

·指南与共识 Guidelines and consensus·

肝细胞癌微创与多学科综合诊疗——
2018 广州共识

亚太影像引导下肿瘤微创治疗协会, 中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会, 亚洲肿瘤消融学会(2017)

【摘要】 中国绝大多数肝癌是乙型病毒性肝炎和肝硬化长期发展的结果, 具有富血供、多中心起源特点, 早期即可侵犯门静脉小分支并发生肝内转移。因此, 肝癌发生之初即是一种局部器官和全身性疾病。为此, 临床上需要采用包括局部治疗[手术切除、射频消融(RFA)、微波消融(MWA)、化学消融、冷冻消融等]、器官水平治疗[经导管动脉灌注化疗(TAIC)、TACE]和系统治疗(免疫治疗、抗病毒治疗、分子靶向治疗)在内的综合治疗方案。本共识阐述肝细胞癌微创与多学科综合诊断和治疗方法, 凸显八大亮点: ①肝动脉造影、肝动脉造影 CT(CTHA)、动脉-门静脉造影 CT(CTAP)、碘化油 CT(Lp-CT)、TACE-CT 有助于发现病灶, 精确分期; ②TACE/消融作为早期肝癌首选治疗; ③浸润型肝癌作为独立分型; ④微创综合治疗转移淋巴结; ⑤M(转移)分期细化用于指导个体化治疗和判断预后; ⑥肝癌伴肝功能严重失代偿是肝移植候选标准; ⑦提倡生物免疫、中医中药、抗病毒及社会心理治疗贯穿各期治疗方案; ⑧建议开展早、中期肝癌微创介入治疗与外科手术多中心随机对照试验研究。

【关键词】 肝细胞癌; 微创治疗; 多学科综合治疗; 共识

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-07-0610-15

Minimally - invasive and multidisciplinary comprehensive diagnosis and treatment for HCC: 2018 Guangzhou consensus Asia-Pacific Association of Image - Guided Therapy of Oncology, Committee of Minimally Invasive Therapy in Oncology, Chinese Anti - Cancer Association, Asian Conference on Tumor Ablation (2017). WU Peihong, LI Wang, CHEN Qifeng Department of Medical Imaging and Minimally - Invasive Intervention, Cancer Prevention and Treatment Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong Province 510060, China

Corresponding author: WU Peihong, E-mail: wuph@sysucc.org.cn, LI Wang, E-mail: liwang@sysucc.org.cn, CHEN Qifeng, E-mail: ch_peaks@126.com

【Abstract】 In China, the vast majority of hepatocellular carcinoma (HCC) is the result of long-term development of hepatitis B and cirrhosis. Pathologically, HCC is characterized by rich blood supply and multicenter origin, with early invasion of small branches of portal vein and intrahepatic metastasis. Therefore, HCC is not only a local organ but also a systemic disease at the beginning of its occurrence. For this reason, in clinical treatment of HCC a comprehensive treatment scheme should be adopted, including local treatment (such as surgical resection, radiofrequency ablation, microwave ablation, chemical ablation, cryoablation, etc), organ - level therapy (such as transcatheter arterial infusion chemotherapy and transcatheter arterial chemoembolization), and systemic therapy (such as immunotherapy, antiviral therapy, molecular targeted therapy et.al). This consensus sets forth the minimally-invasive and multidisciplinary comprehensive diagnosis and treatment of HCC, focusing on the following 8 aspects: (1) hepatic arteriography, hepatic arteriography CT(CTHA), arteriportal angiography CT (CTAP), lipiodol CT (Lp-CT), TACE-CT, which are helpful in finding the lesion and making precise staging; (2) TACE/ablation should be used as the first choice of

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.07.001

作者单位: 510060 广州 中山大学肿瘤防治中心医学影像与微创介入科

通信作者: 吴沛宏 E-mail: wuph@sysucc.org.cn, 李 旺 E-mail: liwang@sysucc.org.cn, 陈奇峰 E-mail: ch_peaks@126.com

treatment for early stage HCC; (3) infiltrating HCC should be regarded as an independent type; (4) minimally-invasive comprehensive treatment of metastatic lymph nodes; (5) multi-level subdivision of M-staging used for guiding individual treatment and predicting prognosis; (6) HCC with severe hepatic decompensation is a candidate criterion for liver transplantation; (7) promotion of bio-immunotherapy, traditional Chinese medicine therapy, antiviral therapy and social psychotherapy, which should be run through all stages of treatment; (8) implementation of multicenter randomized controlled trials of minimally-invasive therapy and surgery for early and middle stage HCC is recommended. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 610-624)

[Key words] hepatocellular carcinoma; minimally-invasive therapy; multidisciplinary comprehensive treatment; consensus

原发性肝癌居我国常见恶性肿瘤第 4 位和肿瘤致死病因第 3 位, 严重威胁我国人民生命和健康。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌 85%~90%^[1-2]。在我国, 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是 HCC 主要病因, 约 85% 患者伴有 HBV 感染, 仅约 10% 伴有丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染。相反, 欧美及日本等国家约 70% HCC 与乙醇、HCV 感染相关^[1,3]。我国是肝癌大国, 全球迄今对肝癌治疗选择策略仍未达成一致共识, 各国肝癌治疗指南存在不小差异。我国 HCC 流行病学特征、发病机制、生物学恶性行为、分期、诊治及预后等方面与欧美及日本等国家存在显著差异, 因此欧美及日本肝病协会制定的 HCC 指南, 并不完全适用于我国 HCC 诊疗。即使在中国, 不同学科、不同学会主导的《指南》《专家共识》也同样存在诸多争议。中国绝大多数肝癌经历乙型病毒性肝炎、肝硬化长期发展过程, 具有富血供、多中心起源特点, 早期即可侵犯门静脉小分支并发生肝内转移, 因而肝癌发生之初即为一种局部、器官水平和全身性疾病^[4]。近年来, 随着 HCC 影像引导下微创介入治疗技术不断进步和相关大规模临床随机试验研究开展, 微创介入治疗得到彰显。同时, HCC 多学科综合治疗模式也得到临床广泛认可。2015 年本协会在《中华医学杂志》上发文初步阐述了微创与多学科综合诊疗 HCC 策略^[5]。在此基础上, 本共识进一步总结肝癌治疗既往成果和经验, 彰显肝癌治疗下列发展趋势: ①更准确地诊断分期; ②介入性微创、生物免疫治疗以及中医药社会心理人文关怀等, 将构成现代治疗的基底框架; ③进一步阐释本会一贯倡导的肿瘤“建设性治疗理念与策略”, 即在有效灭活肿瘤的同时, 最大程度保护患者生理功能、免疫功能和生活质量。在治疗策略和方法选择上, 首选微创介入治疗联合多学科综合治疗, 尽可能避免或减少大创和巨创。本共识结

合我国 HCC 临床特点和诊疗现状, 旨在体现 HCC 个体化、理性化、人性化的建设性治疗模式。

1 诊断

HCC 诊断包括临床诊断和病理诊断两大部分。临床诊断主要取决于慢性肝炎(HBV 和/或 HCV 感染)和/各种原因所致的肝硬化病史、血清学诊断、影像学诊断等 3 方面。

1.1 血清学诊断

我国 60% 以上 HCC 患者伴有血清甲胎蛋白(AFP)水平 >400 ng/mL, 因此 AFP 对我国 HCC 监测和诊断仍具有重要意义^[6]。对于 $\text{AFP} \geq 400$ $\mu\text{g/L}$ 超过 1 个月, 或 ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 持续 2 个月, 或由低浓度逐渐升高不降, 排除妊娠、生殖腺胚胎瘤和活性性肝病患者, 应高度怀疑 HCC。应注意 AFP 正常或未达到诊断标准, 并不能排除 HCC 可能。约 30% HCC 患者 AFP 水平低于 20 ng/mL, 且 10%~42% AFP 异常由妊娠、生殖腺胚胎瘤、活动性肝炎、肝硬化炎症活动期和转移性肝肿瘤等引起^[7]。因此, AFP 不能作为 HCC 监测和诊断的唯一指标。目前诸多研究发现, 脱- γ -羧基凝血酶原(des- γ -carboxy prothrombin, DCP)[也称维生素 K 缺乏或拮抗诱导蛋白(protein induced by vitamin K absence or antagonist, PIVKA) II], AFP-L3/AFP 等, 可提高早期肝癌诊断的灵敏度和特异度。当 $\text{DCP} > 40$ mAU/mL 或 $\text{AFP-L3/AFP} > 15\%$, 提示肝癌可能^[8]。应用循环肿瘤 DNA(ctDNA)甲基化谱对肿瘤进行诊断, 即作“液体活检(liquid biopsy)”, 是当前肿瘤研究领域热点之一。Xu 等^[9]通过检测数毫升血液中 ctDNA 特定位点甲基化水平对肝癌进行早期诊断, 诊断灵敏度达 84.8%, 特异度达 93.1%。

1.2 影像学诊断

影像学诊断在 HCC 诊断中占有至关重要的地位。目前用于 HCC 影像学检查方法主要有超声、

CT、MRI、DSA 等。动态增强 CT 和/或 MRI 是 HCC 主要诊断手段,动脉-门静脉造影 CT(CT arterial portography, CTAP)/肝动脉造影 CT(CT hepatic arteriography, CTHA)联合碘化油 CT(lipiodol CT, Lp-CT)可提高 HCC(尤其是直径 <1 cm)诊断的灵敏度和特异性,因此将其作为 HCC 影像学二级诊断。超声检查简便易行,在 HCC 初筛中有优势,但易受诊断者水平、仪器设备、肝脏质地及骨骼、气影等影响,且对比增强超声中胆管细胞癌易呈假阳性,因此超声造影并未纳入 HCC 诊断标准中。另外,应强调特殊类型肝癌,如弥漫型肝癌和微小肝癌诊断。

作为影像学一级诊断,动态增强 CT 和/或 MRI 典型表现,即动脉期强化、门静脉期或延迟期廓清(washout)是 HCC 诊断主体^[10-11]。据统计,动态增强 CT 和/或 MRI 对直径 1~2 cm 结节典型表现的诊断特异度为 96.6%,灵敏度 62%;对直径 >2 cm 结节,灵敏度更高达 96%^[12-13]。因此对直径 >1 cm 结节,动态增强 CT 和/或 MRI 表现为动脉期强化、门静脉期或延迟期廓清,应高度怀疑 HCC。但应注意弥漫型肝癌特殊表现。弥漫型肝癌定义为肝内弥漫分布、边界不清的病灶累及多个肝叶,占 HCC 7%~13%,HBV 感染患者中更多见,预后差。弥漫型肝癌多伴有肝硬化,类似肝硬化结节,CT 和 MRI 难以发现。MRI 诊断较 CT 更有意义,其影像诊断特点为 T1WI 呈不均匀稍低信号, T2WI 呈稍高信号,弥散受限,动脉期多呈不均匀或粟粒状强化,门静脉期多不出现廓清表现,呈持续强化^[14-15]。由于动态增强 CT/MRI 诊断 <1 cm 肝癌灵敏度差,目前欧美诊断标准仅适用于 >1 cm 肝癌,并且指南中未强调肝特异性对比剂的诊断价值。肝特异性对比剂虽可提高 MRI 对 <1 cm 肝癌诊断率,但灵敏度仍较低(约 46%)^[16]。当临床高度怀疑 HCC 可能,CT/MRI 无法发现病灶或影像学表现不典型时,可考虑联合应用影像学二级诊断。

作为影像学二级诊断,CTAP 检查中基于肝动脉供血的 HCC 表现为高度强化的正常肝组织背景上充盈缺损区,CTHA 检查中 HCC 表现为强化结节,但需与动脉-门静脉分流、异常灌注等相鉴别。CTHA 联合 CTAP 可降低假阳性率,明显提高肝癌(尤其是直径 ≤ 1 cm)诊断灵敏度(达 80%~95%)和特异性^[17]。另外有研究发现,CTHA/CTAP 可新发现 32.8% 动态增强 CT 不能发现的病灶,尤其是在 HBV(-)、多结节、治疗后肝内复发或转移患者中多

见^[18-19]。CTHA/CTAP 可准确评估病变范围,发现肝内播散灶。同时,CTHA/CTAP 对肝内血流动力学改变更敏感,利于评估肝内血管(甚至是微小血管)浸润情况^[20-21]。因此,CTHA/CTAP 使治疗前肿瘤分期更加精确,利于最佳治疗方式的选择。临床上约 15% 微小肝癌或子灶通过 CTHA/CTAP 仍无法检出,需要联合 Lp-CT 检查^[22-26]。Lp-CT 检查是经肝动脉注入碘化油 3~4 mL,2 周后行肝脏 CT 检查, HCC 表现为肝内碘化油沉积灶。HCC 碘化油沉积灶多致密、均匀,部分坏死性 HCC 碘化油沉积灶不完整,分布于病灶周围或中心。Lp-CT 对发现分化程度低的肝癌、微小肝癌、多中心起源小病灶及肝内微小转移灶具有重要意义,同时碘化油也有一定治疗作用^[22,27]。早在 2003 年由吴沛宏等主编的《肝癌微创治疗与多学科综合治疗》一书就细述了微小肝癌的诊断及处理方式^[28]。微小肝癌定义为:①病灶直径 ≤ 0.5 cm;②临床上有 AFP 升高($\text{AFP} \geq 400 \mu\text{g/L}$ 超过 1 个月,或 $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 持续 2 个月);③CTAP 和 CTHA 可能发现病变,Lp-CT 可见点状碘化油沉积灶;④Lp-CT 或经导管动脉栓塞术(TAE)后 AFP 下降或恢复正常。鉴于 CTHA/CTAP、Lp-CT 具有有创性、费用高等缺点,推荐其作为二级诊断手段,或与 TACE 或 TAE 等治疗过程相结合,以利于准确诊断与分期,同时达到治疗目的。

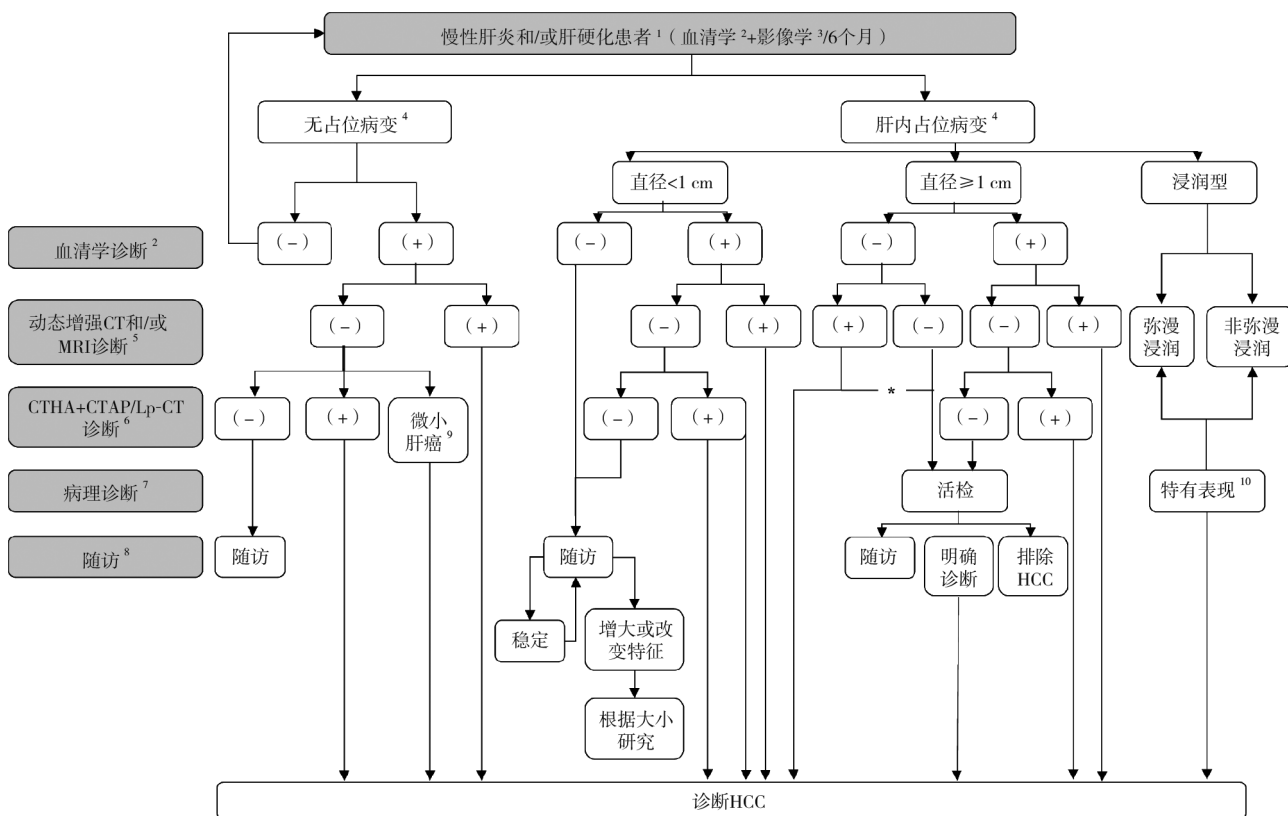
1.3 病理诊断

HCC 病理诊断,推荐应用于非肝硬化肝脏结节、肝硬化肝脏中不确定或不典型影像学表现,或血清学与影像学诊断相矛盾时。研究发现 <2 cm 病灶活检阳性率仅约 60%^[29],因此肿瘤活检阴性并不能完全排除 HCC 诊断,仍需临床随访。

HCC 诊断流程见图 1。

2 治疗

HCC 发生和发展是一个多因素参与、多步骤协同的复杂动态过程,涉及大量分子途径的不同修饰和基因突变,通常经历慢性肝炎、肝硬化至肝癌过程。我国大多数肝癌具有血供丰富、伴有肝炎或肝硬化背景、多中心发生,甚至早期即出现门静脉癌栓和肝内播散等特点^[4]。因此,单一局部治疗不能达到根治效果,应采取综合治疗模式,即局部治疗(手术、消融)结合器官水平治疗[TACE、经导管动脉灌注化疗(TAIC)等],再联合系统水平全身治疗(心理治疗、抗病毒、分子靶向、生物免疫治疗及中医中药辨证等)。



¹ 该流程图主要适用于 HBV 和/或 HCV 感染或伴有各种原因所致肝硬化背景 HCC 患者诊断,对不伴有肝炎和肝硬化背景患者发现肝内占位,多需通过活检诊断;² 包含 AFP、AFP-L3 或 DCP 等检查,血清学诊断(+)指 AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 超过 1 个月,或 ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 持续 2 个月,DCP > 40 mAU/mL,AFP-L3/AFP $> 15\%$;³ 包括超声或初步 CT/MRI 检查,以超声多见;⁴ 无结节指影像学随访过程肝内未发现结节,肝内结节指影像学随访肝内发现结节病变;⁵ 指动脉期明显强化,门静脉期或延迟期廓清;⁶ 指 CTHA 结节强化且 CTAP 充盈缺损,2~3 周后 Lp-CT 可见结节内碘化油沉积灶;⁷ 活检(-)不能排除 HCC 可能,仍需密切随访;⁸ 前 2 年内每 3 个月行血清学+影像学监测,若无明显改变,则定义为稳定,之后按照 6 个月监测间隔进行;⁹ 微小肝癌定义:①病灶直径 ≤ 0.5 cm,②临床上有 AFP 升高(≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 超过 1 个月,或 ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 持续 2 个月),③CTAP 和 CTHA 可能发现病变,Lp-CT 或 TACE 见点状碘化油沉积灶,④Lp-CT 或 TACE 后 AFP 下降或恢复正常;¹⁰ 指肝内非弥漫浸润和弥漫分布病灶,边界不清,T1WI 呈不均匀稍低信号,T2WI 呈稍高信号,弥散受限,动脉期呈不均匀或粟粒状强化或轻度强化,门静脉期多不出现廓清表现,呈持续强化;* 对于直径 > 1 cm 结节且具备典型影像学表现,血清学诊断为(-)时,应注意与原发肝癌其它少见病理类型鉴别,此类患者若选择非外科手术治疗,则建议行穿刺活检

图 1 HCC 诊断流程图

本共识强调,对于早期位于消融安全区的肝癌,应首选介入微创治疗,如评估不适合介入微创治疗再考虑创伤较大的外科手术治疗。以下分别阐述目前各种治疗手段、综合治疗原则。

2.1 局部消融治疗

局部消融治疗具有微创、安全、有效、简便和可重复治疗等优点,主要包括物理消融如射频消融(RFA)、微波消融(MWA)、冷冻消融、高强度聚焦超声(HIFU)消融和不可逆电穿孔(IRE)消融治疗,以及化学消融如经皮无水乙醇注射治疗(percutaneous ethanol injection, PEI)等。对于单个直径 ≤ 2 cm 肝癌,局部消融治疗可获得与外科手术治疗相近或优于外科手术的远期疗效,具有对肝功能损害小、并发症少、恢复快和住院时间短等优势,宜作为首选^[30-32];

对于单个直径 3~5 cm 或 2~3 个直径 < 3 cm HCC,通过联合 TACE 治疗并选择适宜消融技术等,可提高治疗效果^[33];对于直径 > 5 cm 或数目 > 3 个肿瘤,局部消融不易整体灭活,易遗漏小卫星灶,局部复发率高,TACE 联合消融治疗明显优于单纯消融治疗。消融安全区域部位的肿瘤指病变非靠近胆囊、肝门、胃肠、心底。对于危险部位的肿瘤消融,可采取水隔离技术、结合化学消融、粒子植入等综合消融方法。

局部消融治疗中以 RFA 和 MWA 应用最广泛,疗效确切。病灶 > 2 cm 时,RFA 疗效优于 PEI。对于邻近大血管或较大肿瘤,MWA 效果可能更佳,因其消融速度更快、范围更大,且热沉效应影响较 RFA 小。但目前 RFA 与 MWA 对比研究显示,两者局部

疗效及并发症方面并无显著差异^[34-36]。冷冻消融形成的冰球在影像学(尤其是 CT、MRI)上易于观察,便于控制消融范围,从而避免周围组织损伤。但冷冻消融出血等并发症发生率远高于 RFA,因此在肝癌治疗中应用并不广泛^[37-38]。HIFU 实现体外治疗、适形治疗与实时治疗相结合,对多发和特殊部位肝癌具有一定优势。然而 HIFU 治疗速度过慢、定位不易,彩色超声监控虽实时操作方便,但受肋骨和胃肠气体影响,故疗效与术者的经验技巧有关,且在消融过程中产生的高回声影影响疗效观察,存在治疗剂量学和治疗超声后对正常组织(非消融区)的影响不明确等不足。临床上缺乏 HIFU 与其它消融治疗临床对比研究,具体疗效难以评估^[39-41]。IRE 作为一种新型非热能消融技术,利用高电压不可逆地破坏细胞膜,诱导细胞凋亡。IRE 治疗具有疗程短、消融范围精确、不受热沉效应影响、不易损伤大血管和胆管等优点,因此为特殊部位(如大血管及胆管旁、包膜下等)肝癌治疗提供了新方式,但仍需大量临床试验研究证实其有效性和安全性^[42-44]。

2.2 外科治疗

外科治疗是 HCC 主要治疗手段之一,主要包括肝切除术和肝移植。对于一般情况良好,无明显心、肺、肾等重要脏器器质性病变,肝功能 A 级,肝储备功能良好(吲哚氰绿 15 min 潴留率 < 14%)患者,可行肝切除术。对满足上述条件、无肝外转移和门静脉侵犯的单发肿瘤或数目 ≤ 3 个且最大直径 ≤ 3 cm 肿瘤患者,肝切除术可使其获益。肝移植治疗肝癌适应证存在争议。我国肝癌高发,肝源匮乏且费用昂贵,加之肝移植术后需长期应用免疫抑制剂,使得术后复发在所难免。这与近 10 余年肿瘤免疫学研究迅速发展和进步不相适应。因此,肝移植术不作为肝癌首选或常规治疗,特别是不伴有肝硬化失代偿、肝衰竭的早期肝癌治疗。

2.3 肝动脉介入治疗

肝癌介入治疗主要包括 TAE、TACE、TAIC、经导管动脉放疗栓塞术(transcatheter arterial radioembolization, TARE)等。

在患者肝功能许可情况下,碘化油-TACE(Lp-TACE)应作为首选治疗,可准确分期发现更多微小癌灶,同时起到器官水平治疗。Lp-TACE 作为中期肝癌(2~3 个 > 3 cm, 或 > 3 个病灶且无门静脉癌栓和肝外转移)患者一线治疗,能有效阻断肝癌动脉供血,同时持续释放高浓度化疗药物,使肿瘤缺血坏死并缩小,控制肿瘤生长,且对正常肝组织影

响较小,临床应用最广泛。传统 TACE 将超液态碘化油与化疗药物充分混合成乳剂,经微导管超选择注入肿瘤供血动脉。常用化疗药物有蒽环类、铂类等,联合用药比单一用药效果更佳^[45-46]。双重栓塞指 Lp-TACE 后联合明胶海绵栓塞,可增加 Lp-TACE 疗效。药物洗脱微球(drug-eluting bead, DEB)-TACE 利用 DEB 足量携带和缓慢释放化疗药物,使肿瘤组织内药物浓度达到并保持致死剂量数天至数周,而全身血液循环内药物浓度很低。DEB-TACE 后肿瘤坏死率高,全身化疗不良反应轻微。相关研究显示 DEB-TACE 后胆管损伤、胆汁瘤、肝功能损伤相关不良事件较单纯 TACE 显著升高,肝硬化严重者更为明显^[47],而两者间抗肿瘤效应差异无统计学意义^[48-50]。

Lp-TACE 将诊断与治疗相结合,具有以下优点:①使肿瘤坏死、缩小,达到降期作用,获得手术或消融机会^[51];②可发现其它影像学检查遗漏的病灶,尤其是子灶和散在小病灶;③减少肿瘤内部和周边血供,从而减少热沉作用的影响;④沉积的碘化油有利于能量沉积,提高消融疗效,同时具有定位作用,提高治疗精确性^[18,52]。对于肝功能良好的早、中期 HCC 患者,推荐首先行 TACE 治疗^[53]。但单纯 TACE 不易使肿瘤完全坏死(完全坏死率仅 20% 左右)且难以杀灭癌灶周边肿瘤。反复 TACE 损害肝功能,故必须配合局部强化治疗如局部消融、外科手术、生物治疗等杀灭残余肿瘤。推荐首次 TACE 治疗后 3~4 周时复查肝脏增强 CT 或 MRI,序贯联合消融治疗,可使肿瘤完全坏死率达 90% 以上。不建议反复 TACE 治疗,因为反复 TACE 可致肝功能受损,加重肝硬化。对于 5 cm 以下肿瘤,建议一次 TACE 后序贯联合消融治疗;对于 5 cm 以上肿瘤,可在 2~3 次 TACE 后序贯联合消融治疗。依据随访结果和需要,给予再次 TACE 治疗或联合其它治疗方法^[54-55]。

TARE 是经动脉内注入 ⁹⁰Y、¹³¹I 微球或类似物,对癌细胞持续近距离放射。其主要适应证包括:①肿瘤巨大,不适合行 TACE;②伴发门静脉癌栓;③ TACE 或索拉非尼治疗后疾病进展。TARE 对伴有肝硬化患者易导致动脉-静脉、动脉-门静脉分流形成,从而影响疗效。血清总胆红素 > 35 μmol/L 时,放射性肝病风险明显增加。TARE 易导致肺穿孔和放射性肠炎。因此,其应用仍需进一步临床证实^[56-57]。我国多肝癌伴发肝硬化患者,其对肝硬化的影响也需要长期进一步观察。

此外,患者肝功能不良不宜行 TACE 时,仍可行 CTHA、CTAP 或 Lp-CT 检查,其目的是诊断检出更多毫米级小病灶。

2.4 分子靶向治疗

回顾性研究发现索拉非尼与 TACE 联合治疗晚期肝癌效果优于索拉非尼单药治疗^[58-60],但随机对照试验研究结果显示欧美及亚洲人群中 TACE 基础上联合索拉非尼并不能提高疗效^[61]。索拉非尼应用于早期患者外科手术或局部消融术后辅助治疗,或中期患者联合 TACE 等,仍需大量临床研究证实其有效性。

2.5 放射治疗

放射治疗包括从体外对肿瘤照射的外放疗和放射性核素直接植入肿瘤内或受肿瘤侵犯管腔内的内放疗。既往放疗设备落后,放疗易导致放射性肝病,加重肝功能损害,大多数伴有肝炎肝硬化肝癌患者耐受性差,其在 HCC 中应用受限。20 世纪 90 年代中期后,现代精确放疗技术(三维适形放疗、调强适形放疗和立体定向放疗等)发展迅速、日益成熟并得到广泛应用,放射性粒子植入剂量分布学不断优化,使得放疗在肝癌尤其是门静脉癌栓和肝门区淋巴结治疗中取得令人满意效果^[62]。国家卫生计生委发布的《原发性肝癌诊疗规范(2017 版)》第 5 部分对放疗有详细规范(<http://www.nhc.gov.cn/>),需要掌握指征。

2.6 生物免疫治疗

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]、免疫检查点阻断剂[细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4 阻断剂、程序性细胞死亡蛋白(PD)-1 及配体(PD-L1)阻断剂等]、肿瘤疫苗(树突状细胞疫苗等)和细胞免疫治疗[细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)]。生物治疗有助于提高抗肿瘤疗效,增强免疫力。基于免疫治疗的 I/II 期临床试验研究发现,树突状细胞对于进展期肝癌治疗安全有效^[63]。中国和韩国研究发现肝癌去负荷后再联合树突状细胞-CIK 生物治疗,能延缓肿瘤复发,使患者生存获益^[64-65]。CIK 综合应用于肿瘤治疗,尤其是临床上评价肿瘤达到完全缓解和达到根治性去除瘤负荷后,被认为是预防肿瘤复发的有效方法之一^[66]。

2.7 中医中药辨证施治

中医中药诸多药物和治疗方式,尤其是辨证施治,有利于重建患者免疫力和改善生活质量,减轻放、化疗不良反应,延缓肿瘤进展。除了汤药之外,

多年来我国已批准一些中成药用于治疗肝癌,具有各自特点和一定疗效,患者依从性、安全性和耐受性均较好,可酌情应用。中医治疗提倡标本兼治,去除可见肿瘤是治标,而不是治本。去除病因,改善患者致癌内环境,提高或改善免疫功能才是治本,是预防复发与再发的重要因素。

2.8 抗病毒治疗

根据《HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》^[67],对 HBV/HCV 相关性 HCC 患者进行抗病毒治疗可降低 HCC 复发率和病死率,减少 HBV/HCV 再激活,控制疾病进展,改善肝功能,减少终末期肝病事件发生。

2.9 其它治疗

对症支持治疗主要包括镇痛、护肝、利胆,改善营养状况,纠正贫血、低蛋白血症,控制腹腔积液,防治消化道出血等治疗。这些对症支持治疗有助于减轻患者痛苦,改善患者生活质量,保证抗肿瘤治疗顺利进行,甚至有助于提高疗效或获得治疗机会。

2.10 综合治疗原则

多学科综合治疗原则见图 2。

3 共识八大亮点

3.1 肝动脉造影、CTHA、CTAP、Lp-CT、TACE-CT 有助于发现子灶,精确分期

影像学检查在 HCC 诊断中起着重要作用,其典型特征是 CT 或 MRI 上表现为动脉期强化、门静脉期和延迟期廓清,东西方不同国家均将这一典型征象写入指南^[68-71]。但是,其灵敏度有限,尤其是在小肝癌诊断方面。此外,肝癌具有多中心起源特点,早期即可侵犯门静脉小分支并发生肝内转移,肝癌切除术后复发不在少数。因此,早期发现肝内微小病灶,精确评估子灶和肝内转移,是疾病治疗和判断预后的重要依据。肝动脉造影、CTHA、CTAP、Lp-CT、TACE-CT 则有助于发现子灶,精确分期和制定合适的治疗方案(图 3、4)。TACE-CT 可发现约 15% 常规 CT 扫描下无法识别的病灶,这些小病灶大多 <5 mm,甚至 <3 mm。

3.2 TACE/消融作为早期肝癌首选治疗

2017 版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐早期肝癌首选手术切除或局部治疗^[68];2013 年第 3 版日本肝病协会推荐肝功能 A 或 B 级单发肿瘤患者首选手术切除,进一步对 3 cm 以下肿瘤患者推荐将 RFA 作为备选方案^[70];2018 版欧洲肝脏研究协

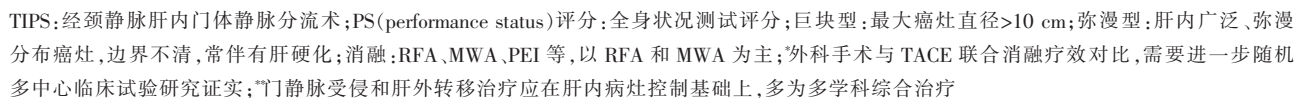
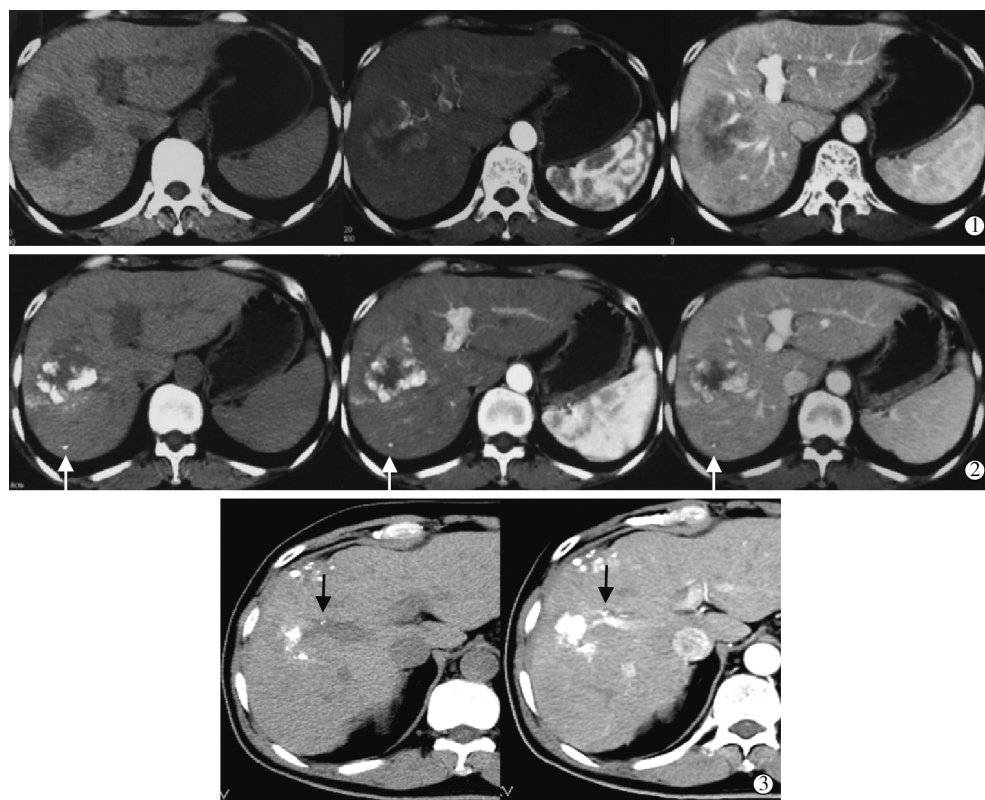


图2 肝癌多学科综合治疗模式图



图3 AFP进行性升高肝癌患者影像学检查



①—患者治疗前 CT 显示肝 S5、S6 处一 7 cm 大小肿瘤；②TACE 后 4 周复查 CT 显示 S5、S6 处肿瘤体积缩小，而 S6 处发现一小病灶，如箭头所示；③另一患者 TACE 后 3 周复查 CT 显示血管内碘化油沉积（箭头所示），提示血管内小癌栓形成

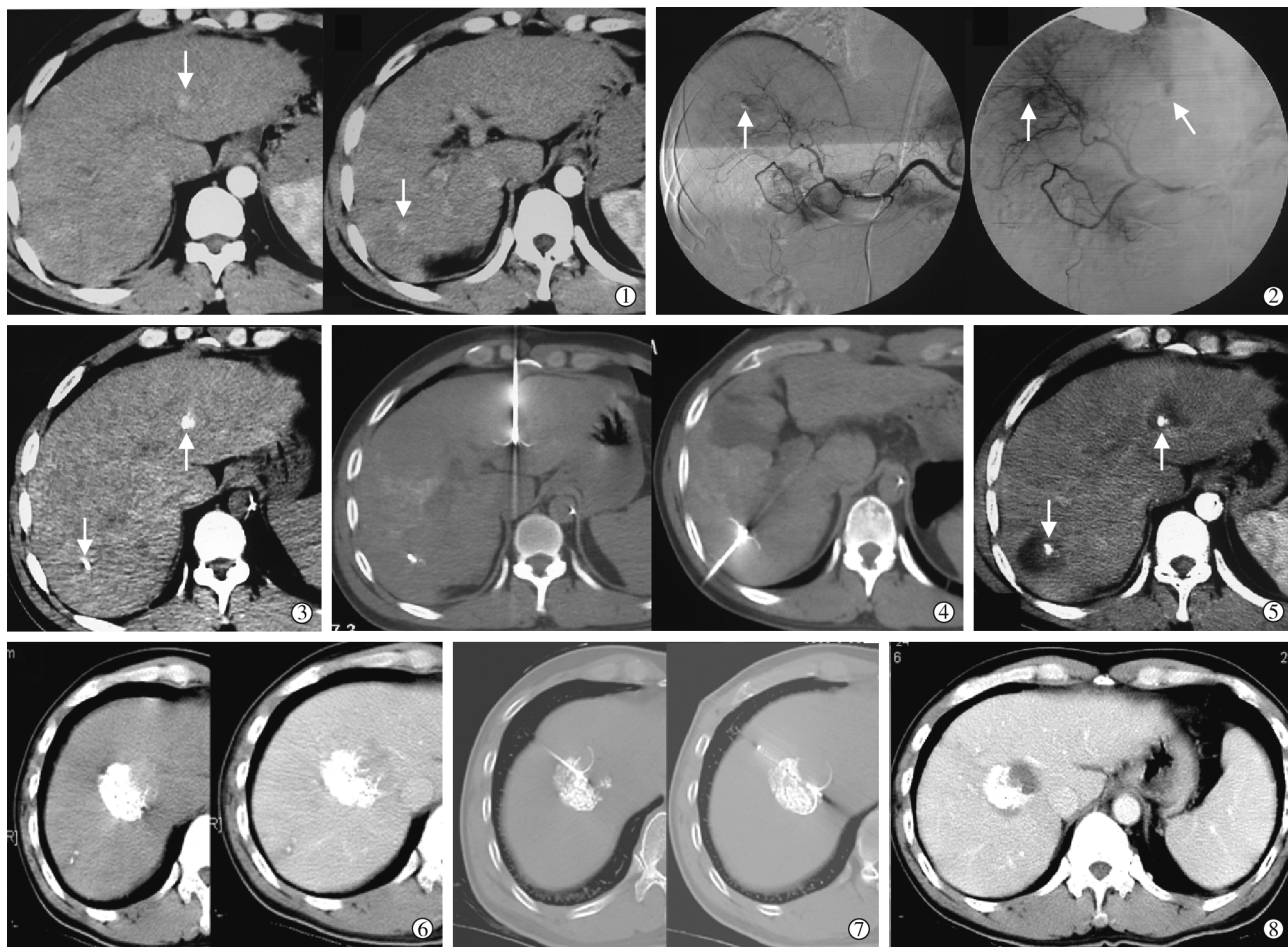
图 4 TACE-CT 有助于发现子灶、精确分期

会指南认为对极早期肝癌(BCLC 0 期)首选 RFA, 对早期肝癌(BCLC A 期)有手术切除、肝移植和消融可供选择^[69];我国 2017 版原发性肝癌诊疗规范将手术切除和消融列为早期肝癌可选治疗方案^[71]。可以看出,目前早期肝癌治疗首选消融还是手术切除仍具争议。

目前已有部分临床研究对比 RFA 和手术切除治疗单发小肝癌^[30-31,35,72-76]。Peng 等^[35]研究纳入 145 例早期肝癌患者,其中 71 例接受 RFA、74 例接受手术切除,发现 RFA 在有效性和安全性上均优于手术切除,尤其是瘤体距离肝包膜超过 3 cm 时优势更为明显。Liu 等^[72]则发现 79 例 RFA 组和 79 例手术切除组在完成配对后,手术组肿瘤复发和患者生存均优于 RFA 组,得出手术切除应考虑作为首选治疗方案的结论。Chen 等^[73]开展一项前瞻性随机对照研究,对象是 HCC ≤ 5 cm,71 例接受 RFA 和 90 例接受手术切除治疗,两组患者并未显示出生存差异,按瘤体大小亚组分析(≤ 3 cm 和 3~5 cm)结果也一致,最后得出 RFA 与手术切除相比疗效相近,且更具微创性。Huang 等^[74]对比 RFA 和手术治疗单发 < 3 cm HCC,121 例消融患者和 225 例手术切除

患者在肿瘤控制和生存两方面并无差异,而且消融组患者生活质量评分显著好于手术组。Kang 等^[75]采用倾向匹配分析法对比 198 例早期肝癌患者,结果一致认为 RFA 治疗效果媲美手术切除,且 RFA 术后患者并发症少、恢复快、住院时间明显缩短。Kutlu 等^[76]利用美国国立癌症研究所“监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库”更大规模地研究分析 2004 年至 2013 年期间 1 894 例 HCC 患者,发现 RFA 和手术切除治疗 < 3 cm 肿瘤的效果无明显差异。Majumdar 等^[31]系统回顾包含 574 例患者的 4 项 RFA 与手术切除对比的临床试验研究,最终两者在生存上无明显差异。总体而言,消融和外科手术在早期肝癌治疗上疗效相近,从卫生经济学角度而言消融更具优势^[77]。因此,作者强调优先考虑介入消融,只有在消融不适合情况下才考虑手术切除。

TACE 治疗为器官水平整体治疗,应用于微创治疗第一步,其主要作用是减少肿瘤血供,降低肿瘤负荷。乳化碘化油和化疗药物沉积在常规增强 CT 扫描难以发现的小病灶或子灶中,在治疗小病灶或子灶的同时示踪并指导下一步微创治疗。TACE 联



①—原发性肝癌患者 AFP 进行性升高,肝脏 CT 扫描见肝内左外叶、右后叶有 2 个病灶;②TACE 治疗过程中 DSA 造影显示肝左右叶肿瘤染色(箭头所示);③术后 CT 复查证实 2 个病灶;④CT 引导下对碘化油沉积病灶行 RFA;⑤联合治疗后,AFP 降低至正常,CT 随访未见肿瘤复发;⑥另一原发性肝癌患者 TACE 术后;⑦联合 RFA 治疗;⑧术后随访复查 15 年病灶完全灭活

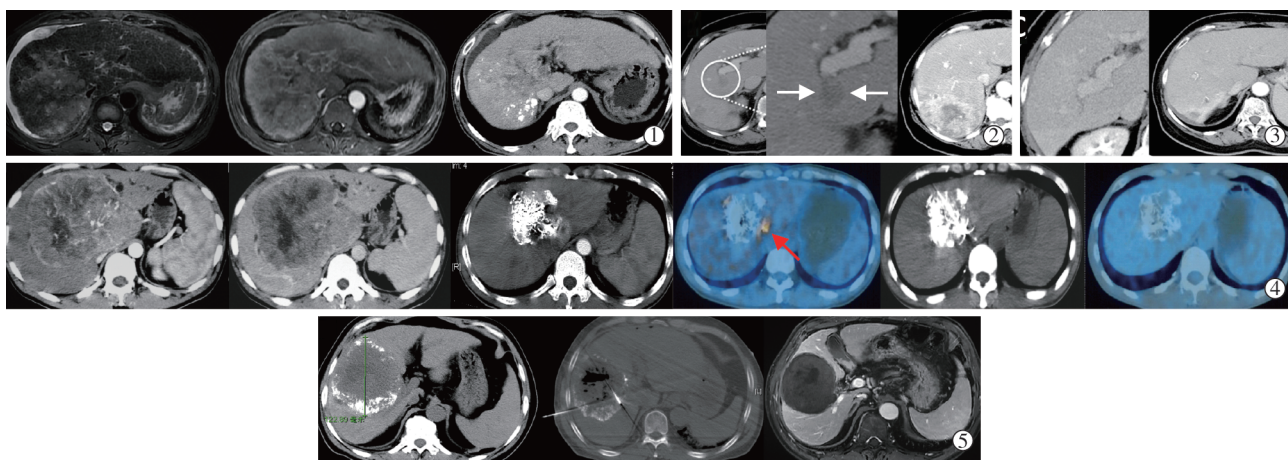
图 5 理想部位的肝癌 TACE 联合消融治疗应作为首选

合消融较单纯消融有更高的生存率和更好的肿瘤控制率,同时并不明显增加并发症发生率^[78-80]。因此,TACE/消融作为早期肝癌首选治疗方式优势明显,见图 5。

3.3 浸润型肝癌作为独立分型

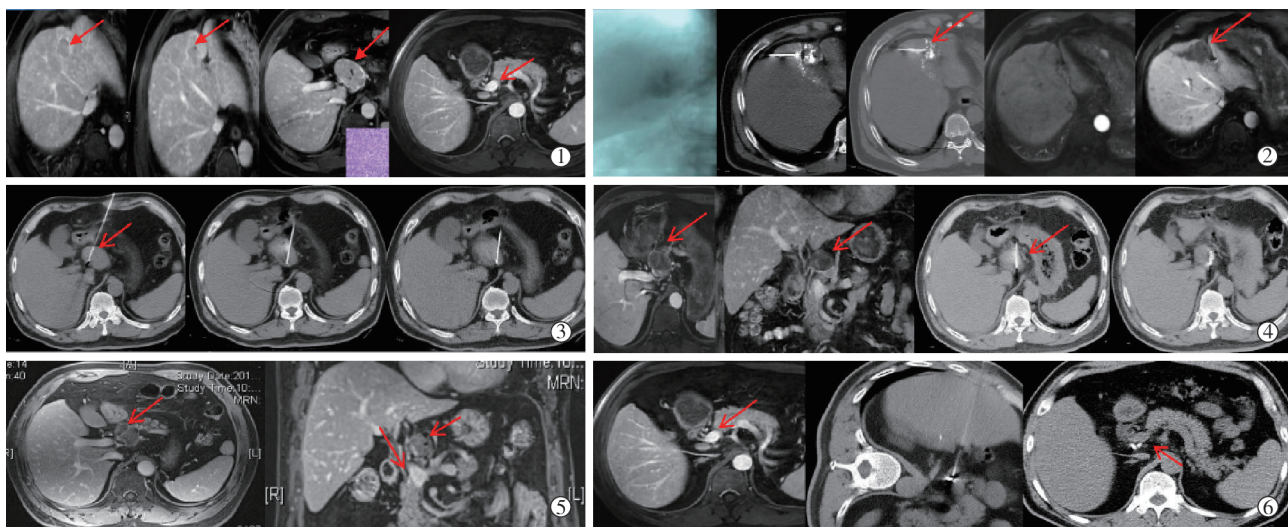
浸润型肝癌分为弥漫型和非弥漫型。浸润型肝癌影像学上表现为肿瘤和正常肝组织间缺乏清楚的边界,患者往往混合有肝硬化背景,此类型占肝癌总量 7%~13%^[14-15]。危险因素分析显示浸润型肝癌在 HBV 感染患者中更为高发^[81]。此外,这种类型肝癌具有弥漫分布的特性,更容易侵犯门静脉系统,据统计浸润型肝癌门静脉侵犯远高于非浸润型(68%对 25%, $P<0.001$)^[14],且浸润型肝癌预后较具有完整包膜的肝癌类型差,见图 6。Benvegnu 等^[81]报道肝癌包膜完整组患者 1 年、3 年生存率分别为 75.4%、46.0%,而浸润型肝癌组分别为 33.3%、13.6%。Kneuert 等^[14]报道浸润型肝癌患者 1 年、3 年生存率分别为 43%、29%,中位生存时间仅为 10 个月。

浸润型肝癌治疗方式选择也很受限,因为绝大多数患者已处于肝癌晚期,肿瘤浸润生长同时大多伴有门静脉血管侵犯,属于手术切除和肝移植治疗禁忌。经动脉血管内治疗是浸润型肝癌有效可行的治疗手段。Lyu 等^[82-83]研究表明经肝动脉灌注化疗药物治疗晚期肝癌伴门静脉癌栓患者效果确切,二期单臂临床试验研究显示 49 例患者治疗后取得了较好的肿瘤控制率、可观的生存率、较小的不良反应及较高的生活质量;进一步与口服索拉非尼靶向药物对比发现,肝动脉灌注化疗组中位无进展生存时间长于索拉非尼组[改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)7.4 个月对 3.6 个月, $P<0.001$],中位生存时间优于索拉非尼组(14.5 个月对 7.0 个月, $P<0.001$),同时 147 对倾向性匹配研究进一步论证了结果的可靠性;多因素回归分析也验证肝动脉灌注化疗方案是患者肿瘤控制($P<0.001$)和长期生存($P<0.001$)的保护因素。肝动脉灌注化疗具体方案可参考文献^[84]。



①浸润型肝癌患者,乙肝肝硬化,肿瘤无明显边界,伴发有门静脉主干及分支癌栓,经介入治疗后碘化油散在沉积,治疗效果和预后差;②浸润型肝癌患者,肿瘤边界不清伴门静脉右支癌栓;③经 9 程 TAIC 后肿瘤和癌栓均明显缩小;④巨块型肝癌患者,肝右叶见一 16 cm 巨大肝癌,包膜完整边界清楚,经 3 次 TACE 后肿瘤明显缩小至 8 cm,复查 PET-CT 显示肿瘤边缘仍有活性部分,再予 1 次消融治疗,复查见肿瘤无活性,达到完全缓解,已存活 16 年仍健在;⑤另一肝右叶巨块型肝癌患者,经 3 次 TACE 再联合 MWA,完全灭活肿瘤

图 6 浸润型肝癌有别于巨块型肝癌,应独立分型



①S4 肝癌伴发肝门门腔静脉间隙转移性淋巴结,病理证实为 HCC,治疗前 AFP 为 439 ng/mL;②TACE 治疗 2 周后序贯 RFA;③RFA 消融肝门区转移淋巴结;④淋巴结基本灭活,对残存部分行 ^{125}I 粒子植入;⑤转移淋巴结完全坏死,AFP 降至 14 ng/mL;⑥辅以 CIK 治疗后,转移淋巴结完全消失,AFP 进一步降至 2 ng/mL,患者治疗后 10 年仍健在

图 7 转移性淋巴结微创介入综合治疗

3.4 微创综合治疗转移淋巴结

伴有肝外转移的晚期患者,分子靶向治疗(索拉非尼)虽然具有一定疗效,但仅仅延长 3 个月生存期。此外,该期患者通常病死于肝内病灶进展而非肝外转移。因此,仍然主张应用肝内病灶治疗联合肝外转移灶局部治疗的多学科综合疗法^[85-89],见图 7。治疗原则:①保护有正常功能的淋巴结;②灭活转移的淋巴结;③密切观察随访可疑性质淋巴结。

3.5 M 分期细化用于指导治疗和判断预后

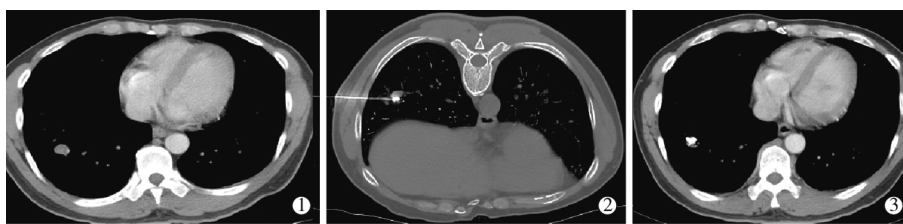
对 IV 期肝癌应继续细分,以区分有限转移和转移肿瘤负荷较重患者。例如单个转移器官单个转移病灶患者,定义为 M1-1;单个转移器官多个转移病

表 1 M 分期多层次细化

M 分期	标准
M1 ₋₁	1 个器官, 1 个病灶
M1 ₋₂	1 个器官, 2 个病灶
M1 ₋₃	1 个器官, 3 个病灶
M1 ₋₄	1 个器官, 4 个病灶
M1 _{-m}	1 个器官, 多个病灶
M2 ₋₂	2 个器官, 2 个病灶
M3 ₋₃	3 个器官, 3 个病灶
Mm _{-m}	>3 个器官, ≥5 个病灶

M: metastasis, 转移; m: multiple, 多个

灶患者,定义为 M1-m,以此类推,见表 1。对于不同分期患者,可以通过消融或放射学粒子植入消灭有限的转移灶,从而获得较长时间生存^[86-87,90],见图 8,



①肝癌患者,CT 检查发现新发右肺寡转移瘤;②行经皮穿刺病灶内放射性粒子植入;③术后 6 个月复查见转移瘤缩小无活性

图 8 肝癌伴肺内寡转移微创介入治疗

而非指南所指的单用分子靶向药物。

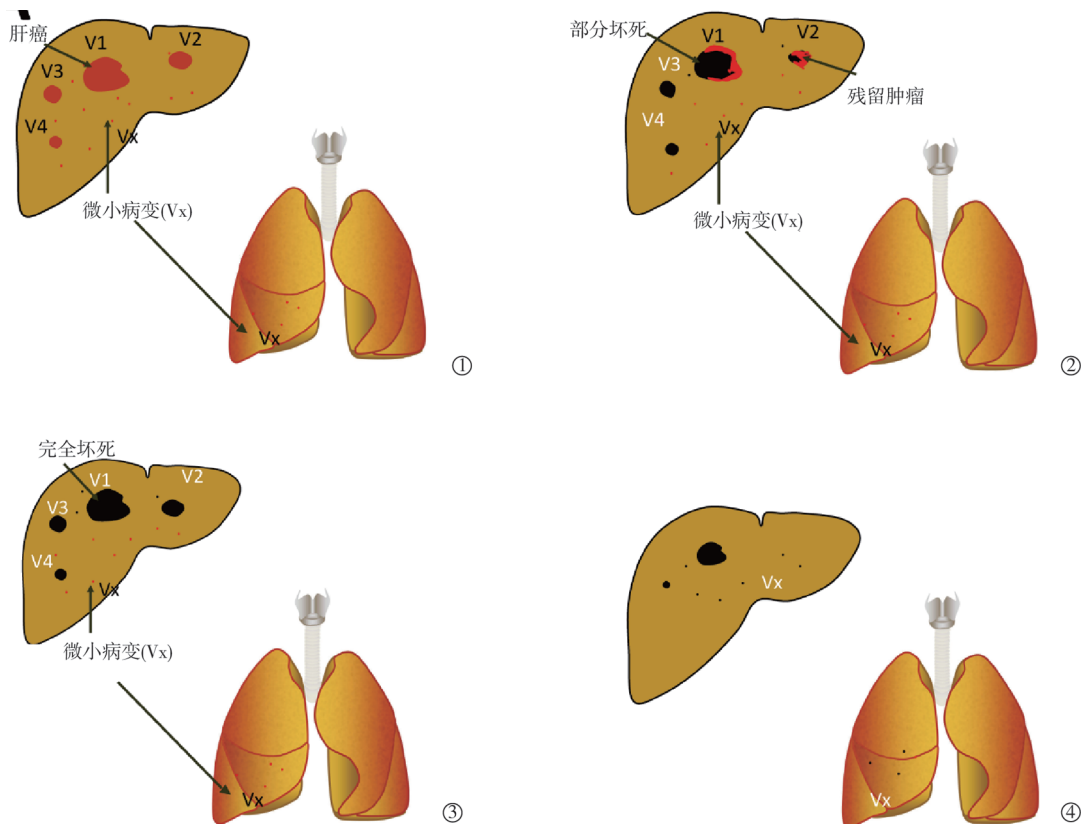
3.6 肝癌伴肝功能严重失代偿是肝移植候选标准

免疫治疗是近年来研究热点,也是未来肿瘤治疗发展趋势。2018 年诺贝尔医学奖授予 2 位癌症免疫治疗研究科学家。肿瘤免疫治疗是一种通过重新启动并维持免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤,恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,从而控制与清除肿瘤的治疗方法。有研究认为未来肿瘤治疗应该是与免疫治疗相结合,而不是单一治疗方式^[91]。CheckMate 040 I/II 期临床试验研究,验证了抗 PD-1 抗体 nivolumab 对晚期 HCC 患者的有效性和安全性^[92]。2017 年 9 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准 nivolumab 作为晚期 HCC 二线治疗。然

而肝移植患者创伤大、恢复慢,需要花费大量经济和医疗资源,且并未解决复发转移难题,同时术后需要长期服用免疫抑制剂,失去了免疫治疗的宝贵机会,这有悖于未来肿瘤治疗的发展方向。

3.7 提倡生物免疫、中医中药、抗病毒及社会心理治疗贯穿各期治疗方案

肝癌治疗提倡标本兼治,治疗肿瘤是标,保护好患者生物免疫功能、树立良好的社会心理素质等才是本。HCC 是炎症相关癌症,研究证实免疫缓解与肿瘤和患者结局相关^[93]。生物治疗有助于增强患者免疫力,最终提高抗肿瘤疗效,见图 9。有机结合中医中药诸多药物和治疗方式,可提高机体抵抗力,减轻放化疗不良反应,提高和改善患者生活质量。



①V1、V2、V3...Vn 为影像学可见的肝内肿瘤,Vx 为肝内或肝外影像学尚未发现的肿瘤,总体瘤负荷(volume total, VT) = V1+V2+V3...+Vn+Vx;②③治疗目标是去瘤负荷至 VT=Vx;④并应用免疫细胞治疗 Vx

图 9 在肿瘤去负荷同时或之后进行免疫细胞治疗

除了汤药之外,我国药监部门已批准若干种现代中药制剂用于治疗肝癌^[94],具有各自特点和一定疗效,患者依从性、安全性和耐受性均较好,可酌情应用。HBV 和/或 HCV 持续感染是 HCC 发生、发展和复发的重要危险因素。对于伴有 HBV 感染且复制活跃的肝癌患者,抗病毒治疗非常重要。抗病毒治疗可以降低术后复发率^[95-96]。因此,抗病毒治疗应贯穿于肝癌治疗全过程。需要理解肝癌患者及家属心态,采取相应有效措施,使其积极面对疾病,减少抑郁、恐惧和焦虑。

3.8 建议开展早、中期肝癌微创治疗与外科手术多中心临床试验对照研究

早期甚至中期肝癌治疗选择上,不同国家不同学科还存在较大分歧^[97],缺乏真正意义上的多中心随机对照研究。比如在新近出版的中国肝癌 2017 指南上对早期肝癌有外科手术、肝移植和微创介入等 3 种治疗可选择,3 种截然不同的治疗方法使患者、医师无所适从。以上问题仍需要更多大规模多中心随机对照试验研究去证明。因此,建议后续开展早、中期肝癌微创治疗与外科手术治疗的多中心临床对照试验研究。

[本共识编委会委员:吴沛宏、黄金华、张福君、范卫君、赵明、李旺、黄取妹、沈露俊(中山大学肿瘤防治中心医学影像与微创介入科,广州),翟博(上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤介入科,上海),肖越勇(解放军总医院放射科,北京),匡铭(中山大学附属第一医院肝胆外科,广州),李家平(中山大学附属第一医院肿瘤介入科,广州),韩建军(山东省肿瘤医院介入科,济南),宋伟(山东省立医院肿瘤研究治疗中心,济南),马洁(北京医院生物治疗中心、中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室,北京),李肖(中国医学科学院肿瘤医院介入治疗科,北京),余俊豪(香港中文大学医学院,香港),周宜宏(台北阳明大学荣民总医院,台北),Hyunchul Rhim(韩国首尔三星医疗中心,首尔)。执笔:吴沛宏、陈奇峰、李旺]

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [3] Tanaka M, Katayama F, Kato H, et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures[J]. J Epidemiol, 2011, 21: 401-416.
- [4] Cohen GS, Black M. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma: a model for therapy[J]. J Multidiscip Healthc, 2013, 6: 189-195.
- [5] 董安楠,李旺,董军,等.中国肝细胞癌的微创与多学科综合诊疗策略[J].中华医学杂志,2015,95:1702-1706.
- [6] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130: 417-422.
- [7] Eleftheriou N, Heathcote J, Thomas HC, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with acute and chronic liver disease. Relation to hepatocellular regeneration and development of primary liver cell carcinoma[J]. J Clin Pathol, 1977, 30: 704-708.
- [8] Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, et al. Des-gamma-carboxy-prothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23: 1541-1548.
- [9] Xu RH, Wei W, Krawczyk M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Mater, 2017, 16: 1155-1161.
- [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)[J]. Liver Cancer, 2015, 4: 215-227.
- [11] Merkle EM, Zech CJ, Bartolozzi C, et al. Consensus report from the 7th international forum for liver magnetic resonance imaging[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 674-682.
- [12] 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: 97-104.
- [13] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4: 439-474.
- [14] Kneuert PJ, Demirjian A, Firoozmand A, et al. Diffuse infiltrative hepatocellular carcinoma: assessment of presentation, treatment, and outcomes[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19: 2897-2907.
- [15] Demirjian A, Peng P, Geschwind JF, et al. Infiltrating hepatocellular carcinoma: seeing the tree through the forest[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15: 2089-2097.
- [16] Yu MH, Kim JH, Yoon JH, et al. Small (≤ 1 cm) hepatocellular carcinoma: diagnostic performance and imaging features at gadoteric acid-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2014, 271: 748-760.
- [17] Makita O, Yamashita Y, Arakawa A, et al. Diagnostic accuracy of helical CT arterial portography and CT hepatic arteriography for hypervascular hepatocellular carcinoma in chronic liver damage. An ROC analysis[J]. Acta Radiol, 2000, 41: 464-469.

- [18] Ohki T, Tateishi R, Akahane M, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma nodules newly detected by computed tomography during arteriography and arterial portography: preliminary report of a randomized controlled trial[J]. *Hepatol Int*, 2012, 6: 639-645.
- [19] Ohki T, Tateishi R, Akahane M, et al. CT with hepatic arteriportography as a pretreatment examination for hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 1305-1313.
- [20] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography - radiologic - pathologic correlation[J]. *Radiology*, 2009, 252: 605-614.
- [21] Nishie A, Tajima T, Asayama Y, et al. Radiological assessment of hepatic vein invasion by hepatocellular carcinoma using combined computed tomography hepatic arteriography and computed tomography arterial portography[J]. *Jpn J Radiol*, 2010, 28: 414-422.
- [22] Rizvi S, Camei C, Yong Y, et al. Is post-lipiodol CT better than i.v. contrast CT scan for early detection of HCC? A single liver transplant center experience[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38: 2993-2995.
- [23] Zheng XH, Guan YS, Zhou XP, et al. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma: comparison of multi-detector CT with digital subtraction angiography and Lipiodol CT[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 200-203.
- [24] Malagari K, Koskinas J, Broutzou E, et al. CT portography and post-lipiodol CT in the preinterventional work-up of primary and secondary liver tumors. A single center experience[J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46: 2901-2908.
- [25] Bizollon T, Rode A, Bancel B, et al. Diagnostic value and tolerance of Lipiodol-computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma: correlation with pathologic examination of explanted livers[J]. *J Hepatol*, 1998, 28: 491-496.
- [26] Chung YH. A strategy for early detection of recurrent hepatocellular carcinoma following initial remission by transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Intervirology*, 2005, 48: 46-51.
- [27] Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Small hepatocellular carcinoma. Detection with US, CT, MR imaging, DSA, and Lipiodol-CT[J]. *Acta Radiol*, 1996, 37: 69-74.
- [28] 吴沛宏, 张福君, 吴志荣, 等. 肝癌微创治疗与多学科综合治疗[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2003: 9.
- [29] Caturelli E, de Sio I. Biopsy diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 47: 2145.
- [30] Qi X, Zhao Y, Li H, et al. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 34703-34751.
- [31] Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, et al. Management of people with early-or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: CD011650.
- [32] 吕明德, 匡 铭, 梁力建, 等. 手术切除和经皮热消融治疗早期肝癌的随机对照临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86: 801-805.
- [33] Duan C, Liu M, Zhang Z, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 190.
- [34] Xu Y, Shen Q, Wang N, et al. Microwave ablation is as effective as radiofrequency ablation for very-early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36: 14.
- [35] 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: 1022-1033.
- [36] Weis S, Franke A, Mossner J, et al. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: CD003046.
- [37] McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(8 Suppl): S204-S213.
- [38] Gervais DA, Arellano RS. Percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Roentgenol*, 2011, 197: 789-794.
- [39] Shen HP, Gong JP, Zuo GQ. Role of high-intensity focused ultrasound in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Am Surg*, 2011, 77: 1496-1501.
- [40] Chan AC, Cheung TT, Fan ST, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2013, 257: 686-692.
- [41] 李传行, 吴沛宏, 范卫君, 等. 动脉栓塞化疗与高强度聚焦超声联合治疗大肝癌的临床疗效[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89: 754-757.
- [42] Cannon R, Ellis S, Hayes D, et al. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107: 544-549.
- [43] Kingham TP, Karkar AM, D'angelica MI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215: 379-387.
- [44] Lee YJ, Lu DS, Osuagwu F, et al. Irreversible electroporation in porcine liver: short- and long-term effect on the hepatic veins and adjacent tissue by CT with pathological correlation[J]. *Invest Radiol*, 2012, 47: 671-675.
- [45] 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: 106-116.
- [46] Shi M, Lu LG, Fang WQ, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: single-blind, randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 59-68.

- [47] Monier A, Guin B, Duran R, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and Lipiodol emulsion[J]. Eur Radiol, 2017, 27: 1431-1439.
- [48] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 41-52.
- [49] Martin R, Geller D, Espat J, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59: 255-260.
- [50] Gao S, Yang Z, Zheng Z, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60: 813-820.
- [51] Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States[J]. Liver Transpl, 2010, 16: 262-278.
- [52] Mizuki A, Tatemichi M, Tsukada N, et al. Addition of transcatheter arterial chemoembolization decreased local recurrence but had no survival benefit to percutaneous ethanol injection therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized control study[J]. Oncol Lett, 2010, 1: 855-859.
- [53] Gu L, Liu H, Fan L, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140: 199-210.
- [54] 赵明, 王健鹏, 吴沛宏, 等. TACE 与 TACE 联合 RFA 治疗中晚期原发性肝癌 167 例临床对比分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 2916-2921.
- [55] 陈奇峰, 贾振宇, 杨正强, 等. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融与单独肝动脉化疗栓塞治疗大肝癌疗效 meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 225-231.
- [56] Lau WY, Sangro B, Chen PJ, et al. Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90[J]. Oncology, 2013, 84: 311-318.
- [57] Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC)[J]. Liver Int, 2013, 33: 327-337.
- [58] Chapiro J, Duran R, Geschwind JF. Combination of intra-arterial therapies and sorafenib: is there a clinical benefit? [J]. Radiol Med, 2014, 119: 476-482.
- [59] Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination trans arterial chemoembolization(TACE) plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 3389-3396.
- [60] Fu QH, Zhang Q, Bai XL, et al. Sorafenib enhances effects of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140: 1429-1440.
- [61] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial[J]. J Hepatol, 2016, 64: 1090-1098.
- [62] Park MK, Gwak GY, Lim DH, et al. The efficacy of combined transarterial chemoembolization and 3-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with main portal vein thrombosis[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57: 801-806.
- [63] Tada F, Abe M, Hirooka M, et al. Phase I/II study of immunotherapy using tumor antigen-pulsed dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2012, 41: 1601-1609.
- [64] Huang ZM, Li W, Li S, et al. Cytokine-induced killer cells in combination with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients[J]. J Immunother, 2013, 36: 287-293.
- [65] 赵明, 吴沛宏, 曾益新, 等. 经肝动脉栓塞化疗序贯联合射频消融和细胞因子诱导的杀伤细胞治疗肝细胞癌的随机研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86: 1823-1828.
- [66] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial[J]. Lancet, 2000, 356: 802-807.
- [67] 肝细胞癌抗病毒治疗专家组, 吴孟超, 叶胜龙, 等. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识[J]. 肿瘤, 2014, 22: 295-302.
- [68] National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers (Version 4.2017) [EB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf, 2017-10-9.
- [69] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [70] Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines)[J]. Hepatol Res, 2015, 45: 123-127.
- [71] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16: 635-647.
- [72] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma \leq 2 cm in a propensity score model[J]. Ann Surg, 2016, 263: 538-545.
- [73] 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: 321-328.
- [74] Huang G, Chen X, Lau WY, et al. Quality of life after surgical resection compared with radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas[J]. Br J Surg, 2014, 101: 1006-1015.

- [75] Kang TW, Kim JM, Rhim H, et al. Small hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation versus nonanatomic resection: propensity score analyses of long-term outcomes[J]. *Radiology*, 2015, 275: 908-919.
- [76] Kutlu OC, Chan JA, Aloia TA, et al. Comparative effectiveness of first-line radiofrequency ablation versus surgical resection and transplantation for patients with early hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2017, 123: 1817-1827.
- [77] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59: 300-307.
- [78] Wang X, Hu Y, Ren M, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: a time-to-event meta-analysis[J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17: 93-102.
- [79] 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*, 2012, 31: 426-432.
- [80] Iezzi R, Pompili M, La Torre MF, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47: 242-248.
- [81] Benvegnu L, Noventa F, Bernardinello E, et al. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development[J]. *Gut*, 2001, 48: 110-115.
- [82] Lyu N, Lin Y, Kong Y, et al. FOXAI: a phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2018, 67: 395-396.
- [83] 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: 60-69.
- [84] 杨柳青, 秦叔逵, 赵宁莉, 等. FOLFOX 4 方案治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18: 108-113.
- [85] Pan T, Xie QK, Lü N, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation for lymph node oligometastases from hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis[J]. *Radiology*, 2017, 282: 259-270.
- [86] Lee HS. Management of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis[J]. *Dig Dis*, 2011, 29: 333-338.
- [87] 高飞, 顾仰葵, 黄金华, 等. CT 引导下射频消融治疗肝癌腹膜后转移性淋巴结的临床价值[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92: 2897-2900.
- [88] Gao F, Gu Y, Huang J, et al. Radiofrequency ablation of retroperitoneal metastatic lymph nodes from hepatocellular carcinoma[J]. *Acad Radiol*, 2012, 19: 1035-1040.
- [89] 高飞, 顾仰葵, 黄金华, 等. CT 引导下¹²⁵I 近距离治疗肝癌腹膜后转移性淋巴结的临床价值[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93: 2155-2157.
- [90] Shen L, Li W, Wang S, et al. Image-based multilevel subdivision of M1 category in TNM staging system for metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiology*, 2016, 280: 805-814.
- [91] Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13: 273-290.
- [92] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389: 2492-2502.
- [93] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2006, 45: 868-878.
- [94] 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: 2367-2369.
- [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: 3647-3655.
- [96] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2015, 261: 56-66.
- [97] 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: 461-472.

(收稿日期:2019-01-23)

(本文编辑:边 佳)