 肝癌抗血管形成和放射治疗的实验与临床研究. 第一军医大学, 2006: 1-109
- 黄华忠, 梁世雄, 李业飞. 肝脏放射耐受剂量的研究进展. 广西医学 2009; 31: 1018-1020
- 黎海亮, 胡鸿涛. 肝癌的非手术治疗进展. 河南医学研究 2008; 17: 266-269
- 张宁, 司爽, 陈曙光. 多种方法联合互补治疗无法切除的原发性肝癌. 中国肿瘤临床与康复 2010; 17: 230-232
- 彭磷基, 陆大祥. 多种方法联合互补治疗无法切除的原发性肝癌. 中国老年学杂志 2009; 29: 628-631
- 梨功. 现代放疗在原发性肝癌治疗中的作用. 胃肠病学和肝胆病学杂志 2008; 17: 355-357
- 陈星明, 官成浓. 原发肝癌的综合治疗. 医学研究杂志 2008; 37: 18-22
- 张志伟. 应合理选择肝癌综合治疗方法. 肝胆外科杂志 2010; 18: 1-2
- 施海彬. 介入放射诊疗策略. 北京: 科学出版社, 2008: 174
- Favaro E, Nardo G, Persano L, Masiero M, Moserle L, Zamarchi R, Rossi E, Esposito G, Plebani M, Sattler U, Mann T, Mueller-Klieser W, Ciminale V, Amadori A, Indraccolo S. Hypoxia inducible factor-1 α inactivation unveils a link between tumor cell metabolism and hypoxia-induced cell death. *Am J Pathol* 2008; 173: 1186-1201
- Li T, Zeng ZC, Wang L, Qiu SJ, Zhou JW, Zhi XT, Yu HH, Tang ZY. Radiation enhances long-term metastasis potential of residual hepatocellular carcinoma in nude mice through TMPRSS4-induced epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Gene Ther* 2011; 18: 617-626
- Niers TM, Richel DJ, Meijers JC, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factor in the circulation in cancer patients may not be a relevant biomarker. *PLoS One* 2011; 6: e19873
- Espinoza LR. Novel therapeutic approach to counter the recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors. *Expert Rev Clin Immunol* 2006; 2: 845-848
- Yu DC, Chen J, Sun XT, Zhuang LY, Jiang CP, Ding YT. Mechanism of endothelial progenitor cell recruitment into neo-vessels in adjacent non-tumor tissues in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 435
- Doyle B, Metharom P, Caplice NM. Endothelial progenitor cells. *Endothelium* 2006; 13: 403-410
- Sieghart W, Fellner S, Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Wacheck V, Peck-Radosavljevic M. Differential role of circulating endothelial progenitor cells in cirrhotic patients with or without hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 902-906
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932-936
- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-410
- Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Gordon R, Teppe O, Gravelleaux E, Pieczek A, Iwaguro H, Hayashi SI, Isner JM, Asahara T. Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ Res* 2000; 86: 1198-1202
- Dong F, Ha XQ. Effect of endothelial progenitor cells in neovascularization and their application in tumor therapy. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 2454-2460
- Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. *Science* 2008; 319: 195-198
- 陈卫, 陆忠华, 邓俊, 杨小娟, 黄利华. 原发性肝癌双灌注介入治疗前后血清TNF- α 和sFas水平的改变及意义探讨. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 52-54
- 周信达. 重视原发性肝癌的综合治疗. 肝胆外科杂志 2000; 8: 401-402
- 张令, 戈伟. 周细胞在抗肿瘤血管生成中的研究进展. 微循环学杂志 2010; 20: 49-51
- Zhang JX, Kang CS, Shi L, Zhao P, Liu N, You YP. Use of thymidine kinase gene-modified endothelial progenitor cells as a vector targeting angiogenesis in glioma gene therapy. *Oncology* 2010; 78: 94-102
- 卢金利, 杨芳. 原发性肝癌术中放射治疗研究. 南方医科大学学报 2010; 30: 1673-4254
- 黄华忠, 梁世雄, 李业飞. 肝脏放射耐受剂量的研究进展. 广西医学 2009; 31: 1018-1020
- 李甸源, 高松涛, 石永刚, 郭跃信, 樊锐太. 原发性肝癌96例三维适形放疗疗效分析. 郑州大学学报(医学版) 2009; 44: 1075-1076
- Lee SP, Youn SW, Cho HJ, Li L, Kim TY, Yook HS, Chung JW, Hur J, Yoon CH, Park KW, Oh BH, Park YB, Kim HS. Integrin-linked kinase, a hypoxia-responsive molecule, controls postnatal vasculogenesis by recruitment of endothelial progenitor cells to ischemic tissue. *Circulation* 2006; 114: 150-159
- 姜萌, 王彬尧, 王长谦, 何奔, 范华骅, 邵琴. 静脉注射携带缺氧诱导因子的内皮祖细胞对裸鼠缺血下肢血管新生的作用. 中国动脉硬化杂志 2007; 15: 580-584
- Raskopf E, Dzienisowicz C, Hilbert T, Rabe C, Leifeld L, Wernert N, Sauerbruch T, Prieto J, Qian C, Caselmann WH, Schmitz V. Effective angiostatic treatment in a murine metastatic and orthotopic hepatoma model. *Hepatology* 2005; 41: 1233-1240
- Grothey A, Ellis LM. Targeting angiogenesis driven by vascular endothelial growth factors using antibody-based therapies. *Cancer J* 2008; 14: 170-177
- Zosia Chustek. Sunitinib and Sorafenib Confirm Efficacy in Renal Cell Carcinoma J. *N Engl J Med* 2007; 356: 115
- 曾昭冲. 肝细胞肝癌放射治疗现状与展望. 中华肿瘤防治杂志 2009; 16: 961-965
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-768
- 彭磷基, 陆大祥. 肝癌治疗学的研究进展. 中国老年学杂志 2009; 29: 628-631

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利