

EASL–EORTC 临床实践指南： 肝细胞癌的管理

欧洲肝脏研究学会 *
欧洲癌症研究治疗组织

简介

EASL–EORTC 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 管理临床实践指南 (clinical practice guidelines, CPC) 明确向这类癌症患者推荐监测、诊断和治疗策略。这是欧洲肝脏研究学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 和欧洲癌症研究治疗组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 首次联合制订的通用肝细胞癌管理指南。该指南对 2001 年 EASL HCC 专家组报告的推荐内容进行了更新^[1]。由于过去 10 年 HCC 领域的临床和科研取得了一些进展, 因此, 迫切需要一版新的指南。

本文旨在帮助欧洲和全球的内科医生、患者、医务人员和卫生政策决策者参照循证证据做出治疗决策。读者在使用这份指南时应注意, 指南中的推荐内容适用于满足所有可能资源和治疗条件时指导临床实践。因此, 读者需结合当地的法规和 (或) 团队能力、基础设施和成本效益策略, 对推荐内容进行调整。最后, 这份指南

Received 15 December 2011; accepted 15 December 2011

Contributors: Chairmen: Josep M. Llovet (EASL); Michel Ducreux (EORTC). **Clinical Practice Guidelines Members:** Riccardo Lencioni; Adrian M. Di Bisceglie; Peter R. Galle; Jean Francois Dufour; Tim F. Greten; Eric Raymond; Tania Roskams; Thierry De Baere; Michel Ducreux; and Vincenzo Mazzaferro. **EASL Governing Board Representatives:** Mauro Bernardi. **Reviewers:** Jordi Bruix; Massimo Colombo; Andrew Zhu. * Correspondence: EASL Office, 7 rue des Batoirs, CH-1205 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

E-mail address: easloffice@easloffice.eu (European Association for the Study of the Liver).

Abbreviations: HCV, Hepatitis C virus; SNP, Single nucleotide polymorphism; PEG, Polyethylene glycol; HALT-C, Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis; EPIC, Evaluation of PegIntron in control of hepatitis C cirrhosis; CT, Computed tomography; MR, Magnetic resonance; MRI, Magnetic resonance imaging; EpCAM, Epithelial cell adhesion molecule; PPV, Positive predictive value; qRT-PCR, Real-time reverse-transcription polymerase chain reaction; CUPI, Chinese university prognostic index; CLIP, Cancer of the Liver Italian program; SHARP, Sorafenib hepatocellular carcinoma assessment randomised protocol.

These Guidelines were developed by the EASL and the EORTC and are published simultaneously in the *Journal of Hepatology* (volume 56, issue 4) and the *European Journal of Cancer* (volume 48, issue 5).

列出的部分推荐内容有助推动对 HCC 的研究和认识, 从而最终提高患者的治疗。

EASL–EORTC 肝细胞癌 CPG 的推荐内容参照证据水平和数据强度 (证据分级改编自国家癌症研究所)^[2] (表 1A), 其推荐强弱参照之前报告的系统 (GRADE 系统) (表 1B)。

临床实践概要

以下临床实践指南将提供最新的 HCC 诊疗建议, 并对得出这些结论的所有相关数据进行深入评估。

临床实践总结

监测

- 发生 HCC 的高危患者应加入监测计划。高危分组见表 3。(证据 1B/3A ; 推荐 1A/B)
- 监测应由有经验的人员对所有风险人群进行腹部超声检查, 每 6 个月 1 次 (证据 2D ; 推荐 1B)
例外: 在下列情况下推荐更短的随访间隔 (每 3~4 个月 1 次): (1) 检测出小于 1 cm 的结节 (见召回政策), (2) 在切除或局部区域治疗后的随访策略中 (证据 3D ; 推荐 2B)
- 肝移植等待名单中的患者应接受 HCC 筛查, 以发现和治疗肿瘤进展, 有助于确定移植优先政策 (证据 3D ; 推荐 1B)

召回政策

- 对于经超声检测发现直径 1cm 以下结节的肝硬化患者, 应在第一年每 4 个月随访 1 次, 随后每 6 个月定期随访 (证据 3D ; 推荐 2B)
- 对于结节直径 1~2cm 的肝硬化患者, 其 HCC 诊断应基于非侵入性标准或活检证实的病理学诊断结果。推荐由专业的肝脏病理学家对后者的活检标本进行评估。如没有明确发现, 或在随访期间造影增强模式显示无结节生长或改变, 推荐二次活检 (证据 2D ; 推荐 1B)
- 对于结节直径超过 2 cm 的肝硬化患者, 可以根据影像学典型的特征诊断 HCC。对于不确定或影像学不典型的病例, 可通过活检确诊 (证据 2D ; 推荐 1A)



Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

临床实践总结

诊断

- HCC 的诊断依据非侵入性标准或病理诊断（证据 2D；推荐 1A）
- HCC 病理诊断依据国际共识专家组的推荐。GPC3、HSP70 和谷氨酰胺合成酶免疫染色和 / 或基因表达特征（GPC3、LYVE1 和存活素）推荐用于鉴别高度恶性不典型增生结节和早期 HCC（证据 2D；推荐 2B）
附加染色可以发现祖细胞特征（K19 和 EpCAM）或评估新生血管（CD34）
- 非侵入性标准仅适用于肝硬化患者，根据 4 相多层螺旋 CT 扫描或动态造影增强 MRI。诊断应当基于发现典型的 HCC 特征（动脉期高度血管化伴门静脉洗脱或延迟期）。虽然对 1 cm 以上的结节要求 1 种影像学检查（证据 2D；推荐 2B），在情况不佳下，推荐更保守的 2 种影像学检查。造影增强超声（contrast-enhanced ultrasound, CEUS）和血管造影的作用还存在争议。PET 扫描对早期诊断不够精确。

分期系统

- HCC 分期系统应当明确预后预测和治疗分配。应有助于信息交流、预后预测和试验设计。由于 HCC 的特点，主要的预后参数包括肿瘤分期、肝功能和体能状态
- BCLC 分期系统推荐用于预后预测和治疗分配（证据 2A；推荐 1B）
- 这一分期系统适用于大多数 HCC 患者，对具体亚组（肝移植）再做具体考虑
- 在临床实践中，不推荐单独应用其他分期系统或与 BCLC 联合根据基因签名或分子异常的 HCC 分子分类还不具备临床应用的条件（证据 2A；推荐 1B）

治疗

- 治疗分配根据 BCLC 分配系统

切除

- 对于孤立肿瘤和肝功能储备良好的患者，定义为胆红素正常，肝门静脉压力梯度 ≤ 10 mmHg 或血小板计数 $\geq 100,000$ ，手术切除为一线治疗选择（证据 2A；推荐 1B）
推荐解剖学切除（证据 3A；推荐 2C）
- 对符合 Milan 标准（ ≤ 3 个结节 ≤ 3 cm）的多灶性肿瘤患者或轻度门静脉高压不适宜肝移植的患者其他的切除指征需要与局部区域治疗进行前瞻性比较（证据 3A；推荐 2C）
- 肝硬化患者肝切除的围手术期死亡率预计为 2%~3%
- 新辅助或辅助治疗尚未被证实能改善接受肝切除手术（或局部消融治疗）患者的预后（证据 1D；推荐 2C）
- 肿瘤复发为肝切除的主要并发症，其复发类型影响后续的治疗分配和预后。对于复发病例，将重新评估其 BCLC 分期并再次接受相应治疗

肝移植

- 对于单一肿瘤且直径小于 5 cm 或 ≤ 3 个结节直径 ≤ 3 cm（Milan 标准）不适宜肝切除的患者，肝移植为一线治疗选择（证据 2A；推荐 1A）
- 围手术期死亡率和 1 年死亡率预计分别为 3% 左右和 $\leq 10\%$
- HCC 肝移植肿瘤限制标准的扩展尚未确定。无镜下浸润的患者将 Milan 标准适度扩充到“多达 7 个”，获得有竞争力的结局，因此这一指征需要前瞻性验证（证据 2B；推荐 2B）
- 如果等待时间超过 6 个月，即使长期预后的影响不确定，但由于具有良好的成本-效益数据和肿瘤缓解率，因此新辅助治疗可考虑用于局部区域治疗（证据 2D；推荐 2B）
- 不推荐超过传统标准的 HCC 降期政策，而且应该在以生存和疾病进展为终点的前瞻性研究中进行检验（证据 2D；推荐 2C）
对降期的评估应当遵循改良的 RECIST 标准
- 活体供肝移植是等待时间超过 6~7 个月患者的替代选择，在研究范围内提供适宜的条件对移植指征的扩充进行探讨（证据 2A；推荐 2B）

局部消融

- 放射射频或经皮乙醇注射局部消融是 BCLC 0-A 期肿瘤、不适合手术治疗患者的标准治疗（证据 2A；推荐 1B）
其他消融治疗，包括微波或冷冻，仍在研究之中
- 射频消融推荐用于大多数病例，由于其能显著且较好地控制疾病，因此可作为肿瘤小于 5 cm 患者的主要消融疗法（证据 1D；推荐 1A）
乙醇注射推荐用于射频消融技术上不可行的病例（约 10%~15%）
- 对于肿瘤 < 2 cm 和 BCLC 0 期的患者，两种治疗手段使超过 90% 的病例获得完全缓解，长期结局良好。它们能否作为肝切除的竞争性替代方案尚不确定。（证据 1iA；推荐 1C）

化疗栓塞和导管治疗

- 化疗栓塞推荐用于 BCLC B 期、多结节非对称性肿瘤无血管浸润或肝外播散的患者（证据 1iia；推荐 1A）
使用药物洗脱珠显示与碘化油明胶海绵颗粒相同的缓解率，全身不良事件更少（证据 1D；推荐 2B）
化疗栓塞不适用于失代偿期肝病、肝功能异常晚期、肉眼浸润或肝外播散的患者（证据 1iia；推荐 1B）
不推荐空白栓塞
- ^{131}I 或 ^{90}Y 玻璃珠内照射显示预期的抗肿瘤效果，安全性良好，但不能推荐为标准治疗。需要进一步的试验确定在这一人群中的竞争性的疗效作用（证据 2A；推荐 2B）
- 选择性动脉内化疗或碘化油治疗不推荐用于 HCC 治疗（证据 2A；推荐 2B）
- 外部三维适形放疗正在研究中，没有证据支持这种方法用于 HCC 的治疗（证据 3A；推荐 2C）

Clinical Practice Guidelines

临床实践总结

全身治疗

- 索拉非尼是 HCC 标准的全身治疗。适用于肝功能储备良好 (Child-Pugh A 级) 和晚期肿瘤 (BCLC C) 或肿瘤进展超出局部区域治疗范围的患者 (证据 1iA ; 推荐 1A)
- 尚无临床或分子学生物标记物鉴别索拉非尼缓解最佳的患者 (证据 1A ; 推荐 2A)
- 全身化疗、他莫昔芬、免疫治疗、抗雄激素和草药不推荐用于 HCC 患者临床治疗 (证据 1-2A ; 推荐 1A/B)
- 索拉非尼不耐受或治疗失败的患者尚无二线治疗。在此情况下推荐最佳支持治疗或参加临床试验 (推荐 2B)
- 在个别情况下, 放疗可用于减轻骨转移患者的疼痛 (证据 3A ; 推荐 2C)
- BCLC D 期患者应接受姑息性支持治疗, 包括疼痛管理、营养和心理支持。总体上, 不应考虑参加临床试验 (推荐 2B)

表 1A 国家癌症研究所根据研究设计和终点制定的证据级别: PDQ 成人和儿童癌症治疗研究证据水平。Bethesda^{[2] 11}

根据研究设计的证据强度:

级别 1: 随机对照临床研究或随机研究的荟萃分析*

- (i) 双盲
- (ii) 非盲性治疗

级别 2: 非随机对照临床研究**

级别 3: 病例系列***

- (i) 基于人群, 连续系列
- (ii) 连续病例 (非基于人群)
- (iii) 非连续病例

根据终点的证据强度:

A. 总死亡率 (或从确定时间开始的总生存率)

B. 具体原因死亡率 (或从确定时间开始的具体原因死亡率)

C. 仔细评估的生活质量

D. 间接替代指标#

- (i) 无事件生存
- (ii) 无病生存
- (iii) 无进展生存
- (iv) 肿瘤缓解率

¹¹ 国家癌症研究所: PDQ[®] 成人和儿童癌症治疗研究证据水平。Bethesda, MD: 国家癌症研究所。数据末次修改时间 2010 年 8 月 26 日。详见: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional>. Accessed <March 1st, 2011>.

* 随机双盲对照临床研究 (1i) 是研究设计金标准。对随机研究的荟萃分析与随机研究属于同等证据强度。

** 本类包括治疗分配由生日、表格数字 (所谓的准随机研究) 或随机研究的亚组分析 (或 II 期随机研究) 决定的研究。

*** 所有其他前瞻性 (队列研究) 或回顾性研究 (病例对照研究, 病例系列)。

这些终点由研究者解释。更重要的是, 它们可不自主的转化为直接的患者获益, 如生存或生活质量。但是, 理智的做法是在多数情况下采用能改善这些替代性终点指标的治疗, 同时等待更明确的终点来支持该治疗的应用。

流行病学、危险因素和预防

- 欧洲和全球 HCC 发病率呈上升趋势
- 抗乙肝疫苗推荐用于所有新生儿和高危人群 (证据 2D ; 推荐 1A)
- 政府卫生机构应当推荐预防 HCV/HBV 传播的政策, 对预防肥胖和酗酒的生活方式加以鼓励 (证据 3A ; 推荐 1A), 控制代谢性疾病, 如糖尿病 (证据 3 ; 推荐 2B)
- 抗病毒治疗可以维持慢性乙肝 HBV 的抑制和丙肝的持续病毒缓解, 阻止疾病进展肝为硬化和 HCC 发生, 因此推荐用于慢性肝炎患者的治疗 (证据 1A ; 推荐 1A)。抗病毒治疗应遵循 EASL 慢性乙型肝炎和丙型肝炎感染管理指南
- 一旦确诊为肝硬化, 抗病毒治疗预防 HCC 发生的获益不能得到强有力的证实 (证据 1D ; 推荐 2B)

的 7%^[4]。HCC 占原发性肝癌的 90% 以上, 是一个主要的全球性健康问题。

随着人口老龄化, HCC 的发病率日益增高, 其发病率在 70 岁时达到高峰^[5]。中国和非洲黑人肿瘤患者的平均年龄较小。与之形成鲜明对比, 日本 HCC 最高发人群为 70~79 岁的男性^[6]。男性 HCC 多见, 男女性别比估计值为 2.4^[4]。

HCC 的发病模式呈明显的地域分布, 其中东亚、非洲撒哈拉以南和美拉尼亚的发病率最高, 占发病总数 85% 左右^[3,4]。发达地区的发病率较低, 只有南欧例外, 其男性发病率 (年龄标准化发病率 10.5/10 万) 明显高于其他发达地区^[7] (图 1)。

全世界 HCC 的发病率呈上升趋势。总体而言, 2008 年欧洲的发病人数和死亡人数分别为 6.5 万和 6.024 万, 而美国分别为 2.1 万和 1.84 万。据估计, 到 2020 年, 相应人数将分别达到 7.8 万和 2.7 万^[4]。欧洲 1940~1960 年感染的人群和美国 (United States of America, USA) 随后 10 年感染 HCV 的人群导致目前 HCC 发病率上升。欧

流行病学

癌症负担呈全球性增长态势。每年癌症新发病例数达 1090 万人, 而癌症相关死亡病例数达 670 万人。最常见的癌症为肺癌、乳腺癌和结直肠癌, 而最常见的癌症死亡原因为肺癌、胃癌和肝癌^[3,4]。肝癌不仅是排在第 6 位最常见的肿瘤 (74.9 万新发病例), 而且是排在第 3 位的癌症相关死亡原因 (69.2 万), 可占所有癌症

表 1B 证据分级与推荐 (摘自 GRADE 系统)

证据分级	注释	符号
高质量	进一步研究极不可能改变我们在疗效评估中的信心	A
中等质量	进一步研究可能对我们在疗效评估中的信心造成重要影响, 并且可能改变评估	B
低或非常低的质量	进一步研究极可能对我们疗效评估中的信心造成重要影响, 并且可能改变评估。任何疗效评估都不确定	C
推荐分级	注释	符号
强推荐	影响推荐强弱的因素包括证据质量、推测的患者重要结局和成本	1
弱推荐	偏好和价值观存在可变性, 或更多的不确定性: 更可能获得弱推荐。推荐强度不确定; 高成本或资源消耗。	2

国家	男	女
阿尔巴尼亚	5.8	2.9
奥地利	9.3	2.9
比利时	3.3	1.5
波斯尼亚和黑塞哥维那	4.3	1.5
保加利亚	5.6	2.2
克罗地亚	7.7	2.4
捷克	5.9	2.4
丹麦	4.0	1.3
爱沙尼亚	3.5	1.5
芬兰	5.8	2.4
法国	10.5	2.2
德国	6.2	2.2
英国	3.8	1.7
希腊	5.2	2.0
荷兰	2.0	0.8
匈牙利	7.5	2.0
爱尔兰	3.4	1.5
意大利	13.4	4.4
拉脱维亚	4.6	1.8
立陶宛	4.1	1.4
卢森堡	9.8	3.8
马其顿	5.3	2.3
摩尔多瓦	14.2	4.6
黑山共和国	5.3	2.5
挪威	2.2	1.0
波兰	3.1	1.5
葡萄牙	3.5	1.2
罗马尼亚	8.1	3.0
俄罗斯	4.4	1.9
塞尔维亚	4.8	2.6
斯洛文尼亚	5.4	1.8
西班牙	9.6	2.5
瑞典	3.2	1.4
瑞士	7.8	2.3
乌克兰	3.2	1.6



图 1 根据欧洲地域分布的原发性肝癌的发生率。2008 年欧洲年龄校正的每 10 万人肝癌发生率。颜色深度与发病率程度呈正比。M, 男性; F, 女性。(数据来自: Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.GLOBOCAN 2008, 全球癌症发生率和死亡率: IARC CancerBase No. 10 [互联网]. Lyon, France: 癌症研究国际机构; 2010. 详见: <http://globocan.iarc.fr>.)

Clinical Practice Guidelines

洲报告的发病率和死亡率存在差异。过去 10 年大多数国家男性 HCC 患者的死亡率上升（奥地利、丹麦、德国、希腊、爱尔兰、葡萄牙、挪威、西班牙、瑞士和英国），但在其他国家则出现下降（芬兰、法国、意大利、荷兰和瑞典）^[7]。1990~2004 年美国 HCC 死亡率约上升 40%，而同一时期的癌症总体死亡率下降约 18%^[8]。除了丙型肝炎导致的肝病，发病率的上升还与 HBV 相关性 HCC 的增加有关，尤其在肝炎高流行国家的移民人群。相反，二次世界大战后日本首次注意到 HCV 相关性 HCC，之后从 1990 年开始首次出现这类肿瘤的发病率明显下降^[6]。最后，由于肝炎高流行国家的婴儿普遍接种 HBV 疫苗，因此 HBV 相关 HCC 的发病率出现下降。到目前为止，在台湾儿童中已经观察到这一现象，而且预计当这些接种疫苗的儿童长大成人后这一现象会更加明显^[9]。

病因和危险因素

约 90% 的 HCC 与已知的潜在危险因素相关（表 2）。最常见的危险因素包括慢性病毒性肝炎（乙型和丙型）、酒精摄入和黄曲霉素暴露。其中非洲和东亚最主要的原因分别为乙型肝炎（60%），而西方发达国家只有 20% 的病例与 HBV 感染相关，慢性丙型肝炎为其主要危险因素^[3]。全球约 54% 的病例可归因于 HBV 感染（影响全球 4 亿人），31% 的病例可归因于 HCV 感染（影响 1.7 亿人），其余约 15% 的病例与其他因素相关。

肝硬化是 HCC 的一个重要危险因素，可由慢性病毒性肝炎、酒精、遗传学代谢疾病（如血色素沉着病或 α -1

抗胰蛋白酶缺乏）以及非酒精性脂肪肝引起。所有病因引起的肝硬化均可并发肝癌，而肝炎患者的危险性更高。总体而言，1/3 的肝硬化患者一生中会出现 HCC^[10]。长期随访研究证实，每年约有 1%~8% 的肝硬化患者出现 HCC（例如，HBV 感染肝硬化患者为 2%，而 HCV 感染肝硬化患者为 3%~8%）^[11]。一般而言，具有重症肝病的特征（血小板计数低于 100×10^3 ，存在食管静脉曲张），还有老年男性患者，均与肝硬化患者的 HCC 发生相关^[12]。最近的研究表明，肝癌发生率的上升不仅与直接测得的门脉压力相关^[13]，而且还与瞬时弹性成像测得的肝脏硬度有关^[14,15]。

多项研究发现 HBV 相关因素是慢性乙型肝炎患者发生 HCC 的关键预测因素^[16]。HBV e 抗原（hepatitis B virus e antigen, HBeAg）血清学阳性^[17]、高病毒载量^[18]和 C 基因型^[19]是 HCC 发生的独立预测因子。此外，HBV 病毒载量与进展为肝硬化的风险相关^[20]。最近的一项荟萃分析同样发现，HCV 基因型 1b 可以导致 HCC 发生风险增高^[21]。

黄曲霉素 B1 来源于黄色曲霉属真菌和寄生曲霉 A，膳食摄入黄曲霉素 B1 是非洲和亚洲部分地区 HCC 发生的一个重要协同因素。这类霉菌在自然界广泛存在，在热带和亚热带地区可污染许多主食。流行病学研究显示，膳食摄入黄曲霉素 B1、TP53 突变和 HCC 发病率之间有很强的相关性，尤其是在 HBV 感染患者中^[22]。至于其他因素，血色素沉着病患者的 HCC 发生率可达 45%^[23]，大多数患者伴有肝硬化病史，而且对于 α -1 抗胰蛋白酶缺乏相关的肝硬化，HCC 是明确的并发症^[24]。Wilson 氏病患者偶尔发生 HCC，但仅见于出现肝硬化的患者^[25]。

尽管癌症发生的机制仍不清楚，肥胖、糖尿病和脂肪性肝病被认为是 HCC 的原因^[26,27]。非酒精性脂肪性肝炎导致的肝硬化可引起 HCC，但这些因素同样可以是慢性病毒性肝炎的副产品^[27]。吸烟和 HCC 的流行病学证据之间一直存在矛盾^[26]，但近期证据支持吸烟是明确的协同因素^[28]。重度吸烟人群发生 HCC 的风险高于不吸烟人群。在一般人群中，HIV 感染患者的 HCC 发生率高于对照组，HIV 可表现为一个附加的协同因子，致使慢性病毒性肝炎患者发生 HCC 的风险进一步提高^[29]。

检测出胚系 DNA 突变，确定癌症高危人群是肿瘤监测计划和化疗预防策略的一大挑战。这正如 BRCA1 或 BRCA2 突变与乳腺癌或卵巢癌风险增高^[30]或 DNA 错配修复相关基因与遗传性结肠癌发病^[31]之间的关系。最近的一项 HCC 病例对照研究发现表皮生长因子（epidermal

表 2 全球 HCC 主要危险因素的地理分布 *

地理位置	AAIR M/F	危险因素		酒精 (%)	其他 (%)
		HCV (%)	HBV (%)		
欧洲	6.7/2.3	60-70	10-15	20	10
南部	10.5/3.3				
北部	4.1/1.8				
北美洲	6.8/2.3	50-60	20	20	10 (NASH)
亚洲和非洲		20	70	10	10 (黄曲霉素)
亚洲	21.6/8.2				
中国	23/9.6				
日本	20.5/7.8	70	10-20	10	10
非洲	1.6/5.3				
全球	16/6	31	54	15	

* 更新自 Llovet et al. ^[99]，根据 IARC 数据^[4]。AAIR，年龄校正的发生率。

growth factor, EGF) 基因多态性和 HCC 风险之间存在显著的相关性^[32], 而另一项研究提示与免疫缓解有关的位点存在 SNP 遗传易感性^[33]。当然这些发现还需要独立研究的确认。

预防

HCC 一级预防可通过广泛接种疫苗预防 HBV 感染来实现^[9]。根据世界卫生组织的推荐, 乙型肝炎疫苗推荐用于所有新生儿和高危人群^[34]。由于围产期和出生后的早期传播是全球慢性 HBV 感染的重要原因, 因此即使在低感染率国家 (HBsAg 携带者 < 2%), 也应在出生后立即注射首剂乙型肝炎疫苗。疫苗也推荐用于特定年龄群体 (青少年早期) 和有获得性 HBV 感染危险因素的人群 (医务人员、赴 HBV 流行区的旅行者、静脉药瘾者和有多个性伴侣的个体)。

慢性乙型和丙型肝炎的抗病毒治疗应遵循现有的 EASL 指南推荐^[35,36]。目前干扰素、拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦可用于 HBV 治疗, 但目前只有干扰素和拉米夫定具备二级预防的长期疗效随访数据。评估干扰素疗效的观察性研究显示其降低 HCC 发生率的潜在影响^[37], 但这一结果未得到亚洲病例对照研究的证实^[38]。同样, 一项评估拉米夫定疗效的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 发现 HCC 发生率显著降低。但是, 一些意见认为这项研究观察到的拉米夫定对 HCC 的预防作用不是该研究的主要终点, 而且这种边缘性效应在校正了共变量因素后消失^[39]。因此, 对治疗开始前已符合 HCC 高危条件的患者继续 HCC 监测是明智的决定。

对于丙型肝炎病毒感染患者, 一项针对回顾性研究的荟萃分析结果提示, 干扰素 - 利巴韦林治疗达到持久病毒学缓解 (sustained virological response, SVR) 的 HCV 患者 HCC 风险降低^[40]。一旦确诊为肝硬化, 没有明确证据表明抗病毒治疗能够预防或延缓 HCC 的发生^[41,42]。根据 HALT-C 研究^[43,44] 和 EPIC 研究^[45] 结果, 肝硬化患者维持 PEG 干扰素治疗不能显著降低 HCC 的发生率。还需要更多的研究检验在肝硬化患者中联合新型的蛋白酶抑制剂 (boceprevir, telaprevir) 是否具有潜在的预防效果。

监测手段包括对疾病危险人群定期给予诊断性检查。其有效性和适用性受一些因素的影响, 如目标人群中调查疾病的发生率、在费用支出限度内有效诊断性检测的可行性、目标人群的可接受度及治疗的可行性和疗效^[46]。

监测

- 实施监测计划发现风险人群、寻找生物学标志物用于发现早期 HCC 是减少 HCC 相关死亡的主要公共健康目标 (证据 1D ; 推荐 1B)
政府卫生政策和研究机构应当解决这些需求
- 有发生 HCC 高风险的患者应当进入监测计划。高危分组描述见表 3 (证据 1B/3A ; 推荐 1A/3B)
- 监测应当由有经验的人员完成, 对所有风险人群每 6 个月进行 1 次腹部超声检查 (证据 2D ; 推荐 1B)

例外: 下列情况随访推荐间隔缩短: 1. 发现小于 1 cm 的结节 (见召回政策), 2. 肝切除或局部区域治疗后的随访阶段 (证据 3D ; 推荐 2B)
- 需要确定精确的用于早期发现的肿瘤标记物。已知的生物标记物 (AFP、AFP-L3 和 DCP) 资料显示这些检测对常规临床实践并非最佳 (证据 2D ; 推荐 2B)
- 肝移植等待名单中的患者应筛查 HCC, 以发现和治疗肿瘤进展, 有助于制定移植优先政策 (证据 3D ; 推荐 1B)

监测的目标是获得疾病相关死亡率的降低。一般通过早期诊断 (分期迁移), 可提高根治性治疗的可能性和成本效益。但是, 分期迁移不能代替主要终点, 即患者生存情况。

由于 HCC 潜在的病毒性肝炎或其他肝脏疾病易于发现, 因此其本身可以作为风险患者的监测指标。实际上, 西方国家 90% 的 HCC 患者伴有肝硬化^[47], 而且肝硬化本身是一种进展性疾病, 可影响患者的生存。肝硬化的存在继而影响抗肿瘤治疗的机会和其他结局, 因此 HCC 的早期诊断变得更为关键。此外, 目前许多治疗不仅对肝硬化有负面影响, 而且是潜在的疾病或 HCC 明确的死亡原因, 但在部分病例中无法明确。基于这一原因, 总体死亡率的下降是评估监测效果较为合适的终点。

监测对象

肝硬化患者

决策分析和成本效益模型提示, 如果一种干预措施能

Clinical Practice Guidelines

使预期寿命延长至少 3 个月，且成本低于大约 50000 美元 / 寿命延长年，则认为这种干预措施具有成本效益^[48]。成本效益研究指出，发病率 1.5%/ 年或以上的肝硬化患者无论其病因^[10,17,50,51]，均需要监测 HCC^[49]。这也有可能发现发生 HCC 风险较低的肝硬化患者^[52-54]，尽管方法尚未证实，可将这类患者从监测中排除，从而节约成本。相反，存在晚期肝硬化（Child-Pugh C 期）的患者难以进行根治性治疗，因此对这类患者进行监测不存在成本效益^[1,55]。作为例外，等待肝移植的患者无论肝功能状态如何，均应接受 HCC 筛查，以便发现超出常规标准的肿瘤，有助于指定移植优先政策。最后，尽管直觉上认为在超过某一年龄截点后，监测可能没有成本获益，但缺乏数据支持，因此尚不能采纳任何具体的推荐。

非肝硬化患者

慢性 HBV 感染患者即使没有肝硬化表现也有发生 HCC 的风险。在这些患者中，还无法得出具体的年发生率截点，而超出该截点就应进行监测。这类患者中的年发生率截点还无法确定，尽管专家认为如果 HCC 发生率至少达到 0.2%/ 年就应注意^[56,57]。因此，在这种情况下需要有成本获益模型。亚洲或非洲成年活动性 HBV 携带者或伴 HCC 家族史的个体 HCC 发病率超过此值，而西方国家有慢性 HBV 感染的患者 HCC 发病率为 0.1%~0.4%/ 年^[58,59]。病毒载量也能增加 HCC 发病风险。亚洲患者血清 HBV-DNA 高于 10000 拷贝 / ml 与年风险超过 0.2%/ 年有关^[18]。

遗憾的是，关于不伴肝硬化的慢性丙型肝炎患者 HCC 发病率数据很少，有时还互相矛盾。日本的数据显示轻度纤维化患者的 HCC 年发病率为 0.5%^[51]。美国一项近期研究指出，慢性丙型肝炎伴桥接纤维化但无肝硬化（Metavir F3）的患者可出现 HCC^[12]。晚期纤维化和肝硬化的转化无法准确界定的事实促使 EASL 指南推荐对桥接纤维化患者也进行监测^[1]。本专家组也同意该政策。从这方面来讲，瞬时肝脏弹性检查成为区分不同程度 HCC 风险患者最有希望的工具^[14,60]。

有关非病毒性慢性肝病不伴肝硬化患者，如非酒精性和酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、遗传性血色沉着病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏和 Wilson 氏病的 HCC 发病率方面的资料有限^[23-25,61]。但已有的证据提示一旦确诊为肝硬化，这类疾病常常会出现 HCC^[1]。当然，代谢综合征或非酒精性脂肪性肝炎导致肝硬化的患者应当接受监测^[62]，而非肝硬化患者的 HCC 发生风险尚未明确。

接受治疗的病毒性慢性肝炎

近年来治疗的进步使得接受治疗的慢性乙型或丙型肝炎患者达到相当高的病毒清除率或抑制率。慢性丙型肝炎成功治疗后可获得持久的病毒学缓解，而慢性乙型肝炎可发生 HBeAg 血清学转化或持久的 HBV-DNA 抑制，能够降低但不能消除 HCC 风险^[63-66]。对于接受治疗的慢性乙型肝炎患者，如因基线因素存在 HCC 发病风险，或 HCV 诱导的晚期纤维化或肝硬化患者，即使达到持久的病毒学缓解，还应进行监测。

表 3 HCC 监测推荐：推荐监测的成人患者分类

1. 肝硬化患者，Child-Pugh A 期和 B 期 *
2. 肝硬化患者，Child-Pugh C 期待肝移植 **
3. 非肝硬化 HBV 携带者伴活动性肝炎或 HCC 家族史 ***
4. 非肝硬化慢性丙型肝炎患者与晚期肝纤维化 F3****

* 证据 3A；强度 B1；

** 证据 3D；强度 B1；

*** 证据 1B；强度 A1，对亚洲患者；证据 3D；强度 C1；对西方患者；

**** 证据 3D；强度 B1，对亚洲患者；证据 3D；强度 B2；对西方患者。

监测方法

可用于 HCC 监测的方法包括血清学和影像学检查。广泛用于监测的影像学检查为超声（ultrasonography, US）。作为监测手段，超声诊断准确性可以接受（敏感性 58%~89%；特异性超过 90%）^[67,68]。一项近期包括 19 个研究的荟萃分析显示，超声检查可在出现临床表现前检测出大部分 HCC，其总体敏感性为 94%。但是，超声对发现早期 HCC 的检测效果不佳，敏感性仅为 63%^[69]。相反，日本最近一项包括 1432 例患者的研究中，由经验丰富的操作者进行的超声监测发现的肿瘤平均大小为 1.6 ± 0.6 cm，2% 以下的病例肿瘤超过 3 cm^[70]。

超声的广泛使用还依赖于其无风险和非侵入性、患者良好的接受度和相对中等的成本。然而，如何在肝硬化背景下发现 HCC 是超声监测的一大挑战。肝硬化的特征为纤维化间隔和再生结节。这些特征在超声上产生粗糙的图像，影响对小肿瘤的识别。由于这些限制，利用超声早期检测 HCC 高度依赖于检测者的经验和仪器的质量。因此，推荐对超声图像分析人员进行专门培训。最近问世的超声造影剂未能证实提高小 HCC 的检出能力^[71]。

没有数据支持采用多螺旋 CT 或动态 MR 用于 HCC 监测。临床经验表明这些监测方法会产生较高的假阳性率而导致进一步检查,不具成本效益。但对于肝移植等待名单中的患者,这些情况不复存在,CT 或 MRI 是超声的替代检查。对于肥胖、肠内气体、胸壁畸形无法充分进行超声检查的患者,这些检查技术也应到考虑。即使在这些情况下,反复暴露于 CT 扫描的放射风险和 MR 的高费用使得它们在长期监控中的应用也存在争论。

经过研究或正在研究中的 HCC 早期诊断的血清学检测方法包括甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原 (des-gamma-carboxy prothrombin, DCP)——也称维生素 K 缺乏或拮抗诱导蛋白 II (prothrombin induced by vitamin k absence II, PIVKA II)——甲胎蛋白异质体 (L3 片段) 与总 AFP 比值, α -岩藻糖苷酶和磷脂酰肌醇-3^[12,72]。已知 AFP 的持续升高是发生 HCC 的危险因素,有助于确定高危人群^[73]。值得注意的是,AFP 大多用于诊断而不是监控。由于其作为诊断性检测的性能不能外推到监控条件下,因此这一情况是有意义的。作为血清学检测,AFP 存在不足之处。一项随机研究^[74]和一项人群观察研究^[75]得出相反的结果。后一项研究提供了在特殊人群或卫生保健环境下不易开展 US 检查时进行 AFP 检测的论据^[75]。然而,当与超声联合时,AFP 水平仅能额外检出 6%~8% 未被 US 发现的病例。AFP 作为血清学检测用于监控效果不佳有两个原因。首先,肝硬化患者 AFP 水平的波动可反映 HBV 或 HCV 感染的激活,潜在肝病的恶化或 HCC 发展^[76]。其次,只有一小部分早期肿瘤 (10%~20%) 出现 AFP 血清水平异常,最近发现这一现象与侵袭性 HCC 一个分子学亚类相关 (S2 类, EpCAM 阳性)^[77-79]。当用于诊断性检测时,AFP 水平 20 ng/ml 具有良好的敏感性但特异性较低,而在 200 ng/ml 这一更高临界值,其敏感性降至 22% 但特异性较高^[80]。

其他所有血清标记通常在诊断而不是监控条件下单独或联合接受评估。此外,其诊断性通常能在 HCC 患病率明显高于预期监测的情况下接受评估^[81]。在后一条件下,DCP 采用第一代方法检测,没有带来比 AFP 更显著的优势^[82]。此外,DCP 水平与门静脉浸润和晚期肿瘤分期相关,阻碍其用于早期检测^[82]。AFP-L3 片段水平有类似的情况^[83]。目前,这些检测均不能推荐用于存在 HCC 危险的患者。若干标记物,如岩藻糖蛋白,正在研究当中^[84]。

总之,超声可作为最适合的监测方法。由于超声联

合 AFP 的检出率增加 6%~8% 不能抵消假阳性结果的增加,从而最终导致小 HCC 的诊断成本增加 80%,因此不推荐该联合检测法^[69,85]。

监测效果

已发表两项关于 HCC 监测的随机对照研究。一项整群随机 (全部村落随机化) 人群研究比较中国慢性乙型肝炎患者 (无论是否存在肝硬化) 进行监测 (每 6 个月 US 和 AFP 检测一次) 和不监测的结果^[86]。尽管对监测计划的依从性欠佳 (55%), 监测组 HCC 相关死亡率还是降低 37%, 归因于检测病例的切除率增加。另一项在启东地区 (中国) 高危患者中 (男性, HBsAg⁺) 开展的 AFP 监测研究未发现总生存结果存在差异^[74]。

其他类型的证据包括人群和非人群队列和成本效益分析,很大程度上增强了定期 US 监测的获益^[55,69,87-93]。但是,这些研究在疾病分期、肝病病因及监测方法方面存在异质性。此外,几乎所有研究存在方法学偏倚,如领先时间偏倚 (生存结果明显改善源于预期诊断) 和病程长短偏倚 (生长较缓慢肿瘤的过度表现)。尽管在这种类型研究中后一种情况无法避免,但可通过校正公式将领先时间偏倚降低至最小。这样,监测的优势仍然得到保留^[94]。

监测间隔

HCC 理想的监测间隔由两个主要因素决定: 肿瘤生长到可检测极限的速度和目标人群的肿瘤发生率。根据已知的平均 HCC 体积倍增时间^[87-89], 6 个月的间隔是合理的选择。但考虑到患者之间的差异较大,日本指南提出 3 个月的较短间隔方案^[90,95]。但是,唯一一项 3 个月和 6 个月的随机研究未发现任何差异^[91]。另一方面,6 个月与 12 个月队列比较研究得出相似结果^[52,92], 而回顾性研究发现 6 个月间隔在阶段偏倚 (小 HCC 适合根治性治疗)^[96] 和生存方面^[97] 效果较好。前瞻性研究的荟萃分析显示以 US 为基础的监测的总体敏感性从 6 个月的 70% 降至年计划的 50%^[69]。

最后,成本效益研究显示半年一次 US 基础监测可以在合理的成本下提高质量校正的预期寿命^[98]。根据已有的知识,最好选择 6 个月的监测计划。在这种情况下较难实施后续研究。

召回政策是监测程序成功的关键。其包含当监测出现异常结果时需要明确遵守的流程法则。这一定义必须考虑到理想的监测目标,即很早 (≤ 2 cm) 发现 HCC,

- 对于超声检测发现直径 1 cm 以下结节的肝硬化患者，应在第一年每 4 个月随访 1 次，随后每 6 个月定期随访（证据 3D；推荐 2B）
- 对于结节直径 1~2 cm 肝硬化患者的 HCC 诊断，应基于非侵入性标准或活检证实的病理学诊断。在后者，推荐由专业的肝脏病理学家对活检标本进行评估。如没有明确发现，或在随访期间结节生长或造影影像改变，推荐二次活检（证据 2D；推荐 1B）
- 对于结节直径超过 2 cm 的肝硬化患者，可根据影像学典型的特征诊断 HCC。对于不确定或影像学不典型的病例，由活检确诊（证据 2D；推荐 1A）

- HCC 的诊断依据非侵入性标准或病理诊断（证据 2D；推荐 1A）
- HCC 病理诊断依据国际共识专家组的推荐。GPC3、HSP70 和谷氨酰胺合成酶免疫染色和 / 或基因表达特征（GPC3、LYVE1 和存活素）推荐用于鉴别高度恶性不典型增生和早期 HCC（证据 2D；推荐 2B）
附加染色可以发现祖细胞特征（K19 和 EpCAM）或评估新生血管（CD34）
- 非侵入性标准仅用于肝硬化患者，根据 4 相多层螺旋 CT 扫描或动态造影增强 MRI。诊断应当基于发现典型的 HCC 特征（动脉期高血管化伴门静脉洗脱或延迟期）。虽然对 1 cm 以上的结节要求 1 种影像学检查（证据 2D；推荐 2B），在未达最佳标准情况下，推荐更保守的 2 种影像学检查。造影增强超声（CEUS）和血管造影还存在争议。PET 扫描对早期诊断不够精确。

此时可以实施根治性治疗，其长期治愈的可能性最高^[99]。对于 HCC 病例，异常的 US 结果既可以是新发现的局部病灶或已知的肝脏病灶增大和（或）回波图形改变^[100]。

病理学研究显示在硬化性肝脏发现的大多数小于 1 cm 的结节不是 HCC^[101]。因此，对这些病例推荐密切随访（图 2）。可接受将任何大于 1 cm 的结节考虑为异常筛查结果，需要进一步研究^[56]。对于新的结节应当启动召回策略，采用非侵袭性或微创（活检）标准来诊断。如果无创性标准无法做出诊断（因不典型影像学表现），则推荐活检。如果即使活检也无法得出明确的结果，则推荐每 4 个月密切随访一次。对于结节生长或图像增强的病例，可以考虑二次活检。对于发现可疑结节的患者，推荐将患者转入有适当的人力和技术资源的中心接受评估^[56]。

诊断

目前，发达国家 30%~60% 的病例能获得 HCC 早期诊断，使根治性治疗成为可能。实际上，90 年代早期欧洲直径 < 2 cm 的肿瘤占病例数的 < 5%，而目前日本可占到病例数的 30%。预计这一趋势还将持续增长，与发达国家监测策略的广泛开展有关^[102]。但由于影像学或病理学检查难以发现 < 2 cm 的微小结节，给诊断带来困难^[103-105]。

正确区分结节属癌前病变或早期 HCC 有重要的意义。由于至少 1/3 的非典型增生病变会进展到恶性表型，

因此应定期影像学随访^[106,107]。相反，尽管费用昂贵，早期肿瘤可接受潜在的根治性治疗，如肝切除、肝移植和经皮消融。因此，迫切需要找到更好的工具以区分这些疾病。否则，监测计划中召回政策的成本效益将大打折扣。

无创性诊断

对小型肝脏结节的准确诊断最为重要。在 2000 年之前，诊断依据活检结果。这一方法在结节部位和并发症风险方面对操作有一定限制，如出血或针头种植^[108]。此外，即使是经验丰富的病理医生也难以识别基质浸润这一最相关的标准，因此如何准确区分高度恶性异常增生结节和早期 HCC 十分复杂^[105]。2001 年 EASL 在巴塞罗那召开 HCC 专家组会议，综合影像学 and 实验室结果，首次报告了 HCC 无创性诊断标准^[1]。原则上，一个独特的动态影像学行为（CT、MRI、血管造影或超声动脉期造影剂摄入）代表了早期 HCC 影像学诊断的主体。对于结节 > 2 cm 的肝硬化患者，不仅两种影像学结果一致具有诊断意义，而且一种影像学结果伴 AFP 水平超过 400 ng/ml 同样具有诊断意义。其他所有情况下的活检是必须的。2005 年 EASL 专家组和美国肝病研究协会（American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD）指南采用了新的 HCC 放射学特点，即动脉期造影剂摄取和静脉 / 晚期洗脱^[109]。在结节 > 2 cm 的情况下显示 HCC 放射学特征，

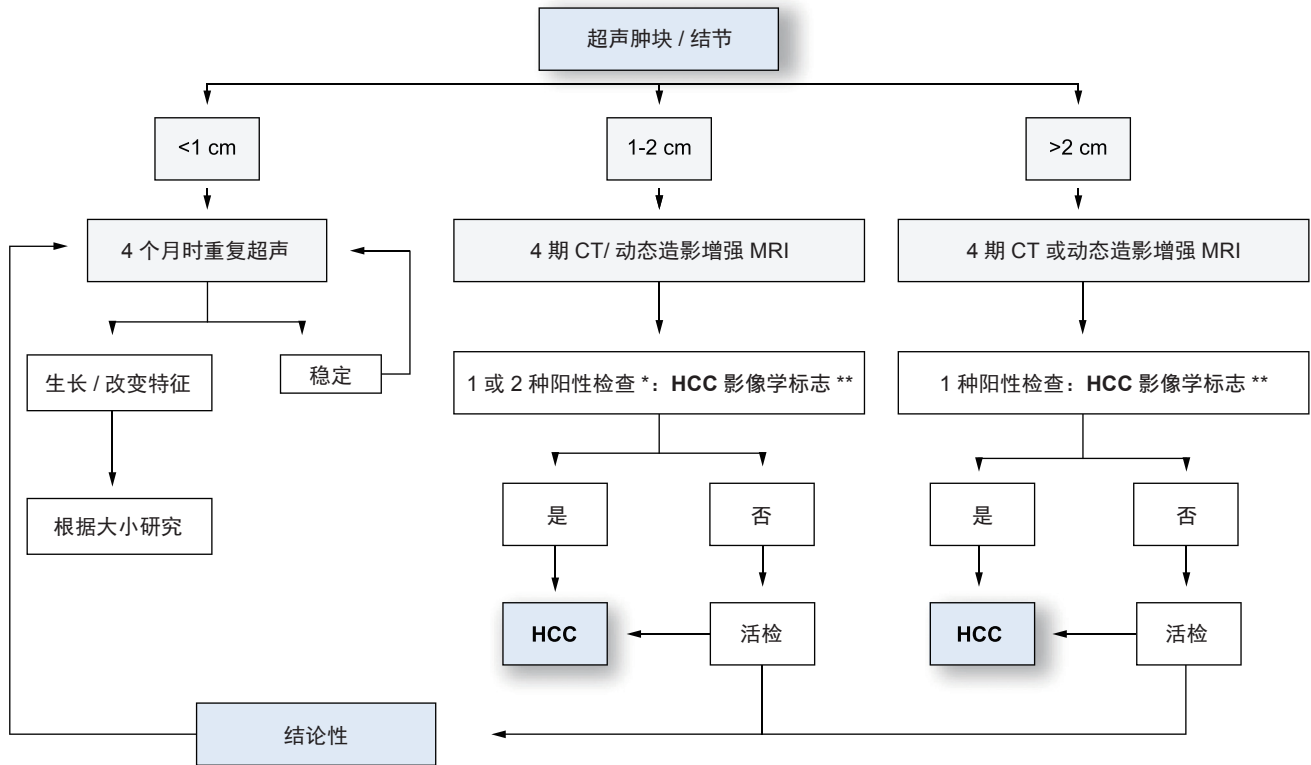


图2 诊断流程和召回政策。*一次影像学技术只在高水平中心有高端影像学设备的中心推荐。**HCC影像学标志：动脉高血化和静脉/延迟期洗脱。

或在结节直径 1~2 cm 情况下两种影像学技术（CT、MRI 和超声造影）有一致发现可以明确无创性诊断。AFP 水平从诊断计划中去除^[109]。最近更新的 AASLD 指南提出一种影像学技术（CT 或 MRI）显示 HCC 放射学特征足以诊断直径 1~2 cm 的肿瘤^[56]。

为了更新 EASL 指南 HCC 无创性诊断标准，提出两个问题。首先，对于结节直径 1~2 cm 的肿瘤，什么样的研究能为非侵入性诊断提供可靠的准确性数据，为广大的专业内科医生和放射科医生采用？其次，可以采用哪些影像学技术？对于第一个问题，两项前瞻性研究显示采用两种影像学技术可以获得高阳性预测值（PPV）和特异性^[104,109]。在一项纳入 89 例连续病例的肝硬化患者监测计划中发现，对于结节 0.5~2 cm 的患者，无创性标准可准确诊断 HCC，特异性为 100%^[104]。遗憾的是，这种方法的缺点在于绝对敏感性仅为 30%，意味着 2/3 的结节需要病理学的确认。另一项研究显示运用序贯算法可在维持绝对特异性的同时提高敏感性，在结节 1~2 cm 的病例中显著节省肝脏活检的费用^[110]。一项回顾性研究报告在一大系列移植患者中 MRI 诊断的准确性，显示当采

用一种影像学技术时，总体假阳性率超过 10%^[111]。最后，最近一项前瞻性研究检验超声检出结节 1~2 cm 情况下影像学技术的准确性，显示假阳性诊断——大多由于高度分化不良结节——超过 10%，采用 1 种或 2 种影像学技术时的特异性分别为 81% 和 85%^[112]。因此，对 1~2 cm 病变的无创性诊断仍然是一个挑战性问题，没有明确的前瞻性验证研究。虽然专家组认为纳入 1 种技术规则以便在这一领域获得一致性的方法结果，但在非理想条件下，即技术条件不是高端水平时，推荐慎重应用这一规则。在这些情况下，我们推荐采用两种一致的技术，因为假阳性诊断的高发生率这一不良结果会抵消获益。推荐进一步的前瞻性研究来证实这种方法的准确性，以获得更有力的 1A 水平推荐。

至于应选用哪种影像学技术，必须指出 HCC 放射学特征是基于肿瘤血管的动态特性。这限制了超声造影的应用——因为超声微气泡局限于血管内空间——与碘化造影 CT 或钆 MR 成像相反，在后两种情况下标准造影剂可以迅速从血液中清除到细胞外空隙。一项近期的研究显示不同于 HCC 的病变，即肝胆管型肝癌，在超声造影洗

Clinical Practice Guidelines

脱期后显示均一的造影剂摄入，即血管图形假定代表了 HCC 特征^[113]。因此，在方案报告后，最新一代 CT 和（或）MRI 被推荐用于 HCC 无创性诊断^[114]。另一方面，采用肝脏特异造影剂的灌注 CT 或 MRI 的最新进展目前没有有力的数据支持其作为替代性标准。

必须指出，HCC 放射学特性只见于少量有微小肿瘤（1~2 cm）的患者^[103]，因此大多数病例需要活检或组织生物标记。超过 2 cm 肿瘤的延迟诊断导致治疗失败或复发率增高，因为已知卫星和镜下血管浸润在此截点后呈指数增长^[101]。因此，提供可靠的工具在 2 cm 截点前作出最后诊断至关重要。

病理学诊断

HCC 病理学诊断基于国际肝细胞肿瘤共识工作组定义^[115]，推荐用于所有非肝硬化肝脏的结节，以及在肝硬化肝脏中不确定的或不典型的影像学表现。肝脏活检的敏感性取决于部位、大小和术者经验，对所有大小肿瘤敏感性为 70%~90% 不等。对于 1~2 cm 之间的肿瘤，病理学诊断尤其复杂^[105]。单独的形态学标准对高度异常增生结节和早期 HCC 的鉴别诊断仍旧存在问题，尤其是由于 HCC 基质浸润的病理学特征可以不存在或在活检标本中难以发现^[105]。在一项前瞻性研究中，首次活检报告在大约 60% 肿瘤小于 ~2 cm 的病例中为阳性^[104]。因此，阳性肿瘤活检对临床上确诊 HCC 有作用，但阴性活检不能排除恶性诊断。肝脏活检后肿瘤种植的风险为 2.7%，从活检到种植的中位时间间隔为 17 个月^[116]。

组织标记可能为这些肿瘤提供一个更全面的标准化诊断。特有的技术，如全基因组 DNA 芯片，qRT-PCR，蛋白质组学和免疫染色研究已经尝试用于寻找标记物用于 HCC 早期诊断。但仅有少数研究在训练验证计划中对几个标记物进行了全面的分析并有足够的样本^[78]。在 128 个人类标本中进行的研究描述了 13 基因签名能够确定 HCC 病变，有很高的诊断准确性^[117]。同样，三基因签名（编码 GPC3、LYVE1 和生存蛋白的基因）作为准确的分子工具（精确度 >80%），用于鉴别异常增生结节和小 HCC（< 2 cm）^[118]。这一签名的性能在不同的样本系列中得到外部验证^[118,119]。

基因组研究发现早期 HCC 的一些标记物的诊断性能够通过低成本的免疫组化检测进行了前瞻性评估。通过对组织进行检测，病理医生可以挑选出代表性的肿瘤样本，不伴有坏死或炎症，并确定表达蛋白标记的细胞类型和具体模式。一个有希望的标记物是 GPC3，其敏感性为 68%~72%，特异性超过 92%^[120,121]。同样，联合不同的蛋白标记 HSP70、GPC3 和 GS 在 105 例肝细胞结节中的

结果可接受（敏感性和特异性分别为 72% 和 100%）^[120]，并随后在两项大型研究中得到验证^[122,123]。国际肝细胞肿瘤共识工作组采纳了如果至少 2 个标记物为阳性可确定 HCC 病理诊断的推荐^[115]。对新生血管化（CD34）或可能为祖细胞起源（角蛋白 19，EpCAM）的评估可以考虑追加染色检查^[101,105,124]。特别是角蛋白 19（keratin, K19），它是一种祖细胞/胆道标记物，免疫组化染色肿瘤细胞 5% 阳性截点值与预后最差相关^[105,124,125]。此外，K19 可以在 HCC/胆管细胞型肝癌的混合形式中发现胆管特征，但不一定能被 HE 染色检测出。

疾病范围评估

肿瘤范围评估是确定分期和治疗策略的关键。几项包含病理学相关性的研究显示动态造影增强 MRI 和 4 相多层螺旋 CT 是发现小于 2 cm 肿瘤的最有效的影像学技术。但是，即使采用最先进的技术，仍预计有 25%~30% 的病例被低估^[126,127]。预先规定的方案应当能确定造影剂的数量和比率，精确的个体化的影像获取时间和最小层面厚度的影像重组。不应采用碘油造影染色。造影增强超声在病灶检测准确性方面无法与 CT 和 MRI 竞争。骨闪烁扫描术可用于评估骨转移情况。PET 扫描对早期肿瘤的分期并不准确。肝移植前的术前分期应包括腹部动态 CT 或 MRI，胸部 CT 和骨闪烁扫描。

分期

- HCC 分期系统应当明确结局预测和治疗分配。应当有助于信息交流、预后预测和试验设计。由于 HCC 的特点，主要的预后参数包括肿瘤分期、肝功能和体能状态
- BCLC 分期系统推荐用于预后预测和治疗分配（证据 2A；推荐 1B）
这一分期系统适用于大多数 HCC 患者，对具体亚组（肝移植）再做具体考虑
- 对 BCLC C 期通过临床工具或生物标记物进行细化有助于进一步理解结局数据和研究分层
- 在临床实践中，不推荐单独应用其他分期系统或与 BCLC 联合
- 根据基因签名或分子学异常的 HCC 分子学分类还不具备临床应用的条件（证据 2A；推荐 1B）

癌症分类用于确定预后并使最适宜的患者得到最充分的治疗。此外，其有助于研究者交流信息，采用有可比性的标准设计临床试验。HCC 患者不同于大多数实体肿瘤，并存两种致命性疾病，如癌症和肝硬化，使预后评估复杂化^[99,128]。因此，这一癌症的分期系统应当由两种来源的数据组成。首先，来自癌症和肝硬化自然史研究的预后变量。其次，来自循证医学研究的由治疗决定的变量，为特定亚型患者接受特定治疗提供理论依据。

根据疾病自然史的研究数据，HCC 患者主要的临床预后因素与肿瘤状态（结节数量和大小、有无血管浸润、肝外扩散）、肝脏功能（Child-Pugh 分期、胆红素、白蛋白、门脉高压、腹水）和一般健康状态（ECOG 分类和出现症状）相关^[129-133]。病因学不是独立的预后因素。

组织和血清生物标记物对预后的预测作用在 HCC 患者中研究较少。文献已经发表了临床实践中纳入预后或预测标记的严格规则^[134]。根据这些规则，可接受的生物标记物应当来自随机研究，正如 KRAS 状态和结肠癌西妥昔单抗疗效的情况。只有在特别引人注目的情况下，队列研究检测的预后或预测标记才可被临床实践所采用。专家组推荐在满足下列条件下将生物标记物纳入 HCC 管理：（1）在效力适当的随机研究或队列研究训练验证系统中证实有预后作用的预测因子；（2）在多因素分析中证实独立预后价值，包括已知的临床-病理预测性变量；（3）由独立研究者报告的外部队列研究采用相同的方法确认结果。在 HCC 中目前没有一种检测的生物标记物满足上述标准，但有 4 个只需要由独立研究者的外部验证：基因签名或肿瘤生物标记物（EpCAM 签名，G3-增殖亚型和 miR-26a）^[77,135,136] 和邻近组织（不良生存签名）^[137]。至于血清标记，AFP 水平、VEGF 和 Ang2 在未经治疗的晚期肿瘤的大型队列研究中显示有独立的预后价值^[138]。高 AFP 水平的预后意义在对照研究中少有研究^[139]，但显示可以预测在肝移植等待名单上的中途退出风险（截点值 200 ng/ml，或增长 > 15 ng/ml）^[140,141]，对局部消融治疗缓解^[142]，对局部区域治疗的缓解^[143] 和晚期肿瘤的结局（截点值 200 ng/ml^[138]；400 ng/ml^[130,144]）。上述研究的异质性妨碍得出明确的推荐，但建议将 AFP 水平 > 200 ng/ml 或 > 400 ng/ml 作为不良预后因素进行研究。

提出一些分期系统作为 HCC 的临床分类。在肿瘤学中，癌症的标准分类基于 TNM 分期。在 HCC，根据 AJCC 的第 7 版 TNM 分期标准^[145]，来自一系列接受切除手术的患者分析，存在一些局限性^[146]。首先，需要有病理学信息来评估微血管浸润，只有接受手术治疗的患者才能获得（~20%）。此外，其没有捕获有关肝功能状态或健康状态的信息。一维系统，如 Okuda 分期和 Child-Pugh 分期，尽管流行，其宗旨是区分不同预后的

HCC 患者。在更综合的分期系统中，5 个经过广泛验证，3 个为欧洲（法国分类^[147]，意大利肝癌项目（Cancer of the Liver Italian Program, CLIP）分类^[130] 和巴塞罗那临床肝癌（Barcelona-Clinic Liver Cancer, BCLC）分期系统^[148,149]），2 个为亚洲 [香港中文大学预后指数（Chinese University Prognostic Index, CUPI）^[150] 和日本整体分期（Japan Intergrated Staging, JIS），最近做出了包括生物标记（AFP、DCP AFP-L-3）（bm-JIS）的修订^[151]。CUPI 和 CLIP 评分主要对晚期患者进行分类，只有少数患者对治疗有效。总体上，大多数应用的系统或评分极少经过外部验证（BCLC, CUPI, CLIP 和 bm-JIS），只有 2 个（BCLC, CUPI）包括了三种类型的预后变量，只有 1 个（BCLC）根据具体的预后亚类（specific prognostic subclasses, BCLC）进行治疗分配。

目前的 EASL-EORTC GP 指南认同 BCLC 分类，有几个原因^[148,149]。其中包括与肿瘤状态、肝功能和健康状况有关的预后变量，以及来自队列研究和随机研究的治疗依赖性变量。在不同的临床条件下接受了外部验证^[152-154]。这是一个不断进化的系统，以动态的方式将肿瘤分期与治疗策略结合，可以纳入新的有关预后理解和 HCC 治疗的进展。就这一点而言，1999 年最早报告的分类型^[148] 在 2003 年更新，加入 0 分期（极早期 HCC）和对中度 HCC 进行化疗栓塞^[99]，2008 年的进一步修订，纳入索拉非尼作为晚期肿瘤的一线治疗选择^[149]。下文将讨论，未来几年预期会出现进一步改进类别分层（例如纳入生物标记物）或来自有阳性结果的高端研究的治疗分配。BCLC 分类首先获得 EASL 同意^[1]，随后是 AASLD HCC 管理指南^[56]。

BCLC 分类：预后预测和治疗分配

BCLC 分类根据已经确定的预后变量将 HCC 患者分为 5 期（0, A, B, C 和 D），并根据治疗相关状态进行治疗分配（图 3）。因此，其提供预后预测信息和治疗分配信息。预后预测由与肿瘤状态（大小、数量、血管浸润、N1、M1）、肝功能（Child-Pugh）和健康状态（ECOG）相关的参数决定。治疗分配包括与治疗有关的变量，能够影响治疗结果，如胆红素、门脉高压或 ECOG 症状。

早期阶段

极早期 HCC（BCLC 0 期）定义为单个肿瘤直径 < 2 cm，无血管浸润/卫星灶，患者一般情况良好（ECOG-0），肝功能良好（Child-Pugh A 期）。目前，西方国家 5%~10% 的患者在此期得到诊断，而在日本，这一数字接近 30%，归因于广泛实施的监测计划^[155]。但从病理学研究中，可以确定两类亚型：模糊结节型——结节大小 12 mm 左右，无局部浸润；

Clinical Practice Guidelines

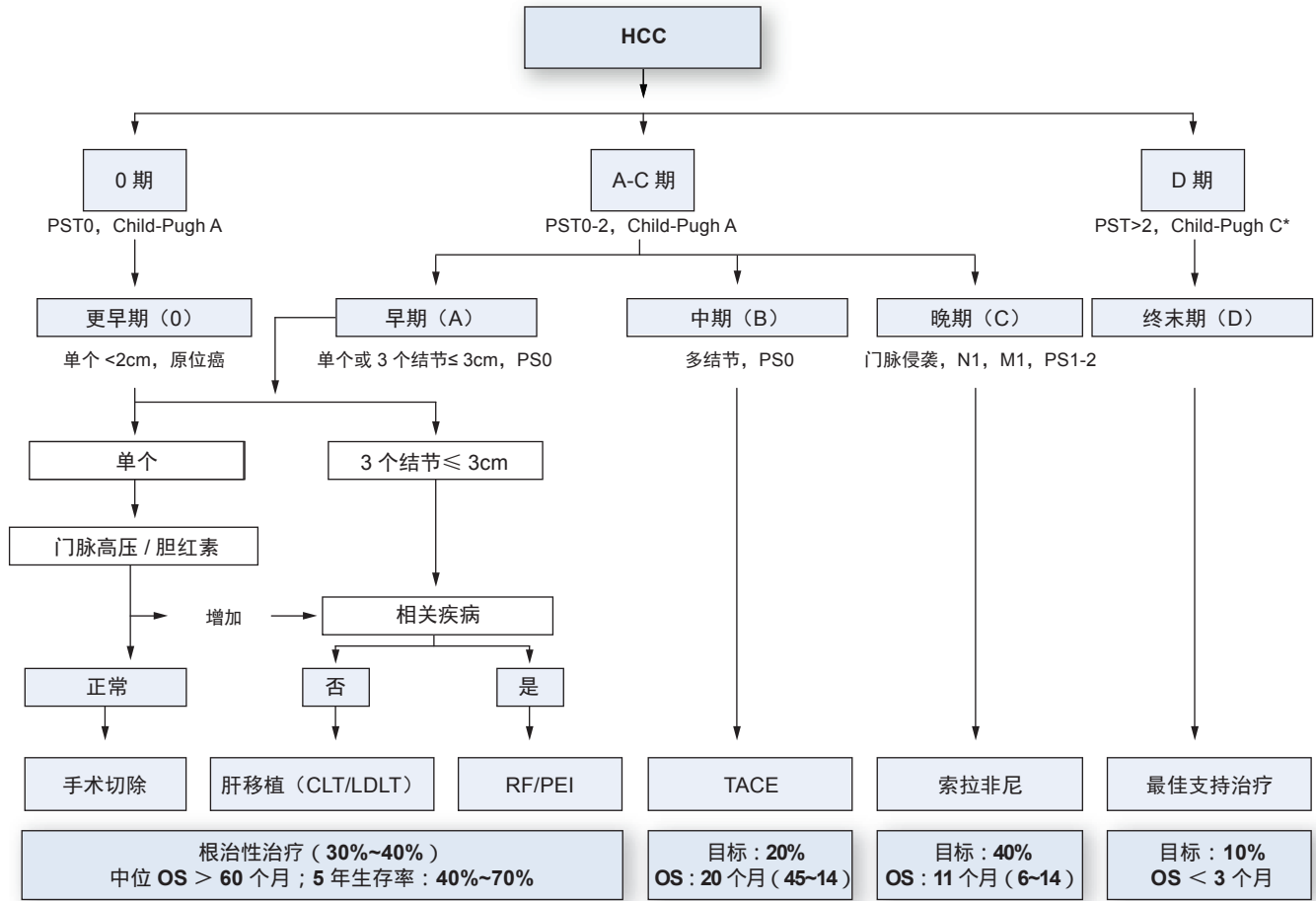


图3 BCLC分期更新和治疗策略, 2011。

明确结节型——肿瘤平均大小 16 mm, 可能有局部浸润。模糊结节型为分化良好的 HCC, 含有胆管和门静脉, 有不明确的结节样表现, 根据定义, 没有入侵的结构。明确结节型 10% 的病例在结节周围与局部转移, 25% 有镜下门脉浸润^[101,105]。因此, 一些小于 2 cm 的肿瘤有局部播散的倾向, 但其他类似原位癌的表现, 被归为 0 期。最近的数据显示接受切除和肝移植的患者 5 年生存率为 80%~90%, 局部消融的患者 5 年生存率为 70%^[156-159]。极早期患者能否接受局部消融作为一线治疗选择存在争议。目前没有相关的随机对照研究报告, 对队列研究的比较存在选择偏倚。

早期 HCC (BCLC A 期) 定义为单个肿瘤 > 2 cm 或 3 个结节直径 < 3 cm, ECOG-0 且 Child-Pugh 类别 A 或 B。早期 HCC 患者在手术切除、肝移植或局部消融后 5 年的中位生存率达到 50%~70%^[102,160]。这些病例的自然结局由于缺少相关数据报告尚不清楚, 但估计中位生存期在 36 个月

左右。在有选择的候选病例中采用所谓治疗决定的变量可以带来普遍的生存改善。

肿瘤状态由主要结节的大小和多中心性 (单个结节 2~5 cm, 3 个结节 ≤ 3 cm) 确定, 每个类别显示显著的预后差异。下文将讨论, 超过 5 cm 的单个肿瘤仍可考虑将手术切除作为一线选择, 因为如果采用现代 MRI 进行术前分期, 如果孤立的大型肿瘤仍为单一病灶且没有大血管浸润——这在 HBV 相关 HCC 中常见——反映了更好的生物学行为。

与肝功能相关的变量对挑选手术切除的候选人群有意义。缺乏有临床意义的门脉高压和胆红素正常是接受切除的单个肿瘤患者生存的关键预测因素^[161]。同样, Child-Pugh A 期是接受局部消融的患者最强的预后变量, 还包括肿瘤大小和治疗缓解^[162]。由于肝移植有可能同时治愈肿瘤和潜在的肝脏疾病, 与 HCC 最为相关的变量被明确确定为预后因素 (单个肿瘤 ≤ 5 cm 或 3 个结节 ≤ 3 cm), 作为所谓米兰标准的定义。

中晚期 HCC

无法切除的 HCC 预后不良，中位生存期不足 1 年。对 25 个 RCT (2 年生存率 8%~50%)^[131,133,139,163] 不同预后的分析导致将不可切除 HCC 患者依据 BCLC 分类至少分为 3 个亚组：中度、晚期和终末期。

中期 HCC (BCLC 分期 B)：未治疗的中期——BCLC B 类 (多小结节非对称性肿瘤无浸润模式) 患者表现的中位生存期为 16 个月^[139,164]，或 2 年生存率为 49%^[133]。根据 RCT 和对收集资料的荟萃分析结果，化疗栓塞可使这类患者的生存时间延长到中位 19~20 个月^[139]。尽管如此，BCLC B 类患者的预后预测呈异质性，报告的范围为 36~45 个月^[165-167] (在最近系列中对化疗栓塞疗效最佳的人群) 到无治疗患者最差情况下 11 个月 (SHARP 研究安慰剂组—BCLC B 患者)^[168]。最近一项对 RCT 的荟萃分析评估了对照组的生存结果，提示腹水 (TACE 治疗的禁忌症) 是这一亚类患者最差的预后因子^[133]。

晚期 HCC (BCLC C 期)：有肿瘤相关症状的患者 (有症状的肿瘤，ECOG 1-2)，大血管浸润 (节段性浸润或门脉浸润) 或肝外播散 (淋巴结浸润或转移) 预后不良，预计的中位生存时间为 6 个月^[131,164]，或 1 年生存率为 25%^[133]。尽管如此，很明显这一结果随肝功能状态和其他因素而变化。例如，有肝功能储备的患者 (Child-Pugh A 期) 中位生存时间 7 个月^[168]，而肝功能严重受损的患者 (Child-Pugh B 期) 预期的中位生存为 5 个月。2006 年针对晚期 HCC 患者，没有获 FDA 批准的一线治疗。由于报告的数据显示索拉非尼 (一种多酪氨酸激酶抑制剂) 在晚期患者中的生存获益，这一情况得到改变^[168]。这项 RCT 的结果代表了 HCC 治疗的一个突破，将在本文分子靶向治疗部分进行讨论。索拉非尼组中位总生存时间为 10.7 个月，范围从 BCLC B 期的 14.7 个月到 BCLC C 期的 9.5 个月。

终末期 HCC：终末期患者特征为肿瘤导致患者体力状态极差 (ECOG 3-4)，反映了严重的肿瘤相关疾病。中位生存期 3~4 个月^[148] 或 1 年生存率 11%^[133]。同样，Child-Pugh C 期伴肿瘤超过移植极限的患者预后也极差。

治疗分期迁移概念

每个分期中都有一部分患者不能满足所有的治疗分配标准。对于这些病例，建议向患者提供同一期或下一个预后分期的下一个最合适的治疗选择。例如，BCLC A 期局部消融无效的患者应接受化疗栓塞。同样，BCLC B 期患者化疗栓塞 (至少 2 周期治疗) 无效的患者应接受索拉非尼，根据 SHARP 研究的报告^[168,169]。

BCLC 分类修订

一些研究挑战了 BCLC 正确提供精细的患者分层用于研究设计的能力。这些研究大多包括 BCLC C 期患者^[170]。专家组承认 BCLC B 期患者报告的生存时间范围 (从 45 个

月到 11 个月) 和 BCLC C 期患者 (从 11 个月到 5 个月) 值得研究。在每一类别中根据肝功能 (Child-Pugh A vs B 或腹水)、分子预后标记物或预后变量 (ECOG, 肿瘤侵袭性) 进一步分层，应该探索。

HCC 分子学分类

癌症分子分类应有理解生物学亚类和疾病的驱动因子并优化分子治疗的获益，扩充研究人群。在癌症中极少提出分子分类。一个例子是乳腺癌，Her2/nu 状态区分不同预后亚组和对曲妥珠单抗缓解的患者^[171]。同样，非小细胞肺癌中 EGFR 突变状态区分对酪氨酸激酶抑制剂缓解的患者^[172]。此外，一类伴 BRAF 突变的黑色素瘤患者对特异性 B-RAF 抑制剂缓解这一事实确定了对这类肿瘤治疗的一个新的范例和亚类^[173]。

还没有报告在 HCC 中存在对特异的靶向治疗有效的分子亚类。但是，过去 10 年对疾病的发病机理和分子亚类的研究取得了明确进展。从生物学角度来讲，区分了不同肿瘤类别，包括 Wnt 亚类，增殖性分类 (含两个亚类：S1-TGF-beta 和 S2-EpCAM 阳性) 和炎症分类^[77,137,174,175]。95% 的病例从特定肿瘤结节不同部位获得的样本有同样的分层分类^[136]。同样相关的，邻近的非肿瘤组织的基因特点可区分预后良好和不良的患者亚组^[137]。因此，可以获得场效应的概况，尽管还需要进一步的研究以证实这些亚类的预后意义，以及其中特别的驱动因子是否能提供更分层化医疗的基本原理。

治疗

- 治疗分配基于 BCLC 分配系统，根据获益的强弱和范围的治疗证据级别总结见图 4。

在肿瘤学中，治疗的获益应当通过随机对照研究和荟萃分析评估。其他来源的证据，如非随机临床研究或观察性研究说服力较弱。医学干预措施在 HCC 较少有彻底研究，与其他全球高发的肿瘤情况相反，如肺癌、乳腺癌、结直肠癌和胃癌。其结果是，HCC 大多数干预性治疗的证据强度远远落后于其他全球高发癌症的水平。图 4 总结了 HCC 所有治疗根据研究设计和终点指标的疗效证据水平，以及根据 GRADE 的推荐级别。

原则上，不同治疗策略的推荐基于所有可获得的有效干预措施的循证数据。多学科 HCC 团队包括肝病医生、外科医生、肿瘤医生、放射科医生、介入放射医生、病理

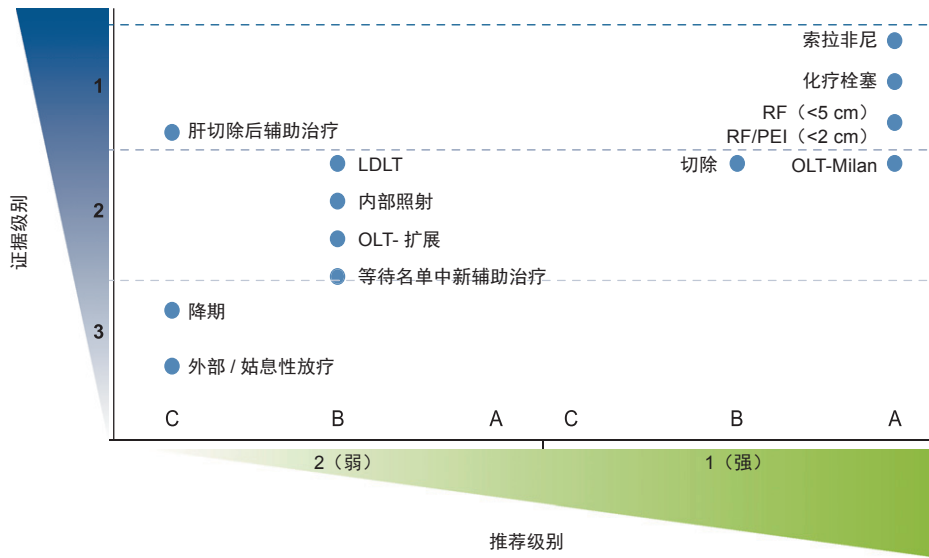


图 4 根据证据级别 (NCI 分类^[2]) 和推荐强弱 (GRADE 系统) 的 EASL-EORTC 治疗推荐图示。RF, 射频消融; PEI, 经皮乙醇注射; OLT, 原位肝移植; LDLT, 活体供肝移植。

医生和转化医学研究人员, 鼓励这些人员应用这些指南。策略推荐应适应当地的规范和 (或) 团队的能力同时符合成本效益策略。

手术切除

- 对有孤立肿瘤和肝功能储备良好的患者, 定义为胆红素正常, 肝门静脉压力梯度 $\leq 10\text{mmHg}$ 或血小板计数 $\geq 100,000$, 手术切除为一线治疗选择 (证据 2A ; 推荐 1B)
推荐解剖学切除 (证据 3A ; 推荐 2C)
- 对符合 Milan 标准 (≤ 3 个结节 $\leq 3\text{ cm}$) 的多灶性肿瘤患者或轻度门静脉高压不适于肝移植的患者其他的切除指征需要与局部区域治疗进行前瞻性比较 (证据 3A ; 推荐 2C)
- 肝硬化患者肝切除的围手术期死亡率预计为 2%~3%
- 新辅助和辅助治疗尚未被证实能改善接受肝切除手术 (或局部消融治疗) 患者的结局 (证据 1D ; 推荐 2C)
- 肿瘤复发是肝切除的主要并发症, 复发类型影响后续的治疗分配和预后。复发患者将重新评估 BCLC 分期并再次接受相应治疗

手术是 HCC 的主要治疗手段。对良好选择的患者, 切除和肝移植可以获得最佳结局 (5 年生存率 60%~80%), 对于早期肿瘤有治疗意愿的患者是非常有竞争力的一线选择^[176,177]。肝切除术是非肝硬化 HCC 患者的治疗选择 (西方国家 5% 的病例, 亚洲 40% 的病例)^[178,179], 可以进行主要切除, 致命性并发症发生率低, 结局可接受 (5 年生存率 30%~50%)。

肝硬化患者 HCC 切除的现代标准由专家组确定如下: 预期的 5 年生存率 60%, 围手术期死亡率 2%~3%, 输血需求低于 10%^[102,157,180-182]。事实上, 围手术期死亡率已经从 1980 年代的 15% 下降到主要的转诊中心的 3%~5%。一些中心的围手术期死亡率为零^[176,183]。失血与患者预后显著相关, 可以通过选择肝功能储备较好的患者和在肝实质切断期间应用间断流入阻断来控制。目前, 肝切除术的病例选择已经过修订, 手术技术 (切除前影像学规划、超声析象, 间断 Pringle 操作, 低中心静脉压维持等) 及术后即时处理已得到优化。这些策略在 20 年来已经使输血率从 80%~90% 下降到 10% 以下^[183]。此外, 采用根据 Couinaud 的解剖学切除可以确保根据坚实的肿瘤学原则的手术径路, 尽管早期复发的下降为中度^[184]。针对 2 cm 切缘的解剖切除比狭窄的手术切缘 ($< 1\text{ cm}$) 能带来更好的生存结局^[185], 仅推荐用于能保证足够的残留肝功能的病例。手术切除和更好的结果相关的回顾性研究在解读时应慎重, 原因是肝功能保存良好的患者倾向于更广的干预措施。因此, 需要注意, 外科治疗旨在保留足够的肝功能储备, 针对每

个患者的情况和肿瘤特征，即体格大小、中心型或周围型肿瘤结节和孤立性大 HCC（对比浸润性肿瘤类型）来制定治疗。

选择理想的候选者包括充分评估肝功能储备和肿瘤范围。对肝功能评估的修订从 Child-Pugh 分期的总体确定到更复杂的 15 分钟吲哚菁绿保留率（indocyanine green retention rate at 15 min, ICG15）测量^[186]或肝静脉压梯度（heaptic venous pressure gradient, HVPG）P10 mmHg 作为相关门脉高压的直接指标^[187]。将门脉高压作为接受手术切除的患者的预后因子的这一概念最近在亚洲得到验证^[182]。门脉高压的替代测量包括两个变量：血小板计数低于 100,000/mm³ 伴脾大，脾脏大小是门脉高压相关较小的临床参数^[188]。血小板计数最近被确认为已切除 HCC 独立的生存预测因子^[189]。与这些考虑一致，尽管在手术前推荐对门脉高压的各项指标（HVPG、食管静脉曲张、脾大和血小板计数）进行全面评估，血小板计数仍然是门脉高压最易获得的参数。实际上，选择 HVPG < 10 mmHg 的患者或不伴门脉高压替代指标（食管静脉曲张或脾大伴血小板计数 < 100,000/mm³）的患者使可切除率低于 10%^[99]。采用 MELD 评分 ≤ 10 推广这些严格的标准需要以生存结果为终点的前瞻性验证^[189]。

一些工作组对预期接受大型切除手术的患者应用手术前供应将要切除的部分肝脏的分支的门静脉栓塞（portal vein embolization, PVE）以提高残留肝脏体积^[183,190]。这种方法并发症发生率为 10%~20%，肝硬化患者的严重门脉高压发生率为 1%^[191]。但是，肝硬化 HCC 患者中 PVE 的效果尚未在大型对照研究中得到适当的检验。最后，有关腹腔镜视频辅助肝切除的数据逐渐增多，与开放性治疗相比，可作为预防肝功能恶化的无创性替代方案。在队列研究中特定肿瘤部位报告的阳性结果^[192]需要前瞻性地与目前实践变化之前的传统腹腔镜切除进行比较。

对于根据肝功能状态正确选择的患者，其主要的生存预测因子为肿瘤大小、肿瘤微卫星灶数量和血管浸润^[176]。肿瘤范围应当采用最新型的 CT 扫描或 MRI 进行评估。术中超声检查（intraoperative ultrasonography, IOUS）可发现 0.5~1 cm 的结节，被认为是切除额外结节和指导解剖切除的标准方法^[193]。日本全国范围的调查显示小于 2 cm 这一截点值是上千例患者生存的独立预测因子^[194]。HCC ≤ 2 cm 的患者 5 年生存率为 66%，而肿瘤 2~5 cm 的患者 5 年生存率为 52%，肿瘤 > 5 cm 的患者 5 年生存率为 37%。多结节性同样预测生存率，单个肿瘤切除后 5 年生存率为 57%，3 个或多个结节切除后 5 年生存率为 26%。最近，一些转诊中心报告满足 Milan

标准（3 个结节 ≤ 3 cm），不适宜移植而接受手术切除的多灶性肿瘤患者的 5 年生存率超过 50%^[180-182]。这些报告的阳性结果在被指南采纳前，需要与局部区域治疗对比切除结果。

血管浸润是已知的复发和生存预测因子，直接与组织学分化、等级和主要结节大小相关。特征上，直径 2 cm 的肿瘤 20% 存在镜下血管浸润，直径 2~5 cm 的肿瘤 30%~60% 存在镜下血管浸润，直径 5 cm 以上的肿瘤 60%~90% 存在镜下血管浸润^[176]。有关镜下血管浸润更准确的观察发现血管肌层浸润及超过肿瘤边缘 1 cm 为 2 个预后最差的危险因子^[157]。无血管浸润的单个肿瘤切除后的患者生存结果为中位生存期 ~87 个月，伴 0~1 个危险因子和镜下血管浸润的患者的中位生存期为 38~71 个月，而伴镜下血管浸润和 2 个危险因子或肉眼血管浸润的患者的中位生存期为 8~12 个月^[157]。

预防复发的辅助治疗

肿瘤的 5 年复发率为 70%，表现为肝内转移（真正的复发）或肿瘤重新生长^[161,157,180-182,195,196]。这些疾病可以通过比较性基因组杂交、HBV 整合模式、应用杂合性丢失分析的 DNA 指纹图或 DNA 芯片分析进行鉴别^[197]。两种疾病的临床定义都尚未确定，但已经采用 2 年作为大致区分早期和迟发复发的截点值^[149,198]。

在随机研究条件下对几个预防和治疗复发的策略进行了验证。几乎所有已发表的 RCT 研究在亚洲进行。干扰素是目前最常评估的药物。不同的荟萃分析评价了辅助干扰素治疗的疗效^[199-201]。在一项包括 13 个研究（9 个小型 RCT）的分析中，干扰素治疗的无复发生存率有显著提高（3 年 RFS 估计值为 54%，而安慰剂组为 30%）^[200]。其他不同患者人群的研究报告了同样的结果。在首个评估 150 例干扰素 α 治疗患者的西方 RCT 研究中，得到阴性结果，但发现对重新开始的迟发复发预防存在阳性的趋势，向未来研究提供进一步评估这一策略的依据^[181]。考虑到已有的信息，由于缺乏显著的患者数量及数据存在部分冲突，专家组不推荐辅助干扰素治疗。有趣的是，最近发现 miR-26 可作为干扰素辅助治疗的潜在缓解预测标记物^[135]。辅助治疗领域今后的研究应当涉及这类分子标记物以更精确区分出对辅助治疗缓解的患者。

其他检验的策略包括化疗、化疗栓塞治疗、内部照射、免疫治疗和维甲酸。辅助化疗栓塞治疗和化疗在预防复发方面没有任何获益^[202]。¹³¹I- 标记的碘化油内部照射在小型研究和队列研究中显示阳性疗效^[203,204]。一项包含 150 例患者的研究显示白介素 2 活化淋巴细胞过

Clinical Practice Guidelines

继性免疫治疗能降低首次复发（3年复发率33% vs 对照组48%）^[205]。维甲酸和维生素K2预防新发肿瘤类似的治疗获益未能在最近的两个大型RCT研究中得到证实^[206-208]。总体上，最近的一项Cochrane系统分析共收集12项RCT，随机患者不足1000例，该分析对所总结的任何辅助方案和新辅助方案得出不甚明确的疗效证据^[209]。因此，这些策略均未被推荐用于临床实践。

根据之前发布的指南^[149]，将开展低系统误差风险的较大研究。研究的主要终点应为至复发的时间或总生存率。由于缺乏经证实的有效治疗，因此将患者随机分入无治疗对照组是合适的。患者的选择应基于BCLC分期系统，应当在随机分组前根据肿瘤大小、结节数量/卫星灶和血管浸润进行分层。由于这些研究的性质，需要多中心研究。索拉非尼治疗晚期HCC的阳性结果有必要在辅助治疗条件下采用这一多激酶抑制剂进行国际

性研究。

肝移植

肝移植是伴小型多结节肿瘤（≤3结节，直径≤3cm）或单个肿瘤≤5cm和肝功能异常晚期的首选治疗。理论上，肝移植可同时治愈肿瘤和潜在的肝硬化。20年前采用的广谱选择标准导致不良复发（5年复发率32%~54%）和生存结局（5年生存率<40%），但是可以鉴别出适合这一疗法的最佳候选患者^[210,211]。遵循这一概念，一些先驱的工作组选择“最适合的患者”，报告的5年生存率为70%，复发率低于15%^[161,212-215]。在一个里程碑式的手稿中，在单个HCC≤5cm或3个结节≤3cm的患者中建立了所谓的Milan标准^[212]。遵循这些标准并根据现代标准，围手术期死亡率、1年和5年死亡率预计分别为3%、≤10%和≤30%。10年生存结果较少，专家组同意遵循意向治疗原则报告外科手术的数据，以更好区分切除和移植生存结果的差异，这种差异在常规的5年截点时并不明显。

最近的一项系统性回顾包括了90个研究，总计17,780例患者，跨度15年，发现Milan标准是肝移植后生存的独立预后因素^[177]。Milan标准内患者的总体5年生存率（65~78%）与欧洲（ELTR）和美国登记组（OPTN）非HCC适应症患者相当（65%~87%）^[177,216,217]。ELTR报告的超过12,000例手术患者的10年生存率约为50%^[216]。作为成功的结果，Milan标准已被整合入BCLC分期系统^[148,149]和美国器官分配UNOS移植前分期^[218]，保持能扩大HCC肝硬化肝移植适应症的任何其他预后标准的基准^[219]。

肝移植作为HCC治疗的主要缺点是供体缺乏。等待时间的延长导致20%的移植候选患者在接受移植前退出，影响意向性治疗的结果分析^[161,220]。对于HCC患者肝移植的情况，专家组提出了4个概念：(1) 优先和解除政策；(2) 等待名单中患者的新辅助治疗；(3) 扩展标准并降期以移植；(4) 活体供肝移植。最近报告的肝移植国际共识大会在完善现有指南方面提供了帮助^[219]。

优先和解除政策

UNOS根据MELD评分制订优先系统来管理移植等待名单上的患者^[218]，该评分最初是为了预测终末期肝病患者的3个月生存率^[221]。由于MELD无法预测HCC患者的退出率，优先评分会分配给这些患者，从早期提议的

- 对于单一肿瘤且小于5 cm或3个（或）以下结节≤3 cm（Milan标准）不适宜肝切除的患者，肝移植为一线治疗选择（证据2A；推荐1A）
 - 围手术期死亡率和1年死亡率预计分别为3%和≤10%
 - HCC肝移植肿瘤限制标准的扩展尚未确定。不伴镜下浸润的患者将Milan标准适度扩充到“多达7个”，获得有竞争力的结局，因此这一指征需要前瞻性验证（证据2B；推荐2B）
 - 如果等待时间超过6个月，新辅助治疗可考虑用于局部区域治疗，因为有良好的成本效益数据和肿瘤缓解率，虽然对长期结局的影响尚未确定（证据2D；推荐2B）
 - 超过传统标准的HCC降期政策不被推荐，而且应该在以生存和疾病进展为终点的前瞻性研究中进行检验（证据2D；推荐2C）
- 对降期的评估应当遵循修订的RECIST标准
- 活体供肝移植是等待时间超过6~7个月的患者的替代选择，在研究中提供适宜的条件对移植指征的扩充进行探讨（证据2A；推荐2B）

肝移植适应证扩大和降期

对标准扩大到超过 Milan 标准和降期到 Milan 标准的分析得到广泛研究。总之，主要概念是建立新的政策，允许扩大移植的标准，对包括在扩展提议中的特殊类型患者有必要得出有力的数据。新的标准可以对所有移植计划产生主要影响，而且支持改变的任何数据应当是无懈可击的。此外，应当考虑对非 HCC 患者等待肝移植标准扩展后的影响。

目前的理解是扩展到 UCSF 标准（单个结节 ≤ 6.5 cm 或 2~3 个结节 ≤ 4.5 cm 且肿瘤总直径 ≤ 6.5 cm 或 2~3 个结节 ≤ 4.5 cm 且肿瘤总直径 ≤ 8 cm）——占有所有征募患者的约 5%~10%^[220,232]——已从病理学角度 7 标准接受了挑战（最大肿瘤大小总和为 7 及肿瘤个数为 7）^[233]。最近在独立的系列中这一病理学基础提议得到验证^[234]。对提议扩充的主要担心是缺乏等待名单中在目前标准之外但达到扩展标准的具体总生存率和退出率。其他最近挑战 Milan 标准的研究提出了不同的法则以优化患者选择。但是，5 年结局预测根据有无微血管浸润从 70% 到 40%。因此，在采用这些标准前需要有术前血管浸润标记物。在评估肿瘤大小和结节的荟萃分析中，总直径超过 10 cm 的截点值可使死亡风险提高 4 倍^[235]，而其他研究认为联合肿瘤体积和 AFP 水平是最佳策略^[140,141]。分子学标记物，例如等位基因不平衡反映了染色体不稳定性，也能预测移植后的复发^[236]。考虑到证据级别，在研究方案之外，不推荐对移植资格标准进行扩展。

至于降期，对于坚持治疗和随访的患者，没有单独的 RCT、大型病例对照研究或设计良好的大型队列研究。小型前瞻性研究显示从仅有肝脏疾病接受射频或化疗栓塞治疗降期到 Milan 标准所获得的 5 年生存率与 Milan 标准内的患者相似^[237,238]。尚不清楚降期治疗是否产生可测量的效应或仅是提供一个时间窗以评估 HCC 的自然史，最终风险从移植前退出转为移植后复发^[239,240]。降期的资格没有明确的上限^[240]。

考虑到目前数据，对于超过 Milan 标准的患者，降期不能作为完善患者选择的工具，还需要进一步研究。研究应根据成功降期后接受移植的患者 5 年生存结果与符合 Milan 标准的移植患者所得的结果相似这个原则^[219]。但专家组认为，对已在肝移植等待名单上、肿瘤进展超过 Milan 标准、病变局限在肝脏的患者应当采用特殊的政策。在这种特殊情况下，如上所述，推荐候选者等候，直到通过局部射频或化疗栓塞达到降期且维持至少 3 个月。

24 分（单个 < 2 cm）到 29 分（单个 2~5 cm 或 3 结节每个 < 3 cm），到现阶段的分别为 0 和 22 分。建立优先政策的主要困难是确定退出的风险人群，在一些研究中发现有多结节肿瘤、新辅助治疗失败或基线血清 AFP > 200 ng/ml 或稳定增长 > 15 ng/ml/月^[140]。在这个范围的另一端，部分 UNOS-T1 肿瘤（单个 < 2 cm）患者可以从替代性非移植治疗中获益，而不必移植，至少是在复发前^[222]。

提倡低危患者“挽救性移植”的策略应当在前瞻性研究中进行验证，关注意向治疗分析和生存获益，因为他们也取决于等待时间和供者有无的局部情况。同样，手术切除病检为高危复发风险的患者应列入肝移植名单^[223]。由于全球的等待时间存在很大差异，推荐政策制定者根据这些变量调整优先政策。

对解除政策已有的信息甚至更少。目前专家组推荐搁置等待名单中 HCC 进展超过 Milan 标准的患者，并探索新辅助治疗。专家组建议解除出现大血管浸润或肝外播散的患者。

等待名单患者的新辅助治疗

大多数中心对等待名单中符合 Milan 标准的患者实施辅助治疗以预防肿瘤进展。还缺乏来自 RCT 的有力数据，因此，提倡局部消融或化疗栓塞的潜在获益来自观察性研究和成本效益分析。评估新辅助治疗的主要研究为病例系列分析，病例对照研究和队列研究，显示 RFA 的肿瘤晚期坏死率（12%~55%）^[224,225] 高于 TACE（22%~29%）^[226-228]。

这些治疗对退出率、复发和生存的影响仅来自非随机研究的评估。有关退出率的初期研究报告显示，1 年的退出可能性为 15%~30%^[161,220]。在所报告的病例系列分析和对照研究中，一些研究提示治疗存在有益的影响，退出率降至 0%~25%^[222,224]。同样，由于对等待名单中的治疗为非对照研究，他们在肝移植后对生存的影响难以评估。自开创性研究^[226]发表以来，包含治疗病例和配对病例的对照研究提示治疗组的生存率与非治疗组相似^[227,228]。相反，Markov 成本效益分析指出，等待时间超过 6 个月的患者可从新辅助治疗中获益^[229]。根据迄今已发表的小型预备研究和成本效益研究，不推荐将索拉非尼用于等待名单中 UNOS-T2 患者的治疗^[230,231]。从社会学观点来看，局部区域治疗或分子治疗对患者结局的实际效果和预期寿命的总体获益不确定。因此，考虑到已有证据的强弱，推荐待移植的患者接受局部消融，当预期等待时间超过 6 个月时，化疗栓塞可作为第二选择。

Clinical Practice Guidelines

活体供肝移植

采用健康供者肝右叶的活体供肝移植 (living donor liver transplantation, LDLT) 已成为尸体肝移植的替代方案^[241,242]。在 2000 年, 对 LDLT 热情高涨, 曾预计会占 HCC 肝移植的相当比例^[243]。遗憾的是, 相关的死亡风险 (估计为 0.3%) 和健康供者致命性并发症 (~2%) 削弱了移植团体的兴趣^[244-246]。目前, LDLT 占成人肝移植的比例低于 5%, 明显低于活体供者占移植总量 40% 的肾移植^[246]。LDLT 的风险和获益应当同时考虑供者和受者, 即双重平衡概念^[219,247,248]。由于操作复杂, LDLT 必须在肝脏外科和移植成绩卓越的中心开展。

LDLT 的结果与尸体肝移植相比存在争议。尽管一些研究显示 LDLT 复发风险更高, 这些数据并未得到确认^[249,250]。成本效益研究提示 LDLT 可以用于等待时间超过 7 个月 HCC 患者^[248], 专家组采纳了这一方针。一些作者建议在移植前进行为期 3 个月的观察, 以避免移植入潜在的进展性肿瘤, 这一提议需要进一步的研究加以确认^[250,251]。考虑到供体配给的缺乏和优先政策, LDLT 可以作为理想的条件探讨 HCC 的扩大适应证^[252]。因此, 专家组不推荐在研究外将此方案用于任何扩大适应证。

局部消融

- 放射射频或经皮乙醇注射局部消融是 BCLC 0-A 期肿瘤、不适合手术治疗的患者的标准治疗 (证据 2A ; 推荐 1B) 其他消融治疗, 包括微波或冷冻, 仍在研究之中
- 射频消融推荐用于大多数病例, 作为肿瘤小于 5 cm 的主要消融治疗, 可显著良好地控制疾病 (证据 1iD ; 推荐 1A) 乙醇注射推荐用于射频消融技术上不可行的病例 (大约 10%~15%)
- 肿瘤 < 2 cm, BCLC 0 期的情况, 超过 90% 的病例经两种手段治疗获得完全缓解, 长期结局良好。它们能否作为肝切除的竞争性替代方案尚不确定 (证据 1iA ; 推荐 1C)

局部消融是疾病早期不适合外科治疗患者的一线治疗选择。在过去 25 年, 发展了几种化疗或热疗肿瘤破坏的方法并经过临床验证^[253]。创造性的技术为经皮酒精注射技术 (percutaneous ethanol injection, PEI), 作为细胞脱水、蛋白质变性和肿瘤小血管化疗阻塞的结果, 可以诱导病灶凝固性坏死。随后, 出现热消融治疗, 分为超高温治疗 (组织加热至 60 °C ~100 °C), 包括射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)、微波消融和激光消融, 或冷冻消融 (组织冷冻至 -20 °C 和 -60 °C)。尽管部分情况下推荐腹腔镜消融术, 大多数操作采用经皮方式实施。对结节性 HCC, PEI 是得到确认的技术, 直径 < 2 cm 肿瘤的完全坏死率达到 90%, 肿瘤 2~3 cm 的完全坏死率为 70%, 肿瘤 3~5 cm 的完全坏死率为 50%^[162,253,254]。推测肿瘤内纤维间隔和 (或) 肿瘤包囊可阻断酒精扩散。这样就破坏了该技术的治疗效果, 尤其是对于直径 < 2 cm 的肿瘤。最近出现的单次 PEI 特殊装置, 多向针头带 3 个可缩回尖头, 可使直径 < 4 cm 的肿瘤的持续完全缓解率达到 80%~90%^[255]。Child-Pugh A 期肝硬化和早期肿瘤患者, PEI 治疗 5 年生存率 47%~53%^[256,257]。PEI 的主要局限在于较高的局部复发率, 病灶超过 3 cm 的患者可达 43%^[258]。另一种化学消融技术, 经皮乙酸注射 (percutaneous acetic acid injection, PAI), 与 PEI 相比没有明显的优势^[259]。

对于 HCC 的局部消融治疗, RFA 代替 PEI 受到广泛的评估。射频消融产生的能量诱导肿瘤凝固性坏死, 在肿瘤周边组织形成一个安全环, 可以清除小的未被发现的卫星灶。与之前的研究一致, RF 仅需较少的疗程就可达到相等的抗肿瘤效应。有 5 项比较 RFA 和 PEI 治疗早期 HCC 疗效的随机对照研究。这些研究一致性显示 RFA 的抗肿瘤效应高于 PEI, 可获得更好的局部肿瘤控制 (2 年局部复发控制率: 2%~18% vs 11%~45%)^[260-264]。RFA 对生存结果影响的评估更有争议。包括 232 例患者的日本研究发现 RF 与 PEI 相比有生存优势^[261], 但两项欧洲 RCT 研究没有报告生存结果存在差异^[263,264]。来自同一研究组的另外两项 RCT 在肿瘤超过 2 cm 的亚组分析中发现 RF 与 PEI 或 PAI 相比的生存优势^[260,262]。早期 HCC 接受经皮消融治疗的患者长期生存结果受多种不同干预措施的影响, 很高比例的患者在初始治疗 5 年内会出现肝内 HCC 结节复发并接受另外的治疗。尽管如此, 3 项针对所有 RCT 的独立荟萃分析证实与 PEI 相比, RFA 治疗肿瘤大于 2 cm 的病例具有生存获益^[265-267]。

RF 的主要缺点是与 PEI (2.7% ; 95% CI, 0.4%~5.1%) 相比, 严重并发症的发生率 (4% ; 95% CI, 1.8%~6.4%) 较高^[267,268]。

考虑到已报告的数据, 一系列 HCC 患者接受 RFA 治疗的研究获得的最佳结果是 5 年生存率为 40%~70%^[269,270], 即使是在高度选择的候选患者中^[142]。最佳的结果见于 Child-Pugh A 期小的单个结节患者, 直径通常小于 2 cm^[159,162]。独立的生存预测因子为初始完全缓解率, Child-Pugh 评分, 结节数量和大小, 以及基线 AFP 水平。因此, Child-Pugh A 期患者伴非外科的小肿瘤——预期能达到完全缓解——是 RFA 理想的候选人群。大约 10%~15% 肿瘤部位难以治疗的肿瘤可接受 PEI 治疗^[271]。肿瘤较大 (3~5 cm)、多发肿瘤 (3 个结节 < 3 cm) 和晚期肝衰竭 (Child-Pugh B 期) 的患者的治疗及两种技术的联合应用在患者个体基础上是合理的。尽管这些治疗效果良好, 但即使作为一线选择, 其缓解率和结局仍不能和手术治疗相比^[194]。

一个尚未解决的问题是对于小的、孤立性 HCC, RFA 一线治疗能否与手术切除一决高下。两项 RCT 报告的结果相反^[272,273]。第一项研究未发现两者的生存差异, 而第二项研究显示外科切除的优势。非对照研究报告 BCLC 0 期患者手术切除和 RFA 有结果相似^[159]。更深入的研究应当克服阻止从现有研究得出有力结论的方法学问题。此外, 由于术后完全切除 (R0) 常见, 一些适应证强调在对 RFA 消融的肿瘤样本病理分析后需要慎重处理的必要性。对于肿瘤直径 > 3 cm 报告的完全肿瘤坏死率低于 50%, 原因是消融区灌注导致的组织冷却造成热量丢失^[274]。另外, 被膜下 HCC 肿瘤或邻近胆囊的肿瘤不能完全消融^[275] 或出现严重并发症^[268,276,277] 的风险更高。因此, 没有数据支持 RFA 能替代手术切除成为早期 HCC (BCLC A) 的一线治疗。

研究中的治疗

微波消融、激光消融和冷冻消融被提议用于 HCC 的局部消融。微波消融与 RFA 相比有一个重要的优势, 疗效较少受到肿瘤近端血管的影响。初步研究受限于其所引起的少量凝血^[278], 在单个 RCT 中报告与 RFA 相比表现欠佳^[279]。有待更新型设备的验证。至于激光消融, 目前尚无 RCT 结果发表。在最近包括 432 例早期 HCC 非手术患者的多中心回顾性分析中, 5 年总生存率为 34% (Child-Pugh class A 期患者为 41%)^[280]。冷冻消融在 HCC 中的应用有限, 没有 RCT 结果报告^[281]。

并发症发生率不容忽视, 尤其存在“冷冻休克”的风险, 冷冻休克是一种致命性疾病, 可导致多器官衰竭、严重的凝血障碍和冷冻消融后的弥漫性血管内凝血。

目前非化疗非热消融技术正在进行临床研究。不可逆的电穿孔在临床前研究获得阳性结果^[282] 后正在接受临床评估。HIFU 是一种新型的消融技术, 在一组小肿瘤患者中有报道, 但尚未进行随机性研究^[283]。光活化药物治疗采用发光二极管, 在静脉注射后活化 HCC 中的他拉泊芬钠。其 3 期研究正在进行中^[284]。

化疗栓塞和经导管治疗

- 化疗栓塞推荐用于 BCLC B 期、多结节非对称性肿瘤无血管浸润或肝外播散的患者 (证据 1iiA ; 推荐 1A)

使用药物洗脱珠显示出与碘化油明胶海绵颗粒相同的缓解率, 全身不良事件更少 (证据 1D ; 推荐 2B)

化疗栓塞不适用于肝病失代偿、肝功能异常晚期、肉眼浸润或肝外播散的患者 (证据 1iiA ; 推荐 1B)
不推荐空白栓塞

- ¹³¹I 或 ⁹⁰Y 内照射显示出大有希望的抗肿瘤效果, 安全性良好, 但不能推荐为标准治疗。需要进一步的试验确定在这一人群中的竞争性的疗效作用 (证据 2A ; 推荐 2B)
- 选择性动脉内化疗或碘化油治疗不推荐用于 HCC 治疗 (证据 2A ; 推荐 2B)
- 外部三维适形放疗正在研究中, 没有证据支持将这种方法用于 HCC 治疗需要进一步的试验确定在这一人群中的竞争性的疗效作用 (证据 3A ; 推荐 2C)

化疗栓塞

化疗栓塞 (chemoembolization, TACE) 是不可切除 HCC 应用最广的主要治疗方法^[160,165,194], 而且是中期患者的一线治疗推荐^[56,139,149]。HCC 在进展过程中

Clinical Practice Guidelines

表现出强烈的新生血管活性。TACE 的原理是向动脉内注射一种细胞毒药物然后将肿瘤补给血管栓塞，可以产生强烈的细胞毒和缺血效应。TACE 应当与化学-碘化（注射化疗药物与碘油混合的乳剂）、普通动脉栓塞（transcatheter, TAE）（不予化疗药物）以及动脉内化疗（不予栓塞）相区分。不同类型的细节和影像引导下经导管栓塞的定义已另文介绍^[285,286]。

传统化学栓塞 (conventional chemoembolization, TACE)

该方法联合导管注射化疗药物和碘油乳化剂继以栓塞药物阻塞血管。化学栓塞的部分缓解率为 15%~55%，显著延迟肿瘤进展和大血管浸润。TAE 或化疗栓塞的生存获益成为一些 RCT 研究的主题，但得出的结果相反^[287-293]。两项研究得出生存获益的结果^[292,293]，其中一项发现治疗疗效是生存的独立预测因子^[293]。针对这 7 项 RCT 的荟萃分析共包含 516 例患者，与对照组相比，栓塞/化学栓塞组存在生存获益^[139]。敏感性分析显示在 4 项研究中顺铂或阿霉素化疗栓塞可带来显著获益，但单纯栓塞在 3 项研究中均无获益^[139]。总体而言，中期 HCC 患者中位生存期预计为 16 个月左右，在化疗栓塞后中位生存期达到 20 个月左右。作为这些研究的结果，TACE 已成为 BCLC 中期患者，即多结节 HCC、无癌症相关症状、无血管浸润或肝外扩散证据患者的标准治疗。最近，Cochrane 研究者的一项荟萃分析挑战了 TACE 的疗效^[294]。该分析存在一些偏倚，包括采用不合适的对照组或目标人群造成预后极差，消除了这个研究中的任何影响。TACE 联合局部消融或全身治疗的获益正在研究中。

化疗栓塞的获益不应被治疗诱导的肝衰竭抵消。如果候选患者选择合适，治疗相关死亡预期低于 2%。最佳候选者为有肝功能储备、无症状多结节肿瘤无血管浸润或肝外播散的患者^[285,293]。任何类型的肉眼血管浸润和肝外播散是化疗栓塞的主要禁忌症。一项阳性研究中对局限于有门脉浸润的患者的亚组分析没有显示获益^[292]。肝功能储备是选择中的另一个重要因素。患者应当有相对良好的肝功能储备（多为 Child-Pugh A 或 B7，无腹水），肝脏失代偿或肝衰竭更晚期的患者应被排除，因为缺血可导致严重不良事件^[289]。化疗栓塞的绝对和相对禁忌症见文献报道^[169]。没有好的证据提示哪种是最佳的化疗药物和最佳的再治疗策略，即使推荐应用这种治疗每年 3~4 次及采用阿霉素或顺铂作为标准化疗。更强烈的方案，即 TACE 每 2 月一次，

可能会在相当一部分患者中导致肝衰竭，这个比例无法接受^[289]。推荐高选择性化疗栓塞以使非肿瘤组织的缺血最小化。

化疗栓塞和药物洗脱珠 (chemoembolization with drug-eluting beads, TACE-DEB)

已研发出能提高化疗栓塞的抗肿瘤活性和临床获益的策略。理想的 TACE 方案应能够使肿瘤内化疗药物的浓度最大化并维持，而全身暴露量最低，同时能校正肿瘤血管堵塞的口径。栓塞微球能够隔绝化疗药物并在 1 周时间内以受控模式释放。这种策略能提高药物的局部浓度，其全身毒性可以忽略^[166]。一项比较 TACE 和 TACE-DEB 的 II 期随机研究报告显示后者的肝脏毒性和药物相关不良事件显著降低，其抗肿瘤效应趋势无统计学意义^[295]。

放射栓塞和外放射

放射栓塞是肝动脉内灌注放射性物质，如 ¹³¹I- 标记碘油^[296]、钇-90 (Yttrium-90, ⁹⁰Y) 微球^[297-299] 或类似物。由于 HCC 的高度血管化特性，肝动脉内注射微球会首先传送到肿瘤区域，选择性释放高能量、低穿透力的射线到肿瘤组织。一项开创性的 RCT 比较化疗栓塞和 ¹³¹I- 标记碘油内照射，但未进行额外研究^[296]。目前，最流行的放射栓塞技术采用 ⁹⁰Y 微球，一种 20 发射同位素。这种治疗要求在三级专科中心完成，需要顶级设备和经过训练的介入放射医生完成。在治疗前需要预防严重的肺穿透和肠放射。由于 ⁹⁰Y 微球的栓塞效应最小，可以安全用于治疗门静脉血栓的患者^[298]。

队列研究报告的长期结局显示中期患者的中位生存时间为 17.2 个月^[297]，晚期和门静脉浸润患者的中位生存时间为 12 个月^[298-300]。客观缓解率为 35%~50%^[297-299]。约 20% 的患者出现肝脏相关毒性，3% 发生治疗相关死亡^[297]。尽管有这些数据报道，尚没有分别比较 ⁹⁰Y 微球和化疗栓塞或索拉非尼治疗中期或晚期患者的 RCT 研究。需要进一步的研究确定其在这些患者中的竞争性疗效。

其他局部区域治疗

HCC 常规的外照射治疗由于硬化肝脏的低放射耐受性限制其使用，常导致放射性肝病（以往也称为放射性肝炎）^[301]。三维适形外照射的益处仅在非对照研究中接受验证^[302]。目前还没有科学证据建议该方法作为 HCC 的首要治疗，应进一步鼓励新方法的研究。

全身治疗

- 索拉非尼是 HCC 标准的全身治疗。适用于肝功能储备良好 (Child-Pugh A 级) 和晚期肿瘤 (BCLC C) 或肿瘤进展超出局部区域治疗范围的患者 (证据 1A ;推荐 1A)
- 没有临床或分子生物学标记来鉴别索拉非尼最佳疗效患者 (证据 1A ;推荐 2A)
- 全身化疗, 他莫昔芬、免疫治疗、抗雄激素和草药不推荐用于 HCC 患者临床治疗 (证据 1-2A ;推荐 1A/B)
- 索拉非尼不耐受或治疗失败的患者无二线治疗。在此情况下推荐最佳支持治疗或参加临床试验 (推荐 2B)
- 在个别情况下, 放疗可用于减轻骨转移患者的疼痛 (证据 3A ;推荐 2C)
- BCLC D 期患者应接受姑息性支持治疗, 包括疼痛管理, 营养和心理支持。总体上, 不应考虑参加临床试验 (推荐 2B)

分子发病机制和治疗靶点

分子靶向治疗改变了癌症治疗的全貌。近年来, 约有 20 种分子靶向治疗获得批准用于乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、肾癌和 HCC 及其他恶性肿瘤的治疗^[164,303]。最近, 多激酶抑制剂索拉非尼在晚期患者中显示生存获益^[168]。这一进展代表了对这种复杂疾病治疗的突破, 证实分子治疗可以有效治疗这种癌症。对肝癌分子发生机制更好的理解是发现新型靶点和致癌附加环的关键^[304-306]。在肝癌发生中不存在特殊的分子学机制或单一主要的通路, 这可以解释为什么在 HCC 中单一的靶向药物无法达到持久的完全缓解。因此, 可以考虑对主要的信号通路不同水平上的信号进行抑制或同时抑制 2~3 个不同的通路。

肝癌发生是一个复杂的多步骤过程, 多信号级联的改变导致疾病出现异源性生物特征^[304-306]。尽管在 HCC 亚型中没有发现与生长相依赖的致癌性附加环, 几个信号通路涉及肿瘤进展和播散:

- (1) 血管生长因子 (vascular growth factor, VEGF) 信号传导是 HCC 血管生成的基石, 也可发现高水平的扩增^[175,307]。VEGFR 信号通路可以被单克隆抗体贝伐珠单抗直接作用, 或通过抑制细胞内酪氨酸激酶小分子, 如索拉非尼、舒尼替尼、brivanib、linifanib、vatalinib、cediranib 等药物。其他活化的血管生成通路为 Ang2 和 FGF 信号传导。
- (2) 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 信号在 HCC 中常常过表达^[308]。EGFR 可以由单克隆抗体西妥昔单抗或抑制细胞内酪氨酸激酶的小分子, 如厄洛替尼、吉非替尼或拉帕替尼所靶向。
- (3) Ras MAPK 信号通路在半数的早期 HCC 和几乎所有晚期 HCC 中活化^[305,309]。这一通路的活化取决于配体过表达和肿瘤抑制基因启动子的过度甲基化, 肿瘤抑制基因导致 AP-1 家族基因转录, 如与细胞增殖和分化有关的 c-Fos 和 c-Jun^[310]。K-Ras 突变在 HCC 少见 (< 5%)。还没有选择性 Ras/ERK/MAPK 抑制剂获得批准, 但索拉非尼和瑞格非尼有部分级联阻断活性^[311]。
- (4) PI3K/PTEN/Akt/mTOR 通路。这一通路调控细胞增殖、细胞周期和凋亡, 通过不同的 RTKs 激活, 如 EGFR 或 IGF1R, 以及肿瘤抑制因子 PTEN 的失活。40%~50% 的 HCC 存在该通路活化^[312,313]。一些 mTOR 抑制剂 (雷帕霉素、替西罗莫司和依维莫司) 在 II 期和 III 期研究中得到检验。
- (5) HGF/c-MET 通路。c-MET 受体及其配体 HGF 是肝损伤后干细胞再生的关键, HGF/c-MET 通路异常在 HCC 中常见^[314]。但是, 它们在靶向治疗中的作用需要更深入的研究。
- (6) 胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor receptor, IGF1R) 信号通路。HCC 患者的 IGF-1R 和 IGF-II 表达增加, 而在 HCC 亚型中 IGF1R 下调^[315,316]。几个 IGF-1R 抑制剂正在 HCC 患者中进行早期临床研究。
- (7) Wnt/ 连环蛋白通路是肝癌发生的关键^[304-306,317-319]。大约 1/3 HCC 存在 Wnt 信号通路活化 (尤其是 HCV 相关 HCC), 其原因为 22- 连环蛋白转录因子活化性突变^[175,317,318], 卷曲蛋白受体过表达或 E- 钙粘蛋白、降解复合物 (GSK3B、AXIN、腺瘤病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC)) 家族的失活^[319]。新的阻断这一所谓的无法成药通路的化合物正在早期临床研究中。

其他通路及其在靶向治疗中的作用例如外源 / 内源凋亡通路、Hedgehog 信号传导、JAK/STAT 信号传导、TGF- 信号传导、Notch 通路、泛素 - 蛋白酶体通路、核

Clinical Practice Guidelines

因子- β 信号通路、细胞周期调控和肿瘤微环境的作用还需要进一步确定。同样，最近与肝癌发生相关的 oncoMIR 作为分子靶点需在临床研究中确认^[135,320]。

分子靶向治疗

HCC 是最易出现化疗耐药的肿瘤类型之一，在 2007 年之前，没有药物被推荐用于晚期肿瘤的治疗，在肿瘤领域是空前的情况。在 30 年的研究后，索拉非尼成为 HCC 首个有效的系统治疗药物，目前是晚期 HCC 标准的治疗^[168]。在这个研究后，大约 56 个分子药物在 II 期和 III 期研究中接受检验^[321]（表 4），最终的结果将导致治疗推荐的更新。下文将总结循证医学证据。专家组建议 HCC 新的分子药物的研发应当基于对肿瘤标志物的识别以指导更个性化和分层的治疗。

索拉非尼

索拉非尼，一种口服多酪氨酸激酶抑制剂，是首个也是迄今唯一的一个在晚期 HCC 患者中证实有生存获益的药物。在最初显示出疗效的 II 期研究后^[322]，一项大型双盲安慰剂对照 III 期研究得出阳性生存结果^[168]。在这个研究中，索拉非尼的益处体现在将中位总生存时间从安慰剂组的 7.9 个月延长到索拉非尼组的 10.7 个月（HR = 0.69；95% CI, 0.55~0.87；P=0.00058），即相对死亡风险降低 31%。此外，索拉非尼在有独立的放射科医生审核的至疾病进展时间（time to progression, TTP）评价

中显示出显著获益，中位 TTP 在索拉非尼组为 5.5 个月，在安慰剂组为 2.8 个月。生存获益的程度与平行亚太人群 III 期研究中证实的程度相似，该人群 HCC 的主要原因为乙肝^[323]。在后一个研究中，索拉非尼组的中位总生存时间为 6.5 个月，安慰剂组为 4.2 个月（HR = 0.68；95% CI, 0.50~0.93；P= 0.014）。与 SHARP 研究相比，该研究的生存结果均较差（无论治疗组），原因为患者处于疾病更晚期（ECOG 1-2 或转移性疾病）。在这些研究中，索拉非尼耐受性良好；最常见的 3 级药物相关不良事件包括腹泻和手足皮肤反应，发生率分别为 8%~9% 和 8%~16%。索拉非尼的不良事件停药率为 15%，而安慰剂组为 7%。药物相关不良事件可以治疗，没有因毒性死亡的病例。因此，索拉非尼在 2007 年 10 月获得欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMEA）批准，在 2007 年 11 月获得美国食品和药品管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准。

专家组推荐索拉非尼作为 HCC 的标准全身用药。治疗适应证为肝功能储备良好的患者（Child-Pugh A 期），肿瘤晚期（BCLC C）或局部区域治疗时肿瘤进展的患者（治疗迁移概念）。对 Child-Pugh B 期患者没有明确的推荐，尽管队列研究报告不伴有失代偿的患者的安全性特征相似^[324,325]。推荐索拉非尼维持治疗至少到肿瘤进展，此后可考虑二线治疗。索拉非尼目前进行的研究包括：早期患者接受切除术后或晚期局部消融后辅助治疗的研究，中期患者联合化疗栓塞^[326]，晚期患者联合厄洛替尼或全身阿霉素以及在 Child-Pugh B 期患者中作为一线治疗。一项随机 II 期研究的初步结果提示与阿霉素联合有潜在的叠加效应，尽管报告的心脏毒性显著增高^[327]。

其他临床研发中的靶向分子

生长因子和增殖通路抑制剂

mTOR 抑制剂。雷帕霉素（西罗莫司）及其类似物（替西罗莫司和依维莫司）能阻断 mTOR 信号级联途径，已进行临床前和早期临床研究^[328]。依维莫司为批准用于肾癌治疗的 mTOR 抑制剂，正在进行二线治疗适应证的 III 期研究。

EGFR 抑制剂。5 个 EGFR 抑制剂接受了研究：厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、拉帕替尼和凡德他尼。厄洛替尼在混合性 HCC 群体的 II 期研究中显示出活性，中位生存期 13 个月^[329]，正在 III 期研究与索拉非尼联合接受检验。其他药物要么没有在 II 期研究中显示出有意义的疗效征象，如吉非替尼和拉帕替尼^[330]，要么仍处于早期研究阶段。

抗血管生成药物。舒尼替尼。舒尼替尼是一种口服多酪氨酸激酶抑制，批准用于肾细胞癌、胃肠间质瘤和胰腺神经内分泌肿瘤治疗。3 项 II 期研究显示其具有潜

表 4 2012~2013 年正在进行的旨在改变 HCC 标准治疗的随机 II~III 期研究

适应证	随机研究
辅助	1. 索拉非尼 vs 安慰剂
中度 HCC	1. 化疗栓塞 ± 索拉非尼
	2. 化疗栓塞 ± brivanib
	3. 化疗栓塞 ± 依维莫司
晚期 HCC	
一线	1. 索拉非尼 ± 厄洛替尼
	2. 索拉非尼 vs 布立尼布
	3. 索拉非尼 vs 舒尼替尼*
	4. 索拉非尼 vs linifanib**
	5. 索拉非尼 ± 90Y
	6. 索拉非尼 ± 阿霉素
二线	1. 布立尼布 vs 安慰剂**
	2. 依维莫司 vs 安慰剂
	3. Ramucirumab vs 安慰剂

* 因无效/毒性停止。

** 见指南附录。

在的疗效征象，但5%~10%的患者存在严重的肝功能不良事件及治疗相关死亡^[331-333]。最近一项多中心、开放性索拉非尼对照的III期随机研究由于存在安全性和其他原因提前中止^[334]。该药目前不推荐用于HCC治疗。

丙氨酸布立尼布。布立尼布是一种口服VEGFR和FGFR酪氨酸激酶抑制剂，在两项II期研究、在晚期患者一线和二线治疗中接受评估。一线治疗组中位总生存期为10个月，二线治疗组为9.8个月，不良事件可以控制^[335]。布立尼布目前正在HCC患者III期研究中接受检验：一线治疗与索拉非尼设盲，在二线治疗中与安慰剂设盲，并与化疗栓塞联合。

贝伐珠单抗。贝伐珠单抗，重组人源化VEGF单克隆抗体，已成为一些恶性肿瘤重要的治疗药物，被批准用于结直肠癌、非小细胞肺癌和乳腺癌治疗。贝伐珠单抗研究包括单药^[336]、联合厄洛替尼^[337]或化疗^[338]。作为标准单药，客观缓解率达到10%，中位至进展时间6.5个月^[336]。贝伐珠单抗和EGFR靶向药物联合治疗在混合性HCC人群中报告的中位生存时间为15个月^[337]。联合贝伐珠单抗和化疗，如吉西他滨和奥沙利铂或卡培他滨基础方案，获得的客观缓解率为10%~20%，中位生存时间9~10个月^[338]。没有进行该药的III期研究。

Linifanib，一种口服靶向VEGF和PDGF的酪氨酸激酶抑制剂，以及**ramucirumab**，一种抗VEGFR2单克隆抗体^[339]正分别在一线和二线适应证中接受III期研究。其他新的抗血管生成药物，如**vatalanib**、**axitinib**和**cediranib**处于研究的非常早期阶段。其他分子如**c-MET**抑制剂、**MEK**抑制剂、**TGF-beta**和**JAK2**抑制剂正在早期临床研究中接受检验^[321]。

其他系统治疗

几种系统治疗，包括化疗、激素化合物、免疫治疗和其他药物，得出不明确的或阴性结果。这些药物目前不推荐用于HCC治疗。

化疗

采用化疗治疗HCC的问题源自并存的两种疾病。肝硬化可扰乱化疗药物的代谢病增强其毒性。另外，一些化疗相关并发症，如全身感染，在免疫受损的患者中，如肝硬化，会尤为严重。另一方面，HCC对最常见的化疗药物耐药，这些药物单药时都具有极小的抗肿瘤反应^[139,340-342]。阿霉素全身应用在超过1000例患者的临床研究中进行了评估，客观缓解率为10%左右。在一

项446例患者的研究中，洛拉曲塞，一种胸苷酸合成酶抑制剂，与全身阿霉素治疗相比得出阴性结果（中位生存期分别为5个月和7.5个月），阿霉素组缓解率为4%。其他全身治疗如吉西他滨、奥沙利铂、顺铂和卡培他滨单药或联合治疗报告的缓解率各异，在非对照研究中为0%~18%^[340]。

采用两种或多种药物的全身联合化疗最近在RCT中接受检验。一项大型RCT比较联合化疗（顺铂/干扰素 α 2b/阿霉素/氟尿嘧啶—PIAF方案）和阿霉素化疗，结果显示客观缓解率分别为20.9%和10.5%^[342]。PIAF组和阿霉素组中位生存时间分别为8.67个月和6.83个月，两组之间无差异。PIAF骨髓毒性发生率明显高于阿霉素组。PIAF方案治疗相关死亡率为9%，因为HBV再激活和肝衰竭。亚洲开展的第二个RCT比较Folfox方案（联合5-氟尿嘧啶、叶酸和奥沙利铂）和阿霉素单药的疗效。该研究包括371例Child-Pugh A/B晚期不可手术或转移性HCC（BCLC B/C）患者。有利于Folfox组的趋势没有统计学意义（中位生存期6.4个月 vs 4.9个月， $P=0.07$ ），甚至疾病进展时间更好（2.9个月 vs 1.7个月）^[343]。非肝硬化HCC患者的化疗还是未充分开发的领域^[344]。因此，考虑到已有证据，由于存在毒性，全身化疗不推荐用于HCC治疗，也不用于任何研究的对照方案中。化疗和索拉非尼联合的III期研究正在进行中。

激素化合物

激素化合物在HCC中没有显示出生存获益。一项对7个比较他莫昔芬和保守治疗的RCT的荟萃分析纳入898例患者，显示他莫昔芬治疗既无抗肿瘤疗效也无生存获益^[139]。随后报告的两项评估他莫昔芬疗效的大型RCT^[345,346]在生存方面得出阴性结果。因此，这一治疗方案不推荐用于晚期HCC。不推荐抗雄激素治疗^[347]。

免疫治疗

HCC是一种典型的炎症相关癌症。大量不同的研究证实免疫缓解与肿瘤和患者结局相关^[348]。基于免疫的治疗的I-II期研究已经在适合的专业中心开展，但研究结果尚未得到独立的研究人员的确认^[349]。免疫治疗的概念需要在II期和III期研究中进一步验证。

其他治疗

一项大型RCT在746例患者中比较西奥骨化醇（一种维生素D样抗增殖分子）和安慰剂疗效的研究显示总生存结果没有差异（西奥骨化醇组9.6个月 vs 安慰剂组9.2个月）^[350]。最后，一项大型多中心RCT也报告了微管蛋白抑制剂（T-67）的阴性结果^[351]。

研究设计

1. 专家组同意之前 JNCI 指南提出的 HCC 临床研究设计方案和终点选择 (图 5) 并列出现正在进行的高端研究, 或可以证实与标准治疗相比有临床意义的优势, 改变现有指南 (表 4)
2. 缓解评估
 - HCC 缓解评估应当根据修订的 RECIST 标准 (mRECIST; 表 5) (推荐 2B) 利用生物标记物血清水平变化 (AFP 水平) 来评估研究中的缓解
 - 动态 CT 或 MRI 推荐作为肝切除、局部区域治疗或全身治疗 1 个月后疗效缓解手段 (推荐 1A) 发现复发的随访策略包括在第一年每 3 个月一种影像学检查, 随后每 6 个月一次, 完成至少 2 年的随访。此后, 推荐每 6 个月 1 次的定期超声检查。至疾病进展时间的评估推荐采用 CT 和 / 或 MRI 每 6~8 周一次

正在进行的 HCC 临床研究数量的增加产生了一个得到全部学科认可的共有框架下检验新药的需求。因此, 根据临床研究设计和 HCC 终点的新指南由多学科专家组报告^[149]。这些声明将随着新证据的获得而逐步演化, 包括 HCC 自然史、新药或预测性生物标记物的更精确的信息。专家组同意之前 *Journal National Cancer Institute* (JNCI) 指南提出的 HCC 研究设计和临床研究终点选择^[149]。另外, 专家组希望强调研究的整体性是循证医学进展至关重要的因素。如果一项研究提出的临床实践的重大改变得到承认, 但其结果有欺骗性, 正如最近发生在 HCC 的一项需要撤回的研究^[352], 对患者安全性和治疗的威胁会是巨大的。

研究设计的主要推荐总结如下:

- (1) 终点。建议将生存和至复发时间分别作为评估一线和辅助治疗研究的终点。复合终点如无病生存时间 (disease free survival, DFS) 或无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 在 HCC 研究中并非最佳, 应当作为次要终点。II 期随机研究在开展 HCC III 期研究前是非常关键的。这些研究以缓解率作为疗效金标准, 但将至进展时间推荐作为检验分子靶向治疗研究的主要终点^[149]。专家组认为需要更深入的数据确定根据 mRECIST 标准的缓解率作为生存

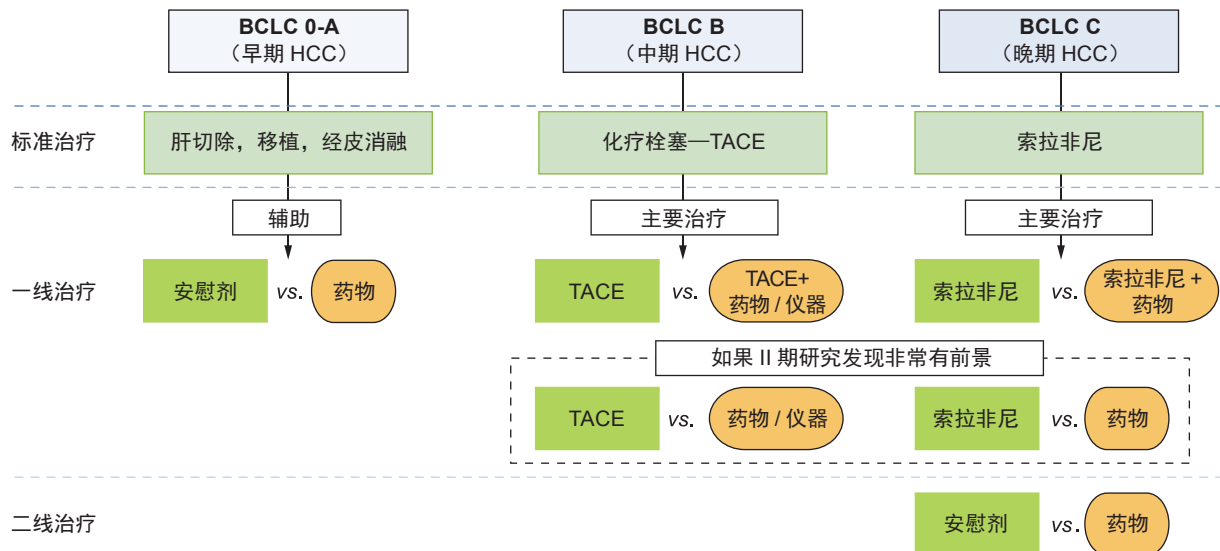


图 5 研究设计策略和对照组总结。摘自 Llovet 等^[164]。

表 5 RECIST 和 mRECIST 缓解评估比较 *

目标病灶缓解分类	RECIST	mRECIST
CR	所有目标病灶消失	所有目标病灶任一肿瘤内动脉相增强消失
PR	目标病灶直径总和减少至少 30%，以基线时目标病灶直径总和做参照	存活病灶（动脉相增强）直径总和减少至少 30%，以基线时目标病灶直径总和做参照
SD	不满足 PR 或 PD 标准	不满足 PR 或 PD 标准
PD	目标病灶直径总和增加至少 20%，以治疗开始后目标病灶直径和的最小值为参照	存活病灶（动脉相增强）直径总和增加至少 20%，以治疗开始后存活（增强）目标病灶直径和的最小值为参照
非目标病灶缓解分类	RECIST	mRECIST
CR	所有非目标病灶消失	所有非目标病灶任一肿瘤内动脉相增强消失
IR/SD	一个或多个非目标病灶持续存在	一个或多个非目标病灶肿瘤内动脉相增强持续存在
PD	出现一个或多个新病灶和 / 或已有的非目标病灶有明确进展	出现一个或多个新病灶和 / 或已有的非目标病灶有明确进展
mRECIST 推荐		
胸腔积液和腹水	治疗期间出现的胸腹水或恶化经细胞病理检查证实为肿瘤性质表明疾病进展。	
肝门淋巴结	肝门发现的淋巴结如果短轴至少 2 cm 可以识别为恶性。	
门静脉栓塞	恶性门静脉栓塞应视为不可测的损伤，因此可纳入非目标损伤组。	
新病灶	新病灶如果最常直径至少 1 cm 且增强图像为 HCC 典型表现可以归为 HCC。病灶影像学特征不典型的可以根据肿瘤间歇生长至少 1 cm 诊断为 HCC。	

RECIST, 实体肿瘤疗效评估标准; mRECIST, 改良的实体肿瘤疗效评估标准; CR, 完全缓解, PR, 部分缓解, IR, 非完全缓解; SD, 疾病稳定; PD, 疾病进展。
* 摘自 Llovet 等^[149]及 Lencioni 和 Llovet^[100]。

的替代指标。HCC 研究的生活质量评估缺乏可靠的、标准化和充分验证的问卷，因此，目前被推荐为辅助信息。

- (2) 研究设计总结见图 5。患者的选择应到根据 BCLC 分期和 Child-Pugh A 期，以最大程度减少与肝衰竭相关的竞争性死亡风险。临床研究的对照组应接受标准治疗，即中度 HCC 接受化疗栓塞，晚期病例接受索拉非尼。因此，为评估晚期 HCC 的一线全身治疗，推荐的研究设计为在索拉非尼加新药与索拉非尼单药对比。单药与标准治疗进行比较的头对头研究有可能从伦理学角度给入组患者带来伤害，除非新药在早期 II 期研究中显示出非常有前景的疗效。在二线治疗中，新药应与安慰剂 / 最佳支持治疗随机化，而且病例选择标准应当包括有索拉非尼治疗禁忌或治疗失败的患者。检验分子靶向治疗的随机研究最好应包括生物标记物分析（组织和 / 或

血清样本），以帮助发现缓解的分子学标记物和达到药代动力学目的，如在其他癌症研究中的报告。

- (3) 肿瘤的缓解评估。癌症研究的主要终点是总生存。但是，肿瘤缓解和至进展时间作为评估疗效的替代指标非常关键。在肿瘤学中，肿瘤缓解最初根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）标准来测量^[353]，随后，根据实体肿瘤疗效评估标准（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST）来判断^[354,355]。这些标准主要用于评价细胞毒药物。他们没有讨论如何衡量除肿瘤缩小以外的抗肿瘤活性。正如最初 RECIST 标准发表时承认的，在用于其他抗癌药物评估时，如分子靶向药物或其他介入治疗，仅根据肿瘤大小变化来评估疗效可能得出错误结论^[354]。EASL 和 AASLD 指南采用 WHO 修订标准，肿瘤治疗缓解评估还考虑了诱导产生肿瘤内坏死区域，估计肿瘤负荷的减少，而不仅

Clinical Practice Guidelines

仅是肿瘤总体积的减少^[1,56]。

大量之前的 HCC 临床研究结果证实，RECIST 标准不能反映介入性治疗或新的分子靶向药物诱导的肿瘤坏死的程度^[168,356]。活体肿瘤的构造需要采用 CT 或 MRI 研究，活体肿瘤应当由动态影像技术动脉期造影剂的摄取来确定。因此，改良的 RECIST 标准首先由专家小组提出^[149]，并进一步扩充^[100]。这个提议基于活体肿瘤目标病灶的直径应当是所有测量的指导原则。此外，根据对血管浸润、淋巴结、腹水、胸水和新的病灶的评估对原始标准所做的具体改良总结见表 5。采用 mRECIST 标准的客观缓解率在接受化疗栓塞^[357]、90Y^[358]的患者中为 57%，在索拉非尼治疗的患者中约为 20%^[359,360]，在布立尼布治疗的患者中为 15%~25%^[335]。专家组推荐根据 mRECIST 标准评估肿瘤的缓解，并检验这些标准示范优于传统的 RECIST 标准，并与病理学研究和结局预测相结合（表 6）。

表 6 HCC 研究未满足的需求

1. 临床药物的研发
正在研究的候选药物靶向通路极少，如 Wnt/ β -连环蛋白，Hedgehog/Gli，Notch 和 ERK 通路
新药临床前研究模式的改进
2. 生物标记物的发现和验证
预后性生物标记物：所有疾病分期对血清生物标记物（AFP、Ang2、VEGF）和组织生物标记物（EpAM 基因签名、G3-增殖、不良生存签名、miR26）预后意义的独立验证
预测性生物标记：对特定全身靶向治疗的疗效
镜下浸润的替代标记
3. 正确设计和有效力的临床研究：
<ul style="list-style-type: none">根治性治疗后的辅助治疗预防退出等待名单的治疗和降期策略局部和全身联合治疗全身靶向联合治疗二线治疗放射栓塞
4. 临床研究中系统成本效益分析
5. 寻找临床研究中评估生活质量的工具

最后考虑

1. 专家组认为在研究中收集组织和血清样本是非常值得的并作出推荐。这样的生物银行有助于达到两个临床目标：
 - 修订预后和 **BCLC** 分期系统。分子学数据，如基因签名（不良生存、EpCAM）或生物学标记物（AFP、VEGF、Ang2 和 miR26）已显示出独立的预后意义，有可能经过外部独立验证后纳入分期系统
 - 迈向个体化/分层治疗。分子治疗阻断血管生成（VEGF、PDGF、Ang2、FGF）或 HCC 异常的增殖级联反应（EGFR、Ras、Akt、mTOR、IGF-1R、MET），在晚期疾病的临床研究中进行了验证。生物标记物的发现有助于临床研究的丰富和识别治疗有效者，是主要的短期目标
2. 专家组在本文中分类列出 HCC 研究领域主要未满足的需求（见表 6）。强烈推荐内科医生、研究人员、卫生政策管理人员、制药企业和卫生保健人员在未来优先关注以下几点：
 - 评估肝切除 / 局部治疗后辅助治疗的作用
 - 探讨降期政策以治疗超出传统的 Milan 标准的 HCC 患者
 - 评估联合分子治疗和局部消融和局部区域治疗的获益
 - 建立晚期肿瘤和二线治疗的基本的一系列治疗方案
 - 研究性试验中纳入成本效益分析，如成本效益增加比，以帮助临床治疗决策
 - 提供足够的生活质量评估工具。专家组认为生活治疗是研究性工作有意义的终点，因此，对 HCC 患者完善类似的评估措施是必要的
3. 将疗效转化为效益：尽管 HCC 已经拥有有效的监测和治疗策略，但接受这些干预措施的患者比例不佳^[47]。为提高效益，应采取措施使更多患者能够得到监测、早期诊断和有效治疗

附录

指南编写过程中表 4 中提到的两项 3 期 RCT 研究的附加信息如下。

1. 一项针对晚期 HCC 索拉非尼治疗失败或不耐受患者接受 brivanib 和安慰剂治疗的 RCT 研究据报告不符合主要生存终点。http://www.businesswire.com/portal/site/home/email/alert (2012 年 1 月)。
2. 另一项比较 binifanib 和索拉非尼一线治疗的 RCT 研究在期中分析时被 DSMC 终止。Abbott's LiGHT (Linifanib Study M10-963) Early Study Closure)。

披露

These guidelines reflect the state of knowledge, current at the time of publication, on effective and appropriate care, as well as clinical consensus judgments when knowledge is lacking. The inevitable changes in the state of scientific information and technology mandate that periodic review, updating, and revisions will be needed. These guidelines do not apply to all patients, and each must be adapted and tailored to each individual patient. Proper use, adaptation modifications or decisions to disregard these or other guidelines, in whole or in part, are entirely the responsibility of the clinician who uses the guidelines. The content of this publication does not necessarily reflect the views or policies of the Department of Health and Human Services, nor does mention of trade names, commercial products, organizations or imply endorsement by any European or USA Government.

利益冲突

Josep M. Llovet has received research support, and/or lecture and/or consultant fees and/or took part in clinical trials for Bayer Pharmaceutical, BMS, Biocompatibles, Novartis, Abbot, Imclone, Jennerex.

Michel Ducreux has received research support, and/or lecture fees and/or took part in clinical trials for Bayer and Abbot.

Mauro Bernardi has nothing to disclose.

Thierry de Baère has received lecture fees for Terumo, Biocompatibles, Bayer.

Arian Di Bisceglie has received research support, and/or lecture, and/or consultant and advisory board member fees and/or took part in clinical trials for Roche, Gilead, Idenix, Vertex, BMS, Abbot, MSD, Anadys, Bayer, Globe Immune, Bayer, Pharmasset, Salix.

Jean-François Dufour has received research support, and/or lecture and/or consultant fees and/or took part in clinical trials for Novartis, Bayer, BMS, Merck, Roche.

Peter Galle has received research support, and/or lecture and/or consultant fees and/or took part in clinical trials for Bayer, BMS, Pfizer, Lilly.

Tim Greten has received lecture and/or consultant fees for Bayer Health Care.

Riccardo Lencioni has received research support for Bayer.

Vincenzo Mazzafero has received research support, and/or lecture and/or consultant fees and/or took part in clinical trials for AIRC (Italian Association for Cancer Research), European Community (FP7 program), Bayer Health Care, Bayer SPA, MDS Nordion, Astellas, BMS Bayer Schering Pharma AG.

Eric Raymond has received research support, lecture and consultant fees and took part in clinical trials for Pfizer, Novartis, Bayer, MSD.

Tania Roskams has nothing to disclose.

Jordi Bruix has received research support, lecture and consultant fees and took part in clinical trials for Bayer, Biocompatibles, BMS, GSK, Kowa, Novartis, Sumitomo, Arquele.

Massimo Colombo has received research support, lecture and consultant fees and took part in clinical trials for MSD, Roche, Gilead Science, Vertex, Tibotec, Bayer.

Andrew Zhu has received support, consultant fees and took part in clinical trials for Bayer, Pfizer, Sanofi-Aventis.

致谢

The contributors thank the EASL office and the *Journal of Hepatology* editorial office for editorial assistance.

参考文献

- [1] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
- [2] National Cancer Institute. PDQ® Levels of evidence for adult and pediatric cancer treatment studies. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 26/August/2010. <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/healthprofessional/>; 2011 [accessed 01.03.11].
- [3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- [4] IARC. <http://www-dep.iarc.fr/>; 2011 [accessed 01.11.11].
- [5] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
- [6] Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820-826.
- [7] Bosetti C, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-145.
- [8] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [9] Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.
- [10] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
- [11] Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938-945.
- [12] Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
- [13] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923-928.
- [14] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-1961.
- [15] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-894.
- [16] Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S303-S309.
- [17] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.

Clinical Practice Guidelines

- [18] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73.
- [19] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265–272.
- [20] Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer–In HBV (the REVEAL–HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–686.
- [21] Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142–1154.
- [22] Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427–428.
- [23] Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228–234.
- [24] Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006;60:233–238.
- [25] Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220–224.
- [26] El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462–2467.
- [27] Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218–224.
- [28] Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686–1695.
- [29] Marcellin P, Peignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
- [30] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66–71.
- [31] Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114–1125.
- [32] Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008;299:53–60.
- [33] Clifford RJ, Zhang J, Meerzaman DM, Lyu MS, Hu Y, Cultraro CM, et al. Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:2034–2043.
- [34] World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record of the World Health Organization 2009;84:405–420.
- [35] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [36] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [37] Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422–1427.
- [38] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [39] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [40] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280–288.
- [41] Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051–1055.
- [42] Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870–1875.
- [43] Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. HALT-C Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840–849.
- [44] Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011;53:1100–1108.
- [45] Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, et al. EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990–1999.
- [46] Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:117–128.
- [47] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118–1127.
- [48] Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146:473–481.
- [49] Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422–434.
- [50] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35–S50.
- [51] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174–181.
- [52] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005–1014.
- [53] Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112–1118.
- [54] Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorriós NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520–527.
- [55] Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio PD, Benvegnù L. For the Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448–2457.
- [56] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
- [57] Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S104–S107.
- [58] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.
- [59] Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848–1856.
- [60] Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:325–335.
- [61] Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5–S16.
- [62] Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:428–433.
- [63] Craxi A, Cammà C. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:329–346.
- [64] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579–587.

- [65] Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067–1077.
- [66] Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445–1451.
- [67] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076–1084.
- [68] Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99–104.
- [69] Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.
- [70] Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2009;3:544–550.
- [71] Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:848–857.
- [72] Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37:1114–1121.
- [73] Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797–1801.
- [74] Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204–209.
- [75] McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842–846.
- [76] Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–441.
- [77] Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:1451–1461.
- [78] Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010;61:317–328.
- [79] Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009;69:7385–7392.
- [80] Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570–575.
- [81] Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65–71.
- [82] Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561–569.
- [83] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Sherman M, Venook AP, Reddy KR, et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2196–2205.
- [84] Wang M, Long RE, Comunale MA, Junaidi O, Marrero J, Di Bisceglie AM, et al. Novel fucosylated biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1914–1921.
- [85] Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108–110.
- [86] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
- [87] Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132–137.
- [88] Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289–298.
- [89] Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259–266.
- [90] Makuuchi M, Kokudo N, Arai S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37–51.
- [91] Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–1997.
- [92] Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102:78–82.
- [93] Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1–206.
- [94] Trevisani F, Cantarini MC, Morselli Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis. Effects on cancer staging and patients survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1470–1476.
- [95] Nouse K, Tanaka H, Uematsu S, Shiraga K, Okamoto R, Onishi H, et al. Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:437–444.
- [96] Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvenuto L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patients survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734–744.
- [97] Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291–297.
- [98] Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418–1424.
- [99] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
- [100] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60.
- [101] Roskams T. Anatomic pathology impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 2011;15:245–259.
- [102] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–S37.
- [103] Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
- [104] Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
- [105] Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17–25.
- [106] Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216–1222.
- [107] Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208–214.
- [108] Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33:437–447.
- [109] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
- [110] Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638–644.

Clinical Practice Guidelines

- [111] Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:161–167.
- [112] Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of CT and MRI for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2011. doi:10.1002/hep.24746. [Epub ahead of print].
- [113] Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791–798.
- [114] Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162–170.
- [115] International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658–664.
- [116] Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592–1596.
- [117] Colombat M, Paradis V, Bièche I, Dargère D, Laurendeau I, Belghiti J, et al. Quantitative RT-PCR in cirrhotic nodules reveals gene expression changes associated with liver carcinogenesis. *J Pathol* 2003;201:260–267.
- [118] Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131:1758–1767.
- [119] Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, Zhang W, Roayaie S, Schwartz M, et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;45:938–947.
- [120] Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725–734.
- [121] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89–97.
- [122] Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746–754.
- [123] Tremosini S, Forner A, Boix L, Rimola J, Rodríguez de Lope C, Reig M, et al. Biopsy diagnosis of hepatocellular carcinoma <2 cm: prospective validation of glypican 3, heat-shock protein 70 and glutamine synthetase staining in fine needle biopsy samples. *ILCA book of abstracts*; 2011.
- [124] Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138–151.
- [125] Kim H, Choi GH, Na DC, Ahn EY, Kim GI, Lee JE, et al. Human hepatocellular carcinomas with “Stemness”-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. *Hepatology* 2011;54:1707–1717.
- [126] Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513–523.
- [127] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI radiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–1042.
- [128] D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [129] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–928.
- [130] The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751–755.
- [131] Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62–67.
- [132] Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors’ status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000;32:233–238.
- [133] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–1283.
- [134] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446–1452.
- [135] Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1437–1447.
- [136] Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, Tovar V, Sia D, Alsinet C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501–1512.
- [137] Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:1995–2004.
- [138] Llovet JM, Peña C, Shan M, Lathia C, Bruix J. Biomarkers predicting outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) randomized in the phase III SHARP trial. Presidential plenary session, AASLD 59th annual meeting, San Francisco. *Hepatology* 2008;48:372A.
- [139] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
- [140] Vibert E, Azuolay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:127–137.
- [141] Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;8:1107–1115.
- [142] N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–1483.
- [143] Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic–pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185–1193.
- [144] Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009;14:717–725.
- [145] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- [146] Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572–1577.
- [147] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999;31:133–141.
- [148] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
- [149] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.
- [150] Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760–1769.
- [151] Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008;75:S83–S90.
- [152] Marrero J, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–716.
- [153] Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723–731.

- [154] Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:597–604.
- [155] Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatology* 2007;37:S83–S87.
- [156] Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241–1246.
- [157] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiottis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850–855.
- [158] Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, Labow D, Sposito C, Pellegrinelli A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma <2 cm in diameter. *Hepatology*, in press.
- [159] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–89.
- [160] Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224–1229.
- [161] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–1440.
- [162] Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352–1360.
- [163] Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535–1547.
- [164] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312–1327.
- [165] Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461–469.
- [166] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
- [167] Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*, in press.
- [168] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [169] Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212–220.
- [170] Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010;28:2889–2895.
- [171] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
- [172] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133–144.
- [173] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–819.
- [174] Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42–52.
- [175] Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:6779–6788.
- [176] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
- [177] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57.
- [178] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46.
- [179] Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198–202.
- [180] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602–611.
- [181] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543–1554.
- [182] Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916.
- [183] Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46–S52.
- [184] Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010;78:125–130.
- [185] Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36–43.
- [186] Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9:298–304.
- [187] Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018–1022.
- [188] Simpson KJ, Finlayson ND. Clinical evaluation of liver disease Baillieres. *Clin Gastroenterol* 1995;9:639–659.
- [189] Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegnù L, Vivarelli M, Ercolani G, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009;16:413–422.
- [190] Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208–217.
- [191] Abulkhair A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247:49–57.
- [192] Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: an updated meta-analysis. *Arch Surg* 2010;145:1109–1118.
- [193] Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004;10:S34–S38.
- [194] Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796–802.
- [195] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527–1536.
- [196] Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114–117.
- [197] Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bonham A, et al. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:871–879.
- [198] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200–207.

Clinical Practice Guidelines

- [199] Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287-292.
- [200] Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52:889-894.
- [201] Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS. Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:969-983.
- [202] Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of preoperative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:206-211.
- [203] Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
- [204] Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;38:1237-1241.
- [205] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-807.
- [206] Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med* 1996;334:1561-1567.
- [207] Okita K, Matsui O, Kumada H, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, et al. Peretinoin Study Group. Peretinoin reduces recurrence of hepatocellular carcinoma: results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial. *Book of Abstracts, ILCA 2010*:11A.
- [208] Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;54:532-540.
- [209] Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD001199.
- [210] Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-228.
- [211] Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Shaw Jr BW, Starzl TE, Shade RR, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1985;5:325-328.
- [212] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
- [213] Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-322.
- [214] Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993;218:145-151.
- [215] Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-1086.
- [216] ELTR - European Liver Transplant Registry. <www.eltr.org/>; 2011 [accessed 03.11].
- [217] OPTN - Organ Procurement and Transplantation Network. <http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/>; 2011 [accessed 02.11].
- [218] Freeman Jr RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851-858.
- [219] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-e22.
- [220] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
- [221] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
- [222] Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-278.
- [223] Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294-1300.
- [224] Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-909.
- [225] Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130-1137.
- [226] Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997;226:688-701.
- [227] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11:767-775.
- [228] Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006;12:665-673.
- [229] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-128.
- [230] Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 2010;51:165-173.
- [231] Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AM, Schmitt TM, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int* 2011;24:991-998.
- [232] Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-2596.
- [233] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
- [234] Raj A, McCall J, Gane E. Validation of the "Metroticket" predictor in a cohort of patients transplanted for predominantly HBV-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011;55:1063-1068.
- [235] Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, Toso C, Fede G, Hemming A, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl* 2011;17:S58-S66.
- [236] Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol* 2008;49:581-588.
- [237] Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827.
- [238] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-2557.
- [239] Neuberger J. Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010;16:249-251.
- [240] Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:712-722.
- [241] Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346:1074-1082.
- [242] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545-1559.

- [243] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519–524.
- [244] Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, Cronin 2nd DC. Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 2006;12:358–360.
- [245] Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468–476.
- [246] Browns Jr RS. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1802–1813.
- [247] Cronin 2nd DC, Millis JM. Living donor liver transplantation: the ethics and the practice. *Hepatology* 2008;47:11–13.
- [248] Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073–1079.
- [249] Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2007;94:78–86.
- [250] Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown Jr RS, et al. A2ALL Study Group. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1601–1608.
- [251] Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S277–S282.
- [252] Majno P, Mazzaferro V. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria: questions, answers and demands for a common language. *Liver Transpl* 2006;12:896–898.
- [253] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762–773.
- [254] Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;15:925–929.
- [255] Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma by using a multi-pronged needle with single treatment session and high-dose ethanol injection. *Radiology* 2009;253:552–561.
- [256] Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995;76:1737–1746.
- [257] Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101–108.
- [258] Khan KN, Yatsuhashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269–278.
- [259] Huo TL, Huang YH, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD, et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:770–778.
- [260] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
- [261] Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
- [262] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
- [263] Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
- [264] Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727–735.
- [265] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453–459.
- [266] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380–388.
- [267] Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;9:31.
- [268] Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3057–3062.
- [269] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961–996.
- [270] Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159–S166.
- [271] Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma: alive or dead. *J Hepatol* 2005;43:377–380.
- [272] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321–328.
- [273] Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903–912.
- [274] Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005;234:954–960.
- [275] Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibatou T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97:1253–1262.
- [276] Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124–1129.
- [277] Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006;43:1101–1108.
- [278] Yu NC, Lu DS, Raman SS, Dupuy DE, Simon CJ, Lassman C, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters – pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006;239:269–275.
- [279] Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331–337.
- [280] Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, Arienti V, Antico E, Caspani B, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2615–2621.
- [281] Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, Bolacchi F, Angelico M, Almerighi C, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:587–594.
- [282] Guo Y, Zhang Y, Klein R, Nijm GM, Sahakian AV, Omary RA, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1555–1563.
- [283] Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011;253:981–987.
- [284] Wang S, Keltner L, Winship J, Lee W. A phase 1/2 safety and efficacy study of intratumoral light-activated drug therapy using talaporfin sodium in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27A.
- [285] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179–S188.
- [286] Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee and the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:S377–S390.

Clinical Practice Guidelines

- [287] Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453–456.
- [288] Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181–184.
- [289] Group d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256–1261.
- [290] Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578–1583.
- [291] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:129–134.
- [292] Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
- [293] Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.
- [294] Oliveri RS, Wetterslev J, Glud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD004787. doi:10.1002/14651858.CD004787.pub.
- [295] Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
- [296] Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156–1161.
- [297] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
- [298] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71–81.
- [299] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741–1749.
- [300] Sangro B, Bilbao JI, Iñarrairaegui M, Rodriguez M, Garrastachu P, Martinez-Cuesta A. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009;27:164–169.
- [301] Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002;63:41–45.
- [302] Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:8739–8747.
- [303] Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:230–243.
- [304] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674–687.
- [305] Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55–76.
- [306] Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25:212–225.
- [307] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:864–880.
- [308] Ito Y, Takeda T, Sakon M, Tsujimoto M, Higashiyama S, Noda K, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001;84:1377–1383.
- [309] Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006;130:1117–1128.
- [310] Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548–5557.
- [311] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129–3140.
- [312] Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1972–1983.
- [313] Sahin F, Kannangai R, Adegbola O, Wang J, Su G, Torbenson M. MTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004;10:8421–8425.
- [314] Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, Gomez-Quiroz LE, Conner EA, Factor VM, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:9844–9851.
- [315] Breuhahn K, Longrich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3787–3800.
- [316] Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Sole M, et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockade. *J Hepatol* 2010;52:550–559.
- [317] De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8847–8851.
- [318] Zucman-Rossi J, Benhamouche S, Godard C, Boyault S, Grimber G, Balabaud C, et al. Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2007;26:774–780.
- [319] Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, Godard C, Hamard G, Kahn A, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17216–17221.
- [320] Toffanin S, Hoshida Y, Lachenmayer A, Villanueva A, Cabellos L, Minguez B, et al. MicroRNA-based classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a. *Gastroenterology* 2011;140:1618–1628.
- [321] Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1410–1426.
- [322] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293–4300.
- [323] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25–34.
- [324] Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285–1290.
- [325] Hollebecq A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193–1201.
- [326] Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010;15:1198–1220.
- [327] Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2154–2160.
- [328] Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Hurtova M, Laurent A, et al. Pilot study of sirolimus in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:S13.
- [329] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657–6663.
- [330] Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:5895–5901.
- [331] Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794–800.

- [332] Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3027–3035.
- [333] Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010;15:285–292.
- [334] Cheng A, Kang Y, Lin D, Park J, Kudo M, Qin S, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011;29. Abstract 4000.
- [335] Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1973–1983.
- [336] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992–2998.
- [337] Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843–850.
- [338] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898–1903.
- [339] Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010;28:780–787.
- [340] Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Ann Oncol* 2006;10:308–314.
- [341] Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nilotrex or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25:3069–3075.
- [342] Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532–1538.
- [343] Qin S, Bai Y, Ye S, Fan J, Lim H, Cho JY, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010;28:4008A.
- [344] Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, Guillygomac'h A, Boudjema K, Boucher E. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2009;15:713–716.
- [345] Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338–4346.
- [346] Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;36:1221–1226.
- [347] Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16:411–417.
- [348] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006;45:868–878.
- [349] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials* 2008;3:31–39.
- [350] Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol: an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol* 2003;42:17A.
- [351] Posey J, Johnson P, Mok T, Hirmand M, Dahlberg S, Kwei L, et al. Results of a phase 2/3 open-label, randomized trial of T138067 versus doxorubicin in chemotherapy-naïve, unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:316.
- [352] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1669–1677.
- [353] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–214.
- [354] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
- [355] Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. RECIST Working Party. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248–260.
- [356] Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessesheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616–623.
- [357] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55:1309–1316.
- [358] Lambert B, Sturm E, Mertens J, Oltenfreiter R, Smeets P, Troisi R, et al. Intra-arterial treatment with (90)Y microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2117–2124.
- [359] Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055–2063.
- [360] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, 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. *Cancer* 2011. doi:10.1002/cncr.26255.