

肝癌肝移植的研究进展与挑战

朱晓峰

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划资助项目(编号:2008BA16B06); 广东省科技计划资助项目(编号:2010B031600222)

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院器官移植科

作者简介: 朱晓峰(1960-), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 器官移植基础与临床。E-mail: 13602820518@139.com



朱晓峰, 教授、主任医师、博士研究生导师, 中山大学附属第一医院器官移植科副主任。兼职中国医师协会委员等多个国内外学术职务。是国内最早从事肝脏移植专家之一, 至今已主刀施行肝脏移植 1 500 多例。作为骨干开创了多项亚洲及国内多种创新手术方式, 如亚洲首例成功的上腹部器官簇移植(已完成 40 例, 世界例数最多)、国际首例二肝三受肝移植、亚洲首例肝脏小肠联合移植、国内首例肝移植联合胰十二指肠切除、国内首例亲体肝段移植、国内首例母子亲体小肠移植。多年来共发表论文 150 多篇, 其中 SCI 收录 12 篇; 副主编国内第一本肝移植专著《肝脏移植的理论与实践》, 主编国内外首部多器官移植专著《多器官移植

与器官簇移植》[2009 年, 获第三届中华优秀出版物图书奖(2010 年)]及《器官移植临床护理学》(2011 年), 担任《中国肝脏移植》编委; 获国家、教育部、广东省及广东省卫健委多项基金资助。获 2004 年及 2016 年国家科技进步二等奖; 教育部、广东省及广州市科技进步一等奖。获 2009 年中华医学科技二等奖、2010 年广东省科技进步一等奖。

[摘要] 肝移植是根治终末期肝病的有效手段之一, 为肝癌患者提供了新的选择。然而, 术后肿瘤复发、转移已成为影响肝移植疗效的最主要因素, 是肝癌肝移植必须面临的挑战。该文就肝癌肝移植的适应证标准、候肝期治疗、免疫治疗、肿瘤监测、复发治疗进行述评, 为肝癌肝移植的临床应用提供临床参考。

[关键词] 肝癌; 肝移植; 复发; 述评

[中图分类号] R 735.7; R 657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)12-1190-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.02

Research progress and challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma ZHU Xiao-feng. Department of Organ Transplantation, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

[Abstract] Liver transplantation is one of the effective methods to radically cure end-stage liver disease, which provides a new choice for patients with hepatocellular carcinoma. However, postoperative tumor recurrence and metastasis has become the most important factor affecting the efficacy of liver transplantation, which is a challenge that liver transplantation must face. In this paper, we review the indication criteria, treatment in waiting for liver, immunotherapy, tumor monitoring and recurrence treatment of liver transplantation for hepatocellular carcinoma, providing clinical reference for clinical application of liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Recurrence; Review

原发性肝癌(简称肝癌)是我国常见的消化道恶性肿瘤,位列于世界六大恶性肿瘤,同时也是恶性肿瘤三大死因之一^[1,2]。肝移植作为根治终末期肝病的有效手段,为肝癌患者提供了新的选择。根据

中国肝移植注册 2018 年度报告显示,我国肝移植累计总数已超 2 万例,肝癌肝移植约占肝移植总数的 45.3%^[3]。但是,肝癌肝移植术后 5 年复发率可达 20.0%~57.8%,而且复发后的病情进展快,预后不

良,多数患者2年内死亡^[4]。如何防治术后肿瘤复发、转移已成为提高肝癌肝移植疗效的关键。本文在适应证标准、候肝期治疗、免疫治疗、肿瘤监测、肿瘤复发治疗方面述评肝移植治疗肝癌的现状与挑战,为肝癌肝移植的临床决策及建立精准的综合个体防治方案提供参考。

1 肝癌肝移植的适应证标准

肝癌肝移植术后肿瘤复发转移的主要相关因素有肿瘤的负荷(数量、大小、分布范围)、肿瘤生物学行为(分化程度、血管侵犯、微卫星病灶)以及肿瘤标志物等,规范选择适应证标准是预防肝癌肝移植术后复发和转移的重要方法,各移植中心根据当地情况提出了多个肝癌肝移植的适应证标准^[2]。目前,国内外应用最广泛的是Mazzaferro等^[5]在1996年提出的“米兰标准”:(1)单个肿瘤直径 ≤ 5 cm;(2)肿瘤数目 ≤ 3 个,最大直径 ≤ 3 cm;(3)无大血管侵犯,无淋巴结转移及肝外转移。执行“米兰标准”的患者可获得较高的5年生存率和较低的复发率,但是“米兰标准”对于肿瘤负荷过于严格,未纳入肿瘤生物学行为、肿瘤标志物及肝脏的储备功能,不能让更多肝癌患者从肝移植中受益。多个移植中心相继提出各自新的标准。Yao等^[6]在2001年首次提出了超出“米兰标准”的加州大学旧金山分校(University of California at San Francisco, UCSF)标准:(1)单个肿瘤直径 ≤ 6.5 cm;(2)肿瘤数目 ≤ 3 个,最大肿瘤直径 ≤ 4.5 cm,且所有肿瘤直径之和 ≤ 8.0 cm;(3)无大血管浸润、无肝外转移,该标准扩大了适应证范围,给肝癌患者提供更多肝移植机会,同时又不降低术后长期生存率,但其未能充分纳入肿瘤生物学行为,不利于判断预后。Mazzaferro等^[7]在2009年扩大了“米兰标准”纳入范围,即新米兰标准(Up-to-seven criterion, UP-TO-7标准):癌灶数量+最大癌灶直径(cm)数值 ≤ 7 。中国是肝癌发病率最高的国家,而且肝癌常伴有乙肝、肝功能不全的基础疾病,大部分不符合国外标准。我国郑树森院士团队根据国情将肿瘤生物学行为纳入适应证标准,提出了“杭州标准”A型:(1)肿瘤无肝外转移和大血管侵犯;(2)肿瘤累计直径 ≤ 8 cm,或肿瘤累计直径 > 8 cm,术前血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平 ≤ 100 ng/ml,且组织学分化为中、高分化。“杭州标准”B型:(1)肿瘤无肝外转移和大血管侵犯;(2)肿瘤累计直径 > 8 cm,血清AFP在 $100 \sim 400$ ng/ml,且组织学分化为中、高分化^[8,9]。上海复旦移植中心提出“复旦标准”:(1)单发肿瘤直径 ≤ 9 cm;(2)肿瘤数目 ≤ 3 个,最

大肿瘤直径 ≤ 5 cm,全部肿瘤直径总和 ≤ 9 cm;(3)肿瘤无侵犯门静脉、肝静脉及下腔静脉大血管,无淋巴结转移及肝外转移^[10]。相比于“米兰标准”,“杭州标准”和“复旦标准”让更多肝癌患者获益,整体生存率差异无统计学意义,但肿瘤复发率较高。“杭州标准”也存在术前穿刺活检获取肿瘤分化程度中引起肿瘤高度异质性和针道扩散的风险^[11]。然而,即使是符合“米兰标准”的肝癌患者,移植术后仍有5%~8%的复发率^[12]。建立一个综合个体化的适应证标准是今后肝癌肝移植必须面临的难点。

2 肝癌肝移植的候肝期治疗

目前肝移植的发展仍受限于供肝短缺,导致肝癌患者候肝时间长,肿瘤进展而退出肝移植候选者。因此,大部分移植中心会在肝癌患者候肝期行外科治疗或辅助治疗,以延缓肿瘤进展或降期肿瘤。肿瘤降期目的是通过降期治疗来缩小肿瘤体积,降低肝癌分期,使超出肝移植适应证标准的患者被重新纳入到肝移植等待名单之中,获得治愈的机会。常见的肝癌辅助治疗或降期治疗有肝动脉化疗栓塞、射频消融、分子靶向治疗、手术切除等,但具体疗效差异较大,而且不同的降期标准得出的降期成功率差异较大,对移植术后肿瘤复发、转移的影响也不明确^[10,13]。有学者认为无肝移植绝对禁忌证(肿瘤远处转移)的肝癌患者都可行降期治疗。但是,Yao等^[14]的研究对降期处理明确规定了肿瘤大小和数目。目前大多数移植中心将“米兰标准”作为降期治疗的终点,而对于单发小肝癌,仍首选肝肿瘤切除,只有术后复发或并发肝衰竭才考虑肝移植。

3 肝癌肝移植后免疫抑制剂的应用

相对于肾移植、胰腺移植、心肺移植,肝脏作为免疫特惠器官,移植后排斥概率相对低,但移植术后仍需长期服用免疫抑制剂。目前临床中应用的免疫抑制剂主要有钙调磷酸酶抑制剂、抗代谢药物、糖皮质激素、抗淋巴细胞抗体、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白^[15]。各移植中心在免疫抑制剂应用的种类、剂量、时间上常有差异,最常用的术后抗排斥方案为三联免疫抑制方案:钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司或环孢素)、吗替麦考酚酯、糖皮质激素。但是,免疫抑制剂具有抗器官排斥和增加肝癌肝移植术后肿瘤复发、转移风险的双重作用。比如,他克莫司、环孢素除了抑制免疫系统外,可促进肿瘤生长,从而增加肝癌肝移植术后复发和转移风险^[16]。Vivarelli等^[17]的研究发现,肝癌肝移植术后第1年内,他克莫司血药浓度 ≥ 10 ng/ml者,肿瘤复发风险明显增加。近

期的研究发现雷帕霉素抑制剂(西罗莫司和依维莫司)在肝癌肝移植术后抗排斥和降低肿瘤复发转移方面,优于他克莫司和环孢素^[18,19]。《中国肝癌肝移植临床实践指南(2018版)》^[4]推荐西罗莫司作为降低肝癌肝移植术后肿瘤复发和转移的首选用药。然而,Cholongitas等^[18]近期研究发现依维莫司用于肝癌肝移植效果优于西罗莫司,最终结论还需要经过大量随机临床对照研究证实。但是,Geissler等^[20]的研究发现,对比于钙调磷酸酶抑制剂,雷帕霉素抑制剂的肝移植获益主要体现在术后3~5年,并无远期获益差异。激素是肝癌肝移植术后肿瘤复发和转移的另一高危因素,肝移植术后尽早停用激素有利于降低术后肿瘤复发转移。Xing等^[21]在其研究中发现,符合“米兰标准”和UCSF标准的肝癌肝移植患者中,使用巴利昔单抗诱导无激素组的术后5年生存率明显优于使用激素组。肝癌肝移植术后免疫抑制剂的应用需要根据患者综合情况来建立个体化免疫抑制方案,降低钙调磷酸酶抑制剂的应用及其药物浓度,术后尽早将他克莫司转化为雷帕霉素抑制剂,采用少激素或者无激素方案,在防治器官排斥与维持机体抗肿瘤的免疫力之间达到平衡。

4 肝癌肝移植术后复发转移的监测指标

肝癌肝移植术后长期使用免疫抑制剂防治器官排斥,但免疫力下降使得肿瘤细胞更容易躲避“免疫监视”,进而增加术后肿瘤复发、转移风险。术后监测机体免疫功能,维持低剂量的、稳定的有效免疫抑制强度,有利于降低肝癌肝移植术后复发、转移和抗器官排斥。常用于检测患者免疫功能的指标有淋巴细胞亚群(T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤细胞水平、CD4/CD8比值)、CD4⁺T淋巴细胞活性、抗肿瘤免疫指标(细胞毒性T淋巴细胞活性、白细胞介素2等细胞因子水平)、中性粒细胞/淋巴细胞比值、微小RNA(microRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、供体特异细胞游离DNA等^[22~24]。除了免疫指标外,术后用于检测肿瘤复发和转移的指标还有AFP、维生素K缺乏诱导蛋白原或拮抗剂II(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)、炎症相关生物学标志物、循环肿瘤细胞等。AFP是预测术后肿瘤复发的重要指标^[25]。术前AFP从1000 ng/ml以上降低至500 ng/ml以下,患者移植后死亡率、复发率明显下降。而中性粒细胞与淋巴细胞比率>5、AFP异质体3>35%、PIVKA-II>7.5 ng/ml往往预示术后肿瘤复发高风险^[26,27]。Huang等^[28]研究发现PIVKA-II诊断肝癌

的灵敏度和特异度优于AFP,比AFP更能有效发现肝癌的复发。肝癌肝移植术后肝外转移主要通过血行转移至肺和骨,定期检测循环肿瘤细胞也有助于早期发现复发肿瘤^[29]。中山大学器官移植研究所通过长期随访对比发现,术前中性粒细胞/淋巴细胞比值也可作为肝移植预后的独立危险因子,中性粒细胞/淋巴细胞 ≥ 2.5 的肝癌患者移植术后1、3、5年的无瘤生存率比正常组明显降低。

5 肝癌肝移植术后复发转移的治疗

肝癌肝移植术后肿瘤复发转移比普通肝癌进展要快,治疗难度大,常需要采取多种手段联合的综合治疗。肝移植术后肿瘤在肝内复发时,首选外科切除、射频消融或再次肝移植,其次是动脉化疗栓塞、靶向治疗、局部放疗;在肝外复发转移时,首选外科切除,其次是靶向治疗、局部放疗。同时,尽量降低免疫强度,钙调磷酸酶抑制剂转为雷帕霉素抑制剂。多激酶抑制剂(索拉非尼、瑞格非尼及仑伐替尼)主要用于晚期肝癌,但疗效低^[30]。近年来,肿瘤免疫治疗作为新的肿瘤治疗手段,可能为肝癌肝移植术后肿瘤复发、转移的治疗带来新的希望^[31,32]。

6 展望

肝癌是肝移植的主要适应证。然而,肝癌肝移植术后5年生存率仍远低于良性肝病,术后肿瘤复发转移已成为当今制约肝癌肝移植疗效的最大障碍。器官供需不平衡,器官短缺也制约二次肝移植的发展^[33]。选择合适的适应证标准、应用有效的候肝期治疗、术后规范合理使用免疫抑制剂、术后监测肿瘤复发指标及早期治疗,建立一个综合个体化的防治肝癌肝移植术后肿瘤复发、转移的模型,有助于提高肝癌肝移植疗效。

参考文献

- Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2009, 29 Suppl 1:143-147.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(2): 108-118.
- 陆才德, 房炯泽. 肝癌肝移植研究进展[J]. *浙江医学*, 2020, 42(14): 1459-1463.
- 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2018版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(1): 1-7.
- 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.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the

- Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(9): 765-774.
- 7 Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 35-43.
- 8 Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences [J]. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1726-1732.
- 9 Xu X, Lu D, Ling Q, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. *Gut*, 2016, 65(6): 1035-1041.
- 10 Fan J, Yang GS, Fu ZR, et al. Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(10): 1403-1412.
- 11 Gao T, Xia Q, Qiu DK, et al. Comparison of survival and tumor recurrence rates in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma using Milan, Shanghai Fudan and Hangzhou criteria[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(10): 552-558.
- 12 Fung J, Marsh W. The quandary over liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the greater sin? [J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(9): 775-777.
- 13 Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 947-956.
- 14 Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 819-827.
- 15 Emre S, Rodriguez-Davalos M, Umman V, et al. Liver transplantation at Yale-New Haven Transplantation Center[J]. *Clin Transpl*, 2011; 187-201.
- 16 Rahimi RS, Trotter JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(3): 323-330.
- 17 Vivarelli M, Cucchetti A, LaBarba G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors; reassessment of risk factors for tumor recurrence[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(5): 857-862.
- 18 Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(10): 1039-1049.
- 19 Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(10): 1260-1273.
- 20 Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial[J]. *Transplantation*, 2016, 100(1): 116-125.
- 21 Xing T, Huang L, Yu Z, et al. Comparison of steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant patients with hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71251.
- 22 Rodrigo E, López-Hoyos M, Corral M, et al. ImmuKnow as a diagnostic tool for predicting infection and acute rejection in adult liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(10): 1245-1253.
- 23 Oellerich M, Schütz E, Kanzow P, et al. Use of graft-derived cell-free DNA as an organ integrity biomarker to reexamine effective tacrolimus trough concentrations after liver transplantation [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(2): 136-140.
- 24 Wei L, Gong X, Martinez OM, et al. Differential expression and functions of microRNAs in liver transplantation and potential use as non-invasive biomarkers[J]. *Transpl Immunol*, 2013, 29(1-4): 123-129.
- 25 Akbulut S, Sahin TT, Yilmaz S. Comment on alpha-fetoprotein decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved posttransplant outcomes[J]. *Hepatology*, 2020[Online ahead of print].
- 26 Mehta N, Bhangui P, Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference[J]. *Transplantation*, 2020, 104(6): 1136-1142.
- 27 Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, et al. Alpha-fetoprotein decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved posttransplant outcomes[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 1193-1205.
- 28 Huang S, Jiang F, Wang Y, et al. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317705763.
- 29 Court CM, Hou S, Winograd P, et al. A novel multimarker assay for the phenotypic profiling of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(7): 946-960.
- 30 Spinzi G, Paggi S. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2497-2498.
- 31 Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, et al. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature[J]. *Oncologist*, 2020, 25(6): 505-514.
- 32 Liu X, Qin S. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges [J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S3-S10.
- 33 赖彦华, 杨建荣. 我国器官捐献现状及展望[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(10): 1045-1048.

[收稿日期 2020-11-27][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

朱晓峰. 肝癌肝移植的研究进展与挑战[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(12): 1190-1193.