

解读原发性肝细胞癌在日本的规范化治疗

马亚楠¹, 宋培培², 唐伟^{2,3}

¹中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208; ²日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655; ³日本东京大学附属医院肝胆胰外科, 日本东京 113-8655

摘要: 原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内常见的恶性肿瘤, 具有较高的发病率和致死率。近年来, HCC的治疗策略得到了显著改进, 尤其是在多学科治疗模式的推动下, 手术、肝移植、介入治疗、靶向治疗和免疫治疗等多种治疗方式逐渐实现了规范化。日本最新的HCC治疗指南提出了基于肝功能、肿瘤分期及患者全身状况的治疗算法, 为HCC患者的个体化治疗提供了重要参考。本论文综述了原发性肝细胞癌的最新治疗规范, 重点介绍了日本指南中的治疗算法, 并分析了手术治疗、局部治疗及系统治疗的适应证与最新进展, 旨在为临床医生提供综合治疗策略的参考。

关键词: 原发性肝细胞癌, 治疗规范, 指南, 手术治疗, 局部治疗, 系统治疗

Insights and review: Standardized treatment protocols for primary hepatocellular carcinoma in Japan

Ya-nan Ma¹, Peipei Song², Wei Tang^{2,3}

¹Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China; ²National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan; ³Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy worldwide, with high incidence and mortality rates. In recent years, treatment strategies for HCC have significantly advanced, particularly with the promotion of multidisciplinary treatment. Surgical resection, liver transplantation, interventional therapy, targeted therapy, and immunotherapy have increasingly been standardized. The latest Japanese HCC treatment guidelines introduce a treatment algorithm based on liver function, tumor stage, and overall patient condition, providing crucial guidance for personalized treatment. This paper reviews the latest standardized treatment approaches for HCC, with a focus on the treatment algorithms in the guidelines. It also discusses the indications and recent advances in surgical, locoregional, and systemic therapies to offer a comprehensive treatment strategy for clinicians.

Keywords: hepatocellular carcinoma, standardized treatment, guidelines, surgery, locoregional therapy, systemic therapy

1. 引言

肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居高位, 尤其在东亚和撒哈拉以南非洲等地区。据统计, 全球每年约有85万例新增肝癌病例, 并导致超过70万例死亡⁽¹⁾。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占所有原发性肝癌的75-85%⁽²⁾。HCC的发生通常与慢性肝病密切相关, 如乙型和丙型肝炎病毒感染、肝硬化、非酒精性脂肪性肝病及酒精性肝病等。由于HCC早期缺乏明显的临床症状, 许多患者在确诊时已处于中晚期,

错过了手术切除的最佳时机。因此, HCC的早期诊断和规范化治疗对于改善患者的预后至关重要。

随着对HCC分子机制和治疗手段的深入研究, 全球多个国家和地区相继发布了治疗HCC的临床实践指南。这些指南综合了最新研究成果和临床经验, 为HCC患者提供了规范化的治疗路径。然而, 各国治疗指南在具体策略上存在一定差异, 尤其是日本的治疗指南, 因其系统化的治疗算法和精细化的个体化方案而备受关注。日本的指南特别重视患者的肝功能、肿瘤分期及病情进展, 并结合多学科团队协作, 制定最适合患者的个体化治疗方案⁽³⁾。

近年来, 新辅助治疗和转化治疗在HCC治疗中展现出新的研究进展。新辅助治疗旨在通过术前干预缩小肿瘤, 增加手术切除的机会, 提高手术成功率; 而转化治疗则针对无法手术的患者, 通过系统性治疗使肿瘤缩小, 从而使原本无法切除的肿瘤达到手术指征^(3,4)。这两种治疗策略为中晚期HCC患者带来了新的治疗选择和希望, 特别是在靶

收稿日期: 2024-9-1; 修回日期: 2024-10-4

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 唐伟/Wei Tang, E-mail: politang-
tky@umin.ac.jp

向治疗、免疫治疗等领域的突破，为HCC患者的长期生存创造了更多机遇。

然而，尽管在治疗策略上取得了显著进展，HCC的治疗仍面临诸多挑战。肿瘤异质性、对抗癌药物的耐药性、以及肝功能的下降，均限制了部分患者的治疗效果。同时，如何根据不同患者的具体情况制定最优治疗方案，并在全球范围内实现治疗的标准化，依然是当前HCC治疗中的重要难题。本论文将重点分析原发性肝细胞癌的最新治疗规范，尤其是日本指南中治疗算法的优势与创新，讨论新辅助治疗与转化治疗的最新研究进展，探讨在全球范围内进一步优化HCC治疗的机遇与挑战。

2. 肝癌的诊断

原发性肝细胞癌的早期诊断对于改善患者预后至关重要，但由于早期肝癌的症状通常不明显，肝癌的诊断常依赖于影像学检查和肿瘤标志物的检测（图1）。近年来，随着影像技术的进步及分子标志物在临床应用中的不断推广，HCC的早期筛查、诊断与分期取得了显著进展。

2.1. 肝癌的影像学诊断

影像学技术是肝癌诊断的重要手段之一。对于早期肝癌，常规的血管造影或增强CT往往无法清楚显示血管增生。这主要是因为早期肝癌血供较少，肿瘤在影像上表现不明显。然而，随着肝癌病情的进展，血管增生会逐渐明显，因此动态影像学检查在评估肝癌病变进展方面具有重要作用。

Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像（EOB-MRI）作为一种新型的影像学技术，能够有效评估肝细胞功能⁽⁵⁾。在肝胆期，肝癌由于肝胆造影剂摄取减少，表现为肝胆期影像中的低信号区。这种影像学特征有助于早期鉴别肝癌与其他肝脏良性病变，提高诊断的准确性。

此外，脂肪变性是早期肝癌的一种典型形态学特征，最常见于直径为10-15毫米的肿瘤（约占40%）⁽⁶⁾。随着肿瘤直径的增大和分化程度的降低，脂肪变性的出现逐渐减少。因此，影像学上对肝癌脂肪变性的识别对于早期肝癌的诊断具有一定意义。

超声检查是筛查肝癌高危患者的一线影像学方法，尤其适用于慢性肝病和肝硬化患者。超声造影技术的引入进一步提升了超声在评估肝癌中的价值，特别是通过评估血流动力学和库普弗细胞功能，能够更好地区分良性与恶性

肝脏病变⁽⁵⁾。

2.2. 肝癌的病理诊断

肝癌的病理学诊断为影像学检查提供了重要的补充。根据病理特征，肝癌可以分为早期肝癌、高分化癌和典型肝癌三类。早期肝癌通常表现为边缘不清的小结节型，且在血管造影或增强CT中很少显示血管增生，这类肿瘤常被称为“临床可诊断的早期肝癌”⁽⁶⁾。脂肪变性被认为是早期肝癌的典型形态学特征，病理表现为肿瘤内存在明显的脂肪沉积。在高分化癌中，病理学特征表现为肿瘤边缘较为清晰，但内部无门静脉区。相较于早期肝癌，高分化癌更具侵袭性，随着病情的进展，高分化癌可能会演变为中分化肝癌，即典型肝癌。典型肝癌的病理学特征为肿瘤分化程度中等，恶性程度较高，常伴随明显的血管增生和侵袭性生长⁽⁷⁾。值得注意的是，“结节中结节”是高分化肝癌恶性程度增加的一个指示性标志，临床医生在病理诊断时需特别关注这一特征⁽⁶⁾。

2.3. 肿瘤标志物在肝癌诊断中的应用

肿瘤标志物在HCC的筛查、诊断及监测中起着至关重要的作用。常用的肿瘤标志物包括甲胎蛋白（alpha-fetal protein, AFP）、甲胎蛋白异质体比率（lens culinary agglutinin-reactive fraction of fetoprotein, AFP-L3）以及异常凝血酶原（protein induced vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II，也称为des-carboxy prothrombin, DCP）。这三种标志物分别具有不同的诊断意义，并且常常联合应用以提高肝癌诊断的敏感性和特异性。

AFP是最早用于肝癌诊断的肿瘤标志物，然而，单一AFP检测的敏感性和特异性有限。AFP-L3则是AFP的一种糖基化异质体，被认为能够更好地反映肝癌的恶性程度。PIVKA-II是由于维生素K依赖的凝血酶原异常生成所致的肿瘤标志物，尤其在中晚期肝癌的诊断中具有较高的敏感性。对于肝癌的监测，AFP、AFP-L3和PIVKA-II的推荐临界值分别为10ng/mL、10%和40mAU/mL⁽³⁾。

值得注意的是，虽然肿瘤标志物在肝癌诊断中具有重要作用，但其水平也可能受到其他因素的影响。例如，慢性肝病、肝炎和肝硬化等疾病可能导致AFP等标志物水平升高，增加假阳性的风险。因此，临床上通常结合多种标志物及其时间动态变化，以提高诊断的准确性。

2.4. 肝癌的分期系统

肝癌的分期对于制定个体化治疗方案至关重要。当前，常用的肝癌分期系统包括TNM（tumor node metastasis）分期、肝功能储备分期、Child-Pugh分级、白蛋白-胆红素（albumin-bilirubin, ALBI）分级等。此外，世界各国还根据自身国情制定了不同的肝癌分期系统，如巴塞罗那（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）分期⁽⁸⁾、意大利肝癌（Cancer of the Liver Italian Program, CLIP）评分⁽⁹⁾、中国肝癌分期（China liver cancer staging, CNLC）等⁽¹⁰⁾。

TNM分期系统基于肿瘤的大小、淋巴结受累情况以及远处转移情况进行分期，适用于评估肝癌的肿瘤负荷和病

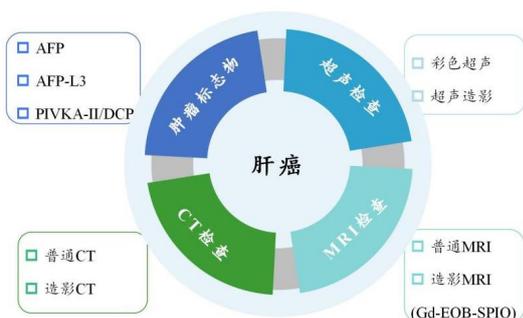


图1. 肝癌筛查及诊断策略。

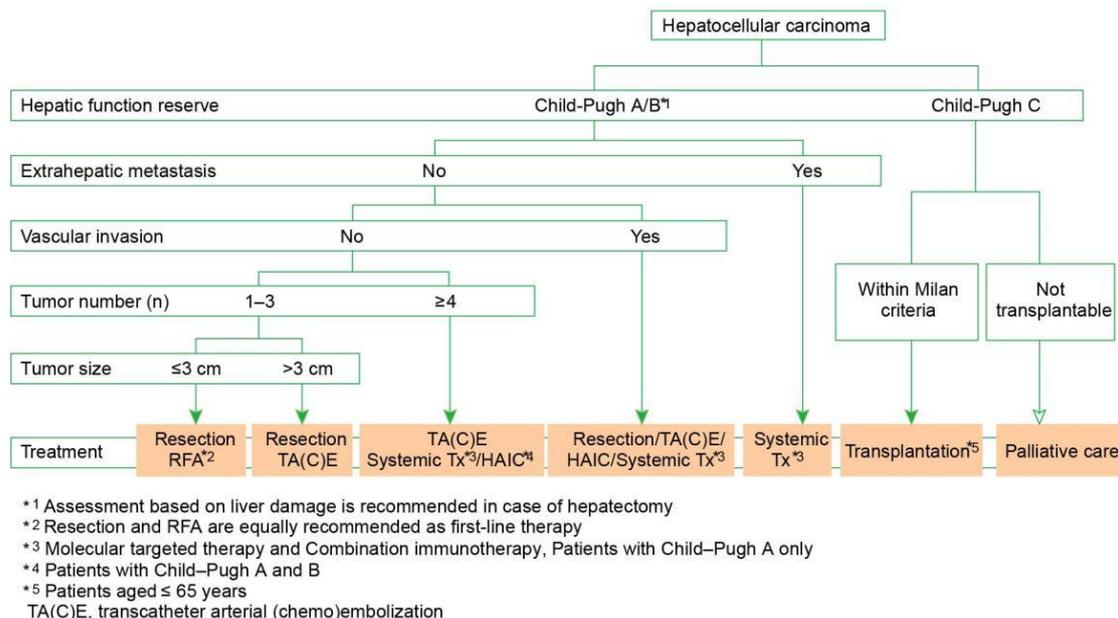


图2. 肝癌治疗流程（源自日本肝癌指南）。

情进展。Child-Pugh分级则主要用于评估肝脏功能储备，依据血清白蛋白、胆红素水平、凝血酶原时间等指标对患者的肝功能进行综合评估。ALBI分级则通过血清白蛋白和胆红素的比值，进一步细化了肝功能的评估标准，特别适用于伴有肝硬化的肝癌患者。通过多种分期系统的联合应用，临床医生能够更为准确地评估肝癌患者的预后，从而制定出更加精准的治疗策略。

3. 临床治疗规范

HCC的治疗策略基于5个因素：（1）肝功能，（2）肝外扩散，（3）血管浸润，（4）肿瘤数量，以及（5）肿瘤大小。通常使用Child-Pugh分类评估肝功能，JSH肝癌临床实践指南建议评估肝损伤程度，包括仅在考虑进行肝切除术的患者中使用吲哚菁绿（Indocyanine green, ICG）测试。肝外扩散、血管浸润、肿瘤数量和肿瘤大小是治疗前的预后因素，应使用CT和EOB-MRI等影像学检查进行评估。对于被归类为Child-Pugh A级或B级且无肝外扩散或血管浸润的患者，治疗策略取决于肿瘤的数量。

3.1. 外科手术

外科手术是原发性肝细胞癌最常用且最有效的治疗手段之一，特别是在肿瘤局限于肝脏且肝功能良好的患者中，根治性切除能够显著提高患者的生存率（图2）⁽¹¹⁾。对于肝功能为Child-Pugh A/B级的患者，肝切除术是首选治疗手段之一。研究表明，当肿瘤局限于肝脏且肿瘤数量为3个或更少时，肝切除术的疗效显著，而对于孤立性肿瘤，尤其是直径超过3厘米的病例，外科手术仍然是最佳选择⁽³⁾。即使患者的门静脉侵犯到第一分支，手术治疗在某些情况下仍然可以考虑⁽³⁾。

影响术后预后的因素主要包括肿瘤大小、数量、血管侵犯情况以及肝功能状态。日本的研究团队进一步细化了肝癌的可切除性，将其分为三类：可切除、交界可切

除和不可切除。这种分类标准是基于吲哚菁绿清除残余肝（ICG-Krem）的计算，ICG-Krem代表了术前ICG清除率与未来肝脏残余体积的比值。根据这一标准，ICG-Krem小于0.03定义为不可切除肝癌，ICG-Krem在0.03至0.05之间定义为交界可切除肝癌，其余则定义为可切除肝癌⁽¹²⁾。

肝移植是对于肝癌患者的一种有效根治性治疗手段，特别适用于那些肿瘤局限于肝脏但无法通过常规手术切除的患者⁽¹³⁾。目前广泛使用的肝移植筛选标准为米兰标准，该标准要求肿瘤直径不超过5厘米，或肿瘤数量不超过3个且直径均小于3厘米。日本的临床实践中，多数肝移植是通过活体供体完成的。自2019年起，肝移植的保险标准已扩大至符合米兰标准或5-5-500标准（肿瘤≤5个，单个肿瘤直径≤5厘米，AFP≤500ng/mL）的患者。

3.2. 局部区域治疗

局部区域治疗在治疗早期肝细胞癌中起着重要的作用，尤其是对于不适合手术切除的患者。射频消融（Radiofrequency ablation, RFA）是全球使用最广泛的消融技术，主要适用于肿瘤直径小于3厘米的早期HCC患者⁽¹⁴⁾（图2）。RFA通过高温破坏肿瘤细胞，是手术切除的有效替代方案，尤其适合Child-Pugh A/B级患者。RFA不仅适用于单一治疗，还可以作为肝移植的桥接治疗，以减少肿瘤大小并提高移植后的预后⁽¹⁵⁾。需要注意的是，血管侵犯或肝外转移是RFA的禁忌症。

在一些特定情况下，如患者存在血小板计数低、凝血功能障碍或肿瘤位于肝门区等，RFA仍然可以通过腹腔镜或人工胸腔积液技术等辅助方法来进行，以最大限度地减少对周围器官的损伤⁽³⁾。值得一提的是，超声造影或融合图像引导下的RFA可以显著提高消融治疗的精确度，特别是对于位置复杂或难以定位的肿瘤。当患者属于突出肝表面或毗邻邻近器官的肝癌，应考虑腹腔镜入路行RFA，以避免损害其他器官的风险。如病变位于膈肌正下方，由于

肺部空气而无法在超声上显示的病例，建议采用人工胸腔积液/腹水技术。存在胃肠道穿孔或膈肌损伤的风险时，建议RFA联合人工腹水法。当B超无法显示肝癌时，建议超声造影引导下的RFA或融合图像引导下的RFA。当通过超声引导下的RFA检测到定义不清的肿瘤或包括先前消融的肝癌在内的多个缺陷时，在Kupffer期再注射Sonazoid®可以可视化活肿瘤并确认其位置⁽⁹⁾。

传统经动脉化疗栓塞（classical transarterial chemoembolization, cTACE）于20世纪70年代末在日本发展起来，TACE是一种用于中期HCC患者的局部区域治疗方法，主要通过向肝动脉注入化疗药物和栓塞剂来阻断肿瘤的血供，从而控制肿瘤的生长⁽¹⁶⁾。单纯动脉栓塞后肝癌局部复发的频率较高。在注射与抗癌药物混合的Lipiodol®后，引入明胶海绵栓塞动脉，从而实现动脉和门静脉同时栓塞；肿瘤和周围肝实质的卫星病变的完全坏死。适用于Child-Pugh A/B级高血管性肝癌，2-3个肿瘤，直径≥3cm或≥4个肿瘤的情况。此外，也可适用于一些轻微血管侵犯的患者⁽¹⁷⁾。研究表明，超选择性输注Lipiodol®与抗癌药物混合后，明胶海绵注射门静脉分支可见，可提高局部治疗效果。超选择性栓塞可提高局部控制率和总生存（overall survival, OS）率，减少并发症。然而，TACE并非适用于所有患者，其禁忌证包括：1.反复TACE导致供血动脉破坏，无法选择性放置导管；2.反复TACE导致Child-Pugh C肝功能恶化；3.大血管侵犯（门静脉主干（Vp4）和第一分支（Vp3）癌栓形成）；4.动脉-门静脉（A-P）严重分流患者。

TACE联合分子靶向药物的治疗策略近年来越来越受到关注。分子靶向药物（molecular targeted agents, MTA）可以在TACE治疗后抑制肿瘤的进一步进展，并延长TACE治疗间隔，进而保护肝功能⁽¹⁸⁾。特别是在TACE治疗后肿瘤出现复发或进展的患者中，分子靶向治疗可以显著改善患者的预后。并且，在使用TACE和分子靶向治疗实现肿瘤大小和/或数量减少（降分期）后，可以进行额外的TACE以实现完全缓解。依据日本肝病学会的标准，TACE失败或难治性的概念为连续≥2次TACE治疗后未能控制目标病灶中的肿瘤或出现新病灶⁽¹⁹⁾。①接受治疗的肿瘤中，即使在改变化疗药物和/或重新分析供血动脉后出现肝内病变；②在充分进行选择TACE后1-3个月的CT/MRI反应评估中，出现两次或两次以上连续无效反应（存活病变>50%）；③在充分进行选择TACE治疗1-3个月后，即使在改变化疗药物和/或重新分析供血动脉后，肝脏出现两次或两次以上连续进展（包括与先前TACE手术前相比肿瘤数量增加）的CT/MRI反应评估；④TACE后肿瘤标志物持续升高，或仅观察到短暂的轻微降低；⑤出现肝外扩散⁽²⁰⁾。此时，应仔细评估TACE的适应症，适当识别TACE失败/难治性，以防止无效的TACE导致肝功能恶化。

当出现融合型多结节型、块状或浸润型、单纯结节型伴结节外生长、低分化型、肝内多发播散性结节或TACE后的肉瘤性改变情况时，需警惕TACE失败/难治性。特别是双叶多灶性结节mALBI 2b级，TACE术后肝功能可能变为Child-Pugh B⁽²¹⁾。

肝动脉输注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC）适用于主要门静脉侵犯患者和肝内多结节病变，Child-Pugh B级肝功能患者⁽²²⁾。HAIC通常在TACE失败/难治性的情况下无效；因此，在这些情况下，转向分子靶

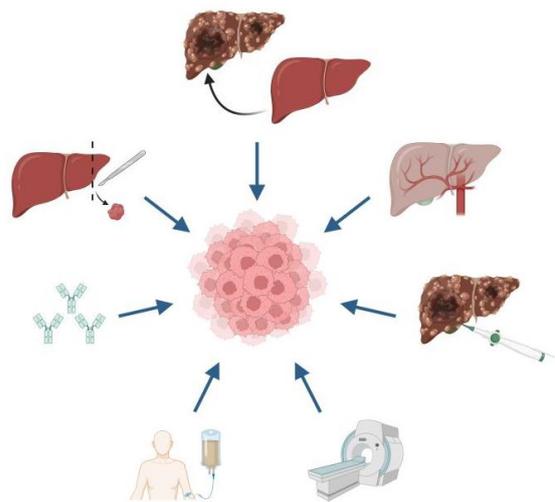


图3. 肝癌治疗策略示意图。

向治疗是可取的。对于双叶多灶性肝癌和肝功能为Child-Pugh A的患者，建议进行全身治疗。HAIC和MTA的联合应用有望提高主要血管侵犯患者的生存期⁽²³⁾。

3.3. 系统性治疗

分子靶向治疗是晚期HCC患者的重要治疗手段（图3）。索拉非尼（sorafenib）是最早被批准用于HCC治疗的多靶点抑制剂，研究表明其可以显著延长患者的生存期⁽²⁴⁾。近年来，仑伐替尼（lenvatinib）、瑞戈非尼（regorafenib）等新型靶向药物在HCC的治疗中显示了良好的前景^(25,26)。

随着免疫治疗的快速发展，阿替利珠单抗（atezolizumab）联合贝伐珠单抗（bevacizumab）的方案已成为晚期HCC的一线治疗方案，并被证实可以显著延长患者的生存期⁽²⁷⁾（图4）。对于一线治疗失败的Child-Pugh A级患者，索拉非尼或仑伐替尼仍然是推荐的二线治疗选择。Child-pugh A级患者在接受索拉非尼治疗后放射学检查发现进展，但耐受索拉非尼，推荐使用瑞戈非尼进行三线治疗。对于Child-Pugh A级和血清AFP≥400ng/mL，因放射学进展或副作用而停止使用索拉非尼/仑伐替尼治疗的患者，雷珠单抗等新药物在提高患者生存率方面也显示出显著优势。对于索拉非尼/仑伐替尼进展或不耐受的患者，推荐使用卡博替尼治疗。

3.4. 新辅助治疗

新辅助治疗是术前应用的一种治疗策略，适用于那些具有高复发风险的可切除或潜在可切除HCC患者。新辅助治疗方式包括局部区域治疗、放射治疗以及系统性治疗。通过这些治疗，可以有效降低肿瘤的活性，缩小肿瘤体积，提高R0切除率和病理完全缓解率，从而改善患者的总体生存率和无病生存期。同时化疗还可消灭其他部位的潜在微小转移灶，从而提高局部控制率和总生存率。临床研究发现，在可切除肝癌患者中，与只接受手术的患者相比，接受新辅助治疗的患者生存率和预后明显改善。并且，新辅助治疗可改善巨大可切除肝癌（≥10厘米）患者的

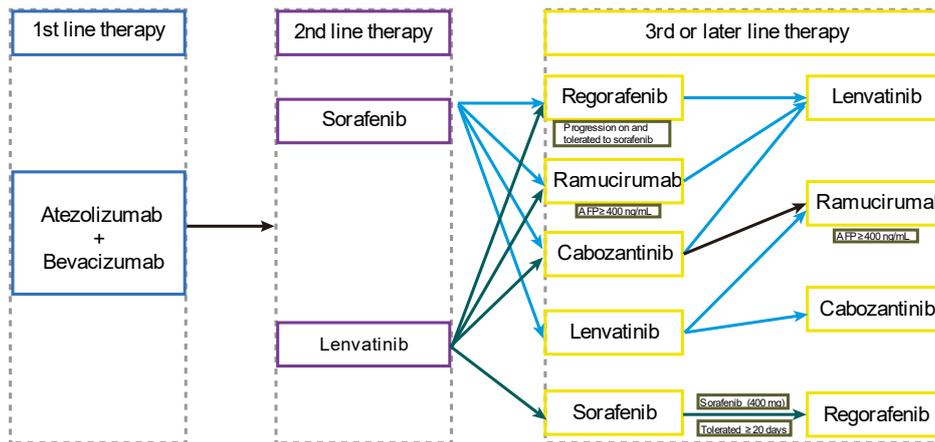


图4. 肝癌序贯全身治疗。

表1 日本转化治疗的临床研究

作者	转化率	转化治疗方案	研究设计	患者情况	ORR	DCR	中位PFS	中位OS
Kudo <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	31.8%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC A/B	36.4%	81.8%	NR	NR
Kudo <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾	28.7%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC B	N/A	N/A	N/A	N/A
Takeyama <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	12.5%	索拉非尼	回顾性	晚期肝癌	N/A	N/A	NR	NR
Shimose <i>et al.</i> ⁽³²⁾	10.9%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC B/C	32.0%	84.0%	NR	NR
Tomonari <i>et al.</i> ⁽³³⁾	5.3%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC B/C	20.4%	79.6%	12.6个月	40.3个月
Tomonari <i>et al.</i> ⁽³³⁾	4.6%	仑伐替尼	回顾性	BCLC B/C	26.7%	89.3%	12.6个月	40.3个月

备注: NR: not reach; N/A: not applicable.

总生存率和无复发生存期。除了临床预后方面新辅助治疗显示出的显著优势,在放射学反应和病理学反应方面,新辅助治疗显示出明显的抗肿瘤疗效。更多详细内容请参考已发表文章⁽²⁸⁾。

总之,新辅助治疗具有缩小肿瘤、评估治疗反应、提高生存率等优势。通过缩小肿瘤,使原本无法手术的患者有机会接受手术切除,增加了可切除肿瘤的比例;缩小肿瘤体积,有助于提高手术的成功率,减少手术并发症。评估新辅助治疗过程中肿瘤的反应可以作为判断肿瘤生物学行为的依据,帮助制定后续的治疗策略,以此根据患者对新辅助治疗的反应,优化个体化治疗方案,提高治疗效果。新辅助治疗可通过消灭微小转移病灶,降低术后肿瘤复发的风险,从而提高患者的长期生存率,并通过减少残留癌细胞的数量,延长患者的无病生存期。值得注意的是,新辅助治疗强调多学科协作,包括肝胆外科、肿瘤内科、放射科等,需要综合运用多种治疗手段,以提高治疗效果。

但是,目前新辅助治疗仍存在一些潜在的风险,如,可能出现肿瘤进展或耐药,导致失去手术机会,影响治疗效果。肿瘤的异质性可能导致治疗效果不一致,部分肿瘤细胞可能对治疗产生耐药性。新辅助治疗可能导致肿瘤周围组织炎症、水肿,增加手术难度和并发症风险。新辅助治疗后的手术可能导致术后恢复时间延长,对患者生活质量产生影响。新辅助治疗中的分子靶向药物和化疗药物可能引起较严重的副作用,如肝功能损害、胃肠道反应、皮肤毒性等。新辅助治疗计划中的免疫制剂(如PD-1/PD-L1抑制剂)可能引发免疫相关不良反应,如肺炎、肝炎、内分泌紊乱等。新辅助治疗后肿瘤的影像学表现可能难以准

确评估,存在假阴性或假阳性的风险,影响手术决策。目前用于评估新辅助治疗效果的生物标志物尚不明确,难以准确预测治疗反应。

3.5. 转化治疗

转化治疗是指通过系统性治疗手段(如化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等),将原本无法手术切除的肿瘤转变为可以手术切除的可切除状态,以延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS,并最终改善患者的生活质量。这一治疗策略的关键在于,转化治疗后是否能够进行根治性肝切除,而肿瘤的缩小和降期是该治疗的核心目标⁽⁴⁾。

在肝细胞癌的治疗中,转化治疗尤其适用于那些因肿瘤过大、肿瘤多发或肿瘤位于重要血管附近而暂时无法手术的患者。在这些情况下,转化治疗可以通过联合化疗、放疗或靶向药物,缩小肿瘤体积、减少肿瘤侵犯范围,为后续手术创造条件。例如,靶向治疗与TACE联合应用已被证明可以提高部分患者的手术切除率。此外,免疫检查点抑制剂与其他治疗方式的联合应用,正在成为一线治疗的热门方案。

在转化治疗的日本研究中,靶向药物仑伐替尼和索拉非尼与TACE的联合使用,已展现出较好的疗效⁽²⁹⁻³³⁾(详见表1)。研究表明,仑伐替尼联合TACE的治疗能够缩小肿瘤体积,部分患者实现了肿瘤的完全消退,从而可以进行后续的根治性手术。类似地,免疫治疗与TACE或放疗联合的治疗模式也在逐步显示出提高手术切除率和长期生存率的潜力。

尽管转化治疗为晚期HCC患者提供了新的希望，但其挑战依然存在。一方面，并非所有的患者都能从转化治疗中获益，肿瘤的生物异质性使得部分肿瘤对化疗或靶向药物不敏感；另一方面，转化治疗过程中可能出现治疗耐药性，导致肿瘤进展，进而失去手术机会。因此，如何精准评估转化治疗的有效性以及优化个体化治疗方案，仍是未来研究的重点方向。

3.6. 辅助与支持治疗

对于HBV或HCV相关的HCC患者，抗病毒治疗能够减少肝细胞癌的复发风险，改善长期预后。日本肝病学会的B型肝炎治疗指南将组织学进展度，ALT值，HBV-DNA量作为核苷酸类似物给药标准⁽³⁴⁾。如果在抗病毒治疗开始时存在高龄、男性、肝纤维化进展、血小板低下、白蛋白低下等因素，在获得持续病毒学应答后应继续定期进行肝癌筛查。对于直接抗病毒药物治疗不成功的案例，有必要考虑更加慎重的肝癌筛查以及以持续病毒学应答为目标的再治疗。伴有肝功能不全的患者，应根据个体需求进行营养支持，必要时进行肝功能保护治疗。

辅助TACE被认为对复发风险高的亚洲HCC患者安全有效，它可能是预防早期至中期HCC手术切除后肿瘤复发和转移的有效治疗方法。来自日本和中国的几项随机对照试验支持使用术后辅助TACE治疗来降低中至高度复发风险患者的复发率并改善OS^(35,36)。这些研究大多表明，根治性肝切除术后接受辅助TACE的患者的复发率显著降低，无复发生存期或PFS更长，OS也有所改善^(35,37,38)。

术后使用5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和丝裂霉素-C的组合进行HAIC可有效且安全地减少根治性肝切除术后HCC患者的肝内复发和改善OS⁽³⁹⁾。另外，窄切缘(<1cm)肝切除术后调强放疗(Intensity modulated radiotherapy, IMRT)对减少复发具有临床益处⁽⁴⁰⁾。

4. 治疗评价

4.1. 治疗效果评估

准确评估对治疗的反应极为重要。通过影像学手段(CT、MRI)定期监测肿瘤反应及治疗效果。实体肿瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)用于评估实体瘤的治疗反应，这些标准仅评估肿瘤大小⁽⁴¹⁾。例如HCC的选择性TACE治疗，由于特定的反应模式，常规RECIST 1.1的局限性变得明显，因此，为了全面评估免疫治疗药物，新的免疫相关RECIST(irRECIST)和改良的RECIST(modified RECIST, mRECIST)现已成为确定治疗反应的国际标准^(42,43)。根据mRECIST和irRECIST的客观反应在接受分子靶向药物和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗的HCC患者的总生存期方面具有很强的预后价值⁽⁴⁴⁾。

术后应定期监测AFP水平，评估复发风险。肝细胞癌发病的超高危险群—C型肝硬化患者的年致癌率约为8%，而肝细胞癌手术后的年复发率为10%以上，5年后达到70–80%。穿刺局部疗法后，以4个月为间隔进行超声波检查和动态CT的报告，肝细胞癌的累计复发率1年为18.6%，5

年为72.0%。

4.2. 治疗后随访

日本JSH建议肝切除或肝移植后以间隔3–6个月的超声波检查和肿瘤标志物测定为基准，针对HCC的超高危险人群，建议同时使用动态CT/MRI进行定期筛查。美国AASLD建议肝切除后至少每3–6个月进行一次影像检查和AFP测定(考虑到最初1年进一步缩短间隔)；在穿刺局部疗法之后，至少在最初的1年应该每3个月、之后至少每6个月进行一次CT或MRI。欧洲EASL建议根治性切除后的随访间隔在最初1年内为3–4个月。此外，基于MRI的影像组学模型是预测HCC患者5年生存率的有效方法⁽⁴⁵⁾。

4.3. 复发的预防

即使对HCC进行根治性切除或穿刺局部疗法，复发率也极高，预防复发对长期生存十分重要。在由病毒肝炎引起的肝细胞癌中，肝切除后和穿刺局部疗法后的抗病毒疗法可能有助于抑制复发和提高生存率。肝移植后使用mTOR抑制剂可以抑制HCC的复发。

4.4. 复发后的治疗策略

在考虑肝细胞癌的治疗时，对复发的治疗策略与首发同样重要。肝切除后和局部穿刺疗法后复发，建议参照初次治疗时的治疗范式。对于肝移植后复发，如果可能的话应切除复发灶；不可能的话应考虑药物治疗，注意应当是在不使用mTOR抑制剂的病例中考虑。

5. 未来展望

随着对肝细胞癌分子机制和免疫逃逸机制的深入研究，HCC的治疗正朝着个体化、精准化的方向发展。新一代靶向药物和免疫检查点抑制剂的问世，已为HCC患者提供了新的治疗选择。未来，随着多靶点药物和个体化免疫疗法的不断进展，联合治疗将成为提升疗效的重要策略。随着液体活检技术的发展，为早期筛查和动态监测HCC提供了可能。通过检测血液中的循环肿瘤DNA、外泌体等生物标志物，能够更早期地发现HCC复发和转移，指导治疗决策。未来，基于液体活检的精准诊断技术，将进一步优化HCC的个体化治疗方案。需要强调的是，HCC的治疗不仅需要肝胆外科、肿瘤内科的参与，还需要放射科、介入科等多学科的密切协作。未来的HCC治疗将更加注重多学科协作，通过综合运用手术、介入、放疗、系统治疗等手段，提高治疗的整体效果。新辅助治疗和转化治疗在HCC治疗中的重要性日益凸显。通过进一步优化治疗方案，筛选出适合接受转化治疗或新辅助治疗的患者，将有助于提高手术切除率和长期生存率。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380:1450-1462.
- Torimura T, Iwamoto H. Treatment and the prognosis of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int.* 2022;42:2042-2054.
- Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update. *Liver Cancer.* 2021;10:181-223.
- Ma YN, Jiang X, Liu H, *et al.* Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma: Current status and prospects. *Biosci Trends.* 2024;17:415-426.
- Inchingolo R, Faletti R, Grazioli L, *et al.* MR with Gd-EOB-DTPA in assessment of liver nodules in cirrhotic patients. *World J Hepatol.* 2018;10:462-473.
- Hayashi M, Matsui O, Ueda K, *et al.* Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:969-976.
- Japan LCSGo. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. *The Japanese journal of surgery.* 1989;19:98-129.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-338.
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology.* 1998;28:751-755.
- Xie DY, Ren ZG, Zhou J, *et al.* 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: Updates and insights. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9:452-463.
- Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer. *Biosci Trends.* 2022;16:178-188.
- Yoh T, Ishii T, Nishio T, *et al.* A conceptual classification of resectability for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2023; 47:740-748.
- Sugawara Y, Hibi T. Recent trends and new developments in liver transplantation. *Biosci Trends.* 2024;18:206-211.
- Bailey CW, Sydnor MK, Jr. Current state of tumor ablation therapies. *Dig Dis Sci.* 2019;64:951-958.
- Wang X, Yu H, Zhao F, *et al.* Microwave ablation versus radiofrequency ablation as bridge therapy in potentially transplantable patients with single HCC ≤ 3 cm: A propensity score-matched study. *Eur J Radiol.* 2023;164:110860.
- Yamada R, Sato M, Kawabata M, *et al.* Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 1983;148:397-401.
- Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, *et al.* Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res.* 2019;49:1109-1113.
- Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, *et al.* Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut.* 2020;69:1492-1501.
- Kudo M, Matsui O, Izumi N, *et al.* Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology.* 2014;87 Suppl 1:22-31.
- 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). *Hepatol Res.* 2023;53:383-390.
- Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, *et al.* Hepatic function during repeated TACE procedures and prognosis after introducing sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Multicenter analysis. *Dig Dis.* 2017;35:602-610.
- Saeki I, Yamasaki T, Maeda M, *et al.* Treatment strategies for advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib vs hepatic arterial infusion chemotherapy. *World J Hepatol.* 2018;10:571-584.
- Ikeda M, Shimizu S, Sato T, *et al.* Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: Randomized phase II trial. *Ann Oncol.* 2016;27:2090-2096.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-390.
- Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56-66.
- 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. *Lancet.* 2018;391:1163-1173.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894-1905.
- Ma YN, Jiang X, Song P, *et al.* Neoadjuvant therapies in resectable hepatocellular carcinoma: Exploring strategies to improve prognosis. *Biosci Trends.* 2024;18:21-41.
- Kudo M, Aoki T, Ueshima K, *et al.* Achievement of complete response and drug-free status by atezolizumab plus bevacizumab combined with or without curative conversion in patients with transarterial chemoembolization-unsuitable, intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter proof-of-concept study. *Liver cancer.* 2023;12:321-338.
- Kudo M. Atezolizumab plus bevacizumab followed by curative conversion (ABC conversion) in patients with unresectable, TACE-unsuitable intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver cancer.* 2022;11:399-406.
- Takeyama H, Beppu T, Higashi T, *et al.* Impact of surgical treatment after sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Surgery Today.* 2018;48:431-438.
- Shimose S, Iwamoto H, Shirono T, *et al.* The impact of curative conversion therapy aimed at a cancer-free state in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab. *Cancer Medicine.* 2023;12:12325-12335.
- Tomonari T, Tani J, Sato Y, *et al.* Clinical features and outcomes of conversion therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancers.* 2023;15:5221.
- Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines tJSoH. Japan society of hepatology guidelines for the management of hepatitis B virus infection: 2019 update. *Hepatology Research.* 2020;50:892-923.
- Wang Z, Ren Z, Chen Y, *et al.* Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: A randomized controlled study. *Clin Cancer Res.* 2018;24:2074-2081.
- Togo S, Tanaka K, Masui H, *et al.* Usefulness of prophylactic transcatheter arterial infusion of anticancer agents with lipiodol to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Int Surg.* 2005;90:103-108.
- Jiang JH, Guo Z, Lu HF, *et al.* Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma: Propensity score analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:4627-4634.
- Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, *et al.* Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer

- drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1994;20:295-301.
39. Zeng ZM, Mo N, Zeng J, *et al*. Advances in postoperative adjuvant therapy for primary liver cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14:1604-1621.
40. Rong W, Yu W, Wang L, *et al*. Adjuvant radiotherapy in central hepatocellular carcinoma after narrow-margin hepatectomy: A 10-year real-world evidence. *Chin J Cancer Res*. 2020;32:645-653.
41. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the United States, national cancer institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
42. Berz AM, Dromain C, Vietti-Violi N, *et al*. Tumor response assessment on imaging following immunotherapy. *Front Oncol*. 2022;12:982983.
43. Lencioni R, Montal R, Torres F, *et al*. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol*. 2017;66:1166-1172.
44. Kudo M, Montal R, Finn RS, *et al*. Objective response predicts survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapies. *Clin Cancer Res*. 2022;28:3443-3451.
45. Wei L, Owen D, Rosen B, *et al*. A deep survival interpretable radiomics model of hepatocellular carcinoma patients. *Phys Med*. 2021;82:295-305.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 马亚楠, 宋培培, 唐伟. 解读原发性肝细胞癌在日本的规范化治疗. *医学新视角*. 2024;1(5):226-233. doi:10.5582/npjm.2024.01044
- Ya-nan Ma, Peipei Song, Wei Tang. Insights and review: Standardized treatment protocols for primary hepatocellular carcinoma in Japan. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(5):226-233. doi:10.5582/npjm.2024.01044