

肝细胞癌术后转移复发：临床与相关基础研究进展

钦伦秀

复旦大学肝癌研究所 复旦大学附属中山医院, 上海 200032

摘要 转移复发已成为进一步延长肝细胞癌病人生存、改善预后的主要障碍。其主要原因有二：肝内播散或非同步多中心癌变。已发现许多因素与肝细胞癌转移复发有关，包括病人的一般状态、肿瘤大体病理学特征与病理组织学特征以及治疗相关因素等。近年来，随着对肿瘤生物学特征的进一步了解以及分子生物学技术的发展，已发现许多与肝细胞癌转移复发相关的分子标志物。已尝试包括术前、术后经导管动脉化疗栓塞、全身或局部化疗、生物治疗等多种新辅助或辅助疗法以降低或避免肝细胞癌术后复发。但其中仅少数研究被设计为随机对照试验。尚无足够证据提示这些新辅助或辅助疗法可使病人获益。大多数尚需进一步研究，其中生物疗法可能成为较为理想的途径。手术再切除、经动脉导管化疗栓塞、局部消融疗法、化疗、及放疗等多种疗法均可用于肝细胞癌转移复发的治疗。但很少有随机对照试验评价这些疗法对肝细胞癌转移复发的疗效。

关键词 肝细胞癌 转移复发 研究进展

中图分类号 R735.7/R73-37 **文献标识码** A

Recent progress in the studies on metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma

Qin Lunxiu

Liver Cancer Institute and Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032 China

Abstract Metastasis and recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma (HCC) has become one major obstacle for further improving the survival and prognosis of HCC patients. Many factors, such as the patient's general conditions (age, sex, co-existing hepatitis, liver function, AFP level), macroscopic tumor morphology (tumor size, number, capsule status, intra- or extra-hepatic spreading, vessel invasion), and tumor pathohistological features, as well as treatment-related factors (surgical techniques, blood transfusion), have been determined as risk factors, and proven of predicting significance for HCC recurrence. In recent years, as the understanding of tumor biology and the development of molecular biology techniques, many molecular factors (biomarkers) have been developed. Various neoadjuvant or adjuvant therapeutic approaches including pre-operative transcatheter arterial chemoembolization (TACE), post-operative TACE, systemic or locoregional chemotherapy, immunotherapy, interferon, and acyclic retinoic acid have been hoped to decrease or eliminate recurrence of HCC. However, there is no evidence demonstrate benefit from the various neoadjuvant and adjuvant therapies investigated. Most of them deserve further evaluation by randomized control trial (RCT), and among of them, biotherapy could be an ideal strategy. Many kinds of treatment strategies, in-

cluding surgical treatment (repeat resection and salvage transplantation), TACE, regional cancer therapies such as radiofrequency ablation (RFA), chemotherapy have been tried and proven to be potential helpful for the control of HCC recurrence and metastasis. However, there is few RCT to evaluate the effect of these modalities on the recurrence and metastasis of HCC.

Key words hepatocellular carcinoma metastasis and recurrence progress

Oncol Prog, 2005, 3 (1)

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界上常见的癌症之一, 其发病率仍在上升。过去数十年, HCC 的临床研究取得许多进展, 部分病人可通过外科治愈, 许多临床中心已有较多长期生存病人。HCC 根治性切除术后的 5 年总生存率 (overall survival, OS) 约为 50%^[1~4], 5 年无瘤生存率为 16%~27.4%^[1]。但由于 HCC 术后较高的肝内和/或肝外转移复发, 使得 HCC 远非能称为治愈, 文献报道 HCC 根治性切除术后 5 年复发率为 38%~61.5%^[1~3]。转移复发已成为进一步延长 HCC 病人生存、改善预后的主要障碍。在过去的数年内, 在 HCC 转移复发的预测、早期发现、预防和治疗等方面已做了许多努力, 并取得一定进展。本文将总结近 5 年内, HCC 外科切除术后转移复发的临床与相关基础研究的进展。

复发的来源

根治性切除术后 HCC 复发的来源有二: 肝内播散 (intrahepatic metastasis, IM) 或非同步多中心癌变 (metachronously multicentric carcinogenesis) (即在肝硬化基础上, 发生一个全新的病灶), 也成为单中心和多中心起源^[5]。IM 是伴有血管侵犯的进展期 HCC 术后复发的主要原因, 不伴肝硬化的 HCC 病人术后复发大多数是来自 IM, 并且 60% 以上的多发性 HCC 源于 IM^[6]。

非同步多中心发生 (metachronous multicentric occurrence, MO) 是无明显血管侵犯的早期 HCC 术后复发的主要原因, 特别是合并严重肝硬化或 HCV 相关的 HCC。Ikeda 等对一组 892 例 HBV 或 HCV 相关肝硬化病人进行了 10 年的随访, 发现 MO 是这些 HCC 根治性治疗后复发的主要原因^[7], 但尚需进一步验证。MO 所致复发 (whether synchronous or metachronous) 的病人根治性切除术后的预后好于 IM 所致的复发者^[8]。

已有多种途径区分术后复发的两者来源, 包括肿瘤的大体形态、大小、部位和组织病理学特征,

复发的时间, 影像学特征, 以及遗传学标志物。DNA 异常的遗传学检测可能较组织病理学特征区分 IM 和 MO 更加准确、特异^[9]。许多遗传学诊断技术, 包括 HBV 阳性病人的 HBV 整合方式、杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 检测和比较基因组杂交技术 (comparative genomic hybridization, CGH) 等 DNA 指纹谱分析、以及 p53 突变模式分析等, 已被用于鉴别复发 HCC 是来自 IM 还是 MO^[5, 10]。在上述这些分子技术中, 由于 LOH 分析可用细针穿刺所得的微量样本, 可用于大多数 HCC 病人, 甚至手术之前^[6]。

风险因素与预测指标

已发现许多因素与 HCC 转移复发有关, 包括病人的一般状态 (年龄、性别、伴随肝炎、肝功能、AFP 水平等)、肿瘤大体病理学特征 (肿瘤大小、数目、包膜、肝内或外播散、血管侵犯) 及病理组织学特征、以及治疗相关因素 (外科技术、输血) 等。近年, 由于对肿瘤生物学特征的进一步了解, 以及分子生物学技术的发展, 已发现许多分子指标 (生物标志物)^[11~13]。

肝炎状态与肝硬化 HCC 复发与伴随的肝病状态密切相关。伴随肝炎和肝硬化的 HCC 病人术后复发率明显升高, 并且复发较早^[14]。已证明肝炎活性、病毒负荷, 以及肝功能贮备是 HCC 复发的独立风险因素。血清 HBeAg 阳性也是 HCC 复发的独立风险因素和预后不良指标^[15]。C 基因型 HBV 相关的 HCC 较 B 基因型 HBV 相关 HCC 病人更易复发^[16]。余肝的功能贮备是早期肝内复发的领域重要独立风险因素。谷丙转氨酶 (ALT)、 γ -谷氨酰胺转氨酶 (γ -GT)、血清白蛋白水平, 以及术前靛氰绿 (indocyanine green, ICG) 注射 15 分钟时的滞留值, 特别是 Child-Pugh 分级已被用于预测 HCC 复发^[17]。AST 升高两倍以上 HCV 阳性病人肝内复发的风险较高^[1]。

肝癌专栏

肿瘤的病理学特征 目前已知肿瘤大小、数目、包膜完整性、细胞分化、血管侵犯、肝内播散等多种肿瘤本身的病理学特征是 HCC 转移复发的风险因素^[18~20]。联合门脉侵犯 (portal vein invasion, Vp) 和 IM 的肿瘤外播散较 Vp 或 IM 单个因素更能准确预测 HCC 切除术后的复发^[21]。有肉眼或镜下血管侵犯、肝内播散、肿瘤细胞分化较差、呈多型性 (pleomorphism)、肉瘤样变 (sarcomatous change)、有血管湖 (vascular lake)、以及血管造影浓缩聚集等特征的肿瘤病人更常出现早期复发。肿瘤内炎症细胞浸润是预后良好的指标, 提示复发率较低, 因为这类肿瘤周围的血管受侵的可能性明显降低。

肿瘤相关抗原以及循环肿瘤细胞的检测 血清甲胎蛋白 (AFP) 水平不仅有利于 HCC 的诊断, 还是 HCC 侵袭性和复发的预测指标。初诊时 AFP 水平较高的 HCC 多较大、累及两个肝叶、巨块或弥漫型、并有门脉癌栓^[22]。AFP 还是复发性 HCC 的预后指标^[23]。AFP-L3 水平更有利于预测 HCC 远处转移。术后定期检测 AFP-L3 可能有利于早期发现 HCC 复发, 比影像学检测可提早 9~12 个月, 敏感性为 56%、特异性为 95% 以上。

研究发现 AFP mRNA 可作为外周血中 HCC 细胞播散以及转移复发的预测指标, 但其意义尚存争议。外周血 AFP mRNA 阳性病人发生肝外转移的可能性较高, 而 AFP mRNA 持续阳性的病人的复发率最高, 并且多易发生远处或多处复发^[24]。因此, 提示围手术期检测 HCC 病人外周血 AFP mRNA 可作为 HCC 切除术后早期肝内复发和远处转移的预测指标。但一些研究发现肝硬化病人的外周血中可一过性 AFP mRNA 阳性, 对 HCC 根治性切除术后复发生无预测意义^[25]。

此外, 检测黑色素瘤相关抗原基因 (melanoma associated antigen gene, MAGE)^[26]、人端粒酶反转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT)^[27] 的 mRNA 也被用于检测循环肿瘤细胞, 是早期预测 HCC 复发及预后的有用和可靠指标。

HCC 侵袭和转移相关分子标记物 研究发现骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 的过量表达在 HCC 与基质的相互作用中发挥重要作用, 可作为预测 HCC 早期复发的有用指标。但 OPN 表达与血管侵犯和 IM 无关^[28]。最近, 复旦大学肝癌研究所与美国国立癌症研究所 (NCI) 合作研究 HCC 转移相关基因的

OPN 过量表达与 HCC 的转移潜能和 HCC 细胞系的体外侵袭能力密切相关; OPN 抗体可有效抑制高转移潜能 HCC 细胞系的体外侵袭和体内肺转移, 提示 OPN 可作为 HCC 转移潜能的有用分子标志物^[29]。

血管生成是肿瘤生长和转移的必备条件。已发现肿瘤内微血管密度 (microvessel density, MVD) 是预测 HCC 早期复发和病人无瘤生存 (DFS) 的有用指标^[30]、特别是小 HCC^[31, 32]。外周血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是反映肿瘤病人的血管生成水平和肿瘤进展的可靠指标, 也是 HCC 侵袭性、HCC 病人术后复发、DFS 的独立预后指标^[33, 34]。但有研究发现在血液凝固过程中, 血小板释放 VEGF, 为血清 VEGF 水平的主要来源, 因此, 有关血清 VEGF 水平是否能真正反映血管生成的活性尚存争议。这也是检测血清 VEGF 水平用于临床的主要障碍^[35]。

此外, 还发现 p53 基因突变^[36], p27^[37] 和内皮细胞钙粘连素 (E-cadherin)^[38] 的表达水平降低, Lminin-5 (Ln-5)^[39]、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) (MMP-2, MMP-9, MT1-MMP)^[40] 等的过量表达也与 HCC 复发有关, 为 HCC 病人术后复发和预后的独立预测指标。

HCC 转移复发预测新指标的探索 研究发现染色体 16q 的杂合性缺失 (LOH) 以及存在 LOH 的染色体数目与 HCC 根治性切除术后病人的 DFS 密切相关^[41]。作者应用比较基因组杂交技术 (CGH) 研究发现染色体 8p 缺失与 HCC 转移有关^[42, 43], 并进一步发现 8p23.3、8p11.2 两区域的缺失更有意义^[44]。这些发现为探索 HCC 转移复发的新预测指标提供了理想的靶区。有报道发现 RIGS (restriction landmark genomic scanning) 改变的位点数可作为 HCC 复发的有用指标^[45]。外周血循环 DNA 水平及其遗传学异常的检测是一重要发展方向。

cDNA 微阵列技术使能够从全基因组水平研究疾病相关基因, 已被成功地用于多种肿瘤的不同分期、转移复发潜能、预后以及对治疗反应等的分子分类。Cheung 等应用 23 000 个基因的 cDNA 微阵列芯片研究 HCC 表达谱, 发现 90 个基因与 HCC 肝内转移有关^[46]。最近, 复旦大学肝癌研究所与美国国立癌症研究所 (NCI) 合作, 基于与 HCC 转移和病人预后等相关的基因表达谱, 成功建立了能成功将有、无转移的 HCC 病人进行正确分类、由 153 个基因组成的分子预测模型; 发现有、无转移的 HCC

的基因表达谱明显不同,而这种不同与肿瘤大小、包膜状况,以及病人年龄等因素无关^[29]。Iizuka 等也建立了相似的由 12 个基因组成的预测模型,并发现其可准确预测 93% 的 HCC 病人的早期肝内复发,其阳性预测值为 88%、阴性预测值为 95%^[47]。

蛋白质组技术是近年发展起来的另一新技术,使能够从整体水平识别 HCC 转移复发相关的蛋白质。最近,复旦大学肝癌研究所与中国科学院合作,对本所建立的遗传背景相似、转移潜能明显不同的两个 HCC 细胞株 (MHCC97-H 和 MHCC97-L) 进行蛋白质组分析研究,发现 CK19 可能成为有潜在应用价值的预测指标^[48,49]。

一个重要的发展趋势是基因/蛋白序列分析、转录/翻译水平表达谱分析、免疫组织化学等技术的联合应用,为识别有潜在应用价值的新预测指标提供更加有利的工具^[50]。

临床分期 临床分期系统既有助于 HCC 病人的评价及治疗的选择,还有助于预测肿瘤复发^[51]。目前最常用的 HCC 分期系统包括 UICC 的 TNM 分期、Okuda 和 Child-Pugh 分期系统,以及意大利的 CLIP (the Cancer of the Liver Italian Program) 积分系统。2002 年出版的第六版 TNM 分期系统更多地强调血管侵犯的意义,而降低了肿瘤大小的价值。CLIP 积分将肝病分期 (Child-Pugh 分期) 和肿瘤分期 (肿瘤大体特征、AFP 水平、门脉癌栓的存在) 有机地整合,更能准确反映 HCC 病人 (特别是早期 HCC 病人) 的预后。日本肝癌研究协作组 (the Liver Cancer Study Group of Japan, LCSGJ) 提出新的积分系统 (the Japan Integrated Staging, JIS score) 可能比 CLIP 积分系统更能准确反映 HCC 病人预后^[52]。

HCC 复发的预防策略

多种辅助疗法已被尝试用于预防或避免 HCC 切除术后复发,以改善总体生存,包括术前或术后经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、全身或局部灌注化疗、免疫疗法、干扰素、以及维甲酸等。但其中仅少数经临床随机对照试验 (RCT) 验证。

2000 年,Chan 等总结了 8 个随机对照临床试验比较 HCC 根治性切除术后给予和不给予辅助治疗的结果 (共 548 例病人),所有的治疗方法包括术

前 (新辅助, neoadjuvant) 和术后 (辅助, adjuvant)、全身和局部化疗 (+/- 栓塞),以及免疫疗法。其中 7 个试验结果表明辅助治疗对病人生存无益。仅一项试验报道辅助治疗组与无辅助治疗组之间的 OS 和 DFS 有明显不同,但其总体疗效 (包括有、无辅助治疗组) 明显低于其他研究。因此,无证据表明任何辅助疗法对 HCC 病人的生存和预后有益^[53]。Little^[54] 和 Schwartz^[55] 等也得出同样的结论。最近,Mathurin 等荟萃分析评价术前经动脉化疗、术后动脉化疗、全身化疗,以及全身化疗与局部动脉化疗联合应用等四种辅助疗法的疗效,发现仅术后经动脉化疗可改善生存、降低复发^[56]。

RCT 还被用于评价过继性免疫疗法、干扰素、维甲酸、¹³¹I-碘化油等途径预防 HCC 根治性切除术后复发。但仍需较大规模的临床试验进一步评价其疗效、临床实用性、风险-效益关系、以及耗费-效益关系等。

术前新辅助化疗或 TACE 术前 TACE 预防复发的作用仍存争议。在最近发表的一篇综述中,孙惠川等总结了两个真正的 RCT 评价术前 TACE 预防 HCC 术后复发的疗效,发现术前 TACE 并不能降低可切除 HCC 的根治性切除术后复发^[57]。对于巨大的可切除 HCC,尽管术前 TACE 可使肿瘤缩小,但其导致手术难度及出血量增加、肝外转移和累及邻近器官的可能性增加;并且,它并不能明显改善 DFS,甚至降低 OS。对于小 HCC,术前 TACE 可导致肿瘤坏死,但并不能改善 DFS,因为术前 TACE 不能抑制肝内微转移以及微血管癌栓的生长^[57]。因此,对于可切除的 HCC,应避免术前 TACE,特别是伴较严重肝硬化者。

术前化疗与免疫疗法的联合应用是一有希望预防复发的新途径。Yoshida 发现术前经动脉免疫栓塞 (transarterial immunoembolization, TIE) (应用 OK-432 和纤维蛋白原) 较传统的 TACE 更有效地控制 HCC 包膜外侵袭和肝内转移,可改善术后 DFS^[58]。术前给予 5-FU 和 IFN- β 可预防伴发的 HBV 和 HCV 感染的复发^[59]。

术后辅助 TACE 术后 TACE 预防复发的作用也仍存争议。仅有少数 RCT 研究,并且其结果相互矛盾。其中仅 1 项 RCT 肯定了术后 TACE 的作用。在该项研究中,Lau 等发现 HCC 根治性切除术后经肝动脉应用 1850MBq 量的 ¹³¹I-lipiodol,取代传统的碘化油,能明显降低术后 HCC 复发率,无明显副

作用, 3 年总生存由 46.3% 提高到 86.4%^[60]。最近的回顾性研究结果也支持其作用, 3 年无瘤生存 (DFS) 由 41.5% 提高到 68.4%, 而 3 年总生存率由 49.9% 提高到 91.7%^[61]。但另外两项 RCT 的结果明显不同。Izumi 等发现尽管术后 TACE 可提高 DFS 率、延长 DFS 时间, 但对总生存率无明显影响, 甚至缩短中位生存时间。术后 TACE 可延缓复发, 而不能避免复发^[62]。Lai 等发现 postTACE 甚至会增加 HCC 根治性切除术后复发和肝外转移率^[63]。因此, 术后 TACE 只会对部分侵袭性 HCC 切除术后可能存在残留的病人有效, 对“真正”根治性切除的病人无效甚至有害^[57]。因此, 还需要大样本的 RCT 研究进一步证实术后 TACE 的作用。

术后辅助全身/局部化疗 术后化疗的预防复发作用仍存争议。大多数研究认为全身化疗对 HCC 无效。Ono 等总结三个术后化疗的 RCT 研究结果, 发现术后化疗可明显降低 DFS 和 OS 率, 增加余肝肿瘤复发可能, 特别是有肝硬化的病人^[64]。

研究提示术后经导管动脉局部化疗 (transcatheter arterial chemotherapy, TAC) 可抑制由于肝内播散引起的肝内复发, 而对多中心发生所致的复发无效。在一项前瞻性病例对照研究中, 术后 5~6 周开始, 每月经静脉联合应用小剂量的表柔比星 ($20\text{mg}/\text{m}^2$) 和丝裂霉素 (5mg), 应用 7 个疗程, 可降低复发率, 延长高复发危险病人的生存^[65]。许多回顾性研究也提示术后辅助局部灌注化疗可有助于预防 HCC 根治性切除术后复发^[3]。但迄今尚无前瞻性 RCT 研究证据表明化疗有应用价值^[66]。

术后辅助生物疗法 生物疗法是预防 HCC 术后转移复发的希望所在, 将发挥愈来愈重要的作用。研究发现术后用 α -干扰素 (IFN- α) 可降低 HCV 相关 HCC 切除术后的复发率^[67]。这一结果已经被多项 RCT 研究证实^[68~70]。其可能机制为 IFN 可清除循环中 HCV, 而后者与多中心发生所致的 HCC 复发密切相关^[67, 68, 71, 72]。但是, Kubo 等的研究表明, IFN 防治复发的作用与 HCV 病毒血症的清除和血清 ALT 水平等无关, 它可能有直接抗癌作用或抑制 HCV 所致的癌变^[15, 67]。复旦大学肝癌研究所也进行了 RCT 研究, 探索 IFN 预防 HBV 相关 HCC 根治性切除术后复发的可能作用。结果表明长期应用 IFN- α 可改善 DFS, 与血清 HBeAg 的转阴无关^[57], 可能与抗血管生成有关^[73]。

20 世纪 90 年代初期进行了许多临床试验研究

过继性免疫疗法预防 HCC 术后复发的作用, 其中大多数发现有效, 其中最重要的一项研究结果发表在 *Lancet* 上^[2]。在该项研究中, 体外应用重组 IL-2 和 CD3 抗体刺激自体淋巴细胞, 在 HCC 切除术后 6 个月内进行 5 次回输, 对 76 例病人中位随访时间为 4.4 年, 发现可使术后复发率降低 18%, 并且明显延长 DFS 和疾病特异性生存 (disease-specific survival), 但对 OS 无明显影响。其可能的作用机制是过继性免疫疗法可清除余肝内微转移, 但不能预防多中心发生所致的复发^[4]。最近, Kuang 等对 41 例病人进行 II 期 RCT 研究, 以确定自体福尔马林固定肿瘤疫苗 (autologous formalin-fixed tumor vaccine, AFTV) 在预防 HCC 术后复发中的作用, 经过 15 个月的随访, 疫苗病人的复发率降低 81%。应用疫苗可显著延长首次复发出现的时间, 改善 DFS 和 OS 率。特别是小 HCC 病人^[74]。这一结果尚待大样本 RCT 证实。

此外, 许多研究证实术后长期应用全反式维甲酸可有效预防 HCV 相关的 HCC 术后复发, 改善病人 OS 和 DFS^[75, 76]。

HCC 转移复发的处理

HCC 转移复发的治疗手段有多种, 包括手术再切除、TACE、射频消融 (RFA) 等肿瘤局部疗法、化疗、以及放疗等。所有这些治疗均可改善 HCC 预后, 因此, 对于 HCC 复发应尽可能争取积极治疗, 选择合理的治疗手段。但少有 RCT 研究评价这些手段对 HCC 转移复发的疗效。

外科治疗 许多研究表明手术再切除是治疗 HCC 肝内复发的有效手段, 可延长部分病人的生存期^[77~79]。报告的 HCC 复发再切除术后 5 年生存率可达 18.2%^[77]、56%^[78]、甚至 85% (小 HCC 术后复发)^[79], 与原发性 HCC 根治性切除术后生存相似。多因素分析显示, 复发肿瘤的数目、大小以及有无门脉侵犯, 首次手术切除时肿瘤的数目, 以及首次术后至出现复发的间期长短、有无肝外转移复发等为手术再切除的独立预后因素。早期发现、早期再切除是延长病人复发后生存期的重要途径^[76, 77]。在复发再切除的病人中, MO 复发的病人与原发性 HCC 根治性切除术后病人具有相同的生存益处, 并优于 IM 复发的病人^[80]。复发再切除适用于复发 HCC 数目 3 个以下、且肝功能代偿良好的

病人,特别是来源于多中心发生的复发性 HCC^[80-81]。复发再切除还可改善 HCC 复发病人的生活质量。接受再切除病人的心理状态明显好于接受其他疗法的病人^[83]。

对于发生肝外孤立性转移灶和肝内复发的病人,部分可通过手术再切除或局部疗法获得长期生存^[84]。2001 年,我所报道 3 例病人 HCC 切除术后发生孤立性肺转移的病人行再手术切除术后,分别生存 24.7、15.8、和 7.9 年^[13]。即使发生肾上腺转移、并发下腔静脉癌栓行肾上腺切除+癌栓取出术后也可无瘤生存 3 年以上^[84]。但对于肝内、肝外多发性转移者,不适合手术再切除^[13]。

部分 HCC 切除术后复发病病人也可行肝移植(“salvage” transplantation)。部分病人可达理想疗效^[85-88]。病人的选择标准应为:复发肿瘤应在 3 个以下、5cm 以下,以保证移植术后较好的疗效^[87,88]。小的复发性 HCC、肝功能代偿良好者较为理想。

肿瘤局部疗法 射频消融疗法(RFA)被认为是不宜手术治疗者的首选治疗途径。对于多发性复发,可行TACE。RFA还可用作TACE治疗不彻底的治疗手段。RFA还可用于治疗HCC骨转移^[89]。

放射治疗 对于不宜、或难以进行其他治疗,或经其他治疗不彻底的复发性 HCC 病人,放射治疗可能有效。放疗可作为其他局部疗法或多次复发肿瘤的辅助治疗手段,并对部分病人可重复进行。对于 HCC 合并淋巴结转移的病人,不适于进行手术切除、局部治疗、或 TACE 等,放疗可延长病人生存。最近,复旦大学肝癌研究所报道了放疗治疗

29 例 HCC 合并腹腔淋巴结转移的病人。客观有效率(包括完全缓解和部分缓解)达 100%。1 年、2 年总生存率分别为 43.5%和 10.5%^[90]。放疗还可用于治疗肾上腺、骨及脊椎转移,以及门脉、胆管和下腔静脉癌栓。

主要问题是放疗可抑制病人的免疫状态,导致放疗后发生远处转移和多发性肝内播散。

化学治疗 一般来说,化疗对 HCC 转移复发无明显疗效。但最近 Maeda^[91]发现小剂量灌注顺铂联合口服替加氟(tegafur)和尿嘧啶治疗 HCC 肺转移有效。其总体有效率为 50%,生存质量明显改善。但尚需大样本研究证实。

肝动脉灌注化疗联合全身应用 IFN- α 是一新的方向,对于 HCC 肝外转移有效^[92]。

展 望

总之,转移复发已成为 HCC 病人术后生存的主要障碍。对其风险因素的了解有助于及时、合理的预防。研究转移复发的预测指标或模型,以及 HCC 的分子分型(分期、分类)等是今后的努力方向。生物疗法是最有希望的预防复发途径,将在 HCC 转移复发的预防方面发挥愈来愈重要的作用。肝动脉灌注化疗联合全身应用 IFN- α (术前或术后)或过继免疫疗法是一新的方向。目前,最有效的途径仍然是早期发现、并进行积极的有效治疗(包括外科切除或移植、局部疗法、放射治疗等)。这些治疗手段的疗效尚需更大样本的 RCT 进行评价。

参 考 文 献

1. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg*. 2003; 237:536
2. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: A randomised trial. *Lancet*. 2000; 356:802
3. Tang ZY, Ye SL, Liu YK, et al. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130:187
4. Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Patient selection and postoperative outcome. *Liver Transpl*. 2004; 10:S39
5. Sakon M, Nagano H, Nakamori S, et al. Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: Analysis based on tumor hemodynamics. *Arch Surg*. 2002; 137:94
6. Ng IO, Guan XY, Poon RT, et al. Determination of the molecular relationship between multiple tumour nodules in hepatocellular carcinoma differentiates multicentric origin from intrahepatic metastasis. *J Pathol*. 2003; 199:345
7. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Significance of multicentric cancer recurrence after potentially curative ablation of hepatocellular carcinoma: A longterm cohort study of 892 patients with viral cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2003; 38:865

8. Izumi N. Is the incidence of intrahepatic multicentric recurrence of hepatocellular carcinoma more frequent in "the carcinogenic stage" than in liver cirrhosis? *J Gastroenterol*, 2003, 38:918
9. Morimoto O, Nagano H, Sakon M, et al. Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. *J Hepatol*, 2003, 39:215
10. Yamamoto T, Kajino K, Kudo M, et al. Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by cloning and polymerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. *Hepatology*, 1999, 29:1446
11. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*, 2003, 38:200
12. Qin LX, Tang ZY. Recent progress in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma: A review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, [Epub ahead of print]
13. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2001, 91:1479
14. Chang CH, Chau GY, Lui WY, et al. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver. *Arch Surg*, 2004, 139:320
15. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg*, 2002, 89:418
16. Chen JD, Liu CJ, Lee PH, et al. Hepatitis B genotypes correlate with tumor recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2:64
17. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol*, 2000, 18:1094
18. Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, et al. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study. *J Surg Oncol*, 2004, 85:36
19. Schoringer-Hecke M, Muller C, Kutilek M, et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: Prognostic features and survival. *Gut*, 2001, 48:103
20. Si MS, Amersi F, Golish SR, et al. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: Risk factors and impact on survival. *Am Surg*, 2003, 69:879
21. Ouchi K, Sugawara T, Fujiiya T, et al. Prediction of recurrence and extratumor spread of hepatocellular carcinoma following resection. *J Surg Oncol*, 2000, 75:241
22. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: Analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol*, 2000, 31:302
23. Kaibori M, Matsui Y, Yanagida H, et al. Positive status of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin: Important prognostic factor for recurrent hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2004, [Epub ahead of print]
24. Ijichi M, Takayama T, Matsumura M, et al. Alpha-fetoprotein mRNA in the circulation as a predictor of postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma: A prospective study. *Hepatology*, 2002, 35:853
25. Witzigmann H, Geissler F, Benedix F, et al. Prospective evaluation of circulating hepatocytes by alpha-fetoprotein messenger RNA in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 2002, 131:34
26. Mou DC, Cai SL, Peng JR, et al. Evaluation of MAGE-1 and MAGE-3 as tumour-specific markers to detect blood dissemination of hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer*, 2002, 86:110
27. Wagnon N, Suda T, Nomoto M, et al. Sensitive and specific detection of circulating cancer cells in patients with hepatocellular carcinoma: Detection of human telomerase reverse transcriptase messenger RNA after immunomagnetic separation. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:3004
28. Pan HW, Ou YH, Peng SY, et al. Overexpression of osteopontin is associated with intrahepatic metastasis, early recurrence, and poorer prognosis of surgically resected hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2003, 98:119
29. Ye QH, Qin LX, Forgues M, et al. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinoma using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nature Med*, 2003, 9:416
30. Nanashima A, Yano H, Yamaguchi H, et al. Immunohistochemical analysis of tumor biological factors in hepatocellular carcinoma: Relationship to clinicopathological factors and prognosis after hepatic resection. *J Gastroenterol*, 2004, 39:148
31. Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: A prospective study. *J Clin Oncol*, 2002, 20:1775
32. Sun HC, Tang ZY, Li XM, et al. Microvessel density of hepatocellular carcinoma: Its relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1999, 125:419
33. Chao Y, Li CP, Chau GY, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin in patients with resectable hepatocellular

- carcinoma after surgery. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10:355
34. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol*, 2001, 19:1207
 35. Poon TP, Lau PY, Cheung ST, et al. Quantitative correlation of serum levels and tumor expression of vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2003, 63:3121
 36. Jeng KS, Sheen IS, Chen BF, et al. Is the p53 gene mutation of prognostic value in hepatocellular carcinoma after resection? *Arch Surg*, 2000, 135:1329
 37. Fiorentino M, Altmani A, D'Ercole A, et al. Acquired expression of p27 is a favorable prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2000, 6:3966
 38. Matsumura T, Makino R, Mitamura K. Frequent down-regulation of E-cadherin by genetic and epigenetic changes in the malignant progression of hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2001, 7:594
 39. Giannelli G, Fransvea E, Bergamini C, et al. Laminin-5 chains are expressed differentially in metastatic and nonmetastatic hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:3684
 40. Theret N, Musso O, Turlin B, et al. Increased extracellular matrix remodeling is associated with tumor progression in human hepatocellular carcinomas. *Hepatology*, 2001, 34:82
 41. Nishida N, Fukuda Y, Komeda T, et al. Prognostic impact of multiple allelic losses on metastatic recurrence in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Oncology*, 2002, 62:141
 42. Qin LX, Tang ZY, Sham JST, et al. The association of chromosome 8p deletion and tumor metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 1999, 59:5662
 43. Qin LX, Tang ZY, Ye SL, et al. Chromosome 8p deletion is associated with metastasis of human hepatocellular carcinoma when high and low metastatic models are compared. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127:482
 44. Zhang LH, Qin LX, Ma ZC, et al. Allelic imbalance regions on chromosomes 8p, 17p and 19p related to metastasis of hepatocellular carcinoma: Comparison between matched primary and metastatic lesions in 22 patients by genome-wide microsatellite analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129:279
 45. Itano O, Ueda M, Kikuchi K, et al. A new predictive factor for hepatocellular carcinoma based on two-dimensional electrophoresis of genomic DNA. *Oncogene*, 2000, 19:1676
 46. Cheung ST, Chen X, Guan XY, et al. Identify metastasis-associated genes in hepatocellular carcinoma through clonality delineation for multinodular tumor. *Cancer Res*, 2002, 62:4711
 47. Iizuka N, Oka M, Yamada—Okabe H, et al. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet*, 2003, 361:923
 48. Ding SJ, Li Y, Shao XX, et al. Proteome analysis of hepatocellular carcinoma cell strains MHCC97—H and MHCC97—L with different metastasis potentials. *Proteomics*, 2004, 4:982
 49. Ding SJ, Li Y, Tan YX, et al. From proteomic analysis to clinical significance: Overexpression of cytokeratin 19 correlates with hepatocellular carcinoma metastasis. *Mol Cell Proteomics*, 2004, 3:73
 50. Welsh JB, Sapinoso LM, Kem SG, et al. Large-scale delineation of secreted protein biomarkers overexpressed in cancer tissue and serum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100:3410
 51. Poon RT, Ng IO, Fan ST, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: A study of a prospective cohort. *J Clin Oncol*, 2001, 19:3037
 52. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value and limitations and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*, 2003, 38:207
 53. Chan ES, Chow PK, Tai B, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for operable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, CD001199
 54. Little SA, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: Current surgical management. *Semin Oncol*, 2001, 28:474
 55. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol*, 2002, 3:593
 56. Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, et al. Meta-analysis: Evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17:1247
 57. Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: A literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol*, 2003, 9:635
 58. Yoshida T, Sakon M, Umeshita K, et al. Appraisal of transarterial immunoembolization for hepatocellular carcinoma: A clinicopathologic study. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 32:59
 59. Sato Y, Ichida T, Ito S, et al. Preoperative administration of 5—FU and interferon beta may prevent recurrence of hepatitis B and C virus. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:215
 60. Lau WY, Leung TW, Ho SKW, et al. Adjuvant intra—arterial

- nial lipiodol iodine-131 for resectable hepatocellular carcinoma: A prospective randomised trial. *Lancet*, 1999, 353:797
61. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2003, 38:1237
62. Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1994, 20:295
63. Lai ECS, Lo CM, Fan ST, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Arch Surg*, 1998, 133:183
64. Omi T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: Metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer*, 2001, 91:2378
65. Huang YH, Wu JC, Lui WY, et al. Prospective case-controlled trial of adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2000, 24:551
66. Kwok PC, Lam TW, Lam PW, et al. Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18:450
67. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effects of long-term postoperative interferon- α therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2001, 134:963
68. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor: A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*, 2000, 32:228
69. Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, et al. Prospective randomized controlled study of interferon- α in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer*, 2004, 100:376
70. Suou T, Mitsuda A, Koda M, et al. Interferon alpha inhibits intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatol Res*, 2001, 20:301
71. Camma C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. *J Hepatol*, 2001, 34:593
72. Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Recurrence rate and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma that developed after elimination of hepatitis C virus RNA by interferon therapy: A closed cohort study including matched control patients. *Oncology*, 2003, 65:204
73. Wang L, Tang ZY, Qin LX, et al. High-dose and long-term therapy with interferon- α inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential. *Hepatology*, 2000, 32:43
74. Kuang M, Peng BG, Lu MD, et al. Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:1574
75. Muto Y, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 1999, 340:1046
76. Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2004, 24:797
77. Chen WT, Chau GY, Lui WY, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: Prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30:414
78. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2003, 238:703
79. Shimozawa N, Hanazaki K. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2004, 198:356
80. Matsuda M, Fujii H, Kono H, et al. Surgical treatment of recurrent hepatocellular carcinoma based on the mode of recurrence: Repeat hepatic resection or ablation are good choices for patients with recurrent multicentric cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8:353
81. Sugimachi K, Maehara S, Tanaka S, et al. Repeat hepatectomy is the most useful treatment for recurrent hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8:410
82. Tanabe G, Ueno S, Maemura M, et al. Favorable quality of life after repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48:506
83. Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, et al. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg*, 2002, 195:311

(下转第 25 页)

疗^[3]。它本身是一个致命的疾病,同时还很大程度上限制了治疗手段的选择。

值得注意的是在姑息性切除组中,也有部分病人获得了长期生存。经过姑息切除后,病人能获得二步切除固然是获得长期生存一个重要的因素。65 例二步切除术后的 5 年生存率达到 50.0%,基本等同于根治性切除组,很多病人获得了更长的存活时间。更值得关注的是,未经二步切除的病人其 5 年生存率也有 18.2%。经过综合治疗,很多病人也有机会获得长期生存。多因素的分析结果提示,肿瘤大小、肿瘤包膜、肝硬化程度、血清 γ -GT 水平、术后的 TACE 和能否进行二步切除是姑息性手

术后长期生存的独立影响因素。

复发是导致肝癌病人死亡的主要原因。20 世纪 90 年代初期人们对复发的重视不足,本所的复发数据不够完整,无法对复发进行充分的分析。但对 242 例复发病人的治疗进行了分析,发现复发后能得到再次手术切除往往也能获得长期生存^[6,7],总的 5 年生存率可达到 79.4%。比较复发经不同治疗后长期生存情况,经综合治疗组总的 5 年生存率为 63.9%,但复发后无有效治疗措施的病人总的 5 年生存率只有 10.9%。结果提示密切随访的重要性,做到早期发现复发,积极治疗,包括手术切除或综合治疗,病人能有很高的长期生存率^[7]。

参 考 文 献

1. 杨秉辉, 夏景林, 黄力文, 等. 我国肝癌“临床相”30 年的变迁——原发性肝癌 3250 例的对比研究. 中华医学杂志, 2003, 83:1053
2. 黄力文, 马曾辰, 林芷英, 等. 原发性肝癌不同根治性切除术标准的评价. 中国临床医学, 2001, 8:336
3. 马曾辰, 汤钊猷, 余业勤, 等. 原发性肝癌切除术后长期生存 113 例报告. 中华普通外科杂志, 2001, 16:48
4. 周信达, 汤钊猷, 余业勤, 等. 影响肝癌预后的有关因素分析. 中华内科杂志, 1996, 35:527
5. 晏建军, 严以群, 周飞国, 等. 小肝癌切除术后并发肝功能衰竭 20 例. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9:196
6. 陈汉, 吴孟超, 尉公田, 等. 原发性肝癌术后复发再切除 162 例体会. 肝胆胰外科杂志, 1999, 11:169
7. 周信达, 汤钊猷, 余业勤, 等. 肝癌预后变迁及提高疗效途径. 中华肿瘤杂志, 1996, 18:211

(上接第 16 页)

84. Momoi H, Shimahara Y, Terajima H, et al. Management of adrena metastasis from hepatocellular carcinoma. Surg Today, 2002, 32:1035
85. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. Hepatology, 2000, 31:899
86. Hess D, Humar A, Sielaff TD. Living related liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma in a normal liver. Clin Transplant, 2002, 16:240
87. Jonas S, Steinmuller T, Settmacher U, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma in Europe. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8:422
88. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. Ann Surg, 2002, 235:373
89. Maruyama M, Asano T, Kenmochi T, et al. Radiofrequency ablation therapy for bone metastasis from hepatocellular carcinoma: Case report. Anticancer Res, 2003, 23:2987
90. Zeng ZC, Tang ZY, Yang BH, et al. Radiation therapy for the locoregional lymph node metastases from hepatocellular carcinoma: phase I clinical trial. Hepatogastroenterology, 2004, 51:201
91. Maeda T, Itasaka H, Takenaka K, et al. Low-dose cisplatin plus oral tegafur and uracil for the treatment of lung metastases of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology, 2003, 50:1583
92. Chung YH, Song IH, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon- α for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. Cancer, 2000, 88:1986