



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(7):753-760.

· 述评 ·

肝癌外科治疗理念的革新与挑战

肖亮, 周乐杜

(中南大学湘雅医院 普外肝脏外科, 湖南 长沙 410008)



周乐杜

摘要

肝癌的治疗是以手术为中心的综合治疗。由于起病隐匿, 仅1/3左右的初诊患者有机会接受根治性切除手术或肝移植。学术界对于选择腹腔镜还是传统开放肝切除, 解剖性还是非解剖性肝切除的争议仍未停止。另外, 在以酪氨酸激酶抑制剂为代表的靶向药物, 和以PD-1单抗为代表的免疫检查点抑制剂问世之后, 肝癌的围手术期辅助治疗迎来了一个崭新的时代。国内众多中心报道了对初始不可切除的中晚期肝癌患者行术前转化治疗的良好效果, 为改善此类患者的预后带来了新的希望; 而对初始可切除肝癌患者术前新辅助治疗、肝癌患者术后辅助治疗价值的研究也在积极开展中。更有学者基于辅助治疗手段的进步, 提出肝癌无疾病证据状态的治疗策略。总之, 目前肝癌的治疗模式已经开始向肝转移性结直肠癌的治疗模式转变, 但其中仍有大量悬而未决的问题亟待进一步临床研究的验证。本文聚焦目前肝癌外科治疗理念的革新与挑战。

关键词

癌, 肝细胞; 腹腔镜; 分子靶向治疗; 免疫疗法; 无疾病证据

中图分类号: R735.7

Concept innovations and challenges in surgical treatment of hepatocellular carcinoma

XIAO Liang, ZHOU Ledu

(Division of Liver Surgery, Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

For hepatocellular carcinoma (HCC), surgery-oriented comprehensive treatment is the mainstream approach. Due to the insidious onset, only about one third of the newly diagnosed patients have a chance to receive a radical resection or liver transplantation. There are still controversies regarding the selection of laparoscopic or open surgery, and anatomic or nonanatomic liver resection in the academic community. In addition, the advent of targeted drugs represented by tyrosine kinase inhibitors and the immune checkpoint inhibitors represented by PD-1 antibodies leads the perioperative adjuvant therapy of HCC into a new era. A number of domestic medical centers have reported favorable results in preoperative conversion therapy for patients with initially unresectable advanced HCC, which offers new hope for improving the prognosis of these patients. Moreover, studies are also being actively carried out

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81771932)。

收稿日期: 2021-06-15; 修订日期: 2021-07-03。

作者简介: 周乐杜, 中南大学湘雅医院主任医师, 主要从事肝脏外科方面的研究。

通信作者: 周乐杜, Email: zhouledu@csu.edu.cn

to evaluate the values of the preoperative neoadjuvant therapy for patients with initially resectable advanced HCC as well as the postoperative adjuvant therapy for HCC patients. Even more, scholars proposed the treatment strategies toward the achievement of no evidence of disease condition in HCC, according to the advances in adjuvant treatment modalities. In general, the therapeutic patterns for the treatment of HCC nowadays are already shifting toward those for the treatment of liver metastases from colorectal cancer. However, there are still a range of outstanding problems that urgently need to be validated by further clinical studies. This article focuses on the current situation of concept innovations and challenges in surgical treatment of HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Laparoscopes; Molecular Targeted Therapy; Immunotherapy; No Evidence of Disease

CLC number: R735.7

原发性肝癌是严重威胁我国人民健康和生命的主要癌症之一，其中3/4以上的病例为肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）（以下简称肝癌）^[1]。2020年，肝癌高居我国恶性肿瘤发病率第5位，病死率第2位^[2]。《“健康中国2030”规划纲要》提出：到2030年，总体癌症5年生存率提高15%。为实现这一目标，肝癌防治领域还有大量的工作需要开展。根治性切除手术或肝移植是肝癌患者获得长期生存的最有效方法。但学术界对于采用何种手术方式（腹腔镜还是开放手术，解剖性还是非解剖性切除）仍有争议。另外，随着近年来多种靶向和免疫药物的问世，肝癌的新辅助治疗，转化/降期治疗，术后辅助治疗，无疾病证据（no evidence of disease, NED）状态这些概念被逐步提及并引起重视，为改善肝癌患者的长期预后带来了新的希望。国内各临床中心也有不少术前转化治疗成功的案例报道，国内外也有多项肝癌的辅助治疗临床研究正在积极开展之中。本文聚焦目前肝癌外科治疗理念的革新与挑战，以为肝癌的临床研究提供思路与参考。

1 腹腔镜还是开放肝切除？

自1991年腹腔镜肝切除手术（laparoscopic hepatectomy, LH）问世以来^[3]，经过30年的发展，LH的安全性和有效性已经得到广泛验证^[4-7]。相对于传统的开放手术，LH具有切口小，手术创伤小，出血量少，恢复快，术后并发症少，住院时间短等优点^[8]。我国的LH发展迅速，已经成为世界腹腔镜肝脏外科的领跑者之一。董家鸿院士主编的《腹腔镜肝切除术治疗肝细胞癌中国专家共

识（2020版）》^[9]推荐对于直径不超过5 cm的肝癌，首选LH；对于5~10 cm甚至更大的肝癌，经严格病例选择后在有经验的医疗中心也可开展LH，有相当的肿瘤学效果，且具有近期疗效优势。

但是，LH的实施策略完全不同于传统的开放手术，后者常在术中通过双手的触摸协助定位肿块，方便确定或更改手术范围，且在紧急情况下，开放手术止血更为快捷、方便；而LH缺少双手对肿块的直接触感，术中不便临时更改手术方案（特别是在肿块位置深，未突出肝脏表面时）。这就要求在术前制定好手术规划。笔者推荐术前经过细致的三维影像学评估，事先计划好需要离断哪几根血管，形成什么手术切面，才能达到既能完整切除肿瘤肝组织，又能在生理上最大限度保证有效的（即流入、流出道完整）剩余肝组织的目的^[9]，术中按此规划实施“定制的手术”。有时为了保证安全的肿瘤学切缘，LH还必须借助术中超声或荧光腹腔镜定位肿块，这也对手术器械提出了更高的要求，制约了其在基层医院开展。另外，LH的手术难度高于开腹手术，需要较长的学习曲线，而在这一过程中，由于经验的欠缺，可能会发生肿块切缘不够，影响手术效果的情况发生。以上这些LH的局限性，也是被不少医生，特别是习惯开放肝切除的医生所诟病之处。然而，我们必须预见到，微创手术是大势所趋，不可阻挡，它不仅是医生对自身手术技术的更高要求，也是患者对医疗质量的更高要求。手术技术上的缺陷不难弥补，治疗理念上的转变才是最难，也是最为关键的。以上提到的这些LH的局限性可以通过循序渐进的手术训练，术前审慎选择病例和规划手术方案，术中认真细致地手术操作克服。

但必须在保证患者安全的前提下,充分评估手术难度,由有经验的医师开展^[9]。

2 解剖性还是非解剖性肝切除?

按照幕内雅敏教授的观点,解剖性切除(anatomic resection, AR)是指系统性地沿门静脉将一个肝段及其所属门静脉分支支配的区域连同动脉等一并切除,包括肝叶,肝段和亚肝段的切除。具体包括4个步骤:(1)通过血流阻断或染色法标记肝表面的肝段边界;(2)超声引导下以该肝段标志性静脉为边界进行肝实质离断;(3)肝断面暴露具有重要意义的肝静脉;(4)肝蒂根部附近结扎Glisson系统^[9]。非解剖性切除(nonanatomic resection, NAR)是指切除肿瘤及其周边一定距离内的肝组织,不考虑肝叶肝段的肝切除。

通常,能否实施肝脏手术,主要取决于3个方面:患者的全身情况,肝功能情况和肿瘤情况。且对于伴有肝硬化的患者,残肝体积至少要在40%以上(对无肝硬化患者,可放宽到30%)。这是因为剩余肝脏越少,术后发生肝衰的风险就越大。因此,外科医生在不知不觉中会多保留一些非肿瘤肝组织,做肿瘤的局部切除,也即NAR。这在保证患者术后顺利恢复的同时,也带来了肿瘤切缘不足的风险。另外一个支持AR的原因是肝癌常伴有微血管侵犯(microvascular invasion, MVI),它是显微镜下在内皮细胞衬覆的血管腔内的癌细胞巢团。MVI可分为M0、M1(不超过5个MVI,或MVI发生于近癌旁肝组织区域/ ≤ 1 cm)和M2,其中,M2(>5个MVI,或MVI发生于远癌旁肝组织区域/ > 1 cm)为肝癌早期复发的高危因素^[10]。由此可见,即使行切缘 > 1 cm的宽切缘NAR,也有可能没有完全清除MVI,从而留下术后早期复发的隐患。AR理论上切除了更多的肝组织,能够在最大程度上减少MVI的残留,其肿瘤学效果将优于NAR^[11]。但是,MVI是术后的病理诊断,难以在术前指导制定手术方案。近年来,术前MVI的预测方法已经成为该领域的研究热点^[12-15]。笔者研究发现,术前ctDNA可以有效预测MVI的发生风险^[16],这类患者采用AR似乎更为合理^[11, 16]。其他研究者发现,术前AFP高、肿块数目多、直径大^[17]、边界不光滑、镶嵌结构等影像学特点也与MVI正相关^[14, 18]。因此在肝功能和残肝体

积足够的情况下,针对这些有高危因素的患者,推荐行AR,以获得更安全的肿瘤学切缘。

但是,如果肿瘤的位置临近需要保留的大血管,即使行AR,也可能是窄切缘的手术,肿瘤学效果可能和NAR相当。这类患者可考虑从先行术前新辅助治疗,待肿块缩小或降期后手术。另外,对于这种情况,还有一个值得思考的问题是,如果在NAR后采用术后辅助治疗(术区放疗或靶向、免疫药物)预防肿瘤复发,是否可达到和先降期治疗后再行AR相当的效果?也就是说在靶向免疫时代,AR是否仍为首选?哪种处理方案更优?这些问题还有待进一步临床研究的验证。笔者所在中心及东方肝胆外科医院、中山大学第一附属医院的回顾性研究均表明:术后病理证实MVI的患者服用索拉菲尼或联合经肝动脉化疗栓塞(TACE)^[19-21]可有效延长无瘤生存期和总生存期,初步揭示了对合并MVI的肝癌患者行术后辅助治疗的价值。

3 肝癌的辅助治疗

对于有高复发风险(CRS评分3~5分)的初始可切除肝转移性结直肠癌,围手术期辅助化疗的价值已被认可^[22-23],因其能提高手术根治性切除率^[24],改善患者预后。但是,由于传统静脉化疗效果欠佳,肝癌辅助治疗的地位不高,长期以来局限于围手术期的护肝治疗、抗病毒治疗、TACE治疗和中医药治疗。

随着近年来多种靶向药物和免疫检查点抑制剂的出现,对肝动脉灌注化疗(HAIC)和术前癌栓放疗的再认识,为肝癌的围手术期辅助治疗打开了崭新的局面。具体而言,肝癌的辅助治疗可分为新辅助治疗,转化治疗/降期治疗以及术后辅助治疗。新辅助治疗是指对于初始可切除的肝癌患者,但可能存在术后较高复发风险,术前采用一段时间的局部或系统治疗再行手术治疗,以期改善预后。转化治疗是对初始不可切除或交界性可切除的患者实施术前治疗,达到可手术条件时再予切除^[25]。降期治疗也属于术前治疗,但转化治疗不等同于降期治疗,比如CNLCIIIa期肝癌(合并门静脉癌栓VP3/4)经治疗后门静脉癌栓退缩至分支(VP1/2),虽然没有降期,但已达到转化切除目的;同样一些肝癌患者经术前治疗后虽

然成功降期（例如肿瘤从IIIa期降到IIIb期），但可能因肝功能欠佳或残肝体积不够，仍达不到手术条件，无法手术切除，转化治疗失败。

对于初始可切除的肝癌，目前不少研究探索了新辅助治疗的价值。2020年ASCO报道（未发表数据）一项新辅助治疗的研究，入组可切除的肝癌患者30例，术前使用3周期的纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或纳武利尤单抗单药治疗，术后发现病理完全缓解（pCR）率达24%（联合组3例，单药组2例），主要病理缓解率达16%（联合组2例，单药组1例），没有导致手术推迟或取消的毒性反应发生。该研究整体40%的病理缓解率为免疫治疗在可切除肝癌中的新辅助治疗奠定了基础。2021年ASCO报道一项国内的III期随机对照临床试验，发现新辅助FOLFOX方案HAIC可改善超出米兰标准的BCLC A/B期患者的预后，HAIC组99例患者的客观缓解率（ORR）63.6%，疾病控制率（DCR）96.0%，88例（88.9%）患者行肝切除术。HAIC组患者的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）均显著优于单纯手术组，而且术前HAIC能降低MVI的发生^[26]。另一项国内的前瞻性单臂II期研究发现，18例卡瑞利珠单抗（200 mg，1次/2周×3个周期）联合阿帕替尼（250 mg，1次/d×21 d）用于可切除肝癌术前治疗后ORR为16.7%（RECIST v1.1）和44.4%（mRECIST），1例疾病进展；17例接受手术，其中5例达到主要病理缓解，1例达到pCR，安全性可控。中位随访5.7（0.7~9.0）个月，中位无复发生存期（RFS）未达到^[27]。这些振奋人心的研究结果可能改写将来可切除肝癌的治疗模式。

《原发性肝癌诊疗规范（2019版）》^[10]提出，对于不可切除肝癌，术前TACE和放疗有可能使肿瘤降期从而得到手术的机会，从而开启了转化治疗研究的大门。2021年6月，樊嘉院士主编的《肝癌转化治疗中国专家共识》^[25]发布，将技术上不可切除的CNLC Ia、Ib、IIa期肝癌和肿瘤学不可切除的IIIb、IIIa期肝癌定义为交界性可切除肝癌，鼓励积极探索术前转化治疗，以期改善患者预后。而对于技术上不可切除的IIIb、IIIa期患者，提出积极的系统+局部治疗，也可能使部分患者获得手术机会。笔者中心也有不少IIIb、IIIa患者经过积极的术前转化治疗后，肿瘤缩小/降期达到手术条件，

从而接受了根治性手术，甚至有几例达到pCR（未发表数据）。

术后辅助治疗是对有复发因素的患者实施的治疗，以降低肿瘤复发风险，延长生存期。例如传统的抗乙肝病毒治疗和槐尔颗粒^[10, 28]。复旦大学中山医院进行的一项开放性、随机对照III期研究，纳入280例具有中危（单个肿瘤>5 cm且无MVI）、高危（单个肿瘤合并微血管侵犯或多发肿瘤）复发风险的乙肝相关肝癌患者。随机分为术后辅助TACE组（ $n=140$ ）和对照组（ $n=140$ ）。术后TACE治疗的患者3年OS（85.2% vs. 77.4%， $P=0.04$ ）和RFS（56% vs. 42.1%， $P=0.01$ ）显著高于对照组^[29]。另一项回顾性研究纳入2005年5月—2010年5月接受根治性肝切除术的85例肝癌患者。其中42例在根治性肝切除术后接受了2次HAIC（5-氟尿嘧啶 $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ ，奥沙利铂 $85\ \text{mg}/\text{m}^2$ 和丝裂霉素-C $6\ \text{mg}/\text{m}^2$ ），43例仅接受根治性肝切除术（对照组）。HAIC组OS和RFS显著高于对照组^[30]。LANCE研究（未发表数据）前瞻性纳入根治术后高危复发肝癌患者（大血管或胆管侵犯/肿瘤破裂或浸润邻近器官/II级MVI且合并以下中任何一项：肿瘤数目 ≥ 3 个、肿瘤最大径 $\geq 8\ \text{cm}$ 、肿瘤边缘不清晰或无完整包膜），发现仑伐替尼+TACE治疗组的中位DFS为12.0个月，较单纯TACE组显著延长（8.0个月， $P=0.035\ 9$ ）。目前，还有多项免疫单药或靶向免疫联合治疗用于肝癌术后辅助治疗的研究正在开展中，期待有让人振奋的结果出现。

但是，肝癌的辅助治疗有以下问题值得进一步探讨：(1) 术前如何准确筛选/预测辅助治疗最适合/收益最大的患者，避免无效用药及加重患者经济负担，甚至丧失手术机会？(2) 哪种辅助治疗方案转化效果最佳，对患者全身及肝功能、手术操作影响最小？(3) 术前辅助治疗最佳的疗程是多久？(4) 对于IIIb、IIIa期交界性可切除肝癌，先行转化治疗再手术还是先手术再加上辅助治疗，哪一种方案的长期效果更好？(5) 如何避免积极的术后辅助治疗，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？(6) 术后辅助靶向、免疫治疗后肿瘤复发，是否会缩窄复发肿瘤用药的选择范围？(7) 术后辅助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?这些都是未来的探索方向。

4 NED状态

NED是指肿瘤患者通过治疗后,使用现有检测方法未发现肿瘤残留的迹象,表示现阶段可发现的肿瘤已经从患者体内完全清除,与完全缓解同义。这个概念最初于2016年ESMO转移性结直肠癌共识指南^[24]中提出,《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018版)》^[31]将肠癌肝转移的治疗目标由R₀切除转变为NED。这一状态的持续维持,被认为可转化为患者的生存获益。

目前,基于肝癌辅助治疗展现的良好疗效,有学者将NED的理念移植到肝癌的治疗中,这将在一定程度上改变肝癌的治疗策略,采取更为积极的外科处理。例如:对于CNLC IIb期的患者,《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》^[10]推荐优选TACE治疗,但在NED治疗理念的指导下,外科医生可以通过多种手段,如手术结合射频消融甚至

放疗,先将所有肝内病灶完全清除,然后辅以术后治疗以维持NED状态;对于CNLC IIIa期甚至是有肝外转移(肺部或腹腔种植转移,全身多处淋巴结转移)的IIIb期患者,《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》^[10]将TACE和系统治疗放在前两位推荐,手术放在第三位或不做推荐。但在NED的治疗理念指导下,也可考虑积极的术前治疗,再加上外科处理,将患者体内所有影像学可见病灶完全清除,然后辅以术后治疗以尽量维持NED状态(图1)。只要NED状态持续的时间足够久,就可能转化为患者的生存获益。

当然,以上基于NED的治疗策略还只是猜测,其基础是肝癌辅助治疗手段的进步,它可能进一步拓展外科治疗的适应证。它的实施有赖于各中心多学科诊疗团队的讨论制定“个体化”的治疗方案,其合理性更需要大样本、多中心、前瞻性的III期临床研究的证实。肝癌的NED状态维持预计将在未来几年内成为研究热点。

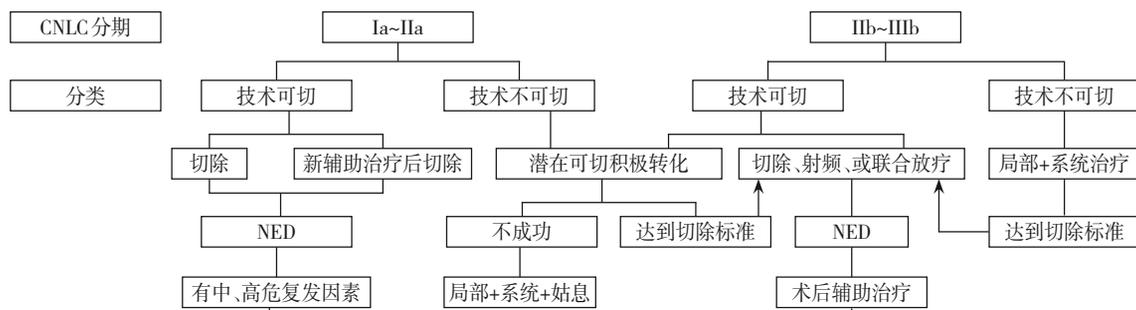


图1 基于NED的肝癌治疗策略路线图 技术可切,技术不可切,潜在可切,新辅助治疗,转化治疗等概念同《肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)》^[25];中、高危复发因素:有MVI或多发肿瘤或肿瘤直径≥5 cm^[19-21,29]

Figure 1 Flow diagram NED-based treatment strategy for liver cancer Concepts of technically resectable, technical unresectable, potentially resectable and conversion therapy are same as those in Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition)^[25]; intermediate and high-risk of recurrence: presence of MVI or multiple tumors or diameter of tumor ≥5 cm^[19-21,29]

5 肝癌肝移植适用人群的扩展

国际上经典的肝癌肝移植适应证有Milan标准(单个肿瘤直径不超过5 cm,或肿瘤数目不超过3个,最大直径不超过3 cm;不伴有血管及淋巴结的侵犯),UCSF标准(单个肿瘤直径不超过6.5 cm,或肿瘤数目不超过3个,最大直径不超过4.5 cm,总的肿瘤直径不超过8 cm;不伴有血管及淋巴结的

侵犯)。我国专家经过潜心研究,提出了更适合中国国情的杭州标准(肿瘤直径≤8 cm,或肿瘤直径>8 cm且术前血清甲胎蛋白≤400 ng/mL及肿瘤组织学分级为高、中分化;无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移)和上海复旦标准(单发肿瘤直径≤9 cm,或多发肿瘤≤3个,且最大肿瘤直径≤5 cm,全部肿瘤直径总和≤9 cm,无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移)^[32],弱化了肿瘤大小的限制,

扩大了肝癌肝移植的适用人群。但以上标准都将肝癌的门静脉或肝静脉侵犯列为禁忌证,可以说,没有大血管侵犯是肝癌肝移植的底线。但在靶向免疫时代,国内不少学者通过积极术前转化治疗,如靶向药物联合PD-1单抗、HAIC及放疗等手段,待癌栓消除,肿瘤缩小降期达到前述标准后再行肝移植,术后继续使用靶向药物预防肿瘤复发,也取得了不错的近期效果,远期效果仍在观察中。肝癌局部及系统治疗手段的进步,极大地扩展了肝癌肝移植的适用人群,甚至可能出现新的肝癌肝移植标准。这也将成为将来肝癌治疗领域的一个研究热点。

6 结 语

总之,随着以靶向药物及免疫检查点抑制剂为代表的新型抗肿瘤药物不断涌现,随着对传统放疗和HAIC治疗的再认识。肝癌的外科治疗手段与策略已经悄然发生了巨大的转变。随着NED概念的提出,肝癌的治疗理念越来越向肝转移性结肠癌的治疗策略靠拢,即期望通过围手术期积极的辅助治疗使得肝癌患者达到并维持NED的状态,最终使患者取得生存获益。肝脏外科医师再也不能单纯依靠一把手术刀孤军奋战,而要积极地完成从“开刀匠”向肿瘤外科医师的转变,以适应新形势的发展。将来有必要开展更多的多中心、前瞻性临床研究,验证最新疗法的安全性和有效性,唯有如此,肝癌的疗效才有望进一步提高,最终惠及病患。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] World Health Organization. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020[EB/OL]. Available at: <https://www.iarc.fr/fr/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>.
- [3] Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, et al. Laparoscopic excision of benign liver lesions[J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 78(5 Pt 2):956-958.
- [4] Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5): 825-830. doi: 10.1097/sla.0b013e3181b3b2d8.
- [5] Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(4):619-629. doi: 10.1097/SLA.0000000000001184.
- [6] Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(1): 11-18. doi: 10.1097/SLA.0000000000002524.
- [7] Cheung TT, Han HS, She WH, et al. The Asia Pacific Consensus Statement on Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Report from the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting Held in Hong Kong[J]. *Liver Cancer*, 2018, 7(1):28-39. doi: 10.1159/000481834.
- [8] Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, et al. Safe Dissemination of Laparoscopic Liver Resection in 27,146 Cases Between 2011 and 2017 From the National Clinical Database of Japan[J]. *Ann Surg*, 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000003799. [Online ahead of print]
- [9] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 腹腔镜肝切除术治疗肝细胞癌中国专家共识(2020版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(11):1119-1134. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20201029-00682. Society for Hepatopancreatobiliary Surgery, Chinese Research Hospital Association. Chinese expert consensus on laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2020, 19(11):1119-1134. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20201029-00682.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2):121-138. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01. Medical Administration and Management Bureau of the National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinom (2019 edition) [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(2):121-138. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01.
- [11] Yang P, Si A, Yang J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Surgery*, 2019, 165(4): 721-730. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.016.
- [12] Nitta H, Allard MA, Sebah M, et al. Predictive model for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma among candidates for either hepatic resection or liver transplantation[J]. *Surgery*, 2019, 165(6):1168-1175. doi: 10.1016/j.surg.2019.01.012.
- [13] Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Predictor for histological

- microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection[J]. *World J Surg*, 2010, 34(5):1034–1038. doi: 10.1007/s00268–010–0424–5.
- [14] Nebbia G, Zhang Q, Arefan D, et al. Pre-operative Microvascular Invasion Prediction Using Multi-parametric Liver MRI Radiomics[J]. *J Digit Imaging*, 2020, 33(6): 1376–1386. doi: 10.1007/s10278–020–00353–x.
- [15] He YZ, He K, Huang RQ, et al. Preoperative evaluation and prediction of clinical scores for hepatocellular carcinoma microvascular invasion: a single-center retrospective analysis[J]. *AnnHepatol*, 2020, 19(6):654–661. doi:10.1016/j.aohep.2020.07.002.
- [16] Wang D, Xu Y, Goldstein JB, et al. Preoperative evaluation of microvascular invasion with circulating tumour DNA in operable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2020, 40(8): 1997–2007. doi: 10.1111/liv.14463.
- [17] Grat M, Stypulkowski J, Patkowski W, et al. Limitations of predicting microvascular invasion in patients with hepatocellular cancer prior to liver transplantation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:39881. doi: 10.1038/srep39881.
- [18] Chen J, Zhou J, Kuang S, et al. Liver Imaging Reporting and Data System Category 5: MRI Predictors of Microvascular Invasion and Recurrence After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(4): 821–830. doi: 10.2214/AJR.19.21168.
- [19] Huang Y, Zhang Z, Zhou Y, et al. Should we apply sorafenib in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after curative hepatectomy? [J]. *Onco Targets Ther*, 2019 12: 541–548. doi: 10.2147/OTT.S187357.
- [20] Zhang XP, Chai ZT, Gao YZ, et al. Postoperative adjuvant sorafenib improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after R0 liver resection: a propensity score matching analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(12): 1687–1696. doi: 10.1016/j.hpb.2019.04.014.
- [21] Peng Z, Chen S, Xiao H, et al. Microvascular Invasion as a Predictor of Response to Treatment with Sorafenib and Transarterial Chemoembolization for Recurrent Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma[J]. *Radiology*, 2019, 292(1): 237–247. doi: 10.1148/radiol.2019181818.
- [22] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases[J]. *Ann Surg*, 1999, 230(3):309–318. doi: 10.1097/0000658–199909000–00004.
- [23] Ayez N, van der Stok EP, Grünhagen DJ, et al. The use of neo-adjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk score as possible discriminator[J]. *Eur J Surg Oncol* 2015, 41(7):859–867. doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.012.
- [24] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1386–1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
- [25] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(6):600–616. doi:10.3760/cma.j.cn115610–20210512–00223. Cooperative Group for Conversion Therapy, Chinese Society of Liver Cancer. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(6): 600–616. doi: 10.3760/cma. j. cn115610–20210512–00223.
- [26] Li SH Guo RP. Neoadjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: An interim analysis of a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(suppl 15): abstr 4008. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4008.
- [27] Xia YX Wang P, Pu LY, et al. Preliminary efficacy and safety of perioperative treatment of camrelizumab combined with apatinib in resectable hepatocellular carcinoma (HCC): A prospective phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):abstr 4082. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4082.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Feng M, Tang C, Feng W, et al. Hepatic artery-infusion chemotherapy improved survival of hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3001–3005. doi: 10.2147/OTT.S136806.
- [31] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(7):707–718. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2018.07.03. Section of Gastrointestinal Surgery, Society of Surgery, Chinese Medical Association, Section of Colorectal Surgery, Society of Surgery, Chinese Medical Association, Chinese Society of Colorectal Cancer, et al. Chinese guidelines for diagnosis and comprehensive treatment of colorectal cancer liver metastasis

(2018 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2018, 38(7): 707-718. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.07.03.

issn.1001-5256.2019.02.008.

[32] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会. 中国肝癌移植临床实践指南(2018版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2):275-280. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.008. Society of Organ Transplantation, Chinese Medical Doctor Association, Society of Organ Transplantation, Chinese Medical Association. The Chinese clinical practice guideline on liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2018)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(2): 275-280. doi: 10.3969/j.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:肖亮,周乐杜. 肝癌外科治疗理念的革新与挑战[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(7):753-760. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001

Cite this article as: Xiao L, Zhou LD. Concept innovations and challenges in surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(7): 753-760. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.07.001

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECC
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲基亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒e抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒e抗原	HBeAg
辅助性T细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相pH梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	Tbil
计算机X线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		