



· 专家述评 ·



高强，复旦大学附属中山医院主任医师、教授、博士研究生导师；现任复旦大学附属中山医院肝外科副主任、复旦大学肝癌研究所办公室主任；入选长江学者“特聘教授”、国家“万人计划”，是国家优秀青年科学基金获得者、上海市优秀学科带头人及优秀学术带头人。担任中国抗癌协会青年理事会理事、中国病理生理学会免疫分会青委会主任委员、中国人体健康科技促进会细胞免疫治疗专业委员会副主任委员、国家癌症中心肝癌质控专家委员会委员兼秘书、上海市抗癌协会青年理事会副理事长、上海市抗癌协会转化医学专业委员会副主任委员等职务。主要从事肝胆外科和肝脏移植工作，擅长微创外科，以第一作者或通信作者在SCI收录期刊上发表论著60余篇，包括*Cell*、*Cancer Discovery*、*Cancer Cell*、*Journal of Clinical Oncology*、*Cell Research*、*Nature Metabolism*等杂志。主持国家自然科学基金重大项目、重点项目、国际合作重点项目等科研项目30多项。曾获国家科技进步奖二等奖、上海市科技进步奖一等奖、教育部自然科学奖一等奖、教育部青年科学家奖、强国青年科学家奖、上海市杰出专科医师奖、树兰医学青年奖等，被评为“全国青年岗位能手”。

2022年度肝癌研究及诊疗新进展

赵海潮，高强

复旦大学附属中山医院，复旦大学肝癌研究所，上海 200032

〔摘要〕肝癌是发病率和死亡率极高的消化系统恶性肿瘤。近年来，中国肝癌规范化诊疗水平不断提升。单细胞测序、空间组学测序和基于深度学习的人工智能等多种新技术应用使得肝癌基础研究领域不断取得突破，相关创新研究日新月异，对肝癌生物学特性更加全面系统的了解有益于带动产学研和临床疗效的一系列突破，成为提高肝癌治疗效果的关键。随着FOLFOX-HAIC、LEAP-002和KEYNOTE-301等多项大规模前瞻性临床研究结果的公布，为术后和一线治疗失败的肝癌提供了更多的可能。局部治疗和全身系统治疗方案的推陈出新，新的转化研究（TALENTop和IBI305）进一步将中晚期肝癌转化为外科可切除的肝癌，使更多的肝癌患者有机会得到救治。本文就2022年度肝癌领域的基础和临床研究进展予以综述。

〔关键词〕肝细胞癌；癌症筛查；基础研究；临床研究

中图分类号：R735.7 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.04.002

Progress in research, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma in 2022 ZHAO Haichao, GAO Qiang (Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GAO Qiang, E-mail: gaoqiang@fudan.edu.cn.

〔Abstract〕Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant digestive tract tumor with extremely high morbidity and mortality. In recent years, diagnosis and treatment of HCC have made significant improvements in China. New technologies such as single-cell sequencing, spatial-omics sequencing and deep learning-based artificial intelligence have led to breakthroughs in basic research of liver cancer. A more comprehensive understanding of the biological characteristics of HCC will push the breakthroughs in industry-

基金项目：国家自然科学基金（81961128025，82002514）。

第一作者：赵海潮（ORCID: 0000-0001-8434-0392），博士，主治医师。

通信作者：高强（ORCID: 0000-0002-6695-9906），博士，主任医师，复旦大学附属中山医院肝外科副主任，E-mail: gaoqiang@fudan.edu.cn。

university-research and clinical treatment and become the key to improving the treatment efficacy of HCC. With the publication of the results of several large-scale prospective clinical studies such as FOLFOX-HAIC, LEAP-002 and KEYNOTE-301, more possibilities for postoperative HCC and HCC patients with failure of first-line treatment have been opened up. Pushing the boundaries of local and systemic treatment options, new translational studies (TALENTop and IBI305) have further transformed intermediate to advanced hepatocellular carcinoma into surgically resectable disease, giving more patients with HCC the opportunity to be saved. This article summarized the basic and clinical research progress in the field of HCC in 2022.

[**Key words**] Hepatocellular carcinoma; Cancer screening; Basic research; Clinical research

肝癌是全球发病率第6位和死亡率第4位的恶性肿瘤^[1]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是其主要的组织病理学类型 (占75%~85%)^[2]。最新数据显示, 中国肝癌年新发病例38.9万, 居恶性肿瘤第4位; 年死亡病例33.6万, 居恶性肿瘤死亡第2位, 疾病负担沉重^[3]。近年来, 肝癌相关基础研究、转化研究和临床诊疗蓬勃发展, 使我们对肝癌的了解不断深入, 本文对2022年度肝癌领域的重大研究进展进行综述。

1 肝癌的病因学研究

病毒性肝炎和过量乙醇摄入仍是HCC重要的危险因素, 但同时, 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 正快速成为HCC的主要病因之一^[4]。研究^[4]发现, 从NAFLD到非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 再到晚期肝纤维化阶段, 免疫系统发挥着巨大的作用; 肝内 (脂质过载、脂肪毒性、氧化应激等) 和肝外 (肠-肝轴、脂肪组织、分泌因子等) 因素共同介导NAFLD进展为HCC。调查^[5]发现, 与病毒感染导致的HCC相比, 50%的NASH-HCC发生在没有肝硬化的患者中, 这也使得HCC的筛查更加困难。此外, 肠道菌群失调可能也是导致HCC发生的原因之一^[6]。对HCC病因学的研究有助于更好地了解HCC的发生并做好预防和筛查。

2 肝癌的早筛早诊

早期发现和早期诊断是决定肝癌患者预后的关键因素。早期肝癌患者5年生存率超过50%, 而晚期肝癌患者5年生存率不足20%。真实世界研究^[7]发现, HBsAg清除后肝脏失代偿风险随时间推移明显降低, 但发生HCC的风险仍持续存在, 提示肝硬化和高风险患者仍有必要进行长期HCC监测; 因此, 应加强对肝炎、肝硬化人群的定期肝癌筛查和健康人群众体检。由于临床NASH

的诊断存在一定难度, 因此很少有NASH患者接受HCC监测。总而言之, 目前肝硬化患者以外的HCC目标监测人群仍不明确。

将传统生物标志物 [甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体AFP-L3和glypican-3] 纳入现代统计模型和机器学习中, 可以极大地提高HCC的检出率^[8]。外周血游离DNA (cell-free DNA, cfDNA) 可以检测到肿瘤细胞的遗传学和表观遗传学改变 (包括突变、拷贝数变化和甲基化改变), 在多种肿瘤中均显示出良好的区分性^[9]; 其中, 异常甲基化 (高甲基化和低甲基化) 区分组织特异性优于突变和拷贝数变化^[9]。2022年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 报道了一种基于血液cfDNA甲基化的早诊方法HepaAiQ, 灵敏度达87.2%, 对早期肝癌也显示出优异的诊断性能 (灵敏度为83.2%)^[10]。中国学者通过检测cfDNA的5-羟甲基胞嘧啶、核小体足迹、5'末端基序和碎片概况从3 234人队列中构建并验证了HCC检测模型 (灵敏度为95.42%, 特异度为97.83%)^[11], 进一步推动了cfDNA在HCC检测中的应用。美国约翰斯·霍普金斯大学研究团队开发出一种基于HCC患者外周血cfDNA片段组 (DNA fragmentomes) 特征的机器学习模型, 检测HCC的灵敏度在平均风险人群中为88%, 特异度为98%^[12]。中国HCC队列中cfDNA fragmentomics模型同样显示出极高的灵敏度 (96.8%) 和特异度 (98.8%); 在 ≤ 3 cm的HCC中, 其灵敏度高达98.2%^[13]; 此模型使用低覆盖WGS数据以较低的成本优于先前的cfDNA检测方法^[11, 14-15]。上述研究表明, cfDNA相关模型在健康人群肝癌筛查和高危人群肝癌监测中具有较好的性能, 这进一步丰富了人们对于肝癌的认识, 有力拓展了液体活检的信息载量, 可能为实时动态监测肿瘤

的功能状态提供新的思路和手段。此外,针对近年来发病率逐渐上升的NASH-HCC,一项全球多中心研究^[16]构建了基于肝脏转录组(133个基因的PLS-NAFLD模型)和血清分泌组特征(4个分泌蛋白的PLSec-NAFLD模型)的NAFLD患者长期HCC风险模型。综上,多种新的检测手段必能成为传统肝癌筛查方法(腹部超声+血清AFP)极好的补充,有助于HCC早期诊断,并有望应用于治疗监测和药物反应预测。

3 肝癌的基础和转化研究进展

3.1 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)相关研究

TME是指由肿瘤细胞与其周围环境所组成的高度异质性的,随肿瘤发展而不断进化的生态系统;肿瘤细胞通过自身作用改变周围环境,而变化的微环境反过来作用于肿瘤细胞,促进肿瘤恶性生物学进展^[17]。

3.1.1 单细胞测序和空间组学解码HCC微环境和细胞串扰复杂性

传统bulk测序虽然可以揭示肿瘤组学信息,但抹除了细胞类型的差别,难以详尽描述肿瘤进化中不同细胞间串扰的复杂性。单细胞测序技术将肝癌TME研究提升到新的高度,对于剖析复杂TME、动态描绘肝癌进展过程中细胞亚群变化、揭示肿瘤-免疫细胞分子调控网络具有独特作用。中国学者通过对人肝癌组织百万单细胞进行转录组测序,解析出5种不同的免疫微环境亚型,系统性揭示了HCC微环境异质性^[18]。不同时期复发HCC单细胞转录组分析发现,晚期复发HCC的TME中记忆表型和低细胞毒性KLRB1⁺CD8⁺T细胞丰度增加;而早期复发HCC的TME中细胞毒性和耗竭性CD8⁺T细胞富集^[19]。相较于原发HCC,转移样本的中央记忆T细胞在HCC早期三级淋巴结构中富集,HBV/HCV感染HCC具有更高丰度的耗竭型CD8⁺T细胞,并且持续表达高水平耗竭标志物^[20]。此外,中国研究人员利用单细胞多组学(基因组+转录组)进行HCC遗传特征和倍性解析,将肿瘤细胞划分为整倍体、假整倍体和非整倍体三个亚群,发现拷贝数变异遵循间断和渐进“双相演化模式”,导致HCC瘤内异质性和预后不佳,为肿瘤进化理论提供了新的思路^[21]。总之,单

细胞测序技术能够以前所未有的方式更准确、快速地鉴定组织中的细胞类型并分析微环境内细胞间的交互通讯,构建肝癌组织的综合图谱,以极高精度揭示微环境对于HCC进展的作用。

空间组学技术能够在保留样本空间位置信息的同时检测细胞中的基因表达,从而勾勒出基于空间的细胞表达特征^[22-23]。中国研究者^[24]利用高分辨率空间转录组技术对原发性HCC边界区和肿瘤内空间异质性进行研究,成功绘制了原发性肝癌高分辨率空间转录组图谱,发现PROM1⁺和CD47⁺肿瘤干细胞与微环境重塑和肿瘤转移密切相关。此外,有研究者^[25]通过空间转录组技术发现SPP1⁺巨噬细胞和癌症相关成纤维细胞在HCC肿瘤边界形成特殊空间生态位,构成肿瘤免疫屏障,阻滞了细胞毒性T淋巴细胞浸润肿瘤内部,从而抑制免疫检查点阻断剂(immune checkpoint blockade, ICB)疗效。总之,空间组学的发展和应用加强了微环境生态系统的全面解码,结合单细胞测序技术,必定会将当前的时空分子肝癌肿瘤研究带入一个全新的范式。

3.1.2 PDX模型和基因编辑小鼠助力肝癌系统建模和演进追踪

合适的动物模型是肿瘤研究重要基础,如何在多重时空尺度上系统建模一直是待解决的问题。患者来源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型是一种很好的全面模拟TME的动物工具,保留有患者基因信息和肿瘤异质性,可用于药物筛选、生物标志物寻找、平行临床试验等,具有良好的临床疗效预测潜力。有研究者^[26]通过HCC类器官和PDX模型发现受缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)诱导表达的YTHDF1以m6A依赖性方式促进自噬相关基因ATG2A和ATG14的翻译,通过缺氧导致的自噬促进HCC进展。目前PDX模型在HCC研究中已有较为广泛的使用,新的算法可以在很大程度上去除组织中小鼠基因造成的干扰^[27]。PDX建模成本高、周期长、成功率低,但随着PDX的规模化应用必将逐步改善。

基因编辑小鼠除进行特定基因的功能探究,还可应用于谱系追踪。谱系追踪是一种用于跟踪和确定特定细胞起源和发展轨迹的生物学技术^[28]。有研究者^[29]使用Cre-loxP重组酶系统

构建Prom1^{C-L/+} Rosa26^{tdTomato/+} 纤维化和脂肪变肝癌小鼠模型, 示踪肝癌进展中HCC干细胞, 结合单细胞转录组测序揭示了肿瘤细胞的克隆性演进变化。美国加利福尼亚大学团队^[30]开发了一种能够进行连续细胞谱系追踪的小鼠模型—KP-Tracer, 可实现连续、高分辨率的体内谱系追踪, 发现了癌细胞可塑性变化和肿瘤演化平行进化路径; 整合谱系-空间信息, 发现转移在系统发育上起源于原发肿瘤中特定空间位置的亚克隆扩增。中国研究者^[31]开发了双同源重组酶 (Cre-loxP和Dre-rox) 介导的谱系示踪及遗传靶向技术 (命名为ProTracer), 未来有望用于肝肿瘤相关研究。谱系追踪技术联合单细胞/空间测序技术, 可以从时间和空间多维度 and 单个细胞高精度探究肿瘤演进, 剖析肿瘤时空选择压力, 将肝癌研究推动到全新的境界, 从多重时空尺度上系统建模和解码癌症进化的复杂性, 为揭示肿瘤发生、发展、解析细胞互作、表征肿瘤异质性、开发转化药物提供了新的可能性。

3.1.3 肝癌微环境免疫逃逸的研究

目前认为, 肿瘤细胞自身修饰 (表位抗原决定簇丢失和自身抗原封闭) 和TME改变 (免疫抑制细胞/因子增多) 是导致肿瘤免疫逃逸的主要原因。肿瘤相关免疫抑制性细胞 [如调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)、髓系来源的抑制性细胞 (myeloid-derived inhibitory cell, MDSC) 等] 和肿瘤相关免疫抑制因子 [如转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、白细胞介素10 (interleukin-10, IL-10)、前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等] 共同构成免疫抑制微环境。早期复发型肝癌微环境内发现典型免疫抑制细胞Treg的比例降低, 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和幼稚型CD161⁺CD8⁺ T细胞的比例增加, 导致T淋巴细胞的细胞毒性降低和增殖能力下降, 从而导致免疫逃逸和肝癌复发^[32]。此外, 单细胞测序发现CCL4⁺肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophil, TAN) 招募巨噬细胞, 程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) + TAN抑制CD8⁺ T细胞的杀伤功能, 两者共同导致肿瘤免疫抑制, 促进肝癌生长^[18],

揭示了TAN在肿瘤微环境中的独特作用。除免疫抑制细胞外, TME免疫因子失衡也是导致免疫逃逸的原因之一。国外学者发现IL-27R信号可以抑制肝脏先天毒性细胞 [自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞及固有淋巴样细胞] 向肿瘤内浸润的能力以及细胞毒功能, 促进HCC的发生、发展; 敲除或用药物抑制IL-27或IL-27R可以增强机体抗肿瘤免疫应答, 抑制肝癌的发生、发展^[33]。CTNFB1突变是HCC中的主要突变类型 (33%), 其中 β -catenin/TNFRSF19上调抑制衰老相关分泌表型样细胞因子IL-6和CXCL8, 导致免疫逃逸^[34]。此外, 有研究者^[35]发现HCC上调的转录因子ZFP64, 在被蛋白磷酸化酶C α 活化后分泌巨噬细胞集落刺激因子1 (colony-stimulating factor 1, CSF1), 招募并促进巨噬细胞极化为M2表型, 导致免疫逃逸并对程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) 单抗耐药。对TME的进一步探索, 有助于我们鉴定微环境内肿瘤细胞-免疫抑制细胞/因子的恶性循环的关键节点, 并确立免疫干预新策略, 从而调节微环境逆转免疫逃逸和耐受。相关新技术和新进展将打通医学和生物学的底层逻辑-包括如何剖析肿瘤时空作用、描述TME环境选择压力、探究免疫编辑动力学、设计下一代免疫治疗新策略, 并最终开启时空肿瘤学研究新范式。

3.2 肝癌代谢的研究

代谢重编程是癌症的另一重要标志, 在肝癌中尤为明显。肝癌代谢的一个关键特征是对葡萄糖的需求增多和乳酸生成增加 (称为Warburg效应); 目前认为这种代谢变化有助于癌细胞存活和增殖。研究^[36]发现, 肝癌在发生早期即出现糖原积累, 通过糖原相分离阻断Hippo信号转导, 从而导致恶性转化。而干扰素 α 可通过抑制HCC细胞中FosB转录抑制HIF-1 α 信号转导, 以纠正糖代谢失衡的方式重塑肿瘤免疫微环境, 激活免疫应答^[37]。除影响糖代谢, HCC细胞还表现出脂代谢异常, 脂质合成增加和脂肪氧化改变导致肝癌的发生、发展。例如, 去泛素化酶USP22可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 促进脂肪酸从头合成, 加速HCC进展^[38]。研究^[39]发现, Bcl2/E1B19K-相互作用

蛋白3 (Bcl2/E1B 19kDa-interacting protein 3, BNIP3) 以依赖LC3结合的方式促进溶酶体脂酶周转来抑制HCC生长, 低BNIP3表达及脂质含量增加与患者不良预后相关。胆固醇-胆汁酸代谢异常同样会导致HCC进展加速。SIRT5缺乏和癌基因协同作用引起初级胆汁酸增加, 通过刺激核受体促进巨噬细胞M2极化, 塑造免疫抑制微环境^[40]; 临床常用药物消胆胺可以螯合胆汁酸, 逆转巨噬细胞M2极化, 抑制HCC进展^[40]。研究^[41]发现, 胆固醇与ER锚定的FAF2蛋白结合, 促进HCC细胞内SNHG6-FAF2-mTOR复合物的形成, 通过形成自身激活环路, 进一步导致mTORC1激酶级联激活和胆固醇生成, 加速胆固醇驱动的HCC发展。

综上所述, 代谢变化对肝癌的发生、发展具有重要意义。加深对肝癌代谢和潜在的信号转导通路的了解, 将为开发新的更有效的肝癌治疗方法提供理论依据。针对癌细胞内在代谢的策略通常没有考虑到非癌基质和免疫细胞的代谢, 事实上这些细胞在肿瘤进展和维持中起着关键作用。还需要进一步的研究来充分了解肝癌中复杂的代谢变化, 并将这些发现转化为有效的临床干预措施。

3.3 靶向治疗耐受相关研究

靶向治疗是肝癌系统治疗的重要组成部分。靶向治疗耐药显著影响HCC患者的预后。因驱动基因或信号转导通路异常激活导致的原发性耐药和治疗压力选择下动态演变产生的获得性耐药共同构成HCC耐药。为了提高靶向治疗的效果, 研究耐药机制并寻找有效干预措施是亟待解决的难题。

索拉非尼靶向HCC细胞电子传递链复合物, 从而导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生; 耐药HCC细胞中上调的UBQLN1以泛素化依赖的方式诱导PGC1 β 降解, 从而减弱索拉非尼耐药细胞中的线粒体能量失衡并抑制ROS产生^[42]。研究^[43]发现, KSR2-14-3-3 ζ 复合物通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导通路改变HCC细胞对索拉非尼的敏感性, 获得对氧化应激诱导的细胞死亡的抵抗力。对于仑伐替尼耐药, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor

receptor, EGFR) 激活是其主要原因; 使用吉非替尼 (EGFR抑制剂) 可以和仑伐替尼协同治疗HCC^[44]。此外, HCC细胞还通过激活EGFR和调控EGFR-STAT3-ABCB1轴共同作用对仑伐替尼产生耐药^[45]。笔者团队^[46]研究发现溶酶体跨膜蛋白5 (lysosomal protein transmembrane 5, LAPTM5) 也是HCC仑伐替尼耐药的潜在因素; 细胞内DNA低甲基化和TP53突变导致HCC内LAPTM5上调, 促进溶酶体形成驱动仑伐替尼耐药。此外, caspase-3介导SREBP2从内质网裂解以促进胆固醇合成, 从而驱动sonic hedgehog信号转导通路激活导致对索拉非尼/仑伐替尼治疗双靶向药物的耐药^[47]。总之, 肝癌靶向药物耐药是一个复杂的问题, 需要进一步的研究以开发更有效的联合治疗策略。

3.4 人工智能 (artificial intelligence, AI) 在肝癌领域应用研究进展

随着AI技术水平迅速提升, 其子领域机器学习和深度学习已广泛应用于医学图像处理 and 临床肿瘤学分析^[48]。在医学影像方面, AI能够勾画出计算机断层成像 (computed tomography, CT) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 中不同器官, 并判断肝脏肿瘤的良好性、预测肝癌微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI)^[49-50]; 数字病理学方面, AI可以判断HCC的分化等级、诊断并分类MVI以及预测患者的术后生存率等^[51]。结合全基因组cfDNA检测, 深度学习可以进一步提高HCC的检出率^[47]。越来越多的电子病历、成像数据和组织病理学信息等数据的输入, 使得AI模型在HCC风险预测、临床检验和治疗反应判断等方面更加准确^[48]。但目前仍需要进一步研究来标准化AI数据, 提高结果的普遍性和可解释性。

4 肝癌的临床治疗研究进展

肝癌患者的治疗选择主要取决于临床分期。亚洲、欧洲和北美的标准治疗策略显著不同。巴塞罗那肝癌临床分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer Staging, BCLC) 是目前应用较为广泛的分期系统^[52], 中国学者^[53]针对本国HCC疾病特点也制订了适合中国人的分期方案中国肝癌临床分期 (China Liver Cancer Staging, CNLC) 和治疗指南。HCC治疗手段多样, 包括手术切除、

肝移植、血管介入、消融、放疗、粒子、化疗、靶向药物、生物免疫治疗、中医中药等,因而临床决策需要多学科团队(multiple disciplinary team, MDT)根据患者肿瘤分期、肝功能和体力状态采用个体化治疗策略^[54]。2022年多项研究成果的公布极大地推动了肝癌治疗方式的变革,为HCC患者的治疗提供了更科学多样的选择。

4.1 手术治疗

外科手术切除是HCC最主要的治疗手段。一项回顾性研究^[55]进行了开腹肝切除和机器人肝切除疗效对比,发现机器人肝切除在不影响HCC患者生存的基础上(90 d的OS率:99.1% vs 97.1%)有着更好的围手术期耐受(术后肝功能不全:7.5% vs 28.3%)和更低的死亡率(8.8% vs 10.2%)。中国学者比较了开腹、腹腔镜和机器人辅助肝切除治疗BCLC 0~A期HCC患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS),发现三种手术方式的患者预后差异无统计学意义(OS率分别为80.8%、78.6%和75.7%, DFS率分别为63.8%、54.4%和50.6%)^[56]。此外,吡啶菁绿分子荧光影像、三维可视化、增强虚拟现实、3D打印、多模态实时融合导航肝切除等技术为代表的数字智能化外科手术的应用为肝癌术前规划和术中导航提供了更多的选择和保障^[57]。肝移植治疗方面,近期一项大型多中心HCC队列研究^[58]结果显示,中晚期HCC患者降期至米兰标准后行肝移植,预后更好(10年OS率:52.1% vs 43.3%),且获益明显(复发率:20.6% vs 41.1%)。此研究为临床可适当放宽肝癌肝移植适应证更添有力佐证,为潜在可转化HCC患者带来更多根治性治疗的机会。尽管HCC全身治疗方案推陈出新,对外科治疗造成冲击,但欧洲大宗数据回顾研究^[59]显示,接受手术切除的BCLC C期肝癌患者OS优于非手术治疗(1、3和5年OS率分别为83.6%、68.1%和55.9% vs 42.3%、17.8%和12.8%, P 均 <0.001)。中国指南^[53]也指出肝癌的外科治疗是肝癌患者获得长期生存的重要手段。

4.2 介入治疗

经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前中晚期肝癌

经典标准治疗方案。中国一项多中心、随机Ⅲ期临床试验(LAUNCH研究)^[60]结果显示,与单用仑法替尼相比,仑法替尼联合动脉化疗栓塞术(LEN-TACE)可以显著改善晚期HCC患者预后(中位OS 17.8个月 vs 11.5个月, $P<0.001$),客观缓解率(objective response rate, ORR)达54.1%,有望成为晚期HCC的潜在一线治疗方案。对于合并MVI的HCC患者,目前尚无明确和统一的术后辅助治疗方案。中山大学肿瘤防治中心主导的一项多中心、前瞻性Ⅲ期随机对照临床研究^[61]证实,与TACE相比,输注5-氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂的肝动脉灌注化疗(FOLFOX-HAIC)用于不可切除合并MVI大肝癌(最大直径 ≥ 7 cm),患者具有更长的中位OS(23.1个月 vs 16.1个月, $P<0.001$)和中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)(9.6个月 vs 5.4个月, $P<0.001$)。初步临床数据表明,HAIC无论是作为转化治疗手段,抑或是术前新辅助和术后辅助治疗方式,均初步显示出令人振奋的结果;而TACE作为经典中晚期肝癌标准治疗手段,两者治疗适应证存在部分重叠,他们的相互补充和有效结合,将为临床不可切除肝癌的治疗提供更多可能。

4.3 消融治疗

肝癌治疗中常用的消融治疗手段有射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、冷冻消融等。多中心回顾研究^[62]发现接受MWA的患者和腹腔镜肝切除术OS差异无统计学意义($P=0.420$),但MWA在住院时间和治疗花费方面显示出优势,尤其适用于腹腔镜手术难度较大的孤立性3~5 cm HCC。尽管消融治疗HCC有着较低的并发症和预后改善能力^[63-64],但其依然存在术后高复发风险等问题;究其原因,潜在MVI是影响消融的主要影响因素^[65]。即使对于复发性肝癌,手术切除的预后仍然优于RFA^[66]。然而,消融已被证明可以通过诱导大量细胞死亡和释放肿瘤抗原来引发肿瘤特异性免疫反应^[67],有望成为全身系统治疗的联合疗法。

4.4 放疗

放疗是HCC局部治疗的重要手段之一,新型放疗技术立体定向放疗(stereotactic body

radiotherapy, SBRT)对肿瘤实施精确定位,降低正常组织损伤。一项单臂、前瞻性Ⅱ期临床试验^[68]评估接受辅助放疗的HCC患者,发现接受过窄切缘肝切除术后进行辅助放疗,其5年OS率和DFS率分别为72.2%和51.6%,未发生切缘复发和放射性肝病,此项研究证明放疗是一种有效、耐受性良好的辅助治疗方案。相较于TACE,对于局部晚期合并大血管癌栓的HCC患者,放疗可显著延长患者中位OS(17.5个月 vs 8.7个月)^[69]。ASCO-GI报道了NRG/RTOG 1112结果,SBRT联合索拉非尼(SBRT/S)相较于索拉非尼单药可改善晚期HCC患者的OS(12.3个月 vs 15.8个月)和PFS(5.5个月 vs 9.2个月),而不良反应无明显增加^[70]。此外,钇90微球选择性内放疗(⁹⁰Y-selective internal radiation therapy, ⁹⁰Y-SIRT)、托姆刀(TOMO刀)和伽玛刀(gamma knife)等先进放疗手段在HCC中的应用值得进一步探究。

4.5 全身系统治疗

多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)和抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体在HCC治疗中均取得了显著进展,多种联合方案被证实对晚期肝癌有效,将全身系统治疗推到了全新的高度。中国2022年发布了肝癌全身系统治疗专家共识^[71],提出HCC全身治疗的时机和治疗方式的选择是关键;医师决定何时从局部治疗过渡到全身治疗至关重要。最新研究进展有:①2022年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)公布的LEAP-002和SHR-1210-Ⅲ-310(NCT03764293)研究结果引起人们的广泛关注。帕博利珠单抗+仑伐替尼(“可乐”组合)用于晚期一线HCCⅢ期临床试验未达统计学终点,宣告失败^[72];同期卡瑞利珠单抗+阿帕替尼(“双艾”方案)Ⅲ期临床试验结果相较于索拉非尼,“双艾”方案可显著延长不可切除或转移性HCC患者的中位OS(22.1个月 vs 15.2个月),降低了38%的死亡风险^[73]。LEAP-002和SHR-1210-Ⅲ-310是数据绝对值相似的靶免联合方案,两者试验设计、对照组选择、统计方法、入组患者基线

不尽相同;尽管“可乐”组合折戟肝癌,我们要客观看待其结果。②KEYNOTE系列研究:在肝癌系统二线治疗的研究中,帕博利珠单抗免疫治疗单药从KEYNOTE-240的阴性结果走向了KEYNOTE-394的阳性结果;国际多中心、双盲、随机对照的Ⅲ期临床研究^[74]显示,帕博利珠单抗治疗既往经治晚期肝癌患者的中位OS为14.6个月(95% CI: 12.6~18.0个月),使死亡风险降低21%。2022年10月,中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准帕博利珠单抗用于治疗既往接受过相关药物化疗HCC患者。③REACH-2 China:雷莫西尤单抗可以作为高AFP晚期HCC患者(AFP ≥400 ng/mL)索拉非尼治疗失败后的二线治疗方案^[75],2022年10月中国NMPA批准上市。④RATIONALE 301研究为替雷利珠单抗作为一线治疗对比索拉非尼在不可切除肝癌中的全球随机Ⅲ期临床试验;替雷利珠单抗组患者的OS有延长趋势(15.9个月 vs 14.1个月),并且有着更高的ORR(14.3% vs 5.4%)和更长的缓解持续时间(duration of response, DOR)(36.1个月 vs 11.0个月)。⑤HYMALAYA研究^[76]是2022年ASCO胃肠肿瘤研讨会(Gastrointestinal Cancers Symposium of ASCO, ASCO-GI)公布的首个获得OS阳性结果的双免疫联合一线治疗不可切除的HCC的Ⅲ期临床试验。其中STRIDE方案[度伐利尤单抗联合细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)单克隆抗体tremelimumab]组中位OS长于索拉非尼组(16.4个月 vs 13.8个月),ORR提升3倍(20.1% vs 5.1%);HIMALAYA研究作为首个获得OS阳性结果的双免疫联合一线治疗不可切除的HCC的Ⅲ期临床研究,是HCC一线治疗的重要里程碑,STRIDE方案有望成为不适合应用抗血管生成药物患者新的标准治疗选择。⑥KN046(PD-L1/CTLA4双特异性抗体)联合仑伐替尼针对无法切除或转移性HCC患者的开放标签、单臂、多中心、Ⅱ期临床试验^[77]显示出良好的疗效(ORR为51.9%,中位PFS为9.3个月)以及可控的安全性。近年来新型靶向和免疫药物的诞生以及免疫治疗的进展,正在逐渐促使肝癌治疗策略发生变革;更高

效的系统治疗方案为不可切除HCC患者转化治疗提供了更大的可能。

4.6 转化治疗

鉴于绝大多数HCC患者就诊时已是晚期, 往往已失去根治性治疗机会, 多学科协作和联合方案使得部分中晚期肝癌患者成功实现转化, 重获手术机会。2022年中国发布了肝癌转化治疗中国专家共识^[78], 规范转化治疗策略并进一步提出实施过程中存在的问题。近期转化治疗研究进展有: ① 2022年ESMO报道了笔者所在单位“双达方案”的Ⅱ期临床试验^[79]结果, 采用信迪利单抗+贝伐珠单抗治疗BCLC B期HCC患者, ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为23.3%和90.0%, 其中43.3%患者实现手术转化。② 2022年ASCO报道了多中心、开放标签、双臂、随机TALENTop研究^[80-81]结果, 针对有大血管侵犯(门静脉癌栓、肝静脉癌栓和下腔静脉癌栓)且无肝外转移的潜在可切除HCC患者, 术前采用3个周期的“T+A”(阿替利珠单抗+贝伐珠单抗)和1个周期的阿替利珠单抗治疗后, 随机分配(1:1)至手术或非手术组; 安全性结果显示手术组有着更低的并发症发生概率; TALENTop不同于其他研究以OS作为研究终点, 而是以治疗失败时间(time-to-treatment failure, TTF)为主要终点, 这进一步设定了较高的临床意义假设标准, 为提升晚期肝癌临床诊疗实效而努力。③ 2022年ASCO报道了HAIC+信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物(IBE305)的前瞻性、单臂Ⅱ期临床试验^[82]结果, 66.7%的患者客观缓解达到手术条件, 其中接受手术切除的患者全部(100%)达到R0切除。④ ⁹⁰Y-SIRT具有强效缩瘤和增大余肝体积的双重疗效, 晚期肝癌患者可通过⁹⁰Y-SIRT降期后行根治性手术, 实现临床治愈^[83]。这些临床研究数据的公布, 对于调整HCC的治疗策略和药物选择具有重大指导意义。转化治疗方兴未艾, 系统治疗与局部治疗的结合, 将进一步增加肿瘤缩小、降期的机会。步履不息, 求索不止: 转化治疗和外科手术切除的转换时机, 以及新辅助治疗和转化治疗的权衡选择依然是未来值得探究的问题。此外, 目前仍然存在部分患者接受治疗后出现肿瘤未获得缓解或继续进展等问题, 因此继续寻找针对HCC患者的分

类指标和治疗预测标志物至关重要。

4.7 基于肝癌肿瘤新抗原的治疗

过继性细胞治疗, 如嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)和T细胞受体工程化T细胞(T cell receptor-engineered T cell, TCR-T), 在血液系统肿瘤中取得了显著的疗效, 在HCC治疗中的应用也在探索中, 主要靶点有Glypican-3(NCT04506983、NCT05620706和NCT05003895临床试验)、EpCAM(NCT05028933临床试验)、CD133(NCT02541370临床试验)、CD147(NCT03993743临床试验)等肿瘤相关抗原。

肿瘤新抗原是肿瘤细胞因各种肿瘤特异性改变而新形成的抗原, 如基因组突变、RNA剪接失调、翻译后修饰紊乱和整合的病毒开放读码框架等。肿瘤新抗原作为肿瘤特异性靶标, 可用于过继性细胞治疗、肿瘤疫苗和抗体疗法等, 具有高安全性和高特异性等优势, 可以显著引发机体特异性免疫反应。2022年12月, Moderna和默沙东联合宣布肿瘤mRNA疫苗mRNA-4157联合Keytruda治疗黑色素瘤的Ⅱb期临床试验达到主要终点。肿瘤新抗原mRNA疫苗的初步成功, 意味着mRNA疫苗正式登上肿瘤治疗的舞台。新抗原mRNA疫苗用于预防伴血管浸润肝癌患者术后复发研究^[84]结果显示, 在接种所有计划的新抗原疫苗的7例患者中, 其中5例表现出疫苗诱导的T细胞反应, 并且在根治性手术后无复发生存期明显长于其他5例无抗原反应或仅接受初次疫苗接种的患者($P=0.035$)。中国一项基于HCC肿瘤新抗原的DC疫苗和过继性T细胞联合疗法预防肝癌复发的Ⅱ期临床试验(NCT03067493)^[85], 发现联合免疫治疗有响应的患者中有71.4%在2年内未观察到复发, 肿瘤PFS较无响应患者也显著延长。中国自主研发的国产mRNA个性化肿瘤疫苗(SWP1001), 在2022年获得澳大利亚Ⅰ期临床批件后已完成50 μg剂量组爬坡入组工作, 目前该疫苗已同步在国内多家医院开展试验, 结果令人期待。

4.8 肝癌治疗的效果评估

随着肝癌治疗方式的多元化, 对于应答率和不良反应的监测就显得尤为重要, 目前多种治疗方案在晚期HCC患者显示出不同结局, 因此,

迫切需要确定用于患者分层和反应预测的生物标志物来实现精准化、个体化诊疗^[86]。PD-L1是最早用于预测免疫治疗效果的标志物，但在HCC中却并不能用于预测帕博利珠单抗和纳武单抗的疗效^[87]。有学者通过飞行时间流式细胞术(cytometry by time of flight, CyTOF)检测HCC患者外周血免疫特征，构建逻辑AdaBoost-SVM分类器，以此来评估晚期HCC患者的抗PD-1免疫治疗效果^[88]，这为系统治疗提供了早期非侵入性检测手段。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)数据显示，在接受ICI单药治疗的晚期HCC患者，治疗相关不良反应大于2级的出现与更长的OS(16.7个月 vs 11.2个月)和PFS(5.5个月 vs 2.2个月)相关^[89]。中国学者通过ctDNA对特定基因突变进行数字液滴PCR检测，发现ctDNA和突变等位基因发生频率是HCC患者术后复发的独立危险因素^[90]。此外，循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)用于HCC肿瘤异质性和治疗评估也逐渐被人们所重视^[91]。随着测序技术发展，基因组标志物(肿瘤突变负荷^[92]、微卫星不稳定性/错配修复缺陷^[93]、点突变^[94])有望应用于患者疗效预测。基于外周血的新型血清学、液体活检标志物的检测有潜力实现对免疫治疗效果的实时评估和监测，是未来探索的重要方向。

5 总结与展望

2022年肝癌的基础研究和临床试验捷报频传。先进的科学技术和爆炸增长的生物学大数据有助于我们进一步了解肝癌复杂时空多维度构成和演变；诸多重磅研究成果的发布，使得我们似乎更加接近肝癌肿瘤生物学特征的本质。临床诊断治疗方面，肝癌转化治疗发展迅速，多药联合方案和肿瘤新抗原在内的新型治疗方式也在不断推进探索。在国际肿瘤大会上，我们也发出了前所未有的“中国声音”。在规范化的基础上，中国肝癌诊疗不断向着精准化、个体化迈进。未来，肝癌基础研究成果的临床转化，必定会为人们攻克肝癌带来新的曙光。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6.
- [2] MARQUARDT J U, ANDERSEN J B, THORGEIRSSON S S. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(11): 653–667.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [4] PEISELER M, SCHWABE R, HAMPE J, et al. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease—novel insights into cellular communication circuits [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 1136–1160.
- [5] IOANNOU G N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1476–1484.
- [6] CHEN W, WEN L, BAO Y Y, et al. Gut flora disequilibrium promotes the initiation of liver cancer by modulating tryptophan metabolism and up-regulating SREBP2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(52): e2203894119.
- [7] YIP T C, WONG V W, LAI M S, et al. Risk of hepatic decompensation but not hepatocellular carcinoma decreases over time in patients with hepatitis B surface antigen loss [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(3): 524–533.
- [8] JOHNSON P, ZHOU Q, DAO D Y, et al. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(10): 670–681.
- [9] GAO Q, ZENG Q, WANG Z J, et al. Circulating cell-free DNA for cancer early detection [J]. *Innovation (Camb)*, 2022, 3(4): 100259.
- [10] YANG X R, LIU R, ZHOU J, et al. Discovery and clinical validation of cost-effective noninvasive early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) through circulating tumor DNA (ctDNA) methylation signature [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4103.
- [11] CHEN L, ABOU-ALFA G K, ZHENG B, et al. Genome-scale profiling of circulating cell-free DNA signatures for early detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients [J]. *Cell Res*, 2021, 31(5): 589–592.
- [12] FODA Z H, ANNAPRAGADA A V, BOYAPATI K, et al. Detecting liver cancer using cell-free DNA fragmentomes [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(3): 616–631.
- [13] ZHANG X Y, WANG Z, TANG W, et al. Ultrasensitive and affordable assay for early detection of primary liver cancer using plasma cell-free DNA fragmentomics [J]. *Hepatology*, 2022, 76(2): 317–329.
- [14] QU C F, WANG Y T, WANG P, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(13): 6308–6312.
- [15] CAI J B, CHEN L, ZHANG Z, et al. Genome-wide mapping of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA as

- a non-invasive approach for early detection of hepatocellular carcinoma [J] . *Gut*, 2019, 68(12): 2195–2205.
- [16] FUJIWARA N, KUBOTA N, CROUCHET E, et al. Molecular signatures of long-term hepatocellular carcinoma risk in nonalcoholic fatty liver disease [J] . *Sci Transl Med*, 2022, 14(650): eabo4474.
- [17] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment [J] . *Curr Biol*, 2020, 30(16): R921–R925.
- [18] XUE R D, ZHANG Q M, CAO Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity [J] . *Nature*, 2022, 612(7938): 141–147.
- [19] CHEN S L, HUANG C, LIAO G R, et al. Distinct single-cell immune ecosystems distinguish true and de novo HBV-related hepatocellular carcinoma recurrences [J] . *Gut*, 2023: gutjnl-gu2022–328428 [Online ahead of print] .
- [20] LU Y M, YANG A Q, QUAN C, et al. A single-cell atlas of the multicellular ecosystem of primary and metastatic hepatocellular carcinoma [J] . *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4594.
- [21] GUO L, YI X F, CHEN L, et al. Single-cell DNA sequencing reveals punctuated and gradual clonal evolution in hepatocellular carcinoma [J] . *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 238–252.
- [22] BURGESS D J. Spatial transcriptomics coming of age [J] . *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6): 317.
- [23] WU Y C, CHENG Y F, WANG X D, et al. Spatial omics: navigating to the golden era of cancer research [J] . *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e696.
- [24] WU R, GUO W B, QIU X Y, et al. Comprehensive analysis of spatial architecture in primary liver cancer [J] . *Sci Adv*, 2021, 7(51): eabg3750.
- [25] LIU Y, XUN Z Z, MA K, et al. Identification of a tumour immune barrier in the HCC microenvironment that determines the efficacy of immunotherapy [J] . *J Hepatol*, 2023, 78(4): 770–782.
- [26] LI Q, NI Y, ZHANG L R, et al. HIF-1 α -induced expression of m6A reader YTHDF1 drives hypoxia-induced autophagy and malignancy of hepatocellular carcinoma by promoting ATG2A and ATG14 translation [J] . *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 76.
- [27] XU W, ZHAO Z Y, AN Q M, et al. Comprehensive comparison of patient-derived xenograft models in Hepatocellular Carcinoma and metastatic Liver Cancer [J] . *Int J Med Sci*, 2020, 17(18): 3073–3081.
- [28] QUINN J J, JONES M G, OKIMOTO R A, et al. Single-cell lineages reveal the rates, routes, and drivers of metastasis in cancer xenografts [J] . *Science*, 2021, 371(6532): eabc1944.
- [29] ZHOU L, YU K H, WONG T L, et al. Lineage tracing and single-cell analysis reveal proliferative Prom1+ tumour-propagating cells and their dynamic cellular transition during liver cancer progression [J] . *Gut*, 2022, 71(8): 1656–1668.
- [30] YANG D, JONES M G, NARANJO S, et al. Lineage tracing reveals the phylogenetics, plasticity, and paths of tumor evolution [J] . *Cell*, 2022, 185(11): 1905–1923.e25.
- [31] HE L J, PU W J, LIU X X, et al. Proliferation tracing reveals regional hepatocyte generation in liver homeostasis and repair [J] . *Science*, 2021, 371(6532): eabc4346.
- [32] SUN Y F, WU L, ZHONG Y, et al. Single-cell landscape of the ecosystem in early-relapse hepatocellular carcinoma [J] . *Cell*, 2021, 184(2): 404–421.e16.
- [33] AGHAYEV T, MAZITOVA A M, FANG J R, et al. IL27 signaling serves as an immunologic checkpoint for innate cytotoxic cells to promote hepatocellular carcinoma [J] . *Cancer Discov*, 2022, 12(8): 1960–1983.
- [34] WONG A M, DING X F, WONG A M, et al. Unique molecular characteristics of NAFLD-associated liver cancer accentuate β -catenin/TNFRSF19-mediated immune evasion [J] . *J Hepatol*, 2022, 77(2): 410–423.
- [35] WEI C Y, ZHU M X, ZHANG P F, et al. PKC α /ZFP64/CSF1 axis resets the tumor microenvironment and fuels anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma [J] . *J Hepatol*, 2022, 77(1): 163–176.
- [36] LIU Q X, LI J X, ZHANG W J, et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation [J] . *Cell*, 2021, 184(22): 5559–5576.e19.
- [37] HU B, YU M C, MA X L, et al. IFN α potentiates anti-PD-1 efficacy by remodeling glucose metabolism in the hepatocellular carcinoma microenvironment [J] . *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1718–1741.
- [38] NING Z, GUO X, LIU X L, et al. USP22 regulates lipidome accumulation by stabilizing PPAR γ in hepatocellular carcinoma [J] . *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2187.
- [39] BERARDI D E, BOCK-HUGHES A, TERRY A R, et al. Lipid droplet turnover at the lysosome inhibits growth of hepatocellular carcinoma in a BNIP3-dependent manner [J] . *Sci Adv*, 2022, 8(41): eabo2510.
- [40] SUN R Q, ZHANG Z Y, BAO R X, et al. Loss of SIRT5 promotes bile acid-induced immunosuppressive microenvironment and hepatocarcinogenesis [J] . *J Hepatol*, 2022, 77(2): 453–466.
- [41] LIU F Z, TIAN T, ZHANG Z, et al. Long non-coding RNA SNHG6 couples cholesterol sensing with mTORC1 activation in hepatocellular carcinoma [J] . *Nat Metab*, 2022, 4(8): 1022–1040.
- [42] XU J J, JI L, RUAN Y L, et al. UBQLN1 mediates sorafenib resistance through regulating mitochondrial biogenesis and ROS homeostasis by targeting PGC1 β in hepatocellular carcinoma [J] . *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 190.
- [43] GAO C, WANG S W, LU J C, et al. KSR2-14-3-3 ζ complex serves as a biomarker and potential therapeutic target in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma [J] . *Biomark Res*, 2022, 10(1): 25.
- [44] JIN H J, SHI Y P, LV Y Y, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib [J] . *Nature*, 2021, 595(7869): 730–734.
- [45] HU B Y, ZOU T T, QIN W, et al. Inhibition of EGFR overcomes acquired lenvatinib resistance driven by STAT3-ABC1 signaling in hepatocellular carcinoma [J] . *Cancer Res*, 2022,

- 82(20): 3845–3857.
- [46] PAN J M, ZHANG M, DONG L Q, et al. Genome-Scale CRISPR screen identifies LAPTM5 driving lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma [J] . *Autophagy*, 2023, 19(4): 1184–1198.
- [47] MOK E H K, LEUNG C O N, ZHOU L, et al. Caspase-3-induced activation of SREBP2 drives drug resistance via promotion of cholesterol biosynthesis in hepatocellular carcinoma [J] . *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3102–3115.
- [48] CALDERARO J, SERAPHIN T P, LUEDDE T, et al. Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma [J] . *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1348–1361.
- [49] LIU B E, ZENG Q Y, HUANG J B, et al. IVIM using convolutional neural networks predicts microvascular invasion in HCC [J] . *Eur Radiol*, 2022, 32(10): 7185–7195.
- [50] GAO R T, ZHAO S, AISHANJIANG K, et al. Deep learning for differential diagnosis of malignant hepatic tumors based on multi-phase contrast-enhanced CT and clinical data [J] . *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 154.
- [51] SHI J Y, WANG X D, DING G Y, et al. Exploring prognostic indicators in the pathological images of hepatocellular carcinoma based on deep learning [J] . *Gut*, 2021, 70(5): 951–961.
- [52] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update [J] . *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681–693.
- [53] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J] . *中华肝脏病杂志*, 2022(4): 367–388.
Medical Administration Bureau of the National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2022 edition) [J] . *Chin J Hepatol*, 2022(4): 367–388.
- [54] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma [J] . *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345–1362.
- [55] DI BENEDETTO F, MAGISTRI P, DI SANDRO S, et al. Safety and efficacy of robotic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma [J] . *JAMA Surg*, 2023, 158(1): 46–54.
- [56] ZHU P, LIAO W, ZHANG W G, et al. A prospective study using propensity score matching to compare long-term survival outcomes after robotic-assisted, laparoscopic, or open liver resection for patients with BCLC stage 0–a hepatocellular carcinoma [J] . *Ann Surg*, 2023, 277(1): e103–e111.
- [57] 陈昭硕, 林科灿, 刘景丰. 三维可视化技术在原发性肝癌外科手术中的应用 [J] . *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(3): 505–509.
CHEN Z S, LIN K C, LIU J F. Application of three-dimensional visualization in surgical operation for primary liver cancer [J] . *J Clin Hepatol*, 2022, 38(3): 505–509.
- [58] TABRIZIAN P, HOLZNER M L, MEHTA N, et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma [J] . *JAMA Surg*, 2022, 157(9): 779–788.
- [59] FAMULARO S, DONADON M, CIPRIANI F, et al. Hepatectomy versus sorafenib in advanced nonmetastatic hepatocellular carcinoma: a real-life multicentric weighted comparison [J] . *Ann Surg*, 2022, 275(4): 743–752.
- [60] PENG Z W, FAN W Z, ZHU B W, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH) [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117–127.
- [61] LI Q J, HE M K, CHEN H W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150–160.
- [62] WANG Z, LIU M, ZHANG D Z, et al. Microwave ablation versus laparoscopic resection as first-line therapy for solitary 3–5-cm HCC [J] . *Hepatology*, 2022, 76(1): 66–77.
- [63] LIU K W, ZHENG H, SUI X Z, et al. Microwave ablation versus surgical resection for subcapsular hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched study of long-term therapeutic outcomes [J] . *Eur Radiol*, 2023, 33(3): 1938–1948.
- [64] YU J, CHENG Z G, HAN Z Y, et al. Period-dependent survival benefit of percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a 12-year real-world, multicentric experience [J] . *Liver Cancer*, 2022, 11(4): 341–353.
- [65] LEE S, KANG T W, SONG K D, et al. Effect of microvascular invasion risk on early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery and radiofrequency ablation [J] . *Ann Surg*, 2021, 273(3): 564–571.
- [66] XIA Y, LI J, LIU G H, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 255–263.
- [67] CHEN S L, ZENG X Z, SU T H, et al. Combinatory local ablation and immunotherapies for hepatocellular carcinoma: rationale, efficacy, and perspective [J] . *Front Immunol*, 2022, 13: 1033000.
- [68] CHEN B, WU J X, CHENG S H, et al. Phase 2 study of adjuvant radiotherapy following narrow-margin hepatectomy in patients with HCC [J] . *Hepatology*, 2021, 74(5): 2595–2604.
- [69] SU K, GU T, XU K, et al. Gamma knife radiosurgery versus transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score matching study [J] . *Hepatol Int*, 2022, 16(4): 858–867.
- [70] DAWSON L A, WINTER K, KNOX J, et al. NRG/RTOG 1112: randomized phase III study of sorafenib vs stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC) (NCT01730937) [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Physics*, 2022, 114(5): 1057.
- [71] SUN Y K, ZHANG W, BI X Y, et al. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Chinese consensus-based interdisciplinary expert statements [J] . *Liver Cancer*, 2022, 11(3): 192–208.

- [72] FINN R S. LBA34—primary results from the phase III LEAP-002 study: lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [C] . ESMO Congress, 2022: S808–S869.
- [73] QIN S, CHAN L S, GU S, et al. LBA35 Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a randomized, phase III trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S1401–S1402.
- [74] QIN S K, CHEN Z D, FANG W J, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, double-blind, phase III trial [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1434–1443.
- [75] SHAO G L, BAI Y X, YUAN X L, et al. Ramucirumab as second-line treatment in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib (REACH-2 China): a randomised, multicentre, double-blind study [J] . *EClinicalMedicine*, 2022, 54: 101679.
- [76] KUDO M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J] . *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(4): 592–596.
- [77] XING B, DA X, ZHANG Y, et al. A phase II study combining KN046 (an anti-PD-L1/CTLA-4 bispecific antibody) and lenvatinib in the treatment for advanced unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC): updated efficacy and safety results [J] . *JCO*, 2022, 40(16_suppl): 4115.
- [78] SUN H C, ZHOU J, WANG Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J] . *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(2): 227–252.
- [79] SUN H, ZHU X, GAO Q, et al. Sintilimab combined with bevacizumab biosimilar as a conversion therapy in potentially resectable intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S867–S868.
- [80] SUN H C, SHEN F, LIU L X, et al. TALENTop: a multicenter, randomized study evaluating the efficacy and safety of hepatic resection for selected hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion after initial atezolizumab plus bevacizumab treatment [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): TPS4175.
- [81] SUN H, SHEN F, BAI X, et al. Safety of liver resection following atezolizumab plus bevacizumab treatment in hepatocellular carcinoma (HCC) patients with macrovascular invasion: a pre-specified analysis of the TALENTop study [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(1_suppl): 1470.
- [82] LIU D. Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) combined with sintilimab and bevacizumab biosimilar (IBI305) for initial unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective, single-arm phase II trial [C] . 2022 ASCO Annual Meeting I. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2022.
- [83] FENG X B, ZHANG L, NIU H M, et al. Selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres followed by anatomical hepatectomy: a potential curative strategy in advanced hepatocellular carcinoma [J] . *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023 [Online ahead of print] .
- [84] CAI Z X, SU X P, QIU L M, et al. Personalized neoantigen vaccine prevents postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients with vascular invasion [J] . *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 164.
- [85] PENG S, CHEN S L, HU W, et al. Combination neoantigen-based dendritic cell vaccination and adoptive T-cell transfer induces antitumor responses against recurrence of hepatocellular carcinoma [J] . *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(6): 728–744.
- [86] LLOVET J M, MONTAL R, SIA D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599–616.
- [87] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940–952.
- [88] SHI J W, LIU J W, TU X X, et al. Single-cell immune signature for detecting early-stage HCC and early assessing anti-PD-1 immunotherapy efficacy [J] . *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003133.
- [89] PINATO D J, MARRON T U, MISHRA-KALYANI P S, et al. Treatment-related toxicity and improved outcome from immunotherapy in hepatocellular cancer: evidence from an FDA pooled analysis of landmark clinical trials with validation from routine practice [J] . *Eur J Cancer*, 2021, 157: 140–152.
- [90] WANG J, HUANG A, WANG Y P, et al. Circulating tumor DNA correlates with microvascular invasion and predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma [J] . *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 237.
- [91] SUN Y F, WU L, LIU S P, et al. Dissecting spatial heterogeneity and the immune-evasion mechanism of CTCs by single-cell RNA-seq in hepatocellular carcinoma [J] . *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4091.
- [92] RICCIUTI B, WANG X N, ALESSI J V, et al. Association of high tumor mutation burden in non-small cell lung cancers with increased immune infiltration and improved clinical outcomes of PD-L1 blockade across PD-L1 expression levels [J] . *JAMA Oncol*, 2022, 8(8): 1160–1168.
- [93] LIN Z F, QIN L X, CHEN J H. Biomarkers for response to immunotherapy in hepatobiliary malignancies [J] . *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(5): 413–419.
- [94] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [J] . *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1535–1546.

(收稿日期: 2023-02-15 修回日期: 2023-03-29)