



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.002

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.002>

Journal of Clinical Surgery 2024 ,32(1):006-009

• 专家笔谈 •

美国国立综合癌症网络临床实践指南： 肝细胞癌(2023.V2) 更新解读

瞿伟峰 史颖弘 樊嘉

[关键词] 肝细胞癌; NCCN; 临床实践指南; 更新

原发性肝癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤,近年来发病率及死亡率始终呈高水平状态。肝癌的主要病理类型主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)。作为最常见的肝癌类型,HCC的发病与病毒性肝炎、慢性酒精摄入、代谢综合征等风险因素相关,起病常呈隐匿状态,预后较差。2023年9月14日,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布了肝细胞癌临床实践指南2023年第2版(下文简称新版指南)相比上一版更新了流行病学数据、临床研究进展以及语言的规范化使用等。本文围绕新版指南在诊断、手术、系统治疗等重点部分及更新内容进行解读。

一、筛查与诊断

1. 筛查与检测:新版指南建议将具有肝硬化或慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病毒感染等高危因素的病人纳入HCC筛查计划,首选方案为超声联合甲胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)血清学检查,推荐间隔时间为6个月。腹部增强CT或MRI虽然价格高,但对于病灶的诊断更为敏感,可作为超声检查的替代方法。

2. 影像学诊断:对于AFP阳性或者筛查出有可疑病灶的病人,建议进行增强CT或MRI检查,以明确诊断并对肿瘤进行分期。新版指南延用了2023年第1版指南对于HCC影像学特征的概括,即动脉期强化、非周边廓清、包膜强化和阈值增长^[1]。此外,肝脏影像报告及数据系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)提供了大血管侵犯的影像诊断标准,这

是由于静脉内肿瘤的影像学表现可能与实性结节不同。因此,有必要制定血管浸润的标准。

3. 肝脏穿刺活检:穿刺活检是诊断HCC的金标准。临床上,无创影像学检查可以诊断出绝大多数早期HCC病灶。然而,近期英国的一项多中心系统治疗的研究中评估发现,经影像学检查确诊为HCC的418例肝癌病人中,近7%的病人在穿刺活检后被证实为胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)或cHCC-CCA^[2]。因此,2023年第1、第2版指南强调,对于适合全身治疗的晚期疾病病人,更应考虑活检,以明确诊断并选择最佳的治疗方式。

二、治疗

1. 肝切除术及肝移植术:早期HCC病人根治性手术后5年生存率能达到70%以上。新版指南推荐肝部分切除术是以下标准病人的首选根治方案:肝功能良好(通常为Child-Pugh评分A级、无门静脉高压,或小部分病人轻度门静脉高压、病灶具有局限性切除的可行性);孤立性肿块,无大血管侵犯;充足的残余肝脏体积(无肝硬化病人至少为20%,Child-Pugh评分A级的肝硬化病人至少为30%~40%并有充足的出入肝血流及胆道引流)。针对肝癌的手术方式,新版指南认可由经验丰富的医师实施的腹腔镜微创手术是安全有效的。

此外,符合美国器官资源共享网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)标准(AFP ≤ 1 000 ng/ml、单个肿瘤直径2~5 cm或2~3个肿瘤直径1~3 cm、无大血管受侵及肝外转移灶)/拓展标准的病人也可考虑肝移植术。国际上常用的其他肝移植纳入标准也包括米兰标准、美国加州大学旧金山分校(University of California, San Francisco, UCSF)标准、上海复旦标准等。对于早期HCC,多项回顾性研究报道了肝移植与肝切除术术后相似的生存时间^[3]。但对于肿

瘤负荷较大的案例,是否选择肝移植术仍存在争议,支持者认为肝移植根治了许多超出米兰标准的 HCC,反对者则提出存在更高的复发风险、供肝分配不合理等问题。临床上越来越多的医生采用桥接疗法(bridge therapy)来缓解肿瘤进展,从而减少肝移植等待名单中的退出率。该部分缺乏可靠的前瞻性随机研究来佐证其在生存上的获益。降期治疗(downstaging therapy)用于降低超出移植标准的 HCC(无远处转移)病人的肿瘤负荷,以期未来能够接受移植。在一项多中心研究中,超出米兰标准的 HCC 病人在接受局部降期治疗后成功移植的 5 年术后总体生存(overall survival, OS)率为 64.3%,5 年无复发生存(recurrence free survival, RFS)率为 59.5%,而未接受术前治疗的病人分别为 60.2%和 53.8%^[4]。相比于直接移植组,降期治疗组病人术后的复发风险明显减低(18% vs. 32%, $P < 0.001$)。因此,进展期 HCC 病人接受降期治疗,达到标准后行肝移植术也是被推荐的。

对于同时符合手术切除及移植标准的肝癌病人,具体首选哪种治疗方案取决于多学科团队联合诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)的综合考量,对于老年病人尤其要仔细评估。

2. 转化治疗:近年来,转化治疗是指南和临床实践强调的一种综合治疗方式。分子靶向药物、免疫检查点抑制剂的出现,为初始不可切除的肝癌病人带来了福音。转化治疗使原本不可切除的肝癌病人获得了根治性切除的机会,也延长了病人的长期生存及预后^[5]。在国内,以仑伐替尼(lenvatinib)为代表的多靶点药物联合免疫检查点抑制剂、伴或不伴局部治疗的前瞻性或回顾性研究均提示该方案对于转化的极高价值^[6]。随着 2021 年《肝癌转化治疗中国专家共识》的发布,肝癌转化治疗逐渐趋于规范化^[7]。未来,需要更多随机对照研究的数据来支持指南对于具体转化方案的推荐。

3. 新辅助治疗:由于伦理的原因,新辅助治疗的随机对照研究开展得较少。一项 II 期试验发现,在 21 例接受新辅助西米普利单抗(cemiplimab)治疗的病人中,20 例成功切除肿瘤^[8]。病人还接受了术后的辅助性西米普利单抗治疗。在这 20 例病人中,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 15%。另一项 II 期随机对照研究旨在探索新辅助性纳武利尤单抗(nivolumab)或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(ipilimumab)治疗对 HCC 的缓解效果,结果显示,33% 单药组病人及 27% 联合用药组病人出现病理缓解。在术前 6 周,单药组病人 ORR 为 23%,联用组仅为 0^[9]。总的来说,新辅助治疗在肝癌治疗中的价值需

要更多的多中心研究进行探索验证。

4. 术后辅助治疗:到目前为止,指南未推荐可靠的术后辅助治疗方案。针对索拉非尼(sorafenib)的 STORM III 期临床研究显示,索拉非尼作为 HCC 切除术或消融术后的辅助治疗并不能延长病人的 OS 和 RFS^[10]。近期,IMbrave050 研究在《柳叶刀》上发表,证明术后辅助性阿替利珠单抗(atezolizumab)联合贝伐珠单抗(bevacizumab)方案(T+A)能够显著提升高风险病人的 RFS(HR: 0.72, 95% CI: 0.56~0.93),同时不良反应发生比例在可控范围内。这是第一个报告阳性结果的 HCC 辅助治疗相关的 III 期临床试验^[11]。后续是否会被指南纳入有待见证。

有回顾性研究报道,存在微血管浸润的 HCC 病人接受肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的辅助治疗后能显著提升 OS 与无病生存时间(disease free survival, DFS)^[12]。术后抗病毒治疗能够给乙肝相关 HCC 病人带来生存获益,但对于丙肝相关 HCC 的作用存在争议。这些结果需更严谨的临床研究来佐证。

5. 局部治疗:对于无法进行根治性手术的 HCC 病人,局部治疗常作为初始治疗方案,其中包括消融、动脉介入治疗和放疗。新版指南在局部治疗部分没有较多更新。总体而言,消融对位置合适的小肝癌效果较好。动脉介入治疗适用于不适合消融的不可切除肿瘤病人。立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)被认为是消融和(或)栓塞治疗的替代方案(尤其是对于 1~3 个小肿瘤且无肝外转移的病人)或者当这些治疗失败或存在禁忌时。对于肝功能良好、接受介入治疗的病人,如果有证据表明肿瘤残余/复发不适合额外的局部治疗时,则在胆红素恢复到基线水平后可以行系统治疗。多项随机对照研究显示,索拉非尼联合介入治疗并不能取得生存获益^[13]。其他系统治疗联合介入治疗的 III 期临床研究正在进行中。最近,阿斯利康公司发起的 EMERALD-1 研究显示,度伐利尤单抗(Durvalumab)联合 TACE 和贝伐珠单抗用于不能手术的局部 HCC 较 TACE 单独治疗显著提高了无进展生存时间(progress free survival, PFS)这一主要终点,成为首个 III 期的 TACE 联合免疫治疗获益的临床研究,预期后续的 NCCN 更新时将会纳入。

6. 系统治疗:近年来,系统治疗已成为进展期及转移性 HCC 的主要治疗方式,新型分子靶向药物和免疫检查点抑制剂的组合已替代索拉非尼单药成为众多临床医生的首选。表 1 中列举了新版指南对于一线及后续治疗方案的详细推荐。

相较于 2022 年指南,新版指南在推荐药物和证据

表 1 系统治疗推荐方案

方案类型	一线治疗	肿瘤进展后续治疗
首选方案	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗(仅适用于肝功能为 Child-Pugh A 级的病人,1 类证据) 曲美木单抗+度伐利尤单抗(1 类证据)	瑞格非尼(仅适用于肝功能为 Child-Pugh A 级的病人,1 类证据) 卡博替尼(仅适用于肝功能为 Child-Pugh A 级的病人,1 类证据) 仑伐替尼(仅适用于肝功能为 Child-Pugh A 级的病人) 索拉非尼(适用于肝功能为 Child-Pugh A 或 B 级的病人)
其他推荐方案	索拉非尼(适用于肝功能为 Child-Pugh A 或 B 级的病人,1 类证据) 仑伐替尼(仅适用于肝功能为 Child-Pugh A 级的病人,1 类证据) 度伐利尤单抗(1 类证据) 帕博利珠单抗(2B 类证据)	伊匹木单抗+纳武利尤单抗(仅适用于肝功能为 Child-Pugh A 级的病人) 帕博利珠单抗(仅适用于肝功能为 Child-Pugh A 级的病人)
特殊情况下使用	纳武利尤单抗(仅适用于肝功能为 Child-Pugh B 级的病人) 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗(仅用于肝功能为 Child-Pugh B 级的病人) 伊匹木单抗+纳武利尤单抗(仅用于高肿瘤突变负荷的病灶,2B 类证据)	雷莫芦单抗(适用于甲胎蛋白 ≥ 400 ng/ml,肝功能为 Child-Pugh A 级的病人,1 类证据) 纳武利尤单抗(仅适用于肝功能为 Child-Pugh B 级的病人) 多塔利单抗(适用于微卫星高度不稳定或错配修复缺陷的病灶,2B 类证据) 塞尔帕替尼(适用于 RET 基因融合阳性病灶,2B 类证据) 伊匹木单抗+纳武利尤单抗(用于高肿瘤突变负荷的病灶,2B 类证据)

级别上均有所更新。对于一线系统治疗,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(仅用于肝功能 Child-Pugh A 级的病人)或曲美木单抗(tremelimumab)联合度伐利尤单抗(durvalumab)是 1 类推荐的首选治疗方案。IM-brave150 研究更新的数据显示,T+A 方案的中位 OS 为 19.2 个月(95%CI: 17.0~23.7 个月),中位 PFS 为 6.9 个月(95%CI: 5.7~8.6 个月),远高于索拉非尼单药组,且两组间 3/4 级不良事件比例相似^[14]。HIMALAYA III 期研究对 1 171 例既往未接受过全身治疗的不可切除 HCC 病人随机分组,分别接受细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)抗体曲美木单抗联合程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)抗体度伐利尤单抗治疗、度伐利尤单抗单药治疗或索拉非尼单药治疗。三组中位 OS 分别为 16.4 个月(95%CI: 14.2~19.6 个月)、16.6 个月和 13.8 个月^[15]。与索拉非尼相比,联合治疗组显著改善了 OS(HR: 0.78, P=0.035)。最新数据显示,联合治疗组 48 个月的总体生存率为 25.2%,索拉非尼为 15.1%。曲美木单抗未来在大陆上市后的临床效果值得期待。其他推荐方案中,度伐利尤单抗从 2A 类推荐改为 1 类推荐。在特殊情况下使用的方案中,纳武利尤单抗从 2B 类推荐改为 2A 类推荐,且应用于肝功能 Child-Pugh B 级的病人;阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(用于肝功能为 Child-Pugh B 级的病人)是 2A 类推荐的方案;伊匹木单抗联合纳武利尤单抗则被新增为适用于高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)肿瘤的 2B 类推荐方案。

以往,索拉非尼耐药病人在肿瘤进展后没有很好的二线治疗方案,但以仑伐替尼为代表的多靶点激酶

抑制剂问世后,肿瘤进展的后续系统治疗已有多种选择。新版指南推荐瑞格非尼(regorafenib)、卡博替尼(cabozantinib)、仑伐替尼等作为首选的后线治疗方案。在其他推荐方案中,帕博利珠单抗(pembrolizumab)从 2B 类推荐上升为 2A 类推荐。雷莫芦单抗(ramucirumab)从可选方案调整为特殊情况下使用的方案,且仅适用于甲胎蛋白 ≥ 400 ng/ml 并且肝功能 Child-Pugh A 级的病人^[16]。此外,纳武利尤单抗(从 2B 类推荐上升为 2A 类推荐)或伊匹木单抗联合纳武利尤单抗(针对高 TMB 肿瘤)的治疗方案也是新版指南所推荐的特殊情况适用药物。

值得一提的是,虽然 LEAP-002 研究未达到优效性差异^[17],但仑伐替尼联合帕博利珠单抗的中位 OS 为 21.2 个月,而仑伐替尼单药组为 19.0 个月(HR: 0.84, 95%CI: 0.71~1.00, P=0.0227)。不能否认,该组合仍然是晚期肝癌治疗中最强效的系统治疗方案之一。

三、分子检测

2023 年指南中新增了“分子检测原则”的章节,旨在为 HCC 诊断、精准治疗提供指导依据。HCC 的发生发展与一系列分子信号改变有关,包括致癌信号通路的激活,如 Wnt-TGF β 、PI3K-AKT-mTOR、RAS-MAPK、MET-IGF 和 Wnt- β -catenin; TP53 和 TERT 启动子突变也很常见^[18]。但迄今为止,针对 HCC 分子突变的药物仍未呈现特异性疗效。分子检测目前不是 HCC 的常规检测途径,主要用于非典型病理类型、混合型肝癌或存在异常临床表现个例的鉴别。

关于生物标志物预测疗效方面,与结直肠癌、子宫内膜癌等不同,微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)、错配修复(mis-match repair,MMR)、

肿瘤突变负荷或 PD-L1 在 HCC 中的作用尚未被证实。

四、其他补充

新版指南较上一版指南新增了“敏感/包容性语言用法”的章节。NCCN 力求使用能够促进公平、包容和代表性。新版指南在撰写时着重考究语言呈现方式,以人为本,纳入了非性别语言。NCCN 鼓励研究人员在未来的研究中收集更具体的数据,并鼓励在未来的分析中使用更具包容性和准确性的语言。

五、结语

2023 年 V2 版 NCCN 肝细胞癌临床实践指南针对筛查、诊断、治疗等方面给临床医生提供了基于循证医学的帮助。手术始终是早中期 HCC 治疗的主要方式。随着靶免时代的到来,免疫检查点抑制剂联合多靶点分子药物以及局部治疗的二联或三联方案已成为进展期 HCC 的主流治疗手段,需要更多高质量、大样本的随机对照研究来进一步拓展系统治疗的范围以及准确指导后线治疗方案。实施个性化的诊疗方案是新版指南极力强调的。通过多学科团队的协作对每个病人细致诊疗才能向更加安全、高效和精准的方向迈进。

参考文献

- [1] Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents and ancillary imaging features [J]. *Radiology*, 2014, 273(1): 30-50.
- [2] Childs A, Zakeri N, Ma YT, et al. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: results of a multicentre UK audit [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(10): 1350-1355.
- [3] Cha CH, Ruo L, Fong Y, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation [J]. *Ann Surg*, 2003, 238(3): 315-321; discussion 21-23.
- [4] Kardashian A, Florman SS, Haydel B, et al. Liver Transplantation Outcomes in a U. S. Multicenter Cohort of 789 Patients With Hepatocellular Carcinoma Presenting Beyond Milan Criteria [J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2014-2028.
- [5] 樊嘉, 史颖弘, 瞿伟峰. 肝细胞癌转化治疗的进展及思考 [J]. *上海医学*, 2023, 46(8): 503-506.
- [6] Zhang W, Tong S, Hu B, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies as conversion therapy for patients with unresectable intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, phase II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9): e007366.
- [7] Sun HC, Zhou J, Wang Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(2): 227-252.
- [8] Marron TU, Fiel MI, Hamon P, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 219-229.
- [9] Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 208-218.
- [10] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1344-1354.
- [11] Vogel A, Meyer T, Saborowski A. IMbrave050: the first step towards adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2023, 402(10415): 1806-1807.
- [12] Qi YP, Zhong JH, Liang ZY, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma involving microvascular invasion [J]. *Am J Surg*, 2019, 217(4): 739-744.
- [13] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1090-1098.
- [14] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862-873.
- [15] Kudo M. Durvalumab Plus Tremelimumab: A Novel Combination Immunotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(2): 87-93.
- [16] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282-296.
- [17] Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Abtract LBA34).
- [18] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6.

(收稿日期: 2023-11-18)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

关于书写论文作者单位名称的要求

作者在向《临床外科杂志》投稿时,请首先应列出单位名称的全称,如已归属于综合大学的单位,应同时列出医学院名称或医院名称、科室名称;单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写;同时,单位科研部门开具文稿推荐信上的公章内容,须与文稿中所书写的单位名称一致;由不同单位共同撰写的 1 篇文稿,各个单位的名称均须分别列出,并有第 1 作者所在单位开具文稿推荐信;如文稿作者为集体作者,应列出本文稿第 1 整理者(即第 1 执笔者)的姓名及工作单位;如文稿第 1 作者在投稿后工作单位有变动,作者单位项中,应同时列出第 1 作者的原单位及现在单位。

《临床外科杂志》编辑部