

· 共识与指南 ·

《罕见原发性肝癌：欧洲肝病学会立场报告》摘译*

王娅兰 韩国宏[#]

西安国际医学中心医院消化内科(710100)

摘要 近年来,随着对肝癌发病分子机制理解的不断深入,以及原发性肝癌(PLC)治疗选择的进展,包括混合型肝细胞癌-胆管细胞癌、纤维板层癌、肝上皮样血管内皮瘤等在内的罕见PLC受到越来越多的关注。这篇立场报告中,由肿瘤学、肝病学、病理学、影像学和外科学领域专家组成的国际专家小组采用系统方法总结了关于罕见PLC发病机制、诊断和治疗的可用信息和证据。虽然针对一些罕见PLC系统治疗的临床试验正在开展中,但仍需要更多国家和国际合作层面的研究提供循证医学证据。

关键词 罕见原发性肝癌; 肝细胞癌-胆管细胞癌; 纤维板层癌; 肝细胞腺瘤; 肝上皮样血管内皮瘤; 肝血管肉瘤

Key Points in Rare Primary Liver Cancers: An EASL Position Paper WANG Yalan, HAN Guohong. Department of Gastroenterology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an (710100)

Correspondence to: HAN Guohong, Email: 13991969930@126.com

Abstract In recent years, owing to advances in understanding of the hepatocarcinogenesis and treatment options, rare primary liver cancers (PLC), including hepatocellular-cholangio-carcinoma, fibrolamellar carcinoma, and hepatic epithelioid hemangioendothelioma have garnered increased attention. In this position paper, an international panel of experts representing oncology, hepatology, pathology, radiology, and surgery systematically summarized the available information and evidence on pathogenesis, diagnosis, and treatment of these rare PLCs. While clinical trials of systemic treatments are underway for some rare PLCs, more researches, involving national and international collaboration are required to provide evidence-based medicine evidence.

Key words Rare Primary Liver Cancer; Hepatocellular-Cholangio-Carcinoma; Fibrolamellar Carcinoma; Hepatocellular Adenoma; Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma; Hepatic Angiosarcoma

罕见原发性肝癌(primary liver cancers, PLC)包括混合型肝细胞癌-胆管细胞癌(combined hepatocellular-cholangio-carcinoma, cHCC-CC)、纤维板层癌(fibrolamellar carcinoma, FLC)、肝上皮样血管内皮瘤(hepatic epithelioid hemangioendothelioma, HEHE)等,尽管这些罕见PLC仅占有所有PLC的1%~2%,但总体而言,罕见PLC仍值得临床重视。因此,在多学科肿瘤会议上,关于应在多大程度上将治疗算法和新的系统治疗选择应用于罕见PLC患者的讨论越来越频繁。本立场报告^[1]通过总结经验得出结论性的陈述和算法,以帮助指导罕见PLC的治

疗。然而,由于大多数相关研究数据可靠性不足,本立场报告不属于基于证据的临床实践指南,因此未给出证据等级和推荐等级。

一、cHCC-CC

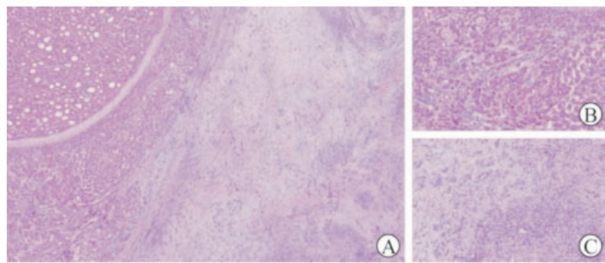
1. 组织学和定义:cHCC-CC是一种罕见PLC。根据定义,PLC是同时包含肝细胞成分和胆管细胞成分的单一肿瘤,通过HE染色在显微镜下可明确识别这两种成分(图1)。因此,cHCC-CC并非指同一患者体内分别存在肝细胞癌和胆管癌结节。cHCC-CC缺乏大体特征性表现,只能通过显微镜下观察确认,且需根据肿瘤大小进行适当采样。诊断cHCC-CC时,对瘤体中肝细胞癌和胆管癌成分的比例无界定要求。虽然免疫组化染色可以证实双表型分化,但如果免疫组化染色前未能在HE染色切片上观察到肝细胞癌和胆管癌成分,就不能独立确

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.08.003

*原文刊载于《中华消化杂志》,经中华医学会和《中华消化杂志》编辑部授权转载

[#]本文通信作者,Email: 13991969930@126.com

诊。免疫组化标志物中,指示肝细胞分化的标志物(主要为 HepPar1 和精氨酸酶-1)特异性高,但敏感性低,指示胆管细胞分化的标志物[细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7 和 CK19]则敏感性高于特异性。这两种肿瘤成分可以相互交织或毗邻,并且在过渡区可见肿瘤干细胞。巢蛋白是识别 cHCC-CC 有前景的生物学标志物,其表达与预后不良相关。在部分病例中,肿瘤细胞呈现双表型,且肿瘤组织分布更均匀,由介于肝细胞与胆管细胞之间的均匀小细胞组成,这类极为罕见的肝癌被独立归为中间细胞癌,免疫组化染色对于识别双表型至关重要。肝脏未分化癌是一种缺乏特定形态学和免疫组化分化特征的上皮性肿瘤。



A: 肿瘤包含两个不同的区域,左侧区域具有假腺体和骨小梁结构特征,为肝细胞癌的典型特征,右侧区域则表现为小管散布在密集纤维背景中,提示为胆管癌(低倍放大);B: 肝细胞成分由多边形细胞组成,这些细胞具有丰富的嗜酸性细胞质和少量间质(高倍放大);C: 胆管细胞成分显示为纤维化间质中存在小的扭曲管状结构(高倍放大)

图 1 混合型肝细胞癌-胆管细胞癌的主要组织病理学特征(HE 染色)

【陈述 1】cHCC-CC 罕见,其诊断基于组织学,需要在一个结节中检测到肝细胞癌和胆管癌两种成分。巢蛋白表达与预后较差相关。在极少数情况下,可于细胞水平观察到双表型,即免疫组化染色发现肝细胞和胆管细胞标志物共表达,称为中间细胞癌。

2. 流行病学和危险因素:由于诊断困难,以及不同时期 cHCC-CC 定义的变化,不同研究报道的 cHCC-CC 患病率存在差异。根据世界卫生组织报告,cHCC-CC 占有所有 PLC 的 2%~5%。cHCC-CC 主要影响 60~65 岁的成年人;其性别分布与肝细胞癌相似,男性患者占 70%~80%。除性别外,cHCC-CC 还与肝细胞癌和胆管癌具有其他相同的危险因素。在东方国家的多数研究中,乙型肝炎病毒感染是主要危险因素,占比>50%。而在西方国家,丙型肝炎病毒感染、代谢功能障碍相关脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎等危险因素更为常见。无论是在西方

还是东方国家,90% 的肝细胞癌发生于肝硬化基础之上,而 cHCC-CC 发生于肝硬化基础上的比例仅 50%,可能是由于两者炎症驱动的致癌作用和细胞起源存在差异。

【陈述 2】cHCC-CC 在 PLC 中占比<5%,且仅有 50% 发生于肝硬化患者中。

3. 分子生物学:多项分子生物学研究证实,cHCC-CC 是单克隆肿瘤,每个肿瘤携带的非同义编码突变中位数为 60~70。在遗传改变方面,相关研究已在 cHCC-CC 中鉴定出典型参与肝细胞癌的基因突变[如端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子、联蛋白 $\beta 1$ 基因]、参与肝内胆管癌的基因突变[如 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)和成纤维细胞生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)],或同时参与这两种肿瘤的基因突变[如 TP53、乳腺癌易感基因相关蛋白-1(breast cancer susceptibility gene-associated protein 1, BAP1)]。TERT 启动子突变比例约为 25%,介于肝内胆管癌(6%)与肝细胞癌(50%~60%)之间。值得注意的是,根据现有研究结果,cHCC-CC 中驱动基因的突变类型和频率差异有统计学意义。

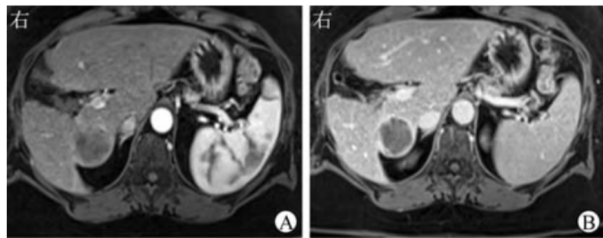
【陈述 3】cHCC-CC 是一种单克隆肿瘤,携带通常在肝细胞癌(TERT 启动子、联蛋白 $\beta 1$ 基因)、肝内胆管癌(KRAS、IDH1、FGFR2)或两者均存在的实体瘤(TP53、BAP1)中鉴定出的遗传改变。

4. 诊断和分期的影像学特征:与肝硬化合并肝细胞癌不同,cHCC-CC 尚无特异性的 CT 或 MRI 影像学特征(图 2)。一项回顾性研究评估了 61 例 cHCC-CC 患者的肝脏影像报告和数据系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)标准,结果显示肝脏影像报告的主要标准(动脉期高增强、洗脱、增强包膜)可能导致半数以上(54%)的病例被误诊为肝细胞癌。只有考虑 LI-RADS (LR) M 类病变,即靶样或非靶样辅助特征(边缘或外周动脉期高增强、门静脉期或延迟期进行性中心增强、肝表面回缩、明显弥散受限或外周洗脱表现),才能对 cHCC-CC 进行分类(88.5% 的 cHCC-CC 病例至少显示出 1 种辅助特征)。目前尚未发现能明确区分 cHCC-CC 与其他非肝细胞癌恶性肿瘤的特征性模式。尽管血清 CA19-9 和(或)甲胎蛋白升高可能提

示 cHCC-CC,但这两项指标不能用于确诊 cHCC-CC。

【陈述 4】尚未发现能确诊 cHCC-CC 的特异性影像学特征。

5. 手术和肝移植:手术是 cHCC-CC 唯一的根治性治疗方法(图 3)。手术干预的可行性可能受多种因素影响,如基础肝病的存在及其严重程度、肿瘤大小,以及血管侵犯情况。cHCC-CC 在血管侵犯方面与肝细胞癌相似,在淋巴结转移方面则与肝内肿块型胆管癌相似。与非手术治疗相比,手术治疗后患者的生存期可能更长,行扩大切缘肝切除术者可能预后最佳。由于 cHCC-CC 相对罕见,是否需行淋巴结清扫尚无定论,且肝脏淋巴引流较为分散,因此无法给出强烈建议。然而,接受手术切除治疗的 cHCC-CC 患者的生存率似低于肝细胞癌患者,平均无病生存期和总生存期分别为 13 个月和 31 个月,表明 cHCC-CC 的临床表现更接近于肝内肿块型胆管癌。



A: 动脉期瘤体周边增强但中央无明显增强;B:门静脉期瘤体周边持续高增强伴中央轻度廓清

图 2 混合型肝细胞癌-胆管细胞癌的 CT 增强扫描特征

关于 cHCC-CC 患者肝移植的研究较少,且结果存在争议。研究表明,分化良好或中等的 cHCC-CC 患者肝移植术后生存率高于分化不良的 cHCC-CC 患者,但多数 cHCC-CC 分化不良。鉴于该疾病罕

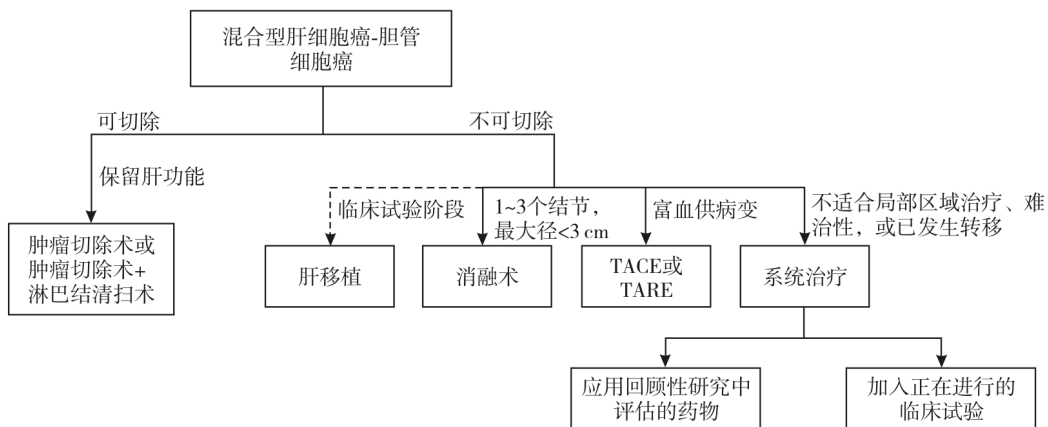
见,临床诊治经验不足,目前尚无强有力的推荐意见。

【陈述 5】手术切除是 cHCC-CC 唯一的根治性治疗方法。淋巴结清扫和肝移植的作用仍不明确。

6. 局部区域治疗:基于肝细胞癌或胆管癌治疗后的完全缓解率,对于肿瘤最大径<3 cm 的 cHCC-CC,可考虑将局部热消融作为替代性治疗(图 3)。目前已有多个小规模回顾性队列对 cHCC-CC 患者的局部区域治疗进行了研究。相关研究显示,50 例接受经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的 cHCC-CC 患者中,35 例(70%)获得缓解(部分缓解或疾病稳定且肿瘤坏死>50%)。该研究还指出,获得缓解与动脉期高增强之间存在较强的相关性。此外,该研究还发现,TACE 后患者生存期与肿瘤血管生成少、Child-Pugh 评分高和门静脉侵犯呈负相关。另一项单中心回顾性队列研究结果表明,在 22 例接受经导管动脉放射性栓塞术(transcatheter arterial radiation embolism, TARE)治疗的 cHCC-CC 患者中,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 55%,疾病控制率为 65%。治疗无应答、双叶病变、存在多个肿瘤,以及 CA19-9 升高与生存期缩短相关。

【陈述 6】对于不可切除的非转移性 cHCC-CC, TACE 和 TARE 都是可行的肿瘤控制选择。局部热消融对最大径<3 cm 的肿瘤有效。

7. 系统治疗:对于 cHCC-CC 的最佳系统治疗方案或最佳候选方案,目前尚无明确共识。在临床实践中,对于不可切除的 cHCC-CC,通常根据肝细胞癌或胆管癌相关指南的推荐意见选择治疗方案(图 3)。由于缺乏前瞻性随机对照研究,只能基于回顾



注:TACE为经导管动脉化疗栓塞术;TARE为经导管动脉放射性栓塞术

图 3 混合型肝细胞癌-胆管细胞癌患者的管理流程

性数据建立临床决策,而这些数据可能存在选择偏倚。表 1 概述了涉及 10 例以上患者的研究;Kim 等强调了诸多已发表研究中存在的选择偏倚,并对接受索拉非尼治疗者与接受多种方案细胞毒性药物化疗者进行对比,结果表明患者群体的异质性、化疗方案的多样性,以及选择一线或二线治疗导致选择偏倚,因此,这些研究不能作为判断 cHCC-CC 治疗方案优劣的循证医学证据。值得注意的是,索拉非尼组与化疗组肝硬化患者占比差异有统计学意义($P=0.002$),这是影响患者临床结局的关键预后因素之一。此外,细胞毒性药物化疗包含多种方案,如含铂类药物方案(吉西他滨+顺铂、氟尿嘧啶+顺铂或多柔比星+顺铂)和非含铂类药物方案(氟尿嘧啶单药或吉西他滨单药治疗)。考虑到这些因素,正在进行的临床试验结果对制订建议至关重要。在这一方面,有 2 项针对 cHCC-CC 患者的 II 期临床试验正在进行中。一项研究专注于二线治疗,近期已完成招募(临床试验注册号:NCT03230318)。该项试验涉及不可切除的进展期肝内胆管癌和 cHCC-CC 患者,患者携带 FGFR2 融合基因(由中心实验室荧光原位杂交确定)或 FGFR2 基因突变/扩

增(基于研究中心委托的二代测序)。这些患者将接受 300 mg/次、1 次/d 泛 FGFR 抑制剂德拉赞替尼胶囊口服治疗,主要研究终点为 ORR。另一项研究(临床试验注册号:NCT05211323)在不可切除的或进展期 cHCC-CC 患者中比较阿替利珠单抗和贝伐珠单抗+吉西他滨和顺铂(化疗)与阿替利珠单抗、化疗的疗效。

【陈述 7】关于不可切除 cHCC-CC 系统治疗的数据仅限于回顾性系列研究,这些研究测试了针对进展期肝细胞癌或胆管癌推荐的治疗方案。目前正在等待招募 cHCC-CC 患者的 II 期临床试验结果。如患者无法参加临床试验,经多学科肿瘤委员会讨论后,可选择经验证的对肝细胞癌和胆管癌有效的一线系统治疗方案。

二、FLC

1. 组织学和定义:FLC 又称纤维板层型肝细胞癌,是一种极为罕见的 PLC 类型,通常发生于无肝病的年轻个体。大体上,FLC 病变一般较大、界限清晰,并因丰富的纤维组织将肿瘤团块分隔并在中心汇聚而形成类似中央瘢痕的外观,可能与局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)类似(图

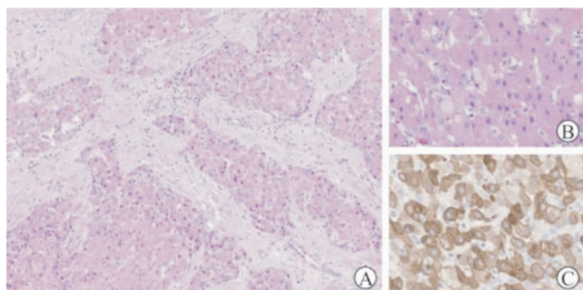
表 1 包含 10 例以上混合型肝细胞癌-胆管细胞癌患者的研究^[1]

作者(发表时间)	文献						
	药物	国家	纳入期	患者例数	设计	观察指标	意见
Salimon 等(2017 年)	吉西他滨+含铂类药物	法国	2008—2017 年	30	回顾性	总生存期、PFS	描述性
Kobayashi 等(2018 年)	吉西他滨+顺铂或氟尿嘧啶+顺铂或索拉非尼或其他药物	日本	2002—2015 年	36	-	DCR、总生存期	描述性
Trikalinos 等(2018 年)	吉西他滨+5-氟尿嘧啶或吉西他滨+铂类药物	美国	1999—2006 年	68	-	DCR、疾病进展、总生存期、PFS	选择偏倚
Kim 等(2021 年)	索拉非尼或细胞毒性药物化疗	韩国	1999—2015 年	99	-	ORR、总生存期、PFS	选择偏倚
Gigante 等(2022 年)	含铂类药物、酪氨酸激酶抑制剂或其他化疗方案	法国	2009—2020 年	83	-	总生存期、PFS	描述性
Pomej 等(2023 年)	细胞毒性或非细胞毒性药物化疗	欧洲	2003—2022 年	44	-	总生存期、ORR	选择偏倚
Jang 等(2023 年)	纳武利尤单抗或帕博利珠单抗或阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗或伊匹木单抗联合纳武利尤单抗	韩国	2015—2021 年	25	-	总生存期、PFS	描述性
Gigante 等(2023 年)	阿替利珠单抗或贝伐珠单抗	法国	2020—2022 年	16	-	ORR、总生存期、PFS	描述性

临床试验注册号 (赞助方)	临床试验					
	组别和药物	状态	预计入组人数	阶段	观察指标	研究结束(或预计结束)时间
NCT03230318 (Basilea Pharmaceutica)	德拉赞替尼单臂组(肝内胆管癌和混合型肝细胞癌-胆管细胞癌)	结束	148 例成纤维细胞生长因子受体 2 基因突变患者	II 期	ORR	2022 年
NCT05211323 (National Cancer Institute)	化疗联合阿替利珠单抗对比化疗联合贝伐珠单抗和阿替利珠单抗	招募中	88 例	II 期	PFS	2025 年(目前未结束)

注:PFS 为无进展生存期;DCR 为疾病控制率;ORR 为客观缓解率;“-”为未提及

4)。组织学上,FLC可通过其丰富的纤维间质加以识别,但主要还是通过肿瘤细胞特征来识别,肿瘤细胞的细胞质富含颗粒状物质,呈强嗜酸性。间质在肿瘤细胞索周围排列成密集且厚的纤维束,并且可能观察到局灶性钙化。



A:粗大的胶原小梁将肿瘤病变分隔开,瘤体由含颗粒状、嗜酸性胞质的大型肿瘤细胞组成(HE染色,低倍放大);B:可见一个淡染体,以及其他透明包涵体(HE染色,中倍放大);C:肿瘤细胞细胞角蛋白7呈弥漫阳性(免疫组化染色,高倍放大)

图4 纤维板层癌的主要组织病理学特征

FLC肿瘤细胞排列成巢状,并聚集在纤维板层带之间,细胞体积大,呈多边形,具有中央位置的囊泡状核和显著的核仁,有丝分裂罕见,核多形性低;胞质内常见包含物,其中包括所谓的淡染体(对应纤维蛋白原)。此外,还可观察到脂肪积聚和胆汁色素。FLC的肝细胞标志物呈阳性,与肝细胞癌不同的是,其肿瘤细胞常表达CK7。

【陈述8】FLC的诊断基于活检或手术标本组织学检查。其组织学特征为界限清晰的肿瘤结节,由大量致密的纤维组织和大的、胞质呈颗粒状的嗜酸性肿瘤细胞组成。肿瘤细胞弥漫表达CK7,该特征为FLC与肝细胞癌的鉴别要点。

2. 流行病学和危险因素:FLC约占PLC的1%,发病率较低,每年新发病例为0.2/100万。该病多见于年轻人,通常在20~30岁时确诊,偶有儿科病例报道。FLC患者中男女占比相近,且不受特定种族影响。与肝细胞癌不同,FLC的病因尚不清楚,通常发生于正常肝实质背景下,无病毒性肝炎或代谢功能障碍病史,亦无潜在的肝脏炎症。FLC与肝硬化或慢性肝病无关,且目前未发现FLC发病的主要危险因素。

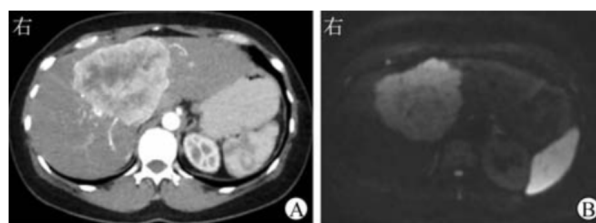
【陈述9】FLC约占所有PLC的1%,通常发生于无肝硬化的年轻人中。

3. 分子生物学:DNAJB1-PRKACA融合基因为19号染色体发生局灶性缺失所致,几乎所有FLC病例均携带该融合基因,通过持续激活蛋白激酶A通路致癌。在患有因PRKAR1A种系失活突变致卡尼

综合征的患者中,一些研究描述了极少数不携带DNAJB1-PRKACA融合基因的FLC病例。在临床实践中,DNAJB1-PRKACA融合基因可通过荧光原位杂交或PCR进行检测。尽管该融合基因也可表达于嗜酸性细胞性胰腺炎和胆管肿瘤病例,但胆管肿瘤与FLC的临床表现完全不同。因此,在孤立性肝脏实体瘤中发现DNAJB1-PRKACA融合基因一般被认为是FLC的特征性表现,但需与一种携带BAP1体细胞突变和蛋白激酶A活化的肝细胞癌亚组进行鉴别诊断,因为两者在组织学上均存在纤维板层样结构,男女均可发病,且均无典型肝细胞癌危险因素,但后者发生于年龄约40岁的个体。

【陈述10】肝脏实体瘤中,DNAJB1-PRKACA融合基因是FLC的特征性标志。BAP1突变为特定肝细胞癌亚组的分子生物学特征,该亚组具有类似纤维板层样结构的组织学特征,且发生于年龄较大的患者中。

4. 诊断和分期的影像学特征:FLC在CT动脉期通常表现为大型、不均匀强化的病灶,具有分叶状边缘和中央星状瘢痕,可能伴或不伴有钙化(图5)。除此之外,FLC在MRI弥散加权序列上还呈现出高强度信号。多数FLC患者的血清甲胎蛋白并不升高,故不应将其用于FLC的诊断。有研究探讨了一些其他标志物,如B12结合蛋白,但目前尚未得到验证。FLC和良性FNH在影像学上都可能表现为中央瘢痕,因此两者的鉴别诊断有一定难度。然而, FNH通常在MRI廓清期显示肝胆对比剂的摄取,FLC则不显示。此外,在弥散加权MRI中,FLC的表观弥散系数低于FNH。尽管有一些影像学特征可用于区分FLC与FNH,但最终仍需通过组织学检查明确诊断。



A:增强CT动脉期示病变呈不均匀强化,边缘呈分叶状,中央有星状瘢痕;B:肿瘤在MRI弥散加权序列上信号强度相对较高

图5 纤维板层癌的影像学特征

【陈述11】FLC没有特定的影像学表现,通常表现为孤立、大的、不均匀增强的病灶,伴有中央瘢痕。对于高度怀疑FLC且肿瘤可切除的病例,有必要通过活检或手术切除标本进行病理学检查以明

确诊。

5. 手术和肝移植:FLC患者往往在就诊时即已处于疾病进展期,存在区域淋巴结转移(30%~50%)和远处转移(30%~40%)。在可行的情况下(即患者无肝硬化),手术切除是唯一的治疗选择(图6)。一项包含575例患者的系统综述指出,接受FLC切除术患者的5年生存率为70%,而未接受手术切除者5年生存率为0。根治性切除术且切缘阴性(R0)与长期总生存期延长相关。除R0切除外,由于FLC淋巴结转移发生率高(30%)以及淋巴结疾病的区域性复发,还需要进行区域淋巴结清扫。手术切除后预后不良的危险因素包括淋巴结转移、多发性肿瘤、就诊时已有转移性疾病,以及血管侵犯。在具有上述因素的患者中,切除后复发相对常见,复发率为40%~100%。因此,FLC切除后需进行密切随访。如检测到肿瘤复发,可能需要再次进行手术切除,再次切除与良好的治疗结果相关。

虽然尚未确立明确的标准,但肝移植通常适用于肿瘤较大、多发且不可切除的FLC(在无肝外疾病的情况下)患者。一项包括63例接受肝移植治疗FLC患者的联合国器官共享网络分析显示,1、3和5年总生存率分别为96%、80%和48%。另一项系统综述则报道,FLC患者肝移植后1、3和5年总生存率分别为63%~100%、43%~75%和29%~55%。

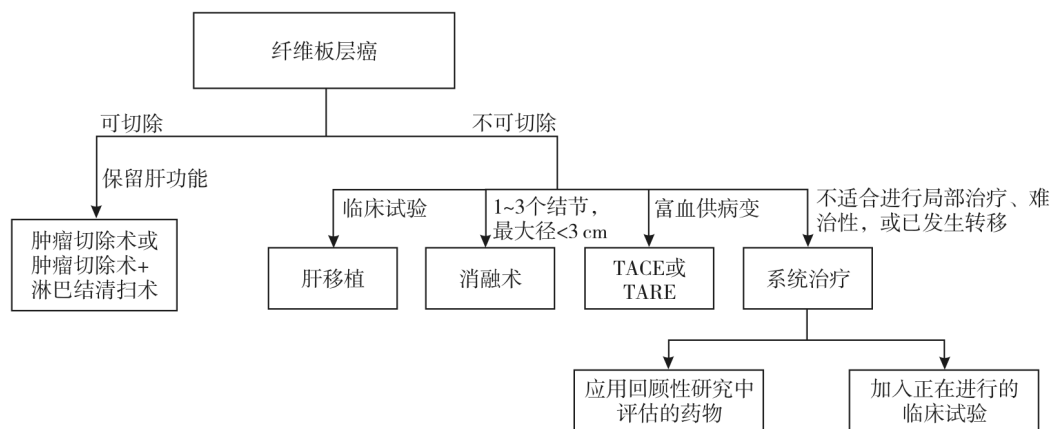
【陈述12】完全手术切除和淋巴结清扫术可实现70%的5年总生存率;如果无法切除,对于无转移且不可切除的FLC,肝移植是一种可选方案。

6. 局部治疗:局部治疗策略(图6)在FLC中尚未进行正式评估,基于该策略在肝细胞癌中取得的完全缓解率,仅在肿瘤尚处于早期且最大径<3 cm

的情况下,考虑将局部消融术作为FLC的替代性疗法。此外,由于多数FLC患者的肿瘤影像学表现与典型肝细胞癌相似,均存在动脉期过度增强,对于不可切除的肿瘤,TACE或TARE也是一种治疗选择。

【陈述13】对于不可切除的FLC,局部治疗(如TACE或TARE)可能是一种可选方案。

7. 系统治疗:FLC已被排除在所有主要肝细胞癌治疗试验之外,前瞻性数据有限。表2列出了FLC系统治疗的主要研究和试验。细胞毒性药物化疗一直被视为FLC的标准治疗方法,多项研究评估了5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)与干扰素 α 组合的疗效。一项前瞻性II期临床试验纳入9例FLC患者,接受5-FU [200 mg/(m²·d), 28 d周期中的21 d]联合皮下注射重组小鼠干扰素 α 2b(4 mU/m², 每3周1次)治疗。在8例可评估的患者中,5例有应答,中位总生存期为23.1个月。使用上述化疗方案的2项单中心回顾性研究分别报告,在25例和8例患者中分别有8例和6例有应答。一项单中心回顾性研究评估了上述化疗方案与纳武利尤单抗联合使用的疗效;该项研究仅评估了接受 \geq 6个周期治疗且有1次影像学随访的患者,且5-FU和干扰素的使用方法存在很大差异,在14例可评估的患者中7例有应答。尽管存在各种偏倚,但研究结果仍表明纳武利尤单抗可能为这些患者带来额外获益。基于雷帕霉素靶蛋白和S6激酶在25%的FLC病例中过表达,以及部分FLC可能与妊娠或口服避孕药相关的结论,一项小型随机对照II期试验对依维莫司、来曲唑和亮丙瑞林作为单药和联合用药的效果进行了评估。一项关于不可逆的泛人表皮生长因子受体酪氨酸



注:TACE为经导管动脉化疗栓塞术;TARE为经导管动脉放射性栓塞术

图6 纤维板层癌患者的管理流程

激酶抑制剂奈拉替尼的篮式研究中纳入了FLC队列;在招募的15例患者中未观察到任何治疗应答。DNAJB1-PRKACA融合基因被确定为FLC的致癌驱动基因,提示抑制极光激酶A可能是一种有效的治疗策略,但一项关于ENMD-2076(同时抑制细胞周期相关极光激酶A和与肿瘤血管生成相关的多种酪氨酸激酶)的前瞻性多中心试验表明,在35例既往接受多线治疗的患者中仅1例(3%)有应答。FLC的肿瘤突变负荷较低,表明其难以仅从免疫检查点抑制剂中获益,且至今尚无前瞻性研究报道。纳武利尤单抗和仑伐替尼已在FLC的新辅助治疗中得到评估,14例患者中6例有应答。一些病例报告显示了不同的结果,1例接受伊匹木单抗联合纳武利尤单抗治疗的患者表现为完全应答,而2例接受阿替利珠单抗和贝伐珠单抗治疗的患者,以及1例接受单药帕博利珠单抗治疗的患者均未观察到临床应答。

研究人员目前正在探索其他治疗方法。使用DNAJB1-PRKACA衍生肽的临床前和初步临床经验表明,该制剂可触发持续的疫苗诱导的DNAJB1-PRKACA特异性T细胞反应,相关临床试验正在进行中(临床试验注册号:NCT04248569)。另有研究发现,抗凋亡蛋白BCL-XL在FLC中的表达水平高于邻近正常组织,可以之为靶点,通过一种蛋白质降解靶向嵌合体进行靶向治疗;该嵌合体通过VHL泛素E3连接酶选择性降解BCL-XL。临床前研究显示,该药与伊立替康联合使用的结果提示其具有应

用前景。

【陈述14】迄今为止,最常用于FLC系统治疗的方案是5-FU与干扰素联合使用,应答率为25.0%~62.5%。新策略应基于对FLC生物学机制的不断深入探索。

三、肝细胞癌合并腺瘤

1. 流行病学、危险因素和分子生物学:肝腺瘤是一种罕见的源自肝细胞的原发性良性肝脏肿瘤,主要发生于服用口服避孕药的年轻女性中(发病率为3/10万)。出血和恶性转化是其主要并发症,分别见于10%~20%和<5%的病例。肝腺瘤可根据特定危险因素和临床表现分为几个主要的分子亚组:肝细胞核因子1 α 失活突变型肝腺瘤、炎症性肝腺瘤、联蛋白 β 激活且伴有联蛋白 β 1基因第3外显子或第7、8外显子突变的肝腺瘤(bex3肝腺瘤或bex7、bex8肝腺瘤),以及音猬因子肝腺瘤(表3)。炎症性肝腺瘤也可能存在联蛋白 β 1基因突变,从而形成混合性炎症-联蛋白 β 1突变型肝腺瘤。男性和(或)肿瘤中联蛋白 β 1基因第3外显子突变是恶性转化的主要危险因素。相关研究构建了一个两步模型以解释大多数肝腺瘤恶变为肝细胞癌的机制:联蛋白 β 1基因第3外显子发生突变,以及主要由TERT启动子突变引起的端粒酶重新激活。值得注意的是,其他肝腺瘤分子亚组也会发生恶性转化,但发生率较低(bex3肝腺瘤的恶性转化率为40%,其他分子亚组为4%~5%)。联蛋白 β 1基因第3外显子突变可通过分子生物学方法或免疫组化法[谷氨酰胺合

表2 纤维板层癌系统治疗的主要研究和试验^[1]

作者(发表时间)	研究设计	治疗方案	患者例数(可评估例数)	总生存期(月)	mPFS(月)	ORR(%)
Patt等(2003年)	II期临床试验、前瞻性	5-FU和干扰素 α 2b	9(8)	23.1	-	62.5
Kaseh等(2013年)	非随机、回顾性、单中心	5-FU+干扰素、PIAF、卡培他滨+干扰素	3个方案分别为25、8、9	-	-	32、0、0
Lamarca等(2020年)	回顾性、单中心	5-FU+干扰素	8	38.6	-	37.5
Gottlieb等(2021年)	回顾性、单中心	5-FU和干扰素 α 2b+纳武利尤单抗3 mg/kg	22(14)	-	9	50
Maniaci等(2009年)	回顾性、单中心	含顺铂的治疗方案	8(8)	56	-	25
Abou-Alfa等(2020年)	II期临床试验、前瞻性、多中心	ENMD-2076(极光激酶A抑制剂)	35	19	3、9	3
Abou-Alfa等(2021年)	II期临床试验、前瞻性、多中心	奈拉替尼	15	-	-	9
Dika等(2020年)	随机、II期临床试验	依维莫司、来曲唑、来曲唑+依维莫司	3个方案分别为9、8、9	12.5、14.0、10.6	2.6、2.7、2.4	32、0、0
Kent等(2022年)	回顾性、单中心	纳武利尤单抗和仑伐替尼	14	-	-	43

注:mPFS为校正无进展生存期;ORR为客观缓解率;5-FU为5-氟尿嘧啶;PIAF为顺铂、干扰素、多柔比星和氟尿嘧啶联合方案;“-”为未记录

表 3 肝细胞腺瘤的主要分子亚组^[1]

分子生物学亚组	遗传改变	危险因素	组织学或免疫组化	并发症
HNF1A 失活 ^a	HNF1A 双等位基因失活突变	口服避孕药	肿瘤脂肪变性、肿瘤组织完全不表达 LFABP	如存在 HNF1A 种系突变,则可能发展为家族性腺瘤病
炎症性	IL-6ST、JAK1、STAT3、FRK、ROSI、GNAS	肥胖、饮酒、口服避孕药	炎性细胞浸润、肝窦扩张、动脉发育不良,肿瘤组织 SAA 和 CRP 弥漫表达	炎症综合征、罕见的 SAA 变性
联蛋白 β1 基因第 3 外显子突变 ^a	联蛋白 β1 基因第 3 外显子	雄激素、男性	细胞学异型性、肿瘤组织谷氨酰胺合成酶均质或异质性弥漫过表达、细胞核联蛋白 β 表达	恶性转化
联蛋白 β1 基因第 7、8 外显子突变 ^a	联蛋白 β1 基因第 7 或 8 外显子	-	肿瘤组织谷氨酰胺合成酶斑片状过表达、细胞核无联蛋白 β 表达	-
音猬因子激活	INHBE-GLII 融合	肥胖	小型、单一形态肝细胞,出血	出血

注:HNF1A 为肝细胞核因子 1α;LFABP 为肝脂脂肪酸结合蛋白;IL-6ST 为白细胞介素-6 细胞因子家族信号转导因子;JAK1 为 Janus 激酶 1;STAT3 为信号转导及转录激活蛋白 3;FRK 为 Fyn 相关激酶;ROSI 为 c-ros 癌基因;GNAS 为鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白);SAA 为血清淀粉样蛋白 A;CRP 为 C 反应蛋白;INHBE 为抑制素亚基 βE;^a有 50% 联蛋白 β1 基因突变的肝腺瘤也属于炎症性;“-”为未记录

成酶过表达(敏感性和特异性均较高)和联蛋白 β 核转位(敏感性较低但特异性高)进行检测。诊断肝腺瘤基础上发生的肝细胞癌需要瘤体同时具有两种成分(肝腺瘤结节中的肝细胞癌结节),或有关同一位置肝腺瘤切除不完全的临床病史信息。

【陈述 15】在肝腺瘤患者中,男性和(或)联蛋白 β1 基因第 3 外显子突变与恶性转化为肝细胞癌的风险增加相关。在肝腺瘤中检测到 TERT 启动子突变通常与恶性转化相关。

2. 诊断和分期的影像学特征:肝腺瘤和肝细胞癌在动脉期最常表现为高增强肿瘤,增强 CT 或 MRI 的门静脉期出现对比剂洗脱现象有助于肝细胞癌的诊断。因此,在接受监测的肝腺瘤患者中,对比剂洗脱模式的变化,以及病灶的对称或不对称生长提示恶性转化可能。尽管尚无特定的影像学特征可用于检测联蛋白 β1 突变型肝腺瘤亚组,但初步数据表明,肝胆期钆塞酸二钠的摄取与联蛋白 β 通路显著激活相关,并可用于识别 bex3 肝腺瘤。目前建议进行肝脏活检。

【陈述 16】尚未发现肝细胞癌在肝腺瘤中的特异性影像学特征。对比剂洗脱模式的改变,以及病灶对称或不对称性生长提示肝细胞腺瘤可能发生恶性转化。

3. 手术和肝移植:对于具有高危特征的肝腺瘤患者,应考虑手术切除,高危特征包括男性、与基线影像学相比肿瘤体积增加 20% 以上、肿瘤在停止激素治疗 6 个月后未减小、联蛋白 β 活化亚型、影像学特征提示恶性转化。建议将完全手术切除作为治疗目标。良性肝脏病变(如肝腺瘤)行肝切除术通

常是安全的,围手术期死亡率<1%,严重并发症发生率<10%。无论是开放手术还是微创手术,均已被证明是安全的。肝腺瘤病变的数量(即肝腺瘤病)和危险因素与肝腺瘤相关并发症无相关性,因此,此类患者的手术决策应保持一致。当患者存在播散性疾病并伴有 1~2 个主要高危肝腺瘤时,可选择性地切除这些病变,同时对其他病变进行监测。肝移植通常仅在特殊情况下进行。特别是对于有多处病变且高度怀疑恶性转化(bex3 肝腺瘤)且无法仅通过手术切除去除肿瘤的患者,应考虑进行肝移植。其他罕见的肝移植适应证包括无法再次通过手术切除治疗的复发性肝腺瘤、肝腺瘤相关门体静脉分流,或由于无法通过手术切除单独去除肿瘤而导致复发性的、危及生命的肝腺瘤相关出血。

【陈述 17】对于肝腺瘤相关肝细胞癌,其手术指征与由其他病因引起的肝细胞癌相同,即巴塞罗那临床肝癌分期 A 期和单个结节最大径>2 cm。肝移植仅在特殊情况下进行,如存在多个可疑肝腺瘤,或存在复发性的、危及生命的并发症,无法通过单独切除术加以解决。

4. 局部区域治疗:局部消融和局部区域动脉内治疗均是相关指南推荐的用于管理肝细胞癌的治疗手段。对于由肝腺瘤发展而来的肝细胞癌,其治疗建议基于指南推荐意见。

【陈述 18】基于指南中对肝细胞癌的推荐意见,建议对在肝腺瘤基础上发展而来的肝细胞癌进行局部治疗。

5. 系统治疗:尽管国际指南中并未特别提及,但由肝腺瘤发展而来的肝细胞癌与由肝硬化和

(或)其他病因发展而来的肝细胞癌对治疗的反应相似。例如,新的标准一线治疗方案包括抗程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)A靶向抗体,或抗PD-L1和抗细胞毒性T淋巴细胞抗原4抗体。由于联蛋白 β 1基因突变发生于肝腺瘤向肝细胞癌转变的早期,且约2/3的肝腺瘤相关肝细胞癌患者存在联蛋白 β 活化,针对联蛋白 β 的靶向治疗可能是这些罕见病患者未来的治疗选择之一。

【陈述 19】对于在肝腺瘤基础上发展而来的肝细胞癌,治疗建议是采用肝细胞癌患者使用的系统治疗。

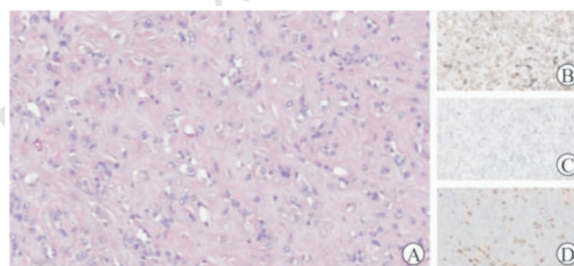
四、HEHE

1. 组织学和定义:HEHE是一种罕见的肝脏恶性血管肿瘤。上皮样血管内皮细胞瘤也可能发生于其他器官或组织,如肺或骨骼。HEHE可为单发或多发,病变范围从小结节至大肿块不等,外观坚实,呈白色至灰色,大体观与胆管癌相似。在组织学上,HEHE表现出不同的细胞密度,中心区域硬化且细胞稀少,外周区域则细胞更多且边界模糊,具有浸润性边缘(图7A)。病变内部可见部分闭塞的门管区和中央静脉残迹,而在浸润前沿,肿瘤细胞可浸润肝细胞板之间的肝血窦(图7B)。肿瘤细胞可孤立存在,或形成嵌入纤维透明、有时为黏液样基质中的索状和小巢状结构,呈现多种形态,主要为上皮样,胞质淡染,或呈印戒样,腔内可能含有红细胞,但也有梭形或星形细胞,可见核异型性和核分裂象。通过免疫组化检测,肿瘤细胞对CD31、CD34、ETS相关基因(ETS-related gene, ERG)和因子VIII相关抗原呈阳性反应,可确认其内皮细胞性质,有助于与胆管癌的鉴别诊断。大多数HEHE为低度恶性肿瘤,Ki-67表达较低(图7C)。细胞核内钙调素结合转录激活因子1(calmodulin binding transcription activator 1, CAMTA1)是CAMTA1-WWTR1融合基因的替代标志物,对HEHE具有高敏感性和高特异性,在HEHE病例中的阳性率高达86%(图7D)。在已报道的罕见病例中,肝小叶中央静脉受累并导致肝静脉流出受阻,可引发布-加综合征(Budd-Chiari syndrome)。

【陈述 20】HEHE是一种由上皮样细胞构成的血管肿瘤,细胞数量表现出多变性,具有一个硬化

的中心和浸润性边缘。细胞核内CAMTA1表达在多达86%的病例中具有诊断意义。

2. 流行病学和危险因素:HEHE在PLC中的占比<1%,发病率为0.1/10万~1.0/10万。一项纳入137例病例的大型系列研究显示,HEHE中位发病年龄为35~45岁,年龄跨度为12~86岁。HEHE在女性中更为常见(不同研究中的比例在60%~80%之间)。在种族方面,一项基于美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results; SEER)数据库的包含120例HEHE病例的分析显示,白人人种的HEHE发病率较高。由于尚未明确其危险因素,HEHE的病因目前仍不明晰。已有研究提出了一些潜在危险因素,包括口服避孕药、饮酒、肉芽肿性疾病(结节病和克罗恩病)、氯乙烯、石棉或钍暴露,以及病毒性肝炎(乙型肝炎和丙型肝炎),但均未达成共识。



注:CAMTA1为钙调素结合转录激活因子1

A:肿瘤由淡染胞质的上皮样细胞组成,散在于透明基质中,或由含有空泡(有时内含红细胞)的印戒细胞组成(HE染色);B:肿瘤细胞存在血管性质(CD34免疫组化染色);C:肿瘤细胞增殖活性很低(Ki-67免疫组化染色);D:核内见CAMTA1表达(CAMTA1免疫组化染色)

图7 肝上皮样血管内皮瘤的组织病理学特征(高倍放大)

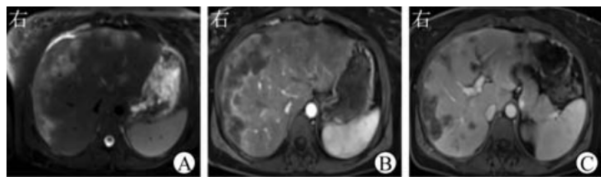
【陈述 21】HEHE在肝功能正常的年轻成年女性中更为常见,其病因仍不明确。

3. 分子生物学:无论发生部位如何,所有HEHE均存在特征性的体细胞遗传改变。约90%的病例存在易位t(1;3)(p36.3;q25)所致的CAMTA1-WWTR1融合基因,该融合涉及CAMTA1和TAZ转录共激活因子WWTR1。更罕见的是可以检测到YAP1-TFE3融合基因。这些遗传改变从未在其他类型的肿瘤,包括肝血管肉瘤(hepatic angiosarcoma, HAS)中检测到,表明其可作为HEHE可靠的诊断标志物。值得注意的是,这些融合基因也曾在肝外HEHE中被发现。体外研究表明,CAMTA1-WWTR1融合基因可通过TAZ激活Hippo通路。CAMTA1-WWTR1融合

基因可通过PCR和荧光原位杂交进行检测,或通过免疫组化染色检测核内CAMTA1过表达的形式间接检测。

【陈述22】存在体细胞CAMTA1-WWTR1或YAP1-TFE3融合基因是HEHE的特征性表现,这些融合基因也可在肝外HEHE中被检测到。

4. 诊断和分期的影像学特征:HEHE缺乏特定的影像学特征(图8)。然而,最近一项包含93例患者共740个病灶的研究指出,与增强CT的动脉期明显强化表现不同,HEHE在CT平扫影像上经常可观察到具有高密度内缘的靶征,以及病灶邻近肝边缘时的肝包膜回缩。此外,由于肿瘤的血管性质,10%~20%的肿瘤中可见门静脉或肝静脉分支终止于肿瘤病灶(“棒棒糖”征)。多数患者表现为弥漫性肝病,且有很大比例的融合性肿瘤。因此,在HEHE的鉴别诊断中,应考虑并排除其他恶性肿瘤转移。



A: MRI平扫示肝表面下融合性病变,伴肝表面回缩,T2加权像呈现同心圆层靶征;B:增强CT动脉期低信号病变伴周边强化;C:增强CT门静脉期图像呈“棒棒糖”征,显示肿瘤和阻塞的肝静脉(“糖果”和“棍棒”)

图8 肝上皮样血管内皮瘤的影像学特征

【陈述23】HEHE缺乏特定的影像学特征,必须进行肿瘤活检。靶征和肝包膜回缩,以及肿瘤病灶处血管结构形成的“棒棒糖”征,可作为诊断HEHE的参考。

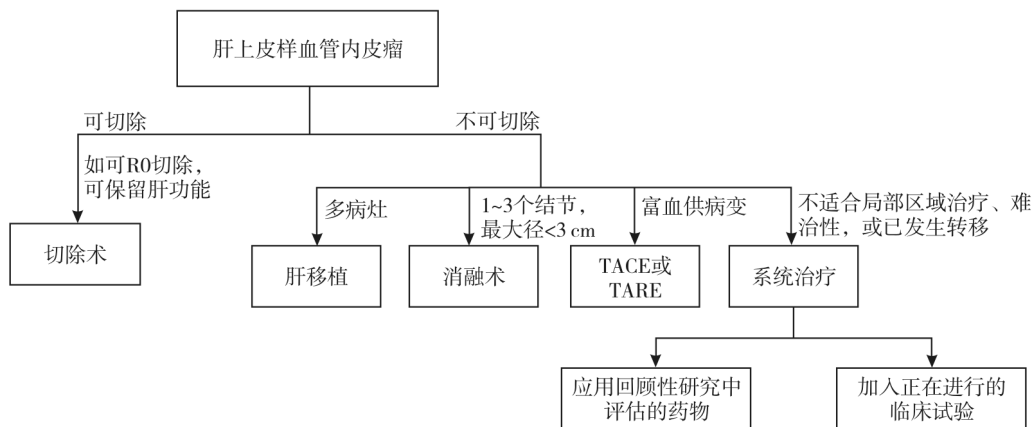
5. 手术和肝移植:对于已确诊的HEHE,根治性

治疗可分为3类:手术切除、肝移植,以及通过开放式、腹腔镜或完全经皮途径进行的射频消融等微创消融治疗(图9)。根治性手术治疗的目的是以允许足够切缘的方式处理每个肿瘤部位,以防止残留肿瘤生长、复发和(或)转移。合适治疗方法的选择高度依赖于患者年龄和状况、病变数量、肝内病灶位置,以及未来剩余肝脏的质量和大小。无论采用何种治疗方式,都需要有足够的剩余肝脏以支持肝脏的术后再生。对于这些复杂病例,建议由肝胆胰和移植综合中心进行多学科团队讨论。

肝移植在许多国家已成为一种成熟的治疗方案。由于HEHE通常在疾病进展期才发现,且表现为大病灶和多灶性,手术切除往往具有挑战性。考虑到HEHE患者的平均年龄,即使需要进行扩大切除术,也可能仅进行完全切除。有病例报告描述了1例接受联合肝脏分隔与门静脉结扎的二步肝切除术治疗者。手术切除后的生存率与肝移植后的生存率相近,但由于决策是基于个体情况制订,病例之间难以进行比较。一项基于欧洲肝移植登记处数据的研究显示,接受手术切除肝外扩散病灶的选定肝移植患者(41例)与仅接受肝移植的无肝外病变患者(108例)相比5年生存率相近(82%对72%)。目前尚无关于肝移植和手术的随机对照试验。肝门淋巴结受累和最终病理标本中的大血管浸润被认为是复发和预后不良的独立危险因素。

【陈述24】对于HEHE,肝移植和手术切除(无论是否辅助术前消融)都是根治性治疗选择。如果无法实现完全切除,则考虑进行肝移植。肝外转移并不是肝移植和手术切除的绝对禁忌证。

6. 局部治疗:HEHE的血管特性使得大多数患



注:TACE为经导管动脉化疗栓塞术;TARE为经导管动脉放射性栓塞术

图9 肝上皮样血管内皮瘤患者的管理流程

者适合接受动脉内肿瘤靶向治疗(图9)。然而,关于HEHE局部治疗的研究均为回顾性,且仅限于小样本群体。近期有研究显示,经影像学引导下经皮消融治疗后,高达94.3%的HEHE患者未出现疾病进展,而在出现疾病进展的病例中,其病灶特征显示仍适合进行进一步的消融治疗。

在一项包含25例HEHE患者的研究中,4例仅接受TACE治疗,2例通过TACE降低肿瘤分期后再进行肝移植,观察显示接受TACE后行肝移植的患者与仅接受TACE治疗者的总生存期差异无统计学意义。此外,使用TACE作为降期治疗的患者生存期达到1~9年。由于患者群体的异质性和样本量有限,无法给出明确建议,TACE可能作为根治性手术策略的辅助治疗或姑息治疗的选择之一,目前仅检索到1例HEHE接受TARE治疗成功的病例报告。

【陈述25】HEHE的血管特性使得大多数患者适合接受经动脉治疗,尤其是TACE。对于局限性肝外(寡转移)疾病,如手术、消融或立体定向体部放射治疗无效或不适合使用这些治疗方法,可考虑采用动脉内治疗方案。

7. 系统治疗:根据欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)的共识文件,对于局灶性、可切除的HEHE,目前没有证据支持使用系统治疗(图9)。此外,对于无症状的局部或系统转移病例,初始推荐选择为积极监测。尽管手术切除和肝移植是较常见的治疗选择,但仍有约25%的HEHE患者在其一生中会接受系统治疗。由于缺乏当前数据的前瞻性研究,关于最佳系统治疗的选择尚未达成共识,如表4所示。因此,撰写小组期待正在进行的临床试验结果。目前多个评估不同治疗方案的临床试验正在进行中:艾瑞布林(微管靶向

表4 包含5例以上患者进展期上皮样血管内皮瘤系统治疗的主要治疗研究^[2]

作者(期刊,刊出时间)	研究类型	例数	CAMTA1/TFE3 评估 ^a	治疗方案和患者例数	病情进展前依据	疾病反应	中位PFS(月)
Cioffi等(J Clin Oncol suppl, 2011年)	多中心、回顾性	34	否	蒽环类药物(±异环磷酰胺)16例 其他细胞毒性药物6例 索拉非尼6例 节拍式环磷酰胺2例 沙利度胺2例 伊马替尼2例	否 否 否 否 否 否	ORR为0 ORR为0 ORR为0 最佳疗效为疾病稳定 最佳疗效为疾病稳定 最佳疗效为疾病稳定	4.8
Chevreau等(Cancer, 2013年)	前瞻性、II期	15	否	索拉非尼	是	ORR为2/15	6
Agulnik等(Ann Oncol, 2013年)	前瞻性、II期	7	否	贝伐珠单抗	否	ORR为2/7	9
Yousaf等(Anticancer Res, 2015年)	单中心、回顾性	19	否	干扰素、紫杉醇周疗、5-氟尿嘧啶+干扰素、多柔比星脂质体、塞来昔布、塞来昔布+来那度胺、多柔比星、伊马替尼、卡铂+紫杉醇、环磷酰胺+长春碱、阿昔替尼、环磷酰胺+依托泊苷、异环磷酰胺+多柔比星、沙利度胺、帕唑帕尼、司马沙尼、舒尼替尼	否	部分缓解(塞来昔布,1例);疾病稳定(其他治疗方案)	^b
Kollar等(Acta Oncol, 2017年)	前瞻性研究的回顾性分析	10	否	帕唑帕尼	是	ORR为2/10	26
Shiba等(BMC Cancer, 2018年)	多中心、回顾性	10	否	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗、紫杉醇、帕唑帕尼、贝伐珠单抗、链佐星、顺铂+表柔比星+贝伐珠单抗	否	最佳疗效为部分缓解;疾病稳定(其他治疗方案)	^b
Enge等(J Pediatr Hematol Oncol, 2019年)	多中心、回顾性	6	是(1/6)	西罗莫司	是	ORR为3/6	22
Sparber - Sauer等(Pediatr Blood Cancer, 2020年)	前瞻性研究的回顾性分析	6	是	VAIA/VAC/CEVAIE、紫杉醇和来那度胺、干扰素、帕唑帕尼	否	ORR为0	^b
Stacchiotti等(Cancer, 2021年)	多中心、回顾性	38	是	西罗莫司(血药浓度6~8 IU/mL)	是	ORR为4/37	13
Frezza等(Cancer Med, 2021年)	多中心、回顾性	73	是	基于蒽环类药物的方案33例 紫杉醇周疗11例 帕唑帕尼12例 干扰素α2b 15例 其他27例	是(19/33) 是(6/11) 是(10/12) 是(12/15) 是(24/27)	ORR为3%(1/33) ORR为9%(1/11) ORR为0 ORR为1/15 ^b	5.5 2.9 2.9 8.9 ^b

注:CAMTA1/TFE3为钙调素结合转录激活因子1/转录因子E3;PFS为无进展生存期;ORR为客观缓解率;VAIA为长春新碱、放线菌素D、异环磷酰胺方案;VAC为长春新碱、放线菌素D、环磷酰胺方案;CEVAIE为环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、放线菌素D、异环磷酰胺方案;^a为免疫组化染色或分子生物学检测;^b为无效;“-”为无数据

药物, 临床试验注册号: NCT03331250)、曲美替尼(丝裂原活化蛋白激酶抑制剂, 临床试验注册号: NCT03148275)、吉西他滨加帕唑帕尼(化疗+酪氨酸激酶抑制剂, 临床试验注册号: NCT01532687), 以及 IK-930 (TEAD 抑制剂, 临床试验注册号: NCT05228015)。

【陈述 26】对于 HEHE 的最佳系统治疗方案, 目前尚无共识, 治疗决策需基于多学科肿瘤专家组的建议。

五、HAS

1. 组织学和定义: HAS 是一种高度恶性的血管肿瘤, 也是肝脏最常见的肉瘤。大体上, HAS 的外观形态多样, 如诸多边界不清的实性结节, 大型海绵状、坏死性和出血性肿块等。肿瘤组织学分化程度也各不相同, 表现为不规则、迂曲的突出内皮细胞(具有浓染核)、衬里的血窦(其内充满血液), 以及肝血窦内的乳头状突起。分化程度较低时, HAS 由具有多形性和奇异核的恶性梭形细胞构成, 这些细胞弥漫性堵塞肝血窦并形成细胞丰富的实性区域。有丝分裂象多见, 并可能观察到髓外造血现象。内皮细胞标志物 CD31、CD34、ERG 和 VIII 因子相关抗原呈阳性, 证实其血管源性, 但这些标志物在分化程度较低的 HAS 中表达可能减少。免疫组化染色表现为 Ki-67 和 p53 高表达, 这两个特征有助于区分 HAS 与肝小血管肿瘤, 肝小血管肿瘤近期被认为是低度恶性的浸润性血管肿瘤。

【陈述 27】HAS 是肝脏最常见的肉瘤, 表现出不同的分化程度, 常伴有 p53 过表达, 以及通过 Ki-67 免疫组化检测确认的高增殖率。

2. 流行病学和危险因素: HAS 在 PLC 中的占比为 0.1%~2.0%, 估算其发病率为 0.5/10 万~2.5/10 万。近期一项基于 SEER 数据库的分析报告指出, HAS 总患病例数随时间呈上升趋势。HAS 主要影响成年人, 发病高峰在 60~70 岁, 男女比例为 3:1~4:1。约 75% 的病例病因未知, 其余 25% 的病例可发现与特定危险因素的关联, 其中较为显著的危险因素之一是接触氯乙烯单体。氯乙烯暴露至 HAS 发生的潜伏期约为 20 年, 可以解释高度暴露工人中的诊断率逐渐缓慢下降。值得注意的是, 与其他情况不同, 与氯乙烯暴露相关的 HAS 可发生于肝硬化患者中。已确定的其他危险因素包括接触钽胶体、雄激素类药物、摄入砒霜, 以及接触镭。其他较为罕见

的危险因素包括接触氨基甲酸酯、环磷酰胺, 以及使用口服避孕药。病毒性肝炎在 HAS 发展中的作用从未得到证实。

【陈述 28】氯乙烯暴露是公认的危险因素, 可导致 HAS, 潜伏期可能长达 20 年。

3. 分子生物学: 关于 HAS 的分子发病机制, 现有数据非常有限。早期研究报道了与氯乙烯相关的 HAS 中存在 KRAS 基因突变, 而近期研究则报道了散发性 HAS 中存在 TP53 基因突变或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路基因(mTOR、PIK3CA、PTEN)突变。

【陈述 29】一些研究报告了散发性 HAS 中的 TP53 基因突变或 mTOR 通路基因突变。

4. 诊断和分期的影像学特征: 目前尚无确定的 HAS 特异的影像学特征。在横断面成像上, 肿瘤可能表现为孤立性肿块或多个结节或肿块, 伴有不均匀且逐渐增强的强化。

【陈述 30】没有特定的影像学特征能用于诊断 HAS。

5. 手术和肝移植: 关于 HAS 手术治疗的文献极其有限, 相关建议完全基于小型回顾性系列研究。实际上, 大多数患者在确诊 HAS 时已伴有转移和(或)广泛生长, 因此不适合手术治疗。手术结合化疗是 HAS 常用的治疗手段, 但治愈机会非常小, 接受手术切除的患者生存期往往更长(3.6~15 个月), 相比之下, 接受最佳支持治疗的患者生存期仅为 1.3 个月。长期生存可能仅限于能耐受手术和化疗的患者。对于少数适合手术切除的患者, 应尽可能缩短诊断至手术的时间, 建议只进行游离边缘的切除。由于 HAS 具有高度侵袭性和预后不良的特点, 不推荐肝移植治疗。

【陈述 31】由于 HAS 的明显侵袭性, 大部分患者不适合手术切除治疗, 建议只对适合接受根治性切除的患者进行手术治疗。对于 HAS 患者, 肝移植不被认为是一个可行的选择。

6. 局部治疗: 关于 HAS 局部治疗的研究报道, 大多仅描述其在管理 HAS 相关并发症(如出血时的栓塞治疗)中的作用, 或因回顾性研究的局限性和纳入病例数少而受到限制。TACE 可用于预防致命的肿瘤破裂和大出血, 特别是在肿瘤负担较大的患者中。一组纳入肝脏为主的转移性软组织肉瘤或原发性肝肉瘤(包括 HAS)患者的研究对基于⁹⁰Y 的

TARE的作用进行了探索,患者的中位肝脏无进展生存期为9个月,3个月时的ORR和根据改良实体瘤疗效评价标准定义的疾病控制率分别为56.7%和80.0%。

【陈述 32】目前,在TACE治疗HAS相关并发症的管理中,主要使用局部治疗,且没有强有力的证据表明TACE可作为积极的治疗手段被推荐。

7. 系统治疗:HAS已被纳入更广泛的血管肉瘤试验,而血管肉瘤又常被纳入软组织肉瘤的临床试验。此外,HAS仅占血管肉瘤的4%,且预后极差。因此,HAS系统治疗的循证证据非常匮乏,临床实践主要参考血管肉瘤的一般治疗方法。血管肉瘤治疗的主线是蒽环类或紫杉类化疗。对11项含蒽环类药物软组织肉瘤试验的汇总分析共纳入108例患者,其中25%达到完全缓解或部分缓解,中位总生存期为9.9个月;与蒽环类单药相比,异环磷酰胺联合多柔比星的治疗效果更佳。一项II期试验评估了紫杉醇周疗对血管肉瘤的疗效,报道的缓解率为17%;后续研究结合前瞻性研究中8例患者和回顾性研究中10例患者的数据,报道的总缓解率为35%。亚洲肉瘤联盟开展的关于血管肉瘤治疗情况的回顾性研究中,276例患者中53%接受一线化疗,其中68例使用紫杉醇,28例使用多柔比星脂质体,中位总生存期分别为11.9个月和10.6个月,差异无统计学意义。

鉴于HAS的血管特性,相关研究对抗血管生成药物进行了探索。一项小型随机试验比较了紫杉醇周疗联合贝伐珠单抗与单用紫杉醇周疗的疗效,未能证明贝伐珠单抗能带来额外获益。血管肉瘤患者也被纳入评估激酶抑制剂和抗VEGF疗法治疗软组织肉瘤的试验中,索拉非尼的应答率为11%~14%,舒尼替尼为0,贝伐珠单抗为12%。一项回顾性研究报道,40例接受帕唑帕尼治疗的血管肉瘤患者ORR为20%。

免疫治疗的相关数据有限,在一项针对软组织肉瘤的前瞻性试验中,纳入的5例血管肉瘤患者均未报告有治疗应答。相比之下,一项包含25例患者的小型回顾性研究(其中11例患有内脏疾病)观察到单用派姆单抗的总体缓解率为18%。

【陈述 33】罹患进展期HAS的患者预后较差,但可能从使用蒽环类或紫杉烷类化疗药物的系统治疗中获益。抗血管生成药物显示出不同程度的

疗效,而免疫疗法在HAS中的疗效尚未得到令人信服的证据支持。

六、非常罕见的PLC

以下介绍一些非常罕见的PLC的组织学特征和有限的临床和治疗结果信息。原发性肝血液淋巴瘤不在本立场报告的讨论范围内。

1. 成人肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB):90%的HB病例发生于5岁以下儿童中,是儿童中最常见的原发性恶性肝脏肿瘤,年发病率为0.5/100万~1.5/100万。截至2018年底,仅69例成人HB病例被报道。患者就诊时肝脏肿块大、右上腹疼痛,术后复发率高,大多数患者预后较差。成人HB中仅25%的病例与肝硬化相关。相关研究回顾了截至2011年发表的45例HB病例,发现儿童病例与成人病例之间存在显著差异,因此,对于成人HB的诊断仍有争议。成人患者主要需鉴别诊断的疾病是与之有显著组织学重叠的肝细胞癌。与儿童患者一样,成人HB的首选治疗也是完全手术切除。TACE已被用于HB的新辅助治疗和姑息治疗。一项小型研究中,16例HB患者接受1~3次TACE治疗,肿瘤缩小19.0%~82.0%,甲胎蛋白平均下降60.0%。13例患者在使用TACE降期后接受完全手术切除,未出现明显不良反应。手术标本显示平均87%的组织为坏死组织,表明TACE单独或与手术联合使用是HB的有效治疗方案。虽然该研究主要关注婴幼儿和儿童,但其他报告表明该治疗方案在成人中同样有效。由于HB对顺铂、多柔比星等细胞毒性药物敏感,国际儿童肝脏肿瘤策略组(International Childhood Liver Tumor Strategy Group; <http://www.siopep.org>)建议采用新辅助风险适应性系统治疗。儿童HB治疗方案应用于成人是否有获益尚需进一步研究确认。

2. 黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasms, MCN):肝脏和胆道MCN由多房性囊性病变组成,与胆管不相通,内衬立方或柱状上皮,伴有不同程度的黏液分泌,由表达雌激素和孕激素受体的类卵巢间质支持。MCN分为低级别或高级别异型增生(曾称为囊腺瘤)或与浸润性癌(曾称为囊腺癌)相关。MCN几乎仅发生于女性(各年龄段)。MRI影像至少存在1个主要特征(厚壁分隔、结节性)和1个次要特征(上游胆管扩张、薄壁分隔、内出血、灌注改变和3个以内并存的肝囊肿)时,提示可能为MCN。MCN伴浸润性癌的影像学诊断具有挑战性,大型壁

结节的存在可能表明恶性转化。单纯胆管囊肿和伴或不伴浸润性成分的 MCN 中,血清和囊内 CA19-9 或癌胚抗原水平可能升高,因此不适用于鉴别诊断。对于存在异型增生和所有伴浸润性癌的 MCN,考虑到恶性转化的风险,手术切除仍是首选治疗方案,5 年总生存率为 65%~70%。

3. 原发性肝神经内分泌肿瘤(primary hepatic neuroendocrine neoplasms, PHNEN): PHNEN 包括分化良好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC),主要影响 40~50 岁的成年人。由于症状和影像学表现均缺乏特异性,PHNEN 的诊断具有挑战性。PHNEN 的分子生物学数据相对有限,一项包含 22 例患者的研究显示,14% 的病例携带 TP53 和 SETD1B 基因突变,近期也有文献报道 NOTCH3 和溴结构域蛋白 4 基因存在突变。PHNEN 的组织学表现与发生于其他器官的 NET 和 NEC 相似,无肝脏特异性表现,同时也存在混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤,伴有肝细胞癌或胆管癌成分。PHNEN 极为罕见,转移病灶则较常见,确定其原发性需仔细排除其他部位的原发病灶。因此,PHNEN 的诊断应基于肝脏中存在 NET 或 NEC,且无临床、内镜或影像学证据表明存在其他部位的原发病灶。与肝细胞癌相比,PHNEN 的预后更好,5 年总生存率为 80%。手术是 PHNEN 治疗的基础。

4. 癌肉瘤:肝癌肉瘤是一种非常罕见(在肝脏肿瘤中占比<1%)的 PLC,由癌性(肝细胞或胆管细胞)和肉瘤性成分组成。肉瘤部分表现出特定间叶系来源的形态学和免疫组化证据。如果肉瘤性成分仅表现为梭形细胞形态而无特定间叶分化证据,则称为肉瘤样肝细胞癌或胆管癌。肝癌肉瘤主要影响成年男性,中位年龄为 61 岁。由于影像学特征不具有特异性,且活检常导致误诊,肝癌肉瘤的术前诊断较为困难。此外,即使是在治疗后,肝细胞癌和胆管癌也可能出现肉瘤分化,使诊断更加复杂。手术是唯一可行的治疗方法,中位总生存期为 6 个月。

5. 肝鳞状细胞癌:原发性肝鳞状细胞癌的定义是存在鳞状分化的形态学证据,以及 CK5、CK6、

p63、p40、CK14 和 CK56 免疫组化染色阳性,这些标志物表明肿瘤起源于角化鳞状上皮。然而,仅依据免疫组化特征不足以确诊,还需仔细排除转移性起源。当肿瘤为原发性时,肝鳞状细胞癌起源于胆管上皮,男女患病比例为 19:16,中位年龄为 67 岁。尽管有时可行手术治疗,但通常中位总生存期<12 个月。

6. 平滑肌肉瘤:原发性肝平滑肌肉瘤(hepatic leiomyosarcoma, HLMS)起源于肝内血管、胆管或圆韧带的平滑肌细胞。来自下腔静脉的 HLMS 可能会被误诊为 PLC。HLMS 可发生于儿童和成人患者,男女患病比例为 1:1。当发现具有嗜酸性细胞质和钝端核、呈束状生长的非典型梭形细胞,并排除其他具有梭形细胞形态的肝内和(或)肝外肿瘤时,可基于组织学作出诊断。可通过免疫组化染色检测平滑肌分化标志物,由平滑肌肌动蛋白和(较少见的)结蛋白表达加以确认。手术是唯一的治疗方法,中位总生存期为 19 个月。

7. 肝胚胎样肉瘤(embryonal sarcoma of liver, ESL): ESL 是一种原发性肝脏恶性肿瘤,常见于儿童,成人中较为罕见。ESL 表现为由未分化的梭形或星形细胞和多形性巨细胞组成的大型肿瘤,肿瘤细胞表现为 PAS 染色阳性、淀粉酶耐受的包裹体。免疫表型不具有特异性,CK 表达各异。肿瘤细胞在纤维黏液样基质中随机分布。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明:王娅兰,原文翻译、论文撰写;韩国宏,对文章的知识性内容作批评性审阅、支持性贡献

参考文献

- [1] WEGE H, CAMPANI C, DE KLEINE R, et al. Rare primary liver cancers: an EASL position paper[J]. *J Hepatol*, 2024, 81 (4): 704-725.
- [2] STACCHIOTTI S, MIAH A B, FREZZA A M, et al. Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts[J]. *ESMO open*, 2021, 6 (3): 100170.

原文刊载于:

《中华消化杂志》2025 年第 45 卷第 7 期 436-449 页