

合并门静脉癌栓的不可切除 晚期原发性肝癌治疗进展

吴泓晓, 丁晓燕, 陈京龙 (首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤内科, 北京 100015)

摘要: 目前关于肝癌合并门静脉癌栓的最佳治疗方案仍存在争议, 欧美国家倡导巴塞罗那分期唯一推荐的方式即以Sorafenib为主的靶向治疗, 而亚太地区国家倡导以多种方式联合治疗为主。近年来, 随着其他靶向药物、免疫治疗和放射治疗的快速发展, 不同方式联合治疗已经成为一种趋势。然而尚无被广泛接受的治疗伴发癌栓的肝癌患者的标准方案。本文就肝癌合并门静脉癌栓的几种常见治疗方式及其不同联合方案进行简要阐述, 以期临床诊疗提供帮助。

关键词: 不可切除肝癌; 门静脉癌栓; 联合治疗

Treatment progress on unresectable advanced primary liver cancer with portal vein tumor thrombus

Wu Hongxiao, Ding Xiaoyan, Chen Jinglong (Department of Medical Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: At present, the optimal treatment plan for liver cancer with portal vein tumor thrombus is still controversial. The only recommended method in European and American countries according to the Barcelona staging is Sorafenib-based targeted therapy, while countries in the Asia-Pacific region advocate a combination of multiple treatments. In recent years, with the rapid development of other targeted drugs, immunotherapy and radiotherapy, combination therapy in different ways has become a trend. However, no standard has been widely accepted for the treatment of liver cancer patients with cancer thrombus. This article briefly describes several common treatment modalities of liver cancer combined with portal vein tumor thrombus and their different combinations, aiming to provide certain help for clinical diagnosis and treatment.

Key words: Unresectable hepatocellular carcinoma; Portal vein tumor thrombus; Combination therapy

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在世界范围内是第5常见的癌症 (占原发性肝癌的90%), 5年存活率仅18%, 是除胰腺癌外致命性最强的肿瘤^[1,2]。世界卫生组织根据年度报告指出2020年全球共有超过83万人死于肝癌^[3]。由于肝癌的病理、生理及解剖学等方面的特点, 门静脉系统极易受到侵犯。中国HCC患者门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) 发生

率为44%~62.2%^[4], 而在非手术治疗的患者中11.3%~38%存在PVTT^[5], 伴发PVTT又在一定程度上增加了治疗的复杂性, 导致了更高的病死率。PVTT患者在无任何治疗措施干预下的中位总生存期 (overall survival, OS) 为2.7~4个月, 但根据肿瘤分级、肝功能状态及治疗方式的不同, 患者中位OS可在3~15.9个月^[5]。

1 PVTT的发生、诊断与分型

1.1 PVTT的发生机制 目前PVTT的具体发生机制仍未完全明确, 但其发生发展与机体、肿瘤细胞和微环境等多种因素相互作用、相互影响, 密不可分。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.04.005

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎重大专项课题 (2018ZX10303502-003)

通讯作者: 陈京龙 Email: cj16412@ccmu.edu.cn

目前较为公认的分子生物学机制有:①微小RNA的表达与肿瘤增殖分化、侵袭转移间的关系;②各种蛋白质分子参与的PVTT的形成(如各种黏附分子、趋化因子参与的包括肿瘤细胞在内的各细胞间的黏附和趋化等活动);③肿瘤细胞对于机体内各种能量代谢途径的利用及肿瘤干细胞与PVTT的形成等^[6]。关于PVTT形成的病理学基础,就解剖学及血流动力学层面,肝癌患者晚期常继发肝硬化并伴有肝硬化性门静脉系统高压,结合癌细胞可渗透到周围缺乏静脉瓣膜的血管中(以门静脉为代表),在产生血管内癌栓的同时,癌栓又可顺压力逆向沿血管主干蔓延^[7]。临床上PVTT的发生发展也与原发性肝癌的病灶数量、病灶的直径与位置、肿瘤相关实验室指标水平等因素密切相关^[8]。

1.2 PVTT的诊断 PVTT的显像方法主要包括超声(如普通超声、超声造影、超声引导下的诊断性穿刺)、计算机断层扫描(如平扫和增强)及磁共振(如T1WI、T2WI、扩散加权成像及其增强、数字减影血管造影术)。一般在肝癌诊断的基础上,若出现以下表现则提示PVTT:①超声可出现门静脉局限性或弥漫性的异常低回声,彩色超声提示实性病变中存在动脉样的血液流动频谱,造影则可发现上述病变出现强化现象;②计算机断层扫描可出现血管内呈中低密度的实性占位病变,增强扫描可见程度不等的强化及充盈缺损,甚至可能出现以不规则强化的血管影为特征的肝门静脉管壁破坏和动静脉瘘;③磁共振可出现除门静脉受累的典型占位表现外,尚存在T1WI的中低信号及T2WI和扩散加权成像所表现的较高信号,增强后强化不均匀的表现;④数字剪影血管造影术可出现细条样较低密度占位,典型者平行于门静脉,伴有充盈缺损^[7,9,10]。欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)发布的指南和关于PVTT多学科诊治的中国专家共识均指出, PVTT应与门静脉血栓形成区分开来^[2,4]。门静脉血栓形成常见于肝硬化或脾切除术后的并发症,三相计算机断层扫描的所有时相中均存在门静脉实性病变但在动脉期无增强,且在抗凝治疗后偶尔会消失或好转^[4,11]。PVTT常合并HCC病史,影像学上不仅各时相中门静脉内均存在实性病变,且存在动脉期的对比增强和在门静脉期的信号和密度迅速下降^[12]。

1.3 PVTT的分型 由日本肝癌研究小组的Ikai等^[13,14]所提出的VP分型,具体为VP0:无PVTT;VP1:门静脉的第二级别分支远处存在PVTT,但在此级

别分支中没有;VP2:门静脉二级分支有PVTT;VP3:门静脉一级分支有PVTT;VP4:PVTT分别或同时出现在主门静脉或者其对侧的门静脉分。程树群等^[15,16]提出的程氏分型主要包括I₀型:仅在显微镜下发现癌栓;I型(结合VP1和VP2型):门静脉的第二或第二级别分支远处可发现癌栓(Ia型,癌栓可存在于第二级以上的分支任意部分;Ib型,癌栓仅存在于第二级分支);II型(对应VP3型):肝门静脉左分支和肝门静脉右分支可发现癌栓(IIa型,癌栓仅存在于一个肝叶和第一级别分支;IIb型,癌栓存在于两个肝叶和第一级别分支);III型:主门静脉腔内可发现癌栓(IIIa型,癌栓仅存在于主门静脉或肝门静脉两分支交汇点下方2 cm范围之内;IIIb型,癌栓存在于交汇点2 cm外);IV型:在肠系膜上静脉或下腔静脉可发现癌栓(IVa型,癌栓存在于肠系膜上静脉;IVb型,癌栓存在于下腔静脉)。另外还有一种程氏分型简化后的分类方法,分为A(门静脉主干受累或左右门静脉同时受累)、B(仅受累于左门静脉或右门静脉)两组^[17],其主要是为了手术方便而进行的分组。

2 合并PVTT的不可切除HCC的常见治疗方式

2.1 局部治疗

2.1.1 经动脉化疗栓塞术(transarterial chemembolization, TACE) TACE主要是经过皮肤将导管送至预先选好的肿瘤供血血管,随后通过导管向肿瘤所在位置注入抗癌药物并阻断其血液供应的技术^[18]。最新版亚太临床实践指南指出目前亚太地区对于合并大血管侵犯(尚无肝外转移)的Child-Pugh A级和B级患者推荐系统治疗或TACE^[19]。我国于2018年发布的《HCC合并PVTT的专家诊疗共识》对于不可手术的Child-Pugh A级且伴有PVTT的肝癌患者,根据程氏分型推荐I~III型患者使用放射治疗结合TACE,推荐IV型患者应用放射治疗结合系统化学治疗或两者各自单独应用^[4]。另外,对于TACE治疗HCC合并PVTT患者疗效和安全性的研究也越来越多,如Xiang等^[20]研究表明,与姑息治疗相比,TACE安全性较好且总生存期(overall survival, OS)更长(中位OS:9个月vs 6个月),1年、2年、3年生存率更高(35.2% vs 26.9%、15.9% vs 14.3%、11.8% vs 10.2%; $P=0.007$)。

2.1.2 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC) HAIC可直接将化学治疗药物输送到肿瘤相关的肝动脉分支,与全身化学治疗

相比具有更强的抗肿瘤疗效和较低的全身毒性^[21]。Choi等^[22]的一项前瞻性研究中将HAIC与Sorafenib治疗PVTT患者的治疗进行了比较,结果表明,从2013年1月至2015年10月,Sorafenib组患者每日口服800 mg Sorafenib,HAIC组患者每3~4周通过肝动脉给药,HAIC组的中位OS(14.9个月vs 7.2个月, $P = 0.012$)、进展时间(4.4个月vs 2.7个月, $P = 0.010$)及客观缓解率(27.6%和3.4%, $P = 0.001$)均显著优于Sorafenib组。然而HAIC的应答率不稳定,为7%~81%,中位OS为6~15.9个月,究其原因可能在于顺铂、氟尿嘧啶和阿霉素等众多药物的复杂组合^[21]。

2.1.3 放射治疗 放射治疗主要为外放射疗法,首选立体定向放射治疗。一项回顾性研究评估了外放射疗法对于伴发广泛PVTT的HCC患者的疗效,结果表明中位OS为10.0个月(95%CI: 7.7~12.3个月),6个月和12个月的总生存率分别为67.3%和40.0%,且PVTT患者的完全缓解率(complete response, CR)随时间推移而增加,由3个月时的9.7%增加到6个月时的32.2%,在治疗后9个月复查的16例患者中超过一半达到了CR,分析CR率较高的原因与46例(65.7%)患者在立体定向放射治疗后又接受了1~5个周期的TACE治疗(其中有3例接受了进一步的放射性种子植入,1例接受射频消融,4例接受手术)有关。这项研究为无法行PVTT切除或有TACE禁忌的患者提供了新的治疗方案^[23]。放射治疗还包括选择性内放射疗法,又称经动脉放射性栓塞,是利用选择性经动脉给药将载有放射性同位素(如⁹⁰Y、¹³¹I、¹²⁵I、¹⁸⁸Re等)的微球输送至肿瘤局部的策略^[24,25]。然而目前巴塞罗那指南中尚未推荐此疗法用于治疗PVTT患者^[26]。

2.1.4 消融治疗 对于PVTT患者的消融治疗,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)和微波消融(microwave ablation, MWA)应用较为广泛。一项意大利的研究表明,与不进行干预相比,RFA治疗伴发主门静脉癌栓(main portal vein tumor thrombus, MPVTT)患者在安全性可控的同时其生存期也得到了显著改善:试验组1年累积生存率为63%,对照组为0%($P < 0.001$),因此RFA被推荐为晚期肝癌的一种新治疗手段^[27]。Long等^[28]的研究中对I型、II型和部分III型的PVTT患者行TACE术后又进行了MWA的补充治疗,其中最大病灶平均直径为6.07 cm(范围0.80~16.00 cm),结果表明患者3年OS中位数为13.3个月,1年和3年总生存

率分别为48%和23%。冷冻疗法也被认为是对分支和主干PVTT患者Sorafenib治疗后的补充治疗,联合疗法具有良好的安全性且OS显著增加^[29]。消融技术的局限性在于PVTT在门静脉系统中的延伸和定位,若癌栓位置靠近血管和胆管等结构,消融时的精确定位至关重要,否则可能造成血管、胆管、胃和十二指肠壁等不可逆损伤^[17],因此需要更多针对PVTT消融时的准确定位和安全性的研究。

2.2 靶向治疗 SHARP试验和Oriental试验的成功使Sorafenib应用于晚期肝癌得到广泛认可^[30,31],巴塞罗那指南将其推荐为合并PVTT患者的唯一治疗方式^[26]。虽与安慰剂相比,Sorafenib有2.8个月的中位OS改善^[31],但其也存在应答率较低、耐受及复发等问题。在之后对新型靶向药物的探索中,REFLECT试验表明Lenvatinib在改善总生存率方面并不劣于Sorafenib,同时客观有效率(objective response rate, ORR)显著高于Sorafenib,自2018年起也成为了治疗晚期不可切除肝癌的一线治疗方式,但遗憾的是其排除了伴发MPVTT的患者^[32]。Kuzuya等^[33]比较了Sorafenib和Lenvatinib治疗合并VP3/VP4型PVTT肝癌患者的效果,Lenvatinib组预后较Sorafenib组有大幅改善,根据mRECIST标准,Lenvatinib组和Sorafenib组的最佳客观反应率分别为53.8%、14.3%($P = 0.0193$),最佳疾病控制率分别为92.3%、35.7%($P = 0.0008$)。Regorafenib已被证明可用于Sorafenib治疗效果不佳的患者,在RESORCE研究中纳入了约30%伴发大血管侵犯的患者,Regorafenib可比安慰剂更有效地降低大血管侵犯患者的死亡风险($HR = 0.67$; 95%CI: 0.46~0.98)^[34]。

2.3 免疫检查点抑制剂 程序性死亡因子1(programmed cell death protein-1, PD-1)与其配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)等信号转导通路常参与肿瘤细胞的免疫逃逸,而免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)可通过阻断T细胞活化第二信号来增强抗肿瘤免疫应答,因此近年来免疫治疗药物成为研究热点^[35]。El-Khoueiry等^[36]研究证实了纳武单抗治疗晚期肝癌的优势,该研究在剂量递增期共纳入48例患者,其中包括19例(40%)PVTT患者,总体客观反应率为15%,中位反应持续时间为17个月,疾病控制率为58%;剂量扩充期共纳入214例患者,包括63例(29%)PVTT患者,总体客观反应率为20%,中位反应持续时间

为9.9个月,疾病控制率为64%,提示纳武单抗可能会比Sorafenib更获益。国家药品监督管理局2020年3月批准卡瑞利珠单抗作为晚期肝癌的二线标准治疗,在关于SHR-1210的II期试验中客观反应率为14.7% (95%CI: 10.3~20.2), 6个月总体OS为74.4% (95%CI: 9.8%~21.0%), 值得注意的是该实验纳入的患者中包括12%的门静脉受累病例,提示卡瑞利珠单抗对合并PVTT的患者可能有益^[37]。另外,关于Pembrolizumab二线治疗晚期肝癌的III期研究(KEYNOTE-240)结果已于近期公布,该研究治疗组共纳入278例患者,包括36例(12.9%)合并大血管侵犯患者,而对照组共纳入135例患者,包括16例(11.9%) PVTT患者,但排除了门静脉主干和下腔静脉受累的患者,Pembrolizumab组中位OS为13.9个月,安慰剂组为10.6个月,平均无进展生存期(progress free survival, PFS)分别为3.0个月、2.8个月^[38],尽管两组OS与PFS的差异均无统计学意义,但其结果与派姆单抗治疗Sorafenib经治晚期肝癌患者的II期试验(KEYNOTE-224)^[39]结果一致,再次肯定了其在HCC合并PVTT患者中的疗效。

2.4 全身化学治疗 目前全身化学治疗应用较广泛的为阿霉素方案和以氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙为基础的FOLFOX4方案。EACH试验对比了二者治疗晚期肝癌的疗效,尽管这项研究未达到其主要终点OS,但FOLFOX4方案展现出了改善OS的趋势,延长了无进展生存期且提高了疾病应答率,表明这种方案可能给亚洲患者带来一些益处^[40]。

3 常见治疗方式的联合治疗

3.1 分子靶向治疗联合ICIs 血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂Sorafenib在治疗伴发PVTT患者时的耐药问题值得关注,其耐药的主要原因可能是抗血管效应产生的同时,会导致组织缺氧、PD-1/PD-L1表达上调,进而抑制免疫^[41,42]。HCC组织中调节性T细胞和骨髓来源的异质性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)表达的增加与侵袭性肿瘤和不良预后相关^[43],而基础研究提示酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)联合PD-1抑制剂对治疗HCC有协同增敏作用^[44],这对于肝癌合并癌栓患者来说是一个值得尝试的新方案。一项临床前试验探讨了Lenvatinib与抗PD-1抗体联合使用是否能发挥协同抗肿瘤活性,结果表明Lenvatinib的抗肿瘤活性取决于CD8⁺ T细胞,联合治疗可使肿瘤体积显著缩小,且与任何一种单独治疗

相比均显示出优越的抗肿瘤活性^[45]。

3.2 TACE联合分子靶向治疗 TACE是目前亚太地区伴发PVTT的肝癌患者应用较广泛的治疗方法,但TACE在诱发肿瘤组织缺血缺氧坏死的同时也会引起周围正常肝组织缺氧,进一步诱发缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等的表达,导致肝功能损伤和HCC的复发^[48]。而抗血管生成药物可通过抑制VEGFR来阻断新血管生成和肿瘤生长,显著改善晚期肝癌患者的OS和至疾病进展时间(time to progression, TTP)^[46],因此二者联合具有协同作用。有研究表明,TACE联合Sorafenib组的中位OS可达13.0个月,而TACE单独组的中位OS为6.0个月;在Apatinib试验中,与单独TACE相比,TACE联合Apatinib方案在治疗B型PVTT和C型PVTT时,中位生存时间均显著提高(B型,12.2个月vs 7.5个月; $P < 0.001$; C型:13.7个月vs 7.2个月; $P = 0.006$)^[47,48]。尽管目前关于TACE和Lenvatinib协同治疗PVTT患者的报道较少,但根据以往Sorafenib与Lenvatinib的对比结果,我们有理由相信TACE与Lenvatinib联合方案是充满希望的,因此需要更多的前瞻性研究来证明其可行性。

3.3 TACE联合消融治疗/放射治疗 2017版亚太临床实践指南指出与单用RFA相比,TACE联合RFA不仅可增加肿瘤坏死面积,还可提高总生存率,二者联合还可减少与消融肿瘤相同亚段的肿瘤复发^[19]。赵明等^[49]比较了TACE与RFA联合治疗伴发PVTT患者的效果,结果表明TACE联合RFA组与单独TACE组的总缓解率分别为87.0%、54.2%,中位OS分别为26个月、8个月,提示TACE联合RFA治疗部分合并单支PVTT的肝癌患者是安全有效的。另外一项TACE联合RFA的研究也证明该方法可为合并PVTT的I、II、部分III型和Child-Pugh A或B级患者减轻肿瘤负担^[30]。已有针对TACE与外放射/内放射联合治疗PVTT分别进行的研究:Yoon等^[50]评价了TACE联合放射治疗以及Sorafenib单用治疗肝癌并累及大血管患者的效果,在治疗第12周时的联合组和单药组患者无进展生存率分别为86.7%、34.3% ($P < 0.001$),总体OS分别为55.0周、43.0周 ($P = 0.04$); Zhang等^[51]则证实了TACE协同¹²⁵I粒子植入到第二级别及以上门静脉分支的疗效,在倾向匹配队列中,联合组的中位OS显著长于TACE组 [19对病例: (28.0 ± 2.4) 个月vs (8.7 ± 0.4) 个月; $P =$

0.001], 而Wang等^[52]证实了¹²⁵I可安全放置在门静脉主干中, 且与TACE联合是可行的。

3.4 其他联合治疗方式

3.4.1 化学治疗联合靶向治疗 III期SILIUS试验比较了Sorafenib单药与其联用小剂量顺铂和氟尿嘧啶HAIC治疗晚期HCC的疗效, 结果表明联合组并未产生更优的疗效, 两组的中位OS相似^[53]。但日本一项随机试验提示与Sorafenib单药相比, Sorafenib加FOLFOX的HAIC总生存率更佳^[54], 因此需更多研究来确定HAIC的最佳药物选择及其与靶向药物联合方案的有效性。

3.4.2 局部消融联合免疫治疗/放射治疗 消融治疗具有疗效较好且并发症发生风险低的优势, 然而最近观察到RFA作为单一疗法时疾病进展率和肝癌局部复发率均较高, 尤其是对于直径> 3 cm的大肿瘤^[55]。RFA不仅可在局部对抗肿瘤免疫产生积极影响, 还可引发全身性免疫应答, 因此其与免疫相关药物联合使用可能会产生增效作用从而进一步增强免疫功能^[56]。Duffy等^[57]验证了RFA联合tremelimumab治疗晚期肝癌患者的安全性, 结果表明中位OS为12.3个月(95%CI: 9.3~15.4个月), 试验组TTP为7.4个月, 1年生存率为46.9%(95%CI: 17.6%~71.8%)。另一项前瞻性研究比较了RFA联合经皮¹²⁵I植入和单独使用RFA的疗效, 该研究也纳入了部分除外MPVTT的癌栓患者, 结果表明联合方案有助于更好地控制局部和肝内肿瘤并实现长期生存^[58]。另外也有针对RFA联合Sorafenib治疗MPVTT的研究, 联合组患者1年及2年生存率分别是60%和35%, 而Sorafenib单药组则分别为37%、0%^[59]。综上, 关于局部消融的联合治疗方案仍需更多设计完善的前瞻性研究来证明其有效性。

3.4.3 双免疫联合治疗 由于免疫治疗的前景较好, 人们也越来越关注其他治疗方式与之合用能否发挥更大作用, 除了协同酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)类药物, 多重免疫检查点封锁也备受瞩目。一项基础研究表明无论是阻断PD-1受体及其配体还是CTLA-4受体均只能使循环中的CD8⁺ T细胞活性增加, 而其在肝内的活性无改变, 若同时阻断上述两种受体则可逆转肝内CD8⁺ T细胞的活性, 这表明了该联合方案具有协同效应^[60,61]。对于经过Sorafenib治疗未取得明显效果的HCC患者, tremelimumab和抗PD-L1抗体durvalumab的双免疫药物联合使用可将ORR提高至15%^[62]。Yau等^[63]研究了Nivolumab和Ipilimumab联

合方案的安全性和耐受性, 所纳入的患者基线时88%有血管浸润或肝外扩散, 结果表明联合治疗组的ORR约为Nivolumab单药治疗组的2倍(31% vs 14%)。因此, 多重免疫制剂治疗有望为PVTT患者带来益处。

3.4.4 三联方案 Peng等^[64]观察了Sorafenib单药治疗和Sorafenib + TACE + RFA的三联方案治疗伴发门脉癌栓的复发性肝癌的效果, 结果表明联合组的中位OS显著长于单药组(14.0个月vs 9.0个月, $P < 0.001$), 同时联合组的TTR也显著延长(7.0个月vs 4.0个月, $P < 0.001$)。同样, 三联方案Sorafenib-TACE-MWA的治疗效果也较好^[65]。2020年ASCO会议上提出的HAIC联合Apatinib和特瑞普利单抗治疗晚期肝癌的研究中, 中位随访时间为7个月, 中位至缓解时间为1.3个月, 血液中的生物标志物均在治疗后显著降低(logAFP基线vs末次随访: 3.2 ± 1.6 vs 1.3 ± 1.4 , $P = 0.029$; logPIVKA-II基线vs末次随访: 4.4 ± 0.6 vs 2.0 ± 1.4 ; $P = 0.006$), 这一方案对今后治疗伴发PVTT的肝癌患者具有启示作用^[66]。

4 总结与展望

目前对于合并PVTT的肝癌治疗仍是一个难题, 其预后较差且缺乏标准治疗方案, 目前越来越趋向以个体化、多学科联合为主的综合疗法。笔者认为对于HCC伴发PVTT, 考虑到TACE在PVTT患者中应用的广泛性及有效性、靶向药物阻断新生血管生成和肿瘤生长的重要性及免疫治疗药物增强抗肿瘤免疫应答的良好效果, 应重点探索TACE、靶向治疗、免疫治疗药物间的联合方案及应用顺序。现阶段多种HCC合并PVTT治疗的二联、三联方案也陆续被提出, 但最重要的问题是进行设计完善的III期试验来验证并制定出最优的联合治疗方案。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.
- [2] JEMAL A, WARD E M, JOHNSON C J, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, featuring survival[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(9): dx030.
- [3] World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [EB/OL]. (2020-12-01). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
- [4] CHENG S, CHEN M, CAI J, et al. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus (2018 edition)[J]. Liver Cancer, 2020, 9(1): 28-40.
- [5] LU J, ZHANG X P, ZHONG B Y, et al. Management of

- patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2019,4(9):721-730.
- [6] 蒋亚波, 郭卫星, 程树群, 等. 肝细胞癌伴门静脉癌栓发生机制的研究进展[J]. *中国细胞生物学报*,2017,39(2):244-249.
 - [7] 周伟, 蒋雪峰, 朱玉春, 等. 肝脏门静脉血栓与癌栓的发病机制及影像学表现[J]. *基层医学论坛*,2018,22(1):120-122.
 - [8] CONNOLLY G C, CHEN R, HYRIEN O, et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma[J]. *Thromb Res*,2008,122(3):299-306.
 - [9] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤分会. 肝细胞癌合并血管侵犯专家共识(讨论稿)[J/CD]. *肝癌电子杂志*,2015,2(3):1-11.
 - [10] 代柏树, 杨振宇, 杜锡林, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗进展[J]. *现代肿瘤医学*,2018,26(10):1619-1623.
 - [11] PONZIANI F R, ZOCCO M A, CAMPANALE C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16(2):143-155.
 - [12] 朱焕兵, 李江涛. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展[J]. *世界华人消化杂志*,2017,25(24):2161-2166.
 - [13] IKAI I, ARII S, OKAZAKI M, et al. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan[J]. *Hepatol Res*,2007,37(9):676-691.
 - [14] IKAI I, ITAI Y, OKITA K, et al. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer[J]. *Hepatol Res*,2004,28(1):21-29.
 - [15] 程树群, 李楠, 吴孟超, 等. 门静脉癌栓分型与治疗选择[J]. *中国普外基础与临床杂志*,2012,19(3):240-242.
 - [16] SHUQUN C, MENGCHAO W, HAN C, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007,54(74):499-502.
 - [17] CERRITO L, ANNICCHIARICO B E, IEZZI R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: beyond the known frontiers[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(31):4360-4382.
 - [18] LIU P H, HUO T I, MIKSAD R A. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor involvement: best management strategies[J]. *Semin Liver Dis*,2018,38(3):242-251.
 - [19] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*,2017,11(4):317-370.
 - [20] XIANG X, LAU W Y, WU Z Y, et al. Transarterial chemoembolization versus best supportive care for patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a multicenter study[J]. *Eur J Surg Oncol*,2019,45(8):1460-1467.
 - [21] LYU N, KONG Y, MU L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2018,69(1):60-69.
 - [22] CHOI J H, CHUNG W J, BAE S H, et al. Randomized, prospective, comparative study on the effects and safety of sorafenib vs. hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2018,82(3):469-478.
 - [23] SHUI Y, YU W, REN X, et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis[J]. *Radiat Oncol*,2018,13(1):188.
 - [24] OLADERU O T, MICCIO J A, YANG J, et al. Conformal external beam radiation or selective internal radiation therapy-a comparison of treatment outcomes for hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*,2016,7(3):433-440.
 - [25] PARK H C, YU J I, CHENG J C, et al. Consensus for radiotherapy in hepatocellular carcinoma from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014): current practice and future clinical trials[J]. *Liver Cancer*,2016,5(3):162-174.
 - [26] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018,391(10127):1301-1314.
 - [27] GIORGIO A, CALISTI G, MONTESARCHIO L, et al. Hepatocellular carcinoma invading portal venous system in cirrhosis: long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of both the nodule and portal vein tumor thrombus. A case control study[J]. *Anticancer Res*,2014,34(11):6785-6790.
 - [28] LONG J, ZHENG J S, SUN B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study[J]. *Hepatol Int*,2016,10(1):175-184.
 - [29] YANG Y, LU Y, WANG C, et al. Cryotherapy is associated with improved clinical outcomes of sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Ther Med*,2012,3(2):171-180.
 - [30] CHENG A L, KANG Y K, 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.
 - [31] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2008,359(4):378-390.
 - [32] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018,391(10126):1163-1173.
 - [33] KUZUYA T, ISHIGAMI M, ITO T, et al. Sorafenib vs. Lenvatinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Anticancer Res*,2020,40(4):2283-2290.
 - [34] BRUIX J, QIN S, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*,2017,389(10064):56-66.
 - [35] 蒋伟, 李涛. 原发性肝癌免疫治疗的研究进展[J]. *东南国防医药*,2019,21(6):625-630.
 - [36] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*,2017,389(10088):2492-2502.
 - [37] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet*

- Oncol,2020,21(4):571-580.
- [38] FINN R S, RYOO B Y, MERLE P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(3):193-202.
 - [39] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(7):940-952.
 - [40] QIN S, BAI Y, LIM H Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. *J Clin Oncol*,2013,31(28):3501-3508.
 - [41] HATO T, ZHU A X, DUDA D G, et al. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Immunotherapy*,2016,8(3):299-313.
 - [42] VORON T, COLUSSI O, MARCHETEAU E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors[J]. *J Exp Med*,2015,212(2):139-148.
 - [43] LU L C, CHANG C J, HSU C H, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells in the treatment of hepatocellular carcinoma: current state and future perspectives[J]. *J Hepatocell Carcinoma*,2019,6:71-84.
 - [44] YASUDA S, SHO M, YAMATO I, et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo[J]. *Clin Exp Immunol*,2013,172(3):500-506.
 - [45] KIMURA T, KATO Y, OZAWA Y, et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model[J]. *Cancer Sci*,2018,109(12):3993-4002.
 - [46] ZHANG X, WANG K, WANG M, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017,8(17):29416-29427.
 - [47] FAN W, YUAN G, FAN H, et al. Apatinib combined with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus: a multicenter retrospective study[J]. *Clin Ther*,2019,41(8):1463-1476.
 - [48] YUAN J, YIN X, TANG B, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib in treatment of HBV background hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score matching study[J]. *Biomed Res Int*,2019,2019:2141859.
 - [49] 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.
 - [50] YOON S M, RYOO B Y, LEE S J, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*,2018,4(5):661-669.
 - [51] ZHANG Z H, ZHANG W, GU J Y, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus with the use of iodine-125 seed strand implantation and transarterial chemoembolization: a propensity-score analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*,2018,29(8):1085-1093.
 - [52] WANG W, SHEN J, WANG C, et al. Safety and feasibility of helical ¹²⁵I seed implants combined with transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas with main portal vein tumor thrombus[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2019,42(10):1420-1428.
 - [53] KUDO M, UESHIMA K, YOKOSUKA O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(6):424-432.
 - [54] HE M, LI Q, ZOU R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*,2019,5(7):953-960.
 - [55] CHEN L, SUN J, YANG X, et al. Radiofrequency ablation-combined multimodal therapies for hepatocellular carcinoma: current status[J]. *Cancer Lett*,2016,370(1):78-84.
 - [56] SLOVAK R, LUDWIG J M, GETTINGER S N, et al. Immunothermal ablations - boosting the anticancer immune response[J]. *J Immunother Cancer*,2017,5(1):78.
 - [57] DUFFY A G, ULAHANNAN S V, MAKOROVA-RUSHER O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2017,66(3):545-551.
 - [58] CHEN K, CHEN G, WANG H, et al. Increased survival in hepatocellular carcinoma with iodine-125 implantation plus radiofrequency ablation: a prospective randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*,2014,61(6):1304-1311.
 - [59] GIORGIO A, MEROLA M G, MONTESARCHIO L, et al. Sorafenib combined with radio-frequency ablation compared with sorafenib alone in treatment of hepatocellular carcinoma invading portal vein: a Western randomized controlled trial[J]. *Anticancer Res*,2016,36(11):6179-6183.
 - [60] NAKAMOTO N, CHO H, SHAKED A, et al. Synergistic reversal of intrahepatic HCV-specific CD8 T cell exhaustion by combined PD-1/CTLA-4 blockade[J]. *PLoS Pathog*,2009,5(2):e1000313.
 - [61] MAHIPAL A, TELLA S H, KOMMALAPATI A, et al. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: is there a light at the end of the tunnel?[J]. *Cancers (Basel)*,2019,11(8):1078.
 - [62] KELLEY R, ABOU-ALFA G, BENDELL J, et al. Phase I /II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses[J]. *J Clin Oncol*,2017,35(15_suppl):4073-4073.
 - [63] YAU T, KANG Y K, KIM T Y, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from CheckMate 040[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(15_suppl):4012.
 - [64] PENG Z, CHEN S, WEI M, et al. Advanced recurrent hepatocellular carcinoma: treatment with sorafenib alone or in combination with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation[J]. *Radiology*,2018,287(2):705-714.
 - [65] NI J Y, SUN H L, LUO J H, et al. Transarterial chemoembolization

and sorafenib combined with microwave ablation for advanced primary hepatocellular carcinoma: a preliminary investigation of safety and efficacy[J]. Cancer Manag Res,2019,11:9939-9950.

[66] GU Y K, ZHANG T Q, HUANG Z L, et al. Hepatic artery infusion

chemotherapy combined with apatinib and toripalimab in advanced hepatocellular carcinoma: Real-world data from a single center[J]. J Clin Oncol,2020,38(15_suppl):6602.

收稿日期: 2020-08-12

吴泓晓, 丁晓燕, 陈京龙. 合并门静脉癌栓的不可切除晚期原发性肝癌治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(4):19-26.

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录,且拥有国家新闻出版署等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统,网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>,欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊,每期定价28元,全年定价168元。编辑部常年办理邮购,邮发代号: 80-729,欢迎订阅。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059