

《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》实践经验分享 新技术变革晚期肝癌诊疗

▲南方医科大学珠江医院肝胆二科 付顺军

2022 年初,《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》由国家卫健委医政医管局发布。指南的发布仅仅只是第一步,如何在诊疗工作中落地才是关键。

日前,本期专栏特邀南方医科大学珠江医院潘明新教授分享指南指导下的肝癌诊疗临床经验。



扫一扫
关联阅读全文

肝癌指南专栏编委会

名誉主编

汤钊猷 孙 燕 郑树森
 刘允怡 王学浩 陈孝平
 樊 嘉 董家鸿 窦科峰
 滕皋军 秦叔逵 蔡秀军

主 编

周 俭 孙惠川

编 委 (按姓氏拼音排序)

蔡建强 陈敏山 侯金林
 荚卫东 李 强 刘 昌
 刘连新 吕 毅 毛一雷
 沈 锋 陶开山 王伟林
 文天夫 曾蒙苏 曾 勇
 张必翔 张水军 周伟平

执行编委 (按姓氏拼音排序)

鲍世韵 车 旭 陈念平
 龚 伟 巩 鹏 郭 伟
 李 坚 李敬东 梁 霄
 潘明新 史颖弘 王许安
 王 征 杨 剑 杨欣荣
 尹大龙 尹震宇 张 磊
 张 齐 张起帆 张晓刚
 赵剑波

秘书长 梁敏怡



2022 年 5 月,南方医科大学珠江医院门诊部 3 楼 2 号诊室。

“根据检查及相关抽血结果,这一次复查没有发现任何异常。”潘明新教授说,“从手术到现在已经近四年了,从医学角度来说肝癌已经根治,以后半年复查一次就可以了!”听罢,陈先生激动不已,毕竟陈先生的诊治过程一波三折。

术后甲胎蛋白异常

时间回溯至 2018 年 10 月,陈先生初次到珠江医院就诊就确诊为晚期肝癌合并门静脉癌栓(PVTT)。研究发现,PVTT 是肝癌不良预后的主要因素之一,肝癌患者一旦合并 PVTT,病情将迅速进展,常在短时间内导致门静脉高压、腹水、黄疸及肝内外转移,即使手术切除肿瘤后也容易发生术后复发,平均中位生存时间仅为 2.7 个月。当时根据《肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018 年版)》《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》等指南及以往治疗经验,肝癌合并 PVTT 主要以手术切除为主,术后辅以介入治疗或放疗。

2018 年 10 月 18 日,潘教授团队对其进行了肝右后叶切除+门静脉切开取栓+胆囊切除术,患者术后未出现明显并发症。术后组织病理结果提示:中分化肝细胞癌,未见被膜、血管以及神经侵犯,右肝门静脉栓子符合瘤栓。术后行辅助灌注化疗(FOLFOX4 方案)。但 2018 年 12 月术后监控发现患者肿瘤指标——甲胎蛋白(AFP)异常,影像学发现可疑复发灶,因此,2018 年 12 月 6 日潘教授团队针对患者可疑癌灶行影像融合磁导航技术精准肝肿瘤射频消融术。

此外,患者分别于 2019 年 1 月、2 月、4 月、7 月行经动脉化疗栓塞(TACE)及辅助灌注化疗。期间患者每月监测 AFP 变化,并且完善增强 CT 检查。但 AFP 结果均呈异常

增高(图 1),而 CT 均未见明显复发瘤灶。

进行肿瘤免疫分型

当时潘教授团队讨论后,认为该患者的增强 CT 显示无明显的肿瘤病变,而其 AFP 结果异常增加,虽然无法从临床上确诊患者肝癌复发,但该结果提示患者体内存在微小的残留病(MRD),复发风险极高。此外,根据指南及治疗经验采用的术后 TACE 及灌注化疗仍无法达到根治肿瘤 MRD 的目的,而当时靶向免疫联合治疗仍处于临床研究阶段,缺乏高级别循证依据及预测免疫治疗的有效或耐药的生物标志物,这给临床决策带来了很大的困难。

但无论采取何种治疗手段,患者的获益始终是第一要务。根据肿瘤免疫浸润的特征来预测其对免

疫治疗的反应性是肝癌患者应用免疫治疗的重要依据,特别是对于肝细胞癌合并 PVTT 患者。基于此,潘教授团队提出评估患者肿瘤免疫微环境(TIME)对其进行肿瘤免疫分型。

于是对患者手术石蜡切片行多重免疫组化荧光染色检测,结果提示:该患者 PD-L1 表达阳性,肿瘤 CD8+ T 细胞阳性,浸润程度高,为获得性免疫耐受型;抗肿瘤作用的免疫细胞(M1 型肿瘤相关巨噬细胞,成熟期的 NK 细胞)在肿瘤实质中均占比较高;肿瘤细胞中检测到典型的三级淋巴结构;未检测到免疫负相关的调节性 T 细胞(Treg)。综上,该患者免疫治疗获益可能性高,可再考虑免疫单药或联合治疗方案。



潘明新教授

靶向联合免疫治疗

结合患者身体状况评分、检测结果、药物可及性等多种因素,潘教授团队详细告知患者相关风险,经患者知情同意,2019 年 9 月至 2020 年 10 月,创新性地予以患者靶向联合免疫治疗。期间监测肿瘤指标 AFP 从 2020 年 6 月起下降至正常,随后达到稳定(图 2),同时影像学检查未见复发迹象。

截至 2022 年 5 月的最近一次随访,患者未见肿瘤复发迹象,同期监测 AFP 仍处于正常水平,目前患者肿瘤处于 CR 状态,无疾病进展生存期大于 32 个月。

据潘教授团队介绍,这是首次采用多重免疫组化技术评估肿瘤微环境及三级淋巴结构,进而指导靶向免疫治疗并获得成功的晚期肝癌合并 PVTT 病例,为今后肝细胞癌患者免疫治疗提供了理论依据。

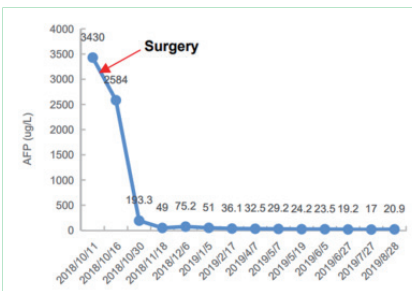


图 1 甲胎蛋白结果呈异常增高

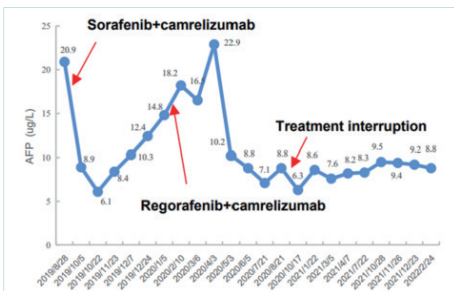


图 2 甲胎蛋白从 2020 年 6 月起下降至正常,随后达到稳定

精准诊疗是提升肝癌临床治疗效果的必由之路

事实上,陈先生的治愈经历只是潘教授团队在贯彻肝癌精准诊疗理念指导临床管理中的一个缩影。

精准医学概念自 2011 年美国国立医学院提出以来,就一直受到世界各国热捧。美国于 2015 年启动精准医学计划,我国则于 2017 年启动。

由于恶性肿瘤患者具有不同的遗传背景和驱动突变,且肿瘤导致的死亡在世界范围内都是患者死亡的主要原因之一,因而肿瘤领域一直是精确医学的前沿及主要攻坚方向。而肝癌的精准诊疗是一个贯穿肝癌临床管理全过

程、全方位的概念,包括肝癌的精确早期诊断、精准外科治疗、精准辅助治疗及精准系统治疗等多个方面。

作为广东省肝脏病学会肝胆肿瘤精准治疗委员会主任委员,潘教授一直致力于建立肝癌液体活检-精准外科手术-肝癌个体化精准辅助及系统治疗的诊疗模式。

在液体活检早筛及术后监控方面,潘教授团队主持了全国首个基于 ELSA-seq ctDNA 甲基化检测技术的肝癌早筛多中心前瞻性队列临床研究,参与了樊嘉院士

牵头的“PREDICT”超万人队列泛癌种早检研究,以及赫捷院士牵头的基于液体活检多组学“PRESCIENT”泛癌种早检研究。团队还在国际上首次提出并证明外周血中间质型 CTC 可用于肝细胞癌术后复发监控以及通过血浆 ctDNA 检测术后微小残留病灶可预测肝癌的复发风险,相关研究成果被 ASCO、AACR 年会录用。

在精准外科治疗方面,该团队一直践行精准微创解剖性肝切除(MIALR)治疗理念,在华南地区首次开展单孔

腹腔镜手术,十几年来持续致力该微创解剖性肝切除手术的研究与推广,微创精准外科治疗处于国内领先地位。

在肝癌个体化精准辅助及系统治疗方面,该团队开展了基于多组学、分子标记物及类器官模型的肝癌精准治疗,基于患者来源异种原位移植瘤(PDOX)模型指导肝癌精准临床管理及基于 ctDNA 监测微小残留病灶指导肝癌根治术后的精准辅助治疗的研究,使许多失去治疗希望的晚期肝癌患者获得根治,并正在开展相关临床研究。

该研究获得了国家重点研发计划和广东省企联合重点项目资助。团队在该领域还主持了包括国家自然科学基金面上项目在内的 5 项基金。

精准诊疗是进一步提升肝癌临床治疗效果的必由之路。对于未来肝癌精准诊疗的探索,潘教授团队将在“健康中国”的伟大战略部署及《原发性肝癌诊疗指南》的规范指导下,继续从临床问题出发,紧密结合我国肝癌实际情况,进一步开展高质量的基础和临床研究,为肝癌患者寻找新的诊断方法和更有效的治疗策略。