



中国临床肿瘤学会 (CSCO)

原发性肝癌诊疗指南 2020

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)

HEPATOCELLULAR CARCINOMA

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 赫 捷 李 进

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

程 颖	樊 嘉	郭 军	江泽飞
梁 军	马 军	秦叔逵	王 洁
吴一龙	徐瑞华	于金明	

中国临床肿瘤学会（CSCO）
原发性肝癌诊疗指南

2020

组 长

秦叔逵* 樊 嘉*

副组长

沈 锋* 陈敏山* 程 颖 罗荣城 滕皋军
白玉贤 梁后杰 梁 军 刘秀峰*

秘书组

方维佳* 王楠娅* 赵 明* 罗林华

专家组成员（以姓氏汉语拼音为序）（* 主要执笔人）

白玉贤 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内二科
毕 锋 四川大学华西医院腹部肿瘤科
陈 誉* 福建省肿瘤医院肿瘤内科
陈敏山* 中山大学附属肿瘤医院肝胆科

陈振东	安徽医科大学第二附属医院肿瘤内科
程颖	吉林省肿瘤医院肿瘤内科
樊嘉*	复旦大学附属中山医院肝癌研究所
方维佳*	浙江大学医学院附属第一医院肿瘤内科
龚新雷*	中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
顾康生	安徽医科大学第一附属医院肿瘤科
胡晓桦	广西医科大学附属肿瘤医院化疗一科
华海清*	中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
莱卫东	中国科学技术大学附属第一医院肝胆外科
李进	同济大学附属东方医院肿瘤医学部
梁军	北京大学国际医院肿瘤中心
梁后杰	中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院（重庆西南医院）肿瘤科
林尤恩	揭阳市人民医院肿瘤中心
刘琳	东南大学附属中大医院肿瘤科

- 刘基巍 大连医科大学附属第一医院肿瘤科
- 刘天舒 复旦大学附属中山医院肿瘤内科
- 刘文超 中国人民解放军空军军医大学西京医院肿瘤内科
- 刘秀峰* 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
- 楼芳 浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤中心
- 吕静* 青岛大学附属医院肿瘤内科
- 罗林华 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
- 罗荣城 南方医科大学中西医结合医院肿瘤科
- 孟志强* 复旦大学附属肿瘤医院微创治疗中心
- 潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科
- 潘跃银 中国科学技术大学附属第一医院肿瘤中心
- 秦叔逵* 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
- 任正刚* 复旦大学附属中山医院肝肿瘤内科
- 沈锋* 中国人民解放军海军军医大学第三附属医院（东方肝胆外科医院）肝胆外科

隋 红 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科
孙 婧* 南京医科大学第一附属医院肿瘤内科
孙惠川 复旦大学附属中山医院肝癌研究所
孙向东 中国人民解放军东部战区总医院放疗科
孙新臣 南京医科大学第一附属医院放疗科
唐庆贺* 同济大学附属东方医院肝胆外科
陶 敏* 苏州大学附属第一医院肿瘤科
滕皋军 东南大学附属中大医院介入与血管外科
汪进良* 中国人民解放军总医院第一医学中心肿瘤内科
王 锋* 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
王 轩* 中国人民解放军东部战区总医院肿瘤外科
王宝成 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院肿瘤研究所
王理伟 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科
王楠娅* 吉林大学白求恩第一医院肿瘤中心

魏红梅 青岛市肿瘤医院综合治疗科
吴 穷* 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科
吴志峰* 复旦大学附属中山医院放疗科
徐爱兵 南通市肿瘤医院肿瘤内科
薛 军* 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心
杨 田* 中国人民解放军海军军医大学第三附属医院（东方肝胆外科医院）肝胆外科
杨 燕* 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科
杨柳青 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
曾昭冲* 复旦大学附属中山医院放疗科
张贺龙 中国人民解放军空军军医大学唐都医院肿瘤科
赵 达 兰州大学第一医院肿瘤科
赵 明* 中山大学附属肿瘤医院介入科
赵海涛 北京协和医院肝胆外科
周 俭* 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

前言

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合发展中国家或地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔，地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见，需根据循证医学证据和专家共识度形成证据级别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据级别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据等级不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

CSCO 诊疗指南证据类别 / 1
CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2
CSCO 原发性肝癌诊疗指南（2020）更新要点 / 3
1 HCC 的筛查和诊断 / 13
1.1 HCC 的筛查 / 14
1.2 HCC 的病理诊断 / 19
1.3 HCC 的临床诊断 / 24
2 HCC 的分期 / 27
3 HCC 的 MDT 模式 / 31
4 HCC 的局部治疗 / 35
4.1 肝切除术 / 36
4.2 肝切除术后辅助治疗策略 / 46
4.3 肝移植术 / 51
4.4 局部消融治疗 / 54
4.5 肝动脉介入治疗 / 59
4.6 放射治疗 / 71
4.7 放射性核素免疫治疗 / 82

5 全身治疗 / 87

5.1 晚期 HCC 一线治疗策略选择 / 88

5.2 晚期 HCC 二线治疗策略选择 / 89

5.3 HCC 的抗病毒策略选择 / 113

5.4 HCC 的保肝利胆治疗策略选择 / 113

6 随访和预后 / 121

7 附录 / 127

7.1 HCC 的巴塞罗那 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 分期 / 128

7.2 肝功能 Child-Pugh 分级 / 130

7.3 ECOG PS 评分标准 / 131

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大 (支持意见 $<60\%$)

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下，CSCO 指南将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。具体来说，CSCO 指南 I 级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；I 级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下，CSCO 指南将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐。具体来说，CSCO 指南 II 级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和 3 类证据 对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐 / 反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

CSCO 原发性肝癌诊疗指南（2020）更新要点

1 HCC 的筛查和诊断

1.1 HCC 的筛查

注释^a：更新原发性肝癌流行病学资料

2 HCC 的分期

前言：“6 大因素”替换为“6 个因素”

注释：删除“影响肝癌患者预后的因素较多，包括肿瘤因素、患者一般情况及肝功能情况等。据此，国内、外有多种分期方案，包括巴塞罗那分期（BCLC）、TNM 分期、日本肝病学会（JSH）分期以及亚太肝脏研究协会（APASL）分期等。本指南依据我国…”，更改为“国外有多种分期方案，包括巴塞罗那分期（BCLC）、TNM 分期、日本肝病学会（JSH）分期及亚太肝脏研究协会（APASL）分期等。本指南主要根据患者的肿瘤因素、肝功能情况及体力状况，结合中国…”

3 HCC 的 MDT 模式

MDT 学科构成：Ⅱ级专家推荐增加“中医科”和“中西医结合科”

MDT 讨论内容：Ⅰ级专家推荐增加“早期肝癌或小肝癌（ $\leq 5\text{cm}$ ）不宜手术切除或 RFA 者”和“拟行肝移植的 HCC”。Ⅱ级专家推荐增加“HCC 免疫治疗后出现严重免疫相关不良反应的处理”，删除“直径 $\leq 5\text{cm}$ 拟行局部治疗”。

4 HCC 的局部治疗

4.1 肝切除术

Ⅱ b~Ⅲ期，Ⅲ级专家推荐增加“某些情况下可以考虑进行术前新辅助治疗（诱导治疗），致肿瘤缩小降期后再行切除术”

注释^a：（1）增加“完整切除肿瘤，切缘无残留肿瘤”

注释^c：增加

注释^d：“肝癌根治术后判断标准”增加（3）（4）

注释^e：“Ⅲ a/Ⅲ b 可能切除情况”增加（3）

注释^g：删除“对于可切除肝癌，术前 TACE 并不能改善患者生存”，更改为“对于巨大肝癌（ $\geq 10\text{cm}$ ），术前 TACE 可改善预后”

注释^h：增加

注释ⁱ：增加

4.2 肝切除术后辅助治疗策略

介入治疗：Ⅰ级专家推荐中“2A 类证据”替换为“2 类证据”

免疫治疗：Ⅱ级专家推荐删除“胸腺肽 $\alpha 1$ （2B 类）”，替换为“CIK 细胞（2A 类证据）”。Ⅲ级专家推荐增加“胸腺肽 $\alpha 1$ （3 类证据）”

化疗和靶向治疗：“索拉非尼（3 类证据）”替换为“索拉非尼（2B 类证据）”

注释^a：删除原注释 a，替换

注释^c：删除“由于我国的肝癌患者多数存在明确的 HBV 或者少数有 HCV 感染背景，术后复发也与病毒的持续感染有关，而 α -干扰素对 HBV 和 HCV 以及肿瘤细胞均具有抑制作用，因此，在肝癌抗复发治疗中可能具有一定的意义”。删除“对于 pTNM III / IV A 期患者，但尚需大规模的随机对照、多中心的临床试验证实，并且针对不同分期的患者进行分层研究”，替换为“伴有高危复发因素患者”

注释^d：删除，替换

注释^e：增加

注释^f：删除“HCC 切除术后服用槐耳颗粒，可使复发风险降低 26%”，替换为“对于 BCLC 分期 A 期和 B 期的肝癌患者，在根治性切除术后服用现代中药制剂槐耳颗粒，可使无复发生存期（RFS）明显延长，肝外复发率也明显降低”

4.3 肝移植术

等待供肝期间的桥接治疗：II 级专家推荐增加了“SBRT”

注释^c：增加“一项回顾性 ITT 人群分析，比较了包括 SBRT、TACE、射频消融三种治疗手段作为肝移植前的桥接治疗的安全性和有效性^[6]，结果显示 SBRT 与 TACE 和射频消融相比，其安全性和有效性相似”

4.4 局部消融治疗

I 期：II 级专家推荐删除“2~3 个癌灶位于不同区域、或者位居肝脏深部或中央型 ≤ 5 cm 的肝癌（2A 类证据）”

注释^b：删除，替换

注释^f：增加

4.5 肝动脉介入治疗

临床分期Ⅱ期：“Ⅱ级推荐”增加“TACE+ 索拉非尼（2A类证据）”

临床分期Ⅲ期～Ⅲb：“Ⅱ级推荐”增加“HAIC+ 系统治疗（2A类证据）”

临床分期Ⅲ期：“Ⅲ级推荐”增加“对于部分肝外转移的肝癌患者，可以酌情使用 HAIC 治疗（2B类证据）”

注释^a：“肝动脉介入治疗主要包括…”增加“肝动脉栓塞（TAE）”

注释^b：（1）增加“必要时行膈动脉、肋间动脉、右肾动脉及右侧胸廓内动脉造影，寻找侧支肿瘤动脉”

注释^c：增加“TACE 预后的术前预测模型：“six-and-twelve”模型：即肿瘤大小+数量之和 ≤ 6 ， >6 且 ≤ 12 ， >12 ，该模型对接受 TACE 治疗的肝癌患者进行个体化预后评估和危险分层，可为 TACE 术前提供术后预期生存的参考值，协助选择不同的治疗方式^[28]”

注释^g：（4）④增加“对于肝癌伴门静脉癌栓患者采用 HAIC 联合索拉非尼的疗效明显优于单用索拉非尼治疗^[42]。TACTICS 研究表明，TACE 联合索拉非尼对比单纯的 TACE，联合组的 PFS 有明显改善^[40]”

4.6 放射治疗

小肝癌不宜手术或不愿手术者：Ⅱ级专家推荐删除“立体定向放疗（SBRT）与射频消融疗效

类似”，替换为“SBRT 的生存获益与手术切除或消融治疗相类似”

联合 TACE 治疗：删除Ⅲ级专家推荐“放射治疗后肿瘤缩小，部分患者可获得手术机会，延长生存（3 类证据）”

增加适应证：“降期后手术或可切除的伴门脉癌栓 HCC 术前新辅助”；Ⅱ级专家推荐：“放疗后肿瘤缩小或降期，或作为新辅助放疗，部分患者可能因此获得手术机会；延长生存^[8-10]（1B 类证据）”

注释^c：（2）增加“新辅助放疗门静脉癌栓的剂量可为 3Gy×6 次”

注释^d：增加“免疫检查点抑制剂联合 SBRT 治疗 HCC，已有研究结果提示两者可能起相互协同增效的作用^[29]；但是需要进行前瞻性临床研究验证，且联合治疗的具体方式、并发症（RILD 与免疫性肝炎及其相互作用）等，也需进一步深入研究。因此，目前 SBRT 联合免疫检查点抑制剂的治疗方式仅限于临床研究”

注释^e：增加“尚需进一步开展规范化的临床研究，积累高级别的循证医学证据和更多的资料”

5 全身治疗

5.1 晚期 HCC 一线治疗策略选择

肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级（≤7 分）：Ⅰ级专家推荐增加“多纳非尼（1A 类证据）”和“阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗（1A 类证据）”，Ⅲ级专家推荐增加“仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗（2B 类证据）”，“奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗（2B 类证据）”和“阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗（2B 类证据）”



5.2 晚期 HCC 二线治疗策略选择

肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分): I 级专家推荐删除“PD-1 单抗 (包括纳武单抗、派姆单抗等) (2A 类证据)”, 替换为“PD-1 单抗 (纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗等) (2A 类证据)”和“阿帕替尼 (1A 类证据)”。II 级专家推荐删除“卡博替尼 (1B 类证据)”, 替换为“卡博替尼 (1A 类证据)”; 增加“既往使用过索拉非尼者可考虑卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 (2A 类证据)”和“既往使用过奥沙利铂为主的方案者可考虑卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (2B 类证据)”。III 级专家推荐增加“纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (2A 类证据)”

注释^a: 增加 SHARP 研究和 Oriental 研究具体数据

注释^c: 删除“目前仑伐替尼一线治疗晚期 HCC 适应证已获得日本 PDMA 批准, 在中国已列入 CNDA 优先审批”, 替换为“2018 年欧洲 EMEA、美国 FDA 和中国 NMPA 已相继批准了仑伐替尼一线治疗不可切除 HCC 的适应证”

注释^d: 增加

注释^e: 增加

注释^f: 增加

注释^j: 删除“因此, 欧美和我国药监局已批准瑞戈非尼二线治疗晚期 HCC 的适应证”, 替换为“因此瑞戈非尼作为晚期 HCC 患者的二线治疗, 依然能带来明显的生存获益, 可以作为晚期 HCC 患者二线治疗的重要选择。因此, 2017 年 4 月及同年 12 月, 瑞戈非尼分别被 FDA 和 NMPA 批准用于索拉非尼治疗失败的晚期 HCC 二线治疗”

注释^k：增加“CheckMate-459 研究结果”

注释^l：增加“KEYNOTE-240 研究及其亚组分析结果”

注释^m：增加

注释ⁿ：增加

注释^o：删除“2018 年 5 月”，替换为“2019 年 1 月 14 日”

注释^p：增加“2019 年 5 月，FDA 批准雷莫芦单抗用于二线治疗 AFP 水平高（>400ng/ml）的晚期 HCC”

注释^q：增加

注释^r：增加

注释^s：增加

注释^t：增加

晚期 HCC 系统治疗常用方案：增加“多纳非尼 200mg，口服，2 次 /d，连续服用”。增加“阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗：阿替利珠单抗，1 200mg，静脉滴注；贝伐珠单抗，15mg/kg，静脉滴注；Q3W”。增加“纳武利尤单抗联合伊匹木单抗：纳武利尤单抗，1mg/kg，静脉滴注；伊匹木单抗 3mg/kg，静脉滴注；均为 Q3W。4 次后纳武利尤单抗 240mg，静脉滴注，Q2W”。增加“帕博利珠单抗 200mg，静脉滴注，Q3W”。增加“卡瑞利珠单抗 3mg/kg，静脉滴注，Q2W；或者 3mg/kg，静脉滴注，Q3W”。增加“卡博替尼，60mg，口服，1 次 /d”。增加“雷莫芦单抗，8mg/kg，静脉滴注，Q2W；二线用于 AFP 水平高（>400ng/ml）的晚期 HCC”

5.3 HCC 的抗病毒策略选择

HBV 相关 HCC: I 级专家推荐删除“恩替卡韦、替诺福韦酯(1A 类证据)”, 替换为“恩替卡韦(1A 类); 富马酸替诺福韦酯(1A 类证据); 丙酚替诺福韦(1A 类证据)”。删除 II 级专家推荐“替比夫定(1B 类证据)”。删除 III 级专家推荐“阿德福韦酯、拉米夫定(1B 类证据)”

HCV 相关 HCC: I 级专家推荐增加“直接抗病毒药物(DAAs)(1A 类证据)”。删除 II 级专家推荐“直接抗病毒药物(DAAs)(2A 类证据)”。

注释^a: 增加“病毒性肝炎是我国肝癌的主要病因, 主要是 HBV 感染的乙型肝炎, 少数为 HCV 感染引起的丙型肝炎^[1, 2]。对于具有 HBV/HCV 背景的 HCC 患者, 应特别注意检查和监测病毒载量(HBV-DNA 和 HCV-RNA)以及肝炎活动。已知抗肿瘤治疗(包括肝动脉介入治疗、分子靶向治疗、系统化疗和放疗等), 均有激活肝炎病毒的潜在可能; 而病毒复制活跃和肝炎活动, 往往进一步损害患者的肝功能, 明显地影响抗肿瘤治疗的实施和效果。”

注释^b: 删除, 替换

注释^c: 删除“HBV-DNA>1 000copies/ml”, 替换为“HBV-DNA>1 000copies/ml 或者 2 000IU/ml”

6 随访和预后

内容: 增加“根治性放疗后”

I 级专家推荐: 删除“血清 AFP”, 替换为“血清 AFP 等肿瘤标志物^[1,8]”。删除“病毒血清学定量”, 替换为“病毒载量(HBV-DNA 和 HCV-RNA)”。增加“肝炎病毒携带者需定期访视肝脏专科医生以制订抗病毒方案”

Ⅲ级专家推荐：增加“具有某些特定基因表达异常的患者，可以考虑适当增加检查频率^[5-7]”

注释^b：增加“推荐行多期腹部 / 盆腔 MRI 和多期 CT 来评估肝脏状态，其敏感性超过超声检查^[2]”

注释^d：增加

注释^e：增加

7 附录

7.1 HCC 的巴塞罗那（Barcelona clinic liver cancer, BCLC）分期

原有分期、注释和参考文献，已经更新、替换。

1 HCC 的筛查和诊断

1.1 HCC 的筛查^{a, g}

临床评估	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
高危人群 ^b 的筛查	血清 AFP 等肿瘤标志物 ^c 和肝脏超声检查，建议至少每隔 6 个月检查一次	超声检查 ^d 可疑者，必须进行动态增强 CT 和 / 或 MRI 扫描	
超声检查或者血清 AFP 阳性患者	腹部动态增强多期 CT 和 / 或 MRI 扫描 ^e	必要时进行肝动脉血管造影 (DSA) ^f	

【注释】

- a. 原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 简称肝癌，是全世界范围内常见的消化系统恶性肿瘤。根据 GLOBOCAN 2018 公布的新数据，全球肝癌的年新发病例数达到 84.1 万人，居于恶性肿瘤第 6 位，死亡 78.2 万人，居于恶性肿瘤的第 2 位^[1]。原发性肝癌在我国尤其高发，是第 4 位的常见恶性肿瘤和第 2 位的肿瘤致死病因。我国人口仅占全球的 18.4%，可是肝癌年新发病例达到 46.6 万人，死亡 42.2 万人，分别达到全球的 55.4% 和 53.9%。总体上讲，肝癌的预后很差，发病率与死亡率之比达到 1 : 0.9；在北美国家和地区 5 年生存率 15%~19%，而在我

国仅为 12.1%；肝癌严重地威胁我国人民的生命和健康^[2-5]。原发性肝癌的病理类型主要是肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC），占 85%~90%；还有少数为肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC）和 HCC-ICC 混合型等，三者 in 发病机制、生物学行为、分子特征、临床表现、病理组织学形态、治疗方法以及预后等方面差异较大。本指南所讲的“肝癌”特指 HCC。

- b. 在我国，HCC 的高危人群主要有乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）和 / 或丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染、长期酗酒（酒精性肝病）、非酒精脂肪性肝炎、食用黄曲霉毒素污染的食物、血吸虫病等多种原因引起的肝硬化以及有肝癌家族史的人群。同时，年龄 40 岁以上的男性风险较大^[6]。近年的研究提示糖尿病、肥胖、吸烟和药物性肝损等也是 HCC 的危险因素，值得关注^[7]。因此，对于男性 35 岁以上、女性 45 岁以上的肝癌高危人群，应定期进行筛查。预防建议：①接种乙肝疫苗；②慢性病毒性肝炎患者应该尽早接受规范化的抗病毒治疗，以控制肝炎病毒的复制；③戒酒或减少饮酒；④清淡饮食，减少油腻食物摄入；⑤避免摄入发霉食物。
- c. 血清甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）阳性是指 $AFP \geq 400\text{ng/ml}$ ，且排除慢性或活动性肝炎、肝硬化、睾丸或卵巢胚胎源性肿瘤以及妊娠等，高度怀疑肝癌。对于 AFP 低度升高者，也应进行动态观察，并与肝功能变化对比分析。约 30% 的肝癌患者 AFP 水平正常，应检测甲胎蛋白异质体，还可联合 $\alpha\text{-L}$ -岩藻苷酶、异常凝血酶原和微小核糖核酸等^[8]。
- d. 超声影像检查是简便、实时、无创、敏感的方法，可以显示肝脏占位的部位、大小和形

态，协助诊断和鉴别诊断。其中，超声造影技术（ultrasonic contrast）或者 contrast-enhanced ultrasound, CEUS）是利用超声造影剂使后散射回声增强，明显提高超声诊断的分辨率、敏感性和特异性的技术，在肝脏肿瘤的检出和定性诊断中具有重要价值^[9]。

- e. 多期动态增强 CT 扫描和 / 或动态对比增强 MRI 扫描，显示肝脏占位在动脉期快速不均质血管强化（arterial hypervascularity），而静脉期或延迟期快速洗脱（venous or delayed phase washout）。参见 1.2 HCC 的病理诊断中的注释 a^[10-13]。
- f. 数字减影血管造影（digital subtraction angiography, DSA）是利用介入手段将导管插入相应的肝血管内进行血管造影的 X 线诊断方法；主要有选择性腹腔动脉、肝动脉造影和门脉造影，不仅可做准确的定位诊断，且有鉴别诊断价值，为诊断和指导手术或介入治疗的重要手段。参见 4.5 肝动脉介入治疗 b（1）注释^[14, 15]。
- g. 肝癌高危人群应接受每 6 个月一次的腹部 B 超检测，检测发现的肝脏结节应通过影像学或肝活检进一步诊断、随访^[16]。

参考文献

-
- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 2019, 144 (8) : 1941-1953.

- [2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2019, 28, 394145-1158.
- [3] ALLEMANI C, WEIR HK, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*, 2015, 385: 977-1010.
- [4] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 87-108.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-132.
- [6] ZHANG BH, YANG BH, TANG ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130: 417-422.
- [7] GALLE PR, FORNER A, LLOVET JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2018, 69 (1) : 182-236.
- [8] 欧美同学会医师协会肝胆分会, 中国研究性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. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26 (2) : 81-89.
- [9] 吴孟超, 沈锋. 肝癌. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 58-61.
- [10] ZENG MS, YE HY, GUO L, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal

- liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12: 607-616.
- [11] LEE YJ, LEE JM, LEE JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multi detector CT and R imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 2015, 275: 97-109.
- [12] ICHIKAWA T, SAITO K, YOSHIOKA N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol*, 2010, 45: 133-141.
- [13] 丁莺, 陈财忠, 饶圣祥, 等. Gd+-EOB-DTPA 与 Gd+-DTPA 增强磁共振检查肝细胞癌的对照研究. *中华通外科杂志*, 2013, 28: 682-685.
- [14] CHEN BB, MURAKAMI T, SHIH TT, et al. Novel imaging diagnosis for hepatocellular carcinoma: consensus from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014). *Liver Cancer*, 2015, 4: 215-227.
- [15] MERKLE EM, ZECH CJ, BARTOLOZZI C, et al. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol*, 2016, 26: 674-682.
- [16] 李晓鹤, 魏来. 国内外肝细胞癌诊疗指南的比较. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27 (3): 236-240.

1.2 HCC 的病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
肝穿刺活检 ^a	空芯针活检	细针穿刺	
病理学诊断标准	病理组织学和 / 或细胞学检查	结合 HBV/HCV 感染史、肿瘤标志物以及影像学检查等	
病理学诊断规范	由标本处理 ^b 、标本取材 ^c 、病理检查和病理报告 ^{d, e, f} 等部分组成	分子病理学检查（克隆起源、药物靶点检测、生物学行为评估以及预后判断等相关的指标）	
免疫组化指标 ^g	常用的肝细胞性标志物有 Hep Par-1、GPC-3、CD10、Arg-1 和 GS 等	常用的鉴别胆管细胞标志物有 CK7、CK19 和 MUC-1 等	

【注释】

- a. 典型 HCC 的影像学特征^[1]：在 MRI 或 CT 增强扫描动脉期（主要在动脉晚期），肝占位呈不均匀明显强化，偶可呈均匀明显强化，尤其是 $\leq 5.0\text{cm}$ 的肝占位，门脉期和 / 或实质平衡期扫描肿瘤强化明显减弱或降低，这种“快进快出”的增强方式是 HCC 诊断的特点。对于缺乏典型的影像学特征的肝内占位性病变，肝穿刺活检可获得病理诊断，对于 HCC 的确诊、指导治疗以及预后判断非常重要。一般采用 18G 或 16G 肝穿刺空芯针活检（core needle biopsy）。细针穿刺（fine needle biopsy）虽然也可获得病理细胞学诊断，但是存在一定的假阴性率，而阴性结果不能完全排除 HCC，且不能进行分子病理学检查。
- b. 标本处理要点：①手术医师应在病理检查申请单上明确标注送检标本的部位、种类和数量，对于手术切缘和重要病变，可用染料染色或缝线加以标记；②尽可能将肿瘤标本在离体 30 分钟以内完整送达病理科，及时切开、固定；③采用 10% 中性福尔马林溶液固定 12~24 小时。
- c. 标本取材要点：癌肿周边区域是肿瘤生物学行为的代表性区域。为此，应采用“7 点”基线取材法，在肿瘤的 12 点、3 点、6 点和 9 点位置上，于癌与癌旁肝组织交界处按 1:1 取材；在肿瘤内部至少取材 1 块；对距肿瘤边缘 $\leq 1\text{cm}$ （近癌旁）和 $>1\text{cm}$ （远癌旁）范围内的肝组织分别取材 1 块。鉴于多结节性 HCC 具有单中心和多中心两种起源方式，在不能除外由肝内转移引起的卫星结节的情况下，单个肿瘤最大直径 $\leq 3\text{cm}$ 者，应全部取材检查。实际取材的部位和数量还须根据肿瘤的直径和数量等情况综合考虑（2A 类证据）。

- d. 大体标本描述^[4]：重点描述肿瘤的部位、大小、数量、颜色、质地、与血管和胆管的关系、包膜状况、周围肝组织病变、卫星结节、肝硬化类型、肿瘤至切缘的距离以及切缘受累情况等。
- e. 光学显微镜下观察描述^[4]：参照 WHO 标准 2010 版，重点描述以下内容。分化程度：可采用国际上常用的 Edmondson-Steiner 四级（I~IV）分级法；组织学类型：常见有细梁型、粗梁型、假腺管型和团片型等；特殊细胞类型：如透明细胞型、富脂型、梭形细胞型和未分化型等；肿瘤坏死（如肝动脉化疗栓塞治疗后）、淋巴细胞浸润及间质纤维化的范围和程度；生长方式：癌周浸润、包膜侵犯或突破、微血管侵犯和卫星结节等；慢性肝病评估：肝癌常伴随不同程度的慢性病毒性肝炎或肝硬化，推荐采用较为简便的 Scheuer 评分系统和慢性病毒性肝炎组织学分级和分期标准^[2, 3]。
- f. 微血管侵犯（microvascular invasion, MVI）是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的脉管腔内见到癌细胞巢团，以门静脉分支为主（含包膜内血管）^[4]（1A 类证据）；病理分级方法：M0，未发现 MVI；M1（低危组），≤5 个 MVI，且发生于近癌旁肝组织；M2（高危组），>5 个 MVI，或 MVI 发生于远癌旁肝组织^[5]。MVI 是评估肝癌复发风险和选择治疗方案的重要参考依据，应作为常规病理检查指标^[6-8]（2A 类证据）。
- g. 需要合理地组合应用免疫组化标志物，必要时应该检测基因组学等相关指标，对原发性肝癌与转移性肝癌、HCC 与 ICC 等进行鉴别诊断^[2, 5]。

参考文献

- [1] FORNER A, VILANA R, AYUSO C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008, 47: 97-104.
- [2] 丛文铭. 肝胆肿瘤外科病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 276-320.
- [3] Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, 2015.
- [4] RODRIGUEZ-PERALVAREZ M, LUONG TV, ANDREANA L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 325-339.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会. 原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版). *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21: 145-151.
- [6] 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. *World J Surg*, 2010, 34: 1034-1038.

- [7] FUJITA N, AISHIMA S, IGUCHI T, et al. Histologic classification of microscopic portal venous invasion to predict prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol*, 2011, 42: 1531-1538.
- [8] IGUCHI T, SHIRABE K, AISHIMA S, et al. New pathologic stratification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: predicting prognosis after living-donor liver transplantation. *Transplantation*, 2015, 99: 1236-1242.

1.3 HCC 的临床诊断^a

			I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
诊断方法 ^b			动态增强 MRI/ 动态增强 CT 扫描	EOB-MRI ^a /CEUS	
有 高 危 因 素	有 结 节	<1cm	参见 1.1		
		1~2cm	至少有两种影像学检查阳性 ^c		
			无或只有一种影像学检查阳性 ^d	肝穿刺活检 ^e 影像学复查 /2~3 个月	
	>2cm	只要一种影像学检查阳性 ^f	肝穿刺活检 ^g 影像学复查 /2~3 个月		
	无 结 节	血清 AFP (+)	只要一种影像学检查阳性 ^h		
			无影像学检查阳性表现 ⁱ	血清 AFP 等肿瘤标志物 + 影像学复查 /2~3 个月	
	血清 AFP (-)	参见 1.1			

【注释】

- a. 诊断原发性肝癌的金标准仍然是病理组织学和/或细胞学检查结果，但是由于约定俗成和多种原因，在全身各种恶性肿瘤中只有肝癌具有临床诊断标准，并且东西方国家的指南和共识都认可^[14]。
- b. 在慢性肝病背景下，对于肝内实性病灶的定性，推荐采用 MRI 肝胆特异性对比剂（如 Gd-EOB-DTPA，钆塞酸二钠注射液）增强扫描，增加小病灶甚至小癌栓的检出率，且可以鉴别治疗后坏死灶、出血灶、再生结节以及 HCC 复发，是目前国际上公认的比较准确的影像学检查方法^[1-3]。
- c. 动态增强 MRI/ 动态增强 CT/Gd-EOB-DTPA 增强 MRI（EOB-MRI）/ 超声造影（CEUS），在这四种影像学检查中，至少有 2 种检查显示有动脉期病灶明显强化、门脉或延迟期强化下降的“快进快出”的肝癌典型特征，结合病史和血清学检查（肿瘤标志物和肝炎病毒标记物等），则可做出肝癌的临床诊断。
- d. 四种影像学检查中，如果没有或者只有一项检查有典型的肝癌特征，可每 2~3 个月密切影像学随访。若肝脏结节保持不变，继续密切随访；若结节增大，应按病灶大小，根据诊断流程进行相应的检查，必要时行肝穿刺活检。
- e. 四种影像学检查中，无或只有一种检查显示典型的肝癌特征，可进行肝穿刺活检；若肝穿刺活检仍然无法明确诊断，应密切进行影像学随访，每 2~3 个月一次。
- f. 四种影像学检查中，只要有一种检查有典型的肝癌特征，结合病史和血清学检查（肿瘤标志物和肝炎病毒标记物等），即可临床诊断为肝癌。

- g. 四种影像学检查中，均无典型的肝癌特征，则需进行肝穿刺活检以确立诊断。若肝穿刺活检仍然无法明确诊断，应密切进行影像学随访，每 2~3 个月一次。
- h. 四种影像学检查中，只要有一种检查显示典型的肝癌特征，结合病史和血清学检查（肿瘤标志物和肝炎病毒标记物等），即可临床诊断为 HCC。
- i. 四种影像学检查中，如果均无典型的肝癌特征，应密切进行 AFP 等肿瘤标志物和影像学随访，每 2~3 个月一次。如果随访过程中出现肝脏结节，按结节大小，根据诊断流程进行相应的检查，必要时行肝穿刺活检。

参考文献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) . Hepatobiliary Cancers. Version 1. 2020.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2018, 69 (1) : 182-236.
- [3] 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) . 中华消化外科杂志 , 2020, 19 (1) : 1-20.
- [4] AYUSO C, RIMOLA J, VILANA R, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC) : current guidelines. Eur J Radiol, 2018, 101: 72-81.

2 HCC 的分期

HCC 的分期主要是根据肝脏肿瘤的数目、大小、血管侵犯、肝外转移、Child-Pugh 分级以及体力状况 (PS) 评分 6 个因素, 综合判定肿瘤分期, 包括 I a 期、I b 期、II a 期、II b 期、III a 期、III b 期和 IV 期, 适用于 HCC^[1-4]。

临床分期		I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I 期	I a	单个肿瘤最大直径 ≤ 5cm, 无血管侵犯、肝外转移; 肝功能分级 Child-Pugh A/B; PS 0~2	BCLC 分期* TNM 分期	JSH 分期 APASL 分期
	I b	①单个肿瘤最大直径 >5cm, 无血管侵犯、肝外转移; 肝功能分级 Child-Pugh A/B; PS 0~2 ②肿瘤个数 2~3 个, 单个肿瘤最大直径 ≤ 3cm, 无血管侵犯、肝外转移; 肝功能分级 Child-Pugh A/B; PS 0~2		
II 期	II a	肿瘤个数 2~3 个, 单个肿瘤最大直径 >3cm, 无血管侵犯、肝外转移; 肝功能分级 Child-Pugh A/B; PS 0~2		
	II b	肿瘤个数 ≥ 4 个, 不论肿瘤大小, 无血管侵犯、肝外转移; 肝功能分级 Child-Pugh A/B; PS 0~2		
III 期	III a	不论肿瘤情况, 有血管侵犯、无肝外转移; 肝功能分级 Child-Pugh A/B; PS 0~2		
	III b	不论肿瘤情况, 不论血管侵犯, 有肝外转移; 肝功能分级 Child-Pugh A/B; PS 0~2		
IV 期	IV	①不论肿瘤情况; 不论血管侵犯、肝外转移情况; 肝功能分级 Child-Pugh C; PS 0~2 ②不论肿瘤情况; 不论血管侵犯、肝外转移情况; 不论肝功能; PS 3~4		

* 详见附录 7

【注释】

肝癌的分期对于预后的评估、合理治疗方案的选择和临床研究至关重要。国外有多种分期方案，包括巴塞罗那分期（BCLC）、TNM分期、日本肝病学会（JSH）分期以及亚太肝脏研究协会（APASL）分期等。本指南主要依据国家卫生健康委员会主持制定的肝癌诊疗规范（2019版），即结合具体国情、临床实践以及研究经验等，推荐采用上述肝癌的中国肝癌分期（China liver cancer staging, CNLC）方案，而其他分期方案作为重要参考。

参考文献

- [1] 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) . 中华消化外科杂志 , 2020, 19 (1) : 1-20.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会 . 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 . 中华肝脏病杂志 , 2001, 9 (6) : 324.
- [3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) . Hepatobiliary Cancers. Version 1. 2020.
- [4] CHUN YS, PAWLIK TM, VAUTHEY JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. Ann Surg Oncol, 2018, 25 (4) : 845-847.

3 HCC 的 MDT 模式

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
MDT 学科构成	肝胆外科（普外科） 肿瘤内科 介入治疗科 影像科 放疗科 感染科（肝病科）	超声科（特诊科） 消化内科 病理科 中西医结合科 中医科	其他相关学科（营养科、心理科、内分泌科）
MDT 成员要求	高年资主治医师及以上	副主任医师及以上	
MDT 讨论内容	弥漫性 / 多发性 HCC 潜在可切除的 II b 及 III a 期 早期肝癌或小肝癌（ $\leq 5\text{cm}$ ）不宜手术切除或 RFA 者 有必要行术前外放射、TACE 使肿瘤降期 拟行肝移植的 HCC	内放射治疗等特殊治疗 HCC 免疫治疗后出现严重免疫相关不良反应的处理	主诊医师认为需要 MDT 者（如诊治有困难或争议） 推荐进入临床研究者
MDT 日常活动	固定学科 / 固定专家，固定时间（建议每 1~2 周一次） 固定场所 固定设备（投影仪、信息系统）	根据具体情况设置	

【注释】

- a. HCC 诊疗领域的特点是多个学科和多种方法共存，而现有的以治疗手段的分科诊疗体制与按照病种或机体系统实现有序规范的治疗之间存在一定的矛盾^[1-3]。因此，对于 HCC 的诊疗，必须强调多学科诊疗团队（multidisciplinary team, MDT）模式。

MDT 诊疗模式包括肝外科、介入科、肿瘤内科、放疗、消化 / 肝病内科、影像科以及病理科等多学科的通力协作，避免单科诊疗的局限性，可以为患者提供一站式全套医疗服务、促进学科间交流，积极建立完善在多学科专家共识基础上的诊疗原则和临床实践指南。对于合理治疗方法和药物的选择，要求遵循高级别的循证医学证据，同时也需要考虑患者个体差异以及地区卫生经济学因素。通过有效的 MDT 模式，肝癌患者可以从规范化基础上的个体化，以临床证据为基础的临床治疗决策中更好地受益。

- b. 系统治疗（systemic therapy）又称为全身治疗，是治疗 HCC 的重要手段。在我国，大多数肝癌患者确诊时已经达到中晚期，手术、放疗、介入等局部治疗手段固然重要，但是往往会复发转移，难以满足临床治疗的需求，这就需要依靠全身性的系统治疗，即药物治疗来实现控制肿瘤、提高患者的疗效。
- c. 外科治疗（包括手术切除和肝移植）是早期肝癌患者首选的治疗方法和唯一能使患者获得长期生存乃至治愈的手段。早期肝癌还可以选择局部消融或者精确放疗。肝动脉介入在中期肝癌发挥重要的治疗作用；而系统治疗，包括基础肝病、抗肿瘤药物、支持对症以及中医药治疗）贯

穿于肝癌的全程，尤其是作为晚期肝癌的姑息治疗^[3-7]。

参考文献

- [1] FIELDS TD, PHILIPS P, SCOGGINS CR, et al. Multi-disciplinary concurrent management of recurrent hepatocellular therapy is superior to sequential therapy. *World J Surg*, 2017, 41 (5) : 1331-1339.
- [2] 广东省抗癌协会肝癌专业委员会, 中山大学肿瘤防治中心肝胆科. 肝癌多学科综合治疗团队建立—广东专家共识. *中国实用外科杂志*, 2014, 34 (8) : 732-734.
- [3] 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). *中华消化外科杂志*, 2020, 19 (1) : 1-20.
- [4] 郑可心, 韩冰, 祁兴顺, 等. 2018 年美国肝病学会实践指导: 肝细胞癌的诊断、分期和管理摘译. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34 (6) : 1181-1182.
- [5] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2016, 150 (4) : 835-853.
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Hepatobiliary Cancers*. Version 1. 2020.
- [7] AYUSO C, RIMOLA J, VILANA R, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC) : current guidelines. *Eur J Radiol*, 2018, 101: 72-81.

4 HCC 的局部治疗

4.1 肝切除术^{a, b, c, d, g, h, i}

分期	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I 期	I a	手术切除 (1A 类证据)		
	I b			
II 期	II a	可能从手术切除获益 (1A 类证据)		某些情况下可以考虑进行术前新辅助治疗 (诱导或者转化治疗), 致肿瘤缩小降期后再行切除术 ^{e, f} (3 类证据)
	II b			
III 期	III a		某些情况下, 也可考虑手术切除 ^e (2A 类证据)	
	III b			
IV 期				

【注释】

a. 肝切除术的基本原则^[1-4]

- (1) 彻底性：完整切除肿瘤，切缘无残留肿瘤。①单发肝癌，周围界限较清楚或有假包膜形成，受肿瘤破坏的肝体积 <30%；或虽受肿瘤破坏的肝体积 >30%，但无瘤侧肝脏已有明显代偿性增大，>50%全肝体积。②多发性肿瘤，肿瘤结节数目 <3 个，且局限于肝脏的某一段或某一叶内。③影像学检查无肝段以上的脉管受侵犯。④无肝外转移性肿瘤，或仅有可切除的单个转移肿瘤。
- (2) 安全性：保留有足够功能肝组织（具有良好血供、良好的血液和胆汁回流）以便术后肝功能代偿，降低手术死亡率及减少手术并发症。

b. 术前全面评价

通常采用功能状态评分（ECOG PS 评分）来初步评估患者的全身情况；采用 Child-Pugh 评分、吲哚氰绿（ICG）清除试验或瞬时弹性成像测定肝脏硬度，评价肝功能储备情况。更为精确地评价门脉高压的程度，有助于筛选适合手术的患者。如预期保留肝组织体积较小，则采用 CT 和 / 或 MRI 测定剩余肝的体积，并计算剩余肝体积占标准化肝脏体积的百分比。一般认为 Child-Pugh A 级、ICG R-15 <20%~30% 是实施手术切除的必要条件^[5]；余肝体积须占标准肝体积的 40% 以上（肝硬化患者），或 30% 以上（无肝硬化患者），也是实施手术切除的必要条件。

c. 手术方式选择

- (1) 腹腔镜与常规开腹手术均为肝切除的方式，两者预后无显著差异，但前者可能降低术后并

发症，缩短住院时间；

- (2) 少于3段以内的小部分肝切除或肿瘤靠近肝脏边缘的局部肝癌切除，建议优先考虑采用腹腔镜肝切除^[6]；
- (3) 对合并肝功能损伤者，腹腔镜下射频消融术也可获得较好的结果^[7]；
- (4) 解剖学切除与非解剖性切除均为常用的手术技巧。

d. 肝癌根治术后判断标准

- (1) 术后2个月进行B超、CT和/或MRI扫描（必须有其中两项）检查，未发现肿瘤病灶。
- (2) 如果术前血清AFP等肿瘤标志水平增高，则要求术后2个月内动态进行AFP等肿瘤标志定量检测，其水平应该逐步降至正常范围内（极少数患者血清AFP降至正常的时间>2个月）。
- (3) 如果术前血清异常凝血酶原复合物Ⅱ（PIVKA-Ⅱ）水平增高，则术后PIVKA-Ⅱ水平应降至正常范围，也可用于判断根治性切除。
- (4) 肝癌切除术后监测复发：建议2年内定期监测早期复发，采取术后第1个月时检查，之后每2~3个月复查一次；2年后定期监测晚期复发，不超过6个月复查一次^[8]。监测方法为一般可以B超+血清肿瘤标志（AFP和PIVKA-Ⅱ），若B超发现疑似病灶或血清AFP和/或PIVKA-Ⅱ有升高，则进一步行肝脏增强CT或增强MRI检查。同时，酌情检查肺部CT平扫、骨骼ECT扫描、头颅MRI或CT检查或者全身PET-CT扫描，以排除肝外转移的可能^[9]。

e. 肝切除手术的适应证

- (1) 肝脏储备功能良好的 I a 期、I b 期和 II a 期肝癌是手术切除的首选适应证。
- (2) II b 期肝癌患者，如果肿瘤局限在同一段或同侧半肝者，或可同时行术中射频消融处理切除范围外的病灶，即使肿瘤数目 >3 枚，手术切除有可能获得比其他治疗方式更好的效果，但需更谨慎的术前评估。

f. III a/ III b 期可能切除的情况

对于 III a/ III b 期肝癌，存在以下情况也可考虑手术切除：

- (1) 肿瘤数目 >3 枚，但是局限在同一段或同侧半肝者，或可同时行术中射频消融处理切除范围外的病灶^[10]；
- (2) 合并门静脉主干或分支癌栓者，若肿瘤局限于半肝，且预期术中癌栓可完整地切除或取净，可以考虑手术切除肿瘤并经门静脉取栓，术后再结合 TACE、门静脉化疗或其他全身治疗措施^[11]；
- (3) 合并门脉主干或分支癌栓者，可先新辅助三维适行放疗，后再行手术治疗^[12]。
- (4) 如合并胆管癌栓且伴有梗阻性黄疸，肝内病灶亦可切除的患者；
- (5) 伴肝门部淋巴结转移者，切除肿瘤的同时行淋巴结清扫或术后放疗；
- (6) 肝脏周围脏器已受侵犯，但是可以一并进行切除者。

g. 降期后二次手术切除的情况

对于不可切除肝癌，通过肝动脉结扎插管、TACE 以及外放射治疗等治疗可能导致肿瘤

缩小降期，从而使部分患者获得手术切除的机会，降期后切除的肝癌患者也可能获得较好的长期生存效果^[13]。经门静脉栓塞（portal vein thrombosis, PVE）或门静脉结扎（portal vein ligation, PVL）主瘤所在的半肝，使余肝代偿性增大后再切除。临床报告其并发症不太多，但是需要4~6周等待对侧肝组织体积增大；为了减少等待期间肿瘤进展的风险，可考虑与联合TACE治疗^[14]。

联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术（associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS），适合于预期残余肝脏体积占标准肝体积不足30%~40%的患者^[15]。经过I期的肝脏分隔或离断和患侧门静脉分支结扎后，健侧剩余肝脏体积（future liver reserve, FLR）一般在1~2周后增生30%~70%或以上，FLR占标准肝脏体积至少30%以上，可接受安全的II期切除。术前评估非常重要，需要考虑肝硬化的程度、患者年龄、短期承受两次手术的能力和肿瘤快速进展等风险^[16]。此外，可借助腹腔镜技术或消融技术等降低二次手术的创伤^[17]。对于开腹后探查发现肝硬化较重、肿瘤位置深在和多结节的肿瘤，术中消融治疗可降低手术风险。对于巨大肿瘤，可采用不游离肝周韧带的前径路肝切除法^[18]。

对于多发性肿瘤，可以采用手术切除结合术中消融（如术中射频等）方式治疗，切除肝脏边缘肿瘤，消融深部肿瘤。对于门静脉癌栓者，行门静脉取栓术时应暂时阻断健侧门静脉血流，防止癌栓播散^[19]。对于肝静脉癌栓或腔静脉癌栓者，可行全肝血流阻断，尽可能整块去除癌栓^[20]。合并右心房癌栓者，可开胸切开右心房取出癌栓，同时切除肝肿瘤。合并腔静脉或右心房癌栓时手术风险较大，应慎重选择。对于肝癌伴胆管癌栓者，在去除癌栓的同时，若肿瘤

已部分侵犯胆管壁，则应同时切除受累的胆管并重建胆道，以降低局部复发率^[21]。对于巨大肝癌（ $\geq 10\text{cm}$ ），术前 TACE 有改善预后的报道^[22]。

h. 对于术中探查不适宜切除的患者

可以考虑术中肝动脉结扎（现已少用，有时用于肝癌破裂出血时的手术止血）和/或肝动脉、门静脉插管化疗，或术中其他的局部治疗措施（如消融治疗）等。

i. 复发性肝癌手术治疗

- （1）对于复发小肝癌，射频消融与手术切除预后无明显差异，但前者的并发症低^[23]；
- （2）对于可切除的复发性肝癌，可以选择再次手术切除治疗^[24]；
- （3）已有研究显示，对于复发性肝癌进行肝移植术的长期预后优于再次施行肝切除术^[25]，但是肝移植术的短期并发症显著高于肝切除术，且纳入样本量较低，证据等级不高。

j. 特殊情况下肝癌手术治疗

- （1）对于合并肝癌破裂出血者，如果条件允许，应该尽早手术，可获得较好预后^[26]；
- （2）老年患者不应是手术禁忌，如果一般情况良好，手术治疗也可以获得较好预后^[27]；
- （3）PS 评分不是手术禁忌，尤其 PS 为 1 分的，手术可获得较好预后^[28]；
- （4）对合并 HIV 感染的肝癌患者，应予平等对待，可以接受肝切除术或肝移植术治疗^[29]。

参考文献

- [1] LIU PH, HSU CY, HSIA CY, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in a propensity score model. *Ann Surg*, 2016, 263: 538-545.
- [2] FENG K, YAN J, LI X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 57: 794-802.
- [3] XU Q, KOBAYASHI S, YE X, et al. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16, 103 patients. *Sci Rep*, 2014, 4: 7252.
- [4] YIN L, LI H, LI AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol*, 2014, 61: 82-88.
- [5] SAUER IM, QUEISNER M, TANG P, et al. Mixed reality in visceral surgery: development of a suitable workflow and evaluation of intraoperative use-cases. *Ann Surg*, 2017, 266: 706-712.
- [6] VIBERT E, SCHWARTZ M, OLTHOFF KM. Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2020, 72: 262-276.
- [7] TSUKAMOTO M, IMAI K, YAMASHITA YI, et al. Endoscopic hepatic resection and endoscopic radiofrequency ablation as initial treatments for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Surg Today*, 2019.

- [8] XU XF, XING H, HAN J, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study from China. *JAMA Surg*, 2019, 154: 209-217.
- [9] YANG T, XING H, WANG G, et al. A novel online calculator based on serum biomarkers to detect hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis B. *Clin Chem*, 2019, 65: 1543-1553.
- [10] 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. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45: 800-807.
- [11] LIANG L, CHEN TH, LI C, et al. A systematic review comparing outcomes of surgical resection and non-surgical treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *HPB (Oxford)*, 2018, 20: 1119-1129.
- [12] WEI X, JIANG Y, ZHANG X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 2141-2151.
- [13] CHACKO S, SAMANTA S. “Hepatocellular carcinoma: A life-threatening disease” . *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1679-1688.
- [14] OGATA S, BELGHITI J, FARGES O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006; 93:

1091-1098.

- [15] 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. *Ann Surg* 2018.
- [16] D'HAESE JG, NEUMANN J, WENIGER M, et al. Should ALPPS be used for liver resection in intermediate-stage HCC ? *Ann Surg Oncol*, 2016, 23: 1335-1343.
- [17] HONG DE F, ZHANG YB, PENG SY, et al. Percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization for rapid liver regeneration: A minimally invasive first step of ALPPS for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2016, 264: e1-2.
- [18] LIU CL, FAN ST, CHEUNG ST, et al. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg*, 2006, 244: 194-203.
- [19] ZHANG ZM, LAI EC, ZHANG C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Surg*, 2015, 20: 8-16.
- [20] FU SY, LAU WY, LI AJ, et al. Liver resection under total vascular exclusion with or without preceding Pringle manoeuvre. *Br J Surg*, 2010, 97: 50-55.
- [21] AN J, LEE KS, KIM KM, et al. Clinical features and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma complicated with bile duct invasion. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23: 160-169.

- [22] LI C, WANG MD, LU L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm) : a multicenter propensity matching analysis. *Hepatol Int*, 2019, 13: 736-747.
- [23] XIA Y, LI J, LIU G, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2019.
- [24] XING H, SUN LY, YAN WT, et al. Repeat hepatectomy for patients with early and late recurrence of hepatocellular carcinoma: A multicenter propensity score matching analysis. *Surgery*, 2019.
- [25] GUO Y, TAN EK, SYN NL, et al. Repeat liver resection versus salvage liver transplant for recurrent hepatocellular carcinoma: A propensity score-adjusted and-matched comparison analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2019, 23: 305-312.
- [26] YANG T, SUN YF, ZHANG J, et al. Partial hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2013, 100: 1071-1079.
- [27] XING H, LIANG L, WANG H, et al. Multicenter analysis of long-term oncologic outcomes of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* , 2020.
- [28] WU H, XING H, LIANG L, et al. Real-world role of performance status in surgical resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45: 2360-2368.
- [29] GOLSE N, DUARTE P, FONTANA A, et al. Comparative analysis of outcomes after liver resec-

tion and liver transplantation for early stages hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. An intention-to-treat analysis. HPB (Oxford) , 2019.

4.2 肝切除术后辅助治疗策略^a

内容	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
介入治疗	TACE ^b (2A 类证据)		
免疫治疗		α- 干扰素 ^c (2A 类证据) CIK 细胞 ^d (2A 类证据)	胸腺肽 α1 (3 类证据)
化疗和靶向治疗			单药或联合化疗 (3 类证据) 索拉非尼 ^e (2B 类证据)
现代中药制剂		槐耳颗粒 ^f (1B 类证据)	

【注释】

- a. 肝癌外科治疗是肝癌患者获得长期生存的重要手段，但是仅有少数患者确诊时具有手术或肝移植的机会。对于不可切除的肝癌，术前行 TACE、外放疗等获得降期后再行切除。由于肝癌患者进行肝切除术后 5 年复发率高达 50%~70%，降低术后复发率是提高肝癌整体疗效的关键^[1, 2]。肝癌术后复发往往与术前已经存在的微小播散灶以及肝癌多中心发生有关，故术后需要密切观察和随访。

通常将术后复发的模式分为早期复发和晚期复发。术后 2 年之内的复发属于早期复发，其高危因素有微血管侵犯、非解剖性肝切除、肿瘤较大（直径 >5cm）、残余微小病灶以及血清 AFP>32ng/ml 等；术后 2 年之后的复发为晚期复发，其高危因素有慢性病毒性肝炎活动、肝硬化进展以及多发性瘤灶等^[3, 4]。

现阶段尚无全球公认的肝癌术后辅助治疗方案。对于具有高危复发因素的患者，临床上给予高度重视，往往积极采取干预措施，希望能够阻止或者推迟复发，包括抗病毒药物、肝动脉介入治疗、含奥沙利铂的系统化疗、分子靶向治疗药物以及中医药治疗等，可能有一定的疗效，但是除了抗病毒药物治疗之外，其他治疗尚缺乏强有力的循证医学证据充分支持。因此，仍然提倡多学科合作和个体化的综合治疗，而基于遗传信息的精准肿瘤学治疗是未来的发展方向。

- b. 对于有早期复发风险的肝癌患者，包括残余病灶、多发性肿瘤或卫星病灶、肿瘤直径 >5cm 以及合并血管侵犯，肝切除术后在规范化抗病毒、保肝治疗的基础上进行肝动脉介

入治疗作为辅助治疗，可以降低术后复发率，提高RFS和OS，且耐受性良好，具有生存获益^[5-7]。

- c. 已有若干项研究表明：HBV/HCV相关性肝细胞癌切除术后，采用 α -干扰素辅助治疗具有提高长期生存率的趋势，尤其是伴有高危复发因素患者^[8-11]。
- d. 一项包含8项随机对照研究的Meta分析结果显示：CIK细胞治疗可降低肝癌患者1年和3年术后复发率，提高1~5年总生存率，但对5年复发率和6年总生存率无影响^[12]。
- e. 多个回顾性研究显示：对具有高危复发因素肝癌患者，肝切除术后采用索拉非尼辅助治疗防止复发转移具有一定的疗效^[13-16]。
- f. 一项随机、对照、全国多中心的临床研究结果表明，对于BCLC分期A期和B期的肝癌患者，在根治性切除术后服用现代中药制剂槐耳颗粒，可使无复发生存期（RFS）明显延长，肝外复发率也明显降低^[17]。

参考文献

-
- [1] HEIMBACH JK, KULIK LM, FINN RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2018, 67 (1) : 358-380.
 - [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guide-lines: Manage-

ment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2018, 69 (1) : 182-236.

- [3] IMAMURA H, MATSUYAMA Y, TANAKA E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*, 2003, 38 (2) : 200-207.
- [4] KIM H, PARK MS, PARK YN, et al. Preoperative radiologic and postoperative pathologic risk factors for early intra-hepatic recurrence in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative resection. *Yonsei Med J*, 2009, 50 (6) : 789-795.
- [5] ZHONG JH, LI H, LI LQ, et al. Adjuvant therapy options following curative treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized trials. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38 (4) : 286-295.
- [6] 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 (9) : 2074-2081.
- [7] HUANG J, LIU FC, LI L, et al. Prognostic nomogram for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with adjuvant transarterial chemoembolization after radical resection. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43 (1) : 20-27.
- [8] KUBO S, NISHIGUCHI S, HIROHASHI K, et al. Effects of long-term postoperative interferon α -2b therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2001, 134 (10) : 963-967.

- [9] LO CM, LIU CL, CHAN SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2007, 245 (6): 831-842.
- [10] CHEN LT, CHEN MF, LI LA, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg*, 2012, 255 (1) : 8-17.
- [11] SUN HC, XIE L, YANG XR, et al. Shanghai score: A prognostic and adjuvant treatment-evaluating system constructed for Chinese patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Chin Med J (Engl)* , 2017, 130 (22) : 2650-2660.
- [12] WANG J, SHEN T, WANG Q, et al. The long-term efficacy of cytokine-induced killer cellular therapy for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Immunotherapy*, 2019, 11 (15) : 1325-1335.
- [13] WANG SN, CHUANG SC, LEE KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: A pilot study. *Hepatol Res*, 2014, 44 (5) : 523-531.
- [14] 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. *HPB (Oxford)* , 2019, 21 (12) : 1687-1696.
- [15] WANG D, JIA W, WANG Z, et al. Retrospective analysis of sorafenib efficacy and safety in Chinese patients with high recurrence rate of post-hepatic carcinectomy. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:

5779-5791.

- [16] CHEN Q, SHU G, LAURENCE AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial. Gut, 2018, 67 (11) : 2006-2016.

4.3 肝移植术^{a, b}

内容	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
移植标准	米兰标准（1A 类证据）	UCSF 标准（1A 类证据）	国内标准（3 类证据）
等待供肝期间的桥接治疗 ^c		SBRT 或射频消融（2B 类证据）	肝动脉栓塞化疗（2B 类证据）

【注释】

- ^a. 国内、外各家肝移植适应证的标准对于无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移的要求基本一致，但是对于肿瘤大小和数目的要求却不尽相同。国内标准（包括上海复旦标准、杭州标准、华西标准和三亚共识等）均不同程度地扩大了肝癌肝移植的适用范围，可能使更多的肝癌患者因肝移植手术受益，且并未明显降低术后总体生存率和无瘤生存率，但是需要获得高级别的循证医

学证据以充分支持。

- b. 肝癌肝移植术后肿瘤复发明显减低了移植后生存率，其危险因素包括肿瘤分期、血管侵犯、血清 AFP 水平以及免疫抑制剂累积用药剂量等。减少移植后早期采取钙调磷酸酶抑制剂的用量，可能降低肿瘤复发率^[1]（2A类证据）。肝癌肝移植采用 mTOR 抑制剂的免疫抑制方案亦可能预防肿瘤复发，提高生存率^[2, 3]（2A类证据），但是需要随机对照、多中心的临床研究进行确证。
- c. 在等待肝移植期间，患者的肿瘤可能发生进展，导致失去手术机会，或使得术后预后变差。因此，在恰当的时间进行局部桥接治疗有助于降低肿瘤分期，提高预后。常用的局部桥接治疗有射频消融（RFA）和肝动脉栓塞化疗（TACE）等。一项纳入了 3 601 例患者的多中心临床研究表明，符合米兰标准且在等待肝移植期间行局部区域桥接治疗，除非治疗后获得了病理学完全缓解（pCR），否则局部区域桥接治疗并不能改善移植术后存活率及肿瘤复发率^[4]。但是，LEE 等^[5]对肝移植术前行 RFA 治疗对移植术后结局的影响进行了长达 10 年的随访，发现术后 5 年和 10 年受体存活率分别为 75.8% 和 42.2%，相应的无瘤存活率分别为 71.1% 和 39.6%，提示 RFA 应用于肝癌患者行肝移植术前治疗可提高移植术后的疗效。一项回顾性 ITT 人群分析比较了包括 SBRT、TACE 及射频消融三种治疗手段作为肝移植前的桥接治疗的安全性和有效性^[6]，结果显示 SBRT 与 TACE 和射频消融相比，其安全性和有效性相似。

参考文献

- [1] RODRIGUEZ-PERALVAREZ M, TSOCHATZIS E, NAVEAS MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2013, 59: 1193-1199.
- [2] LIANG W, WANG D, LING X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl*, 2012, 18: 62-69.
- [3] ZHOU J, WANG Z, WU ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. *Transplant Proc*, 2008, 40: 3548-3553.
- [4] AGOPIAN VG, HARLANDER-LOCKE MP, RUIZ RM, et al. Impact of pretransplant bridging locoregional therapy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria undergoing liver transplantation: analysis of 3 601 patients from the us multicenter HCC transplant consortium. *Ann Surg*, 2017, 266 (3) : 525-535.
- [5] LEE MW, RAMAN SS, ASVADI NH, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: a 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology*, 2017, 65 (6) : 1979-1990.

- [6] SAPISOCHIN G, BARRY A, DOHERTY M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. J Hepatol, 2017, 67 (1) : 92-99.

4.4 局部消融治疗^{a-f}

内容		I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
消融治疗手段		射频消融 (RFA)、微波消融 (MWA) (1A 类证据)	冷冻治疗 (CRA)、无水乙醇注射治疗 (PEI) (1A 类证据)	高功率超声聚焦消融 (HIFU)、激光消融 (LSA) (3 类证据)
临床分期	分层			
I	I a	单个肿瘤直径 ≤ 5cm; 或肿瘤结节 ≤ 3 个、最大肿瘤直径 ≤ 3cm; 无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移; 肝功能分级为 Child-Pugh A 或 B 级 (1A 类证据)	直径 3~5cm 的单发肿瘤或多发肿瘤, 应采用多点覆盖或联合 TACE (2A 类证据)	
	I b			

【注释】

- a. 操作医师必须经过严格培训和积累足够的实践经验，治疗前应全面而充分地评估患者的全身状况、肝功能状态和肿瘤情况（位置、大小以及数目等）。
- b. 对于单发病灶直径 $\leq 5\text{cm}$ 的患者和对于2~3个病灶且最大病灶直径 $\leq 3\text{cm}$ 的患者，无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移、肝功能分级A级或B级的患者，选择局部消融（射频消融）治疗与手术切除效果无明显差异，可以获得根治性效果^[1-3, 10-12]。肿瘤的位置对射频消融的效果有一定影响，回顾性分析显示病灶靠近门静脉是不完全消融的潜在危险因素^[6]。
- c. 不推荐对 $>5\text{cm}$ 的病灶单纯实施消融治疗。已有的研究^[4-5, 12]表明，对于多个病灶或更大的肿瘤，根据患者的肝功能状况，可以采取TACE联合消融治疗，效果优于单纯的消融治疗。
- d. 微波消融（MWA）是我国常用的热消融方法，在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面与RFA相比都无明显差异^[7]（证据等级1A）。MWA的特点是消融效率高，可以避免RFA所存在的“热沉效应”。目前，MWA技术已有显著进步，能够一次性灭活肿瘤；对于血供丰富的肿瘤，可先凝固阻断肿瘤主要滋养血管，再灭活肿瘤，可以提高疗效。建立实时温度监控系统可以调控有效热场的范围，保证凝固效果。对于MWA和RFA，可以根据肿瘤的位置、大小以及操作医师的技术，选择适宜的消融方式^[8, 9]。与MWA和RFA相比，HIFU和LSA的完全消融率欠佳。
- e. 消融治疗后评估局部疗效的规范方法^[10]是在术后1个月左右，复查肝脏动态增强CT/MRI，或者进行超声造影。完全消融后应定期随访，通常每隔2~3个月复查，以便及时发现可能的局

部复发病灶或肝内新发病灶。首次评价仍有肿瘤残留者，可以进行再次消融治疗；若2次消融后仍有肿瘤残留，应视为消融治疗失败，需要改用其他疗法。疗效评价：完全消融（complete response, CR），经动态增强CT或MRI扫描，或者超声造影随访，肿瘤所在区域为低密度（超声表现为高回声），动脉期未见强化。不完全消融（in-complete response, ICR）：经动态增强CT或MRI扫描，或者超声造影随访，肿瘤病灶内局部动脉期有强化，提示有肿瘤残留。

- f. 免疫治疗药物（CTLA-4单抗，PD-1/PD-L1单抗）联合局部消融治疗，已尝试用于肝癌的治疗，可以诱导肿瘤组织内CD8+T细胞聚集，可能产生积极的临床效果^[13]。

参考文献

- [1] HASEGAWA K, AOKI T, ISHIZAWA T, et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 Suppl 3: S348-355.
- [2] CHEN MS, LI JQ, ZHENG Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, 2006, 243 (3) : 321-328.
- [3] HUANG J, YAN L, CHENG Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*, 2010, 252: 903-912.

- [4] PENG ZW, ZHANG YJ, CHEN MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 426-432.
- [5] MORIMOTO M, NUMATA K, KONDOU M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*, 2010, 116: 5452-5460.
- [6] CHEN JB, PENG KQ, HU DD, et al. Tumor location influences oncologic outcomes of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation. *Cancers*, 2018, 378 (10) : 1-14.
- [7] SHETA E, EL-KALLA F, EL-GHARIB M, et al. Comparison of single-session transarterial chemoembolization combined with microwave ablation or radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a randomized-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28 (10) : 1198-203.
- [8] DI VECE F, TOMBESI P, ERMILI F, et al. Coagulation areas produced by cool-tip radiofrequency ablation and microwave ablation using a device to decrease back-heating effects: a prospective pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37: 723-729.
- [9] WEN LUO, YUNFEI ZHANG, GUANGBIN HE, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*

Oncol, 2017, 15 (1) : 126-141.

- [10] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 原发性肝癌局部消融治疗的专家共识. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16 (1) : 70-73.
- [11] NG KKC, CHOK K SH, CHAN A. C. Y, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. British Journal of Surgery, 2017, 104 (13) : 1775-1784.
- [12] 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). 中华消化外科杂志, 2020, 19 (1) : 1-20.
- [13] DUFFY A. , ULAHANNAN SV, MAKOROVA-RUSHER O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology, 2017, 66 (3) : 545-551.

4.5 肝动脉介入治疗^{a-g}

临床分期	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I 期	I a		TACE	
	I b		不适合 / 拒绝外科切除、肝移植与消融治疗 (2A 类证据)	HAIC 单个肿瘤最大径 >7cm 且拒绝 / 不适合外科切除 (2B 类证据)
II 期	II a		TACE 联合索拉非尼 (2A 类证据) ^[40]	
	II b	TACE (1A 类证据)		
III 期	III a		TACE 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形成 (2A 类); HAIC+ 系统治疗 (2A 类证据) ^[42]	HAIC 用于拒绝索拉非尼等分子靶向治疗 / 系统化疗, 或分子靶向治疗 / 系统化疗无效患者 (2B 类证据) 对于部分已有肝外转移的肝癌患者, 可以酌情使用 HAIC 治疗 (2B 类证据) ^[41]
	III b		TACE+ 系统治疗 (2A 类证据)	

肝动脉介入治疗（续表）

临床分期	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
IV期	IV		TACE/HAIC 无法 / 拒绝行肝移植治疗（2A 类证据）	
其他			TACE 肝癌手术 / 移植术前的减瘤 / 桥梁治疗（2A 类证据）	TACE 用于肝肿瘤破裂出血或肝动脉 - 门脉静分流造成门静脉高压出血；控制局部疼痛、出血以及栓堵动静脉瘘；DSA 造影可以早期发现残癌或复发灶，并给予介入治疗（3 类证据）

【注释】

- a. 经肝动脉介入治疗主要包括肝动脉栓塞（transcatheter arterial embolization, TAE）、肝动脉栓塞化疗（transarterial chemoembolization, TACE）和肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC）。TACE 是公认的肝癌非手术治疗中最常用的方法之一^[4-6, 8, 15, 16]，HAIC 亦已有多项临床研究证明有效^[3, 9-12]。

b. 操作程序要点和分类^[17]

- (1) 肝动脉造影：通常采用 Seldinger 方法，即经皮穿刺股动脉插管，导管置于腹腔干或肝总动脉行 DSA 造影，造影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期；应行肠系膜上动脉造影，注意寻找侧支供血，必要时加做膈动脉、肋间动脉、右肾动脉及右侧胸廓内动脉造影，寻找侧支肿瘤动脉。仔细分析造影表现，明确肿瘤的部位、大小、数目以及供血动脉。
- (2) 根据肝动脉插管化疗、栓塞操作和材料的不同，通常分为^[18]：① HAIC，经肿瘤供血动脉灌注化疗药物，常用化疗药物有铂类、抗代谢药等；②肝动脉栓塞（TAE），单纯采用栓塞剂堵塞肝肿瘤的供血动脉；③ TACE，把化疗药物与栓塞剂混合在一起或使用药物洗脱微球（drug-eluting beads, DEB），经肿瘤的供血动脉支注入。④肝动脉放疗栓塞（TARE），将钇-90 放射性微球，经肿瘤的供血动脉支注入。
- (3) TACE 治疗时常用的栓塞剂，包括标准化明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒、微球和 DEB 等。我国医师常规采用碘油乳剂和标准化明胶海绵颗粒，碘油用量一般为 5~20ml，不超过 30ml。在透视监视下依据肿瘤区碘油沉积是否浓密、瘤周是否已出现门静脉小分支影为界限。在碘油乳剂栓塞后加用颗粒性栓塞剂（如标准化明胶海绵颗粒、微球、聚乙烯醇颗粒等）。提倡使用超液化乙碘油与化疗药物充分混合成乳剂^[19]，尽量避免栓塞剂反流栓塞正常肝组织或进入非靶器官。国外医师认为用碘油乳剂作为栓塞剂的效果不佳，多主张采用微球或者 DEB，近年来我国临床上也越来越多地采用后者。栓塞时应尽量栓塞肿瘤的所有供养血管，以尽量使肿瘤去血管化，以提高疗效。

- c. 肝动脉介入治疗的常见不良反应^[9, 10, 20-23]: TACE 术后以栓塞后综合征最常见, 主要表现为发热、肝区疼痛、恶心和呕吐等。此外, 还可能有穿刺部位出血、白细胞下降、一过性肝功能异常、肾功能损害以及排尿困难等。HAIC 术后以化疗相关不良反应为常见, 如骨髓抑制、凝血功能异常、肝功能异常以及消化道反应等。介入治疗术后的不良反应通常持续 5~7 天, 经支持对症治疗后大多数患者可以完全恢复。
- d. 介入治疗疗效评价^[24]
- (1) 技术成功标准: 导管超选择地插至肿瘤供血动脉内, 化疗栓塞后肿瘤供养血管被封闭, 肿瘤染色明显减少或消失。
 - (2) 近期客观疗效可以参考实体瘤 RECIST1.1 版、mRECIST 标准以及 EASL 标准^[25-27]等综合评估; 评价指标为肿瘤的客观应答 (objective response, ORR) 和至疾病进展时间 (time to progression, TTP)。远期疗效指标为患者总生存期 (overall survival, OS)。
- e. 影响远期疗效的重要因素^[1, 2, 15]: 包括①肝硬化程度、肝功能状态; ②血清 AFP 水平; ③肿瘤的容积和负荷量, 比如: TACE 预后的术前预测模型: “six-and-twelve” 模型: 即肿瘤大小+数量之和 ≤ 6 , >6 且 ≤ 12 , >12 , 该模型对接受 TACE 治疗的肝癌患者进行个体化预后评估和危险分层, 可为 TACE 术前提供术后预期生存的参考值, 协助选择不同的治疗方式^[28]; ④肿瘤包膜是否完整; ⑤门静脉有无癌栓; ⑥肿瘤血供情况; ⑦肿瘤的病理类型等。
- f. 随访和间隔期间治疗: 建议第一次 TACE 治疗后 3~6 周时复查 CT 和 / 或 MRI、血清肿瘤相关标志物、肝肾功能和血常规等。如果影像学检查显示肝脏的瘤灶内碘油沉积浓密、瘤组织坏死

明显，并且无增大和无新病灶，可严密观察，暂不考虑再次 TACE 治疗。至于后续 TACE 治疗的频率应依随访结果而定，主要包括患者对前次治疗的反应（包括有效性和安全性）、肝肾功能和体能状况的变化。随访时间，可间隔 1~3 个月或更长时间。如果出现无法治疗的局部进展，则应停止 TACE 治疗^[29]。目前积极主张 TACE 应酌情联合系统治疗等其他方法，协同增效，以更好地控制肿瘤进展，提高患者生活质量和延长带瘤生存时间。

8. 治疗时注意点

- (1) 提倡用微导管超选择性插管；插入肿瘤的供血动脉支，精准地注入化疗药物、碘油乳剂和颗粒性栓塞剂，以提高疗效和保护肝功能^[30]。
- (2) 可使用门静脉内支架置放术和¹²⁵I 粒子条或¹²⁵I 粒子门静脉支架置入术，有效地处理门静脉主干癌栓^[31]。
- (3) TACE 联合消融治疗：临床常用两种 TACE 联合热消融治疗方式。①序贯消融：先行 TACE 治疗，术后 1~4 周内加用射频或微波消融。②同步消融：在 TACE 治疗时，同时给予射频或微波消融，可以提高临床疗效，并减轻肝功能损伤^[32]。
- (4) 应重视不同的局部治疗联合或者局部联合全身治疗^[15]：① TACE 联合消融治疗（RFA、MWA 等）^[32]；② TACE 联合放射治疗^[33, 34]：主要用于门静脉主干癌栓、下腔静脉癌栓和局限性大肝癌介入治疗后的治疗；③ TACE 联合Ⅱ期外科手术切除：大肝癌或巨块型肝癌在 TACE 治疗后缩小并获得手术机会时，推荐进行外科手术切除^[13, 14]；④ TACE 联合全身治疗^[35-39]：包括联合分子靶向药物、系统化疗、放射免疫靶向药物、基因治疗以及

免疫治疗等；对于肝癌伴门静脉癌栓患者，采用 HAIC 联合索拉非尼的疗效明显优于单用索拉非尼治疗^[42]。TACTICS 研究表明，TACE 联合索拉非尼对比单纯的 TACE，联合组的 PFS 有明显改善^[40]。

参考文献

- [1] KIM JW, KIM JH, SUNG KB, et al. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109 (8) : 1234-1240.
- [2] KIM JH, WON HJ, SHIN YM, et al. Medium-sized (3. 1-5. 0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (6) : 1624-1629.
- [3] HE MK, LE Y, LI QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study. *Chin J Cancer*, 2017, 36 (1) : 83.
- [4] IKEDA M, KUDO M, AIKATA H, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial. *J Gastroen-*

terol, 2018, 53 (2) : 281-290.

- [5] LENCIONI R. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*, 2012, 39 (4) : 503-509.
- [6] YAU T, TANG VY, YAO TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2014, 146 (7) : 1691-1700. e3.
- [7] HAN K, KIM JH, KO GY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombosis: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (1) : 407-416.
- [8] LENG JJ, XU YZ, DONG JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ J Surg*, 2016, 86 (10) : 816-820.
- [9] LYU N, KONG Y, MU L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2018.
- [10] LYU N, LIN Y, KONG Y, et al. FOXAI: a phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2018, 67 (2) : 395-396.
- [11] NISHIKAWA H, KITA R, KIMURA T, et al. Clinical efficacy of non-transplant therapies in patients with hepatocellular carcinoma with Child-Pugh C liver cirrhosis. *Anticancer Res*, 2014, 34 (6) : 3039-3044.

- [12] KUDO M, OSAKI Y, MATSUNAGA T, et al. Hepatocellular carcinoma in Child-Pugh C cirrhosis: prognostic factors and survival benefit of nontransplant treatments. *Dig Dis*, 2013, 31 (5-6) : 490-498.
- [13] GALLE PR, TOVOLI F, FOERSTER F, et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol*, 2017, 67 (1) : 173-183.
- [14] QI X, LIU L, WANG D, et al. Hepatic resection alone versus in combination with pre-and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2015, 6 (34) : 36838-36859.
- [15] LENCIONI R, DE BAERE T, SOULEN MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*, 2016, 64 (1) : 106-116.
- [16] PARK JW, CHEN M, COLOMBO M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*, 2015, 35 (9) : 2155-2166.
- [17] 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术操作规范专家共识. *中华放射学杂志*, 2011, 45 (10) : 908-912.
- [18] LIAPI E, GESCHWIND JF. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (5) : 1234-1246.
- [19] TAKAYASU K, ARII S, IKAI I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemo-

- therapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194 (3) : 830-837.
- [20] MOLINARI M, KACHURA JR, DIXON E, et al. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006, 18 (9) : 684-692.
- [21] EL-SERAG HB, MARRERO JA, RUDOLPH L, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2008, 134 (6) : 1752-1763.
- [22] MALUCCIO MA, COVEY AM, PORAT LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19 (6) : 862-869.
- [23] LEE YB, LEE DH, CHO Y, et al. Comparison of transarterial chemoembolization and hepatic resection for large solitary hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26 (5) : 651-659.
- [24] LENCIONI R, LLOVET JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 2010, 30 (1) : 52-60.
- [25] GILLMORE R, STUART S, KIRKWOOD A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*, 2011, 55 (6) : 1309-1316.

- [26] SHIM JH, LEE HC, KIM SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization ? A validation study of old and new models. *Radiology*, 2012, 262 (2) : 708-718.
- [27] JUNG ES, KIM JH, YOON EL, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol*, 2013, 58 (6) : 1181-1187.
- [28] 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 Hepatol*, 2019, 70: 893-903.
- [29] RAOUL JL, GILABERT M, PIANA G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective. *Liver Cancer*, 2014, 3 (2) : 119-124.
- [30] YAMAKADO K, MIYAYAMA S, HIROTA S, et al. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis. *Jpn J Radiol*, 2012, 30 (7) : 560-566.
- [31] YANG M, FANG Z, YAN Z, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140 (2) : 211-219.
- [32] SI ZM, WANG GZ, QIAN S, et al. Combination therapies in the management of large (≥ 5 cm)

- hepatocellular carcinoma: Microwave ablation immediately followed by transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27 (10) : 1577-1583.
- [33] ZENG ZC, TANG ZY, FAN J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J*, 2004, 10 (5) : 307-316.
- [34] MENG MB, CUI YL, LU Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*, 2009, 92 (2) : 184-194.
- [35] LENCIONI R, LLOVET JM, HAN G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol*, 2016, 64 (5) : 1090-1098.
- [36] PARK JW, KOH YH, KIM HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 56 (6) : 1336-1342.
- [37] PAELIK TM, REYES DK, COSGROVE D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (30) : 3960-3967.
- [38] DUFFY AG, ULAHANNAN SV, MAKOROVA-RUSHER O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2017, 66 (3) : 545-551.
- [39] 中国医师协会介入医师分会 . 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗 (TACE) 临床实践指南 (2018

年版). http://www.360doc.com/content/18/0623/23/46184408_764771808.shtml

- [40] 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*, 2019, 96: 519-521.
- [41] 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). *中华消化外科杂志*, 2020, 19 (1): 1-20.
- [42] 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. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (7): 953-960.

4.6 放射治疗^{a-e}

适应证	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
小肝癌不宜手术或不愿手术者		SBRT 的生存获益可与手术切除或消融治疗相类似 (1B 类证据) ^[1-5]	
联合 TACE 治疗		TACE 术后碘油沉积不佳, 肝脏肿块 >5cm 的病灶, 可以联合局部放疗, 以提高局部控制率, 延长生存期 (2A 类证据) ^[2, 6]	
肝移植前桥接治疗		用于延缓疾病进展, 以争取移植机会 (2B 类证据) ^[2, 6]	
中央型肝癌手术后窄切及切缘阳性患者			中央型肝癌手术切缘距肿瘤 ≤ 1cm 的窄切缘患者, 术后可以辅助放疗 (3 类证据) ^[7]

放射治疗（续表）

适应证	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
降期后手术或可切除的伴门脉癌栓HCC术前新辅助		放疗后肿瘤缩小或降期，或作为新辅助放疗，部分患者可能因此获得手术机会；延长生存期 ^[8-10] （1B类证据）	
门静脉/下腔静脉癌栓者		多属于姑息性放疗，可能延长患者生存期，部分患者肿瘤缩小或降期，甚至可能获得手术机会（1B类证据） ^[11, 12]	放射性粒子植入（3类证据）
肝外转移的患者		对于骨转移和脑转移等，放疗可缓解转移灶浸润、压迫症状；部分寡转移病灶可行SBRT放疗，以延长生存期（2B类证据） ^{[11] [13]}	对于淋巴结转移、肾上腺转移、肺转移、腹膜和胸膜转移等浸润、压迫导致相应的症状（如疼痛、黄疸、出血等），可选用放疗缓解症状，延缓肿瘤发展，从而延长生存期（3类证据） ^[13, 14]

【注释】

a. 放疗目的与技术

一般认为，对于小肝癌施行立体定向放疗（stereotactic body radiation therapy, SBRT）可作为根治性放疗，而中晚期肝癌放疗大多属于姑息性放疗，其目的是缓解或者减轻症状，改善生活质量以及延长带瘤生存期。对局限于肝内的大肝癌患者，有一部分可以通过局部放疗转化为可手术切除，从而可能达到根治目的。

肝癌的放疗技术包括三维适形放疗（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。IGRT 放疗技术优于三维适形放疗^[15-18]，螺旋断层放疗设备作为图像引导下的调强放疗，适合多发病灶的肝癌患者。肝癌的 SBRT 治疗必须满足以下条件：拥有四维 CT 的影像设备引导或肿瘤追踪系统，非常精确的患者体位固定，放射治疗前的个体化图像校正，放射治疗设备能聚焦到肿瘤以及肿瘤之外的射线梯度下降快。目前尚缺乏高级别的循证医学证据以支持采用质子加速器治疗肝癌，不能确定其生存是否优于光子放疗^[2]。

呼吸运动是导致肝肿瘤在放疗过程中运动和形变的主要原因。目前可采取多种技术减少呼吸运动带来的影响，如门控技术、实时追踪技术、呼吸控制技术以及根据四维 CT 确定内靶区（internal target volume, ITV）等。腹部加压简单易行，压腹部位在剑突与脐连线上半部，可以最大限度地减小肝脏呼吸动度^[19]。

b. 外放射治疗照射靶区

应在多种影像学资料互相参考下确定靶区：

大体肿瘤体积（gross tumor volume, GTV），在增强 CT 中定义，参考动脉相与静脉相表现；MRI 显示肝内病灶较清楚，必要时也需参考；PET/CT 则用于了解肝外病灶情况。

临床靶体积（clinical target volume, CTV），由 GTV（影像可见病灶，如肝内原发灶、癌栓、淋巴结 / 骨 / 肾上腺 / 脑等部位转移灶）外扩 2~4mm^[20]；由于 HCC 出现淋巴引流区转移较少见，CTV 一般不包括淋巴引流区，但是对于已经出现淋巴结转移的，建议 CTV 包括其下一站的淋巴引流区。

计划靶体积（planning target volume, PTV），在常规放疗技术情况下，一般在 CTV 基础上外放 5~15mm；肝内原发灶、肾上腺 / 肺转移灶等必须考虑肿瘤移动度（ITV），ITV 大小可通过透视评估，4D 模拟 CT 技术更为准确；肝癌放疗野设计的一个重要原则是充分利用正常肝组织所具有的强大再生能力，在设计放射野时，尤其是大肝癌，最好能保留一部分正常肝不受照射，从而使部分正常肝组织能获得再生。

c. 放疗剂量及危及器官（organs at risk, OAR）限量

肿瘤放疗剂量：

（1）SBRT 放疗时，一般推荐 $\geq 30\sim 60\text{Gy}/3\sim 6$ 次^[21]。

（2）常规分割剂量放疗时，为 50~75Gy^[18]，其基本上取决于全肝和 / 或周围胃肠道的耐受量。

新辅助放疗门静脉癌栓的剂量可为 3Gy \times 6 次^[10]。非 SBRT 的低大分割外放疗，可利用

LQ 模式将其放疗剂量换算为 BED，有乙型肝炎病毒感染患者的肝细胞 α/β 比值取 8Gy，肿瘤细胞 α/β 比值取 10~15Gy，作为剂量换算参考^[13, 22-23]。

OARs 剂量限量：

(1) SBRT 放疗

1) 正常肝 (Liver-GTV) 剂量限量：肝功能 Child-Pugh A 级，正常肝体积超过 700ml，放疗分次数为 3~5 次，Liver-GTV 平均剂量 <15Gy；而当正常肝体积 >800ml，放疗分次数为 3~5 次，Liver-GTV 平均剂量 <18Gy；放疗分次数为 6 次，Liver-GTV 平均剂量 <20Gy^[24, 25]。

2) 胃和小肠：亚洲 HCC 患者常伴有肝硬化和脾功能亢进导致的胃肠道瘀血和凝血功能差，胃肠道放射耐受剂量低于 RTOG 推荐的剂量。有学者认为，放疗分次数为 3~5 次，胃和小肠最大剂量均应 <22.2~35Gy，最佳 <30Gy^[26]。

3) 肾脏与脊髓：放疗分次数为 3~5 次，双肾 Dmean 最佳小于 10Gy，脊髓（部分脊髓平面受照射）Dmax <21.9~30Gy，最佳 <18~23Gy^[26] 或 <20Gy^[24]。

(2) 常规分割放疗：

1) 正常肝 (Liver-GTV) 剂量限量：肝功能 Child-Pugh A 级，Liver-GTV 平均剂量限量为 28~30Gy，V30 \leq 60%；非常规大分割放疗（每次分割剂量 4~8Gy），Liver-GTV 平均剂量限量为 23Gy（证据等级 2B）；肝功能为 Child-Pugh B 者，肝脏对射线的耐受量明显下降，正常肝平均剂量，最好 <6Gy，应该避免对于 Child-Pugh C 患者进行肝区放疗^{[13][25]}。

2) 胃和小肠: 最大剂量均 $< 54\text{Gy}$, 胃 $V45 < 45\%$, 小肠 $V50 \leq 5\%$ (RTOG-0418), $V15 \leq 120\text{ml}$ [24]。

3) 肾脏和脊髓: 双肾 $D_{\text{mean}} \leq 15\text{Gy}$ 且 $V20 \leq 33\%$, 如一侧肾脏平均剂量 $\geq 19\text{Gy}$, 则另一侧肾脏应尽量避免; 脊髓 $D_{\text{max}} < 45\text{Gy}$ (RTOG-0623)。

d. 放射性肝病、放疗合并用药与随访注意点

放射性肝病 (radiation-induced liver diseases, RILDs): 对肝内肿瘤的放疗, 可能诱发不同程度的肝损伤。RILD 是肝脏放疗的剂量限制性并发症, 通常分为典型性和非典型性两种。

①典型 RILD: 碱性磷酸酶 (AKP) 升高 > 2 倍、无黄疸性腹水、肝大。②非典型 RILD: 肝转氨酶超过正常最高值或治疗前水平的 5 倍。诊断 RILD 必须排除肿瘤进展、病毒性或药物性所致临床症状和肝功能损害 [13] [27]。

虽然索拉非尼可以延长晚期 HCC 患者的 OS, 但 II 期临床研究显示, 索拉非尼联合外放疗的疗效并没有提高, 且不良反应增加, 因此在肝内病灶放疗时联合使用索拉非尼必须很谨慎 [28]。

免疫检查点抑制剂联合 SBRT 治疗 HCC, 已有研究结果提示两者可能起相互协同增效的作用 [29]; 但是需要进行前瞻性临床研究验证, 且联合治疗的具体方式、并发症 (RILD 与免疫性肝炎及其相互作用) 等, 也需进一步深入研究。因此, 目前 SBRT 联合免疫检查点抑制剂的治疗方式仅限于临床研究。另外, 对于 HBV-DNA 阳性的肝癌患者, 为了防止放疗时乙肝病毒激活, 建议同时应用核苷类药物抗病毒治疗。

肝癌放疗后随访: 需严密观察受照射瘤灶的局部控制情况及正常组织不良反应等。HCC 放

疗的疗效可以参考 EASL 或 mRECIST 标准进行评价^[2]，放疗结束时肿瘤大小多为稳定（SD），肿瘤明显缩小出现于放疗结束后 3~9 个月。RILD-CT 表现多为边界清楚肝内低密度区，增强时门脉期或延迟期强化；该影像改变开始的中位时间为治疗后 3 个月，高峰期为 6 个月，9 个月开始后消失，随访时需与局部复发相鉴别^[13]。

e. 内放射治疗

内放射治疗是局部治疗肝癌的一种有效方法，包括⁹⁰Y 微球疗法、¹³¹I 单克隆抗体、放射性碘化油以及¹²⁵I 粒子植入等。放射性粒子能够持续产生 γ 射线或 β 射线，在肿瘤组织内或在受肿瘤侵犯的管腔（门静脉、下腔静脉或胆道）内植入放射性粒子后，可以通过持续低剂量辐射，杀伤肿瘤细胞^[2]。尚需进一步开展规范化的临床研究，积累高级别的循证医学证据和更多的资料。

参考文献

- [1] WAHL DR, STENMARK MH, TAO Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radio-frequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 452-459.
- [2] CHINO F, STEPHENS SJ, CHOI SS, et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of hepatocellular cancer. *CANCER-AM CANCER SOC*, 2018.
- [3] HARA K, TAKEDA A, TSURUGAI Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results

- in comparable survival to radiofrequency ablation: A propensity score analysis. *Hepatology*, 2019, 69 (6) : 2533-2545.
- [4] JANG W I, BAE S H, KIM M S, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer*, 2020, 126 (2) : 363-372.
- [5] SU T S, LIANG P, LIANG J, et al. Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98 (3) : 639-646.
- [6] OHRI N, DAWSON LA, KRISHNAN S, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: new indications and directions for future study. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108 (9) : e133.
- [7] WANG WH, WANG Z, WU JX, et al. Survival benefit with IMRT following narrow-margin hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma close to major vessels. *Liver Int*, 2015, 35: 2603-2610.
- [8] HOFFE SE, FINKELSTEIN SE, RUSSELL MS, et al. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control*, 2010, 17: 100-110.
- [9] ZHI-FENG W, YING W, PING Y, et al. Toll-like receptor 4 and its associated proteins as prognostic factors for HCC treated by post-radiotherapy surgery. *Oncol Lett*, 2018, 15: 9599-9608.
- [10] WEI X, JIANG Y, ZHANG X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol*, 2019,37: 2141-2151.

- [11] JIHYE C, JINSIL S. Application of radiotherapeutic strategies in the BCLC-defined stages of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 2012, 1: 216-225.
- [12] YOON SM, RYOO BY, LEE SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 661-669.
- [13] 中华医学会放射肿瘤学分会, 中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组与消化系统肿瘤专家委员会, 中国研究型医院学会放射肿瘤学分会肝癌学组. 2016年原发性肝癌放疗共识. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25: 1141-1150.
- [14] ZENG ZC, TANG ZY, FAN J, et al. Consideration of role of radiotherapy for lymph node metastases in patients with HCC: retrospective analysis for prognostic factors from 125 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63: 1067-1076.
- [15] BUJOLD A, MASSEY CA, KIM JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 1631-1639.
- [16] HOU JZ, ZENG ZC, WANG BL, et al. High dose radiotherapy with image-guided hypo-IMRT for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombi is more feasible and efficacious than conventional 3D-CRT. *Jpn J Clin Oncol*, 2016 Apr, 46 (4) : 357-362.
- [17] JIANG T, ZENG ZC, YANG P, et al. Exploration of superior modality: safety and efficacy of hypofractionated image-guided intensity modulated radiation therapy in patients with unresectable but con-

- fined intrahepatic hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017: 6267981.
- [18] ZHANG HG, SUN J, CHEN YX, et al Image-guided IMRT improves short-term survival for abdominal lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. *Ann Palliat Med*, 2019, 8 (5) : 717-727.
- [19] HU Y, ZHOU YK, CHEN YX, et al. Clinical benefits of new immobilization system for hypofractionated radiotherapy of intrahepatic hepatocellular carcinoma by helical tomotherapy. *Med Dosim*, 2017, 42 (1) : 37-41.
- [20] WANG MH, JI Y, ZENG ZC, et al. Impact factors for microinvasion in patients with hepatocellular carcinoma: possible application to the definition of clinical tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: 467-476.
- [21] ZENG ZC, SEONG J, YOON SM, et al. Consensus on stereotactic body radiation therapy for small-sized hepatocellular carcinoma at the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting. *Liver Cancer*, 2017, 6: 264-274.
- [22] BYUN HK, KIM HJ, IM YR, et al. Dose escalation in radiotherapy for incomplete transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol*, 2020, 196 (2) : 132-141.
- [23] 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. *Radiother Oncol*, 2019, 133: 1-8.

- [24] MARKS LB, YORKE ED, JACKSON A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S10-S19.
- [25] PAN CC, KAVANAGH BD, DAWSON LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S94-S100.
- [26] HANNA GG, MURRAY L, PATEL R, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018, 30: 5-14.
- [27] KIM N, CHENG J, JUNG I, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2020, Mar 9, pii: S0168-8278 (20) 30163-X. doi: 10. 1016/j. jhep. 2020. 03. 005.
- [28] BRADE AM, NG S, BRIERLEY J, et al. Phase 1 trial of sorafenib and stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94: 580-587.
- [29] CHIANG C L, CHAN A, CHIU K, et al. Combined stereotactic body radiotherapy and checkpoint inhibition in unresectable hepatocellular carcinoma: A potential synergistic treatment strategy. *Front Oncol*, 2019, 9: 1157.

4.7 放射性核素免疫治疗^{a-d}

适应证	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
联合 TACE 治疗		I ~ II 期, 且不适合 / 拒绝外科切除、肝移植与消融治疗的 HCC (1B 类证据)	
RFA 术后			I ~ II 期且不适合 / 拒绝外科切除、肝移植治疗的 HCC (2B 类证据)
肝移植术后			移植术后抗复发治疗 (2B 类证据)

【注释】

- a. ¹³¹I-美妥昔单抗注射液 (利卡汀), 以单克隆抗体为载体的放射性同位素免疫药物, 特异性结合肝癌细胞表面 HAb18G/CD147 抗原, 封闭抗原引发的信号转导途径, 发挥抑制 HCC 复发、转

- 移的作用，是具有自主知识产权的全球首个¹³¹I-单抗靶向药物^[1-4]。
- b. TACE联合灌注¹³¹I-美妥昔单克隆抗体有助于放射性同位素靶向性聚集于瘤内，使肿瘤内呈高浓度而血浆中呈低浓度，实现了正常组织的辐射安全，延长了同位素在瘤内滞留时间，保证了射线吸收剂量的最大化，且化疗药物兼有放射增敏作用，提高了内照射疗效，从而实现了免疫治疗、放射治疗及介入治疗的三结合。Ⅱ期临床研究显示^[5-11]，TACE联合¹³¹I-美妥昔单克隆抗体治疗中晚期HCC介入术后复发有一定疗效，临床应用安全可行。多中心Ⅳ期临床研究显示^[12]（利卡汀联合TACE组167例，TACE组174例），利卡汀的组织分布主要集中在肝脏；1年生存率显著提高（79.47% vs. 65.59%，HR=0.598， $P=0.041$ ），TTP显著改善（ 6.82 ± 1.28 个月 vs. 4.7 ± 1.14 个月， $P=0.037$ ）；毒性方面，淋巴细胞减少、血小板减少和总胆红素升高较对照组发生率高，但SAE没有差别。
- c. 单中心随机对照研究显示^[13]，RFA联合¹³¹I美妥昔单克隆抗体对比单独RFA，1年和2年复发率分别为31.8%和58.5% vs. 56.3%和70.9%，mTTP为17个月 vs. 10个月（ $P=0.03$ ）。
- d. 肝癌肝移植后抗复发治疗的随机对照研究^[14]显示，¹³¹I-美妥昔单克隆抗体治疗组与对照组相比，1年复发率降低了30.4%，生存率提高了20.6%，AFP阴性维持率达到87.82%。因此，在肝癌肝移植术后抗复发和转移方面的疗效得到了业内的认可，并写入《中国肝癌肝移植临床实践指南（2014版）》^[15]。

参考文献

- [1] ZHANG Z, BIAN H, FENG Q, et al. Biodistribution and localization of iodine-131-labeled metuximab in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5 (3) : 318-322.
- [2] CHEN ZN, MI L, XU J, et al. Targeting radioimmunotherapy of hepatocellular carcinoma with iodine (^{131}I) metuximab injection: clinical phase I/II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65 (2) : 435-444.
- [3] 利卡汀临床应用专家组. 《利卡汀临床应用专家共识》讨论稿. *中国介入放射学*, 2008, 2: 186-187.
- [4] WU L, SHEN F, XIA Y, et al. Evolving role of radiopharmaceuticals in hepatocellular carcinoma treatment. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16 (9) : 1155-1165.
- [5] 李臻, 周进学, 任建庄, 等. ^{131}I 美妥昔单克隆抗体灌注联合经肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌介入术后复发的临床价值. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21 (10) : 728-733.
- [6] 余宙耀, 程涛, 李灼亮, 等. 利卡汀治疗原发性肝癌 72 例近期疗效观察. *广东医学*, 2009, 30: 124-126.
- [7] 王公平, 冯笑山, 单探幽, 等. 肝动脉栓塞与 ^{131}I 美妥昔单抗注射液灌注治疗原发性肝癌的临床

- 对比研究. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16: 1022-1024.
- [8] 魏长宏, 卞晓山, 王作志, 等. 利卡汀联合 TACE 治疗原发性肝细胞癌近期疗效观察. 武警医学院学报, 2009, 18: 1068-1070.
- [9] WU L, YANG YF, GE NJ, et al. Hepatic arterial iodine-131-labeled metuximab injection combined with chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data from 110 patients. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25 (6) : 657-663.
- [10] WU L, YANG YF, GE NJ, et al. Hepatic artery injection of ^{131}I -labelled metuximab combined with chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma: a prospective nonrandomized study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39 (8) : 1306-1315.
- [11] HE Q, LU WS, LIU Y, et al. ^{131}I -labeled metuximab combined with chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (47) : 9104-9110.
- [12] MA J, WANG JH. ^{131}I -labeled-metuximab plus transarterial chemoembolization in combination therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: results from a multicenter phase IV clinical study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16 (17) : 7441-7447.
- [13] BIAN H, ZHENG JS, NAN G, et al. Randomized trial of ^{131}I metuximab in treatment of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106 (9) : 1-5.
- [14] XU J, SHEN ZY, CHEN XG, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepa-

toma recurrence after liver transplantation. Hematology, 2007, 5 (2) : 269-276.

- [15] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会外科学分会移植学组, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肝癌肝移植临床实践指南 (2014 版). 中华消化外科杂志, 2014, 13 (7) : 497-550.

5 全身治疗^{a-u}

5.1 晚期 HCC 一线治疗策略选择

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分)	索拉非尼 (1A 类证据); 奥沙利铂为主的系统化疗 (1A 类证据); 仑伐替尼 (1A 类证据); 多纳非尼 (1A 类证据); 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (1A 类证据)	亚砷酸注射液 (2A 类证据); 索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗 (2A 类证据)	仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗 (2B 类证据); 奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗 (2B 类证据); 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗 (2B 类证据)
肝功能 Child-Pugh B 级 (>7 分) 和 C 级	具有肝癌适应证的现代中药制剂; 传统中医辨证论治; 最佳支持治疗 (BSC); 姑息治疗 (2A 类证据)		

5.2 晚期 HCC 二线治疗策略选择

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分)	瑞戈非尼 (1A 类证据); PD-1 单抗 (纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗等) (2A 类证据); 阿帕替尼 (1A 类证据)	雷莫芦单抗 (限于 AFP ≥ 400 ng/ml 的 HCC) (1A 类证据); 卡博替尼 (1A 类); 既往使用过索拉非尼者, 可考虑卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案 (2A 类证据); 既往使用过奥沙利铂为主的方案者, 可考虑卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (2B 类证据); 索拉非尼 (既往未曾使用过) (2B 类证据); 奥沙利铂为主的系统化疗 (既往未曾使用过) (2B 类证据)	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (2A 类证据); 索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗 (既往未曾使用过) (2B 类证据)
肝功能 Child-Pugh B 级 (>7 分) 和 C 级	具有肝癌适应证的现代中药制剂; 传统中医辨证论治; 最佳支持治疗 (BSC); 姑息治疗 (2A 类证据)		

【注释】

- a. 两项大型、随机对照的国际多中心临床试验 SHARP 研究^[1]和 Oriental 研究^[2]的结果均表明，索拉非尼（sorafenib）能够延缓晚期 HCC 肿瘤进展，延长患者的生存期。SHARP 研究入组了 602 例未接受过系统治疗的晚期 HCC 患者，随机接受索拉非尼 400mg bid 或安慰剂，结果：中位生存期（mOS）在索拉非尼组和安慰剂组分别为 10.7 个月 vs. 7.9 个月（ $P < 0.001$ ），中位至疾病进展时间（mTTP）分别为 5.5 个月 vs. 2.8 个月（ $P < 0.001$ ）。Oriental 研究入组 226 例未接受过系统治疗的晚期 HCC 患者，2:1 随机接受索拉非尼或安慰剂治疗，两组 mOS 分别为 6.5 个月 vs. 4.2 个月（ $P < 0.001$ ），mTTP 分别为 2.8 个月 vs. 1.4 个月（ $P < 0.001$ ）。在两项研究中，索拉非尼组高血压、腹泻、消瘦、手足皮肤反应以及低磷酸盐血症等均高于安慰剂组，但是患者的耐受性尚好。因此，2007 年以来，索拉非尼已经获得包括我国在内的全球 180 多个国家 / 地区的药监部门批准，用于一线治疗无法手术或远处转移的 HCC 患者，并且列入多国的肝癌临床实践指南和专家共识进行推荐。
- b. 一项开放标签、随机对照的国际多中心 III 期临床研究（EACH 研究）^[3, 4]，共纳入 371 例不适于手术或局部治疗的晚期 HCC 患者，其中，中国患者占 75%。结果表明：与单药阿霉素相比，FOLFOX 4 方案治疗显著提高了患者的中位无进展生存期（mPFS）（1.77 个月 vs. 2.93 个月， $P < 0.001$ ）、客观缓解率（ORR）（2.67% vs. 8.15%， $P = 0.02$ ）和疾病控制率（DCR）（31.55% vs. 52.17%， $P < 0.0001$ ）；进一步随访 7 个月后的分析显示 FOLFOX4 组的 OS 续有获益（6.47 个月 vs. 4.90 个月， $P = 0.04$ ）。主要的目标人群即中国患者群中，FOLFOX4 组的 mOS

显著延长（5.9 个月 vs.4.3 个月， $P = 0.0281$ ），同时，mPFS、ORR 和 DCR 也继续显示出明显的优势。在毒性方面，FOLFOX4 组的中性粒细胞减少和神经毒性发生率略高于对照组，但两组患者的 3/4 级不良事件发生率并无明显差异。因此，2013 年 3 月 12 日，国家药品监督管理局已正式批准含奥沙利铂的 FOLFOX4 方案用于治疗晚期肝癌的新适应证。2015 年起，美国 NCCN 肝癌临床实践指南等已经连续 6 年收录和推荐。

- c. REFLECT 试验是一项仑伐替尼（lenvatinib）与索拉非尼头对头比较的随机对照、全球多中心、非劣效 III 期临床研究^[5]，全球入组 954 例晚期 HCC 患者。结果：在主要终点方面，仑伐替尼组 mOS 较索拉非尼组达到非劣效，并且有延长趋势（13.6 个月 vs.12.3 个月， $P > 0.001$ ）；在次要终点方面，仑伐替尼组较索拉非尼组的 mPFS（7.4 个月 vs.3.7 个月）、mTTP（8.9 个月 vs.3.7 个月）和 ORR（24%vs.9%）均显著改善。安全性方面，仑伐替尼与索拉非尼无明显差异，两组治疗相关不良事件（TRAE）发生率相似，分别有 13% 和 9% 的患者因此而停药。该研究中入组了 288 例中国患者，仑伐替尼组相比索拉非尼组在 mOS（15.0 个月 vs.10.2 个月）、mPFS（9.2 个月 vs.3.6 个月）以及 mTTP（11.0 个月 vs.3.7 个月）上均获得优势（ $P < 0.05$ ），且较全球的数据更佳；同时，对于 HBV 相关 HCC，仑伐替尼具有生存获益优势。因此，2018 年欧洲 EMEA、美国 FDA 和中国 NMPA 已相继批准了仑伐替尼一线治疗不可切除 HCC 的适应证。
- d. 多纳非尼片（donafenib）是一种多靶点、多激酶抑制剂，是将索拉非尼分子上的一个甲基取代为三氟代甲基而形成的全新的专利药物，与索拉非尼相比明显具有更优异的药代动力学和药效学性能。在一项开放标签、随机、平行对照的 II / III 期注册临床试验（ZGDH3 研究，

NCT02645981) 中, 在中国的 37 家中心招募 Child-Pugh 肝功能评分 ≤ 7 且既往未接受过系统治疗的不可手术或转移性 HCC 患者, 按照 1:1 的比例随机分组, 分别口服多纳非尼 (200mg) 或索拉非尼 (400mg), 每日 2 次, 直至发生不可耐受的毒性或疾病进展。主要研究终点为 OS。2016 年 3 月至 2018 年 4 月间, 共纳入 668 例患者, 其中 659 例 (多纳非尼组 328 例, 索拉非尼组 331 例) 纳入全分析集 (FAS)。结果: 多纳非尼组与索拉非尼组的 mOS 分别为 12.1 个月和 10.3 个月 (HR=0.831, 95%CI 0.699~0.988, $P=0.0363$)。两组的 mPFS (3.7 个月 vs. 3.6 个月, $P=0.2824$)、确认后的 ORR (4.6% vs. 2.7%, $P=0.2448$) 和 DCR (30.8% vs. 28.7%, $P=0.5532$) 均无显著差异。两组分别有 191 例 (57.4%) 和 224 例 (67.5%) 发生 ≥ 3 级 AE ($P=0.0082$), 有 287 例 (86.2%) 和 309 例 (93.1%, $P=0.0049$) 发生特别关注的 AE (AESI), 各有 101 例 (30.3%) 和 141 例 (42.5%, $P=0.0013$) 因 AE 导致暂停用药, 即多纳非尼组均显著低于索拉非尼组。多纳非尼组最常发生的 AEs 为手足皮肤反应 (50.5%)、AST 升高 (40.5%)、总胆红素升高 (39.0%)、血小板降低 (37.8%) 以及腹泻 (36.6%)。因此, 与索拉非尼相比, 多纳非尼能够显著延长晚期 HCC 的 OS, 并且具有更好的安全性和耐受性, 有望成为一线治疗的优选药物^[6]。2020 年 3 月申办方已经向 NMPA 提出上市申请, 并且列为优先审评与审批。

- e. IMbrave150 研究是一项开放标签、随机、平行对照的国际多中心 III 期临床研究^[7], 共纳入 501 例既往未接受过系统性治疗的不可切除的 HCC 患者, 按照 2:1 的比例随机接受 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗 (atezolizumab) 联合贝伐珠单抗, 或者索拉非尼单药治疗。该研究的共同主要终点为独立审查机构 (IRF) 根据 RECIST 1.1 版评估的 PFS 和 OS, 次

要终点包括 ORR、TTP、缓解持续时间 (DOR)、患者报告结局 (PRO) 和安全性。2019 年 ESMO-Asia 会议上报告了第一次中期分析数据, 结果 OS 和 PFS 均达到预设的统计学界值。联合治疗组的 mOS 尚未达到, 索拉非尼组 mOS 为 13.2 个月, 联合组可使 OS 风险降低 42% (HR=0.58, $P=0.0006$); 联合组的 mPFS 为 6.8 个月, 索拉非尼组为 4.3 个月, 疾病进展风险降低 41% (HR=0.59, $P<0.0001$)。联合组 ORR (RECIST v1.1-IRF) 达到 27.3%, 明显高于索拉非尼组 11.9%。此外, 联合治疗还能延缓患者报告生活质量发生恶化的时间 (TTD 11.2 个月 vs. 3.6 个月; HR=0.63) [8]。在安全性方面, 联合组有 36% 发生 3~4 级与 TRAE, 其中 17% 是治疗相关性严重不良事件 (SAE); 在索拉非尼组有 46% 发生 3~4 级 TRAE, 其中 15% 是治疗相关 SAE。联合治疗普遍耐受性良好且毒性可管理, 除了阿替利珠单抗和贝伐珠单抗的单药已知的安全性事件外, 没有新的安全性问题。在 2020 年初欧洲肝脏病学会 (EASL) 肝癌峰会上, 进一步报告了中国患者的亚组数据 [9]: 共有 194 例患者 (137 例来自 IMbrave150 全球研究, 57 例来自中国扩展研究队列), 其中联合组 133 例, 索拉非尼组 61 例; 联合治疗组的 mOS 尚未达到, 索拉非尼组 mOS 为 11.4 个月 (HR = 0.44); mPFS 是 5.7 个月 vs. 3.2 个月 (HR = 0.60)。可以看到, 对于预后相对更差的中国晚期 HCC 患者, 联合治疗同样能带来有临床意义的 OS 和 PFS 的改善。2020 年 2 月申办方已经向 NMPA 提出上市申请, 并且列为优先审评与审批。

f. 目前还有多项以免疫治疗为主的联合治疗正在进行。

仑伐替尼联合帕博利珠单抗的 Ib 期研究 [10] (KEYNOTE-524) 中, 口服仑伐替尼 (体重

≥ 60kg: 12mg/d; <60kg: 8mg/d), 联合帕博利珠单抗 200mg, IV, Q3W。2019 年 ESMO 大会上报告, 在可评估的 67 例患者中, 按照 mRECIST 标准评价, ORR 达到了 46.3%, mTTR 2.4 个月, mPFS 为 9.7 个月, mOS 高达 20.4 个月。仑伐替尼 + 帕博利珠单抗对比仑伐替尼 + 安慰剂作为晚期 HCC 患者一线治疗的安全性和疗效的 III 期临床研究 (LEAP-002, NCT03713593) 已经开展, 完成了患者入组, 正在观察随访。

2020 年, ASCO-GI 会议报告仑伐替尼联合纳武利尤单抗一线治疗不可切除的 HCC 患者的 I b 期研究 (117 研究): 口服仑伐替尼 (体重 ≥ 60kg: 12mg/d; <60kg: 8mg/d), 联合纳武利尤单抗 240mg, Q2W。主要终点: 联合治疗的耐受性和安全性。次要终点: 研究者评估的 ORR, 分为两部分。Part 1: 剂量限制性毒性 (DLTs) 评估; Part 2: 入组没有接受过系统治疗的 HCC 患者。结果: 截至 2019 年 6 月 28 日, 共 30 例患者接受了仑伐替尼联合纳武利尤单抗治疗 (Part 1: n=6; Part 2: n=24)。患者包括: BCLC 分期为 B (n=17) 或 C (n=13), Child-Pugh 评分 5 分 (n=23) 或 6 分 (n=7)。安全性方面, Part 1 中没有患者报告 DLT。2 例 (6.7%) 患者因治疗后新出现的不良反应 (TEAEs) 导致仑伐替尼停药, 4 例 (13.3%) 患者出现 TEAEs 导致纳武利尤单抗停药。30 例患者均发生了 TEAEs, 最常见的是手足感觉异常 (60.0%) 和发声困难 (53.3%), 但 AEs 总体可控。在有效性方面, 研究者依据 mRECIST 标准评估, 总的 ORR 为 76.7%, DCR 为 96.7%, 临床获益率 (CR+PR+SD 持续时间超过 23 周, CBR) 为 83.3%; 而 IRC 依据 RECIST1.1 标准评估, 总的 ORR 为 54.2%, DCR 为 91.7%, CBR 为 62.5%。

另外, 卡博替尼联合阿替利珠单抗对比索拉非尼或卡博替尼的全球多中心、随机、开放的

Ⅲ期研究（COSMIC-312 研究）以及 durvalumab 联合 tremelimumab 对比 durvalumab 或索拉非尼的Ⅲ期研究（HIMALAYA 研究）等，都正在紧锣密鼓地开展。

- g. 索拉非尼联合含奥沙利铂的系统化疗一线治疗晚期 HCC 已有多项Ⅱ期临床研究^[11-14]报告，包括法国的 GOTEXT 研究和中国香港 - 新加坡肝癌协助组的多中心Ⅱ期研究等，可使 ORR 有所提高，且 TTP、PFS 和 OS 都获得延长，安全性良好。因此，提示含奥沙利铂的系统化疗与索拉非尼具有协同作用。对于肝功能和体力状态良好的患者，可以考虑联合治疗，但是尚需 RCT 研究提供高级别证据。
- h. 亚砷酸注射液是中药砒霜的主要成分。一项单臂、国内多中心临床研究^[15]表明，采用亚砷酸注射液一线治疗中晚期原发性肝癌具有一定的姑息治疗作用，可以改善患者生活质量、减轻癌痛和延长生存期。因此，2004 年亚砷酸注射液获得国家药品监督管理局批准用于治疗晚期肝癌。临床应用时，应注意选择适当的患者，严密观察和积极防治不良反应，特别是肝、肾毒性，必须同时应用保肝、利胆和利尿药物。
- i. 我国国家药品监督管理局已经批准若干种现代中药制剂用于治疗原发性肝癌^[16-22]，包括榄香烯、康莱特、华蟾素、消癌平、槐耳颗粒、肝复乐、金龙胶囊和艾迪注射液及其口服剂型等。多年来，这些药物在临床上广泛应用，已经积累了许多实践经验，具有一定的疗效和各自的特点，可以改善患者生活质量、减轻癌痛和可能延长生存期，同时，患者的依从性、安全性和耐受性均较好，但是尚缺乏严格设计的高质量、随机对照的多中心临床试验资料予以支持，需要进一步研究。
- j. RESORCE 研究是瑞戈非尼作为二线治疗晚期 HCC 的随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心

的Ⅲ期临床研究^[23]。该研究共入组 573 例 HCC 患者，均为索拉非尼一线治疗失败进展，肝功能 Child-Pugh A 级的患者，按照 2:1 的比例随机进入瑞戈非尼组与安慰剂组，结果：瑞戈非尼组较安慰剂组的 mOS (10.6 个月 vs.7.8 个月)、mPFS (3.1 个月 vs.1.5 个月) 均显著延长 ($P < 0.05$)，且在预设的各个亚组都观察到了一致的获益；同时，提高了 mTTP (3.2 个月 vs.1.5 个月)、ORR (11%vs.4%) 和 DCR (65%vs.36%)。瑞戈非尼组的不良事件与索拉非尼组相类似，TRAE 包括高血压、手足皮肤反应、疲劳以及腹泻等。因此瑞戈非尼作为晚期 HCC 患者的二线治疗，依然能带来明显的生存获益，可以作为晚期 HCC 患者二线治疗的重要选择。因此，2017 年 4 月及同年 12 月，瑞戈非尼分别被 FDA 和 NMPA 批准用于索拉非尼治疗失败的晚期 HCC 二线治疗。

- k. CheckMate-040 研究^[24]是一项多中心、开放标签、剂量递增 (ESC) 及扩展 (EXP) 研究，其中 PD-1 单抗的单药研究队列共纳入 262 例伴或未伴 HCV 或 HBV 感染的晚期 HCC 患者，剂量递增阶段接受纳武利尤单抗 0.1~3.0mg/kg 治疗，Q2W (ESC, n=48)，主要终点为安全性和耐受性；扩展阶段接受纳武利尤单抗 3mg/kg 治疗，Q2W (EXP, n=214)；主要终点是 RR (根据 RECIST 1.1 标准评估)。该项 1/2 期研究的 ORR 为 15%~20%，DCR 达 58%~64%，且疗效持续时间久。进一步随访表明：未接受索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者，采用纳武利尤单抗单药治疗，其 mOS 长达 28.6 个月；而接受过索拉非尼治疗的患者，二线治疗的 mOS 也达到 15.6 个月。基于此项研究的结果，2017 年 9 月 23 日纳武利尤单抗已获得 FDA 有条件地批准用于 HCC 二线治疗的适应证。

全球同步开展的 CheckMate-459 研究（纳武利尤单抗对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的随机、多中心确证性 III 期临床研究，NCT02576509）的结果已在 2019 年 ESMO 大会上公布^[25]。纳武利尤单抗组的 mOS 为 16.4 个月，而索拉非尼组为 14.7 个月（HR=0.85， $P=0.0752$ ），遗憾的是，OS 未能达到预定义的统计阈值（预定 HR=0.84， $P=0.05$ ）；mPFS 是 3.7 个月 vs. 3.8 个月，也没有差异；但是相较于索拉非尼，纳武利尤单抗治疗组患者还是呈现出明确的 OS 延长趋势，RR 也明显提高（15% vs. 7%）；纳武利尤单抗的总体安全性较好，3 级及以上的不良反应较索拉非尼明显更低，且未观察到新的安全性信号，耐受性较好。

1. KEYNOTE-224 研究是一项是二线治疗晚期 HCC 单臂、开放标签的国际多中心 II 期临床研究^[26]，入组 104 例索拉非尼治疗进展或毒性无法耐受、ECOG 评分 0~1 分、脏器功能正常、Child-Pugh 分级为 A 的晚期 HCC 患者，结果获得了 17% 的 ORR，其中有 1 例完全缓解（CR），17 例部分缓解（PR），46 例患者病情稳定（SD）；mPFS 为 4.9 个月，mOS 为 12.9 个月，6 个月的 PFS 和 OS 率分别为 43.1% 和 77.9%，1 年 PFS 和 OS 率分别为 28% 和 54%。基于该试验结果，2018 年 11 月 9 日美国 FDA 有条件批准了帕博利珠单抗可用于晚期 HCC 的二线治疗。

2019 年 ASCO 年会上公布的帕博利珠单抗二线治疗 HCC 的随机、国际多中心的确证性 III 期临床研究（KEYNOTE-240 研究），却未能达预设的终点^[27]。共入组 413 例经索拉非尼治疗进展或不能耐受的 HCC 患者，以 2:1 比例随机接受帕博利珠单抗或安慰剂治疗，结果：与安慰剂相比，帕博利珠单抗二线治疗可延长患者的 mOS（13.9 个月 vs. 10.6 个月，HR=0.78，单侧 $P=0.0238$ ；但是没有达到预先设定的具有统计学意义 $P=0.0174$ ）和 mPFS（3.0 个月 vs. 2.8 个月，

HR=0.718, 单侧 $P = 0.0022$; 没有达到预先设定的具有统计学意义的 $P = 0.002$)。帕博利珠单抗组的 ORR (18.3%) 明显高于安慰剂组 (4.4%), mDOR 为 13.8 个月, 安全性方面与既往帕博利珠单抗的研究相似, 未发现 HBV/HCV 病毒的再激活。亚组分析结果^[28]显示, 亚洲人群(帕博利珠单抗组和安慰剂组分别有 107 例和 50 例患者)接受帕博利珠单抗治疗的 OS 获益更多, HR 达到了 0.548 (95%CI 0.374-0.804, $P = 0.0009$), 生存获益优于欧美患者。另外, 还有一项在亚太地区(其中 80% 患者来自于中国)开展的帕博利珠单抗二线治疗晚期 HCC 的关键性 III 期临床研究 (KEYNOTE-394), 预先改良了研究设计, 现已完成病例入组, 正在进行生存随访, 期待最终结果。

- m. 2018 年 ESMO 大会上, 公布了卡瑞利珠单抗二线治疗中国晚期 HCC 患者的前瞻性、随机、平行对照、全国多中心的 II 期临床研究 (NCT02989922) 的中期数据^[29]。2020 年 2 月 26 日, 研究最终结果全文在线发表于 *Lancet Oncology*^[30]。在全国 13 家中心, 共入组 220 例患者, 按照 1:1 的比例, 随机给予卡瑞利珠单抗 3mg/kg, IV, Q2W 或 Q3W 治疗。结果: 对既往系统性治疗失败或不耐受的晚期 HCC 患者, 并且在入组患者基线状态更差的情况下(合并 HBV 感染、BCLC C 期和三线甚至四线治疗的患者比例较高), 采用卡瑞利珠单抗进行二线及以上治疗仍然取得了与其他 PD-1 单抗相似的疗效: ORR 为 14.7%, 其中 Q2W 组 11.9%, Q3W 组 17.6%, DCR 为 44.2%, 6 个月的生存率 74.4%, mOS 达到了 13.8 个月。在安全性方面, 所有级别最常见的 TRAE 是反应性毛细血管增生症 (RCCEP, 共 145 例, 67%)、谷草转氨酶升高 (55 例, 25%)、谷丙转氨酶升高 (51 例, 24%) 和蛋白尿 (50 例, 23%); 有 47 例 (22%) 发生了 3

级或4级 TRAE，常见的是谷草转氨酶升高（10例，5%）和中性粒细胞计数降低（7例，3%）。虽然 RCCEP 发生率较高，但都是 1~2 级，大多数在治疗第 1 个周期内出现，中位发生时间为 4.1 周；在数据截止时，59% 的 RCCEP 已经得到缓解或改善。事后探索性分析发现 RCEP 的发生与临床客观疗效和生存获益密切相关。卡瑞利珠单抗于 2020 年 3 月 4 日获得我国 CDE 评审通过，批准用于 HCC 二线治疗。

- n. 2019 年 9 月的 CSCO 年会和 2020 年 5 月 ASCO 年会上，陆续公布了“甲磺酸阿帕替尼片二线治疗晚期肝细胞癌患者的随机双盲、平行对照、多中心 III 期临床研究（abstract 4507#）”的结果^[31]。入选为既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期 HCC 患者，按 2:1 的比例随机分配至阿帕替尼组（750mg，QD）或安慰剂组（750mg，QD），连续给药，28 天为一个治疗周期。研究实际筛选合格并纳入 FAS 集 393 例（阿帕替尼组 261 例，安慰剂组 132 例）。阿帕替尼组和安慰剂组的 mOS 分别为 8.7 个月（95%CI 7.5~9.8）和 6.8 个月（95%CI 5.7~9.1）。与安慰剂相比，阿帕替尼组显著延长 mOS（HR=0.785， $P=0.0476$ ）；mPFS 分别为 4.5 个月和 1.9 个月。与安慰剂相比，阿帕替尼显著延长 mPFS（HR=0.471， $P<0.0001$ ）。阿帕替尼组 ORR 为 10.7%（28/261）（95%CI 7.2~15.1），DCR 为 61.3%（160/261）（95%CI 55.1~67.2）；安慰剂组的 ORR 为 1.5%（2/132）（95%CI 0.2~5.4），DCR 为 28.8%（38/132）（95%CI 21.2~37.3）。阿帕替尼组 ORR 和 DCR 均显著高于安慰剂组（ $P<0.0001$ ）。同时，阿帕替尼在晚期 HCC 患者中的耐受性良好，安全可控，且与既往阿帕替尼的临床研究和实践相比，未发现新的安全信号。

- O. 卡博替尼 (cabozantinib) 是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂, 其作用靶点包括 MET、VEGFR1-3、NTRK、RET、AXL 和 KIT。CELESTIAL 研究^[32] (NCT01908426) 是一项随机、安慰剂对照的全球多中心 III 期临床研究, 纳入既往曾接受过索拉非尼治疗, 在至少一线系统治疗后病情进展符合条件的 HCC 患者。707 例患者以 2:1 的比例随机分配接受卡博替尼 (60mg, QD) 或安慰剂治疗。主要终点是 OS, 次要终点是 PFS 和 ORR; 在第二次计划的中期分析时研究达到了主要终点。卡博替尼组的 OS 明显延长 (10.2 个月 vs. 8.0 个月, $P=0.005$)。mPFS 分别为 5.2 个月 vs. 1.9 个月 ($P<0.001$); ORR 分别为 4% 和 $<1%$ ($P=0.009$)。对于仅接受索拉非尼治疗的患者, OS (11.3 个月 vs. 7.2 个月) 和 PFS (5.5 个月 vs. 1.9 个月) 的获益更为明显。卡博替尼组 68% 的患者发生 3 级或 4 级不良事件, 而安慰剂组为 36%。常见的高级别事件是掌跖红肿 (17% vs. 0%)、高血压 (16% vs. 2%)、AST 水平增加 (12% vs. 7%)、疲劳 (10% vs. 4%) 和腹泻 (10% vs. 2%)。因此, 2019 年 1 月 14 日, 卡博替尼已经获得美国 FDA 批准用于二线治疗晚期 HCC。
- P. 雷莫芦单抗 (ramucirumab) 是一种抗 VEGFR2 的完全人源化的 IgG1 单克隆抗体, 高度选择性地抑制 VEGFR2 的激活。REACH-2 研究^[33] 是一项雷莫芦单抗对比安慰剂二线治疗索拉非尼一线失败后 AFP 升高的晚期 HCC 患者的随机、双盲、安慰剂对照、全球 III 期临床研究, 纳入索拉非尼治疗失败和基线 AFP $\geq 400\text{ng/ml}$ 的 HCC 患者 292 例, 按照 2:1 的比例随机接受雷莫芦单抗 (8mg/kg) 或安慰剂。结果表明, 与安慰剂比较, 雷莫芦单抗显著改善了患者的 mOS (8.5 个月 vs. 7.3 个月, $P=0.0199$) 和 mPFS (2.8 个月 vs. 1.6 个月, $P<0.0001$), 降低了

29%的死亡风险；而 ORR 分别为 4.6% 和 1.1% ($P=0.1156$)。患者治疗耐受性良好，3 级及以上不良事件主要是高血压 (12.2%) 和低钠血症 (5.6%)。REACH-2 是肝癌领域第一个基于生物标记物选择患者人群的阳性临床研究，为基线 AFP $\geq 400\text{ng/ml}$ 的 HCC 带来显著的 OS 获益，并且安全性良好。2019 年 5 月，FDA 批准雷莫芦单抗用于二线治疗 AFP 水平高 ($>400\text{ng/ml}$) 的晚期 HCC。

- q. 卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 或 GEMOX 方案化疗一线治疗晚期 HCC 或胆道肿瘤 (BTC) 患者全国多中心 II 期研究^[34]，在 HCC 队列中的 34 例可评估的患者中，获得经确认的 ORR 为 26.5%，mTTP 和 mPFS 均为 5.5 个月，mDOR 和 mOS 都尚未达到，目前仅有 3 例 (33.3%) 患者出现了疾病进展。安全性方面，85.3% 的 HCC 患者发生 3/4 级治疗相关的不良事件；仅 5.9% 的患者发生 3/4 级免疫相关不良事件 (脂肪酶增加)。现有的数据表明，卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案系统化疗治疗晚期 HCC，展现出了良好的前景，患者的耐受性和依从性比较好，有望成为一个新的有效的治疗选择。卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案对比安慰剂联合 FOLFOX4 方案一线治疗晚期 HCC 的随机、对照、全国多中心的 III 期临床研究 (NCT03605706) 正在进行之中。
- r. 2019 年 1 月，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期 HCC、胃癌和食管胃结合部癌的 I 期临床研究结果在线发表^[35]。研究对象为至少经过一线治疗失败的患者，研究分为剂量递增 (I a) 和扩展 (I b) 两个阶段。I a 阶段确定的阿帕替尼的 RP2D 为 250mg。在接受 RP2D 组合治疗的 16 例可评估 HCC 患者中，8 例获得 PR，包括阿帕替尼 125mg 组 1 例和 250mg 组 7 例，

ORR 和 DCR 分别为 50.0% 和 93.8%；中位至缓解时间为 3.4 个月。阿帕替尼 250mg 组的 ORR 为 53.8% (7/13)，其中 6 例仍在继续治疗中，5 例缓解持续时间超过了 49 周。在 7.8 个月的中位随访期间，HCC 患者的 mPFS 为 5.8 个月。250mg 组的患者 6 个月 PFS 率为 51.3%，9 个月 PFS 率为 41.0%，mOS 未达到。TRAE 可控，患者耐受性良好，特别是 RCCEP 的发生率仅为 9.3%，无治疗相关死亡。目前卡瑞利珠单抗+阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的随机、对照、国际多中心的 III 期临床研究 (NCT03764293) 正在进行之中。

- S. 一项采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗靶向治疗和 / 或系统化疗失败或不可耐受的晚期 HCC 的开放、多队列、多中心的 I b/ II 期临床试验 (NCT03092895) [36]，共纳入 28 例。结果：剂量爬坡阶段 12 例患者，每剂量组 3 例。阿帕替尼 125mg 组、250mg 组和 375mg 组均未发生 DLT，500mg 组发生 2 例 DLTs，均为 3 级腹泻。因此，MTD 为 375mg，选择卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 375mg 用于后续剂量扩展，扩展到 19 例患者。在 375 mg 组的 19 例患者中，所有患者都曾暂停阿帕替尼，8 例 (42.1%) 在用药起始后的 2 个月内剂量下调至 250mg。3 例 (10.7%) 患者获得确认的部分缓解 (PR)，16 例 (57.1%) 患者为疾病稳定 (SD)，确认的 ORR 为 10.7% (95%CI 2.3~28.2)，DCR 为 67.9% (95%CI 47.6~84.1)。mTTP 和 mPFS 均为 3.7 个月 (95%CI 2.0~5.8)。共 16 例 (57.1%) 患者死亡，12 例 (42.9%) 仍在进行生存随访，mOS 是 13.2 个月 (95%CI 8.9~未达到)。6 个月 OS 率为 85.7% (95%CI 66.3~94.4)，12 个月的 OS 率为 63.9% (95%CI 43.2~78.7)。26 例 (92.9%) 患者发生 \geq 3 级 TRAEs，最常见的是高血压 (9/28, 32.1%)，中性粒细胞计数下降 (5/28, 17.9%)，血小板计数下降 (4/28, 14.3%)。对于晚期 HCC 患者，采

用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗安全性可控，初步显示良好的有效性，可能为晚期肝癌患者提供一个有临床获益的治疗新选择。

- t. 2019年ASCO年会上报告了CheckMate-040研究的双重免疫联合治疗队列4（纳武利尤单抗+伊匹木单抗）二线治疗晚期HCC的Ⅱ期研究结果^[37]，入组患者为索拉非尼治疗不耐受或进展的晚期HCC，按1:1:1分为三组：A组为纳武利尤单抗1mg/kg+伊匹木单抗3mg/kg，Q3W（4次）；B组为纳武利尤单抗3mg/kg+伊匹木单抗1mg/kg，Q3W（4次）；C组为纳武利尤单抗3mg/kg，Q2W+伊匹木单抗1mg/kg，Q6W；A、B两组随后进入纳武利尤单抗240mg，IV，Q2W固定剂量，所有患者均治疗至疾病进展或毒性不可耐受。结果：经过至少28个月的随访，有33%（16/49；95%CI 20~48）的患者对免疫联合治疗有反应；BICR根据RECIST v1.1标准评估，8%（4/49）达到CR，24%（12/49）PR；DOR为4.6个月至30.5个月，其中88%持续至少6个月，56%至少持续12个月，31%至少持续24个月。BICR使用mRECIST评估的ORR为35%（17/49；95%CI 22~50），12%（6/49）CR，22%（11/49）报告PR。接受索拉非尼治疗半年以上的患者，纳武利尤单抗治疗的总体OS相对较好^[38, 39]。安全性方面^[40, 41]，采用纳武利尤单抗1mg/kg联合伊匹木单抗3mg/kg治疗，59%的患者出现了SAE；29%的患者中断治疗，65%的患者因AE延迟治疗。患者报告≥4%的SAE为发热、腹泻、贫血、AST升高、肾上腺功能不全、腹水、食管静脉曲张破裂出血、低钠血症、血胆红素升高以及非感染性肺炎。最常见的AE（超过20%患者报告）为皮疹（53%）、瘙痒（53%）、肌肉及骨骼疼痛（41%）、腹泻（39%）、咳嗽（37%）、食欲下降（35%）、疲劳（27%）、发热（27%）、腹痛（22%）、头痛（22%）、

恶心（20%）、头晕（20%）、甲状腺功能减退（20%）和体重下降（20%）。基于的上述试验结果，特别是 ORR 和 DOR，2020 年 3 月 11 日美国 FDA 已加速批准纳武利尤单抗 1mg/kg+ 伊匹木单抗 3mg/kg（静脉注射，Q3W）用于既往接受过索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者。

- u. 最佳支持治疗（best support care, BSC）和姑息治疗（palliative care, 舒缓治疗），包括对晚期肝癌患者积极进行镇痛、纠正贫血、纠正低白蛋白血症、加强营养支持治疗，控制合并糖尿病患者的血糖，防治腹水、黄疸、肝性脑病、消化道出血以及肝肾综合征等并发症。对于 HBV 或者 HCV 相关 HCC，应该积极进行抗病毒治疗，参见 5.3 HCC 的抗病毒策略选择。

附 晚期 HCC 系统治疗的参考方案

方案 / 药物	用法
索拉非尼	400mg，口服，2 次 /d，连续服用
FOLFOX 4 方案	奥沙利铂，85mg/m ² ，静脉滴注 2h，d1； 亚叶酸钙，200mg/m ² ，静滴滴注 2h，d1、2； 5-氟尿嘧啶，400mg/m ² ，静脉推注，然后 600mg/m ² ，持续静脉滴注 22h，d1、2。 均为 Q2W。
XELOX 方案	奥沙利铂，130mg/m ² ，静脉滴注 2h，d1； 卡培他滨，625~1 000mg/m ² ，2 次 /d，口服，d1~14，然后休息 7d，Q3W
仑伐替尼	8mg（体重 <60kg），或 12mg（体重 ≥ 60kg），口服，1 次 /d；连续服用
多纳非尼	200mg，口服，2 次 /d，连续服用

晚期 HCC 系统治疗的参考方案（续表）

方案 / 药物	用法
阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗	阿替利珠单抗，1 200mg，静脉滴注；贝伐珠单抗，15mg/kg，静脉滴注；均为 Q3W
纳武利尤单抗联合伊匹木单抗	纳武利尤单抗，1mg/kg，静脉滴注；伊匹木单抗 3mg/kg，静脉滴注；均为 Q3W。4 次后，纳武利尤单抗 240mg，静脉滴注，Q2W。
瑞戈非尼	160mg，口服，1 次 /d，d1~21，然后休息 7d；Q4W
纳武利尤单抗	3mg/kg 或 240mg/ 次，静脉滴注，Q2W；或者 480mg，静脉滴注，Q4W
帕博利珠单抗	200mg，静脉滴注，Q3W
卡瑞利珠单抗	3mg/kg，静脉滴注，Q2W；或者 3mg/kg，静脉滴注，Q3W
卡博替尼	卡博替尼，60mg，口服，1 次 /d
雷莫芦单抗	雷莫芦单抗，8mg/kg，静脉滴注，Q2W；限于二线治疗血清 AFP \geq 400ng/ml 的晚期 HCC
阿帕替尼	单药应用，750mg，口服，1 次 /d，连续服用。联合卡瑞利珠单抗时，250mg，口服，1 次 /d，连续服用
亚砷酸注射液	10mg/ 次，缓慢静脉滴注，d1~14；同时必须注意保肝、利胆和利尿，Q4W

参考文献

- [1] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359 (4) : 378-390.
- [2] CHENG AL, KANG YK, CHEN Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (1) : 25-34.
- [3] QIN SK, BAI YX, LIM HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (28) : 3501-3508.
- [4] 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. *Oncologist*, 2014, 19 (11) : 1169-1178.
- [5] KUDO M, FINN RS, QIN SK, 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 (10126) : 1163-1173.

- [6] FENG Bi, SHUKUI QIN, SHANZHI GU, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, randomized, multicentre phase II / III trial. 2020 ASCO Annual Meeting Symposium: abstract 4506.
- [7] RS FINN, SK QIN, M IKEDA, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med*, 2020, 382: 1894-1905.
- [8] GALLE PR, FINN RS, QIN SK, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the Phase III IMbrave150 trial of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) . *J Clin Oncol*, 2020, 38 (4s) : abstract 476.
- [9] QIN SK, REN ZG, FENG Z, et al. Efficacy and safety of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in Chinese patients with unresectable HCC in the phase III IMbrave150 study. *Liver Cancer Summit*, 2020: abstract OP02-03.
- [10] LLOVET J, SHEPARD KV, FINN RS, et al. A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) : Updated results. *Annals of Oncology*, 2019, 30 (Supplement 5) : 747.
- [11] WILLIET N, DUBREUIL O, BOUSSAHA T, et al. Neoadjuvant sorafenib combined with gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2011, 17 (17) : 2255-2258.

- [12] ASSENAT E, BOIGE V, THÉZENAS S, et al. Sorafenib (S) alone versus S combined with gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) : Final analysis of the randomized phase II GONEXT trial (UNICANCER/FFCD PRODIGE 10 trial) . J Clin Oncol, 2013, 31 Suppl 4: abstract 4028.
- [13] YAU T, CHEUNG FY, LEE F, et al. A multicenter phase II study of sorafenib, capecitabine, and oxaliplatin (SECOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Final results of Hong Kong-Singapore Hepatocellular Carcinoma Research Collaborative Group study. J Clin Oncol, 2013, 31 Suppl 4: abstract 4117.
- [14] 王锋, 秦叔逵, 华海清, 等. 含奥沙利铂化疗方案治疗对索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19 (3) : 226-230.
- [15] 屈凤莲, 郝学志, 秦叔逵, 等. 亚砷酸注射液治疗原发性肝癌的 II 期多中心研究. 中华肿瘤杂志, 2011, 33 (9) : 697-701.
- [16] 成远, 华海清. 榄香烯治疗原发性肝癌的研究进展. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22 (10) : 950-953.
- [17] 路大鹏, 王玉强, 赵卫林, 等. 康莱特联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的临床研究. 世界临床医学, 2017, 11 (5) : 70-72.
- [18] 田怀平, 高蕙敏, 杨萍, 等. 华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效与安全性 Meta 分析. 世界中医院, 2016, 11 (10) : 2151-2155.
- [19] 陈乃杰, 吴丹红, 赖义勤, 等. 消癌平联合化疗治疗中晚期肝癌的临床分析. 光明中

- 医, 2009, 24 (6) : 1111-1112.
- [20] 刘冬梅. 肝复乐胶囊联合肝动脉栓塞化疗治疗晚期肝癌的疗效观察. 临床医药文献杂志, 2016, 3 (2) : 235-236.
- [21] 马文华, 李娜, 邹长鹏, 等. 金龙胶囊联合 TACE 治疗肝癌随机对照试验的系统评价. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18 (4) : 692-698.
- [22] 杨玉雪, 何璇, 文建霞, 等. 艾迪注射液与肝动脉栓塞化疗联合治疗原发性肝癌的系统评价. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16 (12) : 1588-1593.
- [23] 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, 2016, 389 (10064) : 56-66.
- [24] EI-KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040) : an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet, 2017, 389 (10088) : 2492-2502.
- [25] YAU T, PARK JW, FINN RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) . Annals of Oncology, 2019, 30 (Supplement 5) : LBA38.
- [26] ZHU AX, FINN RS, 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. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (7) : 940-952.

- [27] FINN RS, RYOO BY, MERLE P, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of Pembrolizumab vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) . *J Clin Oncol*, 2019, 37 (s) : abstract 4004.
- [28] KUDO M, LIM HY, CHENG AL, et al. Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus best supportive care (BSC) for second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) : KEYNOTE-240 Asian subgroup. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (4s) : abstract 526.
- [29] QIN SK, REN ZG, MENG ZQ, et al. A randomized multicentered phase II study to evaluate SHR-1210 (PDantibody) in subjects with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who failed or intolerable to prior systemic treatment. *Ann Oncol*, 2018, 29 (suppl. 8) : LBA27.
- [30] QIN SK, REN ZG, MENG ZQ, et al. Camrelizumab in patients with previously treated hepatocellular carcinoma: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020 published online. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30011-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30011-5). 31.
- [31] QIU LI, SHUKUI QIN, SHANZHI GU, et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study. 2020 ASCO Annual Meeting Symposium: 303249.
- [32] ABOU-ALFA GK, MEYER T, CHENG AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2018, 379 (1) : 54-63.

- [33] ZHU AX, KANG YK, YEN CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (2) : 282-296.
- [34] QIN SK, CHEN ZD, LIU Y, et al. A phase II study of anti-PD-1 antibody camrelizumab plus FOLFOX4 or GEMOX systemic chemotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma or biliary tract cancer. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (s) : abstract 4074.
- [35] XU J, ZHANG Y, JIA R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (2) : 515-523.
- [36] 秦叔逵, 任正刚, 方维佳, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线及后线治疗晚期原发性肝癌 I b/ II 期研究. 2019 CSCO 年会论文集.
- [37] YAU T, KANG YK, KIM TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) : Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (S) : abstract 4012.
- [38] U. S. Food and Drug Administration Approves Opdivo® (nivolumab) + Yervoy® (ipilimumab) for Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Previously Treated with Sorafenib. Retrieved 2020-03-11, from <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/us-food-and-drug-administration-approves-opdivo-nivolumab-ye-0>.

- [39] HE AR, YAU T, HSU C, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) : Subgroup analyses from CheckMate 040. J Clin Oncol, 2020, 38 (4s) : abstract 512.
- [40] Opdivo Prescribing Information. Opdivo U. S. Product Information. Last updated: March 2020. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb Company.
- [41] Yervoy Prescribing Information. Yervoy U. S. Product Information. Last updated: March 2020. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb Company.

5.3 HCC 的抗病毒策略选择^{a-d}

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
HBV 相关 HCC	恩替卡韦 (1A 类证据) 富马酸替诺福韦酯 (1A 类证据) 丙酚替诺福韦 (1A 类证据)		
HCV 相关 HCC	聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林 (1B 类证据) 直接抗病毒药物 (DAAs) (1A 类证据)		

5.4 HCC 的保肝利胆治疗策略选择^e

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
肝功能保护	异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、多磷脂酰胆碱等	乌司他丁、硫普罗宁、联苯双酯	
利胆	腺苷蛋氨酸	熊去氧胆酸、苦黄注射液、茵栀黄口服液等	

【注释】

- a. 在我国，HCC 患者大多数都存在基础肝病，包括肝炎、肝硬化、肝功能异常和相关的并发症等。病毒性肝炎是我国肝癌的主要病因，主要是 HBV 感染的乙型肝炎，极少数为 HCV 感染引起的丙型肝炎^[1, 2]。对于具有 HBV/HCV 背景的 HCC 患者，应特别注意检查和监测病毒载量（HBV-DNA 和 HCV-RNA）以及肝炎活动。已知抗肿瘤治疗（包括肝动脉介入治疗、分子靶向治疗、系统化疗和放疗等），均有激活肝炎病毒的潜在可能；而病毒复制活跃和肝炎活动，往往进一步损害患者的肝功能，明显地影响抗肿瘤治疗的实施和效果。因此，在同一患者、同一时间和同一脏器存在着两类截然不同的疾病，即基础肝病和 HCC，常常互相影响，形成恶性循环。在临床实践中，基础肝病带来的负面影响往往会被忽视。一些晚期 HCC 患者的直接死因可能不是肿瘤本身，而是伴随的基础肝病及其并发症。因此，必须高度重视基础肝病，在 HCC 进行诊断、治疗和临床研究时，必须全面考虑、统筹兼顾和全程管理，包括抗病毒治疗、保护肝功能、利胆和防治并发症，以及其他支持对症治疗。
- b. 乙型肝炎病毒载量（HBV DNA）定量水平是抗病毒治疗适应证及疗效判断的重要指标，抗病毒治疗过程中，获得持续病毒学应答，可显著控制肝硬化进展和降低 HCC 发生风险。HBV DNA 水平与 HCC 风险显著相关。我国的《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》已经扩大了抗病毒治疗的适应证^[1, 3]，如果患者的病毒载量可测（HBV DNA>20 IU/ml），ALT>ULN（40 IU/L），就应该积极考虑抗病毒治疗，尤其是对于年龄>30 岁者，更应该积极考虑抗病毒治疗，

可以降低疾病进展风险。关于完全病毒学应答的定义，2019年我国的指南和专家共识^[1, 3, 12]要求HBV DNA<20IU/ml，而EASL和AASLD等国际指南要求HBV DNA<10IU/ml。CHB患者，特别是肝硬化患者经过抗病毒治疗后，如果仍然有低水平病毒血症，则发生疾病进展和HCC的风险显著增加。

- c. 目前认为，对于HBV相关HCC，如果发现HBV复制活跃（HBV-DNA \geq 1 000copies/ml或者2 000IU/ml），必须及时、有效地进行抗病毒治疗^[1-12]。即使HBV-DNA定量不高者，如果HBsAg（+）和/或HBcAb（+），也推荐在抗肿瘤治疗前和治疗的全程联合应用抗病毒药物，以避免HBV的再激活。抗HBV治疗优先选用强效、高基因耐药屏障的核苷（酸）类似物（恩替卡韦或替诺福韦酯）^[1]；而HCV的抗病毒治疗已经进入直接抗病毒药物（direct antiviral agents, DAAs）的泛基因型时代，优先采用无干扰素的泛基因型方案。对于HCV相关HCC，抗病毒治疗对肝功能具有保护作用，建议对肝炎活动性患者可以参考《丙型肝炎防治指南（2019年版）》^[2]采用标准的抗HCV方案，同时，严密监控肝癌的复发或进展。

丙酚替诺福韦（TAF）靶向肝脏，血浆半衰期延长，血浆稳定性更高，肝细胞内的替诺福韦浓度更高，是强效、安全的抗病毒药物。TAF可以持续强效抑制HBV复制，治疗144周时为“0”耐药，在肾脏和骨骼等安全性方面优于TDF，已新纳入《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》，不仅被推荐为初治人群的一线选择，也是经治人群和其他多个特殊人群的一线推荐方案，现已被纳入国家医保目录，可望使更多CHB患者受益^[1, 3]。

在两项3期临床研究^[10, 11]中，总共1 118例HBcAg阳性或阴性的慢性乙型肝炎（CHB）

患者纳入 144 周时的分析，包括 TAF 组 866 例和富马酸替诺福韦酯（TDF）组 252 例患者，TAF 组的耐药率为 0，病毒学控制率与 TDF 组无显著性差异，ALT 复常率显著高于 TDF 组。在肾脏和骨骼安全性方面优于 TDF 组，TAF 对估算的肾小球滤过率（eGFR）、视黄醇结合蛋白和 β_2 微球蛋白 / 肌酐比值等肾小管标志物以及髋关节和脊柱骨密度（BMD）的影响较小。因此，CHB 患者应用 TAF 治疗 144 周，可以持续强效抑制 HBV 复制，并且为“0”耐药，安全性优于 TDF。因此，我国的《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》积极推荐 TAF 作为多种特殊人群的抗病毒治疗药物^[1]，包括化学治疗和免疫抑制剂治疗患者、进展期肝病或肝硬化患儿（ ≥ 12 岁）、慢性肾病（已应用 ADV 或 TDF 的患者发生肾脏或骨骼疾病或存在高危风险时，建议改为 ETV 或 TAF）、合并 HCV 或 HIV 感染、肝衰竭、HCC 和肝移植患者等。

《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》和有关专家共识^[1, 3, 12]已经明确核苷（酸）类似物（NA）应答不佳者的治疗时机与方案：CHB 患者治疗 48 周，或者 CHB 肝硬化患者治疗 24 周时，若 HBV DNA $>2 \times 10^3$ IU/ml，排除依从性和检测误差后，可调整 NA 治疗（应用 ETV 者换用 TDF 或 TAF，应用 TDF 或 TAF 者换用 ETV，或两种药物联合使用）。

- d. 采用 TACE 治疗前抗病毒治疗总体目标是将 HBV/HCV 复制抑制到最低水平，以保护肝功能，减少或延缓肝癌发展，延长患者生存期。如果 HBV-DNA $>1\ 000$ copies/ml 或者 $2\ 000$ IU/ml，应该先进行抗病毒治疗，待 HBV 滴度下降后再行 TACE 治疗。对于 HBSAg（+），即使 HBV-DNA（-）和 ALT 正常的患者，应在 TACE 治疗前 1 周即给予抗病毒治疗，以防止或减少 TACE 治疗后 HBV 再激活^[13]。

- e. HCC 患者发生肝细胞损伤的机制非常复杂,除了基础肝病(肝炎、肝硬化和肝功能异常以及相关并发症),还可能与肿瘤细胞的生长、浸润、转移以及抗肿瘤治疗过程中的理化损伤等密切相关。因此,积极、合适的保肝和利胆治疗具有重要作用,可以保障抗肿瘤治疗的顺利实施,改善患者的生活质量和预后^[1-14]。目前还提倡积极采用预防性保肝措施^[15]。在选择保肝药物时,应该适当,需要根据患者的病情、肝功能状态、治疗手段和药物本身的毒性反应及副作用等全面考虑,实施定期复查、动态监测和全程管理。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版).中华传染病杂志,2019,37(12):711-736.
- [2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2019年版).中华临床感染病杂志,2019,12(6):429-450.
- [3] 万漠彬.积极治疗,优选方案,更多获益—《中国慢乙肝防治指南》(2019年版)更新要点解析.http://www.ihepa.com:8088/default/htmlDocument/2020-03-19/detail_16983.html.
- [4] PAWLOTSKY J M, NEGRO F, AGHEMO A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. Journal of Hepatology, 2018, 69 (2) : 373-395.

- [5] KIM WR, LOOMBA R, BERG T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*, 2015, 121 (20) : 3631-3638.
- [6] HUANG G, LAU WY, WANG ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Annals of Surgery*, 2015, 261 (1) : 56-66.
- [7] PAPTAEODORIDIS GV, IDILMAN R, DALEKOS GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2017, 66 (5) : 1444-1453.
- [8] 邱福南, 王耀东, 田毅峰, 等. 阿德福韦酯联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对 HBV 感染肝细胞癌术后疗效的影响. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2010, 4 (3) : 278-283.
- [9] 孙建民. 胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗免疫清除或低复制期低病毒载量慢性 HBV 感染者的疗效观察. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31 (2) : 202-204.
- [10] CHAN HL, FUNG S, SETO WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1 (3) : 185-195.
- [11] BUTI M, GANE E, SETO WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1 (3) : 196-

206.

- [12] 中华医学会肝病学会分会肝炎学组, 中华肝脏病杂志. 非一线核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者治疗策略调整专家共识. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (5): 343-346.
- [13] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南(2018年版). 介入放射学杂志, 2018, 27 (12): 1117-1127.
- [14] 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). 中华消化外科杂志, 2020, 19 (1): 1-20.
- [15] 秦叔逵, 杨柳青, 王科明, 等. 异甘草酸镁注射液预防抗肿瘤化疗相关急性肝损伤的随机对照、全国多中心临床研究. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22 (2): 97-106.

6 随访和预后

内容	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
根治性切除术后； 肝移植术后； 完全消融术后； 根治性放疗后； 系统治疗完全缓解后	血清 AFP 等肿瘤标志 ^[1, 8] ：2 年之内每 3~6 个月检测一次，以后每 6~12 个月检测一次； 病毒载量（HBV-DNA 和 HCV-RNA），肝、肾功能检测，每 3~6 个月一次 ^[1] ； 肝炎病毒携带者需定期访视肝脏专科医生以制订抗病毒方案 ^[1] ； 影像学检查 ^[1, 2] （多期、断层扫描腹部和盆腔 CT 或 MRI 评估肝脏病灶，胸部 CT 视病情而定）：2 年之内，每 3~6 个月一次，以后每 6~12 个月一次	胸部 X 线，腹部超声 ^[2] ，肝脏超声造影； 肿瘤负荷评分（TBS） ^[3, 4]	具有某些特定基因表达异常的患者，可以考虑适当增加检查频率 ^[5-7]

【注释】

- a. HCC 手术切除后、肝移植术后、消融术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，故所有患者术后都需要接受密切观察和随访^[1]。一旦发现有肿瘤复发，可以根据肿瘤复发的特征，选择再次手术切除、局部消融、TACE、放疗或系统治疗等，延长患者生存期。

目前，有关监测、随访作用的资料有限，但是能够早期发现复发、转移可以使患者及时地接受治疗，从而有可能改善预后。因此，仍然积极推荐术后进行定期监测和复查、随访。

- b. 推荐进行多期腹部 / 盆腔 MRI 和多期 CT 来评估肝脏状态，其敏感性超过超声检查^[2]。
- c. 关于肿瘤负荷评分（tumor burden score, TBS）的研究表明，可以较好地预测肝癌患者的生存。TBS 是指肿瘤的最大径以及肝脏肿瘤的数目两个变量，以肿瘤的最大径为 X 轴，肿瘤数目为 Y 轴，应用勾股定理来计算，计算方法为： $[TBS^2 = (\text{肿瘤最大径})^2 + (\text{肝脏肿瘤数目})]$ ^[2, 3]。研究纳入自 2002 年 1 月至 2015 年 3 月，从 24 家单位前瞻性收集连续的参加 ITA.LI.CA 研究的 HCC 患者（n = 4 759）。对 3 909 例影像学证实血管侵犯或远处转移的人群进行了亚组分析。结果发现，与 MC 和其他肿瘤特异性评分相比，TBS 表现了最佳的鉴别能力。多因素 Cox 回归分析发现，TBS 是总生存的独立危险因素。TBS 每增加 1 分，患者的死亡风险增加 6%。研究认为，与其他连续的或二进制变量相比，TBS 模型具有最好的辨别能力和适用性。该模型包括肿瘤相关和肝功能相关的变量，进一步增加了其对生存预测的能力^[4]。
- d. 目前，已有基因组学研究提示肿瘤组织某些特定的基因型表达异常可能和复发有一定相关。一篇综合分析了患者临床、病理和基因表达数据研究的多变量分析表明，肿瘤相关“G3 增殖”信号和癌旁组织“不良预后”信号是 HCC 不良预后的独立预测指标，同时肿瘤组织 TP53 突变增多也可能提示早期肝癌患者较高的复发风险^[5]。另一项随机、双盲、安慰剂对照评价索拉非尼预防肝癌切除术后复发的临床研究表明，肿瘤细胞外 pERK 水平增高和微血管浸润可能和肝癌复发风险增加相关^[6]。虽然目前尚缺乏经过大规模临床研究验证有关分子标志物的预测性和

准确性，但其可能具有一定的临床价值和应用前景^[7, 8]。

- e. 肝癌的发生和发展涉及多条细胞信号通路的改变，每个癌细胞平均有 30~40 个突变，目前尚不能确定驱动基因，需要加强对肝癌进行分子病理学水平的精准诊断和治疗的研究。寻找特定肿瘤分子标记物，选择敏感人群，才能从根本上实现量体裁衣的个体化治疗^[8]。分子分型的预后价值可能超过目前临床常用的表象分型。

新近，《细胞》杂志上发表了一项“乙肝相关肝细胞癌的整合蛋白质基因组学特征”研究报告^[9]。该研究首次揭示了我国肝癌与西方肝癌突变谱的异质性，提出按照分子分型可将肝癌分为代谢驱动型、微环境失调型和增殖驱动型。这三类亚型的基因组稳定性与基因突变、TNM 分期、肿瘤大小、癌栓有无、甲胎蛋白（AFP）及等临床特征都存在着显著的相关性。

参考文献

- [1] PARK H, PARK JY. Clinical significance of AFP and PIVKA- II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int*, 2013, 2103: 310427.
- [2] COLLI A, FRAQUELLI M, CASAZZA G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: asystematic review. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 513-523.

- [3] VITALE A, LAI Q, FARINATI F, et al. Utility of tumor burden score to stratify prognosis of patients with hepatocellular cancer: results of 4759 cases from ITA. LI. CA study group. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22 (5) : 859-871.
- [4] SASAKI K, MORIOKA D, CONCI S, et al. The tumor burden score: A new "Metro-ticket" prognostic tool for colorectal liver metastases based on tumor size and number of tumors. *Ann Surg*, 2018, 267 (1) : 132-141.
- [5] VILLANUEVA A, HOSHIDA Y, BATTISTON C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1501-1512.
- [6] PINYOL R, MONTAL R, BASSAGANYAS L, et al. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. *Gut*, 2018, 68: 1065-1075.
- [7] JORDI B, LEONARDO G, DA FINSECA, et al. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (10) : 617-630.
- [8] 欧美同学会医师协会肝胆分会, 中国研究性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. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26 (2) : 81-89.
- [9] GAO Q, ZHU H, DONG L, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2019, 179 (2) : 561-577.

7 附录

7.1 HCC 的巴塞罗那 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 分期^a

期别	PS ECOG 评分	肿瘤状态		功能状态
		肿瘤数目	肿瘤大小	
0 期：极早期	0~1	单个	<2cm	Child-Pugh A
A 期：早期	0~1	单个	任何	Child-Pugh A-B
		3 个以内	<3cm	Child-Pugh A-B
B 期：中期	0~1	多结节肿瘤	任何	Child-Pugh A-B
C 期：进展期	0~2	门脉侵犯 或 N1、M1	任何	Child-Pugh A-B
D 期：终末期	3~4	任何	任何	Child-Pugh C

【注释】

- a. BCLC 分期系统是目前全球临床上应用最多的肝癌分期系统。2018 年，美国肝病研究协会（AASLD）对其进行了修改^[1, 2]，不断有学者提出补充^[3]。

BCLC 分期 0、A、B 期的 PS ECOG 评分已改为 0~1，以便更好地反映临床实践，因为 PS 0 与 PS1 存在明显重叠，且患者报告的 PS 与医师报告的 PS 存在潜在偏差。对于 BCLC 分期 C 期，大多数 3 期临床试验的标准包括 PS 为 0~1 的患者，因此有必要将 PS 扩展到包括 0~2。

参考文献

- [1] JORGE A. MARRERO, LAURA M. KULIK, CLAUDE B. SIRLIN, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018, 68 (2) : 723-750.
- [2] AYUSO C, RIMOLA J, VILANA R, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC) : current guidelines. *Eur J Radiol*, 2018, 101: 72-81.
- [3] VOGEL A, SABOROWSKI A. Current strategies for the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2020, 82: 101946.

7.2 肝功能 Child-Pugh 分级

临床生化指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病 (级)	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	<34	34~51	>51
白蛋白 (g/L)	>35	28~35	<28
凝血酶原时间延长 (s)	<4	4~6	>6

*Child-Pugh 分级 A 级: 5~6 分; B 级: 7~9 分; C 级: ≥ 10 分

7.3 ECOG PS 评分标准

级别	体力状态
0	活动能力完全正常，与起病前活动能力无任何差异
1	能自由走动及从事轻体力活动，包括一般家务或办公室工作，但不能从事较重的体力活动
2	能自由走动及生活自理，但已丧失工作能力，日间不少于一半时间可以起床活动
3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅
4	卧床不起，生活不能自理
5	死亡