



肝胆胰外科杂志
Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery
ISSN 1007-1954, CN 33-1196/R

《肝胆胰外科杂志》网络首发论文

题目：《原发性肝癌诊疗指南（2024版）》外科治疗部分解读
作者：张成武
网络首发日期：2024-08-31
引用格式：张成武.《原发性肝癌诊疗指南（2024版）》外科治疗部分解读[J/OL]. 肝胆胰外科杂志. <https://link.cnki.net/urlid/33.1196.R.20240830.1324.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

《原发性肝癌诊疗指南（2024 版）》外科治疗部分解读

张成武

浙江省人民医院 肝胆胰外科/微创外科，浙江杭州 310014

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，其中 75%~85%为肝细胞癌。据最新报道，2022 年我国新发病例数为 36.77 万，死亡人数为 31.65 万，虽发病和死亡总人数较前有所下降趋势，但仍居所有恶性肿瘤发病人数的第 4 位和死亡人数的第 2 位^[1,2]。由于原发性肝癌患者就诊时病期相对较晚，且多数合并有肝硬化，目前总体治疗效果尚不理想。

为进一步规范我国肝癌诊疗行为，2017 年 6 月原国家卫生和计划生育委员会医政医管局主持制定并颁布了《原发性肝癌诊疗规范（2017 年版）》，之后国家卫生健康委员会医政医管局于 2019 年和 2021 年分别进行了 2 次更新，并最终修订颁布了《原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）》和《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》。近年来随着更多有关原发性肝癌诊疗方面循证医学证据级别研究成果的出现，国家卫生健康委员会医政司再次修订并更新形成《原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）》（以下简称指南）并于 2024 年 3 月颁布，内容涵盖原发性肝癌的筛查、诊断、中国肝癌分期（China Liver Cancer Staging, CNLC）以及治疗四大部分^[3]。

原发性肝癌的治疗主要包括肝切除术、肝移植、局部消融、放射介入、放射治疗及系统抗肿瘤治疗等。由于单一的治疗方法均有一定的局限性，多数患者通常需要多种方法联合或序贯实施；同时需兼顾抗肿瘤、保护肝功能及抗病毒治疗等多个方面，涉及到肝胆外科、肿瘤内科、放射诊断及介入、病理科、感染科等多个学科。因此，原发性肝癌的诊疗需要依托多学科诊疗团队（multidisciplinary team, MDT）并贯穿于整个过程，以确保为患者制定最适合的个体化治疗方案，指南特别强调了 MDT 诊疗规范化和同质化的重要性。研究表明，MDT 诊疗模式能给肝癌患者带来显著生存获益^[4]。原发性肝癌的外科治疗包括肝切除术和肝移植术，是肝癌患者获得治愈可能和长期生存的主要手段。笔者就本指南的外科治疗部分进行解读。

1 肝癌患者的全身情况、肝脏储备功能评估及随访

肝切除术是目前原发性肝癌外科治疗的首选，术前完善细致的全身、肝储备功能和肿瘤学评估是确保肿瘤切除彻底性和手术安全性的前提。全身情况评估采用美国东部肿瘤协作组提出的功能状态评分（Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS），与 BCLC 分期肝切除术的 PS 评分 0 分相比，本指南根据我国具体国情，PS 评分要求相对放宽，为 0-2 分。

由于单一的血液检测指标不能反映肝脏的复杂功能，需要采用综合多个血液学指标进行肝储备功能的评估，如 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型（model for end-stage liver disease, MELD）评分等。Child-Pugh 评分目前临床上仍广泛应用，其对肝硬化肝功能失代偿有较好的区分，但不能精确评估代偿期肝功能储备情况；MELD 评分则主要用于肝移植患者的病情评估。吲哚菁绿（indocyanine, ICG）清除试验作为客观精准的定量肝储备功能评估手段近年来已广泛应用于临床，ICG-R15>10%提示肝储备功能受损，但需要注意的是其检测结果被易高胆红素血症及门静脉存在侧支分流干扰和影响^[5]。原发性肝癌患者大多数合并慢性肝病，肝纤维化和肝硬化患者的肝储备功能明显受损，虽然门静脉高压症不是肝切除术的禁忌症，但与手术并发症发生率及预后显著相关。因此，术前肝纤维化和肝硬化程度的精确评估十分重要。超声瞬时弹性成像可以通过定量评估肝实质的纤维化及硬化程度来判断肝储备功能；肝静脉压力梯度（Hepatic venous pressure gradient, HVPG）测定能精确地评

价肝硬化患者门静脉高压的程度及手术预后，HVPG 水平 $>10\text{mmHg}$ 者手术风险显著升高^[6]。HVPG 测定属有创检查，限制了其在临床的广泛应用。文献报道，超声瞬时弹性成像肝硬度测定结果与 HVPG 具有良好相关性，提示瞬时弹性成像肝硬度测定具有评估门静脉高压的潜在价值^[7]。

保证有功能的足够剩余肝体积（future liver remnant, FLR）是预防肝切除术后肝功能衰竭的关键。FLR 的测量主要依靠 CT、MRI 等影像学检查手段，由于维持正常生理所需肝脏的体积与患者个体大小直接相关，将测得的肝脏体积与患者个体大小进行标准化处理可更加精确地评估 FLR。Vauthey 等^[8]基于这个原则提出标准化 FLR（standard FLR, sFLR）的概念并将其应用于临床，sFLR 为 FLR 与总测量肝脏体积（total estimated liver volume, TELV）的比值，即 $sFLR=FLR/TELV$ 。测量 TELV 的方法包括根据体表面积、体重测算及 CT 容量分析法，其中根据体表面积计算的 TELV 较其它方法相对简单且较为精确，在临床上最为常用。本指南提出安全实施肝切除术的 2 个必要条件：（1）肝功能 Child-Pugh A 级、ICG-R15 $<30\%$ ；（2）FLR 须占标准肝脏体积（standard liver volume, SLV）的 40%以上（伴有慢性肝病、肝实质损伤或肝硬化者）或 30%以上（无肝纤维化或肝硬化者）。有肝功能损害者，则需保留更多的 FLR。

非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）作为原发性肝癌的越来越重要的发病原因受到广泛关注。文献报道，与非 NAFLD 相关肝癌相比，NAFLD 导致的肝癌患者可不伴肝硬化，但年龄较大，肿瘤较大且多灶，合并症较多，因此曾被认为手术切除机会更少而预后较差^[9]。随着外科技术的进步和围手术期管理的改善，近期有研究表明，NAFLD 相关性肝癌患者肝切除术后具有与其它病因肝癌患者相似的围手术期结果，以及相似甚至更好的远期预后^[10]。Chin 等^[11]对 9 项研究共 5579 例行肝切除的原发性肝癌患者进行荟萃分析，结果显示，与其它病因的肝癌相比较，NAFLD 相关性肝癌患者根治性切除术后具有更好的远期生存。这可能与 NAFLD 相关性肝癌的肿瘤生物学行为（虽然瘤体较大，但较少发生血管侵犯、淋巴结转移和远处转移）以及剩余肝不伴肝硬化密切相关。

原发性肝癌肝切除术后肿瘤复发率较高，术后 2 年复发率可达 40%~50%^[12]。术后随访可及时评估手术切除的根治性、及早发现肿瘤复发，并进行相应治疗，对改善患者预后十分重要。本次指南更新推荐：术后 1~2 个月患者需复诊 1 次，之后需每隔 3 个月密切监测影像学（超声显像，必要时选择动态增强 CT、动态增强 MRI 扫描以及 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 扫描）及血清 AFP、DCP 和 7 个 microRNA 组合等肿瘤学标志物的改变，2 年后可适当延长至 3~6 个月，持续时间建议终身随访。

2 肝癌切除的适应证

虽然已有不少临床研究表明，与非手术局部区域治疗方法相比较，肝切除术能给肝癌患者带来更多的获益^[13]，但东西方不同的相关指南对肝癌肝切除术的适应证的推荐差异较大。BCLC 分期的治疗推荐手术切除指证较为保守，仅限于 0 期和单个病灶的 A 期具有良好肝脏储备功能的患者^[14]，而本指南推荐的手术适应证范围涵盖 CNLC I a 期到 CNLC IIIa 期，其中肝脏储备功能良好的 CNLC I a 期、I b 期和 II a 期肝癌患者首选肝切除术，较客观地体现了手术治疗的临床价值，也更加符合中国实际国情。

早期肝癌的手术切除和局部消融治疗均可取得相对满意的疗效，但两者优劣尚无定论。与手术切除相比较，局部消融治疗具有围手术期并发症少、住院时间短、可经皮治疗等优势。Takayama 等^[15]通过随机对照研究，比较手术切除和射频消融治疗小肝癌（平均直径 1.8cm）的疗效，结果显示，手术切除组患者的平均术后无复发生存期为 3.5 年，射频消融组的平均术后无瘤生存期为 3.0 年，两者差异无统计学意义。有学者通过对纳入 742 例 BCLC 0-A 期肝癌患者的 5 项随机对照研究进行荟萃分析后发现，肝切除组和射频消融组患者的术后 1、

3 年总体生存率差异无统计学意义, 术后 5 年总体生存率肝切除组明显优于射频消融患者; 射频消融组局部复发率显著高于肝切除组, 但住院时间显著较短^[16]。Xia 等^[17]比较分析肝切除术和经皮射频消融对复发性早期肝癌的远期疗效, 结果显示两者术后生存结果无显著性差异, 但对于肿瘤大于 3cm 或 AFP 水平高于 200ng/ml 的复发性早期肝癌, 肝切除术有较好的局部疾病控制率和远期生存率。因此, 对于体能状态佳、肝脏储备功能好的直径 \leq 3cm 的小肝癌, 特别是对肿瘤位于膈下或靠近肝包膜、临近血管不利于消融治疗的患者, 应优先考虑手术切除, 微创技术可进一步减少手术创伤。而对于手术耐受力差、肝硬化严重及位置深在的小肝癌, 则首选局部消融治疗。

对于 CNLC IIb 期肝癌, 手术切除通常难以彻底清除肿瘤, 术后复发率高, 因此手术不作为治疗首选, 更适合以 TACE 为主的非手术治疗。此类患者在 BCLC 分期系统属 B 期, 被认为无手术切除适应证, 而根据肿瘤和肝功能状态选择肝移植、TACE 或靶免治疗^[14]。但近年来多项研究结果表明, 部分肝癌患者即使肿瘤数目 $>$ 3 个, 手术切除有可能获得比非手术治疗更好的效果^[18]。1 个纳入 18 项临床研究的荟萃分析结果显示, 与 TACE 治疗相比较, 手术切除可显著延长 BCLC B 期肝癌患者的术后生存期^[19]。Tsilimigras 等报道的一项多中心临床研究显示, 超米兰标准的多结节肝癌患者手术切除后 5 年生存率为 52.8%^[18]。因此, 对于部分 IIb 期患者, 如果肝储备功能良好、肿瘤分别较为局限, 通过 MDT 讨论后认为能通过手术切除或者联合术中消融达到 R0 切除, 可以选择手术切除。

CNLC IIIa 期的肝癌, 尤其是合并门静脉主干癌栓者, 手术切除后肿瘤复发率很高, 预后极差。近年来随着 TACE 治疗及靶免治疗的不断发展, 该期患者的预后得到一定改善, TACE 或 TACE 联合靶免治疗已成为该期患者的首选方法, 但总体效果仍不理想。研究发现, 手术切除能使部分 IIIa 期的肝癌患者获益^[20]。Govalan 等基于美国癌症数据库通过多因素分析结果显示, 肝癌伴血管侵犯的患者手术切除预后显著优于系统抗肿瘤治疗^[21]。Kokudo 等^[22]通过总结分析全日本多中心总计 6474 例肝癌合并门静脉癌栓的临床资料, 结果显示, 对于癌栓局限于门静脉一级分支的肝癌患者, 手术切除较其它治疗带来相对长的术后生存时间^[20]。肝癌合并胆管癌栓的患者并不多见, 发病率约 0.8%~12.9%, CNLC 将其归为 IIIa 期。Chotirosniramit 等^[23]报道, 胆管癌栓不是影响肝癌患者长期生存的独立预后因素。本指南推荐下列患者经 MDT 讨论后可选择手术切除: (1) 合并门静脉分支癌栓(程氏分型 I/II 型)者, 若肿瘤局限于半肝或肝脏同侧, 可以考虑手术切除肿瘤同时切除癌栓, 术后再实施 TACE 治疗、门静脉化疗或其他系统抗肿瘤治疗; (2) 合并胆管癌栓但肝内病灶亦可以切除者; (3) 部分肝静脉受侵犯但肝内病灶可以切除者。

由于目前肝癌以靶免联合治疗为主的系统抗肿瘤治疗疗效仍十分有限, 对于局部病灶能彻底清除的 CNLC IIIb 期患者, 经过 MDT 讨论后, 可考虑手术切除。对于伴有肝门部淋巴结转移者可以在切除肿瘤的同时行肝门淋巴结清扫或术后外放射治疗; 对膈肌侵犯或周围脏器受侵犯可以一并切除者, 也可以考虑手术切除。

3 手术切除技术

精准和微创是肝切除的发展方向, 精准肝切除术实施的前提是术前周密的影像学评估。近年来三维可视化技术在精准肝切除术前评估和手术规划中的作用广受关注, 通过影像学三维重建技术, 不仅能直观地了解肿瘤与肝内重要管道的空间关系, 也能进行各门静脉分支流域区域及肝静脉引流区域的标识分析, 并可进行个体化肝脏体积计算和虚拟肝切除, 有助于在实现肿瘤根治性切除目标的前提下, 选择更为精准的切除范围和入路, 以保护剩余肝脏的管道和保留足够 FLR。近年来我们也尝试基于影像学三维重建技术的 3D 打印模型应用于肝切除术前规划及术中导航, 初步结果显示, 其可更直观的、全面的、多角度全方位的观察肝脏结构, 助于对关键部位快速识别和定位, 从而提高手术的精准性, 实现根治性切除, 有效规避手术风险, 利于提高手术安全性和有效性^[24]。

经过 30 多年的发展，以腹腔镜肝切除术和机器人辅助肝切除术为代表的微创肝切除术的安全性和可行性已经得到充分证明，并具有术中出血少、术后疼痛轻、术后恢复快、并发症发生率低、住院时间短等诸多优势^[25]。越来越多的证据表明，腹腔镜肝切除术治疗肝恶性肿瘤具有与开腹手术相似的远期肿瘤学效果^[26]。文献报道，与开腹肝切除术相比较，腹腔镜肝切除术治疗老年肝癌患者（ ≥ 65 岁）具有住院时间显著较短、术后并发症发生率显著较少的优势，且肿瘤学疗效相似^[27]。达芬奇机器人辅助手术系统具有高倍放大的稳定的三维手术视野、7 个自由度的灵活的内腕功能和震颤过滤功能、良好的人体工程学设计等，显著地提高了腹腔镜下手术操作的精细程度和手术质量。研究表明，机器人辅助手术可使复杂微创肝切除术更容易完成，并具有术中出血更少、中转开腹率更低和住院时间更短等优势，肿瘤安全性良好^[28]。由于微创肝切除术缺乏触觉反馈，不利于对术中肿瘤定位及切缘把握，腹腔镜术中超声和 ICG 荧光染色等导航技术，不仅有助于定位肿瘤、发现微小病灶，并可进行肝段染色，使得微创精准肝切除简单方便地实施。尽管微创肝切除术的适应证和禁忌证原则上与开腹手术类似，但因为腹腔镜和机器人辅助肝切除术均存在学习曲线，术者需要根据肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤数目、合并肝脏基础疾病以及手术团队的技术水平等综合评估手术难度，根据自身经验循序渐进谨慎开展，以保证治疗效果和手术安全。巨大肝癌、多发肝癌、位于困难部位及中央区紧邻重要管道肝癌和肝癌合并重度肝硬化者的肝切除术因手术风险大，曾被认为不适合腹腔镜手术，但随着腹腔镜手术技术进步和经验积累，这些情况虽然不再属腹腔镜禁忌症，但仍然是高难度腹腔镜肝切除术，因此仅限于经验丰富的专业中心谨慎开展。对于合并门静脉肉眼癌栓、肿瘤破裂出血的肝癌患者，由于腹腔镜操作和 CO₂ 气腹下有导致肿瘤播散的潜在风险，目前不建议这些患者行腹腔镜肝切除术。

手术方式对肝癌预后的影响一直广受关注。解剖性肝切除术和非解剖性肝切除术均是肝癌治疗的常用技术，两者对肝癌预后的影响仍有争议，前者以荷瘤门静脉流域为界进行切除，理论上更具肿瘤根治性；后者可保留更多肝实质，对合并肝硬化的患者有利。一项随机对照研究结果显示，对于单个原发性肝癌，2cm 切缘的肝切除术与 1cm 切缘的肝切除术相比较，具有显著较低的局部复发率和较高的术后生存率^[29]。因此，保证足够的切缘（ ≥ 1 cm 的切缘）是获得良好肿瘤学效果的关键所在。对于存在 MVI 的肝癌患者，解剖性肝切除术的局部复发率更低。最新的 1 项随机对照研究结果显示，与腹腔镜非解剖性肝切除术相比较，腹腔镜解剖性肝切除术具有较高的 5 年无瘤生存率、较低的同侧肝内复发率和相似的总体生存率及术后并发症发生率，因此推荐在合适的患者首选腹腔镜解剖性肝切除术^[30]。对巨大肝癌，前入路肝切除术减少术中肿瘤播散的风险；对于多发性肿瘤，手术切除联合术中消融治疗可以在保留更多肝实质的同时彻底消除病灶。肝癌合并胆管癌栓对预后的影响远小于血管侵犯，因此积极手术治疗仍可获得较好疗效，但治疗胆管癌栓是单纯取栓还是联合胆管切除尚有争议。近期有学者总结报道日韩多中心研究结果，提示半肝或扩大半肝切除联合胆管切除可显著提高肝癌合并胆管癌栓患者总体生存和降低局部复发率^[31]。

4 手术为基础的综合治疗策略

虽然手术切除能给部分中晚期肝癌（CNLC IIb、IIIa、IIIb 期）患者带来生存获益，但提高手术切除率和减少术后复发仍是改善预后的关键。近年来以靶向联合免疫治疗为代表的系统抗肿瘤治疗和放射介入治疗疗效的不断提高，为中晚期肝癌患者提供更多的手术切除机会，从而得到较好的生存获益。因此，在以手术为基础的综合治疗策略的前提下，手术适应证的适度扩大目前已成为共识。中晚期肝癌的围手术期综合治疗包括转化治疗、新辅助治疗和术后辅助治疗。

4.1 肝癌的转化治疗

具有足够的有功能 FLR 和肿瘤可彻底切除是肝癌可手术切除的先决条件。肝癌的转化治

疗是指通过不同治疗手段，如增加有功能 FLR 或/和肿瘤降期，将不可手术切除的肝癌转化为可手术切除^[32]。虽然缺乏高级别的循证医学证据，转化成功的患者应及时手术切除以获得长期生存可能。

4.1.1 肝癌转化治疗中有功能的 FLR 转化

门静脉栓塞术 (portal vein embolization, PVE) 是最常用的增加 FLR 的安全有效的手段，转化成功率为 60%~80%，并发症发生率为 10%~20%。其主要不足是 PVE 后 FLR 增生速度较慢、转化时间相对较长 (通常 4~6 周)，约有 20% 以上的患者因等待增生期间肿瘤进展或 FLR 增生不足而最终失去手术机会^[33]。因此，对于如肝硬化较严重、年龄较大等预期肝增生能力较弱以及肿瘤负荷较大的患者，应该谨慎使用 PVE，而门静脉主干或一级分支癌栓，合并严重的门静脉高压症和凝血功能障碍等则为 PVE 的禁忌证。研究表明，PVE 序贯或同期联合 TACE 在促进 FLR 增生的同时控制肿瘤进展，与单纯 PVE 相比，转化成功率显著提高，患者预后更好^[34]；PVE 联合肝静脉栓塞术也可更快更多地增加 FLR 的增长^[35]。

联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS) 曾被认为是肝脏外科的重大技术突破，可短时间快速促进 FLR 增生，与 PVE 相比具有极为显著的优势。文献报道，ALPPS 可在 1~2 周诱导产生高达 47%~192% 的 FLR 增生率，能最大程度减少肿瘤进展风险，肿瘤切除率达 95%~100%，但在开展初期，因极高的围手术期并发症发生率和死亡率而广受争议^[36]。近年来随着手术经验积累和技术改良，如一期手术肝断面分隔操作采用部分分隔和使用射频消融、微波、止血带等方式分隔，以及采用腹腔镜和机器人辅助手术等微创技术，ALPPS 的手术安全性已显著提高，有近期研究表明，目前 ALPPS 的围手术期并发症发生率与大范围肝切除术相似^[37]。但 ALPPS 手术相对复杂，风险较大，需严格把握手术适应证，主要应用于手术耐受良好以及肝脏增生潜力强的肝癌患者。另外，对于 PVE 后 FLR 增长不足的肝癌患者，可行即拯救性 ALPPS 有效促进 FLR 足够增长，完成手术切除。文献报道，ALPPS 术 2 周后增生速度明显降低，此类患者若 ALPPS 一期术后 2 周，有功能的 FLR 仍不足以达到手术切除要求，予动脉栓塞 (transarterial embolization, TAE)，即 TAE 挽救性 ALPPS (TAE-salvaged ALPPS)，可显著促进 FLR 增长，1 周后几乎达到 100% 的二期手术切除率^[38]。

4.1.2 肝癌转化治疗中的肿瘤学转化

研究表明，TACE、肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、放疗等局部治疗方法能使部分中晚期肝癌成功降期，从而获得手术切除机会并带来生存获益^[39]。对于肿瘤负荷较大和存在门静脉癌栓的肝癌患者，HAIC 治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 较高，可提高转化成功率。然而，上述单一局部治疗手术的转化成功率较低，如 TACE 的转化成功率约 10% 左右，局部-局部联合治疗 (如 HAIC 联合 TACE、放疗) 以及局部治疗联合系统抗肿瘤治疗 (如靶免联合) 可进一步提高转化成功率。文献报道，HAIC 联合 TACE 治疗初始不可切除肝癌的 ORR 和转化成功率分别为 65.9% 和 48.8%，显著高于常规 TACE 的 16.7% 和 9.5%^[40]。2023 年 ASCO 报道的 1 项前瞻性、单臂 II 期临床试验结果显示：TACE 联合多纳非尼及卡瑞利珠单抗治疗不可切除肝癌，ORR 为 81.3%，转化率为 80%^[41]。

近年来中晚期肝癌的系统抗肿瘤治疗取得显著进展，靶向药物和免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 相继被批准应用于临床，并有较好的药物可及

性。研究发现，以免疫为基础的联合治疗方案其近、远期疗效均优于 ICI 单药治疗，中晚期肝癌患者靶向治疗联合 ICI 免疫治疗的 ORR 可达 20%~30%，中位生存期约 20 个月^[42]。目前靶免联合治疗已成为是肝癌转化治疗的重要手段，转化成功率为 10.9%~55.4%^[32]。转化治疗以手术切除为目标，因此治疗方案的选择与晚期肝癌的治疗有所不同，但不同联合治疗方案组合的适合人群仍有待进一步明确。有共识认为，ORR 和缓解方式是肝癌转化治疗方案选择最重要的考量因素^[32]。本指南建议，单从系统抗肿瘤治疗方案选择的角度，需要鉴别无法行根治切除的原因、重视病因学的处理，应在 MDT 框架下严格随访肿瘤缓解的持续时间和缓解深度，严密监测系统抗肿瘤治疗的毒性及对转化治疗手段的可能影响，积极探索转化治疗前后肿瘤免疫微环境的变化，积极开展高级别循证医学证据的大型临床研究，力争使患者最大程度获益。

目前，肝癌的肿瘤学转化目标人群的确定、转化方案的选择、手术时机和手术切除的必要性，以及术后的辅助治疗方案仍存在争议，需要更多有高级别循证医学证据的临床研究进一步明确。

4.2 肝癌的新辅助治疗

肝癌的新辅助治疗近年来逐渐受到关注，主要原因是手术切除术后肿瘤高复发率和非手术治疗疗效的不断提高。肝癌的新辅助治疗是指对于适合手术切除但具有术后高危复发转移风险的 CNLC I b-II a 期和部分 CNLC II b、III a 期的肝癌患者，在术前先进行局部治疗或系统抗肿瘤治疗，以期消灭微小病灶、降低术后复发转移率、延长生存期。新辅助治疗的主要风险是治疗相关不良反应导致手术延迟或失去手术机会、肿瘤进展以及增加手术风险和并发症，需要严格把握治疗适应证。因此，安全成功实施肝癌新辅助治疗的关键在于真正具有高危复发人群的精确定和适宜治疗方案的选择。本指南指出，术前评估的高危复发转移因素包括血管侵犯、单发肿瘤直径>5cm、多发肿瘤、邻近脏器受累、术前 AFP 水平较高、术前血清 HBV DNA 高载量等；治疗方案选择上，在考虑 ORR 同时应该考虑选择更高疾病控制率的方案，避免因疾病进展而失去手术机会。同时也应选择相对安全、不良反应小的治疗手段，避免增加并发症的发生。相关专家共识认为，新辅助治疗的目的是不是缩小肿瘤，而是在提高无复发生存时间的同时不影响手术计划。因此，新辅助治疗的周期应严格把握，通常为 1.5~3 个月，最长不超过 4 个月^[32]。

目前肝癌新辅助治疗尚无统一的方案，需要根据患者具体病情进行选择。研究表明，术前 TACE 并不能改善可手术切除肝癌患者的预后；HAIC 新辅助治疗超米兰标准的 BCLC A/B 期肝癌患者，其 OS 及 PFS 均显著改善^[43]；术前放疗联合手术切除可显著改善 CNLC III a 期的肝癌患者的生存预后^[44]。多个学者在探索靶向、ICI 或靶免联合方案在肝癌新辅助治疗中的价值，但多为小样本 II 期探索性研究，主要结局指标多为病理学缓解率而非总生存，尚待更多前瞻性多中心临床研究验证。

4.3 肝癌术后辅助治疗

肝癌切除术后肿瘤复发转移率高达 50%~70%，减少术后复发转移是改善手术预后的关键。术后辅助治疗是降低术后肿瘤复发转移的主要手段，其优势是借助术后病理检查和基因检测结果对复发风险进行评估和肿瘤分子分型，精准选择治疗人群及个体化治疗方案，且干扰手术治疗的进行。但是，术后辅助治疗可能带来不良反应并增加患者经济负担，因此，

如何确定术后复发转移高危人群十分关键。本指南指出，术后评估的高危复发转移因素一般包括：肿瘤破裂、肿瘤直径 $>5\text{cm}$ 、多发肿瘤、微血管侵犯、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，具有上述高危因素的患者术后需要接受辅助治疗。

肝癌术后辅助治疗包括局部治疗、系统抗肿瘤治疗和抗病毒治疗，目前尚无国际标准辅助治疗方案。由于术后 TACE、HAIC 和口服槐耳颗粒，以及 HBV 感染的肝癌患者抗病毒有高级别循证医学证据证明可以减少术后复发转移，改善生存而获得本指南优先推荐。近年来，系统抗肿瘤治疗在肝癌辅助治疗中的研究也在不断深入，多项在晚期肝癌中有效的治疗方案正在积极探索在辅助治疗中的价值。其中 IMbrave050 研究结果显示，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗联合贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗可以减少 28% 的术后复发转移风险，提示具有术后辅助治疗方案的潜在价值^[45]。目前仍缺乏可靠的生物标志物以及肿瘤分子分型来帮助精准选择术后辅助治疗的个体化方案；不同术后辅助治疗方案，特别是系统抗肿瘤治疗的合理持续时间也有待进一步明确。

5 肝移植术

肝移植术是肝癌患者获得治愈可能的方法之一，其在彻底切除肝癌的同时治愈同时存在的肝脏疾病，与肝切除术相比较，有较高的术后生存率和显著低的术后肿瘤复发率，而供肝缺乏是其临床应用的主要障碍。与欧美国家相关指南推荐多发肿瘤或合并肝硬化门静脉高压症的肝癌患者首选肝移植术不同，国内指南推荐肝切除术作为肝癌外科治疗的首选方法，而肝移植术更适用于肝功能失代偿、不适合手术切除及消融治疗的小肝癌患者。

合适的病人选择是保证肝移植疗效的关键，米兰（Milan）标准是国际公认的肝癌肝移植选择标准，符合米兰标准的肝癌患者肝移植术后中位生存期可达 10 年，术后 5 年复发率仅 10%^[46]。由于米兰标准对肿瘤负荷的要求相对严格，国内外多个学者提出了不同的肝移植选择标准，这些标准对于无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移的要求都是一致的，但是对于肿瘤大小和数目的要求较米兰标准相对放宽，其主要目的是确保疗效的同时能让更多的肝癌患者接受肝移植术，如美国加州大学旧金山分校（University of California at San Francisco, UCSF）标准、美国器官共享联合网络（United Network for Organ Sharing, UNOS）标准、上海复旦标准和杭州标准等。UCSF 标准（即单个肿瘤直径 $\leq 6.5\text{cm}$ ；肿瘤数目 ≤ 3 个，其中最大肿瘤直径 $\leq 4.5\text{cm}$ ，且肿瘤直径总和 $\leq 8.0\text{cm}$ ；无大血管侵犯。）虽然其选择标准较米兰标准明显放宽，但患者术后 5 年生存率仍达 81%，疗效优于其它标准，因此在国际上广泛应用^[47]。

符合肝移植标准的肝癌患者通常需要一段时间等待供肝分配，在这等待期间部分患者可能因为肿瘤进展超出标准要求而失去肝移植机会。对于这部分患者，主要通过局部治疗手段，如 TACE、钇-90 放射栓塞、消融治疗、体部立体定向放射治疗（stereotactic body radiation therapy, SBRT）等控制肿瘤进展以顺利完成肝移植，即为桥接治疗，目前系统抗肿瘤治疗不作为桥接治疗的常规手段。桥接治疗的另外作用是通过局部治疗观察肿瘤的生物行为，为更精准地选择肝移植受体提供参考，因为经桥接治疗后肿瘤仍进展的患者肝移植后预后较差。虽然据最近的 UNOS 全国性数据分析结果，消融治疗和钇-90 放射栓塞肝癌肝移植患者的脱落率低于 TACE，但各种作为桥接治疗的方法的优劣目前尚无定论^[48]。虽然肝移植前使用 ICI 有增加术后排斥和移植物失活的潜在风险，近期可安全使用 ICI 的肝癌肝移植病例报道有增加的趋势。有学者认为应至少在肝移植术前 3 个月停用 ICI 以策安全^[49]。

肝癌肝移植患者的降期治疗是指通过以局部治疗为主的方法来减少肿瘤负荷，最终使超出肝移植标准的患者达到移植标准的要求。降期治疗同时也是一种选择和确定具有较好生物学行为肿瘤患者的手段。文献报道，超米兰标准的肝癌肝移植患者经降期治疗符合米兰标准接受肝移植，其手术预后与初始符合米兰标准患者的手术预后差异无统计学意义^[50]。一项随机对照研究结果显示，74例超米兰标准的肝癌患者降期治疗成功后随机分为肝移植组和非肝移植组，肝移植组的5年生存率为77%，而非肝移植组则为31%，两者有显著差异，充分表明降期后肝移植的生存获益优势^[51]。由于降期治疗可能损害肝功能导致肝功能失代偿，因此只有具有良好肝功能储备（Child-Pugh A/B级以上）的患者才适合降期治疗，并需要根据患者具体病情选择合适的治疗方法。

供肝缺乏使等待时间过长导致肿瘤进展是肝癌患者失去肝移植机会的主要原因，文献报道肝癌肝移植的等待名单脱落率为9.2%~31%，其中91.3%的患者由于肿瘤进展^[52]。活体肝移植用于治疗肝癌患者，不仅可显著缩短肝移植等待时间，有效降低脱落率，并且可以因为供肝质量更好及缺血时间短而改善肝移植预后。近期有学者报道，肝癌患者活体肝移植的术后生存率显著优于尸肝移植^[53]。活体肝移植时，通过谨慎选择具有良好生物学行为肝癌的患者，适当扩大肝癌肝移植的适应证并不影响治疗效果。

肝移植术后肿瘤复发是患者死亡的主要原因，即使符合米兰标准的肝癌患者肝移植术后的肿瘤复发率仍达10%~15%，最常见的复发部位是肺和肝脏^[54]。肝移植复发肿瘤预后较差，仅20%左右的患者有手术切除的机会，复发后中位生存期仅1年^[55]。其危险因素包括肿瘤分期、肿瘤血管侵犯、术前血清AFP水平以及免疫抑制剂用药方案等。积极优化术后免疫抑制方案可以有效减少肿瘤复发转移，包括无激素方案、减少早期钙调磷酸酶抑制剂的用量，以及采用以雷帕霉素靶蛋白抑制剂（如雷帕霉素、依维莫司）为主的免疫抑制方案等。肝癌肝移植术后复发的治疗与原发肝癌的初始治疗相似，应基于MDT诊疗模式，根据肿瘤具体情况选择个体化的治疗方案，免疫检查点抑制剂用于肝癌肝移植术后的治疗仍需慎重。

参考文献

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):47-53.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南（2024年版）[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44（4）：361-386.
- [4] Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality[J]. Gastroenterology, 2017, 152(10):1954-1964.
- [5] 张成武. 计划性肝切除术在肝细胞肝癌治疗中的应用[J]. 浙江医学, 2018, 40（24）：2625-2627.
- [6] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2015, 61(2):526-536.
- [7] Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(12):1261-1268.

- [8] Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations[J]. *Surgery*, 2000, 127(5):512-519.
- [9] Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009[J]. *Hepatology*, 2015,62(6):1723-1730.
- [10] Wong CR, Njei B, Nguyen MH, et al. Survival after treatment with curative intent for hepatocellular carcinoma among patients with vs without non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Therapeut*, 2017, 46(11-12):1061-1069.
- [11] Chin KM, Prieto M, Cheong CK, et al. Outcomes after curative therapy for hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and review of current literature[J]. *HPB (Oxford)*, 2021,23(8):1164-1174.
- [12] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis[J]. *Ann Surg*, 2015,261(5):947-955.
- [13] Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies[J]. *Hepatology*,2018,68(3): 977-993.
- [14] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 76(3): 681-693.
- [15] Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, et al. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial (SURF Trial)[J]. *Liver Cancer*, 2022,11(3):209–218.
- [16] 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.
- [17] Xia Y, Li J, Liu G, 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.
- [18] Tsilimigras DI, Mehta R, Paredes AZ, et al. Overall tumor burden dictates outcomes for patients undergoing resection of multinodular hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2020,272(4):574-581.
- [19] Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies[J]. *Hepatology*,2018,68(3): 977-993.
- [20] Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion[J]. *J Hepatol*,2016,65(5):938-943.
- [21] Govalan R, Lauzon M, Luu M, et al. Comparison of surgical resection and systemic treatment for hepatocellular carcinoma with vascular invasion: National cancer database analysis[J]. *Liver Cancer*,2021,10(5):407–418.
- [22] Moon DB, Hwang S, Wang HJ, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A Korean multicenter study[J]. *World J Surg*,2013,37(2):443-451.
- [23] Chotirosniramit A, Liwattanakun A, Junrungsee S, et al. The benefit of curative liver resection with a selective bile duct preserving approach for hepatocellular carcinoma with

- macroscopic bile duct tumor thrombus[J]. *HepatoBiliary Surg Nutr*, 2020,9(6):729-738.
- [24] Cheng J, Wang Z, Liu J, et al. Value of 3D printing technology combined with indocyanine green fluorescent navigation in complex laparoscopic hepatectomy[J]. *PLoS ONE*,2022,17(8): e0272815.
- [25] Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Meta-analysis[J]. *Br J Surg*, 2021, 109(1): 21-29.
- [26] Yoh T, Cauchy F, Soubrane O, et al. Oncological resection for liver malignancies: can the laparoscopic approach provide benefits[J]? *Ann Surg*, 2022, 275(2):182-188.
- [27] 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.
- [28] Liu R, Abu Hilal M, Wakabayashi G, et al. International experts consensus guidelines on robotic liver resection in 2023[J]. *World J Gastroenterol*,2023,29(32): 4815-4830.
- [29] Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2007,245(1):36-43.
- [30] Liao K, Yang K, Cao L, et al. Laparoscopic anatomical versus non-anatomical hepatectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial[J]. *Int J Surg*, 2022,102:106652.
- [31] Kim DS, Kim BW, Hatano E, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A Korea-Japan multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2020,271(5):913-921.
- [32] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识 (2024 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(4): 492-513.
- [33] Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome[J]. *British Journal of Surgery*, 2007,94(11):1386-1394.
- [34] Ogata S, Belghiti J, Farges O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2006,93(9):1091-1098.
- [35] Hwang S, Ha TY, Ko GY, et al. Preoperative sequential portal and hepatic vein embolization in patients with hepatobiliary malignancy[J]. *World J Surg*, 2015,39(12):2990-2998.
- [36] Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of mortality after ALPPS stage-1: an analysis of 320 patients from the International ALPPS Registry[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(5):780-786.
- [37] Linecker M, Bjornsson B, Stavrou GA, et al. Risk adjustment in ALPPS is associated with a dramatic decrease in early mortality and morbidity[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(5):779-786.
- [38] Peng Y, Wang Z, Qu X, et al. Transcatheter arterial embolization-salvaged ALPPS, a novel ALPPS procedure especially for patients with hepatocellular carcinoma and severe fibrosis/cirrhosis[J]. *HepatoBiliary Surg Nutr*, 2022,11(4):504-514.
- [39] Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: Evaluation with analysis of 72 patients[J]. *World J Surg*,1995,19(6):784-789.
- [40] Li B, Qiu J, Zheng Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable

- hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Open*,2021,2(2):e057.
- [41] Cao Y, Zhang X, Yue Y, et al. Donafenib combined with camrelizumab and transarterial chemoembolization (TACE) as conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A prospective, single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): e16203.
- [42] 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.
- [43] Li S, Zhong C, Li Q, et al. Neoadjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: an interim analysis of a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial [J]. *J Clin Oncol*,2021,39(15_suppl):4008.
- [44] Wei X, Jiang Y, Zhang X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A randomized, open-label, multicenter controlled study[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(24):2141-2151.
- [45] Qin S, Chen M, 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.
- [46] Ivanics T, Murillo Perez CF, Claasen M, et al. Dynamic risk profiling of HCC recurrence after curative intent liver resection[J]. *Hepatology*, 2022,76(5):1291-1301.
- [47] Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging[J]. *Am J Transplant*,2007,7(11):2587-2596.
- [48] Kwong AJ, Ghaziani TT, Yao F, et al. National trends and waitlist outcomes of locoregional therapy among liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma in the United States[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2022,20(5):1142-1150,e4.
- [49] Tabrizian P, Florman SS, Schwartz ME. PD-1 inhibitor as bridge therapy to liver transplantation[J]? *Am J Transplant*,2021,21(5):1979-1980.
- [50] 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.
- [51] Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): A randomised, controlled,phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2020,21(7):947-956.
- [52] Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2017,23(6):836-844.
- [53] Pinheiro RS, Waisberg DR, Nacif LS, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular cancer: an (almost) exclusive Eastern procedure[J]? *Transl Gastroenterol Hepatol*,2017,2(1):68.
- [54] Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story[J]. *Ann Surg*,2017,265(3):557-564.
- [55] Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, et al. Predicting mortality in patients developing

recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Impact of treatment modality and recurrence characteristics[J]. *Ann Surg*,2017,266(1):118-125.

