

肝细胞癌国内外临床实践指南的比较与解读

章贇杰^{1,2} 杨俊辉^{1,2} 夏景林^{1,3}

¹温州医科大学附属第一医院全省智慧+肿瘤生物标志物研究与转化重点实验室,浙江温州 325000;²温州医科大学附属第一医院消化内科,浙江温州 325000;³复旦大学附属中山医院肝癌研究所,上海 200000

【指示性摘要】肝细胞癌为最常见的肝脏恶性肿瘤,其严重危害着国人的健康,给国家卫生医疗资源带来了极大的负担。肝癌临床诊疗行为规范化有助于改善肝癌患者管理及治疗效果。各国和各地区肝癌专家组织将结合最新循证医学证据,定期制定和更新相关诊疗指南,为规范和指导肝癌临床实践发挥积极作用。中国原发性肝癌诊疗指南、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)原发性肝癌诊疗指南、美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)指南、美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肝癌临床实践指南、欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)肝癌临床实践指南以及日本肝病学会(Japan Society of Hepatology, JSH)肝细胞癌临床实践指南分别为东西方肝癌领域内具有代表性和影响力的诊疗指南。六部指南因参与制定专家不同、面向人群地区不同以及证据来源不同,亦有若干相同点与不同点,该文拟从肝细胞癌的筛查、预防、诊断、治疗、随访及监测等方面进行多维度的比较分析,旨在为中国肝癌的规范化诊治提供有益参考。

【关键词】肝细胞癌;肝癌诊疗规范;国际指南

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.13.025

【文章编号】1672-4992-(2024)13-2446-11

Comparison and interpretation of clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma at home and abroad

ZHANG Yunjie^{1,2}, YANG Junhui^{1,2}, XIA Jinglin^{1,3}

¹Zhejiang Key Laboratory of Intelligent Cancer Biomarker Discovery and Translation, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325000, China; ²Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325000, China; ³Institute of Liver Cancer, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200000, China.

【Abstract】Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignant tumor of liver. It seriously endangers the health of the country and brings great burden on the health resources of the country. Normalization of clinical diagnosis and treatment behavior of liver cancer can improve the management and therapeutic effect for patients with HCC. National and regional organizations of liver cancer experts will regularly develop and update relevant clinical guidelines in light of the latest evidence-based medical evidence to play an active role in regulating and guiding clinical practice of liver cancer. The guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines, the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) guidelines, the American National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, the European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines, and the Japan Society of Hepatology (JSH) guidelines are respectively representative and influential guidelines in the field of hepatocellular carcinoma in the world. There are several similarities and differences in the six guidelines due to the different experts involved, the different population areas and the different sources of evidence. This paper intends to provide a multi-dimensional comparative analysis of screening, prevention, diagnosis, treatment, follow-up and monitoring to provide a useful reference for the standardized treatment of HCC in China.

【Key words】hepatocellular carcinoma (HCC), standard for diagnosis and treatment of liver cancer, international guidelines

Modern Oncology 2024, 32(13): 2446-2456

【收稿日期】 2024-02-20 **【修回日期】** 2024-04-23

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(编号:81972233)

【作者简介】 章贇杰(1997—)男,浙江绍兴人,在读硕士,主要从事肝癌临床研究。E-mail: zyunj97@163.com

【通信作者】 夏景林(1966—)男,浙江衢州人,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肝癌基础与临床研究。E-mail: xiajinglin@wzhospital.cn

原发性肝癌是全球第六大常见癌症,也是导致癌症相关死亡的第三大原因^[1]。2020年我国肝癌年新发病例达41万例,死亡超39万例,分别达到全球的45.3%和47.1%^[2-3]。这严重威胁了我国人民的健康与生命。肝癌临床诊疗行为规范化有助于改善肝癌患者的管理及治疗效果。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是原发性肝癌中最常见的类型,约占75%~86%,故本文讨论以HCC为主^[4]。本文比较了六大国内外常用的肝癌诊疗指南,包括美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases,AASLD)在2023年05月更新发布的AASLD肝癌诊疗指南^[5]、美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)在2023年03月更新发布的2023年第1版HCC临床实践指南(简称NCCN指南)^[6]、欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver,EASL)发布的2018版肝癌临床实践指南(简称EASL指南)^[7]、日本肝病学会(Japan Society of Hepatology,JSH)在2021年更新发布的第5版HCC临床实践指南(简称JSH指南)^[8]、我国国家卫生健康委办公厅组织颁布的2022版原发性肝癌诊疗指南^[9]和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology,CSCO)2022年更新发布的原发性肝癌诊疗指南(简称CSCO指南)^[10]。本文拟就六大指南在HCC筛查、预防、诊断、治疗、随访及监测方面进行多维度对比分析,并归纳其异同之处,期望能为我国HCC规范化诊治提供指导和参考。

1 HCC的筛查与预防

1.1 对高危人群的定义

监测和筛查高危人群是早期发现和防治肝癌的重要手段。鉴于不同人种有着文化背景和生活习惯的差异,各大指南对肝癌高危人群的定义也有所区别。

NCCN指南将慢性乙肝携带者及任何原因引起的肝硬化患者定义为高危人群。在上述标准的基础上,AASLD及EASL指南将肝硬化患者进一步细分为Child-Pugh A/B级肝硬化患者、等待肝移植的Child-Pugh C级的肝硬化患者、无肝硬化的中高危乙肝患者(PAGE-B评分>10分)和F3期肝纤维化患者。因日本肝癌病因以丙型肝炎最为常见,JSH指南还包括了丙型肝炎病人^[11]。原发性肝癌诊疗指南及CSCO指南也纳入了丙肝感染患者,还增加了长期酗酒(酒精性肝病)、食物用黄曲霉毒素污染的食物、非酒精性脂肪性肝炎以及有肝癌家族史等人群,尤其是年龄>40岁的男性,这与我国肝癌患者的病因学特征高度契合^[12]。

1.2 筛查与监测方法

中、美、日三国指南均以甲胎蛋白(alpha fetoprotein,AFP)联合肝脏超声为肝癌筛查常规方法。而欧洲EASL指南并不建议将AFP列为肝癌常规筛查方法,因为AFP仅能筛查超声未检出的额外6%~8%病例,无法降低病人整体死亡率,成本效益比低^[13-14]。

近年来开展了多种肝癌风险分层模型,可对高危患者进行肝癌风险评估。各指南对此均有涉及,这为肝癌临床研究提供了新的方向(详见表1)。

如表1所示,性别、年龄、AFP和乙肝病史是肝癌高危因素的常见指标。此外,还有其他新的肝癌血清标志物,如异常凝血酶原(des gamma-carboxy prothrombin,DCP)、 α -L-岩藻苷酶和甲胎蛋白异质体(alpha fetoprotein-L3,AFP-L3)等^[15]。JSH指南推荐在极高危患者中可以用PIVKA-II

进行监测,在极高危患者(失代偿型肝硬化)中使用AFP-L3进行监测。除了传统的筛检方法外,肝癌液体活检和风险评估模型的构建极大地提升了早期肝癌识别检出率。AASLD指南肯定了基于甲基化DNA的液体活检在早期肝癌诊断中的作用^[16-17]。

表1 各指南推荐的肝癌风险分层模型

Tab.1 The risk stratification models for HCC recommended by every guideline

Model	Contained characteristics
Doylestown plus ^[4]	Log(AFP), age, gender, ALP, ALT, fucosylated kininogen
GALAD score ^[6]	Age, gender, AFP, AFP-L3%, DCP
PAGE-B score ^[7]	Platelet, age, gender, hepatitis B prevalence
BALAD score ^[8]	Bilirubin, albumin, AFP-L3%, AFP, DCP
aMAP score ^[9]	Age, gender, ALBI grade, platelet

1.3 预防建议

因HCC具有高发病率和致死率特点,肝癌的预防是全球性公共卫生难题。各大指南都推荐对慢性乙肝和丙肝患者进行抗病毒治疗,预防肝癌的发生。并且,CSCO、EASL和AASLD指南还建议对高危人群接种乙型肝炎疫苗。与中国指南不同的是,EASL、AASLD和JSH指南提到饮用咖啡可以降低慢性肝病患者的肝癌发生风险,但其循证医学证据大多来自西方国家,且数量不多^[18]。并且喝咖啡与中国传统饮食习惯尚不相符,其对国人预防肝癌的有效性还有待商榷。除此之外,AASLD和JSH指南暂不推荐二甲双胍、阿司匹林及他汀类药物用于肝癌的预防,虽有研究发现它们在阻止肝癌发生方面具有一定效果,但是临床上仍缺乏充分可靠的证据^[19-21]。

1.4 小结

综上所述,对于肝癌高危人群的鉴定,笔者建议采用包含更广泛、更符合我国疾病特点的中国指南(原发性肝癌诊疗指南或CSCO指南)。这有助于提高早期肝癌患者的检出率,实现早期诊断和治疗的目标。确定高危人群后,可以利用针对特定人群(如乙肝患者或亚洲人种)的肝癌风险分层模型对患者进行个体化评分,以确定后续监测方法和时间。目前仍推荐肝脏超声联合AFP作为肝癌常规筛查手段,对于风险评分较高的患者,可考虑使用特异性较高的血清标志物,如JSH指南推荐的PIVKA-II、ALP-L3等。虽然肝癌液体活检在基础和临床研究中证实有效,但在临床上尚未广泛应用,尤其是对大规模人群的筛查,需考虑成本效益比。然而,随着现代医学进入个体化、精准治疗阶段,ctDNA的甲基化检测方法将在未来发挥重要作用。此外,重视肝癌的预防工作同样至关重要,包括对慢性乙肝和丙肝患者进行抗病毒治疗,推广肝炎疫苗接种,并加强公众健康教育,以提高对肝癌预防的认识和重视程度。同时,需谨慎看待新的预防措施,如饮用咖啡和药物预防,要进一步验证其在不同人群中的有效性,并根据具体情况进行个体化推荐。

2 HCC的诊断与分期

2.1 HCC的诊断标准

当筛查发现可疑肝脏结节或AFP等肿瘤血清标志物异常时,各指南推荐进一步行影像学检查,如多参数MRI、动态

增强 CT 和超声造影等^[22]。各指南对肝癌影像学特征的描述也有所不同。中国指南及日本指南将其概括为动脉晚期病灶明显强化、门脉或延迟期强化下降,呈“快进快出”的典型表现^[9]。欧美指南则推荐以肝脏影像报告及数据系统(Liver Imaging - Reporting and Data System, LI - RADS)为诊

断标准,主要包括 4 个影像学特征:动脉期强化、非周边廓清(wash out)、包膜强化和阈值增长(6 个月内病灶增大 > 50%)^[23]。与中、日指南相比,LI - RADS 标准还考虑到了肿瘤的动态演变过程。对于肝脏可疑结节的鉴定,各指南的处理方式有所不同,表 2 对此进行了总结。

表 2 各指南推荐的 HCC 诊断方式与标准比较
Tab. 2 Comparison of diagnostic criteria for HCC recommended by every guideline

Guidelines	Nodule size	Imaging performance	Action
American guidelines ^[5-6]	≤1 cm	Negative	Follow - up every 3 ~ 6 months
	>1 cm (or AFP positive)	Compliance with LI - RADS	Confirmed HCC
	>1 cm	Negative	Change of imaging or puncture biopsy
European guidelines ^[7]	≤1 cm	Negative	Follow - up every 4 months
	>1 cm (or AFP positive)	Compliance with LI - RADS	Confirmed HCC
	>1 cm	Negative	Change imaging first if still negative then perform puncture biopsy
Japanese guidelines ^[8]	≤1 cm	Negative	Follow - up every 3 months
	>1 cm	Negative	Perform Gd - EOB - DTPA - enhanced MRI if still negative, puncture biopsy
Chinese guidelines ^[9-10]	≤2 cm	Two positive imaging tests	Confirmed HCC
	>2 cm (or AFP positive)	One positive imaging test	Confirmed HCC
	>2 cm (or AFP positive)	Negative	Puncture biopsy

各指南均认为钆塞酸二钠(gadoxetic acid disodium, Gd - EOB - DTPA) 增强 MRI 是较为精确的肝癌影像学检查方法,它可以提高小病灶甚至小癌栓的检出率^[24-25]。但它们鉴别的侧重点有所不同,原发性肝癌诊疗指南推荐其用于肝硬化患者和高度异型增生结节的鉴别。CSCO 指南推荐其用来识别 HCC 治疗后的坏死灶、出血灶、再生结节和复发病灶。EASL 指南推荐其用于无典型影像学特征的结节。JSH 指南则建议有条件时,首选 Gd - EOB - DTPA 增强 MRI 检查,尤其是鉴别血管丰富而无“wash out”影像学特征的肝脏病变(如血管瘤、动脉 - 门静脉分流和增生性结节)以及慢性肝病患者的乏血供病变。

2.2 HCC 的分期

在确诊为 HCC 后,首先需明确肝癌的分期,因为它关系到治疗方案选择和预后疗效的评估。根据不同国家和地区的肝癌特点和医疗水平状况,我国的原发性肝癌诊疗指南采用了中国肝癌分期(China Liver Cancer Staging, CNLC),欧美指南建议使用经典的巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC),而 JSH 指南则推荐使用日本的 TNM 分期法^[26-28]。这些分期系统间的差异在表 3 中进行对比。

肝癌的分层管理和优化细节对于治疗和预后至关重要。如表 3 所示,BCLC 和 CNLC 分期系统将肝癌患者根据肝功能状态、肿瘤特征和整体健康状况划分为不同的临床阶段,以提供更准确的治疗指导。与此相比,日本 TNM 分期系统过于注重肝癌的病理学特征,未充分考虑患者的自身机能状态,因此并不推荐使用。BCLC 与 CNLC 在基本原理上保持一致,但在 B 和 C 期的具体分期上存在差异。CNLC 将患者细分为 7 个不同的临床阶段,比 BCLC 分期更加精细。鉴于中晚期肝癌的显著异质性,对患者进行精确划分尤为重要^[29]。CNLC 分期系统为每个阶段提供了更具体的治疗指导,包括手术切除、介入治疗、系统治疗等,同时结合了中国地区的临床实践和资源情况,更贴合中国患者的特点。研究表明,中国肝癌患者在使用 CNLC 分期系统时表现出良好的

治疗效果,特别是对于接受肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolisation, TACE) 治疗的患者^[30]。因此,笔者更倾向于使用 CNLC 分期系统来指导我国肝癌患者的治疗。而 BCLC 分期在国际上享有较高的认可度,可作为学术研究的参考依据。

3 HCC 的治疗

现已有多种行之有效的治疗手段,可供不同分期的 HCC 患者选择。包括手术治疗(肝切除和肝移植)、局部治疗(消融、经动脉介入治疗和放疗)以及系统治疗(靶向治疗和免疫治疗)等方案。六大指南结合肝癌分期提出了各自的建议,并做出详细的阐述。

3.1 手术切除

3.1.1 手术适应证拓展

手术切除是肝癌根治性治疗的主要方法,肝功能储备良好,无主要大血管侵犯,保留足够的剩余肝脏体积是肝切除术的基本原则。各指南对适合手术切除的 HCC 大小及数目的界定上有所不同,欧美指南基本要求为单个肿瘤,而中国指南与日本指南则明确提出了扩大手术适应证的标准:CSCO 指南和 JSH 指南建议对于多发的 HCC,只要肿瘤数目 < 3 个,且局限于肝脏的某一段或叶内,或仅有单个可切除的肝外转移,均可行手术切除^[31]。原发性肝癌诊疗指南认为若肿瘤局限在同一段或同侧半肝,或可以通过术中消融清除切除范围外的病灶,即使肿瘤数目 > 3 个,亦可手术切除,但术前需行多学科联合会诊(multi - disciplinary team, MDT) 讨论^[32]。

此外,中美指南提出对于单个巨大肝癌或局限于同侧半肝的多个肿瘤患者,因其预期剩余肝脏体积不足,可栓塞肿瘤所在半肝的门静脉分支或通过联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术,诱导余肝代偿性增生后,再切除肿瘤,这些新术式的开发进一步扩大了肝癌手术切除的适应证范围^[33-34]。

表3 各指南推荐的HCC分期系统比较

Tab.3 Comparison of staging systems for HCC recommended by every guideline

Guidelines	Condition
BCLC staging ^[5-7]	
Very early stage(0)	Single tumor ≤2 cm ,preserved liver function ,PS =0
Early stage(A)	1~3 tumors ≤3 cm ,preserved liver function ,PS =0
Intermediate stage(B)	Multinodular ,preserved liver function ,PS =0
Advanced stage(C)	Portal invasion ,extrahepatic spread ,preserved liver function , PS =1~2
Terminal stage(D)	End-stage liver function ,PS =3~4
Japanese TNM staging ^[8]	
I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₃ N ₀ M ₀
IV _a	T ₄ N ₀ M ₀
IV _b	T ₄ N _X M ₁
CNLC staging ^[9-10]	
I _a	Single tumor ≤5 cm ,Child - Pugh A/B ,PS =0~2
I _b	Single tumor >5 cm or 2~3 tumors ≤3 cm ,Child - Pugh A/B , PS =0~2
II _a	2~3 tumors >3 cm ,Child - Pugh A/B ,PS =0~2
II _b	Number of tumors ≥4 ,Child - Pugh A/B ,PS =0~2
III _a	With vascular invasion ,Child - Pugh A/B ,PS =0~2
III _b	With extrahepatic metastases ,Child - Pugh A/B ,PS =0~2
IV	Child - Pugh grade C ,PS =3~4

注: PS: 功能状态评分; T₁: 只有单个肿瘤 肿瘤直径 <2 cm 未扩散到脉管(门静脉、肝静脉、胆管); T₂: 满足 T₁ 三个条件的任意两项; T₃: 满足 T₁ 三个条件的其中一项; T₄: 均不符合上述条件; N₀: 无淋巴结转移; M₀: 无远处转移; M₁: 有远处转移; N_X: 有单个或多个淋巴结转移。

Note: PS: Performance status. T₁: Only a single tumor ,tumor diameter <2 cm ,without spreading to veins(portal vein ,hepatic vein ,bile ducts) . T₂: Meet any two of the three conditions of T₁ . T₃: Meet one of the three conditions of T₁ . T₄: None of the above. N₀: No lymph node metastasis. M₀: No distant metastasis. M₁: Distant metastasis. N_X: Single or multiple lymph node metastasis.

3.1.2 微创手术的发展

近年来,外科趋于精细化发展,腹腔镜肝癌切除术的安全性和普及性均有所提高,各指南相继证实腹腔镜在肝癌微创手术中的作用。原发性肝癌诊疗指南提出腹腔镜肝切除术具有创伤小、术后恢复快等优点。NCCN指南认为由经验丰富的外科医师行肝癌微创手术(腹腔镜或机器人手术)是安全有效的。AASLD指南认为与传统开腹手术相比,微创手术破坏性更小,更加安全且并发症较少,可用于轻度门脉高压症的患者^[35]。CSCO指南提到腹腔镜手术与传统开腹手术相比,两者预后无显著差异,但前者可减少术后并发症,缩短住院时间,对于少于3段以内的小肝癌切除或肿瘤靠近肝脏边缘的局部肝癌切除,优先考虑采用腹腔镜肝手术^[36]。JSH指南认为在前段周围(S2、3、4、5、6) ≤5 cm的单发HCC,是行腹腔镜手术切除的良好指征。

3.1.3 新辅助治疗的优化

新辅助治疗为近年发展起来的一种新型治疗手段,它是在患者手术前通过降期治疗来缩小肿瘤的体积,以控制肿瘤的进展,减少肝癌术后的复发。原发性肝癌诊疗指南介绍了常用的新辅助治疗方法,包括系统抗肿瘤治疗、介入治疗、放

射治疗等,对于部分中晚期肝癌(CNLC II_b、III_a期),通过新辅助治疗将肿瘤学特征较差的肝癌转化为肿瘤学特征较好的肝癌,从而改善患者的生存、减少复发。与之相反,EASL和JSH指南不建议患者接受新辅助治疗,AASLD指南也反对在行肝癌切除术的患者中使用除临床试验之外的新辅助治疗,因其缺乏可靠的循证医学证据。

3.1.4 术后辅助治疗的个体化

肝癌术后高复发率是影响患者预后的重要因素,为此各指南提出了针对肝癌切除术后辅助治疗的策略。对于易复发的高危患者,中国指南推荐使用TACE治疗、抗病毒治疗、免疫调节治疗和分子靶向治疗。AASLD指南推荐对于肝癌术后高危患者(肿瘤直径 >5 cm、肿瘤数目 >3个、有血管侵犯及肿瘤分化差的患者)给予为期1年的贝伐珠单抗+阿替利珠单抗的辅助治疗^[37]。EASL、NCCN指南则因为目前临床证据尚不充分,暂不推荐行术后辅助治疗。

3.1.5 小结

国内外指南的对比显示,我国在探索手术联合介入、放疗、靶向治疗和免疫治疗等新型辅助治疗模式方面更加积极。在确保根治性切除的前提下,使用腹腔镜、机器人等微创手术可提高手术精准性、减少术后并发症,对提高患者生活质量也有较大的帮助。同时,在制定治疗方案和术后管理中,多学科团队的合作和MDT讨论至关重要,可提供更全面、个性化的治疗方案,促进患者的康复和生存质量的提高。综上所述,适当扩大手术适应证、改进新的术式、联合新辅助治疗的方法是未来肝癌的外科治疗趋势,但仍需更多的临床研究证据支撑,以推动这些新方法的普及。

3.2 肝移植

肝移植是HCC另一种根治性治疗方法,尤其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。各指南对于肝移植的标准均包括无血管侵犯、无淋巴结和肝外转移,但是对HCC的大小和数目的要求不同。AASLD、EASL和CSCO指南推荐使用米兰(Milan)标准,JSH推荐使用米兰标准或5-5-500规则(多达5个肿瘤直径 ≤5 cm和AFP ≤500 ng/mL)^[38-39]。我国原发性肝癌诊疗指南推荐使用美国加州大学旧金山分校(University of California, San Francisco, UCSF)标准,NCCN指南推荐使用器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)标准和器官共享联合网络降期(United Network for Organ Sharing - Down Staging, UNOS - DS)标准,即部分超出标准的患者,经过降期治疗仍可行肝移植^[40-41]。表4描述了每个标准中存在的差异。

在肝移植等待期间,患者的肿瘤可能会发生进展,导致失去移植机会或使移植后预后变差。故适时桥接治疗对降低肿瘤分期及改善预后有一定帮助。中国与欧美指南推荐射频消融(radio frequency ablation, RFA)、TACE和立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)等作为常规的桥接治疗方式。但JSH指南认为由于缺乏高质量的临床研究资料,移植前治疗能否降低等候者退出率和移植后复发率并最终提高患者的生存率,目前仍无定论。

总体而言,Milan标准和5-5-500规则较为严格,强调单个肿瘤或少量小肿瘤的限制,而UCSF标准相对更为灵活,允许一定范围内的多发肿瘤或肿瘤直径超出5 cm的患者进行移植。此外,UNOS和UNOS-DS标准则允许通过降期治疗后超出标准范围的患者进行移植,提供了更多的机

会。在桥接治疗方面,中国和欧美指南建议采用多种措施以控制肿瘤的进展,而JSH指南则持保守态度。这些不同的标准和治疗推荐反映了各国对于肝移植适应证的理解和实践

经验的差异,同时也为未来的临床实践提供了启示,即需要综合考虑患者的肿瘤特征、肝功能状态以及移植资源的有限性,以达到最佳的治疗效果和生存质量。

表4 各指南推荐的不同肝移植标准的比较
Tab. 4 Comparison of different liver transplantation criteria recommended by every guideline

Criteria	Single tumor size	Multiple tumor size	Tumor staging
Milan ^[5,7-8,10]	≤5 cm	≤3 pcs max. single≤3 cm	No vascular invasion no lymph node and extrahepatic metastasis
UNOS ^[6]	≤5 cm	≤3 pcs max. single≤3 cm	No vascular invasion no lymph node and extrahepatic metastasis , AFP≤1000 ng/mL
UNOS-DS ^[6]	5-8 cm	2~3 pcs max. single≤5 cm or 4~5 pcs , max. single≤3 cm sum≤8 cm	No vascular invasion no lymph node and extrahepatic metastasis , AFP≤1000 ng/mL
5-5-500 ^[8]	≤5 cm	≤5 pcs max. single≤5 cm	No vascular invasion no lymph node and extrahepatic metastasis , AFP≤500 ng/mL
UCSF ^[9]	≤6.5 cm	≤3 pcs max. single≤4.5 cm sum≤8 cm	No vascular invasion no lymph node and extrahepatic metastasis

3.3 消融治疗

消融治疗对肝功能的影响少、创伤小,其疗效确切,对部分早期肝癌可获得与手术切除相当的效果。主要包括RFA、微波消融(microwave ablation, MWA)、无水乙醇注射治疗

(percutaneous ethanol injection, PEI)、冷冻消融(cryoablation, CRA)、激光消融(laser ablation, LA)等。在消融治疗的适应证方面,我国的指南相较其他国家稍显宽松,但它们的范围均限定于早期小肝癌,关于各指南对消融适应证的定义见表5。

表5 各指南推荐的HCC消融治疗适应证
Tab. 5 Indications of HCC ablation recommended by various guidelines

Guidelines	Tumor number	Tumor size	Liver function	Tumor staging
AASLD ^[5]	Single	≤5 cm	Compensation	
NCCN ^[6]	Single	≤3 cm	Compensation	
EASL ^[7]	Single	≤3 cm	Compensation	Absence of vascular invasion and distant metastasis
JSH ^[8]	≤3	≤3 cm	Child - Pugh A/B	
Chinese guidelines ^[9-10]	Single ≤3	≤5 cm ≤3 cm	Child - Pugh A/B Child - Pugh A/B	

对于一些超出消融适应证的早期小肝癌,可采用各指南认同的联合治疗方案。原发性肝癌诊疗指南和EASL指南推荐对于单个直径>3 cm或多发HCC(>3个结节,每个<3 cm),可行RFA联合TACE治疗^[42]。AASLD指南建议对于HCC>3 cm的BCLC A期患者,若无法行热消融治疗,可用肝动脉放疗栓塞(transarterial radioembolization, TARE)或外照射放疗(external beam radiotherapy, EBRT)替代疗法。

3.4 肝动脉介入治疗

3.4.1 TACE的适应证

经肝动脉介入治疗主要包括TAE、TACE和肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)。其中,TACE是公认的不可切除肝癌治疗中常用的方法之一。在中国指南中,TACE适应证非常广泛,几乎覆盖了CNLC I_a期至部分III_b期的患者,还可以用于肝癌术前的转化治疗与术后的辅助治疗、肝移植前的桥接治疗和肝癌破裂出血的急诊治疗。即使有门静脉主干不全性阻塞,或者虽然完全阻塞但是肝动脉与门静脉间代偿性侧支血管生成的患者,也可行TACE治疗。欧美指南推荐TACE用于BCLC B期的肝癌患者。JSH指南推荐TACE用于肿瘤在3个以内、直径>3 cm或超过3个以上不可手术切除的HCC患者(Child - Pugh A/B期)。同时,对于伴有门静脉癌栓的富血管肝癌,在无法手术治疗时,也可考虑行TACE或TAE治疗。

3.4.2 TACE的疗效评估

在TACE的疗效及预后评估方面,中国指南提出以下几个影响远期疗效的因素:肝硬化程度、患者的肝功能、血清AFP水平、肿瘤的负荷量和临床分期、肿瘤包膜是否完整、门静脉有无癌栓、肿瘤血供情况、肿瘤的病理类型、患者体能状态 and HBV DNA水平等,还推荐“six - and - twelve”模型用于TACE治疗前患者的预后评估和分层,协助临床医师选择不同的治疗方式^[43]。NCCN指南提到TACE术后血浆VEGFR和IGFR-2水平的升高与HCC的转移有关^[44]。JSH指南建议HCC对TACE无应答表现应当满足以下3种条件之一:(1)原发病灶改善不理想或2次TACE后出现新的肝内病灶;(2)血管浸润或肝外转移;(3)肿瘤标志物水平持续升高。EASL指南将无法再行TACE治疗的标准定义为肿瘤发生广泛的肝脏受累、肝外转移或血管侵犯,同时还包括轻微的肝内进展伴肝功能严重受损和体力状况无法耐受的情况。

3.4.3 TACE联合治疗

TACE联合治疗是控制肿瘤进展,延长中晚期肝癌患者生存时间的突破口。原发性肝癌诊疗指南提倡TACE联合消融治疗、放射治疗、外科手术、分子靶向药物、免疫治疗和抗病毒治疗等综合治疗,以进一步提高TACE疗效,控制肿瘤进展。CSCO指南提到应重视联合不同的局部治疗或局部

治疗联合全身治疗的方式,并推荐伴有门静脉主干癌栓、下腔静脉癌栓的HCC和局限性大肝癌介入治疗后应用TACE联合放射治疗;TACE联合II期手术用于治疗大肝癌或巨块型肝癌。EASL与JSH指南认为TACE联合消融治疗有望提高较大肝癌患者的总生存期和无复发生存期^[45]。由于缺乏足够的证据支持,美国指南不推荐使用TACE联合系统治疗方案,并指出目前一些关于动脉介入联合系统治疗的III期临床研究正在开展,为其今后写入指南建议奠定了坚实的基础^[46-48]。

3.4.4 其他肝动脉介入疗法

除传统肝动脉栓塞化疗(conventional transarterial chemoembolization, cTACE)之外,还有载药微球肝动脉化疗栓塞术(drug eluting beads-transarterial chemoembolization, DEB-TACE)、TARE等肝动脉介入治疗方法。

DEB-TACE与cTACE的总体疗效相似,但也有略微不同。原发性肝癌诊疗指南介绍DEB-TACE在治疗HCC的客观缓解率方面具有一定优势,而EASL指南提到一项回顾性研究表明DEB-TACE治疗后,患者的胆道损伤、肝内胆管癌和整体肝损伤发生率明显高于cTACE,特别是在晚期肝硬化患者中^[49]。

TARE是将携带钇-90放射性微球注入到肿瘤的供血动脉内,将栓塞作用与肿瘤内照射治疗相结合的新型栓塞治疗方法。NCCN指南对此更新了相关内容:对Child-Pugh A级的HCC患者,将>400 Gy射线的辐射控制在肝脏总体积的25%以下,可以保证疗效的前提下避免了放射性肝病的发生。在其适应证方面,JSH指南提出TARE适用于血管浸润较轻的晚期肝癌患者,AASLD指南建议将TARE作为cTACE(BCLC-B期HCC患者)的替代疗法。EASL指南提到TARE虽具有良好的安全性,并能控制局部肿瘤进展,但与索拉非尼相比,未能显示出总生存期上的优势,其合适的获益亚群有待进一步探索^[50]。

HAIC即肝动脉灌注化疗,是指将常见的蒽环类、铂类和氟尿嘧啶类化疗药物注入肿瘤的供血动脉,包括留置导管行持续灌注化疗,由于其在西方国家开展较少,欧美指南对HAIC未作介绍。CSCO指南推荐HAIC用于最大径>7 cm且不适合外科切除的单个HCC,也可用于系统治疗失败或发生肝外转移的部分中晚期HCC患者。有报道对于合并门静脉癌栓的HCC患者,HAIC与索拉非尼联合应用效果显著优于单用索拉非尼^[51]。原发性肝癌诊疗指南提出TACE或放射治疗联合HAIC可以进一步提高不可手术切除肝癌的转化率^[52-53]。由于HAIC在日本应用广泛,JSH指南对HAIC内容的介绍更加详细,它推荐HAIC适用于肿瘤侵犯门静脉主干的患者、不适合系统治疗或系统治疗失败的Child-Pugh B级中晚期HCC患者;而对于Child-Pugh A级HCC患者,如果主要血管侵犯导致肝功能受损或肿瘤快速生长,也可考虑使用HAIC治疗。JSH指南还推荐HAIC用于发生TACE抵抗的患者,其中Child-Pugh A级TACE抵抗患者在分子靶向治疗无效后,可使用HAIC治疗;对于肝功能受损的Child-Pugh B级患者推荐直接使用HAIC治疗。

3.4.5 小结

与欧美指南相比,中国指南对TACE的适应证更广,涵

盖了早期至中晚期的肝癌患者。目前肿瘤治疗更趋向于综合治疗模式,因此,笔者建议在常规适应证基础之上,可进一步探索TACE联合治疗在合并门静脉癌栓或晚期肝癌中的应用。并且,应加强对TACE疗效的评估,监测患者治疗前后肝功能、肿瘤负荷量、血清标志物水平等指标,对于无应答患者,应及时转入系统治疗阶段。同时,还可以制定个性化的治疗方案,结合肝癌分期、肝功能状态、肿瘤特征等因素,选择HAIC、TARE等其他肝动脉介入治疗手段。

3.5 放射治疗

肝癌的放射治疗主要包括三维适形放疗(3D-conformal radiotherapy, 3D-CRT)、调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)、图像引导放疗(image guided radiation therapy, IGRT)和SBRT等。

在放疗适应证方面,美国NCCN指南将放疗作为无法手术切除HCC的一种替代疗法,AASLD指南将放疗的优先级置于热消融之后。EASL指南指出,目前还需要有更多、更大规模的前瞻性临床试验来验证放疗在HCC中的效果。JSH指南仅在介入治疗中提及了放疗,并没有专门的介绍板块。相比之下,我国原发性肝癌诊疗指南与CSCO指南按照CNLC分期详细介绍了放疗在HCC治疗中的应用。中国指南推荐放射治疗用于不愿接受有创治疗的早期肝癌患者(CNLC I_a、部分I_b期);对于中期(CNLC II_a、II_b期)肝癌患者,可行TACE联合EBRT以提高局部肿瘤的控制率^[54]。对于部分伴有门静脉癌栓的可切除肝癌患者(CNLC III_a期),推荐采用术前新辅助放射治疗或术后辅助放射治疗;同时也能治疗CNLC III_b期的肝外转移病灶,以延长患者生存,对于不能手术切除的晚期肝癌患者,可行姑息性放射治疗。此外,放射治疗还可以用于肝癌术前的转化治疗和肝移植前的桥接治疗。

近年来SBRT对肝癌的治疗作用日益凸显,其疗效在中、日、美指南中都得到了认可^[55]。相较于传统放疗,SBRT更为精准,不良反应更少,对病灶的控制效果更好。原发性肝癌诊疗指南与CSCO指南肯定了SBRT在早期HCC中的疗效,其还能用于巨大肿瘤的转化治疗,多灶性肿瘤、伴有大血管侵犯及寡转移HCC患者的姑息治疗。与中国指南类似,JSH指南提出对于肿瘤数目≤3个、直径≤5 cm的Child-Pugh A/B期的肝癌患者,若难以进行切除或消融治疗,无论是否有血管侵犯都可采用SBRT治疗,同时还建议对发生骨或脑转移的肝癌患者行放射治疗。美国NCCN与AASLD指南也提到SBRT可作为消融、介入栓塞治疗失败或受限时的替代方法。

3.6 系统治疗

3.6.1 最新的系统治疗方案

肝癌患者确诊时大多处于中晚期阶段,系统治疗是晚期肝癌最主要的治疗手段,其包括化学治疗、靶向治疗和免疫治疗等。近年来,靶向及免疫治疗在该领域得到快速发展,各类新药临床试验持续进行,为临床指南提供了大量的循证医学证据。表6和表7以靶向治疗、免疫治疗、靶免治疗及双免治疗为分类依据,比较了各指南中常见HCC的系统治疗方案。

表6 原发性肝癌诊疗指南、NCCN 和 EASL 指南推荐的系统治疗方案
Tab.6 Systemic therapy regimens recommended by Chinese standard ,NCCN and EASL guidelines

Options	NCCN ^[6]	EASL ^[7]	Chinese standard ^[9]
Targeted therapy			
Sorafenib	First – line: Other recommended/ Subsequent – line: Options	First – line	First – line: Grade A recommended
Lenvatinib	First – line: Other recommended/ Subsequent – line: Options	First – line	First – line: Grade A recommended
Regorafenib	Subsequent – line: Options	Second – line	Second – line: Grade A recommended
Cabozantinib	Subsequent – line: Options	Second – line	Second – line: Grade B recommended
Ramucirumab	Subsequent – line: Useful in certain circumstances	Second – line	Second – line: Grade B recommended
Immunotherapy			
Durvalumab	First – line: Other recommended	-	-
Pembrolizumab	First – line: Useful in some cases/ Subsequent – line: Other recommended	-	Second – line: Grade B recommended
Tremelimumab	-	-	Second – line: Grade B recommended
Camrelizumab	-	-	Second – line: Grade B recommended
Targeted + immunotherapy			
Atezolizumab + Bevacizumab	First – line: Preferred	First – line	First – line: Class 1 evidence
Sintilimab + Bevacizumab	-	-	First – line: Class 1 evidence
Dual immunotherapy			
Durvalumab + Tremelimumab	First – line: Preferred/ Subsequent – line: Useful in certain circumstances	-	-
Nivolumab + Ipilimumab	First – line: Useful in certain circumstances/ Subsequent – line: Other recommended	-	Second – line: Grade B recommended

表7 CSCO、AASLD 和 JSH 指南推荐的系统治疗方案
Tab.7 Systemic therapy regimens recommended by CSCO ,AASLD and JSH guidelines

Options	AASLD ^[5]	JSH ^[8]	CSCO ^[10]
Targeted therapy			
Sorafenib	First – line: Strong recommended/ Second – line: Weak recommended	Second – line	First – line: Grade I recommended
Lenvatinib	First – line: Strong recommended/ Second – line: Weak recommended	Second – line	First – line: Grade I recommended
Regorafenib	Second – line: Weak recommended	Third – line	Second – line: Grade I recommended
Cabozantinib	Second – line: Weak recommended	Third – line	Second – line: Grade II recommended
Ramucirumab	-	Third – line	Second – line: Grade II recommended
Immunotherapy			
Durvalumab	-	-	First – line: Grade II recommended
Pembrolizumab	-	-	Second – line: Grade I recommended
Tremelimumab	-	-	Second – line: Grade I recommended
Camrelizumab	-	-	Second – line: Grade I recommended
Targeted + immunotherapy			
Atezolizumab + Bevacizumab	First – line: Strong recommended	First – line	First – line: Grade I recommended
Sintilimab + Bevacizumab	-	-	First – line: Grade I recommended
Dual immunotherapy			
Durvalumab + Tremelimumab	First – line: Strong recommended	-	First – line: Grade I recommended
Nivolumab + Ipilimumab	Second – line: Weak recommended	-	Second – line: Grade III recommended

3.6.2 联合治疗的开展

因为肝癌具有基因异质性与复杂的耐药性,单一用药通常无法完全控制肿瘤的进展,故靶免治疗和双免治疗等联合治疗模式日益在临床上广泛应用,这一内容也是目前指南更新最快的部分。其中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、度伐

利尤单抗联合替西木单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗等方案已被国内外指南推荐使用。

阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗是六大指南一致推荐的晚期肝癌一线治疗方案,根据IMbrave150全球多中心III期研究显示,与索拉非尼单药组相比,阿替利珠单抗联合贝伐珠

单抗组患者的中位生存时间(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)均有显著延长,死亡风险降低34%,疾病进展风险降低35%;对于中国人群,联合治疗组患者也有明显的临床获益,与索拉非尼组相比死亡风险降低47%,疾病进展风险降低40%^[56]。

度伐利尤单抗联合替西木单抗是首个获得OS阳性结果的一线治疗不可切除HCC的双免疫治疗方案,在免疫联合治疗晚期HCC的探索上具有重要的意义。根据HIMALAYA临床研究结果显示,TRIDE方案(度伐利尤单抗+替西木单抗)组、度伐利尤单抗组与索拉非尼单抗组相比,三组的中位OS分别为16.4、16.6和13.8个月;肿瘤客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为20%、17%、5.1%^[57]。因各指南更新时间不同,该方案目前已被CSCO和美国指南推荐用于晚期肝癌患者的一线治疗,笔者相信其他指南在后续更新时也会着重关注该方案。

纳武利尤单抗联合伊匹木单抗方案是基于CheckMate 848 II期研究结果:对于组织高肿瘤突变负荷(tumor mutational burden high, TMB-H)和血液TMB-H的联合治疗组患者,其ORR分别为35.3%和22.5%,中位OS分别为14.5个月和8.5个月,中位PFS分别为4.1个月和2.8个月,疗效与生存获益明显高于对照组^[58]。该联合治疗已被中、美指南推荐用于TMB-H肝癌患者的二线治疗。

3.6.3 适合中国人群的方案

与国外指南不同的是,中国指南还将多纳非尼、阿帕替尼、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗等一批由我国自主研发的靶向和免疫药物纳入指南推荐范围,它们在国内外患者临床研究中获得了可观的效果,更加适用于我国肝癌亚型。

多纳非尼是一种多靶点、多激酶抑制剂,被中国指南推荐用于晚期肝癌的一线治疗,其是根据一项在中国37家中心开展的共纳入668例患者的ZGDH3临床研究^[59]。研究结果显示,与索拉非尼相比,多纳非尼能够显著延长晚期HCC患者的OS(12.1个月 vs 10.3个月, $P=0.0363$),并且具有更好的安全性和耐受性(≥ 3 级不良反应事件:57.4% vs 67.5% $P=0.0082$),有望成为一线治疗的优选药物。

信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物被我国指南推荐用于不可切除或转移性肝癌的一线治疗,其疗效显著优于索拉非尼,ORIENT-32全国多中心III期研究结果显示,与索拉非尼单抗组相比,联合治疗组死亡风险下降43%,疾病进展风险下降44%^[60]。

我国指南还将含奥沙利铂为主(FOLFOX4)的系统化疗方案用于晚期肝癌的一线治疗,一项共纳入371例晚期肝癌患者(中国患者占75%)的国际多中心III期临床研究(EACH研究)表明,在中国亚群中,与阿霉素单药相比,FOLFOX4治疗方案显著提高了患者的中位OS(5.9个月 vs 4.3个月, $P<0.05$)、中位PFS(2.4个月 vs 1.7个月, $P=0.0002$)和疾病控制率(disease control rate, DCR: 47.1% vs 26.6% $P=0.0004$)^[61]。

3.6.4 中药抗HCC的应用

传统中医治疗是我国医学领域宝贵而特有的治疗方案。CSCO指南推荐榄香烯、消癌平(通关藤)、阿可拉定等具有

肝癌适应证的现代中药制剂用于晚期肝癌的治疗。原发性肝癌诊疗指南推荐槐耳颗粒、华蟾素联合解毒颗粒用于肝癌手术切除后的辅助治疗,并肯定了槐耳颗粒、榄香烯、华蟾素、康莱特、康艾、肝复乐、金龙胶囊、艾迪、鸦胆子油、复方斑蝥胶囊和慈丹胶囊等在晚期HCC患者治疗上的价值。使用患者的依从性、药物的安全性和耐受性均较好,但是需要进一步开展规范化临床研究以获得高级别的循证医学证据支持。

3.6.5 小结

由于中晚期肝癌的异质性较大,目前仍缺乏非常有效的治疗药物,除了传统的靶向药(如仑伐替尼、索拉非尼外),笔者建议可以选用已在中国患者中验证过的药物,包括多纳非尼、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗等。在应用靶向治疗时,可选择国内外指南一致认可的药物组合,例如阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、度伐利尤单抗联合替西木单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗等方案。同时,可以适当添加榄香烯、消癌平和复方斑蝥胶囊等中药制剂作为辅助用药,形成类似“鸡尾酒”的组合方式,以期发挥多重抗癌效果。

4 随访与预后

HCC手术切除后、肝移植术后、局部治疗后以及系统治疗完全缓解后的复发转移是临床备受关注的问题,所有患者术后都需要接受密切观察和随访。因此各大指南都积极推荐治疗后的肝癌患者进行定期监测、复查和随访。血清肿瘤标志物(AFP、DCP等)和影像学检查(增强CT或MRI)是常见的检测方法,目前主要推荐使用修订后实体瘤临床疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST)来评价治疗效果^[62]。

伴随着全基因组测序技术的日益推广与进步,肝癌患者治疗效果与预后的评价已逐步向个体化与精准化时代过渡^[63]。肝癌发生发展过程中涉及多种细胞信号通路变化,其驱动基因至今仍无法阐明,因此有必要在分子病理学水平上加强肝癌精准诊断与治疗研究,寻找具体肿瘤分子标志物和筛选敏感人群,可以从根源上实现量体裁衣的精准治疗。

国内外指南就精准治疗提出了各自的见解。NCCN指南最新版本新增了分子检测章节,以为分子检测研究的发展提供指导依据及研究方向。与AASLD指南类似,NCCN指南鼓励对影像学提示高度可疑或非典型组织学、混合型HCC患者进行分子检测,以确认诊断和实现分子分析。原发性肝癌诊疗指南和EASL指南肯定了分子分型的预后价值,并倡导推动基础研究与临床精确医学的转化。这些指南呼吁将临床试验中患者的分子亚型与治疗反应的结果联系起来,并开展更多前瞻性研究来评估预后和预测标志物在手术和介入治疗中的作用。CSCO指南则介绍了具体的分子生物标志物,如肿瘤相关的“G3增殖”信号和癌旁组织的“不良预后”信号,这些被确定为HCC不良预后的独立预测因子。TP53突变增多、pERK水平增高和微血管浸润可能与肝癌复发风险增加有关^[64-65]。

5 总结与展望

总之,肝癌的诊治已进入一个快速发展的新时代,国内外HCC临床实践指南正在不断变化和更新,越来越多的临床从业人员已开始遵循规范化诊疗的原则。六大指南在编

制过程中都是根据当地的国情、医学人文背景以及诊疗方法等为基础而制定的,总体相同,但仍存在一定的差异。中国指南对肝癌手术和动脉介入治疗的适应证更加广泛,以尽可能地控制肿瘤进展,延长患者的生存时间,并结合了中医传统治疗特色。欧美指南推荐意见比较类似,严格遵守临床循证医学证据并兼顾经济效益比值,相对比较保守。日本指南则全面系统回顾了全球肝癌临床研究,由专家委员表决确定指南推荐意见。这些指南间存在的差异,可推动全球肝癌研究学者间的讨论与交流。笔者坚信随着我国肝癌领域的研究水平和临床技术的不断提高,中国指南必将获得更多国际同行的认可与重视,有利于提高我国肝癌诊疗指南的国际影响力。

【参考文献】

- [1] BRAY F ,LAVERSANNE M ,SUNG H ,et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin* 2024 , 24(1) : 962.
- [2] RUMGAY H ,ARNOLD M ,FERLAY J ,et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 [J]. *Journal of Hepatology* 2022 ,77(6) : 1598 – 1606.
- [3] HAN BF ,ZHENG RS ,ZENG HM ,et al. Cancer incidence and mortality in China 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent* 2024 ,4(1) : 47 – 53.
- [4] LADD AD ,DUARTE S ,SAHIN I ,et al. Mechanisms of drug resistance in HCC [J]. *Hepatology* 2024 ,79(4) : 926 – 940.
- [5] SINGAL AG ,LLOVET JM ,YARCHOAN M ,et al. AASLD practice guidance on prevention ,diagnosis ,and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology(Baltimore ,Md)* 2023 ,78(6) : 1922 – 1965.
- [6] BENSON AB ,D'ANGELICA MI ,ABRAMS I ,et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology(NCCN guidelines) [EB/OL]. *Hepatobiliary Cancers. Version 1* 2023 [2023 – 6 – 30]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
- [7] EASL – EORTC. Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatology* 2012 ,56(4) : 908 – 943.
- [8] HASEGAWA K ,TAKEMURA N ,YAMASHITA T ,et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version(5th JSH – HCC guidelines) [J]. *Hepatology Research* 2023 ,53(5) : 383 – 390.
- [9] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. *临床肝胆病杂志* 2022 ,38(2) : 288 – 303.
General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer(2022 edition) [J]. *J Clin Hepatol* 2022 ,38(2) : 288 – 303.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO) 原发性肝癌诊疗指南 – 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社 2022: 1 – 131.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) for hepatocellular carcinoma – 2022 [M]. Beijing: People's Health Publishing House 2022: 1 – 131.
- [11] KIYOSAWA K ,UMEMURA T ,ICHIJO T ,et al. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in Japan [J]. *Gastroenterology* ,2004 , 127(5 Suppl 1) : S17 – 26.
- [12] ZHANG BH ,YANG BH ,TANG ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2004 ,130(7) : 417 – 422.
- [13] CHEN JG ,PARKIN DM ,CHEN QG ,et al. Screening for liver cancer: Results of a randomised controlled trial in Qidong ,China [J]. *Journal of Medical Screening* 2003 ,10(4) : 204 – 209.
- [14] BISELLI M ,CONTI F ,GRAMENZI A ,et al. A new approach to the use of α – fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis [J]. *British Journal of Cancer* , 2015 ,112(1) : 69 – 76.
- [15] 欧美同学会医师协会肝胆分会, 中国研究型医院学会分子诊断专委会, 中国临床肿瘤学会肝癌专委会, 等. 肝胆肿瘤分子诊断临床应用专家共识 [J]. *中华肝胆外科杂志* ,2020 ,26(2) : 81 – 89.
Society for Hepatobiliary ,Medical Society of Western Returned Scholars Association ,Society for Molecular Diagnosis Chinese Research Hospital Association ,Expert Committee for Liver Cancer Chinese Society of Clinical Oncology ,et al. Consensus for clinical application of molecular diagnosis on hepatobiliary carcinoma [J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery* 2020 ,26(2) : 81 – 89.
- [16] LEHRICH BM ,ZHANG J ,MONGA SP ,et al. Battle of the biopsies: Role of tissue and liquid biopsy in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol* 2024 ,80(3) : 515 – 530.
- [17] BARDOL T ,PAGEAUX GP ,ASSENAT E ,et al. Circulating tumor DNA clinical applications in hepatocellular carcinoma: Current trends and future perspectives [J]. *Clin Chem* 2024 ,70(1) : 33 – 48.
- [18] BHURWALA RATTAN P ,YOSHITAKE S ,et al. Inverse association of coffee with liver cancer development: An updated systematic review and Meta – analysis [J]. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2020 ,29(3) : 421 – 428.
- [19] SIMON TG ,MA Y ,LUDVIGSSON JF ,et al. Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma [J]. *JAMA Oncology* 2018 ,4(12) : 1683 – 1690.
- [20] GOH MJ ,SINN DH. Statin and aspirin for chemoprevention of hepatocellular carcinoma: Time to use or wait further [J]. *Clinical and Molecular Hepatology* 2022 ,28(3) : 380 – 395.
- [21] PLAZ TORRES MC ,JAFFE A ,PERRY R ,et al. Diabetes medications and risk of HCC [J]. *Hepatology(Baltimore ,Md)* 2022 ,76(6) : 1880 – 1897.
- [22] ROGAL SS ,TADDEI TH ,MONTA A ,et al. Hepatocellular carcinoma diagnosis and management in 2021: A national veterans affairs quality improvement project [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024 ,22(2) : 324 – 338.
- [23] CHERNYAK V ,FOWLER KJ ,KAMAYA A ,et al. Liver Imaging Reporting and Data System(LI – RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at – risk patients [J]. *Radiology* , 2018 ,289(3) : 816 – 830.
- [24] ICHIKAWA S ,GOSHIMA S. Gadoteric acid – enhanced liver MRI: Everything you need to know [J]. *Nvest Radiol* ,2024 ,59(1) : 53 – 68.
- [25] HWANG SH ,RHEE H. Pushing the limit of hepatocellular carcinoma diagnosis: Diagnosis of subcentimetre HCC using gadoteric acid – enhanced MRI and alpha – fetoprotein [J]. *Eur Radiol* , 2024 ,34(4) : 2269 – 2270.

- [26] 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.
- [27] XIE D ,SHI J ,ZHOU J ,et al. Clinical practice guidelines and real – life practice in hepatocellular carcinoma: A Chinese perspective [J]. *Clinical and Molecular Hepatology* 2023 ,29(2) : 206 – 216.
- [28] MINAGAWA M ,KAI I ,MATSUYAMA Y ,et al. Staging of hepatocellular carcinoma: Assessment of the Japanese TNM and AJCC/ UICC TNM systems in a cohort of 13 ,772 patients in Japan [J]. *Annals of Surgery* 2007 ,245(6) : 909 – 922.
- [29] 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.
- [30] ZHONG BY ,JIANG JQ ,SUN JH ,et al. Prognostic performance of the China Liver Cancer Staging System in hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization [J]. *J Clin Transl Hepatol* 2023 ,11(6) : 1321 – 1328.
- [31] LI ZL ,YU JJ ,GUO JW ,et al. Liver resection is justified for multinodular hepatocellular carcinoma in selected patients with cirrhosis: A multicenter analysis of 1 ,066 patients [J]. *European Journal of Surgical Oncology* 2019 ,45(5) : 800 – 807.
- [32] TORZILLI G ,BELGHITI J ,KOKUDO N ,et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: Is it adherent to the EASL/ AASLD recommendations? An observational study of the HCC East – West Study Group [J]. *Annals of surgery* ,2013 ,257(5) : 929 – 937.
- [33] 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]. *The British Journal of Surgery* 2006 ,93(9) : 1091 – 1098.
- [34] 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]. *Annals of Surgery* 2020 ,271(3) : 534 – 541.
- [35] BENEDETTI CACCIAGUERRA A ,GÖRGEÇ B ,LANARI J ,et al. Outcome of major hepatectomy in cirrhotic patients ,does surgical approach matter? A propensity score matched analysis [J]. *Journal of Hepato – Biliary – Pancreatic Sciences* ,2022 ,29(11) : 1226 – 1239.
- [36] VIBERT E ,SCHWARTZ M ,OLTHOFF KM. Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatology* 2020 ,72(2) : 262 – 276.
- [37] HACK SP ,SPAHN J ,CHEN M ,et al. IMbrave 050: A phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high – risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation [J]. *Future Oncology(London ,England)* 2020 ,16(15) : 975 – 989.
- [38] SHIMAMURA T ,AKAMATSU N ,FUJIYOSHI M ,et al. Expanded living – donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: The 5 – 5 – 500 rule – a retrospective study [J]. *Transplant International* 2019 ,32(4) : 356 – 368.
- [39] MAZZAFERRO V ,REGALIA E ,DOCI R ,et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis [J]. *The New England Journal of Medicine* , 1996 ,334(11) : 693 – 699.
- [40] YAO FY ,MEHTA N ,FLEMMING J ,et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long – term outcome compared to tumors within Milan criteria [J]. *Hepatology(Baltimore , Md)* 2015 ,61(6) : 1968 – 1977.
- [41] MEHTA N ,GUY J ,FRENETTE CT ,et al. Excellent outcomes of liver transplantation following down – staging of hepatocellular carcinoma to within Milan criteria: A multicenter study [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018 ,16(6) : 955 – 964.
- [42] WANG L ,KE Q ,LIN N ,et al. The efficacy of transarterial chemoembolization combined with microwave ablation for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and Meta – analysis [J]. *International Journal of Hyperthermia* 2019 ,36(1) : 1288 – 1296.
- [43] WANG Q ,XIA D ,BAI W ,et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study [J]. *Journal of Hepatology* , 2019 ,70(5) : 893 – 903.
- [44] SERGIO A ,CRISTOFORI C ,CARDIN R ,et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC) : The role of angiogenesis and invasiveness [J]. *The American Journal of Gastroenterology* 2008 ,103(4) : 914 – 921.
- [45] IEZZI R ,POMPILI M ,LA TORRE MF ,et al. Radiofrequency ablation plus drug – eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma [J]. *Digestive and Liver Disease* 2015 ,47(3) : 242 – 248.
- [46] MEYER T ,FOX R ,MA YT ,et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma(TACE 2) : A randomised placebo – controlled ,double – blind ,phase 3 trial [J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2017 ,2(8) : 565 – 575.
- [47] KUDO M ,HAN G ,FINN RS ,et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial [J]. *Hepatology(Baltimore ,Md)* 2014 ,60(5) : 1697 – 1707.
- [48] KUDO M ,CHENG AL ,PARK JW ,et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma(ORIENTAL) : A randomised ,double – blind ,placebo – controlled ,multicentre phase 3 study [J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* ,2018 ,3(1) : 37 – 46.
- [49] MONIER A ,GUIU B ,DURAN R ,et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Comparison between drug – eluting beads and lipiodol emulsion [J]. *European Radiology* 2017 ,27(4) : 1431 – 1439.
- [50] VILGRAIN V ,PEREIRA H ,ASSENAT E ,et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium – 90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma(SARAH) : An open – label randomised controlled phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology* 2017 ,18(12) : 1624 – 1636.
- [51] HE M ,LI Q ,ZOU R ,et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin ,fluorouracil ,and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: A randomized

- clinical trial [J]. *JAMA Oncology* 2019, 5(7): 953–960.
- [52] BYUN HK, KIM HJ, IM YR, et al. Dose escalation by intensity modulated radiotherapy in liver-directed concurrent chemoradiotherapy for locally advanced BCLC stage C hepatocellular carcinoma [J]. *Radiotherapy and Oncology* 2019, 133: 1–8.
- [53] 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]. *Annals of Surgery Open* 2021, 2(2): e057.
- [54] HUO YR, ESLICK GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Oncology* 2015, 1(6): 756–765.
- [55] BAE SH, CHUN SJ, CHUNG JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Meta-analysis and international stereotactic radiosurgery society practice guidelines [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024, 118(2): 337–351.
- [56] FINN RS, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *The New England Journal of Medicine* 2020, 382(20): 1894–1905.
- [57] KUDO M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2022, 11(4): 592–596.
- [58] YAU T, KANG YK, KIM TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from Check-Mate 040 [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(15 suppl): 4012.
- [59] BI F, QIN S, GU S, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial [J]. *Journal of Clinical Oncology* 2021, 39(27): 3002–3011.
- [60] REN Z, XU J, BAI Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2–3 study [J]. *The Lancet Oncology* 2021, 22(7): 977–990.
- [61] QIN S, CHENG Y, LIANG J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of the EACH study [J]. *Oncologist* 2014, 19(11): 1169–1178.
- [62] LENCIONI R, LLOVET J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. *Seminars in Liver Disease*, 2010, 30(01): 52–60.
- [63] YANG X, YANG C, ZHANG S, et al. Precision treatment in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell* 2024, 42(2): 180–197.
- [64] VILLANUEVA A, HOSHIDA Y, BATTISTON C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology* 2011, 140(5): 1501–1512. e2.
- [65] ROSER P, ROBERT M, LAIA B, et al. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial [J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1065–1075.

(编校: 张西敏)

SMYD 家族在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展

李岩岩, 邹灵毓, 刘繁荣

南昌大学第二附属医院病理科, 江西 南昌 330006

【指示性摘要】SET 和 MYND 结构域蛋白 (the SET and MYND domain-containing proteins, SMYD) 家族是一类蛋白质赖氨酸甲基转移酶, 可以通过甲基化组蛋白及非组蛋白, 调节基因表达、参与信号转导和细胞周期控制等, 从而在恶性肿瘤中发挥重要作用。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发病率高、预后差, 为提高患者临床预后, 有必要寻找新的特异性标志物及药物治疗靶点。该文就 SMYD 家族在 HCC 发生发展中的作用及研究进展进行综述, 旨在为 HCC 的诊治提供新思路。

【关键词】SET 和 MYND 结构域蛋白; 肝细胞癌; 综述文献

【中图分类号】R735.7 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.13.026

【文章编号】1672-4992-(2024)13-2456-04

【收稿日期】 2023-10-31

【修回日期】 2024-05-07

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81960521)

【作者简介】 李岩岩 (1999—) 女, 山东人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤发病机制研究及临床病理诊断工作。E-mail: yanyanli2022@163.com

【通信作者】 刘繁荣 (1971—) 男, 江西人, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤发病机制研究及临床病理诊断工作。E-mail: liufanrong@163.com