

肝胆胰恶性肿瘤是常见的恶性肿瘤，其发病率在我国乃至全球呈逐年升高的趋势。肝脏和胰腺恶性肿瘤发病隐匿，进展快，死亡率高，被称为癌症之王。肝胆胰恶性肿瘤的防治历来是医务工作者最为关注的重大课题之一。为推动肝胆胰肿瘤的各种治疗手段的合理规范化应用，以达到最佳的防治效果，《医师报》CSCO肝胆胰肿瘤专栏启航。专栏由中国临床肿瘤学会肝癌专业委员会和胰腺癌专业委员会主办，希冀通过该平台，传递最新学术进展、治疗理念等，助力我国肝胆胰肿瘤临床诊疗。

——中国临床肿瘤学会副理事长 中国临床肿瘤学会肝癌专业委员会主任委员 秦叔逵教授
中国临床肿瘤学会副理事长 中国临床肿瘤学会肝癌专业委员会副主任委员 梁军教授

肝癌靶向 前路何方？

▲ 北京大学国际医院肿瘤内科 徐蔚然 梁军



梁军 教授

肝癌的靶向治疗研究任重而道远，随着基础医学与临床医学联系的不断紧密，现代临床试验已逐渐由传统循证医学“逐一论证”的研究思路，转变为由基础到临床转化的“按图索骥”新型研究模式。

通过口服、肌肉或静脉途径给药的全身化疗可带来较好的客观疗效及生存获益，多年来一直是晚期肝癌的首选治疗手段。但同时，传统化疗副作用大、有效率低的缺点让其饱受诟病。近年来，新兴的靶向治疗逐渐在非小细胞肺癌、肾癌、慢性粒细胞白血病、黑色素瘤甚至胃肠道肿瘤中大放异彩。人们开始期待在肝癌中，能有越来越多的靶向治疗药物涌现。关于肝癌靶向药物的研究一直没有停止，而数十年的研究结果却事与愿违。无论是一线还是二线治疗，多种靶向药物的临床试验纷纷宣告失败，这导致肝癌的靶向治疗进步甚微。迄今为止，索拉非尼仍是唯一获批治疗晚期肝癌的分子靶向药物。

2007年，两项关于索拉非尼对晚期肝癌患者的一线临床研究（SHARP、ORIENTAL研究）问世，在SHARP研究中，索拉非尼组可获得3个月的生存获益。

但随后的Ⅲ期临床

研究中，同为多靶点抑制剂的舒尼替尼却没有表现出超越索拉非尼的疗效，并因不良反应过重而宣告失败。

表皮生长因子受体（EGFR）抑制剂厄洛替尼在晚期肝癌的治疗中同样折戟沉沙。在Ⅱ期临床研究OSI-774中，厄洛替尼与索拉非尼联合使用，提示可能为晚期肝癌患者带来更好的生存获益。但在2015年完成的Ⅲ期临床研究SEARCH中，联合用药组并未出现明显的协同作用，总生存亦未获得显著提高。VEGFR2的单克隆抗体雷莫芦单抗及mTOR通路抑制剂依维莫司，将研究目标瞄准晚期肝癌的二线治疗，但其研究结果同样令人沮丧。

在肝癌靶向治疗面临的混沌长夜中，究竟何种药物有望走出迷雾，实现生存获益？肝癌靶向治疗今后的道路又在何方？

笔者在近几年非小细胞肺癌（NSCLC）的进步中不难得到启发。肿瘤的发生发展有其特定的

“驱动基因”，靶向治疗是基于特定的驱动基因突变而采取的个体化治疗，属精准医学范畴。肝癌同样有着自己独特的驱动基因，国外研究证实，EGFR、BRAF、PIK3CA、KRAS等其他瘤种常见的基因突变较少见于肝癌。这或许是上述临床试验失败的原因。

经典抑癌基因P53突变及CTNNB1突变存在于半数以上的肝癌患者。JAK/STAT通路也在肝癌细胞的增殖过程中发挥了重要作用。国外相关靶向药物的Ⅰ/Ⅱ临床研究已经开展，目前呈现出让人鼓舞的结果。此外，MET是肝细胞生长因子的受体，二者结合后可激活Ras、PI3K等多条通路，诱导肿瘤生长。

近年研究热点，免疫检查点抑制剂PD-L1、PD-1、CTLA-4抑制剂可介导大量T细胞激活，有望用于肝癌治疗。但我国是肝炎大国，由于免疫系统过度激活而导致的重症肝炎需在今后研究中予以警惕。

原发性肝细胞癌伴门静脉癌栓患者治疗策略解析

▲ 上海东方肝胆外科医院肝外六科 程树群



程树群 教授

原发性肝细胞癌发病率高，预后差。在众多影响肝癌患者预后的因素中，门静脉癌栓是最重要的因素之一。约30%~50%的患者在初次就诊时存在门静脉癌栓，此类患者如不及时治疗，中位生存时间仅有2.7~4个月。目前临床对于此类患者的治疗大致包括：手术切除、介入治疗（TACE）、放疗、靶向药物，以及两种或多种方法的联合应用。

笔者对此类患者做了系统性分析，提出了国内首个门静脉癌栓的分型标准（程氏分型），在此分型的基础上联合国内几家著名的肝胆外科中心，对肝癌伴门静脉癌栓患者在接受不同治疗方法后的疗效做了系统性评估，相关成果发表在《Medicine》杂志。

该研究分析东方肝胆

外科医院及国内其他三家肝胆外科中心的肝癌伴门静脉癌栓患者的临床资料及预后，发现对于门静脉癌栓Ⅰ、Ⅱ型患者（癌栓侵犯门静脉Ⅱ级分支、Ⅰ级分支），手术切除术可取得较好的效果，而对于门静脉癌栓Ⅲ型（侵犯门静脉主干）患者，TACE联合放疗的疗效优于其他的治疗手段。

对于门静脉癌栓Ⅰ型（癌栓侵犯门静脉二级及以上分支）患者，首选手术治疗，接受手术治疗的患者的中位生存时间远高于TACE治疗、TACE联合索拉非尼及TACE联合放疗。对于门静脉癌栓Ⅱ型（侵犯门静脉Ⅰ级分支）患者，手术治疗取得了类似的结果，中位生存为12.51个月，远高于其他三种治疗方案。而对于门静脉癌栓Ⅲ型（侵犯门静脉主干）患者，TACE联合放疗可获得较满意的生存时间，患者中位生存为8.9个月，疗效优于其他治疗方案。

该研究首次采用倾向性匹配分析法将临床常用的治疗手段的疗效进行横向比对，最终得出一个较为客观的结果，并可用于指导临床实践，有望帮助不同分型的患者得到恰当的治疗，提高患者的总体生存时间。后续进行的多中心的前瞻性随机对照研究将进一步验证该结果。

析（744例接受RFA治疗，667例接受外科手术）得出结论，手术组患者局部复发率显著较低，且其3年总生存率也显著更高，死亡OR为0.56。但对其中3项非随机试验的分析表明，在肿瘤直径≤3cm时，手术组的患者并无生存获益。期待大样本随机多中心临床试验来证实。

肝癌射频消融技术值得推广

▲ 浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科 方勇 潘宏铭



潘宏铭 教授

射频消融术（RFA）已被广泛运用于治疗原发及继发性肝癌、肺癌等患者。其优点有：可采用

局部麻醉，所需时间短，处理1个小癌肿约需12min；造成的伤口细小；住院时间短；对患者肝功能影响轻微，只破坏肿瘤周边1cm范围的肝脏细胞。

RFA的主要适应证：（1）肿瘤直径<5cm，直径<3cm的肿瘤，RFA后的完全缓解率可达80%~90%，直径为3~5cm的病灶，其完全坏死率约为50%~70%；（2）多发性肝癌；（3）两叶肝脏均有肿瘤；（4）继发性肝癌（配合药物治疗）；（5）和手

术治疗联合使用；（6）可作为等候肝移植的患者的过渡性或降期疗法，以减少因肿瘤进展而失去肝移植机会的情况。

尽管RFA的并发症发生率低，但几种较严重的应引起高度重视。其多为消融病灶过于靠近膈肌或腹腔内器官，从而引起空腔脏器穿孔、膈肌损伤或肺损伤等并发症，甚至危及生命，这些并发症可通过开放式或腹腔镜入路来避免，或者联合使用水分离术、球囊扩张法将空腔胃肠道

和膈肌推离肿瘤。

直径>5cm的肿瘤，完全缓解率明显下降，如何扩大RFA的坏死范围一直在探索中。

在一项病例研究中，遵循“3+3”剂量递增设计，脂质体阿霉素被分为5个剂量等级：20、30、40、50、60mg/m²，共入组22例患者，在计划行RFA前15min，静脉注射脂质体阿霉素的患者的凝固性坏死区域明显增大。

手术与RFA孰优孰劣也争论不休。一项Meta分

CSCO

肝胆胰肿瘤专栏

专栏主编：秦叔逵 梁军

执行主编：白春梅 白莉 陈杰 陈振东 程树群 戴广海 傅德良 樊嘉 郝纯毅 黄镜 梁后杰 李进 刘基巍 刘自民 罗荣城 沈锋 王理伟 夏廷毅 邢宝才 徐建明 张阳

本期轮值主编：梁军

编委：白玉贤 毕锋 陈栋晖 陈振东 冯桂建 付亚莉 顾康生 郭伟剑 胡晓桦 华海清 焦顺昌 林三仁 刘宝瑞 刘天舒 刘文超 刘秀峰 刘玉兰 马冬 马清涌 欧阳学农 潘宏铭 潘跃银 钱家鸣 谭清和 陶敏 王宝成 王成锋 王春刚 王俭 王杰军 王立波 王宁菊 吴东 吴穷 熊建萍 徐农 徐玉清 杨建伟 殷咏梅 张灏 张俊 张涛 张阳 张智弘 曾昭冲 张贺龙 张澍田 郑磊贞