

晚期原发性肝癌精细化诊疗管理 专家共识 (2023年版)

国家感染性疾病临床医学研究中心 北京医学会肝病学会 中国老年学及老年医学学会
转化医学分会

通信作者: 王福生, 解放军总医院第五医学中心感染病医学部, 北京 100039,
Email: fswang302@163.com; 陆荫英, 解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北
京 100039, Email: luyinying1973@163.com

【摘要】 为对中国进展期原发性肝细胞癌患者的临床诊疗进行精细化管理, 专家团队采用“德尔菲”共识形成法, 针对原发性肝细胞癌患者不同的肿瘤特征、血管癌栓分级、远处转移以及肝功能状态、门静脉高压、乙型肝炎病毒复制状态等, 结合患者的治疗预后, 界定了针对中国晚期原发性肝细胞癌患者的精细化分型标准及其相应优选治疗方案推荐。共识旨在为一线临床医务人员提供更加详细、科学、合理的个体化诊疗方案。

【关键词】 肝细胞癌; 靶向治疗; 免疫治疗; 精细化诊疗; 专家共识

Expert consensus on precise diagnosis and management of primary hepatocellular carcinoma in advanced stage (2023 version)

National Clinical Research Center for Infectious Diseases; Society of Hepatology, Beijing Medical Association; Translational Medicine Branch, China Association of Gerontology and Geriatrics

Corresponding authors: Wang Fusheng, Senior Department of Infectious Diseases, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: fswang302@163.com; Lu Yinying, Senior Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: luyinying1973@163.com

【Abstract】 not matching with chinese abstract stage in China. By adopting the "Delphi" consensus formation method, a set of precise staging criteria and corresponding preferred treatment protocols were agreed upon for Chinese patients with hepatocellular carcinoma in advanced stage, taking into account different tumor characteristics, vascular embolism grading, distant metastasis and liver function status, portal hypertension, hepatitis B virus replication status, etc., as well as the prognosis of the patients. This consensus is intended to provide a more detailed, scientific, and reasonable reference basis for the selection of individualized diagnosis and treatment plans for frontline clinicians.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Targeted therapy; Immunotherapy; Precise management; Expert consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230717-00006

收稿日期 2023-07-17 本文编辑 金生

引用本文: 国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学会, 中国老年学及老年医学学会转化医学分会. 晚期原发性肝癌精细化诊疗管理专家共识(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(9): 910-920. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230717-00006.

原发性肝癌是目前我国常见恶性肿瘤及肿瘤致死病因^[1], 其中肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌) 约占 85%, 每年的肝癌初诊人数晚期比例为 39.0% ~ 53.6%, 治疗困难、生存期短^[2]; 加之我国肝癌患者绝大多数有肝炎病毒感染和 / 或肝硬化背景, 合并门静脉高压比例高, 肿瘤负荷大, 且分期相对较晚, 这些独特的流行病学特征提示国外指南及推荐治疗方式可能无法准确有效地应用于中国肝癌人群的诊疗。最新的中国原发性肝癌临床登记调查 (China liver cancer survey, CLCS) 2022 年生存分析更新报告中指出: 中华人民共和国国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》(简称为 CNLC 指南) 不同分期肝癌患者的中位总生存期 (median overall survival, mOS) 存在差异, 晚期 (Ⅲ ~ Ⅳ 期) 患者的 mOS 为 14.9 个月; 五年生存率仅为 28.2%, 而其中Ⅲ期患者的生存跨度为 6 ~ 48 个月, 相对应巴塞罗那临床肝癌分期 (Barcelona clinical liver cancer staging, BCLC) C 期患者的生存跨度为 4 ~ 30 个月^[3-5], 因此, 对于肝癌Ⅲ期 (BCLC C 期) 患者, 制定更为精细的分级标准及分层管理方案, 为患者提供个体化诊疗推荐势在必行。

目前新版的欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL)、美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、CNLC 肝癌相关诊治指南, 对我国原发性肝癌的规范化诊治和综合治疗模式的推广发挥了积极的作用。然而, 这些规范、指南或共识对晚期肝癌的分型定义宽泛, 往往更侧重从单一治疗角度展开阐述, 对于诊疗路径中众多的治疗方法针对不同患者的优选排序未做具体阐释。

由于 CNLC 指南较其他有关肝癌指南的分期及治疗推荐更适用于我国肝癌患者, 本共识依托该指南聚焦Ⅲ期肝癌的分类管理, 在 CNLC 指南的基本框架下, 结合最新发布的肝癌相关临床研究数据和报道, 进一步将晚期肝癌人群进行亚组分型, 其中循证医学证据级别不足的问题则通过专家组商讨线上投票以确定推荐意见, 旨在为临床一线提供一部更全面、实操性强、符合中国国情的晚期原发性肝癌精细化诊疗管理专家共识; 治疗方面结合最近发布的肝癌相关经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、放射治疗 (简称放疗)、转化治疗、靶向治疗、免疫治疗等指南 / 共识等, 提出相应的优选推荐治疗策略。期望本共识的推广应用能够对规范我国肝癌诊疗的临床行为、保障医疗质量和医疗安全、优化医疗资源发挥积极的推动作用。

一、研究方法

本共识参考 CNLC 指南 (2022 年版)^[6], 采用 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) 证据评价和推荐分级系统, 分为 5 类证据 (1 ~ 5 级) 和 3 类推荐强度 [强推荐 (A 级)、中推荐 (B 级) 和弱推荐 (C 级)]。针对临床实践中经常遇到并急需解决的问题, 在现有临床研究证据不足的情况, 采用德尔菲法获得

专家共识的强度以确定推荐意见。德尔菲法又称专家意见法, 以函询调查的形式, 依据系统的程序, 采用匿名发表意见的方式, 通过多轮次调查专家对共识相关问题的看法, 经过反复征询、归纳、修改和技术处理, 最后汇总结果^[7]。

本次共识德尔菲法的过程如下: (1) 总结共识草案中缺乏临床证据的问题; (2) 建立专家小组; (3) 在第一轮讨论中: 确定有争议的问题 (通过电子邮件等); (4) 在第二轮讨论中: 审查总结的问题, 并开始形成共识; 前两轮讨论通过定性分析为后续讨论提供基础, 并通过开放式问题或李克特量表 (Likert scale) 澄清问题; (5) 在第三轮讨论中: 要求专家组在此轮讨论后重新审视 / 审查判断, 形成共识; (6) 在第四轮讨论中 (根据前三轮讨论的结果, 确定是否在第四轮讨论该问题): 要求专家组对前一轮讨论的反对意见做出最终判断, 并说明理由; (7) 得出最终结论, 利用标准的统计分析工具进行分析, 并对共识结果进行总结。有效性受回答率的影响, 同意程度应 $\geq 75\%$ 才能形成共识结论^[8]。此外, 本次共识还以选择题的形式对专家对临床实践的偏好进行了补充研究。

二、晚期肝癌现有的临床分型标准和存在的问题

现有国内外肝癌的分期主要纳入肝脏肿瘤的数量、大小、血管侵犯、肝外转移、Child-Pugh 分级以及体力状况 (performance status, PS) 评分 6 个主要因素。其中, CNLC 指南^[6]中晚期肝癌分为Ⅲa 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 肿瘤局灶情况不论、影像学可见血管癌栓而无肝外转移; Ⅲb 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 肿瘤局灶情况不论、有无影像学可见血管癌栓不论、有肝外转移。对应 BCLC 的 C 期: 门静脉侵入和 / 或肝外扩散, 肝功能良好, PS 1 ~ 2 分。相比之下, BCLC 的 C 期定义较 CNLC 的分型更广, 将肿瘤局部转移情况一并囊括。上述指南对晚期肝癌的分型界定宽泛, 且仅从癌栓分布、肝外转移情况的单一治疗角度展开阐述, 相关优选治疗方案不明确。而肝癌合并门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) 发生的部位、范围与预后密切相关; 肝外转移累及器官类型及转移肿瘤数量等不同特点影响治疗选择和生存预后; 同时肝功能 Child-Pugh B 级跨度大, Child-Pugh B7 的患者肝功能代偿良好, 而 B8/9 患者的肝功能较差且肝病相关不良反应及肿瘤治疗相关不良反应发生率更高, 生存预后更差 (6.0 ~ 9.0 个月)^[9-10]。目前 CSCO 指南、《中国肝癌多学科综合治疗专家共识》^[11] 等均在推荐治疗意见中提及以肝功能 B7 为界限的治疗方案选择标准, 此外 IMbrave150^[12]、HIMALAYA^[13]、LEAP-002^[14]、ORIENT-32^[15]、ZGDH3^[16]、AHELP^[17] 等肝癌系统治疗Ⅲ期临床试验均将肝功能 A 级或 B7 以下作为纳入标准。因此, 本共识推荐以肝功能 B7 为界进一步分组, 同时关注门静脉高压、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) DNA / 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) RNA 复制状态等, 整合诊疗管理细节, 制定了晚期肝癌精细化分层的方案。

推荐意见 1: 建议以肝功能 Child-Pugh B7 作为晚期肝癌精准化分型肝功能状态的主要界限值 (专家共识度 95%)。



其次,肝癌合并 PVTT 是影响肝癌预后的主要不良因素,在肝癌的临床诊疗中意义重大^[18]。目前针对 PVTT 的分型标准主要有日本的 VP 分型^[19]和中国程树群教授提出的程氏分型^[20](表 1)。相对于日本门静脉癌栓的 VP 分型,程氏分型将微血管癌栓单独列出并将临床上难以区分诊断的 VP1 和 VP2 合并为 I 型,将包含多级门静脉的 VP4 型细分为Ⅲ/Ⅳ型,尤其突出了肠系膜静脉内癌栓(Ⅳ型),有较强的临床预后相关性,便于指导诊疗方案的选择^[21-24],因此本共识推荐程氏分型作为晚期肝癌 PVTT 精准化分型的参考标准。

推荐意见 2: 建议采用程氏分型作为晚期肝癌 PVTT 精准化分型的参考标准(专家共识度 100%)。

肝外转移也是影响肝癌预后的主要不良因素,在肝癌的

临床诊疗中占据重要地位。寡转移概念在实体瘤分层诊疗中应用广泛,定义为:转移/复发病灶 ≤ 5 个,累及器官 ≤ 2 个,介于局限性原发瘤及广泛性转移瘤之间的生物侵袭性较温和的中间状态^[25]。尽管肝癌寡转移概念尚未定论,但已有一部分小样本临床研究正在开展,旨在研究针对肝癌寡转移灶的治疗方法^[26]。

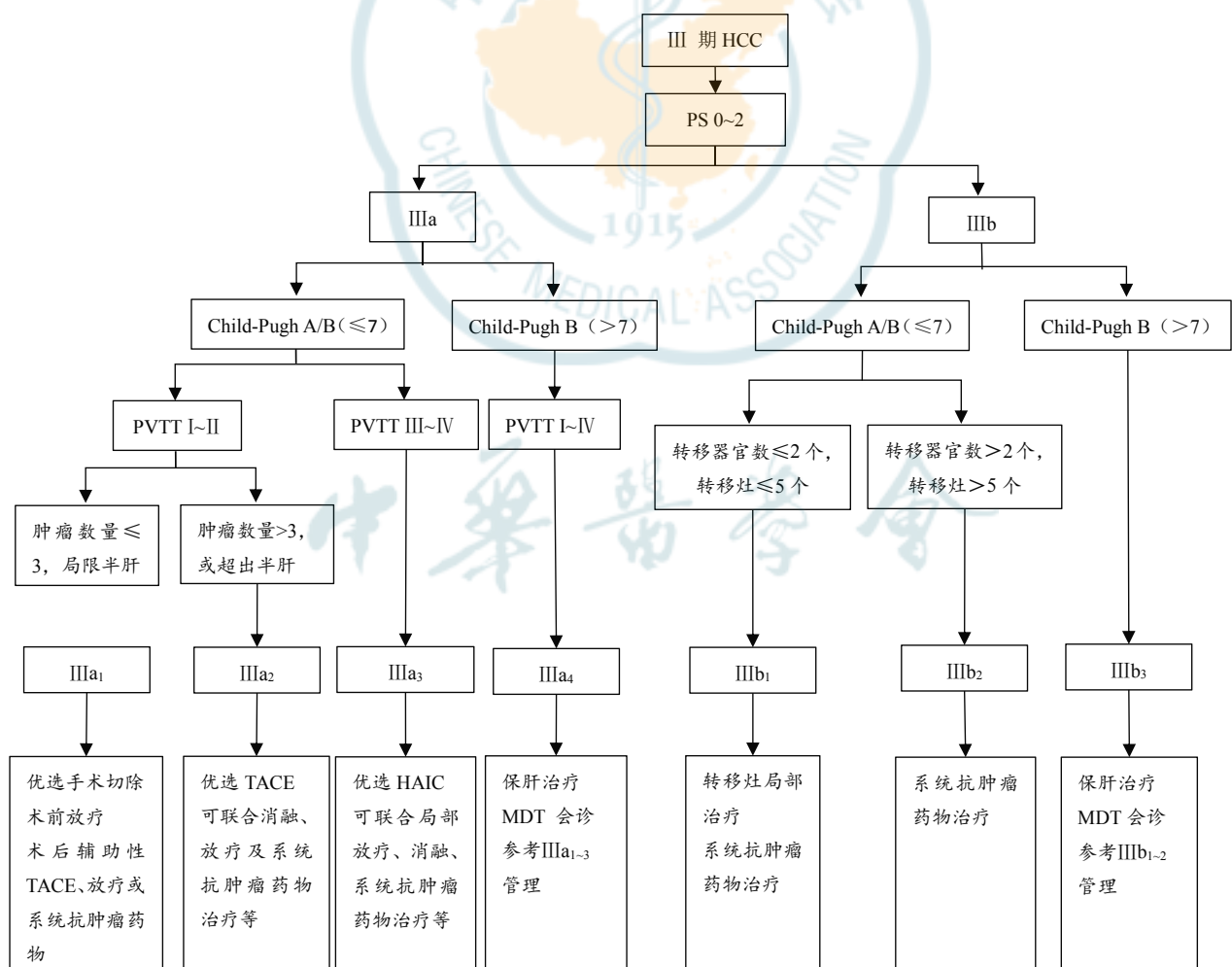
推荐意见 3: 建议采用转移/复发病灶 ≤ 5 个,累及器官 ≤ 2 个作为肝癌寡转移定义,为晚期肝癌精准化分型肝外转移病灶性质界定和治疗推荐的参考标准(专家共识度 95%)。

推荐意见 4: 综合上述证据,晚期肝癌精细化分型标准推荐如下(具体分期方案路线见图 1):

Ⅲ a₁ 期:PS 0~2 分,肝功能 Child-Pugh A/B 级(≤ 7)

表 1 肝癌合并门静脉癌栓中国程氏分型与日本 VP 分型的区别

门静脉分支	终末分支	三级	二级	一级	主干	肠系膜上静脉
程氏分型	微血管癌栓	I	I	II	III	IV
日本 VP 分型		VP1	VP2	VP3	VP4	VP4



注:系统抗肿瘤药物治疗包括:一线治疗:阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗/信迪利单抗联合贝伐珠单抗/卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼/曲美木单抗联合度伐利尤单抗/多纳非尼/仑伐替尼/索拉非尼/奥沙利铂为主的系统化疗;二线治疗:瑞戈非尼/阿帕替尼/帕博利珠单抗/卡瑞利珠单抗/替雷利珠单抗等;HCC:肝细胞癌;PVTT:门静脉癌栓;TACE:经动脉化疗栓塞;HAIC:肝动脉灌注化疗;MDT:多学科协作组

图 1 晚期原发性肝癌精细化诊疗管理分期与治疗路线图

分) 合并门静脉分支癌栓 (I ~ II 型), 肿瘤局限于半肝且数量 ≤ 3 个, 残肝体积及肝功能足够, 无肝外转移。

III a₂ 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级 (≤ 7 分) 合并门静脉分支癌栓 (I ~ II 型), 肿瘤数量 > 3 , 或超出半肝, 无肝外转移。

III a₃ 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级 (≤ 7 分) 合并门静脉分支癌栓 (III ~ IV 型) / 腔静脉癌栓患者, 无肝外转移。

III a₄ 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh B 级 (> 7 分) 合并门静脉分支癌栓 (I ~ IV 型), 肿瘤情况不论, 无肝外转移。

III b₁ 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级 (≤ 7 分) 肿瘤情况不论、血管癌栓不论, 肝外病灶寡转移。

III b₂ 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级 (≤ 7 分) 肿瘤情况不论、血管癌栓不论, 肝外转移且超出寡转移。

III b₃ 期: PS 0 ~ 2 分, 肝功能 Child-Pugh B 级 (> 7 分) 肿瘤情况不论、血管癌栓不论, 有肝外转移。

三、晚期肝癌患者的精细化诊疗管理

(一) IIIa 期患者的分类管理

1. IIIa₁ 期患者的诊疗: 手术切除是肝癌合并 PVTT I、II 型患者有可能获得根治机会的方法, 切除原发灶及癌栓同时可降低门静脉压力, 研究表明患者经手术切除后的生存期明显优于其他治疗方式^[27-28]。

对于肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分) 合并 PVTT (I ~ II 型) 的患者, 肿瘤局限于半肝, 且残肝体积及功能足够, 可以考虑手术切除肿瘤并将 PVTT 及受累门静脉一并切除, 术后再实施 TACE 治疗、门静脉化疗或其他系统抗肿瘤治疗^[29-30] (证据等级 3, 推荐 B)。

目前, 肝癌新辅助治疗高级别证据有限, 针对手术切除肝癌的术前或围手术期新辅助治疗方案正在积极探索之中, 已有部分小样本的新辅助治疗研究的初步结果陆续报道: PVTT I ~ II 型的患者可在术前 TACE 治疗中获益^[31]; 新辅助 HAIC 降低了高危复发风险肝癌患者的复发率, 五年生存率为 100%^[32]; 免疫联合靶向转化序贯外科治疗的患者, 其术后肿瘤复发风险降低 76%, 死亡风险降低 77%^[33]; 多项研究指出, 与单纯手术相比, 术前三维适形放疗与肝癌患者的长期生存改善相关^[34-35]; 围手术期使用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的 II 期试验中, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达 33.3%^[36]; 围手术期使用纳武利尤单抗单药 ($n = 13$) 或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 ($n = 14$) II 期临床试验结果显示, 联合治疗组的中位无进展生存期 (median progress free survival, mPFS) 为 19.5 个月, 明显优于单药治疗组^[37]。以上临床试验均提出药物或局部治疗在新辅助治疗领域取得的成果, 但其术后获益尚需大规模临床研究的进一步验证, 经多学科协作组 (multi-disciplinary team, MDT) 充分评估后, 预测患者术后复发转移的风险, 制定新辅助治疗方案。

为减少术后复发和改善预后, 推荐术后联合系统抗肿瘤治疗和 / 或局部治疗方案。对于合并 PVTT I ~ II 型的肝癌患者, 在根治性切除术后应用阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗

辅助治疗的疾病复发率较监测组下降 33%^[38]; 术后应用索拉非尼治疗可显著延长患者 OS, 降低肿瘤复发率, 但尚需大样本临床研究证实; TACE 联合仑伐替尼用于高复发风险肝癌患者术后辅助治疗相比单纯 TACE, 可显著延长患者的中位无病生存期 (median disease-free survival, mDFS)^[39]; 术后辅助性放疗或 HAIC 可为患者带来生存获益^[40-43] (证据等级 2, 推荐 B); 对于伴有门静脉癌栓的患者术后经门静脉置管化疗联合 TACE, 也可延长患者 OS^[44] (证据等级 2, 推荐 A)。

对于多发性肝癌, 可采用手术切除结合术中消融治疗^[45-47] (证据等级 4, 推荐 C)。

对于肝癌伴胆管癌栓者, 切除肝脏肿瘤的同时联合胆管切除, 争取获得根治切除的机会^[48-50] (证据等级 3, 推荐 C)。

推荐意见 5: 肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级 (≤ 7 分), 肿瘤局限于半肝, 数量 ≤ 3 个, 原发病灶可切除, 残肝体积及功能足够, PVTT I ~ II 型, PS 0 ~ 1 分的患者建议首选外科手术切除 (专家共识度 91%)。

推荐意见 6: 合并 PVTT I ~ II 型的患者建议术前接受三维适形放疗或术后行辅助性 TACE、放疗或系统抗肿瘤药物延缓 / 降低术后复发 (专家共识度 91%)。

2. IIIa₂ 患者的诊疗: 对于肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分) 合并 PVTT (I ~ II 型) 患者, 肿瘤数目 > 3 , 或超出半肝的患者推荐局部先采用 TACE 治疗^[51] (证据等级 2, 推荐 A), 最大限度灭活肿瘤并保护肝功能。

在 TACE 基础上可以使用门静脉内支架置入术联合碘-125 粒子条或碘-125 粒子门静脉支架置入术^[52] (证据等级 2, 推荐 B); TACE 同步微波消融可明显延长肝癌患者 OS 和 PFS^[53] (证据等级 2, 推荐 B)。

TACTICS II 期研究表明, TACE 联合索拉非尼对比单纯 TACE, mPFS 明显改善 (25.2 比 13.5 个月), 但在生存方面并无显著优势^[54]。国内外回顾性研究也证实 TACE 联合分子靶向药物阿帕替尼治疗较单纯 TACE 更有效^[55-56]。进一步的结论, 尚待大样本、多中心临床随机对照研究证实。

推荐意见 7: 肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级 (≤ 7 分), 原发病灶不可切除、PVTT I ~ II 型、肿瘤数目 > 3 , 或超出半肝, PS 0 ~ 1 分的患者优先推荐局部 TACE 治疗, 同时可联合消融、放疗及系统抗肿瘤药物治疗 (专家共识度 91%)。

推荐意见 8: 对于单纯 TACE 疗效欠佳的患者, 应尽早开始 TACE 联合系统抗肿瘤药物治疗 (专家共识度 95%)。

3. IIIa₃ 患者的诊疗: 对于肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分) 合并 PVTT (III ~ IV 型) 患者, 若肝门区侧支循环良好, 基于奥沙利铂的 HAIC 疗效优于 TACE^[57]。此外, 索拉非尼联合 HAIC 与单药索拉非尼相比, 联合组可以显著改善肝癌合并 PVTT (III ~ IV 型) 患者的生存^[58] (证据等级 1, 推荐 A)。

对于肝功能 Child-Pugh B 级 (≤ 7 分) 合并 PVTT (III ~ IV 型) 患者, 亦可以考虑局部联合放疗^[59-61] (证据等级 2, 推荐 B)。

推荐意见 9: 肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级 (≤ 7 分),



原发病灶不可切除、PVTT III ~ IV 型, 肝门区侧支循环良好、PS 0 ~ 1 分的患者可行 HAIC 治疗 (专家共识度 86%), 联合药物治疗及管理方案参照 III b₂ 患者的系统治疗部分。

推荐意见 10: 肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级 (≤ 7 分), 原发病灶不可切除、PS 0 ~ 1 分, PVTT III ~ IV 型肝癌患者, 原发病灶及门静脉癌栓可行放疗 (专家共识度 91%), 联合药物治疗及管理方案参照 III b₂ 患者的系统治疗部分。

4. IIIa₄ 患者的诊疗: 对于肝功能 Child-Pugh B 级 (> 7 分) 合并 PVTT 者, 建议保肝、支持治疗调整肝功能, 恢复至 Child-Pugh B7 后, 再进行肿瘤相关治疗, 期间可考虑用阿可拉定 (淫羊藿素) 延长和改善肝癌富集人群 [具有 ≥ 2 项以下特征: 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) ≥ 400 ng/ml、肿瘤坏死因子- $\alpha < 2.5$ pg/ml、干扰素- $\gamma \geq 7.0$ pg/ml] 总生存^[62-63] (证据等级 1, 推荐 B); 亦可应用有肝癌适应证的现代中药制剂, 如榄香烯注射液 / 口服液^[64], 消癌平 (通关藤) 注射液 / 口服液^[65] 等 (证据等级 2, 推荐 A)。

也可根据肝功能的实际情况评估患者病情, 经 MDT 会诊, 必要时给予系统抗肿瘤药物治疗, 并与其他局部治疗方法等联用, 由肝病科医生密切监测肝功能指标变化。

推荐意见 11: 对于肝功能 Child-Pugh B 级 (> 7 分) 晚期肝癌患者, 建议首先恢复肝功能至 Child-Pugh B7 后再进行抗肿瘤治疗, 期间可应用阿可拉定抗肿瘤治疗, 或经肝病科专家参与的 MDT 会诊后确定治疗方案 (专家共识度 95%)。

(二) IIIb 期患者的分类管理

IIIb 期肝癌的主要特征是发生肝外转移, 针对不同的转移器官及转移灶数目, 所适用的治疗方案也不同, 本部分重点对转移灶的治疗建议进行推荐, 肝内原发灶的治疗可参考上述 IIIa 期的推荐意见。

1. IIIb₁ 患者的诊疗: 对于肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级 (≤ 7 分) 合并寡转移病灶, 放疗可显著改善淋巴结转移的肝癌患者的生存期, 此前有研究指出伴有淋巴结转移的肝癌患者接受与不接受外放射治疗两组的生存差异显著 (mOS: 9.4 个月比 3.3 个月)^[66]。此外, 肾上腺转移^[67]、肺转移^[68]或脑^[69]等转移灶 ≤ 5 个的患者, 可在系统药物治疗基础上联合放疗, 缓解转移灶症状, 延长生存时间 (证据等级 3, 推荐 A)。

对于伴有肝门部淋巴结转移者, 可以考虑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^[70]。

推荐意见 12: 对于肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级 (≤ 7 分), 合并肝外寡转移, 建议积极行局部治疗 (专家共识度 86%)。

2. IIIb₂ 患者的诊疗: 对于肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分) 合并多处肝外转移的患者一线治疗推荐: 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗^[71-73] (证据等级 1, 推荐 A), 信迪利单抗联合贝伐珠单抗^[15] (证据等级 1, 推荐 A), 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼^[74] (证据等级 1, 推荐 A), 曲美木单抗联合度伐利尤单抗^[75] (证据等级 1, 推荐 A), 多纳非尼^[16, 76] (证据等级 1, 推荐 A), 仑伐替尼^[77] (证据等级 1,

推荐 A), 索拉非尼^[78-79] (证据等级 1, 推荐 A), 奥沙利铂为主的系统化疗^[80-81] (证据等级 1, 推荐 A)。合并 HBV 感染、AFP > 400 ng/ml 的肝癌患者亦可推荐仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗^[82] (证据等级 1, 推荐 A)。

除此之外, 其他免疫联合抗血管生成药物相关 III 期临床研究 (特瑞普利单抗联合仑伐替尼 / 贝伐珠单抗、派安普利单抗联合安罗替尼等)、免疫联合化疗 III 期临床研究 (卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4) 以及免疫联合免疫 III 期临床研究 (纳武利尤单抗联合伊匹木单抗) 等, 部分已完成入组, 部分正在进行中, 结果值得期待。

肝癌的二线及后线系统治疗的策略选择需要综合考虑患者的一线治疗方案、进展的方式 (系统治疗不耐受或影像学进展)、AFP 水平、肝功能代偿状况、患者的依从性以及药物经济学等诸多因素。一线接受过索拉非尼、仑伐替尼等系统药物治疗进展或不耐受的患者, 在适应证范围内二线治疗推荐瑞戈非尼^[83] (证据等级 1, 推荐 A); 阿帕替尼^[17] (证据等级 1, 推荐 A); 帕博利珠单抗^[84-85] (证据等级 3, 推荐 A); 卡瑞利珠单抗^[86] (证据等级 3, 推荐 B); 替雷利珠单抗^[87] (证据等级 3, 推荐 B) 等。一线接受免疫联合治疗的患者, 二线药物治疗方案目前尚无大型 III 期随机对照的前瞻性临床研究数据, 部分回顾性研究及小样本研究结果显示后线继续联合免疫治疗方案患者更能获益^[88-90] (证据等级 3, 推荐 C)。

对于系统治疗后肝外病灶控制良好的患者, 针对肝内病灶推荐行 TACE 治疗; 对于部分合并肝内血管侵犯的患者, 在系统治疗的基础上可以酌情使用 HAIC 治疗^[91]。

推荐意见 13: 肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级 (≤ 7 分) 合并多处肝外转移, 首选全身系统治疗为主, 转移灶局部治疗需 MDT 讨论后确定是否进行 (专家共识度 100%)。

3. IIIb₃ 患者的诊疗: 对于肝功能 Child-Pugh B 级 (> 7 分) 患者, 合并肝外转移, 可选择性应用具有肝癌适应证的现代中药制剂或传统中医辨证论治 (证据等级 2, 推荐 A), 同时推荐最佳支持治疗和姑息治疗 (证据等级 2, 推荐 A), 包括积极镇痛、纠正低白蛋白血症、加强营养支持, 控制合并糖尿病患者的血糖水平, 处理腹水、黄疸、肝性脑病、消化道出血及肝肾综合征等并发症。针对有症状的骨转移患者, 可以使用地舒单抗、双膦酸盐类药物或放射性核素治疗 (氯化锶), 旨在改善患者生活质量、减轻痛苦和延长生存期^[92-94]。

推荐意见 14: 对于肝功能 Child-Pugh B 级 (> 7 分), 合并肝外转移, 建议首先恢复肝功能至 Child-Pugh B7 后再进行抗肿瘤治疗, 期间可经 MDT 讨论后选择系统抗肿瘤药物等治疗 (专家共识度 100%)。

(三) 病毒相关晚期肝癌患者的抗病毒管理

肝炎病毒感染是肝癌发生发展的重要危险因素。肝内病毒的有效抑制有助于延缓肿瘤进展进而延长患者生存期^[95-96]。目前, 我国 84% 的肝癌由 HBV 感染导致^[97]。虽然长期抗病毒治疗可控制病毒的复制, 但现有的抗病毒药物还不能完全清除慢性 HBV 感染患者中的共价闭环状 DNA^[98]。即使是实现乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 血清清除的患者也可能为隐性 HBV 感染者 (即

经抗病毒治疗后 HBV DNA 低于检测水平的患者),而这种隐性感染者在接受抗肿瘤治疗过程中仍有 HBV 再激活发生的风险,常引起包括肝炎在内的并发症致抗肿瘤治疗中断,研究发现 HBV 再激活与肿瘤恶性进展相关且可能影响抗肿瘤疗效^[99]。因此,对于 HBV 相关肝癌患者若伴有 HBsAg 阳性,无论 HBV DNA 载量如何均建议抗病毒治疗;在抗肿瘤治疗期间均应根据患者情况选用强效低耐药的恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦等药物^[96-97](证据等级 1,推荐 A)。而对于 HCV 相关肝癌,尽管目前的抗 HCV 方案可达到治愈的可能,但临床治疗过程中仍发生个别治愈患者接受抗肿瘤治疗期间 HCV RNA 再激活的现象^[100];因此,HCV 相关肝癌患者在接受抗肿瘤治疗期间应加强 HCV RNA 检测频率,一旦发现 HCV RNA 阳性的情况应及时行抗病毒治疗^[101](证据等级 1,推荐 A)。

推荐意见 15: HBV/HCV 相关肝癌患者,HBsAg/HCV RNA 阳性患者均建议立即启动抗病毒治疗(专家共识度 100%)。

推荐意见 16: 接受抗肿瘤治疗的 HBV、HCV 相关肝癌患者有病毒再激活风险,建议治疗过程中严密监测 HBV DNA、HCV RNA 及肝功能状态并及时调整抗病毒治疗策略(专家共识度 100%)。

(四) 晚期肝癌合并门静脉高压的系统治疗管理

针对合并门静脉高压的晚期肝癌患者,选择系统治疗方案的同时,必须兼顾门静脉高压的影响,应首选可协同降低门静脉高压的治疗方案,避免选择明显加重静脉曲张或门静脉高压的治疗方案。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗的相关临床试验排除了具有出血风险的食管或胃底静脉曲张、门静脉高压患者,其在治疗门静脉高压合并肝癌的安全性有待进一步确认^[74, 102-103]。此外,有临床研究证实索拉非尼和瑞戈非尼可能辅助降低门静脉压力,对于严重门静脉高压患者是较为安全和有效的治疗选择^[15, 104]。

推荐意见 17: 对门静脉高压合并肝癌患者,既要考虑肝癌的治疗,也应兼顾门静脉高压的管理。在系统治疗选择过程中,对于合并严重门静脉高压尤其食管-胃底静脉曲张严重伴红色征患者,谨慎选择含贝伐珠单抗的治疗方案,其他靶向药物需在医生密切监控下酌情使用(专家共识度 95%)。

四、小结与展望

我国的肝癌无论在发病原因、疾病特征、疾病发展过程、治疗方法以及预后转归等方面与西方国家相比均有明显不同,具有高度异质性。本共识在中国肝癌分期的基础之上,根据晚期肝癌 IIIa、IIIb 期主要分期因素,提出更为精细的分型。在总结国内外相关研究和充分体现多学科合作的基础上,考虑肝功能、既往治疗方案和合并疾病,同时结合国内患者的实际情况,制定针对 IIIa 期肝癌手术切除、TACE/HAIC、放疗、系统治疗等的优先推荐给出参考意见,并提出系统治疗与其他局部治疗手段合理联合;针对 III b 期肝癌,提出沿用其他瘤种寡转移定义,系统治疗需要贯穿治疗的全

程,联合适当的局部治疗如放疗、TACE、HAIC、消融等。此外,本共识首次提出 HBV DNA、HCV RNA 在抗肿瘤治疗过程中需要密切监测病毒再激活及对肿瘤不良预后的影响,重点关注不同抗肿瘤药物/组合对门静脉高压及其相关并发症的影响,并提出药物优选推荐意见。依据国内外相关研究的进展,将不断修订和完善这一共识,以期更好地为晚期肝癌患者服务。

【共识编撰委员会】

主任委员:

王福生(解放军总医院第五医学中心)

副主任委员:

陆荫英(解放军总医院第五医学中心)

刘秀峰[南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)]

夏 锋(陆军军医大学第一附属医院)

孙惠川(复旦大学附属中山医院)

执 笔:

陈 玥(解放军总医院第五医学中心)

陈 波(中国医学科学院肿瘤医院)

杨正强(中国医学科学院肿瘤医院)

程家敏(解放军总医院第五医学中心)

委员会专家(按姓氏拼音排序):

曹 丹(四川大学华西医院)

陈荣新(复旦大学附属中山医院)

党双锁(西安交通大学第二附属医院)

龚新雷[南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)]

高沿航(吉林大学第一医院)

邵玉峰(安徽医科大学第一附属医院)

郭亚荣(山西医科大学第一医院)

金 龙(首都医科大学附属北京友谊医院)

黎军和(南昌大学第一附属医院)

闫 军(首都医科大学附属北京佑安医院)

李 秋(四川大学华西医院)

李俊义(昆明市第三人民医院)

李 卫(阜阳市第二人民医院)

李 克(厦门大学附属翔安医院)

陆 伟(天津医科大学肿瘤医院)

李建军(陆军军医大学第一附属医院)

李海洋(贵州医科大学附属医院)

李志伟(深圳市第三人民医院)

卢实春(中国人民解放军总医院第一医学中心)

郭亚兵(南方医科大学南方医院)

高 杰(北京大学人民医院)

李文华(太原市第三人民医院)

刘 莺(河南省肿瘤医院)

孟繁平(解放军总医院第五医学中心)

南月敏(河北医科大学第三医院)



牛作兴 (山东省肿瘤医院)
 宁 琴 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)
 彭 涛 (广西医科大学第一附属医院)
 彭仕芳 (中南大学湘雅医院)
 曲秀娟 (中国医科大学附属第一医院)
 宋天强 (天津医科大学肿瘤医院)
 孙 剑 (南方医科大学南方医院)
 沈 洁 (南京大学医学院附属鼓楼医院)
 魏 来 (清华大学附属北京清华长庚医院)
 王文涛 (四川大学华西医院)
 王维虎 (北京大学肿瘤医院)
 王 辛 (四川大学华西医院)
 王 帅 (解放军总医院第五医学中心)
 吴建兵 (南昌大学第二附属医院)
 谢 青 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)
 夏 勇 (上海东方肝胆外科医院)
 徐 龙 (深圳大学总医院)
 杨永峰 (南京市第二医院)
 虞朝辉 (浙江大学医学院附属第一医院)
 应杰儿 (浙江省肿瘤医院)
 袁振刚 (海军军医大学第三附属医院)
 余灵祥 (解放军总医院第五医学中心)
 张 晶 (首都医科大学附属北京佑安医院)
 赵 明 (中山大学肿瘤防治中心)
 赵海涛 (北京协和医院)
 左 石 (贵州医科大学附属医院)
 张敬东 (辽宁省肿瘤医院)
 张 岚 (复旦大学附属中山医院)
 曾 珊 (中南大学湘雅医院)
 赵 宏 (中国医学科学院肿瘤医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] Haber PK, Puigvehi M, Castet F, et al. Evidence-based management of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (2002-2020)[J]. Gastroenterology, 2021, 161(3): 879-898. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.008.
- [4] Lencioni R, Montal R, Torres F, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC[J]. J Hepatol, 2017, 66(6): 1166-1172. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.012.
- [5] Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, et al. Systemic therapy and sequencing options in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(12): e204930. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4930.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.
- [7] McPherson S, Reese C, Wendler MC. Methodology update: Delphi studies[J]. Nurs Res, 2018, 67(5): 404-410. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000297.
- [8] Gholami S, Perry LM, Denbo JW, et al. Management of early hepatocellular carcinoma: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association[J]. HPB (Oxford), 2021, 23(5): 753-761. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.09.013.
- [9] Piscaglia F, Terzi E, Cucchetti A, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B patients[J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(10): 852-858. DOI: 10.1016/j.dld.2013.03.002.
- [10] Watanabe Y, Aikawa M, Kato T, et al. Influence of Child-Pugh B7 and B8/9 cirrhosis on laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Surg Endosc, 2023, 37(2): 1316-1333. DOI: 10.1007/s00464-022-09677-x.
- [11] 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 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 43-51. DOI: 10.12151/JMCM.2021.02-07.
- [12] 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.
- [13] Dual immunotherapy makes strides against HCC[J]. Cancer Discov, 2022, 12(4): OF1. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0008.
- [14] Llovet JM, Kudo M, Cheng AL, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for the first-line treatment of patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): phase 3 LEAP-002 study[Z]. American Society of Clinical Oncology, 2019.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, et al. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients[J]. Am J Clin Oncol, 1998, 21(4): 386-391. DOI: 10.1097/00000421-199808000-00014.
- [19] Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12(1): 65-75, ix. DOI: 10.1016/s1055-3207(02)00082-0.
- [20] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 肝癌门静脉癌栓分型的影像学意义 [J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(4): 200-201. DOI: 10.3760/j.issn:1007-631X.2004.04.002.
- [21] Niu ZJ, Ma YL, Kang P, et al. Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new



- classification[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4): 2992-2997. DOI: 10.1007/s12032-011-0145-0.
- [22] Ding X, Sun W, Li W, et al. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib versus transarterial chemoembolization plus sorafenib as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a prospective randomized study[J]. *Cancer*, 2021, 127(20): 3782-3793. DOI: 10.1002/cncr.33677.
- [23] Li T, Yu Y, Liu J, et al. PIVKA-II level is correlated to development of portal vein tumor thrombus in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Infect Agent Cancer*, 2019, 14: 13. DOI: 10.1186/s13027-019-0229-6.
- [24] 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.
- [25] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1): 8-10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- [26] Chen Y, Yang P, Du S, et al. A phase II study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma (HCC)[Z]. American Society of Clinical Oncology, 2022.
- [27] Liang L, Chen TH, Li C, et al. A systematic review comparing outcomes of surgical resection and non-surgical treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(12): 1119-1129. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1804.
- [28] Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11): e3015. DOI: 10.1097/MD.0000000000003015.
- [29] Siriwardana RC, Lo CM, Chan SC, et al. Role of portal vein embolization in hepatocellular carcinoma management and its effect on recurrence: a case-control study[J]. *World J Surg*, 2012, 36(7): 1640-1646. DOI: 10.1007/s00268-012-1522-3.
- [30] Yu JI, Choi GS, Lim DH, et al. Treatment of naïve HCC combined with segmental or subsegmental portal vein tumor thrombosis: liver resection versus TACE followed by radiotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(8): 4919-4925. DOI: 10.21873/anticancer.12808.
- [31] Zhang YF, Guo RP, Zou RH, et al. Efficacy and safety of preoperative chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a prospective comparative study[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7): 2078-2088. DOI: 10.1007/s00330-015-4021-8.
- [32] Pan Y, Mei J, Chen J, et al. Comparison between portal vein perfusion chemotherapy and neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for resectable intermediate to advanced stage hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(3): 2016-2029. DOI: 10.1245/s10434-021-10903-4.
- [33] Cao Y, Tang H, Hu B, et al. Comparison of survival benefit between salvage surgery after conversion therapy versus surgery alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity score analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2023, 25(7): 775-787. DOI: 10.1016/j.hpb.2023.03.004.
- [34] Lin H, Li X, Liu Y, et al. Neoadjuvant radiotherapy provided survival benefit compared to adjuvant radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *ANZ J Surg*, 2018, 88(10): E718-E724. DOI: 10.1111/ans.14387.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Kaseb AO, Tran CAO HS, Mohamed YI, et al. Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC[Z]. American Society of Clinical Oncology, 2020.
- [38] Chow P, Chen M, Cheng AL, et al. IMbrave050: Phase 3 study of adjuvant atezolizumab+ bevacizumab versus active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of disease recurrence following resection or ablation[C]//Proceedings of the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Conference, Orlando, Florida, 2023.
- [39] Chen JH, Lu L, Wen TF, et al. Adjuvant lenvatinib in combination with TACE for hepatocellular carcinoma patients with high risk of postoperative relapse (LANCER): interim results from a multicenter prospective cohort study[Z]. American Society of Clinical Oncology, 2020.
- [40] 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.
- [41] Bai T, Chen J, Xie ZB, et al. The efficacy and safety of postoperative adjuvant transarterial embolization and radiotherapy in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 3841-3848. DOI: 10.2147/OTT.S104307.
- [42] Wang L, Wang W, Yao X, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy is associated with improved survival in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79971-79981. DOI: 10.18632/oncotarget.20402.
- [43] Ke Q, Wang L, Wu W, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant hepatic artery infusion chemotherapy versus surgical resection alone for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 720079. DOI: 10.3389/fonc.2021.720079.
- [44] 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.
- [45] Lee JY, Kim YH, Roh YH, et al. Intraoperative radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in 112 patients with cirrhosis: a surgeon's view[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2016, 90(3): 147-156. DOI: 10.4174/astr.2016.90.3.147.
- [46] 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.
- [47] 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.



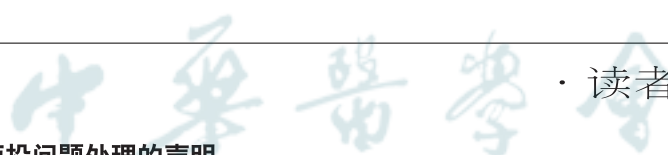
- [48] Kim DS, Kim BW, Hatano E, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korea-Japan multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(5): 913-921. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003014.
- [49] Lin Z, Han M, Zhou Z. Prognosis for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct tumor thrombus (BDTT) after surgical treatment[J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(1): 77-85. DOI: 10.5582/bst.2018.01234.
- [50] Sun J, Wu J, Shi J, et al. Thrombus-first surgery for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(8): 1973-1979. DOI: 10.1007/s11605-020-04813-1.
- [51] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival[J]. *Radiology*, 2011, 258(2): 627-634. DOI: 10.1148/radiol.10101058.
- [52] Yang M, Fang Z, Yan Z, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(2): 211-219. DOI: 10.1007/s00432-013-1568-0.
- [53] 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.
- [54] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1492-1501. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318934.
- [55] Liu C, Xing W, Si T, et al. Efficacy and safety of apatinib combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombus: a retrospective study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100734-100745. DOI: 10.18632/oncotarget.20140.
- [56] Lu W, Jin XL, Yang C, et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a single-center randomized controlled trial[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6): 433-438. DOI: 10.1080/15384047.2017.1323589.
- [57] Hu J, Bao Q, Cao G, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using oxaliplatin plus 5-fluorouracil versus transarterial chemoembolization/embolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43(7): 996-1005. DOI: 10.1007/s00270-019-02406-3.
- [58] 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.
- [59] Moriguchi M, Furuta M, Itoh Y. A review of non-operative treatments for hepatocellular carcinoma with advanced portal vein tumor thrombus[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(2): 177-183. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00075.
- [60] Zhang ZH, Liu QX, Zhang W, et al. Combined endovascular brachytherapy, sorafenib, and transarterial chemobolization therapy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(43): 7735-7745. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7735.
- [61] 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.
- [62] Fan Y, Li S, Ding X, et al. First-in-class immune-modulating small molecule Icaritin in advanced hepatocellular carcinoma: preliminary results of safety, durable survival and immune biomarkers[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 279. DOI: 10.1186/s12885-019-5471-1.
- [63] Qin SK, Li Q, Ming Xu J, 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.
- [64] Zhai B, Zeng Y, Zeng Z, et al. Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient β -elemene, and its derivatives in cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6279-6296. DOI: 10.2147/IJN.S174527.
- [65] Hou D, Xiong J, Li Y, et al. Efficacy and safety of Xiaoaiping injection for liver cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35): e21993. DOI: 10.1097/MD.00000000000021993.
- [66] 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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(4): 1067-1076. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.058.
- [67] Zhou LY, Zeng ZC, Fan J, et al. Radiotherapy treatment of adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma: clinical features and prognostic factors[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 878. DOI: 10.1186/1471-2407-14-878.
- [68] Jiang W, Zeng ZC, Zhang JY, et al. Palliative radiation therapy for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(3): 197-205. DOI: 10.1007/s10585-011-9442-4.
- [69] Park Y, Kim KS, Kim K, et al. Nomogram prediction of survival in patients with brain metastases from hepatocellular carcinoma treated with whole-brain radiotherapy: a multicenter retrospective study[J]. *J Neurooncol*, 2015, 125(2): 377-383. DOI: 10.1007/s11060-015-1926-7.
- [70] Park YJ, Lim DH, Paik SW, et al. Radiation therapy for abdominal lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(11): 1099-1106. DOI: 10.1007/s00535-006-1895-x.
- [71] Qin S, Galle PR, Zhenggangren Y, et al. Efficacy and safety of atezolizumab+ bevacizumab vs sorafenib in Chinese patients with unresectable HCC in the phase III IMbrave150 study[J]. *Liver Cancer Summit*, 2020: OP02-OP03.
- [72] Finn R, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3_suppl): 267. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267.
- [73] 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.



- [74] Qin S, Chan L, Gu S, et al. LBA35 camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a randomized, phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1401-S1402.
- [75] Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA[Z]. *American Society of Clinical Oncology*, 2022.
- [76] Bi F, Qin S, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, randomized, multicenter phase II/III trial[Z]. *American Society of Clinical Oncology*, 2020.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7): S1401.
- [83] Kaseb AO, Cabrera R, Iyer R, et al. Regorafenib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in real-world practice in the United States (US): final analysis of the prospective, observational REFINE study[Z]. *American Society of Clinical Oncology*, 2023.
- [84] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): phase 3 KEYNOTE-394 study[Z]. *American Society of Clinical Oncology*, 2022.
- [85] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3): 193-202. DOI: 10.1200/JCO.19.01307.
- [86] 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.
- [87] Ducreux M, Abou-Alfa G, Ren Z, et al. Results from a global Phase 2 study of tislelizumab, an investigational PD-1 antibody, in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma[C]//*Proceedings of the ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer*, 2021.
- [88] Huang J, Guo Y, Huang W, et al. Regorafenib combined with PD-1 blockade immunotherapy versus regorafenib as second-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 157-170. DOI: 10.2147/JHC.S353956.
- [89] Yan T, Huang C, Peng C, et al. A multi-center retrospective study on the efficacy and safety of regorafenib vs. regorafenib combined with PD-1 inhibitors as a second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(2): 109. DOI: 10.21037/atm-22-6614.
- [90] Zou X, Xu Q, You R, et al. Efficacy and safety of TACE combined with regorafenib plus PD-1 inhibitor in the treatment of hepatocellular carcinoma after sorafenib resistance[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 267-279. DOI: 10.2147/JHC.S399874.
- [91] Lyu N, Kong Y, Pan T, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in hepatocellular cancer with extrahepatic spread[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(3): 349-357.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.09.004.
- [92] Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1823-1829. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31826aec2b.
- [93] Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(16): 3082-3092. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.08.002.
- [94] 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.
- [95] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3647-3655. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [96] Huang G, Li PP, Lau WY, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6): 943-954. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002727.
- [97] 国际肝胆胰协会中国分会中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国研究型医院肝胆外科专业委员会, 中国研究型医院病毒与肿瘤专业委员会. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识 (2023 年版) [J]. *肝脏*, 2023, 28(1): 1-10. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.01.001.
- [98] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 847-861. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.008.
- [99] Lei J, Yan T, Zhang L, et al. Comparison of hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients who received tyrosine kinase inhibitor alone or together with programmed cell death protein-1 inhibitors[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(2): 281-290. DOI: 10.1007/s12072-022-10450-4.



- [100] Lei J, Yang S, Chen B, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors alone or combination with programmed death-1 inhibitors in treating of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 357-367. DOI: 10.2147/JHC.S392347.
- [101] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series[J]. J Hepatol, 2020, 73(5): 1170-1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- [102] Larrey E, Campion B, Evain M, et al. A history of variceal bleeding is associated with further bleeding under atezolizumab-bevacizumab in patients with HCC[J]. Liver Int, 2022, 42(12): 2843-2854. DOI: 10.1111/liv.15458.
- [103] Furusawa A, Naganuma A, Suzuki Y, et al. Two cases of rapid progression of esophageal varices after atezolizumab-bevacizumab treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Clin J Gastroenterol, 2022, 15(2): 451-459. DOI: 10.1007/s12328-022-01605-9.
- [104] Uschner FE, Schueller F, Nikolova I, et al. The multikinase inhibitor regorafenib decreases angiogenesis and improves portal hypertension[J]. Oncotarget, 2018, 9(90): 36220-36237. DOI: 10.18632/oncotarget.26333.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学系列杂志的声誉和广大读者的利益，现将中华医学系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下：

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处，但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿，应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表，除非文种不同，否则不可再将该文投寄给他刊。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿，则表明稿件仍在处理中，作者欲投他刊，应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时，应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者，同时立即进行退稿处理，在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时，应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实，期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告；对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿，中华医学系列杂志 2 年内将拒绝其发表；并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

