

《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》解读

李 照, 朱继业

北京大学人民医院肝胆外科, 北京大学器官移植研究所, 北京大学肝癌诊断治疗研究中心, 北京 100044

通信作者: 朱继业, gandanwk@vip.sina.com (ORCID: 0000-0003-0456-7584)

摘要: 2017年6月国家卫生和计划生育委员会发布了《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》, 该规范在肝癌的诊断、分期及治疗方面提出推荐性意见具有重要意义, 此后国内外在原发性肝癌研究方面不断出现符合循证医学原则的高级别证据。为此, 国家卫生健康委员会修订更新颁布了《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》, 本文对新版指南的更新要点进行解读, 以期更好地指导临床。

关键词: 肝肿瘤; 癌, 肝细胞; 肿瘤辅助疗法; 精准医学; 诊疗准则

Interpretation of guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)

Li Zhao, ZHU Jiye. (Department of Hepatobiliary Surgery, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Organ Transplant, Peking University Research Center for Diagnosis & Treatment of Liver Cancer, Beijing 100044, China)

Corresponding author: ZHU Jiye, gandanwk@vip.sina.com (ORCID: 0000-0003-0456-7584)

Abstract: In June 2017, National Health Commission of the People's Republic of China released Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2017 edition), which provided important recommendations for the diagnosis, staging, and treatment of liver cancer. Since then, high-level evidence in line with the principles of evidence-based medicine has been continuously obtained from the research on primary liver cancer in China and globally. Therefore, National Health Commission released Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition). This article gives an interpretation of the updated key points in the guidelines, in order to better guide clinical practice.

Key words: Liver Neoplasms; Carcinoma, Hepatocellular; Neoadjuvant Therapy; Precision Medicine; Practice Guideline

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。根据中国国家癌症中心的数据, 其新发病例数居各类癌症的第4位, 发病率居第5位, 死亡人数和死亡率则居第2位。原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA), 其中HCC占75%~85%。本指南中的“肝癌”主要指HCC。

2022年1月, 国家卫生健康委员会更新发布了《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[1], 该指南反映了当时我国在肝癌诊断和多学科综合治疗方面的最新进展, 对规范诊疗行为、改善患者预后、保障医疗质量和安全、优化医疗资源起到了重要作用。近两年来, 国内外在肝癌

的诊断、分期及治疗方面取得了更多高级别的循证学证据, 尤其是适应中国国情的研究成果不断涌现。为此, 2024年4月, 国家卫生健康委员会再次更新并发布了《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[2]。本文将对新版指南的更新内容进行解读。

1 从术前早筛到术后随访, 肝癌诊治更加精准化

肝癌患者的早期筛查和早期诊断是提高疗效的关键, 这离不开影像学 and 检验学的帮助。新版指南中补充了影像学 with 液体活检的技术进步。在影像学方面, 新版指南补充了超声造影(术中、腹腔镜超声), 由于超声造影对微细血流的高敏感性, 可用于观察肝癌在不同发展阶段的血流变化, 如再生结节、低度异型增生、高度异型增

生及早期肝癌等,还可用于肝癌高危人群的筛查以及肝内结节的演变监测^[3]。术中超声和腹腔镜超声在肝外手术中的应用日益普及,能够帮助发现隐匿性微小病灶,判断手术切除范围和切缘情况^[4]。随着人工智能技术的发展,通过融合患者临床信息和肿瘤影像信息,建立肝癌智能预测模型,可以精准预测肝癌的复发和转移,为临床选择消融或手术治疗提供科学、合理的决策依据^[5]。

新版指南还引入了亚厘米肝癌(subcentimeter hepatocellular carcinoma, scHCC)的概念,定义为直径 ≤ 1.0 cm的肝癌。根据文献^[6]报道,scHCC局部切除术后5年生存率为98.5%,明显高于直径1.0~2.0 cm的小肝癌(5年生存率为89.5%)。液体活检技术,如循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA、循环游离microRNA等,近年来在肿瘤早期诊断和疗效评价方面展现出重要价值^[7-8]。这些技术不仅有助于早期筛查,还可用于术后随访复发情况,提高诊疗的精确度。

病理学诊断是肝癌的金标准,而近年来分子病理学的进展大大促进了肝癌的深入解析和明确诊断。新版指南推荐采用EB病毒编码小核糖核酸原位杂交检测,以筛选出对免疫检查点抑制剂治疗有较好反应的EB病毒相关ICC患者^[9]。以往的指南虽提及EB病毒相关ICC的特殊临床病理、免疫微环境及分子特征,但未明确检测方法。在组织学分类方面,新版指南在原有的大胆管型和小胆管型基础上,补充了细胆管型和胆管板畸形型。细胆管型起源于肝闰管或细胆管,癌细胞在透明变性的胶原纤维间质内呈松散成角小导管或分枝状排列;胆管板畸形型则表现为肿瘤腺管不规则囊状扩张,管腔内含乳头状突起。此外,新版指南还增加了大小胆管的免疫组化标志物,并指出大胆管型ICC的生物学行为和基因表型特点不同,临床预后更差^[10]。

在术后肝癌病理检查方面,新版指南指出双表型HCC在临床、影像学、血清学及组织结构上均表现为典型的HCC特征,但免疫组化标记同时显示肝细胞性和胆管上皮性标志物,这类HCC侵袭性较强。此外,对于转化/新辅助治疗后手术切除的标本,新版指南强调应观察肿瘤坏死和间质反应的程度及范围。在微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)诊断方面,新版指南将M2(高危组)进一步分为M2a和M2b。M2a定义为 >5 个近癌旁MVI,且无远癌旁MVI;M2b定义为MVI发生于远癌旁肝组织(>1 cm)。同时,指南还增加了对MVI病理分级的取材标准^[11]。

新版指南对肝癌术后复查随访提出了明确的建议,旨在提高监控效果。术后1~2个月内,患者需复诊1次,

此后每隔3个月需进行密切监测,包括影像学检查(如超声显像、动态增强CT、动态增强MRI以及钆塞酸二钠增强MRI)和血清肿瘤标志物(如甲胎蛋白、异常凝血酶原和7个microRNA组合)的变化。2年后随访间隔可适当延长至3~6个月,并建议终身随访。目前的证据表明,更频繁的随访并未显著提高生存率^[12]。

笔者认为,新版指南对于随访标准的明确规定非常重要,术后辅助治疗并不总能显著延长患者生存期,但通过定期复查,能够在肿瘤复发的早期阶段尽早发现,给予及时治疗,从而提高患者的预后。这种精准的随访策略,有助于提高监控效果,确保患者在术后获得持续的关注和有效的管理,从而最大限度地提高生存机会。

2 以外科治疗为中心进一步明确转化治疗、新辅助治疗及辅助治疗人群特征

肝癌治疗需要多学科协作和多种治疗方法并存。然而,在众多治疗方法中,外科治疗仍然是患者获得长期生存的最重要途径。对于肝储备功能良好的CNLC I a期、I b期和II a期肝癌患者,首选治疗方式是手术切除。对于直径 ≤ 3 cm的肝癌,相比于消融治疗,手术切除的总体生存时间长、局部复发率低、预后相对更好^[13-14]。新版指南明确了手术切缘对手术效果的重要性。无论是解剖性切除还是非解剖性切除,都需要保证足够的切缘以获得良好的肿瘤学效果,宽切缘(≥ 1 cm的切缘)肝切除的效果优于窄切缘,尤其适用于术前预判存在MVI的患者^[15]。指南进一步明确了微创手术(包括腹腔镜肝切除术和机器人辅助肝切除术)和开腹手术的适应证及禁忌证。与开腹肝切除术相比,腹腔镜肝切除术在治疗老年肝癌患者(≥ 65 岁)时手术结局更优,肿瘤学结局相当^[16]。然而,对于合并门静脉肉眼癌栓或肿瘤破裂出血的患者,不建议行腹腔镜肝切除术。此外,机器人辅助肝切除术与开腹肝切除术在疗效和安全性方面相当。

新版指南中明确了转化治疗、新辅助治疗及辅助治疗人群特征,对于制定全面的肝癌诊疗体系具有重要意义。对于“不适合手术切除”的患者,这类人群主要包括两种情况:一种是剩余肝体积(future liver remnant, FLR)不足;另一种是肿瘤学上不适合(CNLC II b、III a期)。通过相应的FLR转化和肿瘤学转化,可以使这些患者从不适合转变为适合手术切除。针对FLR的治疗手段包括门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE)、联合肝脏分割和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)。PVE的禁忌证包括门静脉主干或一级分支癌

栓、肿瘤广泛转移、严重门静脉高压症和凝血功能障碍。对于预期FLR增生时间较长且肿瘤进展可能较快的患者,应谨慎使用PVE。ALPPS在快速诱导FLR增生方面显著优于PVE,但一般应限定于以下患者:年龄<65岁、肝功能正常(Child-Pugh A级,吲哚菁绿15 min滞留率<20%)、FLR不足[正常肝脏者FLR/标准肝体积(SLV)<30%;慢性肝病和肝损伤者FLR/SLV<40%]、一般状态良好、手术耐受良好、无严重肝硬化、无严重脂肪肝及无严重门静脉高压症者。

新版指南推荐,对于适合手术切除但具有术后高危复发转移风险的肝癌患者,实施新辅助治疗。在选择治疗方案时,不仅要考虑客观缓解率,还应选择具有更高疾病控制率的方案,避免患者因新辅助治疗不敏感而导致疾病进展,失去手术机会。同时,选择相对安全、并发症少的治疗手段也非常重要,以避免增加患者的治疗风险。多项在晚期肝癌中有效的治疗方案正在积极探索其在辅助治疗中的价值。其中,IMbrave050研究^[17]达到了以无复发生存期为主要结局的研究终点。新版指南对此结果进行了描述,并将其作为IA类推荐。研究结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可以减少28%的术后复发转移风险。

3 局部治疗在中晚期肝癌治疗中的比重日益增加,应用场景更加多样化

局部治疗在中晚期不可切除肝癌中正扮演着越来越重要的角色。对于CNLC II b期肝癌患者,多数情况下不宜首选手术切除,而是以经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)为主的非手术治疗为首选。对于CNLC III a期肝癌患者,首选治疗更新为TACE或TACE联合系统抗肿瘤治疗,而在欧美指南中,对于合并门静脉癌栓的患者(相当于BCLC C期的一部分),系统治疗是首选。为了提高TACE的疗效,指南建议在TACE基础上酌情联合消融治疗,包括射频消融、微波消融以及冷冻消融等治疗。对不能手术切除的CNLC I b期和II a期直径3~7 cm的单发或多发肿瘤,联合治疗效果优于单纯消融治疗^[18]。

新版指南将“经动脉化疗栓塞”章节更新为“经动脉介入治疗”,增加了肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)和经动脉放射性栓塞的描述。近年来,采用mFOLFOX为基础的灌注方案,使晚期肝癌患者的HAIC疗效显著提高^[19]。对于肝癌伴门静脉癌栓患者(CNLC III a期),HAIC联合索拉非尼的治疗效果优于单独使用索拉非尼^[20]。新版指南还增加了术后评估

的高危复发转移因素,包括肿瘤破裂、肿瘤直径>5 cm、多发肿瘤、MVI、大血管侵犯、淋巴结转移、切缘阳性或窄切缘、组织分化Edmondson III~IV级等^[21]。对于适合手术切除但具有术后高危复发转移风险的肝癌患者,术后可采取TACE、HAIC或放射治疗等辅助治疗,以降低复发转移率,延长生存时间。此外,指南还增加了各种局部治疗方法与其他治疗方式联合使用的证据。例如,TACE联合分子靶向药物的疗效优于单一分子靶向药物^[22]。对于不能手术切除的患者,放射治疗与TACE联合治疗可以显著延长患者的生存时间^[23]。

4 高质量临床研究继续推动肝癌系统治疗长足发展

新版指南在系统抗肿瘤治疗方面进行了更新,主要得益于近年来免疫治疗和靶向治疗的快速发展,产生了许多高质量的临床循证学证据。例如,一项多中心III期研究^[24]结果显示,与索拉非尼单药组相比,甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗组死亡风险和疾病进展风险更低。

新版指南指出,一线系统抗肿瘤治疗方案可以优先选择阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物或甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗。而多纳非尼、仑伐替尼、替雷利珠单抗、索拉非尼或者FOLFOX4方案的系统化疗仍然用于肝癌的一线治疗。对于一线接受免疫联合方案、免疫单药或酪氨酸激酶抑制剂单药治疗的患者,二线治疗方案可根据疾病进展方式和具体一线方案的不同选择合适的二线治疗药物,未曾使用过的一线治疗药物也可以作为二线选择。新版指南通过系统整理和分析这些高质量的临床研究成果,进一步丰富和完善了肝癌的系统治疗方案,为临床实践提供了更加坚实的循证依据。

5 结语

近年来,肝癌领域的基础和临床研究取得了诸多突破性进展,尤其我国的专家学者在其中取得了丰硕的成果,新版指南对肝癌的诊疗进行了全面更新和完善,反映了这一领域的最新成果和实践经验。尽管取得了诸多进展,肝癌治疗仍然面临许多挑战,未来需要各个学科和多中心的通力合作,在新版肝癌诊疗指南的指导下,开展创新性的基础研究和大规模高质量的临床研究,通过不断探索和优化治疗方案,结合最新的研究成果和技术手段,有望在未来为肝癌患者提供更加有效和个性化的治疗,提高患者的生存率和生活质量,努力达到“健康中国2030”中的肿瘤防治目标。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李照负责课题设计,撰写论文;朱继业负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
- [2] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 893-918.
国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893-918.
- [3] FAN PL, XIA HS, DING H, et al. Characterization of early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on contrast-enhanced ultrasound: Correlation with histopathologic findings[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(9): 1799-1808. DOI: 10.1002/jum.15288.
- [4] CHEN YL, LU Q, ZHU YL, et al. Prediction of microvascular invasion in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma based on pre-operative clinical data and contrast-enhanced ultrasound characteristics[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2022, 48(7): 1190-1201. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.02.014.
- [5] DING WZ, WANG Z, LIU FY, et al. A hybrid machine learning model based on semantic information can optimize treatment decision for Naïve single 3-5-cm HCC patients[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(3): 256-267. DOI: 10.1159/000522123.
- [6] HUANG P, NI XY, ZHOU CW, et al. Subcentimeter nodules with diagnostic hallmarks of hepatocellular carcinoma: Comparison of pathological features and survival outcomes with nodules measuring 1-2 cm [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 169-180. DOI: 10.2147/JHC.S401027.
- [7] GUO W, SUN YF, SHEN MN, et al. Circulating tumor cells with stem-like phenotypes for diagnosis, prognosis, and therapeutic response evaluation in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9): 2203-2213. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1753.
- [8] QU CF, WANG YT, WANG P, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(13): 6308-6312. DOI: 10.1073/pnas.1819799116.
- [9] HUANG YH, ZHANG CZ, HUANG QS, et al. Clinicopathologic features, tumor immune microenvironment and genomic landscape of Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(4): 838-849. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.037.
- [10] Expert Committee for Writing the Expert Consensus on Pathological Diagnosis of Intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 version). Expert consensus on pathological diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 version) [J]. *Chin J Pathol*, 2022, 51(9): 819-827. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423.
《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》编写专家委员会. 肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(9): 819-827. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423.
- [11] WANG H, CHEN JJ, YIN SY, et al. A grading system of microvascular invasion for patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver resection with curative intent: A multicenter study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 191-206. DOI: 10.2147/JHC.S447731.
- [12] MIRDAD RS, MADISON HYER J, DIAZ A, et al. Postoperative imaging surveillance for hepatocellular carcinoma: How much is enough? [J]. *J Surg Oncol*, 2021, 123(7): 1568-1577. DOI: 10.1002/jso.26433.
- [13] XIA Y, LI J, LIU GH, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 255-263. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4477.
- [14] XU XL, LIU XD, LIANG M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: Systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Radiology*, 2018, 287(2): 461-472. DOI: 10.1148/radiol.2017162756.
- [15] YANG PH, SI AF, YANG J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Surgery*, 2019, 165(4): 721-730. DOI: 10.1016/j.surg.2018.09.016.
- [16] WANG Q, LI HJ, DAI XM, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients: Systematic review and meta-analysis of propensity-score matched studies[J]. *Int J Surg*, 2022, 105: 106821. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106821.
- [17] QIN SK, CHEN MS, CHENG AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMBrave050): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10415): 1835-1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8.
- [18] ZHANG YJ, CHEN MS, CHEN Y, et al. Long-term outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation as an initial treatment for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2126992. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26992.
- [19] LYU N, WANG X, LI JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: A biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 468-480. DOI: 10.1200/JCO.21.01963.
- [20] HE MK, LI QJ, ZOU RH, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
- [21] CHAN AWH, ZHONG JH, BERHANE S, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1284-1293. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.027.
- [22] PENG ZW, FAN WZ, ZHU BW, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A phase III, randomized clinical trial (LAUNCH) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117-127. DOI: 10.1200/JCO.22.00392.
- [23] SU K, GU T, XU K, et al. Gamma knife radiosurgery versus transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A propensity score matching study [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(4): 858-867. DOI: 10.1007/s12072-022-10339-2.
- [24] QIN SK, CHAN SL, GU SZ, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): A randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133-1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.

收稿日期: 2024-06-09; 录用日期: 2024-06-17

本文编辑: 朱晶

引证本文: LI Z, ZHU JY. Interpretation of guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1324-1327.
李照, 朱继业. 《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》解读[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1324-1327.