

原发性肝癌诊疗规范（2017年版）

一、概述

原发性肝癌是目前我国第四位的常见恶性肿瘤及第三位的肿瘤致死病因，严重威胁我国人民的生命和健康^{1, 2}。原发性肝癌主要包括肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma, HCC）、肝内胆管癌（Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC）和 HCC-ICC 混合型三种不同病理类型，三者在发病机制、生物学行为、组织学形态、治疗方法以及预后等方面差异较大，其中肝细胞癌占到 85%-90%以上，因此本规范中的“肝癌”指肝细胞癌。

二、筛查和诊断

（一）高危人群的监测筛查：

对肝癌高危人群的筛查，有助于早期发现、早期诊断、早期治疗，是提高肝癌疗效的关键。在我国，肝癌的高危人群主要包括：具有乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus, HBV）和/或丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus, HCV）感染、长期酗酒、非酒精脂肪性肝炎、食用被黄曲霉毒素污染食物、各种原因引起的肝硬化、以及有肝癌家族史等的人群，尤其是年龄 40 岁以上的男性风险更大。血清甲胎蛋白（Alpha-fetoprotein, AFP）和肝脏超声检查是早期筛查的主要手段，建议高危人群每隔 6 个月进行至少一次检查³。

（二）肝癌的影像学检查：

各种影像学检查手段各有特点，应该强调综合应用、优势互补、全面评估。

1. 超声检查（Ultrasonography, US）：

腹部超声检查因操作简便、灵活直观、无创便携等特点，是临床上最常用的肝脏影像学检查方法。常规超声筛查可以早期、敏感地检出肝内可疑占位性病变，准确鉴别是囊性或实质性占位，并观察肝内或腹部有无其他相关转移灶。彩色多普勒血流成像不仅可以观察病灶内血供，也可明确病灶与肝内重要血管的毗邻关系，为临床治疗方法的选择及手术方案的制定提供重要信息。实时超声造影技术可以揭示肝肿瘤的血流动力学改变，帮助鉴别和诊断不同性质的肝肿瘤，凭借实时显像和多切面显像的灵活特性，在评价肝肿瘤的微血管灌注和引导介入治疗方面具有优势。

2. X 线计算机断层成像（Computed Tomography, CT）：

常规采用平扫+增强扫描方式（常用碘对比剂），其检出和诊断小肝癌能力总体略逊于磁共振成像。目前除常见应用于肝癌临床诊断及分期外，更多应用于肝癌局部治疗的疗效评价，特别对经肝动脉化疗栓塞（Transarterial chemoembolization, TACE）后碘油沉积观察有优势。同时，借助 CT 的三维肝体积和肿瘤体积测量、肺和骨等其它脏器转移评价，临床应用广泛。

3. 磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）：

常规采用平扫+增强扫描方式（常用对比剂Gd-DTPA），因其具有无辐射影响，组织分辨率高，可以多方位、多序列参数成像，并具有形态结合功能（包括弥散加权成像、灌注加权成像和波谱分析）综合成像技术能力，成为临床肝癌检出、诊断和疗效评价的常用影像技术。若结

合肝细胞特异性对比剂（Gd-EOB-DTPA）使用，可提高 $\leq 1.0\text{cm}$ 肝癌的检出率和对肝癌诊断及鉴别诊断的准确性⁴⁻⁹。

在MRI或CT增强扫描动脉期（主要在动脉晚期），肝癌呈不均匀明显强化，偶可呈均匀明显强化，尤其是 $\leq 5.0\text{cm}$ 的肝癌，门脉期和/或实质平衡期扫描肿瘤强化明显减弱或降低，这种“快进快出”的增强方式是肝癌诊断的特点^{10,11}。

肝癌MRI和CT诊断，尚需结合其它征象（如假包膜等），尤其是MRI其它序列上相关征象进行综合判断，方能提高肝癌诊断准确性。

4.数字减影血管造影（Digital Subtraction Angiography, DSA):

DSA是一种侵入性创伤性检查，多主张采用经选择性或超选择性肝动脉进行DSA检查，该技术更多用于肝癌局部治疗或急性肝癌破裂出血治疗等。肝癌在DSA的主要表现是肿瘤血管和肿瘤染色，还可以明确显示肝肿瘤数目、大小及其血供情况。DSA能够为血管解剖变异和重要血管解剖关系以及门静脉浸润提供正确客观的信息，对于判断手术切除的可能性和彻底性以及决定合理的治疗方案有重要价值。

5.核医学影像检查:

（1）正电子发射计算机断层成像（Positron Emission Tomography/CT, PET/CT）：氟-18-脱氧葡萄糖（¹⁸F-FDG）PET/CT全身显像的优势在于：①对肿瘤进行分期，通过一次检查能够全面评价淋巴结转移及远处器官的转移^{12,13}（证据等级1）[ENREF 11](#)；②再分期，因PET功能影像不受解剖结构的影响，可准确显示解剖结构发生变化后或者是解剖结构复杂部位的复发转移灶^{14,15}（证据等级2）；③疗效评价，对于抑制肿瘤活性的靶向药物，疗效评价更加敏感、准确^{16,17}（证据等级2）；④指导放疗生物靶区的勾画、穿刺活检部位^{14,15}（证据等级2）；⑤评价肿瘤的恶性程度和预后¹⁸⁻²⁰（证据等级2）。碳-11标记的乙酸盐（¹¹C-acetate）或胆碱（¹¹C-choline）PET显像可提高对高分化肝癌诊断的灵敏度，与¹⁸F-FDG

PET/CT显像具有互补作用^{21,22}。

(2) 发射单光子计算机断层扫描仪 (SPECT-CT) : SPECT/CT已逐渐替代SPECT成为核医学单光子显像的主流设备, 选择全身平面显像所发现的病灶, 再进行局部SPECT/CT融合影像检查, 可同时获得病灶部位的SPECT和诊断CT图像, 诊断准确性得以显著提高²³。

6. 肝穿刺活检:

具有典型肝癌影像学特征的占位性病变, 符合肝癌的临床诊断标准的病人, 通常不需要以诊断为目的肝穿刺活检²⁴。对于缺乏典型肝癌影像学特征的占位性病变, 肝穿刺活检可获得病理诊断, 对于确立肝癌的诊断、指导治疗、判断预后非常重要。

肝穿刺活检需要在超声或CT引导下进行, 可采用18G或16G肝穿刺空芯针活检获得组织学诊断, 也可用细针穿刺获得细胞学诊断。肝穿刺活检主要的风险是出血或针道种植。因此, 术前应检查血小板和凝血功能, 对于有严重出血倾向或严重心肺、脑、肾疾患和全身衰竭的病人, 应避免肝穿刺活检。为了避免肿瘤结节破裂和针道种植, 在选择穿刺路径需要经过正常的肝组织, 避免直接穿刺肝脏表面的结节。推荐在肿瘤和肿瘤旁肝组织分别穿刺1条组织, 以便客观对照提高诊断准确性。肝穿刺的病理诊断存在一定的假阴性率, 阴性结果不能完全排除肝癌的可能。

(三) 肝癌的血清学分子标记物:

血清甲胎蛋白 (Alpha-fetoprotein, AFP) 是当前诊断肝癌常用而又重要的方法。诊断标准: $AFP \geq 400 \mu g/L$, 排除慢性或活动性肝炎、肝硬化、睾丸或卵巢胚胎源性肿瘤以及怀孕等。AFP低度升高者, 应作动态观察, 并与肝功能变化对比分析, 有助于诊断。约30%的肝癌病人AFP水平正常, 检测甲胎

蛋白异质体，有助于提高诊断率²⁵。其它常用的肝癌诊断分子标志物：包括 α -L-岩藻苷酶、异常凝血酶原等。

（四）肝癌的病理学诊断：

1. 肝癌病理学诊断标准：

肝脏占位病灶或者肝外转移灶活检或手术切除组织标本，经病理组织学和/或细胞学检查诊断为肝癌。病理诊断须与临床证据相结合，全面了解病人的 HBV/HCV 感染史、肿瘤标志物以及影像学检查等信息。

2. 肝癌病理诊断规范：

肝癌病理诊断规范由标本处理、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手术医生应在病理申请单上标注送检标本的部位、种类和数量，对手术切缘和重要病变可用染料染色或缝线加以标记；②尽可能将肿瘤标本在离体 30 min 以内完整送达病理科切开固定；③10%中性福尔马林溶液固定 12~24 小时。

（2）标本取材要点：肝癌周边区域是肿瘤生物学行为的代表性区域²⁶。为此，应采用“7点”基线取材法（图 1），在肿瘤的 12 点、3 点、6 点和 9 点位置于癌与癌旁肝组织交界处取材按 1:1 取材；在肿瘤内部至少取材 1 块；对距肿瘤边缘 $\leq 1\text{cm}$ （近癌旁）和 $> 1\text{cm}$ （远癌旁）范围内的肝组织分别取材 1 块。鉴于多结节性肝癌具有单中心和多中心两种起源方式，在不能除外由肝内转移引起的卫星结节的情况下，单个肿瘤最大直径 $\leq 3\text{cm}$ 的肝癌，应全部

取材检查。实际取材的部位和数量还须根据肿瘤的尺寸和数量等情况考虑²⁷（证据等级 2）。

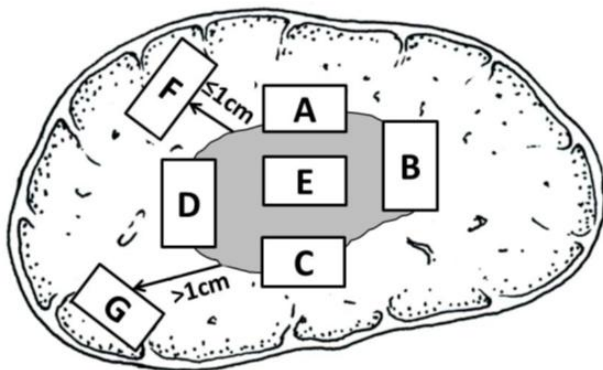


图 1. 肝脏肿瘤标本基线取材部位示意图

(3) 病理描述要点:

①大体标本描述²⁸: 重点描述肿瘤的大小、数量、颜色、质地、与血管和胆管的关系、包膜状况、周围肝组织病变、肝硬化类型、肿瘤至切缘的距离以及切缘受累情况等。

②显微镜下描述²⁸: 肝癌的诊断参照WHO2010版(参见附录二), 重点描述以下内容: 肝癌的分化程度: 可采用国际上常用的 Edmondson-Steiner 四级(I-IV) 分级法(参见附录三); 肝癌的组织学类型: 常见有细梁型、粗梁型、假腺管型和团片型等; 肝癌的特殊细胞类型: 如透明细胞型、富脂型、梭形细胞型和未分化型等; 肿瘤坏死(如肝动脉化疗栓塞治疗后)、淋巴细胞浸润及间质纤维化的范围和程度; 肝癌生长方式: 包括癌周浸润、包膜侵犯或突破、微血管侵犯和卫星结节等; 慢性肝病评估: 肝癌常伴随不同程度的慢性病毒性肝炎或肝硬化, 推荐采用较为简便的Scheuer 评分系统和慢性病毒性肝炎

组织学分级和分期标准²⁹⁻³¹。

微血管侵犯 (Microvascular invasion , MVI) 是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的脉管腔内见到癌细胞巢团, 以门静脉分支为主 (含包膜内血管)³² (证据等级 1); 病理分级方法: M0: 未发现 MVI; M1 (低危组): ≤ 5 个 MVI, 且发生于近癌旁肝组织; M2 (高危组): > 5 个 MVI, 或 MVI 发生于远癌旁肝组织³³。MVI 是评估肝癌复发风险和选择治疗方案的重要参考依据, 应作为常规病理检查指标³⁴⁻³⁶ (证据等级 2)。

③免疫组化检查: 常用的肝细胞性标志物有 Hep Par-1、GPC-3、CD10、Arg-1 和 GS 等; 常用的胆管细胞标志物有 CK7、CK19 和 MUC-1 等。需要合理组合使用免疫组化标志物, 对 HCC 与 ICC, 以及原发性肝癌与转移性肝癌进行鉴别诊断^{28,33}。

④特殊类型肝癌: 混合型肝癌: 在同一个肿瘤结节内同时存在 HCC 和 ICC 两种组织学成分; 双表型肝癌: HCC 同时表达胆管癌蛋白标志物; 纤维板层型肝癌: 癌细胞富含嗜酸性颗粒状胞浆, 癌组织被平行排列的板层状胶原纤维组织分隔成巢状^{28,33}。

3. 肝癌病理诊断报告:

由大体标本描述、显微镜下描述、免疫组化检查结果、典型病理照片及病理诊断名称等部分组成。此外, 还可附有与肝癌克隆起源、药物靶点检测、生物学行为评估以及预后判断等相关的分子病理学检查结果, 提供临床参考。

(五) 肝癌的临床诊断标准及路线图:

乙型或丙型肝炎以及肝硬化是肝癌的高危因素，对于肝脏占位性病变的诊断和鉴别诊断有重要的价值。近年来，非酒精性脂肪性肝炎（NASH）与肝癌的关系越来越引起重视。——

AFP 在缺乏敏感的影像学方法情况下曾用于肝癌的临床诊断，如果 $AFP \geq 400\mu\text{g/L}$ ，在排除妊娠、慢性或活动性肝病以及生殖腺胚胎源性肿瘤情况下，则高度提示肝癌。

结合肝癌发生的高危因素、影像学特征以及血清学分子标记物，依据路线图的步骤对肝癌做出临床诊断（参见附录四）。

1. 有乙型肝炎或丙型肝炎，或者有任何原因引起肝硬化者，至少每隔 6 个月进行一次超声及 AFP 检测，发现肝内直径 $\leq 2\text{cm}$ 结节，动态增强 MRI、动态增强 CT、超声造影及普美显动态增强 MRI 四项检查中至少有两项显示有动脉期病灶明显强化、门脉或延迟期强化下降的“快进快出”的肝癌典型特征，则可做出肝癌的临床诊断；对于发现肝内直径 $> 2\text{cm}$ 的结节，则上述四种影像学检查中只要有一项有典型的肝癌特征，即可临床诊断为肝癌。

2. 有乙型肝炎或丙型肝炎，或者有任何原因引起肝硬化者，随访发现肝内直径 $\leq 2\text{cm}$ 结节，若上述四种影像学检查中无或只有一项检查有典型的肝癌特征，可进行肝穿刺活检或每 2-3 个月密切的影像学随访以确立诊断；对于发现肝内直径 $> 2\text{cm}$ 的结节，上述四种影像学检查无典型的肝癌特征，则需进行肝穿刺活检以确立诊断。

3. 有乙型肝炎或丙型肝炎，或者有任何原因引起肝硬化者，如 AFP 升高，特别是持续增高，应该进行上述四种影像学检查以确立肝癌的诊断，如未发现肝内结节，在排除妊娠、活动性肝病、生殖胚胎源性肿瘤以上消化道癌的前提下，应该密切随访 AFP 水平以及每隔 2-3 个月一次的影像学复查。

三、分期

肝癌的分期对于预后的评估、合理治疗方案的选择至关重要。影响肝癌病人预后的因素很多，包括肿瘤因素、病人一般情况及肝功能情况，据此国外有多种的分期方案，如：BCLC、TNM、JSH、APASL等分期。依据中国的具体国情及实践积累，推荐下述肝癌的分期方案，包括：Ia期、Ib期、IIa期、IIb期、IIIa期、IIIb期、IV期，具体分期方案参见附录五。

四、治疗

肝癌治疗领域的特点是多种方法、多个学科共存，而以治疗手段的分科诊疗体制与实现有序规范的肝癌治疗之间存在一定的矛盾。因此肝癌诊疗须重视多学科诊疗团队的模式，从而避免单科治疗的局限性，为病人提供一站式医疗服务、促进学科交流，并促进建立在多学科共识基础上的治疗原则和指南。合理治疗方法的选择需要有高级别循证依据支持，但也需要同时考虑地区和经济水平差异。

（一）肝切除术：

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

1.肝切除术的基本原则：

（1）彻底性：完整切除肿瘤，使切缘无残留肿瘤；

(2) 安全性：保留有足够功能肝组织（具有良好血供以及良好的血液和胆汁回流）以术后肝功能代偿，降低手术死亡率及手术并发症。

2.术前肝功能储备的评估：

在术前应对病人的全身情况及肝功能储备进行全面评价：常采用美国东部肿瘤协作组提出的功能状态评分（ECOG PS）来评估病人的全身情况；采用Child-Pugh评分、吲哚氰绿（ICG）清除试验³⁷或瞬时弹性成像测定肝脏硬度³⁷⁻⁴⁰评价肝功能储备情况；如预期保留肝组织体积较小，则采用CT和/或MRI测定剩余肝的体积，并计算剩余肝体积占标准化肝脏体积的百分比³⁸。一般认为Child-Pugh A级、ICG15<20%-30%是实施手术切除的必要条件；余肝体积须占标准肝体积的40%以上（肝硬化病人），或30%以上（无肝硬化病人）也是实施手术切除的必要条件。

3.肝癌切除的适应证：

(1) 肝脏储备功能良好的Ia期、Ib期和IIa期肝癌是手术切除的首选适应证，尽管有以往研究显示对于直径≤3cm肝癌，切除和射频消融疗效无差异⁴¹（证据等级1），但最近的研究显示外科切除的远期疗效更好⁴²⁻⁴⁴（证据等级1）。

(2) 在部分IIb期和IIIa期肝癌病人中，手术切除有可能获得比其他治疗方式更好的效果^{45,46}（证据等级1），但需更为谨慎的术前评估。对于多发性肝癌，相关研究显示，在满足手术安全性的条件下，肿瘤数目≤3枚的多发性肝癌病人可能从手术获益^{45,47}（证据等级1）；若肿瘤数目>3枚，即使已手术切除，在多数情况下其疗效也并不优于TACE等非手术治疗。

(3) 对于其它IIb期和IIIa期肝癌，如有以下情况也可考虑手术切除，如肿瘤数目>3枚，但肿瘤局限在同一段或同侧半肝者，或可同时行术中射频消融处理切除范围外的病灶；合并门静脉主干或分支癌栓者，若肿瘤局限于半肝，且预期术中癌栓可完整切除或取净，可考虑手术切除

肿瘤并经门静脉取栓，术后再结合 TACE、门静脉化疗或其他全身治疗措施；如合并胆管癌栓且伴有梗阻性黄疸，肝内病灶亦可切除的病人；伴有肝门部淋巴结转移者，切除肿瘤的同时行淋巴结清扫或术后外放射治疗；周围脏器受侵犯，但可一并切除者。

此外，对于术中探查不适宜切除的肝癌，可考虑术中肝动脉结扎（已少用，有时用于肝癌破裂出血时的手术止血）和(或)肝动脉、门静脉插管化疗、或术中其他的局部治疗措施等。

4. 肝癌根治性切除标准：

（1）术中判断标准：①肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉未见肉眼癌栓；②无邻近脏器侵犯，无肝门淋巴结或远处转移；③肝脏切缘距肿瘤边界 > 1cm；如切缘 < 1cm，但切除肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留，即切缘阴性。

（2）术后判断标准：①术后 2 个月行超声、CT、MRI（必须有其中两项）检查未发现肿瘤病灶；②如术前 AFP 升高，则要求术后 2 个月 AFP 定量测定，其水平在正常范围（极个别病人 AFP 降至正常的时间超过 2 个月）。

5. 手术切除技术：

常用的肝切除主要是包括入肝和出肝血流控制技术、肝脏离断技术以及止血技术。手术技术方面，有经验的医师可开展腹腔镜或机器人辅助微创肝切除术。微创手术具有创伤小和术后恢复快等优点⁴⁸（证据等级 2），但其长期疗效仍需要与传统的开腹手术进行前瞻性的多中心的随机对照研究。经腹腔镜行肝癌切除的指征：①病变位于 Couinaud II、III、IVb、V、VI 段；②病变大小以不影响第一和第二肝门的解剖为准，一般不超过 10cm；③有丰富经验的医师可逐步开展腹腔镜半肝切除、肝 3 叶切除和 Couinaud I、VII、VIII 段肝切除。

切除范围较大导致余肝体积过少或顾忌余肝的功能，是阻碍根治性切除的主要原因。为了提高肝癌的可切除性，可采用如下方法：

(1) 术前TACE可使部分病人的肿瘤缩小后再切除^{49,50}；

(2) 经门静脉栓塞（Portal vein thrombosis, PVE）或门静脉结扎（Portal vein ligation, PVL）主瘤所在半肝，使余肝代偿性增大后再切除⁵¹。临床报告其并发症不多，因需 4-6 周时间等待对侧肝组织体积增大，为减少等待期间肿瘤进展的风险，可考虑与TACE联合⁵²。

(3) 联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术（Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS）是近年发展的新技术⁵³，适合于预期残余肝脏体积占标准肝体积不足 30%-40%的病人，经过I期的肝脏分隔或离断和患侧门静脉分支结扎后，健侧剩余肝脏体积（future liver reserve, FLR）一般在 1-2 周后增生 30%-70%以上，FLR占标准肝脏体积至少 30%以上，可接受安全的II期切除。术前评估非常重要，需要考虑肝硬化的程度、病人年龄、短期承受两次手术的能力和肿瘤快速进展的风险⁵⁴；此外可借助腹腔镜技术或消融技术等降低二次手术的创伤⁵⁵。ALPPS的禁忌证：①存在不可切除的肝外转移灶；②严重的门静脉高压症；③全身麻醉高风险病人以及一般状况较差不能耐受大手术的病人；④I期手术后FLR中有肉眼可见肝癌结节。ALPPS应用可在短期内提高肝癌的切除率，但同时也存在高并发症发生率及死亡率，应谨慎、合理地选择手术对象。

(4) 对于开腹后探查发现肝硬化较重、肿瘤位置深在、多结节的肿瘤，术中消融可降低手术风险。

解剖性切除与非解剖性切除均为常用的手术技术。对于巨大肿瘤，可采用不游离肝周韧带的前径路肝切除法⁵⁶。对于多发性肿瘤，可采用手术切除结合术中消融（如术中射频等）方式治疗，切除肝脏边缘肿瘤，消融深部肿瘤。对于门静脉癌栓者，行门静脉取栓术时应暂时阻断健侧门静脉血流，防止癌栓播散⁵⁷。对于肝静脉癌栓或腔静脉癌栓者，可行全肝血流阻断，尽可能整块去除癌栓⁵⁸。合并右心房癌栓者，可开胸

切开右心房取出癌栓，同时切除肝肿瘤。合并腔静脉或右心房癌栓时手术风险较大，应慎重选择。对于肝癌伴胆管癌栓者，在去除癌栓的同时，若肿瘤已部分侵犯胆管壁，则应同时切除受累胆管并重建胆道，以降低局部复发率⁵⁹。

6. 术前治疗：

对于不可切除肝癌，肝动脉结扎插管、TACE、外放射等治疗可能导致肿瘤降期从而使部分病人获得手术切除的机会，降期后切除的肝癌病人可能获得较好的长期生存效果⁴⁹。对于可切除肝癌，术前TACE并不能改善病人生存^{60,61}（证据等级2）。

7. 术后治疗（转移复发的防治）：

肝癌手术切除后5年肿瘤复发转移率高达40%-70%，这与术前可能已存在微小播散灶或者多中心发生有关，故所有病人术后需要接受密切随访。一旦发现肿瘤复发，根据肿瘤复发的特征，可以选择再次手术切除、局部消融、TACE、放疗或系统治疗等，延长病人生存期。对于高危复发者，有临床研究证实术后TACE治疗有一定的效果，能发现并控制术后肝内微小残癌⁶²（证据等级4），但该结论需要进一步证实。此外，对于伴有门静脉癌栓病人术后经门静脉置管化疗联合肝动脉化疗栓塞，也可延长病人生存⁶³。尽管有临床随机研究提示，干扰素 α 可减少复发延长生存⁶⁴⁻⁶⁶（证据等级1），但仍存争议⁶⁷，目前仅推荐应用于合并慢性乙肝背景的肝癌术后病人。有报道发现肝癌miR-26a表达与干扰素 α 辅助治疗的疗效相关⁶⁸，该结果也需要进一步多中心随机对照证实。亦有大会报道，国内多中心随机平行对照研究结果表明，中药槐耳颗粒对肝癌根治性切除术后的病人有一定的预防复发转移作用。

（二）肝移植术

1. 肝癌肝移植适应证：

肝移植是肝癌根治性治疗手段之一，尤其适用于有失代偿肝硬化背景、不适合切除的小肝癌病人。合适的适应证是提高肝癌肝移植疗效，保证宝贵的供肝资源得到公平合理应用的关键。

关于肝移植适应证，国际上主要采用米兰（Milan）标准，美国加州大学旧金山分校（UCSF）标准等。国内尚无统一标准，已有多家单位和学者陆续提出了不同的标准，包括杭州标准⁷¹、上海复旦标准⁷²、华西标准⁷³和三亚共识⁷⁴等。各家标准对于无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移的要求都比较一致，但是对于肿瘤的大小和数目的要求不尽相同。上述国内标准均不同程度的扩大了肝癌肝移植的适用范围，可使更多的肝癌病人因肝移植手术受益，并未明显降低术后总体生存率和无瘤生存率。但仍需多中心协作研究以支持和证明，从而获得高级别的循证医学证据。经专家组充分讨论，现阶段本规范推荐采用UCSF标准。

2.肝癌肝移植术后复发的预防：

肝癌肝移植术后的肿瘤复发明显减低了移植后生存率。其危险因素包括肿瘤分期、血管侵犯、AFP水平、免疫抑制剂累积用药剂量等。减少移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的用量可能降低肿瘤复发率⁷⁵（证据等级2）。肝癌肝移植采用mTOR抑制剂的免疫抑制方案亦可能预防肿瘤复发，提高生存率^{76,77}（证据等级2），但尚需多中心随机临床研究的进一步证实。

（三）局部消融治疗

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

局部消融治疗是借助医学影像技术的引导对肿瘤靶向定位，局部采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织的一类治疗手段。主要包括射频消融（Radiofrequency ablation, RFA）、微波消融（Microwave ablation, MWA）、冷冻治疗、高功率超声聚焦消融（High power focused ultrasound ablation, HIFU）以及无水乙醇注射治疗（Percutaneous ethanol injection, PEI）等。局部消融最常用超声引导，具有方便、实时、高效的特点。CT及MRI结合多模态影像系统可用于观察超声无法探及的病灶。CT及MRI引导技术还可应用于肺、肾上腺、骨等转移灶的消融等。

消融的路径有经皮、腹腔镜、或开腹三种方式。大多数的小肝癌可以经皮穿刺消融，具有经济、方便、微创的特点。位于肝包膜下的肝癌，特别是突出肝包膜外的肝癌，经皮穿刺消融风险较大，或者影像学引导困难的肝癌，可考虑经开腹消融和经腹腔镜消融的方法。

局部消融治疗适用于单个肿瘤直径 $\leq 5\text{cm}$ ；或肿瘤结节不超过3个、最大肿瘤直径 $\leq 3\text{cm}$ ；无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移⁷⁸⁻⁸⁰（证据等级1），肝功能分级为Child-Pugh A或B级的肝癌病人，可获得根治性的治疗效果。对于不能手术切除的直径3-7cm的单发肿瘤或多发肿瘤，可联合TACE^{81,82}（证据等级1）。

1. 常见消融手段包括：

（1）**RFA**：是肝癌微创治疗的最具代表性消融方式，其优点是操作方便，住院时间短，疗效确切，花费相对较低，特别适用于高龄病人。对于直径 $\leq 3\text{cm}$

肝癌病人，RFA的无瘤生存率略逊于手术切除^{43,78}（证据等级 1）。与PEI相比，RFA具有根治率高、所需治疗次数少和远期生存率高的显著优势。RFA治疗的精髓是对肿瘤整体灭活并尽量减少正常肝组织损伤，其前提是对肿瘤浸润范围和卫星灶的确认。因此，十分强调治疗前精确的影像学检查。超声造影技术有助于确认肿瘤的实际大小和形态，界定肿瘤浸润范围，检出微小肝癌和卫星灶，为制定消融方案灭活肿瘤提供了可靠的参考依据。

（2）**MWA**：是我国常用的热消融方法，在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面与RFA相比都无显著差异。其特点是消融效率高，避免RFA所存在的“热沉效应”。现在的MWA技术也能一次性灭活肿瘤，血供丰富的肿瘤，可先凝固阻断肿瘤主要滋养血管，再灭活肿瘤，可以提高疗效。建立温度监控系统可以调控有效热场范围，保证凝固效果。随机对照研究显示，两者之间无论是在局部疗效和并发症方面，还是生存率方面都无统计学差异⁸⁵（证据等级 1），MWA和RFA，这两种消融方式的选择可根据肿瘤的大小、位置，选择更适宜的消融方式⁸³（证据等级 3）。

（3）**PEI**：适用于直径 $\leq 3\text{cm}$ 以内肝癌的治疗，局部复发率高于RFA，但PEI对直径 $\leq 2\text{cm}$ 的肝癌消融效果确切，远期疗效类似于RFA。PEI的优点是安全，特别适用于癌灶贴近肝门、胆囊及胃肠道组织，而热消融治疗（RFA和MWA）可能容易造成损伤的情况下。

2. 基本技术要求需要注意以下方面：

- （1）操作医师必须经过严格培训和足够的实践积累，治疗前应该全面而充分地评估病人的全身状况，肝功能状态，肿瘤的大小、位置、数目等。要注意肿瘤与邻近器官的关系，制定合理的穿刺路径及消融范围，在保证安全的前提下，达到足够的安全范围。
- （2）根据肿瘤的大小、位置，强调选择适合的影像引导技术（超声或CT）和消融手段（RFA、MWA或PEI）。
- （3）肿瘤距肝门部肝总管、左右肝管的距离应至少为5mm。不推荐对 $> 5\text{cm}$ 的病灶单纯施行消融治疗。对于多个病灶或更大的肿瘤，根据病人肝功能状

况，采取治疗前 TACE+消融联合治疗，效果优于单纯的消融治疗。

(4) 消融范围应力求包括 5mm 的癌旁组织，以获得“安全边缘”，彻底杀灭肿瘤。对于边界不清晰、形状不规则的浸润型癌或转移癌灶，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。

3. 对于直径≤5cm 的肝癌治疗选择：

数项临床前瞻性随机对照和系统回顾性分析显示，手术切除宜首选^{42-44,78}（证据等级 1）。在临床实践中，应该根据病人的一般状况和肝功能，肿瘤的大小、数目、位置决定，以及从事消融治疗的医师的技术和经验，全面考虑后选择合适的初始治疗手段。通常认为，如果病人能够耐受肝切除术，以及肝癌位置表浅或位于肝脏边缘，应首选手术切除。局部消融可作为手术切除之外的另一种治疗选择。对于 2-3 个癌灶位于不同区域、或者位居肝脏深部或中央型≤5cm 的肝癌，局部消融可以达到手术切除疗效，获得微创下根治性消融。

4. 肝癌消融治疗后应重视的评估和随访：

评估局部疗效的规范方法是在消融后 1 个月左右，复查肝脏动态增强 CT 或 MRI，或者超声造影，以评价消融效果。消融效果可分为：①完全消融（Complete response, CR）：经动态增强 CT 或 MRI 扫描，或者超声造影随访，肿瘤所在区域为低密度（超声表现为高回声），动脉期未见强化；②不完全消融（In-complete response, ICR）：经动态增强 CT 或 MRI 扫描，或者超声造影随访，肿瘤病灶内局部动脉期有强化，提示有肿瘤残留。对治疗后有肿瘤残留者，可以进行再次消融治疗；若 2 次消融后仍有肿瘤残留，视为消融治疗失败，应放弃消融疗法，改用其他疗法。完全消融后应定期随访复查，通常情况下每隔 2~3 月复查肿瘤标志物、彩超、MRI 或 CT，以便及时发现可能的局部复发病灶和肝内新发病灶，利用经皮消融微创安全和简便易于反复施行的优点，有效地控制肿瘤进展。

(四) TACE 治疗

TACE治疗在国内亦称介入疗法、介入治疗(Interventional treatment)，目前被公认为肝癌非手术治疗的最常用方法之一⁸⁴⁻⁸⁹（证据等级1）。

1.基本原则：

（1）要求在数字减影血管造影机下进行；（2）必须严格掌握临床适应证；（3）必须强调超选择插管至肿瘤的供养血管内治疗；（4）必须强调保护病人的肝功能；（5）必须强调治疗的规范化和个体化；（6）如经过4-5次TACE治疗后，肿瘤仍继续进展，应考虑换用或联合其它治疗方法，如外科手术、局部消融和系统治疗以及放疗等。

2.适应证：

（1）IIb期、IIIa期和IIIb期的部分病人，肝功能分级Child-PughA或B级，ECOG评分0-2；（2）可以手术切除，但由于其他原因（如高龄、严重肝硬化等）不能或不愿接受手术的Ib期和IIa期病人；（3）多发结节型肝癌；（4）门静脉主干未完全阻塞，或虽完全阻塞但肝动脉与门静脉间代偿性侧支血管形成；（5）肝肿瘤破裂出血或肝动脉-门脉静分流造成门静脉高压出血；（6）控制局部疼痛、出血以及栓堵动静脉瘘；（7）肝癌切除术后，DSA造影可以早期发现残癌或复发灶，并给予介入治疗。

3.禁忌证：

(1) 肝功能严重障碍 (Child-Pugh C 级), 包括黄疸、肝性脑病、难治性腹水或肝肾综合征; (2) 凝血功能严重减退, 且无法纠正; (3) 门静脉主干完全被癌栓栓塞, 且侧支血管形成少; (4) 合并活动性肝炎或严重感染且不能同时治疗者; (5) 肿瘤远处广泛转移, 估计生存期 < 3 个月者; (6) 恶液质或多器官功能衰竭者; (7) 肿瘤占全肝比例 $\geq 70\%$ 癌灶 (如果肝功能基本正常, 可考虑采用少量碘油乳剂分次栓塞); (8) 外周血白细胞和血小板显著减少, 白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$ (非绝对禁忌, 如脾功能亢进者, 与化疗性白细胞减少有所不同), 血小板 $< 50 \times 10^9/L$; (9) 肾功能障碍: 肌酐 $> 2\text{mg/dl}$ 或者肌酐清除率 $< 30\text{ml/min}$ 。

4. 操作程序要点和分类⁹⁰ (证据等级 3):

(1) 肝动脉造影, 通常采用 Seldinger 方法, 经皮穿刺股动脉插管, 导管置于腹腔干或肝总动脉行 DSA 造影, 造影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期; 应做肠系膜上动脉造影、注意寻找侧枝供血。仔细分析造影表现, 明确肿瘤的部位、大小、数目以及供血动脉。

(2) 根据肝动脉插管化疗、栓塞操作的不同, 通常分为: ①肝动脉灌注化疗: 经肿瘤供血动脉灌注化疗, 常用化疗药物有蒽环类、铂类等。②肝动脉栓塞: 单纯用栓塞剂堵塞肝肿瘤的供血动脉。③肝动脉化疗栓塞: 把化疗药物与栓塞剂混合在一起, 经肿瘤的供血动脉支注入。TACE 治疗最常用的栓塞剂就是碘油乳剂、标准化明胶海绵颗粒, 还有药物洗脱微球。先灌注一部分化疗药物, 一般灌注时间不应 $< 20 \text{ min}$ 。然后将另一部分化疗药物与碘油混合成乳剂进行栓塞。碘油用量一般为 5-20 ml, 不超过 30 ml。在透视监视下依据肿瘤区碘油沉积是否浓密、瘤周是否已出现门静脉小分支影为界限。在碘油乳剂栓塞后加用颗粒性栓塞剂 (如: 标准化明胶海绵颗粒、微球、聚乙烯醇颗粒等)。提倡使用超液化乙碘油与化疗药物充分混合成乳剂, 尽量避免栓塞剂返流栓塞正常肝组织或进入非靶器官。栓塞时应尽量栓塞肿瘤的所有供养血管, 以尽量使肿瘤去血管化。

5. TACE 术后常见不良反应：

栓塞后综合症，是 TACE 治疗的最常见不良反应，主要表现为发热、疼痛、恶心和呕吐等。发热、疼痛的发生原因是肝动脉被栓塞后引起局部组织缺血、坏死，而恶心、呕吐主要与化疗药物有关。此外，还有穿刺部位出血、白细胞下降、一过性肝功能异常、肾功能损害以及排尿困难等其他常见不良反应。介入治疗术后的不良反应会持续 5-7 天，经对症治疗后大多数病人可以完全恢复。

6 疗效评价：

根据实体瘤 mRECIST 评价标准以及 EASL 评价标准评估肝癌疗效，长期疗效指标为病人总生存时间（Overall survival, OS）；短期疗效：评价指标为肿瘤的影像学应答和手术至疾病进展时间（Time to progress, TTP）。

7.影响TACE远期疗效的主要因素包括⁸⁴：

（1）肝硬化程度、肝功能状态；（2）血清 AFP 水平；（3）肿瘤的容积和负荷量；（4）肿瘤包膜是否完整；（5）门静脉有无癌栓；（6）肿瘤血供情况；（7）肿瘤的病理分型。

8.随访及 TACE 间隔期间治疗：

一般建议第一次 TACE 治疗后 3-6 周时复查 CT 和/或 MRI、肿瘤相关标志物、肝肾功能和血常规检查等；若影像学检查显示肝脏的瘤灶内的碘油沉积浓密、瘤组织坏死并且无增大和无新病灶，暂时不做 TACE 治疗。至于后续 TACE 治疗的频率应依随访结果而定，主要包括病人对上一次治疗的反应、肝功能和体能状况的变化。随访时间可间隔 1-3 个月或更长时间，依据 CT 和/或 MRI 动态增强扫描评价肝脏肿瘤的存活情

况，以决定是否需要进行 TACE 治疗。目前主张综合 TACE 治疗，即 TACE 联合其它治疗方法，目的是控制肿瘤、提高病人生活质量和让病人带瘤长期生存。

9.TACE 治疗时注意点：

- (1) 提倡用微导管超选择性插管。插入肿瘤的供血动脉支，精准地注入碘油乳剂和颗粒性栓塞剂，提高疗效和保护肝功能。
- (2) 可使用门静脉内支架置放术和碘-125 粒子条或碘-125 粒子门静脉支架置放术，有效处理门静脉主干癌栓⁹¹（证据等级 2）。
- (3) TACE联合消融治疗：目前有两种TACE联合热消融治疗方式。①序贯消融：先行TACE治疗，术后 1-4 周内加用射频或微波消融。②同步消融：在TACE治疗时，同时给予射频或微波消融，可以明显提高临床疗效，并减轻肝功能损伤⁹²（证据等级 2）。
- (4) 颗粒性栓塞剂的应用：包括标准化明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒、微球、药物洗脱微球等。常规 TACE 常使用标准化明胶海绵微粒与碘油联合。药物性洗脱微球（Drug-eluting beads, DEB）是一种新的栓塞剂，可携带化疗药物。文献报道 DEB 在肿瘤客观有效率及总获益率方面具有优势。但是，近期文献报道结果显示两种方法治疗肝癌的疗效无显著性差异。
- (5) 重视局部加局部治疗和局部联合全身治疗⁸⁴：①TACE联合消融(RFA、MWA等)治疗⁹¹（证据等级 2）；②TACE联合放射治疗⁹¹（证据等级 2）：主要指门静脉主干癌栓、下腔静脉癌栓和局限性大肝癌介入治疗后的治疗；③TACE联合II期外科手术切除：大肝癌或巨块型肝癌在TACE治疗后缩小并获得手术机会时，推荐外科手术切除⁹¹（证据等级 3）；④TACE联合全身治疗：包括联合分子靶向药物三氧化二砷、放射免疫靶向药物、基因治疗、免疫治疗及全身化疗等。

（五）放射治疗

放射治疗（简称放疗）分为外放疗和内放疗。外放疗是利用放疗设备产生的射线（光子或粒子）从体外对肿瘤照射。内放疗是利用放射性核素，经机体管道或通过针道植入肿瘤内。

1. 外放射治疗：

（1）适应证：

对伴有门静脉/下腔静脉癌栓或肝外转移的IIIa期、IIIb期肝癌病人，多属于姑息性放疗，有一部分病人肿瘤缩小或降期，可获得手术切除机会⁹³⁻⁹⁵（证据等级3）。肝外转移包括淋巴结转移、肺转移、骨转移、肾上腺转移、脑转移、腹膜和胸腔内膜转移等，也可用于等待肝癌肝移植前的治疗。对肝外转移的病人，外放疗可减轻疼痛、梗阻或出血等症状，使肿瘤发展减缓，从而延长生存期⁹⁶⁻⁹⁸（证据等级3）。中央型肝癌切缘距肿瘤 $\leq 1\text{cm}$ 的窄切缘术后可以辅助放疗⁹⁹（证据等级3）。

（2）照射靶区：

大体肿瘤体积（Gross Tumor Volume, GTV）在增强CT中定义，必要时也需要参考MRI影像。肝癌出现淋巴引流区转移较少见，因此，临床靶体积（Clinical Target Volume, CTV）不包括淋巴引流区。对于已经出现淋巴结转移的病人，必须包括其下一站的淋巴引流区，作为CTV。其余情况（如局限于肝内、癌栓、肾上腺、肺转移等）的CTV为影像学可见的病灶外扩2到4 mm¹⁰⁰。肿瘤移动度可以通过透视评估，但4D模

拟CT技术更为准确。在常规放疗技术情况下，计划靶体积（Planning Target Volume, PTV）一般在CTV基础上外放 5-15 mm。

肝内靶区的勾划必须有动脉相、静脉相互相参考；MRI 对肝内病灶较清楚，PET/CT 可以了解肝外病灶情况，靶区的确定尽量多种影像学资料互相参考。肝癌放疗野设计的一个重要原则是充分利用正常肝组织所具有的强大再生能力，在设计放射野时，尤其是大肝癌，最好能保留一部分正常肝组织不受照射，从而使部分正常肝组织能得到再生。

（3）照射剂量和正常组织耐受剂量：

立体定向放疗时，肝功能为Child-Pugh A级，正常肝体积超过 700 ml， $<15\text{ Gy}\times 3$ 次，正常肝 $>800\text{ ml}$ ， $<18\text{ Gy}\times 3$ 次是安全剂量；一般推荐放疗剂量 $\geq 30\text{-}60\text{ Gy}/3\text{-}6$ 次¹⁰¹。对姑息性放疗的肝癌病人，肿瘤的放疗剂量基本上取决于全肝和/或周围胃肠道的耐受量，大部分的报道以40-70Gy常规分割剂量。

正常组织耐受剂量：肝功能为Child-Pugh A者，常规分割放疗时，全肝的耐受量为 $28\text{-}30\text{ Gy}$ ¹⁰²，或非常规低分割放疗（每次分割剂量 4-8 Gy）全肝的耐受量为 23 Gy ¹⁰³。肝功能为Child-Pugh B者，肝脏对射线的耐受量明显下降。由于亚洲HCC病人常伴有肝硬化和脾功能亢进，导致胃肠道瘀血和凝血功能差，胃肠道的放射耐受剂量低于RTOG推荐的剂量¹⁰⁴。

（4）放疗技术：

建议应用三维适形放疗(3-D Conformal radiotherapy, CRT)、调强放疗(Intensity modulated radiation therapy, IMRT)、图像引导放疗(Image guided radiation therapy, IGRT) 或立体定向放疗(Stereotactic body radiation therapy, SBRT)。图像引导下的调强放射治疗技术优于三维适形

放疗¹⁰⁵，螺旋断层放疗设备作为图像引导下的调强放疗，适合多发病灶的肝癌病人。肝癌的立体定向放射治疗必须满足以下条件：有四维CT的影像设备引导或肿瘤追踪系统，非常精确的病人体位固定，放射治疗前的个体化图像校正，放射治疗设备能聚焦到肿瘤以及肿瘤之外的射线梯度下降快。目前缺乏较高级别的临床资料支持质子放疗在肝癌病人的生存率优于光子。

呼吸运动是导致肝脏肿瘤在放疗过程中运动和形变的主要原因。目前可采取多种技术以减少呼吸运动带来的影响，如门控技术、实时追踪技术和呼吸控制技术，根据四维CT确定内靶区（Internal target volume, ITV）等等。腹部加压简单易行，减少肝脏的呼吸动度，压腹部位在剑突与脐连线上半部，可最大程度减小肝脏呼吸动度¹⁰⁶。

2. 内放射治疗：

放射性粒子植入是局部治疗肝癌的一种有效方法，包括⁹⁰Y微球疗法¹⁰⁷、¹³¹I单克隆抗体¹⁰⁸、放射性碘化油¹⁰⁹、¹²⁵I粒子植入等，放射性粒子可持续产生低能X射线、 γ 射线或 β 射线，在肿瘤组织内或在受肿瘤侵犯的管腔（门静脉、下腔静脉或胆道）内植入放射性粒子后，通过持续低剂量辐射，最大程度杀伤肿瘤细胞。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。

（六）全身治疗

对于没有禁忌证的晚期肝癌病人，全身治疗可以减轻肿瘤负荷，改善肿瘤相关症状，提高生活质量，延长生存时间。

1. 抗肿瘤治疗及其疗效评价

(1) 分子靶向药物：

迄今为止，索拉非尼仍然是唯一获得批准治疗晚期肝癌的分子靶向药物。两项大型国际多中心III期临床试验均充分证明了索拉非尼对于不同国家和地区、不同肝病背景的晚期肝癌都具有一定的生存获益¹¹⁰（证据等级 1）。常规推荐用法为 400mg, po. , bid, 应用时需注意对肝功能的影响。最常见的不良反应为腹泻、体重下降、手足综合征、皮疹、心肌缺血以及高血压等（证据等级 1），一般发生在治疗开始后的 2-6 周内，可用于肝功能Child A、B级的病人（证据等级 1）。而相对于肝功能Child B级，ChildA级的病人生存获益更明显¹¹¹。

(2) 系统化疗：

传统的细胞毒性药物，包括阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂和丝裂霉素等，在肝癌中的单药或传统联合用药有效率均不高，且毒副作用大，可重复性差。一个主要原因为化疗药物不但会激活乙肝病毒复制，还会损害病人的肝功能，加重肝炎肝硬化，导致化疗无法带来生存效益。

根据EACH研究后期随访的数据，含奥沙利铂的FOLF0X4 方案在整体反应率、疾病控制率、无进展生存期、总生存期方面，均优于传统化疗药物阿霉素，且耐受性和安全性较好¹¹²（证据等级 2）。因此，奥沙利铂在我国被批准用于治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌。

化疗适应证主要为：①合并有肝外转移的晚期病人；②虽为局部病变，但不适合手术治疗和 TACE 者，如肝脏弥漫性病变或肝血管变异；③合并门静脉主干或下腔静脉瘤栓者；④多次 TACE 后肝血管阻塞和/或 TACE 治疗后复发的病人。

化疗禁忌证为：① ECOG PS 评分 > 2，Child-Pugh 评分 > 7 分；② 白细胞计数 < $3.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞计数 < $1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数 < $60 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 < 90g/L；③ 肝、肾功能明显异常，氨基转移酶（AST 或 ALT）> 5 倍正常值和/或胆红素显著升高 > 2 倍正常值，血清白蛋白 < 28g/L，肌酐（Cr）≥ 正常值上限，肌酐清除率（CCr）< 50ml/min；④ 具有感染发热、出血倾向、中-大量腹腔积液和肝性脑病。

其他药物：三氧化二砷治疗中晚期原发性肝癌具有一定的姑息治疗作用¹¹³（证据等级 3）。在临床应用时，应注意监测肝肾毒性。

（3）免疫治疗：

肝癌免疫治疗主要包括免疫调节剂（干扰素 α 、胸腺肽 $\alpha 1$ （胸腺法新）等）^{65,114}、免疫检查点阻断剂（CTLA-4 阻断剂、PD-1/PD-L1 阻断剂等）、肿瘤疫苗（树突细胞疫苗等）、细胞免疫治疗（细胞因子诱导的杀伤细胞，即 CIK）^{113,115}。这些治疗手段均有一定的抗肿瘤作用，但尚待大规模的临床研究加以验证。

（4）中医药：

中医中药治疗能够改善症状，提高机体的抵抗力，减轻放化疗不良反应，提高生活质量。除了采用传统的辨证论治、服用汤剂之外，我国药监部门业已批准了若干种现代中药制剂如槐耳颗粒、康莱特、华蟾素、榄香烯、肝复乐等用于治疗肝癌^{116,117}，具有一定的疗效，病人的依从性、安全性和耐受性均较好（证据等级 4）。但是，这些药物尚缺乏高级别的循证医学证据加以充分支持。

(5) 全身治疗的疗效评估：

对于化疗病人，仍然采用Recist 1.1 标准，可同时参考血清学肿瘤标记（AFP）以及肿瘤坏死程度的变化，一般在治疗期间每 6-8 周进行影像学评估，同时通过动态观察病人的症状、体征、治疗相关不良反应进行综合评估。鉴于索拉非尼、TACE治疗很少能改变肿瘤大小，故建议采用以肿瘤血管生成和密度改变为基础的疗效评估标准（mRecist标准）^{118,119}。对于免疫治疗的评价，可参照irRC (immune-related response criteria)标准^{120,121}。

2. 抗病毒治疗及其他保肝治疗：

合并有乙肝病毒感染且复制活跃的肝癌病人，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗非常重要。宜选择强效低耐药的药物如恩替卡韦、替比夫定或替诺福韦脂等。TACE治疗可能引起乙型肝炎病毒复制活跃，目前推荐在治疗前即开始应用抗病毒药物。抗病毒治疗还可以降低术后复发率^{69,70}（证据等级 1）。因此，抗病毒治疗应贯穿肝癌治疗的全过程。

肝癌病人在自然病程中或者治疗过程中可能会伴随肝功能异常，因此应及时适当的应用保肝药物，如异甘草酸镁注射液（甘草酸二铵肠溶胶囊）、复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、多磷脂酰胆碱等；抗炎治疗药物如广谱水解酶抑制剂乌司他丁等；利胆类药物如腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸等。这些药物可以保护肝功能、提高治疗安全性、降低并发症、改善生活质量。

3. 对症支持治疗：

适度的康复运动可以增强机体的免疫功能。另外，应加强对症支持治疗，包括在晚期肝癌病人中的积极镇痛、纠正贫血、纠正低白蛋白血症、加强营养支持，控制合并糖尿病病人的血糖，处理腹水、黄疸、肝性脑病、消化道出血等伴随症状。

对于晚期肝癌病人，应理解病人者及家属的心态，采取积极的措施调整其相应的状态，把消极心理转化为积极心理，通过舒缓疗护让其享有安全感、舒适感而减少抑郁与焦虑。

五、附录：

附录一：证据等级（牛津循证医学中心 2011 版）

	步骤 1	步骤 2	步骤 3	步骤 4	步骤 5
(临床)问题	_____	_____	_____	_____	_____
	(等级 1*)	(等级 2*)	(等级 3*)	(等级 4*)	(等级 5*)
	_____	_____	_____	_____	_____
这个疾病有多普遍? (患病率)	当地的,当前的随机样本调查 (或普查)	与当地情况相匹配调查的 系统综述**	当地的,非随机样本调查**	病例系列**	N/A
诊断或监测试验是否 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
若不加这个治疗会发 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?	随机试验或单病例随机对照	随机试验或具有巨大效果	非随机对照队列/随访研究 **	病例系列, 病例对照研究,	基于机制

(治疗效益)	试验的系统综述	的观察性研究		或历史对照研究**	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病人的 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

* 根据研究质量，精确度，间接性，各个研究间不一致，或绝对效应值小，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个研究

附录二：原发性肝癌及相关病变的诊断名词（参照 2010 版 WHO

肝细胞癌癌前病变

大细胞改变；小细胞改变；低度异型增生结节；高度异型增生结节；

异型增生灶；肝细胞腺瘤^b

肝细胞癌

特殊亚型

硬化型；淋巴上皮瘤样型；富脂型；肉瘤样型；未分化型

肝细胞癌，纤维板层型

肝内胆管癌癌前病变

胆管上皮内瘤变（低级别和高级别 BILIN）；胆管内乳头状肿瘤；

胆管黏液性囊性肿瘤

肝内胆管癌

腺癌；肉瘤样癌

混合型肝细胞癌-胆管癌

双表型肝细胞癌

肝母细胞瘤

癌肉瘤

^b :WHO 将肝细胞腺瘤分为 HNF1 α 失活型、 β -catenin 活化型、炎症型和未分类型等 4 种亚型，其中瘤体较大且伴 β -catenin 活化型肝细胞腺瘤的恶变风险可能会明显增加。

附录三：原发性肝癌的组织学分级

肝细胞癌 Edmondson-Steiner 分级：

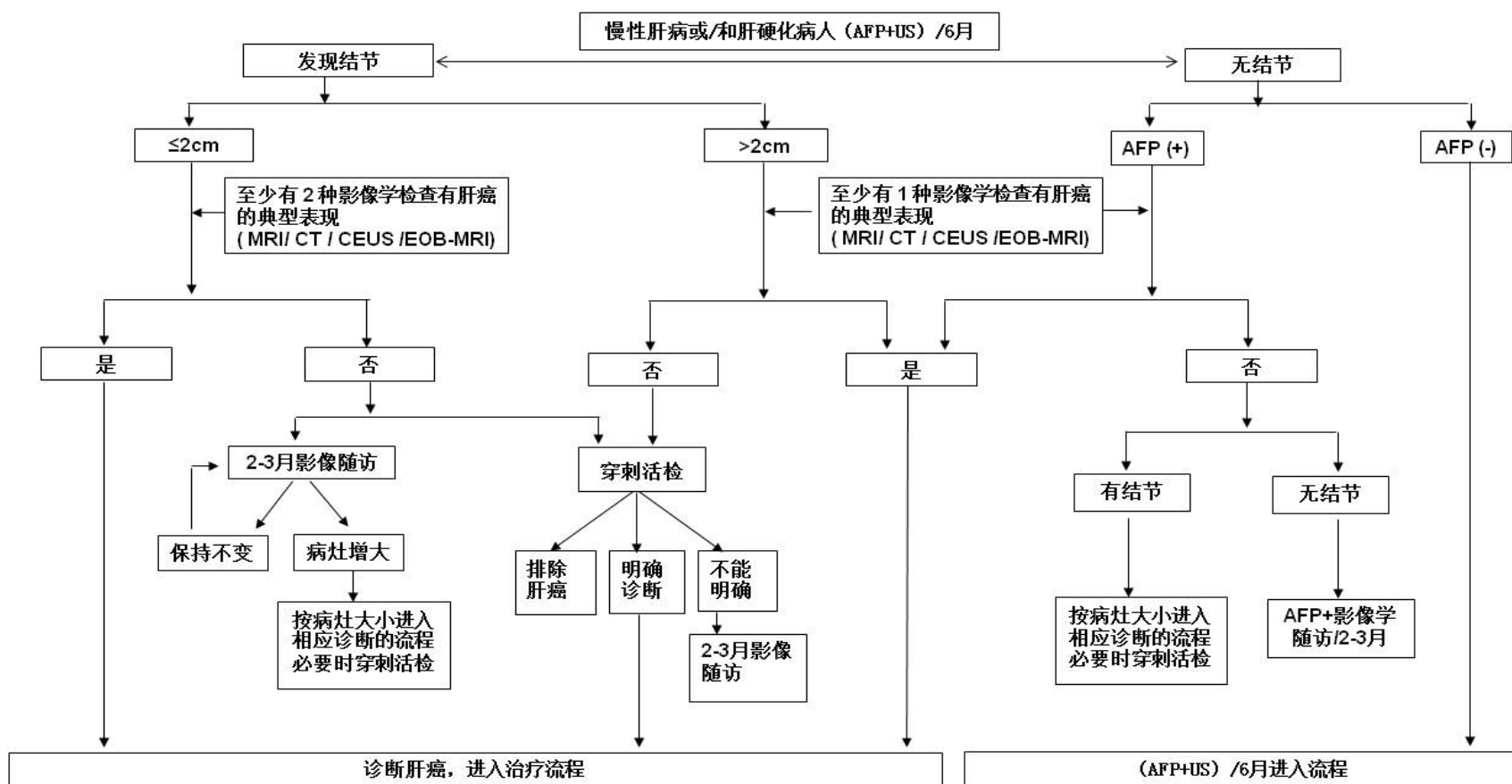
I 级：分化良好，核/质比接近正常，瘤细胞体积小，排列成细梁状。

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

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

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

附录四：肝癌诊断路线图



典型表现：指增强动脉期（主要动脉晚期）病灶明显强化，门脉或延迟期强化下降，呈“快进快出”强化方式。

不典型表现：缺乏动脉期病灶强化或者门脉和延迟期强化没有下降或不明显，甚至强化稍有增加等。

动态 MRI：指磁共振动态增强扫描。

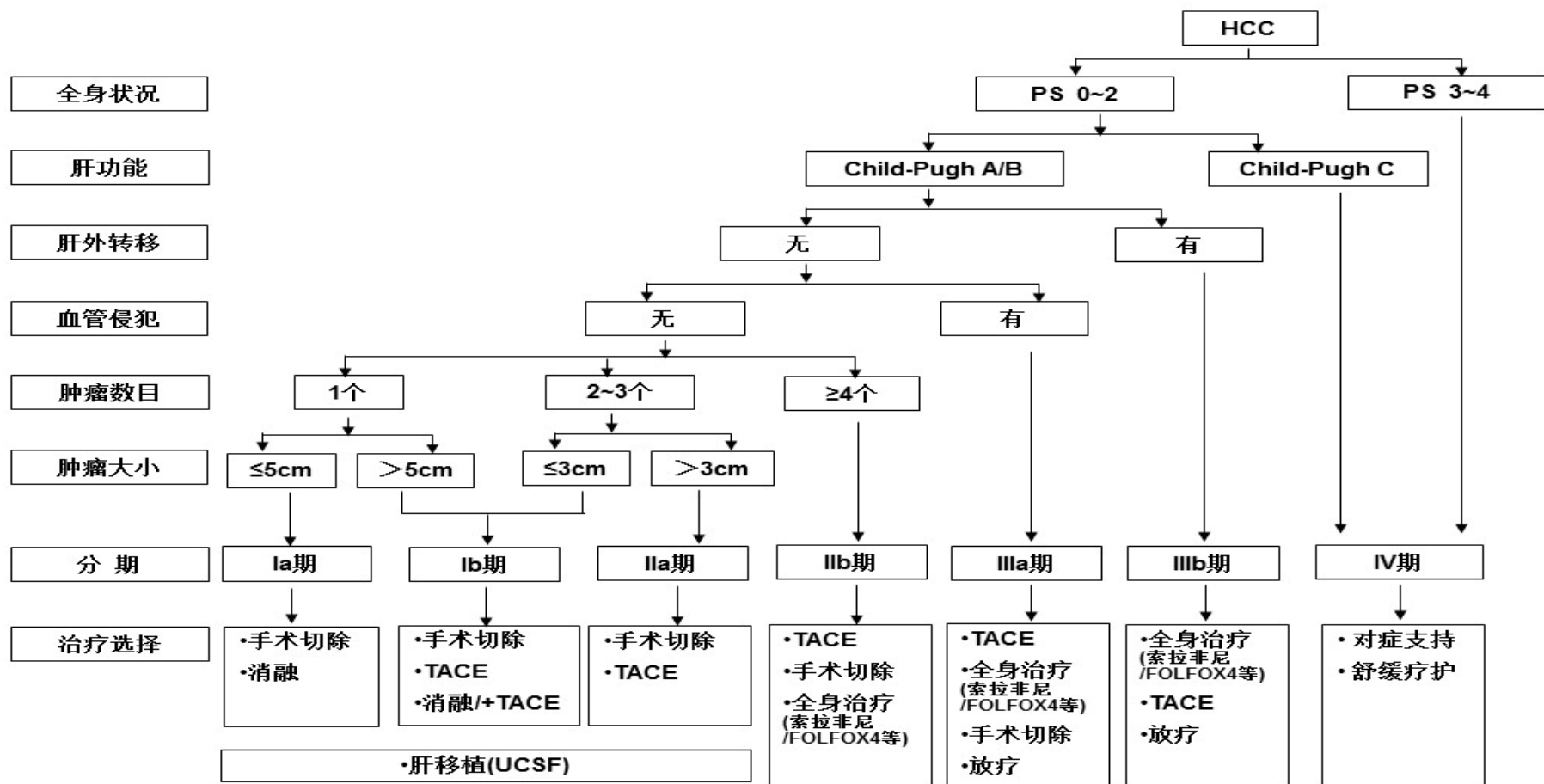
动态增强 CT：指动态增强三期或四期扫描。

CEUS：指使用超声对比剂实时观察正常组织和病变组织的血流灌注情况。

EOB-MRI：指 Gd-EOB-DTPA 增强磁共振扫描。

AFP(+)：超过血清 AFP 检测正常值。

附录五：肝癌临床分期及治疗路线图



附录六：《原发性肝癌诊疗规范（2017年版）》编写专家委员会

名誉主任委员：吴孟超 汤钊猷 刘允怡 陈孝平 王学浩 孙燕 郑树森

主任委员：樊嘉

副主任委员：秦叔逵 沈锋 李强 董家鸿 周俭 王伟林 蔡建强 滕皋军

外科学组组长：周俭； **副组长：**杨甲梅 别平 刘连新 文天夫

介入治疗学组组长：王建华； **副组长：**韩国宏 王茂强 刘瑞宝 陆骊工

内科及局部治疗组组长：秦叔逵； **副组长：**任正刚 陈敏山 曾昭冲 梁萍

影像学组组长：曾蒙苏； **副组长：**梁长虹 陈敏 严福华 王文平

病理学组组长：丛文铭； **副组长：**纪元

委员（按姓氏拼音排序）：

成文武 戴朝六 蒺卫东 李亚明 李晔雄 梁 军 刘天舒 吕国悦 毛一雷 任伟新 石洪成 孙惠川 王文涛 王晓颖 邢宝才 徐建明 杨建勇 杨业发

叶胜龙 尹震宇 张博恒 张水军 周伟平 朱继业

秘书长：孙惠川 王征

秘 书：刘嵘 史颖弘 肖永胜 代智

七、参考文献：

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016;66:115-32.
3. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.
4. Zeng MS, Ye HY, Guo L, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:607-16.
5. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109.
6. Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol* 2010;45:133-41.
7. 丁莺, 陈财忠, 饶圣祥, 曾蒙苏. Gd+-EOB-DTPA 与 Gd+-DTPA 增强磁共振检查肝细胞癌的对照研究. *中华普通外科杂志* 2013;28:682-5.
8. Yoo SH, Choi JY, Jang JW, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2893-900.
9. Chen CZ, Rao SX, Ding Y, et al. Hepatocellular carcinoma 20 mm or smaller in cirrhosis patients: early magnetic resonance enhancement by gadoxetic acid compared with gadopentetate dimeglumine. *Hepatol Int* 2014;8:104-11.
10. Chen BB, Murakami T, Shih TT, et al. Novel imaging diagnosis for hepatocellular carcinoma: consensus from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014). *Liver Cancer* 2015;4:215-27.
11. Merkle EM, Zech CJ, Bartolozzi C, et al. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol* 2016;26:674-82.
12. 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 Nucl Med* 2008;49:1912-21.
13. Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2417-22.
14. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-54.
15. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*

2010;37:181-200.

16. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
17. Chalian H, Tore HG, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics* 2011;31:2093-105.
18. Ferda J, Ferdova E, Baxa J, et al. The role of 18F-FDG accumulation and arterial enhancement as biomarkers in the assessment of typing, grading and staging of hepatocellular carcinoma using 18F-FDG-PET/CT with integrated dual-phase CT angiography. *Anticancer Res* 2015;35:2241-6.
19. Lee JW, Oh JK, Chung YA, et al. Prognostic Significance of 18F-FDG Uptake in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization or Concurrent Chemoradiotherapy: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Nucl Med* 2016;57:509-16.
20. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016.
21. 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. *Hepatol Int* 2014;8:493-500.
22. Cheung TT, Ho CL, Lo CM, et al. 11C-acetate and 18F-FDG PET/CT for clinical staging and selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation on the basis of Milan criteria: surgeon's perspective. *J Nucl Med* 2013;54:192-200.
23. Zhang Y, Shi H, Li B, Cai L, Gu Y, Xiu Y. The added value of SPECT/spiral CT in patients with equivocal bony metastasis from hepatocellular carcinoma. *Nuklearmedizin* 2015;54:255-61.
24. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
25. 陈孝平. 肝恶性肿瘤. In: 陈孝平, ed. 外科学. 第2版 ed. 北京: 人民卫生出版社; 2010:620.
26. Westra WH, Hruban RH, Phelps TH, Isacson C. *Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide*. New York: Springer; 2003.
27. Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, et al. Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: evidence from 570 hepatectomies. *Surgery* 2012;151:526-36.
28. 丛文铭. 肝细胞性恶性肿瘤. In: 丛文铭, ed. 肝胆肿瘤外科病理学. 1 ed. 北京: 人民卫生出版社; 2015:276-320.
29. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991;13:372-4.
30. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001;19:56-62.

31. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva2015.
32. Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013;20:325-39.
33. 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, et al. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版). *中华肝胆外科杂志* 2015;21:145-51.
34. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection. *World J Surg* 2010;34:1034-8.
35. Fujita N, Aishima S, Iguchi T, et al. Histologic classification of microscopic portal venous invasion to predict prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42:1531-8.
36. Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, et al. New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Prognosis After Living-donor Liver Transplantation. *Transplantation* 2015;99:1236-42.
37. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-206; discussion 206.
38. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176-81.
39. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
40. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012;256:706-12; discussion 12-3.
41. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-8.
42. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma ≤ 2 cm in a Propensity Score Model. *Ann Surg* 2016;263:538-45.
43. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
44. Xu Q, Kobayashi S, Ye X, Meng X. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16,103 patients. *Sci Rep* 2014;4:7252.

45. Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol* 2014;61:82-8.
46. 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. *Ann Surg* 2013;257:929-37.
47. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-16.
48. Jiang HT, Cao JY. Impact of laparoscopic versus open hepatectomy on perioperative clinical outcomes of patients with primary hepatic carcinoma. *Chin Med Sci J* 2015;30:80-3.
49. Tang ZY, Uy YQ, Zhou XD, et al. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation with analysis of 72 patients. *World J Surg* 1995;19:784-9.
50. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Treatment of unresectable primary liver cancer: with reference to cytoreduction and sequential resection. *World J Surg* 1995;19:47-52.
51. Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, Maeta H. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report. *Surg Today* 1997;27:403-10.
52. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006;93:1091-8.
53. 周俭, 王征, 孙健, 等. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术. *中华消化外科杂志*, 2013;12:485-489
54. D'Haese JG, Neumann J, Weniger M, et al. Should ALPPS be Used for Liver Resection in Intermediate-Stage HCC? *Ann Surg Oncol* 2016;23:1335-43..
55. Hong de F, Zhang YB, Peng SY, Huang DS. Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration: A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2016;264:e1-2.
56. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;232:25-31.
57. Zhang ZM, Lai EC, Zhang C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Surg* 2015;20:8-16.
58. Fu SY, Lau WY, Li AJ, et al. Liver resection under total vascular exclusion with or without preceding Pringle manoeuvre. *Br J Surg* 2010;97:50-5.
59. Satoh S, Ikai I, Honda G, et al. Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi. *Surgery* 2000;128:779-83.
60. Shi HY, Wang SN, Wang SC, Chuang SC, Chen CM, Lee KT. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors. *J Surg Oncol* 2014;109:487-93.
61. Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma.

Ann Surg 2009;249:195-202.

62. Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, et al. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. *World J Gastroenterol* 2004;10:2791-4.
63. Fan J, Zhou J, Wu ZQ, et al. Efficacy of different treatment strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:1215-9.
64. Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2007;245:831-42.
65. Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:458-65.
66. Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S. Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology* 2005;48:71-5.
67. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-54.
68. Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1437-47.
69. Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol* 2013;31:3647-55.
70. Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015;261:56-66.
71. Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation* 2008;85:1726-32.
72. 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 Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1403-12.
73. Li J, Yan LN, Yang J, et al. Indicators of prognosis after liver transplantation in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2009;15:4170-6.
74. 邵卓, 杨广顺, 杨宁, et al. 三亚共识在原发性肝癌肝移植治疗中的运用. *中国实用外科杂志* 2008;28:466-9.
75. Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193-9.
76. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62-9.

77. Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. *Transplant Proc* 2008;40:3548-53.
78. Hasegawa K, Aoki T, Ishizawa T, et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21 Suppl 3:S348-55.
79. Li L, Zhang J, Liu X, Li X, Jiao B, Kang T. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:51-8.
80. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12.
81. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426-32.
82. Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010;116:5452-60.
83. Di Vece F, Tombesi P, Ermili F, Maraldi C, Sartori S. Coagulation areas produced by cool-tip radiofrequency ablation and microwave ablation using a device to decrease back-heating effects: a prospective pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:723-9.
84. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64:106-16.
85. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998;29:129-34.
86. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
87. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
88. Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
89. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.

90. 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术操作规范专家共识. 中华放射学杂志 2011;45:908-12.
91. Yang M, Fang Z, Yan Z, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:211-9.
92. Si ZM, Wang GZ, Qian S, et al. Combination Therapies in the Management of Large (≥ 5 cm) Hepatocellular Carcinoma: Microwave Ablation Immediately Followed by Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2016.
93. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2004;10:307-16.
94. Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:184-94.
95. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:432-43.
96. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Consideration of role of radiotherapy for lymph node metastases in patients with HCC: retrospective analysis for prognostic factors from 125 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1067-76.
97. Zhou LY, Zeng ZC, Fan J, et al. Radiotherapy treatment of adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma: clinical features and prognostic factors. *Bmc Cancer* 2014;14:878-87.
98. He J, Zeng ZC, Tang ZY, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy. *Cancer* 2009;115:2710-20.
99. Wang WH, Wang Z, Wu JX, et al. Survival benefit with IMRT following narrow-margin hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma close to major vessels. *Liver Int* 2015;35:2603-10.
100. Wang MH, Ji Y, Zeng ZC, et al. Impact factors for microinvasion in patients with hepatocellular carcinoma: possible application to the definition of clinical tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:467-76.
101. 曾昭冲. 肝细胞癌的立体定向放射治疗. 中华肿瘤杂志 2015:650-2,3.
102. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810-21.
103. Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:426-34.

104. Chon YE, Seong J, Kim BK, et al. Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1343-51.
105. Hou JZ, Zeng ZC, Wang BL, Yang P, Zhang JY, Mo HF. High dose radiotherapy with image-guided hypo-IMRT for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombi is more feasible and efficacious than conventional 3D-CRT. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:357-62.
106. Hu Y, Zhou YK, Chen YX, Shi SM, Zeng ZC. 4D-CT scans reveal reduced magnitude of respiratory liver motion achieved by different abdominal compression plate positions in patients with intrahepatic tumors undergoing helical tomotherapy. *Med Phys* 2016;43:4335.
107. Lau WY, Teoh YL, Win KM, et al. Current role of selective internal radiation with yttrium-90 in liver tumors. *Future Oncol* 2016;12:1193-204.
108. Xu J, Shen ZY, Chen XG, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2007;45:269-76.
109. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994;35:1782-7.
110. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
111. 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. *Ann Oncol* 2013;24:406-11.
112. 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 Clin Oncol* 2013;31:3501-8.
113. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-91 e6.
114. 程树群, 吴孟超, 陈汉, et al. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对原发性肝癌术后复发的影响. *中华肝胆外科杂志* 2004;10:592-3.
115. Xu L, Wang J, Kim Y, et al. A randomized controlled trial on patients with or without adjuvant autologous cytokine-induced killer cells after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology* 2016;5:e1083671.
116. 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. *中国中药杂志* 2014;39:2367-9.
117. 阎涛, 毕新宇, 方仪, et al. 槐耳颗粒对原发性肝癌病人术后长期生存的影响. *中华肝胆外科杂志* 2012;18:99-102.
118. Zeeneldin AA, Eid SM, Darweesh AD, Moneer MM, Saadeldin M. Tamoxifen compared to best supportive care in advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective matched-cohort study. *J Egypt Natl Canc Inst* 2014;26:1-7.
119. Sato Y, Watanabe H, Sone M, et al. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci* 2013;118:16-22.

120. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.
121. 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2011;18:351-4.