

· 指南与共识 ·

肝细胞肝癌合并门静脉癌栓多学科团队
综合治疗广东专家共识(2015 版)

广东省抗癌协会肝癌专业委员会 广东省医学会肝胆胰外科学分会

Cantonese expert consensus on multidisciplinary team treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus (2015 edition)*The Society of Liver Cancer of Guangdong Anti-Cancer Association, The Society of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery of Guangdong Medical Association**Corresponding author: Chen Minshan, Department of Hepatobiliary Tumor, Cancer Center of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China, Email: chenmsh@sysucc.org.cn; Huo Feng, Department of Hepatobiliary Surgery & Liver Transplantation Center, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China, Email: gzhufeng@163.com; Guo Rongping, Department of Hepatobiliary Tumor, Cancer Center of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China, Email: guorp@sysucc.org.cn***【Key words】** Hepatocellular carcinoma; Portal vein tumor thrombus; Multidisciplinary team; Management; Expert consensus**【关键词】** 癌, 肝细胞; 门静脉癌栓; 多学科团队; 治疗; 专家共识

原发性肝癌是全球第 5 大常见恶性肿瘤, 占肿瘤致死原因的第 2 位, 每年新发肝癌病例和死亡病例一半以上发生在中国^[1]。据最新中国恶性肿瘤发病和死亡分析报道结果显示: 我国肿瘤登记地区肝癌发病率已居恶性肿瘤第 4 位, 病死率居第 2 位^[2]。过去 20 年, 肝癌的治疗取得了巨大进步, 但多数患者诊断肝癌时病情已为进展期, 预后不理想^[3-4]。

原发性肝癌以肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌) 为主, 占 95% 以上。肝癌细胞易侵犯门静脉系统, 形成门静脉癌栓 (portal vein

tumor thrombus, PVTT)。根据 PVTT 的发展程度 (即侵犯门静脉不同部位), 程树群等^[4] 和 Shi 等^[5] 将 PVTT 分为 I₀ ~ IV 型。合并 PVTT 是临床确定的肝癌预后不良因素, 在肝癌的临床分期系统中占有重要的权重影响^[6-7]。PVTT 发生的部位及范围对患者预后有明显影响, 癌栓位于门静脉主干者预后更差^[6,8]。合并 PVTT 还限制了临床治疗的选择, 因此, 大部分肝癌诊断与治疗指南均将合并 PVTT 视为肝移植、肝切除、TACE 治疗的禁忌证^[9-11]。但对于这部分患者的治疗, 不同指南仍存在很大争议。以巴塞罗那临床肝癌 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 指南为代表的欧美学界推荐索拉非尼作为这部分患者的标准治疗方式, 但包括我国在内的亚洲国家, 外科手术、肝动脉栓塞化疗、放疗以及联合多种治疗手段的综合治疗也获得了相当满意的疗效。

正如《肝癌多学科综合治疗团队建立——广东专家共识 (1)》中提出的, 肝癌的治疗极其复杂^[12]。尤其对于合并 PVTT 患者, 在治疗中需要考虑的相关因素更为复杂, 个体化治疗显得尤为重要。

广东省抗癌协会肝癌专业委员会和广东省医学会肝胆胰外科学分会从现有循证医学证据出发, 对目前已有的 PVTT 治疗手段以及肝癌治疗指南或规范中的相关内容进行综合分析, 提出肝癌合并 PVTT 多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 综合治疗的广东专家共识。

1 证据级别和推荐强度

本共识中的循证医学证据和推荐强度均采用美国预防医学工作组 (U. S. Preventive Services Task Force) 的分级方法。

1.1 证据级别

I 级证据: 来自至少一个设计良好的随机对照临床试验中获得的证据。

II-1 级证据: 来自设计良好的非随机对照试验中获得的证据。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.09.002

基金项目: 2012 年国家科技重大专项 (2012ZX10002016-021); 国家自然科学基金面上项目 (81172037/H1606); 广东省科技计划项目 (2012J4100078、2013B021800159); 广州市健康医疗协同创新重大专项 (2060404)

通信作者: 陈敏山, 510060 广州, 中山大学附属肿瘤医院肝胆科, Email: chenmsh@sysucc.org.cn; 霍枫, 510010 广州, 广州军区总医院肝胆外科、肝脏移植中心, Email: gzhufeng@163.com; 郭荣平, 510060 广州, 中山大学附属肿瘤医院肝胆科, Email: guorp@sysucc.org.cn

II-2 级证据:来自设计良好的队列研究或病例对照研究(最好是多中心研究)的证据。

II-3 级证据:来自多个带有或不带有干预的时间序列研究得出的证据。非对照试验中得出的差异极为明显的结果有时也可作为这一等级的证据。

III 级证据:来自临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见。

1.2 推荐强度

A 级推荐:良好的科学证据提示该医疗行为带来的获益实质性地压倒其潜在的风险。临床医师应当对适用的患者讨论该医疗行为。

B 级推荐:至少是尚可的证据提示该医疗行为带来的获益超过其潜在的风险。临床医师应对适用的患者讨论该医疗行为。

C 级推荐:至少是尚可的科学证据提示该医疗行为能提供益处,但获益与风险十分接近,无法进行一般性推荐。临床医师不需要提供此医疗行为,除非存在个体性考虑。

D 级推荐:至少是尚可的科学证据提示该医疗行为的潜在风险超过潜在获益。临床医师不应该向无症状的患者常规实施该医疗行为。

I 级推荐:该医疗行为缺少科学证据,或证据质量低下,或相互冲突,例如风险与获益无法衡量和评估。临床医师应当帮助患者理解该医疗行为存在的不确定性。

2 外科治疗

推荐 1:以 BCLC 指南为代表的欧美国家肝癌指南中,肝癌合并 PVTT 患者被认为不适宜行外科手术切除(II-2,B),对这部分患者的治疗推荐的标准方案为索拉非尼(I,A)。

推荐 2:美国国立综合癌症网络(NCCN)肝癌指南中,外科手术切除可以作为肝癌合并 PVTT 患者的治疗选择之一(II-1,B),部分患者可能从中获益;意大利肝脏研究协会提出的肝癌 MDT 诊断与治疗指南中,对于肝癌合并门静脉 II、III 级分支癌栓的患者,可以考虑行外科手术切除,但应由 MDT 仔细评估后决定(II-2,B)。

推荐 3:亚太肝脏病学会(APSAL)推荐对于所有可切除的肝癌患者施行外科手术切除治疗,只要门静脉主干通畅,即使是双侧门静脉受侵犯,仍在推荐切除之列(II-2,B)。

推荐 4:我国国家卫生和计划生育委员会医政司组织国内专家撰写的《原发性肝癌诊疗规范

(2011 年版)》中,以下情况,肝癌合并 PVTT 的患者可考虑行外科手术切除(II-2,B):

(1)同时满足以下 3 点,推荐行姑息性肝切除联合门静脉主干切开取 PVTT 术:①按原发性肝癌肝切除术适应证的标准判断,肿瘤可切除。②PVTT 充满门静脉主要分支和(或)主干,进一步发展,很快将危及患者生命。③估计 PVTT 形成时间较短,尚未发生机化。

(2)如行半肝切除术,可开放门静脉残端取 PVTT。

(3)如 PVTT 位于肝段以上的小门静脉分支内,可同时切除肝肿瘤和该段门静脉分支。

(4)如术中发现肿瘤不可切除,可在行门静脉主干切开取 PVTT 术后,行选择性 TACE 或门静脉插管化疗、冷冻或 RFA 等。

(5)合并下腔静脉癌栓时,可在全肝血流阻断下切除肝肿瘤同时切开腔静脉取癌栓。

BCLC 分期系统中,肝切除术仅推荐适用于单个病灶、肝功能良好的肝癌患者。对单个肝癌病灶直径 > 5 cm,扩张性生长,无浸润性生长,无肿瘤相关症状,并经充分影像学检查排除了大血管侵犯和肿瘤播散的患者应归为 BCLC A 期,如果技术上可行,患者可从外科手术切除中获益^[13]。这一观念也已被美国肝脏病学会(AASLD)和欧洲肝病学会(EASL)以及欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)的肝癌指南采纳^[9,14]。对于合并肉眼 PVTT(BCLC 分期为 C 期)的患者,未经治疗的情况下其中位生存时间约为 6 个月,1 年生存率约为 25%^[15]。因此,BCLC 分期系统认为这部分患者难以从肝切除术中生存受益,推荐的标准治疗方案为索拉非尼。

NCCN 肝癌指南中,对于肝癌合并 PVTT 的患者,部分选择性患者可能从外科手术切除中获益,外科手术切除可作为治疗选择之一^[16]。意大利肝脏研究协会肝癌 MDT 诊断与治疗指南中,对于肝癌合并门静脉 II、III 级分支癌栓的患者行肝切除术后 5 年生存率为 20%~30%^[17-18]。因此,从长期生存的角度评估,外科手术切除是合理的选择之一,但应由 MDT 仔细评估后决定。

在大多数东亚国家(如中国、韩国、日本等),外科手术切除仍是部分肝癌合并 PVTT 患者的重要治疗选择。APSAL 肝癌指南中引用的回顾性研究结果表明:对于肝癌合并肝内门静脉或肝静脉癌栓的患者,行外科手术切除后 1、3、5 年生存率分别为 45%、17% 和 10%,优于未行外科手术切除的患者^[19]。因

此, APSAL 推荐对于所有可切除的肝癌患者施行外科手术切除治疗, 只要门静脉主干通畅, 即使是双侧门静脉受侵犯, 仍在推荐切除之列^[10]。Yau 等^[20]回顾性研究 3 856 例肝癌患者的临床资料而建立的中国香港肝癌(Hong Kong Liver Cancer, HKLC)分期系统中, 62 例合并 PVTT 的肝癌患者行根治性治疗与索拉非尼治疗比较, 前者能明显提高患者的 5 年生存率, 提示即使是肝癌合并 PVTT 的患者, 更为积极的治疗手段有望使患者获得更好的生存预后。

部分肝癌合并 PVTT 的患者, 行外科手术切除后仍能获得相对理想的长期生存。Chen 等^[18]的研究结果显示: 438 例肝癌合并 PVTT 的患者, PVTT 局限于门静脉 I 级分支者, 手术疗效优于已侵犯门静脉主干患者。Peng 等^[21]的研究结果显示: 以外科手术切除为初始治疗的 201 例肝癌合并 PVTT 患者, 与 402 例以 TACE 为初始治疗的患者比较, 前者生存时间较长, 这提示对于 PVTT 分级 I 型和 II 型患者, 行外科手术切除比 TACE 更能延长患者的生存时间。肝癌合并 PVTT 的患者行外科手术切除中应特别注意防止医源性肿瘤播散, 如果技术可行, 应阻断门静脉主干和对侧门静脉分支, 取 PVTT 后开放门静脉血流冲洗断端等。

3 血管介入治疗

推荐 5: NCCN 肝癌指南中, 对于肝癌合并 PVTT 的患者, 主要 PVTT 形成或肝功能 Child 分级为 C 级是 TACE 的禁忌证, 所有肿瘤都可受到栓塞(化疗栓塞、单纯栓塞、放射栓塞)影响, 除非可进行超选择注射, 化疗栓塞和单纯栓塞的相对禁忌证是患者 TBil > 3 mg/dL (II-1, B)。

推荐 6: 与 BCLC、AASLD、EASL 等欧美国家肝癌指南类似, APSAL 肝癌指南推荐对于无法行外科手术切除, 巨大和(或)多结节的肝癌, 无血管侵犯或肝外转移者, TACE 可作为一线治疗方案(II-1, B), 门静脉主要分支的 PVTT 被认为是 TACE 治疗的禁忌证。

推荐 7: 我国《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》中, 门静脉主干未完全阻塞, 或虽完全阻塞但肝动脉与门静脉间代偿性侧支血管形成者, 仍可行 TACE, 而门静脉主干完全被癌栓阻塞, 且侧支血管形成少则被认为是 TACE 的禁忌证(II-2, B)。

推荐 8: 肝癌合并 PVTT 的患者对钇-90 微球经肝动脉放射栓塞(transcatheter arterial radiation embolization, TARE)耐受性良好, 其疗效与 TACE

相当, TARE 治疗不良反应发生率更低(II-1, B)。

推荐 9: TACE 联合索拉非尼治疗可改善肝癌合并 PVTT 患者的总体生存时间、疾病进展时间和客观缓解率(II-2, B), TACE 联合索拉非尼能否成为这部分患者的标准治疗方案, 尚需更大样本量的前瞻性临床随机对照研究证实。

对于初始不可切除的进展期肝癌患者, TACE 是首选的治疗手段, 其局部缓解率为 15% ~ 55%。2002 年的 2 项临床随机对照研究结果证实了对于不可切除的肝癌, TACE 可明显延长患者生存时间^[22-23]。随后的 Meta 分析结果进一步证实了 TACE 可延长中期肝癌患者的生存时间, 并使之成为此类患者的标准治疗方案^[24]。但对于肝癌合并 PVTT 的患者, SHARP 和 ORIENTAL 2 项随机对照研究结果表明: 索拉非尼可明显延长此类患者的生存时间^[25-26]。因此, BCLC 指南推荐这部分患者行索拉非尼治疗而不是 TACE, 且被 AASLD 和 EASL-EORTC 等肝癌指南采纳^[9, 14]。

NCCN 肝癌指南认为: 肿瘤都可进行供血动脉的栓塞治疗(化疗栓塞、单纯栓塞、放射栓塞), 前提条件是动脉单独为肿瘤供血, 不会产生异位栓塞。除非可进行超选择注射, 化疗栓塞和单纯栓塞的相对禁忌证是患者 TBil > 3 mg/dL, 而主要门静脉癌栓形成或肝功能 Child 分级为 C 级是 TACE 的禁忌证^[16]。

与 BCLC、AASLD、EASL 等欧美国家肝癌指南类似, APSAL 推荐对于无法行外科手术切除, 巨大和(或)多结节的肝癌, 无血管侵犯或肝外转移者, TACE 可作为一线治疗方案^[10]。门静脉主要分支的 PVTT 被认为是 TACE 的主要禁忌证, 其他禁忌证还包括肝功能受损、胆道梗阻、既往胆道手术史等。

PVTT 被认为是 TACE 的禁忌证, 主要原因是在门静脉已被 PVTT 阻塞的情况下, 对肝动脉的栓塞可能引起肝段缺血坏死, 进而导致严重的肝衰竭^[9, 11]; 但对于部分肝功能良好, 阻塞的门静脉已建立侧支循环的患者, 对 TACE 有良好的耐受性。Luo 等^[27]的前瞻性非随机对照研究结果表明: 84 例行 TACE 治疗的肝癌合并 PVTT 患者和 80 例行保守治疗的肝癌患者 1、2 年生存率分别为 30.9%、9.2% 和 3.8%、0。Xue 等^[28]的 1 篇纳入了 8 项对照研究, 共 1 601 例肝癌患者的 Meta 分析结果显示: TACE 组患者的 6 个月、1 年生存率均优于保守治疗组患者。即使在肝癌合并门静脉主干 PVTT 患者中, TACE 都是相对安全的, 因为 TACE 引起的致命性并发症发生率较低; 而行保守治疗的患者, 由于肿瘤迅速进展

导致的门静脉压力快速增高,更容易发生上消化道出血。

TARE 是利用钇-90 微球经肿瘤供血动脉注入后,钇-90 微球发射高能量的 β 射线产生抗肿瘤效应。对于肝癌合并 PVTT 的患者,TARE 显示了较好的有效性和安全性,患者行 TARE 治疗后,其中位生存时间约为 10 个月^[29-30]。Salem 等^[29]的前瞻性研究结果显示:肝功能为 Child A 级,PVTT 局限于门静脉分支及以上者,行 TARE 治疗后中位生存时间为 16.6 个月;PVTT 位于门静脉主干者为 7.4 个月;但肝功能为 Child B 级的患者,行 TARE 治疗后中位生存时间仅为 5.6 个月。安全性方面,TARE 对于肝癌合并 PVTT 的患者与无 PVTT 的肝癌患者相当^[30]。

目前,越来越多的研究关注 TACE 联合索拉非尼在肝癌合并 PVTT 患者中的疗效和安全性。Zhu 等^[31]的回顾性研究结果显示:91 例肝癌合并 PVTT 的患者,其中 46 例行 TACE 联合索拉非尼治疗,45 例行单独 TACE 治疗,PVTT 位于门静脉 I 级分支和 II 级或更小分支时,联合治疗患者中位生存时间均长于单独治疗患者。最近的 2 项 Meta 分析结果均显示:对于中期和(或)进展期肝癌患者,TACE 联合索拉非尼治疗较单独 TACE 治疗可改善患者的总体生存时间、疾病进展时间和客观缓解率^[32-33]。TACE 联合索拉非尼能否成为肝癌合并 PVTT 患者的标准治疗方案,尚需更大样本量的前瞻性临床随机对照研究证实。

4 消融治疗

推荐 10:无水酒精注射治疗(percutaneous ethanol injection therapy, PEI)、RFA 可能成为 PVTT 的治疗选择之一,目前的研究仅局限于个案报道,尚需进一步研究结果证实(II-3,C)。

推荐 11:TACE 联合 RFA 治疗肝癌合并 PVTT 疗效确切,安全可控,可作为治疗选择之一(II-1,B)。

消融治疗包括 PEI、RFA、微波消融、冷冻消融等多种局部消融治疗手段。Livraghi 等^[34]于 1990 年首次报道 PEI 成功治疗 4 例原发性肝癌合并肝段内 PVTT,未发现手术相关并发症,4 例患者 PVTT 均得到良好控制。Giorgio 等^[35]报道了 13 例成功应用 RFA 治疗肝癌合并门静脉主干及分支癌栓患者,均无严重不良反应,有 3 例患者出现轻中度腹腔积液及转氨酶升高;随访结果显示 PVTT 完全灭活率为 77%,中位生存时间达 28.3 个月。因此,RFA 是一种安全有效的肝癌合并 PVTT 治疗手段。

Mizandari 等^[36]报道了 6 例肝癌合并 PVTT 的患者,经皮穿刺进入门静脉 III 级分支,再进入门静脉主干后导入新型腔内消融电极,行 RFA 治疗,未发生出血、门静脉穿孔、术后感染等并发症,术后影像学复查可见门静脉部分再通,显示腔内消融是治疗肝癌合并 PVTT 的可行手段。

由于晚期肝癌合并 PVTT 常在肝内有多发病灶,TACE 能显著控制肝内病灶进展。此外,消融治疗对于肝癌合并 PVTT 具有良好的局部控制率。因此,基于 TACE 治疗的基础上,联合消融治疗,增加局部控制率具有理论可行性。Yamamoto 等^[37]报道应用 TACE 联合 PEI 治疗晚期肝癌合并 PVTT,中位生存时间达 14 个月,显著长于单独行 TACE 治疗患者。赵明等^[38]前瞻性研究 50 例肝癌合并门静脉左、右支 PVTT 患者,按照 1:1 的比例随机行 TACE 联合 RFA 及单独 TACE 治疗,随访结果显示:两者中位生存时间分别为 22 个月和 7 个月,联合治疗显著优于单独治疗。Zheng 等^[39]回顾性研究了 164 例行 TACE 联合 RFA 的肝癌合并 PVTT 患者,中位生存时间达 29.5 个月。目前,一些 TACE 联合 RFA 对比单独行 TACE 治疗肝癌合并 PVTT 的随机对照临床研究正在开展中。

5 放疗

推荐 12:对于肝功能 Child A 级的原发性肝癌合并 PVTT 和(或)下腔静脉癌栓(inferior vena cava tumor thrombus, IVCTT)患者,放疗是有效的局部治疗手段之一,可延长患者的总体生存时间;可选择的放疗技术主要包括三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)、调强适形放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)、体部立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)等(II-1,B)。

推荐 13:对于肝功能 Child B 级的肝癌合并 PVTT 患者,行放疗需十分慎重;Child C 级患者为放疗禁忌证(II-1,B)。

推荐 14:放疗联合索拉非尼是否可以进一步提高肝癌合并 PVTT 的疗效,尚缺乏有力的循证医学证据支持,有待进一步研究结果证实(III,C)。

近年来,随着 3DCRT、IMRT、SBRT 等精确放疗技术的广泛应用,放疗在不能手术的肝癌综合治疗中的价值逐步得到肯定^[40]。多项回顾性研究结果已证实:放疗是 PVTT 和(或)IVCTT 的有效治疗手段,其中以 3DCRT 的应用最为广泛,有效率为 25.2%~

62.3%, 1 年生存率为 25.0%~57.6%^[41-43]。

与常规分割 3DCRT 比较,SBRT 的分次剂量高(5~20 Gy),分割次数少(1~6 次),靶区边缘的剂量跌落梯度更陡,因此具有更强的生物学效应,同时可以更好地保护正常器官。近年 SBRT 在治疗肝癌的应用中日趋广泛,但关于 SBRT 治疗肝癌合并 PVTT 的报道较少。Kim 等^[44]应用断层旋转 IMRT 治疗了 35 例肝癌合并 PVTT 患者,剂量为 45~60 Gy,分割次数为 10 次,有效率为 42.9%,患者中位生存时间为 12.9 个月,1 年生存率为 51.4%。Xi 等^[45]应用 SBRT 治疗 41 例肝癌合并 PVTT 患者,1 年生存率为 50.3%。然而,SBRT 疗效是否优于 3DCRT 尚需进一步临床研究证实。

多数研究的入组对象均为肝功能 Child A 级的肝癌患者;Child B 级的患者放疗耐受性较差,放射性肝病(radiation-induced liver disease, RILD)的发生率显著增高,放疗的施行需十分慎重;肝功能 Child C 级是放疗禁忌证。RILD 是肝癌放疗的严重并发症,既往报道中 RILD 的发生率为 0~10.0%,RILD 尚无特效的治疗方法,主要采用对症处理;一旦出现,预后很差^[46]。

尽管放疗是肝癌合并 PVTT 和(或)IVCTT 的有效治疗手段,但治疗失败的主要原因仍为肿瘤肝内播散和远处转移^[41-45]。理论上,放疗与索拉非尼联合治疗肝癌合并 PVTT 有可能降低肿瘤肝内播散、肝外转移的几率,给患者带来更大的生存获益。但是,目前国际上关于放疗和索拉非尼联合应用的临床报道仅局限于回顾性分析和 I、II 期临床研究的初步结果,循证医学证据级别不足^[47-48]。

6 系统性治疗

推荐 15:索拉非尼是目前各肝癌指南推荐的肝癌合并 PVTT 患者的标准系统性治疗方案,对肝功能 Child A 级或 B 级,美国东部肿瘤协作组体力状态(eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS)评分为 0~2 分,无明显腹腔积液、消化道出血风险的患者推荐使用(I, A);对于肝内病灶较局限的患者,TACE 联合索拉非尼等局部治疗手段可明显改善患者生存(I, B)。

推荐 16:对于不适合行索拉非尼治疗,且肝功能 Child A 级或 B 级,ECOG PS 评分为 0~2 分,无明显腹腔积液、消化道出血风险的肝癌合并 PVTT 患者可选择含奥沙利铂、5-氟尿嘧啶等全身化疗(II-1, B)。

推荐 17:肝动脉灌注化疗(transarterial chemo-

therapy infusion, TAI)联合 IFN- α 可延长部分肝癌合并 PVTT 患者的生存时间,但不良反应较大,可根据情况选择使用(II-1, B)。

索拉非尼是目前国际及国内肝癌指南中推荐的晚期肝癌患者的标准治疗方案,也是目前最常应用于肝癌合并 PVTT 的系统性治疗方法^[9,14]。尽管有索拉非尼单药治疗肝癌合并 PVTT 患者完全缓解的个案报道,但其总体疗效仍有限^[49-50]。

5-氟尿嘧啶、顺铂联合 IFN- α 是较早被证实可延长部分肝癌合并 PVTT 患者生存时间的系统性治疗方案^[51-52]。近年来,奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶和(或)Leucovorin(FOLFOX4)方案被证实可延长晚期肝癌患者生存时间^[53]。但系统性化疗及 IFN 治疗因不良反应较大,患者耐受性较差,难以在肝癌合并 PVTT 患者中得到广泛应用。

除了索拉非尼,各国学者还对包括 Brivanib、Linifanib 在内的多种分子靶向药物及吉西他滨等化疗药物在肝癌合并 PVTT 患者中的应用进行了探索^[54-56]。但对肝癌合并 PVTT 患者的系统性治疗尚无突破性进展。

目前,还有大量的临床研究正在开展,索拉非尼与其他治疗手段,包括 TACE、放疗、全身化疗等的联合使用及其模式,对于肝癌合并 PVTT 患者的疗效有望获得更多循证医学证据支持。

7 支持与对症治疗

推荐 18:对于肝功能 Child C 级,合并大量腹腔积液或消化道出血、肝性脑病表现的患者,建议仅行最佳支持治疗(I, A)。

推荐 19:肝衰竭建议采用内科保守治疗(III, C),不建议行人工肝、肝移植等治疗(I, A)。

肝癌合并 PVTT 的并发症多为门静脉高压所致,常见的有上消化道出血、腹腔积液、脾功能亢进、肝肾综合征、肝衰竭等,其治疗方法可参考门静脉高压症相关并发症的处理^[57]。

对于肝衰竭患者,建议采用内科保守治疗,因肿瘤为晚期,采用人工肝、肝移植等治疗对患者生存时间和生命质量无明显改善^[58]。

8 总结及 MDT 综合治疗流程推荐

肝癌合并 PVTT 的治疗目前尚存在较大争议,新的循证医学证据还在不断出现和补充,但以下几点原则在临床实践中应引起重视:(1)MDT 是肝癌治疗的必然趋势,通过积极有效的综合治疗,肝癌合

并 PVTT 患者仍有望获得相对满意的预后。(2) 目前在肝癌合并 PVTT 难以获得根治的条件下, 应将延长患者总体生存时间作为疗效评价最重要的指标, 在带瘤生存的同时, 努力提高患者生命质量, 预防并及时处理各种并发症。(3) PVTT 的治疗措施应与患者肝癌的全身治疗相适应, 协调好针对 PVTT 的局部治疗和全身治疗的辩证关系, 有效的局部治疗可为全身治疗创造条件, 而重视全身治疗不等于忽视局部治疗。

肿瘤的 MDT 综合治疗模式日益成为趋势, 肝癌的 MDT 一般包括外科、肝病科、肿瘤科、放疗科、影像科、介入科、病理科医师及护士等。MDT 在考虑肝癌合并 PVTT 患者的治疗方案过程中, 需综合评价的因素包括: 患者的原发肿瘤、临床分期、PVTT 的部位及范围、肝功能分级、ECOG PS 评分、其他基础疾病, 从而制订出符合患者实际病情的个体化综合治疗方案。流程推荐见图 1。根据肿瘤和 PVTT 的不同情况推荐初始的治疗方案见表 1。需要强调的是本共识推荐为初始治疗方案, 任何单一的手段都不能视为唯一的治疗选择, 如行外科手术切除后, 应及时联合其他有效治疗手段; 此外, 在治疗过程中, 还应不断观察治疗反应和疾病进展, 及时预防可能发生的不良反应。

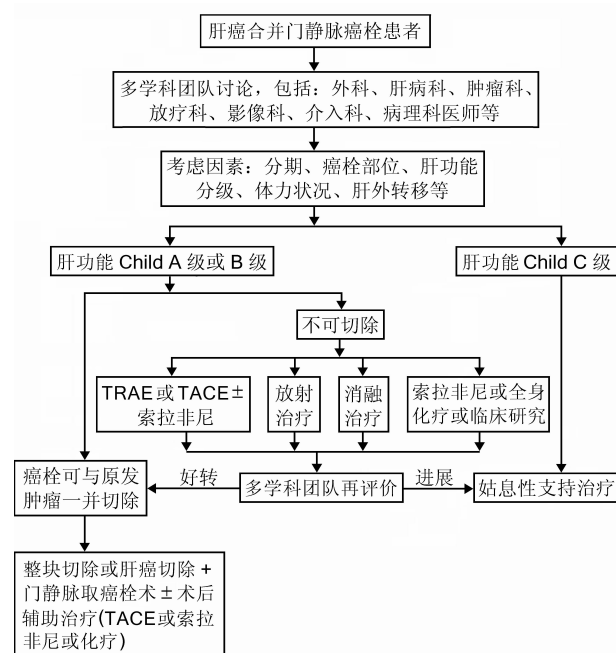


图 1 肝癌合并门静脉癌栓多学科团队综合治疗流程推荐

由于我国肝癌的临床诊断与治疗在病因、临床表现、肿瘤生物学行为、医疗体制等方面与欧美国家存在明显差异。因此, 对于欧美国家肝癌指南中

PVTT 的治疗不能盲目照搬, 而应努力探索适合我国国情及肝癌临床诊断与治疗现状的规范化和个体化方案; 设计并开展针对 PVTT 治疗的临床随机对照研究, 为进一步提高这部分患者的治疗水平, 提供高级别的循证医学证据。

表 1 肝癌合并门静脉癌栓初始治疗方案推荐

肿瘤数目	癌栓类型			
	I 型	II 型	III 型	IV 型
单发	手术切除 ^a	手术切除 ^a	TACE 或手术切除 ^a	系统治疗或 TACE ± 放疗 ^c
2~3 个	手术切除 ^b 或 TACE	手术切除 ^b 或 TACE	系统治疗或 TACE ± 放疗 ^c	系统治疗或 TACE ± 放疗 ^c
>3 个	TACE ± 系统治疗	TACE ± 系统治疗	系统治疗或 TACE ± 放疗 ^c	系统治疗或 TACE ± 放疗 ^c

注: 均为肝功能 Child A 级和部分 B 级; 针对门静脉癌栓的治疗: 消融治疗、放疗; 系统治疗: 索拉非尼、全身化疗、抗病毒治疗; 门静脉癌栓 I 型: 累及门静脉肝段或以上分支, II 型: 累及门静脉左、右支, III 型: 累及门静脉主干, IV 型: 累及肠系膜上静脉; ^a肿瘤与门静脉癌栓可整块切除; ^b病灶局限于一叶或半肝; ^c行 TACE 和放疗应视具体情况选择, 如门静脉入肝血流完全闭塞, 无侧支循环建立, 门静脉高压严重者优先视为禁忌证; ±: 根据实际情况联合或不联合

《肝细胞肝癌合并门静脉癌栓多学科团队综合治疗广东专家共识 (2015 版)》编委会成员名单

组长: 陈敏山 霍枫

成员 (按姓氏汉语拼音排序):

陈 德 陈敏山 陈焕伟 陈亚进 崔书钟
郭荣平 简志祥 霍 枫 黄金华 梁力建
陆骊工 彭宝岗 王在国 王小忠 甄作均
周 杰

执笔: 郭荣平 韦 玮 徐 立 张耀军 赵 明
习 勉

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10.
- [3] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8): 448-458.
- [4] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 肝癌门静脉癌栓分型的影像学意义[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(4): 200-201.
- [5] Shi J, Lai EC, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(8): 2073-2080.
- [6] Li SH, Wei W, Guo RP, et al. Long-term outcomes after curative resection for patients with macroscopically solitary hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion and an analysis of prognostic factors[J]. Med Oncol, 2013, 30(4): 696.

- [7] Li SH, Guo ZX, Xiao CZ, et al. Risk factors for early and late intrahepatic recurrence in patients with single hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion after curative resection [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8):4759-4763.
- [8] Lau WY, Lai EC, Yu SC. Management of portal vein tumor thrombus//Lau WY, Eds. *Hepatocellular Carcinoma*[M]. Singapore: World Scientific Publishing, 2008;739-760.
- [9] Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):1020-1022.
- [10] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(2):439-474.
- [11] Jelic S, Sotiropoulos GC; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v59-64.
- [12] 广东省抗癌协会肝癌专业委员会, 中山大学肿瘤防治中心肝胆科. 肝癌多学科综合治疗团队建立——广东专家共识(1) [J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(8):732-734.
- [13] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification [J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3):329-338.
- [14] European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4):908-943.
- [15] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4):1274-1283.
- [16] Benson AB3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(4):350-391.
- [17] Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(6):909-922.
- [18] Chen XP, Qiu FZ, Wu ZD, et al. Effects of location and extension of portal vein tumor thrombus on long-term outcomes of surgical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(7):940-946.
- [19] Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study[J]. *Surgery*, 2005, 137(4):403-410.
- [20] Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7):1691-1700.
- [21] Peng ZW, Guo RP, Zhang YJ, et al. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Cancer*, 2012, 118(19):4725-4736.
- [22] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319):1734-1739.
- [23] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2002, 35(5):1164-1171.
- [24] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37(2):429-442.
- [25] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [26] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25-34.
- [27] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(2):413-420.
- [28] Xue TC, Xie XY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:60.
- [29] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1):52-64.
- [30] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1):71-81.
- [31] Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib--a retrospective controlled study[J]. *Radiology*, 2014, 272(1):284-293.
- [32] Yang M, Yuan JQ, Bai M, et al. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(10):6575-6582.
- [33] Zhang L, Hu P, Chen X, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100305.
- [34] Livraghi T, Grigioni W, Mazziotti A, et al. Percutaneous alcohol injection of portal thrombosis in hepatocellular carcinoma: a new possible treatment[J]. *Tumori*, 1990, 76(4):394-397.
- [35] Giorgio A, Di Sarno A, de Stefano G, et al. Hepatocellular carcinoma with cirrhosis: are patients with neoplastic main portal vein invasion eligible for percutaneous radiofrequency ablation of both the nodule and the portal venous tumor thrombus? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(4):948-954.
- [36] Mizandari M, Ao G, Zhang Y, et al. Novel percutaneous radiofrequency ablation of portal vein tumor thrombus: safety and feasibility[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1):245-248.
- [37] Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, et al. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Oncol*, 1997, 24(2 Suppl 6):S650-655.
- [38] 赵明, 王健鹏, 李旺, 等. TACE 联合射频消融与单独 TACE 治疗肝细胞癌的单支门静脉癌栓的安全性及疗效与预后因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(17):1167-1172.
- [39] Zheng JS, Long J, Sun B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation can improve survival of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: extending the indication for ablation? [J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(6):e253-263.
- [40] Klein J, Dawson LA. Hepatocellular carcinoma radiation therapy: review of evidence and future opportunities[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(1):22-32.
- [41] Yoon SM, Lim YS, Won HJ, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5):2004-2011.
- [42] Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2):432-443.

- [43] Koo JE, Kim JH, Lim YS, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(1):180-187.
- [44] Kim JY, Yoo EJ, Jang JW, et al. Hypofractionated radiotherapy using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. Radiat Oncol, 2013, 8:15.
- [45] Xi M, Zhang L, Zhao L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis [J]. PLoS One, 2013, 8(5):e63864.
- [46] Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma [J]. Radiother Oncol, 2014, 111(3):412-417.
- [47] Dawson LA, Brade A, Cho C, et al. Phase I study of Sorafenib and SBRT for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(Suppl 3):S10-S11.
- [48] Chen SW, Lin LC, Kuo YC, et al. Phase 2 study of combined sorafenib and radiation therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(5):1041-1047.
- [49] Kee KM, Hung CH, Wang JH, et al. Serial changes of clinical parameters in a patient with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis achieving complete response after treatment with sorafenib [J]. Oncol Targets Ther, 2014, 7:829-834.
- [50] Kermiche-Rahali S, Di Fiore A, Drieux F, et al. Complete pathological regression of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis treated with sorafenib [J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(1):171.
- [51] Cheng AL, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(10):1452-1465.
- [52] Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis [J]. Oncology, 2002, 62 Suppl 1:69-73.
- [53] Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the EACH study [J]. Oncologist, 2014, 19(11):1169-1178.
- [54] Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28):3509-3516.
- [55] Zaanan A, Williet N, Hebbar M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study [J]. J Hepatol, 2013, 58(1):81-88.
- [56] Cainan C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(2):172-179.
- [57] de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension [J]. J Hepatol, 2010, 53(4):762-768.
- [58] Ramos AP, Reigada CP, Ataíde EC, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: long term [J]. Transplant Proc, 2010, 42(2):498-501.

(收稿日期:2015-07-13)

(本文编辑:王雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表版本。

2. 尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的 8 周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。

3. 二次发表的论文宜面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表版本中的数据 and 解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。

5. 在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2015,54(1):18-21”,英文为“This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2015, 54(1):18-21”。

6. 必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。

7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。

8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。

9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的 6 个月之后收录。

10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。

中华医学会杂志社

2015 年 3 月