

肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)

中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组

通信作者:樊嘉, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 中国肝癌病人的总体生存较差,重要原因是首诊时中晚期肝癌病人的比例很高。随着系统治疗的进步,中晚期肝癌的疗效已显著改善,部分病人可能通过手术切除而获根治。此外,系统治疗与局部治疗的结合,进一步提高肿瘤缩小、降期的机会,因此,转化率较高的新型、多模式综合治疗已成为中晚期肝癌病人获得长期生存的主要途径。本专家共识凝聚了中国专家在肝癌转化治疗领域的经验,提出了转化治疗的策略和实施过程需要解决的问题,并推动该领域研究和临床实践奠定了基础。

【关键词】 肝细胞癌; 中国; 不可手术切除; 转化治疗; 系统性治疗; 介入治疗; 放疗; 手术切除

Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition)

Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association

Corresponding author: Fan Jia, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 In China, the mortality rate associated with hepatocellular carcinoma (HCC) is high, predominantly due to a high proportion of patients presenting with advanced disease. Following recent developments, the efficacy of systemic treatments for advanced HCC has improved greatly. Neoadjuvant treatment with these newer agents can result in tumor downstaging and consequently provide selected patients with initially unresectable HCC the opportunity for surgical intervention. In addition, combining systemic and locoregional therapies has been shown to further increase anti-tumor efficacy, and novel, multi-combination treatment is becoming the major way to provide the potential for long term survival in patients with advanced HCC. This consensus of Chinese experts in HCC aimed to collect and summarize current clinical experience of conversion therapy, propose remaining problems that need to be solved and provide a foundation for further research and development of HCC treatment in clinical practice.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; China; Unresectable; Conversion therapy; Systemic therapy; Interventional therapy; Radiotherapy; Surgical resection

国内许多中心已积累了肝癌转化治疗经验,初步结果显示转化治疗是提高中晚期肝癌病人生存的重要途径。但转化治疗领域仍存在许多亟待解决的临床和科学问题。为了总结既往经验、梳理问题,由中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组发起,基于国内外本领域研究获得的初步经验和研究结果,结合符合我国国情的临床实践,制订《肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)》。

一、肝癌治疗现状和问题

原发性肝癌是全世界范围内常见的恶性肿瘤之一^[1-2],在 2018 年全世界范围恶性肿瘤的发病率中排名第 6 位,是第 4 位肿瘤致死原因^[3]。在中国,原发性肝癌发病率在 2015 年恶性肿瘤中排名第 4 位,是第 3 位肿瘤致死原因^[4]。原发性肝癌中 75%~85% 的病例为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)(以下简称肝癌)^[1]。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223

收稿日期 2021-05-12

引用本文:中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J].

中华消化外科杂志, 2021, 20(6): 600-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.



早期肝癌[主要是中国肝癌分期(CNLC)-I a期、I b期和部分II a期]适合于手术切除、局部消融、肝移植等根治性治疗,其中位生存期可>5年^[2,5]。不幸的是,大多数中国肝癌病人在初诊时已属于中晚期(CNLC-II b期、III a期和III b期)。根据BRIDGE研究的调查结果,我国64%的肝癌病人在初诊时为CNLC-II和III期(巴塞罗那肝癌临床分期[BCLC]-B期和C期)^[6],中位生存期为2年左右^[2,5,7]。绝大多数中晚期病人已不宜首选手术切除,而应接受以非手术局部治疗和系统治疗为主的治疗。即使经过严格选择的少数中晚期病人接受手术切除,其疗效可能超过非手术治疗^[8]。但总体而言,术后短期复发率较高,多数病人术后生存不理想。

近年来,肝癌的非手术治疗取得显著进展。药物治疗,特别是抗血管生成药物联合免疫治疗用于晚期或不可切除肝癌的治疗可获得30%左右的客观缓解率,病人中位生存期也提高到20个月左右^[9-12]。国内有多种药物可供选择,治疗费用较前大幅度下降,部分药物已纳入医保支付,预期这类治疗将很快在中晚期肝癌中得以广泛使用。另一方面,肝动脉化疗栓塞(TACE)肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)^[13-14]和放射治疗^[15]等局部治疗手段也通过技术和药物的改进、与其他治疗方式的联合^[14,16-17],不仅在缩小肿瘤、控制癌栓方面获得较以往更好的效果,病人生存也得以改善。

二、肝癌转化治疗的历史、人群和定义

肝癌转化治疗的历史可以追溯到20世纪70年代,国外研究者曾报道巨大肝母细胞瘤经化学治疗和放射治疗缩小后再切除的病例^[18]。20世纪90年代,国内外多家医学中心报道了HCC经TACE或核素内放射治疗、外放射治疗后肿瘤缩小、降期,继而获得切除的系列研究^[19-23];更为重要的是,这类研究结果显示:经过转化切除的病人,其术后5年生存率可达50%~60%,与早期肝癌切除后的生存相当^[21,24-25]。国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》将转化治疗列为不可切除肝癌的治疗方式之一^[26]。

转化治疗是将不可切除肝癌转为可切除肝癌,然后切除肿瘤。其中,如何界定“不可切除肝癌”是核心。肝癌不可切除的原因可分为两个层次。一个层次是外科学意义上的不可切除,包括病人全身情况不能承受手术创伤、肝功能不能耐受、剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)不足等(简称为

外科学不可切除)。另一个层次是技术可切除,但切除以后不能获得比非手术治疗更好的疗效(简称为肿瘤学/生物学不可切除)。前者几乎没有争议,标准也基本固定;而后者是个动态的、较有争议的标准。

既往缺乏有效的非手术局部治疗和药物治疗时,即使是中晚期肝癌,如果技术可切除,术后生存也优于非手术治疗^[8,27-28]。如今,不可切除肝癌则定义为外科学不可切除,相应地,转化治疗的主要目标就是消除影响外科学不可切除的因素。需要指出的是,转化治疗与新辅助治疗在内涵上存在交叉。转化治疗包括将外科学意义上的不可切除转化为外科学意义上的可切除,也包括将切除后疗效较差的病人(CNLC-II b和III a期)转化为切除后疗效更好的病人(即肿瘤学意义上的转化)。一般而言,新辅助治疗是对于可切除病人的术前治疗,其目的是改善病人的肿瘤学效果(包括生命质量和远期生存预后)。因此,对于外科学意义上可切除的部分中晚期肝癌病人,转化治疗和新辅助治疗的最终目标是相同的。

当前,不可切除的中晚期肝癌病人接受药物治疗后的中位总生存期已延长到20个月左右^[9-10]。而在肝内病灶可切除且同时合并血管侵犯的肝癌(即技术上可切除的CNLC-III a),若首选手术治疗,术后中位生存期12~15个月^[29],低于首选系统药物治疗者。显然,对于此类病人(CNLC-III a期)来说,手术切除可能不应是首选的治疗方式。对于CNLC-II b期肝癌,介入治疗的中位生存期已达30个月左右^[30]。虽然有随机对照研究证明接受外科切除的多结节肝癌病人的生存优于TACE治疗,但该结论主要适用于Bolondi分期的B1和B2^[27,31-32]。此外,有研究报道,对于超出up-to-seven标准的多结节肝癌(多为CNLC-II b期),仑伐替尼治疗已可达到37个月的中位生存期^[33]。因此,对于CNLC-II b期肝癌,手术治疗的长期生存与TACE、甚至系统治疗差别不大。在《2019版原发性肝癌诊疗规范》中,对于II b期和III a期肝癌,首选TACE和系统治疗,手术切除分别是第2、第3位的治疗选择^[26]。如能减少肿瘤负荷以提高R₀切除率并降低手术风险,或使肿瘤降期后切除,从而使病人获得比其他治疗更好的生存获益,即为转化治疗。

在上述两个不可切除因素中,如果存在一个不可切除因素,消除不可切除因素的难度应低于同时存在两个不可切除因素,这类肝癌可视为“潜在可

切除肝癌”,即:肝内病灶属于外科学可切除的Ⅱb、Ⅲa期肝癌(即肿瘤范围较局限),或外科学不可切除的Ⅰa、Ⅰb、Ⅱa期肝癌(主要是剩余肝脏体积不够,或者切缘不够)。这类肝癌相对于其他不可切除肝癌具有更多转化为可切除的可能性。因此,对于潜在可切除肝癌,可采用较为积极的转化策略,包括高强度、多种治疗模式联合等,以争取在短期内获得肿瘤缩小和降期,或使剩余肝脏体积增大,最终获得根治性治疗机会。而对于其他不可切除肝癌,则应该兼顾病人的生命质量和生存期、治疗费用等,选择合适的抗肿瘤治疗方式。

转化切除是中晚期肝癌治疗的阶段性目标,实现长期生存才是最终的目标。转化后切除的预期价值是基于早期肝癌切除后疗效的推论和既往回顾性研究的结果,实际上,这个推论是需要被证明的,或者深入研究的。我们也应在转化成功后病人中探索其他治疗方式的价值。

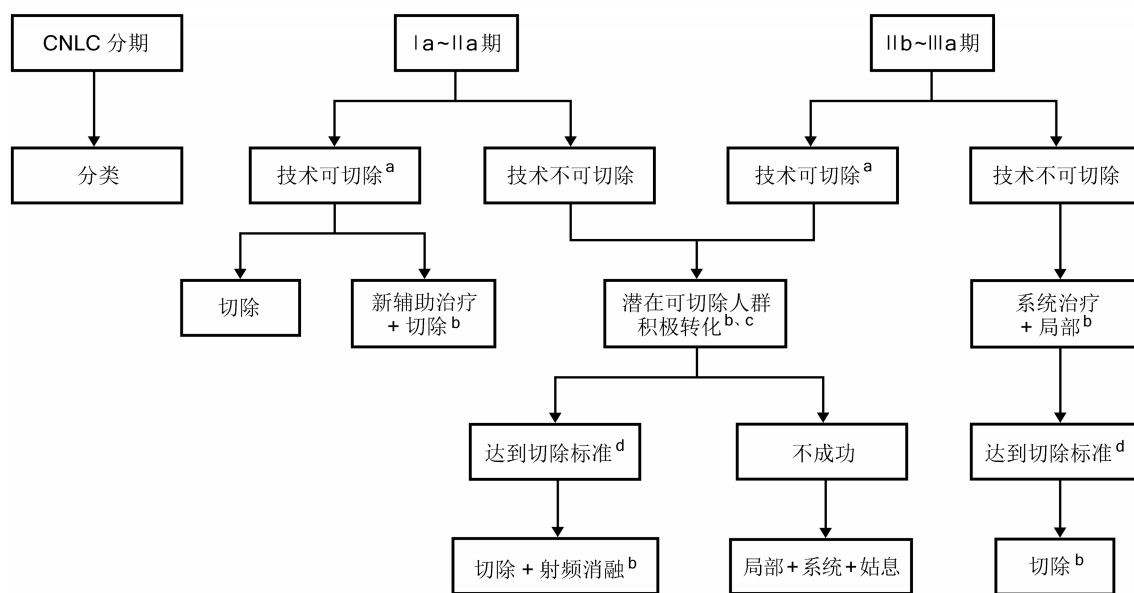
共识 1:肝癌不可切除的原因可分为外科学原因和肿瘤学原因。外科学原因是指不能实施安全的手术切除;而肿瘤学原因是指切除后的疗效未能超越其他治疗方式。转化治疗的目标就是消除这两个原因,从而实现从不可切除肝癌向可切除肝癌的转化。外科学不可切除的CNLC-Ⅰa期、Ⅰb期、Ⅱa期和外科科学可切除的CNLC-Ⅱb期和Ⅲa期肝

癌是潜在可切除肝癌,可探索采用多模式、高强度的治疗策略促其转化的治疗策略;对于外科学意义上的不可切除的CNLC-Ⅱb期和Ⅲa期肝癌,建议遵循现行治疗规范采用循序渐进的治疗策略,兼顾治疗强度和治疗的可行性,如时机成熟也可切除(图1)。

共识 2:肝癌获得缩小或降期后的切除是肝癌病人获得根治和长期生存的重要方式之一。其他治疗方式,比如直接手术切除、继续药物治疗,或结合其他局部治疗方法,也可能使病人获得长期生存。需要通过对照研究去验证不同治疗措施之间的优劣。延长病人的生存期是转化治疗的终极目标。

三、制订转化治疗专家共识的意义

许多研究者已在转化治疗领域进行探索,成功的案例不少,可见小样本的回顾性队列研究^[13-14,34-37],但其中的争议或问题仍较多。例如肿瘤缓解后是否需要手术切除?如何确定最佳手术切除的时机?如何预测转化治疗的疗效?不同治疗方式组合的适应人群是什么?如何联合治疗提高转化成功率?切除术后是否需要辅助治疗?术前评估和准备的方案是什么?转化成功的病人接受手术切除是否安全?对于转化未能成功的病人,如何治疗等等。凝聚共识,回答问题、解决争议不仅需要专家们的智慧和经验,更需要厘清问题、集中力量、合作探



注:^a技术上可切除标准:R₀切除、剩余肝脏体积足够、Child-Pugh A+部分B期;^b临床研究;^c积极转化的手段包括:强效的系统性治疗、多模式治疗(局部+系统)门静脉栓塞术/联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)、积极护肝治疗、综合治疗;^d肿瘤学可切除标准:Ⅱb~Ⅲa期:降期-MVTT坏死(mRECIST标准),或评价为部分缓解,或疾病稳定持续3~4个月;Ⅰa~Ⅱa期:剩余肝脏体积足够,肿瘤未进展

图1 转化治疗路线图

Figure 1 The strategy diagram of conversion therapy

索。凝聚共识是第一步,也是未来研究的基础。

四、转化治疗的方法

(一)针对肿瘤的转化治疗

1. 系统(药物)治疗:目前有关系统治疗后转化治疗的研究多见于小样本回顾性临床报道。张雯雯等^[36]报道 35 例 CNLC III a 期病人转换治疗临床疗效:采用程序性死亡受体 1((programmed death 1, PD-1)抑制剂联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗,转化切除率为 42.4%; Zhu 等^[35]报道 63 例初始不可切除的肝癌病人采用 PD-1 抑制剂联合 TKI 治疗,转化切除率为 15.9%。临床实践中,针对潜在可切除的肝癌病人究竟选择何种系统治疗方案尚无定论。从目前肝癌一线系统治疗的临床研究数据分析,仑伐替尼较索拉非尼具有更高的客观缓解率(objective response rate, ORR)^[38];而以仑伐替尼联合帕博利珠单抗、贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗、贝伐珠单抗类似物联合信

迪利单抗、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗为代表的靶免组合^[9-11, 39],治疗不可切除肝癌时 ORR>20%,较单药治疗具有更强大的转化潜力。目前缺乏不同药物组合之间的比较研究。在挑选药物时,一方面需要考虑药物抗肿瘤的效果,另一方面也要考虑其在安全性和可及性上的特点(表 1)。

从转化切除的角度考察系统性治疗方案,除基础肝病和病人意愿,最重要的考量因素是 ORR 和缓解方式,包括肿瘤进展率、到达缓解时间、病灶缓解持续时间和缓解的深度。较低的肿瘤进展率提示更少病人在转化治疗中出现肿瘤进展;快速起效有助于减少转化治疗的暴露时间从而降低不良反应发生率;较深的缓解程度意味着肿瘤缩小和降期的概率更高,无疑更利于后期治疗;较长的病灶缓解持续时间提示肿瘤缓解的持续时间比较长,给后续治疗提供较长的窗口期。

药物治疗也可能使部分病人获得长时间的肿

表 1 药物、局部治疗的疗效数据

Table 1 Efficacy data of drug therapy and local therapy

治疗方案	样本量 (例)	客观缓解率 ^a (%)	无进展生存期 ^a (月)	总生存期 (月)	≥3 级 TRAE 发生率(%)	治疗线数
TKI+PD-1/PD-L1 单抗						
仑伐替尼+纳武利尤单抗 ^[40]	30	54.2	7.39 ^b	—	60.0 ^c	一线
仑伐替尼+帕博利珠单抗 ^[10]	100	36.0	8.60	22.0	67.0	一线
阿帕替尼+卡瑞利珠单抗 ^[11]	70	34.0	5.70	20.3	77.4 ^d	一线
瑞戈非尼+帕博利珠单抗 ^[41]	35	29.0	—	—	86.0 ^c	一线
卡博替尼+纳武利尤单抗+伊匹木单抗 ^[42]	35	29.0	6.80	未达到	71.0	一线/二线
安罗替尼+Penpulimab ^[43]	31	24.0	—	无法评估	12.9	一线
卡博替尼+纳武利尤单抗 ^[42]	36	19.0	5.40	21.5	47.0	一线/二线
贝伐珠单抗+PD-1/PD-L1 单抗						
贝伐珠单抗+特瑞普利单抗 ^[44]	54	31.8	—	—	20.4 ^c	一线
贝伐珠单抗+阿替利珠单抗 ^[45]	336	30.0	6.90	19.2	43.0	一线
贝伐珠单抗+信迪利单抗 ^[39]	380	20.5	4.60	无法评估	33.7	一线
其他方案						
纳武利尤单抗+伊匹木单抗 ^{e[46]}	50	32.0	—	22.8	53.0	二线
卡瑞利珠单抗+FOLFOX ^[47]	34	29.4	7.40	11.7	85.3	一线
度伐利尤单抗+tremelimumab ^{f[48]}	74	24.0	2.17	18.7	35.1	二线
FOLFOX 方案的 HAIC ^[49]	159	45.9	9.63	—	19.0 ⁱ	一线
FOLFOX 方案的 HAIC+索拉非尼 ^[14]	125	40.8	7.03	13.37	53.2	一线
TACE ^[49]	156	17.9	5.40	—	30.0 ⁱ	一线
DEB-TACE+索拉非尼 ^[50]	157	36.0	9.93 ^b	21.08	未达到	一线
DEB-TACE+安慰剂 ^[50]	156	31.0	7.80 ^b	19.98	未达到	一线

注:仅纳入了样本量>30 的研究,包括发表的文章及大会报道;不同临床试验之间不宜直接比较;TRAE 为治疗相关不良事件;TEAE 为治疗期间发生的不良事件;^a使用 RECIST v1.1 标准;^b使用 mRECIST 标准;^cTEAE;^d安全性评估包括二线治疗病人;^eArm A only: nivolumab 1 mg/kg+ipilimumab 3 mg/kg q3w×4 followed by nivolumab 240 mg q2w;^fArm T300+D only: tremelimumab 300 mg+durvalumab 1 500 mg×1 followed by durvalumab 1 500 mg Q4W;^g贝伐珠单抗生物类似药;^h原文中的天数/30 换算获得的数据;ⁱ严重不良事件

瘤控制从而获得长期生存。Keynote524 研究结果显示:在接受治疗的 104 例病人中,36 例病人获得缓解(ORR 为 36%,RECIST v1.1 标准),其中 73% 的病人获得长期缓解(缓解时间 ≥ 6 个月)^[10]。GO30140 研究结果显示:在接受治疗的 104 例病人中,37 例病人获得缓解(ORR 为 36%,RECIST v1.1 标准);62% 的缓解病人获得深度缓解(靶病灶总和缩小 $\geq 65\%$),65% 的病人获得长期缓解(缓解时间 ≥ 6 个月),54% 的病人缓解具有兼项特征^[51]。手术切除在获得深度缓解的人群中是否仍有价值,还需要对比研究才能确认,而长期缓解的比例和病人的生存期则是切除治疗价值的对比标准之一。

在中晚期肝癌病人接受系统治疗时,不同器官/部位病灶的反应有较大的异质性。Huang 等^[52]的研究结果显示:仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂治疗肝癌时,癌栓的缓解率、缓解持续时间都高于肝内病灶,提示肝内病灶的切除/控制对于 CNLC-Ⅲa 期肝癌特别重要,也意味着潜在可切除的 CNLC-Ⅲa 期肝癌接受系统治疗更可能获得肿瘤学意义上的转化。

共识 3: 抗血管生成药物、或靶向治疗药物联合免疫治疗已成为不可切除或中晚期肝癌的重要治疗方式,也是潜在可切除肝癌转化治疗的主要方式之一。肝癌缓解的深度、速度和持续时间以及器官特异性的肿瘤反应,是影响后续治疗决策的重要因素。药物治疗安全性及对后续手术安全性的影响,需要更多的评估。

2. 局部治疗

(1) TACE: 在缺少强效系统治疗的年代, TACE 是肝癌转化治疗的主要手段。一项单中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果显示:在 73 例接受肝移植的病人中有 21 例在初诊时为超米兰标准,经过 TACE 治疗降期后接受肝移植,随访发现转化治疗后肝移植病人的总生存期与米兰标准内的肝移植病人相似^[53]。其他几项 RCT 的研究结果显示: TACE 为初始不可切除肝癌病人创造潜在手术切除机会,并且能够转化为生存获益^[54-56]。2016 年一项纳入 831 例中国肝癌病人的回顾性研究结果显示:对于其中 82 例经 TACE 治疗后获得缓解部分的病人,手术切除组较继续保守治疗组有更长的总生存期(49 个月比 31 个月, $P=0.027$),且显著提高 5 年生存率(26% 比 10%)^[23]。最近, Li 等^[57]分析 TACE 联合 HAIC 方案对初始不可手术的 HCC 病人疗效,纳入的病人中,肿瘤长径 ≥ 10 cm 的病

人占 56.1%;其结果显示: TACE 联合 HAIC 方案的转化率高于单纯 TACE 治疗(48.8% 比 9.5%, $P<0.001$)。

共识 4: TACE 在转化治疗中作用已有许多探索,并获广泛认可。但需注意多次 TACE 可能导致肝损害,从而影响转化后的肝切除手术的安全性。未来可通过改进 TACE 治疗方式或联合治疗来提高转化成功率。

(2) HAIC: 近年来中国研究者在 HAIC 治疗中晚期肝癌领域取得许多进展。一项多中心 RCT 的研究结果显示: HAIC 治疗合并门脉癌栓的肝癌病人,其 ORR 明显高于索拉非尼(mRECIST 标准, 27.6% 比 3.4%, $P=0.001$)^[58]。Lyu 等^[59]的研究结果显示: HAIC 治疗的 ORR 较索拉非尼具有明显优势(mRECIST 标准, 47.8% 比 9.1%, $P<0.01$), HAIC 治疗组中 26.1% 的病人实现了降期,有机会接受局部治疗。另一项针对合并门静脉侵犯的 HCC 病人的 RCT 研究比较了 HAIC 联合索拉非尼治疗与索拉非尼单药治疗,其结果显示: 联合治疗组的总有效率显著优于索拉非尼单药治疗,而且联合治疗组有 12.8% 的病人在治疗后降期,并接受根治性手术切除,其中 3 例病人获得了病理学完全缓解^[14]。一项回顾性研究结果显示: 与仑伐替尼单药治疗相比, 仑伐替尼联合特瑞普利单抗和 HAIC 治疗可以获得更高的 ORR 和更高的转化切除率(12.7% 比 0)^[60]。这类研究结果提示: 系统治疗联合局部治疗可获得更高的抗肿瘤活性,更多的病人能够获得转化切除机会。一项纳入肿瘤长径 >7 cm 的 BCLC-B 期肝癌病人研究比较 HAIC 与 TACE 疗效,其结果显示: HAIC 组接受后续手术切除的病人比例显著高于 TACE 组(23.9% 比 11.5%, $P=0.004$)。但是,该结果或许应限定于巨大肝癌、弥漫性肝癌和合并门静脉癌栓肝癌的病人,在其他肿瘤负荷更轻的肝癌中, TACE 仍可能有更好的疗效^[61]。

共识 5: 对于肿瘤负荷集中在肝内或合并门静脉癌栓的肝癌病人,多项临床研究均证实 HAIC 治疗有着更高的肿瘤缓解率,部分病人经 HAIC 治疗后肿瘤负荷明显降低或大血管癌栓明显退缩,从而获得转化切除或消融治疗的机会。HAIC 治疗适用于肿瘤负荷位于肝内、肝功能较好(Child-Pugh A/B 期)的病人,化疗药物建议选择 FOLFOX 方案,一般需要连续完成 4 次或以上的灌注疗程,才能达到转化的机会。靶向和免疫治疗联合 HAIC 可获更高的转化率。

(3) 选择性内放疗(selective internal radiation

therapy, SIRT): SIRT 也被称经导管动脉内放疗栓塞术(transcatheter arterial radioembolization, TARE)。SIRT 用于肝癌转化治疗尚缺乏大规模前瞻性 RCT 研究。香港中文大学发表的一项纳入 71 例不可切除 HCC 病人的研究,显示 26.7% 的病人在 SIRT 治疗后肿瘤缩小 >50%,其中 4 例获得根治性切除,2 例获得病理学完全缓解^[62]。该团队后续随访 49 例经化疗或 SIRT 治疗后成功降期获得手术切除的晚期 HCC 病人,其结果提示:病人 5 年生存率高达 57%^[22]。另一项临床研究结果显示:SIRT 治疗合并门静脉癌栓的 Child-Pugh A 级 HCC 病人部分缓解率为 40%,在 Child-Pugh B 级病人中部分缓解率为 25%^[63]。一项对比 TACE 与 SIRT 治疗不可切除 HCC 疗效的 RCT 研究结果显示:SIRT 较 TACE 治疗具有更高的客观反应率(30.8% 比 13.3%, $P<0.05$),SIRT 组有 15.4% 的病人降期接受肝移植或 RFA^[34]。此外,有一项 207 例接受 SIRT 治疗进行 15 年随访的回顾性研究结果显示:SIRT 接受肝移植的 160 例病人的生存期显著地优于没移植的病人^[64]。

共识 6: 已有部分研究结果提示 SIRT 缩瘤的疗效及在肝癌转化治疗中的作用,对于合并门静脉癌栓的病人 SIRT 较外照射放疗局部剂量更高,位置更精准,还减少了对正常肝组织的放射损伤,对肝储备功能影响较小^[65]。但目前 SIRT 在国内临床数据仍相对较少,需要更多的证据验证其作用。

(4) 放疗: 日本研究者在一组门静脉主干或一级分支癌栓的病人中,比较了放疗序贯手术治疗和直接手术治疗的疗效,放疗仅是针对癌栓,放疗剂量 30~36 Gy/10~12 次,手术在放疗后 2 周内进行。手术后病理学结果显示:放疗序贯手术组 5/6 (83.3%) 病人门静脉主干癌栓达到病理完全坏死。放疗序贯手术组的 5 年生存率为 34.8%,单纯手术组为 13.1% ($P=0.0359$)^[66]。对于技术上可切除的 CNLC III a 期的肝癌病人,Wei 等^[67]通过 RCT 比较了术前放疗序贯手术切除和单纯手术切除的疗效,结果发现放疗组中 20.7% 的病病人的门静脉癌栓从程氏 III 型降级到 II 型或从 II 型降级到 I 型,术前放疗序贯手术切除较单纯手术切除明显提高了病人生存。

放疗联合 HAIC 治疗可能会获得更高的转化切除率。一项回顾性研究纳入放疗联合 HAIC 治疗局部晚期且初始不可切除 HCC 病人的资料,其结果显示:41 例 (16.9%) 病人肿瘤降期后接受手术治疗,手术组与未手术组 5 年总体生存率分别为 49.6%

和 9.8% ($P<0.001$)^[68]。另一项回顾性研究结果显示:BCLC-C 期病人采用放疗联合 HAIC 的方法,切除转化率为 10.7% (68/637),肝移植转化率 2.5% (16/637),手术与非手术的病人的中位生存期分别为 103.8 个月对比 11.4 个月 ($P<0.001$),放疗剂量 > 72 Gy 组的病人转化率更高^[69]。

共识 7: 合并门静脉癌栓的肝癌可以考虑放疗联合 HAIC 降期后手术,放疗联合 HAIC 治疗有可能会获得更高的转化率。

(二) 针对肝脏组织的治疗

1. 增加剩余肝脏体积: 目前国内外各中心对于术前肝脏功能安全标准基本相同,即肝功能正常 [Child-Pugh A 级, 吲哚氰绿 15 min 滞留率 (ICG R15) <10%], 无肝硬化病人需 FLR/标准肝体积 (standard liver volume, SLV) >20%~30%; 伴有慢性肝病或肝实质损伤者 (包括肝硬化、重度脂肪肝和化疗相关肝损伤), 需 FLR/SLV >40%^[5,70-74]。肝功能损害者, 则需保留更多的 FLR (如 ICG R15=10%~20%, 慢性肝病和肝硬化病人须 FLR/SLV >50%)^[75-76]。FLR 不足属于不可切除肝癌的重要标准,对于这类病人,转化治疗的目标就是由 FLR 不足转变为 FLR 足够。

门静脉栓塞术已在临床长期使用,其转化成功率为 60%~80%, 并发症发生率约 10%~20%^[77-79]。门静脉栓塞术后剩余肝脏增生耗时相对较长 (通常需 4~6 周,在此期间肿瘤有进展可能)。此外, >20% 病人因肿瘤进展或剩余肝脏增生体积不足而失去手术机会^[70,78,80-81]。对于这部分病人,目前的治疗策略有联合 TACE^[82]、肝静脉栓塞^[78,83]、动脉结扎^[84], 以进一步促进 FLR 增生并控制肿瘤进展,以及行拯救性联合肝实质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) 切除肿瘤^[82,85]。

门静脉栓塞术的禁忌证包括 Vp3-Vp4 型癌栓, 肿瘤广泛转移, 合并严重的门静脉高压症和凝血功能障碍^[86]。对于预期 FLR 增生时间较长 (例如较严重肝硬化、年龄较大的病人), 肿瘤进展可能较快的病人需要谨慎使用。

ALPPS 通常可在 1~2 周左右诱导高达 47%~192% 的剩余肝脏增生率, 远高于门静脉栓塞术。因两期手术间隔短, 故能最大程度减少肿瘤进展风险, 肿瘤切除率达 95%~100%^[87-91]。Li 等^[92]的 RCT 研究显示, 与门静脉栓塞术联合 TACE 比较, ALPPS 具有更高的转化切除效率和长期生存率, 但同时具

有更高的围术期并发症发生率。ALPPS 快速诱导剩余肝脏增生的能力即使对门静脉栓塞术失败者依然^[93-96]。

采用增加剩余肝脏体积策略治疗的病人,应严格限制于以下病人:年龄<65岁,肝功能正常(Child-Pugh A 级,ICG R15<10%),FLR 不足(正常肝脏者,FLR/SLV<30%;伴有慢性肝病和肝损伤者,FLR/SLV<40%),一般状态良好,手术耐受力良好,无严重肝硬化,无严重脂肪肝,无严重门静脉高压症^[72,80,88,97-99]。二期术前终末期肝病模型评分>10分者建议推迟第二步手术^[72]。

FLR 不足人群行二次手术或转化治疗后手术,其围术期管理及术后随访非常重要。除遵循普通肝切除术后管理的一般原则外^[100],需要针对治疗后/二期切除后剩余肝脏功能处于临界状态的特点,注意加强肝功能的支持治疗,维持各脏器功能处于良好状态,以帮助术后剩余肝脏平稳恢复,进一步增生至更加充沛耐受的功能体积水平。同时需要特别注意积极防治感染等可能导致肝功能负荷加重的并发症。

共识 8:对于剩余肝脏体积不足的肝癌病人,建议在合适人群采用 ALPPS 和门静脉栓塞术,以增加剩余肝脏体积;ALPPS 具有更高的转化切除效率,但围术期并发症发生率也较高。

2. 改善肝脏功能和抗病毒治疗:肝功能异常也是导致无法行手术切除的常见原因之一。在我国,肝癌的主要致病因素包括 HBV 感染、HCV 感染、酒精或非酒精性脂肪性肝病、肝硬化,以及黄曲霉毒素、马兜铃酸等致癌物质长期暴露。肝功能异常的治疗首先是病因治疗,同时辅以保肝、降酶、抗炎、修复肝细胞膜以及胆管损伤等治疗。肝功能损害严重,甚至有肝衰竭倾向者,往往无法耐受抗肿瘤治疗,则需要接受补充 Aib 提高血浆胶体渗透压,予以血浆、维生素 K1 以及凝血因子等对症支持治疗。多项研究结果显示:肝癌切除术前 2 h 及术后 5~7 d 静脉给药腺苷蛋氨酸,可以减少肝切除术中的缺血再灌注损伤,并有效促进术后肝酶恢复^[101-103]。减轻黄疸治疗及根治手术后联合腺苷蛋氨酸药物治疗,可加速肝功能恢复,缩短术前及其他相关治疗的等待时间,减少术后并发症^[104-108]。包含化疗药物的抗肿瘤治疗联合腺苷蛋氨酸药物治疗可显著改善病人肝功能并在后续化疗中起到肝保护作用,减少化疗减量、中断的发生率^[109-110]。慢性肝病病人常常伴随 PLT 降低,是影响手术安全

性的重要指标,经过血小板生成素受体激动剂短期治疗后提升 PLT 水平^[111],有助于提高肝癌的可切除性。

HBV 感染是我国肝癌的首要病因,也是导致肝功能异常的主要原因。HBV 相关肝癌病人术前若 HBV-DNA 阳性,无论血清转氨酶水平是否升高,建议先予抗病毒及保肝治疗,待肝功能好转后方可手术切除,以提高手术安全性并减少术后肿瘤复发率^[112-114]。由于免疫治疗可能存在诱导乙肝病毒激活的风险,对于 HBV-DNA 较高(即>2 000 IU/mL)的病人,建议谨慎使用包含免疫检查点抑制剂的转化治疗方案并应纳入临床试验的管理,以探索病毒高载量病人接受这类治疗的安全性;对于 HBV-DNA<2 000 IU/mL 的病人,也应全程接受抗病毒药物治疗,并监控 HBV-DNA 水平。HBV 相关 HCC 确诊后,即使 HBV-DNA 阴性,在接受抗肿瘤治疗前,特别是接受包含化疗药物的抗肿瘤治疗(如 TACE 和 HAIC)期间也应进行抗病毒治疗。对于已确诊的 HCV 相关 HCC,应检测 HCV RNA,如 HCV RNA 阳性,应根据 2019 年中国慢性丙型肝炎防治指南进行 DAA 抗病毒治疗。HCV RNA 若为阴性,在行肝癌转化过程中密切检测 HCV RNA。所有 HCC 病人,若与病毒性肝炎关系不明,在行肝癌转化治疗前都应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 及抗-HCV 抗体。若 HBsAg 阳性,应尽早使用强效、低耐药的抗病毒药物恩替卡韦、替诺福韦或丙酚替诺福韦治疗,且应在化学治疗的 1 周前,或与化学治疗同时进行;若 HBsAg 阴性,抗-HBc 阳性,HBV-DNA 阴性也应在使用肿瘤化学治疗前预防性抗病毒治疗,密切监测肝功能。若 HBV-DNA 阴性,每 1~3 个月监测 HBsAg、HBV DNA 和 ALT 水平,若前两项之一为阳性应立即启动抗病毒治疗^[115]。

肝毒性是肝癌病人免疫检查点抑制剂和联合靶向的常见不良反应之一。在接受治疗期间,如果病人出现肝功能异常,在排除其他导致肝功能异常的原因之后,需要考虑免疫检查点抑制剂所致药物性肝损伤。根据欧洲肝病学会药物性肝损伤诊疗指南推荐的免疫检查点抑制剂肝损伤分级标准及对应处理^[116],在处理免疫检查点抑制剂过程中,还应根据肝脏损伤程度采取其他的综合保肝方案包括:炎症相对较轻者,可予水飞蓟素或多烯磷脂酰胆碱;炎症较重者可试用双环醇和甘草酸制剂;胆汁淤积型病人,可选用熊去氧胆酸和腺苷蛋氨酸进行治疗。

对于 HBV 相关的 HCC 病人,肝癌转化术后建议长期口服抗病毒药物。HCV 相关的 HCC 病人,转化术后常规监测 HCV-RNA。整个治疗过程中,严密监测肝功能,根据肝功能异常程度,合理使用保肝药物。

共识 9:肝功能不佳是肝癌不能切除的重要原因。应予以积极抗病毒治疗和护肝治疗改善肝功能。抗肿瘤转化治疗也有损害肝功能的可能,因此,在前期治疗过程中需要严密监控肝功能和乙肝病毒复制情况,并建议全程接受强效抗病毒治疗。

五、切除的必要性和时机

(一)转化成功后手术切除的必要性

转化治疗的意义在于使病人获得根治性治疗的机会,继而让病人获得较长的无瘤生存期及总生存期。目前的转化治疗研究多数以短期获益如手术切除率、术后复发率等作为主要的观察指标,以长期生存作为主要研究终点的研究不多。部分回顾性研究结果显示:转化切除后的生存率较 TACE 等姑息性治疗手段长期获益更多。例如, Fan 等^[21]的研究结果显示:肝癌病人经 TACE 转化切除后 1、3、5 年的总体生存率分别为 80%、65% 及 56%。Kulik 等^[117]发现经 TARE 的转化切除后 1、2、3 年总体生存率分别为 84%、54%、27%。Lewandowski 等^[118]对比 TACE 及 TARE 两种治疗手段,其结果显示:术后无瘤生存期分别为 7.1 个月和 17.7 个月。Zhu 等^[35]的研究结果显示:经 TKI 类药物联合免疫检查点抑制剂转化切除后,在中位随访时间达到 11 个月时,8 例病人无瘤生存,而且 4 例病人已停药。这类回顾性研究可能存在选择偏倚,而且对于不能切除肝癌的定义、手术切除的标准也未统一,从而影响生存数据的可比性。

在接受转化治疗的病人中,已发现强效的系统治疗会导致肝癌出现病理学完全缓解^[35-36,119-120]。目前尚无证据支持获得病理学完全缓解的肝癌病人继续采用非手术治疗并获长期生存的数据。但如未行手术治疗,切除全部原发及转移病灶,也无法保证病人达到了病理学完全缓解。

对于经过治疗达到影像学缓解的病人,是否需要手术亦无定论。目前的研究结果显示:大多数出现缓解的病例,即使持续用药,也会在 1~1.5 年出现进展,例如仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗的中位缓解持续时间为 12.6 个月^[10],贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗的中位病灶缓解持续时间为 18.1 个月。此外,从肠癌肝转移的经验看,即使是化疗后影像

上消失(影像学完全缓解)的病灶,在持续随访过程中,也有>50% 的病灶会出现复发^[121]。因此,预期手术切除可以使病人获得更长的无瘤生存期和总生存期。此外,转化切除对减少药物暴露和相关的不良反应同样具有重要意义。但与化疗相比,靶向联合免疫治疗的缓解深度可能更高,治疗后影像学上消失或对比剂填充消失的非活性病灶是否仍需要手术切除,最终需要前瞻性的对照研究予以回答。(可参考四(一)1 节内容)

共识 10:切除是转化成功后病人获得长期生存的重要手段,但仍需对照研究的证据支持。转化切除后的生存与切除肿瘤中存活肿瘤细胞的数量相关。手术切除不仅可消灭潜在残余的肿瘤细胞,而且术后病理学检查可为辅助治疗提供指导意见。

(二)切除的时机

1. 基于肿瘤反应选择合适的手术时机:许多研究者认为针对因技术原因无法切除的病人一旦达到外科学可切除的标准,就应尽早切除。而有研究结果显示肝癌转化切除后病人的无瘤生存期与病理缓解程度相关,病理学缓解病人术后无瘤生存期更长^[119,122]。因此,转化成功的标志不仅在于手术切除是否可行,还应评估肿瘤缓解程度,后者与病人术后复发和长期生存更为相关。对于技术上可切除的 CNLC-Ⅱb 期和Ⅲa 期肝癌,转化治疗使肿瘤达到客观缓解(缩瘤或者降期)或者在接受前期转化治疗的情况下维持稳定一段时间(比如 3~4 个月),可能是病人在切除后会获得较好的肿瘤学效果的前提条件。

主要病理学反应(major pathologic responses, MPR)是指存活肿瘤的比例减少到具有显著临床意义的界值以下。在肺癌及恶性黑色素瘤的相关研究中,MPR 定义为≤10% 的存活肿瘤。虽然该界值在临床研究中较为常用,但部分研究结果显示:在接受新辅助化疗的病人中,MPR 界值在不同组织学类型中有差异^[123]。肝原发灶很少或没有存活肿瘤细胞,而淋巴结/癌栓中有存活转移灶(y_pT0、N1、2 或 3),也可以被归类为 MPR,但其预后和治疗意义尚不清楚^[124]。如果在审核组织学切片后,存活肿瘤的百分比接近 MPR 的界值,则应再评估额外的组织学切片。病理学报告应记录被检查的肿瘤床蜡块总数,累计各蜡块中残留肿瘤细胞比例。

病理学完全缓解是指在完整评估切除的标本,包括所有取样的区域淋巴结、癌栓和远处转移灶,并审核所有切片后,没有发现任何存活肿瘤细胞。

如果在肿瘤床的初次取材切片和组织中都没有发现肿瘤,则应做额外的组织学切片。附加切片数量根据肿瘤床大小和病理科能力合理设置。如果原始切片的组织学改变与影像评估疗效不符,则应考虑取样位置偏差的可能性,这种情况下,可能需要利用病理学-影像学的对应关系对大体标本进行重新评估,如果发现了其他病变应该重新取样。病理报道应记录肿瘤床取材蜡块的总数。初步的临床证据显示获得 MPR 或病理学完全缓解的病人,术后生存好于未获得 MPR 或病理学完全缓解^[35,119,122],但还需要积累更多证据。此外,如何通过影像学或其他临床指标预测 MPR 或病理学完全缓解也是亟待解决的问题。

影像学评估方面,相比较传统的 RECIST v1.1 标准,肝癌更适合使用修改版 RECIST(mRECIST)标准来评估肝脏病灶对治疗的反应。Edeline 等^[125]报道一组经 RECIST v1.1 标准评估为 SD 的 42 例肝癌病人,再经 mRECIST 标准评估为 11 例为完全缓解或部分缓解,29 例为疾病稳定,2 例为疾病进展;其中位总体生存期分别为 17 个月,10 个月,4 个月。这提示 mRECIST 标准可以进一步区分病灶的客观缓解情况,其结果与病人生存相关。RECIST v1.1 标准可提供肿瘤长径和范围信息,对于判断技术上是否可切除有较大帮助,而 mRECIST 标准虽然增加了判断存活肿瘤范围的主观因素,在判断病理缓解程度更具优势。

动态增强 CT 和多模态 MRI 检查具有很高的图像分辨率和检测肝癌病灶的能力,尤其是 MRI 检查对于小肝癌检出率更高^[126]。因此,优先推荐 MRI 检查作为肝癌药物治疗后疗效评估方法。在评价同一个病灶时,基线和后续的检查最好使用相同的影像学检查方法,甚至相同的设备以减少系统误差。由于检查费用高昂,PET-CT 或 PET-MR 检查难以作为常规的肝癌影像学评估方法,但其作为代谢功能成像方法,在评价非细胞毒性药物治疗效果中仍可发挥很好的作用。

共识 11:肝癌转化切除的疗效与肿瘤组织中残留的存活肿瘤细胞数量相关。因此,转化切除的重要条件是获得肿瘤缓解,或者至少保持病灶稳定一段时间(3~4 个月)。mRECIST 标准评价肿瘤缓解可能与病理学改变更为相关。采用影像学检测方法预测肿瘤的病理学缓解程度是需进一步研究的课题。

2. 基于安全性考量选择合适的手术时机:转化

治疗的手术时机还应考虑手术的安全性。术前治疗手段不同,转化手术的时机也各不相同。针对系统性治疗,少有研究明确术前需停药的时间。小分子靶向药物为持续性用药,目前无明确的术前停药时间。根据已有的文献报道,术前的持续用药不会导致术后并发症发生率的增加^[127-128],有部分病案报道的结果显示术前停药 1 周后进行手术^[129]。贝伐珠单抗的半衰期有 20 d 左右,且其抗血管生成作用有导致手术出血增加和影响伤口愈合的可能^[130],从肠癌肝转移行肝切除的经验来看,贝伐珠单抗术前一般需要停药 4~6 周以上,以保证肝切除的安全性。免疫治疗常为周期性用药方案,有研究者建议肝癌转化手术在最后用药周期结束后的 4 周内进行^[131-132]。若在靶向治疗或免疫治疗用药期间出现药物不良反应,则应在停药直至不良反应恢复至 I 级或正常后进行手术。另外,经 PD-1 单抗转化治疗病人手术安全性评估时需要重点考虑是否存在免疫性肝炎,因为免疫性肝炎很可能导致手术死亡风险增高。对于免疫性肝炎的评估,除了常规的 ALT 和 AST 等肝细胞损伤的指标之外,还可以行肝脏穿刺活组织检查,观察炎症细胞和淋巴细胞浸润情况以及肝细胞坏死情况。目前对于抗血管生成药物联合 PD-1 抑制剂治疗对于术后肝脏功能以及手术安全性影响的研究结果较少,仍需要积累更多数据以确定合理的术前评估策略。

TACE 是中晚期肝癌治疗的主要手段,被认为是肝移植术前桥接疗法的标准治疗手段,其在肝癌转化治疗及新辅助治疗中的作用也被充分认识。既往研究结果显示:术前 TACE 可导致肝脏炎症反应,增加术中出血量及手术操作难度^[133],但更多研究者指出,在末次 TACE 与手术间隔时间足够长时,TACE 对手术的影响微乎其微,并建议术前末次 TACE 与手术间隔至少为 4 周(中位时间间隔为 6 周),对围术期的并发症发生率、死亡率等无明显影响^[134-135]。尽管 TACE 之后数周内部分病人存在肝周炎性粘连,但其对手术操作及手术短期预后无明显负面影响。在部分 TACE 联合门静脉栓塞术作为转化治疗的病人中,研究者建议:在门静脉栓塞术结束后每 2 周评估剩余肝脏体积,当剩余肝脏体积及 ICG R15 达到手术指征时可采取手术治疗^[136]。在介入治疗期间易出现肝功能受损的情况,应在肝功能稳定后手术。

放疗是肝癌新辅助治疗的重要手段之一,尤其在门静脉及肝静脉癌栓的控制中疗效确切。在我

国的一项伴有门静脉癌栓的外科学可切除肝癌的术前放疗研究中,术前立体定位放射治疗结束后 5 周内行手术治疗,可取得良好的手术效果,并且可改善病人长期预后^[67]。在门静脉主干癌栓的放疗与半肝切除手术之间的最佳时间间隔为 4 周,可以最大程度地减少肝功能受损、术中出血量及术后肝衰竭的发生率^[137]。

共识 12: 手术安全性是转化切除前需评估的重要内容。这些评估不仅需要评估一般肝切除手术必备的安全性检查项目,还需要重点评估前期转化治疗对肝脏造成的潜在影响。手术前,小分子靶向药物(仑伐替尼、阿帕替尼、索拉非尼等)应停药 1~2 周以上,PD-1 抑制剂应停药 2~4 周以上,贝伐珠单抗应停药>6 周;如果行 TACE 或放疗,手术需在末次治疗 4 周后进行。

六、MDT 是保证转化治疗质量的重要方法

目前用于肝癌转化治疗的手段包括局部治疗(血管性介入、放疗等)及系统性药物。不同治疗方法存在各自的优势和缺陷,适应证有重叠,治疗手段的实施涉及多个学科。同时,肝癌生物学行为异质性高,不同个体肝脏疾病背景以及预后影响因素均存在较大差异;并且由于肝癌转化治疗实施的时间尚短,目前关于其适用人群、具体方式和手段、转化治疗后手术时机的把握、治疗过程中不良反应的管理等尚缺乏明确的指引和规范,需要在实践中逐步总结经验,不同学科间反复沟通讨论,求同存异形成共识。因此,开展肝癌转化治疗过程中多学科团队的合作及沟通十分重要,必须建立相对固定的多学科团队,形成通畅便捷的沟通渠道,以保证可根据病人的病情变化及时对治疗方案进行调整,使病人最大程度获益。

肝癌转化治疗的短期目标是创造根治性手术机会,最终目标是使病人获得高质量的长期生存。在转化治疗过程中,各学科医务人员应谨记切除并不是转化的唯一目的,遵循肝癌多学科团队的“三要三不要”原则(要以病人为中心、要以疗效为目的、要以循证医学为依据;不要以自己一技之长决定病人的治疗方案、不要过多的单一治疗、不要以经济利益来决定治疗方案),通过多学科团队为肝癌病人提供个体化的优化决策。

共识 13: 尽管切除是转化治疗的主要目标,但并不是唯一目标。转化治疗、以及转化治疗后的治疗策略,都需要多学科讨论,以病人最大获益为终极目标进行团队协作。

七、其他需要探索的问题

(一) 转化手术后的辅助治疗

转化成功病例,接受 R₀ 切除术后辅助治疗方案的选择,仍缺乏充足的数据和高级别循证医学证据。但是转化治疗成功,不但使初始不可切除的肝癌获得根治性切除的机会,也确切证实了肿瘤对转化治疗方案敏感,术后使用原转化治疗方案进行辅助治疗是合理的。术后治疗方案的选择应本着有效性和安全性并重的原则慎重考虑,若转化治疗方案为药物联合其他局部治疗,如放疗、HAIC 等,因术后靶病灶消失,辅助治疗仅用原方案中药物治疗即可。若转化治疗方案为多种药物的联合,如靶向联合免疫,双免疫联合等,应根据病人的体力状况、不良反应及治疗耐受情况,酌情选择原方案或原方案中的部分药物。

辅助治疗应持续的时间亦缺乏充足的数据,结合既往辅助治疗经验及目前普遍应用的转化治疗方案的无进展生存数据,建议术后辅助治疗应持续时间>6 个月。辅助治疗期间应每 3 个月随访 1 次,如果连续两次影像学检查无肿瘤复发转移,肿瘤标志物(AFP, PIVKA- II)连续 3 个月正常且无上升趋势,可考虑停药。辅助治疗过程中应严密观察不良反应,一旦出现严重不良反应或不能耐受,应减药或停药。而对于切除肿瘤标本达到病理学完全缓解的病人,可以采用更简短的术后辅助治疗。

共识 14: 肝癌转化成功行 R₀ 切除后,应根据病人的体力状况、不良反应及治疗耐受情况,酌情选择原方案或原方案中的部分药物辅助治疗>6 个月。连续两次影像学检查无肿瘤复发转移,肿瘤标志物保持正常持续 3 个月可考虑停药。

(二) 未获转化病例的后续治疗

转化治疗失败的原因包括肿瘤未获得缓解或继续进展、剩余肝脏体积增长不足和基础肝病恶化等。针对基础肝病恶化的因素(包括系统治疗相关的严重不良事件),可能的后续治疗选择为积极的支持对症治疗和舒缓治疗;而主要的转化治疗失败原因存在于系统治疗或者局部治疗未使肿瘤获得缓解,需根据前期的治疗方式和疾病进展的特征制定个体化的后续治疗策略^[138]。

部分病人在一线系统治疗后可能会出现疾病快速进展。针对这类病人,需要转换治疗方案。既往应用免疫检查点抑制剂联合 TKI 方案者可考虑选择系统化疗;既往应用免疫检查点抑制剂联合贝伐珠单抗治疗者可考虑联合兼有抗增殖作用的其

他药物(如TKI^[139]或系统化疗)。而针对缓慢进展的病例,建议根据治疗后续进展的方式区别对待:(1)肝外病灶稳定,仅肝内原靶病灶进展,建议针对肝内病灶进行局部处理,如TACE或HAIC等;如肝内出现新病灶,但其余病灶稳定者,可以针对新病灶行局部处理,如RFA等。(2)肝内和肝外病灶均进展,建议调整为二线系统治疗方案,可以序贯选择作用机制不同的组合或单药方案。(3)新出现门静脉癌栓或原有门静脉癌栓进展,而其他靶病灶稳定,建议针对门静脉癌栓进行放疗。值得重视的是,中晚期HCC疾病演进过程复杂,在布局转化治疗策略的同时需要密切随访,必要时缩短评估间隔(4~6周),同时兼顾病人症状和相应的肿瘤标志物变化。

共识 15: 未能成功转化病人的后续治疗, 需要兼顾基础肝病、前期治疗方式、肿瘤进展特征和病人意愿等因素综合考量, 根据疾病进展的方式, 选择二线治疗策略或系统联合局部治疗策略。

(三)转化治疗在肝癌合并肝外转移的病人中的应用

肝癌合并肝外转移指淋巴结转移或远处转移,包括肺、骨、脑、膈肌、肾上腺、网膜转移。肺是肝外转移最常见的器官,约占肝外转移的67.3%,其次是腹腔淋巴结(37.5%)骨(18.3%)肾上腺(7.6%)^[140]。针对肝外转移的病人,姑息性系统性治疗是目前首选的治疗方案。近年来,多项回顾性研究结果显示:多数(70%~80%)肝癌合并肝外转移病人死于肝内肿瘤进展所导致的肝衰竭,而非肝外转移^[140-143]。根据《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》对于肝癌切除的适应证的建议,存在肝外转移的肝癌病人,在特定情况下也可接受手术切除。近年来,多项研究结果显示:肺转移灶切除对改善肝癌肺转移病人预后具有一定的作用,尤其是对于肝内原发灶已手术切除、已行肝移植手术或原发灶控制良好、肝外转移仅累及肺且转移灶<3个的病人,肺转移灶切除后中位无瘤生存期为7~38个月,中位总生存期为16~52个月^[144-150]。另外也有关于肝癌合并局部淋巴结转移及肾上腺转移的研究报道,其结果显示:转移灶进行手术切除后,中位生存期分别为29个月及21个月^[151-152]。但是目前针对肝癌合并远处转移的病人肝外病灶切除的研究大多为小样本研究,并且缺乏专门针对合并肝外转移病人进行转化治疗的相关研究证据。因此,对于合并肝外转移病人,是否适合转化治疗,有待进一步研究探索。

共识 16: 针对肝外转移的病人, 姑息性系统性治疗是目前首选的治疗方案。部分肝外转移的病人可能通过转化治疗后肝脏原发灶切除同时控制肝外转移灶获得更多的生存获益, 但是仍需进一步研究加以验证。

八、结语

转化治疗方兴未艾,相信在汇聚共识的基础上,中国专家的探索将改善中晚期肝癌的疗效,从而提高中国肝癌的总体生存率。

顾问团:郑树森 王学浩 陈孝平 董家鸿

主任委员:樊 嘉

副主任委员:秦叔逵 沈 锋 蔡秀军 滕皋军 蔡建强

周 俭 陈敏山 李 强 刘连新 王伟林

梁廷波 张必翔 孙惠川

编写专家(按姓氏汉语拼音排序):

柏斗胜 陈亚进 陈拥军 戴朝六 郭荣平 郭文治

郝纯毅 黄 涛 黄志勇 李德宇 李 刚 李 涛

李相成 栗光明 梁 霄 刘景丰 刘付宝 卢实春

鲁 正 吕维富 毛一雷 邵国良 史颖弘 宋天强

谭 广 唐云强 陶开山 万赤丹 王广义 王 鲁

王顺祥 王 征 文天夫 邢宝才 向邦德 徐 立

严 盛 杨定华 尹国文 尹 涛 尹震宇 余正平

张必翔 张佳林 张水军 张 倜 张雅敏 张玉宝

章爱斌 赵海涛 周乐杜 张 武 朱震宇

执 笔 专 家:孙惠川 谢 青 荚卫东 赵 明 刘秀峰

毕新宇 黎 功 白雪莉 纪 元 徐 立

王 征 朱小东

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391(10127):1301-1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10):589-604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition) [J]. Liver Cancer, 2020, 9(6):682-720. DOI: 10.1159/000509424.
- Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of

- hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the bridge study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI:10.1111/liv.12818.
- [7] Kloeckner R, Galle PR, Bruix J. Local and regional therapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1):137-149. DOI:10.1002/hep.31424.
 - [8] Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(2):329-340. DOI:10.1097/SLA.000000000000236.
 - [9] 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.
 - [10] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase I b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-2970. DOI:10.1200/JCO.20.00808.
 - [11] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (rescue): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003-1011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.
 - [12] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the checkmate 040 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11):e204564. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.4564.
 - [13] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1):83. DOI:10.1186/s40880-017-0251-2.
 - [14] 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.
 - [15] Pan YX, Fu YZ, Hu DD, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1639. DOI:10.3389/fonc.2020.01639.
 - [16] Mei J, Li SH, Li QJ, et al. Anti-PD-1 immunotherapy improves the efficacy of hepatic artery infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8:167-176. DOI:10.2147/JHC.S298538.
 - [17] Pérez-Romasanta LA, González-Del Portillo E, Rodríguez-Gutiérrez A, et al. Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma, radiosensitization strategies and radiation-immunotherapy combination[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2):192. DOI:10.3390/cancers13020192.
 - [18] Hermann RE, Lonsdale D. Chemotherapy, radiotherapy, and hepatic lobectomy for hepatoblastoma in an infant: report of a survival[J]. *Surgery*, 1970, 68(2):383-388.
 - [19] Tang ZY, Liu KD, Bao YM, et al. Radioimmunotherapy in the multimodality treatment of hepatocellular carcinoma with reference to second-look resection[J]. *Cancer*, 1990, 65(2): 211-215. DOI:10.1002/1097-0142(19900115)65:2<211::aid-cnrcr2820650205>3.0.co;2-g.
 - [20] Sitzmann JV, Abrams R. Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment[J]. *Ann Surg*, 1993, 217(2): 149-154. DOI: 10.1097/00000658-199302000-00009.
 - [21] Fan J, Tang ZY, Yu YQ, et al. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Surg*, 1998, 15(6):674-678. DOI:10.1159/000018676.
 - [22] Lau WY, Ho SK, Yu SC, et al. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2):299-305. DOI:10.1097/01.sla.0000133123.11932.19.
 - [23] Zhang Y, Huang G, Wang Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? ten years of experience[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12):1442-1449. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0094.
 - [24] Tang ZY, Uy YQ, Zhou XD, et al. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation with analysis of 72 patients[J]. *World J Surg*, 1995, 19(6): 784-789. DOI:10.1007/BF00299771.
 - [25] 赵海涛, 桑新亭, 芮静安, 等. 不能手术切除的晚期肝癌降期后切除疗效分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2009, 31(4):503-505. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2009.04.024.
 - [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1):1-20. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.01.001.
 - [27] 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.
 - [28] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5):929-937. DOI:10.1097/SLA.0b013e31828329b8.
 - [29] 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.
 - [30] Wang Q, Xia D, Bai W, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5):893-903. DOI:10.1016/j.jhep.2019.01.013.
 - [31] Lei Y, Yee LW, Zhou WP. Multiple hepatocellular carcinomas: liver resection or transcatheter arterial chemoembolization? [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(5):519-521. DOI:10.21037/hbsn.2019.05.13.
 - [32] Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions[J]. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(4): 348-359. DOI:10.1055/s-0032-1329906.
 - [33] Kudo M, Ueshima K, Chan S, et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepato-

- cellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and Child-Pugh a liver function: a proof-of-concept study[J]. *Cancers* (Basel), 2019, 11(8). DOI:10.3390/cancers11081084.
- [34] Kolligs FT, Bilbao JL, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6):1715-1721. DOI:10.1111/liv.12750.
- [35] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021; 1-10. DOI:10.1159/000514313
- [36] 张雯雯, 胡丙洋, 韩骏, 等. PD-1 抑制剂与多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合方案用于进展期肝癌转化治疗研究的初步报告[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(12):947-948. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20201203-00611.
- [37] Chen X, Zhang Y, Zhang N, et al. Lenvatinib combined nivolumab injection followed by extended right hepatectomy is a feasible treatment for patients with massive hepatocellular carcinoma: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:7355-7359. DOI:10.2147/OTT.S217123.
- [38] 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.
- [39] Ren Z, Fan J, Xu J, et al. LBA2 Sintilimab plus bevacizumab biosimilar vs sorafenib as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (ORIENT-32) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1287. DOI:10.1016/j.annonc.2020.10.134.
- [40] Kudo M, Ikeda M, Motomura K, et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus nivolumab (NIV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Study 117[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4 suppl):513. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.513.
- [41] Galle PR, Kim RD, Sung MW, et al. 990P updated results of a phase Ib study of regorafenib (REG) plus pembrolizumab (PEMBRO) for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S691-S692. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.1106.
- [42] Yau T, Zagonel V, Santoro A, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cabozantinib (CABO) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from CheckMate 040[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4 suppl):478-478. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.478.
- [43] Jiao SC, Bai L, Dong J, et al. Clinical activity and safety of penpulimab (Anti-PD-1) with anlotinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 suppl):4592-4592. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4592.
- [44] 郝纯毅. 特瑞普利单抗一线肝癌 CT34 阶段性数据 [DB]. Data on file.
- [45] Finn RS, 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):267-267. DOI:10.1200/jco.2021.39.3_suppl.267.
- [46] He AR, Yau T, Hsu C, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subgroup analyses from CheckMate 040[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4 suppl):512. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.512.
- [47] Qin S, Chen Z, Liu Y, et al. A phase II study of anti-PD-1 antibody camrelizumab plus FOLFOX4 or GEMOX systemic chemotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma or biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl):4074. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4074.
- [48] Song X, Kelley RK, Khan A, et al. Exposure-response efficacy and safety analyses of tremelimumab as monotherapy or in combination with durvalumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(suppl 3):313.
- [49] Shi M, Li Q, He M, et al. 9810 Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX) versus transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a randomised phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl):688.
- [50] Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(8):565-575. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
- [51] Stacey Stein C-HH, Michael Lee, Kyung-Hun Lee, et al. Patterns of response to atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) in hepatocellular carcinoma (HCC) from the Phase 1b GO30140 study [R]. *EASL*, 2021.
- [52] Huang C, Zhu XD, Shen YH, et al. Organ specific responses to first-line lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1):19. DOI:10.1186/s40364-021-00274-z.
- [53] Kim Y, Stahl CC, Makramalla A, et al. Downstaging therapy followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria[J]. *Surgery*, 2017, 162(6):1250-1258. DOI:10.1016/j.surg.2017.08.007.
- [54] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319):1734-1739. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [55] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2002, 35(5):1164-1171. DOI:10.1053/jhep.2002.33156.
- [56] Orlicchio A, Chegai F, Merolla S, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside up-to-seven criteria: Strategies using degradable starch microspheres transcatheter arterial chemo-embolization [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(12):1694-1700. DOI:10.4254/wjh.v7.i12.1694.
- [57] Li B, Qiu J, Zheng Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Open*, 2021, 2:e057. DOI:10.1097/AS9.0000000000000057.
- [58] Choi JH, Chung WJ, Bae SH, et al. Randomized, prospec-

- tive, comparative study on the effects and safety of sorafenib vs. hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(3): 469-478. DOI: 10.1007/s00280-018-3638-0.
- [59] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 60-69. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.008.
- [60] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211002720. DOI: 10.1177/17588359211002720.
- [61] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 106-116. DOI: 10.1002/hep.28453.
- [62] Lau WY, Ho S, Leung TW, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(3): 583-592. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00818-3.
- [63] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 52-64. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.006.
- [64] Gabr A, Kulik L, Mouli S, et al. Liver transplantation following yttrium-90 radioembolization: 15-year experience in 207-patient cohort[J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 998-1010. DOI: 10.1002/hep.31318.
- [65] Kokabi N, Camacho JC, Xing M, et al. Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis[J]. *Cancer*, 2015, 121(13): 2164-2174. DOI: 10.1002/cncr.29275.
- [66] Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. Efficacy of preoperative radiotherapy to portal vein tumor thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12(5): 363-368. DOI: 10.1007/s10147-007-0701-y.
- [67] 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.
- [68] Lee HS, Choi GH, Choi JS, et al. Surgical resection after down-staging of locally advanced hepatocellular carcinoma by localized concurrent chemoradiotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11): 3646-3653. DOI: 10.1245/s10434-014-3652-3.
- [69] Byun HK, Kim HJ, Im YR, et al. Dose escalation by intensity modulated radiotherapy in liver-directed concurrent chemoradiotherapy for locally advanced BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 133: 1-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.12.025.
- [70] Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(5): 289-299. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00181.x.
- [71] Suda K, Ohtsuka M, Ambiru S, et al. Risk factors of liver dysfunction after extended hepatic resection in biliary tract malignancies[J]. *Am J Surg*, 2009, 197(6): 752-758. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.05.007.
- [72] Oldhafer KJ, Stavrou GA, van Gulik TM. ALPPS—where do we stand, where do we go?: eight recommendations from the first international expert meeting[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(5): 839-841. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001633.
- [73] 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(7): 635-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [74] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 精准肝切除术专家共识[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(9): 883-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001.
- [75] Shindoh J, D Tzeng CW, Vauthey JN. Portal vein embolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2012, 1(3/4): 159-167. DOI: 10.1159/000343829.
- [76] Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(1): 16-22. DOI: 10.1007/s00534-004-0965-9.
- [77] Aloia TA. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: portal vein embolization should remain the gold standard[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(10): 927-928. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.1646.
- [78] Piron L, Deshayes E, Escal L, et al. Portal vein embolization: present and future[J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(5): 407-416. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.03.009.
- [79] European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(5): 599-641.
- [80] Sun Z, Tang W, Sakamoto Y, et al. A systematic review and meta-analysis of feasibility, safety and efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH)[J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(5): 284-288. DOI: 10.5582/bst.2015.01139.
- [81] Shindoh J, Vauthey JN, Zimmiti G, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(1): 126-134. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.004.
- [82] Ogata S, Belghiti J, Farges O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(9): 1091-1098. DOI: 10.1002/bjs.5341.
- [83] Hwang S, Ha TY, Ko GY, et al. Preoperative sequential portal and hepatic vein embolization in patients with hepatobiliary malignancy[J]. *World J Surg*, 2015, 39(12): 2990-2998. DOI: 10.1007/s00268-015-3194-2.
- [84] Dupré A, Hitier M, Peyrat P, et al. Associating portal embolization and artery ligation to induce rapid liver regeneration in staged hepatectomy[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(12): 1541-1550. DOI: 10.1002/bjs.9900.
- [85] Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role

- of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1): 32-41. DOI: 10.1016/j.ejso. 2016. 05.026.
- [86] 中国抗癌协会. 肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015) [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(8): 505-511.
- [87] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405-414. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- [88] Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the international ALPPS registry[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 829-838. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947.
- [89] Lau WY, Lai EC. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma—a strategy to increase resectability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12): 3301-3309. DOI: 10.1245/s10434-007-9549-7.
- [90] Popescu GA, Alexandrescu ST, Grigorie RT, et al. Good to know: the alpps procedure-embracing a new technique [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2017, 112(3): 332-341. DOI: 10.216 14/chirurgia.112.3.332.
- [91] Wang Z, Peng Y, Hu J, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for unresectable hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma: a single center study of 45 patients[J]. *Ann Surg*, 2020, 271 (3): 534-541. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002942.
- [92] Li PP, Huang G, Jia NY, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization in staged hepatectomy for HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized comparative study [R]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020.
- [93] Ch T, Croome KP, Sergeant G, et al. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion—an extension of the ALPPS approach[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(11): 1230-1235. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.08.009.
- [94] Enne M, Schadde E, Björnsson B, et al. ALPPS as a salvage procedure after insufficient future liver remnant hypertrophy following portal vein occlusion[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(12): 1126-1129. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.013.
- [95] Sandström P, Røsk BI, Sparrelid E, et al. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: results from a scandinavian multicenter randomized controlled trial (ligro trial) [J]. *Ann Surg*, 2018, 267 (5): 833-840. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511.
- [96] Ulmer TF, de Jong C, Andert A, et al. ALPPS procedure in insufficient hypertrophy after portal vein embolization (PVE)[J]. *World J Surg*, 2017, 41(1): 250-257. DOI: 10.1007/s00268-016-3662-3.
- [97] D'Haese JG, Neumann J, Weniger M, et al. Should ALPPS be used for liver resection in intermediate-stage HCC? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4): 1335-1343. DOI: 10.1245/s10 434-015-5007-0.
- [98] Vennarecci G, Laurenzi A, Levi Sandri GB, et al. The ALPPS procedure for hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(8): 982-988. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.04. 002.
- [99] Buac S, Schadde E, Schnitzbauer AA, et al. The many faces of ALPPS: surgical indications and techniques among surgeons collaborating in the international registry[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(5): 442-448. DOI: 10.1016/j.hpb. 2016.01.547.
- [100] 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝切除术围手术期管理专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(5): 523-530.
- [101] Liu GY, Wang W, Jia WD, et al. Protective effect of S-adenosyl-methionine on hepatic ischemia-reperfusion injury during hepatectomy in HCC patients with chronic HBV infection [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 27.
- [102] 李阳, 刘子荣, 张雅敏. 术中应用丁二磺腺苷蛋氨酸对成人左半肝切除术后残肝功能及再生的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(11): 955-957. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1007-631X.2018.11.017
- [103] 黄博, 杨远, 傅思源, 等. 腺苷蛋氨酸对原发性肝癌切除术后肝功能的保护作用[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(28): 211-213. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2011.28.161
- [104] 王军华, 苏树英, 许卓明, 等. 腺苷蛋氨酸在胆管癌并梗阻性黄疸根治术治疗中的应用研究[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(4): 171-172. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2011. 04.153
- [105] 王华, 林宁, 汪涛, 等. 腺苷蛋氨酸对肝胆管结石梗阻性黄疸术后患者肝功能的影响[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(24): 3357-3358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2011.24.022.
- [106] 赵露, 庞勇, 刘丹青. 胆道金属支架植入术结合腺苷蛋氨酸治疗恶性梗阻性黄疸伴肝功能损害的疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(18): 2807-2808. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1008-6706.2013.18.036
- [107] 范玉梅, 吴修凤. S-腺苷蛋氨酸对梗阻性黄疸患者肝蛋白质合成及肝功能的影响[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23 (5): 563-565. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.05.026
- [108] 郭涛, 刘权焰. 经皮肝穿胆道引流及丁二磺腺苷蛋氨酸在胰十二指肠切除术前的应用价值[J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(12): 965-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X. 2014.12.023
- [109] Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(3): 345-349. DOI: 10.1517/14740338.2011.562888.
- [110] Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(1): 135-139. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4.
- [111] Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 705-718. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025.
- [112] Huang G, Lai EC, Lau WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. *Ann Surg*, 2013, 257 (3): 490-505. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262b218.
- [113] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*,

- 2015;261(1):56-66. DOI:10.1097/SLA.0000000000000858.
- [114] 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.
- [115] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [116] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
- [117] Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94(7): 572-586. DOI: 10.1002/jso.20609.
- [118] Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(8): 1920-1928. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x.
- [119] Yarchoan M, Zhu Q, Durham JN, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant cabozantinib and nivolumab in patients with borderline resectable or locally advanced hepatocellular carcinoma(HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3 suppl): 335. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.335.
- [120] Kaseb AO, Cao HST, 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[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 suppl): 4599-4599. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4599.
- [121] Dhir M, Sasson AR. Surgical management of liver metastases from colorectal cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2016, 12(1): 33-39. DOI: 10.1200/JOP.2015.009407.
- [122] Zhang W, Hu B, Han J, et al. 174P A real-world study of PD-1 inhibitors combined with TKIs for HCC with major vascular invasion as the conversion therapy: a prospective, non-randomized, open-label cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl 6): S1307.
- [123] Stein JE, Lipson EJ, Cottrell TR, et al. Pan-tumor pathologic scoring of response to PD-(L)1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3): 545-551. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2379.
- [124] Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 709-740. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
- [125] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(1): 147-156. DOI: 10.1002/cncr.26255.
- [126] Wang G, Zhu S, Li X. Comparison of values of CT and MRI imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1184-1188. DOI: 10.3892/ol.2018.9690.
- [127] Bertacco A, Vitale A, Mescoli C, et al. Sorafenib treatment has the potential to downstage advanced hepatocellular carcinoma before liver resection[J]. *Per Med*, 2020, 17(2): 83-87. DOI: 10.2217/pme-2018-0114.
- [128] Kim TS, Kim JH, Kim BH, et al. Complete response of advanced hepatocellular carcinoma to sorafenib: another case and a comprehensive review[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(4): 340-346. DOI: 10.3350/cmh.2016.0070.
- [129] Irtan S, Chopin-Laly X, Ronot M, et al. Complete regression of locally advanced hepatocellular carcinoma induced by sorafenib allowing curative resection[J]. *Liver Int*, 2011, 31(5): 740-743. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02441.x.
- [130] Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, et al. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver[J]. *Oncologist*, 2009, 14(11): 1095-1105. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0152.
- [131] Kaseb AO, Vence L, Blando J, et al. Immunologic correlates of pathologic complete response to preoperative immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(9): 1390-1395. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0605.
- [132] Kaseb A, Duda DG, Cao HS, et al. Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 880.
- [133] Paye F, Jagot P, Vilgrain V, et al. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study [J]. *Arch Surg*, 1998, 133(7): 767-772. DOI: 10.1001/archsurg.133.7.767.
- [134] Li C, Wang MD, Lu L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm): a multicenter propensity matching analysis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6): 736-747. DOI: 10.1007/s12072-019-09981-0.
- [135] Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. *Ann Surg*, 1997, 226(6): 688-703. DOI: 10.1097/0000658-199712000-00006.
- [136] Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, et al. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(12): 1109-1118. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1798.
- [137] Li N, Feng S, Xue J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(6): 549-556. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.04.003.
- [138] Bruix J, da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 617-630. DOI: 10.1038/s41575-019-0179-x.
- [139] Kudo M. Sequential therapy for hepatocellular carcinoma after failure of atezolizumab plus bevacizumab combination therapy[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(2): 85-93. DOI: 10.1159/000514312.
- [140] Yoo DJ, Kim KM, Jin YJ, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemo-

- embolization improve survival in these patients? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1): 145-154. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06341.x.
- [141] Jung SM, Jang JW, You CR, et al. Role of intrahepatic tumor control in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(4): 684-689. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06917.x.
- [142] Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(3): 414-420. DOI: 10.3748/wjg.v13.i3.414.
- [143] Lee JI, Kim JK, Kim DY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastasis and the controllability of intrahepatic lesions[J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31(4): 475-482. DOI: 10.1007/s10585-014-9641-x.
- [144] Bates MJ, Farkas E, Taylor D, et al. Pulmonary resection of metastatic hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(2): 412-415. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2007.10.065.
- [145] Chen F, Sato K, Fujinaga T, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2008, 32(10): 2213-2217. DOI: 10.1007/s00268-008-9684-8.
- [146] Nakagawa T, Kamiyama T, Nakanishi K, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma: factors influencing prognosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131(6): 1248-1254. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.02.009.
- [147] Nakajima J, Tanaka M, Matsumoto J, et al. Appraisal of surgical treatment for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2005, 29(6): 715-718. DOI: 10.1007/s00268-005-7687-2.
- [148] Hu Z, Li W, Huang P, et al. Therapeutic significance and indications of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma following liver resection[J]. Int J Surg, 2017, 48: 23-31. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.09.075.
- [149] Lee CY, Bae MK, Park IK, et al. Surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma: analysis of prognosis in relation to primary control[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(3): 239-243. DOI: 10.1002/jso.21487.
- [150] Yoon YS, Kim HK, Kim J, et al. Long-term survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(10): 2795-2801. DOI: 10.1245/s10434-010-1073-5.
- [151] Kobayashi S, Takahashi S, Kato Y, et al. Surgical treatment of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011, 18(4): 559-566. DOI: 10.1007/s00534-011-0372-y.
- [152] Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al. What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? [J]. J Surg Oncol, 2007, 96(1): 32-36. DOI: 10.1002/jso.20773.

读者·作者·编者

本刊 2021 年各期重点选题

精心策划选题,引领学术前沿一直是《中华消化外科杂志》秉承的办刊路线。专家办刊是杂志兴旺发达的不竭动力,优质稿源不仅是引领学术前沿的风向标,更是提升期刊学术质量的重要基础。经本刊编辑委员会讨论确定了 2021 年各期重点选题。请各位作者根据每期重点选题提前 4~5 个月投稿,本刊将择优刊登。

电子邮箱: digsurg@zhxhwk.com

远程投稿: <https://cmaes.medline.org.cn>

门户网站: <http://www.zhxhwk.com>

微信公众号: 中华消化外科杂志

第 1 期: 消化外科新进展

第 2 期: 肝癌综合治疗

第 3 期: 结直肠癌

第 4 期: 胰腺疾病

第 5 期: 微创及数字医学

第 6 期: 食管疾病与食管胃结合部癌

第 7 期: 疝与腹壁外科

第 8 期: 胆道恶性疾病

第 9 期: 胃肿瘤

第 10 期: 门静脉高压症与肝移植

第 11 期: 外科感染与营养

第 12 期: 胃肠道良性疾病



本刊网站



本刊微信