

原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）

中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局

1 概述

原发性肝癌是目前我国第 4 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因，严重威胁我国人民的生命和健康^[1, 2]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）、肝内胆管癌（Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC）和 HCC-ICC 混合型 3 种不同病理学类型，3 者在发病机制、生物学行为、组织学形态、治疗方法以及预后等方面差异较大，其中 HCC 占 85%~90%，因此本规范中的“肝癌”指 HCC。

为进一步规范我国肝癌诊疗行为，2017 年 6 月原中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局主持制定和颁布了《**原发性肝癌诊疗规范（2017 年版）**》。该规范的颁布反映了当时我国肝癌诊断和多学科综合治疗以及研究的状况，对规范肝癌诊疗的临床行为、改善肝癌病人预后、保障医疗质量和医疗安全以及优化医疗资源发挥了重要作用。自 2017 年至今，在肝癌的诊断、分期及治疗方面国内外新出现了许多符合循证医学原则的高级别证据，尤其是适应中国国情的研究成果。为此，中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局委托中华医学会肿瘤学分会组织全国肝癌领域的多学科专家，结合目前肝癌临床研究的实际，修订并更新形成《**原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）**》（以下简称规范）。本规范参照的循证医学证据等级按照《牛津循证医学中心 2011 版》进行分级（附录 1）。

2 筛查和诊断

2.1 肝癌高危人群的监测筛查

对肝癌高危人群的筛查，有助于肝癌的早期发现、早期诊断、早期治疗，是提高肝癌疗效的关键。在我国，肝癌高危人群主要包括：具有乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus, HBV）和（或）丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus, HCV）感染、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、长期食用被黄曲霉毒素污染的食物、各种其他原因引起的肝硬化、以及有肝癌家族史等人群，尤其是年龄>40岁的男性风险更大。借助于肝脏超声检查和血清甲胎蛋白（Alpha-fetoprotein, AFP）进行肝癌早期筛查，建议高危人群至少每隔6个月进行1次检查^[3]。

2.2 肝癌的影像学检查

各种影像学检查手段各有特点，应该强调综合应用、优势互补、全面评估。

2.2.1 超声检查（Ultrasonography, US）：

超声检查因操作简便、实时无创、移动便捷等特点，是临床上最常用的肝脏影像学检查方法。常规灰阶超声可早期、敏感地检出肝内占位性病变，可鉴别其是囊性或实质性、良性或恶性，并观察肝内或腹腔内相关转移灶、肝内血管及胆管侵犯情况等。彩色多普勒血流成像可观察病灶内血供，同时明确病灶性质及与肝内重要血管的毗邻关系。超声造影检查可提示肝肿瘤的血流动力学变化，帮助鉴别诊断不同性质肝肿瘤，在评价肝癌的微血管灌注和引导介入治疗及介入治疗后即刻评估疗效方面具有优势。超声联合影像导航技术为肝癌的精准定位和实时微创消融提供了有效的手段^[4]（**证据等级 3**）。术中超声及术中超声造影检查能更敏感地显示肝内直径约为5 mm的肝癌，更好地协同手术治疗^[5]（**证据等级 3级**）。超声弹性成像可检测肝实质和肝内占位性病灶的组织硬度，为明确肝癌手术的可行性提供更多的辅助信息^[6, 7]（**证据等级 3级**）。多种超声技术的联合应用，可为肝癌精准的术前诊断、术中定位、术后评估起到重要作用^[8]。

2.2.2 X线计算机断层成像（Computed tomography, CT）和磁共振成像（Magnetic resonance imaging, MRI）：

动态增强CT和多模态MRI扫描是肝脏超声和血清AFP筛查异常者明确诊断的首选影像学检查方法。

目前肝脏动态增强 CT 除常见应用于肝癌的临床诊断及分期外，也应用于肝癌局部治疗的疗效评价，特别是对经动脉化疗栓塞（Transarterial chemoembolization, TACE）后碘油沉积观察有优势。同时，借助 CT 后处理技术可进行三维血管重建、肝脏体积和肝肿瘤体积测量、肺和骨等其他脏器转移评价，广泛应用于临床。

肝脏多模态 MRI 具有无辐射影响、组织分辨率高、可多方位多序列参数成像的优势，且具有形态结合功能（包括扩散加权成像等）综合成像技术能力，成为肝癌临床检出、诊断、分期和疗效评价的优选影像技术。多模态 MRI 检出和诊断直径 ≤ 2.0 cm 肝癌的能力优于动态增强 CT^[9, 10]（**证据等级 1**）。

使用肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠（Gd-EOB-DTPA）可提高直径 ≤ 1.0 cm 肝癌的检出率以及对肝癌诊断与鉴别诊断的准确性^[11-15]（**证据等级 2**）。多模态 MRI 在评价肝癌是否侵犯门静脉、肝静脉主干及其分支、以及腹腔或后腹膜淋巴结转移等方面较动态增强 CT 也更显优势。

肝癌影像学诊断主要根据为“快进快出”的强化方式^[16-18]（**证据等级 1**）。动态增强 CT 和 MRI 动脉期（主要在动脉晚期）肝肿瘤呈均匀或不均匀明显强化，门静脉期和（或）平衡期肝肿瘤强化低于肝实质。肝细胞特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA（钆塞酸二钠注射液）增强 MRI 检查显示：肝肿瘤动脉期明显强化，门静脉期强化低于肝实质，肝胆特异期常呈明显低信号，5%~12%分化较好的小肝癌，肝胆特异期可呈吸收对比剂的稍高信号^[19]（**证据等级 3**）。

肝癌 MRI 诊断，尚需结合其他征象（如包膜样强化、T2 加权成像中等信号、扩散受限等）进行综合判断^[20]（**证据等级 3**），肝细胞特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查联合应用肝胆特异期低信号、动脉期强化和扩散受限征象可明显提高小肝癌的诊断敏感性，同时有助于鉴别高度异型增生结节等癌前病变^[21]（**证据等级 3**）。

基于肝癌 CT 和（或）MRI 信息的临床数据挖掘建立融合模型有助于改善临床决策（病人治疗方案选择、疗效评价及预测等）^[22-24]（**证据等级 3**）。

2.2.3 数字减影血管造影（Digital subtraction angiography, DSA）：

DSA 是一种侵入性创伤性检查，多主张采用经选择性或超选择性肝动脉进行 DSA 检查。该技术更多用于肝癌局部治疗或急性肝癌破裂出血治疗等。DSA 检查可显示肝肿瘤血管及肝肿瘤染色，还可明确显示肝肿瘤数目、大小及其血供情况。DSA 检查能够为血管解剖变异、肝肿瘤与

重要血管解剖关系、以及门静脉浸润提供准确客观的信息，对于判断手术切除的可能性、彻底性以及制定合理的治疗方案有重要价值。

2.2.4 核医学影像学检查：

(1) 正电子发射计算机断层成像 (Positron emission tomography/CT, PET/CT)，氟-18-脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) PET/CT 全身显像的优势在于①对肿瘤进行分期，通过一次检查能够全面评价有无淋巴结转移及远处器官的转移^[25, 26] (证据等级 1)；②再分期，因 PET/CT 功能影像不受解剖结构的影响，可准确显示解剖结构发生变化后或者解剖结构复杂部位的复发转移灶^[27, 28] (证据等级 2)；③疗效评价，对于抑制肿瘤活性的靶向药物，疗效评价更加敏感、准确^[29, 30] (证据等级 2)；④指导放疗生物靶区的勾画、确定穿刺活检部位^[27, 28] (证据等级 2)；⑤评价肿瘤的恶性程度和预后^[31-34] (证据等级 2)。碳-11 标记的乙酸盐 (^{11}C -acetate) 或胆碱 (^{11}C -choline) PET 显像可提高对高分化肝癌诊断的灵敏度，与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像具有互补作用^[35, 36]。

(2) 单光子发射计算机断层成像 (Single photon emission computed tomography/CT, SPECT/CT)：SPECT/CT 已逐渐替代 SPECT 成为核医学单光子显像的主流设备，选择全身平面显像所发现的病灶，再进行局部 SPECT/CT 融合影像检查，可同时获得病灶部位的 SPECT 和诊断 CT 图像，诊断准确性得以显著提高^[37] (证据等级 3)。

(3) 正电子发射计算机断层磁共振成像 (Positron emission tomography/MRI, PET/MRI)：1 次 PET/MRI 检查可同时获得疾病解剖与功能信息，提高肝癌诊断的灵敏度^[38]。

2.2.5 穿刺活检：

具有典型肝癌影像学特征的肝占位性病变，符合肝癌临床诊断标准的病人，通常不需要以诊断为目的的肝病灶穿刺活检^[39, 40] (证据等级 1)。对于能手术切除或准备肝移植的肝癌病人，不建议术前行肝病灶穿刺活检，以减少肝肿瘤播散风险。对于缺乏典型肝癌影像学特征的肝占位性病变，肝病灶穿刺活检可获得明确的病理诊断。肝病灶穿刺活检可对明确病灶性质、肝病病因、肝癌分子分型^[41]、为指导治疗和判断预后提供有价值的信息。

临床应根据肝病灶穿刺活检的病人受益、潜在风险以及医师操作经验来进行综合评估。肝病灶穿刺活检需要在超声或 CT 引导下进行，可采用 18G 或 16G 肝穿刺空芯针活检获得病灶组织，进行组织学诊断。肝病灶穿刺活检主要风险是出血和肿瘤针道种植转移。因此，术前应检查血小板和凝血功能，对于有严重出血倾向的病人，应避免肝病灶穿刺活检。为了降低肿瘤结节破裂和针道种植转移的发生，可选择同轴针引导穿刺，穿刺后明胶海绵封闭针道，穿刺路径应尽可能经过正常肝组织，避免直接穿刺肝脏表面结节。应在影像显示肿瘤活跃的肿瘤内和肿瘤旁取材，取材后肉眼观察取材的完整性以提高诊断准确性。另外，受病灶大小、部位深浅等多种因素影响，肝病灶穿刺病理学诊断存在一定的假阴性率，特别是对于直径 $\leq 2\text{cm}$ 的病灶，假阴性率较高。因此，肝病灶穿刺活检阴性结果不能完全排除肝癌可能，仍需定期随访。对于活检组织取样过少、病理结果阴性但临床上高度怀疑肝癌的病人，建议重复肝病灶穿刺活检或者密切随访。

2.3 肝癌的血液学分子标志物

血清 AFP 是当前诊断肝癌和疗效监测常用且重要的指标。血清 AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ ，排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤以及消化道肿瘤后，高度提示肝癌。血清 AFP 轻度升高者，应作动态观察，并与肝功能变化对比分析，有助于诊断。血清甲胎蛋白异质体（Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, AFP-L3）、异常凝血酶原（Protein induced by vitamin K absence/antagonist-II, PIVKA II 或 Des-gamma carboxyprothrombin, DCP）和血浆游离微小核糖核酸（microRNA）^[42]也可作为肝癌早期诊断标志物，特别是对血清 AFP 阴性人群。肝癌早期诊断及疗效评价的其它新型标志物介绍见附录 2。

要点论述：

- （1）借助肝脏超声检查联合血清 AFP 进行肝癌早期筛查，建议高危人群每隔 6 个月进行至少 1 次检查。

- (2) 动态增强 CT 和多模态 MRI 扫描是肝脏超声和血清 AFP 筛查异常者明确诊断的首选影像学检查方法。
- (3) 肝癌影像学诊断依据主要根据“快进快出”的强化方式。
- (4) 肝脏多模态 MRI 检查是肝癌临床检出、诊断、分期和疗效评价的优选影像技术。
- (5) PET/CT 有助于对肝癌进行分期及疗效评价。
- (6) 具有典型肝癌影像学特征的肝占位性病变，符合肝癌临床诊断标准的病人，通常不需要以诊断为目的的肝病灶穿刺活检。
- (7) 对血清 AFP 阴性人群，可借助 AFP-L3、PIVKA II 和血浆游离微小核糖核酸进行早期诊断。

2.4 肝癌的病理学诊断

肝占位性病灶或肝外转移灶活检或手术切除组织标本，经病理组织学和（或）细胞学检查诊断为肝癌。病理学检查申请单应提供病人的 HBV/HCV 感染史、肿瘤血清学分子标志物以及影像学检查等相关信息。

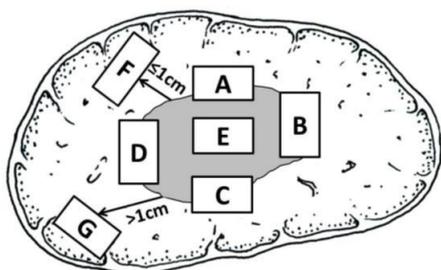
肝癌的病理学诊断规范由标本处理、标本取材、病理学检查和病理报告等部分组成。

2.4.1 肝癌标本处理和取材：

(1) 标本处理要点包括：①手术医师应在病理申请单上标注送检标本的部位、种类和数量，对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 min 内完整送达病理科切开固定；(3) 10%中性福尔马林溶液固定 12~24 h；(4) 肝穿刺组织应先放在纸片上再放入固定液固定，以防组织收缩或弯曲断裂。

(2) 标本取材要点：肝癌周边区域是肿瘤生物学行为的代表性区域^[43]。为此，应采用“7 点”基线取材法（图 1），在肿瘤 12 点、3 点、6 点和 9 点位置的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≤1cm（近癌旁）和>1cm（远癌旁）范围内的肝组织区域分别

取材 1 块。鉴于多结节性肝癌具有单中心和多中心两种起源方式，在不能排除由肝内转移引起的卫星结节的情况下，单个肿瘤最大直径 $\leq 3\text{cm}$ 的肝癌组织，应全部取材检查。实际取材的部位和数量还须根据肿瘤直径和数量等情况综合考虑^[44]（**证据等级 2**）。对于癌旁肝组织过少的肝癌则不适宜“7 点”基线取材和微血管侵犯（Microvascular invasion, MVI）病理学分级诊断。



注：A、B、C、D：分别对应肿瘤 12 点、3 点、6 点和 9 点的癌与癌旁肝组织交界处；E：肿瘤区域；F：近癌旁肝组织区域；G：远癌旁肝组织区域

图 1 肝脏肿瘤标本基线取材部位示意图

2.4.2 病理学诊断要点：

（1）大体标本描述^[45]：重点描述肿瘤的大小、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、肝硬化类型、肿瘤至切缘的距离以及切缘受累情况等。

（2）显微镜下诊断：肝癌的诊断参照 WHO2019 版，重点描述以下内容：①肝癌的分化程度可采用 WHO 2019 版的 3 级分级法（附录 3、表 1），或国际上常用的 Edmondson-Steiner 四级（I-IV）分级法（附录 3、表 2）；②肝癌的组织学形态，常见有细梁型、粗梁型、假腺管型和团片型等；③肝癌的特殊类型，包括脂肪变型、透明细胞型、巨梁团块型、硬化型、嫌色细胞型、纤维板层型、富于中性粒细胞型、富于淋巴细胞型（附录 3、表 3）；④

肿瘤坏死、淋巴细胞浸润及间质纤维化的范围和程度；⑤肝癌生长方式，包括癌周浸润、包膜侵犯或突破、微血管侵犯和卫星结节等；⑥周围肝组织慢性肝病评估，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^[46-48]。

MVI 是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团，以癌旁门静脉分支为主（含包膜内血管）^[49]（**证据等级 1**）。病理学分级方法：M0 为未发现 MVI；M1（低危组）为 ≤ 5 个 MVI，且发生于近癌旁肝组织；M2（高危组）为 > 5 个 MVI，或 MVI 发生于远癌旁肝组织。当癌旁肝组织内的卫星灶与 MVI 难以区分时，可一并计入 MVI 分级^[50]。MVI 是评估肝癌复发风险和选择治疗方案的重要参考依据，应作为常规病理学检查指标^[51-53]（**证据等级 2**）。

卫星结节（Satellite nodule）主要是指主瘤周边肝组织内出现的肉眼或显微镜下小癌灶，与主瘤之间有肝组织相隔，距离 $< 2\text{cm}$ ，主要来源于 MVI 基础上的肝内转移。

（3）免疫组织化学染色检查：需要合理组合使用免疫组织化学染色标志物谱对 HCC、ICC、混合型 HCC-ICC 以及转移性肝癌进行鉴别诊断^[45]。推荐常用的肝细胞性标志物有精氨酸酶-1（Arginase-1, Arg-1）、肝细胞石蜡 1（Hepatocyteparaffin1, Hep Par1）、磷脂酰肌醇蛋白多糖-3（Glypican-3, GPC-3）、AFP、多克隆 CEA（pCEA）、CD10；用于早期肝细胞癌的常用标志物是 GPC-3、HSP70 和谷氨酰胺合成酶（Glutamine synthetase, GS）等。对于肝细胞癌中程序性死亡-受体 1（Programmed death-1, PD-1）和程序性死亡-配体 1（Programmed death ligand 1, PD-L1）的免疫组织化学染色检测也有开展，值得关注^[54]。

（4）分子检测：目前对可用于客观选择肝癌靶向药物的实用性分子检测靶点研究多处于临床前的研发与验证中。整合形态和分子病理学特征的 HCC 分型对临床治疗有帮助。多结节性肝癌的大小和数量以及术后复发性肝癌的克隆起源也是临床分期和选择治疗方案的重要参考依据。有研究结果显示：多结节性肝癌和复发性肝癌既可以是多中心起源的新生肿瘤，也可以是来自 MVI 途径的单中心起源，但也可以两种起源模式同时存在。显然，多结节性肝癌和术后复发性肝癌的克隆起源方式将会影响临床分期和治疗模式的选择^[55, 56]。但这些肝癌的克隆起源特性难以通过常规组织形态学观察加以识别。

为此，可采用基因组微卫星杂合性缺失（Loss of heterozygosity, LOH）等方法检测以评估多结节性肝癌和术后复发性肝癌的克隆起源方式，为临床肝癌分期及制订个体化治疗方案提供参考依据^[57, 58]。

2.4.3 肝癌病理学诊断报告：

由大体标本描述、显微镜下描述、免疫组织化学染色检查结果及病理学诊断名称等部分组成，推荐以结构化报告格式呈现（附录4）。此外，还可附有与肝癌克隆起源、药物靶点检测、生物学行为评估以及预后判断等相关的分子病理学检查结果，提供临床参考。

要点论述：

- （1）肝癌切除标本的规范化处理和及时送检对组织保存和正确诊断十分重要。
- （2）肝癌标本取材应遵循“七点基线取材”规范，有利于获得肝癌代表性生物学特性信息。
- （3）肝癌病理学诊断报告内容应规范全面，特别应包括对肝癌治疗和预后密切相关的 MVI 病理学分级。

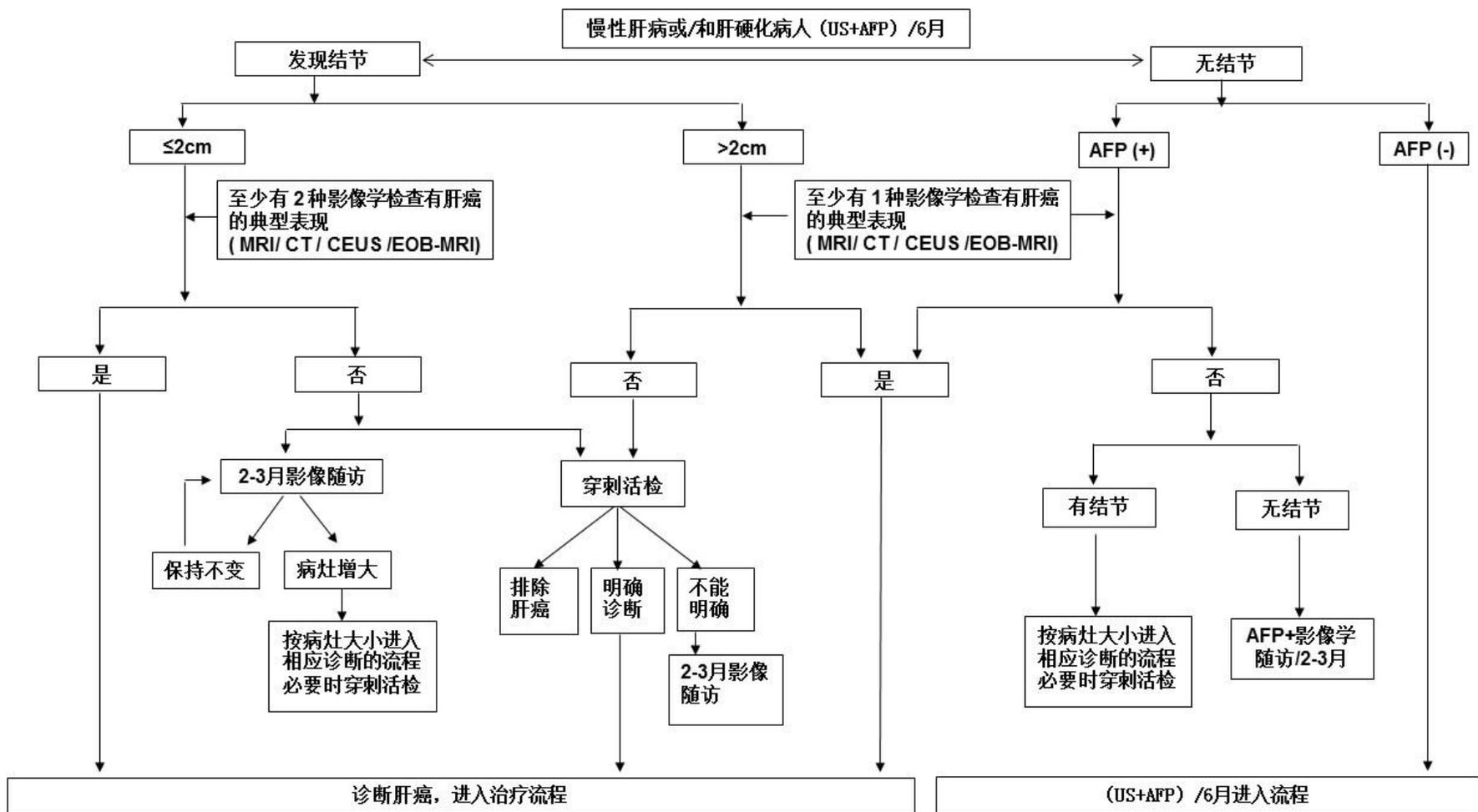
2.5 肝癌的临床诊断标准及路线图

结合肝癌发生的高危因素、影像学特征以及血清学分子标志物，依据路线图的步骤对肝癌做出临床诊断（图2）。

（1）有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎，或有任何原因引起肝硬化者，至少每隔6个月进行1次超声及血清AFP检测，发现肝内直径 ≤ 2 cm结节，动态增强MRI、动态增强CT、超声造影或肝细胞特异性对比剂Gd-E0B-DTPA增强MRI 4项检查中至少有2项显示动脉期病灶明显强化、门静脉期和（或）平衡期肝内病灶强化低于肝实质即“快进快出”的肝癌典型特征，则可做出肝癌的临床诊断；对于发现肝内直径 > 2 cm结节，则上述4种影像学检查中只要有1项典型的肝癌特征，即可临床诊断为肝癌。

(2) 有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎，或有任何原因引起肝硬化者，随访发现肝内直径 $\leq 2\text{cm}$ 结节，若上述 4 种影像学检查中无或只有 1 项检查有典型的肝癌特征，可进行肝病灶穿刺活检或每 2~3 个月的影像学检查随访并结合血清 AFP 水平以明确诊断；对于发现肝内直径 $> 2\text{cm}$ 的结节，上述 4 种影像学检查无典型的肝癌特征，则需进行肝病灶穿刺活检以明确诊断。

(3) 有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎，或有任何原因引起肝硬化者，如血清 AFP 升高，特别是持续升高，应进行影像学检查以明确肝癌诊断；如未发现肝内结节，在排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤以及消化道肿瘤的前提下，应密切随访血清 AFP 水平以及每隔 2~3 个月进行 1 次影像学复查。



注：

典型表现：增强动脉期（主要动脉晚期）病灶明显强化，门静脉或平衡期强化下降，呈“快进快出”强化方式。

不典型表现：缺乏动脉期病灶强化或门静脉和平衡期强化没有下降或下降不明显，甚至强化稍有增加等。

MRI：磁共振动态增强扫描。

CT：CT 动态增强扫描。

CEUS：超声造影（Contrast enhanced-ultrasonography），使用超声对比剂实时观察正常组织和病变组织的血流灌注情况。

EOB-MRI：肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠（Gd-EOB-DTPA）增强磁共振扫描。

AFP（+）：超过血清 AFP 检测正常值。

图 2 肝癌诊断路线图

3 分期

肝癌的分期对于预后评估、合理治疗方案的选择至关重要。国外有多种分期方案，如：BCLC、TNM、JSH、APASL 等。结合中国的具体国情及实践积累，依据病人一般情况、肝肿瘤情况及肝功能情况，建立中国肝癌的分期方案（China liver cancer staging, CNLC），包括：CNLC Ia 期、Ib 期、IIa 期、IIb 期、IIIa 期、IIIb 期、IV 期，具体分期方案描述见图 3。

CNLC Ia 期：体力活动状态（performance status, PS）评分 0~2 分，肝功能 Child-Pugh A/B 级，单个肿瘤、直径≤5cm，无血管侵犯和肝外转移；

CNLC Ib 期: PS 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 单个肿瘤、直径 >5cm, 或 2~3 个肿瘤、最大直径 ≤3cm, 无血管侵犯和肝外转移;

CNLC IIa 期: PS 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 2~3 个肿瘤、最大直径 >3cm, 无血管侵犯和肝外转移;

CNLC IIb 期: PS 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 肿瘤数目 ≥4 个、肿瘤直径不论, 无血管侵犯和肝外转移;

CNLC IIIa 期: PS 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 肿瘤情况不论、有血管侵犯而无肝外转移;

CNLC IIIb 期: PS 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 肿瘤情况不论、血管侵犯不论、有肝外转移;

CNLC IV 期: PS 3~4, 或肝功能 Child-Pugh C 级, 肿瘤情况不论、血管侵犯不论、肝外转移不论。

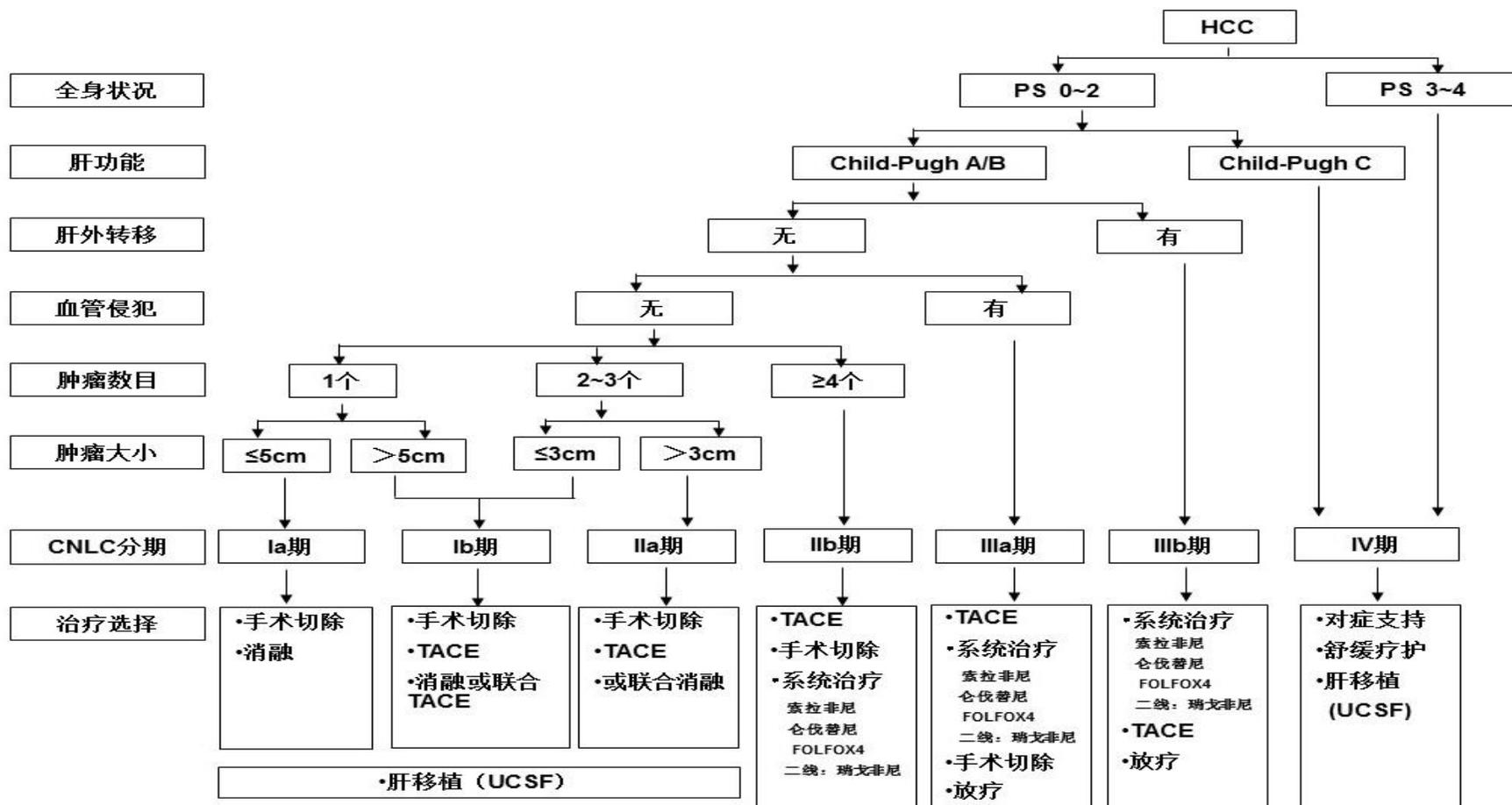


图 3 中国肝癌临床分期及治疗路线图

4 治疗

肝癌治疗领域的特点是多种治疗方法、多个学科共存，而以治疗手段的分科诊疗体制与实现有序规范的肝癌治疗之间存在一定矛盾。因此，肝癌诊疗须加强重视多学科诊疗团队（Multidisciplinary team, MDT）的模式，特别是对疑难复杂病例的诊治，从而避免单科治疗的局限性，促进学科交流。肝癌治疗方法包括肝切除术、肝移植术、局部消融治疗、TACE、放射治疗、全身治疗等多种手段，合理治疗方法的选择需要有高级别循证医学证据的支持，但也需要同时考虑地区经济水平的差异。

4.1 肝癌的外科治疗

肝癌的外科治疗是肝癌病人获得长期生存最重要的手段，主要包括肝切除术和肝移植术。

4.1.1 肝切除术的基本原则：

（1）彻底性：完整切除肿瘤，切缘无残留肿瘤；（2）安全性：保留足够体积且有功能的肝组织（具有良好血供以及良好的血液和胆汁回流）以保证术后肝功能代偿，减少手术并发症、降低手术死亡率。

4.1.2 术前病人的全身情况及肝脏储备功能评估：

在术前应对病人的全身情况及肝脏储备功能进行全面评价，常采用美国东部肿瘤协作组提出的功能状态评分（ECOG PS）评估病人的全身情况；采用肝功能 Child-Pugh 评分、吲哚菁绿（ICG）清除实验或瞬时弹性成像测定肝脏硬度^[59-64]评价肝脏储备功能情况。包括中国学者的许多研究结果提示：经过选择的门静脉高压症病人，仍可接受肝切除手术，其术后长期生存优于接受其他治疗^[65, 66]。因此，更为精确地评价门静脉高压的程度^[67, 68]，有助于筛选适合手术切除的病人。如预期保留肝脏组织体积较小，则采用 CT 和（或）MRI 测定剩余肝脏体积，并计算剩余肝脏体积占标准化肝脏体积的百分比^[60]。通常认为肝功能 Child-Pugh A 级、ICG-R15 < 30% 是实施手术切除的必要条件；剩余肝脏体积须占

标准肝脏体积的 40%以上（肝硬化病人），或 30%以上（无肝硬化病人）也是实施手术切除的必要条件。

4.1.3 肝癌切除的适应证：

（1）肝脏储备功能良好的 CNLC Ia 期、Ib 期和 IIa 期肝癌是手术切除的首选适应证。尽管以往研究结果显示对于直径 ≤ 3 cm 肝癌，切除和局部消融疗效无差异^[69]（**证据等级 1**），但最新研究显示手术切除后局部复发率显著低于射频消融，两种治疗后长期生存无差异的原因可能在于复发后病人接受了更多的挽救性治疗^[70]（**证据等级 2**）。大量观察数据结果显示手术切除的远期疗效更好^[71-73]（**证据等级 1**）。

（2）对于 CNLC IIb 期肝癌病人，在多数情况下手术切除疗效并不优于 TACE 等非手术治疗。但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 个，手术切除有可能获得比其他治疗方式更好的效果^[74, 75]，因此也推荐手术切除（**证据等级 2**），但需更为谨慎的术前评估。

（3）对于 CNLC IIIa 期肝癌，如有以下情况也可考虑手术切除：①合并门静脉主干或分支癌栓者，若肿瘤局限于半肝，门静脉分支癌栓（程氏分型 I/II 型）（**附录 5**）是手术适应证，可考虑手术切除肿瘤并经门静脉取栓，术后再实施 TACE、门静脉化疗或其他系统治疗；门静脉主干癌栓（III 型）者手术切除有争议，其手术疗效可能与 TACE 或外放疗相当，因此不是手术切除的绝对适应证^[76]（**证据等级 3**）。一项随机对照研究发现，对于可切除的有门静脉癌栓的病人，术前接受三维适形放疗，可改善术后生存^[77]（**证据等级 2**）。②合并胆管癌栓且伴有梗阻性黄疸，肝内病灶亦可切除者。③伴有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外放射治疗。④周围脏器受侵犯，可一并切除者。

此外，对于术中探查发现不适宜手术切除的肝癌，可考虑行术中肝动脉、门静脉插管化疗或术中其他的局部治疗措施等。

4.1.4 肝癌根治性切除标准：

（1）术中判断标准：①肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉未见肉眼癌栓；②无邻近脏器侵犯，无肝门淋巴结或远处转移；③肝脏切缘

距肿瘤边界 >1cm；如切缘 ≤1cm，但切除肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留，即切缘阴性。

(2) 术后判断标准：①术后 1~2 个月行超声、CT、MRI（必须有其中两项）检查未发现肿瘤病灶；②如术前血清 AFP 升高，则要求术后 2 个月血清 AFP 定量测定，其水平降至正常范围内（极个别病人血清 AFP 降至正常的时间会超过 2 个月）。血清 AFP 下降速度可早期预测手术切除的彻底性^[78]。

4.1.5 手术切除技术：

常用的肝手术切除技术主要是包括入肝和出肝血流控制技术、肝脏离断技术以及止血技术。术前三维可视化技术有助于在获得肿瘤学根治性的前提下，设计更为精准的切除范围和路径以保护剩余肝脏的管道^[79, 80]（**证据等级 3**）。腹腔镜肝切除术具有创伤小和术后恢复快等优点^[81]（**证据等级 2**），回顾性研究发现腹腔镜肝切除的长期疗效与开腹手术相似^[82]（**证据等级 3**），但仍有待前瞻性的多中心随机对照研究证实。已有证据显示腹腔镜肝切除术后病人预后优于射频消融，特别是肿瘤位于周边部位；在有经验的中心，腹腔镜肝切除出血更少；ICG 荧光、3D 腹腔镜、机器人辅助将成为腹腔镜肝切除的重要工具，并将有助于提高肝癌病人手术切除效果^[83]。

解剖性切除与非解剖性切除均为常用的手术技术。有研究发现宽切缘（切缘距离肿瘤边界较大）的肝切除效果优于窄切缘的肝切除^[84]（**证据等级 2**），特别是对于术前可预判存在微血管癌栓的病人^[85]。对于巨大肝癌，可采用不游离肝周韧带的前径路肝切除法^[86]。对于多发性肝癌，可采用手术切除结合术中局部消融（如射频消融等）方式治疗^[87]（**证据等级 3**）。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^[88]。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^[89]。合并右心房癌栓者，可经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，若肿瘤已侵犯部分胆管壁，则应同时切除受累胆管并重建胆道，以降低局部复发率^[90]。

因切除范围较大而导致剩余肝脏体积过小引起剩余肝脏功能不全，是影响根治性切除的主要原因。为了提高肝癌的可切除性，可采用如下

方法：

(1) 术前 TACE 可使部分不能 I 期手术切除病人的肿瘤缩小后再切除^[91, 92]。

(2) 经门静脉栓塞 (Portal vein embolization, PVE) 主瘤所在半肝, 使剩余肝脏代偿性增生后再切除肿瘤^[93]。临床报道其并发症不多, 但需 4~6 周时间等待对侧肝脏体积增生, 为减少等待期间肿瘤进展的风险, 可考虑与 TACE 联合^[94]。

(3) 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)^[95] (**证据等级 3**), 适合于预期剩余肝脏体积占标准肝脏体积小于 30%~40% 的病人。术前评估非常重要, 需要综合考虑肝硬化程度、病人年龄、短期承受两次手术的能力等^[96]; 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^[97, 98]。ALPPS 可在短期内提高肝癌的切除率, 但同时也存在高并发症发生率及死亡率, 初步的观察结果显示 ALPPS 治疗巨大或多发肝癌的效果优于 TACE。需注意短期内两次手术的创伤以及二期手术失败的可能性, 建议谨慎、合理地选择手术对象。

(4) 对于开腹后探查发现肝硬化程度较重、肿瘤位置深在、多结节的肝癌, 术中局部消融可降低手术风险。

4.1.6 术前治疗：

对于不可切除肝癌, 术前 TACE、外放射等治疗可能促进肿瘤降期从而使部分病人获得手术切除的机会, 降期后切除的肝癌病人可能获得较好的长期生存效果^[91]。对于可切除肝癌, 术前 TACE 并不能改善病人生存^[99, 100] (**证据等级 2**)。

对于 HBV 相关肝癌病人术前如果 HBV-DNA 水平较高, 且 ALT 水平 >2 倍正常值上限, 可先给予抗病毒及保肝治疗, 待肝功能好转后再行手术切除, 提高手术安全性。对于 HBV-DNA 水平较高, 但肝功能未见明显异常病人可尽快手术同时给予有效的抗病毒治疗。抗 HBV 治疗不仅能够控制基础肝病, 还有助于降低术后肿瘤复发率^[101, 102] (**证据等级 1**)。

4.1.7 术后治疗 (术后转移复发的防治)：

肝癌切除术后 5 年肿瘤复发转移率高达 40%~70%，这与术前可能已存在微小播散灶或多中心发生有关，故所有病人术后需要接受密切随访。一旦发现肿瘤复发，根据复发肿瘤的特征，可以选择再次手术切除、局部消融、TACE、放射治疗或全身治疗等，延长病人生存时间。对于具有高危复发风险的病人，两项随机对照研究证实术后 TACE 治疗具有减少复发、延长生存的效果^[103, 104]（**证据等级 2**）。另一项随机对照研究结果显示肝切除术后接受槐耳颗粒治疗可减少复发并延长病人生存时间^[105]（**证据等级 1**）。对于 HBV 感染的肝癌病人，核苷类似物抗病毒治疗可减少复发、延长生存时间^[101, 102, 106]（**证据等级 1**）。此外，对于伴有门静脉癌栓病人术后经门静脉置管化疗联合 TACE，也可延长病人生存时间^[107]。尽管有临床随机研究提示，干扰素 α 可减少复发、延长生存时间^[108-110]（**证据等级 2**），但仍存争议^[111]。有报道发现，肝癌 miR-26a 表达与干扰素 α 治疗的疗效相关^[112]，该结果也有待进一步多中心随机对照实验证实。大规模临床研究显示，索拉非尼治疗并未改善早期肝癌病人的术后生存^[113]，有小型临床研究提示对于复发高危病人术后的索拉非尼治疗可减少肿瘤复发并延长生存时间^[114]。

要点论述：

- （1）肝切除术是肝癌病人获得长期生存的重要手段。
- （2）肝切除术的原则是完整切除肿瘤并保留足够体积且有功能的肝组织，因此完善的术前肝脏储备功能评估与肿瘤学评估非常重要。
- （3）一般认为肝功能 Child-Pugh A 级、ICG-R15<30%是实施手术切除的必要条件；剩余肝脏体积须占标准肝脏体积的 40%以上（肝硬化病人）、或 30%以上（无肝硬化病人）也是实施手术切除的必要条件。术前评估方法，还包括肝脏硬度的测定、门静脉高压程度等。
- （4）肝脏储备功能良好的 CNLC Ia 期、Ib 期和 IIa 期肝癌是手术切除的首选适应证。在部分 CNLC IIb 期和 IIIa 期肝癌病人中，手术切除有可能获得良好的效果。此外，术中局部消融、术前 TACE、术前适形放疗等方法可能提高 CNLC IIb 期和 IIIa 期肝癌的切除率。
- （5）肝切除时经常采用入肝（肝动脉和门静脉）和出肝（肝静脉）血流控制技术；术前三维可视化技术有助于提高肝切除的准确性；腹

腹腔镜技术有助于减少手术创伤，但其长期的疗效尚需随机对照研究验证。

（6）对于肝肿瘤巨大且剩余肝脏体积较小的病人，可采用术前 TACE 使肿瘤缩小，或门静脉栓塞/结扎和 ALPPS 使剩余肝脏代偿性增生的方法提高切除率。

（7）对于不可切除的肝癌，术前可使用 TACE、外放疗等获得降期后再行切除；但是对于可切除肝癌，术前 TACE 并不能提高疗效。

（8）肝癌术后辅助治疗以减少复发为主要目标。针对术后复发高危病人的 TACE 治疗可减少复发、延长生存；术后口服槐耳颗粒也有助于减少复发、延长生存。此外，术后使用核苷（酸）类似物抗 HBV 治疗和干扰素 α 等也有抑制复发、延长生存的作用。

4.2 肝移植术

4.2.1 肝癌肝移植适应证：

肝移植是肝癌根治性治疗手段之一，尤其适用于肝功能失代偿、不适合手术切除及局部消融的早期肝癌病人。合适的肝癌肝移植适应证是提高肝癌肝移植疗效、保证宝贵的供肝资源得到公平合理应用、平衡有（或）无肿瘤病人预后差异的关键^[115]（**证据等级 3**）。关于肝癌肝移植适应证，国际上主要采用米兰（Milan）标准、美国加州大学旧金山分校（UCSF）标准等。国内尚无统一标准，已有多家单位和学者陆续提出了不同的标准，包括杭州标准^[116]、上海复旦标准^[117]、华西标准^[118]和三亚共识^[119]等，这些标准对于无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移的要求都是一致的，但对于肿瘤的大小和数目的要求不尽相同。上述国内标准在未明显降低术后总体生存率和无瘤生存率的前提下，均不同程度地扩大了肝癌肝移植的适用范围，使更多的肝癌病人因肝移植手术受益。但仍需多中心协作研究以支持和证明，从而获得高级别的循证医学证据。经专家组充分讨论，现阶段本规范推荐采用 UCSF 标准，即单个肿瘤直径 $\leq 6.5\text{cm}$ ；肿瘤数目 ≤ 3 个，其中最大肿瘤直径 $\leq 4.5\text{cm}$ ，且肿瘤直径总和 $\leq 8.0\text{cm}$ ；无大血管侵犯。

外科学技术的发展扩大了可用的供肝。活体肝移植治疗肝癌的适应证可尝试进一步扩大^[120]，但活体肝移植治疗肝癌较传统供体术后肿瘤复发率可能升高、生存率无明显优势（**证据等级 4**）^[121]。

4.2.2 肝癌肝移植术后复发的预防和治疗：

原发肿瘤的复发是肝癌肝移植术后面临的主要问题^[122]。其危险因素包括肿瘤分期、血管侵犯、血清 AFP 水平、免疫抑制剂累积用药剂量等。早期撤除或术后无激素方案^[123]、减少肝移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的用量可降低肿瘤复发率^[124]（**证据等级 3**）。肝癌肝移植术后采用 mTOR 抑制剂的免疫抑制方案（如雷帕霉素、依维莫司）亦可能减少肿瘤复发，提高生存率^[125-128]（**证据等级 3**）。

肝癌肝移植术后一旦肿瘤复发转移（75%发生在肝移植术后 2 年内），病情进展迅速，复发转移后病人中位生存时间为 7~16 个月^[129]。在多学科诊疗的基础上，采取包括变更免疫抑制方案、再次手术切除、TACE、局部消融治疗、放射治疗、系统治疗等综合治疗手段，可延长病人生存^[130]（**证据等级 4**）。

要点论述：

- （1）肝移植是肝癌根治性治疗手段之一，尤其适用于肝功能失代偿、不适合手术切除及局部消融的早期肝癌病人。
- （2）推荐 UCSF 标准作为中国肝癌肝移植适应证标准。
- （3）肝癌肝移植术后早期撤除/无激素方案、减少肝移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的用量、采用 mTOR 抑制剂的免疫抑制方案（如雷帕霉素、依维莫司）等可能有助于减少肿瘤复发，提高生存率。
- （4）肝癌肝移植术后一旦肿瘤复发转移，病情进展迅速，在多学科诊疗基础上的综合治疗，可延长病人生存时间。

4.3 局部消融治疗

尽管外科手术是肝癌的首选治疗方法，但因肝癌病人大多合并有肝硬化，或者在确诊时大部分病人已达中晚期，能获得手术切除机会的病人仅 20%~30%。近年来广泛应用的局部消融治疗，具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切的特点，使一些不适合手术切除的肝癌病人亦可获得根治机会。

局部消融治疗是借助医学影像技术的引导对肿瘤靶向定位，局部采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织的一类治疗手段。主要包括射频消融（Radiofrequency ablation, RFA）、微波消融（Microwave ablation, MWA）、无水乙醇注射治疗（Percutaneous ethanol injection, PEI）、冷冻治疗、高强度超声聚焦消融（High intensity focused ultrasound ablation, HIFU）、激光消融、不可逆电穿孔（Irreversible electroporation, IRE）等。局部消融最常用超声引导，具有方便、实时、高效的特点。CT、MRI 及多模态图像融合系统可用于观察和引导常规超声无法探及的病灶。CT 及 MRI 引导技术还可应用于肺、肾上腺、骨等转移灶的消融等。

消融的路径有经皮、腹腔镜、或开腹 3 种方式。大多数的小肝癌可经皮穿刺消融，具有经济、方便、微创的特点。位于肝包膜下的肝癌，特别是突出肝包膜外的肝癌、经皮穿刺消融风险较大、影像学引导困难的肝癌、或经皮消融高危部位的肝癌（贴近心脏、膈肌、胃肠道、胆囊等）且无法采用人工胸水或腹水等热隔离保护措施，可考虑经腹腔镜消融和开腹消融的方法。

局部消融治疗适用于 CNLC Ia 期及部分 Ib 期肝癌（即单个肿瘤、直径 $\leq 5\text{cm}$ ；或 2~3 个肿瘤、最大直径 $\leq 3\text{cm}$ ）；无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移，肝功能分级 Child-Pugh A/B 级者，可获得根治性的治疗效果^[69, 72, 131-134]（**证据等级 1**）。对于不能手术切除的直径 3~7cm 的单发肿瘤或多发肿瘤，可联合 TACE^[135-137]（**证据等级 1**）。不推荐消融根治性治疗的病人，给予索拉非尼术后辅助治疗^[113]（**证据等级 1**）。

4.3.1 常见消融手段包括：

（1）**RFA**：RFA 是肝癌微创治疗常用消融方式，其优点是操作方便、住院时间短、疗效确切、消融范围可控性好，特别适用于高龄、合并其他疾病、严重肝硬化、肿瘤位于肝脏深部或中央型肝癌的病人。对于能够手术的早期肝癌病人，RFA 的无瘤生存率和总生存率类似或稍低于手术切除^[69, 72, 131-134]，

但并发症发生率、住院时间低于手术切除（**证据等级 1**）。对于单个直径 $\leq 2\text{cm}$ 肝癌，有证据显示 RFA 的疗效类似或高于手术切除，特别是位于中央型的肝癌^[138, 139]（**证据等级 3**）。对于不能手术切除的早期肝癌病人，系统评价分析以及一些长期研究的结果表明 RFA 可获得根治性的疗效，应推荐其作为不适合手术的早期肝癌的一线治疗^[140-142]（**证据等级 1**）。与 PEI 相比，RFA 具有消融根治率高、所需治疗次数少和远期生存率高的显著优势^[143]（**证据等级 1**）。RFA 治疗的精髓是对肿瘤整体灭活和足够的消融安全边界，并尽量减少正常肝组织损伤，其前提是对肿瘤浸润的准确评估和卫星灶的识别。因此，十分强调治疗前精确的影像学检查。超声造影技术有助于确认肿瘤的实际大小和形态、界定肿瘤浸润范围、检出微小肝癌和卫星灶，为制定消融方案灭活肿瘤提供了可靠的参考依据。

(2) MWA：MWA 是常用的热消融方法，在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面与 RFA 相比都无显著差异。其特点是消融效率高、所需消融时间短、能降低 RFA 所存在的“热沉效应”，对于血供丰富的较大肿瘤以及临近血管肿瘤显示出优势，治疗时间短且不受体内金属物质影响，为高龄难以耐受长时间麻醉以及支架、起搏器植入术后病人提供了机会，近年来临床应用逐渐增多。建立温度监控系统可以调控有效热场范围，使 MWA 过程更加安全。随机对照研究显示，RFA 与 MWA 两者之间无论是在局部疗效和并发症方面，还是生存率等方面差异均无统计学意义^[144]（**证据等级 2**）。MWA 和 RFA 这两种消融方式的选择，可根据肿瘤的大小、位置，选择更适宜的消融方式^[145]（**证据等级 2**）。

(3) PEI：PEI 适用于直径 $\leq 3\text{cm}$ 肝癌的治疗，局部复发率高于 RFA，但 PEI 对直径 $\leq 2\text{cm}$ 的肝癌消融效果确切，远期疗效类似于 RFA^[143]（**证据等级 1**）。PEI 的优点是安全，特别适用于癌灶贴近肝门、胆囊及胃肠道组织等高危部位，但需要多次、多点穿刺以实现药物在瘤内弥散作用。

4.3.2 基本技术要求需要注意以下方面：

(1) 操作医师必须经过严格培训和足够的实践积累，治疗前应该全面而充分地评估病人的全身状况、肝功能状态、及肿瘤的大小、位置、数目等。要注意肿瘤与邻近器官的关系，制定合理的穿刺路径及消融范围，在保证安全的前提下，达到足够的安全范围。

(2) 根据肿瘤的大小、位置，强调选择适合的影像引导技术（超声或 CT 或多模态图像融合）和消融手段（RFA、MWA 或 PEI 等）。

(3) 采用消融治疗的肿瘤距肝门部肝总管、左右肝管的距离应至少为 5mm。对直径 >5cm 的病灶推荐 TACE+消融联合治疗，效果优于单纯的消融治疗。

(4) 消融范围应力求覆盖包括至少 5mm 的癌旁组织，以获得“安全边缘”，彻底杀灭肿瘤。对于边界不清晰、形状不规则的癌灶，在邻近肝组织及结构条件许可的情况下，建议适当扩大消融范围。

4.3.3 对于直径≤5cm 的肝癌治疗选择：

数项前瞻性随机对照临床试验和系统回顾性分析显示，手术切除宜首选^[71-73, 131, 133]（**证据等级 1**）。在临床实践中，应该根据病人的一般状况和肝功能，肿瘤的大小、数目、位置决定，并结合从事消融治疗医师的技术和经验，全面考虑后选择合适的初始治疗手段。通常认为，如果病人能够耐受肝切除术，以及肝癌位置表浅或位于肝脏边缘或不适合消融高危部位的肝癌，应首选手术切除。局部消融可作为手术切除之外的另一种治疗选择。对于不能手术切除、2~3 个癌灶位于不同区域、或者位居肝脏深部或中央型的肝癌，局部消融可以达到手术切除疗效，获得微创下根治性消融。

4.3.4 肝癌消融治疗后的评估和随访：

局部疗效评估的推荐方案是在消融后 1 个月左右，复查动态增强 CT 或 MRI，或超声造影，以评价消融效果。对于治疗前血清 AFP 升高的病人，检测血清 AFP 动态变化。消融效果可分为^[146]：（1）完全消融（Complete ablation）：经动态增强 CT 或 MRI 扫描，或超声造影随访，肿瘤消融病灶动脉期未见强化，提示肿瘤完全坏死；（2）不完全消融（In-complete ablation）：经动态增强 CT 或 MRI 扫描，或超声造影随访，肿瘤消融病灶内动脉期局部有强化，提示有肿瘤残留。对治疗后有肿瘤残留者，可以进行再次消融治疗；若 2 次消融后仍有肿瘤残留，应放弃消融疗法，改用其他疗法。完全消融后应定期随访复查，通常情况下每隔 2~3 个月复查血清学肿瘤标志物、超声检查、MRI 或 CT，以便及时发现可能的局部复发病灶和肝内新发病灶，利用消融微创安全和简便易于反复施行的优点，有效地控制肿瘤进展。

要点论述：

(1) 局部消融治疗适用于 CNLC Ia 期及部分 Ib 期肝癌（即单个肿瘤、直径 $\leq 5\text{cm}$ ；或 2~3 个肿瘤、最大直径 $\leq 3\text{cm}$ ）；无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移，肝功能分级 Child-Pugh A 级或 B 级者，可获得根治性的治疗效果。对于不能手术切除的直径 3~7cm 的单发肿瘤或多发肿瘤，可联合 TACE。不推荐消融根治性治疗的病人，给予术后索拉非尼辅助治疗。

(2) 对于能够手术切除的早期肝癌病人，RFA 的无瘤生存率和总生存率类似或稍低于手术切除，但并发症发生率、住院时间低于手术切除。对于单个直径 $\leq 2\text{cm}$ 肝癌，RFA 的疗效类似或优于手术切除，特别是位于中央型的肝癌。对于不能手术切除的早期肝癌病人，RFA 可获得根治性的疗效，应推荐其作为一线治疗。

(3) MWA 是常用的热消融方法，在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面与 RFA 相比都无显著差异。MWA 和 RFA 这两种消融方式的选择可根据肿瘤的大小、位置决定。

(4) PEI 适用于直径 $\leq 3\text{cm}$ 肝癌的治疗，局部复发率高于 RFA，但 PEI 对直径 $\leq 2\text{cm}$ 的肝癌消融效果确切，远期疗效类似于 RFA。PEI 的优点是安全，特别适用于癌灶贴近肝门、胆囊及胃肠道组织等高危部位，而对这些部位肿瘤采取热消融治疗（RFA 和 MWA）可能容易造成邻近器官损伤。

(5) 消融治疗后约 1 个月，复查动态增强 CT 或 MRI，或者超声造影，以评价消融效果。

4.4 经动脉化疗栓塞术

经动脉化疗栓塞术（Transarterial chemoembolization, TACE）目前被公认为是肝癌非手术治疗的最常用方法之一^[147-152]（**证据等级 1**）。

4.4.1 TACE 的基本原则：

(1) 要求在数字减影血管造影机下进行；(2) 必须严格掌握治疗适应证；(3) 必须强调超选择插管至肿瘤的供养血管内治疗；(4) 必须强调保护病人的肝功能；(5) 必须强调治疗的规范化和个体化；(6) 如经过 3~4 次 TACE 治疗后，肿瘤仍继续进展，应考虑换用或联合其

他治疗方法，如外科手术、局部消融和系统治疗以及放疗等。

4.4.2 TACE 的适应证：

(1) CNLC IIb、IIIa 和部分 IIIb 期肝癌病人，肝功能 Child-PughA 级或 B 级，PS 评分 0~2 分；(2) 可以手术切除，但由于其他原因（如高龄、严重肝硬化等）不能或不愿接受手术治疗的 CNLC Ib、IIa 期肝癌病人；(3) 门静脉主干未完全阻塞，或虽完全阻塞但门静脉代偿性侧支血管丰富或通过门静脉支架植入可以复通门静脉血流的肝癌病人；(4) 肝动脉-门脉静分流造成门静脉高压出血的肝癌病人；(5) 肝癌切除术后，DSA 可以早期发现残癌或复发灶，并给予 TACE 治疗。

4.4.3 TACE 禁忌证：

(1) 肝功能严重障碍（肝功能 Child-Pugh C 级），包括黄疸、肝性脑病、难治性腹腔积液或肝肾综合征等；(2) 无法纠正的凝血功能障碍；(3) 门静脉主干完全被癌栓栓塞，且侧支血管形成少；(4) 合并活动性肝炎或严重感染且不能同时治疗者；(5) 肿瘤远处广泛转移，估计生存时间 < 3 个月者；(6) 恶液质或多器官衰竭者；(7) 肿瘤占全肝体积的比例 $\geq 70\%$ （如果肝功能基本正常，可考虑采用少量碘油乳剂和颗粒性栓塞剂分次栓塞）；(8) 外周血白细胞和血小板显著减少，白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$ ，血小板 $< 50 \times 10^9/L$ （非绝对禁忌，如脾功能亢进者，排除化疗性骨髓抑制）；(9) 肾功能障碍：血肌酐 $> 2\text{mg/dL}$ 或者血肌酐清除率 $< 30\text{mL/min}$ 。

4.4.4 TACE 操作程序要点和分类^[153]（证据等级 3）：

(1) 肝动脉造影，通常采用 Seldinger 方法，经皮穿刺股动脉途径插管（或对有条件的病人采用经皮穿刺桡动脉途径插管），将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；应做肠系膜上动脉等造影、注意寻找侧支供血。仔细分析造影表现，明确肿瘤部位、大小、数目以及供血动脉。(2) 根据肝动脉插管化疗、栓塞操作的不同，通常分为，①肝动脉灌注化疗（Transarterial infusion, TAI）：经肿瘤供血动脉灌注化疗，常用化疗药物有蒽环类、铂类等。②肝动脉栓塞（Transarterial embolization, TAE）：单纯

用栓塞剂堵塞肝肿瘤的供血动脉。③TACE：把化疗药物与栓塞剂混合在一起，经肿瘤的供血动脉支注入。TACE 治疗最常用的栓塞剂是碘油乳剂（内含化疗药物）、标准化明胶海绵颗粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒和药物洗脱微球。先灌注一部分化疗药物，一般灌注时间不应 <20 min。然后将另一部分化疗药物与碘油混合成乳剂进行栓塞。碘油用量一般为 $5\sim 20$ mL，不超过 30 mL。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。提倡使用超液化乙碘油与化疗药物充分混合成乳剂，尽量避免栓塞剂反流栓塞正常肝组织或进入非靶器官。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。

4.4.5 TACE 术后常见不良反应和并发症：

TACE 治疗的最常见不良反应是栓塞后综合征，主要表现为发热、疼痛、恶心和呕吐等。发热、疼痛的发生原因是肝动脉被栓塞后引起局部组织缺血、坏死，而恶心、呕吐主要与化疗药物有关。此外，还有穿刺部位出血、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其他常见不良反应。介入治疗术后的不良反应会持续 $5\sim 7$ d，经对症治疗后大多数病人可以完全恢复。并发症：急性肝、肾功能损害；消化道出血；胆囊炎和胆囊穿孔；肝脓肿和胆汁瘤形成；栓塞剂异位栓塞（包括碘化油肺和脑栓塞、消化道穿孔、脊髓损伤、膈肌损伤等）。

4.4.6 TACE 治疗的疗效评价：

根据实体瘤 mRECIST 评价标准以及 EASL 评价标准评估肝癌局部疗效，长期疗效指标为病人总生存时间（Overall survival, OS）；短期疗效为客观应答率（Objective response rate, ORR）、TACE 治疗至疾病进展时间（Time to progress, TTP）。

4.4.7 影响 TACE 远期疗效的主要因素^[147]：

（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；（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）肿瘤的病理学分型；（8）病人的体能状态；（9）有慢性乙型病毒性肝炎背景病人的血清 HBV-DNA 水平。

4.4.8 随访及 TACE 间隔期间治疗：

一般建议第 1 次 TACE 治疗后 4~6 周时复查 CT 和（或）MRI、肿瘤相关标志物、肝肾功能和血常规检查等；若影像学检查显示肝脏肿瘤灶内的碘油沉积浓密、瘤组织坏死且无增大和无新病灶，暂时可以不做 TACE 治疗。至于后续 TACE 治疗的频次应依随访结果而定，主要包括病人对上一次治疗的反应、肝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，依据 CT 和（或）MRI 动态增强扫描评价肝脏肿瘤的存活情况，以决定是否需要再次进行 TACE 治疗。但是，对于大肝癌/巨块型肝癌常需要 2~4 次的 TACE 治疗。目前主张综合 TACE 治疗，即 TACE 联合其他治疗方法，目的是控制肿瘤、提高病人生活质量和让病人带瘤长期生存。

4.4.9 TACE 治疗注意点：

（1）提倡用微导管超选择性插管。插入肿瘤的供血动脉支，精准地注入碘油乳剂和颗粒性栓塞剂，以提高疗效和保护肝功能。（2）可使用门静脉内支架置入术和碘-125 粒子条或碘-125 粒子门静脉支架置入术，有效处理门静脉主干癌栓^[154]（**证据等级 2**）。采用碘-125 粒子条或直接穿刺植入碘-125 粒子治疗门静脉一级分支癌栓^[155]。（3）TACE 联合局部消融治疗：目前有两种 TACE 联合热消融治疗方式。①序贯消融：先行 TACE 治疗，术后 1~4 周内加用局部消融治疗。②同步消融：在 TACE 治疗的同时给予局部消融治疗，可以明显提高临床疗效，并减轻肝功能损伤^[156]（**证据等级 2**）。为提高 TACE 疗效，主张在 TACE 治疗基础上酌情联合消融治疗。（4）颗粒性栓塞剂的应用：包括标准化明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒、微球和药物洗脱微球等。常规 TACE（亦称为 C-TACE）常使用带化疗药物的碘油乳剂与标准化明胶海绵微粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒等联合。药物性洗脱微球（Drug-eluting beads, DEB）是一种新的栓塞剂，可以加载化疗药物治疗肝癌（亦称为 D-TACE），但与 C-TACE 相比治疗的总体疗效无显著差异。（5）重视局部加局部治疗和局部联合全身治疗^[147]：①TACE 联合局部消融，包括 RFA、MWA、冷冻等治疗^[154]（**证据等级 2**）。②TACE 联合外放射^[154]（**证据等级 2**）：主要指门静脉主干癌栓、下腔静脉癌栓和局限性大肝癌介入治疗后的治疗。③TACE 联合二期外科手术切除：大肝癌或巨块型肝癌在 TACE 治疗后缩小并获得手术机会时，推荐外科手术切除^[154]（**证据等级 3**）。④TACE 联合其他治疗：包括联合分子靶向药物、免疫治疗、系统化疗、放射免疫靶向药物（如碘-131 标记的美妥昔单克隆抗体）等。⑤TACE 联合抗

病毒治疗：对有乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎背景肝癌病人 TACE 治疗时应积极抗病毒治疗^[157]（**证据等级 3**）。

TACE 近期的治疗进展见**附录 6**。

要点论述：

（1）TACE 是肝癌非手术治疗最常用的方法之一。

（2）应严格掌握 TACE 治疗的适应证和禁忌证。

（3）TACE 治疗前应全面造影检查了解肝癌的动脉供血情况，包括肝动脉和异位侧支血管供血情况。

（4）采用微导管超选择性插管至肿瘤的供养动脉分支内进行化疗栓塞。

（5）合理的使用栓塞剂：常规 TACE 以带有化疗药物的碘化油乳剂为主，联合明胶海绵颗粒、空白微球和聚乙烯醇等颗粒型栓塞剂可进一步提高疗效。

（6）栓塞时需尽量使肿瘤去血管化，但需注意碘油乳剂的用量，可联合颗粒型栓塞剂提高疗效同时减少并发症发生。

（7）TACE 治疗（包括 C-TACE 和 D-TACE）必须遵循规范化和个体化的方案。

（8）提倡 TACE 联合局部消融、外科手术、放射治疗、分子靶向药物、免疫治疗、抗病毒治疗等综合治疗以进一步提高 TACE 疗效。

（9）对肝癌伴门静脉主干或一级分支癌栓可使用门静脉内支架置入术联合碘-125 粒子治疗或直接穿刺植入碘-125 粒子进行治疗。

4.5 放射治疗

放射治疗（简称放疗）分为外放疗和内放疗。外放疗是利用放疗设备产生的射线（光子或粒子）从体外对肿瘤照射。内放疗是利用放射性

核素，经机体管道或通过针道植入肿瘤内。

4.5.1 外放射治疗

(1) **外放射治疗适应证：**①CNLC Ia、部分 Ib 期肝癌病人，如无手术切除或局部消融治疗适应证或不愿接受有创治疗，也可考虑采用肝癌立体定向放疗 (Stereotactic body radiation therapy, SBRT) 作为替代治疗手段，据报道其生存时间与手术切除或局部消融治疗类似^[158-165] (证据等级 2)。②CNLC IIa、IIb、IIIa 期肝癌病人，有证据表明 TACE 联合外放疗，可改善局部控制率、延长生存时间，较单用 TACE、索拉非尼或 TACE 联合索拉非尼治疗的疗效好^[159, 166-172] (证据等级 2)，可适当采用。③CNLC IIIb 期肝癌病人部分寡转移灶者，可行 SBRT，延长生存时间；外放疗也可减轻淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺转移所致疼痛、梗阻或出血等症状^[173-175] (证据等级 3)。④一部分无法手术切除的肝癌病人肿瘤放疗后缩小或降期，可转化为手术切除^[173, 176, 177] (证据等级 2)；外放疗也可用于等待肝癌肝移植术前的桥接治疗；肝癌手术切缘距肿瘤≤1cm 的窄切缘术后可以辅助放疗，减少病灶局部复发或远处转移，延长病人无疾病进展期^[176, 177] (证据等级 3)。

(2) **外放射治疗禁忌证：**肝癌病人如肝内病灶弥散分布，或 CNLC IV 期者，不建议行外放射治疗。

(3) **外放射治疗实施原则与要点：**肝癌外放疗实施原则为综合考虑肿瘤照射剂量，周围正常组织耐受剂量，以及所采用的放疗技术。

肝癌外放疗实施要点为①放疗计划制定时，肝内病灶在增强 CT 中定义，必要时参考 MRI 影像等多种影像资料，可利用正常肝组织的再生能力，放疗时保留部分正常肝不受照射，可能使部分正常肝组织获得增生。②肝癌照射剂量，与病人生存时间及局部控制率密切相关，基本取决于周边正常组织的耐受剂量^[162, 178]。肝癌照射剂量：立体定向放疗一般推荐≥30~60Gy/3~6 次^[179]；常规分割放疗为 50~75Gy；新辅助放疗门静脉癌栓的剂量可为 3Gy×6 次^[77]。③正常组织耐受剂量需考虑：放疗分割方式、肝功能 Child-Pugh 分级、正常肝（肝脏-肿瘤）体积、胃肠道瘀血和凝血功能状况等（附录 7）。④肝癌放疗技术：建议采用三维适形或调强放疗、图像引导放疗 (Image guided radiation therapy, IGRT) 或 SBRT 等技术。IGRT 优于非 IGRT 技术^[162]，螺旋断层放疗适合多发病灶的肝癌病人。呼吸运动是导致肝脏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以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、腹部加压结合 4D-CT 确定内靶区技术等^[180]。⑤目前缺乏较高级别的临床证据支持肝癌病人质子放疗的生存率优于光子放疗^[159]。

（4）外放射治疗主要并发症：放射性肝病（Radiation-induced liver diseases, RILDs）是肝脏外放疗的剂量限制性并发症，分典型性和非典型性两种：①典型 RILD：碱性磷酸酶（AKP）升高 >2 倍正常值上限、无黄疸性腹腔积液、肝肿大；②非典型 RILD：AKP >2 倍正常值上限、丙氨酸转氨酶 $>$ 正常值上限或治疗前水平 5 倍、肝功能 Child-Pugh 评分下降 ≥ 2 分，但是无肝肿大和腹腔积液。诊断 RILD 必须排除肝肿瘤进展、病毒性或药物性所致临床症状和肝功能损害^[173]。

4.5.2 内放射治疗：

放射性粒子植入是局部治疗肝癌的一种方法，包括 ⁹⁰Y 微球疗法、¹³¹I 单克隆抗体、放射性碘化油、¹²⁵I 粒子植入等^[36, 174, 175]。粒子植入技术包括组织间植入、门静脉植入、下腔静脉植入和胆道内植入，分别治疗肝内病灶、门静脉癌栓、下腔静脉癌栓和胆管内癌或癌栓。氯化锶（⁸⁹Sr）发射出 β 射线，可用于靶向治疗肝癌骨转移病灶^[181]（**证据等级 3**）。

要点论述：

（1）CNLC Ia、部分 Ib 期肝癌病人，如无手术切除或局部消融治疗适应证或不愿接受有创治疗，也可考虑采用肝癌立体定向放疗作为替代治疗手段。

（2）CNLC IIa、IIb、IIIa 期肝癌病人，TACE 联合外放疗，可改善局部控制率、延长生存，可适当采用。

（3）CNLC IIIb 期肝癌病人部分寡转移灶者，可行 SBRT 放疗，延长生存；外放疗也可减轻淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺转移所致疼痛、梗阻或出血等症状。

(4) 部分肿瘤放疗后缩小或降期可获得手术切除机会；外放疗也可用于肝癌肝移植术前桥接治疗或窄切缘切除术后辅助治疗。

(5) 肝肿瘤照射剂量：立体定向放疗一般推荐 $\geq 30\sim 60\text{Gy}/3\sim 6$ 次，常规分割放疗一般为 $50\sim 75\text{Gy}$ ，照射剂量与病人生存密切相关。

(6) 正常组织的耐受剂量必须考虑：放疗分割方式、肝功能 Child-Pugh 分级、正常肝（肝脏-肿瘤）体积、胃肠道瘀血和凝血功能状况等。

(7) 图像引导放疗优于三维适形放疗或调强放疗技术，立体定向放疗必须在图像引导放疗下进行。

(8) 放射性粒子植入是局部治疗肝癌的一种方法，氯化铈可用于靶向治疗肝癌骨转移病灶。

4.6 系统治疗

对于晚期肝癌病人，有效的系统治疗可以减轻肿瘤负荷，改善肿瘤相关症状，提高生活质量，延长生存时间。目前系统治疗效果仍不尽如人意，病人可以参加合适的临床研究。

姑息一线、二线系统治疗的适应证主要为：（1）合并有血管侵犯或肝外转移的 CNLC IIIa、IIIb 期肝癌病人；（2）虽为局部病变，但不适合手术切除或 TACE 的 CNLC IIb 期肝癌病人；（3）合并门静脉主干或下腔静脉瘤栓者；（4）多次 TACE 后肝血管阻塞和（或）TACE 治疗后进展的病人。相对禁忌证主要为：（1）ECOG PS 评分 >2 分，肝功能 Child-Pugh 评分 >7 分；（2）中重度骨髓功能障碍；（3）肝、肾功能明显异常，如氨基转移酶（AST 或 ALT） >5 倍正常值上限和（或）胆红素显著升高 >2 倍正常值上限、血清白蛋白 $<28\text{g/L}$ 或肌酐清除率（CCr） $<50\text{mL/min}$ ；（4）具有感染、发热、活动性出血或肝性脑病。对于不能耐受或者不愿接受一线和二线系统治疗的肝癌病人，可建议中医中药及最佳支持治疗。

4.6.1 一线治疗：

（1）索拉非尼

多项临床研究表明，索拉非尼（Sorafenib）对于不同国家地区、不同肝病背景的晚期肝癌病人都具有一定的生存获益^[182, 183]（**证据等级 1**）。常规推荐用法为 400mg，口服，每日 2 次；可用于肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级的病人。而相对于肝功能 Child-Pugh B 级，Child-Pugh A 级的病人生存获益更明显^[184]。需注意对 HBV 和肝功能的影响，提倡全程管理基础肝病。最常见的不良反应为腹泻、体质量下降、手足综合征、皮疹、心肌缺血以及高血压等，一般发生在治疗开始后的 2~6 周内。

（2）仑伐替尼

仑伐替尼（Lenvatinib）适用于不可切除的 CNLC IIb、IIIa、IIIb 期、肝功能 Child-Pugh A 级的肝癌病人，其一线治疗效果不劣于索拉非尼，HBV 相关肝癌具有较好的生存获益^[185]（**证据等级 1**）。仑伐替尼已经获得批准用于肝功能 Child-Pugh A 级的晚期肝癌病人。用法为：体质量 $\geq 60\text{kg}$ 者，12mg，口服，每日 1 次；体质量 $< 60\text{kg}$ 者，8mg，口服，每日 1 次。常见不良反应为高血压、腹泻、食欲下降、疲劳、手足综合征、蛋白尿、恶心以及甲状腺功能减退等。

（3）系统化疗

FOLFOX4 方案在我国被批准用于治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌^[186, 187]（**证据等级 1**）。多项 II 期研究报告含奥沙利铂的系统化疗联合索拉非尼可使客观缓解率有所提高，无进展生存时间和总生存时间均有延长，且安全性良好^[188]（**证据等级 3**）。对于肝功能和体力状态良好的病人，可考虑此联合治疗，但尚需临床随机对照研究提供高级别循证医学证据。另外，三氧化二砷对中晚期肝癌具有一定的姑息治疗作用^[189]（**证据等级 3**），在临床应用时应注意监测和防止肝肾毒性。

4.6.2 二线治疗：

（1）瑞戈非尼

瑞戈非尼（Regorafenib）被批准用于既往接受过索拉非尼治疗的 CNLC IIb、IIIa 和 IIIb 期肝癌病人^[190]（**证据等级 1**）。用法为 160mg，每日 1 次，连用 3 周，停用 1 周。在我国，初始剂量可采用一次 80mg 或 120mg，每日 1 次，根据病人的耐受情况逐渐增量。常见不良事件是高血压、手足皮肤反应、乏力及腹泻等。

（2）其他二线治疗方案

美国 FDA 批准纳武利尤单抗克隆抗体（Nivolumab）和帕博利珠单抗克隆抗体（Pembrolizumab）用于既往索拉非尼治疗后续进展或无法耐受索拉非尼的肝癌病人^[191, 192]（**证据等级 2**）。目前，中国企业自主研发的免疫检查点抑制剂，如卡瑞利珠单抗克隆抗体、特瑞普利单抗克隆抗体、信迪利单抗克隆抗体等正在开展临床研究。免疫治疗与靶向药物、化疗药物、局部治疗的联合方案也在不断地探索中（**附表 8**）。免疫相关毒性反应（Immune-related adverse events, irAEs）可发生在皮肤、神经内分泌、胃肠道、肝、肺、心脏、肾脏等各个系统。需特别警惕免疫性肠炎、肺炎、肝炎和心肌炎等严重不良反应。一般而言，中度或重度 irAEs 需要中断免疫检查点抑制剂并启用糖皮质激素免疫抑制剂治疗，处理应根据不良反应发生的部位和严重程度而异^[193-195]。正在进行与免疫检查点抑制剂有关的研究见**附录 8**。

其他免疫调节剂（如干扰素 α 、胸腺肽 $\alpha 1$ 等）^[109, 196]、细胞免疫治疗（如嵌合抗原受体 T 细胞疗法即 CAR-T^[197]、细胞因子诱导的杀伤细胞疗法即 CIK^[198]）均有一定抗肿瘤作用，但尚待大规模的临床研究加以验证。

此外，美国 FDA 批准卡博替尼用于一线系统治疗后续进展的肝癌病人^[199]（**证据等级 1**），批准雷莫芦单抗克隆抗体用于血清 AFP 水平 $\geq 400\text{ng/mL}$ 肝癌病人的二线治疗^[200, 201]（**证据等级 1**）。但是，这两种药物尚未在国内上市。国产小分子抗血管生成靶向药物阿帕替尼用于肝癌病人二线治疗的临床研究正在进行中。

4.6.3 其他治疗：

（1）中医中药治疗

中医中药治疗能够改善临床症状，提高机体的抵抗力，减轻放化疗不良反应，提高病人的生活质量。

① 辨证论治^[202]

A 肝郁脾虚证

主症：上腹肿块胀闷不适，消瘦乏力，倦怠短气，腹胀纳少，进食后胀甚，口干不喜饮，大便溏数，小便黄短，甚则出现腹水、黄疸、下肢浮肿。

舌脉：舌质胖、舌苔白，脉弦细。

治法：健脾益气，疏肝软坚。

推荐方药：逍遥散合四君子汤加减。党参 15g、白术 15g、茯苓 15g、桃仁 9g、柴胡 10g、当归 10g、白芍 15g、八月札 15g、川朴 10g、栀子 10g、莪术 9g、生甘草 6g 等。

B 肝胆湿热证

主症：头重身困，身目黄染，心烦易怒，发热口渴，口干而苦，胸脘痞闷，胁肋胀痛灼热，腹部胀满，胁下痞块，纳呆呕恶，小便短少黄赤，大便秘结或不爽。

舌脉：舌质红、舌苔黄腻，脉弦数或弦滑。

治法：清热利湿，凉血解毒。

推荐方药：茵陈蒿汤加味。绵茵陈 20g、栀子 10g、大黄 10g、金钱草 15g、猪苓 15g、柴胡 10g、白芍 15g、郁金 10g、川楝子 6g、枳壳 10g、半枝莲 15g、七叶一枝花 15g、车前草 10g、泽泻 10g 等。

C 肝热血瘀证

主症：上腹肿块石硬，胀顶疼痛拒按，或胸胁疼痛拒按，或胸胁炽痛不适，烦热，口干唇燥，大便干结，小便黄或短赤，甚则肌肤甲错。

舌脉：舌质红或暗红，舌苔白厚，脉弦数或弦滑有力。

治法：清肝凉血，解毒祛瘀。

推荐方药：龙胆泻肝汤合下瘀血汤加减。龙胆草 10g、半枝莲 15g、栀子 10g、泽泻 10g、木通 6g、车前子 10g（包煎）、生地黄 15g、柴胡 10g、桃仁 9g、莪术 9g、大黄 10g、茜根 15g、丹皮 15g、生甘草 6g 等。

D 脾虚湿困证

主症：腹大胀满，神疲乏力，身重纳呆，肢重足肿，尿少。口粘不欲饮，时觉恶心，大便溏烂。

舌脉：舌淡，舌边有齿痕，苔厚腻，脉细弦或滑或濡。

治法：健脾益气，利湿解毒。

方药：四君子汤合五皮饮加减。黄芪 20g、党参 15g、白术 15g、茯苓皮 15g、香附 10g、枳壳 10g、陈皮 6g、大腹皮 10g、冬瓜皮 10g、泽泻 10g、薏苡仁 20g、龙葵 10g、桃仁 9g、莪术 9g、半枝莲 15g、甘草 6g 等。

E 肝肾阴虚证

主症：臃胀肢肿，蛙腹青筋，四肢柴瘦，短气喘促，唇红口干，纳呆畏食，烦躁不眠，溺短便数，甚或循衣摸床，上下血溢。

舌脉：舌质红绛、舌光无苔，脉细数无力，或脉如雀啄。

治则：清热养阴，软坚散结。

方药：一贯煎加味。生地 15g、沙参 10g、麦冬 10g、当归 10g、枸杞子 15g、桑椹子 15g、川楝子 6g、赤芍 15g、鳖甲 15g（先煎）、女贞子 15g、旱莲草 15g、丹皮 10g 等。

② 中药制剂

除了采用传统的辨证论治、服用汤剂之外，我国药监部门业已批准了若干种现代中药制剂如槐耳颗粒可用于手术切除后的辅助治疗（**证据等级 1**）^[203]。另外，榄香烯、华蟾素、康莱特、康艾、肝复乐、金龙胶囊、艾迪、鸦胆子油以及复方斑蝥胶囊等用于治疗肝癌^[204-210]（**证据等级 4**），具有一定的疗效，病人的依从性、安全性和耐受性均较好，但是需要进一步规范化临床研究以获得高级别的循证医学证据支持。

③ 中医特色疗法

A 针灸治疗

根据病情及临床实际可选择应用体针、头针、电针、耳针、腕踝针、眼针、灸法、穴位埋线、穴位敷贴、耳穴压豆和拔罐等方法。

针灸治疗的取穴以肝俞、足三里为主穴，配以阳陵泉、期门、章门、三阴交等；穴位敷贴以章门、期门、肝俞、内关、公孙主穴，疼痛者配外关、足三里、阳陵泉；腹水配气海、三阴交、阴陵泉等。

B 其他治疗

根据病情酌情使用活血化瘀、清热解毒等中药、中成药进行外敷治疗、中药泡洗、中药熏洗等。

（2）抗病毒治疗及其他保肝治疗

合并有 HBV 感染特别是复制活跃的肝癌病人，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗应贯穿治疗全过程。宜选择强效低耐药的药物如恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦等^[211]（**证据等级 1**）。对于 HCV 相关肝癌，如果有肝炎活动建议应行直接抗病毒药物（Direct-acting antiviral agents, DAA）或聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林抗病毒治疗^[212, 213]（**证据等级 1**）。

肝癌病人在自然病程中或治疗过程中可能会伴随肝功能异常，应及时适当地使用具有抗炎、降酶、抗氧化、解毒、利胆和肝细胞膜修复保护作用的保肝药物，如异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵、复方甘草酸苷、双环醇、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、多

烯磷脂酰胆碱、乌司他丁等。这些药物可以保护肝功能、提高治疗安全性，降低并发症和改善生活质量。

（3）对症支持治疗

对于晚期肝癌病人，应给予最佳支持治疗，包括积极镇痛、纠正贫血、纠正低白蛋白血症、加强营养支持，控制合并糖尿病病人的血糖水平，处理腹水、黄疸、肝性脑病、消化道出血及肝肾综合征等并发症。针对有症状的骨转移病人，可使用双磷酸盐类药物。另外，适度的康复运动可以增强病人的免疫功能。同时，要理解病人及家属的心态，采取积极的措施，包括药物治疗，调整其相应的状态，把消极心理转化为积极心理，通过舒缓疗护让其享有安全感、舒适感，而减少抑郁与焦虑。

（4）系统治疗的疗效评价

对于采用系统治疗的病人，目前大多采用 **RECIST 1.1** 标准进行疗效评价。对于接受抗血管分子靶向治疗的病人，可联合 **mRECIST** 标准。对于接受免疫检查点抑制剂治疗的病人，也可参考 **iRECIST** 标准^[214]

要点论述：

（1）对于没有禁忌证的晚期肝癌病人，应鼓励病人积极参加临床实验。

（2）姑息一线、二线系统治疗的适应证主要为：①合并有血管侵犯或肝外转移的 CNLC IIIa、IIIb 期肝癌病人；②虽为局部病变，但不适合手术切除和 TACE 的 CNLC IIb 期肝癌病人；③合并门静脉主干或下腔静脉瘤栓者；④多次 TACE 后肝血管阻塞和（或）TACE 治疗后进展的病人。

（3）晚期肝癌病人的姑息一线治疗方案可选择索拉非尼、仑伐替尼或者含奥沙利铂的系统化疗。

（4）二线姑息治疗方案可选择瑞戈非尼。

(5) 对于不能耐受或者不愿接受一线和二线系统治疗的肝癌病人，可建议中医中药及最佳支持治疗。

(6) 在抗肿瘤治疗的同时，应积极控制基础肝病，包括抗病毒、保肝利胆治疗，还要酌情进行支持对症治疗等。

4.7 肝癌破裂治疗

肝癌破裂是肝癌潜在的致死性并发症，单纯保守治疗在院病死率极高，因此在最初抢救成功后，应充分评估病人血流动力学、肝功能、全身情况以及肿瘤是否可切除，制订个体化治疗方案^[215-218]。

(1) 对于肝肿瘤可切除、肝脏储备功能良好、血流动力学稳定的病人，首选手术切除^[219, 220]（**证据等级 2**）。

(2) 对于肝脏储备功能差，血流动力学不稳定、无手术条件的病人，可选择 TAE^[221]（**证据等级 4**）。

(3) 受急诊条件限制，肝功能及肝肿瘤情况无法充分评估，可先行 TAE，结合后续评估再选择相应治疗方案，若能行二期手术切除可获得显著的生存获益^[219]（**证据等级 2**）。

附录

附录 1 证据等级（牛津循证医学中心 2011 版）

| | 步骤 1 | 步骤 2 | 步骤 3 | 步骤 4 | 步骤 5 |
|--------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| （临床）问题 | （等级 1*） | （等级 2*） | （等级 3*） | （等级 4*） | （等级 5*） |
| 这个疾病有多普遍？ （患病率） | 当地的，当前的随机样本调查（或普查） | 与当地情况相匹配调查的系统综述** | 当地的，非随机样本调查** | 病例系列** | N/A |
| 诊断或监测实验是否准确（诊断） | 一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究的系统综述 | 一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究 | 非连续病例研究，或研究未能一致地应用参考标准** | 病例对照研究，或应用了差的或非独立的参考标准** | 基于机制的推理 |
| 若不给予这个治疗会发生什么？（预后） | 起始队列研究的系统综述 | 起始队列研究 | 队列研究或随机研究的对照组* | 病例系列或病例对照研究，或低质量预后队列研究** | N/A |

| | | | | | |
|---------------------|---|--------------------------|---|-----------------------|---------|
| 这个治疗有用吗？ (治疗效益) | 随机实验或单病例随机对照实验的系统综述 | 随机实验或具有巨大效果的观察性研究 | 非随机对照队列/随访研究** | 病例系列，病例对照研究，或历史对照研究** | 基于机制的推理 |
| 这个治疗常见的伤害是什么（治疗伤害） | 随机实验的系统综述，巢式病例对照研究的系统综述，针对你所提临床问题病人的n-of-1实验，具有巨大效果的观察性研究 | 单个随机实验或（特殊地）具有巨大效果的观察性研究 | 非随机对照队列/随访研究（上市后监测）提供，足够数量来排除常见的伤害（对长期伤害需要足够长的随访时间）** | 病例系列，病例对照研究，或历史对照研究** | 基于机制的推理 |
| 这个治疗少见的伤害是什么？（治疗伤害） | 随机实验或 n-of-1 实验的系统综述 | 随机实验或（特殊地）具有巨大效果的观察性研究 | | | |
| 这个实验（早期发现）值得吗？（筛查） | 随机研究的系统综述 | 随机实验 | 非随机对照队列/随访研究* | 病例系列，病例对照研究，或历史对照研究** | 基于机制的推理 |

* 根据研究质量、精确度、间接性，各个研究间不一致，若绝对效应值小，证据等级会被调低；若效应值很大，等级会被上调

**系统综述普遍地优于单项研究

附录 2 肝癌的新型标志物与分子分型介绍

近年来，“液体活检”（Liquid biopsy）包括循环游离微小核糖核酸（Circulating cell-free microRNA）、循环肿瘤细胞（Circulating tumor cell, CTC）、循环肿瘤 DNA（Circulating tumor DNA, ctDNA）等，在肿瘤早期诊断和疗效评价等方面展现出重要价值。肝癌“液体活检”也取得较多进展，相比于血清 AFP 等临床常用血清学分子标志物可能具有更高的灵敏度和特异度^[222]。

循环游离 miRNA 组合对于辅助肝癌早期诊断具有较高价值。如利用 7 种血浆 miRNA 的表达水平建立的肝癌诊断模型不但可以准确地诊断早期肝癌（敏感度可达 86.1%，特异度可达 76.8%），而且其灵敏度较传统肝癌标志物 AFP 提高约 30%。在 AFP 无法做出判断的病人中，仍能做出准确的诊断（敏感度可达 77.7%，特异度可达 84.5%）^[42]。目前基于该循环 miRNA 模型的肝癌检测试剂盒已经多中心临床实验验证（n=1812），并获国家药品监督管理局三类医疗器械注册证，已进入临床应用。

CTC 检测可成为一种肝癌预后预测和疗效评价的临床新工具^[223, 224]。有报道，外周血 EpCAM⁺ CTC 具有干细胞样特性，是肝癌切除术后早期复发的独立预测指标^[225]；检测 CTC 对经导管动脉化疗栓塞术治疗后及放疗后肝癌复发和进展具有预测作用^[226]；不同部位的 CTC 能预测不同转移类型^[227]。

ctDNA 是由肿瘤释放至外周血的特异性突变 DNA 片段，能够反应肿瘤的基因组信息，可用于早期诊断、监测肿瘤进展及对治疗反应等。有报道，ctDNA 用于肝癌早期诊断的灵敏度和特异度均优于血清 AFP^[228, 229]，还可反应肝癌术后动态变化^[230, 231]。也有报道，利用特定基因表观遗传修饰特征，如甲基化^[232]、5-hmc^[233]等也可用于肝癌早期诊断。

基因组、转录组、表观基因组及蛋白组学等的研究为肝癌的分子分型提供了依据，这些不同的分子分型反映了肝癌不同的生物学背景，对肝癌病人疗效的预测和治疗的选择有重要影响^[234]。目前，可将中国肝癌病人分为 3 个亚型，即代谢驱动型、微环境失调型和增殖驱动型^[235]；或 3 种蛋白质组亚型，即 S-I、S-II 和 S-III 型^[236]。

附录 3 原发性肝癌及相关病变的诊断名词（参照 2019 版 WHO 分类标准）^[237]

表 1 肝细胞癌 WHO 分级系统（2019 消化系统肿瘤 WHO 分类标准）

| 分级 | 整体印象 | 标准 |
|-----|----------------------------------|---|
| 高分化 | 肿瘤细胞轻度异型，类似成熟肝细胞；需鉴别肝腺瘤或高度异型增生结节 | 胞浆：丰富嗜伊红细胞浆至中等量嗜碱性胞浆 胞核：轻度核异型 |
| 中分化 | HE 切片中可以明确诊断为恶性肿瘤，而且形态学强烈提示肝细胞分化 | 胞浆：丰富嗜伊红细胞浆至中等量嗜碱性胞浆 胞核：中等核异型，也可以偶尔出现多核瘤细胞 |
| 低分化 | HE 切片中可以明确诊断为恶性肿瘤，形态学多样，类似低分化癌 | 胞浆：中等至少量胞浆，通常为嗜碱性。 胞核：显著核异型，可见间变性巨细胞。 |

表 2 肝细胞癌 Edmondson-Steiner 分级

I 级：分化良好，核/质比接近正常，瘤细胞体积小，排列成细梁状。

II 级：细胞体积和核/质比较 I 级增大，核染色加深，有异型性改变，胞浆呈嗜酸性颗粒状，可有假腺样结构。

III 级：分化较差，细胞体积和核/质比较 II 级增大，细胞异型性明显，核染色深，核分裂多见。

IV 级：分化最差，胞质少，核深染，细胞形状极不规则，黏附性差，排列松散，无梁状结构。

表 3 原发性肝细胞癌的类型

肝细胞癌 WHO 分类 (2019 消化系统)

- 肝细胞癌, 非特指
- 肝细胞癌, 硬化型
- 肝细胞癌, 透明细胞型
- 肝细胞癌, 脂肪性肝炎样型
- 肝细胞癌, 粗梁实体型
- 肝细胞癌, 嫌色型
- 肝细胞癌, 富于中性粒细胞型
- 肝细胞癌, 富于淋巴细胞型

附录 4 原发性肝细胞癌诊断报告模板

| 预后指标 | | | |
|---|--------|--|---------------------|
| 术式：部分肝/全肝 | | 单发肿瘤：大小 cm× cm× cm 多发肿瘤：数目 (n=)，大小 (最大者大小 cm× cm× cm，最小者大小 cm× cm× cm) | |
| 肉眼类型：单结节型有包膜/单结节型无包膜/多结节型 | | 组织类型：肝细胞癌 (细梁型、粗梁型、假腺管型、团片型) | |
| 分级：肝细胞癌?? (I、II、III、IV) 或 (WHO 分化高、中、低) | | 卫星灶：无/有 | |
| 大脉管侵犯：(巨检/手术所见)：无/有具体脉管位置 | | 微脉管侵犯 (显微镜下所见)：无/有 | |
| | 累及脉管数量 | 累犯脉管最远距离 (mm) | 悬浮癌细胞 ≤50 个 / >50 个 |
| 门静脉分支 (包括肿瘤包膜) | | | |
| 肝静脉分支 | | | |
| 肝动脉分支 | | | |
| 淋巴管 | | | |
| MVI 提示风险分级： M0，未发现 MVI；M1 (低危组)，≤5 个 MVI，且发生于近癌旁肝组织 (≤1cm)；M2 (高危组)，>5 个 MVI，或发生于远癌旁肝组织 (>1cm) | | | |
| 切除面：未有癌，距肿瘤最近距离 cm | | 小胆管癌栓：有/无 | |
| 肝被膜：未侵犯/侵犯 | | 胆管侵犯：有/无 | |

| | |
|-------------------------|------------|
| 癌周围肝组织：无/肝细胞大、小细胞变 | 周围神经侵犯：有/无 |
| 肝硬化：无/有，小结节/大结节/大小结节混合型 | 远处转移：未知 |
| 肝炎：无/有，肝炎程度 G 纤维化分期 S | 淋巴结：无淋巴结 |
| 胆囊侵犯：无/有/未知 | 另送膈肌：无 |
| 邻近组织侵犯：未知 | |

附录 5 门静脉癌栓分型

程氏分型^[238]:

I 型, 门静脉癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支;

II 型, 门静脉癌栓侵犯至门静脉左支或右支;

III 型, 门静脉癌栓侵犯至门静脉主干;

IV 型, 门静脉癌栓侵犯至肠系膜上静脉;

I₀型, 术后病理学诊断门静脉微血管癌栓。

日本肝癌研究学会的 Vp 分型^[239]:

Vp1, 门静脉癌栓局限于门静脉二级分支以远;

Vp2, 门静脉癌栓侵犯门静脉二级分支;

Vp3, 门静脉癌栓侵犯门静脉一级分支;

VP4, 门静脉癌栓侵犯门静脉主干或对侧一级分支。

附录 6 经导管动脉化疗栓塞治疗进展

(1) 肝动脉置管持续化疗灌注 (Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, HAIC)：有研究表明采用 HAIC 治疗对于多次 TACE 治疗产生抵抗、肝癌伴门静脉癌栓、外科术后存在高危复发、肝外转移的肝癌病人，疗效优于单纯索拉非尼治疗；对肝癌伴门静脉癌栓病人采用 HAIC 联合索拉非尼治疗疗效明显优于单纯索拉非尼治疗。因此，对于部分肝癌病人 TACE 等治疗后效果不好的情况下，可以酌情使用 HAIC 治疗方法^[240-243]（**证据等级 2**）。

(2) TACE 预后的术前预测模型：①“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 治疗的肝癌病人进行个体化预后评估和危险分层，病人的风险分层不同，其中位生存时间差异显著。因此，使用“Six-and-twelve”模型，能为肝癌病人 TACE 术前提供术后预期生存的参考值，辅助病人选择不同的治疗方式^[244]。②TACE 的预后列线图模型：包含门静脉侵犯、肿瘤数目、肿瘤包膜、血清 AFP、天冬氨酸转氨酶、吲哚菁绿 (ICG) 15 分钟滞留率等因素。该模型经 868 例肝癌病人验证，其预测生存相关的 C-指数达 0.755。因此，使用上述两种模型能为肝癌病人 TACE 术前提供术后预期生存的参考值，辅助病人选择不同的治疗方式^[245]。

(3) TACTICS II 期临床研究表明，TACE 联合索拉非尼对比单纯 TACE，联合组的 PFS 有明显改善（13.5 个月 vs 25.2 个月； $P=0.006$ ）^[246]（**证据等级 2**）。

附录 7 肝癌外放射治疗正常组织具体耐受剂量参考

立体定向放疗：（1）肝功能Child-Pugh A级，放疗分次数3~5次，正常肝体积[（肝脏体积-大体肿瘤体积，Liver-Gross tumor volume（GTV）] >700 mL或>800 mL，Liver-GTV平均剂量分别<15 Gy或<18 Gy；放疗分次数6次，Liver-GTV体积>800 mL，平均剂量<20 Gy；每次肿瘤分割剂量4~8 Gy，Liver-GTV平均剂量<23 Gy为安全剂量^[247, 248]（**证据等级2**）。（2）亚洲肝癌病人常伴有肝硬化和脾功能亢进，导致胃肠道瘀血和凝血功能差，胃肠道的放射耐受剂量低于RTOG推荐的剂量^[249]；目前文献及专家共识认为，放疗分次数3-5次，胃和小肠最大剂量均应<22.2~35Gy，最佳<30Gy。（3）放疗分次数3-5次，双肾平均剂量最佳<10Gy，脊髓最大剂量<21.9~30Gy，最佳<18~23Gy^[250]。

常规分割剂量放疗：（1）肝功能Child-Pugh A级，Liver-GTV平均剂量<28~30 Gy；肝功能Child-Pugh B级者，肝脏对射线的耐受量明显下降，最佳<6 Gy，避免肝功能Child-Pugh C级病人行肝区放疗^[173, 248]。（2）胃和小肠最大剂量均应<54Gy，胃V45<45%，小肠V50≤5%。（3）双肾平均剂量≤15Gy，如一侧肾脏平均剂量大于19Gy，则另一侧肾脏尽量避开；脊髓最大剂量<45Gy^[247]。

附录 8 正在进行与免疫检查点抑制剂有关的研究

(1) 已经完成的研究

I、II 期研究 Checkmate 040 表明，纳武利尤单抗克隆抗体用于既往使用索拉非尼的肝癌病人，mOS 达到 15.6 个月，其中亚洲病人的 mOS 为 14.9 个月；无论 PD-L1 表达阳性或阴性，均可获得临床缓解^[191]（**证据等级 2**）。因此，美国 FDA 有条件批准了纳武利尤单抗克隆抗体二线治疗肝癌。推荐剂量为一次 3mg/kg 或 240mg、每 2 周 1 次；或者 1 次 480mg、每 4 周 1 次。但是，III 期研究 Checkmate 459，即比较纳武利尤单抗克隆抗体对比索拉非尼一线治疗肝癌，2019 年 6 月公布的结果 OS 和 PFS 有延长趋势，但并没有达到预设的终点。

II 期研究 Keynote224 表明，帕博利珠单抗克隆抗体用于既往索拉非尼治疗后进展或无法耐受索拉非尼治疗、肝功能 Child-Pugh A 级肝癌病人，客观缓解率 17%、疾病稳定率 44%、mPFS 为 4.9 个月、mOS 为 12.9 个月^[192]（**证据等级 2**）。因此，美国 FDA 有条件批准了帕博利珠单抗克隆抗体二线治疗肝癌。用法为 1 次 200 mg、每 3 周 1 次。但是，2019 年 2 月 III 期研究 Keynote240 结果揭晓，帕博利珠单抗克隆抗体联合最佳支持治疗对比安慰剂联合最佳支持治疗二线治疗肝癌，OS 和 PFS 均有所延长，但未达到预设的终点。目前，针对接受过系统治疗、采用帕博利珠单抗克隆抗体二线治疗亚太区肝癌病人的临床研究 Keynote394 正在进行之中。

III 期研究 IMbrave150 表明，阿替利珠单抗克隆抗体和贝伐珠单抗克隆抗体联合治疗较单用索拉非尼治疗可使 OS 风险降低 42%[风险比 (HR) = 0.58; 95%CI: 0.42-0.79; p=0.0006]，使 PFS 风险降低 41% (HR=0.59; 95%CI: 0.47-0.76; p<0.0001)。联合治疗组的客观缓解率达到 27%，其中完全缓解率 6%，部分缓解率 22%。此外，联合疗法还能延缓病人报告生活质量发生恶化的时间（至恶化发生的中位时间：11.2 个月 vs 3.6 个月；HR = 0.63; 95% CI: 0.46~0.85）（**证据等级 2**）^[251]。

卡瑞利珠单抗克隆抗体联合阿帕替尼治疗晚期肝癌的 I 期研究表明：阿帕替尼的最大耐受剂量为 250 mg，客观缓解率和疾病控制率分别为 50.0%和 93.8%，中位缓解时间为 3.4 个月；治疗相关不良反应可控，病人耐受性良好，未观察到 HBV 再活化（**证据等级 3**）^[252]。

(2) 正在进行的 III 期临床研究（截至 2019 年 10 月 6 日）见表 4

免疫检查点抑制剂单药及联合治疗的研究在肝癌领域尤为活跃。这些研究的最终成败与否会对临床实践产生很大的影响。本规范的后期版本也会根据相应的研究结果及循证级别做出相应的修改。

表 4 在研的 III 期临床试验

| 用药阶段 | 研究方案 | 研究简称 | NCT登记号 |
|------|--|---------------|-------------|
| 辅助治疗 | 纳武利尤单抗克隆抗体 vs. 安慰剂 | Checkmate 9DX | NCT03383458 |
| 辅助治疗 | 帕博利珠单抗克隆抗体 vs. 安慰剂 | Keynote 937 | NCT03867084 |
| 辅助治疗 | 特瑞普利单抗克隆抗体 vs. 安慰剂 | / | NCT03859128 |
| 辅助治疗 | Durvalumab vs Durvalumab+贝伐珠单抗克隆抗体 vs. 安慰剂 | EMERALD-2 | NCT03847428 |
| 辅助治疗 | 阿特珠单抗克隆抗体+贝伐珠单抗克隆抗体 | IMbrave 050 | NCT04102098 |
| 一线治疗 | Durvalumab vs Durvalumab+Tremelimumab vs. 索拉非尼 | HIMALAYA | NCT03298451 |
| 一线治疗 | BGB-A317 vs. 索拉非尼 | RATIONALE-301 | NCT03412773 |
| 一线治疗 | 信迪利单抗克隆抗体+VEGF单抗克隆抗体 vs. 索拉非尼 | ORIENT-32 | NCT03794440 |
| 一线治疗 | 阿特珠单抗克隆抗体+贝伐珠单抗克隆抗体 vs. 索拉非尼 | IMbrave150 | NCT03434379 |
| 一线治疗 | 阿特珠单抗克隆抗体+卡博替尼 vs. 索拉非尼 | COSMIC-312 | NCT03755791 |
| 一线治疗 | 卡瑞利珠单抗克隆抗体+阿帕替尼 vs. 索拉非尼 | / | NCT03764293 |
| 一线治疗 | 帕博利珠单抗克隆抗体+仑伐替尼 vs. 仑伐替尼 | LEAP-002 | NCT03713593 |
| 一线治疗 | 卡瑞利珠单抗克隆抗体+FOLFOX4 vs. FOLFOX4 或索拉非尼 | / | NCT03605706 |

| | | | |
|------|--|---------------|-------------|
| 一线治疗 | Durvalumab+贝伐珠单抗+TACE vs. Durvalumab +TACE vs. 安慰剂+TACE | EMERALD-1 | NCT03778957 |
| 一线治疗 | 纳武利尤单抗+伊匹单抗 vs. 索拉非尼或仑伐替尼 | Checkmate 9DW | NCT04039607 |
| 一线治疗 | 纳武利尤单抗+仑伐替尼 vs. 仑伐替尼 | / | NCT04044651 |
| 一线治疗 | 特瑞普利单抗肝动脉灌注 vs. 静脉滴注 | / | NCT03949231 |
| 二线治疗 | 帕博利珠单抗 vs. 安慰剂 | Keynote 394 | NCT03062358 |

附录9 《原发性肝癌诊疗规范（2019年版）》编写专家委员会

名誉主任委员：吴孟超 汤钊猷 刘允怡 陈孝平 王学浩 孙燕 郑树森

主任委员：樊嘉

副主任委员：董家鸿 秦叔逵 沈锋 李强 周俭 蔡秀军 王伟林 蔡建强 滕皋军

外科学组组长：周俭

副组长：周伟平 别平 刘连新 文天夫

介入治疗学组组长：王建华

副组长：韩国宏 王茂强 刘瑞宝 陆骊工

内科及局部治疗组组长：秦叔逵

副组长：任正刚 陈敏山 曾昭冲 梁萍

影像学组组长：曾蒙苏

副组长：梁长虹 陈敏 严福华 王文平

病理学组组长：丛文铭

副组长：纪元 云径平

委员（按姓氏拼音排序）：

蔡定芳 陈拥军 成文武 程树群 代 智 戴朝六 郭文治 花宝金 黄晓武 荚卫东 李亚明 李晔雄 梁 军 刘 嵘 刘天舒 吕国悦 毛一雷 彭 涛 任伟新
石洪成 施国明 史颖弘 孙惠川 陶开山 王文涛 王晓颖 王 征 王志明 向邦德 肖永胜 邢宝才 徐建明 杨甲梅 杨建勇 杨业发 杨云柯 叶胜龙 尹震宇
张必翔 张博恒 张雷达 张水军 张 侗 赵永福 郑红刚 朱继业 朱康顺

秘书长：孙惠川 王征

秘 书：刘嵘 史颖弘 肖永胜 代智

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2) : 87-108.
- [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[J]. Lancet, 2019, 394 (10204) : 1145-58.
- [3] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130 (7) : 417-22.
- [4] Dong Y, Wang WP, Mao F, Ji ZB, Huang BJ. Application of imaging fusion combining contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of hepatic cellular carcinomas undetectable by conventional ultrasound[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31 (4) : 822-8.
- [5] Da Silva NPB, Hornung M, Beyer LP, et al. Intraoperative Shear Wave Elastography vs. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization and Differentiation of Focal Liver Lesions to Optimize Liver Tumor Surgery[J]. Ultraschall Med, 2019, 40 (2) : 205-11.
- [6] Hu H, Han H, Han XK, Wang WP, Ding H. Nomogram for individualised prediction of liver failure risk after hepatectomy in patients with resectable hepatocellular carcinoma: the evidence from ultrasound data[J]. Eur Radiol, 2018, 28 (2) : 877-85.
- [7] Grgurevic I, Bokun T, Salkic NN, et al. Liver elastography malignancy prediction score for noninvasive characterization of focal liver lesions[J]. Liver Int, 2018, 38 (6) : 1055-63.
- [8] Berzigotti A, Ferraioli G, Bota S, Gilja OH, Dietrich CF. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game has just begun[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50 (2) : 107-12.
- [9] Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2015, 275 (1) : 97-109.
- [10] Liu X, Jiang H, Chen J, Zhou Y, Huang Z, Song B. Gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. Liver Transpl, 2017, 23 (12) : 1505-18.
- [11] 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[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12 (6) : 607-16.
- [12] Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease[J]. Invest Radiol, 2010, 45 (3) : 133-41.
- [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[J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28 (9) : 682-85.

- [14] Yoo SH, Choi JY, Jang JW, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (9) : 2893-900.
- [15] Rao SX, Wang J, Wang J, et al. Chinese consensus on the clinical application of hepatobiliary magnetic resonance imaging contrast agent: Gadoteric acid disodium[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20 (2) : 54-61.
- [16] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 68 (2) : 723-50.
- [17] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (1) : 182-236.
- [18] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11 (4) : 317-70.
- [19] Cho ES, Choi JY. MRI features of hepatocellular carcinoma related to biologic behavior[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16 (3) : 449-64.
- [20] Hwang J, Kim YK, Jeong WK, Choi D, Rhim H, Lee WJ. Nonhypervascular Hypointense Nodules at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging in Chronic Liver Disease: Diffusion-weighted Imaging for Characterization[J]. *Radiology*, 2015, 276 (1) : 137-46.
- [21] Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm[J]. *Gut*, 2018, 67 (9) : 1674-82.
- [22] Xu X, Zhang HL, Liu QP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 70 (6) : 1133-44.
- [23] Lei Z, Li J, Wu D, et al. Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria[J]. *JAMA Surg*, 2016, 151 (4) : 356-63.
- [24] Peng J, Zhang J, Zhang Q, Xu Y, Zhou J, Liu L. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24 (3) : 121-27.
- [25] Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49 (12) : 1912-21.
- [26] Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81 (9) : 2417-22.
- [27] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015,

42 (2) : 328-54.

[28] Boellaard R, O'doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37 (1) : 181-200.

[29] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 Suppl 1: 122S-50S.

[30] Chalian H, Tore HG, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0[J]. *Radiographics*, 2011, 31 (7) : 2093-105.

[31] Ferda J, Ferdova E, Baxa J, et al. The role of 18F-FDG accumulation and arterial enhancement as biomarkers in the assessment of typing, grading and staging of hepatocellular carcinoma using 18F-FDG-PET/CT with integrated dual-phase CT angiography[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35 (4) : 2241-6.

[32] Lee JW, Oh JK, Chung YA, et al. Prognostic Significance of 18F-FDG Uptake in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization or Concurrent Chemoradiotherapy: A Multicenter Retrospective Cohort Study[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57 (4) : 509-16.

[33] Hyun SH, Eo JS, Lee JW, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and A hepatocellular carcinomas: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43 (9) : 1638-45.

[34] Na SJ, Oh JK, Hyun SH, et al. (18)F-FDG PET/CT Can Predict Survival of Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58 (5) : 730-36.

[35] Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, et al. Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8 (4) : 493-500.

[36] Cheung TT, Ho CL, Lo CM, et al. 11C-acetate and 18F-FDG PET/CT for clinical staging and selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation on the basis of Milan criteria: surgeon's perspective[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54 (2) : 192-200.

[37] Zhang Y, Shi H, Cheng D, et al. Added value of SPECT/spiral CT versus SPECT in diagnosing solitary spinal lesions in patients with extraskelatal malignancies[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34 (5) : 451-8.

[38] Hectors SJ, Wagner M, Besa C, Huang W, Taouli B. Multiparametric FDG-PET/MRI of Hepatocellular Carcinoma: Initial Experience[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 5638283.

[39] 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[J]. *Hepatology*, 2008, 47 (1) : 97-104.

- [40] Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2018, 67 (1): 401-21.
- [41] Paradish V, Fukayama M, Park YN, Schirmacher P: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts, Board W C O T E, editor, WHO Classification of Tumours of the Digestive System: World Health Organization Press, 2019.
- [42] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (36) : 4781-8.
- [43] Westra WH, Hruban RH, Phelps TH, Isacson C. *Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide*[M]. New York: Springer, 2003: 258.
- [44] Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, et al. Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: evidence from 570 hepatectomies[J]. *Surgery*, 2012, 151 (4) : 526-36.
- [45] 丛文铭. 肝胆肿瘤外科病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 276-320.
- [46] Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment[J]. *J Hepatol*, 1991, 13 (3) : 372-4.
- [47] 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19 (1) : 56-62.
- [48] Lasser C. Exosomes in diagnostic and therapeutic applications: biomarker, vaccine and RNA interference delivery vehicle[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15 (1) : 103-17.
- [49] Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (1) : 325-39.
- [50] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21 (3) : 145-51.
- [51] Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection[J]. *World J Surg*, 2010, 34 (5) : 1034-8.
- [52] Fujita N, Aishima S, Iguchi T, et al. Histologic classification of microscopic portal venous invasion to predict prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42 (10) : 1531-8.
- [53] Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, et al. New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Prognosis After Living-donor Liver Transplantation[J]. *Transplantation*, 2015, 99 (6) : 1236-42.
- [54] Shi L, Zhang SJ, Chen J, et al. A comparability study of immunohistochemical assays for PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2019.
- [55] Xie DY, Fan HK, Ren ZG, Fan J, Gao Q. Identifying Clonal Origin of Multifocal Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Implications[J]. *Clin Transl Gastroenterol*,

2019, 10 (2) : e00006.

- [56] Wen T, Jin C, Facciorusso A, et al. Multidisciplinary management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7 (5) : 353-71.
- [57] Wang B, Xia CY, Lau WY, et al. Determination of clonal origin of recurrent hepatocellular carcinoma for personalized therapy and outcomes evaluation: a new strategy for hepatic surgery[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217 (6) : 1054-62.
- [58] Cong WM, Wu MC. New insights into molecular diagnostic pathology of primary liver cancer: Advances and challenges[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368 (1) : 14-19.
- [59] Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years[J]. *Arch Surg*, 2003, 138 (11) : 1198-206; discussion 206.
- [60] Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors[J]. *Hepatology*, 1997, 26 (5) : 1176-81.
- [61] Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure[J]. *Gastroenterology*, 1996, 111 (4) : 1018-22.
- [62] Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2012, 256 (5) : 706-12; discussion 12-3.
- [63] Shen Y, Zhou C, Zhu G, et al. Liver Stiffness Assessed by Shear Wave Elastography Predicts Postoperative Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21 (9) : 1471-79.
- [64] Rajakannu M, Cherqui D, Ciaccio O, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2017, 162 (4) : 766-74.
- [65] Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2014, 260 (2) : 329-40.
- [66] Xiao H, Zhang B, Mei B, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with portal hypertension: a long-term benefit compared with transarterial chemoembolization and thermal ablation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (7) : e495.
- [67] Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6 (10) : 573-82.
- [68] Chen X, Zhai J, Cai X, et al. Severity of portal hypertension and prediction of postoperative liver failure after liver resection in patients with Child-Pugh grade A

- cirrhosis[J]. Br J Surg, 2012, 99 (12) : 1701-10.
- [69] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2006, 243 (3) : 321-8.
- [70] Mohkam K, Dumont PN, Manichon AF, et al. No-touch multibipolar radiofrequency ablation vs. surgical resection for solitary hepatocellular carcinoma ranging from 2 to 5cm[J]. J Hepatol, 2018, 68 (6) : 1172-80.
- [71] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma ≤ 2 cm in a Propensity Score Model[J]. Ann Surg, 2016, 263 (3) : 538-45.
- [72] 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]. J Hepatol, 2012, 57 (4) : 794-802.
- [73] Xu Q, Kobayashi S, Ye X, Meng X. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16, 103 patients[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7252.
- [74] 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]. J Hepatol, 2014, 61 (1) : 82-8.
- [75] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group[J]. Ann Surg, 2013, 257 (5) : 929-37.
- [76] Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Large-Scale, Multicenter, Propensity Matching Score Analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (11) : e3015.
- [77] 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]. J Clin Oncol, 2019: Jco1802184.
- [78] Li XL, Zhu XD, Cai H, et al. Postoperative alpha-fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis[J]. Surgery, 2019, 165 (6) : 1161-67.
- [79] Yang J, Tao HS, Cai W, et al. Accuracy of actual resected liver volume in anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging[J]. J Surg Oncol, 2018, 118 (7) : 1081-87.
- [80] Mise Y, Hasegawa K, Satou S, et al. How Has Virtual Hepatectomy Changed the Practice of Liver Surgery?: Experience of 1194 Virtual Hepatectomy Before Liver Resection and Living Donor Liver Transplantation[J]. Ann Surg, 2018, 268 (1) : 127-33.

- [81] Jiang HT, Cao JY. Impact of laparoscopic versus open hepatectomy on perioperative clinical outcomes of patients with primary hepatic carcinoma[J]. *Chin Med Sci J*, 2015, 30 (2) : 80-3.
- [82] Wu X, Huang Z, Lau WY, et al. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with well-preserved liver function and cirrhotic background: a propensity score matching study[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33 (1) : 206-15.
- [83] Cheung TT, Han HS, She WH, et al. The Asia Pacific Consensus Statement on Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Report from the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting Held in Hong Kong[J]. *Liver Cancer*, 2018, 7 (1) : 28-39.
- [84] Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2007, 245 (1) : 36-43.
- [85] Yang P, Si A, Yang J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Surgery*, 2019, 165 (4) : 721-30.
- [86] Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2000, 232 (1) : 25-31.
- [87] Zhou C, Peng Y, Zhou K, et al. Surgical resection plus radiofrequency ablation for the treatment of multifocal hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8 (1) : 19-28.
- [88] Zhang ZM, Lai EC, Zhang C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Int J Surg*, 2015, 20: 8-16.
- [89] Fu SY, Lau WY, Li AJ, et al. Liver resection under total vascular exclusion with or without preceding Pringle manoeuvre[J]. *Br J Surg*, 2010, 97 (1) : 50-5.
- [90] Satoh S, Ikai I, Honda G, et al. Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi[J]. *Surgery*, 2000, 128 (5) : 779-83.
- [91] Tang ZY, Uy YQ, Zhou XD, et al. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation with analysis of 72 patients[J]. *World J Surg*, 1995, 19 (6) : 784-9.
- [92] Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Treatment of unresectable primary liver cancer: with reference to cytoreduction and sequential resection[J]. *World J Surg*, 1995, 19 (1) : 47-52.
- [93] Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, Maeta H. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report[J]. *Surg Today*, 1997, 27 (5) : 403-10.
- [94] Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2006, 93 (9) : 1091-8.

- [95] Wang Z, Peng Y, Hu J, et al. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Unresectable Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Study of 45 Patients[J]. *Ann Surg*, 2018.
- [96] D'haese JG, Neumann J, Weniger M, et al. Should ALPPS be Used for Liver Resection in Intermediate-Stage HCC?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (4) : 1335-43.
- [97] 郑树国, 李建伟, 肖乐, 曹利, 郭鹏. 全腹腔镜联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术治疗肝硬化肝癌[J]. *中华消化外科杂志*, 2014, 13 (7) : 502-07.
- [98] Hong De F, Zhang YB, Peng SY, Huang DS. Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration: A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2016, 264 (1) : e1-2.
- [99] Shi HY, Wang SN, Wang SC, Chuang SC, Chen CM, Lee KT. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109 (5) : 487-93.
- [100] Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 249 (2) : 195-202.
- [101] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (29) : 3647-55.
- [102] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2015, 261 (1) : 56-66.
- [103] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant Transarterial Chemoembolization for HBV-Related Hepatocellular Carcinoma After Resection: A Randomized Controlled Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (9) : 2074-81.
- [104] Wei W, Jian PE, Li SH, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38 (1) : 61.
- [105] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67 (11) : 2006-16.
- [106] Huang G, Li PP, Lau WY, et al. Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients With Low HBV-DNA Levels: A Randomized Controlled Trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268 (6) : 943-54.
- [107] Fan J, Zhou J, Wu ZQ, et al. Efficacy of different treatment strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11 (8) : 1215-9.
- [108] Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*,

2007, 245 (6) : 831-42.

[109] Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132 (7) : 458-65.

[110] Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S. Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Intervirology*, 2005, 48 (1) : 71-5.

[111] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2006, 44 (6) : 1543-54.

[112] Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (15) : 1437-47.

[113] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (13) : 1344-54.

[114] 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[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44 (5) : 523-31.

[115] Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (4) : 203-17.

[116] Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences[J]. *Transplantation*, 2008, 85 (12) : 1726-32.

[117] Fan J, Yang GS, Fu ZR, et al. Liver transplantation outcomes in 1, 078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135 (10) : 1403-12.

[118] Li J, Yan LN, Yang J, et al. Indicators of prognosis after liver transplantation in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (33) : 4170-6.

[119] 邵卓, 杨广顺, 杨宁, 等. 三亚共识在原发性肝癌肝移植治疗中的运用[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28 (6) : 466-69.

[120] Llovet JM, Pavel M, Rimola J, et al. Pilot study of living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding Milan Criteria (Barcelona Clinic Liver Cancer extended criteria) [J]. *Liver Transpl*, 2018, 24 (3) : 369-79.

[121] Pinheiro RS, Waisberg DR, Nacif LS, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular cancer: an (almost) exclusive Eastern procedure?[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2: 68.

[122] Sposito C, Cucchetti A, Mazzaferro V. Assessing Competing Risks for Death Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2019,

64 (4) : 1001-07.

[123] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14 (4) : 512-25.

[124] Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59 (6) : 1193-9.

[125] Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18 (1) : 62-9.

[126] Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40 (10) : 3548-53.

[127] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial[J]. *Transplantation*, 2016, 100 (1) : 116-25.

[128] Thorat A, Jeng LB, Yang HR, et al. Assessing the role of everolimus in reducing hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation for patients within the UCSF criteria: re-inventing the role of mammalian target of rapamycin inhibitors[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2017, 21 (4) : 205-11.

[129] Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation[J]. *World J Hepatol*, 2019, 11 (3) : 261-72.

[130] Au KP, Chok KSH. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: A proposed management algorithm[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (45) : 5081-94.

[131] Hasegawa K, Aoki T, Ishizawa T, et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 Suppl 3: S348-55.

[132] Li L, Zhang J, Liu X, Li X, Jiao B, Kang T. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (1) : 51-8.

[133] Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2010, 252 (6) : 903-12.

[134] Feng Q, Chi Y, Liu Y, Zhang L, Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141 (1) : 1-9.

- [135] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (4) : 426-32.
- [136] Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. 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[J]. *Cancer*, 2010, 116 (23) : 5452-60.
- [137] Chen QW, Ying HF, Gao S, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40 (3) : 309-14.
- [138] Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study[J]. *Radiology*, 2012, 262 (3) : 1022-33.
- [139] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?[J]. *Hepatology*, 2008, 47 (1) : 82-9.
- [140] Weis S, Franke A, Mossner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (12) : Cd003046.
- [141] Kim YS, Lim HK, Rhim H, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors[J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (1) : 89-97.
- [142] Zhang L, Ge NL, Chen Y, et al. Long-term outcomes and prognostic analysis of radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: 10-year follow-up in Chinese patients[J]. *Med Oncol*, 2015, 32 (3) : 77.
- [143] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies[J]. *Hepatology*, 2009, 49 (2) : 453-9.
- [144] Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy[J]. *Radiology*, 2002, 223 (2) : 331-7.
- [145] Di Vece F, Tombesi P, Ermili F, Maraldi C, Sartori S. Coagulation areas produced by cool-tip radiofrequency ablation and microwave ablation using a device to decrease back-heating effects: a prospective pilot study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37 (3) : 723-9.
- [146] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update[J]. *Radiology*, 2014, 273 (1) : 241-60.
- [147] Lencioni R, De Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of

efficacy and safety data[J]. *Hepatology*, 2016, 64 (1) : 106-16.

[148] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC[J]. *J Hepatol*, 1998, 29 (1) : 129-34.

[149] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2002, 35 (5) : 1164-71.

[150] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359 (9319) : 1734-9.

[151] Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Radiology*, 2002, 224 (1) : 47-54.

[152] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37 (2) : 429-42.

[153] 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规范专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45 (10) : 908-12.

[154] 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]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140 (2) : 211-9.

[155] 胡鸿涛, 黎海亮, 郭晨阳, 等. 125I 粒子植入联合动脉化学栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46 (6) : 552-56.

[156] 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]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016.

[157] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41 (3) : 427-35.

[158] Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (5) : 452-9.

[159] Chino F, Stephens SJ, Choi SS, et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of hepatocellular cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124 (17) : 3476-89.

[160] Shen PC, Chang WC, Lo CH, et al. Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019.

- [161] Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis[J]. *Hepatology*, 2019, 69 (6) : 2533-45.
- [162] Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (13) : 1631-9.
- [163] Su TS, Liang P, Liang J, et al. Long-Term Survival Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Liver Resection for Small Hepatocellular Carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98 (3) : 639-46.
- [164] Kim N, Kim HJ, Won JY, et al. Retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy efficacy over radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 131: 81-87.
- [165] Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 131: 135-44.
- [166] Ohri N, Dawson LA, Krishnan S, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: New Indications and Directions for Future Study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108 (9) .
- [167] Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1 (6) : 756-65.
- [168] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer J*, 2004, 10 (5) : 307-16.
- [169] 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[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92 (2) : 184-94.
- [170] 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[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (5) : 661-69.
- [171] Shen L, Xi M, Zhao L, et al. Combination Therapy after TACE for Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Vascular Invasion: Stereotactic Body Radiotherapy versus Sorafenib[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10 (12) .
- [172] Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (2) : 432-43.
- [173] 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[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(11): 1141-50.

[174] Jihye C, Jinsil S. Application of Radiotherapeutic Strategies in the BCLC-Defined Stages of Hepatocellular Carcinoma[J]. Liver Cancer, 2012, 1(3-4): 216-25.

[175] Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3980-6.

[176] 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[J]. Liver Int, 2015, 35(12): 2603-10.

[177] 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]. J Hepatol, 2017, 67(1): 92-99.

[178] Byun HK, Kim HJ, Im YR, Kim DY, Han KH, Seong J. Dose escalation by intensity modulated radiotherapy in liver-directed concurrent chemoradiotherapy for locally advanced BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2019, 133: 1-8.

[179] 曾昭冲. 肝细胞癌的立体定向放射治疗[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, (9): 650-52, 53.

[180] Hu Y, Zhou YK, Chen YX, Shi SM, Zeng ZC. 4D-CT scans reveal reduced magnitude of respiratory liver motion achieved by different abdominal compression plate positions in patients with intrahepatic tumors undergoing helical tomotherapy[J]. Med Phys, 2016, 43(7): 4335.

[181] 中华医学会核医学分会转移性骨肿瘤治疗工作委员会. 氯化锶[⁸⁹Sr]治疗转移性骨肿瘤专家共识(2017年版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 6(38): 412-15.

[182] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-90.

[183] 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[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 25-34.

[184] Pressiani T, Boni C, Rimassa L, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis[J]. Ann Oncol, 2013, 24(2): 406-11.

[185] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-73.

[186] Qin S, Bai Y, 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]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-8.

[187] Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a

subgroup analysis of the EACH study[J]. *Oncologist*, 2014, 19 (11) : 1169-78.

[188] Assenat E, Pageaux GP, Thezenas S, et al. Sorafenib alone vs. sorafenib plus GEMOX as 1 (st)-line treatment for advanced HCC: the phase II randomised PRODIGE 10 trial[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120 (9) : 896-902.

[189] 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 期多中心临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33 (9) : 697-701.

[190] 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[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10064) : 56-66.

[191] El-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[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10088) : 2492-502.

[192] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (7) : 940-52.

[193] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (17) : 1714-68.

[194] Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Supplement_4) : iv264-iv66.

[195] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5 (1) : 95.

[196] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对原发性肝癌术后复发的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10 (9) : 592-93.

[197] Wang Y, Chen M, Wu Z, et al. CD133-directed CAR T cells for advanced metastasis malignancies: A phase I trial[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7 (7) : e1440169.

[198] Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148 (7) : 1383-91 e6.

[199] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (1) : 54-63.

[200] Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH) : a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (7) : 859-70.

[201] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations

- (REACH-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (2) : 282-96.
- [202] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 34-37.
- [203] 阎涛, 毕新宇, 方仪, 等. 槐耳颗粒对原发性肝癌患者术后长期生存的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012, 18 (2) : 99-102.
- [204] 成远, 华海清. 榄香烯治疗原发性肝癌的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22 (10) : 950-53.
- [205] 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[J]. *世界临床医学*, 2017, 11 (5) : 70, 72.
- [206] 高继良. 肝复乐方剂治疗晚期原发性肝癌的前瞻性、随机对照临床研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (12) : 2367-69.
- [207] 范隼, 李庆源, 周志涛, 等. TACE 联合金龙胶囊治疗原发性肝癌的效果研究[J]. *中国实用医药*, 2019, 14 (21) : 42-44.
- [208] 蔡文辉, 尹春丽, 范庆秋. 艾迪联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20 (11) : 1723-25.
- [209] 杨新华. TACE 联合鸦胆子油乳液静脉滴注对肝癌患者的临床疗效及 VEGF 水平的影响[J]. *海峡药学*, 2017, 29 (09) : 176-77.
- [210] 彭文达. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效观察[J]. *肿瘤药学*, 2011, 1 (06) : 518-19+43.
- [211] 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) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12 (6) : 1674-2397.
- [212] 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) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 13 (1) : 1-18.
- [213] European Association for the Study of the Liver. Electronic Address EEE, European Association for the Study of The L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (2) : 461-511.
- [214] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (3) : e143-e52.
- [215] Yoshida H, Mamada Y, Tani N, Uchida E. Spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol. Res.*, 2016, 46 (1) : 13-21.
- [216] Zhong F, Cheng XS, He K, Sun SB, Zhou J, Chen HM. Treatment outcomes of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma with hemorrhagic shock: a multicenter study[J]. *Springerplus*, 2016, 5 (1) : 1101.
- [217] Moris D, Chakedis J, Sun SH, et al. Management, outcomes, and prognostic factors of ruptured hepatocellular carcinoma: A systematic review[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117 (3) : 341-53.
- [218] Sahu SK, Chawla YK, Dhiman RK, et al. Rupture of Hepatocellular Carcinoma: A Review of Literature[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9 (2) : 245-56.
- [219] Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey[J]. *Ann Surg*, 2014, 259 (3) : 532-42.
- [220] Lai EC, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *Arch Surg*, 2006, 141 (2) : 191-8.

- [221] Shin BS, Park MH, Jeon GS. Outcome and prognostic factors of spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma treated with transarterial embolization[J]. *Acta Radiol*, 2011, 52 (3) : 331-5.
- [222] Zhou J, Huang A, Yang XR. Liquid Biopsy and its Potential for Management of Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2016, 47 (2) : 157-67.
- [223] Guo W, Sun YF, Shen MN, et al. Circulating Tumor Cells with Stem-Like Phenotypes for Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Response Evaluation in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (9) : 2203-13.
- [224] Zhou Y, Wang B, Wu J, et al. Association of preoperative EpCAM Circulating Tumor Cells and peripheral Treg cell levels with early recurrence of hepatocellular carcinoma following radical hepatic resection[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 506.
- [225] Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Hepatology*, 2013, 57 (4) : 1458-68.
- [226] Guo W, Yang XR, Sun YF, et al. Clinical significance of EpCAM mRNA-positive circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma by an optimized negative enrichment and qRT-PCR-based platform[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (18) : 4794-805.
- [227] Sun YF, Guo W, Xu Y, et al. Circulating Tumor Cells from Different Vascular Sites Exhibit Spatial Heterogeneity in Epithelial and Mesenchymal Composition and Distinct Clinical Significance in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (3) : 547-59.
- [228] Qu C, Wang Y, Wang P, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (13) : 6308-12.
- [229] Huang A, Zhang X, Zhou SL, et al. Plasma Circulating Cell-free DNA Integrity as a Promising Biomarker for Diagnosis and Surveillance in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Cancer*, 2016, 7 (13) : 1798-803.
- [230] Huang A, Zhao X, Yang XR, et al. Circumventing intratumoral heterogeneity to identify potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (2) : 293-301.
- [231] Huang A, Zhang X, Zhou SL, et al. Detecting Circulating Tumor DNA in Hepatocellular Carcinoma Patients Using Droplet Digital PCR Is Feasible and Reflects Intratumoral Heterogeneity[J]. *J Cancer*, 2016, 7 (13) : 1907-14.
- [232] Cai J, Chen L, Zhang Z, et al. Genome-wide mapping of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA as a non-invasive approach for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2019, 68 (12) : 2195-205.
- [233] Li W, Zhang X, Lu X, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic biomarkers for human cancers[J]. *Cell Res*, 2017, 27 (10) : 1243-57.

- [234] Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (10) : 599-616.
- [235] Gao Q, Zhu H, Dong L, et al. Integrated Proteogenomic Characterization of HBV-Related Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cell*, 2019, 179 (2) : 561-77 e22.
- [236] Jiang Y, Sun A, Zhao Y, et al. Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Nature*, 2019, 567 (7747) : 257-61.
- [237] Torbenson MS, Ng IOL, Park YN, Roncalli M, Sakamoto M, WHO classification of digestive system tumor 5th edition, Geneva, Switzerland: World Health Organization: 229-39.
- [238] Shi J, Lai EC, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (8) : 2073-80.
- [239] Liver Cancer Study Group of Japan. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer[M]. 2nd English ed. Tokyo: Kanehara, 2003.
- [240] 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[J]. *Gut*, 2018, 67 (2) : 395-96.
- [241] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (1) : 60-69.
- [242] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (7) : 953-60.
- [243] Lyu N, Kong Y, Pan T, et al. Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in Hepatocellular Cancer with Extrahepatic Spread[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30 (3) : 349-57 e2.
- [244] 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]. *J Hepatol*, 2019, 70 (5) : 893-903.
- [245] Xu L, Peng ZW, Chen MS, et al. Prognostic nomogram for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (1) : 122-30.
- [246] 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[J]. *Gut*, 2019.
- [247] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (3 Suppl) : S10-9.
- [248] Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (3 Suppl) : S94-100.
- [249] Chon YE, Seong J, Kim BK, et al. Gastrointestinal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic

findings and risk factors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81 (5) : 1343-51.

[250] Hanna GG, Murray L, Patel R, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol) , 2018, 30 (1) : 5-14.

[251] Cheng AL, Qin S, Ikeda M. IMbrave150: Efficacy and Safety Results From a Ph 3 Study Evaluating Atezolizumab (atezo) + Bevacizumab (bev) vs Sorafenib (Sor) as First Treatment (tx) for Patients (pts) With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) [C]. 2019 ESMO Asia: LBA03.

[252] 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[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (2) : 515-23.