



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260031
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260031>
China Journal of General Surgery, 2026, 35(4):603-673.

· 指南与共识 ·

原发性肝癌诊疗指南（2026年版）

中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司

摘要

《原发性肝癌诊疗指南（2026年版）》于2026年4月正式发布，是我国肝癌防治领域最新的权威技术文件。新版指南在系统整合国内外高质量循证医学证据的基础上，尤其吸纳了多项由中国学者主导的原创研究成果，体现了我国肝癌临床研究水平的持续提升。与既往版本相比，2026年版指南首次将“预防、筛查和监测”独立成章，系统阐述肝癌一级预防与中、高风险人群管理策略，标志着我国肝癌防治模式由“以治疗为中心”向“预防—筛查—诊断—治疗”全周期管理的重要转变。在治疗策略方面，新版指南进一步强化以手术切除为目标的综合治疗理念，明确转化治疗和新辅助治疗在提高根治性切除率中的关键作用；在介入治疗领域，首次将肝动脉灌注化疗（HAIC）和选择性内放射治疗（SIRT）提升为独立推荐方案，与经动脉化疗栓塞（TACE）共同构建更加多元、精准的治疗体系。同时，指南强调抗病毒治疗、保肝及对症支持治疗在肝癌全程管理中的基础性地位，推动抗肿瘤治疗与肝功能维护及整体状况管理并重。作为我国肝癌防治的“国家方案”，新版指南的发布与实施将为规范化、精准化和个体化诊疗提供重要支撑，对提升肝癌早诊率、改善患者长期生存和生活质量具有重要意义，也将以中国证据和中国经验为全球肝癌诊疗贡献更具影响力的方案。

关键词

癌，肝细胞/诊断；癌，肝细胞/治疗；诊疗指南

中图分类号：R735.7

Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2026 edition)

Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China

Abstract

The *Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2026 edition)* were officially finalized and released in April 2026, representing the most up-to-date national guidance for liver cancer management in China. The new edition systematically integrates recent high-quality evidence from both domestic and international studies, with particular emphasis on original research led by Chinese investigators and published in leading international journals, reflecting the growing global impact of China's liver cancer research. A major update of the 2026 guidelines is the establishment of "prevention, screening, and surveillance" as an independent chapter for the first time, providing a comprehensive framework for primary prevention and risk management in high- and moderate-risk populations. This structural innovation signifies a paradigm shift from a treatment-centered approach toward a full-spectrum continuum of care encompassing prevention, early detection, diagnosis, and treatment. In therapeutic strategies, the Guidelines further emphasize comprehensive treatment aimed at surgical resection, formally recognizing the roles of conversion therapy and neoadjuvant therapy in improving resectability and curative outcomes. In the field of interventional oncology, hepatic arterial infusion

收稿日期：2026-03-11；修订日期：2026-04-09。

chemotherapy (HAIC) and selective internal radiation therapy (SIRT) are, for the first time, recommended as independent treatment options, together with transarterial chemoembolization (TACE), forming a more diversified and precise treatment landscape. In addition, the Guidelines underscore the integration of antiviral therapy, hepatoprotective measures, and supportive care into the overall management strategy, highlighting the importance of balancing tumor control with preservation of liver function and overall patient health. As a national consensus-based framework, the 2026 guidelines are expected to play a pivotal role in advancing standardized, precise, and individualized liver cancer care in China. Their implementation will contribute to earlier diagnosis, improved long-term survival, and better quality of life for patients, while also offering China's evidence-based experience and insights to the global liver cancer community.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular/diag; Carcinoma, Hepatocellular/ther; Diagnostic and treatment guideline

CLC number: R735.7

根据国家癌症中心发布的数据, 2022年全国原发性肝癌发病人数36.77万, 占全球病例的42.5%, 位列各种癌症新发患者数第4位、发病率位列第5位; 2022年因原发性肝癌死亡人数31.65万, 死亡人数和病死率均位列第2位; 人群肝癌5年相对生存率为14.4%, 诊断时为中期和晚期比例达50%以上^[1-3]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)三种不同病理学类型, 三者在发病机制、生物学行为、病理组织学、治疗方法以及预后等方面差异较大, 其中HCC占80%、ICC占14.9%^[4]。本指南中的“肝癌”仅指HCC。

为推进我国肝癌诊疗规范化进程, 原国家卫生部于2011年10月首次发布《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》。随着医学实践与科研进步, 国家卫生健康委员会医政司在2017、2019、2021及2023年完成四轮系统性修订, 形成《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》。该指南不仅系统整合了我国肝癌多学科诊疗(multi-disciplinary team, MDT)经验与科研成果, 更为规范临床实践、优化医疗资源配置、提升患者生存质量提供了权威指导。自《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》发布后, 全球在肝癌的诊断、分期及治疗方面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相继问世。为此, 国家卫生健康委员会医政司委托中华医学会肿瘤学分会, 联合中国抗癌协会肝癌专业委员会、中国

医师协会介入医师分会、中国医师协会外科医师分会和中华医学会超声医学分会等组织全国肝癌领域的多学科专家, 结合肝癌临床诊治和研究的最新实践, 再次修订并更新形成《原发性肝癌诊疗指南(2026年版)》(以下简称“指南”), 以更好地规范肝癌的诊疗行为, 反映肝癌诊治的最新进展, 提升肝癌患者的总体生存(overall survival, OS)率, 进一步推动落实并达成《“健康中国2030”规划纲要》中实现总体癌症5年OS率提高15%的目标。

证据评价与推荐意见分级、制定和评价方法学(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE), 是目前使用最广泛的证据评价和推荐意见分级系统^[5]。GRADE系统包括两部分, 第一部分为证据评价, 根据证据中的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚, GRADE系统将证据质量分为高、中、低和极低四个水平^[6]。第二部分为推荐意见分级, GRADE系统考虑医学干预的利弊平衡、证据质量、价值观念与偏好, 以及成本与资源耗费等因素来制定推荐意见, 并且将推荐意见分为强推荐和弱推荐(有条件推荐)两种^[7]。医学干预的利弊差别越大, 证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费越小, 则越应该考虑强推荐, 反之, 则应考虑弱推荐(有条件推荐)。本指南中的循证医学证据等级评估参照了上述GRADE分级的指导原则, 采用了《牛津循证医学中心分级2011版》(OCEBM levels of evidence)作为辅助工具来具体执行证据分级(证据等级1~5)(附录1)。

在从证据转换成推荐意见的方法上，指南专家组主要参考上述的 GRADE 对推荐意见分级的指导原则，同时结合美国临床肿瘤学会（ASCO）指南的分级方案^[8]对推荐意见分级作了相应的修改（附录2）。最终将推荐强度分为三个等级，分别是强推荐、中等程度推荐和弱推荐（指南正文中分别用推荐 A、推荐 B 和推荐 C 表示）。强推荐（推荐 A）代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有很高的信心，绝大多数甚至所有的目标用户均应采纳该推荐意见。中等程度推荐（推荐 B）代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有中等程度的信心，多数目标用户会采纳该推荐意见，但是执行过程中应注意考虑医患共同决策。弱推荐（推荐 C）代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有一定的信心，但是应该有条件地应用于目标群体，强调医患共同决策。

1 预防、筛查和监测

1.1 肝癌的预防

预防和筛查监测是降低肝癌发病率和病死率的重要手段。据推算，若年龄标准化发病率（age-standardized incidence rates, ASIR）实现每年2%~5%的降幅，到2050年全球可减少880~1 730万的新发肝癌病例，770~1 510万人将不会因肝癌死亡。全球60%以上肝癌可通过减少相关风险因素加以预防^[9]。

接种乙型肝炎疫苗是预防乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染最经济有效的方法。中国新生儿乙型肝炎疫苗已全部实施免费接种。各级医疗机构应不断提升儿童乙型肝炎疫苗全程接种率和新生儿乙型肝炎疫苗首剂及时接种率。在12 h内，尽早为乙型肝炎病毒表面抗原（hepatitis B virus surface antigen, HBsAg）阳性产妇所生婴儿接种乙型肝炎疫苗、注射乙型肝炎免疫球蛋白，加快全面消除HBV母婴传播。积极促进病毒性肝炎感染者早检测、早发现。针对重点地区和重点人群，探索通过健康体检、自我检测等方式，提高病毒性肝炎检测发现率和诊断率。医疗机构动员符合治疗条件的患者接受规范抗病毒治疗^[10]，并提供随访及相关不良临床结局监测等服务，不具备条件的要及时转诊。为病毒性肝炎患者及其家属提供健康教育和咨询服务，提高符

合抗病毒治疗患者的治疗率、治疗依从性和治疗效果。在华东、华南等地区气候温暖湿润区域，积极防范黄曲霉毒素和蓝藻毒素暴露，注意粮油食品干燥和通风保存、避免木质厨具、餐具霉变。倡导通过饮食调整、运动锻炼等生活方式干预贯穿代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD）治疗的全过程，提升MAFLD的分层管理和治疗能力及水平。卫生健康、中医药、疾控等部门应坚持经常性与集中性宣传教育相结合，积极宣传肝癌防治知识，倡导不吸烟、限制饮酒、合理膳食、科学运动等健康理念，提高科学健康知识的传播力和可及性。

1.2 肝癌中、高风险人群的筛查和监测

由我国学者研发的适用于多种慢性肝病和多种族的肝癌风险评估模型 aMAP 评分（age-male-albi-platelets score），可便捷地将肝病人群分为肝癌低风险（aMAP 评分 0~50 分）、中风险（aMAP 评分 50~60 分）和高风险（aMAP 评分 60~100 分）人群，各组人群肝癌的年发生率分别为 0~0.2%、0.4%~1.0% 和 1.6%~4.0%^[11]（证据等级 2，推荐 B）。此外，基于多变量纵向数据[aMAP 评分和血清甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）]和循环游离 DNA（cell-free DNA, cfDNA）特征构建的两种新型肝癌风险评估模型 aMAP-2 和 aMAP-2 Plus，可进一步识别出肝癌年发生率达 12.5% 的超高风险人群^[12]。肝癌早期预警模型（ALARM），可提前 3~12 个月预警约 95% 肝癌的发生^[13]（证据等级 2，推荐 B）。

对肝癌的中、高风险人群（aMAP 评分 50~100 分）筛查与监测[超声检查（常规彩色多普勒超声）联合 AFP、异常凝血酶原（protein induced by vitamin K absence/antagonist-II, PIVKA-II 或 des-gamma carboxyprothrombin, DCP）检测]，有助于肝癌的早期发现、早期诊断和早期治疗^[14]，同时可以显著降低肝癌病死率^[15]（证据等级 1，推荐 A）。肝癌的中、高风险人群快速、便捷识别是实施大范围肝癌筛查的前提，而对人群肝癌风险的分层评估是制定不同肝癌监测策略的基础。在我国，肝癌的中、高风险人群主要包括：具有 HBV 和（或）丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染、过度饮酒、MAFLD、饮食中黄曲霉毒素 B1 的暴露、其他各种原因引起的肝硬化及有肝癌家族史等人群，尤其年龄>40 岁的男性^[9]。HBsAg 阴性但乙型

肝炎核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb) 阳性的患者也应纳入肝癌中、高风险人群的筛查范围。加大中、高风险人群检测发现力度, 建议18岁以上人群终生至少进行1次乙型肝炎检测。

MAFLD是我国常见的慢性进展性肝病, 应该加强筛查和防治。MAFLD的诊断基于以下三个标准: 影像学诊断脂肪肝和(或)肝活检发现 $\geq 5\%$ 肝细胞大泡性脂肪变性; 存在一项及以上代谢综合征组分; 排除过量饮酒(每周乙醇摄入量男性 $>210\text{ g}$, 女性 $>140\text{ g}$)。能量密集型饮食和久坐少动生活方式及其催生的肥胖、代谢综合征、2型糖尿病是MAFLD的主要危险因素。MAFLD患者应该筛查并监测肝纤维化, 合并进展期纤维化的MAFLD患者应该筛查肝癌, 明确诊断肝硬化时还应筛查食管静脉曲张和肝脏失代偿事件^[16]。

肝癌中、高风险人群应至少每隔6个月进行1次肝癌监测^[11](证据等级2, 推荐A); 对于肝癌超高风险人群, 每隔6~12个月进行1次增强影像学检查[如增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]加强监测, 有助提高早期肝癌检出率。

肝癌筛查应重视将肝癌风险预测评分作为有效工具, 在政府主导下, 多方参与、“三医”联动、资源下沉, 根据各地发病情况及当地资源开展大规模的社区、医院一体化的精准筛查新模式(早筛查、早预防、全程管理)^[17](附录3), 从而有效提高肝癌早期诊断率, 降低病死率。

要点论述:

- 预防、筛查和监测是降低肝癌发病率和病死率的重要手段
- 接种乙型肝炎疫苗是预防HBV感染最经济有效的方法
- 为病毒性肝炎患者及其家属提供健康教育和咨询服务, 提高符合抗病毒治疗人群的治疗率、治疗依从性和治疗效果
- 倡导通过饮食调整、运动锻炼等生活方式干预贯穿MAFLD治疗的全过程, 提升MAFLD的分层管理和治疗能力及水平
- 借助肝脏超声检查联合血清AFP、PIVKA-II进行肝癌的早期筛查, 建议对肝癌的中、高风险人群(aMAP评分50~100分)至少每隔6个月进行1次筛查

2 诊断

2.1 肝癌的影像学诊断

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。

2.1.1 超声

超声检查具有便捷、实时、无创和无辐射等优势, 是临床上最常用的肝脏影像学检查方法。

灰阶超声检查可以用于检出肝内占位性病变, 鉴别其是囊性或实性, 初步判断良性或恶性。典型肝癌灰阶超声表现为肝内实性占位, 圆形或椭圆形, 周边常可见低回声的声晕。小肝癌有时内部可见高回声区, 这是肿瘤部分脂肪变的结果。灰阶超声还可观察到合并肝硬化的表现, 如肝脏体积缩小、肝表面凹凸不平及门静脉高压等。少数弥漫型肝癌与肝硬化难以区分。同时, 灰阶超声检查可以初步判断是否有肝内转移灶、肝内血管及胆管侵犯情况等。肝内转移灶多表现为肝内肿块周边或肝内其他部位出现大小不等的实性结节。门静脉、肝静脉及胆管癌栓表现为管腔内实性回声。癌栓完全充满门静脉管腔时周边可出现细小侧支循环形成, 呈“蜂窝样”改变。肝癌直接侵犯周邻脏器如胆囊、右肾时, 灰阶超声也可出现相应影像学改变。

彩色多普勒血流成像可以观察病灶血供状况, 辅助判断病灶良恶性, 显示病灶与肝内重要血管的毗邻关系以及有无肝内血管侵犯(证据等级2, 推荐B)。肝癌在彩色多普勒血流成像上表现为病灶内部血流信号增加。脉冲多普勒检测在病灶内部可见动脉性血流信号, 阻力指数多 >0.6 。门静脉、肝静脉及胆管出现癌栓时可在癌栓内检出动脉性血流信号。

超声造影检查可以实时动态观察肝肿瘤血流灌注的变化, 鉴别诊断不同性质的肝脏肿瘤^[18-24](证据等级2, 推荐A)。超声造影剂多使用微泡造影剂经外周静脉注射, 微泡内部为惰性气体, 其安全性高, 过敏反应极少见。目前常用超声造影剂有注射用六氟化硫微泡和注射用全氟丁烷微球。前者为纯血池造影剂, 可用于血管相成像; 后者可被Kupffer细胞吞噬, 形成血管后相图像。血管相阶段包括动脉期(注射造影剂30 s以内)、门静脉期(31~120 s)、延迟期($>120\text{ s}$)。血管后相阶段一般定义为造影剂注射10 min后。典型肝癌超

声造影多表现为病灶动脉期非环形高增强，增强时间早于病灶周围肝实质，门静脉或延迟期减退为低增强，即“快进快出”增强模式^[23-24]（**证据等级1，推荐A**）。与ICC和肝转移癌比较，肝癌造影剂廓清多出现于造影剂注射60 s后且廓清较轻微，而前二者多出现于60 s内且廓清更显著^[25]。肝癌超声造影表现与病灶大小和分化程度相关，直径>3.0 cm的肝癌多表现为上述典型增强模式，但少数<2.0 cm者超声造影表现趋于不典型，高分化者造影剂廓清慢而低分化者廓清较快。

超声造影可用于区分再生结节、低度异型增生、高度异型增生、早期肝癌及进展期肝癌等不同阶段^[26]（**证据等级2，推荐B**）。有肝癌中、高风险的患者推荐采用超声造影肝脏影像报告与数据系统（CEUS liver imaging reporting and data system, CEUS LI-RADS）提高肝癌诊断的特异性^[27]（**证据等级2，推荐A**）。CEUS LI-RADS诊断肝癌的符合率在LR-3类为14%~39%，LR-4类为68%~86%，LR-5类为95%~98%。因此，LR-5类病灶基本可以临床诊断为肝癌^[26,28]。

肝癌在超声造影延迟期或血管后相多表现为低增强，与周围肝实质分界明显。因此超声造影可用于肝内多发微小病灶的检出^[17]（**证据等级2，推荐B**）。当肝内病灶延迟期或血管后相表现为低增强时，可在10 min后再次注射超声造影剂，观察病灶动脉期有无增强，进而判断病灶的有无及性质。血管后相造影剂（如注射用全氟丁烷微球）因为显影时间长（30 min至2 h），尤其适合用于病灶的检出^[24,29]（**证据等级2，推荐B**）。超声造影检测肝癌病灶大小、数目、肝内脉管转移的能力与动态增强计算机断层成像（computed tomography, CT）或MRI扫描的能力相近，因此也可以作为肝癌分期诊断的重要补充。

超声造影可用于肿瘤消融的术前规划、术中实时引导、消融后即刻评估局部疗效；消融后即刻评估有助于迅速发现未完全消融的残留病灶，及时补充治疗^[23,30]（**证据等级2，推荐A**）。超声造影也可用于肝癌消融术中及术后并发症的观察，如肝表面穿刺点活动性出血，术后肝脓肿、胆汁瘤、动脉瘤、肝实质缺血性梗死等的识别。超声造影同样适用于消融术后的影像学随访，可在早期识别局部肿瘤进展或肝内其余部位复发，为疾病控制争取时间^[31]（**证据等级2，推荐A**）。注意肝癌残留或

复发不一定会出现门脉期或延迟期造影剂廓清，此外还要与治疗区域周边的反应性充血相鉴别。

定量超声造影可测量造影剂到达时间、达峰时间、渡越时间、峰值强度、血流灌注量等指标，可用于评估系统抗肿瘤治疗（化疗、靶向治疗、免疫治疗等）后的疗效以及早期预测患者对系统抗肿瘤治疗的反应性，辅助临床决策^[32-33]。基于超声造影的超分辨超声成像技术，可更清晰地显示肝癌微血管（直径可小至0.05 mm），有望提高对肝癌的诊断及疗效评估能力^[34-35]。

超声联合动态增强CT、MRI的影像导航技术，在肝癌精准定位中具有重要价值，尤其有助于常规超声检查难以显示的隐匿性肝癌的定位^[30,36-37]（**证据等级3，推荐B**）。超声融合影像导航在肝癌消融术前计划、术中监测及安全边缘判断、术后即刻评估疗效中也具有一定价值。融合导航中使用超声造影能进一步提高评估准确率^[37-38]。

超声剪切波弹性成像可以定量测量肝肿瘤周边肝实质的纤维化/硬化程度，进一步评估肝脏储备功能^[39-41]（**证据等级3，推荐B**）。肝脏超声脂肪定量技术可定量分析并能以百分比形式显示肝脏脂肪含量，结合超声弹性等技术可评估MAFLD患者的肝脏状态，为MAFLD相关性肝癌的预警提供辅助信息^[42-46]。

术中超声（超声造影）在肝外科手术中的应用也越来越普及，可敏感检出隐匿性微小病灶、判断手术切除范围和切缘情况^[47]。高频超声有助于发现肝包膜下或位置较表浅的隐匿病灶^[17]。超声影像组学对鉴别诊断肝癌、预测肝癌微血管浸润等生物学行为及选择治疗手段等有一定的意义^[48]。通过融合患者临床和肿瘤影像信息，可建立肝肿瘤智能诊断和预测模型；有望为临床选择消融或手术治疗提供科学、合理决策^[49-51]。肝脏超声检查受限于检查者的经验，MDT的开展有助于超声检查者和术中超声操作者积累经验。

2.1.2 CT和MRI

动态增强CT、MRI扫描是肝脏超声和（或）血清AFP、PIVKA-II筛查异常者明确肝癌诊断的首选影像学检查方法（**附录4**）。肝脏动态增强MRI具有无辐射、组织分辨率高、多方位多序列动态增强成像等优势，且具有形态结合功能（包括扩散加权成像等）综合成像能力，成为肝癌临床检出、诊断、分期和疗效评价的优选影像技术。动

态增强MRI对直径 ≤ 2.0 cm肝癌的检出和诊断能力优于动态增强CT^[52-53](证据等级1,推荐A)。动态增强MRI在评价肝癌是否侵犯门静脉、肝静脉主干及其分支,以及腹腔或腹膜后间隙淋巴结转移等方面,较动态增强CT具有优势。

采用动态增强MRI扫描评价肝癌治疗疗效时:对于非放射治疗,包括局部治疗(如手术/介入/射频等)及全身系统治疗,可使用改良版的实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST)结合T2WI及DWI进行综合判断;对于内、外放射治疗,可采用LI-RADS TRA v2024评价标准,同时强调需结合T2WI及DWI进行综合判断^[54]。

CT/MRI(非特异性钆类对比剂)动态增强三期扫描包括:动脉晚期(门静脉开始强化,通常注射对比剂后约35 s扫描)、门静脉期(门静脉已完全强化,肝静脉可见对比剂充盈,肝实质通常达到强化峰值,通常注射对比剂后60~90 s扫描)、延迟期(门静脉、肝静脉均有强化但低于门脉期,肝实质可见强化但低于门脉期,通常注射对比剂后3 min扫描)。肝细胞特异性MRI对比剂(钆塞酸二钠, Gd-EOB-DTPA)动态增强四期扫描包括:动脉晚期(同上)、门静脉期(同上)、移行期(肝脏血管和肝实质信号强度相同,肝脏强化是由细胞内及细胞外协同作用产生,通常在注射Gd-EOB-DTPA 2~5 min后扫描)、肝胆特异期(肝脏实质信号高于肝血管,对比剂经由胆管系统排泄,通常在注射Gd-EOB-DTPA 12~20 min后扫描;肝功能正常者、一般肝胆特异期12~15 min扫描,而肝功能明显降低者、一般只需延迟20 min即可)。

肝癌影像学诊断主要根据动态增强扫描的“快进快出”强化方式^[55-57](证据等级1,推荐A)。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)延迟期肝肿瘤强化低于肝实质。“快进”为非环形强化,“快出”为非周边廓清。“快进”在动脉晚期观察,“快出”在门静脉期及延迟期观察。Gd-EOB-DTPA通常在门静脉期观察“快出”征象,但移行期及肝胆特异期“快出”征象可以作为辅助恶性征象。

Gd-EOB-DTPA增强MRI检查显示:肝肿瘤动脉晚期明显强化,门静脉期或移行期强化低于肝实质,肝胆特异期常呈明显低信号。但仍有5%~

12%分化较好的肝癌,尤其是直径 ≤ 2.0 cm的肝癌,肝胆特异期可见肿瘤部分呈吸收对比剂的稍高信号^[58]。Gd-EOB-DTPA增强MRI尤其适用于合并肝硬化的患者,同时有助于与高度异型增生结节等癌前病变相互鉴别^[59]。

对于肿瘤直径 ≤ 2.0 cm肝癌的诊断,强调尚需结合其他影像征象(如包膜样强化、T2加权成像中等信号和扩散受限等)及超阈值增长(6个月内病灶最大直径增大50%)进行综合判断^[60](证据等级3,推荐B)。动态增强MRI扫描包膜样强化的定义为:光滑,均匀,边界清晰,大部分或全部包绕病灶,特别在门静脉期、延迟期或移行期表现为环形强化。

将影像学上测量直径 ≤ 1.0 cm的肝癌定义为亚厘米肝癌(subcentimeter hepatocellular carcinoma, scHCC)。根据文献报道,scHCC局部切除术后5年OS率为97.3%,明显高于直径1.0~2.0 cm的肝癌(5年OS率为89.5%)^[61]。在中、高风险人群中,排除T2极高信号血管瘤病灶及“靶征”病灶后,推荐使用Gd-EOB-DTPA增强MRI诊断scHCC^[62-67],其诊断敏感度为72.1%(95% CI=64.8%~78.5%)。诊断标准:动脉晚期强化+门脉或移行期廓清;如动脉晚期强化不理想者,建议需结合细胞外对比剂MRI增强进行综合评估^[62-67](证据等级2,推荐B)。

目前CT平扫及动态增强扫描除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,特别是观察经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)后碘油沉积状况及肿瘤存活有一定优势,同时有助于决定是否需要再次TACE治疗^[68-70]。基于术前CT的影像组学技术也可以用于预测首次TACE治疗的疗效^[71]。同时,借助CT后处理技术可以进行三维血管重建、肝脏体积和肝肿瘤体积测量。三维可视化重建技术可以进行肝脏分叶分段处理,术前模拟手术,辅助医生制定最优手术方案。

基于肝癌动态增强CT和(或)MRI信息,并结合临床数据挖掘建立融合模型有助于改善临床决策(患者治疗方案选择、疗效评价及预测等)^[72]。对于术前预测肝癌微血管侵犯(microvascular invasion, MVI),影像学征象特异度高,但敏感度较低,人工智能(包括影像组学和生境分析等深度机器学习模型)是术前预测MVI的可能突破点^[73-75](证据等级3,推荐B)。

2.1.3 数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA)

DSA是肝癌血管内介入治疗前必须进行的检查，常采用经选择性或超选择性肝动脉插管进行。DSA检查可以清楚地显示肝动脉解剖和变异以及肿瘤血管、染色，明确肿瘤数目、大小及其血供丰富程度^[76]。DSA联合锥形束CT（cone beam CT, CBCT）可更清楚地显示肿瘤病灶、提高小肝癌的检出率，明确肿瘤供血动脉分支的三维关系、指导肿瘤供血动脉分支的超选择性插管^[77]（证据等级2，推荐A）。经肠系膜上动脉或脾动脉的间接门静脉造影，可以评价门静脉血流和门静脉主干或一级分支癌栓栓塞等情况。

2.1.4 核医学影像学检查

(1) 正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）

包括PET/CT和PET/MR融合影像。目前，PET常用的显像剂为氟-18-脱氧葡萄糖（¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG），¹⁸F-FDG PET/CT或PET/MR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^[78-79]（证据等级1，推荐A）；②再分期，因PET功能影像不受解剖结构的影响，可以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^[80]（证据等级2，推荐B）；③对于抑制肿瘤活性的靶向药物的疗效评价更加敏感、准确^[81-82]（证据等级2，推荐A）；④指导放射治疗生物靶区的勾画、确定穿刺活检部位^[80]；⑤评价肿瘤的恶性程度和预后^[83-85]（证据等级2，推荐B）。¹⁸F-FDG PET显像对肝癌诊断的敏感度和特异度有限，可作为其他影像学检查的有益辅助和补充。采用碳-11标记的乙酸盐（¹¹C-acetate）或胆碱（¹¹C-choline）等显像剂PET显像可以提高对高分化肝癌诊断的敏感度，与¹⁸F-FDG PET显像具有互补作用^[86-87]。镓-68（⁶⁸Ge）或¹⁸F标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂（fibroblast activation protein inhibitor, FAPI）PET显像可有效提高对于肿瘤间质成分丰富的肝癌原发灶、转移灶的诊断敏感度，对¹⁸F-FDG PET显像具有补充作用^[88-89]（证据等级3，推荐C）。⁶⁸Ge标记的磷脂酰肌醇蛋白聚糖3（glypican-3, GPC-3）PET/CT显像由于肝脏本底背景低，有望提高肝癌的诊断及分期敏感度^[90]。PET/MR具有软组织分辨率高，且可行多参数成像的特

点，对肝癌病灶显示更加清晰，同时因为没有CT辐射相较PET/CT的普适性更好。

(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，可以同时获得病灶部位的SPECT和诊断CT图像，^{99m}Tc-DP-FAPI SPECT/CT显像可用于肝癌诊断^[91]。

2.2 肝癌的检验、检测

2.2.1 常规检验、检测

(1) 血常规

了解有无贫血、肝癌破裂出血等可能。白细胞、血小板等早期无明显变化；晚期或合并严重肝硬化者，可出现白细胞、血小板减少，增加出血、感染等风险及严重程度。

(2) 凝血功能检查

多个凝血因子在肝脏代谢，因此，当晚期肝癌出现肝功能障碍时，可出现凝血障碍和出血。

(3) 尿常规

早期肝癌患者尿常规检查常无特殊；晚期肝癌致肝细胞明显损害或胆道系统阻塞时，尿胆红素可出现强阳性。

(4) 粪隐血试验

部分患者可出现粪隐血试验阳性，可能与门静脉高压胃肠道黏膜瘀血、破损、溃疡有关。部分晚期患者可因门静脉高压致食管胃底静脉曲张破裂大量出血，粪便可呈红色，镜检可见血细胞。

(5) 病毒性肝炎标志物

乙型肝炎和丙型肝炎与肝癌发生发展有密切关系。因此，检查肝炎病毒标志物，对临床诊断和治疗方式的选择有重要意义。HBV血清学标志物通常包括：HBsAg、乙型肝炎病毒表面抗体（antibody to hepatitis B virus surface antigen, HBsAb）、乙型肝炎病毒e抗原（hepatitis B virus e antigen, HBeAg）、乙型肝炎病毒e抗体（antibody to hepatitis B virus e antigen, HBeAb）、HBcAb。HCV的核心确证指标是血清HCV-RNA。

(6) 生化常规

肝癌早期肝功能可无明显变化，但随肿瘤进展，可出现肝功能受损表现，如转氨酶升高、白蛋白下降、胆红素升高等。

(7) HBV-DNA

检测HBV复制情况，抗病毒治疗应覆盖全程。尽管抗HBV治疗无法完全避免肝癌发生，但可显著降低肝癌发生风险。

(8) 自身抗体

自身抗体是自身免疫性肝病分型诊断的首要依据，不同亚型有其特征性自身抗体，部分抗体具有确诊价值，部分为筛查/辅助诊断价值，临床需结合抗体谱+肝功能+免疫球蛋白综合判断，核心抗体包括：抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、肝肾微粒体抗体等。

2.2.2 肿瘤标志物

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 ≥ 400 ng/mL，在排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤以及其他消化系统肿瘤后，高度提示肝癌；而血清AFP轻度升高者，应结合影像学检查或作动态观察，并与肝功能变化对比分析，有助于诊断。PIVKA-II和血浆游离微小核糖核酸（microRNA）^[92]也可以作为肝癌早期诊断标志物，特别是对于血清AFP阴性人群。血清甲胎蛋白异质体（lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, AFP-L3）（比率）在肝癌时增高，肝脏良性疾病及导致AFP升高的其他疾病一般不增高，可用于鉴别诊断。基于性别、年龄、AFP、PIVKA-II和AFP-L3构建的GALAD模型在诊断早期肝癌的敏感度和特异度分别为85.6%和93.3%，有助于肝癌的早期诊断^[93]（证据等级1，推荐A）。目前已有基于中国人群大样本数据优化的类GALAD模型（C-GALAD、GALAD-C、C-GALAD II等）用于肝癌的早期诊断。另外，基于性别、年龄、AFP、PIVKA-II构建的简化的GAAD模型^[94]及ASAP模型^[95]与GALAD模型诊断效能类似（证据等级1，推荐A）。基于7个microRNA组合的检测试剂盒诊断肝癌的敏感度和特异度分别为86.1%和76.8%，对AFP阴性肝癌的敏感度和特异度分别为77.7%和84.5%^[92]（证据等级1，推荐A）。

近年来，“液体活检”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）^[96]、cfDNA^[97]、循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）^[98-99]、游离线粒体DNA、游离病毒DNA和细胞外囊泡等，在肿瘤早期诊断和疗效评价等方面展现出重要价值（附录5）。

2.3 肝癌的穿刺活检

具有典型肝癌影像学特征的肝占位性病变，符合肝癌诊断标准的患者，通常不需要以诊断为目的的肝病灶穿刺活检^[100-102]（证据等级1，推荐A），特别是对于具有外科手术指征的肝癌。能够手术切除或准备肝移植的肝癌，不建议术前行肝病灶穿刺活检，以减少肝肿瘤破裂出血、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。转化治疗手术前，为评估手术安全性，观察肿瘤微环境中炎症细胞和淋巴细胞浸润，评估肝细胞坏死情况，必要时也可行肝穿刺活检。肝病灶和瘤周穿刺活检可以明确病灶性质及肝癌分子分型以及瘤周微环境，为明确肝病病因、指导治疗、判断预后和进行研究提供有价值的信息，故应根据肝病灶穿刺活检的患者受益、潜在风险以及医师操作经验综合评估穿刺活检的必要性。

肝病灶穿刺活检通常在超声或CT引导下进行，必要时可进行超声造影以提高穿刺阳性率，可以采用18 G肝穿刺空芯针活检获得病灶组织。其主要风险是可能引起出血和肿瘤针道种植转移。因此，术前应检查血小板和出凝血功能，对于有严重出血倾向的患者，应避免肝病灶穿刺活检。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。穿刺部位应选择影像检查显示肿瘤活跃的肿瘤内和肿瘤旁。对于肝门部淋巴结及病灶，常规方法无法穿刺的，可考虑行超声内镜引导下穿刺。对于常规超声或CT引导困难的，可以考虑采用超声造影引导或超声融合导航下、经超声内镜或经腹腔镜等方法进行。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也存在一定的假阴性率，特别是对于直径 ≤ 2 cm的病灶，假阴性率较高。因此，肝病灶穿刺活检阴性结果并不能完全排除肝癌的可能，仍需观察和定期随访。对于活检组织取样过少、病理结果不支持但临床上高度怀疑肝癌的患者，可以在影像引导下重复进行肝病灶穿刺活检或者密切随访。

要点论述：

- 动态增强CT/MRI扫描、Gd-EOB-DTPA动态增强MRI检查以及超声造影是肝脏超声检查和（或）血清AFP、PIVKA-II筛查异常者明确诊断的影像学检查方法

- 肝癌影像学诊断依据主要根据“快进快出”的强化方式
- 肝脏动态增强MRI检查是肝癌临床诊断、分期和疗效评价的优选影像手段
- PET/CT扫描有助于对肝癌进行分期及疗效评价
- 血清AFP是诊断肝癌和疗效监测常用且重要的指标。对血清AFP阴性人群,可以借助PIVKA-II、基于7个microRNA组合的检测试剂盒等进行早期诊断
- 具有典型肝癌影像学特征的肝占位性病变,符合肝癌诊断标准的患者,通常不需要以诊断为目的的肝病灶穿刺活检

2.4 肝癌的病理学诊断

2.4.1 肝癌病理学诊断术语

原发性肝癌:统指起源于肝细胞和肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤,主要包括HCC、ICC和cHCC-CCA^[103]。

(1) HCC

是指肝细胞发生的恶性肿瘤。不推荐使用“肝细胞肝癌”或“肝细胞性肝癌”的病理诊断名称^[104]。

(2) ICC

是指肝内胆管衬覆上皮细胞发生的恶性肿瘤,以腺癌最为多见。2019年第五版《WHO消化系统肿瘤分类》^[103](WHO分类)不推荐使用胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma)和细胆管细胞癌(cholangiolocellular carcinoma)的病理诊断名称。

(3) cHCC-CCA

是指在1个肿瘤结节内同时存在HCC和ICC两种肿瘤成分,并分别表达各自相应的免疫表型,同时排除碰撞瘤。

2.4.2 肝癌病理诊断规范

肝癌病理学诊断规范由标本前处理、标本取材、病理检查和病理报告等部分组成。

(1) 标本处理要点

① 手术医师应在病理检查申请单上明确标注送检标本的种类、部位和数量,是否曾接受转化/新辅助治疗以及方案与周期等信息,对手术切缘和重要病变可以用染料或缝线加以标记;② 应在标本离体后30 min内切开固定。组织库留取标本时应在病理科的指导下进行,以保证取材的准确性,并应首先满足病理诊断的需要;③ 10%中性缓冲福尔马林溶液固定12~24 h。

(2) 标本取材要点

肝癌周边交界区域是肿瘤生物学行为的代表

性区域。为此要求采用“7点”基线取材法(图1),在肿瘤的12点、3点、6点和9点位置上于癌与癌旁肝组织交界处按1:1取材;在肿瘤内部至少取材1块;对距肿瘤边缘 ≤ 1 cm(近癌旁)和 > 1 cm(远癌旁)范围内的肝组织分别取材1块。距肿瘤最近切缘及另送组织需分别取材,实际取材的部位和数量还需根据肿瘤的直径和数量酌情增加取材^[105-106]。肿块型和混合型ICC标本取材时参照“7点”基线取材法;管周浸润型ICC标本取材时,推荐沿受侵胆管壁纵向剖开取材,并对胆管切缘进行取材。对单个肿瘤最大直径 ≤ 3 cm的小肝癌,应全部取材检查(证据等级3,推荐A)。

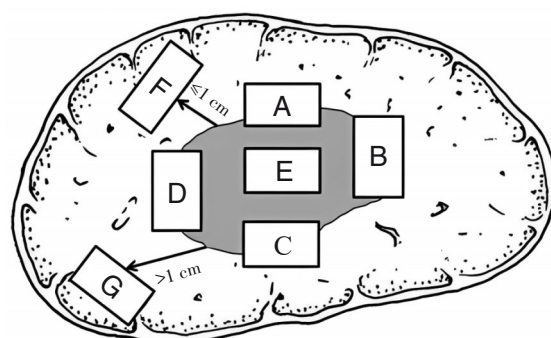


图1 肝脏肿瘤标本“7点”基线取材部位示意图(A、B、C、D:分别对应肿瘤12点、3点、6点和9点的癌与癌旁肝组织交界处;E:肿瘤区域;F:近癌旁肝组织区域;G:远癌旁肝组织区域)

2.4.3 肝癌病理检查要点

(1) 大体标本观察与描述

对送检的所有手术标本全面观察,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情况等。HCC大体分型参见附录6。ICC大体分为肿块型、管周浸润型和混合型(肿块形成合并管周浸润)。

(2) 显微镜下观察与描述

对所有取材组织全面观察,原发性肝癌的病理诊断可参照WHO分类^[103],重点描述以下内容:① HCC常见组织学类型包括细梁型、粗梁型、假腺管型、团片型。特殊组织学类型包括纤维板层型、硬化型、透明细胞型、富脂型、嫌色型、巨梁型、富于中性粒细胞型、富于淋巴细胞型和未分化型等。双表型HCC在临床、影像学、血清学、癌细胞形态和组织结构上均表现为典型的HCC特征,

但免疫组化标记显示同时表达肝细胞性标志物和胆管上皮标志物，这类 HCC 的侵袭性较强^[107]，对瑞戈非尼治疗可能敏感^[108]。② HCC 的分化程度可以采用国际上常用的 Edmondson-Steiner 四级（I~IV）分级法或 WHO 推荐的高、中、低分化，若有多种分化成分，应报告主要成分和最差成分的分级及所占比例。③ ICC 的组织学亚型主要包括大胆管型和小胆管型^[109]。大胆管型 ICC 起源于肝内隔胆管以上至邻近肝门区之间较大的胆管，腺管口径大而不规则，可见黏液；小胆管型 ICC 起源于小叶间胆管及隔胆管，腺管口径较小，排列较规则。部分小胆管型 ICC 还可表现为细胆管癌和胆管板畸形型等特殊组织学亚型，其中细胆管癌起源于赫令管或细胆管，癌细胞多呈小立方形，在透明变性的胶原纤维间质内呈松散的成角小导管或分支状排列；胆管板畸形型 ICC 的肿瘤腺管多呈不规则囊状扩张，管腔内可见乳头状突起。此外，尚存在多种其他少见类型的 ICC，如腺鳞癌、鳞状细胞癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、透明细胞癌、淋巴上皮样癌及肉瘤样癌等。有研究显示，大胆管型 ICC 的生物学行为及基因表型特征与其他类型 ICC 存在差异，其临床预后相对较差。病理诊断及鉴别诊断应在综合患者临床特点、大体类型、细胞形态、组织结构、免疫表型及分子变异等信息的基础上进行，并建议采用 AJCC/TNM 分期系统完成病理分期。④ 肝癌的生长方式包括癌周浸润形式（膨胀式/侵袭式）、MVI、卫星灶、包膜侵犯或突破等。⑤ 对于手术切除肝癌标本，可以评估三级淋巴结构（tertiary lymphoid structure, TLS），包括 TLS 的成熟度、数量及位置。TLS 是后天形成于非淋巴组织中的高度结构化的免疫细胞聚集体^[110]，

主要分为两种类型：不成熟 TLS（包括淋巴细胞聚集成结节状和初级淋巴滤泡形成）和成熟 TLS（次级淋巴滤泡形成）^[111]。可着重对全部切片中成熟 TLS 的数量进行计数，并注明 TLS 存在的部位，特别是肿瘤内的 TLS 与肝癌患者的预后相关^[112-113]，并可根据临床需要对 TLS 的细胞组分进行相应免疫组化标记。⑥ 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等致病因素，推荐采用较为简便的 Scheuer 评分系统和中国慢性病毒性肝炎组织学分级和分期标准^[114-116]，并注意 MALSD 等慢性肝病的诊断和鉴别诊断。

(3) MVI 诊断

MVI 是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的脉管腔内见到的癌细胞巢团^[106]，HCC 以门静脉分支侵犯（含包膜内血管）最为多见，ICC 可有淋巴管侵犯。MVI 病理分级方法主要针对 HCC^[117]：M0：未发现 MVI；M1（低危组）：≤5 个 MVI，且均发生于近癌旁肝组织（≤1 cm）；M2（高危组）：M2a 定义为 >5 个近癌旁 MVI，且无远癌旁 MVI；M2b 定义为 MVI 发生于远癌旁肝组织（>1 cm）（图 2）。MVI 各组患者的术后复发转移风险依次增加，临床预后依次降低。MVI 和卫星灶可视为肝癌发生肝内转移过程的不同演进阶段，当癌旁肝组织内的卫星灶与 MVI 难以区分时，可一并计入 MVI 病理分级。MVI 是评估肝癌术后复发转移风险和选择治疗方案的重要病理依据^[104,106]，应作为组织病理学常规诊断指标。MVI 病理分级是建立在“7 点”基线取材的基础上评估的，当送检标本不能满足“7 点”基线取材时，应在 MVI 分级时加以说明。在诊断 ICC 时建议报告有无脉管（血管/淋巴管）侵犯（证据等级 2，推荐 A）。

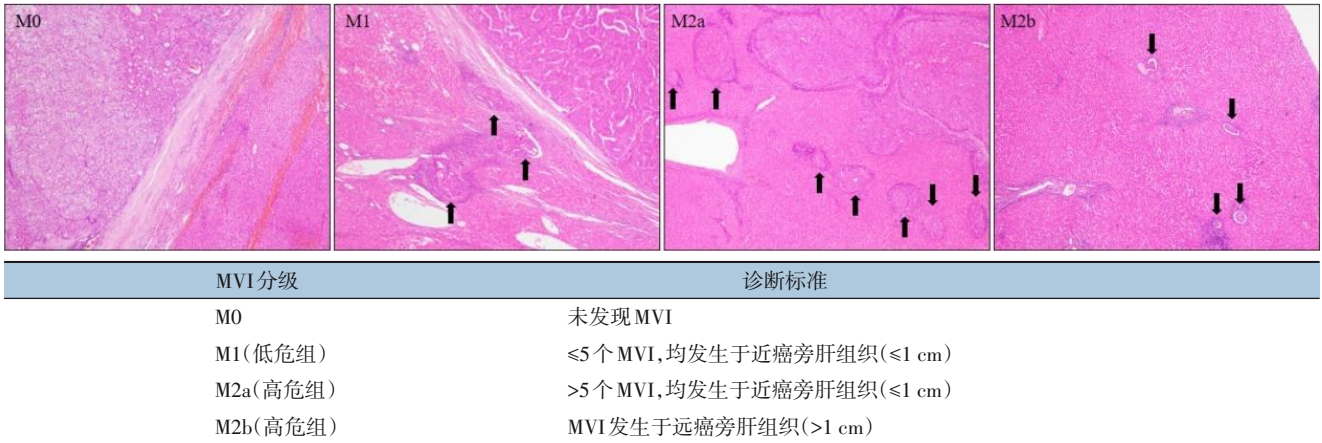


图 2 MVI 病理分级标准

(4) cHCC-CCA 诊断

研究^[118]表明, 肿瘤成分比例是影响 cHCC-CCA 生物学行为的重要病理因素。当某一主要肿瘤成分比例>70%, 次要肿瘤成分比例≤30%时, 则主要肿瘤成分在肿瘤标志物表达、生长方式、术后抗复发疗效和预后等方面会表现出更显著的优势效应; 而当肿瘤成分比例接近时, 则 cHCC-CCA 会兼有 HCC 和 ICC 的临床病理特征。为此建议在诊断 cHCC-CCA 时, 对各肿瘤成分的比例情况、组织学分级和亚型分型等进行评估, 并对 MVI 分级、淋巴管侵犯及淋巴结转移成分进行说明, 以供临床制定诊疗方案时参考。对于初诊为 cHCC-CCA 的肿瘤标本可酌情增加取材数量和范围, 以进一步核实各肿瘤成分的占比情况。

2.4.4 鉴别诊断

肝癌免疫组化检查的主要目的: 首先是肝细胞肿瘤与非肿瘤之间的鉴别; 肝细胞良性、恶性肿瘤之间的鉴别; 其次是原发性肝癌与肝转移瘤之间的鉴别; 以及 HCC 与 ICC 以及其他特殊类型的肝脏肿瘤之间的鉴别。由于肝癌组织学类型的高度异质性, 现有的肝癌标志物在诊断特异度和敏感度均存在某种程度的不足, 常需要合理组合、客观评估, 有时还需要与其他系统肿瘤的标志物联合使用(证据等级 2, 推荐 A)。

(1) HCC 常用的免疫组化标志物

以下标志物对肝细胞标记阳性, 有助于提示肝细胞来源的肿瘤, 但不能作为区分肝细胞良性、恶性肿瘤的依据。① 精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1): 肝细胞胞浆/胞核染色。② 肝细胞抗原 (hepatocyte paraffin 1, HepPar-1): 肝细胞胞浆染色。③ 肝细胞膜毛细胆管缘特异性染色抗体: 如分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 10、多克隆性癌胚抗原 (polyclonal carcinoembryonic antigen, pCEA) 和胆盐输出泵蛋白 (bile salt export pump, BSEP) 等抗体可以特异性标记肝细胞膜的毛细胆管面, 有助于确认肝细胞性肿瘤。

以下标志物有助于肝细胞良性、恶性肿瘤的鉴别。① 谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS): HCC 多呈弥漫性胞浆强阳性; 部分类型的肝细胞腺瘤, 特别是 β -连环蛋白 (β -catenin) 突变型肝细胞腺瘤常表现为弥漫阳性; 在高级别异型增生结节为中等强度灶性染色, 阳性细胞数通常<50%; 在肝局灶性结节性增生呈特征性的不

规则“地图样”染色; 在正常肝组织仅中央静脉周围的肝细胞染色, 这些特点有助于鉴别诊断。

② GPC-3^[119]: HCC 细胞浆及细胞膜染色。GPC-3 是 HCC 治疗相关靶点, 因而可对 GPC-3 染色模式进行判读, 包括染色定位、染色百分比、染色强度 (如膜 80%+++)。基于 GPC-3 的检测试剂盒 (免疫组织化学法) 于 2014 年 8 月 13 日获得国家食品药品监督管理总局颁发的三类医疗器械注册证, 是我国首个获批完全自主知识产权的肿瘤病理诊断试剂盒。该试剂盒主要应用于肝癌的病理诊断, 尤其是肝癌疑难病例的良恶性鉴别诊断以及 AFP 阴性肝癌的临床诊断。该试剂盒的特异度和敏感度分别达到 97.7% 和 73.8%。③ 热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70): HCC 细胞浆或细胞核染色。④ CD34: CD34 免疫组化染色虽然并不直接标记肿瘤细胞, 但可以显示不同类型肝脏肿瘤的微血管密度及其分布模式特点: 如 HCC 为弥漫型、ICC 为稀疏型、肝细胞腺瘤为斑片型或弥漫型、肝局灶性结节性增生为条索型等, 结合肿瘤组织学形态有助于鉴别诊断。

(2) ICC 常用的免疫组化标志物

① ICC 通用免疫组化标志物: 细胞角蛋白 7 (cytokeratin 7, CK7)、细胞角蛋白 19 (cytokeratin 19, CK19)、黏蛋白 1 (mucin 1, MUC1)、MOC31。② 大胆管型 ICC: S100 钙结合蛋白 (S100 calcium binding protein P, S100P)、黏蛋白 5AC (mucin 5AC, MUC5AC) 等。③ 小胆管型 ICC: C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、神经性钙黏蛋白 (N-cadherin)、神经细胞相关黏附分子 (neural cell adhesion molecule, NCAM/CD56)。④ ICC 靶向和免疫治疗相关免疫组化标志物: 人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、错配修复蛋白 (MLH1、PMS2、MSH2、MSH6) 等。

(3) cHCC-CCA 常用的免疫组化标志物

HCC 和 ICC 两种成分分别表达上述各自肿瘤谱系的标志物。此外, 神经上皮干细胞蛋白 (nestin)、CD56、CD117 和上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 等标志物表达则可能提示肿瘤伴有干细胞分化特征, 侵袭性更强、预后更差。

(4) RNAscope 原位杂交检测标志物

① 白蛋白 RNA 原位杂交检测: 对判断肝来源

的肿瘤有参考价值^[120]。② AFP RNA 原位杂交检测：诊断 HCC 的特异度和敏感度优于 AFP 免疫组化^[121]。

(5) 特殊染色

网状纤维染色：肝板有无增宽、网状纤维支架有无破坏或消失对鉴别肝细胞良性肿瘤和 HCC 有帮助。

2.4.5 肝癌分型及靶向/免疫治疗标志物的应用

肝癌分子病理检测的主要目的是：辅助诊断 HCC 特殊亚型；筛选 ICC 常用靶向/免疫治疗药物，指导临床预后监测及个体化治疗，并可以依据分子病理特点对患者进行分层管理（证据等级 2，推荐 B）。

(1) HCC 分型常用的分子病理诊断标志物

① 纤维板层型 HCC：具有 DNAJB1-PRKACA 基因融合^[103]。② 硬化型 HCC：具有结节性硬化症 1/2 基因（tuberous sclerosis 1/2, TSC1/2）突变^[103]。③ 巨梁型 HCC：经常携带 TP53 突变和 FGF19 扩增^[103]。

(2) ICC 常用分型标志物

① EB 病毒相关的 ICC：推荐采用 EB 病毒编码小核糖核酸（epstein-barr virus encoded ribonucleic acid, EBER）原位杂交检测来检测 EB 病毒感染以筛选免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）治疗获益人群^[122]。② 胆管板畸型 ICC：可出现 ARID1A 突变和缺失表达^[123]。

(3) ICC 的靶向/免疫治疗标志物^[124]

① 大胆管型 ICC：常见成红细胞白血病病毒癌基因同源物 2（erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, ERBB2）基因扩增、v-raf 鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B1（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF）基因突变、Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, KRAS）基因突变、磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α （phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA）基因突变、神经营养因子受体激酶（neurotrophin receptor kinase, NTRK）基因融合、转染过程中重排（rearranged during transfection, RET）基因融合、微卫星高度不稳定性、高肿瘤突变负荷等^[125]。② 小胆管型 ICC：常见成纤维细胞生长因子受体 2（fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2）基因重排或融合^[126]与异柠檬酸脱氢酶 1（isocitrate dehydrogenase 1, IDH1）

基因突变^[127]。

针对 ICC 的多种治疗靶点，可采用免疫组化、荧光原位杂交、一代测序、二代测序等方法进行检测，还可根据临床需要采用“医疗机构自行研制使用体外诊断试剂”（证据等级 3，推荐 B）。

2.4.6 转化/新辅助治疗后肝癌切除标本的病理评估

(1) 标本取材

对于临床标注有术前行转化/新辅助治疗的肝癌切除标本，可以按以下流程处理：沿瘤床（肿瘤在治疗前所处的原始位置）最大直径方向切开并测量三维尺寸，详细描述坏死及残存肿瘤范围及占比。直径 ≤ 3 cm 的小肝癌应全部取材；而直径 > 3 cm 的肿瘤应沿最大直径方向按 0.5~1 cm 间隔将肿瘤切开，选择肿瘤坏死及残留最具代表性的切面全部取材，其他切面选择性取材并记录取材的部位和数量等信息。在取材时注意同时留取瘤床及周边肝组织以相互对照，亦可对大体标本照相用于组织学观察的对照。

(2) 镜下评估方法

主要评估肝癌切除标本内瘤床的三种成分比例，包括存活肿瘤、坏死区域、肿瘤间质（纤维组织及炎细胞），这三种成分面积之和等于 100%。在评估每张切片上述三种成分百分比的基础上，取均值确定瘤床存活肿瘤的总百分比。

(3) 镜下评估指标

① 完全病理缓解（complete pathologic response, CPR）：是指在术前治疗后，瘤床内未发现存活肿瘤细胞。② 明显病理缓解（major pathologic response, MPR）：是指在术前治疗后，瘤床内存活肿瘤细胞减少到可以影响临床预后的阈值以下。目前对 HCC 的 MPR 阈值认定尚不一致，如有研究显示，以存活 HCC 细胞 $\leq 10\%$ ^[128]、 $\leq 15\%$ ^[129]、 $\leq 30\%$ ^[130]和 $\leq 50\%$ ^[131]定义 MPR 均与预后相关。为此，建议在诊断 MPR 时注明瘤床存活肿瘤细胞的百分比，便于临床根据肿瘤残留情况制定后续治疗方案。

(4) ICI 联合治疗后肝癌标本的病理评估

对于 ICI 联合靶向药物或化疗药物治疗后肝癌标本，注意描述淋巴细胞浸润程度及 TLS，同时注意观察癌周肝组织有无免疫相关性肝损伤，包括肝细胞损伤、小叶内炎症及胆管炎等。

2.4.7 肝癌病理诊断报告

主要由大体标本描述、免疫组化检查、病理诊断名称和 MVI 分级等部分组成，必要时还可

以向临床提出说明和建议（附录7）。此外，还可以酌情开展多结节性/复发性肝癌克隆起源检测、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，提供临床参考。

要点论述：

- 肝癌病理诊断主要采用大体标本“7点”基线取材+显微镜下MVI病理分级的一体化诊断模式，为临床提供肝癌术后复发风险、疗效和预后评估的病理依据
- 肝癌病理诊断报告内容应规范全面，应特别重视描述影响肝癌预后的重要因素—如肝癌的组织学类型、分化程度、浸润性生长方式、MVI病理分级和病理分期等
- 重视分子病理在肝癌诊断中的应用，辅助诊断HCC特殊亚型、辅助筛选ICC常用靶向/免疫治疗药物
- 重视转化/新辅助治疗前肝癌诊断和组织学分型，强调转化/新辅助治疗后切除标本的规范化评估

2.5 肝癌的临床诊断及路线图

结合肝癌发生的中、高风险因素、影像学特征以及血液学分子标志物，依据路线图的步骤对肝癌进行诊断（图3）。

(1) 肝内≤1 cm 结节的诊断路径

肝癌中、高风险人群，至少每隔6个月进行1次超声检查及血清AFP、PIVKA-II检测，发现肝内直径≤1 cm 结节，动态增强MRI以及Gd-EOB-DTPA增强MRI检查同时显示“快进快出”的肝癌典型特征，则可以做出肝癌的临床诊断；若不符合上述要求，可以进行每2~3个月的影像学检查随访并结合血清AFP、PIVKA-II、7个microRNA组合以明确诊断，必要时进行肝病灶穿刺活检。

(2) 肝内直径1~2 cm 结节的诊断路径

肝癌中、高风险人群，随访发现肝内直径1~2 cm 结节，若动态增强MRI、动态增强CT、超声造影或Gd-EOB-DTPA增强MRI四项检查中至少两项检查有典型的肝癌特征，则可以做出肝癌的临床诊断；若上述四项影像学检查无或只有一项典型的肝癌特征，可以进行每2~3个月的影像学检查随访并结合血清AFP、PIVKA-II、7个microRNA组合以明确诊断，必要时进行肝病灶穿刺活检。

(3) 肝内直径>2 cm 结节的诊断路径

肝癌中、高风险人群，随访发现肝内直径>2 cm 结节，若动态增强MRI、动态增强CT、超声造影或Gd-EOB-DTPA增强MRI四项检查中至少一项检查有典型的肝癌特征，则可以做出肝癌的临床诊断；若上述四种影像学检查无典型的肝癌特征，可以进行每2~3个月的影像学检查随访并结合血清AFP、PIVKA-II、7个microRNA组合以明确诊断，必要时进行肝病灶穿刺活检。

(4) AFP/PIVKA-II持续升高的诊断路径

肝癌中、高风险人群，如血清AFP、PIVKA-II升高，特别是持续升高，应进行影像学检查以明确肝癌诊断；若动态增强MRI、动态增强CT、超声造影或Gd-EOB-DTPA增强MRI四种检查中至少一项检查有典型的肝癌特征，即可以临床诊断为肝癌；如上述四种影像学检查无典型的肝癌特征，在排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤以及其他消化系统肿瘤的前提下，对于无结节的患者应每隔2~3个月进行1次影像学复查，同时密切随访血清AFP、PIVKA-II、7个microRNA组合变化。

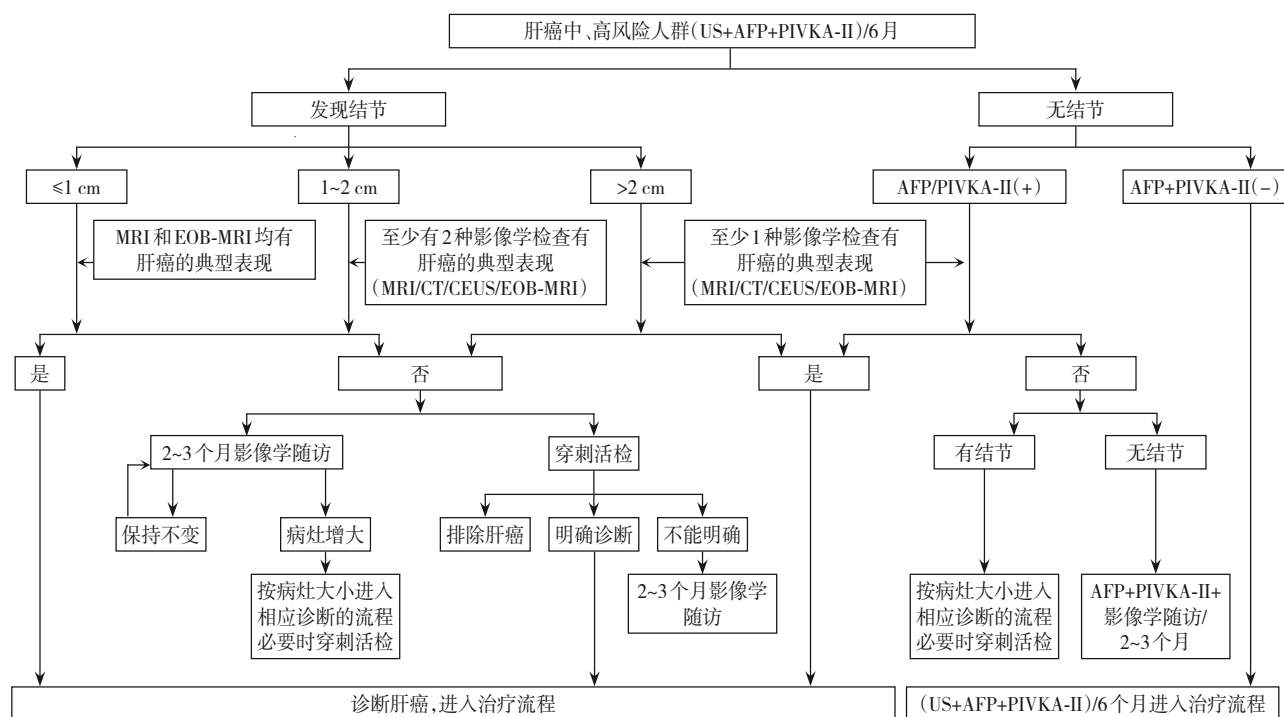


图3 中国肝癌诊断路线图 典型表现为动脉期（主要动脉晚期）病灶呈均匀或不均匀明显强化，门静脉期和（或）延迟期肝肿瘤强化低于肝实质。“快进”为非环形强化，“快出”为非周边廓清。不典型表现为缺乏动脉期病灶强化，门静脉期、延迟期或移行期无廓清，甚至持续强化等。MRI：动态增强磁共振扫描。CT：动态增强计算机断层成像。CEUS：超声造影。EOB-MRI：肝细胞特异性对比剂（钆塞酸二钠，Gd-EOB-DTPA）增强磁共振扫描。US：超声检查。血液学分子标志物包括血清 AFP、PIVKA-II、7 个 microRNA 组合。AFP/PIVKA-II（+）为超过血清 AFP 或 PIVKA-II 检测正常值。AFP+PIVKA-II（-）为均未超过血清 AFP 或 PIVKA-II 检测正常值。

3 分期

肝癌的分期对于治疗方案的选择、预后评估至关重要。国外有多种分期方案，如：巴塞罗那肝癌临床分期（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）、TNM 分期、日本肝病学会（Japanese Society of Hepatology, JSH）分期和亚太肝病研究学会（Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL）分期等。结合中国的具体国情及实践积累，依据患者体能状态（performance status, PS）、肝肿瘤及肝功能情况，建立中国的肝癌分期方案（China Liver Cancer Staging, CNLC），包括：CNLC Ia 期、Ib 期、IIa 期、IIb 期、IIIa 期、IIIb 期、IV 期，具体分期方案与治疗路线图见图 4。在 CNLC 分期系统中，I~III 期患者一般为 PS 0~2 分、

肝功能 Child-Pugh A/B 级，根据肿瘤数目、最大直径以及是否存在影像学可见血管癌栓或肝外转移进一步分层。Ia 期为单个肿瘤且直径 ≤5 cm，无影像学可见血管癌栓和肝外转移；Ib 期为单个肿瘤直径 >5 cm，或 2~3 个肿瘤且最大直径 ≤3 cm，无影像学可见血管癌栓和肝外转移；IIa 期为 2~3 个肿瘤且最大直径 >3 cm，无影像学可见血管癌栓和肝外转移；IIb 期为肿瘤数目 ≥4 个，不论肿瘤直径大小，无影像学可见血管癌栓和肝外转移；IIIa 期为不论肿瘤直径大小和数目，有影像学可见血管癌栓而无肝外转移；IIIb 期为不论肿瘤直径大小和数目，不论有无影像学可见血管癌栓，但有肝外转移；IV 期患者为 PS 3~4 分，或肝功能 Child-Pugh C 级，不论肿瘤直径大小和数目，不论有无影像学可见血管癌栓，不论有无肝外转移。

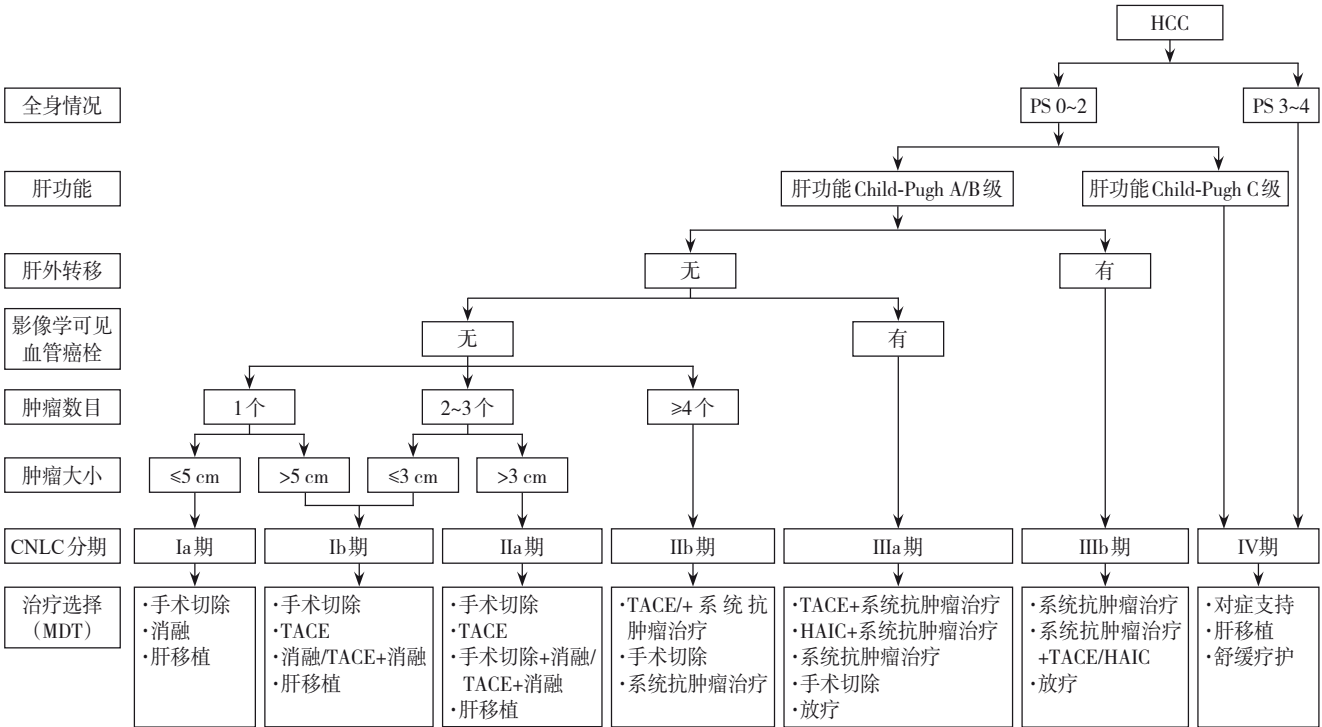


图 4 中国肝癌临床分期与治疗路线图 CNLC为中国肝癌分期；MDT为多学科诊疗团队；TACE为经导管动脉化疗栓塞术；HAIC为肝动脉灌注化疗。一线系统抗肿瘤治疗可以优先选择阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物、菲诺利单抗联合贝伐珠单抗、特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗或者安罗替尼联合派安普利单抗。多纳非尼、仑伐替尼、替雷利珠单抗、索拉非尼或者FOLFOX4方案的系统化疗仍然用于肝癌的一线治疗。二线治疗：在我国可以选择瑞戈非尼、阿帕替尼、帕博利珠单抗、雷莫西尤单抗（血清AFP≥400 ng/mL）、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗。

4 治 疗

肝癌治疗具有MDT和多种治疗方法并存的特点。常见的治疗方法包括肝切除术、肝移植术、消融治疗、经动脉介入治疗、放射治疗、系统性抗肿瘤治疗、中医药等手段。每种治疗手段均存在其特有的优势和局限性，且适应证互有重叠。因此，规范而精准的治疗决策应基于权威指南及高级别循证医学证据，并结合各领域的最新进展与研究成果。然而，单一学科对其他领域治疗方法的知识更新可能存在滞后性，这进一步凸显了MDT在肝癌诊疗中的重要性^[132]。通过MDT的沟通与协作，能够为患者制定最适宜的个体化治疗方案，延长患者OS并最大限度地提高患者的生存质量。目前肝癌MDT的重要性与必要性已成为业界广泛共识，然而受实际条件的影响，不同地区和不同单位之间肝癌MDT的实施方式和水平仍存在较大差异。建议各级医院将MDT管理纳入医疗质量管理体系，由医疗行政主管部门与指定的MDT

负责人共同监督，以固定时间、固定地点、固定人员的形式开展MDT会诊。对于基层医院，若因资源限制难以独立组织MDT，可通过“医联体”或“远程医疗”等方式实现协作。随着国家癌症中心《中国肝癌规范诊疗质量控制指标（2022版）》的发布与实施，全国肝癌诊疗的规范化与同质化水平有望进一步提升。

4.1 外科治疗

外科治疗是肝癌获得长期生存的重要手段，主要包括肝切除术和肝移植术。

4.1.1 肝癌的手术切除

(1) 肝癌手术切除的基本原则

① 根治性：完整切除肿瘤及可能侵犯的组织，切缘无肿瘤残留；② 安全性：保留足够体积且有功能的肝组织（具有良好的血供以及血液、胆汁回流）以确保术后肝功能代偿。实现“病灶清除、肝脏保护和损伤控制”三者的最佳平衡。

(2) 手术安全性的评估及术后随访

在术前应对患者的全身情况、肝脏储备功能及肝脏肿瘤情况（分期及位置）进行全面评估：

常采用美国东部肿瘤协作组提出的功能状态评分 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) 评估患者的全身情况, 使用 NRS-2002 评分表作为营养筛查工具; 采用肝功能 Child-Pugh 评分、白蛋白-胆红素 (albumin bilirubin, ALBI) 评分、吲哚菁绿 (indocyanine, ICG) 清除试验、剪切波弹性测定肝脏硬度或终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分, 评估肝脏储备功能情况。人工智能辅助的术前规划, 如深度学习模型可以有助于预测术后肝功能衰竭发生的风险^[133-136] (证据等级 3, 推荐 C)。精确地评估门静脉高压的程度 (如利用肝静脉压力梯度测定等)^[137-138], 有助于筛选适合手术切除的患者^[139-140] (证据等级 3, 推荐 B)。如预期保留肝脏组织体积较小, 则可以采用 CT/MRI 测定剩余肝脏体积 (future liver remnant, FLR), 并计算 FLR 占标准肝脏体积 (standard liver volume, SLV) 的百分比。通常认为, 肝功能 Child-Pugh A 级、ICG 15 min 滞留率 (ICG-R15) <30% 是安全实施手术切除的必要条件; FLR 占 SLV 的 40% 以上 (伴有慢性肝病、肝实质损伤或肝硬化者) 或 30% 以上 (无肝纤维化或肝硬化者) 是安全实施手术切除的重要条件。术中对预留肝脏检测 ICG-R15 是预测肝癌切除术后 (尤其是大范围肝切除术后) 肝功能衰竭的重要指标, 有助于术中决策的制定^[141-142]。加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS)^[143] 的实施进一步促进了患者术后的快速康复。

肝癌患者术后 1~2 个月需复诊 1 次, 之后每隔 3 个月密切监测影像学 (超声检查, 必要时选择动态增强 CT、动态增强 MRI、CEUS 或 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI) 及血清 AFP、PIVKA-II 和 7 个 microRNA 组合等肿瘤学标志物的改变, 2 年后随访时间可适当延长至 3~6 个月, 持续时间建议终身随访 (证据等级 3, 推荐 B)。

(3) 肝癌手术切除的适应证

① 肝脏储备功能良好的 CNLC Ia~IIa 期肝癌的首选治疗方式是手术切除。既往研究结果显示: 对于直径 ≤3 cm 肝癌, 手术切除的 OS 率类似或稍优于消融治疗^[144-146] (证据等级 1, 推荐 A), 但手术切除后局部复发率显著低于消融治疗^[147-151]。对于复发性肝癌, 手术切除的预后仍然优于射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)^[152] (证据等级 2, 推

荐 B)。对于 2~3 枚结节的肝癌, 手术切除的预后优于消融治疗和 TACE^[153-154] (证据等级 2, 推荐 B)。② 对于 CNLC IIb 期肝癌, 多数情况下不宜首选手术切除, 而以 TACE/+ 系统抗肿瘤为主的非手术治疗为首选。如果肿瘤局限在同一肝段或半肝者, 或可以同时行术中消融处理切除范围外的病灶; 即使肿瘤数目 >3 个, 经过 MDT 讨论, 手术切除有可能获得比其他治疗更好的效果^[155-158], 也可以选择手术切除 (证据等级 2, 推荐 B)。③ 对于 CNLC IIIa 期肝癌, 绝大多数情况下不宜首选手术切除, 尤其是合并门静脉主干癌栓者, 而以 TACE/肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC) + 系统抗肿瘤治疗为主的非手术治疗为首选。但有研究提示, 肝切除术治疗晚期非转移性肝癌的 OS 和无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 显著优于索拉非尼方案^[159]。手术切除治疗 CNLC IIIa 期肝癌的数据大部分来源于亚洲国家^[160-161], 少部分来自西方国家^[162-163]。如符合以下情况, 经过 MDT 讨论, 也可考虑行手术切除: 合并门静脉分支癌栓 (程氏分型 I/II 型) 者, 若肿瘤局限于半肝或肝脏同侧, 可以考虑手术切除肿瘤同时完整切除癌栓, 术后再实施 TACE 治疗、门静脉化疗或其他系统抗肿瘤治疗^[164-165], 以延长生存 (证据等级 3, 推荐 C); 此类患者术前接受三维适形放射治疗, 亦可以改善术后生存^[166] (证据等级 2, 推荐 B); 合并胆管癌栓但肝内病灶可同时切除者; 部分肝静脉受侵犯但肝内病灶可以切除者。门静脉主干癌栓 (程氏分型 III 型) 者术后短期复发率高, 多数患者的术后生存不理想, 因此不建议直接行手术切除^[167] (证据等级 3, 推荐 B)。④ 对于伴有肝门部淋巴结转移肝癌 (CNLC IIIb 期), 经过 MDT 讨论, 可以考虑完整切除肿瘤的同时行肝门淋巴结清扫或术后外放射治疗。周围脏器受侵犯可以一并切除者, 也可以考虑手术切除。⑤ 此外, 对于术中探查发现不适宜手术切除肝癌, 可以考虑行术中其他的局部治疗措施 (如消融治疗), 或待手术创伤恢复后接受后续抗肿瘤治疗。

(4) 肝癌根治性手术切除的判断标准

① 术中判断标准: 肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉未见肉眼癌栓; 无邻近脏器侵犯, 无肝门淋巴结或远处转移; 切除的肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留, 即手术切缘阴性。② 术后判断标准: 术后 1~2 个月行超声、CT 或 MRI 检查

（必须有其中2项）未发现肿瘤病灶残留；如术前血清AFP、PIVKA-II或7个microRNA组合等肿瘤标志物升高者，则要求术后2~3个月肿瘤标志物水平降至正常范围内。术后肿瘤标志物如AFP下降速度，可以早期预测手术切除的彻底性^[168]。

（5）常用的肝癌手术切除技术

精准肝切除技术主要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。人工智能的术前三维重建，实现个体化肝脏体积计算和虚拟肝切除，有助于在实现肿瘤根治性切除的前提下，设计更为精准的切除范围和路径以保护剩余肝脏的管道、保留足够FLR^[169-176]（证据等级2，推荐A）。术中超声检查及CEUS、术中荧光染色或人工智能增强影像融合技术可以有助于发现微小病灶、标记切除范围和获得肿瘤阴性切缘^[177]（证据等级3，推荐B）。术中导航系统利用增强现实技术和混合现实技术与人工智能的融合，提高了手术的安全性。

近年来，微创手术（包括腹腔镜肝切除术和机器人辅助肝切除术）飞速发展。腹腔镜肝切除术具有创伤小和术后恢复快等优点^[178-179]（证据等级1，推荐A）。早期肝癌接受腹腔镜肝切除术与开腹手术的5年OS率相当^[180]（证据等级2，推荐B）。对于肿瘤直径≤5 cm、位于外周肝段（Couinaud II~VI段）的肝癌可优先选择腹腔镜肝切除；肿瘤直径≤5 cm但位于困难部位，肿瘤直径5~10 cm以及符合米兰标准的多发肝癌可在有经验的医疗中心实施；对于巨大肝癌、多发肝癌、位于困难部位及中央区紧邻重要管道、合并门静脉癌栓（程氏分型Ⅲ/Ⅳ型）的肝癌和肝癌合并重度肝硬化者，建议经严格选择后由经验丰富的医师实施^[179]。对于合并门静脉肉眼癌栓、肿瘤破裂出血的肝癌患者，不建议行腹腔镜肝切除术。腹腔镜手术中如果发现肝癌破裂应及时中转开腹手术。机器人辅助肝切除术与腹腔镜肝切除术相比较，其手术并发症发生率更低、累积生存率相似，但成本效益比仍需进一步优化^[180-182]（证据等级2，推荐B）。

解剖性肝切除与非解剖性肝切除均为常用的肝切除技术，都需要保证有足够的切缘才能获得良好的肿瘤学效果。解剖性肝切除相对于非解剖性肝切除，尤其对于伴有MVI的肝癌病例，虽然OS没有区别，但术后并发症发生率及局部复发率更低^[183-185]（证据等级2，推荐B）。有研究发现，宽

切缘（≥1 cm的切缘）的肝切除效果优于窄切缘的肝切除术^[186-187]（证据等级2，推荐B），特别是对于术前预判存在MVI的患者^[188]。对于巨大肝癌，可以采用前入路肝切除术^[189]。对于多发性肝癌，可以采用手术切除结合术中消融治疗^[190]（证据等级3，推荐C）。

4.1.2 以手术切除为目标的综合治疗策略

基于既往的大宗病例的数据，CNLC IIb、IIIa、IIIb期肝癌手术后总体生存虽然不令人满意，但当前系统抗肿瘤治疗与综合治疗取得长足进步，局部治疗和（或）系统抗肿瘤治疗控制肿瘤的效果可以为中晚期肝癌患者提高手术切除率、降低术后复发转移和改善预后提供更多可能^[191-192]，手术适应证的适度扩大成为共识。探索中晚期肝癌以手术切除为目标的综合治疗新策略已成为近期关注重点，最终以延长肝癌患者生存为主要目的。

（1）不可切除肝癌的转化治疗

转化治疗指不适合手术切除的肝癌，经过干预后获得根治性手术切除的机会，干预手段包括有功能的FLR转化、肿瘤学转化等。手术切除是转化成功后患者获得长期生存的重要手段^[193]。近期，TALENTOP研究通过前瞻随机对照临床研究证实，接受阿替利珠单抗克隆抗体（以下简称“单抗”）联合贝伐珠单抗治疗转化成功后的患者，接受手术切除并序贯维持治疗12个月，至治疗失败时间由持续系统治疗组的11.8个月延长至20.4个月（ $HR=0.60$ ， $P=0.015$ ），并显示出OS改善的趋势，整体安全性可控（证据等级1，推荐A）。

在肝癌转化治疗中，有功能的FLR转化是重要组成部分。FLR不足是肝癌外科学无法手术切除的重要原因。对于这类患者，转化治疗的目标就是由FLR不足转变为有功能的FLR足够^[194]。

门静脉栓塞术（portal vein embolization, PVE）通过栓塞肿瘤所在半肝的门静脉分支，促使FLR代偿性增生后再行肿瘤切除。合理选择患者的情况下，PVE的转化成功率可达60%~80%，并发症发生率约为10%~20%。然而，PVE术后FLR增生所需时间相对较长，通常需要4~6周，约20%以上患者在等待期间因肿瘤进展或FLR增生不足而最终失去手术机会^[195-196]（证据等级3，推荐B）。针对这部分患者，目前可采取联合TACE^[197]、肿瘤引流区域肝静脉栓塞^[198]、患侧肝动脉结扎^[199]等策略，以进一步促进FLR增生并控制肿瘤进展，或采用拯救

性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) 完成肿瘤切除^[200]。PVE 的禁忌证包括门静脉主干或一级分支癌栓、肿瘤广泛转移、严重门静脉高压及明显凝血功能障碍。对于预期有功能的 FLR 增生时间较长 (例如较严重肝硬化、年龄较大的患者), 肿瘤进展可能较快的患者需要谨慎使用。

ALPPS 作为近期肝脏外科的主要创新技术, ALPPS 通常可在约 1~2 周诱导产生 47%~192% 的 FLR 增生率, 远远高于 PVE。因两期手术间隔时间短, 故能最大程度减少肿瘤进展风险, 肿瘤切除率达 95%~100%^[201-202]。随着手术技术的进步和经验的积累, 与 ALPPS 相关的手术并发症发生率及死亡率已较 ALPPS 开展初期降低。近年来出现多种 ALPPS 改进术式, 主要集中于一期手术肝断面分隔操作[部分分隔和使用 RFA、微波消融 (microwave ablation, MWA)、止血带等方式分隔]以及采用腹腔镜微创入路行 ALPPS, 进一步提高了 ALPPS 手术的安全性。若 ALPPS 一期术后 2 周, 有功能的 FLR 仍不足以达到手术切除要求, 则可以行动脉栓塞 (transarterial embolization, TAE), 此术式被称为 TAE 挽救性 ALPPS (TAE-salvaged ALPPS), 其 1 周后几乎达到 100% 的二期手术切除率^[203]。有 RCT 研究已经证实, ALPPS 较 PVE 在快速诱导 FLR 增生的能力方面具有显著优势^[204] (证据等级 2, 推荐 A)。与转化治疗中的肿瘤学转化相比, 在手术切除成功率、间隔时间方面, 通过研究数据的对比, ALPPS 具有显著的优势, 但其最终的适用人群、远期疗效等还需更多后续的研究支持。当然, ALPPS 也可与肿瘤学转化序贯、联合应用, 进一步提高转化成功率^[205]。ALPPS 一般应限定于以下患者: 年龄 ≤70 岁、肝功能正常 (Child-Pugh A 级, ICG-R15 <20%)、FLR 不足 (正常肝脏者, FLR/SLV <30%; 伴有慢性肝病和肝损伤者, FLR/SLV <40%)、一般状态良好、手术耐受力良好、无严重肝硬化、无严重脂肪肝、无严重门静脉高压症者。

肿瘤学转化是肝癌转化治疗的另一重要途径。局部治疗手段包括 TACE^[206]、HAIC^[207]、放疗等局部治疗手段为初始不可切除肝癌创造手术切除机会, 并且能够转化为生存获益 (证据等级 3, 推荐 B)。TACE 或 HAIC 与系统抗肿瘤治疗的联合可进一步提高转化率^[208-211]。对于肿瘤负荷较大或合并门脉

癌栓 (尤其是主干癌栓), 暂时不能接受外科手术治疗的肝癌, 多项临床研究显示 HAIC 治疗具有较高的客观缓解率 (objective response rate, ORR), 部分患者经 HAIC 治疗后肿瘤体积缩小或门脉癌栓退缩, 提高了转化治疗的成功率 (证据等级 3, 推荐 B)。HAIC 联合 TACE^[212]、放疗^[213]、靶向药物和 (或) 免疫治疗可以进一步提高转化的成功率。

系统抗肿瘤治疗在肿瘤学转化中同样具有重要作用。抗血管生成药物联合免疫治疗、靶向药物已成为不可切除或中晚期肝癌的重要治疗方式, 是实现肝癌转化手术的重要手段^[214-215]。TALENTOP 研究显示阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗后转化成功患者, 相比持续系统治疗, 接受肝切除术序贯阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗维持治疗 12 个月, 可带来具有临床意义的 PFS 提升并呈现 OS 获益的趋势 (证据等级 1, 推荐 A)。单从系统抗肿瘤治疗方案选择的角度, 需要鉴别无法行根治切除的原因、重视病因学的处理、在 MDT 框架下严格随访肿瘤缓解的持续时间和缓解深度, 严密监测系统抗肿瘤治疗的毒性及对转化治疗手段的可能影响, 积极探索转化治疗前后肿瘤免疫微环境的变化, 积极开展高级别循证医学证据的大型临床研究, 力争使患者最大程度获益。

(2) 肝癌的新辅助治疗

新辅助治疗是指对于适合手术切除但具有术后中、高危复发转移风险的肝癌, 在术前先进行局部治疗和 (或) 系统抗肿瘤治疗, 以期消灭微小病灶、降低术后复发与转移、延长生存期。术前评估的中、高危复发转移因素包括: 血管侵犯、单发肿瘤直径 >5 cm、多发肿瘤、邻近脏器受累、术前 AFP 水平较高等。随着靶向药物、ICI 等新药的快速发展以及肝癌局部治疗技术的不断改进, 新辅助治疗在肝癌中的应用取得了初步进展^[130,216-217]。

近期 CARES-009 研究^[131]证实, 对于适合手术切除但具有术后中、高危复发风险的肝癌患者, 卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼在新辅助及术后辅助的序贯使用, 能显著提高患者的无事件生存期 (42.1 个月 vs. 19.4 个月, $HR=0.59$, $P=0.004$), 同时安全性可控 (证据等级 1, 推荐 A)。

新辅助治疗也存在风险, 应严格选择适宜人群, 同时根据新辅助治疗的目标选择适宜的治疗方案。

(3) 肝癌术后辅助治疗

肝癌切除术后5年肿瘤复发转移率高达50%~88%^[218~219]。术后4~8周实施的辅助治疗是降低肿瘤复发转移风险,改善患者生存的重要手段。相比于新辅助治疗,术后辅助治疗可以根据术后病理及分子分型更进一步精准选择治疗人群及个体化治疗方案,且不会因此而延期手术。术后辅助治疗的人群主要是适合中、晚期肝癌经新辅助/转化后手术以及术后病理明确为中、高危复发者。虽然不同研究定义的术后中、高危复发转移因素不同,但术后评估的中、高危复发转移因素一般包括:肿瘤破裂、肿瘤直径>5 cm、多发肿瘤、MVI、大血管侵犯、淋巴结转移、窄切缘、组织分化Edmondson-Steiner III~IV级等^[220~222]。新的分子水平标志物(如ctDNA、微小残留病灶^[223])可为患者术后复发转移风险分层提供新的依据。精准筛选辅助治疗的获益人群仍是目前亟待解决的难题。

对于具有术后中、高危复发转移风险的患者,目前尚无标准的辅助治疗方案。虽有争议^[224],但多项随机对照研究已证实术后辅助TACE治疗可以有效减少复发转移,延长生存^[225~227](证据等级1,推荐A)。有研究发现,肝癌大体病理形态分型具有指导术后辅助TACE治疗选择的价值,其中浸润型患者需优先考虑术后辅助TACE,可显著延长生存期^[228]。采用5-氟尿嘧啶(5-FU)/奥沙利铂/亚叶酸钙(mFOLFOX)方案的HAIC可以降低合并MVI的肝癌患者复发转移率^[229](证据等级2,推荐B)。对于手术切除、RFA或无水乙醇注射治疗(percutaneous ethanol injection, PEI)的肝癌患者,活化的杀伤细胞治疗亦可显著延长无复发生存时间(recurrence free survival, RFS)和OS^[230](证据等级2,推荐B);免疫调节剂(如胸腺法新^[231])也具有类似作用。另一项前瞻性多中心随机对照III期临床研究^[232]证明,中药槐耳颗粒可以延长术后的RFS(证据等级1,推荐A)。另外,对于HBV感染的肝癌患者,核苷类似物抗病毒治疗有助于降低根治性切除术后的复发转移,应长期服用^[233](证据等级1,推荐A)。对于病毒性肝炎相关肝癌患者,术后辅助使用聚乙二醇化干扰素,可以提高OS及RFS,并且不会带来严重的不良反应^[234](证据等级2,推荐B)。对于HCV感染的肝癌患者,直接抗病毒药物(DAA)治疗以获得持续的病毒学应答,目前没有确凿的数据表明DAA治疗与肝癌术后肿瘤

复发转移风险增加或降低、复发时间或术后生存时间的差异相关^[235]。此外,对于伴有门静脉癌栓患者术后经门静脉置管化疗联合TACE,也可以延长患者生存期^[165](证据等级3,推荐B)。近年来,系统抗肿瘤治疗在肝癌辅助治疗中的研究也在不断深入^[236],多项在晚期肝癌中有效的治疗方案正在积极探索在辅助治疗中的价值。IMbrave050最新数据表明,与主动监测相比,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案的PFS优势未随时间持续($HR=0.90$, 95% $CI=0.72\sim1.12$),且OS时间无改善趋势^[237]。

目前,辅助治疗的应用仍存在诸多争议,包括适用人群的界定(适应证)、最佳治疗方案的选择以及治疗持续时间的确定等。

要点论述:

- 肝切除术是肝癌患者获得长期生存的重要手段
- 在术前应对患者的全身情况、肝脏储备功能及肝脏肿瘤情况(分期及位置)进行全面评估
- 肝脏储备功能良好的CNLC Ia~IIa期肝癌的首选治疗是手术切除。CNLC IIb、IIIa期肝癌,经MDT评估,部分患者仍有机会从手术切除中获益
- 腹腔镜技术具有创伤小和术后恢复快等优点,优先选择肿瘤直径≤5 cm、病灶位于外周肝段(Couinaud II~VI段)的肝癌实施
- 肝癌术后1~2个月患者需复诊1次,之后每隔3个月密切监测影像学及AFP、PIVKA-II和7个microRNA组合等肿瘤学标志物的改变,2年之后可适当延长至3~6个月,持续时间建议终身随访
- 转化治疗指不适合手术切除的肝癌,经过干预后获得根治性手术切除的机会,干预手段包括有功能的FLR转化、肿瘤学转化等
- 新辅助治疗是指对于适合手术切除但具有术后中、高危复发转移风险的肝癌,在术前先进行局部治疗或系统抗肿瘤治疗,以期消灭微小病灶,降低术后复发率、延长生存期;但新辅助治疗也存在风险,应严格选择适宜人群,同时根据新辅助治疗的目标选择适宜的治疗方案
- 对于中、晚期肝癌经新辅助/转化后手术以及术后病理明确为中、高危复发的肝癌,目前尚无标准的辅助治疗方案,术后可以尝试采取抗病毒、TACE、HAIC等辅助治疗以降低术后复发转移率,延长生存

4.1.3 肝脏移植

(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、不适合手术切除及消融治疗

的早期肝癌(证据等级2,推荐A)。合适的肝癌肝移植适应证是提高肝癌肝移植疗效、确保宝贵的供肝资源得到公平合理应用、平衡有(或)无肿瘤患者预后差异的关键^[238](证据等级3,推荐B)。

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(University of California at San Francisco, UCSF)标准、美国器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)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,包括上海复旦标准^[239]、杭州标准^[240]、华西标准^[241]和三亚共识^[242]等。上述国内标准在未明显降低术后OS率的前提下,均不同程度地扩大了肝癌肝移植的适用范围,使更多的肝癌患者因肝移植手术而受益,但是需要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,现阶段本指南推荐采用UCSF标准,即单个肿瘤直径 ≤ 6.5 cm;肿瘤数目 ≤ 3 个,其中最大肿瘤直径 ≤ 4.5 cm,且肿瘤直径总和 ≤ 8.0 cm;无大血管侵犯。结合AFP、AFP-L3和PIVKA-II等肝癌生物标志物,有助于进一步指导肝癌肝移植受者的危险分层及筛选^[243-245]。中国人体器官分配与共享基本原则和核心政策对肝癌肝移植有特别说明,规定肝癌受体可以申请早期肝癌特例评分,申请成功者可以获得MELD评分22分(≥ 12 岁肝脏移植等待者),每3个月进行肝癌特例评分续期。

符合肝癌肝移植适应证的肝癌患者在等待供肝期间可以接受桥接治疗控制肿瘤进展,以防止患者失去肝移植机会,是否降低肝移植术后复发转移概率目前证据有限^[246-247](证据等级2,推荐C)。桥接治疗的方式目前主要是局部治疗,包括TACE、选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)、消融治疗、立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SBRT)等。

部分肿瘤负荷超出肝移植适应证标准的肝癌患者可以通过降期治疗将肿瘤负荷缩小而符合适应证范围。降期治疗成功后的肝癌患者,肝移植术后疗效预后优于非肝移植患者^[248-249](证据等级2,推荐B)。最近的多中心前瞻性研究进一步证实肝癌肝移植术前肿瘤降期的可行性以及降期后对生存的益处^[250-251]。降期治疗这个过程也可以作为一种选择工具来识别具有有利的肿瘤生物学特性的肝移植受者。降期治疗引起肝功能失代偿的风

险必须重视。

ICI在肝癌肝移植受者术前降期和(或)桥接治疗中的应用,是否会增加术后排斥和移植物丢失的风险,有待进一步观察^[252]。

鉴于目前肝源日益短缺,采用扩大标准供体范围(通常可包括年龄较大、肝脏脂肪变性以及/或携带可传播感染的供体)、活体供肝肝移植(包括废弃供肝肝移植^[253])、劈离式肝移植以及机器灌注技术,可能会扩大供肝来源。

(2) 肝癌肝移植术后复发转移的预防和治疗

肿瘤复发转移是肝癌肝移植术后面临的主要问题^[254]。其危险因素包括肿瘤分期、肿瘤血管侵犯、术前血清AFP水平以及免疫抑制剂用药方案等。RETREAT(Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant)评分^[255]及其改进模型^[256]有助于肝移植后复发风险预测。术后早期撤除或无激素方案^[257]、减少肝移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的用量可以降低肿瘤复发转移率^[258](证据等级3,推荐C)。对于术前AFP升高或根据诸如RETREAT等风险评分处于肝移植术后高复发风险的患者,基于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的免疫抑制治疗可能有益^[259](证据等级2,推荐C)。

肝癌肝移植术后最常见的复发转移部位是肺(约40%)及肝脏(33%)。肝癌肝移植术后一旦肿瘤复发转移(75%的病例发生在肝移植术后2年内),病情进展迅速,复发转移后患者的中位生存时间(mOS)大约为1年^[260-261]。在MDT的基础上,采取包括变更免疫抑制方案、再次手术切除、TACE、消融治疗、放射治疗、系统抗肿瘤治疗等综合治疗手段,可能延长患者生存时间^[262-263](证据等级3,推荐B)。移植术后的密切监测、接受潜在的根治性治疗与改善复发转移后生存有关^[264]。ICI用于肝癌肝移植的辅助治疗或术后复发的治疗仍需慎重^[265-266](证据等级3,推荐C),必须在抑制同种异体移植物排斥反应和重新激活肿瘤免疫反应之间取得平衡。

要点论述:

- 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、不适合手术切除及消融治疗的早期肝癌
- 推荐UCSF标准作为中国肝癌肝移植适应证标准
- 局部治疗在肝癌肝移植的降期治疗或桥接治疗中具有重要作用

- 肝癌肝移植术后一旦肿瘤复发转移,病情进展迅速,在MDT基础上的综合治疗,可以延长患者生存时间

4.2 消融治疗

目前消融治疗已经被认为是手术切除之外治疗小肝癌的根治性治疗方式,消融治疗具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切的特点,在一些早期肝癌患者中可以获得与手术切除相类似的疗效。

肝癌消融治疗是借助医学影像技术的引导,对肿瘤病灶靶向定位,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RFA、MWA、冷冻消融(cryoablation, CRA)、高强度超声聚焦消融(high intensity focused ultrasound ablation, HIFU)、激光消融(laser ablation, LA)、不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)、PEI等。消融治疗常用的引导方式包括超声、CT和MRI,其中最常用的是超声引导,具有方便、实时、高效的特点。CT、MRI可以用于观察和引导常规超声无法探及的病灶以及消融方案规划。

消融的路径有经皮、腹腔镜或开腹三种方式。大多数的小肝癌可以经皮穿刺消融,具有经济、方便、微创等优点。影像学引导困难的肝癌或经皮消融高危部位的肝癌(如贴近心脏、膈肌、胃肠道、胆囊等),可以考虑采用经腹腔镜消融、开腹消融或水隔离技术辅助经皮消融的方法,并可使用多模影像融合导航技术引导穿刺。

消融治疗主要适用于CNLC Ia期及部分Ib期肝癌(即单个肿瘤、直径 ≤ 5 cm;或2~3个肿瘤、最大直径 ≤ 3 cm);无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移,肝功能Child-Pugh A/B级者,可以获得根治性的治疗效果^[267-271](证据等级1,推荐A)。对于不适合单纯手术切除的直径3~7 cm的单发肿瘤或多发肿瘤,可以采用消融联合手术切除或TACE治疗^[272-276](证据等级2,推荐B)。

4.2.1 目前常用消融治疗手段

(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患者。对于早期肝癌,RFA的OS类似或略低于手术切除,但并发症发生率低、住院时间较

短^[267,269-271,277](证据等级1,推荐A)。对于单个直径 ≤ 2 cm肝癌,有证据显示RFA的疗效与手术切除类似,特别是位于中央型的肝癌^[278-279](证据等级2,推荐A)。RFA治疗的技术要求是肿瘤整体灭活和具有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范围的准确评估和卫星灶的识别。因此,强调精准消融,治疗前运用多模态影像学检查和治疗前后影像学配准评估。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,尤其在体内如有金属物或起搏器植入时评估病灶,或超声引导消融过程中为制定消融方案、完全灭活肿瘤提供可靠的参考依据。

(2) MWA

近年来MWA应用比较广泛,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^[280-284](证据等级1,推荐A)。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”,尤其对于邻近血管的肿瘤、富血供肿瘤和较大肿瘤具有更彻底的消融毁损效果。利用温度监控系统有助于调控功率、时间等参数,确定有效热场范围,保护热场周边组织避免热损伤,提高MWA消融安全性。至于MWA和RFA这两种消融方式的选择,可以根据肿瘤的大小、位置,选择更适宜的消融方式。

(3) CRA

CRA治疗途径与RFA和MWA相同,可经皮、经腹腔镜或开腹直视下完成,但需注意患者凝血功能。CRA治疗 ≤ 2 cm肝癌效果与MWA、RFA治疗手段相似^[285](证据等级2,推荐B)。

(4) IRE

为非热消融,具有不产生热损伤、不受热沉效应影响等优势。对邻近重要组织如胆管、肠管等损伤小,特别适用于治疗邻近血管、胆管、膈肌、胃肠道或肝门等危险部位的肿瘤^[286-287](证据等级2,推荐B)。但IRE对于麻醉要求较高,常需静脉麻醉结合肌松剂;且IRE的多针平行操作技术要求较高。

(5) PEI

PEI对直径 ≤ 2 cm的肝癌消融效果确切,远期疗效与RFA类似,但 > 2 cm肿瘤局部复发率高于RFA^[288](证据等级2,推荐B)。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,因而目前多用于热消融技术的辅助治疗。

4.2.2 基本技术要求

操作医师必须经过严格培训和积累足够的实践经验,掌握各种消融技术手段的优缺点与治疗选择适应证、禁忌证。治疗前应该全面充分地评估患者的全身状况、肝功能状态、凝血功能及肿瘤的大小、位置、数目以及与邻近器官的关系,制定合理的穿刺路径、消融计划及术后维护,在确保安全的前提下,达到有效的消融安全范围。

根据肿瘤的大小、位置,强调选择适合的影像引导设备(超声或MRI/CT等)和消融方法(RFA、MWA、CRA或PEI等),单一影像显示欠清的可采用多模态融合影像引导。

邻近肝门部或靠近一、二级胆管的肝癌需要谨慎应用消融治疗,避免发生损伤胆管等并发症。采用PEI的方法较为安全,或消融联合PEI。如果采用热消融方法,肿瘤与一、二级肝管之间要有足够的安全距离(至少超过5 mm),或者采用水隔离等辅助技术保护肝管,并采用安全的消融参数(低功率、短时间、间断辐射)。对于有条件的消融设备推荐使用温度监测方法。

消融范围应力求覆盖包括至少5 mm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。

4.2.3 对于直径3~5 cm的肝癌治疗选择

多项前瞻性随机对照临床试验和系统回顾性分析显示,直径3~5 cm的肿瘤宜首选手术切除^[270,289](证据等级1,推荐A)。在临床实践中,应该根据患者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,如果患者能够耐受肝切除术,尤其是肝癌位置表浅、位于肝脏边缘或不适合消融的高危部位肝癌,均应首选手术切除。对于直径3~5 cm的单发肝癌,我国最新多中心回顾性研究数据显示,MWA可取得和腹腔镜肝切除术相近的OS且更微创,而无病生存期(disease-free survival, DFS)稍逊于切除^[268],尤其是对于65岁以上老年患者,MWA和腹腔镜肝切除术的DFS无显著差异,但OS更高。对于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,可以选择消融治疗或者手术切除联合消融治疗。

4.2.4 肝癌消融治疗后的评估和随访

局部疗效评估通常建议在消融后约1个月进行,通过复查动态增强MRI/CT扫描或超声造影评价消融效果,同时结合血清学肿瘤标志物的动态变化进行综合判断^[290]。影像学评估中,若消融病灶在动脉期未见强化且未增强范围大于原病灶,提示肿瘤可能已完全坏死,可判定为完全消融;若消融病灶内或边缘在动脉期出现局部结节样强化,则提示存在肿瘤残留,属于不完全消融。对于治疗后存在肿瘤残留的患者,可考虑再次行消融治疗;若经2次消融后仍有肿瘤残留,则建议联合其他治疗方式。达到完全消融后,应进行规律随访,通常每3个月复查血清学肿瘤标志物、超声检查及动态增强MRI/CT扫描,以便及时发现局部进展病灶或肝内新发病灶,充分发挥消融治疗微创、安全、可重复施行的优势,从而有效控制肿瘤进展。

4.2.5 人工智能在消融中的应用

人工智能及虚拟导航技术在超声引导下危险部位肝癌消融中可有助于优化消融过程及疗效,提高一次消融完全率,减少严重并发症的发生,具有较高临床应用价值。基于人工智能的个性化治疗方案将有助于选择最佳的消融治疗策略,同时降低复发率。利用深度学习和图像识别技术,可进一步提高术前影像学检查的诊断精确性,帮助医师更精准地评估肿瘤位置、大小及边界^[49,51,291-296]。

要点论述:

- 消融治疗适用于CNLC Ia期及部分Ib期肝癌(即单个肿瘤、直径 ≤ 5 cm;或2~3个肿瘤、最大直径 ≤ 3 cm),可以获得根治性的治疗效果。对于不适合单纯手术切除的直径3~7 cm的单发肿瘤或多发肿瘤,可以消融治疗联合TACE或手术切除
- 对于直径 ≤ 3 cm的肝癌,消融治疗的OS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 ≤ 2 cm肝癌,消融治疗的疗效类似于手术切除,特别是中央型肝癌
- RFA与MWA在早期肝癌并发症发生率以及远期生存方面,两者无显著差异,但较大肿瘤和富血供肿瘤,MWA局部完全消融疗效更佳,可以根据肿瘤的大小、位置来选择

- CRA治疗可借助超声、CT等引导,对于 ≤ 2 cm肝癌消融效果与微波、射频相似
- PEI对直径 ≤ 2 cm的肝癌远期疗效与RFA类似。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
- 消融治疗后定期复查动态增强MRI/CT扫描、超声造影和血清学肿瘤标志物,以评价消融效果

4.3 经动脉介入治疗

经动脉介入治疗可根据动脉插管化疗及栓塞方式的不同进行分类,主要包括TACE、动脉灌注化疗、SIRT以及TAE等治疗形式。TACE是指将含化疗药物的碘化油乳剂或载药微球注入肿瘤供血动脉,并辅以颗粒型栓塞剂(如明胶海绵颗粒、空白微球或聚乙烯醇颗粒等)对肿瘤供血动脉分支进行栓塞,从而达到局部抗肿瘤作用。动脉灌注化疗是指经肿瘤供血动脉持续或间断灌注化疗药物的治疗方式,其中包括HAIC。常用化疗药物为蒽环类、铂类及5-FU类等,具体药物组合与剂量需根据患者肿瘤负荷、体表面积、肝肾功能状态、血细胞水平、体能状态、既往用药史及合并疾病等因素综合评估,并结合化疗药物的药代动力学特征合理设计灌注药物的浓度与时间^[297]。SIRT亦称经动脉放射性栓塞(transarterial radioembolization, TARE),是指经肿瘤供血动脉注射携带放射性核素的微球或其他放射性物质,以实现局部放射治疗的方式。TAE则是单纯采用颗粒型栓塞剂对肿瘤供血动脉分支进行栓塞而不联合化疗药物。在上述多种经动脉介入治疗方式中,TACE是目前肝癌临床应用最为广泛的方法^[298-303]。

4.3.1 TACE

(1) TACE的基本原则

① 要求在DSA机下进行;② 必须严格掌握适应证和禁忌证;③ 必须强调超选择插管至肿瘤的供血动脉分支再进行治疗;④ 必须强调保护患者的肝功能;⑤ 必须强调治疗的规范化和个体化;⑥ 经过3~4次TACE治疗后,治疗的靶病灶仍处于疾病进展,应考虑更换TACE方案或联合其他治疗方法,如消融治疗、系统抗肿瘤治疗、放射治疗或外科手术等。

(2) TACE的适应证

① CNLC IIb、IIIa期肝癌为首选治疗推荐;② 预计通过TACE治疗能控制肝内肿瘤生长而获益的

CNLC IIb期肝癌;③ 可手术或消融治疗,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、消融或肝移植治疗的CNLC Ia~IIa期肝癌的替代治疗;④ 巨块型肝癌不能手术切除,肿瘤占全肝脏体积的比例 $<70\%$;⑤ 门静脉主干未完全阻塞或虽完全阻塞但存在丰富代偿性侧支血管或通过放置门静脉支架后复通门静脉血流的肝癌;⑥ 肿瘤破裂出血或肝动脉-门静脉分流造成门静脉高压症的肝癌;⑦ 存在外科术后复发的中、高危因素[肿瘤直径 >5 cm、多发、合并血管或胆管癌栓、姑息性手术、术后AFP和(或)PIVKA-II等肿瘤标志物未降至正常范围等]的肝癌术后辅助治疗;⑧ 初始不可切除,但计划经转化或降期后为手术切除、肝移植、消融创造机会的肝癌;⑨ 预计肝移植等待期超过6个月,可采用TACE桥接治疗的肝癌。

(3) TACE的禁忌证

① 肝功能严重障碍(Child-Pugh C级),包括严重黄疸、肝性脑病、难治性腹水或肝肾综合征等;② 无法纠正的凝血功能障碍;③ 门静脉主干完全闭塞,门静脉侧支代偿不足且不能通过门静脉成形术有效复通门静脉向肝血流;④ 肿瘤弥漫或远处广泛转移,估计生存期 <3 个月;⑤ ECOG PS评分 >2 分、恶液质或多器官功能衰竭;⑥ 肾功能障碍:血肌酐 $>176.8 \mu\text{mol/L}$ 或者血肌酐清除率 $<30 \text{ mL/min}$,且不可纠正;⑦ 严重碘对比剂过敏。

(4) TACE操作程序要点和分类^[304-305]

① 动脉造影:全面、规范的动脉造影是TACE成功的基础。通常采用Seldinger方法,经皮穿刺股动脉(或桡动脉)等途径插管,将导管置于腹腔动脉或肝总动脉行DSA检查。造影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期,明确肿瘤部位、大小、数目及供血动脉情况。若发现肝脏区域血管稀少/缺乏或肿瘤染色不完全,应做肠系膜上动脉、胃左动脉、膈下动脉、肾动脉、胸廓内动脉、肋间动脉、腰动脉等动脉造影,以发现异位起源的肝动脉及肝外动脉侧支血管^[76]。推荐使用DSA联合CBCT/Angio-CT等功能以提高肿瘤病灶显示率和供血动脉分支判断的准确性^[77](证据等级2,推荐A)。对于严重肝硬化、门静脉主干及一级分支癌栓者,推荐经肠系膜上动脉或脾动脉行间接门静脉造影,了解门静脉血流情况。② 根据栓塞剂

的不同, TACE分为常规TACE (conventional-TACE, cTACE) 和药物洗脱微球TACE (drug-eluting beads-TACE, DEB-TACE)。cTACE是指采用以碘化油化疗药物乳剂为主, 辅以明胶海绵颗粒、空白微球或聚乙烯醇颗粒等的栓塞治疗。碘化油与化疗药物需充分混合成乳剂, 推荐单次用量一般不超过20 mL。在碘化油化疗药物乳剂栓塞的基础上追加使用颗粒型栓塞剂, 提高肿瘤坏死率和栓塞疗效。对局限于肝段/亚段的病灶超选择性栓塞时, 以肿瘤区碘化油沉积浓密、瘤周出现门静脉小分支显影为栓塞终点; 在进行肝叶水平栓塞时, 在栓塞肿瘤细小供血动脉的同时保留肝段/叶动脉通畅。DEB-TACE是指采用加载化疗药物的药物洗脱微球为主的栓塞治疗, 又称载药微球TACE。载药微球通常加载蒽环类化疗药物, 在栓塞肝癌供血动脉使肿瘤缺血坏死的同时作为化疗药物的载体, 使化疗药物持续稳定释放, 达到肿瘤局部较高血药浓度。根据肿瘤大小、血供情况和治疗目的选择不同粒径的微球, 一般推荐使用小粒径微球 (<100 μm 、100~300 μm), 血供特别丰富者可追加300~500 μm 粒径微球。载药微球推注速度推荐1.0 mL/min, 需注意微球栓塞后再分布, 尽可能充分栓塞远端肿瘤滋养动脉, 同时注意保留肿瘤近端供血分支, 减少微球反流对正常肝组织损害^[306-308]。③精细TACE治疗: 为减少肿瘤的异质性导致TACE疗效的差异, 提倡精细TACE治疗。精细TACE包括的关键步骤: 标准化血管造影; 超选择性插管至肿瘤供血动脉分支; 选择合适栓塞剂; 合理确定栓塞终点; TACE后即刻评估疗效; 规范的动脉造影; 微导管超选择插管至肿瘤的供血动脉分支进行栓塞^[309]; 术中采用CBCT技术为辅助的靶血管精确插管及监测栓塞后疗效^[310]; 栓塞材料的合理联合应用, 包括碘化油、明胶海绵颗粒、空白微球、药物洗脱微球等^[311]; 根据患者肿瘤状况、体能状态、肝功能状态和治疗目的采用不同的栓塞终点。治疗前确定个体化的TACE治疗目标至关重要。对于局限于肝段或直径<5 cm的肝癌, 应使肿瘤完全去血管化和(或)周边门静脉小分支显影, 达到肝动脉和门静脉双重栓塞效果^[312-313]; 对于巨块型肝癌需结合患者的肝功能、体能状态、门静脉通畅等情况, 尽量使肿瘤去血管化; 对于肿瘤累及全肝且肿瘤负荷较高的患者, 可采用分次TACE治疗, 先处理负荷较高肝叶的肿瘤, 待2~4周患者肝

功能恢复后再处理剩余肿瘤, 以减少患者肝功能损伤, 提高TACE治疗的安全性。

精细TACE分为优质精细TACE和常规精细TACE两类^[314]。优质精细TACE的治疗目标: 期望一次治疗肝内所有病灶, 达到影像学完全缓解(complete response, CR)或接近CR, 同时尽量减少对正常肝组织的损害。关键步骤: ①适用于肝内肿瘤负荷中等的肝癌(CNLC Ib、IIb期)以及无法或不愿接受根治性治疗的早期肝癌(CNLC Ia期)。②根据术前影像学检查进行标准化血管造影, 评估肝癌的肝内和肝外侧支供血动脉。建议使用CBCT/Angio-CT等辅助术中肿瘤诊断定位及其供血动脉的确认和导航, 并辅助判断栓塞终点和肿瘤活性。③使用微导管进行超选择性插管所有肿瘤供血动脉的化疗栓塞操作。④术后即刻评估效果, 实现所有病灶去活性。

常规精细TACE的治疗目标: 通过一次或多次TACE治疗使肝内经治病灶达到部分缓解(partial response, PR)或疾病稳定(stable disease, SD)。根据患者肝功能、机体状态和门静脉通畅情况, 决定是否达到肿瘤完全去血管化。对于广泛肝内病灶, 进行分次TACE, 随访过程中发现残余活性病灶时可进行重复TACE。关键步骤: ①适用于肝内肿瘤负荷较高的中期肝癌(CNLC IIb期)或伴血管侵犯的晚期肝癌(CNLC III期)。②使用微导管进行超选择性插管和栓塞。③术后即刻评估效果, 尽量实现大部分病灶去活性, 推荐使用CBCT/Angio-CT等辅助血管路径导航、栓塞终点判断和肿瘤活性诊断。

(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, 还有一过性肝功能异常、肾功能损害以及骨髓抑制等其他不良反应。一般可持续5~7 d, 经对症治疗后大多数患者能完全恢复。

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(包括肺和脑栓塞、消化道穿孔、脊髓损伤、膈肌损伤等)。

(6) TACE的疗效评价

最常采用mRECIST单独或联合RECIST 1.1标准

评价TACE疗效^[102,315],分为短期疗效评价和长期疗效评价。短期疗效评价指标为ORR、PFS等,长期疗效评价指标为OS。基于mRECIST标准评估的ORR与OS有一定相关性,早期获得肿瘤客观缓解,特别是CR患者,预后较好^[316-318](证据等级2,推荐B)。

(7) 影响TACE疗效的主要因素

肿瘤分期、肿瘤负荷、肿瘤包膜完整性、肿瘤血供情况、肿瘤的病理分型、血清AFP水平、肝硬化程度、肝功能状态、伴慢性HBV感染者的血清HBeAg状态及HBV-DNA水平、ECOG PS评分以及是否联合其他治疗。

(8) 随访及TACE间隔期间治疗

一般建议第1次TACE治疗后4~6周时复查动态增强CT和(或)动态增强MRI扫描、肿瘤相关标志物、肝功能和血常规检查等;再次TACE治疗及后续是否需要TACE治疗及频次应结合随访结果并遵循按需原则^[319-320],主要包括患者治疗反应、肝功能和体能状况变化、影像学疗效评估及肿瘤标志物变化等,以决定是否需要再次TACE治疗。随访问隔1~3个月或更长时间,依据动态增强CT和(或)动态增强MRI扫描评价肝脏肿瘤的存活情况,以决定是否需要再次TACE治疗。对于大肝癌/巨块型肝癌常要3~4次或以上的TACE治疗,目前主张TACE联合其他治疗方法,目的是控制肿瘤、提高患者生活质量和延长生存。

(9) TACE联合其他治疗

需重视TACE联合其他局部治疗和(或)系统抗肿瘤治疗,以进一步提高TACE疗效^[298]。①在TACE基础上采用门静脉内支架置入术联合碘-125(¹²⁵I)粒子条或¹²⁵I粒子门静脉支架置入术,有助于恢复门静脉向肝血流、降低门静脉压力、处理门静脉主干癌栓^[321-323](证据等级2,推荐B)。直接穿刺植入¹²⁵I粒子(或粒子条)可治疗门静脉一级分支癌栓^[324-326](证据等级2,推荐B)。②TACE联合消融治疗:为了提高TACE疗效,主张在TACE治疗基础上酌情联合消融治疗^[327-328]。对不能手术切除的CNLC Ib、IIa期直径3~7 cm的单发或多发肿瘤,效果优于单纯消融治疗^[273-274,329](证据等级2,推荐B)。目前临床有两种TACE联合热消融治疗方式:序贯治疗,TACE治疗后1~4周内加用消融治疗;同步治疗,TACE治疗同时行消融治疗^[327,330]。③TACE联合外放射治疗:TACE联合外

放射治疗可提高肿瘤局部缓解率。推荐用于局限性大肝癌、伴有门静脉或下腔静脉癌栓或肝外转移的CNLC III期肝癌^[331-332](证据等级2,推荐B)。

④TACE联合外科治疗:TACE可在外科治疗前作为桥接、降期或转化治疗手段,通过降低肿瘤负荷,将部分超出肝移植标准的患者转化至符合肝移植条件,从而提高肝移植率并降低术后复发和转移风险。转化成功后的肝移植患者,其OS与标准内患者相近^[248,251,333-334](证据等级2,推荐B)。此外,TACE亦可为初始不可切除肝癌创造潜在的手术切除机会,并带来长期生存获益^[206]。TACE联合HAIC、放疗等局部治疗手段,以及靶向治疗或免疫治疗,可进一步提高转化成功率^[212,335-336](证据等级3,推荐B)。对于存在术后复发中、高危因素的患者,如术前肿瘤破裂、肿瘤直径>5.0 cm、多病灶、MVI或脉管癌栓、切缘阳性、组织分化差,或术后肿瘤标志物未降至正常水平者,推荐实施术后辅助性TACE治疗,以便及时发现并处理残留或复发灶^[225-227, 337-338](证据等级1,推荐A)。SOURCE研究证实术后TACE联合索拉非尼较单纯索拉非尼可显著降低合并门脉癌栓的肝癌切除患者的复发风险43%,降低死亡风险43%^[227]。⑤TACE联合HAIC治疗:对于伴有门静脉主干癌栓的大肝癌(肿瘤直径≥7.0 cm)、存在明显或广泛动-静脉瘘且不能良好栓塞、巨大肿瘤以及多次TACE治疗产生抵抗的肝癌,采用TACE联合HAIC治疗能进一步提高疗效^[339](证据等级3,推荐B)。⑥TACE联合系统抗肿瘤治疗:对于中或高肿瘤负荷、TACE治疗后肿瘤继续进展的肝癌,应尽早联合分子靶向药物治疗^[340-341]。对于晚期肝癌,TACE联合分子靶向药物治疗疗效优于单一分子靶向药物^[209,342](证据等级2,推荐B)。采用TACE联合靶向和免疫治疗能延长中晚期肝癌患者生存期,疗效优于单一TACE或靶向+免疫治疗^[343-345]。TALENTACE研究结果显示,对于不可切除肝癌,TACE联合阿替利珠单抗+贝伐珠单抗患者的中位TACE-PFS和根据RECIST 1.1标准评估的中位PFS均显著优于单独TACE治疗的患者(分别降低疾病进展风险29%和36%)^[346](证据等级1,推荐A)。LEAP-012研究结果显示,对于不可切除的非转移性肝癌,TACE联合仑伐替尼和帕博利珠单抗治疗患者的PFS显著优于接受TACE加安慰剂治疗的患者(降低疾病进展风险34%)^[347](证据等级1,推

荐A)。对于中国人群,联合治疗组患者也有明显的临床获益,与TACE加安慰剂治疗相比疾病进展风险降低47%,死亡风险降低42%。该联合治疗方案在我国已被批准用于不可切除的非转移性肝癌的一线治疗。但最新的随访数据表明,联合治疗方案与单独使用TACE相比,OS未达到统计学差异。EMERALD-1研究结果显示,TACE联合度伐利尤单抗和贝伐珠单抗治疗患者的中位PFS显著优于接受TACE加安慰剂治疗的患者(降低疾病进展风险23%)^[348](证据等级1,推荐A)。CARES-005(CHANCE005)II期研究结果显示,TACE联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼治疗患者的中位PFS和ORR均显著优于单纯TACE治疗的患者(证据等级3,推荐B)。^⑦TACE联合抗病毒治疗:对有HBV、HCV背景肝癌患者进行TACE治疗时应积极抗病毒治疗^[349-350](证据等级1,推荐A)。

要点论述:

- TACE是肝癌最常用的经血管内介入治疗方法,主要适用于CNLC IIb~IIIa期和部分CNLC IIIb期肝癌
- TACE必须遵循规范化和个体化的方案,提倡精细TACE治疗,以减少肿瘤异质性导致的TACE疗效差异
- 对肝癌伴门静脉主干或一级分支癌栓可以在TACE基础上联合使用门静脉内支架联合¹²⁵I粒子条或¹²⁵I粒子门静脉支架治疗或直接穿刺植入¹²⁵I粒子治疗
- 提倡TACE联合消融治疗、放射治疗、外科手术、HAIC、分子靶向药物、免疫治疗和抗病毒治疗等综合治疗,以进一步提高TACE疗效

4.3.2 HAIC

HAIC主要通过肿瘤供血动脉持续灌注化疗药物来治疗肝癌,其原理是通过肝脏首过效应显著提高肿瘤局部药物浓度,同时降低全身副作用,是经动脉介入治疗肝癌的常用方法之一。传统的HAIC治疗多用于日本、韩国等地区,采取的是低剂量顺铂为基础的方案^[351]。近年来,我国学者采用以奥沙利铂、5-FU和亚叶酸钙组成中国特色FOLFOX-HAIC方案显著提高了高肿瘤负荷肝癌的临床疗效^[352],尤其通过提升ORR、诱导深度肿瘤退缩及促进癌栓消退,为转化性手术或消融治疗创造机会^[208,353-354]。HAIC的基本原则与TACE的基本原则一致(参见“TACE的基本原则”)。由于5-FU的时间依赖性特征,FOLFOX-HAIC通常需要

持续灌注23~46 h^[352]。

(1) FOLFOX-HAIC的适应证

FOLFOX-HAIC适合于不能手术切除的大肝癌,符合下述所有条件者,考虑为HAIC的适应证:①肝内高肿瘤负荷,如肿瘤直径>7 cm,或影像学提示主要脉管侵犯或癌栓形成(包括部分门静脉主干完全阻塞,以及伴肝动脉-肝静脉瘘或门静脉高压的肝癌患者,仍可能从HAIC中获益)。②肝功能处于代偿期,肝功能Child-Pugh评分≤8分。③前期未使用过含奥沙利铂的系统性治疗方案。

(2) FOLFOX-HAIC的禁忌证

①肝内肿瘤血供贫乏,或因血管变异、闭塞等原因导致微导管无法进入;②肝功能明显异常[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)>300 U/L,总胆红素>50 μmol/L,白蛋白<28 g/L,中-大量腹水(非绝对禁忌,可经药物处理好转后进行)];③外周血白细胞和血小板显著减少,中性粒细胞<1.5×10⁹/L,血小板<50×10⁹/L(非绝对禁忌,如脾功能亢进者排除化疗性骨髓抑制,可用药物处理或脾栓塞改善后进行);④无法纠正的凝血功能障碍、严重感染或合并活动性肝炎且不能有效控制者;⑤ECOG PS评分>2分、恶液质或多器官功能衰竭者;⑥严重碘对比剂过敏者。

(3) HAIC操作要点

与TACE类似,HAIC同样强调靶向肿瘤、保护正常组织,同样要求精细操作及超选择插管,具体如下:①规范动脉造影,全面评价肝癌血供情况:操作与TACE一致(参见“TACE操作程序要点和分类”),明确肿瘤血供最丰富的供血动脉及其余分支动脉;②非靶区动脉的处理:必要时需弹簧圈栓塞胃十二指肠动脉、胃右动脉,肝左-胃交通支等非靶区血管等,避免化疗药灌注到正常组织;③肿瘤有多供血来源的处理:必要时可栓塞较小的肿瘤供血动脉,微导管超选择插管至肿瘤的血供最丰富的动脉置管进行药物灌注。

(4) FOLFOX-HAIC术后特异性不良反应

HAIC治疗常见的不良反应包括胃肠道反应、肝功能异常、骨髓抑制等,与TACE术后类似。此外HAIC治疗后可能出现化疗药物刺激血管引起的腹痛、一过性白蛋白下降等较为特异性的不良反应,经积极对症治疗后大多数患者能完全恢复。

①奥沙利铂相关腹痛:约30%~40%患者在奥沙利

铂灌注期间出现急性上腹部疼痛，多见于肿瘤血供不丰富或血管细小，奥沙利铂刺激血管导致的痉挛性疼痛。疼痛特点为突发性、绞痛性质，多始于奥沙利铂灌注期间，通常可随停止输注奥沙利铂而缓解，约10%~15%患者疼痛剧烈需药物干预。可予山莨菪碱、曲马多等止痛药物，疼痛剧烈者可采取肝动脉注入利多卡因溶液，腹痛能迅速得到缓解。②低白蛋白血症：接受FOLFOX-HAIC治疗的患者术后通常会较TACE术后更为明显的低白蛋白血症，治疗期间应注意提醒患者加强营养，一般情况下5~7 d后可自行恢复，部分患者血清白蛋白下降明显（ $<30\text{ g/L}$ ）或白蛋白轻度下降（ $30\sim35\text{ g/L}$ ）伴有腹胀水肿者可积极补充人血白蛋白。③5-FU相关脑病：多表现为治疗后嗜睡，其机制为5-FU代谢产物氟柠檬酸穿透血脑屏障，抑制三羧酸循环，多见于二氢嘧啶脱氢酶（dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD）缺乏的患者。其处理重在早期识别，FOLFOX-HAIC治疗期间应注意观察患者情绪及神志变化，必要时急查血氨、电解质和DPD等，一旦发现血氨升高立即停止5-FU灌注；静脉注射门冬氨酸鸟氨酸、支链氨基酸、通便、乳果糖或白醋溶液灌肠等抗肝性脑病治疗；同时增加静脉补液（ $2\,000\sim3\,000\text{ mL}$ ），加速5-FU代谢。一旦确定患者为DPD缺乏，则需减少后续疗程5-FU用量。④长期卧床导致的血栓/栓塞事件：关注血栓风险因素评估，对于存在中高血栓风险的患者应给予预防性抗凝治疗。

(5) 治疗间隔与随访要求

FOLFOX-HAIC一般建议间隔3~4周进行，每次治疗前及治疗后1周左右复查血常规、肝肾功能及电解质等评价安全性，每2次HAIC后复查动态增强CT和（或）动态增强MRI扫描评价肿瘤疗效。根据肿瘤疗效，患者对上次治疗的反应、肝功能和体能状况的变化等综合判断是否继续，一般连续FOLFOX-HAIC不超过6次。若肿瘤活性范围已明显减少，仅残留少许血供时应及时减少化疗药物剂量，或更换为精准TACE治疗，以减少化疗药物长时间灌注对大范围正常肝组织的损伤。停止HAIC后的随访间隔为2~3个月，依据动态增强CT和（或）动态增强MRI扫描评价肝脏肿瘤的存活情况，必要时补充其他方式的治疗或重启HAIC治疗。

(6) FOLFOX-HAIC 剂量调整

根据肿瘤大小和血供情况个体化剂量调整是

减少和避免FOLFOX-HAIC相关不良反应的关键。肿瘤明显缩小或血供明显减少，或上个疗程治疗出现3级以上不良事件的患者建议酌情减少化疗药物剂量。一般而言以初始剂量的2/3为下调1个剂量级，最多下调2个剂量级，如果仍无法耐受或再次出现明显不良反应，则不再继续。①低剂量：适用于肿瘤直径 $<7\text{ cm}$ 或血供不丰富的患者，奥沙利铂 65 mg/m^2 、5-FU维持 $1\,200\text{ mg/m}^2$ ；②高剂量：适用于肿瘤直径 $\geq 7\text{ cm}$ 且血供丰富的患者，奥沙利铂 85 mg/m^2 、5-FU首剂 400 mg/m^2 维持 $2\,400\text{ mg/m}^2$ 〔对于肿瘤特别巨大或血供极其丰富的肿瘤，首次可采取奥沙利铂 130 mg/m^2 。灌注时间：最初的FOLFOX-HAIC采用46 h 5-FU持续动脉输注方案。近年来基于改善耐受性的考虑，多家中心开始采用23 h 5-FU动脉输注方案（总剂量不变）。有研究指出与标准46 h方案相比，23 h方案的有效性和安全性无显著差异^[355]〕。

(7) FOLFOX-HAIC 治疗暂停/终止标准

①3级不良事件：暂停灌注，积极对症处理，下个周期调整剂量；②除可逆性骨髓抑制及肝功能异常以外的4级不良事件，终止HAIC治疗；③肝内病灶进展：停止HAIC，或联合其他治疗，如TACE及系统性药物治疗。

(8) FOLFOX-HAIC 与其他治疗联合

①转化治疗：对于CNLC IIb、IIIa期的局部晚期肝癌，特别是巨块型肝癌或合并门静脉癌栓者，FOLFOX-HAIC单用或联合靶向/免疫治疗可提高生存率和转化切除率^[356-358]（证据等级3，推荐B）。采用HAIC转化治疗的优选标准为：单发肿瘤，或多发肿瘤位于肝脏一侧；无门静脉主干或下腔静脉癌栓，无肝外转移；ECOG PS评分0~1分，肝功能Child-Pugh A级^[359-360]。末次HAIC后3~4周是理想的手术窗口期，若联合抗血管生成药物（如贝伐珠单抗），则需延长至至少6周后。②联合靶向及免疫治疗：FOLFOX-HAIC联合索拉非尼较单用索拉非尼显著提高生存率（尤其门静脉癌栓患者）^[208]（证据等级2，推荐B）。采用HAIC+靶向+程序性死亡受体1（programmed death-1, PD-1）抑制剂的三联方案在晚期肝癌中显示出更优疗效，ORR可达64%~77%^[357-358]（证据等级2，推荐B）。③FOLFOX-HAIC与TACE联合：适用于多发性肝癌，尤其当病灶存在多支血供或异常丰富血供，或病灶分散于左、右肝时，可采用TACE栓塞其中部分供血动

脉, 而 HAIC 则灌注主要供血动脉^[212,361](证据等级 3, 推荐 B)。④ 肝内病灶为主伴肝外寡转移: 单一 FOLFOX-HAIC 可作为一线选择, 有效控制肝内病灶的同时对转移灶也有一定抑制作用, 有研究表明对于晚期肝癌, FOLFOX-HAIC 疗效显著优于索拉非尼^[207,354](证据等级 2, 推荐 B)。⑤ 新辅助治疗: 对于具有高复发风险特征的可切除肝癌, 术前新辅助 HAIC 治疗可降低术后复发和死亡风险, 为患者争取更长的无瘤生存期^[362](证据等级 2, 推荐 B)。⑥ 术后高风险复发患者: 对于肝切除术后存在 MVI 的患者, HAIC 辅助治疗可显著降低术后复发风险^[229](证据等级 2, 推荐 B)。

要点论述:

- 采用以奥沙利铂、5-FU 和亚叶酸钙组成的中国特色 FOLFOX-HAIC 方案显著提高了高肿瘤负荷肝癌的临床疗效
- FOLFOX-HAIC 适合于多次 TACE 治疗产生抵抗、肝内高肿瘤负荷、肝癌合并主要脉管侵犯或癌栓形成的患者

4.3.3 SIRT

SIRT 是指采用经皮穿刺将导管插管至肿瘤供血动脉内, 注射带有放射性核素的物质, 通过放射性核素释放高能射线(β 射线)在肿瘤局部聚集, 持续近距离照射毁损并杀灭肿瘤, 从而达到控制肿瘤生长的治疗方法, 属内放射范畴。最常用的放射性微球为钇-90(^{90}Y)微球。根据载体不同, ^{90}Y 微球主要分为玻璃微球(TheraSphere)、树脂微球(SIR-Sphere)、可视化玻璃微球(Eye90 microspheres)和炭微球(TareSphere)。其中, TheraSphere 于 1999 年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于不可手术切除肝癌的治疗, SIR-Sphere 分别于 2002 年和 2025 年获得 FDA 批准用于“联合氟尿苷动脉化疗治疗不可手术切除的结直肠癌肝转移”和“不可手术切除肝癌”的治疗。Eye90 microspheres 于 2022 年获 FDA 批准用于动静脉畸形和高血管肿瘤的治疗。在欧洲、亚洲部分国家和地区 SIRT 还被批准用于治疗其他不适合手术切除的肝脏恶性肿瘤的治疗。SIRT 一般需要由介入放射科、肝脏外科、核医学科、放射肿瘤科、肿瘤内科、影像科等组成的 MDT 共同完成。

(1) SIRT 的临床应用范围

肝癌患者 SIRT 的临床适用人群应满足: 肝功能 Child-Pugh A 或 B 级、ECOG PS 评分 0~2 分。具体

应用范围包括: ① 因合并症不能或不愿接受根治性治疗的 CNLC Ia~IIa 期肝癌; ② 因 FLR 不足, 无法行手术切除的 CNLC Ib、IIa 期肝癌; ③ 肝癌肝移植前桥接治疗; ④ 初治或其他治疗后复发及进展的多发性病灶、肿瘤负荷高、伴有门静脉癌栓的 CNLC IIb、IIIa 期肝癌; ⑤ 伴有肝外转移的肝癌, 可联合系统治疗进行姑息性治疗。

(2) SIRT 禁忌证

① 肝功能严重障碍(Child-Pugh C 级); ② 严重凝血功能障碍; ③ 合并严重感染且不能有效控制; ④ 肿瘤弥漫或远处广泛转移, 预期生存期 < 3 个月; ⑤ ECOG PS 评分 > 2 分、恶液质或多器官功能衰竭; ⑥ 肾功能障碍: 血肌酐 > 176.8 $\mu\text{mol/L}$ 或肌酐清除率 < 30 mL/min, 且不可纠正; ⑦ 肺部单次吸收剂量 > 30 Gy (合并肺基础疾病时 > 20 Gy), 或累积吸收剂量 > 50 Gy; ⑧ 存在不能预处理的危险动脉或分流而导致 ^{90}Y 微球肝外异位分布风险; ⑨ 治疗区域的正常肝实质所受辐射剂量过大(肝脏正常时超过 70 Gy, 肝硬化时超过 50 Gy)。

(3) SIRT 操作程序及要点

SIRT 操作具体按照精细 TACE 原则要求进行, 并需包括以下流程: ① 血管造影: 一般在 SIRT 前的 2 周内完成, 推荐在 CBCT 辅助引导下进行, 明确肿瘤治疗区域的动脉供血情况, 寻找和识别造成非靶器官放射性损伤的高风险动脉分支^[363]。对于存在可能导致 ^{90}Y 异位分布的动脉, 可采用预防性栓塞或通过超选择血管插管以避开上述风险血管, 或采用球囊微导管避免反流。对于肿瘤治疗靶区存在的肝动脉-肝静脉瘘, 若能明确瘘口所在动脉且不影响较大治疗区域的情况下, 可考虑先对瘘口进行封堵。最后精确定导管头端位置及形态, 有效判断覆盖区域肿瘤病灶特征, 及 ^{90}Y 可能影响的正常肝组织。② $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 聚合白蛋白($^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled macroaggregated albumin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA)模拟: 是 SIRT 的关键步骤, 用于评估 ^{90}Y 微球的分布和安全性。在明确肿瘤供血动脉并将微导管头端置于拟行 SIRT 的位置后, 将 2~5 mCi (5~10 mL) 的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 注射至肿瘤治疗区域。推荐在 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 标记后 2 h 内注射, 注射后 2 h 内进行 SPECT/CT 显像, 以降低 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 脱标和清除造成的影响, 并分析肝、肺及胃肠区域放射性分布^[364]。③ ^{90}Y 处方剂量计算: 根据治疗目的(根治性、桥接、降期/转化或姑息性治疗)、肿瘤特征、非靶器官(肺、

正常肝组织、其他可能危及的器官等）剂量限值、患者一般状况、肝功能状况、是否联合其他治疗、肝-肺分流等因素来综合计算。肿瘤接受剂量以及非瘤肝实质所受辐射剂量限定如下：对于 SIR-Sphere：正常肝脏组织 ≤ 70 Gy，伴有肝硬化时 $\leq 40\sim 50$ Gy；肺部所受辐射剂量 ≤ 30 Gy，并应尽量 < 20 Gy，累计吸收剂量 ≤ 50 Gy^[365]。推荐在非靶区吸收剂量安全范围内尽可能提高肿瘤的处方剂量，建议100~120 Gy以上。对于 TheraSphere，推荐肿瘤吸收剂量在205 Gy以上^[366-367]。④ SIRT实施：注射⁹⁰Y时需保持微导管头端位置与注射^{99m}Tc-MAA时的位置一致。注意排出注射管路中的气泡，检查并确认注射管路的通畅性和密闭性。输注完毕，将导管、剂量瓶、输注管道和接触敷料回收至核废物专用罐。术后及时核医学检查评估靶区与危及器官剂量。

(4) SIRT常见不良反应和并发症

SIRT常见不良反应包括一过性疲劳、恶心、厌食、腹痛及低热，通常为自限性，支持治疗即可。严重并发症主要是⁹⁰Y微球异位分布引起的组织或器官的放射性损伤，包括：放射性上消化道损伤、放射性肝炎、放射性胆管炎/胆管损伤、放射性肺炎、放射性皮炎等^[368]。

(5) SIRT疗效评价

SIRT最常用的疗效评价指标是PFS、ORR、疾病进展时间和OS。影像评估手段推荐动态增强CT/动态增强MRI。SIRT术后12周建议进行PET/CT检查。优先推荐mRECIST标准，其次是RECIST 1.1标准等。由于SIRT治疗后引起瘤周水肿和出血等影像学改变可能被误认为浸润型肿瘤病灶，并误认为肿瘤体积增大进展，因此mRECIST标准能更早地准确评价SIRT治疗效果。

(6) SIRT随访及治疗间隔

SIRT术后随访应包括患者一般情况、体能状况、血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、影像学检查、不良反应等。推荐SIRT术后6~12周进行首次随访，随后每2~3个月复查1次。SIRT术后3~6个月可因残存活性病灶或病灶局部进展，可考虑再次行SIRT治疗。

(7) SIRT联合其他治疗

SIRT单独应用于肝癌的疗效已经得到多项临床研究的初步证实。对于孤立性、肿瘤直径 ≤ 8 cm、肝功能 Child-Pugh A级、ECOG PS评分0~1分的不

可切除肝癌，患者3年OS为86.6%，ORR为88.3%，62.2%的患者6个月内疾病无进展^[369]（证据等级3，推荐C）。对于直径 ≤ 3.0 cm、肝功能 Child-Pugh评分 ≤ 7 分、ECOG PS评分0分，无转移或大血管侵犯的孤立性肝癌进行放射性肝段切除治疗，CR率为83%，PR率为17%^[370]（证据等级3，推荐C）。另有研究^[371]表明，对TACE治疗反应不佳者行SIRT治疗是安全有效的（证据等级3，推荐C）。数项单臂、II期试验^[371-374]探索了SIRT术后3周联合纳武利尤单抗、度伐利尤单抗和帕博利珠单抗治疗中晚期肝癌，证实了该联合治疗的安全性和有效性（证据等级3，推荐C）。目前，SIRT联合系统治疗及SIRT行降期和转化治疗的多项临床研究也在进行中。未来，SIRT治疗应侧重构建可预测SIRT放射敏感性和生存获益的模型，实现真正意义上的个体化施治；探索SIRT与系统治疗的协同机制；开发基于肿瘤异质性和个体特征的生物有效剂量模型；拓展不同临床应用场景；优化SIRT治疗的全程管理。

要点论述：

- SIRT操作具体按照精细TACE原则要求进行
- SIRT一般需要由介入放射科、肝脏外科、核医学科、放射肿瘤科、肿瘤内科、影像科等组成的MDT共同完成

4.4 放射治疗

放射治疗分为外放射治疗和内放射治疗。外放射治疗是利用放疗设备产生的射线（光子或粒子）从体外进入体内对肿瘤照射。内放射治疗是利用放射性核素，经机体管道或通过针道植入肿瘤内。肝癌对放射敏感，中等剂量的放射治疗，就可以获得较好的肿瘤反应率。

4.4.1 外放射治疗

(1) 外放射治疗适应证

① CNLC Ia期、部分Ib期肝癌，如无手术切除或消融治疗适应证或不愿接受有创治疗，可以酌情考虑采用SBRT作为替代的治疗手段^[375-384]（证据等级2，推荐B）。② CNLC IIa、IIb期肝癌，TACE联合外放射治疗，可改善局部控制率^[385]、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，可以适当采用^[331,377,386-392]（证据等级2，推荐B）。③ CNLC IIIa期肝癌，对于可切除的伴门静脉癌栓肝癌，行术前新辅助放射治疗^[393]或术后辅助放射治疗，延长生存^[166,394]（证据

等级2,推荐B);对于不能手术切除者,可行姑息性放射治疗,或放射治疗与TACE等联合治疗,尤其TACE前放射治疗,可显著延长患者生存^[331,391-392,395-396](证据等级2,推荐B)。④CNLC IIIb期肝癌,部分寡转移灶者,可行SBRT,延长生存时间^[397];淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺等转移灶,放射治疗可以减轻转移灶相关疼痛、梗阻或出血等症状,延长生存时间^[332,398-400](证据等级3,推荐A)。⑤放射治疗可与手术联合,能改善部分肝癌患者生存。放射治疗可用于等待肝癌肝移植术前的桥接治疗^[401-402](证据等级2,推荐B);部分中央型肝癌可行术前新辅助放疗,其疗效较好且患者耐受性佳^[403];放射治疗可联合介入或免疫药物治疗^[336],使部分无法手术切除的肝癌,在肿瘤缩小或降期后转化为手术切除^[332,379];肝癌术后病理示有MVI者、肝癌手术切缘距肿瘤 ≤ 1 cm的窄切缘者,术后辅助放射治疗可以减少病灶局部复发或远处转移、延长患者无瘤生存期^[404-407](证据等级2,推荐B)。⑥放射治疗可与分子靶向类、免疫类药物联合:部分CNLC III期或伴MVI等不良预后因素的患者,放射治疗前^[408]、治疗后使用索拉非尼^[409]、仑伐替尼^[410]等分子靶向药可能延长生存^[411-413],但同步使用这类药物须谨慎^[414-415];ICI联合SBRT治疗肝癌,有研究结果提示可能起到相互协同增效的作用^[416-420];SBRT可联合仑伐替尼及PD-1抑制剂,较仅联合仑伐替尼,可改善不可切除肝癌患者的生存^[421];对于合并门静脉癌栓的患者,放射治疗联合免疫及抗血管生成药物的三联疗法可延长生存^[422],且未增加额外毒性(证据等级3,推荐C)。

(2) 外放射治疗禁忌证

肝内病灶弥散分布或CNLC IV期肝癌,不建议行外放射治疗,除外肝移植前的桥接治疗。

(3) 外放射治疗实施原则与要点

肝癌外放射治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,以及所采用的放射治疗技术。肝癌外放射治疗实施要点为:①放射治疗计划制定时,肝内病灶在增强CT中定义,建议参考MRI影像等多种影像资料;必要时利用正常肝组织的增生能力,可在放射治疗时保留部分正常肝不受照射,以期该部分肝组织获得增生。②肝癌照射剂量,与患者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^[213,423]。肝癌照射剂量:SBRT一般推荐 $\geq 30 \sim 60$ Gy/3~10分次(Fraction, Fx)^[379,423-424]、放射治疗生物等效剂量(biological effective dose, BED) ≥ 80 Gy(α/β 比值取10 Gy),病灶可获得较好的放疗效果^[376];常规分割放射治疗为50~70 Gy;新辅助放射治疗门静脉癌栓的剂量可以为3 Gy $\times$ 6 Fx^[166]。具有图像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IGRT)技术条件者,部分肝内病灶、癌栓或肝外淋巴结、肺、骨等转移灶可行低分割放射治疗者尽量采用低分割放疗,以提高单次剂量、缩短放射治疗时间、疗效不受影响甚至可以提高^[425-427];非SBRT的低分割外放射治疗,可以利用模型计算BED,有HBV感染患者的肝细胞 α/β 比值取8 Gy,肿瘤细胞 α/β 比值取10~15 Gy,作为剂量换算参考^[213,332,428]。③正常组织耐受剂量需考虑:放射治疗分割方式、肝功能Child-Pugh分级、正常肝(肝脏-肿瘤)体积^[429]、胃肠道瘀血和凝血功能状况等(附录8)。④肝癌放射治疗技术:建议采用三维适形或调强放射治疗、IGRT或SBRT等技术。IGRT优于非IGRT技术^[423],螺旋断层放射治疗适合多发病灶的肝癌。呼吸运动是导致肝脏肿瘤在放射治疗过程中运动和形变的主要原因,目前可以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、呼吸控制技术以及腹部加压结合4D-CT确定内靶区技术等^[430]。⑤目前缺乏较高级别的临床证据以支持肝癌患者质子放射治疗的生存率优于光子放射治疗。

(4) 放疗疗效评估

肝癌放疗的疗效可以参考mRECIST标准进行评价。CT/MR增强扫描常用来评价肝癌放疗后疗效。放疗后早期(3周至3个月)肿瘤多为凝固坏死,缩小缓慢,疗效评价多为SD^[431];放疗后期(约3~6个月后),肿瘤坏死被逐渐吸收表现为肿瘤明显缩小,平均可缩小36%以上,肿瘤动脉期强化显著降低或不强化^[432]。

(5) 外放射治疗主要并发症

放射性肝病(Radiation-induced liver diseases, RILD)是肝脏外放射治疗的剂量限制性并发症,分为典型性和非典型性两种:①典型RILD:碱性磷酸酶(ALP)升高 >2 倍正常值上限、无黄疸性腹水、肝大;②非典型RILD:ALP >2 倍正常值上限、ALT $>$ 正常值上限或治疗前水平5倍、肝功能Child-Pugh评分恶化 ≥ 2 分,但是无肝大和腹水。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^[332,429]。

临床影像学所见局灶放射性肝损伤是对应于肝脏受到较高剂量照射的区域,如在此基础上出现RILD相关临床症状体征、实验室指标异常,并需临床干预治疗,才可诊断RILD。早期,局灶放射性肝损伤CT表现多为边界清楚肝内低密度区,MRI表现为T1WI低信号/T2WI高信号,T1WI增强动脉期强化下降^[431]。晚期,增强CT或MRI均表现为病变区局部萎缩、动脉及延迟期呈不均质强化,该强化退出缓慢^[433-435],随访时需与局部复发或进展相鉴别^[332,436]。

4.4.2 质子束放射疗法(proton beam radiotherapy, PBT)与内放射治疗

PBT凭借“布拉格峰”剂量学优势,理论上能更好地保护肿瘤照射野后方紧邻的关键组织,可应用于治疗紧邻脊髓、肝门或胃肠道等特殊位置的肝癌。PBT对于术后复发或残留肝癌病灶(肿瘤直径<3 cm,数目≤2个)的疗效与RFA相似^[437](证据等级2,推荐C)。PBT对呼吸运动敏感,肝功能严重不全、肝内病灶数目过多或呈弥漫性以及肝外广泛转移等情况亦是PBT的相对禁忌证。

内放射治疗是局部治疗肝癌的一种方法,包括⁹⁰Y-SIRT、¹³¹I单抗、放射性碘化油、¹²⁵I粒子植入等^[399-400]。由于“由内而外”的照射方式,其剂量分布遵循“距离平方反比定律”,即剂量随照射源距离迅速衰减,理论上可使肿瘤内受到致死性高剂量照射,而肿瘤边缘外剂量骤降,有效保护紧邻的重要器官。RFA治疗肝癌后序贯使用¹³¹I-美妥昔单抗治疗,可以降低RFA治疗后局部复发率,改善患者生存^[438](证据等级2,推荐C)。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,可以用于靶向治疗肝癌骨转移病灶^[439](证据等级3,推荐C)。肝功能严重不全、不可纠正的肝-肺分流、肝外广泛转移、乏血供肿瘤是内放射治疗的相对禁忌证。

要点论述:

- CNLC IIIa期可切除肝癌,行术前新辅助放射治疗或术后辅助放射治疗,可以延长生存;对于不能手术切除肝癌,行姑息性放射治疗,或放射治疗与TACE等联合治疗,延长患者生存

- CNLC IIIb期肝癌,部分寡转移灶者,可行SBRT,延长生存时间;淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺转移可采用放射治疗减轻疼痛、梗阻或出血等症状
- 放射治疗与手术、分子靶向类或免疫类药物治疗联合使用
- 肝肿瘤照射剂量:SBRT一般推荐剂量≥30~60 Gy/3~10 Fx,常规分割放射治疗剂量一般为50~75 Gy,照射剂量与患者生存密切相关。部分肝内病灶或肝外转移灶可行低分割放射治疗,以提高单次剂量、缩短放射治疗时间
- 正常组织的耐受剂量必须考虑:放射治疗分割方式、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
- IGRT优于三维适形放射治疗或调强放射治疗,SBRT必须在IGRT下进行
- 内放射治疗是肝癌局部治疗的一种方法

4.5 系统治疗

系统治疗(或称全身性治疗)是中晚期肝癌的重要治疗手段,主要是抗肿瘤治疗,包括分子靶向药物、ICI、系统化疗和中医中药治疗等;另外,还有针对基础肝病的系统治疗,包括抗病毒、保肝利胆、防治并发症和对症支持治疗。

由于大多数患者存在基础肝病(肝炎、肝硬化、肝功能异常以及相关并发症),肝癌起病隐匿,早期症状不典型,首次诊断时仅有20%~30%的肝癌患者适合接受根治性治疗(手术和其他局部治疗),因此系统治疗在中晚期肝癌的治疗过程中发挥着不可或缺的作用。系统治疗的目标为控制患者的疾病进展、减轻症状、改善生活质量和延长生存时间;部分患者可以获得肿瘤PR或CR^[440-441](证据等级1,推荐A)。

系统治疗用于不可手术切除的中晚期肝癌中的适应证:CNLC IIIa、IIIb期肝癌患者;不适合手术切除或TACE治疗的CNLC IIb期肝癌患者;TACE治疗抵抗或TACE治疗失败的肝癌患者;可以与经动脉介入治疗联合,治疗CNLC分期IIb、IIIa、IIIb期的肝癌。

4.5.1 一线系统治疗

一线治疗推荐用于既往未接受过系统性治疗的不可切除或转移性HCC患者。基于多项III期临床研究,免疫联合方案(如ICI联合抗血管生成药物或双免疫联合)的疗效显著优于索拉非尼或仑伐替尼单药,已经成为优先选择。

(1) 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗

在全球多国获批用于既往未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除肝癌患者(证据等级1,推荐A)。IMbrave150全球多中心的III期临床研究^[440-441]结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的mOS和中位无进展生存时间(median progression free survival, mPFS)较索拉非尼组均有明显延长。联合方案可降低死亡风险34%,mOS达到19.2个月,优于索拉非尼组的13.4个月($HR=0.66$, 95% $CI=0.52\sim0.85$);疾病进展风险降低35%,联合治疗组mPFS为6.9个月优于索拉非尼组4.3个月($HR=0.65$, 95% $CI=0.53\sim0.81$)。中国亚组人群mOS为24.0个月,同样明显优于索拉非尼组的11.4个月,降低死亡风险47%($HR=0.53$, 95% $CI=0.35\sim0.80$)。联合治疗组的mPFS为5.7个月,索拉非尼组为3.2个月,疾病进展风险降低40%($HR=0.60$, 95% $CI=0.40\sim0.90$)。联合治疗组ORR达到27.3%,明显高于索拉非尼组的11.9%。同时联合治疗延迟了患者报告的中位生命质量恶化时间。常见的不良反应有高血压、蛋白尿、肝功能异常、腹泻以及食欲下降等。注意事项:治疗前需进行胃镜检查评估静脉曲张出血风险;禁用于严重出血或重度肝功能不全(肝功能Child-Pugh C级)患者。

(2) 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗

已在多国获得批准一线治疗不可切除或晚期肝癌成人患者(证据等级1,推荐A)。CheckMate 9DW随机对照、全球多中心的III期研究^[442]结果显示,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免联合治疗组mOS为23.7个月,研究者选择的仑伐替尼/索拉非尼组(85%仑伐替尼/15%索拉非尼)为20.6个月($HR=0.79$, 95% $CI=0.65\sim0.96$, $P=0.018$)。降低21%的死亡风险。联合治疗组3年OS率为38%。双免联合治疗组mPFS为9.1个月,仑伐替尼/索拉非尼组为9.2个月($HR=0.87$, 95% $CI=0.72\sim1.06$)。疾病进展风险降低13%。此外,纳武利尤单抗加伊匹木单抗组的ORR也显著高于仑伐替尼/索拉非尼组(36% vs. 13%, $P<0.0001$)。联合治疗组常见的不良反应为瘙痒,转氨酶升高、皮疹和腹泻。注意事项:需要监测免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAE),基础肝病严重、肝功能较差者应慎用(Child-Pugh B级中 ≥ 8 分的3~4级肝毒性发生率为18.7%)。

(3) 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗

在我国批准用于不可切除或转移性肝癌患者的一线治疗(证据等级1,推荐A)。CARES-310国际多中心的III期研究^[443]结果显示,阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗组与索拉非尼单药组相比,两组的mOS分别为23.8个月与15.2个月($HR=0.64$, 95% $CI=0.52\sim0.79$, $P<0.0001$),即联合治疗组使得死亡风险降低38%,2年OS率达到49.0%,3年OS率达到37.7%,显著高于对照组的36.2%和24.8%;两组的mPFS分别为5.6个月与3.7个月($HR=0.54$, 95% $CI=0.44\sim0.67$, $P<0.0001$),即疾病进展风险下降48%;显示出持续的具有临床意义的生存改善;同时,客观有效率分别为26.8% vs. 5.9%,安全性可控。联合治疗组常见的不良反应有高血压、蛋白尿、AST及ALT升高等。注意事项:卡瑞利珠单抗单药使用时引起反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)的发生率较高,但是联合用药后显著下降。2025年,该方案已经获得欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南和BCLC指南的收录和推荐。

(4) 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物

在我国批准用于既往未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除或转移性肝癌的一线治疗(证据等级1,推荐A)。ORIENT-32全国多中心III期研究^[444]结果显示,联合治疗组的OS显著优于索拉非尼组,mOS在联合治疗组未达到,索拉非尼组为10.4个月($HR=0.57$, 95% $CI=0.43\sim0.75$, $P<0.0001$),死亡风险下降43%。联合治疗组的mPFS也显著优于索拉非尼,两组mPFS分别为4.5个月和2.8个月($HR=0.56$, 95% $CI=0.46\sim0.70$, $P<0.0001$),联合治疗组疾病进展风险下降44%。按照RECIST 1.1标准评估,两组ORR分别为21%和4%。联合方案安全性较好,联合治疗组最常见的不良反应有高血压、蛋白尿、AST及ALT升高等。

(5) 菲诺利单抗联合贝伐珠单抗

在我国批准用于既往未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除或转移性肝癌患者(证据等级1,推荐A)。SCT-I10A-C301全国多中心III期研究^[445]结果显示,与索拉非尼单药相比,菲诺利单抗联合贝伐珠单抗组(联合组)mOS显著长于索拉非尼组(22.1个月 vs. 14.2个月, $HR=0.60$, 95% $CI=0.44\sim0.81$, $P=0.0008$),死亡风险降低40%。联合组的mPFS也显著优于索拉非尼组(7.1个月 vs. 2.9个月, $HR=0.50$,

95% $CI=0.38\sim0.65$, $P<0.0001$), 疾病进展风险降低50%。联合组的ORR高于索拉非尼组(32.8% vs. 4.3%)。联合组最常见的不良反应是蛋白尿、血小板减少、AST升高、胆红素升高等。注意事项可参考阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗。

(6) 特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗

在我国批准用于未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除或转移性肝癌患者(证据等级1, 推荐A)。HEPATORCH全国多中心III期研究^[446]结果显示, 特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗联合治疗组能够显著提升肝癌患者生存获益。联合治疗组mPFS为5.8个月, 索拉非尼组为4.0个月($HR=0.69$, 95% $CI=0.53\sim0.91$, $P=0.0086$), 降低疾病进展风险达31%。联合治疗组mOS为20.0个月, 索拉非尼组为14.5个月($HR=0.76$, 95% $CI=0.58\sim0.99$, $P=0.0394$)降低死亡风险达24%。联合治疗组最常见不良反应是蛋白尿、血小板减少、低蛋白血症和高血压等。注意事项可参考阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗。

(7) 安罗替尼联合派安普利单抗

在我国批准用于既往未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除或转移性肝癌的治疗(证据等级1, 推荐A)。APOLLO全国多中心III期临床研究^[447]的结果显示, 安罗替尼联合派安普利单抗对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌患者, 联合治疗组疾病进展风险下降47%, 死亡风险下降31%。联合治疗组常见的不良反应有高血压、血小板计数降低、AST升高、血胆红素升高等。

(8) 多纳非尼

在我国批准用于既往未接受过系统性抗肿瘤治疗的不可切除肝癌患者(证据等级1, 推荐A)。ZGDH3全国多中心III期研究^[448]结果显示: 与索拉非尼相比, 多纳非尼达到了优效的结局, 明显延长晚期肝癌的生存时间, 两组mOS分别为12.1个月与10.3个月($HR=0.831$, 95% $CI=0.699\sim0.988$, $P=0.0247$), 死亡风险下降17%; 18个月OS率分别为35.4%与28.1%; 同时, 多纳非尼在ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)、中位疾病进展时间(median time to progress, mTTP)和mPFS方面, 均较索拉非尼有明显的改善趋势。多纳非尼具有良好的安全性和耐受性。常见不良反应为手足皮肤反应、AST升高、总胆红素升高、血小板降低和腹泻等。

(9) 仑伐替尼

适用于既往未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除的肝癌患者(证据等级1, 推荐A)。REFLECT国际多中心III期临床研究^[449]结果数据显示, 其mOS非劣于索拉非尼, 研究达到非劣效终点($HR=0.92$, 95% $CI=0.79\sim1.06$); mPFS显著优于索拉非尼组, 疾病进展风险下降34%, ORR也高于索拉非尼。常见不良反应为高血压、蛋白尿、腹泻、食欲下降、疲劳、手足综合征等。

(10) 替雷利珠单抗

在我国获得批准单药用于不可切除或转移性肝癌的一线患者(证据等级1, 推荐A)。RATIONALE-301全球多中心III期研究^[450]结果显示, 与索拉非尼相比, 达到了预设的主要研究终点, mOS为非劣效性, 两组的mOS分别为15.9个月和14.1个月($HR=0.85$, 95% $CI=0.71\sim1.02$), 死亡风险降低了15%, 具有生存获益的趋势。同时替雷利珠单抗组的安全性更优。常见不良反应为AST升高、ALT升高和总胆红素升高。

(11) 索拉非尼

索拉非尼是全球首个获批用于肝癌系统抗肿瘤治疗的分子靶向药物。两项国际临床研究^[451-452]表明, 索拉非尼对于不同国家地区、不同肝病背景的晚期肝癌患者都具有一定的生存获益(证据等级1, 推荐A)。索拉非尼可用于肝功能Child-Pugh A/B级的患者, 但是肝功能Child-Pugh A级的患者生存获益比较明显^[453]。治疗过程中应定期评估疗效和监测毒性。常见的不良反应为腹泻、手足综合征、皮疹、高血压、食欲缺乏以及乏力等, 一般发生在治疗开始后的2~6周内。

(12) 系统化疗

奥沙利铂为主的系统化疗(FOLFOX4方案)在我国获得批准用于一线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, EACH国际多中心III期研究^[454-455]首次证明含奥沙利铂的系统化疗方案可以为晚期肝癌患者带来局部控制和生存获益, 与对照组多柔比星相比, FOLFOX4组mOS具有明显优势(6.47个月 vs. 4.90个月, $P=0.0425$), 即可降低死亡风险达21.5%(证据等级1, 推荐A)。

(13) 其他一线系统抗肿瘤治疗进展

HIMALAYA研究是全球首个获得成功的国际多中心的III期临床研究^[456-457](证据等级1, 推荐B), 其结果显示, 与索拉非尼对比, PD-L1抑制剂度伐

利尤单抗联合 CTLA-4 抑制剂替西木单抗 (STRIDE 方案: 单次给药 300 mg 替西木单抗+度伐利尤单抗 1 500 mg 每 4 周 1 次常规间隔给药) 具有较好的临床疗效和可控的安全性, 降低死亡风险 24%。STRIDE 方案使得亚洲 (除日本以外) 患者死亡风险降低了 24%, 其中 HBV 阳性患者的死亡风险降低了 34%。STRIDE 方案已经获得美国 FDA、欧盟药品管理局和日本药品管理局批准, 可用于治疗不可切除的肝癌患者, 但是该方案在我国尚待国家药品监督管理局批准。另外, 在 HIMALAYA 研究^[456]中, 度伐利尤单抗与索拉非尼相比达到了预设的非劣效终点, 死亡风险降低了 14%, 且安全性更好。

目前, 多项 ICI 单药/双免疫联合抗血管生成靶向药物 (如多纳非尼联合 ICI^[458])、ICI 联合含奥沙利铂的系统化疗以及双 ICI 联合抗血管生成药物和含奥沙利铂的系统化疗 (如 II/III 期 DUBHE-H-308 研究^[459], II 期阶段结果显示 ORR 40%、DCR 90%、mPFS 13.1 个月、12 个月 OS 率 73.3%, III 期阶段正在进行) 等研究, 均在一线治疗不可切除的肝癌研究和实践中, 已经显示出良好的有效性和安全性。有关的大型临床研究正在进一步积极推进, 其结果有望为肝癌一线治疗提供更多的、更好的方案以及充分的循证医学证据, 值得期待。

4.5.2 二线系统治疗

目前二线治疗药物的适应证获批是基于针对一线索拉非尼或系统化疗失败后与安慰剂对照的 III 期临床研究。对于一线接受免疫联合方案、免疫单药或酪氨酸激酶抑制剂单药治疗的患者, 二线治疗方案国内外目前尚未提供高级别循证医学证据。

(1) 瑞戈非尼

在各国被批准用于既往接受过索拉非尼治疗的肝癌患者 (证据等级 1, 推荐 A)。国际多中心 III 期 RESORCE 研究^[460]评估了瑞戈非尼用于索拉非尼治疗后出现进展的肝癌患者的疗效和安全性。其结果显示, 与安慰剂相比, 瑞戈非尼组患者死亡风险显著降低 37%, 疾病进展风险下降 54%。常见不良反应为高血压、手足皮肤反应、乏力及腹泻等。其不良反应与索拉非尼类似, 因此, 不适合用于那些对索拉非尼不能耐受的患者。

(2) 阿帕替尼

在我国被批准单药用于既往接受过至少一线

系统性抗肿瘤治疗后失败或不可耐受的晚期肝癌患者 (证据等级 1, 推荐 A)。阿帕替尼单药二线治疗中国晚期肝癌的全国多中心 III 期临床研究 (AHELP 研究)^[461]结果表明, 与安慰剂相比, 阿帕替尼能够显著延长二线或以上治疗的晚期肝癌患者的 mOS (8.7 个月 vs. 6.8 个月; $HR=0.785$, 95% $CI=0.617\sim0.998$, $P=0.048$) 和 mPFS (4.5 个月 vs. 1.9 个月; $HR=0.471$, 95% $CI=0.369\sim0.601$, $P<0.001$)。死亡风险降低 21.5%, 疾病进展风险下降 52.9%。同时阿帕替尼组的 ORR 达 10.7%, 显著高于对照组的 1.5%。常见不良反应是高血压、蛋白尿、白细胞减少症以及血小板减少症等。由于个体差异明显, 在使用阿帕替尼过程中, 应密切观察随访患者的不良反应, 可以根据患者的耐受性给予必要的剂量调整。

(3) 雷莫西尤单抗

在各国被批准用于既往接受过索拉非尼治疗且血清 AFP ≥ 400 ng/mL 的肝癌患者的治疗 (证据等级 1, 推荐 A)。REACH-2 研究^[462]结果显示, 在既往索拉非尼治疗失败, 血清 AFP ≥ 400 ng/mL 的晚期肝癌患者中, 与安慰剂相比, 雷莫西尤单抗可以显著改善患者的 OS 和 PFS, 死亡风险降低 29.0%, 疾病进展风险下降 54.8%。REACH-2 China 扩展研究^[463]结果提示, 与安慰剂相比, 雷莫西尤单抗显著延长既往接受过索拉非尼治疗且血清 AFP ≥ 400 ng/mL 的中国肝癌患者的 mOS (9.1 个月 vs. 6.2 个月, $HR=0.854$, 95% $CI=0.536\sim1.359$) 和 mPFS (2.8 个月 vs. 1.5 个月, $HR=0.488$, 95% $CI=0.304\sim0.785$)。死亡风险降低 14.6%, 疾病进展风险降低 51.2%。常见不良反应为疲劳、外周水肿、高血压和食欲下降。

(4) 帕博利珠单抗

在我国获得批准单药用于治疗既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的肝癌患者 (证据等级 1, 推荐 A)。KEYNOTE-394 亚太区国际多中心研究^[464]评估帕博利珠单抗或者安慰剂联合最佳支持治疗对此前接受索拉非尼或奥沙利铂化疗的亚洲晚期肝癌患者的疗效, 其中 80% 的患者来自中国。结果显示, 帕博利珠单抗组与安慰剂相比, 显著改善患者的 mOS (14.6 个月 vs. 13.0 个月, $HR=0.79$, 95% $CI=0.63\sim0.99$, $P=0.018$) 和 mPFS (2.6 个月 vs. 2.3 个月, $HR=0.74$, 95% $CI=0.60\sim0.92$, $P=0.003$)。死亡风险降低 21%, 疾病进展风险降低 26%。帕博

利珠单抗组的 ORR 为 12.7%，显著高于安慰剂组 1.3%（95% CI=0.2~4.6, $P<0.0001$ ）。常见的不良反应为 AST/ALT 升高、皮疹、瘙痒和血胆红素升高。

(5) 卡瑞利珠单抗

在我国获得批准用于既往接受过索拉非尼治疗和（或）仑伐替尼治疗和（或）含奥沙利铂系统化疗的晚期肝癌患者的治疗（证据等级 3, 推荐 B）。卡瑞利珠单抗在既往系统抗肿瘤治疗过的中国肝癌的 II 期临床研究^[465]结果显示，ORR 为 14.7%，6 个月 OS 率为 74.4%，12 个月 OS 率为 55.9%。常见的不良反应是 RCCEP、AST 升高、ALT 升高、甲状腺功能减退和乏力等。多项临床研究^[466-467]表明，卡瑞利珠单抗与阿帕替尼联合应用后，RCCEP 的发生率明显降低。

(6) 替雷利珠单抗

在我国获得批准用于既往接受过索拉非尼或仑伐替尼或含奥沙利铂全身化疗的晚期肝癌患者的治疗（证据等级 3, 推荐 B）。一项国际多中心的 II 期研究（RATIONALE-208）^[468]，旨在评估替雷利珠单抗用于治疗既往接受过至少 1 种全身治疗的不可切除肝癌的疗效和安全性的结果显示，mPFS 2.7 个月，mOS 达到 13.2 个月，且总人群的 ORR 为 13%。替雷利珠单抗单用的安全性良好，主要不良反应为 AST 升高、ALT 升高、无力、瘙痒和甲状腺功能减退等。

(7) 其他二线系统治疗

美国 FDA 曾经批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于既往索拉非尼治疗后进展或无法耐受索拉非尼的肝癌患者^[469]，卡博替尼用于索拉非尼一线治疗后失败进展的肝癌患者^[470]，但是在我国没有申请和获得批准。ICI 治疗与靶向药物、化疗药物、局部治疗等的联合方案，以及双靶点 ICI（PD-1/CTLA-4 双特异性抗体、PD-1/VEGF 双特异性抗体等）用于肝癌的二线治疗的研究，都在探索之中。

4.5.3 系统抗肿瘤治疗的选择

鉴于目前 ICI 为主的治疗已经成为肝癌一线治疗的优先推荐。临床上在选择系统治疗时，应该在充分尊重患者治疗意愿，全面评估患者的体质状况、基础疾病、肿瘤负荷、病理分型、肝功能储备及器官功能状态的基础上，同时，综合考虑治疗目标、药物的作用机制、安全性、耐受性、可及性以及医保政策覆盖等情况，在遵循指南的

基础上，制定个体化的治疗方案。

如前所述，至于一线接受过含 ICI 方案治疗的失败进展患者，现有的已经获批的二线治疗药物均缺乏可以用于治疗的高级别循证医学证据，目前可以根据疾病进展情况及一线治疗的具体方案，可以考虑选择试用未曾使用过的一线治疗药物或已经获批的二线治疗药物，建议在知情同意的前提下，自愿参加新的临床研究。

irAE 主要是由于免疫系统过度激活，常累及皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏及肺等多个部位。其严重程度多数为 1~2 级（轻度至中度），但少数情况下可出现严重反应，甚至危及生命。为降低相关风险，免疫治疗前需对患者肿瘤情况及基础器官功能进行充分基线评估，明确 irAE 发生易感性。基线检查应涵盖病史询问、体格检查、影像学检查、血液学检查，以及甲状腺、垂体、肾上腺功能检查等核心项目。治疗全程及治疗结束后，均应密切监测患者的临床表现（症状与体征）、实验室检查指标、脏器功能以及医学影像学变化，全面评估，警惕 irAE 发生，包括治疗结束后延迟出现的毒性反应。停药指征： ≥ 3 级 irAE 暂停治疗， ≥ 4 级 irAE 或不可逆毒性终止治疗。具体管理方案，建议参考《中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》和《NCCN 免疫检查点抑制剂相关毒性管理临床实践指南》等。

贝伐珠单抗具有引起出血的风险，建议使用贝伐珠单抗或贝伐珠单抗类似物治疗前，接受胃镜检查，评估高危静脉曲张或其他胃肠道出血风险，并且依据相关指南进行治疗和密切观察。对于最近 6 个月内发生过胃肠道出血和内镜检查显示高危出血风险的患者，慎用贝伐珠单抗或贝伐珠单抗类似物，治疗前必须充分治疗食管胃底静脉曲张，或选用其他治疗方案。

系统抗肿瘤治疗对于中重度肝功能不全患者（肝功能 Child-Pugh 评分 7 分以上）的研究数据有限，此类患者需在主治医师指导下谨慎使用，严密观察，动态监测肝肾功能等，积极防治不良反应。

4.5.4 抗肿瘤系统治疗的疗效评价

对于接受抗肿瘤系统治疗的患者，建议在治疗开始的前 6 个月内，除了观察临床表现，每 6~8 周复查血清肿瘤标志物和医学影像学；后续可结合血清肿瘤标志物的检测，每 9~12 周进行 1 次医学

影像学复查,全面评估。目前,对于疗效评价,临床研究和实践中大多数都采用RECIST 1.1标准进行;采用抗血管靶向治疗的患者,可以参考mRECIST标准;至于接受ICI治疗的患者,还可结合应用iRECIST标准^[471]。

4.5.5 中医药治疗

在辨病论治^[472]和中西医结合临床医学体系指导下,针对肝癌早期、中晚期、终末期等不同阶段,采取病证结合^[473]临床诊疗的模式,以肝癌的核心病机“癌毒盛衰”为着眼点,综合运用中医方药、现代中药制剂以及中医药特色诊疗技术,与现代医学技术互补协作,形成系统规范方案,以期达到协同抗癌、提高治疗耐受性、减少术后并发症、预防复发转移、减轻不良反应及延长生存期的作用。

(1) 中医方药分阶段治疗

中医治疗肝癌强调分期论治、辨证施治。根据肿瘤分期及患者整体状况的不同,可将治疗过程分为早期、中晚期及终末期三个阶段,各阶段治疗目标和证候特点有所差异。

在早期肝癌(CNLC Ia~Ib期),治疗重点在于围手术期的整体调理。术前应重视辨证论治,以维护肝功能、增强机体免疫力、提高手术成功率并减少术后并发症;术后则多从正气受损、癌毒未净的角度出发,着重预防肿瘤复发和转移。此阶段常见的证候包括肝气郁结证和气滞血瘀证。肝气郁结证多表现为胁肋胀满或胀痛、脘腹痞满、胸闷、善太息、情志抑郁或急躁易怒,舌质淡红、苔薄白、脉弦,治疗以疏肝理气解郁为法,常选用《景岳全书》柴胡疏肝散加减,方中可用柴胡、陈皮、白芍、枳壳、香附、川芎、郁金、八月札、石见穿、土茯苓、鸡内金及甘草等,常规剂量,每天2次水煎服。气滞血瘀证则多见上腹肿块、胁肋刺痛且痛有定处,或夜间疼痛加重,并可伴有肝掌、蜘蛛痣、腹壁青筋暴露,舌边瘀暗或暗红,脉弦细或细涩无力,治疗宜活血化瘀、软坚散结,常选用《医林改错》膈下逐瘀汤加减,如生地、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花、五灵脂、枳壳、桔梗、甘草、柴胡、玄参等,常规剂量,每天2次水煎服。

在中晚期肝癌(CNLC IIa~IIIb期),治疗应以控制癌毒、延缓肿瘤进展为核心,强调现代医学治疗手段与中医药扶正抗癌的结合,以减少或缓

解并发症、提高疗效并改善生活质量。常见证候包括肝郁脾虚证和湿热毒蕴证。肝郁脾虚证多表现为胸腹胀满、食后加重、倦怠乏力、消瘦纳差、大便溏薄,严重者可见腹水、黄疸及下肢水肿,舌质胖大、苔白、脉濡缓兼弦,治疗宜疏肝健脾、理气消癥,可选用《太平惠民和剂局方》逍遥散加减,如柴胡、当归、白芍、党参、白术、茯苓、薏苡仁、半枝莲、七叶一枝花、干蟾皮、蜈蚣、厚朴及甘草等。湿热毒蕴证多见胁肋胀痛拒按、发热、口苦口臭、身目发黄、小便短赤、大便秘结或黏腻不爽,舌质红、苔黄腻、脉滑数,治疗以清热利湿、解毒消癥为法,常选用《伤寒论》茵陈蒿汤合五苓散加减,可用茵陈蒿、大黄、栀子、猪苓、茯苓、白术、泽泻,并配伍虎杖、白花蛇舌草、八月札、半枝莲、赤芍、人工牛黄、猫人参、石见穿、山慈菇、鸡内金等。

在终末期肝癌(CNLC IV期),多属癌毒炽盛、正气亏虚之候,治疗应以扶正为主,强调整体调节,旨在减轻症状、改善生活质量并适当延长生存期。此阶段常见肝肾不足、气阴两亏等证候,临床表现为消瘦乏力、短气喘促、颧红口干、潮热或手足心热、寐浅易醒,甚或出现齿衄、鼻衄及二便下血,舌红少苔、脉细数无力。治疗宜益气养阴、扶正消癥,常选用《柳州医话》一贯煎加减,可用生地黄、麦冬、沙参、枸杞子、五味子、黄芪、当归、党参、白术、茯苓、山茱萸、西洋参,并配伍八月札、龟板、鳖甲、猫人参、石见穿、山慈菇、鸡内金等,常规剂量,每天2次水煎服。

(2) 现代中药制剂治疗

阿可拉定(淫羊藿素)软胶囊是一种从天然药用植物暨传统草本中药淫羊藿中提取、分离和纯化获得的单分子创新药物,具有抑制肿瘤生长、调节免疫等多重作用^[474]。在我国已经附条件批准用于不适合标准治疗的晚期肝癌患者的治疗,具体的适应证:不适合或拒绝接受标准治疗,且既往未接受过全身系统性治疗的、不可切除的肝癌患者,同时患者外周血复合标志物满足以下检测指标的至少两项:AFP ≥ 400 ng/mL; TNF- α < 2.5 pg/mL; IFN- $\gamma \geq 7.0$ pg/mL。

除阿可拉定软胶囊外,我国国家药品监督管理局已经批准了若干种现代中药制剂用于治疗晚期肝癌,包括槐耳颗粒、华蟾素制剂、通关藤制

剂、榄香烯注射液、康莱特注射液、康艾注射液、肝复乐胶囊、金龙胶囊和慈丹胶囊等^[475-481]。另外，槐耳颗粒可以用于肝癌手术切除后的辅助治疗^[232]。

(3) 中医药特色诊疗技术

① 针灸治疗：根据病情及临床实际可以选择应用体针、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。② 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。

4.5.6 抗病毒治疗

所有确诊为肝癌的患者，必须常规检查肝炎病毒，包括HBV和HCV感染的标志物，主要是乙型肝炎“两对半”，包括HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb等五项指标；HBsAg阳性或HBcAb阳性患者，则应进一步定量检测血清HBV-DNA。

HBV相关肝癌患者，只要是HBsAg阳性，无论是否可以检测出HBV-DNA，均应立即启动抗病毒治疗^[482]。对于HBV相关肝癌患者，推荐及时使用高耐药屏障的核苷（酸）类抗病毒药物，包括恩替卡韦、替诺福韦酯、丙酚替诺福韦、艾米替诺福韦或者普雷福韦^[482-483]（证据等级1，推荐A）。准备进行肝移植的HBV感染者，如果HBsAg阳性，建议在肝移植前开始应用上述药物进行抗HBV治疗（证据等级1，推荐A）。即使是HBsAg阴性患者，如果接受HBsAg阳性或HBsAg阴性但抗-HBc阳性的移植物时，也应当接受长期、规范化的抗HBV治疗，以预防HBV再激活和造成感染。

合并HBV感染的肝癌患者，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗时，应该注意需要贯穿于整个治疗的全过程。无论接受核苷（酸）类似物抗病毒治疗与否，都应密切监测，每3~6个月复查乙型肝炎“两对半”、HBV-DNA和肝肾功能等指标。推荐优先采用高灵敏血清HBV-DNA检测，以便及时识别低病毒血症患者。HBsAg阳性者需长期抗病毒，且不依赖HBV-DNA，对于已经接受抗病毒治疗但是有低病毒血症的患者，需要进一步处理，通常要调整治疗策略，可以选择更换更加强效低耐药的一线核苷（酸）类似物（NA），或在评估患者

耐受情况后联合其他抗病毒药物，要将HBV-DNA降至高灵敏检测的检出下限以下，实现持续病毒抑制，以降低进展、复发等风险。

对于HCV相关肝癌，HCV抗体或HCV-RNA阳性者，建议采用DAA进行抗病毒治疗（证据等级1，推荐A）。抗病毒治疗终点为治疗结束后12周，采用敏感检测方法检测不到血清或血浆中HCV-RNA。目前，DAA可使95%以上的HCV感染者实现病毒治愈^[484]。

4.5.7 保肝、利胆及对症支持治疗

肝癌患者在自然病程中或治疗过程中可能会伴随肝功能障碍，包括肝酶和（或）胆红素异常增高，应及时而适当地使用保肝、利胆、抗氧化和解毒的药物，包括联苯双酯、双环醇、异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵、复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、乌司他丁、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、消炎利胆片以及苦黄注射液等。

肝癌患者往往合并有肝硬化、门静脉高压、脾大和脾功能亢进，并且可能由于抗肿瘤治疗而导致一系或多系的血细胞减少，应考虑给予药物治疗或血制品输注。比如，对于白细胞和（或）中性粒细胞减少患者，可酌情给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF，包括PEG-rhG-CSF和rhG-CSF）^[485]。血红蛋白<80 g/L的患者，可根据贫血的病因和分类，给予铁剂、叶酸、维生素B12和促红细胞生成素（EPO）等治疗。由于慢性肝病引起血小板减少的患者，根据病情需要可以使用重组人血小板生成素（rh-TPO）或血小板生成素受体激动剂（TPO-RA，如海曲泊帕、阿伐曲泊帕及芦曲泊帕）等药物^[486-487]，促进血小板生成。

在肝癌治疗的全程，特别是终末期肝癌患者，应该积极给予最佳支持治疗和防治并发症治疗，包括加强营养支持，镇痛、纠正低白蛋白血症、控制合并糖尿病患者的血糖水平，及时控制腹水、处理黄疸、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患者，可以酌情使用双膦酸盐类药物（氯膦酸钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸等）或地舒单抗。需要注意长期使用强效的第三代双膦酸盐药物（伊班膦酸钠和唑来膦酸等）可能导致颌骨坏死、食管癌和肾功能衰竭等严重不良反应，应关注其安全性问题，警惕相关风险。另外，适度的康复运动可以增强患者的

免疫功能。同时,还要重视患者的心理干预,增强患者战胜疾病的信心,把消极心理转化为积极心理,通过合理的舒缓疗护,使患者享有安全感、舒适感,从而减少抑郁与焦虑,改善生存质量。

要点论述:

- 系统抗肿瘤治疗在不可手术切除的中晚期肝癌中的适应证主要为:CNLC IIIa、IIIb期肝癌患者,不适合手术切除或TACE治疗的CNLC IIb期肝癌患者;TACE治疗抵抗或TACE治疗失败的肝癌患者;可以与经动脉介入治疗联合,治疗CNLC分期IIb、IIIa、IIIb期的肝癌
- 一线系统抗肿瘤治疗方案可以优先选择阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物、菲诺利单抗联合贝伐珠单抗、特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗或者安罗替尼联合派安普利单抗。多纳非尼、仑伐替尼、替雷利珠单抗、索拉非尼或者FOLFOX4方案的系统化疗仍然可用于肝癌的一线治疗
- 二线系统抗肿瘤治疗方案,在我国可以选择瑞戈非尼、阿帕替尼、帕博利珠单抗、雷莫西尤单抗(血清AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$)、卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗。对于一线接受免疫联合方案、免疫单药或酪氨酸激酶抑制剂单药治疗的患者,二线治疗方案选择可以考虑根据疾病进展方式和具体一线方案不同,选择未曾使用过的一线治疗的药物或获批的二线治疗药物,鼓励患者自愿参加新药的临床试验
- 可根据病情选择传统中医药治疗。除了阿可拉定软胶囊外,我国已经批准了若干种现代中药制剂用于治疗晚期肝癌。另外,槐耳颗粒可以用于肝癌手术切除后的辅助治疗
- 在抗肿瘤治疗的同时,抗病毒治疗应始终贯穿治疗全过程。对于HBV相关肝癌患者,推荐及时使用高耐药屏障的核苷(酸)类抗病毒药物,包括恩替卡韦、替诺福韦酯、丙酚替诺福韦、艾米替诺福韦或者普雷福韦

4.6 肝癌自发破裂的治疗

肝癌自发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,但并非影响患者长期生存的决定因素,获得手术切除可以使部分患者具有明显的生存获益。因此,在最初抢救成功后,应充分评估患者血流动力学、肝功能、全身情况、肿瘤初始分期及可切除性进行个体化决策,推荐采用MDT模式制定治疗方案^[488-492]。对于肝肿瘤可切除、肝脏储备功能良好、血流动力学稳定的患者,急诊肝切除术,可以提供显著的生存获益^[493-497](证据等级3,推荐B)。对于肝肿瘤不可切除或肝脏储备功能差的患者,可以选择TAE/TACE止血,后续与靶向药物和(或)ICI相结合有助于改善部分患者的预后^[498-500](证据等级4,推荐B)。

肝癌自发破裂是手术后的高危复发因素,术中应充分地冲洗腹腔;术后辅助治疗有助于延长生存^[501-502];术后应加强监测,术后单纯腹膜转移的患者可以考虑行积极根治性切除^[503](证据等级3,推荐C)。

要点论述:

- 肝癌自发破裂是肝癌潜在的致死性并发症,应充分评估患者血流动力学、肝功能、全身情况、肿瘤初始分期及可切除性进行个体化决策,推荐采用MDT模式制定治疗方案,介入和(或)靶向/免疫治疗可能改善部分患者的预后,但需平衡疗效与安全性

5 声明

指南的编撰工作独立于任何赞助单位,并且所有编写人员都承诺过编撰内容与是否受到资助无关。

附录 1 证据等级
(牛津循证医学中心 2011 版)

(临床)问题	步骤 1	步骤 2	步骤 3	步骤 4	步骤 5
	(证据等级 1*)	(证据等级 2*)	(证据等级 3*)	(证据等级 4*)	(证据等级 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)	随机试验或单病例随机 对照试验的系统综述	随机试验或具有巨大效 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)	随机试验的系统综述,巢 式病例对照研究的系 统综述,针对你所提临 床问题患者的 n-of-1 试 验,具有巨大效果的观 察性研究	单个随机试验或(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)	随机试验或 n-of-1 试 验的系统综述	随机试验或(特殊地)具 有巨大效果的观察性研 究	—	—	—
这个试验(早期发现) 值得吗(筛查)	随机研究的系统综述	随机试验	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

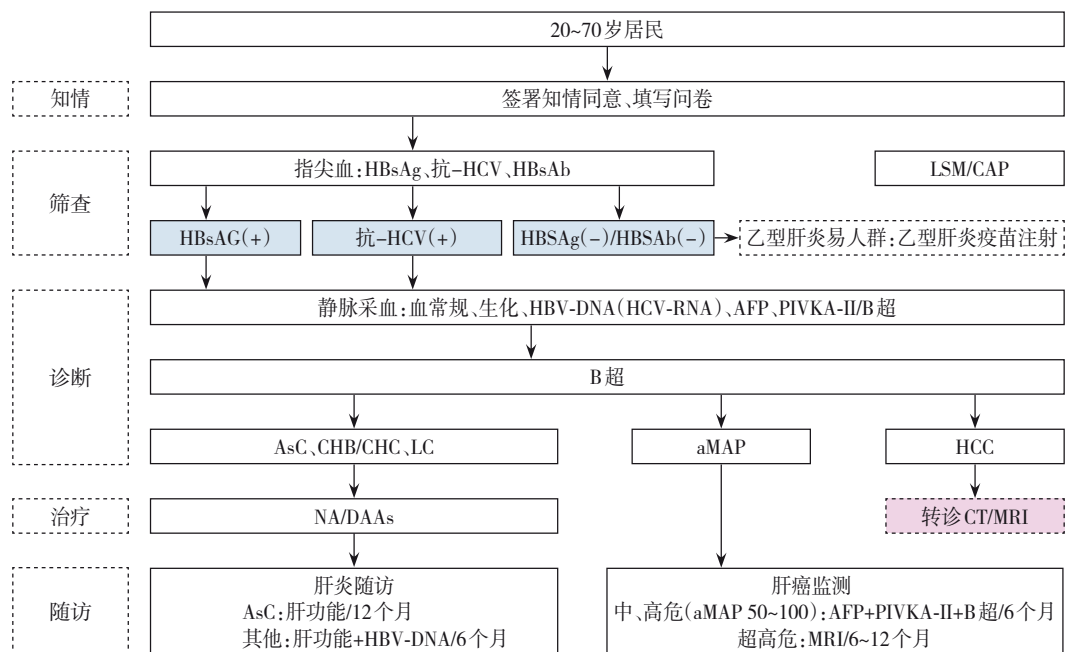
注: * 根据研究质量、精确度、间接性,各个研究间不一致,若绝对效应值小,证据等级会被调低;若效应值很大,等级会被上调; **系统综述普遍地优于单项研究。

附录 2 推荐强度

推荐强度	定义描述
强推荐	非常确信真实值接近效应估计值。基于:高质量研究证据支持净获益(例如,利大于弊);研究结果一致性好,没有或很少有例外;对研究质量轻微或没有疑虑;和(或)获得专家组成员的同意。其他基于高质量证据,确信利明显大于弊(包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容)也可支持强推荐。
中等程度推荐	对效应估计值有中等程度信心。基于:较好研究证据支持净获益(例如,利大于弊);研究结果一致,有轻微和(或)少数例外;对研究质量轻微或少量疑虑;和(或)获得专家组成员的同意。其他基于中等质量证据且利大于弊(包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容)也可形成中度推荐。
弱推荐	对效应估计值信心有限,该推荐为临床实践提供了目前最好的指导。基于:有限的研究证据支持净获益(例如,利大于弊);研究结果一致,但有重要的例外;研究质量有重要的疑虑;和(或)获得专家组成员的同意。其他基于有限的证据(包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容)也可导致弱推荐。

注: 推荐强度“强推荐、中等程度推荐、弱推荐”正文中分别用“A、B、C”表示。

附录3 乙(丙)型肝炎相关肝癌的社区筛查流程图



注: AsC为乙型肝炎病毒携带者; CHB为慢性乙型肝炎; CHC为慢性丙型肝炎; LC为肝硬化; NA为核苷类药物; DAA为直接抗病毒药物; LSM/CAP为肝脏硬度指数。

附录 4

1. 细胞外对比剂 MRI 扫描规范

Gd-EOB-DTPA MRI 检查常规推荐扫描序列流程
快速自旋回波脂肪抑制轴位 T2WI (提倡采用呼吸触发或屏气技术)
常规轴位扩散加权成像 (DWI) (提倡采用呼吸触发或屏气技术)
正相位/反相位轴位 T1WI 梯度回波序列 (gradient-echo sequence, GRE)
冠状位磁共振胆管造影 (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP) (可选择) 提倡采用 2D 厚层、2D 薄层及重建技术
平扫抑脂轴位 3D-T1WI-GRE
注射 Gd-DTPA (采用 0.2~0.3 mL/kg)+生理盐水 20~30 mL, 注射速率 2~3 mL/s
抑脂 3D-T1WI-GRE 动脉晚期 (推荐自动检测法)、门静脉期 (60~80 s) 和延迟期 (3 min) 及冠状位延迟期

2. 肝胆特异性对比剂 MRI 扫描规范

Gd-EOB-DTPA 磁共振检查常规推荐扫描序列流程
正相位/反相位轴位 T1WI 梯度回波序列 (gradient-echo sequence, GRE)
冠状位 MRCP (可选择, 方法同常规细胞外对比剂)
平扫抑脂轴位 3D-T1WI-GRE
注射 Gd-EOB-DTPA (预灌装 10 mL)+生理盐水 20~30 mL, 注射速率 1 mL/s
抑脂轴位 3D-T1WI-GRE 动脉晚期 (推荐自动检测法)、门静脉期 (60~80 s) 和移行期 (transitional phase, TP, 延迟 3 min)
呼吸触发或屏气快速自旋回波脂肪抑制轴位 T2WI
呼吸触发或屏气轴位扩散加权成像 (DWI)
轴位磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) (可选择)
肝胆特早期抑脂 3D-T1WI-GRE, 轴位及冠状位

3. CT 扫描规范

CT 检查常规推荐扫描序列流程
平扫 (禁食 4 h, 扫描前 25~45 min 口服清水充盈胃肠道) (重建层厚≤5 mm)
注射对比剂 (300~450 mg 碘/kg)+生理盐水 20~30 mL, 注射速率 2.5~3.5 mL/s
动脉晚期 (推荐自动检测法, 或 35~38 s)
门静脉期 (60~90 s) (如较晚扫描可省略延迟期)
延迟期 (120 s) (可选择)

4. 肝癌高风险人群监测方案及简化序列 MRI

研究发现在肝硬化患者中,使用肝胆特异性对比剂 MRI 监测方案检出超早期肝癌的敏感度可达到 72.1%^[504]。使用常规对比剂 MRI 检出直径 1~2 cm 肝癌的敏感度仍高于超声造影检查^[505]。简化序列磁共振成像 (abbreviated MRI, aMRI), 对早期肝癌监测的敏感度为 71.0%^[506~507]。鉴于此,当条件允许时,可使用 MRI+AFP 的监测方案对肝癌超高风险人群进行 6 个月 1 次的监测,以提高早期肝癌检出率。如使用动态增强 MRI 进行监测,扫描序列可参考附录 4;如使用 aMRI 进行监测,建议扫描序列为:抑脂轴位-T2WI;轴位 DWI;轴位 T1WI 正反相位;轴位抑脂 3D-T1WI-GRE (所有序列均为屏气序列且层厚≤3 mm),以防漏诊亚厘米肝癌。

附录 5 肝癌的液体活检

液体活检技术具有无创取样、多次检测、高度敏感等特性,常用标志物包括循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA),循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)等,在肝癌的早期筛查及诊断、预后评估、疾病监测、疗效评估中展现出较高价值^[508]。

CTC 检测可以成为一种肝癌预后预测和疗效评价的临床新工具^[96,509]。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转移的独立预测指标^[510];检测 CTC 总体负荷、CTC 异质性亚型对肝癌患者 TACE 治疗后及放射治疗后肿瘤复发转移和进展具有预测作用^[511-512];不同部位、不同时点检出的 CTC 能预测不同器官转移类型^[513-514];术前 CTC 负荷可以指导外科手术切缘大小,降低复发转移可能^[515]。此外,动态检测 CTC 可以用于监控肝癌肝移植术后肿瘤复发转移^[516]。

cfDNA 是通过细胞凋亡、坏死和分泌释放到血液中的 DNA 物质。在癌症患者中,总 cfDNA 的主要成分是由肿瘤细胞释放的特异性突变 DNA 片段,即 ctDNA 组成,能够反映肿瘤的遗传信息。据报道,ctDNA 用于肝癌早期诊断的敏感度和特异度均优于血清 AFP^[98,517],还可以动态反映肝癌手术切除效果^[518-519]、评估仑伐替尼、ICI 治疗的疗效^[128,520]。有研究报道利用外周血低覆盖率全基因组 cfDNA 片段组学特征,可实现肝癌早诊和鉴别诊断,曲线下面积(AUC)达 0.995,有望在临床推广应用^[97]。

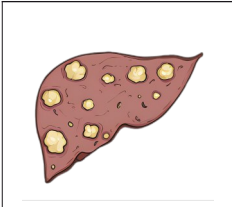
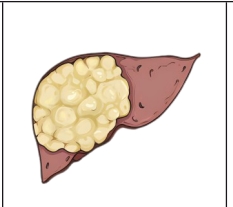
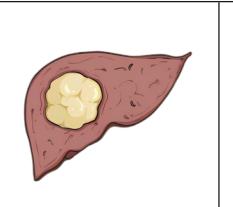
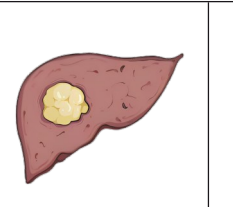
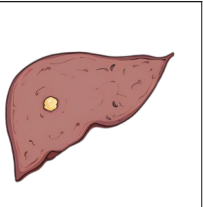
近期研究发现,利用特定基因表观遗传修饰特征,如甲基化^[521]、5-hmc^[99,522]等也可以用于肝癌早期诊断。基于外周血 cfDNA 甲基化检测的 ELSA-seq 技术平台,所建立的 MCDBT-1 模型可以用于癌症溯源和肝癌早筛,显著优于其他癌种^[523]。也有研究报道,通过对 cfDNA 的体细胞突变和甲基化特征的多重同步分析,相互补充,可以更为有效地发现早期肝癌^[524]。

此外,其他新型液体活检标志物如血清自身抗体^[525]、血浆代谢物^[526]、肿瘤相关血小板(tumor-educated platelets, TEPs)^[527]、循环 T 细胞受体库(T-cell receptors, TCR)^[528]、外周血免疫细胞亚群检测^[529]等在肝癌早期诊断、疗效监测中也表现出一定潜力。

附录 6
肝癌的大体分型

参照中国肝癌病理研究协作组大体病理分型,并与中国肝癌临床分期相对应,在巨检描述时可将 HCC 分为五型:

- ① 弥漫型:弥漫性肿瘤小结节全肝分布;
- ② 巨块型:最大直径肿瘤>10 cm 的单发或多发肿瘤;
- ③ 块状型:最大直径肿瘤介于 5~10 cm 的单发或多发肿瘤;
- ④ 结节型:最大直径肿瘤≤5 cm 的单发或多发肿瘤;
- ⑤ 小癌型:特指结节型 HCC 中,单个肿瘤且肿瘤直径≤3 cm,是 HCC 生物学行为演进的重要节点。

				
全肝分布	≥10 cm	5~10 cm	≤5 cm	≤3 cm
弥漫型	巨块型	块状型	结节型	小癌型

附录 7 推荐肝癌病理诊断报告及主要描述指标

请临床协助填写

肿瘤部位及术式:肝叶切除/肝段切除/局部切除/:	肿瘤数量($n=$)
术前治疗:无/有,介入/消融/靶向/免疫检查点抑制剂/:	肿瘤大小:(多结节性肿瘤应尽可能逐一测量__cm×__cm×__cm)
	肿瘤取材方式:“7点”基线取材;其他:____
	转化/新辅助治疗后取材

大体类型	组织学类型
肝细胞癌:弥漫型、巨块型、结节型、小癌型;	肝细胞癌:细梁型、粗梁型、假腺管型、团片型
肝内胆管癌:管周浸润型、肿块型、混合型、其他:____	特殊亚型:双表型、纤维板层型、硬化型、透明细胞型、富脂型、嫌色型、富于中性粒细胞型、富于淋巴细胞型、未分化型、其他:____
坏死:无/有(具体比例)	肝内胆管癌:大胆管型、小胆管型、细胆管癌、胆管板畸形型
	特殊亚型:腺鳞癌、淋巴上皮瘤样型、肉瘤样型、其他:____
	混合型肝细胞癌-胆管癌(分别描述各肿瘤成分比例)

分化分级	卫星灶:无/有
肝细胞癌(I、II、III、IV/高、中、低)	MVI:无/有
肝内胆管癌(高、中、低)	血管内松散悬浮癌细胞:无/有
大血管癌栓(巨检/手术所见):无/有(位置)	大胆管癌栓(巨检/手术所见):无/(位置)
	小胆管癌栓(显微镜下所见):无/有

MVI病理分级

M0:未发现MVI

M1(低危组):≤5个MVI,均发生于近癌旁肝组织(≤1 cm)

M2a(高危组):>5个MVI,均发生于近癌旁肝组织(≤1 cm)

M2b(高危组):MVI发生于远癌旁肝组织(>1 cm)

TLS病理评估:成熟度:成熟/未成熟;数量:____个;位置:瘤内/瘤周

病理分期:HCC、ICC、cHCC-CCA;pTNM

肝细胞异型增生结节:无/有,低级别/高级别	胆管上皮内瘤变:无/有,低级别/高级别
肝硬化:无/有,小结节型/大结节型/混合结节型	胆管内乳头状肿瘤:无/有,低级别/高级别
切缘:无癌,距肿瘤最近距离____cm	肝被膜:未侵犯/侵犯

癌周围肝组织	周围神经侵犯:无/有
肝细胞异型增生:无/肝细胞大、小细胞变	淋巴结/远处转移:无/有,部位:____
脂肪变程度:无、轻度、中度、重度	
肝炎:无/有,炎症活动度G,纤维化分期S	
胆囊侵犯:无/有	膈肌侵犯:无/有
转化/新辅助治疗后切除肝癌标本病理评估:CPR、MPR(存活肿瘤百分比):____	免疫检查点抑制剂治疗后癌旁肝组织免疫相关肝损伤:无/有,肝细胞损伤、小叶内肝炎、胆管炎

注:MVI为微血管侵犯。

附录 8 肝癌外放射治疗正常组织具体耐受剂量参考

1. 立体定向放射治疗

(1) 肝功能 Child-Pugh A 级,放射治疗分次数 3~5 Fx,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;放射治疗分次数 6 Fx, 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^[530-531](证据等级 3,推荐 B)。(2) 亚洲肝癌患者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^[532];目前文献及专家共识认为,放射治疗分次数 3~5 Fx,胃和小肠最大剂量均应<22.2~35 Gy,最佳<30 Gy。(3) 放射治疗分次数 3~5 Fx,双肾平均剂量最佳<10 Gy,脊髓最大剂量<21.9~30 Gy,最佳<18~23 Gy^[533]。

2. 常规分割剂量放射治疗

(1) 肝功能 Child-Pugh A 级患者, Liver-GTV 平均剂量<28~30 Gy;肝功能 Child-Pugh B 级患者,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 级患者行肝区放射治疗^[531]。(2) 胃和小肠最大剂量均应<54 Gy,胃 V45<45%,小肠 V50≤5%。(3) 双肾平均剂量≤15 Gy,如一侧肾脏平均剂量>19 Gy,则另一侧肾脏尽量避开;脊髓最大剂量<45 Gy^[530]。

《原发性肝癌诊疗指南(2026年版)》编写专家委员会

名誉主任委员:汤钊猷、郑树森、王学浩、陈孝平、董家鸿、窦科峰、滕皋军、夏强、蔡秀军

主任委员:樊嘉

执行主任委员:周俭

副主任委员:秦叔逵、沈锋、蔡建强、李强、王伟林、陈敏山、孙惠川、向华、吴泓

介入及局部治疗学组组长:滕皋军

副组长:韩国宏、颜志平、王茂强、刘瑞宝、郭金和、曾昭冲、梁萍、王忠敏

内科及系统治疗组组长:秦叔逵

副组长:任正刚、侯金林、张艳桥、刘秀峰、潘宏铭、毕锋

外科学组组长:周俭

副组长:周伟平、刘连新、文天夫、匡铭、张必翔、陶开山

影像学组组长:曾蒙苏

副组长:梁长虹、陈敏、严福华、徐辉雄、谢晓燕、居胜红

病理学组组长:丛文铭

副组长:纪元、云径平、李增山

委员(按姓氏拼音排序):白雪莉、蔡定芳、陈卫霞、陈亚进、陈拥军、成文武、程树群、代智、戴朝六、董辉、杜世锁、高强、郭荣平、郭文治、郭玮、郭亚兵、花宝金、黄晓武、蒋涵羽、姜卫东、李家平、李秋、李涛、李相成、李汛、李亚明、李晔雄、梁军、梁霄、凌昌全、刘辉、刘嵘、刘天舒、卢实春、吕国悦、麻勇、毛一雷、孟志强、彭涛、任伟新、饶圣祥、施国明、石洪成、石明、史颖弘、宋天强、谭广、王建华、王葵、王鲁、王鹏、王文涛、王晓颖、王征、王志明、向邦德、夏君、肖永胜、邢宝才、徐建明、徐钧、杨建勇、杨欣荣、杨业发、杨云柯、姚小红、尹震宇、袁振刚、曾红梅、曾永毅、曾勇、张博恒、张雷达、张水军、张佃、张志伟、赵明、赵永福、郑红刚、周乐杜、朱继业、朱康顺

秘书长:孙惠川

副秘书长:王征、史颖弘、刘嵘、张岚

秘书组:肖永胜、杨春、吴志峰、丁振斌、朱小东、周正君、黄晓勇、韩红、朱海东、仲斌演、张巍

参考文献

- [1] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):47-53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] Zeng H, Zheng R, Sun K, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(3):203-213. doi:10.1016/j.jncc.2024.06.005.
- [3] Shan T, Ran X, Li H, et al. Disparities in stage at diagnosis for liver cancer in China[J]. J Natl Cancer Cent, 2023, 3(1): 7-13. doi: 10.1016/j.jncc.2022.12.002.
- [4] Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype[J]. Eur J Cancer, 2022, 161:108-118. doi:10.1016/j.ejca.2021.11.023.
- [5] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [6] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [7] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 726-735. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [8] American Society of Clinical Oncology. ASCO Guidelines Methodology Manual [EB/OL]. (2021-09-09) [2023-12-15]. Available at: <https://cdn.bfldr.com/KOIH2Q3/as/q3pjw3xfmq2svntp76hpbm/Guidelines-Methodology-Manual>.
- [9] Chan SL, Sun HC, Xu Y, et al. The Lancet Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment[J]. Lancet, 2025, 406(10504):731-778. doi:10.1016/S0140-6736(25)01042-6.
- [10] Tang S, Huang T, Tang R, et al. EASL 2025 indications revisited: phase-specific outcomes with and without nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B virus infection[J]. Gut, 2025: gutjnl-gu2025-335449. doi:10.1136/gutjnl-2025-335449.

- [11] Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1368–1378. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.025.
- [12] Fan R, Chen L, Zhao S, et al. Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 933–944. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.039.
- [13] Guo L, Hao X, Chen L, et al. Early warning of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients by three-phase CT-based deep learning radiomics model: a retrospective, multicentre, cohort study[J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 74: 102718. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102718.
- [14] Choi J, Kim GA, Han S, et al. Longitudinal assessment of three serum biomarkers to detect very early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5): 1983–1994. doi: 10.1002/hep.30233.
- [15] Zeng H, Cao M, Xia C, et al. Performance and effectiveness of hepatocellular carcinoma screening in individuals with HBsAg seropositivity in China: a multicenter prospective study[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1382–1394. doi: 10.1038/s43018-023-00618-8.
- [16] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5): 418–434. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (version 2024) [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2024, 32(5): 418–434. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [17] 郝新, 樊蓉, 郭亚兵, 等. 创建医院社区一体化“金字塔”肝癌筛查模式, 实现肝癌早筛早诊早治[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(4): 289–292. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210408-00174-1.
- Hao X, Fan R, Guo YB, et al. Establishing an integrated hospital-community pyramid for screening and achieving hepatocellular carcinoma early diagnosis and treatment[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2021, 29(4): 289–292. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210408-00174-1.
- [18] Dong Y, Wang WP, Lee WJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound features of histopathologically proven hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: a multicenter study[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2022, 48(9): 1797–1805. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.05.005.
- [19] Fan PL, Xia HS, Ding H, et al. Characterization of early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on contrast-enhanced ultrasound: correlation with histopathologic findings[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(9): 1799–1808. doi: 10.1002/jum.15288.
- [20] Shen YT, Yue WW, Xu HX. Non-invasive imaging in the diagnosis of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2023, 48(6): 2019–2037. doi: 10.1007/s00261-023-03879-0.
- [21] Han H, Ji Z, Huang B, et al. The preliminary application of simultaneous display of contrast-enhanced ultrasound and micro-flow imaging technology in the diagnosis of hepatic tumors[J]. *J Ultrasound Med*, 2023, 42(3): 729–737. doi: 10.1002/jum.16111.
- [22] Barr RG, Huang P, Luo Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver: a review of the clinical evidence for SonoVue and Sonazoid[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(11): 3779–3788. doi: 10.1007/s00261-020-02573-9.
- [23] Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(10): 2579–2604. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
- [24] Lee JY, Minami Y, Choi BI, et al. The AFSUMB consensus statements and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound using sonazoid[J]. *J Med Ultrasound*, 2020, 28(2): 59–82. doi: 10.4103/JMU. JMU_124_19.
- [25] Wang LF, Guan X, Shen YT, et al. A multi-parameter intrahepatic cholangiocarcinoma scoring system based on modified contrast-enhanced ultrasound LI-RADS M criteria for differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2024, 49(2): 458–470. doi: 10.1007/s00261-023-04114-6.
- [26] Duan Y, Xie X, Li Q, et al. Differentiation of regenerative nodule, dysplastic nodule, and small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a contrast-enhanced ultrasound-based multivariable model analysis[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(9): 4741–4751. doi: 10.1007/s00330-020-06834-5.
- [27] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 315–374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028.
- [28] Quaia E. State of the art: LI-RADS for contrast-enhanced US[J]. *Radiology*, 2019, 293(1): 4–14. doi: 10.1148/radiol.2019190005.
- [29] Lu D, Wang LF, Han H, et al. Prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma with conventional ultrasound, Sonazoid-enhanced ultrasound, and biochemical indicator: a multicenter study[J]. *Insights Imaging*, 2024, 15(1): 261. doi: 10.1186/s13244-024-01743-3.
- [30] 王文平, 季正标, 董怡, 等. 实时导航超声造影在小肝癌诊断中的应用研究[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2016, 13(1): 56–60. doi:

- 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2016.01.014.
- Wang WP, Ji ZB, Dong Y, et al. Application of volume navigation guided real time contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of small malignant hepatic lesions[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound: Electronic Edition, 2016, 13(1): 56-60. doi: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2016.01.014.
- [31] 中华医学会超声医学分会, 中国医师协会外科医师分会, 中国医师协会介入医师分会, 等. 肝移植超声临床实践指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(31): 2365-2388. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20230510-00768.
- Chinese Medical Association Ultrasound Medical Branch, Chinese Medical Doctor Association Surgery Physician Branch, Chinese Medical Doctor Association Intervention Physician Branch, ShanghaiEngineering, et al. Guideline for clinical practice of ultrasound examination in liver transplantation(2023 edition) [J]. National Medical Journal of China, 2023, 103(31):2365-2388. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20230510-00768.
- [32] Zhao CK, Guan X, Pu YY, et al. Response evaluation using contrast-enhanced ultrasound for unresectable advanced hepatocellular carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors plus anti-PD-1 antibody therapy[J]. Ultrasound Med Biol, 2024, 50(1):142-149. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2023.09.016.
- [33] Zhou BY, Liu H, Pu YY, et al. Quantitative analysis of pre-treatment dynamic contrast-enhanced ultrasound for assessing the response of colorectal liver metastases to chemotherapy plus targeted therapy: a dual-institutional study[J]. Abdom Radiol (NY), 2024, 49(2):414-424. doi:10.1007/s00261-023-04055-0.
- [34] Brown KG, Li J, Margolis R, et al. Assessment of transarterial chemoembolization using super-resolution ultrasound imaging and a rat model of hepatocellular carcinoma[J]. Ultrasound Med Biol, 2023, 49(5):1318-1326. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2023.01.021.
- [35] Zeng QQ, An SZ, Chen CN, et al. Focal liver lesions: multiparametric microvasculature characterization via super-resolution ultrasound imaging[J]. Eur Radiol Exp, 2024, 8(1):138. doi:10.1186/s41747-024-00540-3.
- [36] Dong Y, Wang WP, Mao F, et al. 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): 822-828. doi:10.1111/jgh.13202.
- [37] Bo XW, Xu HX, Wang D, et al. Fusion imaging of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT or MRI before radiofrequency ablation for liver cancers[J]. Br J Radiol, 2016, 89(1067):20160379. doi:10.1259/bjr.20160379.
- [38] Bo XW, Xu HX, Guo LH, et al. Ablative safety margin depicted by fusion imaging with post-treatment contrast-enhanced ultrasound and pre-treatment CECT/CEMRI after radiofrequency ablation for liver cancers[J]. Br J Radiol, 2017, 90(1078): 20170063. doi: 10.1259/bjr.20170063.
- [39] Zhuang Y, Ding H, Zhang Y, et al. Two-dimensional shear-wave elastography performance in the noninvasive evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: comparison with serum fibrosis indexes[J]. Radiology, 2017, 283(3):873-882. doi:10.1148/radiol.2016160131.
- [40] Zhong X, Long H, Chen L, et al. Stiffness on shear wave elastography as a potential microenvironment biomarker for predicting tumor recurrence in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. Insights Imaging, 2023, 14(1): 147. doi: 10.1186/s13244-023-01505-7.
- [41] Long H, Peng C, Ding H, et al. Predicting symptomatic post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma: development and validation of a preoperative nomogram[J]. Eur Radiol, 2023, 33(11): 7665-7674. doi: 10.1007/s00330-023-09803-w.
- [42] Guan X, Chen YC, Xu HX. New horizon of ultrasound for screening and surveillance of non-alcoholic fatty liver disease spectrum[J]. Eur J Radiol, 2022, 154: 110450. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110450.
- [43] Ji CY, He YX, Fan YL, et al. Ultrasound-based fat fraction for detection of hepatic steatosis and quantification of liver fat content using liver biopsy as the reference standard[J]. Eur Radiol, 2025. doi:10.1007/s00330-025-12117-8. [Online ahead of print]
- [44] Yin HH, Xiong B, Yu JF, et al. Interoperator reproducibility of quantitative ultrasound analysis of hepatic steatosis in participants with suspected MASLD: a prospective study[J]. Eur J Radiol, 2024, 175:111427. doi:10.1016/j.ejrad.2024.111427.
- [45] John BV, Bastaich DR, Deng Y, et al. Use of liver stiffness measurement for HCC risk stratification in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Hepatology, 2025. doi:10.1097/hep.0000000000001498. [Online ahead of print]
- [46] Yin H, Fan Y, Yu J, et al. Quantitative US fat fraction for noninvasive assessment of hepatic steatosis in suspected metabolic-associated fatty liver disease[J]. Insights Imaging, 2024, 15(1):159. doi:10.1186/s13244-024-01728-2.
- [47] Chen Y, Lu Q, Zhu Y, et al. Prediction of microvascular invasion in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma based on pre-operative clinical data and contrast-enhanced ultrasound characteristics[J]. Ultrasound Med Biol, 2022, 48(7): 1190-1201. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2022.02.014.
- [48] Zhang H, Guo L, Wang D, et al. Multi-source transfer learning via multi-kernel support vector machine plus for B-mode ultrasound-based computer-aided diagnosis of liver cancers[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2021, 25(10): 3874-3885. doi: 10.1109/JBHI.2021.3073812.

- [49] Ding W, Wang Z, Liu FY, et al. A hybrid machine learning model based on semantic information can optimize treatment decision for Naïve single 3-5-cm HCC patients[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(3): 256–267. doi:10.1159/000522123.
- [50] Liu F, Liu D, Wang K, et al. Deep learning radiomics based on contrast-enhanced ultrasound might optimize curative treatments for very-early or early-stage hepatocellular carcinoma patients[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(4):397–413. doi:10.1159/000505694.
- [51] Ding W, Meng Y, Ma J, et al. Contrast-enhanced ultrasound-based AI model for multi-classification of focal liver lesions[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(2):426–439. doi:10.1016/j.jhep.2025.01.011.
- [52] 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. doi: 10.1148/radiol.14140690.
- [53] Liu X, Jiang H, Chen J, et al. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(12): 1505–1518. doi: 10.1002/lt.24867.
- [54] Aslam A, Chernyak V, Tang A, et al. CT/MRI LI-RADS 2024 update:treatment response assessment[J]. *Radiology*, 2024, 313(2): e232408. doi:10.1148/radiol.232408.
- [55] 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):723–750. doi:10.1002/hep.29913.
- [56] Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv238–iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
- [57] 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):317–370. doi: 10.1007/s12072-017-9799-9.
- [58] Cho ES, Choi JY. MRI features of hepatocellular carcinoma related to biologic behavior[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(3):449–464. doi: 10.3348/kjr.2015.16.3.449.
- [59] 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): 1674–1682. doi:10.1136/gutjnl-2017-315384.
- [60] Hwang J, Kim YK, Jeong WK, et al. Nonhypervascular hypointense nodules at gadoxetic acid-enhanced MR imaging in chronic liver disease: diffusion-weighted imaging for characterization[J]. *Radiology*, 2015, 276(1):137–146. doi:10.1148/radiol.15141350.
- [61] Huang P, Shi Q, Ni X, et al. Subcentimeter hepatocellular carcinoma (HCC) on gadoxetic-acid-enhanced MRI: less frequent typical imaging features compared to 1-2 cm HCC but better prognosis after surgical resection[J]. *Abdom Radiol*, 2023, 48(11): 3391–3400. doi:10.1007/s00261-023-04024-7.
- [62] 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): 607–616. doi: 10.1016/s1499-3872(13)60096-x.
- [63] Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III , multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease[J]. *Invest Radiol*, 2010, 45(3): 133–141. doi:10.1097/RLI.0b013e3181caea5b.
- [64] Wang WT, Yang C, Zhu K, et al. Recurrence after curative resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: diagnostic algorithms on gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(6): 751–763. doi: 10.1002/lt.25713.
- [65] Zhang J, Lu Z, Shen H, et al. A novel diagnostic algorithm for subcentimeter hepatocellular carcinoma utilizing Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: multicenter development and validation[J]. *Acad Radiol*, 2025, 32(12):7071–7081. doi:10.1016/j.acra.2025.09.006.
- [66] Rao SX, Wang J, Wang J, et al. Chinese consensus on the clinical application of hepatobiliary magnetic resonance imaging contrast agent:Gadoxetic acid disodium[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(2): 54–61. doi:10.1111/1751-2980.12707.
- [67] Huang P, Zhou C, Wu F, et al. An improved diagnostic algorithm for subcentimeter hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(4): 2735–2745. doi: 10.1007/s00330-022-09282-5.
- [68] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8165. doi:10.3390/ijms21218165.
- [69] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(3):339–364. doi:10.1159/000327577.
- [70] Shi J, Lai ECH, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2073–2080. doi:10.1245/s10434-010-0940-4.
- [71] Chen M, Cao J, Hu J, et al. Clinical-radiomic analysis for pretreatment prediction of objective response to first transarterial

- chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(1):38–51. doi:10.1159/000512028.
- [72] 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): 1133–1144. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.023.
- [73] Chong HH, Yang L, Sheng RF, et al. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma≤5 cm[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 4824–4838. doi:10.1007/s00330-020-07601-2.
- [74] Yang L, Gu D, Wei J, et al. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(5): 373–386. doi: 10.1159/000494099.
- [75] 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):356–363. doi:10.1001/jamasurg.2015.4257.
- [76] Moustafa AS, Abdel Aal AK, Ertel N, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with extrahepatic collateral blood supply: anatomic and technical considerations[J]. *Radiographics*, 2017, 37(3):963–977. doi:10.1148/rg.2017160122.
- [77] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 锥形束CT应用于肝脏恶性肿瘤介入诊疗的专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2024, 58(6): 596–602. doi: 10.3760/cma.j.cn112149-20240102-00003.
- Clinical Guidelines Committee of Chinese College of Interventionalists. Expert consensus on the application of cone-beam CT in interventional diagnosis and therapy of liver malignancy[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2024, 58(6): 596–602. doi:10.3760/cma.j.cn112149-20240102-00003.
- [78] Lin CY, Chen JH, Liang J, et al. 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):2417–2422. doi:10.1016/j.ejrad.2011.08.004.
- [79] 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): 1912–1921. doi:10.2967/jnumed.108.055087.
- [80] 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. doi: 10.1007/s00259-009-1297-4.
- [81] Chalian H, Töre HG, Horowitz JM, et al. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0[J]. *Radiographics*, 2011, 31(7):2093–2105. doi:10.1148/rg.317115050.
- [82] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1):122S–150S. doi:10.2967/jnumed.108.057307.
- [83] Ferda J, Ferdová 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):2241–2246.
- [84] 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): 1638–1645. doi:10.1007/s00259-016-3348-y.
- [85] Na SJ, Oh JK, Hyun SH, et al. 18F-FDG PET/CT can predict survival of advanced hepatocellular carcinoma patients: a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5): 730–736. doi:10.2967/jnumed.116.182022.
- [86] 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. doi:10.1007/s12072-014-9566-0.
- [87] Mohebbi A, Kiani I, Mohammadzadeh S, et al. Qualitative and quantitative differentiation efficiency of dual-tracer PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose and (11)C-acetate for primary hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2025, 50(1):198–212. doi:10.1007/s00261-024-04302-y.
- [88] Henrar RB, Vuijk FA, Burchell GL, et al. Diagnostic performance of radiolabelled FAPI versus ¹⁸F FDG PET imaging in hepatopancreato-biliary oncology: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1978. doi: 10.3390/ijms26051978.
- [89] Lan L, Zhang S, Xu T, et al. Prospective comparison of ⁶⁸Ga-FAPI versus (18)F-FDG PET/CT for tumor staging in biliary tract cancers[J]. *Radiology*, 2022, 304(3): 648–657. doi: 10.1148/radiol.213118.
- [90] Poot AJ, Lapa C, Weber WA, et al. ⁶⁸Ga Ga-RAYZ-8009: a glypican-3-targeted diagnostic radiopharmaceutical for hepatocellular carcinoma molecular imaging-a first-in-human case series[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(10): 1597–1603. doi: 10.2967/jnumed.124.268147.
- [91] Zhou C, Li G, Quan Z, et al. Prospective study comparing [(99m)Tc] Tc-DP-FAPI quantitative SPECT/CT with [(68)Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with gastrointestinal tumors[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(10):5297–5304. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.4c00783.

- [92] 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):4781–4788. doi:10.1200/JCO.2011.38.2697.
- [93] Best J, Bechmann LP, Sowa JP, et al. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3):728–735.e4. doi:10.1016/j.cgh.2019.11.012.
- [94] Piratvisuth T, Hou J, Tanwandee T, et al. Development and clinical validation of a novel algorithmic score (GAAD) for detecting HCC in prospective cohort studies[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(11): e0317. doi:10.1097/HCC.0000000000000317.
- [95] Yang T, Xing H, Wang G, et al. A novel online calculator based on serum biomarkers to detect hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis B[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(12): 1543–1553. doi:10.1373/clinchem.2019.308965.
- [96] 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):2203–2213. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1753.
- [97] Zhang X, Wang Z, Tang W, et al. Ultrasensitive and affordable assay for early detection of primary liver cancer using plasma cell-free DNA fragmentomics[J]. *Hepatology*, 2022, 76(2):317–329. doi: 10.1002/hep.32308.
- [98] 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):6308–6312. doi:10.1073/pnas.1819799116.
- [99] 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): 2195–2205. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318882.
- [100] 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. doi:10.1002/hep.21966.
- [101] 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): 401–421. doi: 10.1002/hep.29487.
- [102] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182–236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [103] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours[M]. 5th Edition. Lyon:IARC Press, 2019.
- [104] Cong WM, Bu H, Chen J, et al. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer: 2015 update[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(42):9279–9287. doi:10.3748/wjg.v22.i42.9279.
- [105] Chen L, Chen S, Zhou Q, et al. Microvascular invasion status and its survival impact in hepatocellular carcinoma depend on tissue sampling protocol[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(11): 6747–6757. doi:10.1245/s10434-021-09673-w.
- [106] Sheng X, Ji Y, Ren GP, et al. A standardized pathological proposal for evaluating microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a multicenter study by LCPGC[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(6): 1034–1047. doi:10.1007/s12072-020-10111-4.
- [107] Lu XY, Xi T, Lau WY, et al. Hepatocellular carcinoma expressing cholangiocyte phenotype is a novel subtype with highly aggressive behavior[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8):2210–2217. doi:10.1245/s10434-011-1585-7.
- [108] Zhuo J, Lu D, Lin Z, et al. The distinct responsiveness of cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma to regorafenib[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1084. doi: 10.1038/s41419-021-04320-4.
- [109]《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》编写专家委员会. 肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(9): 819–827. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423.
- Expert Committee of Expert Consensus on Pathological Diagnosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma (2022 version). Expert consensus on pathological diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 version) [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2022, 51(9): 819–827. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423.
- [110] Schumacher TN, Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer[J]. *Science*, 2022, 375(6576):eabf9419. doi:10.1126/science.abf9419.
- [111] Gan X, Dong W, You W, et al. Spatial multimodal analysis revealed tertiary lymphoid structures as a risk stratification indicator in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2024, 581:216513. doi:10.1016/j.canlet.2023.216513.
- [112] Calderaro J, Petitprez F, Becht E, et al. Intra-tumoral tertiary lymphoid structures are associated with a low risk of early recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 58–65. doi:10.1016/j.jhep.2018.09.003.
- [113] Su JY, Li JR, Pan LX, et al. Tertiary lymphoid structures in HCC: Influence on immune cell profiles in tumors and on efficacy of adjuvant PD-1 inhibitor therapy after hepatectomy[J]. *Hepatology*, 2025. doi: 10.1097/HEP.0000000000001433. [Online ahead of print]
- [114] Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment[J]. *J Hepatol*, 1991, 13(3): 372–374. doi: 10.1016/

- 0168-8278(91)90084-o.
- [115]中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1):56-62. doi:10.3760/j.issn:1000-6680.2001.01.027.
- Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitology, Chinese Society of Hepatology. Prevention and Treatment Protocol for Viral Hepatitis[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2001, 19(1):56-62. doi:10.3760/j.issn:1000-6680.2001.01.027.
- [116]World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2024. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/34470cc8-af90-4d7b-a949-cf27e5d0726f/content>.
- [117]Wang H, Chen JJ, Yin SY, et al. A grading system of microvascular invasion for patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver resection with curative intent: a multicenter study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11: 191-206. doi: 10.2147/JHC.S447731.
- [118]Wang H, Qian YW, Sheng X, et al. Deciphering the significance of tumor necrosis and developing a grading system in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a multicenter pathological study[J]. Pathol Res Pract, 2026, 278: 156335. doi: 10.1016/j.prp.2025.156335.
- [119]Ding G, Wang H, Chen H, et al. Expression of the glypican-3 gene in α -fetoprotein-negative Human hepatocellular carcinoma[J]. Chin Ger J Clin Oncol, 2005, 4(5):262-266. doi:10.1007/s10330-005-0409-2.
- [120]Shahid M, Mubeen A, Tse J, et al. Branched chain in situ hybridization for albumin as a marker of hepatocellular differentiation: evaluation of manual and automated in situ hybridization platforms[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(1):25-34. doi:10.1097/PAS.0000000000000343.
- [121]Lu SX, Huang YH, Liu LL, et al. α -Fetoprotein mRNA in situ hybridisation is a highly specific marker of hepatocellular carcinoma: a multi-centre study[J]. Br J Cancer, 2021, 124(12): 1988-1996. doi:10.1038/s41416-021-01363-4.
- [122]Huang YH, Zhang CZ, Huang QS, et al. Clinicopathologic features, tumor immune microenvironment and genomic landscape of Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 74(4): 838-849. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.037.
- [123]Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y. Cholangiolocellular carcinoma with "ductal plate malformation" pattern may be characterized by ARID1A genetic alterations[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(3): 352-360. doi:10.1097/PAS.0000000000001201.
- [124]中国抗癌协会肝癌专业委员会病理学组, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肝脏病理学组, 上海市抗癌协会肿瘤病理专业委员会. 肝内胆管癌精准检测专家共识(2024版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3):432-441. doi:10.12449/JCH250307.
- PathologyGroup, Chinese Society of Liver Cancer of Chinese Anti-Cancer Association, Liver Pathology Group, Chinese Society of Pathology of Chinese Anti-Cancer Association, Tumor Pathology Committee of Shanghai Anti-Cancer Association. Expert consensus on precision detection of intrahepatic cholangiocarcinoma (2024 edition) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2025, 41(3):432-441. doi:10.12449/JCH250307.
- [125]Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(Suppl 1): 7-18. doi: 10.1111/liv.14093.
- [126]Zou Y, Zhu K, Pang Y, et al. Molecular detection of FGFR2 rearrangements in resected intrahepatic cholangiocarcinomas: fish could be an ideal method in patients with histological small duct subtype[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(6): 1355-1367. doi: 10.14218/JCTH.2022.00060S.
- [127]Dong L, Lu D, Chen R, et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Cell, 2022, 40(1): 70-87. e15. doi: 10.1016/j.ccell.2021.12.006.
- [128]Xia Y, Tang W, Qian X, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(4): e004656. doi: 10.1136/jitc-2022-004656.
- [129]李俊峰, 袁静, 张雯雯, 等. 存活肿瘤细胞比例在初始不可切除肝细胞癌患者转化序贯外科治疗预后评估中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30(4):241-247. doi: 10.3760/cma.j.cn113884-20240226-00056.
- Li JF, Yuan J, Zhang WW, et al. Value of the ratio of viable tumor cells in the prognostic evaluation for patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing sequential surgery after conversional therapy[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2024, 30(4): 241-247. doi:10.3760/cma.j.cn113884-20240226-00056.
- [130]D'Alessio A, Stefanini B, Blanter J, et al. Pathological response following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma: a cross-trial, patient-level analysis[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(11): 1465-1475. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00457-1.
- [131]Wang Z, Fan J, Zhou S, et al. Perioperative camrelizumab plus rivoceranib versus surgery alone in patients with resectable hepatocellular carcinoma at intermediate or high risk of recurrence (CARES-009): a randomised phase 2/3 trial[J]. Lancet, 2025, 406(10515):2089-2099. doi:10.1016/S0140-6736(25)01720-9.
- [132]中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肝癌多学科综合治疗专家

- 共识(2025年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7):1279-1286. doi:10.12449/JCH250709.
- Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on multidisciplinary treatment of liver cancer (2025) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2025, 41(7):1279-1286. doi:10.12449/JCH250709.
- [133]Wang K, Yang Q, Li K, et al. Learning-based early detection of post-hepatectomy liver failure using temporal perioperative data: a nationwide multicenter retrospective study in China[J]. EClinicalMedicine, 2025, 83: 103220. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103220.
- [134]Nair G, Hadi A, Gupta K, et al. A comparative study of machine learning models predicting post-hepatectomy liver failure: Enhancing risk estimation in over 25, 000 National Surgical Quality Improvement Program patients[J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2025, 29(3):269-278. doi:10.14701/ahbps.25-046.
- [135]Kang CM, Ku HJ, Moon HH, et al. Predicting safe liver resection volume for major hepatectomy using artificial intelligence[J]. J Clin Med, 2024, 13(2):381. doi:10.3390/jcm13020381.
- [136]Jeong B, Heo S, Lee SS, et al. Predicting post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma: nomograms based on deep learning analysis of gadopentetic acid-enhanced MRI[J]. Eur Radiol, 2025, 35(5): 2769-2782. doi: 10.1007/s00330-024-11173-w.
- [137]Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(10): 573-582. doi: 10.1038/nrgastro.2009.149.
- [138]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):1701-1710. doi:10.1002/bjs.8951.
- [139]Zhong J, Ke Y, Gong W, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2014, 260(2): 329-340. doi:10.1097/SLA.0000000000000236.
- [140]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, 2015, 94(7): e495. doi: 10.1097/MD.0000000000000495.
- [141]Liang T, He Y, Mo S, et al. Predictive value of intra-hepatectomy ICGR15 of the remnant liver for post-hepatectomy liver failure in hemi-hepatectomy: a prospective study[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1):881. doi:10.1186/s12885-025-14296-5.
- [142]Yu T, Ye X, Wen Z, et al. Intraoperative indocyanine green retention test of left hemiliver in decision-making for patients with hepatocellular carcinoma undergoing right hepatectomy[J]. Front Surg, 2021, 8:709017. doi:10.3389/fsurg.2021.709017.
- [143]中华医学会外科学分会, 中华医学会麻醉学分会. 中国加速康复外科临床实践指南(2021版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(9): 961-992. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.09.01.
- Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Chinese Society of Anesthesiology, Chinese Medical Association. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after surgery in China (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2021, 41(9):961-992. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.09.01.
- [144]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):321-328. doi:10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.
- [145]Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, et al. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial (SURF trial)[J]. Liver Cancer, 2021, 11(3):209-218. doi:10.1159/000521665.
- [146]Hur MH, Lee JH, Kim JY, et al. Comparison of overall survival between surgical resection and radiofrequency ablation for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. Cancers(Basel), 2021, 13(23):6009. doi:10.3390/cancers13236009.
- [147]Mohkam K, Dumont PN, Manichon AF, et al. No-touch multipolar radiofrequency ablation vs. surgical resection for solitary hepatocellular carcinoma ranging from 2 to 5 cm[J]. J Hepatol, 2018, 68(6):1172-1180. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.014.
- [148]Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Radiology, 2018, 287(2): 461-472. doi: 10.1148/radiol.2017162756.
- [149]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):538-545. doi:10.1097/SLA.0000000000001178.
- [150]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. doi:10.1016/j.jhep.2012.05.007.
- [151]Xu Q, Kobayashi S, Ye X, et al. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16, 103 patients[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7252. doi: 10.1038/srep07252.
- [152]Xia Y, Li J, Liu G, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(2): 255-263. doi: 10.1001/

- jamaoncol.2019.4477.
- [153]Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Liver resection for multiple hepatocellular carcinomas: a Japanese nationwide survey[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(1): 145–154. doi: 10.1097/SLA.0000000000003192.
- [154]Vitale A, Romano P, Cillo U, et al. Liver resection vs nonsurgical treatments for patients with early multinodular hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(8): 881–889. doi: 10.1001/jamasurg.2024.1184.
- [155]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):82–88. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.012.
- [156]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): 929–937. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828329b8.
- [157]Hyun MH, Lee Y, Kim JH, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of high-quality studies[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 977–993. doi: 10.1002/hep.29883.
- [158]Tsilimigras DI, Mehta R, Paredes AZ, et al. Overall tumor burden dictates outcomes for patients undergoing resection of multinodular hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(4): 574–581. doi: 10.1097/SLA.0000000000004346.
- [159]Famularo S, Donadon M, Cipriani F, et al. Hepatectomy versus sorafenib in advanced nonmetastatic hepatocellular carcinoma: a real-life multicentric weighted comparison[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(4):743–752. doi:10.1097/SLA.0000000000005373.
- [160]Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 938–943. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.044.
- [161]Zhang X, Gao Y, Chen Z, et al. An eastern hepatobiliary surgery hospital/portal vein tumor thrombus scoring system as an aid to decision making on hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus: a multicenter study[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5):2076–2090. doi:10.1002/hep.30490.
- [162]Govalan R, Lauzon M, Luu M, et al. Comparison of surgical resection and systemic treatment for hepatocellular carcinoma with vascular invasion: national cancer database analysis[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(5):407–418. doi:10.1159/000515554.
- [163]Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study[J]. *Surgery*, 2005, 137(4): 403–410. doi:10.1016/j.surg.2004.12.012.
- [164]Lu J, Zhang XP, Zhong BY, et al. Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(9):721–730. doi:10.1016/S2468–1253(19)30178–5.
- [165]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):1215–1219. doi: 10.3748/wjg.v11.i8.1215.
- [166]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, 37(24):2141–2151. doi:10.1200/JCO.18.02184.
- [167]Zhang Y, Wu JL, Li LQ. Efficacy comparison of optimal treatments for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(1):100552. doi:10.1016/j.aohep.2021.100552.
- [168]Li XL, Zhu XD, Cai H, et al. Postoperative α -fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Surgery*, 2019, 165(6):1161–1167. doi:10.1016/j.surg.2019.01.009.
- [169]Yang J, Tao H, 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): 1081–1087. doi: 10.1002/jso.25258.
- [170]Mise Y, Hasegawa K, Satou S, et al. How has virtual hepatectomy changed the practice of liver surgery?: experience of 1 194 virtual hepatectomy before liver resection and living donor liver transplantation[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(1):127–133. doi:10.1097/SLA.0000000000002213.
- [171]中华医学会数字医学分会, 中国研究型医院学会数字智能化专业委员会, 中国医师协会肝癌专业委员会, 等. 计算机辅助联合吲哚菁绿分子荧光影像技术在肝脏肿瘤诊断和手术导航中的应用指南(2019版)[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(10):1127–1140. doi:10.12122/j.issn.1673–4254.2019.10.01.
- Digital Medical Association of Chinese Medical Association, Digital Intelligent Surgery Professional Committee of Chinese Research Hospital Association, Liver Cancer Committee of Chinese Medical Doctor Association, et al. Guidelines for application of computer-assisted indocyanine green molecular fluorescence imaging in diagnosis and surgical navigation of liver tumors (2019) [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2019, 39(10):1127–1140. doi:10.12122/j.issn.1673–4254.2019.10.01.

- [172]Zeng X, Tao H, Dong Y, et al. Impact of three-dimensional reconstruction visualization technology on short-term and long-term outcomes after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity-score-matched and inverse probability of treatment-weighted multicenter study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(3): 1663–1676. doi:10.1097/JS9.0000000000001047.
- [173]Sheng W, Yuan C, Wu L, et al. Clinical application of a three-dimensional reconstruction technique for complex liver cancer resection[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(5): 3246–3253. doi: 10.1007/s00464-021-08636-2.
- [174]Banchini F, Capelli P, Hasnaoui A, et al. 3-D reconstruction in liver surgery: a systematic review[J]. *HPB (Oxford)*, 2024, 26(10): 1205–1215. doi:10.1016/j.hpb.2024.06.006.
- [175]Takamoto T, Ban D, Nara S, et al. Automated three-dimensional liver reconstruction with artificial intelligence for virtual hepatectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(10):2119–2127. doi: 10.1007/s11605-022-05415-9.
- [176]Huber T, Tripke V, Baumgart J, et al. Computer-assisted intraoperative 3D-navigation for liver surgery: a prospective randomized-controlled pilot study[J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(10):346. doi:10.21037/atm-22-5489.
- [177]Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, et al. Artificial intelligence in surgery:promises and perils[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(1):70–76. doi: 10.1097/SLA.0000000000002693.
- [178]Jiang H, Cao J. Impact of laparoscopic versus open hepatectomy on perioperative clinical outcomes of patients with primary hepatic carcinoma[J]. *Chin Med Sci J*, 2015, 30(2): 80–83. doi: 10.1016/s1001-9294(15)30016-x.
- [179]中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 腹腔镜肝切除术治疗肝细胞癌中国专家共识(2020版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(11):1119–1134. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20201029-00682.
- Chinese Research Hospital Association, Society for Hepato-pancreato-biliary Surgery. Chinese expert consensus on laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2020, 19(11): 1119–1134. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20201029-00682.
- [180]Zhu P, Liao W, Zhang WG, et al. A prospective study using propensity score matching to compare long-term survival outcomes after robotic-assisted, laparoscopic, or open liver resection for patients with BCLC stage 0-a hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(1): e103–e111. doi: 10.1097/SLA.0000000000005380.
- [181]Preston WA, Spitofsky NR, Bodzin AS. A contemporary review of robotic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(22):3806. doi:10.3390/cancers16223806.
- [182]Liu R, Abu Hilal M, Wakabayashi G, et al. International experts consensus guidelines on robotic liver resection in 2023[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(32): 4815–4830. doi: 10.3748/wjg.v29.i32.4815.
- [183]夏永祥, 张峰, 李相成, 等. 原发性肝癌 10 966 例外科治疗分析[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(1):6–17. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20201110-00791.
- Xia YX, Zhang F, Li XC, et al. Surgical treatment of primary liver cancer: a report of 10 966 cases[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2021, 59(1):6–17. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20201110-00791.
- [184]Zeindler J, Hess GF, von Heesen M, et al. Anatomic versus non-anatomic liver resection for hepatocellular carcinoma-a European multicentre cohort study in cirrhotic and non-cirrhotic patients[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(5):e6981. doi:10.1002/cam4.6981.
- [185]Feng X, Su Y, Zheng S, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(8): 667–674. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.010.
- [186]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. doi:10.1097/01.sla.0000231758.07868.71.
- [187]Zhong FP, Zhang YJ, Liu Y, et al. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(37): e8043. doi: 10.1097/MD.0000000000008043.
- [188]Yang P, Si A, Yang J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Surgery*, 2019, 165(4): 721–730. doi:10.1016/j.surg.2018.09.016.
- [189]Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2000, 232(1):25–31. doi:10.1097/00000658-200007000-00004.
- [190]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. doi:10.21037/hbsn.2018.11.19.
- [191]Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4):320–329. doi:10.1159/000514313.
- [192]Zhang W, Tong S, Hu B, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies as conversion therapy for patients with unresectable intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9):e007366. doi: 10.1136/jitc-2023-007366.
- [193]Chiang CL, Chan KSK, Chiu KWH, et al. Complete response to

- locoregional therapy plus immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(11):1548–1553. doi:10.1001/jamaoncol.2024.4085.
- [194]中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 精准肝切除术专家共识[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(9):883–893. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001.
- Chinese Research Hospital Association, Society for Hepatopancreatobiliary Surgery. Expert consensus on precision liver resection[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2017, 16(9):883–893. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001.
- [195]Aloia TA. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: portal vein embolization should remain the gold standard[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(10): 927–928. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1646.
- [196]Piron L, Deshayes E, Escal L, et al. Embolisation portale préopératoire: présent et futur[J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(5): 407–416. doi:10.1016/j.bulcan.2017.03.009.
- [197]Ogata S, Belghiti J, Farges O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(9): 1091–1098. doi:10.1002/bjs.5341.
- [198]Hwang S, Ha T, Ko G, et al. Preoperative sequential portal and hepatic vein embolization in patients with hepatobiliary malignancy[J]. *World J Surg*, 2015, 39(12): 2990–2998. doi: 10.1007/s00268-015-3194-2.
- [199]Dupré A, Hitier M, Peyrat P, et al. Associating portal embolization and artery ligation to induce rapid liver regeneration in staged hepatectomy[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(12):1541–1550. doi:10.1002/bjs.9900.
- [200]Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1):32–41. doi:10.1016/j.ejso.2016.05.026.
- [201]Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3):405–414. doi:10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- [202]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*, 2020, 271(3): 534–541. doi: 10.1097/SLA.0000000000002942.
- [203]Peng Y, Wang Z, Qu X, et al. Transcatheter arterial embolization-salvaged ALPPS, a novel ALPPS procedure especially for patients with hepatocellular carcinoma and severe fibrosis/cirrhosis[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(4):504–514. doi:10.21037/hbsn-21-466.
- [204]Li PP, Huang G, Jia NY, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization in staged hepatectomy for HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized comparative study[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(1):38–51. doi:10.21037/hbsn-20-264.
- [205]Zeng ZM, Huang H, Zhu G, et al. Sequential hepatectomy for hepatocellular carcinoma with inadequate future-liver-remnant after portal vein ligation in combination with apatinib plus camrelizumab (PLACES): a single-arm prospective pilot study[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2026, 15(1): 6. doi: 10.21037/hbsn-24-363.
- [206]Zhang Y, Huang G, Wang Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? ten years of experience[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1442–1449. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0094.
- [207]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. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.008.
- [208]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): 953–960. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
- [209]Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III , randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117–127. doi:10.1200/JCO.22.00392.
- [210]Wu XK, Yang LF, Chen YF, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with lenvatinib plus camrelizumab as conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, multicentre, prospective study[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 67:102367. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102367.
- [211]Chen Y, Zhang J, Hu W, et al. Envafolelimab plus lenvatinib and transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective, single-arm, phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 280. doi: 10.1038/s41392-024-01991-1.
- [212]Li B, Qiu J, Zheng Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Open*, 2021, 2(2): e057. doi: 10.1097/AS9.000000000000057.

- [213]Byun HK, Kim HJ, Im YR, et al. Dose escalation by intensity modulated radiotherapy in liver-directed concurrent chemoradiotherapy for locally advanced BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 133:1–8. doi: 10.1016/j.radonc.2018.12.025.
- [214]Hatanaka T, Kakizaki S, Hiraoka A, et al. Predictive factors and survival outcome of conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients receiving atezolizumab and bevacizumab: Comparative analysis of conversion, partial response and complete response patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 60(10):1361–1373. doi:10.1111/apt.18237.
- [215]Xu H, Zhang H, Li B, et al. Systemic conversion therapies for initially unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):1008. doi: 10.1186/s12885-024-12772-y.
- [216]Li Z, Liu J, Zhang B, et al. Neoadjuvant tislelizumab plus stereotactic body radiotherapy and adjuvant tislelizumab in early-stage resectable hepatocellular carcinoma: the Notable-HCC phase 1b trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):3260. doi:10.1038/s41467-024-47420-3.
- [217]Pan H, Zhou L, Cheng Z, et al. Perioperative Tislelizumab plus intensity modulated radiotherapy in resectable hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: a phase II trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):9350. doi:10.1038/s41467-024-53704-5.
- [218]Pinna AD, Tian Y, Mazzaferro V, et al. Liver transplantation and hepatic resection can achieve cure for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5): 868–875. doi: 10.1097/SLA.0000000000002889.
- [219]Tsilimigras DI, Bagante F, Moris D, et al. Recurrence patterns and outcomes after resection of hepatocellular carcinoma within and beyond the Barcelona clinic liver cancer criteria[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(7): 2321–2331. doi: 10.1245/s10434-020-08452-3.
- [220]Chan AWH, Zhong J, Berhane S, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6):1284–1293. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.027.
- [221]Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(5):890–897. doi:10.1016/j.jhep.2009.07.009.
- [222]Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(2):200–207. doi:10.1016/s0168-8278(02)00360-4.
- [223]Hu J, Tang H, Jia CC, et al. Personalized MRD assessment in perisurgical ctDNA for prognostic prediction in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(6): 1047–1056. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1897.
- [224]Ma T, Bai X, Zhang Q, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma following curative resection: a randomized, open-label, phase 3 trial[J]. *Hepatology*, 2025, 82(5): 1112–1121. doi: 10.1097/HEP.0000000000001233.
- [225]Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9):2074–2081. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2899.
- [226]Wei W, Jian P, Li S, 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*, 2018, 38(1):61. doi:10.1186/s40880-018-0331-y.
- [227]Peng Z, Fan W, Liu Z, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization with sorafenib for portal vein tumor thrombus: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(6):616–624. doi:10.1001/jamasurg.2024.0506.
- [228]Fan Z, Jin M, Zhang L, et al. From clinical variables to multiomics analysis: a margin morphology-based gross classification system for hepatocellular carcinoma stratification[J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2149–2163. doi:10.1136/gutjnl-2023-330461.
- [229]Li SH, Mei J, Cheng Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase III, randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10):1898–1908. doi: 10.1200/JCO.22.01142.
- [230]Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7):1383–1391.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.055.
- [231]He C, Peng W, Li C, et al. Thymalfasin, a promising adjuvant therapy in small hepatocellular carcinoma after liver resection[J]. *Medicine*, 2017, 96(16): e6606. doi: 10.1097/MD.0000000000006606.
- [232]Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67(11):2006–2016. doi: 10.1136/gutjnl-2018-315983.
- [233]Huang G, Li P, 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):943–954. doi:10.1097/SLA.0000000000002727.
- [234]Wu J, Yin Z, Cao L, et al. Adjuvant pegylated interferon therapy improves the survival outcomes in patients with hepatitis-related hepatocellular carcinoma after curative treatment:

- a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(28): e11295. doi: 10.1097/MD.00000000000011295.
- [235] Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2149–2157. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.046.
- [236] Wang K, Xiang Y, Yu HM, et al. Adjuvant sintilimab in resected high-risk hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled, phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(3): 708–715. doi: 10.1038/s41591-023-02786-7.
- [237] Yopp A, Kudo M, Chen M, et al. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1230. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2279.
- [238] Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4): 203–217. doi: 10.1038/nrgastro.2016.193.
- [239] 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): 1403–1412. doi: 10.1007/s00432-009-0584-6.
- [240] Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences[J]. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1726–1732. doi: 10.1097/TP.0b013e31816b67e4.
- [241] 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): 4170–4176. doi: 10.3748/wjg.15.4170.
- [242] 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): 466–469. doi: 10.3321/j.issn:1005-2208.2008.06.018.
- Shao Z, Yang GS, Yang N, et al. Application of Sanya Criteria in the treatment of liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2008, 28(6): 466–469. doi: 10.3321/j.issn:1005-2208.2008.06.018.
- [243] Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922–1965. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466.
- [244] Norman JS, Li PJ, Kotwani P, et al. AFP-L3 and DCP strongly predict early hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1469–1477. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.020.
- [245] Mehta N, Kotwani P, Norman J, et al. AFP-L3 and DCP are superior to AFP in predicting waitlist dropout in HCC patients: Results of a prospective study[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(10): 1041–1049. doi: 10.1097/LVT.0000000000000149.
- [246] Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 381–400. doi: 10.1002/hep.29485.
- [247] Lee S, Kim KW, Song GW, et al. The real impact of bridging or downstaging on survival outcomes after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(6): 721–733. doi: 10.1159/000507887.
- [248] Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 947–956. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2.
- [249] Mehta N, Guy J, Frenette CT, et al. Excellent outcomes of liver transplantation following down-staging of hepatocellular carcinoma to within Milan criteria: a multicenter study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(6): 955–964. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.037.
- [250] Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(9): 779–788. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2800.
- [251] Mehta N, Frenette C, Tabrizian P, et al. Downstaging outcomes for hepatocellular carcinoma: results from the multicenter evaluation of reduction in tumor size before liver transplantation (MERITS-LT) consortium[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1502–1512. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.033.
- [252] Rezaee-Zavareh MS, Yeo YH, Wang TL, et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): 107–119. doi: 10.1016/j.jhep.2024.06.042.
- [253] Wang Z, Huang X, Shi Y, et al. Auxiliary liver transplantation using otherwise-discarded liver allograft combined with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for unresectable colorectal liver metastases[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2025, 14(4): 683–688. doi: 10.21037/hbsn-2025-392.
- [254] Sposito C, Cucchetti A, Mazzaferro V. Assessing competing risks for death following liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(4): 1001–1007. doi: 10.1007/s10620-019-05538-1.
- [255] Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a risk

- estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 493–500. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.
- [256] Tran BV, Moris D, Markovic D, et al. Development and validation of a REcurrent Liver cAncer Prediction ScorE (RELAPSE) following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of the US Multicenter HCC Transplant Consortium[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(7): 683–697. doi: 10.1097/LVT.000000000000145.
- [257] 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): 512–525. doi: 10.1002/lt.21396.
- [258] Rodríguez-Perálvarez 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): 1193–1199. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.012.
- [259] Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, et al. mTOR inhibition is most beneficial after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with active tumors[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(5): 855–862. doi: 10.1097/SLA.0000000000004280.
- [260] Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation[J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(3): 261–272. doi: 10.4254/wjh.v11.i3.261.
- [261] Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, et al. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: impact of treatment modality and recurrence characteristics[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(1): 118–125. doi: 10.1097/SLA.0000000000001894.
- [262] 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): 5081–5094. doi: 10.3748/wjg.v24.i45.5081.
- [263] Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(11): 3176–3184. doi: 10.1111/ajt.15551.
- [264] Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, et al. Surveillance for HCC after liver transplantation: increased monitoring may yield aggressive treatment options and improved postrecurrence survival[J]. *Transplantation*, 2020, 104(10): 2105–2112. doi: 10.1097/TP.0000000000003117.
- [265] Shi GM, Wang J, Huang XW, et al. Graft programmed death ligand 1 expression as a marker for transplant rejection following anti-programmed death 1 immunotherapy for recurrent liver tumors[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(3): 444–449. doi: 10.1002/lt.25887.
- [266] He Y, Huang X, Huang X, et al. Graft PD-L1 as a predictive marker for rejection in PD-1 inhibitor therapy for recurrent liver tumors after transplant: a prospective pilot trial[J]. *Liver Transpl*, 2026, 32(2): 135–143. doi: 10.1097/LVT.0000000000000719.
- [267] Zhong JH, Xing BC, Zhang WG, et al. Repeat hepatic resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: retrospective multicentre study[J]. *Br J Surg*, 2021, 109(1): 71–78. doi: 10.1093/bjs/zna340.
- [268] Wang Z, Liu M, Zhang DZ, et al. Microwave ablation versus laparoscopic resection as first-line therapy for solitary 3–5-cm HCC[J]. *Hepatology*, 2022, 76(1): 66–77. doi: 10.1002/hep.32323.
- [269] Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(1): 51–58. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06947.x.
- [270] 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): 903–912. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656.
- [271] Feng Q, Chi Y, Liu Y, et al. 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. doi: 10.1007/s00432-014-1708-1.
- [272] 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): 309–314. doi: 10.1016/j.clinre.2015.07.008.
- [273] Zhang YJ, Chen MS, Chen Y, et al. Long-term outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation as an initial treatment for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2126992. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26992.
- [274] 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): 426–432. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9936.
- [275] Wang L, Ke Q, Lin N, et al. The efficacy of transarterial chemoembolization combined with microwave ablation for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 1288–1296. doi: 10.1080/02656736.2019.1692148.
- [276] Zhou C, Zhang X, Peng Y, et al. Surgical resection plus radiofrequency ablation versus radical surgery for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *J Cancer*,

- 2019, 10(17):3933–3940. doi:10.7150/jca.29501.
- [277]Zhuang BW, Li W, Wang W, et al. Treatment effect of radiofrequency ablation versus liver transplantation and surgical resection for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a population-based study[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 5379–5389. doi:10.1007/s00330-020-07551-9.
- [278]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): 82–89. doi: 10.1002/hep.21933.
- [279]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):1022–1033. doi:10.1148/radiol.11110817.
- [280]Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(5): 317–325. doi: 10.1016/S2468-1253(18) 30029-3.
- [281]An C, Li WZ, Huang ZM, et al. Small single perivascular hepatocellular carcinoma: comparisons of radiofrequency ablation and microwave ablation by using propensity score analysis[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 4764–4773. doi: 10.1007/s00330-020-07571-5.
- [282]Yu J, Yu XL, Han ZY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial[J]. *Gut*, 2017, 66(6):1172–1173. doi:10.1136/gutjnl-2016-312629.
- [283]Tan W, Deng Q, Lin S, et al. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1):264–272. doi:10.1080/02656736.2018.1562571.
- [284]Yu J, Cheng ZG, Han ZY, et al. Period-dependent survival benefit of percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a 12-year real-world, multicentric experience[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(4):341–353. doi:10.1159/000522134.
- [285]亚洲冷冻治疗学会, 中国医药教育协会介入微创治疗专业委员会, 山东省医师协会肿瘤介入医师分会. 影像引导肝癌的冷冻消融治疗专家共识(2020版)[J]. *中国医刊*, 2020, 55(5):489–492. doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2020.05.008.
- Asian Cryotherapy Society, Interventional Minimally Invasive Treatment Professional Committee of China Medical Education Association, Tumor Interventional Physician Branch of Shandong Medical Association. Expert consensus on image-guided cryoablation of liver cancer (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of*
- Medicine*, 2020, 55(5): 489–492. doi: 10.3969/j. issn. 1008-1070.2020.05.008.
- [286]Xu M, Xie LT, Xiao YY, et al. Chinese clinical practice guidelines for ultrasound-guided irreversible electroporation of liver cancer (version 2022)[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(5):462–471. doi:10.1016/j.hbpd.2022.08.006.
- [287]Cheng C, Xu M, Pan J, et al. A multicenter, randomized, parallel-controlled clinical trial protocol to evaluate the safety and efficacy of irreversible electroporation compared with radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1):332. doi: 10.1186/s12957-024-03614-z.
- [288]Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less[J]. *Gut*, 2005, 54(8):1151–1156. doi:10.1136/gut.2004.045203.
- [289]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–S355. doi:10.1245/s10434-014-3585-x.
- [290]Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation:standardization of terminology and reporting criteria: a 10-year update[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(11):1691–1705. doi: 10.1016/j.jvir.2014.08.027.
- [291]Liu FY, Qi EP, Wang XP, et al. Preliminary application of robot-assisted teleultrasound-guided interventional system[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2025, 50(6):2626–2633. doi: 10.1007/s00261-024-04719-5.
- [292]Zhang K, Ru J, Wang W, et al. Vision transformer-based model can optimize curative-intent treatment for patients with recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):4081. doi: 10.1038/s41467-025-59197-0.
- [293]Du Z, Fan F, Ma J, et al. Development and validation of an ultrasound-based interpretable machine learning model for the classification of ≤ 3 cm hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective diagnostic study[J]. *EClinicalMedicine*, 2025, 81: 103098. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103098.
- [294]Dong L, Cheng Z, Liu F, et al. Dynamic changes in liver volume calculated using a three-dimensional visualisation system after microwave ablation of hepatocellular carcinomas[J]. *Med Phys*, 2022, 49(7):4613–4621. doi:10.1002/mp.15641.
- [295]Wang Z, Zhang H, Meng Q, et al. A multicenter case-controlled study on laparoscopic hepatectomy versus microwave ablation as first-line therapy for 3-5 cm hepatocellular carcinoma in patients aged 60 and older[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(3): 1356–1366. doi: 10.1097/JS9.0000000000000839.

- [296]Yang Q, Wei J, Hao X, et al. Improving B-mode ultrasound diagnostic performance for focal liver lesions using deep learning: a multicentre study[J]. EBioMedicine, 2020, 56: 102777. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102777.
- [297]中国抗癌协会肿瘤介入专家委员会. 经导管动脉灌注化疗药物应用原则:中国肿瘤介入专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(11):963-970. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.11.001. Tumor Intervention Expert Committee of Chinese AntiCancer Association. Chinese tumor intervention expert consensus on the application principles of transcatheter arterial infusion chemotherapy[J]. Journal of Interventional Radiology, 2017, 26(11):963-970. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.11.001.
- [298]Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64(1):106-116. doi:10.1002/hep.28453.
- [299]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):129-134. doi:10.1016/s0168-8278(98)80187-6.
- [300]Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35(5):1164-1171. doi:10.1053/jhep.2002.33156.
- [301]Llovet JM, Real MI, Montaña 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):1734-1739. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [302]Cammà 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. doi:10.1148/radiol.2241011262.
- [303]Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37(2): 429-442. doi: 10.1053/jhep.2003.50047.
- [304]中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(34): 2674-2694. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20230630-01114. Clinical Guidelines Committee of Chinese College of Interventionalists. Chinese clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma (2023 edition) [J]. National Medical Journal of China, 2023, 103(34): 2674-2694. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20230630-01114.
- [305]中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7):599-614. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991. Clinical Guidelines Committee of Chinese College of Interventionalists. Chinese clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2021, 60(7): 599-614. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991.
- [306]郭志, 滕皋军, 邹英华, 等. 载药微球治疗原发性和转移性肝癌的技术操作推荐[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(5):336-340. doi: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.002. Guo Z, Teng GJ, Zou YH, et al. Transarterial treatment of primary and secondary liver cancer with drug eluting beads transarterial chemoembolization: technical recommendations[J]. Chinese Journal of Radiology, 2019, 53(5): 336-340. doi: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.002.
- [307]Shao G, Zou Y, Lucatelli P, et al. Chinese expert consensus on technical recommendations for the standard operation of drug-eluting beads for transvascular embolization[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8):714. doi:10.21037/atm-21-1678.
- [308]Liang B, Makamure J, Shu S, et al. Treatment response, survival, and safety of transarterial chemoembolization with CalliSpheres® microspheres versus conventional transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11:576232. doi:10.3389/fonc.2021.576232.
- [309]Miyayama S, Matsui O. Superselective conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: rationale, technique, and outcome[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(9):1269-1278. doi:10.1016/j.jvir.2016.04.014.
- [310]Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N, et al. Survival after C-arm CT-assisted chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12):3985-3992. doi:10.1016/j.ejrad.2012.08.012.
- [311]Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(3): 830-837. doi: 10.2214/AJR.09.3308.
- [312]Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, et al. Ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil[J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18(3):365-376. doi: 10.1016/j.jvir.2006.12.004.
- [313]de Baere T, Ronot M, Chung JW, et al. Initiative on superselective conventional transarterial chemoembolization results (INSPIRE) [J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2022, 45(10): 1430-

1440. doi:10.1007/s00270-022-03233-9.
- [314]Zhong BY, Jia ZZ, Song HY, et al. Precision transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: patient selection, standardized techniques, and quantitative evaluation[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2025. doi: 10.21037/hbsn-24-545. [Online ahead of print]
- [315]Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4):965-973. doi:10.1093/annonc/mds605.
- [316]Xia D, Wang Q, Bai W, et al. Optimal time point of response assessment for predicting survival is associated with tumor burden in hepatocellular carcinoma receiving repeated transarterial chemoembolization[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(9): 5799-5810. doi: 10.1007/s00330-022-08716-4.
- [317]Kim BK, Kim KA, Park JY, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 826-834. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.022.
- [318]Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, et al. Radiographic response to locoregional therapy in hepatocellular carcinoma predicts patient survival times[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(2):526-535. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.054.
- [319]Lu J, Zhao M, Arai Y, et al. Clinical practice of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: consensus statement from an international expert panel of International Society of Multidisciplinary Interventional Oncology (ISMIO)[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(5):661-671. doi:10.21037/hbsn-21-260.
- [320]Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand"[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1258-1267. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.025.
- [321]Lu J, Guo JH, Ji JS, et al. Irradiation stent with 125 I plus TACE versus sorafenib plus TACE for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: a multicenter randomized trial[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(5): 1188-1198. doi: 10.1097/JS9.0000000000000295.
- [322]Luo JJ, Zhang ZH, Liu QX, et al. Endovascular brachytherapy combined with stent placement and TACE for treatment of HCC with main portal vein tumor thrombus[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 185-195. doi:10.1007/s12072-015-9663-8.
- [323]Lu J, Guo JH, Zhu HD, et al. Safety and efficacy of irradiation stent placement for malignant portal vein thrombus combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a single-center experience[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(6):786-794. doi:10.1016/j.jvir.2017.02.014.
- [324]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): 552-556. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.06.016.
- Hu HT, Li HL, Guo CY, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined ¹²⁵iodine seed implantation for primary hepatic carcinoma with portal vein tumor thrombus thrombosis[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2012, 46(6): 552-556. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.06.016.
- [325]Zhang ZH, Zhang W, Gu JY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus with the use of iodine-125 seed strand implantation and transarterial chemoembolization: a propensity-score analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(8): 1085-1093. doi:10.1016/j.jvir.2018.02.013.
- [326]Yang SB, Zhang JH, Fu YF, et al. TACE with portal vein radioactive seeds for HCC with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2022, 31(6):856-864. doi:10.1080/13645706.2022.2045326.
- [327]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, 27(10): 1577-1583. doi:10.1016/j.jvir.2016.02.014.
- [328]Lewis AR, Padula CA, McKinney JM, et al. Ablation plus transarterial embolic therapy for hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: science, evidence, and future directions[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2019, 36(4): 303-309. doi: 10.1055/s-0039-1697641.
- [329]Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5452-5460. doi: 10.1002/cncr.25314.
- [330]Yuan P, Wang F, Zhu G, et al. The clinical efficiency of TACE combined with simultaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(5): 1383-1388. doi: 10.1007/s10637-021-01101-w.
- [331]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): 756-765. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2189.

- [332]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):1141–1150. doi:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.001.
- Radiation Oncology Branch of the Chinese Medical Association, Expert Committee on Liver Cancer and Digestive System of China Institute of Biomedical Engineering, Liver Cancer Research Group of Radiation Oncology Branch of China Research Hospital. Consensus on radiation therapy for primary liver cancer in 2016[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, 25(11):1141–1150. doi:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.001.
- [333]Kim Y, Stahl CC, Makramalla A, et al. Downstaging therapy followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria[J]. Surgery, 2017, 162(6): 1250–1258. doi:10.1016/j.surg.2017.08.007.
- [334]Shi F, Wu M, Lian SS, et al. Radiofrequency ablation following downstaging of hepatocellular carcinoma by using transarterial chemoembolization: long-term outcomes[J]. Radiology, 2019, 293(3):707–715. doi:10.1148/radiol.2019181991.
- [335]Wu JY, Yin ZY, Bai YN, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 1233–1240. doi:10.2147/JHC.S332420.
- [336]Chiang CL, Chiu KWH, Chan KSK, et al. Sequential transarterial chemoembolisation and stereotactic body radiotherapy followed by immunotherapy as conversion therapy for patients with locally advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (START-FIT): a single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(2):169–178. doi:10.1016/S2468-1253(22)00339-9.
- [337]Li L, Li B, Zhang M. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization improves the prognosis of hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Radiol, 2020, 61(6): 723–731. doi:10.1177/0284185119878357.
- [338]Esagian SM, Kakos CD, Giorgakis E, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization following curative-intent hepatectomy versus hepatectomy alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12):2984. doi:10.3390/cancers13122984.
- [339]Huang J, Huang W, Zhan M, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization combined with FOLFOX-based hepatic arterial infusion chemotherapy for large or huge hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 1445–1458. doi:10.2147/JHC.S339379.
- [340]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. doi:10.1016/j.jhep.2019.01.013.
- [341]Wang Z, Wang E, Bai W, et al. Exploratory analysis to identify candidates benefitting from combination therapy of transarterial chemoembolization and sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective observational study[J]. Liver Cancer, 2020, 9(3): 308–325. doi:10.1159/000505692.
- [342]Xia D, Bai W, Wang E, et al. Lenvatinib with or without concurrent drug-eluting beads transarterial chemoembolization in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: a real-world, multicenter, retrospective study[J]. Liver Cancer, 2022, 11(4):368–382. doi:10.1159/000523849.
- [343]Li L, Xu X, Wang W, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitor (sintilimab) combined with transarterial chemoembolization as the initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(1):e010035. doi:10.1136/jitc-2024-010035.
- [344]Zhu HD, Li HL, Huang MS, et al. Transarterial chemoembolization with PD- (L)₁ inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001)[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):58. doi:10.1038/s41392-022-01235-0.
- [345]Jin ZC, Zhong BY, Chen JJ, et al. Real-world efficacy and safety of TACE plus camrelizumab and apatinib in patients with HCC (CHANCE2211): a propensity score matching study[J]. Eur Radiol, 2023, 33(12): 8669–8681. doi:10.1007/s00330-023-09754-2.
- [346]Dong J, Han G, Ogasawara S, et al. LBA2 TALENTACE: a phase III, open-label, randomized study of on-demand transarterial chemoembolization (TACE) combined with atezolizumab + bevacizumab (Atezo+Bev) or on-demand TACE alone in patients with systemically untreated, intermediate-to-high burden unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. Ann Oncol, 2025, 36:S62. doi:10.1016/j.annonc.2025.05.542.
- [347]Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet, 2025, 405(10474):203–215. doi:10.1016/S0140-6736(24)02575-3.
- [348]Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet, 2025, 405(10474):216–232. doi:10.1016/S0140-6736(24)

- 02551-0.
- [349]Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemiodiolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(3): 427-435. doi:10.1016/j.jhep.2004.05.014.
- [350]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]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2648-2669. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
- Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019) [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(12): 2648-2669. doi: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2019.12.007.
- [351]Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 424-432. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30078-5.
- [352]中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(7): 754-759. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00288.
- Chinese Society of Liver Cancer, China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(7): 754-759. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00288.
- [353]Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150-160. doi:10.1200/JCO.21.00608.
- [354]Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 468-480. doi: 10.1200/JCO.21.01963.
- [355]Lai Z, Huang Y, Wen D, et al. One day versus two days of hepatic arterial infusion with oxaliplatin and fluorouracil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 415. doi:10.1186/s12916-022-02608-6.
- [356]中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(6): 600-616. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.
- Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(6): 600-616. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.
- [357]Lai Z, He M, Bu X, et al. Lenvatinib, toripalimab plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with high-risk advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, phase II trial[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 68-77. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.005.
- [358]Zhang W, Zhao X, Gao W, et al. Conversion study of hepatocellular carcinoma using HAIC combined with lenvatinib and PD-1/L1 immunotherapy under the guidance of BCLC staging[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1596864. doi: 10.3389/fimmu.2025.1596864.
- [359]徐立, 陈敏山, 胡自力. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的作用[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(3): 272-275. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.07.
- Xu L, Chen MS, Hu ZL. The role of hepatic arterial infusion chemotherapy in conversion therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2021, 41(3): 272-275. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.07.
- [360]陈敏山, 元云飞, 郭荣平, 等. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的应用: 中山大学肿瘤防治中心的经验总结[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2021, 13(3): 70-76. doi:10.12037/YXQY.2021.03-11.
- Chen MS, Yuan YF, Guo RP, et al. Application of hepatic arterial infusion chemotherapy in the conversion therapy of hepatocellular carcinoma: experience of Sun Yat-Sen University Cancer Center[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science: Electronic Version*, 2021, 13(3): 70-76. doi:10.12037/YXQY.2021.03-11.
- [361]Yuan Y, He W, Yang Z, et al. TACE-HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy versus TACE alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombus: a propensity score matching study[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(5): 1222-1230. doi: 10.1097/JS9.0000000000000256.
- [362]Li S, Zhong C, Li Q, et al. Neoadjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: an interim analysis of a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4008. doi:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4008.
- [363]Ahmadzadehfah H, Ilhan H, Lam MGEH, et al. Radioembolization, principles and indications[J]. *Nuklearmedizin*, 2022, 61(3): 262-272. doi:10.1055/a-1759-4238.
- [364]Young S, Flanagan S, D'Souza D, et al. Lung shunt fraction calculations before Y-90 transarterial radioembolization: Comparison of accuracy and clinical significance of planar scintigraphy and SPECT/CT[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2023, 104(4): 185-191. doi:10.1016/j.diii.2022.12.002.

- [365]中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 国家卫生健康委能力建设继续教育中心介入医学专家委员会. 钇90微球管理专家共识[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(6): 321-325. doi: 10.13929/j.issn.1672-8475.2021.06.001.
- Chinese Society of Interventional Oncology, Chinese Anti-Cancer Association; Expert Committee of Interventional Medicine, National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center. Experts' consensus on management of yttrium-90 microspheres[J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2021, 18(6): 321-325. doi: 10.13929/j.issn.1672-8475.2021.06.001.
- [366]中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会, 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 钇-90微球选择性内放射治疗肝脏恶性肿瘤规范化操作专家共识(2024版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 165-178. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20231025-00164.
- Chinese Medical Doctor Association, Clinical Guidelines Committee of Chinese College of Interventional Medicine, Chinese Research Hospital Association, Society for Hepato-pancreato-biliary Surgery. Expert consensus on the standardized procedure of selective internal radiation therapy with Yttrium-90 microspheres for liver malignancies (2024 edition) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2024, 23(2): 165-178. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20231025-00164.
- [367]Liu DM, Leung TW, Chow PK, et al. Clinical consensus statement: Selective internal radiation therapy with yttrium 90 resin microspheres for hepatocellular carcinoma in Asia[J]. Int J Surg, 2022, 102:106094. doi:10.1016/j.ijso.2021.106094.
- [368]Mertens A, Essing T, Minko P, et al. Selective internal radiotherapy in Germany: a review of indications and hospital mortality from 2012 to 2019[J]. J Clin Transl Res, 2023, 9(2):123-132.
- [369]Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: the LEGACY study[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2342-2352. doi: 10.1002/hep.31819.
- [370]Kim E, Sher A, Abboud G, et al. Radiation segmentectomy for curative intent of unresectable very early to early stage hepatocellular carcinoma (RASER): a single-centre, single-arm study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9): 843-850. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00091-7.
- [371]Vardar BU, Meram E, Karaoglu K, et al. Radioembolization followed by transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Cureus, 2022, 14(4): e23783. doi: 10.7759/cureus.23783.
- [372]Tai D, Loke K, Gogna A, et al. Radioembolisation with Y90-resin microspheres followed by nivolumab for advanced hepatocellular carcinoma (CA 209-678): a single arm, single centre, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(12):1025-1035. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00305-8.
- [373]Bin Lee Y, Nam JY, Cho EJ, et al. A phase I/IIa trial of yttrium-90 radioembolization in combination with durvalumab for locally advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(18):3650-3658. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0581.
- [374]Yu S, Yu M, Keane B, et al. A pilot study of pembrolizumab in combination with Y90 radioembolization in subjects with poor prognosis hepatocellular carcinoma[J]. Oncologist, 2024, 29(3): 270-e413. doi:10.1093/oncolo/oyad331.
- [375]Long Y, Liang Y, Li S, et al. Therapeutic outcome and related predictors of stereotactic body radiotherapy for small liver-confined HCC: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Radiat Oncol, 2021, 16(1): 68. doi: 10.1186/s13014-021-01761-1.
- [376]Chen YX, Zhuang Y, Yang P, et al. Helical IMRT-based stereotactic body radiation therapy using an abdominal compression technique and modified fractionation regimen for small hepatocellular carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820937002. doi:10.1177/1533033820937002.
- [377]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):3476-3489. doi:10.1002/cncr.31334.
- [378]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):2533-2545. doi:10.1002/hep.30591.
- [379]Jang WI, Bae SH, Kim MS, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy[J]. Cancer, 2020, 126(2): 363-372. doi: 10.1002/cncr.32502.
- [380]Kim N, Cheng J, Jung I, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 121-129. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.005.
- [381]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):639-646. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.095.
- [382]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): 452-459. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4925.
- [383]Xi M, Yang Z, Hu L, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for recurrent small hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, controlled trial[J]. J Clin

- Oncol, 2025, 43(9):1073–1082. doi:10.1200/JCO-24-01532.
- [384]Zheng DX, Chen YX, Sun J, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with centrally located hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-arm, multi-center study[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2024, 46:100767. doi:10.1016/j.ctro.2024.100767.
- [385]Chen Y, Hu Y, Shen J, et al. External beam radiation therapy after transarterial chemoembolization versus transarterial chemoembolization alone for treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2025, 121(2): 414–422. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.09.021.
- [386]Comito T, Loi M, Franzese C, et al. Stereotactic radiotherapy after incomplete transarterial (chemo-) embolization (TAE/TACE) versus exclusive TAE or TACE for treatment of inoperable HCC: a phase III trial (NCT02323360)[J]. Curr Oncol, 2022, 29(11):8802–8813. doi:10.3390/curroncol29110692.
- [387]Yoon SM, Kim SY, Lim YS, et al. Stereotactic body radiation therapy for small (≤ 5 cm) hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment: Results of a single-arm, phase II clinical trial[J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(4): 506–515. doi: 10.3350/cmh.2020.0038.
- [388]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): 184–194. doi: 10.1016/j.radonc.2008.11.002.
- [389]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): djw133. doi: 10.1093/jnci/djw133.
- [390]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):661–669. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5847.
- [391]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):432–443. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.025.
- [392]Shen LJ, 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):516. doi:10.3390/cancers10120516.
- [393]Wei Z, Zhao J, Bi X, et al. Neoadjuvant radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2022, 11(5): 709–717. doi:10.21037/hbsn-20-854.
- [394]Sun J, Yang L, Shi J, et al. Postoperative adjuvant IMRT for patients with HCC and portal vein tumor thrombus: an open-label randomized controlled trial[J]. Radiother Oncol, 2019, 140:20–25. doi:10.1016/j.radonc.2019.05.006.
- [395]Su K, Gu T, Xu K, et al. Gamma knife radiosurgery versus transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score matching study[J]. Hepatol Int, 2022, 16(4):858–867. doi:10.1007/s12072-022-10339-2.
- [396]Guo L, Wei X, Feng S, et al. Radiotherapy prior to or after transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized controlled trial[J]. Hepatol Int, 2022, 16(6): 1368–1378. doi:10.1007/s12072-022-10423-7.
- [397]Choi SH, Lee BM, Kim J, et al. Efficacy of stereotactic ablative radiotherapy in patients with oligometastatic hepatocellular carcinoma: a phase II study[J]. J Hepatol, 2024, 81(1):84–92. doi: 10.1016/j.jhep.2024.03.003.
- [398]Rim CH, Park S, Yoon WS, et al. Radiotherapy for bone metastases of hepatocellular carcinoma: a hybrid systematic review with meta-analyses[J]. Int J Radiat Biol, 2023, 99(3):419–430. doi: 10.1080/09553002.2022.2094020.
- [399]Jihye C, Jinsil S. Application of radiotherapeutic strategies in the BCLC-defined stages of hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2012, 1(3/4):216–225. doi:10.1159/000343836.
- [400]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): 3980–3986. doi: 10.1200/JCO.2013.49.9202.
- [401]Wong TC, Lee VH, Law AL, et al. Prospective study of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma on waitlist for liver transplant[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2580–2594. doi:10.1002/hep.31992.
- [402]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. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.022.
- [403]Wu F, Chen B, Dong D, et al. Phase 2 evaluation of neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinoma: a nonrandomized controlled trial[J]. JAMA Surg, 2022, 157(12): 1089–1096. doi: 10.1001/jamasurg.2022.4702.
- [404]Chen B, Wu JX, Cheng SH, et al. Phase 2 study of adjuvant radiotherapy following narrow-margin hepatectomy in patients with HCC[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2595–2604. doi: 10.1002/hep.31993.

- [405] Shi C, Li Y, Geng L, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy after marginal resection for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 166:176–184. doi:10.1016/j.ejca.2022.02.012.
- [406] 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):2603–2610. doi:10.1111/liv.12857.
- [407] Wang L, Wang W, Rong W, et al. Postoperative adjuvant treatment strategy for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a non-randomized interventional clinical study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):614. doi:10.1186/s12885-020-07087-7.
- [408] Chen J, He K, Han Y, et al. Clinical efficacy and safety of external radiotherapy combined with sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(4): 100710. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100710.
- [409] Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, et al. Stereotactic body radiotherapy vs sorafenib alone in hepatocellular carcinoma: the NRG oncology/RTOG 1112 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11(2): 136–144. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.5403.
- [410] Dong A, Zhu M, Zhang Z, et al. Efficacy of radiation plus transarterial chemoembolization and lenvatinib in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1320818. doi:10.3389/fonc.2023.1320818.
- [411] Munoz-Schuffenegger P, Barry A, Atenafu EG, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma with Macrovascular invasion[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 156:120–126. doi:10.1016/j.radonc.2020.11.033.
- [412] Chang WI, Kim BH, Kim YJ, et al. Role of radiotherapy in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(2): 387–394. doi:10.1111/jgh.15722.
- [413] Li H, Wu ZY, Chen JL, et al. External radiotherapy combined with sorafenib has better efficacy in unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(5):1537–1549. doi:10.1007/s10238-022-00972-4.
- [414] Brade AM, Ng S, Brierley J, et al. Phase 1 trial of sorafenib and stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(3):580–587. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.11.048.
- [415] Wang H, Zhu X, Zhao Y, et al. Phase 1 trial of apatinib combined with intensity-modulated radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 771. doi: 10.1186/s12885-022-09819-3.
- [416] Huang Y, Zhang Z, Liao W, et al. Combination of sorafenib, camrelizumab, transcatheter arterial chemoembolization, and stereotactic body radiation therapy as a novel downstaging strategy in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a case series study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:650394. doi:10.3389/fonc.2021.650394.
- [417] Li J, Xuan S, Dong P, et al. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: recent progress and new strategy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1192506. doi:10.3389/fimmu.2023.1192506.
- [418] Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, et al. The current role of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Cancers*, 2022, 14(18): 4383. doi: 10.3390/cancers14184383.
- [419] Zhong L, Wu D, Peng W, et al. Safety of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with palliative radiotherapy and anti-angiogenic therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 686621. doi:10.3389/fonc.2021.686621.
- [420] Chen YX, Yang P, Du SS, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma: a phase II clinical trial[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(24): 3871–3882. doi: 10.3748/wjg.v29.i24.3871.
- [421] Wang Q, Ji X, Sun J, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with lenvatinib with or without PD-1 inhibitors as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 120(5): 1363–1376. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.03.035.
- [422] Zhu M, Liu Z, Chen S, et al. Sintilimab plus bevacizumab combined with radiotherapy as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a multicenter, single-arm, phase 2 study[J]. *Hepatology*, 2024, 80(4): 807–815. doi:10.1097/HEP.0000000000000776.
- [423] 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): 1631–1639. doi:10.1200/JCO.2012.44.1659.
- [424] 曾昭冲. 肝细胞癌的立体定向放射治疗[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(9):650–652. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.09.004. Zeng ZC. Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2015, 37(9):650–652. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.09.004.
- [425] He J, Shi S, Ye L, et al. A randomized trial of conventional fraction versus hypofraction radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(17): 4031–4037. doi:10.7150/jca.28674.
- [426] Hou JZ, Zeng ZC, Wang BL, et al. High dose radiotherapy with image-guided hypo-IMRT for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombi is more feasible and

- efficacious than conventional 3D-CRT[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(4):357–362. doi:10.1093/jjco/hyv205.
- [427] Zhang H, Chen Y, Hu Y, et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy improves short-term survival for abdominal lymph node metastases from hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(5):717–727. doi:10.21037/apm.2019.11.17.
- [428] Byun HK, Kim HJ, Im YR, et al. Dose escalation in radiotherapy for incomplete transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *Strahlenther Onkol*, 2020, 196(2): 132–141. doi: 10.1007/s00066-019-01488-9.
- [429] D'Avola D, Granito A, Torre-Aláez M, et al. The importance of liver functional reserve in the non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1185–1198. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.013.
- [430] Hu Y, Zhou YK, Chen YX, et al. 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. doi:10.1118/1.4953190.
- [431] Song SH, Jeong WK, Choi D, et al. Evaluation of early treatment response to radiotherapy for HCC using pre- and post-treatment MRI[J]. *Acta Radiol*, 2019, 60(7): 826–835. doi: 10.1177/0284185118805253.
- [432] Gatti M, Maino C, Darvizeh F, et al. Role of gadoxetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma after locoregional treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(26): 3116–3131. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3116.
- [433] Sanuki-Fujimoto N, Takeda A, Ohashi T, et al. CT evaluations of focal liver reactions following stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma with cirrhosis:relationship between imaging appearance and baseline liver function[J]. *Br J Radiol*, 2010, 83(996):1063–1071. doi:10.1259/bjr/74105551.
- [434] 郝光远, 庞军, 陈燕, 等. 原发性肝癌立体定向消融放疗后CT影像学随访观察[J]. *临床军医杂志*, 2014, 42(4): 393–395. doi: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.04.21.
- Hao GY, Pang J, Chen Y, et al. CT appearances of primary hepatic carcinoma after stereotactic ablative radiotherapy[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2014, 42(4): 393–395. doi:10.3969/j.issn.1671-3826.2014.04.21.
- [435] Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(4): 256–263. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.05.003.
- [436] Zeng ZC, Seong J, Yoon SM, et al. Consensus on stereotactic body radiation therapy for small-sized hepatocellular carcinoma at the 7th Asia-Pacific primary liver cancer expert meeting[J]. *Liver Cancer*, 2017, 6(4):264–274. doi:10.1159/000475768.
- [437] Kim TH, Koh YH, Kim BH, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(3):603–612. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.026.
- [438] Bian H, Zheng JS, Nan G, et al. Randomized trial of [131I] metuximab in treatment of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(9):dju239. doi:10.1093/jnci/dju239.
- [439] 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, 38(6): 412–415. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.008.
- The Chinese Society of Nuclear Medicine Working Committee for Treatment of Bone Metastasis. Expert consensus on strontium-89 chloride treatment of bone metastases (2017) [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 38(6): 412–415. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.008.
- [440] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894–1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745.
- [441] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4):862–873. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030.
- [442] Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10492):1851–1864. doi:10.1016/S0140-6736(25)00403-9.
- [443] Qin S, Gu S, Chan SL, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): final analysis of a randomised, open-label, international, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(12): 1598–1611. doi:10.1016/S1470-2045(25)00543-1.
- [444] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):977–990. doi:10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
- [445] Xu J, Zhang Y, Wang G, et al. SCT-I10A combined with a bevacizumab biosimilar (SCT510) versus sorafenib in the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 4092. doi: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4092.
- [446] Shi Y, Han G, Zhou J, et al. Toripalimab plus bevacizumab versus sorafenib as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HEPATORCH): a randomised, open-label, phase 3

- trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(7):658–670. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00059-7.
- [447]Zhou J, Bai L, Luo J, et al. Anlotinib plus penpulimab versus sorafenib in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (APOLLO): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(6):719–731. doi:10.1016/S1470-2045(25)00190-1.
- [448]Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27):3002–3011. doi:10.1200/JCO.21.00163.
- [449]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): 1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [450]Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(12):1651–1659. doi:10.1001/jamaoncol.2023.4003.
- [451]Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378–390. doi:10.1056/NEJMoa0708857.
- [452]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. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- [453]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): 406–411. doi:10.1093/annonc/mds343.
- [454]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): 3501–3508. doi:10.1200/JCO.2012.44.5643.
- [455]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):1169–1178. doi:10.1634/theoncologist.2014-0190.
- [456]Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Plain language summary of the HIMALAYA study: tremelimumab and durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma (liver cancer) [J]. *Future Oncol*, 2023, 19(38):2505–2516. doi:10.2217/fon-2023-0486.
- [457]Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(4):899–908. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.033.
- [458]Hong X, Guo Y, Shi W, et al. Donafenib combined with sintilimab for advanced hepatocellular carcinoma: a single arm phase II trial[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 205. doi: 10.1186/s12885-025-13605-2.
- [459]Fan J, Qin S, Zhou J, et al. 1495P Iparomlimab and tuvonralimab (QL1706) plus bevacizumab and/or chemotherapy in first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: Updated data from the phase II part of DUBHE-H-308 study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36:S833. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.2125.
- [460]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. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [461]Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): 559–568. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00109-6.
- [462]Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):282–296. doi:10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
- [463]Shao G, Bai Y, Yuan X, et al. Ramucirumab as second-line treatment in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib (REACH-2 China): a randomised, multicentre, double-blind study[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 54: 101679. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101679.
- [464]Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1434–1443. doi: 10.1200/JCO.22.00620.
- [465]Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4):571–580. doi:10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [466]Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003–1011. doi: 10.1158/1078-0432.

- CCR-20-2571.
- [467] 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): 515-523. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2484.
- [468] Ren Z, Ducreux M, Abou-Alfa GK, et al. Tislelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (RATIONALE-208): a multicenter, non-randomized, open-label, phase 2 trial[J]. *Liver Cancer*, 2022, 12(1): 72-84. doi: 10.1159/000527175.
- [469] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204564. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4564.
- [470] 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. doi:10.1056/NEJMoa1717002.
- [471] 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-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [472] 蔡定芳. 病证辨治创建中国中西医结合临床医学体系[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(9): 1034-1035. doi: 10.7661/j.cjim.20190815.241.
- Cai DF. Establish a clinical medical system of integrated Chinese and western medicine by disease and syndrome differentiation[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2019, 39(9):1034-1035. doi:10.7661/j.cjim.20190815.241.
- [473] 蔡定芳. 论病证结合临床诊疗模式[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(2):133-135. doi:10.7661/j.cjim.20190114.040.
- Cai DF. On diagnosis and treatment pattern based on combination of disease identification and syndrome typing[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2019, 39(2):133-135. doi:10.7661/j.cjim.20190114.040.
- [474] Sun Y, Qin SK, Li W, et al. A randomized, double-blinded, phase III study of icaritin versus Huachashu as the first-line therapy in biomarker-enriched HBV-related advanced hepatocellular carcinoma with poor conditions: Interim analysis result[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4077. doi: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4077.
- [475] Qin SK, Li Q, Xu JM, et al. Icaritin-induced immunomodulatory efficacy in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Immunodynamic biomarkers and overall survival[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11):4218-4231. doi:10.1111/cas.14641.
- [476] Yu Z, Guo J, Hu M, et al. Icaritin exacerbates mitophagy and synergizes with doxorubicin to induce immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4):4816-4828. doi:10.1021/acs.nano.0c00708.
- [477] 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): 950-953. doi: 10.3969/j. issn. 1009-0460.2017.10.018.
- Cheng Y, Hua HQ. Research progress on anti-hepatoma mechanisms and clinical application of β -elemene[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 22(10): 950-953. doi: 10.3969/j. issn.1009-0460.2017.10.018.
- [478] 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. doi:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.21.022.
- Fan S, Li QY, Zhou ZT, et al. Effect of TACE combined with Jinlong capsule on primary liver cancer[J]. *China Practical Medical*, 2019, 14(21): 42-44. doi: 10.14163/j. cnki. 11-5547/r.2019.21.022.
- [479] 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):2367-2369. doi:10.4268/cjcmm20141243
- Gao JL. Prospective randomized controlled study on advanced primary hepatic cancer treated by Ganfule prescription[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2014, 39(12):2367-2369. doi: 10.4268/cjcmm20141243
- [480] 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.
- Lu DP, Wang YQ, Zhao WL, et al. Clinical study of Kanglaite combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of liver cancer[J]. *The World Clinical Medicine*, 2017, 11(5):70.
- [481] Zheng DH, Yang JM, Wu JX, et al. Cidan capsule in combination with adjuvant transarterial chemoembolization reduces recurrence rate after curative resection of hepatocellular carcinoma: a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(1):3-9. doi:10.1007/s11655-022-3537-4.
- [482] 国际肝胆胰协会中国分会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会, 等. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(1): 29-41. doi: 10.3760/cma. j. cn115610-20221024-00612.
- The Chinese Chapter of International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Chinese Society of Liver Cancer, Society for Hepato-pancreato-biliary Surgery of Chinese Research Hospital Association, et al. Chinese expert consensus on antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (2023 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2023, 22(1):29-41. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20221024-00612.

- [483]中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2022, 30(12): 1309-1331. doi: 10.3760/cma. j. cn501113-20221204-00607.
- [484]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(2022年版)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1):29-46. doi: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2022 version) [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2023, 41(1): 29-46. doi: 10.3760/cma. j. cn311365-20230217-00045.
- [485]中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放疗化疗相关中性粒细胞减少症规范管理指南(2021)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7):638-648. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2021.07.011. Guidelines Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)guidelines for standardized management of tumor chemoradiotherapy-related neutropenia (Version 2021) [J]. Chinese Clinical Oncology, 2021, 26(7):638-648. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2021.07.011.
- [486]中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(7): 535-542. doi: 10.3760/cma. j. issn. 0253-2727.2023.07.002. Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the clinical application of recombinant human thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonist (2023) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2023, 44(7): 535-542. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.07.002.
- [487]国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学分会, 中国老年学和老年医学学会转化医学分会, 等. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2307-2320. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.007. National Clinical Research Center for Infectious Diseases; Society of Hepatology, Beijing Medical Association; Translational Medicine Branch, Chinese Association of Gerontology and Geriatrics, et al. Chinese expert consensus on clinical management of hepatopathy-related thrombocytopenia[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2023, 39(10): 2307-2320. doi: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2023.10.007.
- [488]Aziz H, Kwon YIC, Park A, et al. Comprehensive review of clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis of ruptured hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2024, 28(8):1357-1369. doi:10.1016/j.gassur.2024.05.018.
- [489]Xia F, Huang Z, Zhang Q, et al. Hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma classified as Barcelona Clinic Liver Cancer stage 0/A: The optimal treatment[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(9):2014-2022. doi:10.1016/j.ejso.2022.05.006.
- [490]Zhang SY, Guo DZ, Zhang X, et al. Prognosis of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(11):8889-8896. doi: 10.1007/s00432-023-04774-3.
- [491]Su JY, Wang HL, Luo DW, et al. Comparison of post-resection survival between hepatocellular carcinoma patients in BCLC stage A or B who experience tumor rupture and patients in BCLC stage C who do not[J]. Heliyon, 2024, 10(5): e27355. doi: 10.1016/j. heliyon.2024.e27355.
- [492]Ni Q, Jia H, Zhang Y, et al. Treatment and prognosis study of spontaneous rupture hemorrhage in hepatocellular carcinoma: Recommendations for adding the A1 stage to the BCLC staging system[J]. Cancer Med, 2024, 13(10): e6952. doi: 10.1002/cam4.6952.
- [493]Zhang W, Huang Z, Che X. Emergency versus delayed hepatectomy following transarterial embolization in spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma survivors: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 365. doi: 10.1186/s12957-022-02832-7.
- [494]Zhang FQ, Li L, Huang PC, et al. Transarterial embolization with hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2022, 31(5):676-683. doi:10.1080/13645706.2021.1986724.
- [495]Zheng YJ, Li DL, Luo D, et al. Early versus delayed hepatectomy for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Invest Surg, 2021, 34(11): 1214-1222. doi:10.1080/08941939.2020.1792009.
- [496]茆丽娜, 董艳彬, 张忠满, 等. 急诊可切除破裂出血肝癌患者治疗策略的选择及预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(6): 572-576. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.06.010. Mao LN, Dong YB, Zhang ZM, et al. Emergency treatment strategies for patients with resectable ruptured hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors[J]. Journal of Interventional Radiology, 2022, 31(6): 572-576. doi: 10.3969/j. issn.1008-794X.2022.06.010.
- [497]龚程, 田银生, 刘爽. 不同时间窗手术治疗原发性肝癌自发破裂出血患者2年生存率比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(2):274-277. doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2023.02.031.

- Gong C, Tian YS, Liu S. Comparison of two-year survivals in primary liver cancer patients with spontaneous tumor rupture underwent hepatectomy at early or late operation time windows[J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2023, 26(2): 274–277. doi: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.02.031.
- [498] Ji J, Zhou C, Yan LL, et al. Transarterial chemoembolization plus tyrosinkinase inhibitors and PD-1 inhibitors for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2024, 47(3):299–309. doi:10.1007/s00270-023-03653-1.
- [499] Miyata T, Sugi K, Horino T, et al. Conversion surgery after atezolizumab plus bevacizumab for primary and peritoneal metastasis after hepatocellular carcinoma rupture[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(2):943–947. doi:10.21873/anticancer.16239.
- [500] Liang Y, Ruan T, He J, et al. Long-term survival in a patient with ruptured advanced hepatocellular carcinoma treated with nutritional therapy combined with apatinib and camrelizumab: a case report[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 378. doi: 10.1007/s12672-025-02099-w.
- [501] Huang A, Guo DZ, Wang YP, et al. The treatment strategy and outcome for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma: a single-center experience in 239 patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(11): 3203–3214. doi: 10.1007/s00432-022-03916-3.
- [502] Park J, Jeong YS, Suh YS, et al. Clinical course and role of embolization in patients with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 999557. doi: 10.3389/fonc.2022.999557.
- [503] Roussel E, Bubenheim M, Le Treut YP, et al. Peritoneal carcinomatosis risk and long-term survival following hepatectomy for spontaneous hepatocellular carcinoma rupture: results of a multicenter French study (FRENCH-AFC) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(9):3383–3392. doi:10.1245/s10434-020-08442-5.
- [504] Kim HL, An J, Park JA, et al. Magnetic resonance imaging is cost-effective for hepatocellular carcinoma surveillance in high-risk patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4):1599–1613. doi: 10.1002/hep.30330.
- [505] Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis[J]. *Gut*, 2010, 59(5): 638–644. doi:10.1136/gut.2009.187286.
- [506] Kim DH, Yoon JH, Choi MH, et al. Comparison of non-contrast abbreviated MRI and ultrasound as surveillance modalities for HCC[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(3): 461–470. doi: 10.1016/j.jhep.2024.03.048.
- [507] Zhang Y, Sheng R, Qian X, et al. Deep learning empowered gadolinium-free contrast-enhanced abbreviated MRI for diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. *JHEP Rep*, 2025, 7(5): 101392. doi:10.1016/j.jhepr.2025.101392.
- [508] Zhou J, Huang A, Yang XR. Liquid biopsy and its potential for management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2016, 47(2):157–167. doi:10.1007/s12029-016-9801-0.
- [509] 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. doi: 10.1186/s12885-016-2526-4.
- [510] 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):1458–1468. doi:10.1002/hep.26151.
- [511] 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): 4794–4805. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0251.
- [512] Zheng WJ, Wang PX, Sun YF, et al. Uncovering the heterogeneity and clinical relevance of circulating tumor-initiating cells in hepatocellular carcinoma using an integrated immunomagnetic-microfluidic platform[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(32): 36425–36437. doi:10.1021/acsami.2c09085.
- [513] 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): 547–559. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1063.
- [514] Sun YF, Wang PX, Cheng JW, et al. Postoperative circulating tumor cells: an early predictor of extrahepatic metastases in patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative surgical resection[J]. *Cancer Cytopathol*, 2020, 128(10): 733–745. doi:10.1002/cncy.22304.
- [515] Zhou KQ, Sun YF, Cheng JW, et al. Effect of surgical margin on recurrence based on preoperative circulating tumor cell status in hepatocellular carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2020, 62:103107. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103107.
- [516] Wang PX, Xu Y, Sun YF, et al. Detection of circulating tumour cells enables early recurrence prediction in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2021, 41(3):562–573. doi:10.1111/liv.14734.
- [517] 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):1798–1803. doi:10.7150/jca.15618.
- [518] 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. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.005.
- [519]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):1907–1914. doi:10.7150/jca.15823.
- [520]Fujii Y, Ono A, Hayes CN, et al. Identification and monitoring of mutations in circulating cell-free tumor DNA in hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):215. doi:10.1186/s13046-021-02016-3.
- [521]Gao Q, Zeng Q, Wang ZJ, et al. Circulating cell-free DNA for cancer early detection[J]. Innovation (Camb), 2022, 3(4):100259. doi:10.1016/j.xinn.2022.100259.
- [522]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): 1243–1257. doi: 10.1038/cr.2017.121.
- [523]Gao Q, Lin YP, Li BS, et al. Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation studies[J]. Ann Oncol, 2023, 34(5):486–495. doi:10.1016/j.annonc.2023.02.010.
- [524]Wang P, Song Q, Ren J, et al. Simultaneous analysis of mutations and methylations in circulating cell-free DNA for hepatocellular carcinoma detection[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(672):eabp8704. doi:10.1126/scitranslmed.abp8704.
- [525]Zhang S, Liu Y, Chen J, et al. Autoantibody signature in hepatocellular carcinoma using seromics[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):85. doi:10.1186/s13045-020-00918-x.
- [526]Hang D, Yang X, Lu J, et al. Untargeted plasma metabolomics for risk prediction of hepatocellular carcinoma: a prospective study in two Chinese cohorts[J]. Int J Cancer, 2022, 151(12):2144–2154. doi:10.1002/ijc.34229.
- [527]Waqar W, Asghar S, Manzoor S. Platelets' RNA as biomarker trove for differentiation of early-stage hepatocellular carcinoma from underlying cirrhotic nodules[J]. PLoS One, 2021, 16(9):e0256739. doi:10.1371/journal.pone.0256739.
- [528]Wang Z, Zhong Y, Zhang Z, et al. Characteristics and clinical significance of T-cell receptor repertoire in hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2022, 13: 847263. doi: 10.3389/fimmu.2022.847263.
- [529]Zhang Q, Ye M, Lin C, et al. Mass cytometry-based peripheral blood analysis as a novel tool for early detection of solid tumours: a multicentre study[J]. Gut, 2023, 72(5): 996–1006. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327496.
- [530]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–S19. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
- [531]Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3 Suppl): S94–S100. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.092.
- [532]Chon YE, Seong J, Kim BK, et al. Gastroduodenal 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):1343–1351. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1986.
- [533]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. doi: 10.1016/j.clon.2017.09.007.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2026年版)[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(4): 603–673. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260031

Cite this article as: Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2026 edition)[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(4): 603–673. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.260031