

中国原发性肝癌治疗指南解读

刘会春

【关键词】 肝癌; 治疗

【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2013)01-0012-03

我国原发性肝癌的发病率和病死率均占全球的 50% 以上, 且有其自身特点。治疗方法众多, 缺少统一规范。为此, 我国卫生部医政司组织多学科专家进行深入研讨, 修订了《原发性肝癌诊疗规范》, 已正式公布, 期望能积极推动我国原发性肝癌(主要指肝细胞癌, HCC) 的规范化治疗。

1 手术治疗: 包括肝切除和肝移植术

1.1 肝切除术的基本原则

本指南强调遵循最大限度完整切除肿瘤、使切缘无残留肿瘤的彻底性和最大限度保留正常肝组织、降低手术死亡率及并发症的安全性的原则。

早期 HCC(单发病灶、直径 < 5 cm、无肝内转移和大血管侵犯) 肝切除疗效明显, 近 10 年来手术切除的 5 年存活率显著提高, 近 80%^[1]。因此, 代偿良好的早期 HCC 首选肝切除。

中晚期 HCC 多为直径 > 10cm 的单发肿瘤、多发肿瘤、伴门静脉或肝静脉癌栓或胆管癌栓, 仅小部分适于手术。术前的选择和评估、手术细节的改进及术后复发转移的防治等是提高疗效的关键。术前常采用 Child-Pugh 分级和 ICG 清除试验等综合评价肝功能, 采用 CT 和/或 MRI 计算余肝体积。

1.2 肝切除术方法分类

包括根治性和姑息性切除。本指南根据手术完善程度将根治切除标准分为 3 级: I 级标准是指完整切除肉眼所见肿瘤, 切缘无残癌。II 级标准需在 I 级基础上增加 4 项条件: ①肿瘤数目 ≤ 2 个; ②无门脉主干及一级分支、总肝管及一级分支、肝静脉主干及下腔静脉癌栓; ③无肝门淋巴结转移; ④无肝外转移。III 级标准是在 II 级基础上增加术后随访结果的阴性条件, 即术前 AFP 增高者, 术后 2 月内 AFP 应降至正常和影像检查未见肿瘤残存。

1.3 肝切除术的适应证

【作者单位】蚌埠医学院第一附属医院, 蚌埠 233004

1.3.1 患者的基本条件

全身状况可耐受、肝脏病灶能切除、预留肝脏可代偿。具体包括: 一般情况良好, 无明显心、肺、肾等重要脏器器质性病变; 肝功能 Child-Pugh A 级, 或经短期治疗后达 A 级; 肝储备功能(如 ICG-R15) 基本正常; 无不可切除的肝外转移灶。

1.3.2 根治性肝切除的局部病变, 必须满足

①单发肝癌, 表面较光滑, 界限较清楚或有假包膜, 受累肝组织 < 30%; 或虽 > 30%, 但无瘤侧肝脏代偿增大达标准肝体积的 50% 以上; ②多发肿瘤, 结节 < 3 个, 且局限于一段或一叶内。

1.3.3 腹腔镜肝切除术

主要用于孤立癌灶, < 5cm, 位于 2~6 肝段; 有创伤小、失血少和手术死亡率低的优点^[2]。

1.3.4 姑息性肝切除术的局部病变, 必须符合

①3~5 个肿瘤, 超越半肝范围者, 行多处局限性切除; ②肿瘤局限于相邻 2~3 个肝段或半肝内, 无瘤肝组织代偿增大达标准肝体积的 50% 以上; ③肝中央区(中叶或 IV、V、VIII 段) 肝癌, 无瘤肝组织代偿增大达标准肝体积的 50% 以上; ④肝门部有淋巴结转移者, 能同时行淋巴结清扫或术后治疗; ⑤周围脏器受侵犯者一并切除。

1.3.5 姑息性肝切除还涉及肝癌合并门静脉癌栓和(或)腔静脉癌栓、胆管癌栓、肝硬化门脉高压及难切性肝癌的切除。

伴门静脉癌栓者, 若肿瘤局限于半肝且预期术中癌栓可取净, 可切除肿瘤并经门静脉取栓, 术后再行肝动脉化疗栓塞(TACE)及门静脉化疗。伴腔静脉癌栓可在全肝血流阻断下切开腔静脉取栓, 并切除肿瘤。合并胆管癌栓可致明显黄疸。如能切除肿瘤并取净癌栓, 可很快解除黄疸, 故非手术禁忌。HCC 合并肝硬化门脉高压者, 若肝癌可切除, 有明显脾大、脾亢可同时切除脾脏; 有明显食道胃底静脉曲张, 尤曾有曲张静脉破裂大出血者, 可同时作贲门

周围血管离断;有严重胃黏膜病变者,可作脾肾分流或其他选择性门腔分流术。若肝癌不可切除,有明显脾大、脾亢,无明显食道胃底静脉曲张者,在切脾术中作选择性肝动脉栓塞化疗、冷冻或射频等;有明显食道胃底静脉曲张,尤曾有曲张静脉破裂大出血,无严重胃黏膜病变,可作脾切除或脾动脉结扎加冠状静脉缝扎;肝癌可术中射频或冷冻,不宜作肝动脉插管栓塞化疗。

1.4 手术禁忌证

①心肺功能差或合并其他重要器官系统严重疾病,不能耐受手术者;②肝硬化严重,肝功能 Child-Pugh C 级;③已有肝外转移。

1.5 肝移植术

主要用于小肝癌合并严重肝硬化者。但静脉癌栓、肝内播散或肝外器官转移者应为禁忌。

国内对 HCC 肝移植的适应证在国际公认的 Milan 标准和 UCSF 标准基础上进一步扩大指征,提出多个选择标准,尚待在循证医学基础上取得共识。由于肝源短缺等因素,本指南暂不推荐在肝功能良好、能耐受肝切除的患者行肝移植术。

2 局部消融治疗

影像引导定位,用物理或化学方法直接杀灭肿瘤。主要包括射频、微波、冷冻、高功率超声聚焦消融及无水乙醇注射治疗。影像引导技术包括 US、CT 和 MRI。治疗途径有经皮、经腹腔镜和经开腹手术。

2.1 适应证

单发肿瘤,最大径 ≤ 5 cm;或肿瘤 ≤ 3 个,且最大径 ≤ 3 cm。无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移。肝功能 Child-Pugh A 或 B 级,或经治疗达此标准。对不能切除的直径 > 5 cm 的单发肿瘤,或最大径 > 3 cm 的多发肿瘤,消融作为姑息性综合治疗的一部分,可提高疗效^[3],但需严格掌握。

2.2 禁忌证

①肿瘤巨大或弥漫型肝癌;②门脉主干至二级分支癌栓或肝静脉癌栓、邻近器官侵犯或远处转移;③肿瘤位于肝脏脏面,其中 $1/3$ 以上外裸;④肝功能 Child-Pugh C 级,经护肝治疗无法改善;⑤治疗前1月内有食管胃底静脉曲张破裂出血;⑥不可纠正的凝血功能障碍和明显的血象异常,有明显出血倾向;⑦顽固性大量腹水,恶液质;⑧合并活动性感染,尤其是胆管系统炎症等;⑨肝肾、心肺和脑等重要脏器功能衰竭;⑩意识障碍或不能配合治疗者。

第一肝门区肿瘤为相对禁忌;肿瘤紧贴胆囊、胃肠、膈肌或突出于肝包膜为经皮穿刺路径的相对禁忌;伴有肝外转移的肝内病灶不是绝对禁忌,有时仍可用以控制局部病灶。

2.3 疗效评估

在消融后1个月左右复查肝脏三期 CT/MRI 扫描或超声造影。疗效可分为:①完全消融(CR):经肝脏三期扫描或超声造影,肿瘤区域为低密度(超声为高回声),动脉期未见强化;②不完全消融(ICR):经肝脏三期扫描或超声造影,病灶局部动脉期有强化,提示肿瘤残留,可再次消融。若2次消融后仍有肿瘤残留,视为消融治疗失败,应改用其他疗法。

2.4 消融与手术的选择

能耐受解剖性肝切除者,当首选肝切除。对同时满足局部手术和消融指征的 ≤ 5 cm 肝癌,射频与手术的效果相近,但有条件仍首选手术,消融可作为另一选择。对2~3个癌灶位于不同区域、肝功能差不能手术者,包括 Child-Pugh B 级或经治疗后达 B 级者,可选消融。位于深部或中央型 ≤ 3 cm 的肝癌,优先选择消融。各消融方法中,射频的优势似乎较明显^[4]。

3 肝动脉介入治疗

按治疗操作的不同,常分为肝动脉灌注化疗(TAI)、肝动脉栓塞(TAE)和肝动脉栓塞化疗(TACE)。

主要适应证有:(1)不能切除的中晚期 HCC,无肝肾功能严重障碍,包括:①巨块型肝癌:肿瘤占全肝比例 $< 70\%$;②多发结节型肝癌;③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;④外科手术失败或术后复发;⑤肝功能 Child-Pugh A 或 B 级,ECOG 评分 $0 \sim 2$ 分;⑥肝癌破裂出血及肝动脉-门静脉分流造成门静脉高压出血。(2)肝切除术前应用,可使肿瘤缩小,利于二期切除,并明确病灶数目;(3)小肝癌,但不宜或不愿接受手术及局部消融者;(4)控制局部疼痛、出血以及栓堵动静脉瘘;(5)肝癌切除术后,预防复发。

以下情况应为禁忌:肝功能 Child-Pugh C 级;凝血功能严重减退,且无法纠正;门静脉主干完全被癌栓栓塞,且侧支血管形成少;合并活动性感染且不能同时治疗;远处广泛转移,估计生存期 < 3 个月者;恶液质或多器官功能衰竭者;肿瘤占全肝比例 $\geq 70\%$ 的癌灶,若肝功能基本正常,可用少量碘油分次

栓塞; 白细胞 $< 3.0 \times 10^9 / L$ (非绝对禁忌, 如脾亢者与化疗性白细胞减少有所不同), 血小板 $< 60 \times 10^9 / L$ 。

可手术切除的肝癌, 原则上术前不主张行 TACE; HCC 经多次 TACE 后, 如肿瘤明显缩小, 应争取及时手术切除。对疑为非根治性切除者, 术后预防性 TACE 可进一步清除肝内可能残存的肿瘤。

4 系统治疗(全身治疗)

主要适用于: 有肝外转移者; 局部病变不适合手术、射频或微波消融和 TACE, 或局部治疗失败者; 弥漫型肝癌; 合并门静脉主干和/或下腔静脉癌栓者。

4.1 分子靶向药物治疗

在控制肿瘤增殖、预防和延缓复发转移及提高生活质量等方面有独特的优势^[5]。

索拉非尼是口服的多靶点、多激酶抑制剂。国际多中心 III 期临床研究证明, 索拉非尼能延缓 HCC 的进展, 明显延长晚期患者生存期, 且安全性较好。已相继获得欧洲 EMEA、美国 FDA 和我国 SFDA 批准, 用于治疗不能手术切除和远处转移的 HCC。要求肝功能 Child-Pugh A 或较好的 B 级。肝功能良好、分期较早、及早用药者的获益更大。与肝动脉介入或系统化疗联合应用, 可使患者更多获益。

4.2 系统化疗

不推荐传统化疗。国内多中心研究表明, 亚砷酸注射液治疗中晚期 HCC 具有一定的姑息性作用, 已获 SFDA 批准增加晚期肝癌的适应证。

国际多中心 III 期临床研究 (EACH 研究) 结果证明, 含奥沙利铂的联合化疗可为晚期 HCC 患者带来较好的客观疗效、控制病情和生存获益, 且安全性好。

4.3 中医治疗

有助减少放、化疗的毒性, 改善癌症相关症状和生活质量, 可能延长生存期。除辨证论治、服用汤药外, 我国药监部门已批准了若干种现代中药制剂, 包括消癌平、康莱特、华蟾素、榄香烯和得力生注射液

及其口服剂型等用于治疗肝癌, 具有一定的疗效和各自的特点。

4.4 其他治疗

生物治疗可改善生活质量, 有助提高抗肿瘤疗效, 降低术后复发率。适当应用胸腺肽 $\alpha 1$ 可增强机体免疫功能, 有辅助抗病毒和抗肿瘤作用; 而 HBV 相关 HCC 患者切除术后, 长期应用 α 干扰素及其长效制剂, 能有效延缓复发和降低复发率。有 HBV 和/或 HCV 背景者, 应监测病毒载量 (HBV DNA / HCV RNA) 及肝炎活动。若发现肝炎病毒复制活跃, 必须及时抗病毒治疗, 可选核苷类似物、 α 干扰素及其长效制剂和胸腺肽 $\alpha 1$ 等。

我国 HCC 多发生在慢性肝病或肝硬化的基础上, 高度恶性和复杂难治, 故特别强调多学科规范化综合治疗。依据患者的具体病情, 制定最佳的个体化方案, 各种疗法的合理、序贯应用, 将有助于提高总体疗效。对于临床疗效的评价, 必须依据循证医学的原则, 开展多中心随机对照研究, 实事求是的分析和总结, 提高 HCC 规范治疗的水平。

参考文献

- 1 Shindoh J, Hasegawa K, Inoue Y, Ishizawa T, Nagata R, et al. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2013, 15(1): 31-9.
- 2 Casaccia M, Andorno E, Di Domenico S, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma. Considerations on lesions in the posterolateral segments of the liver. *Ann Ital Chir* 2012, 83(6): 503-8.
- 3 单二波, 刘会春, 周磊, 等. RFA 联合 TACE 治疗中晚期肝癌的疗效观察. *肝胆外科杂志* 2012, 20(5): 362-366.
- 4 Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010, 52(3): 380-8.
- 5 Kudo M, Ueshima K, Arizumi T. Real-life clinical practice with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Dig Dis* 2012, 30(6): 609-16.

(本文编辑 耿小平)