

《2018 年美国肝病学会肝细胞癌治疗指南》摘译

张 宏¹, 张 浩¹, 刘 丽² 译, 江建新³ 审校

(1 贵州医科大学附属医院 肝胆胰外科, 贵阳 550000; 2 贵州医科大学公共卫生学院, 贵阳 550001;

3 武汉大学人民医院 肝胆外科, 武汉 430060)

关键词: 癌, 肝细胞; 治疗; 美国; 诊疗准则

中图分类号: R735.7

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2018)04-0743-06

An excerpt of AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma(2018)

ZHANG Hong, ZHANG Hao, LIU Li, et al. (Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

Key words: carcinoma, hepatocellular; therapy; United States; practice guideline

2018 年美国肝病学会(AASLD)制订了新的肝细胞癌(HCC)治疗指南。采用 GRADE 系统(表 1),对所采纳的 98 篇文献进行了多重系统评价。该指南侧重于临床,对医务人员关心的主要 10 个关键问题给出建议。

据世界卫生组织数据统计,HCC 是全球第五大常见肿瘤,第二大癌症致死病因。人种、性别、地区均有差别。美国国家癌症研究所数据显示 HCC 发病率一直在迅速上升,并主要归因于 HCV 感染,且非酒精性脂肪肝进展为 HCC 的危险程度高于感染 HCV 人群。肝硬化是 HCC 发生的主要危险因素。此外,有潜在肝脏疾病的 HCC 患者,对疾病的管理和治疗选择会产生影响。指南使用 Child-Pugh 分类来定义潜在的肝功能障碍。

本指南由一组 AASLD 专家与一个独立的研究小组合作,综合现有的证据,结合对文献系统的审查,先根据精确性、直观性、一致性和偏倚风险,将证据质量评定为高、中、低或极低,平衡了各种利害关系,患者的价值观和偏好,以及其他临床因素。同时考量该建议的可行性,在此基础上,编写生成推荐意见。这些推荐意见的推荐强度分为强推荐(适用于大多数变异

表 1 GRADE 系统

1. 证据质量等级			
研究设计	证据质量 初始等级	等级下降	等级提高
RCT	高	偏倚风险	较大影响 (例如 RR=0.5)
	中	不一致性	很大影响 (例如 RR=0.2)
		不精确性	剂量反应梯度
观察	低	间接	所有混杂因素将 增加联系
	很低	发表偏倚	
2. 推荐强度的决定因素			
证据质量			
利弊平衡			
患者的价值及选择			
经济负担			
3. 推荐强度的含义			
强推荐			
居民:在这种情况下,大多数人都希望得到推荐的方案,仅有一小部分不要			
医务工作者:大多数人都应该接受的方案			
政策制定者:大多数条件下,推荐作为政策被接受			
一定条件下推荐			
居民:在这种情况下,大多数人都希望得到推荐的方案,也存在许多不需要的			
医务工作者:准备好帮助患者作出与他们的价值观一致的决定,可使用决策辅助和共享决策的方法			
政策制定者:有必要进行实质性的讨论和利益相关者的参与			

注:RCT,随机对照试验;RR,相对危险度

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.010

收稿日期:2018-03-14;修回日期:2017-03-14。

作者简介:张宏(1985-),男,主治医师,博士,主要从事肝胆胰临床和基础研究。

通信作者:江建新,电子邮箱:jjx731003@163.com。

小的患者)或标准推荐(适用于大多数患者)。另外在推荐意见中增加了技术评论,以帮助协调推荐意见的水平和证据质量。对于缺乏间接证据的关键问题,在每项推荐意见后对相关研究进行了总结和展望。

1 肝硬化患者是否应该接受 HCC 的相关监测? 如果是,哪种监测方式最好?

1.1 推荐意见

(1)对肝硬化患者进行 HCC 监测,因其可提高总体生存率。(证据质量:中;推荐强度:强)

(2)每 6 个月进行超声(US)监测,AFP 监测无严格要求。(证据质量:低;推荐强度:有条件)

(3)肝功能 Child-Pugh C 级肝硬化患者因预期生存率低,故建议非待移植的患者无须监测。(证据质量:低;推荐强度:有条件)

1.2 技术评论

(1)尚不能确定哪种监测方法可以更好地提高生存率,是单独应用 US,还是联合应用 US + AFP 检测。

(2)监测的最佳时间间隔为 4~8 个月。

(3)基于病因学或风险分层模型的新监测策略目前尚无推荐。

1.3 背景 旧指南对慢性乙型肝炎合并肝硬化人群进行了总结,没有涉及慢性丙型肝炎或脂肪肝引起的肝硬化人群。监测 AFP 等生物标志物是否能提高生存率尚不确定。

1.4 证据和理由 证据来自对最近一项监测数据的系统评价,监测手段为 US 和 AFP。包含了 38 个评估监测的观察性队列研究。接受监测组相对于未接受监测组其 3 年生存率提高。同时,监测发现早期 HCC 的数量增加。另外,监测组治疗效果明显优于未监测组。

1.5 进一步研究 需设计更好的、更加合理的单一 US 与 US + AFP 作为监测手段的对照研究。除综合评估 US 的特点外,还要结合 US 医师的依赖性和可靠性。除 AFP 外,其他的血清生物标志物如:脱- γ -羧基凝血酶原、甲胎蛋白异质体以及另外一些新的标志物要考虑纳入。

2 肝硬化合并疑似 HCC 的成人患者是否应接受 CT 或 MRI 的诊断评估?

2.1 推荐意见 可采用 CT 或 MRI 诊断 HCC,两者诊断准确度相似。(证据质量:CT 比 MRI 低;推荐强度:强)

2.2 技术评论

(1)除考虑诊断准确性外,还需考虑医疗机构条件、医生技术能力、检查所耗时间、费用、安全性、患者个人

因素等。

(2)MRI 相比 CT 的技术复杂性更高,如无专业知识,尚不推荐普遍采用 MRI 检查。

2.3 背景 与其他大多数恶性肿瘤不同,HCC 的影像学诊断是较为可靠的,但对于使用哪种影像学诊断技术,尚没有达成共识。造影剂推荐使用钆基化合物:钆塞酸二钠。

2.4 证据和理由(表 2) 使用造影剂后 MRI 的总体敏感度高于 CT,特异度无明显差异。 >2 cm 的病变中 MRI 和 CT 总体敏感度相似,而 MRI 特异度更高。对于 1~2 cm 的病变二者敏感度和特异度无明显差异。 <1 cm 的病变 MRI 敏感度显著高于 CT,特异度在一个趋势水平上;但在证据质量等综合因素影响下,还不足以推荐 MRI 取代 CT。

2.5 进一步研究 超声造影作为一种检查手段需要进一步研究。另外,一项正在进行的美国多中心试验研究已经在北美临床试验中心注册(NCT01082224)。该试验结果有望进一步阐明哪种技术将是最优的选择。

3 肝硬化患者肝脏结节性质不确定时,采用活组织检查,或者反复影像学检查,还是多种影像学检查?

3.1 推荐意见

(1)对于性质不确定的肝脏结节可有多种选择:包括影像学检查追踪随访、使用其他造影剂或者替代影像学检查方法、活组织检查,但无法推荐哪种方法更优。(证据质量:极低;推荐强度:有条件)

(2)不推荐对于每一个未明确性质的肝脏结节进行常规活组织检查。(证据质量:极低;推荐强度:有条件)

3.2 技术评论

(1)通过活组织检查有可能得到及时诊断从而影响治疗决策,但有出血和肿瘤种植的风险。检查结果阴性有可能是未能取到代表性组织。

(2)据美国放射学会的肝脏影像学报告和数据系统(LI-RADS)、器官获取和移植网络(OPTN)以及之前的 AASLD 指南,对于直径 ≥ 1 cm 的 HCC 已经制订了严格的影像学标准。典型表现为动脉期显著增强,静脉期强化不及周边肝组织,延迟期持续消退。但 <1 cm 的病灶不适用。

3.3 背景 AASLD 过去推荐 US 监测下的活组织检查,但活组织检查有各种局限性,不是符合所有病例的最佳策略。如何以最佳方式处理一个未明确性质的肝脏结节目前还存在争议。

表 2 临床问题评估

问题	人群	处理手段	对照	预后
1	肝硬化成人患者	监测 HCC	不进行监测	存活
2	肝硬化疑似 HCC 成人患者	多相 CT 扫描	多相 MRI 扫描	敏感、特异
3	肝硬化合并性质不确定肝脏结节成人患者	病理活组织检查	重复选择性的影像学检查	敏感、特异
4	肝硬化 Child – Pugh A 级 T1 或 T2 期的 HCC 成人患者	手术切除	LRT	存活、复发、患病
5	已手术切除或消融的肝硬化合并 HCC 成人患者	辅助性化疗	不进行辅助性化疗	存活
6	待肝移植的肝硬化合并 T1 期 HCC 成人患者	LRT	观察	存活、进展为 T3 期/等待退出
7	待肝移植的肝硬化合并 T2 期 HCC 成人患者	过渡性治疗	观察	存活、进展为 T3 期/等待退出
8	待肝移植的肝硬化合并 T3 期 HCC 成人患者	肿瘤降期后肝移植	不进行肝移植	肝移植后存活
9	肝硬化合并 T2 或 T3 期、无大血管侵犯,丧失切除或移植手术机会的 HCC 成人患者	TACE	TARE 或放疗	存活
10	肝硬化 Child – Pugh A/B 级合并终末期 HCC、大血管侵犯、远处转移的成人患者	综合治疗	LRT 或不治疗	存活

注:LRT,局部区域治疗;TACE,经肝动脉化疗栓塞术;TARE,经肝动脉放射性栓塞术

3.4 证据和理由(表 2) 其采用了最新的 HCC 影像学表现系统评价数据用于研究该问题。对于所有未明确性质的肝脏结节建议对大多数直径≤2 cm 肝脏结节患者进行影像学检查随访,活组织检查仅用于结节直径 1~2 cm、动脉期增强的患者。

未明确性质的肝脏小结节并非都不是恶性的,需要采取风险分层策略,不确定的结节也需要进一步评估。其他的诊断方法包括影像学检查随访、使用不同造影剂进行影像学检查,或转诊到专科中心。

3.5 进一步研究 下一步研究目标是标准化、规范化;并能独立验证预后,更精确地预测病变进展。

4 Child – Pugh A 级肝硬化合并早期 HCC 患者(T1 或 T2 期)是否应接受切除或 LRT?

4.1 推荐意见 手术切除优于射频消融(RFA)。(证据质量:中;推荐强度:有条件)

4.2 技术评论

(1)尽管间接证据支持手术切除,但尚无手术切除对比其他类型 LRT 的直接对照研究。

(2)可切除性的定义在不同的研究或临床实践中并不一致,不仅考虑纯技术角度定义的可切除,还要考虑患者的相关因素。

(3)T1 和 T2 期 HCC 包括从<1 cm 至 5 cm 的肿瘤,治疗效果取决于肿瘤大小、数目和位置。位置有利的较小(<2.5 cm)单个肿瘤接受外科手术或消融治疗,可获得同样满意效果。肿瘤超过 2.5~3 cm、多发、邻近大血管或胆道可能导致有限的消融治疗选择。两叶或位于中心的多发肿瘤可能无法接受手术切除。

(4)对 RFA 和手术切除进行比较的随机试验主要在东亚患者中进行。尚不清楚东西方人群统计学差异对不同治疗转归的影响。

4.3 背景 肝硬化是 HCC 的主要风险因素之一,如何选择合适的治疗措施不仅取决于肿瘤分期,还取决于肝脏储备功能和门静脉高压程度。除了外科手术切除外,可选择的治疗措施包括 RFA、微波、化疗及冷冻消融术。缺乏明确的、公认的手术切除标准限制了相关研究的数据分析正确性,导致在对可切除肿瘤手术方式的对比研究中,出现了有偏倚的分析和结论。

4.4 证据和理由 证据涵盖了一项合并 Child – Pugh A/B 级肝硬化早期 HCC 患者治疗过程中所进行的系统评价。有 3 个随机分组对比了 RFA 与肝切除术疗效,其中 2 个低偏倚风险的临床研究表明,肝切除比 RFA 对整体生存率的影响更大,患者的生存率得到了提高。不论研究是否包含可能存在的偏倚,2 年无事件生存率和局部进展生存率都更倾向于手术切除。但这些系统评价数据涉及的治疗方法并不全面,而且纳入患者总数太少,无法得出确切的结论。比较确定的是,与 RFA 相比,手术切除并发症发生率更高;病灶的大小是预后较差的一个危险因素。

4.5 进一步研究 立体定向放射治疗和微波消融等疗效仍不明确。此外,目前缺乏血管栓塞术(TACE 和 TARE)与手术切除术或消融术系统的对比。

5 已切除或消融成功的肝硬化合并 HCC 患者是否应该接受辅助治疗?

5.1 推荐意见 不推荐常规进行辅助治疗。(证据

质量:低;推荐强度:有条件)

5.2 技术评论

(1)实体肿瘤评价标准(mRECIST)是评估 HCC 患者放射治疗和 LRT 最常用的疗效标准。

(2)手术切除或消融后的复发风险与手术时肿瘤的特征有关,如大小、分化程度以及是否存在淋巴血管侵犯。

5.3 背景 鉴于 HCC 的生物学特性,截至目前大多数被研究的辅助药物都不能在相关临床试验中证明其可以提高任何阶段 HCC 患者生存率。在评估的药物中,只有索拉非尼被证明能够提高晚期 HCC 患者的生存率,但在随机研究中其最终未表现对 HCC 化疗后疾病转归有所改善。

5.4 证据和理由 证据是对 HCC 治疗后的辅助治疗进行了一系列系统评价。包含辅助干扰素治疗、辅助化疗、体内放疗、乙酰肝素酶抑制剂 PI-88、细胞毒化疗方案等。相关 RCT 研究提示,辅助治疗并不能提高晚期 HCC 患者生存率。

5.5 进一步研究 需要开发新的高效化疗药物治疗晚期 HCC 或用于 HCC 的辅助治疗。此外,通过抗 HCV 治疗来预防 HCC 和通过他汀类药物治疗 HBV 患者减低罹患 HCC 的机制需要进一步研究。

6 是否应对待移植和 T1 期 HCC 的肝硬化患者进行治疗或观察?

6.1 推荐意见 建议进行影像学检查随访。(证据质量:极低;推荐强度:有条件)

6.2 技术评论

(1)适用于那些已经被列入肝移植等待名单的患者,将来的分配政策修订可能会影响这一推荐意见。

(2)选择影像学随访观察,而不是选择治疗,取决于多种因素:患者偏好、移植等待时间、肿瘤生长速度、肝脏失代偿程度和 AFP 水平。

6.3 背景 根据美国目前的肝脏分配政策,如果 T1 期病灶采取 LRT 后,进展到 T2 期可能性小,这样就无法增加此部分患者接受肝移植的优先级。

6.4 证据和理由 系统评价发现,T1 期 HCC 患者在等待肝移植时仅行观察是可接受的,但 AFP > 500 或肿瘤增长迅速的患者需要接受 LRT。

6.5 进一步研究 进行多中心的纵向队列研究和对一些不良生物行为进行预测,对 T1 期 HCC 患者采用何种治疗决策是有益的。

7 待肝移植中肝硬化合并 HCC 的 T2 期患者是否应

该接受过渡性治疗?

7.1 推荐意见

(1)可进行过渡性治疗,以延缓疾病进展,避免等待过程中因病情进展而退出。(证据质量:极低;推荐强度:有条件)

(2)不推荐单一的治疗形式。(证据质量:极低;推荐强度:有条件)

7.2 技术评论

(1)过渡性治疗的定义为应用各种 LRT,如 TACE、钇 90 放疗、消融治疗或联合不同类型的 LRT(如 TACE + 消融)。其目的是诱发肿瘤死亡和防止肿瘤进展至超出米兰标准。

(2)进行过渡性治疗时要考虑 LRT 导致的肝功能失代偿风险。

(3)2002 年 2 月以来,美国符合米兰标准的 HCC 患者采用 MELD 多点分配系统进行肝移植。虽然 T2 期患者仍能继续接受肝移植,但政策上的多项改变,再加之等待时间不断增加,均对减少肝移植的治疗产生影响。

(4)肝移植的实施可能因地理位置、器官获取方式的不同(活体肝或尸体肝)而有所不同。

(5)根据 MELD 进行分配,目前在世界范围内并无针对 HCC 具有额外优先级的 MELD 分配系统。

7.3 背景 过渡性治疗主要目的是在等待肝移植的同时尽量减少 HCC 进展的风险。在等待肝移植的同时保持肿瘤不超过 T2 期是患者继续获得肝移植机会的唯一途径。

7.4 证据和理由 包括一项新的系统评价,研究对象均为等待肝移植并在移植前接受过 LRT 或肿瘤降期治疗的患者。有 18 个对比研究报告了有意义的结果,所有接受 LRT 的患者肿瘤进展较缓,退出治疗的情况也有减少。患者是否能接受肝移植主要是取决于他们预期的等待时间、肝功能程度,等待超 6 个月以上的患者可考虑 LRT。

7.5 进一步研究 根据 mRECIST 标准,在移植前影像学检查评估可以帮助描述 LRT 的潜在益处。生物标志物数据的加入有助于了解 HCC 患者对 LRT 的反应。

8 等待肝移植中超出米兰标准的肝硬化合并 HCC 的 T3 期患者是否需肿瘤降期至符合米兰标准再行肝移植?

8.1 推荐意见 超出米兰标准的肝硬化合并 HCC 的 T3 期患者需肿瘤降期至符合米兰标准,再考虑肝

移植。(证据质量:极低;推荐强度:有条件)

8.2 技术评论

(1)以肿瘤降期为目的的靶向治疗尚无明确的数据。
(2)对于由 T3 期降期至 T2 期符合米兰标准的患者,或者 T3 期患者,MELD 评分可作为评价系统,且在未来可能会修订器官分配政策。

(3)肿瘤降期治疗后,没有标准的和一致同意的最佳肝移植时期。

(4)尽管一些研究将降期定义为影像学检查显示肿瘤完全消失,但许多研究则定义为肿瘤负荷降到符合米兰标准。也有研究采用组织病理学来说明肿瘤降期成功,但这对患者选择没有帮助。

8.3 背景 肿瘤降期的定义是通过 LRT 将肿瘤负荷降至一定标准,最常用的仍然是米兰标准。此外,一些学者还建议除肿瘤大小和数量外,还应在肿瘤降期成功的标准中加入肿瘤标志物。

8.4 证据和理由 一项新的系统评价总共调查了 24 个有关肿瘤降期治疗和肝移植的研究结果,提示经过降期治疗的患者相对于非降期治疗组,5 年生存期有显著性差异。美国另一项非随机对照研究中,50 例患者在移植前接受了 LRT,有 12 例在接受移植时,从 T3 期成功降至 T2 期。另一项对照研究来自亚洲,共有 51 例 T3 期患者成功通过放射治疗肿瘤降期至米兰标准内。其他大部分研究属于非对照试验。在 21 项非对照研究中,有 14 项研究发现接受综合治疗的患者复发率最低。

8.5 进一步研究 确定术后预后的变量,以及降低分期和移植之间的最佳等待时间是未来研究的关键。为使分析标准化,很多变量都要考虑,才能确定移植前降期的有效性。包括患者的病例统计资料;治疗中心特征(容纳患者的能力、等待移植的时间);肿瘤特征(如 BCLC 分期);治疗细节以及移植后的细节(如复发和存活时间)。

9 不适合手术切除或肝移植的肝硬化合并 HCC 患者(T2 或 T3 期,无血管侵犯),应行 TACE、TARE 还是体外放疗?

9.1 推荐意见

(1)局部治疗优于不治疗。(证据质量:TACE,中;肝动脉栓塞,极低;TARE,极低;体外照射,极低;推荐强度:强)

(2)不推荐哪种 LRT 方法更优。(证据质量:极低;推

荐强度:有条件)

9.2 技术评论

(1)肝功能评分 Child - Pugh A 级和经过筛选的 B 级患者采用 LRT 是有数据支持的,但是 Child - Pugh C 级或者一般状况差的患者尚无足够证据,需要权衡利弊。

(2)目前 TARE 和体外放射治疗的结果令人鼓舞,但不足以提出建议推荐。

(3)RFA 是用于无法切除的 T2 期 HCC 患者的另外一种治疗策略,但要视肿瘤大小、部位和数目而定。

9.3 背景 无论是作为肝移植前的过渡性治疗,还是作为一种延长不适合手术切除、不能进行肝移植的 HCC 患者生存期的推荐治疗方法,TACE 和肝动脉栓塞都被广泛应用。近年来,随着技术进步,治疗精确度提升,体外放射治疗和 TARE 也被用于 HCC 的治疗。

9.4 证据和理由 所用数据是基于现有的系统评价。一项荟萃分析发现了 7 个 RCT,总共 545 例患者,将 TACE 确立为一种有效的针对不可切除的、多发结节的、伴有代偿期肝硬化的 HCC 患者的治疗策略。但对研究的整体病死率进行分析后,发现并没有显著的干预效果。另一项荟萃分析比较了药物洗脱珠 - TACE 和传统 TACE 治疗方法,在客观治疗反应与并发症方面二者无差别。一项 2015 年发表的来自中国的荟萃分析(19 个符合纳入标准的 RCT 包括 1948 例患者)将 TACE 联合经皮穿刺无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)与单独使用 TACE 的治疗效果进行了比较,研究发现 TACE 联合 PEI 治疗的患者在 1、2 年生存期及局部肿瘤应答率和 AFP 水平下降这 3 个方面均有获益,患者从该联合治疗中获益最多的是对肝脏功能的保护。还有一项荟萃分析对单独使用 TACE 与 TACE 联合体外放射治疗作了相关比较,其中包括 11 个 RCT 和 25 个综合研究。这项分析表明与肿瘤局部控制相比,联合治疗在治疗后 1、2、3 和 5 年总体生存期上有明显获益,但 RFA 或 PEI 是否与 TACE 联合体外放射治疗具有相同的疗效目前仍不清楚。

9.5 进一步研究 希望不久的将来还有研究能对 TARE 和体外放射疗法的疗效作进一步探索。在确定治疗效果的过程中,需要重点确定哪些患者的特征(如肿瘤的数量、位置、大小,潜在的肝脏疾病和肝功能水平)是影响疗效最重要的指标。自身因素也可能决定哪些患者受益于 TACE 或 TARE 联合消融治疗,

以及应该采用哪种消融方式。

10 Child - Pugh A/B 级肝硬化合并晚期 HCC 患者[伴大血管侵犯和(或)远处转移]应行全身治疗或 LRT, 还是不治疗?

10.1 推荐意见 对于 Child - Pugh A 级或优选的 Child - Pugh B 级合并晚期 HCC 患者[伴大血管侵犯和(或)远处转移], 全身治疗优于无治疗。(证据质量: 中; 推荐强度: 强)

10.2 技术评论

(1) 因为没有足够的证据说明利益与损害之间的平衡关系, 所以尚不能推荐全身治疗优于 LRT。

(2) 进展期 HCC 较为特殊, 其治疗选择根据大血管侵犯和(或)肿瘤转移、肝硬化的程度以及患者体能状态, 治疗类型的选择有所变化。当患者体能状态极差和(或)晚期肝硬化时, 不予治疗可能为最佳选择。

(3) 根据现有的证据, 尚不能确定 LRT 为治疗首选类型。

(4) 大多数参与研究的肝硬化患者为 Child - Pugh A 级, 但在混合性研究里包含部分 Child - Pugh B 级。

10.3 背景 到目前为止, 无论采用哪种治疗策略, 晚期 HCC 预后仍然很差。其预后和治疗方式的选择通常取决于血管浸润和(或)肿瘤转移、潜在的肝硬化严重程度以及患者的一般状况。对于肿瘤转移, 尤其是已经肝外转移的患者, 并发大血管浸润通常会导致肿瘤的快速发展和疾病相关症状, 这部分患者接受 LRT, 但并没有支持常规使用这些治疗方式的证据。

10.4 证据和理由 一项涵盖了晚期 HCC 所有新的研究的评价系统中有 15 个研究, 其中 4 个是 RCT, 另外 11 个是观察性研究。有 1 级证据的是一项关于索拉非尼与安慰剂的随机对照试验。索拉非尼在研究中显著改善了整个人群的中位总体生存期[索拉非尼组 10.7 个月, 安慰剂组 7.9 个月; 风险比(HR) = 0.69, 95% 可信区间(95% CI): 0.55 ~ 0.87], 并呈现出改善疗效的趋势; 对于伴有大血管浸润的患者, 索拉非尼组生存期为 8.1 个月, 安慰剂组为 4.9 个月(HR = 0.68, 95% CI: 0.49 ~ 0.93); 伴有肿瘤转移的患者, 索拉非尼组生存期为 8.9 个月, 安慰剂组为 8.3 个月(HR = 0.85, 95% CI: 0.64 ~ 1.15)。类似地, 在

亚太地区的 3 期试验中, 索拉非尼也显著改善了整个研究人群的中位总体生存期(索拉非尼组 6.5 个月, 安慰剂组 4.2 个月; HR = 0.68, 95% CI: 0.50 ~ 0.93), 在伴有大血管浸润(HR = 0.63, 95% CI: 0.39 ~ 1.03)和伴有肺或淋巴结转移(HR = 0.82, 95% CI: 0.57 ~ 1.18)的患者中表现出正相关的趋势。有 4 项已发表的 III 期随机试验对比了索拉非尼和其他靶向制剂(舒尼替尼、布利伐尼、利尼伐尼)或埃罗替尼、索拉非尼的组合。研究结果进一步表明索拉非尼治疗晚期 HCC 的益处; 但没有任何已经发表的 RCT 严格评估了索拉非尼和 LRT 在治疗伴有大血管浸润或肿瘤转移的晚期 HCC 患者中的相对优势。

10.5 进一步研究 鉴于晚期 HCC 患者的不良预后, 采用索拉非尼和 LRT 联合治疗的临床研究仍在进行中。2 个 III 期试验对比了索拉非尼和放射性栓塞在治疗伴有大血管浸润的晚期 HCC 方面的生存优势(NCT01135056, NCT01482442)。此外, LRT(放疗、TACE 和肝动脉灌注化疗)联合索拉非尼是否优于单独使用索拉非尼的相关研究正在进行 III 期临床试验(NCT01730937, NCT01829035, NCT02774187 和 NCT01214343)。对于肿瘤转移患者, 该研究试图通过随机的 III 期试验来评估立体定向放射治疗在索拉非尼(RTOG1112)治疗晚期 HCC(NCT01730937)患者过程中的协同作用。有关乐伐替尼或纳武单抗与索拉非尼治疗 HCC 疗效对比的 III 期试验正在进行中, 其目的是提高有肿瘤转移的晚期 HCC 患者存活率(NCT01761266 和 NCT02576509)。

[本文首次发表于 Hepatology, 2018, 67(1): 358 - 380]

引证本文: ZHANG H, ZHANG H, LIU L, et al. An excerpt of AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma(2018)[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(4): 743 - 748. (in Chinese)

张宏, 张浩, 刘丽, 等. 《2018 年美国肝病学会肝细胞癌治疗指南》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 743 - 748.

(本文编辑: 葛俊)