

原发性肝癌综合治疗的进展和热点

袁声贤 周伟平

海军军医大学附属东方肝胆外科医院肝外三科, 上海 200438

通信作者: 周伟平, Email: ehphwp@126.com

【摘要】 原发性肝癌(本文特指肝细胞癌,以下简称肝癌)的治疗原则是以手术为主的综合治疗。围绕提高根治性手术切除率和降低术后复发率等难题,肝癌的转化治疗、新辅助治疗和术后辅助治疗应运而生,极大地丰富了综合治疗的内涵,也成为研究热点。肝癌侵袭转移性强且常合并肝硬化等,综合治疗必不可少,但因手术适应证仍存在争议、个体间异质性大等原因,三种治疗方式尤其是转化治疗和新辅助治疗在概念和治疗方式上并非泾渭分明。治疗目标不同导致治疗方式选择、疗程长短和评估标准等也不同。结合临床实践,笔者分类论述肝癌的转化治疗、新辅助治疗和术后辅助治疗等最新进展和热点问题,期待开展更多研究获得临床循证医学证据规范综合治疗,从而成为提高肝癌诊断与治疗效果的突破口。

【关键词】 肝肿瘤; 原发性; 转化治疗; 新辅助治疗; 辅助治疗

基金项目: 国家自然科学基金创新团体(81521091); 传染病重大专项子课题(2018ZX10732202-002-005)

Progress and hot spots of comprehensive treatment for primary liver cancer

Yuan Shengxian, Zhou Weiping

The Third Department of Hepatic Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Zhou Weiping, Email: ehphwp@126.com

【Abstract】 The treatment principle for primary liver cancer referring as hepatocellular carcinoma (HCC) in this article is comprehensive treatment based on radical hepatectomy. Focusing on improving the resection rate and reducing the recurrence rate after operation, the conversion therapy, preoperative neoadjuvant therapy and postoperative adjuvant therapy have emerged to become potentially curative strategies and research hotspots. HCC is highly invasive and often complicated with cirrhosis, so comprehensive treatment is essential for better prognosis. However, due to the controversy of surgical indications and heterogeneity among individuals, the concepts and treatment methods of above three therapies, especially between the conversion therapy and the preoperative neoadjuvant therapy, remain overlap and puzzle sometimes. Moreover, because of the different therapy goals, the above three therapies are different in the selection of treatment methods, duration of therapy and evaluation criteria. Based on clinical practice, the authors investigate the progress and hot spots of the conversion therapy, preoperative neoadjuvant therapy and postoperative adjuvant therapy of HCC, expecting more clinical evidence-based medicine to standardize the development of comprehensive treatment, so as to become a breakthrough to improve the diagnosis and treatment of HCC.

【Key words】 Liver neoplasms; Primary; Conversion therapy; Neoadjuvant therapy; Adjuvant therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China for Innovative Research Groups (81521091); National Major Special Project for Infectious Diseases (2018ZX10732202-002-005)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00776

收稿日期 2020-12-11

引用本文: 袁声贤, 周伟平. 原发性肝癌综合治疗的进展和热点[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(2): 163-170. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00776.



原发性肝癌(本文特指肝细胞癌,以下简称肝癌)的诊断与治疗水平近年来得到较大提升,但是受限于其起病隐匿、合并肝硬化和侵袭性高所致的较低根治性切除率和较高术后复发率等关键问题仍是限制提高肝癌生存率的瓶颈^[1]。新技术、新方法的广泛应用以及新型药物上市,促进传统治疗手段更新迭代和新型治疗方式不断涌现,也带来更多选择的治疗策略和更高要求的规范化治疗^[2-3]。因此,围绕以手术为主导的综合治疗,笔者分类论述肝癌的转化治疗、新辅助治疗和术后辅助治疗等最新进展和热点问题。

一、肝癌转化治疗

肝癌起病隐匿,>70%病人在初诊时即被诊断为中晚期肝癌且常伴随不同程度肝硬化和肝功能损害,导致大部分病人错过肝癌根治性切除机会,这亦是限制肝癌总体预后的重要原因。因此,如何提高肝癌根治性切除率是提高肝癌诊断与治疗效果的关键。除了强调高危人群筛查和提高早期诊断率以外,将初始不可切除的肝癌病人转化为可切除也是未来的主要治疗策略^[4]。具体治疗方式主要包括以下3个方面。

(一)肝功能异常的转化

我国大部分肝癌由慢性乙型病毒性肝炎所致,常合并肝纤维化或者肝硬化,尤其是对于需要行大部分肝切除术的病人,术前进行肝功能储备的检测非常必要,而肝脏储备功能受损也是导致肝癌根治性切除率较低的一个原因^[5-6]。因此,除了对肝功能受损病人进行保肝、支持等对症治疗以外,抗病毒治疗抑制HBV复制、减轻肝脏炎症是针对肝功能受损病因的治疗方法。笔者单位长期关注围术期抗病毒治疗的临床疗效,相关研究结果显示:HBV DNA浓度与肝癌切除术后肝衰竭的发生率密切相关,而术前抗病毒治疗可显著降低术后病毒再激活并显著降低术后肝衰竭发生率^[7]。

(二)剩余肝脏体积不足的转化

足够的剩余肝脏体积是安全施行肝切除术的前提。这使肝癌的转化治疗比结直肠癌更具特殊性:即通过特定手段促进保留侧肝脏体积快速增生,满足肝切除术的要求后再行第二步肝切除术,将不可切除的肝癌转化为可安全切除。具体方法是通过患侧门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)联合肝脏分隔和门静脉结扎第二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)以及经肝动脉插管栓塞放疗

(trans-arterial radioembolization, TARE)等^[8]。前者是国内应用较广泛的方法。

经皮经肝门静脉穿刺置管将切除侧PVE促使保留侧肝脏血流增加,从而促进保留侧剩余肝脏体积在短时间内快速增长^[9]。由于肝脏增生速度受肝病背景影响,在等待手术期间可联合TACE限制肿瘤生长,从而提高肝癌根治性切除率^[10]。多项研究结果显示:PVE或者联合TACE能显著提高肝癌切除术后无瘤生存率和总体生存率,但是值得注意的是,能否完成二步肝切除术是影响预后的最重要因素^[11-12]。笔者团队一项研究结果显示:采用 α -氰基丙烯酸正丁酯(N-butyl cyanoacrylate, NBCA)胶或微球栓塞后肝脏增生速度明显快于明胶海绵栓塞(9.0~10.0 mL/d比3.7 mL/d),NBCA胶栓塞2~3周即可进行手术,缩短等待时间,提高二步肝切除率。既往常用的明胶海绵栓塞效果不理想可能因为该栓塞剂并非永久栓塞剂,可在血管内降解吸收且不能有效阻断两侧肝叶之间的交通支;而NBCA胶和微球则能够长时间栓塞,且NBCA胶能够循血流方向栓塞至预切除侧门静脉的末梢,对患侧门静脉血流阻断更充分^[13]。鉴于剩余肝脏体积增生速度受门静脉的栓塞程度及栓塞材料影响,笔者建议:采用NBCA胶结合微球进行栓塞,最大程度并疗效持久地栓塞病人患侧肝脏门静脉主干和末梢,提高二步肝切除术的手术切除率。此外,有研究结果显示:联合肝静脉的栓塞不仅安全、可行,同时也能进一步促进保留侧肝脏的再生,但是操作难度大,尚缺少远期疗效结果^[14]。

ALPPS早期主要用于结直肠癌伴肝转移病人^[15]。与PVE比较,ALPPS后剩余肝脏体积增生速度更快,病人等待再次手术时间更短,完成二步肝切除术的比例更高^[16]。有研究结果显示:ALPPS能够显著提高乙型病毒性肝炎相关大肝癌病人的总体生存率,疗效显著优于单纯行TACE且基本与一期手术治疗的肝癌病人相当^[17]。但因ALPPS病人短时间内经历两次手术,手术操作要求高、手术创伤大、并发症发生率高、术后病死率高是该治疗方法的不足^[18]。笔者建议:严格把握适应证,将ALPPS作为PVE后肝脏增生不显著病人的补救性措施以及不适合行PVE(如门静脉解剖变异不易穿刺、对造影剂过敏等)病人的替代方案。小样本研究结果也证实这种策略的可行性^[19]。Chan等^[16]建议:PVE后1个月剩余肝脏体积未达标可行挽救性ALPPS,术前评估剩余肝脏体积<30%时宜行ALPPS,

当剩余肝脏体积 $>30\%$ 且 $<40\%$ 时宜行PVE。近年来随着外科微创化的不断推进和对肝脏再生机制的认识加深,ALPPS在减少创伤方面不断进行改良^[20]。如采用全腹腔镜技术或者一期手术采用腹腔镜技术、不行肝脏分隔而行绕肝带阻断、PVE联合RFA肝脏分隔、不完全肝脏分隔等^[21-24]。但其远期效果仍缺少随机对照研究,需要长期随访观察验证。虽然肝硬化不是ALPPS或PVE的禁忌证,但笔者认为:当胃镜检查结果显示病人中度以上食管静脉曲张或者 $PLT<100\times 10^9/L$ 时,肝脏增生速度将明显减慢,术后并发症明显增加,不宜行ALPPS或PVE。

(三)中晚期肝癌的降期转化

我国临床上常用于指导手术的肝癌分期为巴塞罗那临床肝癌分期和中国分期。肝癌降期治疗概念起源于肝移植,主要内容是将伴随肝内外转移的中晚期肝癌转化为早中期肝癌后再获得肝移植机会,近年来也逐渐适用于肝切除术^[25]。虽然巴塞罗那临床肝癌分期和中国分期的手术适应证有差异,但是对于伴有肝外转移、存在一级分支以上或者累及保留侧门静脉癌栓、存在肝静脉癌栓侵及下腔静脉、肿瘤数目 >5 个的多发性肝癌是公认的降期治疗指征。笔者认为:降期治疗应该遵循积极联合、局部治疗结合全身治疗、个性化、规范化、全程密切监控的原则,建议治疗过程中组织多学科团队进行讨论,争取在最短时间内让更多病人实现肿瘤降期的目的^[26]。

介入治疗(TACE和经动脉放射栓塞)仍是基本降期治疗方法之一,可以实现 $9.8\%\sim 12\%$ 的降期比例,甚至在个别研究中高达 32.8% ^[27-29]。应答反应是预测肝癌术后复发的独立危险因素,有研究结果显示:病人对TACE后的应答反应随介入次数增加而下降^[28]。因此,笔者建议:应积极联合其他治疗如系统治疗等,减少介入次数,使病人在较短时间内获得降期手术的机会。值得注意的是,中晚期肝癌TACE后肿瘤完全坏死的比例相对较低($1.7\%\sim 6.6\%$),故TACE作为降期治疗的手段,即使影像学检查结果出现肿瘤明显坏死,仍需要行序贯手术治疗^[30]。经肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)近年再次成为研究热点。有研究结果显示:HAIC对乙型病毒性肝炎相关性局部进展期肝癌的总体缓解率高达 28.6% ^[31]。一项纳入门静脉癌栓和多发肿瘤的研究结果显示:HAIC降期成功后进行手术的病人5年生存率甚至

70% ^[32]。另外一项研究结果显示: 11.7% 的病人在完成HAIC降期后进行手术治疗,中位生存时间长达37个月^[28]。中国肝癌分期肯定了放疗尤其是立体定向放疗在肝癌治疗体系中的价值。放疗对合并癌栓的治疗具有疗效好、相对无创、经济、作用持久等优势,可作为伴有癌栓的晚期肝癌病人实现降期的有效方法。此外,放疗引起肿瘤细胞坏死导致肿瘤抗原释放也可能增强免疫治疗疗效,产生免疫激活的催化作用^[33-34]。系统治疗主要包括靶向药物和肿瘤免疫检查点抑制剂,对于中晚期肝癌的降期治疗,笔者强调积极联合的原则,包括靶向药物联合肿瘤免疫检查点抑制剂以及系统治疗联合局部治疗。单用靶向药物或者肿瘤免疫检查点抑制剂的总体缓解率均 $<15\%$,但是两者联合能够提高总体缓解率($30\%\sim 40\%$),乐伐替尼联合帕博利珠单抗抗体以及最新的贝伐珠单抗抗体联合阿替利珠单抗抗体提高总体缓解率接近 50% ,这意味着更高的降期成功率^[3]。一项回顾性研究结果显示:TACE联合索拉非尼可使 14.8% 的中晚期肝癌病人获得降期手术机会,TACE联合索拉非尼能够显著提高肿瘤的缓解率,使部分病人获得降期手术机会^[35]。

目前,肝癌的降期治疗虽然引起广泛关注,也有部分病人从中获得根治性切除的机会,但是均为各医疗中心报道的少量病例,在临床路径、治疗方式选择、手术时机、手术指征等关键问题上仍存在差异。如降期后手术指征是否仍遵循影像学表现占主导的临床分期,对于治疗后坏死的瘤体或者癌栓如何判断,是否需要结合血清学肿瘤指标进行分期校正,ctDNA动态监测是否能够弥补肿瘤指标阴性病人的监测效果等。此外,影像学或者联合血清学肿瘤标志物检查指标评估为完全缓解的病人与病理学检查评估为完全缓解的符合率如何,手术能否达到生存获益等仍未统一。因此,笔者认为:未来需要全国各大医疗中心进行数据整合,建立更高级别的循证医学依据,制订肝癌降期治疗规范化共识。

二、肝癌新辅助治疗

肝癌具有极强的侵袭转移能力,控制隐匿性的肿瘤播散病灶以及保证足够的切缘是降低肝癌术后复发的关键手段。理论上,新辅助治疗能提高肿瘤生物学根治性切除率,并且能判断高危复发的肝癌病人对综合治疗的反应,为术后辅助治疗提供参考。目前,肝癌的新辅助治疗尚未形成成熟的理论

体系,随着治疗手段的日趋丰富,肝癌非手术治疗的效果持续提升,使肝癌治疗模式有望对标结直肠癌和乳腺癌,也使得肝癌的新辅助治疗应运而生并被寄予厚望^[36]。

(一)新辅助治疗的定义和适应证

笔者借鉴结直肠癌的诊断与治疗规范,结合肝癌特殊的病因学背景和病理生理特征,对肝癌新辅助治疗定义为:对可切除、具有高危复发风险的肝癌进行抗病毒治疗、术前放疗、介入治疗、靶向治疗、免疫治疗、PVE等干预措施,目的是减轻肝脏炎症反应、缩小肿瘤、及早消灭不可见微小病灶或增加手术切缘,从而提高手术切除根治性和术后总体生存率的治疗策略。肝癌的新辅助治疗是针对初始“技术”可切除的肿瘤,通过系统治疗降低肝癌切除术后复发率从而提高总体生存率,力争达到“生物”可切除。中国和西方国家不同医疗中心判断肝癌可切除的标准存在差异,导致新辅助治疗和降期转化治疗的定义存在分歧。巴塞罗那临床肝癌分期认为手术不适合中晚期肝癌,而中国肝癌分期指明Ⅱb期和Ⅲa期肝癌不是手术切除的禁忌证。中期肝癌涵盖面宽,异质性强,国内外学者对中期病人细分为不同亚组,提出符合“up-to-seven”以内的多发性肝癌仍可通过手术获益,但是部分病人受肿瘤位置分布、门静脉高压症等影响^[37-38]。笔者团队报道对于肿瘤数目≤4个的肝癌病人,肝切除术总体生存率高于TACE治疗^[39]。此外,也有研究结果显示:门静脉癌栓不是手术切除的禁忌证,尤其门静脉癌栓分型为VPI~Ⅲ型的部分病人可从手术中获益^[40]。综合目前相关文献证据和临床实践经验,笔者认为:单个病灶、肿瘤数目<4个、限于一侧肝叶或者肝段的多发性肝癌、Ⅰ~Ⅲ型门静脉癌栓的术前治疗属于新辅助治疗范畴。越来越多的学者开始重视术前危险因素和术后复发的预测模型。笔者认为:未来依据多中心、大样本量的队列研究建立早期肝癌术后复发风险预测模型,也是精确定义新辅助治疗适应证的方向。

(二)新辅助治疗的方法

目前各项指南并不推荐对单发孤立性大肝癌行术前TACE。笔者的研究结果显示:孤立性大肝癌进行术前TACE可能增加手术难度但并不能提高术后总体生存率;进一步对病人进行病理学分析发现:术前TACE并不能减少肝癌的微血管癌栓数目,也无法引起微血管癌栓坏死,这可能是术前TACE不能改善肝癌切除术后无复发生存时间的主

要原因(部分数据暂未发表)^[41]。但是,随着系统治疗包括靶向药物和免疫治疗应用的普及,术前介入联合系统治疗能否改善孤立性大肝癌的预后仍有待研究证实。对于超米兰标准的多发性肝癌,术前TACE不仅可通过肿瘤造影染色检查排查可疑病灶,同时可根据肿瘤对介入的反应筛选适合手术治疗的病人^[42]。有研究结果显示:对门静脉癌栓病人进行新辅助放疗可显著提高切除术后无复发生存率和总体生存率,这得益于放疗导致癌栓组织坏死从而降低术中肿瘤细胞经血液播散的风险^[43]。联合抗程序性死亡受体-1和抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4单克隆抗体在肝癌术前治疗中的一项Ⅰb期临床研究结果显示:双免疫药物可实现25%病理学完全缓解率的同时仅有30%的病人术前出现<3级药物不良反应^[36]。这说明双免疫药物进行新辅助治疗安全、有效,但仍需更高级别临床研究结果证实。增加肿瘤的切缘距离也是新辅助治疗的重要方面。笔者团队在近年临床实践中发现:为实现切缘>1 cm或者解剖性肝切除目标,对于交界性剩余肝实质的孤立性大肝癌或者中央型肝癌行PVE或者PVE联合TACE后二步肝切除术,将剩余肝脏体积不足情况下被动采用二步肝切除术的转化治疗理念延伸为预估切缘不足时主动采用二步肝切除术扩大肝脏切除范围,随访结果表明:其可显著提高病人术后生存率。

(三)新辅助治疗的问题

新辅助治疗存在肿瘤治疗不应答甚至肿瘤进展或者发生治疗相关严重不良反应,从而丧失肿瘤根治机会的风险。因此,在治疗过程中应密切监测治疗效果,积极进行医患沟通,及时调整治疗方案,对新辅助治疗过程中疾病进展的病人是否需要行“挽救性”手术应该在多学科讨论后坚持个性化决策。此外,在治疗过程中注意对肝功能保护和抗病毒治疗,介入、放疗或者靶向治疗等均能导致肝脏损害和再次激活HBV,术前加强对肝脏储备功能的评估,避免术后严重肝功能不全甚至肝衰竭的发生。

三、肝癌术后辅助治疗

肝癌术后复发的临床分类通常以术后2年为界分为早期复发和晚期复发,分别对应肝内转移复发和多克隆起源再发。两者的危险因素也不尽相同,早期复发的危险因素主要与肿瘤大小、肿瘤数目、微血管侵犯状态等肿瘤负荷和生物学特征相关,而晚期复发主要与肝硬化程度、HBV DNA等肝脏炎症背景相关。因此,针对各种危险因素进行有

效干预可能降低肝癌术后复发率。

(一) 术后辅助治疗的适应证

术后辅助治疗适应证主要取决于高危复发人群的定义。目前临床广泛认可的危险因素包括:肿瘤长径 >5 cm、脉管癌栓、微血管癌栓分级 ≥ 1 级、肿瘤切缘阳性、超米兰标准的多发性肝癌、术后1个月肿瘤标志物检查指标持续异常、肝炎病毒活动等。对于不具备以上高危因素的肝癌病人,如何筛选复发风险高的病人仍是难题。因此,通过整合临床相关指标建立预后预测模型可能会比单一因素更加准确地筛选高危复发人群,这也将成为判断肝癌术后辅助治疗必要性的更好手段^[44]。肝癌细胞分子分型、免疫微环境状态或者预后相关分子标签能反映肿瘤生物学特征,也被证实与肝癌的预后密切相关,同时也可作为辅助治疗方式提供分子学参考^[45-46]。由于肝癌具有显著的个体和肿瘤内部异质性,肝癌术后复发预测模型或者分子分型均不一致,极大地限制了其在临床中的应用价值。但是随着人工智能、大数据计算、单细胞测序等方法的发展,包含临床病理因素、分子信号通路、基因突变等多元变量的模型将能更加精准地定义高危复发人群,并指导精准辅助治疗的时机和方式。

(二) 术后辅助治疗的方法

术后肝炎病毒再激活的比例高达20%。因此,术后应尽早服用核苷酸类似物抗病毒治疗。应选择恩替卡韦、替诺福韦与富马酸替诺福韦等快速起效的抗病毒药物,并且应长期、全程服用,防止肝炎病毒再激活^[47]。目前术后辅助TACE治疗是高危复发病人术后最常应用的治疗方式。一项随机对照研究结果显示:对于肿瘤长径 >5 cm、微血管侵犯、多发性肝癌的病人,术后约1个月行辅助TACE治疗能显著延长病人无瘤生存时间和总体生存时间^[48]。因此,中国临床肿瘤学会指南建议对有残余病灶、多结节、肿瘤长径 >5 cm以及血管侵犯的病人术后常规行TACE治疗。STORM研究结果显示:索拉非尼组和安慰剂组病人比较,差异无统计学意义,但是深入分析数据发现纳入研究的病人中近50%为不伴有微血管侵犯的单发肿瘤,转移和复发风险相对较低,并不能因此否认靶向药物在术后辅助治疗中的潜在价值^[49]。其他靶向药物如乐伐替尼和阿帕替尼在中晚期肝癌中虽然对提高病人总体生存率并无明显优势,但是可以获得比索拉非尼更高的客观缓解率,对肝癌术后微小残留病灶也可能存在更强的抑制作用^[50-51]。此外,高危复发病人

术后辅助靶向治疗应在术后TACE治疗基础上进行,靶向治疗联合TACE能否降低肝癌术后复发率也值得进一步研究。免疫治疗在肝癌术后辅助治疗中的作用目前尚在探索阶段,包括免疫检查点抑制剂和NK细胞等的作用虽被少数研究结果证实有效但仍缺少大样本的数据支持^[52]。笔者认为:目前尚没有高级别循证医学证据支持,应谨慎进行术后辅助免疫治疗。相比靶向药物,长期使用免疫检查点抑制剂的药物不良反应具有不可预测性,也存在导致肿瘤超进展的风险。传统医学在抗肿瘤复发治疗中也能发挥重要作用。一项多中心临床研究结果证实:我国自主研发的槐耳颗粒能够显著降低肝癌切除术后病人的复发风险,但是该项研究没有设置安慰剂作为对照组,可能会对结果产生一定影响^[53]。此外,干扰素对病毒复制和肿瘤细胞均有抑制作用,可能延长肝癌病人术后生存时间。笔者团队一项未发表的研究结果显示:干扰素可通过清除pgRNA从而降低肝癌发生率,从分子机制上显示术后使用干扰素具有潜在预防肝癌复发的价值,值得临床深入探讨。

(三) 术后辅助治疗的问题

因肝癌恶性程度高,为清除术后微小残留病灶,笔者推荐局部TACE联合全身药物治疗,但是有以下问题限制了辅助治疗的积极应用:(1)辅助靶向、免疫治疗后肿瘤复发,是否会缩窄复发肿瘤系统治疗用药的选择范围,导致只能选择无优势的“后线”治疗。从这个角度而言,术后辅助系统治疗虽然可能延长术后无复发生存时间,但是能否延长总体生存时间仍值得探讨。(2)积极的术后辅助治疗,如TACE、靶向或者免疫治疗可能造成严重的全身或者肝脏不良反应,从而降低肝癌复发后的再次手术或者局部治疗的安全性,甚至失去再次治疗机会。(3)术后辅助靶向或者免疫治疗的终止时间没有高级别循证医学证据指导,短期用药后停药是否引起肿瘤复发,而长期用药加重经济负担的同时导致蓄积毒性不容忽视。总之,笔者认为:肝癌术后辅助治疗的机遇和挑战并存,准确筛选合适的病人,积极应用安全的治疗手段,审慎客观评估系统治疗的疗效和药物不良反应,最大程度降低肝癌术后复发率,也能提高病人的治疗信心。

四、结语

随着新理念、新方法、新药物的出现,以外科为主导的肝癌综合治疗模式也将迎来重大发展和变革,尤其对于争议较大的中晚期肝癌,对病人进行

个体化评估、多学科讨论和精准化治疗,有望重新定义手术切除在中晚期肝癌治疗中的作用,提高中晚期肝癌的手术切除率和治疗效果,从而推动肝癌整体诊断与治疗效果的提升。值得注意的是,目前多学科讨论主要依据参与者的临床经验以及有限的循证医学证据,在当前阶段有利于制订个体化的治疗目标、判断手术的最佳时机、明确术后辅助治疗的方案等,但是也导致不同医疗中心、甚至同一医疗中心不同专家对同一病人的治疗策略可能存在较大差异。因此,国内各医疗中心可围绕肝癌转化治疗、新辅助治疗和术后辅助治疗等前沿热点问题开展随机对照研究和真实世界研究,进行多中心资源整合分析,发布更高级别的循证医学证据。同时,笔者提倡:制订相应临床诊断与治疗的专家共识,坚持探索性和规范化并举,在证据积累过程中不断提高规范化共识的级别和水平,从而更快完善肝癌综合治疗体系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kim E, Viatour P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(12): 1898-1907. DOI:10.1038/s12276-020-00527-1.
- [2] Noonan A, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: an update on investigational drugs in phase I and II clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(11): 941-949. DOI:10.1080/13543784.2019.1677606.
- [3] Cheng H, Sun G, Chen H, et al. Trends in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immune checkpoint blockade immunotherapy and related combination therapies [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8): 1536-1545.
- [4] Zhang ZF, Luo YJ, Lu Q, et al. Conversion therapy and suitable timing for subsequent salvage surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma: what is new? [J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(9): 259-273. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i9.259.
- [5] Zhu WS, Shi SY, Yang ZH, et al. Radiomics model based on preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(11): 1208-1220. DOI:10.3748/wjg.v26.i11.1208.
- [6] Au KP, Chan SC, Chok KS, et al. Child-Pugh parameters and platelet count as an alternative to ICG test for assessing liver function for major hepatectomy[J]. *HPB Surg*, 2017, 2017:2948030. DOI:10.1155/2017/2948030.
- [7] Huang G, Lau WY, Shen F, et al. Preoperative hepatitis B virus DNA level is a risk factor for postoperative liver failure in patients who underwent partial hepatectomy for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 2014, 38(9): 2370-2376. DOI:10.1007/s00268-014-2546-7.
- [8] Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, et al. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(12): 1109-1118. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1798.
- [9] Shinkawa H, Takemura S, Tanaka S, et al. Portal vein embolization: history and current indications[J]. *Visc Med*, 2017, 33(6): 414-417. DOI:10.1159/000479474.
- [10] Zhang CW, Dou CW, Zhang XL, et al. Simultaneous transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for patients with large hepatocellular carcinoma before major hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(30): 4489-4500. DOI:10.3748/wjg.v26.i30.4489.
- [11] Loveday B, Jaber A, Moulton CA, et al. Effect of portal vein embolization on treatment plan prior to major hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(8): 1072-1078. DOI:10.1016/j.hpb.2018.12.009.
- [12] Park GC, Lee SG, Yoon YI, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization before right hemihepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(3): 244-251. DOI:10.1016/j.hbpd.2020.04.008.
- [13] Peng SY, Wang XA, Huang CY, et al. Evolution of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: simpler, safer and equally effective methods[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(23): 4140-4145. DOI:10.3748/wjg.v23.i23.4140.
- [14] Heil J, Schadde E. Simultaneous portal and hepatic vein embolization before major liver resection[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2020[Online ahead of print]. DOI:10.1007/s00423-020-01960-6.
- [15] Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, Brusadin R, et al. ALPPS for hepatocarcinoma under cirrhosis: a feasible alternative to portal vein embolization[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(22): 691. DOI:10.21037/atm.2019.10.57.
- [16] Chan A, Zhang WY, Chok K, et al. ALPPS versus portal vein embolization for hepatitis-related hepatocellular carcinoma: a changing paradigm in modulation of future liver remnant before major hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2019 [Online ahead of print]. DOI:10.1097/SLA.0000000000003433.
- [17] Wang Z, Peng Y, Hu J, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for unresectable hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a single center study of 45 patients[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3): 534-541. DOI:10.1097/SLA.0000000000002942.
- [18] Baili E, Tsilimigras DI, Moris D, et al. Technical modifications and outcomes after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for primary liver malignancies: a systematic review[J]. *Surg Oncol*, 2020, 33: 70-80. DOI:10.1016/j.suronc.2020.01.010.
- [19] Ulmer TF, de Jong C, Andert A, et al. ALPPS procedure in insufficient hypertrophy after portal vein embolization (PVE)[J]. *World J Surg*, 2017, 41(1): 250-257. DOI:10.1007/s00268-016-3662-3.
- [20] 黄智平,王志恒,李曜,等.联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术研究进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(4): 456-459. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.04.27.
- [21] Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, et al. Transition from open to laparoscopic ALPPS for patients with very small FLR: the initial experience[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(1): 59-66. DOI:10.1016/j.hpb.2016.10.004.

- [22] Jiao LR, Fajardo Puerta AB, Gall T, et al. Rapid induction of liver regeneration for major hepatectomy (REBIRTH): a randomized controlled trial of portal vein embolisation versus ALPPS assisted with radiofrequency[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3):302. DOI:10.3390/cancers11030302.
- [23] Lunardi A, Cervelli R, Volterrani D, et al. Feasibility of percutaneous intrahepatic split by microwave ablation (PISA) after portal vein embolization for hypertrophy of future liver remnant: the radiological stage-1 ALPPS[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(5):789-798. DOI:10.1007/s00270-018-1882-7.
- [24] Rassam F, Olthof PB, van Lienden KP, et al. Comparison of functional and volumetric increase of the future remnant liver and postoperative outcomes after portal vein embolization and complete or partial associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7):436. DOI:10.21037/atm.2020.03.191.
- [25] Bryce K, Tsochatzis EA. Downstaging for hepatocellular cancer: harm or benefit?[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2:106. DOI:10.21037/tgh.2017.11.18.
- [26] Pillai AA, Ramanathan M, Kulik L. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: what has changed in the past ten years?[J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24(4):681-700. DOI:10.1016/j.cld.2020.07.011.
- [27] Zhang Y, Huang G, Wang Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? Ten years of experience[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12):1442-1449. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0094.
- [28] Lee BH, Lee DS, Cho CW, et al. Role and limitation of neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma patients with Child-Pugh class A[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):143. DOI:10.1186/s12957-019-1685-6.
- [29] Affonso BB, Galastri FL, da Motta Leal Filho JM, et al. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(37):5687-5701. DOI:10.3748/wjg.v25.i37.5687.
- [30] Allard MA, Sebagh M, Ruiz A, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation?[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):83-92. DOI:10.1016/j.jhep.2015.01.023.
- [31] Lyu N, Lin Y, Kong Y, et al. FOXAI: a phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2018, 67(2):395-396. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314138.
- [32] Goto Y, Hisaka T, Sakai H, et al. Salvage surgery for initially unresectable locally advanced hepatocellular carcinoma downstaged by hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(8):4773-4777. DOI:10.21873/anticancer.14479.
- [33] Bang A, Dawson LA. Radiotherapy for HCC: Ready for prime time?[J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(2):131-137. DOI:10.1016/j.jhepr.2019.05.004.
- [34] Chong JU, Choi GH, Han DH, et al. Downstaging with localized concurrent chemoradiotherapy can identify optimal surgical candidates in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11):3308-3315. DOI:10.1245/s10434-018-6653-9.
- [35] Chao Y, Chung YH, Han G, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6):1458-1467. DOI:10.1002/ijc.29126.
- [36] Zhang T, Zhang L, Xu Y, et al. Neoadjuvant therapy and immunotherapy strategies for hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(6):1658-1667.
- [37] Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions[J]. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(4):348-359. DOI:10.1055/s-0032-1329906.
- [38] Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB, et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(9):1153-1161. DOI:10.1016/j.ejso.2015.05.023.
- [39] Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: a RCT[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1):82-88. DOI:10.1016/j.jhep.2014.03.012.
- [40] Kang K, Song SK, Chung CW, et al. Value of surgical resection compared to transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis of hazard ratios from five observational studies[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2020, 24(3):243-251. DOI:10.14701/ahbps.2020.24.3.243.
- [41] Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2009, 249(2):195-202. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181961c16.
- [42] Galastri FL, Nasser F, Affonso BB, et al. Imaging response predictors following drug eluting beads chemoembolization in the neoadjuvant liver transplant treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(1):21-33. DOI:10.4254/wjh.v12.i1.21.
- [43] 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. DOI:10.1200/JCO.18.02184.
- [44] 陆伟东, 李风伟, 张小峰, 等. 肝癌术后复发风险预测及干预策略[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(10):1021-1024. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.10.04.
- [45] Kabashima A, Shimada S, Shimokawa M, et al. Molecular and immunological paradigms of hepatocellular carcinoma: special reference to therapeutic approaches[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021, 28(1):62-75. DOI:10.1002/jhbp.874.
- [46] Yuan S, Wang J, Yang Y, et al. The prediction of clinical outcome in hepatocellular carcinoma based on a six-gene

- metastasis signature[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(1): 289-297. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0395.
- [47] Huang G, Lai EC, Lau WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. Ann Surg, 2013, 257(3): 490-505. DOI:10.1097/SLA.0b013e318262b218.
- [48] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9): 2074-2081. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2899.
- [49] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
- [50] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [51] Sun HC, Zhu XD, Zhou J, et al. Adjuvant apatinib treatment after resection of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a phase II trial[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(20): 1301. DOI:10.21037/atm-20-6181.
- [52] Zhu XD, Li KS, Sun HC. Adjuvant therapies after curative treatments for hepatocellular carcinoma: current status and prospects[J]. Genes Dis, 2020, 7(3): 359-369. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.02.002.
- [53] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. Gut, 2018, 67(11): 2006-2016. DOI:10.1136/gutjnl-2018-315983.

读者·作者·编者

本刊 2021 年各期重点选题

精心策划选题,引领学术前沿一直是《中华消化外科杂志》秉承的办刊路线。专家办刊是杂志兴旺发达的不竭动力,优质稿源不仅是引领学术前沿的风向标,更是提升期刊学术质量的重要基础。经本刊编辑委员会讨论确定了 2021 年各期重点选题。请各位作者根据每期重点选题提前 4~5 个月投稿,本刊将择优刊登。

电子邮箱: digsurg@zhxhwk.com

远程投稿: <http://cmaes.medline.org.cn>

门户网站: <http://www.zhxhwk.com>

微信公众号: 中华消化外科杂志

第 1 期: 消化外科新进展

第 2 期: 肝癌综合治疗

第 3 期: 结直肠癌

第 4 期: 胰腺疾病

第 5 期: 微创及数字医学

第 6 期: 食管疾病与食管胃结合部腺癌

第 7 期: 疝与腹壁外科

第 8 期: 胆道恶性疾病

第 9 期: 胃肿瘤

第 10 期: 门静脉高压症与肝移植

第 11 期: 外科感染与营养

第 12 期: 胃肠道良性疾病