



National Comprehensive  
Cancer Network®

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**

# 肝胆癌

版本 2.2022 — 2022 年 7 月 15 日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 [www.nccn.org/patients](https://www.nccn.org/patients) 获取

续



**\*Al B. Benson, III, 医学博士/主席 †**  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

**\*Michael I. D'Angelica, 医学博士/副主席 †**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Daniel E. Abbott, 医学博士 †**  
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

**Daniel A. Anaya, 医学博士 †**  
Moffitt Cancer Center

**Robert Anders, 医学博士, 博士 † ≠**  
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

**Chandrakanth Are, 医学博士, 工商管理硕士 †**  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

**Melinda Bachini ‡**  
The Cholangiocarcinoma Foundation

**Mitesh Borad, 医学博士 †**  
Mayo Clinic Cancer Center

**Daniel Brown, 医学博士 † †**  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**Adam Burgoyne, 医学博士, 博士 †**  
US San Diego Moores Cancer Center

**Prabhleen Chahal, 医学博士 †**  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

**Daniel T. Chang, 医学博士 §**  
Stanford Cancer Institute

**Jordan Cloyd, 医学博士 †**  
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

**NCCN**  
**Cindy Hochstetler, 博士**  
**Nicole McMillian, 理学硕士**  
**Ryan Schonfeld, 文学学士**

**Anne M. Covey, 医学博士 †**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Sepideh Gholami, 医学博士 †**  
UC Davis Comprehensive Cancer Center

**Evan S. Glazer, 医学博士, 博士 †**  
St. Jude Children's Research Hospital/The University of Tennessee Health Science Center

**Lipika Goyal, 医学博士 †**  
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center / Massachusetts General Hospital Cancer Center

**William G. Hawkins, 医学博士 †**  
Siteman Cancer Center at Barnes- Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

**Renuka Iyer, 医学博士 † †**  
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

**Rojymon Jacob, 医学博士 †**  
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

**Lawrence Jennings, 医学博士, 博士 ≠ Robert H. Lurie**  
Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

**R. Kate Kelley, 医学博士 † †**  
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

**Robin Kim, 医学博士 § †**  
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

**Matthew Levine, 医学博士, 博士 §**  
Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania

**Manisha Palta, 医学博士 §**  
Duke Cancer Institute

**James O. Park, 医学博士 †**  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance

**Steven Raman, 医学博士 †**  
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

**Sanjay Reddy, 医学博士, 美国外科医师协会会员 †**  
Fox Chase Cancer Center

**Vaibhav Sahai, 医学博士, 理学硕士 †**  
University of Michigan Rogel Cancer Center

**Tracey Schefter, 医学博士 §**  
University of Colorado Cancer Center

**Gagandeep Singh, 医学博士 †**  
City of Hope National Medical Center

**Stacey Stein, 医学博士 †**  
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**Jean-Nicolas Vauthey, 医学博士 †**  
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

**Alan P. Venook, 医学博士 † † †**  
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

**Adam Yopp, 医学博士 †**  
UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

续

[NCCN Guidelines 专家组公开信息](#)

‡ 胃肠病学	≠ 病理科
‡ 血液科/ 血液肿瘤科	§ 放射肿瘤学/ 放射治疗
‡ 内科	† 外科/肿瘤外科
‡ 介入放射科	§ 移植
† 肿瘤内科	* 讨论协作委员会
‡ 患者权益代表	



NCCN Guidelines® 肝胆癌（版本2.2022）中文版专家组

## 主译专家

秦叔逵  
解放军东部战区总医院

## 专家组成员

应杰儿  
中国科学院大学附属浙江肿瘤医院

方维佳  
浙江大学第一附院

荚卫东  
中国科技大学附属医院

赵明  
广州中山大学肿瘤医院

## 学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



### [NCCN 肝胆癌专家组成员](#) [指南更新概要](#)

#### 肝细胞癌(HCC)

- [HCC 筛查 \(HCC-1\)](#)
- [HCC 诊断\(HCC-2\)](#)
- [临床表现和检查: HCC的确诊\(HCC-3\)](#)
- [潜在可切除或可移植, 手术依据体能状态或共病\(HCC-4\)](#)
- [不可切除的肝细胞癌\(HCC-5\)](#)
- [局限于肝脏的疾病, 因身体状态、合并症或轻微或不确定的肝外疾病而无法手术\(HCC-6\)](#)
- [影像学原则\(HCC-A\)](#)
- [活检原则\(HCC-B\)](#)
- [Child-Pugh 评分\(HCC-C\)](#)
- [外科手术原则\(HCC-D\)](#)
- [局部治疗原则\(HCC-E\)](#)
- [放疗原则\(HCC-F\)](#)
- [全身治疗原则\(HCC-G\)](#)

#### 胆道癌: 胆囊癌

- [手术中意外发现\(GALL-1\)](#)
- [病理检查意外发现\(GALL-2\)](#)
- [影像学占位\(GALL-3\)](#)
- [黄疸和转移性疾病\(GALL-4\)](#)
- [手术切除术后\(GALL-5\)](#)
- [外科手术和病理原则\(GALL-A\)](#)

#### 胆道癌: 肝内胆管癌

- [临床表现, 检查, 初始治疗\(INTRA-1\)](#)
- [辅助治疗, 监测\(INTRA-2\)](#)
- [外科手术原则\(INTRA-A\)](#)

#### 胆道癌: 肝外胆管癌

- [临床表现, 检查, 初始治疗\(EXTRA-1\)](#)
- [辅助治疗, 监测\(EXTRA-2\)](#)
- [外科手术原则\(EXTRA-A\)](#)

#### 胆道癌

- [影像学原则\(BIL-A\)](#)
- [放疗原则\(BIL-B\)](#)
- [全身治疗原则\(BIL-C\)](#)

#### 肝胆癌

- [AJCC 分期\(ST-1\)](#)
- [BCLC 分期\(ST-6\)](#)

**临床试验:** NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织:

[https://www.nccn.org/home/member\\_institutions](https://www.nccn.org/home/member_institutions).

**NCCN 对证据和共识的分类:** 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

见[NCCN 对证据和共识的分类](#)。

**NCCN 首选分类:** 所有建议均视为合理。见[NCCN 首选分类](#)。

本NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。 ©2022.



### 肝胆癌 NCCN Guidelines 2022 第 2 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括:

#### [BIL-C \(2 / 4\)](#)

- 不可切除和转移性疾病的初期治疗
  - ▶ 从2B类更改为 Durvalumab + gemcitabine + cisplatin, 其他推荐方案改为1类, 首选方案。

#### [BIL-C \(3 / 4\)](#)

- 全身治疗原则
  - ▶ 修订参考文献 5: Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. NEJM Evid 2022;1-11. Epub ahead of print. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1 [abstract]. J Clin Oncol 2022;40:Abstract 378.

### 肝胆癌 NCCN Guidelines 2022 第 1 版相比 2021 年第 5 版的更新内容包括:

#### [HCC-1](#)

- 肝细胞癌筛查
  - ▶ 第2列, 脚注a移动: 从甲胎蛋白 (AFP) 到超声 (US)。
  - ▶ 添加脚注e: Niazi SK, et al. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:829-838.

#### [HCC-2](#)

- [HCC诊断](#)
  - ▶ 脚注p修订: 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。见粗针穿刺活检原则 (HCC-B)。(同样适用于HCC-6)

#### [HCC-3](#)

- 第3列, 第4条修订: 转移性疾病或广泛的肝肿瘤负荷。

#### [HCC-4](#)

- 外科评估
  - ▶ 修订第3列第2条, 如有指征考虑桥接治疗。

#### 监测

- ▶ 第1条修订: "...每3-6月1次, 持续2年, 然后每6-12月1次"。(也适用于HCC-5)
- ▶ 第2条修订: "...每3-6月1次, 持续2年, 然后每6-12月1次"。(也适用于HCC-5)
- ▶ 脚注X 修订: 在高度选择的肝功能Child-Pugh B 级的局限性切除的患者。
- 添加脚注z: 如果影像不一致, 考虑活检; 如果不符合AASLD或LIRADS-5 标准, 则考虑活检以确认影像诊断。见影像学原则(HCC-A)。最佳诊断方法是粗针穿刺活检。见粗针穿刺活检原则(HCC-B)。(也适用于HCC-5)
- 添加脚注gg: 影像学/AFP 监测应持续至少5年, 之后根据HCC危险因素进行筛查。见影像学原则(HCC-A)。(见 HCC-A)。(也适用于HCC-5)

#### [HCC-5](#)

- 不可切除
  - ▶ 第2列修订: 评估患者是否适合移植。[见UNOS/外科手术评估下扩大标准]。
  - ▶ 治疗, 移植候选者, 第2条修订: 如有指征考虑桥接治疗。
- 添加脚注kk: 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。(也适用于HCC-6)

#### [HCC-A \(1/3\)](#)

- 筛查和随访, 添加第2条: 病毒性肝炎患者即使达到完全病毒学应答或者持续应答, 仍应持续筛查。

#### [HCC-A \(2/3\)](#)

- 添加脚注a: 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。见粗针穿刺活检原则(HCC-B)。

#### [HCC-A \(3/3\)](#)

- 添加参考文献5: Ioannou, GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. J Hepatol 2021;74:458-465.
- 参考文献11 更新: Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced Itrasound (CEUS) in the liver—update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS. Ultrasound Med Biol 2013;46:39-187-210. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver - update 2020: WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. Ultrasound Med Biol 2020;46:2579-2604.

续  
更新

**肝胆癌 NCCN Guidelines 2022 第 1 版相比 2021 年第 5 版的更新内容包括：****HCC-B**

- 更改标题：粗针穿刺活检原则。
  - ▶在每次组织活检之前添加“粗针”。
  - ▶第一条声明修订：最佳诊断方法是粗针穿刺活检。粗针穿刺活检的指征可能包括...
  - ▶添加第2条：如果考虑粗针穿刺活检，请在消融前进行。

**HCC-D**

- 外科手术原则
  - ▶添加第5条：选择不可切除且有应答的患者可以考虑外科手术治疗。建议咨询肿瘤内科医生和多学科团队，以确定系统治疗后的外科手术时机。
  - ▶脚注3更新：Heimbach, JK. Evolution of Liver Transplant Selection Criteria and U.S. Allocation Policy for Patients with Hepatocellular Carcinoma, *Semin Liver Dis* (2020) [Epub ahead of print]. Heimbach JK. Evolution of liver transplant selection criteria and U.S. allocation policy for patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2020;40:358-364.

**HCC-F(1/2)**

- 放射治疗原则
  - ▶治疗方式
    - ◇子项目8修订：姑息性EBRT适用于症状控制和/或预防转移性HCC病变（如骨或脑）以及广泛的肝肿瘤负荷引起的并发症。
  - ▶第2项修订，放疗剂量，取决于满足正常器官剂量限制的能力和肝功能状态：
    - ◇子项目1修订：EBRT: SBRT或大剂量分割首选EBRT。
    - ◇第3级第1项修订：SBRT: 30–50 Gy (通常分割3–5次)，取决于满足正常器官限制和潜在肝功能的能力。
    - ◇第3级子项目添加：
      - 大剂量分割放疗
        - 37.5–72 Gy 分割10–15次
      - 常规分割放疗：
        - 50–66 GY 分割 25–33次

**HCC-F (2/2)**

- 放射治疗原则, 参考文献
  - ▶删除: Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:219-226.
  - ▶添加参考文献1: Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12:28-51.
  - ▶添加参考文献11: Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:3980-3986.
  - ▶添加参考文献12: Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:188-195.
  - ▶添加参考文献13: Seong J, Lee IJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147-152.
  - ▶添加参考文献14: Ben-Josef E, Lawrence TS. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:273-278.

## 肝胆癌 NCCN Guidelines 2022 第 1 版相比 2021 年第 5 版的更新内容包括：

HCC-G (1 /2)

- 一线系统治疗
  - ▶ 其他推荐方案：度伐利尤单抗添加为2A 类推荐。
  - ▶ 其他推荐方案：帕博利珠单抗添加为2B 类推荐。
  - ▶ 在某些情况下有用：删除FOLFOX (2B类)。
- 如果疾病进展的后线治疗
  - ▶ 第3项修订：雷莫西尤单抗(AFP ≥400 ng/mL且只对Child-Pugh A) (1类)。
- 脚注
  - ▶ 脚注e修订：“注意：对于Child-Pugh B 或 C 级肝功能患者的安全性数据有限，且剂量不确定...”
  - ▶ 脚注g修订：没有比较数据来定义一线系统治疗后的最佳治疗。除索拉非尼或纳武利尤单抗外，没有数据可以确定一线系统治疗后进展的患者的最佳治疗方案。
  - ▶ 添加脚注i：数据反应了索拉非尼前后的使用情况。
  - ▶ 删除脚注：支持使用FOLFOX的数据有限，在临床试验中首选化疗。(Qin S, et al. J Clin Oncol 2013;31:3501-3508)。

HCC-G (2 /2)

- 修订参考文献5： Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: a posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in 不可切除 hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2019;37:371-374. Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Effects of subsequent systemic anticancer medication following first-line lenvatinib: A post hoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in 不可切除 hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2020;9:93-104.
- 添加参考文献6： Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with 不可切除 hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA [abstract]. J Clin Oncol 2022;40:Abstract 379.
- 添加参考文献7： van Laethem JL, Borbath I, Karwal M, et al. Updated results for pembrolizumab (pembro) monotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the phase II KEYNOTE-224 study [abstract]. Ann Oncol 2021;32:Abstract 933P.
- 修订参考文献8： Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2019 Oct;30 Suppl 5:v874-v877. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23:77-90.
- 修订参考文献11： Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. J Clin Oncol 2018;36:4003. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:282-296.
- 添加参考文献14： Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2020;38:193-202.
- 添加参考文献15： Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): KEYNOTE study [abstract]. J Clin Oncol 2022;40:Abstract 383.
- 修订参考文献17： Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. Checkmate-040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B cirrhosis. J Hepatol 2021;75:600-609. nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. J Clin Oncol 2019;37:327-327.
- 添加参考文献18： Matilla A, Sangro B, El-Khoureiry A, et al. Checkmate 040 cohort 5: Long-term efficacy and safety of nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma: Associations between baseline biomarker analyses and outcomes [abstract]. J Hepatol 2021;75:Abstract OS-295.



肝胆癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版相比2021 年第 5 版的更新内容包括：

### GALL-1

- 胆道癌：胆囊癌：本节进行了重大修订。

### GALL-2

新流程：不具备肝胆外科专业知识。

### GALL-3

- 表现
  - T1b或更高分期和/或T1a切缘阳性。
- 初始治疗
  - 不可切除
    - “TMB 检测”子项移到附加分子检测之上作为一项。(同样适用于GALL-4, GALL-5, INTRA-1, EXTRA-1)
- 脚注
  - 添加脚注k：参见NCCN Guidelines 姑息治疗。(同样适用于GALL-4, GALL-5)

### GALL-4

- 添加脚注c：最佳的诊断方法是粗针穿刺活检。(同样适用于GALL-5)

### GALL-5

- 表现和检查
  - 转移性疾病
    - “TMB 检测”子项移到附加分子检测之上作为一项。(同样适用于 INTRA-1, EXTRA-1)

### GALL-6

- 治疗
  - 治疗选项之上添加“选项”。
  - 已切除, 切缘阴性(R0), 区域淋巴结阴性, 切缘原位癌, 项目顺序已修订。
  - 切除的大体残留病灶(R2)路径, 修订：参见治疗不可切除疾病。
- 添加脚注h: 顺序不代表偏好。治疗方式的选择可能取决于疾病的程度/位置和医疗机构的能力。

### GALL-A (1 / 2)

- 外科手术和病理原则
  - 术中的意外发现
    - 修订第2项: 如果具备专业知识技术且有令人信服的癌症临床证据, 则可以按如下所述进行根治性切除。如果诊断不明确, 在根治性切除前, 可以在选定的病例中考虑冰冻切片活检。如果在胆囊切除术后并且具备专业知识技术的情况下怀疑或者确认恶性肿瘤, 则应进行根治性切除。
    - 添加第3项: 如果在开始胆囊切除术前怀疑恶性肿瘤并且存在可切除性问题(如局部晚期、可能的转移性疾病、其他), 那么无论现有的专业知识技术如何, 都可以推迟根治性切除, 直到完成分期和评估。记录所有发现, 如果需要化疗应考虑活检。
  - 添加脚注a: 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。

续  
更新



### 肝胆癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版相比 2021 年第 5 版的更新内容包括:

#### 肝内胆管癌

##### INTRA-1

- 不可切除
  - ▶ 添加的建议: 活检, 如果之前没有进行过(也适用于转移性疾病)
- 初始治疗
  - ▶ 转移性疾病路径, 第1项修订: 系统治疗(首选)。
  - ▶ 转移性疾病路径, 第2项修订: 临床试验(首选)。
- 脚注b修订: 见影像学原则(HCC-A) (BIL-A)。 (也适用于INTRA-2)
- 添加脚注f: 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。
- 脚注n修订: 动脉内化疗(联合或者不联合全身化疗) 可用于临床试验或在经验丰富的中心用于仔细选择的病例。
- 添加脚注p: 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

##### INTRA-2

- 治疗
  - ▶ 无残留局部病灶(R0切除), 修订了项目顺序。
    - ◇ 第1项修订: 系统治疗(首选)。
    - ◇ 第2项修订: 临床试验(首选)。
  - ▶ 显微边缘(R1)或区域淋巴结阳性, 修改了项目顺序。
    - ◇ 第1项修订: 系统治疗(首选)
    - ◇ 第2项修订: 临床试验(首选)
  - ▶ 修订局部残留病灶(R2 切除) 项: 参见治疗不可切除疾病。

#### 肝外胆管癌

##### EXTRA-1

- 脚注h修订: 在进行系统治疗化疗前, 考虑对黄疸患者进行胆汁引流。考虑胆道减压后进行基线CA 19-9检查。
- 添加脚注i: 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。
- 添加脚注p: 参见 NCCN 姑息治疗指南。

##### EXTRA-2

- 治疗
  - ▶ 已切除, 切缘阴性(R0), 区域淋巴结阴性, 切缘原位癌, 项目顺序已修订。
    - ◇ 在治疗选项上方添加“选项”。
    - ◇ 第1项修订: 系统治疗(首选)。
    - ◇ 第2项修订: 临床试验(首选)。
  - ▶ 已切除, 切缘阳性(R1) 或者区域淋巴结阳性, 项目顺序已修订。
    - ◇ 在治疗选项上方添加“选项”。
    - ◇ 第1项修订: 系统治疗(首选)。
    - ◇ 第2项修订: 临床试验(首选)。
  - ▶ 修订切除大体残留病灶(R2) 项: 见治疗不可切除疾病。
  - ▶ 添加脚注s: 顺序不代表偏好。治疗方式的选择可能取决于疾病的范围/位置和医疗机构能力。



### 肝胆癌 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版相比 2021 年第 5 版的更新内容包括:

#### BIL-A

- ▶ 添加参考文献6: Sutton TL, Billingsley KG, Walker BS, et al. Detection of tumor multifocality in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Defining the optimal pre-operative imaging modality. J Gastrointest Surg 2021;25:2250-2257.
- ▶ 添加参考文献7: ACR-SAR-SPR practice parameter for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the liver. American College of Radiology, 2020. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Liver.pdf>. Accessed 01/18/22.

#### BIL-B

- 一般原则
  - ▶ 第2项, 子项1修订: ...靶区应根据切缘阳性情况覆盖引流区域淋巴结: 肝门、腹腔、肠系膜上、胃肝和主动脉旁的放疗剂量为45 Gy, 1.8 Gy/次以及瘤床的放疗剂量为50-60 Gy, 1.8 -2 Gy/次。
- 第4项, RT剂量, 取决于满足正常器官剂量限制的能力和肝功能状态:
  - ▶ 子项目1修订: ~~EBRT 常规分割(术后 或不可切除)~~;
  - ▶ 添加子项目2: 大剂量分割(不可切除): 58-67.5 Gy 15次分割, 中位生物等效剂量为80.5 Gy
  - ▶ 子项目3修订: SBRT (不可切除):
    - ◇ 修订三级子项目1: 30- 50Gy (通常分3-5 次), 取决于满足正常器官限制能力和潜在肝功能。
    - ◇ 删除三级子项目: 如有临床指征, 也可以使用 > 5 次的大剂量分割方案。
    - ◇ 删除三级子项目: 对于肝内肿瘤, SBRT (通常3-5 次)是可接受的选择。
- 添加参考文献7: Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline.

Pract Radiat Oncol 2022;12:28-

#### 51. BIL-C (1 / 4)

##### • 全身治疗原则

- ▶ 修订脚注a: "使用新辅助治疗的决策需要个体化, 并与肿瘤外科学家和 multidisciplinary 团队密切协商, 为期2-6月, 期间每2-3月重新评估一次是合理的。有限的..."
- ▶ 修订脚注b: "辅助治疗最多6个月。辅助化疗..."

#### BIL-C (2 / 4)

##### • 不可切除和转移性疾病的初始治疗

##### ▶ 其他推荐方案

◇ 添加第9项: 度伐利尤单抗 + 吉西他滨+ 顺铂作为2B 类推荐。

##### ▶ 某些情况下有用

◇ 添加第3项: 添加第3项: 对于RET融合阳性肿瘤, 添加普拉替尼为2B 类推荐。

##### • 如疾病进展, 胆道癌的后线治疗

##### ▶ 其他推荐方案

◇ 添加第3项: 伊立替康脂质体+ 氟尿嘧啶+ 亚叶酸钙作为2B类推荐。

◇ 添加第4项: 度伐利尤单抗 + 吉西他滨+ 顺铂添加为2B 类推荐。

##### ▶ 某些情况下有用

◇ 添加第7项: 对于RET融合阳性肿瘤, 添加普拉替尼为2B 类推荐。

◇ 添加第8项: 对于HER2阳性肿瘤, 曲妥珠单抗+ 帕妥珠单抗作为2A类推荐。

- 添加脚注d: 度伐利尤单抗 + 吉西他滨+ 顺铂也推荐用于以治愈为目的的术后 > 6月和完成辅助治疗后 > 6月复发的患者。



### 肝胆癌NCCN Guidelines 2022 年第 1 版相比 2021 年第 5 版的更新内容包括:

#### [BIL-C \(3 / 4\)](#) 和 [BIL-C \(4 / 4\)](#)

##### • 全身治疗原则

- ▶ 添加参考文献5: Oh DY, He AR, Qin S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1 [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:Abstract 378.
- ▶ 添加参考文献12: Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion-positive solid tumors [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39: Abstract 467.
- ▶ 修订参考文献13: Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl 15):Abstract 4003. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol* 2021;22:690-701.
- ▶ 添加参考文献16: Yoo C, Kim KP, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): A multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2021;22:1560-72.
- ▶ 修订参考文献23: Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement. *J Clin Oncol* 2021;39:265-265. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. *Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:803-815.
- ▶ 添加参考文献25: Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1669-1677.
- ▶ 添加参考文献26: Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22:1290-1300.

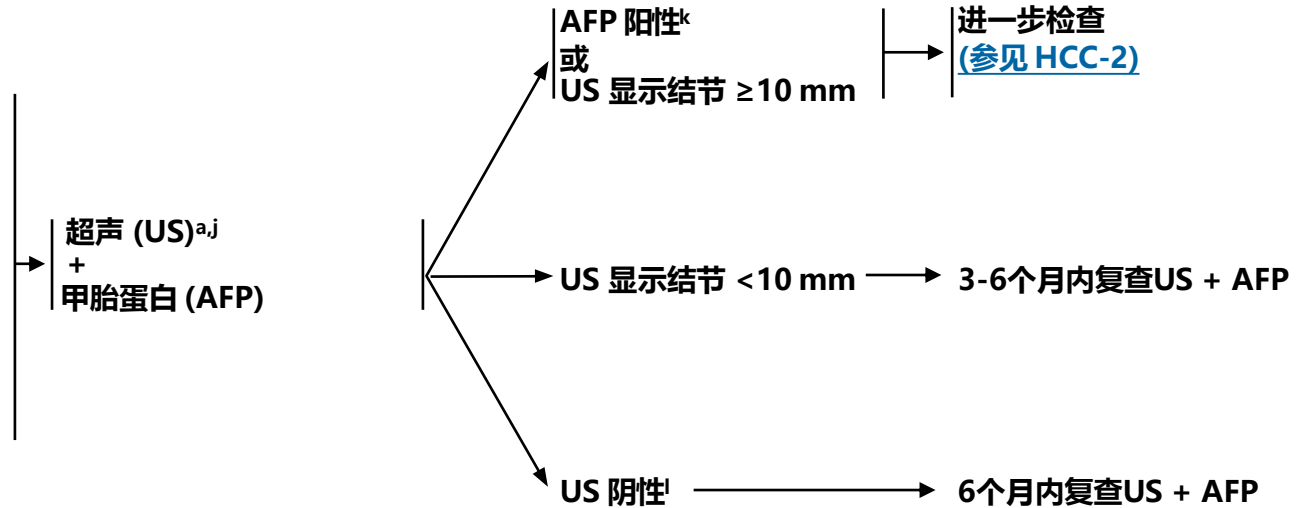
#### ST-6

- 新添加部分: 巴塞罗那临床肝癌(BCLC) 分期系统(2022)。

肝细胞癌 (HCC) 筛查<sup>a</sup>

HCC风险人群<sup>b</sup>:

- 肝硬化<sup>c</sup>
  - ▶ 乙、丙型肝炎<sup>d</sup>
  - ▶ 酒精性<sup>e</sup>
  - ▶ 遗传性色素沉着症
  - ▶ 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) <sup>d,f</sup>
  - ▶ 4期原发性胆汁性胆管炎<sup>g</sup>
  - ▶ α-1抗胰蛋白酶缺乏症
  - ▶ 其他原因引起的肝硬化<sup>h</sup>
- 非肝硬化
  - ▶ 乙型肝炎<sup>c,i</sup>



<sup>a</sup> 参见影像学原则 (HCC-A)。

<sup>b</sup> Adapted with permission from Marrero JA, et al. Hepatology 2018;68:723-750.

<sup>c</sup> 硬化或慢性乙型肝炎病毒感染的患者应参加HCC筛查项目 (参见讨论)。

<sup>d</sup> 有证据表明，合并NAFLD/HBV/HCV 肝硬化的HCC患者，成功治疗NAFLD/HBV/HCV可改善预后。对于这些患者的管理，应考虑转诊至肝病专家。

<sup>e</sup> Niazi SK, et al. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:829-

838. <sup>f</sup> White DL, Clin Gastroenterol Hepatol

2012;10:1342-1359. <sup>g</sup> Beuers U, et al. Am J

Gastroenterol 2015;110:1536-1538.

<sup>h</sup> Schiff ER, Sorrell MF, and Maddrey WC. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2007.

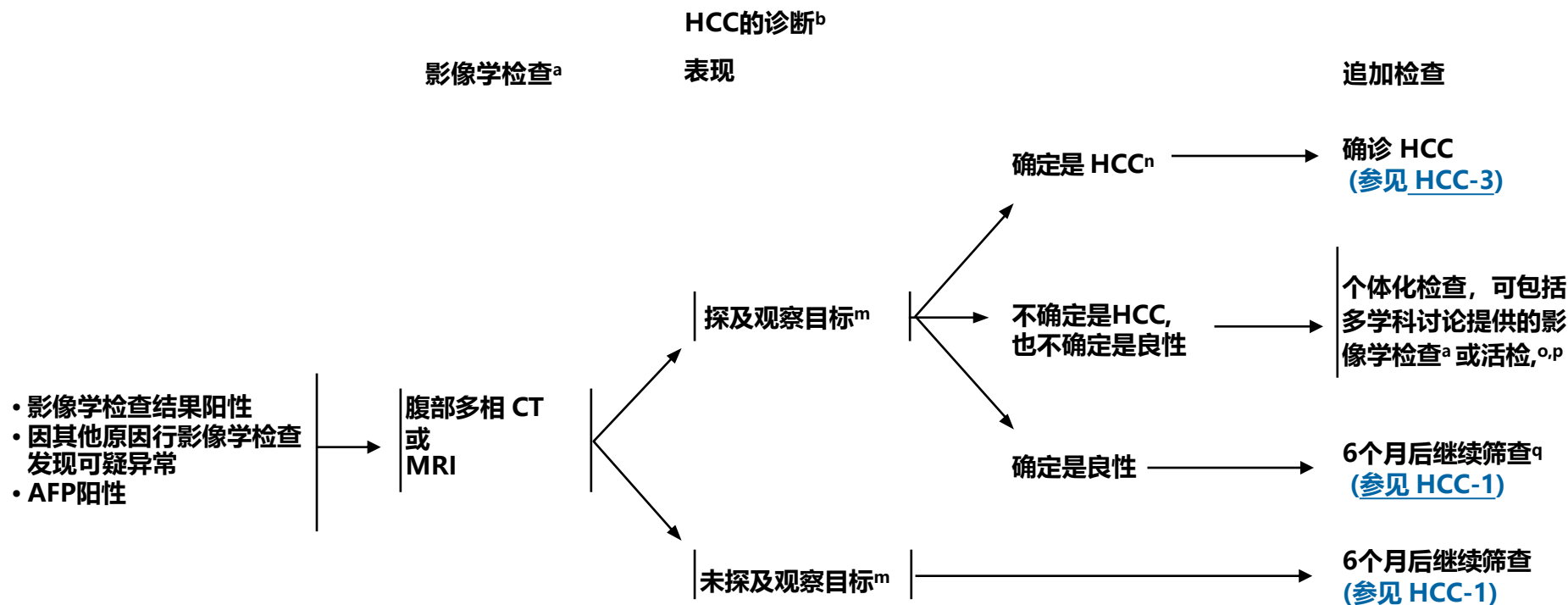
<sup>i</sup> 其他危险因素包括：有肝癌家族史的HBV携带者、≥40岁的亚洲男性、≥50岁亚洲女性、患有乙型肝炎的非洲/北美黑人。

<sup>j</sup> 多数临床实践指南推荐使用超声进行HCC筛查。超声检查应由具备资质的超声医师或内科医生进行。如果超声未检测到结节或显像差，可行肝脏动态CT或动态MRI作为超声的替代检查。 Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. Gut Liver 2019;13:227-299. (参见影像学原则, HCC-A)。

<sup>k</sup> 无论超声结果如何，AFP结果阳性或水平升高应及时行CT或MRI检查。

<sup>l</sup> US 阴性是指没有观察到病变或仅观察到明确为良性的病变。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>a</sup> 参见影像学原则 (HCC-A)。

<sup>b</sup> 经许可改编自Marrero JA, et al. Hepatology 2018;68:723-750.

<sup>m</sup> 观察目标是指在由影像学检查识别出的与背景肝脏不同的区域。它可能是肿块也可能是假性病变。

<sup>n</sup> 观察目标确诊为HCC的标准已经由LI-RADS提出并被AASLD采纳。这些标准仅应用于HCC高危患者。OPTN 提出了适用于肝移植候选者的HCC影像学标准。参见影像学原则(HCC-A)。

<sup>o</sup> 活检前, 评估患者是否为切除或移植候选者。如果患者是潜在的移植候选者, 考虑在活检前转诊至移植中心。

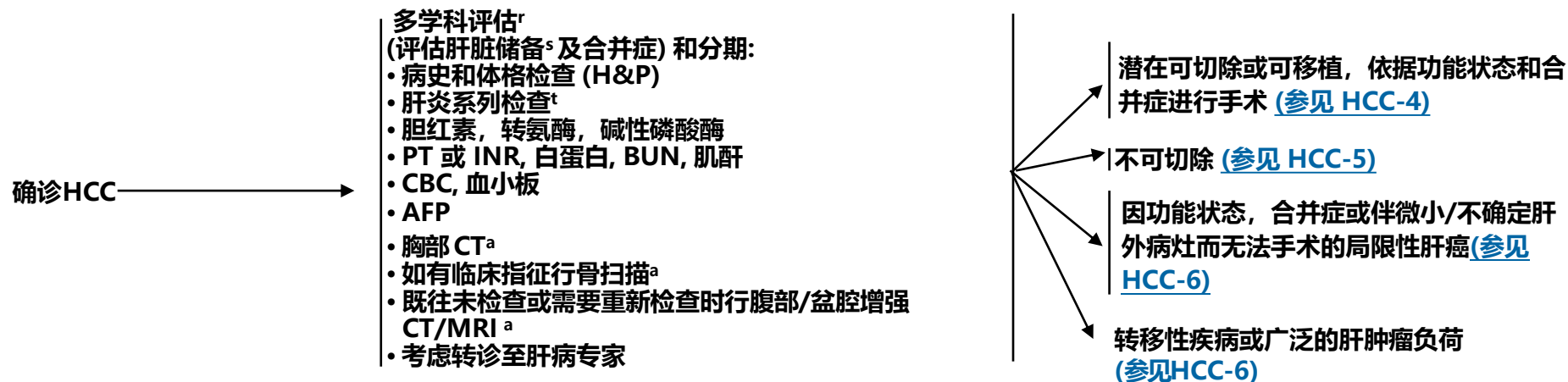
<sup>p</sup> 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。参见粗针穿刺活检原则(HCC-B)。

<sup>q</sup> 如果检测试验呈阳性, 但在影像诊断中未发现典型改变, 那么最合理的解释是检测试验为假阳性, 则在6个月后再次筛查。如果诊断性影像学检查为假阴性但高度怀疑, 考虑用另一种影像学检查方法 +/- AFP。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
 临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

### 临床表现

### 检查



<sup>a</sup> 参见影像学原则 ([HCC-A](#))。

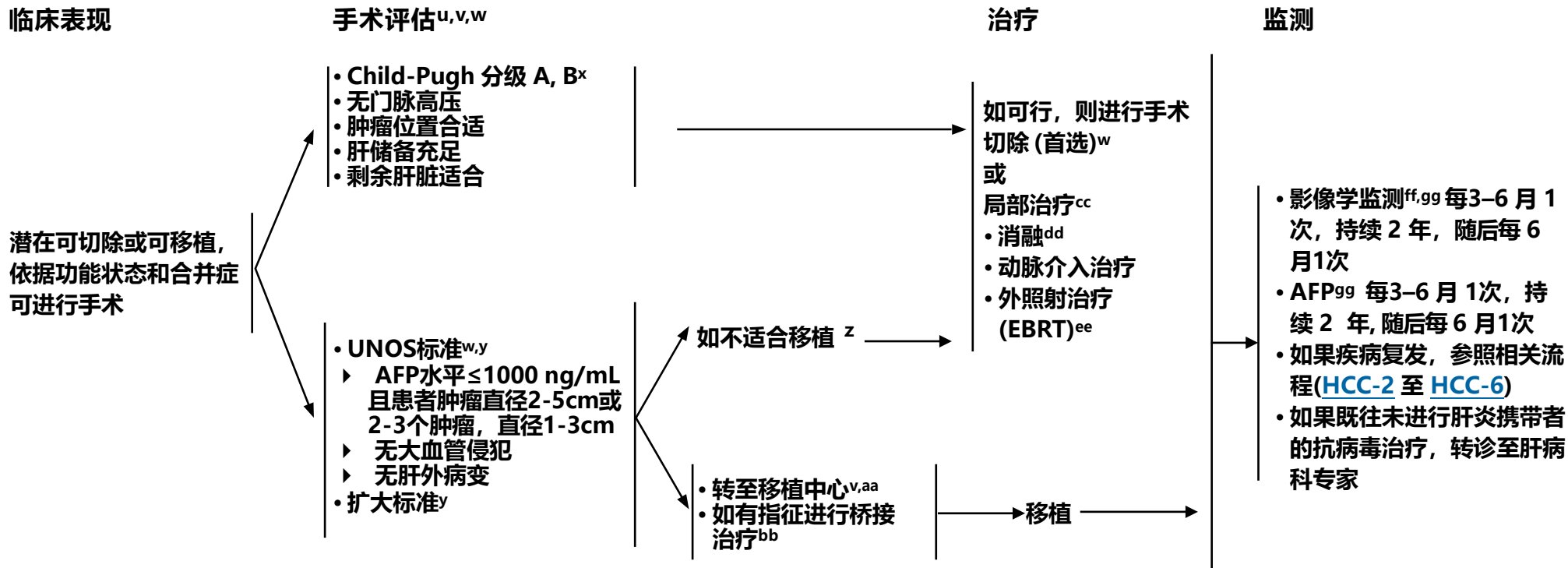
<sup>r</sup> 参见 [NCCN老年肿瘤指南](#)。

<sup>s</sup> 参见 [Child-Pugh 评分 \(HCC-C\)](#) 并评估门静脉高压情况 (如静脉曲张、脾肿大、血小板减少)。

<sup>t</sup> 适合的肝炎病毒检测最好应包括:

- 乙肝表面抗原(HBsAg)。如果HBsAg阳性, 检测 HBeAg, HBeAb, 和定量 HBV DNA 并转诊至肝病专家。
- 乙肝表面抗体(仅适用于疫苗的评估)。
- 乙肝核心抗体(HBcAb) IgG。HBcAb IgM 仅用于急性病毒性肝炎下的检测。单独 HBcAb IgG 可能仍是慢性 HBV并应行定量 HBV DNA检测。
- 丙肝抗体检测。若为阳性, 则进行HCV RNA定量检测和 HCV 基因型并转诊治肝病专家。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>u</sup> 与患者讨论手术治疗，并确定患者是否愿意接受手术。

<sup>v</sup> 符合UNOS标准([www.unos.org](http://www.unos.org))的肝功能Child-Pugh评分A级的可切除患者可考虑行手术切除或移植。关于哪种初始策略更适合治疗此类患者存在争议。这些患者应由多学科团队进行评估。

<sup>w</sup> 参见[外科手术原则\(HCC-D\)](#)。

<sup>x</sup> 高度选择的肝功能Child-Pugh B级局限性切除的患者。

<sup>y</sup> UNOS扩大标准/降期方案可通过UNOS获得。参见[https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn\\_policies.pdf#nameddest=Policy\\_09](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_09)。

<sup>z</sup> 如果影像学标准/降期方案不一致，考虑活检；如果不符合AASLD或LIRADS-5标准，考虑确认影像学诊断。参见[影像学原则\(HCC-A\)](#)。最佳诊断方法是粗针穿刺活检。参见[粗针穿刺活检原则\(HCC-B\)](#)。

<sup>aa</sup> Mazzaferro V, et al. N Engl J Med 1996;334:693-700.

<sup>bb</sup> 对于移植候选者，许多移植中心考虑进行桥接治疗(参见[讨论](#))。

<sup>cc</sup> 参见[局部治疗原则\(HCC-E\)](#)。

<sup>dd</sup> 在多学科基础上，肿瘤小且位置合适的患者应考虑消融为明确的治疗。

<sup>ee</sup> 参见[放射治疗原则\(HCC-F\)](#)。

<sup>ff</sup> 肝脏评估推荐使用腹部MRI或CT多期增强扫描，胸部CT和盆腔CT/MRI。参见[影像学原则\(HCC-A\)](#)。

<sup>gg</sup> 影像学和AFP监测至少持续5年，之后根据HCC危险因素进行筛查。参见[影像学原则\(HCC-A\)](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

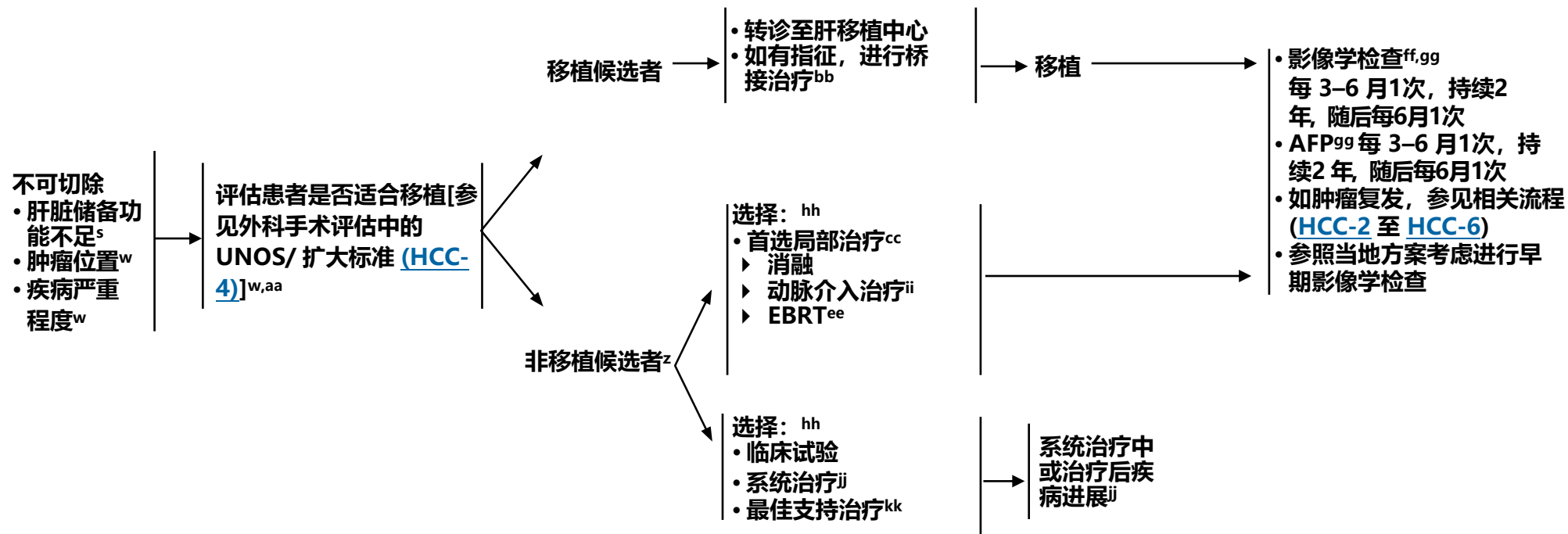
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

复发，参见[初始检查\(HCC-3\)](#)

### 临床表现

### 治疗

### 监测



<sup>s</sup> 参见Child-Pugh 评分 (HCC-C) 并评估门静脉高压情况 (如静脉曲张、脾肿大、血小板减少)。

<sup>w</sup> 参见外科手术原则 (HCC-D)。

<sup>z</sup> 如果影像不一致, 考虑活检; 如果不符合AASLD或LIRADS-5 标准, 则考虑活检以确认影像诊断。参见影像学原则(HCC-A)。最佳诊断方法为粗针穿刺活检。参见粗针穿刺活检原则(HCC-B)。

<sup>aa</sup> Mazzaferro V, et al. N Engl J Med 1996;334:693-700.

<sup>bb</sup> 对于移植候选者, 许多移植中心考虑进行桥接治疗(参见讨论)。

<sup>cc</sup> 参见局部治疗原则(HCC-E)。

<sup>ee</sup> 参见放射治疗原则(HCC-F)。

<sup>ff</sup> 肝脏评估推荐使用腹部MRI或CT多期增强扫描, 胸部CT和盆腔CT/MRI。参见影像学原则(HCC-A)。

<sup>gg</sup> 影像学 and AFP 监测至少持续5年, 之后根据HCC危险因素进行筛查。参见影像学原则(HCC-A)。

<sup>hh</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置, 肝脏储备和医疗机构能力。

<sup>ii</sup> 在选定的人群中, 化疗栓塞的使用也得到了随机对照试验的支持, 优于最佳的支持治疗。

<sup>jj</sup> 参见全身治疗原则(HCC-G)。

<sup>kk</sup> 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 影像学原则

## 筛查和监测

- 任何原因导致的肝硬化患者和无肝硬化的慢性乙型肝炎(CHB)患者进行HCC筛查和监测均具有成本效益。<sup>1,2</sup>推荐进行筛查和监测方法为US, 推荐的时间间隔为每6个月1次。<sup>1,2</sup>肝脏动态CT或动态MRI在HCC检测方面比US更敏感,<sup>3</sup>但成本更高。如果US未能发现结节或成像较差(见下文), 则上述方法可作为US的替代方法。<sup>4</sup>血清生物标志物如AFP可进一步提高基于影像学检查的筛查和监测。
- 病毒性肝炎患者即使达到完全病毒学应答或者持续应答, 仍应继续进行筛查。<sup>5</sup>

## HCC的影像学诊断

- 在筛查或监测试验阳性或因其他原因进行的常规影像学检查偶然发现病灶后, 建议进行腹部CT或MRI多期增强扫描造影检查, 以确定诊断并对肝脏肿瘤负荷进行分期。最佳成像技术取决于成像模式和造影剂, 正如LI-RADS总结的那样。<sup>6</sup>为了影像学诊断更加标准化, AASLD,<sup>1</sup> EASL,<sup>2</sup> OPTN,<sup>7</sup> 和LI-RADS<sup>6,8</sup> 提出了≥10 mm的HCC结节的影像学诊断标准。但没有提出<10 mm的结节的诊断标准, 因为这些很难通过影像学检查明确分类。HCC的主要影像学特征包括动脉期强化、非外周静脉或延迟期洗脱表现、包膜强化和阈值增加。<sup>6,8</sup> LI-RADS还提出了大血管侵犯的影像学标准。<sup>6</sup>之所以有必要制定血管侵犯的标准, 是因为侵犯到静脉中的肿瘤与实体肿瘤具有不一样的影像学特征。
- 重要的是, 实质结节的影像学标准仅适用于发生HCC的高风险患者, 即肝硬化、CHB或现患或既往HCC患者。在这些患者中, HCC的患病率相当高, 符合HCC影像学标准的病变最终确诊为HCC的概率接近100%。这些标准不适用于一般人群, 或除CHB外的未进展为肝硬化的慢性肝病者。该标准被对HCC具有高特异性; 因此, 符合这些标准的病变可假定为HCC, 且可在没有确证性活检的情况下进行治疗。由此推断, 该标准的敏感性适中; 因此, 许多不满足和不符合标准的患者不能排除HCC。<sup>6</sup>
- 不符合上述HCC影像学标准的病变需要进行个体化检查, 可能包括额外的影像学检查或经过多学科讨论后决定进行的活检, 并在治疗方案中进行了概述。
- MRI的质量取决于患者的依从性。

## 肝外疾病分期

- HCC肝外转移的常见部位包括肺、骨和淋巴结。也可能发生肾上腺和腹膜转移。因此, 建议在HCC初始诊断时进行胸部CT、使用对比增强CT或MRI进行腹部和骨盆的完整成像, 以及当存在骨骼症状时选择性进行骨扫描,<sup>9</sup> 以及在等待移植或治疗期间或治疗后监测疾病时进行应答评估。如果腹部/盆腔对比增强CT扫描, 可同时进行胸部对比增强CT。如果已经进行MRI检查, 可进行无对比增强胸部CT。

## 参考文献

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 影像学原则

**iCCA 和 cHCC-CCA的影像学诊断**

由于肝硬化、CHB或因其他疾病而存在HCC风险的患者发生非HCC的原发性肝脏恶性肿瘤，如肝内胆管癌(iCCA)和HCC合并胆管癌(cHCC-CCA)的风险也升高。尽管iCCAs和cHCC-CCAs倾向于具有恶性影像学特征，但这些特征不具备作为无创确诊方法的特异性。<sup>8,10</sup> 诊断通常需要活检<sup>a</sup> 或明确切除。

**治疗后应答评估的影像方案**

胸部CT和腹腔/盆腔CT或MRI多期增强扫描是首选方式，因其能够可靠地评估结节内动脉血管分布，这是残留或复发肿瘤的关键特征。总体结节大小不能可靠地表明治疗反应，因为多种因素可能导致成功治疗的病变在治疗后大小不变甚至变得更大。

**CEUS的作用**

对比增强 US (CEUS) 被认为是在选定的专业中心对肝内不典型结节进行定性诊断的工具。不适用于全肝评估、监测或癌症分期。<sup>11</sup>

**PET的作用**

PET/CT 的敏感性有限，但特异性高，当结果不确定时可考虑应用。<sup>12</sup> 当CT或MRI检测到HCC且在PET/CT上代谢活性增加时，病灶内标准摄取值(SUV)较高是生物学侵袭性的标志，可能预示局部治疗的疗效不佳。<sup>13</sup>

<sup>a</sup> 最佳诊断方法为粗针穿刺活检。参见粗针穿刺活检原则(HCC-B)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 影像学原则参考文献

- 1 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin C, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750.
- 2 European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
- 3 Colli A, Fraquelli M, Casazza G, 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.
- 4 Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
- 5 Ioannou, GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* 2021;74:458-465.
- 6 ACR. American College of Radiology (ACR) Liver Imaging Reporting And Data System (LI-RADS) v2017 2018 [cited 2018 May 28]. Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>.
- 7 Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-278.
- 8 Fowler KJ, Potretzke TA, Hope TA, et al. LI-RADS M (LR-M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43:149-157.
- 9 Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chour JF, et al. Frequency, morbidity, and mortality of bone metastases in advanced hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:50-58.
- 10 Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014;273:30-50.
- 11 Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ltrasound (CEUS) in the liver - update 2020: WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol* 2020;46:2579-2604.
- 12 Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (<sup>18</sup>FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:115-129.
- 13 Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:33-41.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 同轴套管穿刺活检的原则

最佳诊断方法为同轴套管穿刺活检。考虑进行同轴套管穿刺活检的适应证可包括:

## • 首次粗针穿刺活检

- ▶ 病变在CT或MRI多期增强扫描上高度怀疑恶性病变，但不符合HCC的影像学标准<sup>a</sup>。
- ▶ 病变符合HCC影像学标准<sup>1</sup>但：
  - ◇ 患者不存在进展为HCC的高风险(如, 无肝炎, CHB, 现患或既往HCC)。
  - ◇ 患者存在心源性肝硬化, 先天性肝纤维化, 或因血管疾病导致的肝硬化(如布-加综合征), 遗传性出血性毛细血管扩张症, 或结节性再生性增生。<sup>b</sup>
  - ◇ 患者CA 19-9 或癌胚抗原(CEA)升高, 疑似iCCA 或 cHCC-CCA。
- ▶ 转移性疾病的确认可能会改变包括临床试验入组在内的临床决策。
- ▶ 无活检手术切除应进行多学科会诊。

## • 如考虑进行粗针穿刺活检, 则在消融前进行。

## • 重复粗针穿刺活检

- ▶ 非诊断性粗针穿刺活检
- ▶ 既往活检与影像学检查、生物标志物或其他因素不一致

<sup>a</sup> HCC的影像学标准由LI-RADS 提出, 并经AASLD采用。这些标准仅用于HCC高危患者。OPTN 提出了适用于肝移植患者的HCC影像学标准。参见影像学原则(HCC-A)。

<sup>b</sup> 这些情况与影像检查时可能类似HCC的非恶性结节的形成有关。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

### CHILD-PUGH 评分

化学和生化参数	异常增高评分 (分)		
	1	2	3
脑病 (级) <sup>1</sup>	无	1-2	3-4
腹水	不存在	轻度	重度
白蛋白 (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
凝血酶原时间 <sup>2</sup> 超过对照INR的秒数	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
胆红素 (mg/dL) • 用于原发性胆汁性肝硬化	<2 <4	2-3 4-10	>3 >10

**A级 = 5-6 分; B级 = 7-9 分; C级 = 10-15 分。**

**A级: 低手术风险**

**B级: 中等手术风险**

**C级: 高手术风险**

1 Trey C, Burns DG, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. N Engl J Med 1966;274:473-481.

2 Van Rijn JL, Schmidt NA, Rutten WP. Correction of instrument- and reagent-based differences in determination of the International Normalized Ratio (INR) for monitoring anticoagulant therapy. Clin Chem 1989;35:840-843.

来源: Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J of Surg 1973;60:646-649. ©British Journal of Surgery Society Ltd. 使用经过授权. John Wiley & Sons Ltd 代表BJSS Ltd授权。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 外科手术原则

- 患者的自身情况必须适合大手术。
- 下列情况下，肝切除术被认为是一种潜在的可治愈疗法：
  - ▶ 肝功能良好(一般 Child-Pugh 分级为 A 级，无门静脉高压，但小样本研究显示了轻度门脉高压患者进行局部肝切除的可行性)<sup>1</sup>
  - ▶ 孤立性肿块，无大血管侵犯
  - ▶ 足够功能残余肝体积 (FLR)(余肝体积至少占标准肝体积的20%[无肝硬化患者]以及至少占30%-40%[Child-Pugh A级肝硬化患者]，具有良好的血供和胆汁流入/流出)
- 下列情况下，肝切除术存在争议，但可以考虑：
  - ▶ 局限且可切除的多灶性疾病
  - ▶ 大血管侵犯
- 对于慢性肝病考虑进行大手术时，应考虑术前进行门静脉栓塞。<sup>2</sup>
- 经过选择的对治疗有应答的不可切除的患者可考虑外科手术。建议瘤内科医生和多学科团队会诊，以确定系统治疗后的手术时机。
- 符合器官共享联合网络(UNOS)标准的患者 ([AFP 水平≤1000 ng/mL且单个病灶 ≥2 cm 并 ≤5 cm，或2 -3 病灶 ≥1 cm 并 ≤3 cm] [www.unos.org](http://www.unos.org))应考虑移植 (尸体或活体捐献)。
- UNOS使用终末期肝病模型(MELD)评估肝病的严重程度，并优先分配肝移植。<sup>3,5</sup> MELD评分可使用MELD计算器确定：<https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/meld-calculator/>。有些患者的肿瘤特征略微超出UNOS指南，应该考虑进行移植。<sup>3</sup> 此外，有患者分期降至标准内，也可考虑肝移植。<sup>4</sup> 如果移植候选者符合MELD标准，在完成局部治疗前，患者的病灶还需符合以下标准之一：
  - ▶ 单病灶>5 cm 并 ≤8 cm
  - ▶ 2 或 3个符合以下所有标准的病灶：
    - ◇ 每个病灶≤5 cm，且至少有一个病灶>3 cm
    - ◇ 所有病灶的总直径≤8 cm
  - ▶ 4 或 5个均<3 cm的病灶，且所有病灶的总直径≤8 cm。
  - ▶ 更多信息，参见：[https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn\\_policies.pdf#nameddest=Policy\\_09](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_09)
- 对于肝功能Child-Pugh A 级、符合UNOS标准且可切除的患者，可考虑切除或移植。关于哪种初始策略更适合治疗此类患者存在争议。这些患者应由多学科团队进行评估。
- 基于回顾性分析，老年患者可能从HCC的肝切除或移植中获益，但需要仔细选择，因为总生存期低于年轻患者。<sup>6</sup>

- 1 Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: Is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? HPB (Oxford) 2013;15:78-84.
- 2 Brouquet A, Andreou A, Shindoh J, et al. Methods to improve resectability of hepatocellular carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2013;190:57-67.
- 3 Heimbach JK. Evolution of liver transplant selection criteria and U.S. allocation policy for patients with hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2020;40:358-364.
- 4 Rudnick SR, Russo MW. Liver transplantation beyond or downstaging within the Milan criteria for hepatocellular carcinoma. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018;12:265-275.
- 5 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464-470.
- 6 Faber W, Stockmann M, Schirmer C, et al. Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC cirrhosis. Eur J Surg Oncol 2014;40:208-213.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 局部治疗原则

## I. 一般原则

- 应评估所有 HCC 患者潜在的根治性治疗方法（切除、移植以及小病灶可选择消融治疗）。不适合手术根治性治疗的患者应该考虑局部区域治疗，并且，局部区域治疗也应考虑作为治疗策略的一部分，用于其他根治性治疗的桥接治疗。这些大致分为消融、动脉介入治疗和放疗。

## II. 治疗信息

## A. 消融（射频、冷冻消融、经皮酒精注射、微波）：

- 所有肿瘤都应适于消融治疗，在热消融肿瘤的情况下，正常组织边缘也应被消融治疗，经皮酒精注射治疗无需处理肿瘤边缘。
- 肿瘤应位于经皮/腹腔镜/开腹方法消融的可及位置。
- 当消融病灶临近大血管、大的胆管、膈肌和其他腹内器官时应谨慎进行。
- 单纯消融可根治≤3 cm的肿瘤。在高度选择的小且位置较好的肿瘤患者中，在多学科背景下，消融应被视为疗效肯定的治疗。3~5 cm的病灶，可通过动脉介入治疗延长生存期。或只要肿瘤位置可进行消融，可联合消融和动脉介入治疗。<sup>1-3</sup>
- > 5 cm的不可切除/不可手术的病灶应考虑采用动脉介入治疗、系统治疗或EBRT。<sup>4-6</sup>
- 索拉非尼不应作为消融术后的辅助治疗。<sup>7</sup>

## B. 动脉介入治疗：

- 所有肿瘤，无论位置如何，如果可以在没有过度非靶向治疗的情况下分离肿瘤的动脉血供，就可以接受动脉介入治疗。
- 动脉介入治疗包括单纯的经动脉栓塞(TAE)，<sup>4,5,8,9</sup> 化疗栓塞（经动脉化疗栓塞[TACE]<sup>10</sup> 以及药物洗脱微球栓塞 [DEB-TACE]<sup>4,11</sup>，钇-90(Y-90)微球进行放射栓塞 (RE)。<sup>12,13</sup>
- 除非可以进行节段性治疗，否则所有动脉介入治疗在胆红素> 3 mg/dL的患者中都是相对禁忌证。<sup>14</sup> Y-90微球的放射栓塞在胆红素> 2 mg/dL的患者中放射性肝病的风险增加。<sup>13</sup>
  - ▶ 对于RE，给予肿瘤≥205 Gy可能与总生存期延长相关。<sup>18</sup>
- 在高度选择的患者中，动脉介入治疗已被证明在有限的门静脉肿瘤侵犯的情况下是安全的。
  - ▶ 随机对照试验表明，Y-90治疗晚期HCC并不优于索拉非尼。RE（放射性栓塞）可能适用于一些晚期HCC患者，<sup>19,20</sup> 特别是门静脉节段性或叶性血栓形成，而不是门静脉主干血栓形成患者。<sup>21</sup>
- 对于肝功能正常的患者，如果有证据表明残余/复发肿瘤不能接受额外的局部治疗，在胆红素恢复至正常水平后，可在动脉给药后应用索拉非尼。在三项随机试验中，索拉非尼与动脉介入治疗同时使用的安全性和有效性未见显著获益；其他随机对照III期试验正在进行中，以研究其他系统疗法，包括免疫疗法和动脉疗法联合。<sup>15-17,21</sup>

## 参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

### 局部治疗原则参考文献

- 1 Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
- 2 Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
- 3 Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262:689-700.
- 4 Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:541-551.
- 5 Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:955-961.
- 6 Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247:260-266.
- 7 Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-1354.
- 8 Brown KT, Do RT, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016;34:2046-2053.
- 9 Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:862-869.
- 10 Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
- 11 Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
- 12 Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
- 13 Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
- 14 Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind J-FH. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:211-221.
- 15 Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:2117-2127.
- 16 Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 2016;64:1090-1098.
- 17 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967.
- 18 Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al and the DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:17-29.
- 19 Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636.
- 20 Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1913-1921.
- 21 Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019;71:1164-1174.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
 临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 放射治疗原则

## 外照射治疗 (EBRT) :

• 治疗方式: <sup>1</sup>

- ▶ EBRT是不可切除疾病患者或由于合并症而不能手术患者的治疗选择。
- ▶ 所有肿瘤, 无论位置如何, 均可接受放射治疗(RT) (3D适形RT(3D-CRT)、调强RT[IMRT]或立体定向RT[SBRT])。在使用EBRT、IMRT和SBRT时, 强烈建议采用图像引导RT(IGRT), 以提高治疗准确性并降低治疗相关毒性。
- ▶ 虽然推荐在有经验的中心进行治疗, 但对于肝内肿瘤, 采用光子<sup>2</sup>或质子<sup>2,3</sup>进行大剂量分割是一种可接受的选择。
- ▶ SBRT是一种采用光子进行大剂量分割 EBRT的先进技术, 可提供大剂量的消融辐射。
- ▶ 越来越多的证据表明了SBRT在HCC患者管理中的有用性。<sup>4,5</sup> SBRT 作为是消融/栓塞技术或者当这些治疗失败或存在禁忌时的替代方法。
- ▶ SBRT (通常分割3-5次) 常用于治疗存在1-3个肿瘤的患者。对于较大病灶或更广泛的疾病, 如果有足够的未受累肝脏和放疗耐受性, 可考虑SBRT。应无肝外病灶或肝外病灶尽可能少且在全面治疗计划可以得到处理。多数关于HCC肝肿瘤放疗的数据来自Child-Pugh A 级肝病患者; Child-Pugh B级或肝功能较差患者的安全性数据有限。Child-Pugh B 级肝硬化患者可安全接受治疗, 但可能需要调整剂量和严格的剂量限制。<sup>6</sup> Child-Pugh C 级肝硬化患者HCC肝放疗的安全性尚未确定, 因为不太可能有针对Child-Pugh C级患者的可行的临床试验。<sup>7,8</sup>
- ▶ 质子束治疗(PBT)可能适用于特定情况。<sup>9,10</sup>
- ▶ 姑息性EBRT适用于症状控制和/或预防转移性HCC病灶 (如骨或脑) 和广泛的肝肿瘤负荷引起的并发症。<sup>11</sup>

• RT 剂量, <sup>1</sup>取决于满足正常器官剂量限制的能力和肝功能状态:

- ▶ EBRT: SBRT 或大剂量分割首选
  - ◇ SBRT: 30–50 Gy (通常分割3-5次)<sup>12</sup>
  - ◇ 大剂量分割<sup>2</sup>
    - 37.5–72 Gy 分割 10–15 次
  - ◇ 常规分割: <sup>13,14</sup>
    - 50–66 Gy 分割 25–33 次

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参见下一页  
参考文献



### 放射治疗原则参考文献

- 1 Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12:28-51.
- 2 Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460-468.
- 3 Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:477-482.
- 4 Hoffs SE, Finkelstein SE, Russell MS, Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010;17:100-110.
- 5 Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:452-459.
- 6 Cardenas HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12:218-225.
- 7 Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-453.
- 8 Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1631-1639.
- 9 Proton Beam Therapy. American Society for Radiation Oncology, 2014. Available at: [http://www.astro.org/uploadedFiles/Main\\_Site/Practice\\_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf](http://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf). Accessed 11/26/18.
- 10 Qi W, Fu S, Zhang Q, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2015;114:289-295.
- 11 Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:3980-3986.
- 12 Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:188-195.
- 13 Seong J, Lee IJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147-152.
- 14 Ben-Josef E, Lawrence TS. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:273-278.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

一线系统治疗

首选治疗方案

• 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 (仅Child-Pugh A 级) (1类)<sup>a,b,c,1</sup>

其他推荐方案

- 索拉非尼 (Child-Pugh A级[1类]或B7)<sup>d,e,2,3</sup>
- 仑伐替尼 (仅限Child-Pugh A 级)<sup>4,5</sup> (1类)
- 度伐利尤单抗<sup>6</sup>
- 帕博利珠单抗<sup>7</sup> (2B 类)

某些情况下有用

- 纳武利尤单抗<sup>b,8</sup> (如果不适用酪氨酸激酶抑制剂[TKIs]或其他抗血管生成药物) (Child-Pugh A 或 B 级) (2B 类)

如疾病进展<sup>9</sup>的后续治疗<sup>f</sup>

治疗选择

- 瑞戈非尼 (仅Child-Pugh A 级) (1类)<sup>h,9</sup>
- 卡博替尼 (Cabozantinib) (仅Child-Pugh A级) (1类)<sup>i,10</sup>
- 雷莫西尤单抗 (AFP ≥400 ng/mL 且仅 Child-Pugh A 级) (1类)<sup>i,11</sup>
- 仑伐替尼(仅Child-Pugh A 级)
- 索拉非尼(Child-Pugh A级 [1类]或Child-Pugh B7)<sup>d,e</sup>

其他推荐方案

- 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 (仅Child-Pugh A 级)<sup>b,i,12</sup>
- 帕博利珠单抗(仅Child-Pugh A 级) (2B 类)<sup>b,j,k,13-15</sup>

某些情况下有用

- 纳武利尤单抗 (仅Child-Pugh B级)<sup>b,j,16-19</sup> (2B 类)
- Dostarlimab-gxly<sup>b,j,l,20,21</sup> 用于 MSI-H/dMMR 肿瘤 (2B 类)

<sup>a</sup> FDA批准的生物类似物可作为贝伐珠单抗的替代品。

<sup>b</sup> 参见免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines。

<sup>c</sup> 用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗的患者应在治疗前约6个月内, 或根据医院惯例 和出血风险评估, 对食管静脉曲张进行充分的内镜评估和管理。

<sup>d</sup> 参见Child-Pugh 评分 (HCC-C) 并进行 门静脉高压的评估(如静脉曲张, 脾肿大, 血小板减少)。

<sup>e</sup> 注意: 对于Child-Pugh B或C级肝功能患者的安全性数据有限, 且剂量不确定。在胆红素水平升高的患者中使用尤其谨慎。(Miller AA, et al. J Clin Oncol 2009;27:1800- 1805). 索拉非尼对可能适合移植的患者的影响尚不清楚。

<sup>f</sup> 拉罗替尼和恩曲替尼(entrectinib)是NTRK基因融合阳性的肝癌患者的治疗选择。(Drilon A, et al. N Engl J Med 2018;378:731-739; Doebele RC, et al. Lancet Oncol 2020;21:271-282.)

<sup>g</sup> 没有对比数据来定义一线系统治疗后的最佳治疗。

<sup>h</sup> 该数据反映了先前耐受索拉非尼每日至少400mg剂量的患者正在服用索拉非尼或服用索拉非尼后的情况。

<sup>i</sup> 数据反应了索拉非尼前后的使用情况。

<sup>j</sup> 适用于前没有接受过检查点抑制剂治疗的患者, 因为缺乏在先前接受过检查点抑制剂治疗的患者中后续使用免疫治疗的数据。

<sup>k</sup> 帕博利珠单抗是伴或不伴MSI-H HCC患者的推荐治疗选择。

<sup>l</sup> Dostarlimab-gxly推荐用于先前在治疗中或治疗进展的且没有令人满意的替代治疗方案的MSI-H/dMMR患者。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 全身治疗原则参考文献

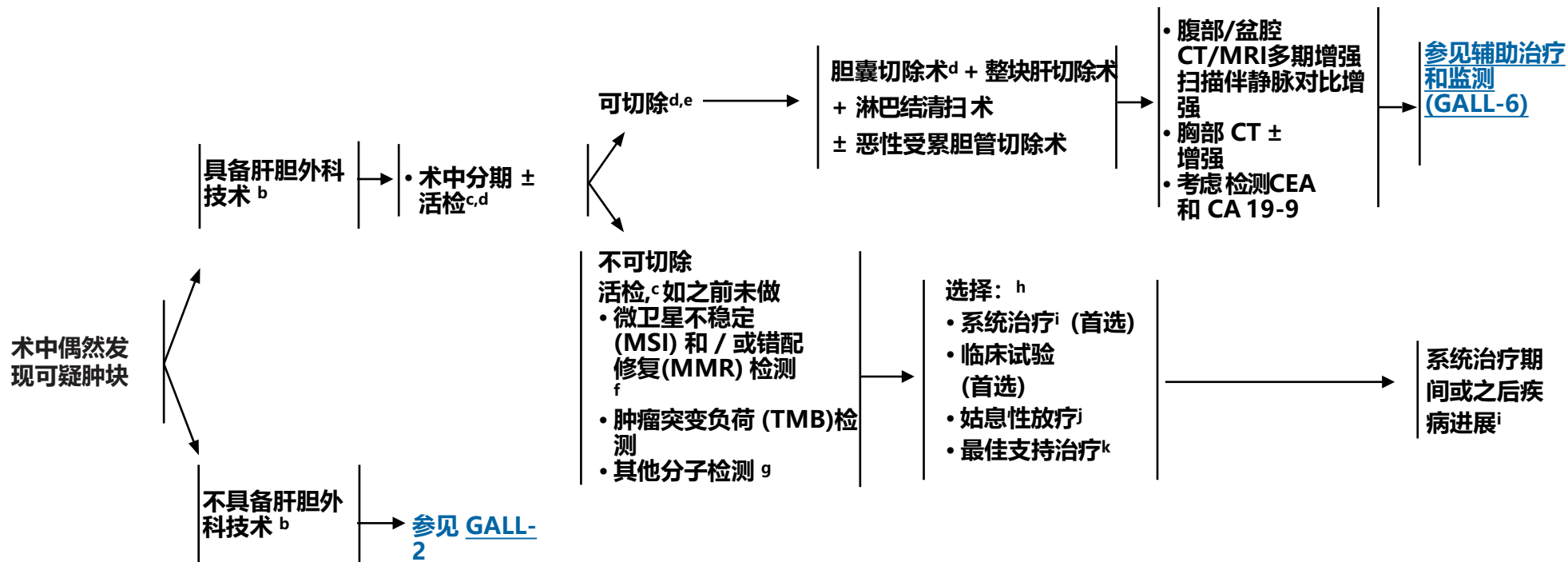
- 1 Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905.
- 2 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- 3 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
- 4 Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
- 5 Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Effects of subsequent systemic anticancer medication following first-line lenvatinib: A post hoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9:93-104.
- 6 Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:Abstract 379.
- 7 van Laethem JL, Borbath I, Karwal M, et al. Updated results for pembrolizumab (pembro) monotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the phase II KEYNOTE-224 study [abstract]. *Ann Oncol* 2021;32:Abstract 933P.
- 8 Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:77-90.
- 9 Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
- 10 Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- 11 Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296.
- 12 Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:e204564.
- 13 Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-952.
- 14 Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:193-202.
- 15 Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:Abstract 383.
- 16 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
- 17 Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. Checkmate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:600-609.
- 18 Matilla A, Sangro B, El-Khoueiry A, et al. Checkmate 040 cohort 5: Long-term efficacy and safety of nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma: Associations between baseline biomarker analyses and outcomes [abstract]. *J Hepatol* 2021;75:Abstract OS-295.
- 19 Kambhampati S, Bauer KE, Bracci PM, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer* 2019;125:3234-3241.
- 20 Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 9.
- 21 Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 2564.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

表现

初始治疗

术后检查<sup>a</sup>



<sup>a</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>b</sup> 如果不具备专业技术或者可切除性不明确，探查腹腔，记录所有所见，转诊至肝胆外科和/或分期。

<sup>c</sup> 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。

<sup>d</sup> 参见外科手术和病理原则(GALL-A)。

<sup>e</sup> 对于局部进展的疾病，考虑新辅助化疗阻止疾病快速进展并避免无效手术。标准的治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>f</sup> 对于dMMR/MSI-H患者或有BRCA1/2突变家族史的患者，考虑进行胚系检测和/或进行遗传咨询。

<sup>g</sup> 检测应包括NTRK基因融合检测。

<sup>h</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置，医疗机构能力。

<sup>i</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>j</sup> 参见放疗原则(BIL-B)。

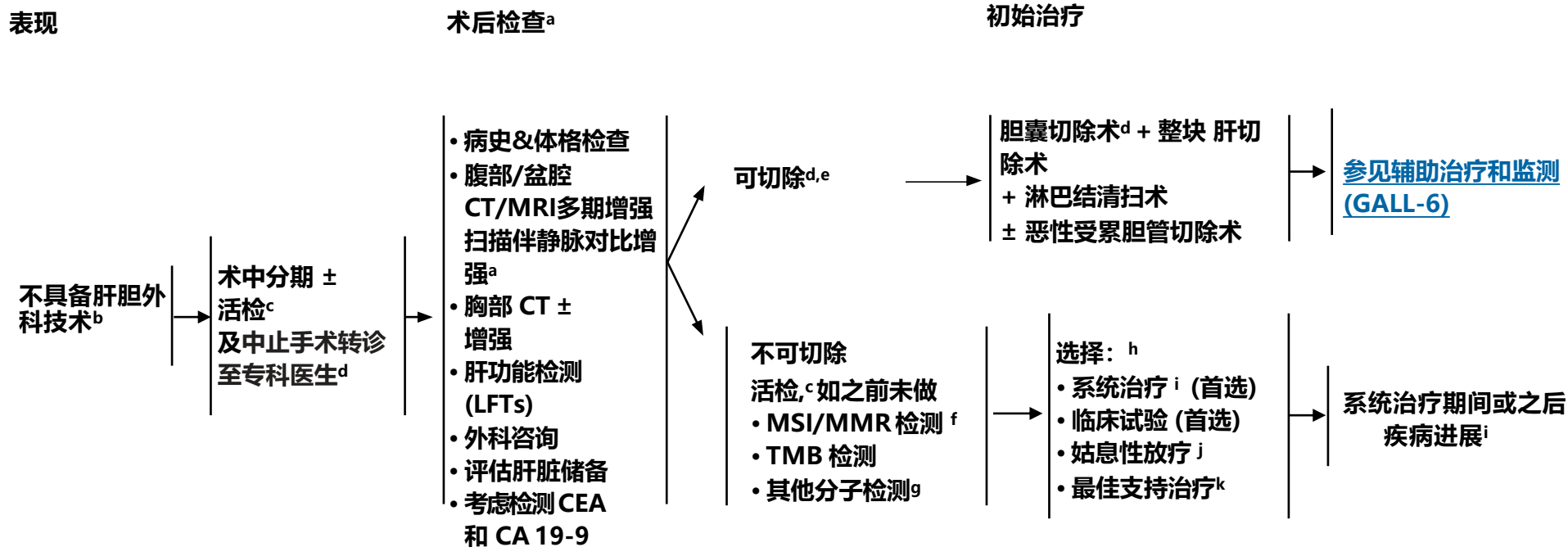
<sup>k</sup> 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他临床表现  
参见 GALL-3  
和 GALL-4

GALL-1



<sup>a</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>b</sup> 如果不能进行手术及或者可切除性不明确，探查腹腔，记录所有所见，转诊至肝胆外科医生和/或分期。

<sup>c</sup> 最佳诊断方法为粗针穿刺活检。

<sup>d</sup> 参见外科手术和病理学原则 (GALL-A)。

<sup>e</sup> 对于局部进展的疾病，考虑新辅助化疗阻止疾病快速进展并避免无效手术。标准的治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>f</sup> 对于dMMR/MSI-H患者或有BRCA1/2突变家族史的患者，考虑进行胚系检测和/或遗传咨询。

<sup>g</sup> 检测应包括NTRK基因融合检测。

<sup>h</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置，肝脏储备以及医疗机构的能力。

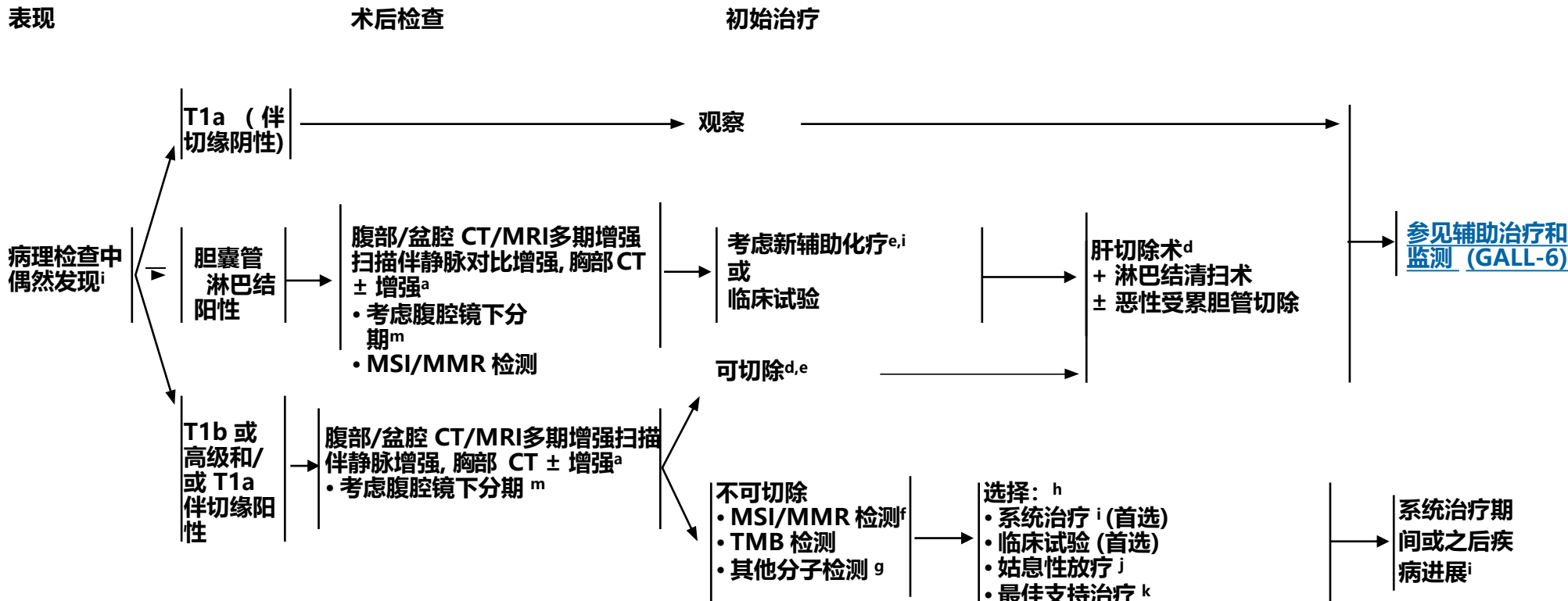
<sup>i</sup> 参见全身治疗原则 (BIL-C)。

<sup>j</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

<sup>k</sup> 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



a 参见影像学原则(BIL-A)。

d 参见外科手术和病理学原则 (GALL-A)。

e 对于局部进展的疾病，考虑新辅助化疗阻止疾病快速进展和避免无效的手术。标准治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。参见全身治疗原则(BIL-C)。

f 对于dMMR/MSI-H患者或有BRCA1/2突变家族史的患者，考虑进行胚系检测和/或遗传咨询。

g 检测应包括NTRK基因融合检测。

h 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置，肝脏储备，医疗机构能力。

i 参见全身治疗原则(BIL-C)。

j 参见放射治疗原则(BIL-B)。

k 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

l 考虑多学科评估。

m Butte JM, et al. HPB (Oxford) 2011;13:463-472.

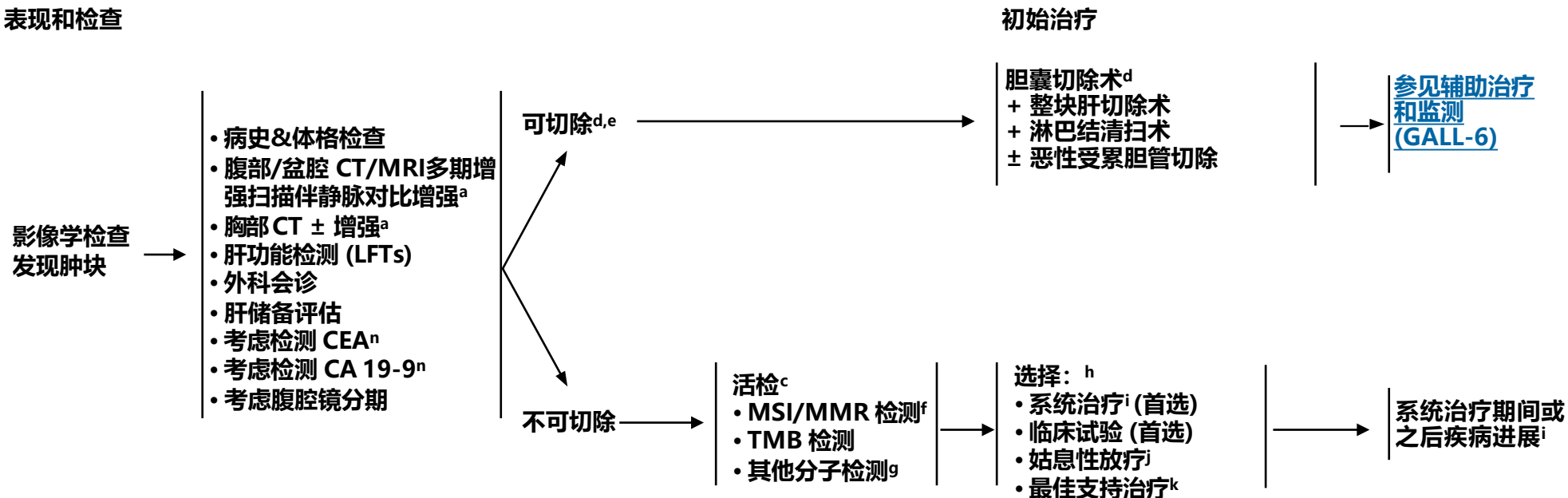
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他临床表现  
参见 [GALL-4](#)  
和 [GALL-5](#)

GALL-3

### 表现和检查



<sup>a</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>c</sup> 最佳诊断方法为粗针穿刺活检。

<sup>d</sup> 参见外科手术和病理原则 (GALL-A)。

<sup>e</sup> 对于局部进展的疾病，考虑新辅助化疗阻止疾病快速进展和避免无效手术。标准治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>f</sup> 对于dMMR/MSI-H患者或有BRCA1/2突变家族史的患者，考虑进行胚系检测和/或遗传咨询。

<sup>g</sup> 检测应包括NTRK基因融合检测。

<sup>h</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置，医疗机构能力。

<sup>i</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>j</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

<sup>k</sup> 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

<sup>n</sup> CEA和CA19-9是基线检测，不应用于确诊。

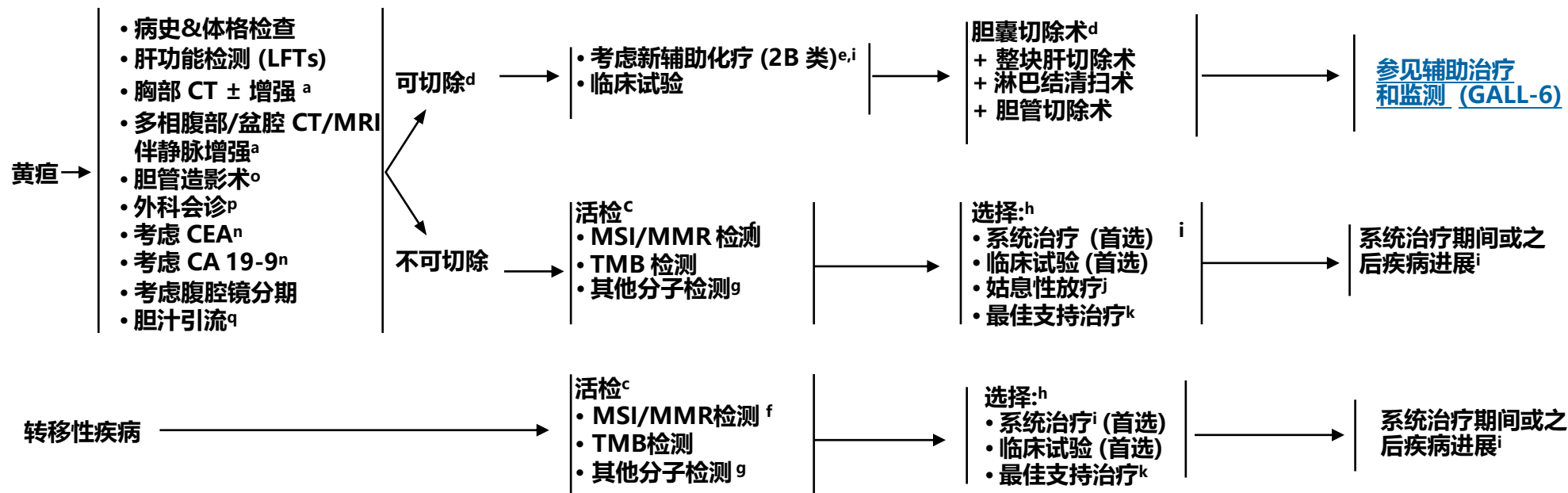
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他临床表现  
参见 [GALL-1](#), [GALL-3](#),  
和 [GALL-5](#)

GALL-4

表现和检查

初始治疗



<sup>a</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>c</sup> 最佳诊断方法为粗针穿刺活检。

<sup>d</sup> 参见外科手术和病理学原则 (GALL-A)。

<sup>e</sup> 对于局部进展的疾病，考虑新辅助化疗阻止疾病快速进展和避免无效手术。标准治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>f</sup> 对于dMMR/MSI-H患者或有BRCA1/2突变家族史的患者，考虑进行胚系检测和/或遗传咨询。

<sup>g</sup> 检测应包括NTRK基因融合检测。

<sup>h</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置，肝脏储备，医疗机构能力。

<sup>i</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>j</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

<sup>k</sup> 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

<sup>n</sup> CEA和CA19-9是基线检测，不应用于确诊。

<sup>o</sup> 首选磁共振胰胆管造影(MRCP)。内镜逆行胰胆管造影/经皮经肝胆管造影(ERCP/PTC)多用于治疗性干预。

<sup>p</sup> 多学科团队评估。

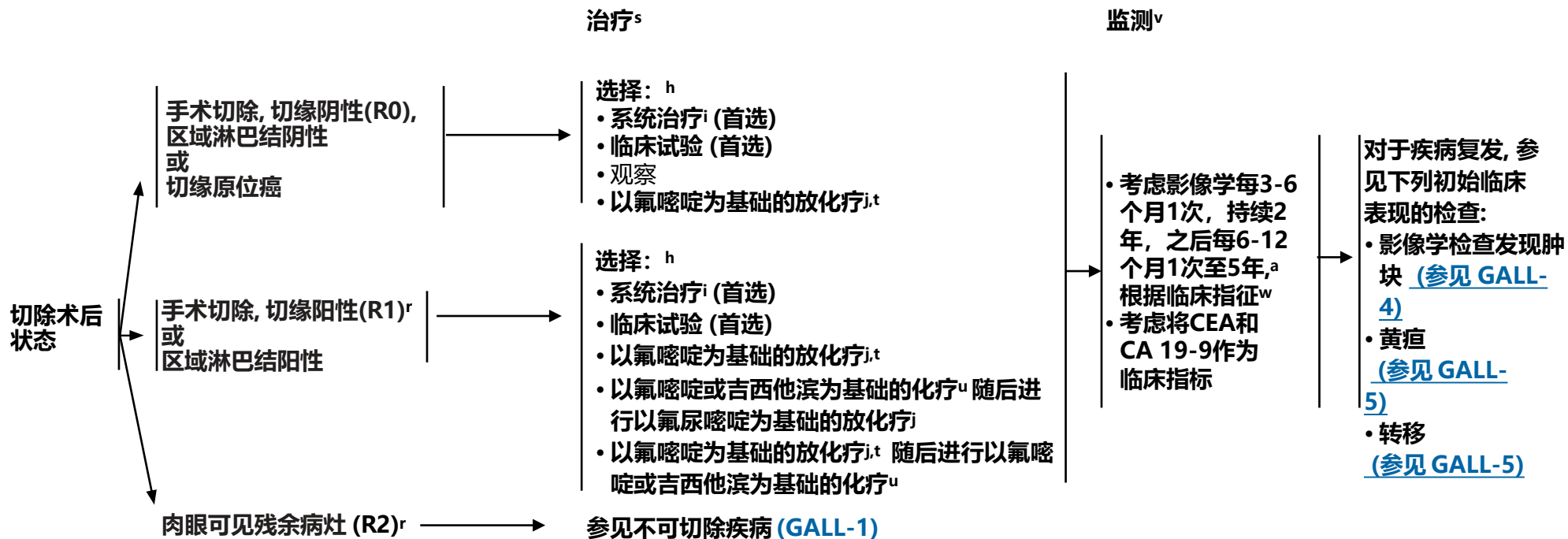
<sup>q</sup> 黄疸患者手术和系统治疗前考虑行胆汁引流。胆汁引流后考虑CA 19-9基线检查。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他临床表现  
参见 GALL-3  
和 GALL-4

GALL-5



<sup>a</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>h</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置, 医疗机构能力。

<sup>i</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>j</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

<sup>r</sup> R1或R2切除患者的处理应由多学科团队进行评估。

<sup>s</sup> 辅助化疗或放化疗与胆道癌患者的生存利益相关(BTC), 尤其是淋巴结阳性的患者 (Horgan AM, et al. J Clin Oncol 2012;30:1934-1940)。

<sup>t</sup> 标准治疗方案或明确获益的临床试验数据有限, 鼓励患者参与临床试验。 (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954)。

<sup>u</sup> 在放化疗前或放化疗后使用的吉西他滨方案和氟嘧啶方案列表, 参见辅助化疗 (BIL-C, 1 / 3)。

<sup>v</sup> 没有数据支持具体的监测计划或检测。医生应该与患者讨论适当的随访计划/影像学检查。

<sup>w</sup> 基于III期BILCAP试验的监测计划。 Primrose JN, et al. Lancet Oncol 2019;20:663-673。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 外科手术和病理学原则

## 手术时偶然发现：

- 如果手术经验不足，记录所有相关发现，并将患者转到经验丰富的中心。如果有可疑的肿块，活检并非必须，因为可能导致腹膜播散。
- 如果具备专业知识技能，有明确癌症的临床证据，可按如下所述进行根治性切除。如果诊断不明确，在进行根治切除之前，在选定的病例中可以考虑冷冻切片活检。如果在开始胆囊切除术后并且具备专业知识的情况下怀疑或者确认恶性肿瘤，则应进行根治性切除。
- 如果在胆囊切除术开始之前怀疑有恶性肿瘤且存在可切除性问题（如局部晚期、可能的转移性疾病、其他），那么无论现有的专业知识如何，都可以推迟根治性切除，直到完成分期和评估。记录所有的发现，如需预期化疗，则考虑进行活检。<sup>a</sup>
- 切除原则同下包括IVB、V段在内的根治性胆囊切除和淋巴结清扫及必要时扩大肝或胆切除，以获得阴性切缘。

## 病理学检查中偶然发现：

- 考虑由肝胆病理学专家进行病理学复审和/或与外科医生协商，以检查胆囊切除术的完整性、播散性疾病的体征、肿瘤的位置和任何其他相关信息。复查T期、胆囊管切缘及其他切缘的病理报告。
- 可进行诊断性腹腔镜检查，但诊断率相对较低。在T3或更高分期肿瘤、低分化肿瘤或边缘阳性的胆囊切除术患者中可能观察到更高的诊断率。对于影像学上任何疑转移性疾病且不适合经皮活检的患者，也应考虑诊断性腹腔镜检查。<sup>1</sup>
- 在行根治性切除前应再次进行胸部、腹部和骨盆的横断面影像学检查。
- 初步探查应排除腹腔动脉或主动脉-腔静脉的远处淋巴结转移，因是进一步切除的禁忌。
- 应进行肝切除以获得清晰的切缘，通常由IVB段和V段组成，部分患者可能需要扩大切除IVB段和V段以外的部位以获得阴性切缘。
- 应行淋巴结切除术以清除肝门所有淋巴结。
- 可能需要切除胆管以获得阴性切缘。常规切除胆管进行淋巴结清扫术已被证实可增加并发症，而没有确切证据表明可改善患者生存率。<sup>2,3</sup>
- 腹腔镜手术孔切除尚未被证明是有效的，腹腔镜手术孔种植的存在是潜在的播散性疾病替代标志但切除并未显示可改善预后。<sup>4</sup>

## 脚注

<sup>a</sup> 最佳诊断方法为粗针穿刺活检。

## 参考文献

- 1 Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2011;13:463-472.
- 2 Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35:1887-1897.
- 3 D'Angelica M, Dalal KM, Dematteo RP, et al. Analysis of extent of resection for adenocarcinoma of gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009;16:806-816.
- 4 Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:409-417.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 外科手术和病理学原则

**影像学检查发现肿块：表现为胆囊肿块或病变疑似胆囊癌患者**

- 应行胸腔、腹腔及盆腔多时相断层影像学检查进行分期。
- 如果存在可疑肿块，活检查并非必需而应当实施根治性切除。
- 在根治性切除前建议行诊断性腹腔镜检查。
- 在诊断不清的情况下行胆囊切除术(包括手术中的冰冻切片)可能较为合理，如果病理证实为癌症，则继续行根治性切除术。
- 切除按上述原则进行。

**胆囊癌和黄疸**

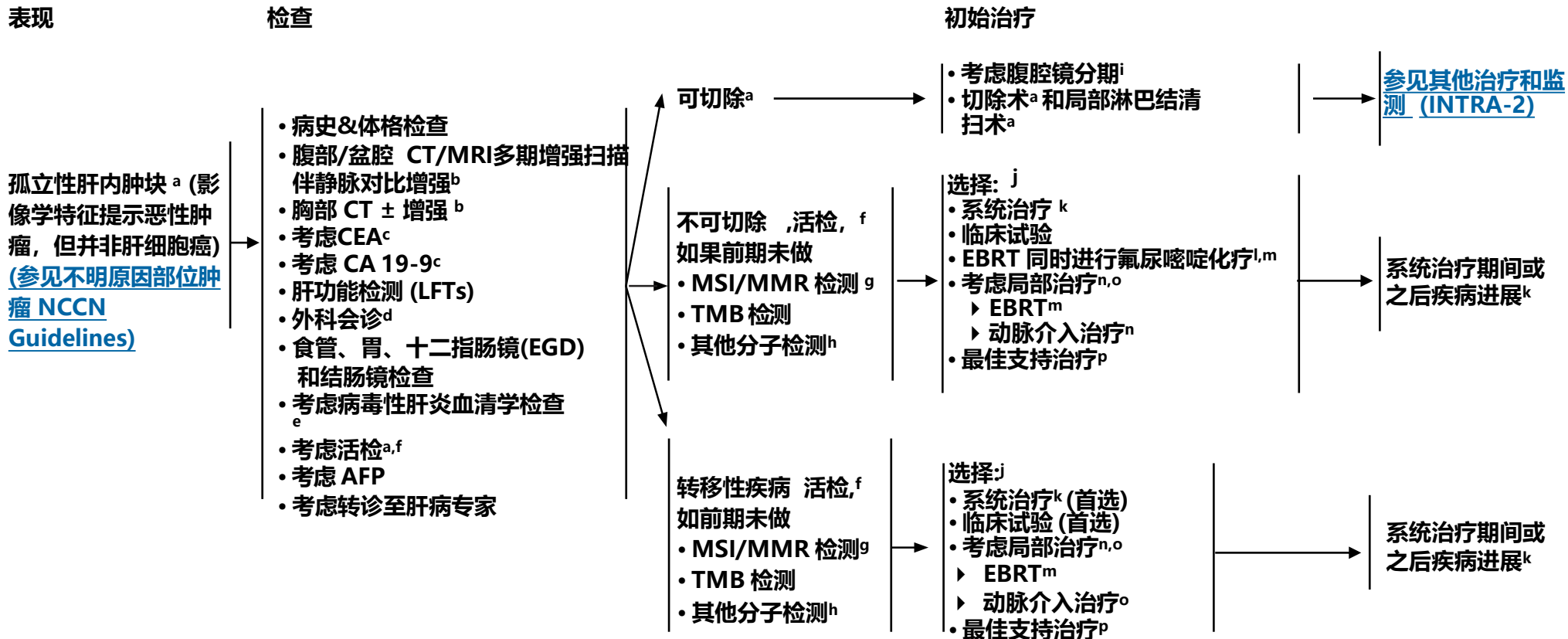
- 胆囊癌出现黄疸通常提出预后不良。<sup>5-7</sup>这类患者需进行仔细的手术评估。
- 虽然黄疸是相对禁忌证，在有经验的中心可在选定的患者(愿意切除)中尝试进行手术切除。

5 Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. Ann Surg Oncol 2004;11:310-315.

6 Regimbeau JM, Fuks D, Bachellier P, et al. Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC -GBC-2009 study group. Eur J Surg Oncol 2011;37:505-512.

7 Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. Ann Surg 2011;253:953-960.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>a</sup> 参见外科手术原则 (INTRA-A)。

<sup>b</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>c</sup> CEA 和CA 19-9 是基线检测, 不应用于确诊。

<sup>d</sup> 多学科团队讨论。

<sup>e</sup> ASCO癌症/化疗患者病毒HBV管理指南: [https:// www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/ documents/2020-HBV-PCO-Algorithm.pdf](https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/2020-HBV-PCO-Algorithm.pdf)

<sup>f</sup> 最佳诊断方法为粗针穿刺活检。

<sup>g</sup> 对于dMMR/MSI-H患者或有BRCA1/2突变家族史的患者, 考虑进行胚系检测和/或遗传咨询。

<sup>h</sup> 检测应包括NTRK基因融合检测。

<sup>i</sup> 如果未发现远处转移, 腹腔镜检查可以和手术配合进行。

<sup>j</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置和医疗机构能力。

<sup>k</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>l</sup> 标准的治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。(Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954)。

<sup>m</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

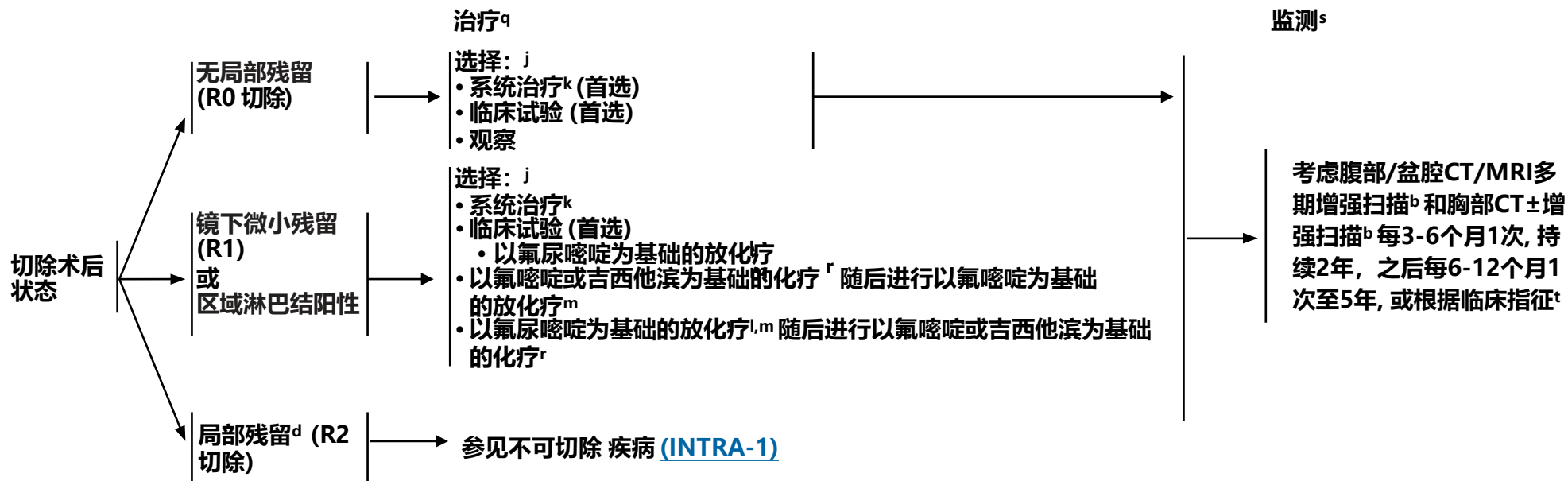
<sup>n</sup> 动脉内化疗(联合或不联合全身化疗)可用于临床试验或在有经验的中心用于仔细选择的病例。

<sup>o</sup> 参见局部治疗原则(HCC-E)。

<sup>p</sup> 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>b</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>d</sup> 多学科团队会诊。

<sup>j</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置, 医疗机构能力。

<sup>k</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>l</sup> 标准治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。鼓励患者参加临床试验 (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954)。

<sup>m</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

<sup>q</sup> 辅助化疗或放化疗与胆道癌 (BTC) 患者, 尤其是淋巴结阳性疾病患者的生存获益相关 (Horgan AM, et al. J Clin Oncol 2012;30:1934-1940)。

<sup>r</sup> 在放化疗前或放化疗后使用的基于吉西他滨和氟嘧啶的方案, 参见辅助化疗 (BIL-C, 1 / 3)。

<sup>s</sup> 没有数据支持特定的监测计划或检验。医生应与患者讨论适当的随访时间表/影像学检查。

<sup>t</sup> 基于III期BILCAP试验中使用的监测计划。 Primrose JN, et al. Lancet Oncol 2019;20:663-673.

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 外科手术原则<sup>1,2</sup>

#### 一般原则

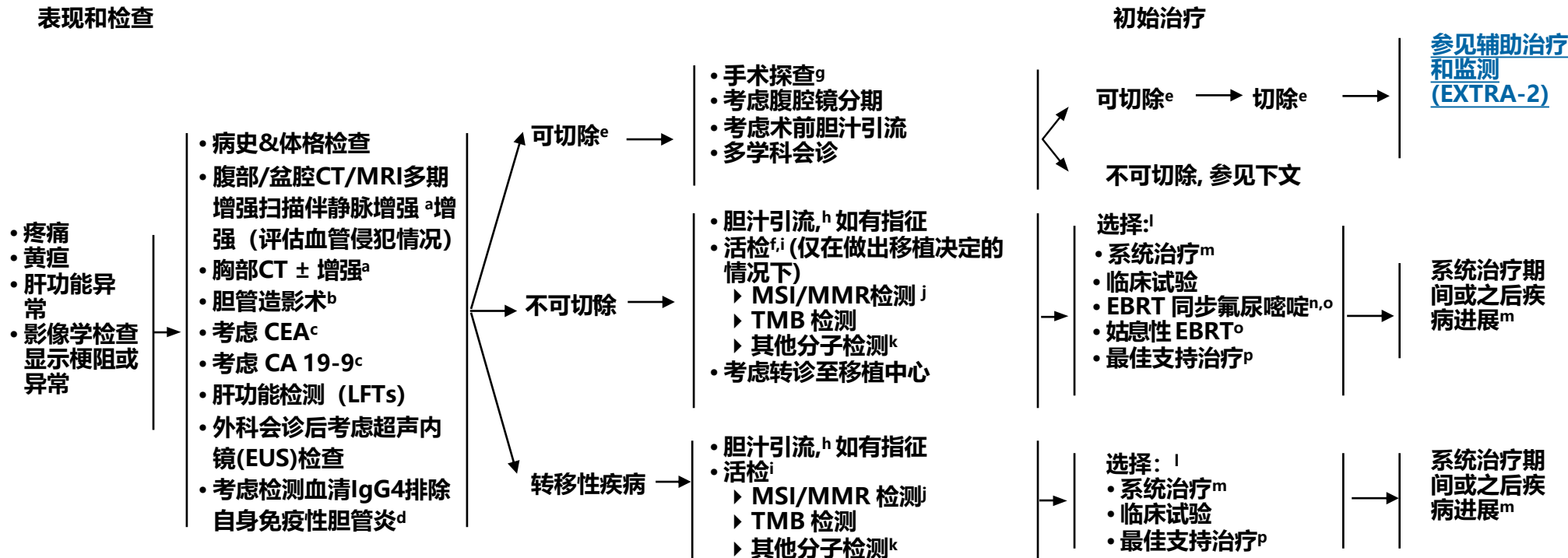
- 对于潜在可切除的病灶，术前活检并不总是必要的。影像学检查发现的可疑肿块，在适当的临床环境下应视为恶性。
- 应考虑诊断性腹腔镜检查以排除不可切除的播散性疾病。
- 初步探查应评估多灶性肝病、淋巴结转移和远处转移。淋巴结转移超过肝门和远处转移疾病为手术禁忌。
- 切缘阴性的肝切除是手术治疗目标。虽然通常需要大范围的切除，但考虑到可以达到阴性切缘，楔形切除和节段切除都是适当的。
- 行肝门区域淋巴结清扫。
- 多灶性肝病通常代表转移性疾病，是切除的禁忌。在高度选择的病例中，可以考虑有限的多灶性疾病切除。
- 明显的肝门淋巴结转移提示预后不良，只有在高度选择的患者中才应考虑切除。

<sup>1</sup> Endo I, Gonen M, Yopp A. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Rising frequency, improved survival and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008;248:84-96.

<sup>2</sup> de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011;29:3140-3145.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

表现和检查



<sup>a</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>b</sup> MRCP是首选。ERCP/PTC更多用于干预性治疗。

<sup>c</sup> CEA和CA 19-9 是基线检测，不应用于确诊。

<sup>d</sup> IgG-4相关胆管病的病人应被转入专业的治疗中心。

<sup>e</sup> 参见手术原则(EXTRA-A)。

<sup>f</sup> 活检前，评估患者是否是手术切除或者移植的候选者。如果患者是潜在的移植候选者，考虑在活检前转诊至移植中心。无法进行切除的肝门周围或肝门胆管癌，测量直径≤3cm，无肝内或肝外转移，无淋巴结转移，以及原发性硬化性胆管炎，可以考虑在具有UNOS批准的胆管癌移植协议的移植中心进行肝移植。

<sup>g</sup> 高度怀疑时可行外科手术，不必术前活检。

<sup>h</sup> 黄疸患者开始全身治疗前考虑进行胆汁引流，考虑胆道减压后行CA 19-9基线检查。

<sup>l</sup> 最佳诊断方法是粗针穿刺活检。

<sup>j</sup> 对于dMMR/MSI-H患者或有BRCA1/2突变家族史的患者，考虑进行胚系检测和/或遗传咨询。

<sup>k</sup> 检测可以包括NTRK基因融合。

<sup>l</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置和医疗机构能力。

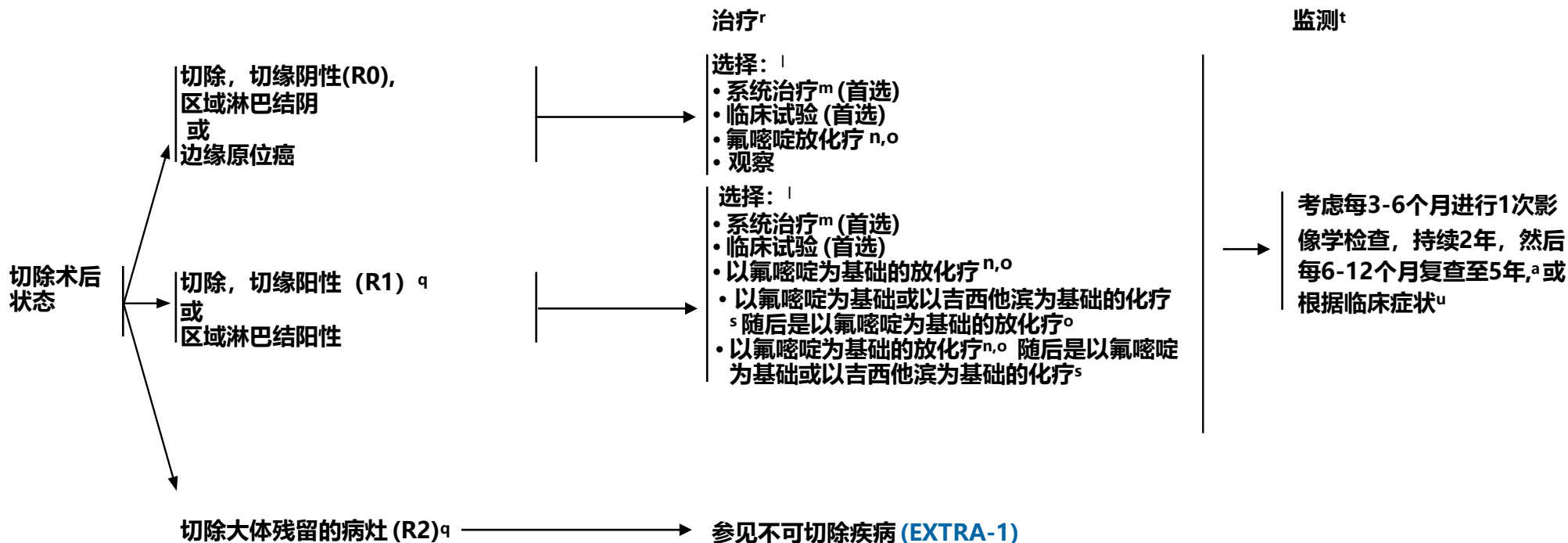
<sup>m</sup> 参见全身治疗原则 (BIL-C)。

<sup>n</sup> 标准的治疗方案或明确的获益临床试验数据有限。鼓励参加临床试验(Macdonald OK, Crane CH. SurgOncol Clin N Am 2002;11:941-954)。

<sup>o</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

<sup>p</sup> 参见姑息治疗 NCCN Guidelines。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>a</sup> 参见影像学原则(BIL-A)。

<sup>l</sup> 顺序不代表优先级。治疗方式的选择取决于病灶的范围/位置，医疗机构能力。

<sup>m</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

<sup>n</sup> 标准治疗方案或明确获益的临床试验数据有限。鼓励参加临床试验 (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954)。

<sup>o</sup> 参见放射治疗原则(BIL-B)。

<sup>q</sup> R1或R2切除患者的处理应由多学科团队进行评估。

<sup>r</sup> 辅助化疗或放化疗与胆道癌患者，尤其是淋巴结阳性疾病患者的生存获益相关 (Horgan AM, et al. J Clin Oncol 2012;30:1934-1940)。

<sup>s</sup> 在放化疗前或放化疗后使用的基于吉西他滨和氟嘧啶的方案，参见辅助化疗 (BIL-C, 1 / 3)。

<sup>t</sup> 没有数据支持特定的监测计划或试验。医生应与患者讨论适当的随访时间表/影像学检查。

<sup>u</sup> 基于III期BILCAP试验中使用的监测计划。Primrose JN, et al. Lancet Oncol 2019;20:663-673。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 外科手术原则

## 一般原则

- 基本原则是完整切除，切缘阴性，区域淋巴结清扫。通常需要对远端胆管肿瘤进行胰十二指肠切除术，对肝门部肿瘤进行大范围肝切除术。罕见情况下，胆管中段肿瘤可通过胆管切除加区域淋巴结清扫术。
- 对于潜在可切除的病灶，术前活检并非必须。影像学检查发现可疑肿块在适当的临床环境下应视为恶性。
- 应考虑诊断性腹腔镜检查。
- 某些情况下胆管肿瘤累及远端部分胆管，需实施肝切除合并胰十二指肠切除。这种术式只适用于没有合并症的相对健康的患者。尽管如此，也会出现潜在风险，需要结合实际临床环境。不推荐肝胰联合切除清除远处淋巴结病变。

## 肝门部胆管癌

- 对于可切除性影像评估的详细描述不在本大纲的范围内。基本原则是肿瘤需要连同受累的胆系和受累的半肝一起切除，以提高达到边缘阴性切除的机率。对侧肝脏需要保留完整的动脉和门静脉流入以及胆汁引流。<sup>1-3</sup>
- 术前手术计划的详细描述不在本大纲的范围内，但需要对FLR进行评估。需要评估胆汁引流和FLR的体积。虽然并非所有病例均有必要，但在小FLR病例中应考虑使用FLR的术前胆汁引流和对侧门静脉栓塞。<sup>4,5</sup>
- 初步探查排除肝脏、腹膜或肝门以外的远处淋巴结转移等手术切除禁忌证。进一步的探查必须确认局部可切除性。
- 肝门部肿瘤是指肿瘤毗邻或侵犯肝脏的中央部分，需要在受累处进行肝大部切除术，包括胆管交汇处，通常需要进行尾状叶切除，为达到完整切除，可能需要门静脉和/或肝动脉的切除和重建，此类手术要求具备相关的专业知识。
- 胆道重建通常通过肝管空肠Roux-en-Y吻合术进行。
- 进行肝门区域淋巴结切除术。
- 如果可以进一步切除，建议对近端和远端胆管边缘进行冷冻切片评估。

## 远端胆管癌

- 需要进行初步评估以排除远处转移疾病和判断局部可切除性。
- 手术一般需要行胰十二指肠切除术和典型重建。

1 Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. HPB (Oxford) 2005;7:259-262.

2 Matsuo K, Rocha FG, Ito K, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. J Am Coll Surg 2012;215:343-355.

3 Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2001;234:507-517.

4 Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2008;10:130-133.

5 Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of live remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2009;11:445-451.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 一般原则

## 影像学原则<sup>1-4</sup>

- 建议影像学随访检查时进行胸部CT（有或无造影剂）和多期造影剂增强CT或腹部和盆腔MRI。
- PET/CT的敏感性有限，但特异性高，当结果不确定时可考虑进行。5 PET/CT在术前的常规应用尚未在前瞻性试验中确立。

## 胆囊癌

- 早期胆囊癌的发现仍然很困难，通常在手术或病理检查时偶然发现。
- 如果术前怀疑胆囊癌，应进行腹部（和骨盆）多排螺旋CT或对比增强MRI与腹部（和骨盆）磁共振胰胆管造影(MRCP)以及胸部CT（有或无对比增强）。MRI是评价胆囊内肿块和显示胆管受累的首选方法。
- 由于淋巴扩散很常见，应仔细评估淋巴结疾病，特别是肝门、胃左以及主动脉-腔静脉区域。

## 肝内<sup>6</sup>和肝外胆管

- 手术治疗根据肿瘤的部位和范围而定。
- 应采用多排螺旋多期腹部/盆腔CT或MRI进行肝外胆管癌准确分期的术前影像学检查。首选增强MRI下的MRCP评价胆管受累范围。肝脏和胆系的多期CT或MRI（薄切）影像学检查，或多期CT或MRI影像学检查应特别关注胆系、肝动脉和门静脉的解剖及其与肿瘤的关系。<sup>7</sup>
- 建议采用有或无造影剂的胸部CT进行分期。
- 理想情况下，分期影像学检查应在活检或胆汁引流之前进行。
- 如果CT或MRI未见肿块，EUS或内镜逆行胰胆管造影(ERCP)可能有助于发现胆管扩张的情况。EUS或ERCP也可用于明确组织学诊断并解除胆道梗阻。
- 随访可采用有或无造影剂的胸部CT和有造影剂的腹部和盆腔CT或MRI。
- 当怀疑或确诊肝内胆管癌时，首选延迟期影像学检查。

1 Srinivasa S, McEntee B, Koea JB. The role of PET scans in the management of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review for surgeons. *Int J Diagnostic Imaging* 2015;2.

2 Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008;206:57-65.

3 Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, Ercolani G, GICO. Cholangiocarcinoma: Current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: A review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig Liver Dis* 2016;48:231-241.

4 Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:209-215.

5 Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:115-129.

6 Sutton TL, Billingsley KG, Walker BS, et al. Detection of tumor multifocality in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Defining the optimal pre-operative imaging modality. *J Gastrointest Surg* 2021;25:2250-2257.

7 ACR-SAR-SPR practice parameter for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the liver. American College of Radiology, 2020. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Liver.pdf>. Accessed 01/18/22.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 放射治疗原则

## 一般原则

- 在使用EBRT、IMRT和SBRT时，强烈建议使用IGRT，以改善治疗准确性并降低治疗相关毒性。
- 辅助 EBRT<sup>1,2</sup>
  - ▶ 采用传统3D-CRT或IMRT的术后的EBRT是切除的肝外胆管癌和胆囊癌的一种治疗选择。<sup>3,4</sup>靶区应根据切缘阳性情况覆盖引流区域淋巴结：肝门、腹腔、肠系膜上、胃肝以及主动脉旁的放疗剂量为45Gy，1.8Gy/次，瘤床的放疗剂量50-60 Gy，1.8-2Gy/次。
- 不可切除
  - ▶ 所有肿瘤无论位置如何，均可进行EBRT（3D-CRT、IMRT或SBRT）。
  - ▶ 对于肝内和肝外肿瘤，常规分割放疗联合以氟尿嘧啶为基础的标准或高剂量化疗<sup>a</sup>是可以接受的。
  - ▶ 尽管推荐在有经验的中心进行治疗，但对于肝内肿瘤，光子<sup>5</sup>或质子<sup>6</sup>的大剂量分割放疗是一种可接受的方法。
  - ▶ 姑息性EBRT适用于控制症状和/或预防转移病灶（如骨或脑）的并发症。
- RT 剂量<sup>7</sup>，放疗剂量的选择，取决于满足正常器官剂量限制的能力和肝功能状态：
  - ▶ 常规分割（术后或不可切除）：<sup>3</sup>
    - ◇ 初始量至45Gy，1.8 Gy/次
    - ◇ 增加至50至60Gy，每次1.8–2 Gy
  - ▶ 大剂量分割（不可切除）：58–67.5 Gy 15次分割，中位生物等效剂量为80.5 Gy。<sup>5,6</sup>
  - ▶ SBRT（不可切除）：
    - ◇ 30–50 Gy（通常分割3-5次）

## 脚注

<sup>a</sup> 参见全身治疗原则(BIL-C)。

## 参考文献

- 1 Mallick S, Benson R, Haresh KP, et al. Adjuvant radiotherapy in the treatment of gallbladder carcinoma: What is the current evidence? J Egypt Natl Canc Inst 2016;28:1-6.
- 2 Kim Y, Amini N, Wilson A, et al. Impact of chemotherapy and external-beam radiation therapy on outcomes among patients with resected gallbladder cancer: A multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2016;23:2998-3008.
- 3 Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:2617-2622.
- 4 Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. J Clin Oncol 2011;29:4627-4632.
- 5 Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. J Clin Oncol 2016;34:219-226.
- 6 Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, nonresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016;34:460-468.
- 7 Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol 2022;12:28-51.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

新辅助治疗<sup>a</sup>

首选方案

• 无

其他推荐方案

- 5-氟尿嘧啶 + 奥沙利铂
- 卡培他滨 + 奥沙利铂
- 吉西他滨 + 卡培他滨
- 吉西他滨 + 顺铂
- 吉西他滨 + 顺铂 + 白蛋白结合型紫杉醇<sup>1</sup> (2B 类)
- 吉西他滨 + 奥沙利铂 (2B 类)
- 单药治疗:
  - ▶ 5-氟尿嘧啶
  - ▶ 卡培他滨
  - ▶ 吉西他滨

某些情况下有用

• 无

辅助治疗<sup>b,2</sup>

首选方案

• 卡培他滨<sup>c,3</sup> (1类)

其他推荐方案

- 5-氟尿嘧啶 + 奥沙利铂
- 卡培他滨 + 奥沙利铂
- 吉西他滨 + 卡培他滨
- 吉西他滨 + 顺铂
- 卡培他滨 + 顺铂 (3类)
- 单药疗法:
  - ▶ 5-氟尿嘧啶
  - ▶ 吉西他滨

某些情况下有用

• 无

同步放疗用药

- 5-氟尿嘧啶
- 卡培他滨

<sup>a</sup> 使用新辅助治疗的决策应个体化，并与外科肿瘤学家和多学科团队密切协商，为期2-6月，期间每2-3月重新评估一次是合理的。标准治疗或明确获益的临床试验数据有限。鼓励患者参加临床试验。

<sup>b</sup> 辅助治疗最多6个月。辅助化疗或放疗与胆管癌(BTC)患者的生存获益相关，尤其是淋巴结阳性患者。

<sup>c</sup> Ⅲ期BILCAP研究显示，在按照方案分析中，卡培他滨辅助化疗可提高总生存期，而在意向治疗分析中，总生存期为达到统计学意义。 Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:663-673. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:2617-2622.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献

### 全身治疗原则

#### 不可切除和转移性疾病的初始治疗

##### 首选方案

- 吉西他滨 + 顺铂<sup>4</sup> (1类)
- 度伐利尤单抗 + 吉西他滨 + 顺铂 (1类)<sup>d,5</sup>

##### 其他推荐方案

- 5-氟尿嘧啶 + 奥沙利铂
- 5-氟尿嘧啶 + 顺铂 (2B类)
- 卡培他滨 + 顺铂 (2B类)
- 卡培他滨 + 奥沙利铂
- 吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇
- 吉西他滨 + 卡培他滨
- 吉西他滨 + 奥沙利铂
- 吉西他滨 + 顺铂 + 白蛋白结合型紫杉醇<sup>1</sup> (2B类)
- 度伐利尤单抗 + 吉西他滨 + 顺铂 (2B类)<sup>d,5</sup>
- 单药治疗:
  - ▶ 5-氟尿嘧啶
  - ▶ 卡培他滨
  - ▶ 吉西他滨

##### 某些情况下有用

- *NTRK* 基因融合阳性的肿瘤:
  - ▶ 恩曲替尼<sup>6-8</sup>
  - ▶ 拉罗替尼<sup>9</sup>
- MSI-H/dMMR 肿瘤:
  - ▶ 帕博利珠单抗<sup>e,f,10,11</sup>
- *RET* 融合阳性肿瘤:
  - ▶ 普拉替尼 (2B类)<sup>12</sup>

#### 如疾病进展, 胆道癌的后线治疗<sup>g</sup>

##### 首选方案

- FOLFIRI<sup>13</sup>

##### 其他推荐方案

- FOLFIRI<sup>14</sup> (2B类)
- 瑞戈非尼<sup>15</sup> (2B类)
- 伊立替康脂质体 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 (2B类)<sup>16</sup>
- 度伐利尤单抗 + 吉西他滨 + 顺铂 (2B类)<sup>h,5</sup>
- 参见: 上述不可切除和转移性疾病的首选和其他推荐方案

##### 某些情况下有用

- *NTRK* 基因融合阳性肿瘤:
  - ▶ 恩曲替尼<sup>6-8</sup>
  - ▶ 拉罗替尼<sup>9</sup>
- MSI-H/dMMR 肿瘤:
  - ▶ 帕博利珠单抗<sup>e,f,h,10,11</sup>
  - ▶ Dostarlimab-gxly<sup>f,h,i,17,18</sup> (2B类)
- TMB-H 肿瘤:
  - ▶ 帕博利珠单抗<sup>e,f,h,19</sup>
- *BRAF*-V600E 突变肿瘤:
  - ▶ 达拉菲尼 + 曲美替尼<sup>20,21</sup>
- 伴 *FGFR2* 融合或重排的 CCA:
  - ▶ 佩米替尼<sup>22</sup>
  - ▶ Infigratinib<sup>23</sup>
- 伴 *IDH1* 突变的 CCA:
  - ▶ 艾伏尼布<sup>24,25</sup>
- *RET* 融合阳性肿瘤:
  - ▶ 普拉替尼 (2B类)<sup>12</sup>
- HER2-阳性肿瘤:
  - ▶ 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗<sup>26</sup>
- 纳武利尤单抗<sup>f,h,27</sup> (2B类)
- 仑伐替尼 + 帕博利珠单抗<sup>f,h,28</sup> (2B类)

<sup>d</sup> 度伐利尤单抗 + 吉西他滨 + 顺铂 也推荐用于以治愈为目的的术后 > 6月以及完成辅助治疗后 > 6月复发的患者。  
<sup>e</sup> 在这种情况下支持帕博利珠单抗的临床试验有限。 Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med 2019;25:744- 750.  
<sup>f</sup> 参见NCCN 免疫治疗相关毒性指南。  
<sup>g</sup> 治疗方案的选择取决于临床因素, 包括既往治疗方案/药物和肝功能损伤的程度。  
<sup>h</sup> 对于以前没有接受过检查点抑制剂治疗的患者, 由于缺乏先前接受过检查点抑制剂治疗的患者后续使用免疫治疗的数据。  
<sup>i</sup> 推荐Dostarlimab-gxly用于先前在治疗中或治疗进展的且没有令人满意的替代治疗方案的MSI-H/dMMR患者。  
<sup>j</sup> FDA 批准的生物仿制药可以作为曲妥珠单抗的合适替代品。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
 临床试验: NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 全身治疗原则参考文献

- 1 Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:824-830.
- 2 Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934-1940.
- 3 Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663-673.
- 4 Valle JW, Wasan HS, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med* 2010;362:1273-1281.
- 5 Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid* 2022:1-11. Epub ahead of print.
- 6 Demetri GD, Paz-Ares LG, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *ESMO Congress* 2018.
- 7 Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409.
- 8 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.
- 9 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- 10 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- 11 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- 12 Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with *RET* fusion-positive solid tumors [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 467.
- 13 Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22:690-701.
- 14 Caparica R, Lengele A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep* 2019;9:e2019087.
- 15 Sun W, Patel A, Normolle D, et al. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2019;125:902-909.
- 16 Yoo C, Kim KP, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): A multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2021;22:1560-72.
- 17 Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 9.
- 18 Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 2564.
- 19 Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000147.
- 20 Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF<sup>V600E</sup>-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-1243.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## 全身治疗原则参考文献

- 21 Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with *BRAF*-V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904.
- 22 Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:671-684.
- 23 Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:803-815.
- 24 Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:796-807.
- 25 Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1669-1677.
- 26 Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22:1290-1300.
- 27 Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A Phase 2 Multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:888-894.
- 28 Lwin Z, Gomez-Roca C, Saada-Bouid E, et al. LEAP-005: Phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 2020;31:S1142-S1215.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

美国癌症联合委员会(AJCC)  
肝细胞癌 TNM 分期 (2017年, 第8版)

表 1. T, N, M定义

<b>T</b>	<b>原发肿瘤</b>
<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>T0</b>	无原发肿瘤证据
<b>T1</b>	单发肿瘤 ≤2 cm, 或 >2 cm且无血管侵犯
T1a	单发肿瘤 ≤2 cm
T1b	单发肿瘤 >2 cm且无血管侵犯
<b>T2</b>	单发肿瘤 >2 cm伴血管侵犯, 或多发肿瘤, 任意一个>5 cm
<b>T3</b>	多发肿瘤, 至少一个>5cm
<b>T4</b>	任意大小单发或多发肿瘤侵犯门静脉/肝静脉主干, 或肿瘤直接侵犯胆囊以外的邻近器官或穿透脏层腹膜
<b>N</b>	<b>局部淋巴结</b>
<b>NX</b>	区域淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无区域淋巴结转移
<b>N1</b>	有区域淋巴结转移
<b>M</b>	<b>远处转移</b>
<b>M0</b>	无远处转移
<b>M1</b>	远处转移

表 2. AJCC预后组

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>IA 期</b>	T1a	N0	M0
<b>IB 期</b>	T1b	N0	M0
<b>II 期</b>	T2	N0	M0
<b>IIIA 期</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB 期</b>	T4	N0	M0
<b>IVA 期</b>	任何 T	N1	M0
<b>IVB 期</b>	任何 T	任何 N	M1

**组织学分级 (G)**

- GX** 分级无法评估
- G1** 高分化
- G2** 中分化
- G3** 低分化
- G4** 未分化

**纤维化评分(F)**

推荐Ishak定义的纤维化评分, 因其总生存期的预后价值。该评分系统使用0-6量表。  
**F0 纤维化评分0-4 (无至中度纤维化)**  
**F1 纤维化评分5-6 (重度纤维化或肝硬化)**

经伊利诺斯州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册, 第八版 (2017年)

续

美国癌症联合委员会(AJCC)  
胆囊癌TNM分期 (2017年第8版)

表 3. T, N, M 定义

<b>T</b>	<b>原发肿瘤</b>
<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>T0</b>	无原发肿瘤证据
<b>Tis</b>	原位癌
<b>T1</b>	肿瘤侵犯固有层或肌层
T1a	肿瘤侵犯固有层
T1b	肿瘤侵犯肌层
<b>T2</b>	肿瘤侵犯腹膜侧肌周结缔组织, 未超出浆膜 (脏层腹膜) 或肿瘤侵犯肝侧肌周结缔组织, 未延伸至肝
T2a	肿瘤侵犯腹膜侧肌周结缔组织, 未超出浆膜 (脏层腹膜)
T2b	肿瘤侵犯肝侧肌周结缔组织, 未延伸至肝
<b>T3</b>	肿瘤穿透浆膜 (脏层腹膜) 和/或直接侵犯肝脏和/或其他邻近器官或结构, 如胃、十二指肠、结肠、胰腺、网膜或肝外胆管
<b>T4</b>	肿瘤侵犯门静脉主干或肝动脉或侵犯两个或两个以上肝外器官或结构

<b>N</b>	<b>局部淋巴结</b>
<b>NX</b>	局部淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无局部淋巴结转移
<b>N1</b>	1-3个局部淋巴结转移
<b>N2</b>	4个或以上局部淋巴结转移
<b>M</b>	<b>远处转移</b>
<b>M0</b>	无远处转移
<b>M1</b>	远处转移

表 4. AJCC 预后组

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0 期</b>	Tis	N0	M0
<b>I 期</b>	T1	N0	M0
<b>IIA 期</b>	T2a	N0	M0
<b>IIB 期</b>	T2b	N0	M0
<b>IIIA 期</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB 期</b>	T1-3	N1	M0
<b>IVA 期</b>	T4	N0-1	M0
<b>IVB 期</b>	任何 T	N2	M0
	任何 T	任何 N	M1

**组织学分级(G)**

<b>GX</b>	分级不能评估
<b>G1</b>	高分化
<b>G2</b>	中分化
<b>G3</b>	低分化

经伊利诺斯州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册, 第八版 (2017年)。

续

美国癌症联合委员会(AJCC)  
肝内胆管癌 TNM 分期(2017年第8版)

表 5. T, N, M 定义

<b>T</b>	<b>原发肿瘤</b>
<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>T0</b>	无原发肿瘤证据
<b>Tis</b>	原位癌 (导管内肿瘤)
<b>T1</b>	孤立性肿瘤, 无血管侵犯, ≤5 cm或> 5 cm
T1a	孤立性肿瘤≤5 cm且无血管侵犯
T1b	孤立性肿瘤> 5 cm且无血管侵犯
<b>T2</b>	孤立性肿瘤伴肝内血管浸润或多发性肿瘤, 伴或不伴血管侵犯
<b>T3</b>	肿瘤穿透脏层腹膜
<b>T4</b>	肿瘤直接侵犯累及局部肝外结构
<b>N</b>	<b>局部淋巴结</b>
<b>NX</b>	局部淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无局部淋巴结转移
<b>N1</b>	存在局部淋巴结转移
<b>M</b>	<b>远处转移</b>
<b>M0</b>	无远处转移
<b>M1</b>	存在远处转移

表 6. AJCC 预后组

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0 期</b>	Tis	N0	M0
<b>IA 期</b>	T1a	N0	M0
<b>IB 期</b>	T1b	N0	M0
<b>II 期</b>	T2	N0	M0
<b>IIIA 期</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB 期</b>	T4	N0	M0
	任何T	N1	M0
<b>IV 期</b>	任何 T	任何 N	M
<b>组织学分级(G)</b>		1	
<b>GX</b>	分级不能评估		
<b>G1</b>	高分化		
<b>G2</b>	中分化		
<b>G3</b>	低分化		

经伊利诺斯州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册, 第八版(2017年)。

续

美国癌症联合委员会(AJCC)  
肝门周围胆管肿瘤 TNM 分期 (2017年第8版)

**表 7. T, N, M 定义**

<b>T</b>	<b>原发肿瘤</b>
<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>T0</b>	无原发肿瘤证据
<b>Tis</b>	原位癌/高度异型增生
<b>T1</b>	肿瘤局限于胆管，累及肌层或纤维组织
<b>T2</b>	肿瘤侵犯超过胆管壁达周围脂肪组织，或肿瘤侵犯邻近肝实质
<b>T2a</b>	肿瘤侵犯超过胆管壁达周围脂肪组织
<b>T2b</b>	肿瘤侵犯邻近肝实质
<b>T3</b>	肿瘤侵犯门静脉某一分支或肝动脉
<b>T4</b>	肿瘤侵犯门静脉主干或双侧分支，或肝总动脉；或双侧二级胆管；或单侧二级胆管伴对侧门静脉或肝动脉受累
<b>N</b>	<b>局部淋巴结</b>
<b>NX</b>	局部淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无局部淋巴结转移
<b>N1</b>	1-3个阳性淋巴结，通常累及肝门、胆囊管、胆总管、肝动脉、后胰十二指肠和门静脉淋巴结
<b>N2</b>	N1所述部位的4个或以上阳性淋巴结

<b>M</b>	<b>远处转移</b>
<b>M0</b>	无远处转移
<b>M1</b>	远处转移

**表 8. AJCC 预后组**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0 期</b>	Tis	N0	M0
<b>I 期</b>	T1	N0	M0
<b>II 期</b>	T2a-b	N0	M0
<b>IIIA 期</b>	T3	N0	M0
<b>IIIB 期</b>	T4	N0	M0
<b>IIIC 期</b>	任何 T	N1	M0
<b>IVA 期</b>	任何 T	N2	M0
<b>IVB 期</b>	任何 T	任何 N	M1

**组织学分级(G)**

<b>GX</b>	分级不能评估
<b>G1</b>	高分化
<b>G2</b>	中分化
<b>G3</b>	低分化

经伊利诺斯州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册，第八版（2017年）。续

美国癌症联合委员会(AJCC)  
远端胆管肿瘤 TNM 分期 (2017年第8版)

表9. T, N, M 定义

<b>T</b>	<b>原发肿瘤</b>
<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>Tis</b>	原位癌/高度异型增生
<b>T1</b>	肿瘤侵犯胆管壁, 深度小于5 mm
<b>T2</b>	肿瘤侵犯胆管壁, 深度5-12 mm
<b>T3</b>	肿瘤侵犯胆管壁, 深度大于12 mm
<b>T4</b>	肿瘤累及腹腔干、肠系膜上动脉和/或肝总动脉
<b>N</b>	<b>局部淋巴结</b>
<b>NX</b>	局部淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无局部淋巴结转移
<b>N1</b>	1-3个局部淋巴结转移
<b>N2</b>	4个或以上局部淋巴结转移
<b>M</b>	<b>远处转移</b>
<b>M0</b>	无远处转移
<b>M1</b>	远处转移

表10. AJCC 预后组

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0 期</b>	Tis	N0	M0
<b>I 期</b>	T1	N0	M0
<b>IIA 期</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB 期</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
<b>IIIA 期</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB 期</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IV 期</b>	任何 T	任何 N	M1

组织学分级(G)

<b>GX</b>	分级不能评估
<b>G1</b>	高分化
<b>G2</b>	中分化
<b>G3</b>	低分化

经伊利诺斯州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册, 第八版(2017年)。

### 巴塞罗那临床肝癌 (BCLC) 分期系统 (2022)<sup>1</sup>

表 1. 预后组定义

分期	定义
极早期 (0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 单发结节 ≤ 2 cm</li> <li>• 肝功能保存,<sup>a</sup> PS 0</li> </ul>
早期(A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 单发, 或者 ≤ 3个结节, 每个 ≤ 3cm</li> <li>• 肝功能保存,<sup>a</sup> PS 0</li> </ul>
中期(B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 多发结节</li> <li>• 肝功能保存,<sup>a</sup> PS 0</li> </ul>
晚期(C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 门静脉侵犯和/或肝外转移</li> <li>• 肝功能保存, PS 1-2</li> </ul>
终末期 (D)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 任何肿瘤负荷</li> <li>• 终末期肝功能, PS 3-4</li> </ul>

<sup>a</sup> 除外可进行肝移植的肿瘤负荷。

<sup>1</sup> Adapted with permission from Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76:681-693.

NCCN 证据和共识的分类	
<b>1 类</b>	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2A 类</b>	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2B 类</b>	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
<b>3 类</b>	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类	
<b>首选</b>	干预方法若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
<b>推荐的其他干预方法</b>	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
<b>某些情况下有用</b>	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

### 讨论

该讨论与肝胆癌 NCCN Guidelines 相对应。2021年9月21日最后更新

#### 目录

<b>概述</b> .....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
<b>肝细胞癌</b> .....	MS-2
危险因素和流行病学.....	MS-2
HCC 筛查.....	MS-4
诊断.....	MS-5
初始检查.....	MS-7
病理和分期.....	MS-8
治疗方法.....	MS-9
<b>胆道癌</b> .....	MS-26
胆囊癌.....	MS-26
胆管癌.....	MS-29
胆管癌的辅助化疗和放化疗.....	MS-34
晚期胆管癌的治疗.....	MS-36
<b>总结</b> .....	MS-39
<b>图 1: 胆管癌的分类</b> .....	MS-40
<b>参考文献</b> .....	MS-60



### 概述

肝胆癌是一种高致命性的癌症，包括一系列发生在肝脏（肝细胞癌；HCC）、胆囊和胆管（肝内和肝外胆管癌）的侵袭性癌症。胆囊癌和胆管癌统称为胆道癌。据估计，2020年，美国将有42810人确诊肝癌和肝内胆管癌，另外将有11980人确诊胆囊癌或其他胆道癌。预计约有30,160人死于肝或肝内胆管癌，4,090人死于胆囊癌或其他胆道癌。<sup>1</sup>

NCCN肝胆癌指南是NCCN肝胆癌指南小组成员的工作成果。这些指南涵盖的肝胆癌类型包括：HCC、胆囊癌和肝内外胆管癌。HCC指南与欧洲肝脏研究协会/欧洲癌症研究和治疗组织提供的指南以及2009年亚洲肿瘤学峰会的共识声明一致。<sup>2</sup>但在治疗和监测方面存在一些差异，很大程度上是由于可利用资源等地域差异造成的。根据定义，NCCN指南无法包含所有可能的临床变化，不能替代良好的临床判断或个体化治疗。尽管在指南的每个决策点均未明确说明，但参与前瞻性临床试验是治疗肝胆癌患者的首选方案。

### 文献检索标准和指南更新方法

在本版NCCN肝胆癌指南更新之前，使用以下检索词对PubMed数据库进行电子检索，以获得肝胆癌领域的关键文献：（肝细胞癌）或（肝癌）或（胆道癌）或（胆囊癌）或（胆管癌）。选择PubMed数据库是因为其仍是应用最广泛的医学文献资源，且仅索引同行评审的生物医学文献。<sup>3</sup>

通过选择以英文发表的人体研究，缩小检索结果范围。结果局限于以下类型的文章：II期临床试验；III期临床试验；IV期临床试验；实践指南；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾以及验证研究。

来自关键PubMed文章以及其他被认为与这些指南相关并由专家小组讨论的

文章数据，均已被纳入本版本的讨论部分。缺乏高水平证据的建议基于专家组对低级证据和专家意见的评审。

NCCN指南制定和更新的完整详情可在NCCN网站上获得[website \(www.NCCN.org\)](http://www.NCCN.org)。

### 肝细胞癌

#### 危险因素和流行病学

多数癌症的发病率和死亡率正在下降；然而，肝癌的发病率和死亡率正在增加。<sup>4-6,7,8</sup>诊断为肝和肝内胆管癌的黑人和美洲印第安人/阿拉斯加原住民的5年生存率（基于2006-2012年的SEER数据）最低<sup>7</sup>。分析预测，在未来15年，黑人和西班牙裔的发病率将最高。<sup>9</sup>这些分析也预测1950年至1959年间出生的人发病率增加，这是由于该年龄组丙型肝炎病毒感染率高。

HCC发生的主要危险因素是肝硬化和慢性肝病，与病因无关。<sup>10,11</sup> 特定危险因素包括乙型肝炎病毒(HBV)和/或丙型肝炎病毒(HCV)引起的病毒感染、长期饮酒、特殊的共病或其他状况，如非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、遗传性血色病(GH)、HBV/HVC合并感染和人类免疫缺陷病毒(HIV)。<sup>4,12-18</sup>对美国肝移植中心患者的回顾性分析发现，分别有近50%和约15%的患者感染HBV或HCV，其中约有5%的患者同时具有乙型肝炎和丙型肝炎感染的标志物。<sup>19</sup>乙型肝炎e抗原(HBeAg)和乙型肝炎表面抗原(HBsAg)血清阳性与慢性乙型肝炎病毒感染患者患HCC的风险增加有关<sup>20,21</sup>。来自大型基于人群的研究数据也发现高血清HBV DNA和HCV RNA病毒载量是慢性感染患者发生HCC的独立危险因素。<sup>22~25</sup>

美国HCC的发病率正在增加，特别是在感染HCV的人群中。据估计，HCC在HCV相关肝硬化患者中的年发病率在2%-8%之间。<sup>6</sup>然而，HCV经常未被检测到，令这些统计结果难以解释。虽然有报道称，美国每年诊断的丙型肝炎感染病例数在下降，但观察到的HCV相关HCC病例数的增加很可能与病毒感染和丙型肝炎病毒表现之间的时间间隔通常较长有关。<sup>26,27</sup>强有力的证据表明，直接抗病毒药物(DAAs)可改善HCV患者的持续病毒学应答，<sup>28,29</sup>从而最终降低HCC的发生率。<sup>30,31</sup>

全球范围内，HBV是导致HCC发病和死亡的主要原因。<sup>5</sup>美国约有150万慢性HBV感染者。<sup>32,33</sup>前瞻性对照研究结果显示，在无肝硬化的病毒携带者中，HCC的年发病率为0.5%，在已知肝硬化患者中，HCC的年发病率为2.5%，<sup>34</sup>研究显示慢性乙型肝炎感染者中HCC的年发病率差异很大。一项包含68项研究的荟萃分析纳入了27854例未经治疗的HBV患者，结果显示HCC的年发病率为0.88/100人年(95%CI,0.76-0.99)，肝硬化患者的发病率更高(3.16;95%CI,2.58-3.74)。<sup>36</sup>对634例HBV患者的分析显示，长期抗病毒治疗与无肝硬化患者HCC风险降低相关(标准化发病率比[SIR], 0.40; 95%CI, 0.20-0.80)。来自阿拉斯加和中国台湾省普及HBV疫苗接种计划的分析表明，疫苗接种与儿童和年轻成人HCC发病率降低相关。<sup>38-40</sup>由于普及的HBV疫苗接种计划是近期实施的，这些计划在成人中的潜在疗效可能至少在10至20年内不会出现。

与HCC风险增加相关的非病毒性原因包括任何原因导致的肝硬化(如，酒精性肝硬化)；遗传性代谢缺陷(相对少见)，例如遗传性血色病、迟发性皮肤卟啉病和 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症；Wilson病和IV期原发性胆汁性肝硬化。<sup>6,12,41</sup>

酒精性肝硬化是HCC的一个众所周知的危险因素，<sup>6</sup>尽管许多评估酒精性肝硬化患者肝癌发病率的研究都存在他危险因素混淆，如病毒性肝炎感染，这些危险因素在肝癌的发病机制中可以起协同作用。<sup>42,43</sup>

据估计，60%-80%的HCC患者存在潜在的肝硬化，这个比例在美国可能接近90%。<sup>44</sup>重要的是，某些慢性感染HBV的人群已被确定为在无肝硬化的情况下发生HCC的风险增加，特别是当存在其他风险因素时，<sup>35</sup>据估计，30%-50%发生HCC的慢性乙型肝炎病毒感染患者无基础肝硬化。<sup>45</sup>无肝硬化证据的HBV携带者发生HCC的一些危险因素包括病毒复制活跃、HBV DNA水平高以及HCC家族史。<sup>35,46</sup>≥40岁的亚洲男性、≥50岁的亚洲女性和患有乙型肝炎的黑人/非裔美国男性和女性患HCC的风险也增加。<sup>6</sup>肝硬化的存在通常被认为是肝脏遗传代谢性疾病或自身免疫性肝病个体发生HCC的先决条件。<sup>47-49</sup>虽然HCC发生的机制因基础疾病而异，但HCC通常发生在组织学异常肝脏中。因此，慢性肝病的存在代表了发生HCC的风险。但HCC也可能发生在肝脏正常且无已知危险因素的患者中。<sup>50,51</sup>

GH是一种由于HFE基因突变导致铁吸收过量的疾病。来自国家卫生统计中心的一项研究发现，死亡时已知诊断为血色病的患者患原发性肝脏肿瘤的可能性是无GH的患者的23倍。GH所致肝硬化相关HCC的年发病率已相当高(约3%-4%)，美国肝病研究协会(AASLD)指南推荐当存在肝硬化时对这部分患者进行监测。<sup>35</sup>

代谢紊乱(如肥胖、糖尿病、糖代谢受损、代谢综合征、NAFLD)与HCC风险增加相关。<sup>16,52-54</sup>预计NAFLD的后遗症，如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，在少量饮酒或不饮酒的个体中以肝脏脂肪变性伴炎症的组织学结果为特征的一系列疾病)将取代肝炎成为HCC最常见的基础病因。<sup>55-57</sup>据估计，美国NASH的患病率约为3%-5%，表明这一相当大的亚群存在肝硬化和发生HCC的风险。<sup>58</sup>在一项研究中，195例继发于NASH的肝硬化患者中有12.8%在中位随访3.2年时发生HCC，HCC的年发生率为2.6%。<sup>17</sup>现有的流行病学证据支持NAFLD或NASH与HCC风险增加之间的相关性，这主要发生在肝硬化患者中。<sup>16,59</sup>但一些研究表明，与丙型肝炎感染引起的肝硬化相比，在NASH相关肝硬化背景下发生HCC的可能性略低。<sup>60,61</sup>美国胃肠病学学会临床实践更新建议考虑对NAFLD所致肝硬化患者进行HCC筛查。<sup>62</sup>对于NAFLD患者，如果有非侵入性标志物提供晚期肝纤维化或肝硬化的证据，也应考虑进行HCC筛查。

纤维板层型肝细胞癌(FLHC)是HCC的一种变体,在所有HCC中占比极小。FLHC患者往往比HCC患者更年轻,预后通常更好,<sup>63-65</sup> 尽管切除后复发很常见。FLHC也很罕见,(如果存在的话)与肝炎、肝硬化或甲胎蛋白(AFP)水平升高相关。尽管横断面成像结果可能强烈提示FLHC,但需要组织学证实。<sup>67</sup>目前已发现一种识别FLHC的分子靶点DNAJB1-PRKACA嵌合体,<sup>68</sup> 在79%~100%的病例中准确识别FLHC。<sup>68-71</sup> 完全切除是唯一可能治愈的治疗选择。<sup>67</sup> 一项临床试验目前正在研究FLHC的系统治疗(NCT01642186),但尚未确定有效的治疗方法。一项调查依维莫司、亮丙瑞林联合来曲唑或3种药物联合治疗疗效的II期研究的计划外分析显示,未达到6个月无进展生存期(PFS)的主要终点。<sup>72</sup> 鉴于其罕见性,专家组在这些指南中未提供FLHC的治疗建议。

## HCC筛查

癌症筛查检测的目的是在早期检测可能对患者结局产生有利影响的情况下,确定无症状个体中是否存在特定的癌症。专家组支持AASLD的建议,对于有HCC危险因素患者的HCC筛查应包括一个包括标准化筛查试验、召回程序和到位的质量控制程序的程序。<sup>73</sup> AASLD和EASL-EORTC建议每6个月

对高危患者进行一次超声(US)筛查。<sup>6,73,74</sup>

支持将HCC高危人群纳入筛查项目来自一项在中国进行的大型随机对照试验(RCT),该试验纳入了18816例乙型肝炎感染或慢性肝炎病史的男性和女性个体,定义为血清肝脏检查异常持续6个月或以上的患者。在这项研究中,每6个月进行一次血清AFP检测和肝脏US筛查,显示HCC死亡率降低37%,尽管筛查组中完成筛查项目的个体不到60%。<sup>75</sup>

HCC筛查应在高危人群中进行,不考虑年龄。在新加坡进行的一项为期9年纳入638名HCC患者的前瞻性观察性研究中,40岁或以下患者比老年患者

更有可能携带乙型肝炎感染,并在诊断时患有更晚期的疾病。<sup>76</sup> 尽管两组患者的总体生存期没有差异,当考虑早期疾病患者亚组时,在年轻患者中观察到显著的生存获益。

AFP和肝脏US是HCC筛查时应用最广泛的方法。<sup>77</sup> 血清蛋白生物标志物早期检测HCC的综述显示,AFP临界值100ng/mL与高特异性(99%)但低敏感性(31%)相关。<sup>78</sup> 在一项涉及中国大量HBV感染或慢性肝炎患者人群的筛查研究中,使用AFP临界值>20ng/mL,单独使用AFP的检出率、假阳性率和阳性预测值分别为69%、5.0%和3.3%;单独使用US的检出率、假阳性率和阳性预测值分别为84%、2.9%和6.6%;AFP和US联合使用的检出率、假阳性率和阳性预测值分别为92%、7.5%和3.0%。<sup>79</sup> 这些结果证明US联合AFP是比单独AFP检测更好的HCC筛查方式。一项对于333例HCC和HBV/HCV患者的研究表明,与诊断前无监测的患者相比,US和AFP监测后诊断为HCC的患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)显著延长。<sup>80</sup> 不过由于US具有高度的操作者依赖性,加入AFP可能增加在筛查环境中检测HCC的可能性。但AFP在早期疾病患者中通常是正常的,其作为筛查生物标志物的实用性有限。<sup>81-83</sup> 最近一项包括32项研究(13,367名接受HCC筛查的肝硬化患者)的荟萃分析显示,与单独US相比,US联合AFP可提高检测HCC的灵敏度(分别为97%vs.78%;相对风险[RR],0.88;95%CI,0.83-0.93)。<sup>84</sup> 由于低成本和易用性,当与US联合用于筛查高危个体时,AFP可能有助于加强HCC的检测。相对于使用固定临界点,如200ng/mL,每月≥7ng/mL的进行性升高率作为HCC的诊断工具可能更有益。<sup>85</sup>

在这些指南中,被认为存在HCC“风险”并可能从参与HCC筛查项目中获益的人群包括病毒性(乙型肝炎和丙型肝炎)以及非病毒性肝硬化(即酒精性肝硬化、GH、NAFLD或NASH、IV期原发性胆汁性胆管炎、α-1抗胰蛋白酶缺乏症)诱导的肝硬化和无肝硬化的乙型肝炎携带者,无论原因如何。其他较少见的肝硬化病因包括继发性胆汁性肝硬化、肝豆状核变性、硬化性胆管炎、肉芽肿病、IV型糖原贮积病、药物性肝病、静脉流出道梗阻、慢性右心衰竭和三尖瓣反流。<sup>86</sup>

专家小组建议对具有确定HCC危险因素的患者进行US和AFP检测（每6个月）筛查。基于AASLD和LI-RADS（肝脏成像报告和数据系统）指南，在血清AFP升高或US发现肝脏肿块结节≥10mm的情况下，建议进行额外的影像学检查（腹部多期CT或MRI）。用断层影像（CT或MRI）进行筛查也是合理的，可能是常用的，尽管在美国没有得到充分的研究。成本和可用性限制了断层影像筛查的广泛应用。<10mm的肝脏肿块很难通过影像学明确性。如果发现这种大小的结节，那么US和AFP检测应在3~6个月内重复。

## 诊断

局限性HCC在其大部分自然病程中没有症状。与更晚期HCC相关的非特异性症状可能包括黄疸、厌食、体重减轻、不适和上腹痛。HCC的体征可包括肝肿大和腹水。<sup>56</sup> 副肿瘤综合征虽然罕见，但也可发生，包括高胆固醇血症、红细胞增多症、高钙血症和低血糖。<sup>88</sup>

合并肝细胞-胆管癌(cHCC-CC)是一种少见的肝胆肿瘤类型。早期疾病患者的切除治疗是唯一可能治愈的方法。<sup>89-91</sup> 影像学诊断cHCC-CC比较困难，因其影像学特征包括HCC和胆管癌的不同特征。<sup>89,90,92</sup> 因此，可能发生误诊。<sup>90,93</sup> 此外，尽管cHCC-CC患者的AFP水平可能升高，但水平往往与HCC患者无显著差异。<sup>94</sup> cHCC-CC也可表现为血清CA19-9升高，类似肝内胆管癌。<sup>92,95</sup> 如果怀疑cHCC-CC，建议进行全面的病理学审查。需要注意的是，穿刺活检不一定能同时显示两种恶性肿瘤成分。

## 影像学

HCC病灶的特征是动脉富血供和门静脉期“洗脱”，因其大部分血供来自肝动脉。这与周围肝脏不同，周围肝脏同时接受门静脉和肝动脉的血供。<sup>96</sup> 诊断性HCC影像学检查涉及使用多期肝脏CT和多期（例如，造影前、动

脉期、门静脉期、延迟期）静脉造影增强MRI。<sup>6,73</sup> 与HCC病灶相关的经典影像学特征表现为强烈的动脉摄取或增强，随后在延迟的非外周静脉期出现造影剂洗脱或低信号。<sup>6,87,97-101</sup> LI-RADS还考虑将增强包膜外观和阈值生长与既往成像相比作为使用CT或MRI成像诊断的一部分。<sup>87</sup> LI-RADS标准仅适用于肝硬化患者，若无明显肝病病史者可能仍然需要进行病理学活组织检查。

虽然超声造影(CEUS)可在专业中心作为鉴定不确定结节的工具，但专家组不推荐用于全肝评估，监测或分期。<sup>102</sup> 一项包含241项研究的荟萃分析表明，CT和MRI在检测HCC方面比无造影剂的US更敏感。<sup>103</sup> 仅纳入肝硬化或慢性肝炎患者(N = 30)研究的另一项荟萃分析也表明，US诊断HCC的灵敏度低于CT和MRI（分别为60%、68%和81%），尽管其特异性最高（分别为97%、93%和85%）。<sup>104</sup> 一项包括22项研究（1721例HCC患者）的荟萃分析表明，PET/CT可能有助于预测预后（即OS和DFS， $P < 0.001$ ），<sup>105</sup> 但其对HCC检测的灵敏度较低。<sup>106,107</sup>

多项荟萃分析显示MRI对HCC诊断的敏感性高于CT。<sup>103,108,109</sup> 然而，一项包括19项综合比较的荟萃分析未发现特异性或阳性似然比存在显著统计学差异。<sup>109</sup> 当比较成像模式时，重要的是要记住比较的图像质量，这可能在研究之间存在差异。

当标准应用于已知肝病患者的适当临床情况下时，用于检测最大2cm病变的对比增强MRI具有可接受的灵敏度(78%)和极好的特异性(92%)。<sup>110</sup> 评价CEUS和动态对比增强MRI对筛查US观察到的≤2 cm肝结节的诊断准确性的前瞻性研究结果表明，如果两种影像学检查均有定论，无需活检证实即可确立HCC的诊断。<sup>99</sup> MRI与CEUS比较，敏感性分别为61.7%和51.7%，特异性分别96.6%与93.1%，阳性预测值分别为97.4%与93.9%，阴性预测值分别为54.9%和50.9%。<sup>99</sup> 但如前所述，CEUS在美国并不常用。其他研究者认为，使用单一成像技术发现经典的动脉增强足以诊断肝硬化患

者的HCC和在监测过程中检测到1-2cm之间的肝结节，从而减少了活检的需要。<sup>111</sup> 在更新的AASLD指南中，已变更对于1-2 cm肝结节的推荐，反映这些考虑。LI-RADS还为使用CEUS诊断HCC提供了一些指导。<sup>112</sup>

在临床高度怀疑HCC的情况下（如，US检查发现肝结节后或在血清AFP水平升高的情况下），NCCN指南对诊断影像学检查的建议仅适用于具有已知HCC危险因素的患者，改编自AASLD指南<sup>6</sup>。对于这些患者，以及在US或其他影像学检查中偶然发现肝脏肿块或结节的患者，指南建议使用多期腹部对比增强CT或MRI进行评估，以确定增强特征、病变范围和数量、血管解剖结构和肝外病变。含钆对比剂是MRI的首选，鉴于解读应用肝胆药物钆塞酸二钠进行的肝胆期成像结果时，需要更多的亚专科经验，故未被包括在AASLD或LI-RADS的解读中。MRI的质量取决于患者的依从性，因为一些患者可能无法屏气。如果使用多期对比增强成像未检测到肿块，或观察到的病变明确为良性，则患者应返回筛查项目（即6个月内的US和AFP）。如果怀疑诊断性成像检查产生了假阴性，则可考虑使用含或不含AFP的不同影像学方法。如果观察结果不确定（即，不确定为HCC，但不确定为良性），则可进行多学科讨论和个体化检查，包括额外的影像学检查或活检。多学科团队管理与HCC结局改善相关，包括较高的治疗率、早期较高的根治性治疗率和晚期疾病的生存期延长。<sup>113-116</sup>

### 血清生物标志物

虽然血清AFP长期以来被用作HCC的标志物，但它不是HCC敏感或特异的诊断试验。仅在一小部分HCC患者中观察到血清AFP水平>400ng/mL。在1158例HCC患者系列中，仅18%的患者数值>400ng/mL，46%的患者血清AFP升高更能提示HCC的发生。<sup>118</sup> 此外，AFP在妊娠和其他癌症中也可升高，如肝内胆管癌、结肠癌的一些转移、淋巴瘤和生殖细胞肿瘤。<sup>35,119</sup> AFP检测可与其他检测结果结合，用于指导疑似HCC诊断患者的管理。在涉及少量患者的两项回顾性分析中，AFP水平升高结合显示存在进展性肝脏肿块的成像结果显示对HCC具有较高的阳性预测值。<sup>120,121</sup> 然而，绝对AFP临界值的诊断准确性尚未在这种情况下得到验证，这些值可能因检测

机构和患者体质而异。

由于在某些非恶性疾病（如慢性HBV122或HCV）患者中血清AFP水平可能升高，或在高达30%的HCC患者中血清AFP水平在正常范围内，<sup>123</sup> 小组认为与单独AFP相比，经典增强的影像学结果在诊断环境中更明确。对于无肝脏肿块时血清AFP水平升高的患者，建议进行额外的影像学检查（CT或MRI）。如果在测量AFP水平升高后未检测到肝脏肿块，则应通过AFP检测和肝脏成像对患者进行随访。此外，评估AFP水平可能有助于监测治疗反应（参见下文监测）。

在这种情况下正在研究的其他血清生物标志物包括脱γ-羧基凝血酶原(des-gamma-carboxyprothrombin, DCP)，又称维生素K缺乏或拮抗剂-II(PIVKA-II)诱导的蛋白，晶状体凝集素反应性AFP(AFP-L3)，AFP的一种亚型。<sup>44,124,125</sup> 尽管在一项回顾性病例对照研究中发现AFP在检测早期和极早期HCC方面比DCP或AFP-L3更敏感，但在这种情况下，这些生物标志物均未被认为是最佳的。<sup>126</sup> 一项涉及入组大型、随机HALT-C试验的发生HCC的丙型肝炎患者病例对照研究表明，作为筛查的补充检测，AFP和DCP的联合优于任一生物标志物单独使用。<sup>82</sup>

GALAD模型解释了性别、年龄、AFP-L3、AFP和脱羧基凝血酶原，是用于评估慢性肝病HCC风险的血清生物标志物模型。<sup>127</sup> 在验证研究中，GALAD模型以高度的准确性确定了慢性肝病或非酒精性脂肪性肝炎患者的HCC病例。<sup>128-130</sup> 发现结合了GALAD评分和US的GALADUS评分可改善GALAD评分的性能。<sup>129</sup>

### 活检

如上所述，在具有已确定的HCC危险因素且具有多期成像诊断性成像结果的患者中，通常可通过成像无创诊断HCC。然而，在一些临床情况下，可能考虑对疑似HCC进行活检。首先，当病灶可疑恶性肿瘤，但多期CT或MRI结果不符合HCC的影像学标准时，可考虑活检。<sup>6,74,81,100,131</sup> AASLD描

述了这种情况下活检的局限性，尤其是成本、患者情绪困扰、并发症风险和小病变的潜在取样误差。<sup>73</sup> 其次，可能对不被认为是发生HCC高风险的患者（即，无肝硬化、慢性HBV或既往HCC病史）。第三，活检可能适用于与非恶性结节形成相关的患者，这些结节在成像过程中可能与HCC混淆。这些疾病包括心源性肝硬化、先天性肝纤维化或由血管疾病（如Budd-Chiari综合征）引起的肝硬化、遗传性出血性毛细血管扩张症或结节性再生性增生。<sup>132</sup> 最后，在CA19-9或癌胚抗原(CEA)升高的患者中，为了排除肝内胆管癌或混合性HCC-胆管癌<sup>133,134</sup>或在有其他原发性恶性肿瘤病史的患者中，有转移性疾病风险，可考虑进行活检。如果考虑移植或切除，患者应在活检前转诊至移植中心和/或肝脏外科医生，因为在某些可切除的恶性外观肿块患者中可能不需要活检。

粗针穿刺活检和细针穿刺活检(FNAB)在这种情况下均有优缺点。例如，当对位置较深的病变或位于大血管附近的病变进行采样时，FNAB可能与较低的并发症发生率相关。此外，快速染色和检查细胞学样本的能力可以立即确定是否获得了足够的样本，以及前期初步诊断的可能性<sup>135</sup>。然而，FNAB高度依赖于细胞病理学专家的技能，<sup>136</sup> 有高假阴性率的报道<sup>99,137</sup>以及该程序的假阳性结果可能<sup>138</sup>。尽管粗针活检是一种侵入性更强的手术，但其优势是提供细胞学和组织结构的病理信息。此外，还可对石蜡包埋样本进行额外的组织学和免疫组织化学检测。<sup>81,135,137</sup> 然而，一些证据表明，空芯针活检不能准确确定肿瘤分级。<sup>139</sup>

然而，使用活检诊断HCC受到抽样误差的限制，特别是当病灶<1cm时。<sup>35,44</sup> 应密切随访有非诊断性活检结果的患者，如果观察到结节大小变化，建议随后进行额外的成像和/或活检。指南强调，活检阴性的生长肿块并不排除HCC。由于可以考虑确定性切除，建议通过包括外科医生在内的多学科综述进行持续监测。

## 初始检查

疑似HCC患者初始检查的基础是多学科评估，包括检查肝病的病因、乙型

肝炎和/或丙型肝炎病毒感染的肝炎检查（即HBsAg、乙型肝炎表面抗体、乙型肝炎核心抗体[HBcAb]、HBcAbIgM[仅推荐用于急性病毒性肝炎患者]和HCV抗体）、评估是否存在共病；检测是否存在转移性疾病的成像研究和肝功能评价，包括确定是否存在门静脉高压。指南建议在HBsAg、HBcAbIgG（因为分离的HBcAbIgG仍可能提示慢性HBV感染）和HCV抗体检测阳性的患者中确认病毒载量。如果病毒载量为阳性，应由肝病专家对患者进行评估，以考虑抗病毒治疗。<sup>45,140</sup>

HCC常见转移部位包括肺、肾上腺、腹膜和骨。<sup>141,142</sup> 因此，建议进行常规胸部CT，因为肺转移通常无症状。如果存在可疑的骨痛或横断面成像提示骨转移的可能性，可考虑根据临床指征进行骨扫描和/或额外的骨成像。<sup>143</sup> 腹部多期对比增强CT或MRI、胸部CT和骨盆CT/MRI也用于评价HCC肿瘤负荷，以检测是否存在转移性疾病、淋巴结疾病和血管浸润；评估是否存在门静脉高压的证据；提供HCC大小和位置的估计值以及慢性肝病的范围；以及在考虑切除的患者中，提供未来肝残留(FLR)的估计值。<sup>98</sup> 淋巴结肿大常见于病毒性肝炎、原发性胆汁性肝硬化和其他使患者易患HCC的基础肝脏疾病患者。<sup>144</sup> 通过断层影像检测淋巴结疾病是非特异性的，在肝炎患者中可能具有挑战性。

## 肝功能评估

肝功能的初始评估包括肝功能检查，包括测量胆红素、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)的血清水平，测量以国际标准化比值(INR)表示的凝血酶原时间(PT)、白蛋白和血小板计数（门静脉高压的替代指标）。其他推荐的检查包括全血细胞计数(CBC)、血尿素氮(BUN)和肌酐，以评估肾功能；肌酐也是肝病已确定的预后标志物。<sup>145</sup> 在对肝硬化患者进行肝切除术之前，可以使用不同的工具对肝功能储备进行进一步评估，例如US和MRI弹性成像（可以提供和量化肝硬化相关纤维化的程度）非局灶性肝活检和经颈静脉肝活检及压力测量。

Child-Pugh分级传统上用于评估肝硬化患者的肝功能储备。Child-Pugh评分包括实验室测量（即血清白蛋白、胆红素、PT）以及脑病和腹水的更主观临床评估。它通过将患者分类为代偿性（A类）或失代偿性（B类和C类）肝硬化，提供了对肝功能的一般估计。Child-Pugh的优点包括操作的便利性。

（即，可以在床旁进行）和临床参数的纳入。

未纳入Child-Pugh评分的肝功能的重要附加评估是评价具有临床意义的门静脉高压体征（即，食管胃静脉曲张、脾肿大、脾肾分流和脐静脉再通、血小板减少）。门静脉高压的证据在CT/MRI上可能很明显。<sup>98,146-149</sup> 食管静脉曲张可使用食管胃十二指肠镜检查(EGD)或对比增强横断面成像进行评价。

终末期肝病模型(MELD)是评价肝储备的另一个系统。对于12岁或以上的个体，MELD是一个数字量表，范围从6（疾病较轻）至40（严重疾病）。它是使用三个实验室值（血清胆红素、肌酐和INR）推导出的，最初设计用于为接受经颈静脉肝内门体分流术的患者提供死亡率评估。<sup>150,151</sup> MELD评分此后被器官共享联合网络（UNOS；[www.unos.org](http://www.unos.org)）根据肝移植等待名单上的患者3个月内的死亡风险对其进行分层。<sup>152</sup> MELD评分有时可代替Child-Pugh评分用于评估肝硬化患者的预后。MELD评分的优点包括纳入肾功能测量和基于广泛可用实验室检查的客观评分系统，但不包括腹水和脑病的临床评估。目前尚不清楚MELD评分作为肝硬化患者生存的预测因子是否优于Child-Pugh评分。MELD评分作为未在肝移植等待名单上的肝硬化患者生存的预测因子尚未得到验证。<sup>153</sup> 虽然MELD模型用于对移植的器官通路进行分层，但它也有利于肾功能不全患者。血清肌酐是MELD评分的重要组成部分，可能是肾功能不全的不可靠标志物，尤其是肝硬化患者。<sup>154</sup>

白蛋白和胆红素是客观指标，而腹水和脑病（用于计算Child-Pugh评分的其他评分参数）是主观指标。因此，Child-Pugh评分的另一种替代方法是白蛋白-胆红素(ALBI)分级，Johnson et al提出的模型仅考虑血清胆红素和白蛋白水平。<sup>155</sup> 研究显示对预测稳定型失代偿期肝硬化患者的生存结局尤其有帮助。<sup>156,157</sup> 对来自欧洲、美国、日本和中国的近6000例患者的分析显示，将患者分为三个风险类别的ALBI分级与Child-Pugh评分一样好。

<sup>155</sup>此外，评分为Child-Pugh A级的患者被归类为ALBI 1级或2级。

吲哚菁绿(ICG)清除试验在亚洲广泛用于肝硬化患者肝切除术前肝功能的评估。<sup>158,159</sup> 日本HCC循证临床指南推荐静脉注射后15 min ICG保留率(ICGR-15)用于术前肝功能评估。<sup>160</sup> 然而，这种检测方法在西方国家并没有广泛应用。

## 病理学和分期

### 病理学

HCC的三种大体形态学类型已被确定：结节型、巨块型和弥漫型。结节性HCC常合并肝硬化，以边界清楚的结节为特征。巨块型HCC，通常与非肝硬化肝有关，在周围肝内占位较大，伴或不伴卫星结节。较少见的弥漫型以弥漫性肝脏受累为特征，肝脏整体有许多较小且边界不清晰的肿瘤结节。

### 分期

癌症患者的临床分期系统可以在特定治疗干预前后提供更准确的预后评估，它们可能用于指导包括临床试验入组在内的治疗决策。因此，分期通过促进特定治疗干预的适当患者选择，并通过提供治疗后的风险分层信息，可对治疗结局产生关键影响。影响HCC患者预后的关键因素是临床分期、肿瘤的生长速度、患者的一般健康状况、患者的肝功能和给予的治疗。<sup>161</sup> 已经设计了许多个HCC患者分期系统。<sup>162,163</sup> 每个分期系统包括评价上述一个或多个因素的变量。例如，Child-Pugh164和MELD评分150可以被认为是评价肝功能方面的分期系统。

AJCC分期系统仅提供切除标本病理特征的信息，<sup>165</sup> 而Okuda系统结合了肝功能和肿瘤特征的各个方面。<sup>166</sup> 法国分类(GRETCH)系统结合了Karnofsky体能评分以及肝功能和血清AFP的测量。<sup>167</sup> 几种分期系统包括来自其他分期系统的所有参数以及其他参数。例如，中文大学预后指数(CUPI)系统<sup>168</sup>和日本综合分期(JIS)<sup>169</sup>评分纳入了TNM分期系统，意大利肝癌计划(CLIP)、<sup>170</sup> 巴塞罗那临床肝癌(BCLC)、<sup>171</sup> SLiDe（分期、肝损害、DCP）、<sup>172</sup> 以及JIS系统纳入了Child-Pugh评分（采用修订版CLIP和JIS替代MELD评分作为Child-Pugh评分）。<sup>173-175</sup> 此外，BCLC系统还包括Okuda系统，以及其他肿瘤特征、肝功能测量和患者体能状态。<sup>176</sup>

尽管已发现其中一些系统适用于所有分期的HCC（例如BCLC），但已确定所有这些系统的局限性。<sup>44,176,177</sup> 例如，AJCC分期系统的有用性有限，因为大多数HCC患者未接受手术。SEER数据库(1998-2013)的分析质疑T2疾病的AJCC定义（孤立性肿瘤>2cm伴血管浸润；多发性肿瘤<5cm）。<sup>178</sup> 具体而言，孤立性肿瘤>2cm的患者的生存率与多灶性肿瘤<5cm的患者相比存在显著差异（ $P < .001$ ），对于多灶性肿瘤<5cm的患者，生存率与血管浸润显著相关（ $P < .001$ ）。许多研究表明，特定的分期系统对于可能与不同病因相关的特定患者人群表现良好。此外，分期系统可用于指导治疗和/或预测特定类型治疗干预后的生存结局。例如，AJCC分期系统已被证明能准确预测接受原位肝移植患者的生存率。<sup>179</sup> CLIP、CUPI和GRETCH分期系统已被证明在预测晚期疾病患者的生存期方面表现良好。<sup>180</sup>

CLIP系统已被特别确定可用于对接受经动脉化疗栓塞(TACE)和姑息治疗的患者进行分期。<sup>181,182</sup> 在纳入随机对照试验的未治疗HCC患者的荟萃分析中，证实了BCLC分期系统在根据疾病自然史HCC患者分层方面的应用。<sup>183</sup> 此外，BCLC系统的一个优点是试图将患者分层为治疗组，尽管治疗类型不是作为分期变量纳入。<sup>163</sup>

此外，BCLC分期系统被证明对于预测肝移植或射频消融(RFA)后患者的结局非常有用。<sup>184,185</sup> 在一项1328例适合肝移植的HCC患者的多中心队列研究中，无论病变的数量和大小，在晚期肝硬化患者和中期肿瘤（分别为BCLCD期和B-C期）患者中均观察到肝移植的生存获益，前提是无肉眼可见的血管浸润和肝外疾病。然而，治疗建议可能不同。

一种基于特定临床病理变量列线图的新型分期系统，包括患者年龄、肿瘤大小和边缘状态、术后失血量、卫星病灶和血管浸润的存在以及血清AFP水平，已被证明在预测因HCC接受肝切除术患者的术后结局方面表现良好。<sup>186</sup> 此外，另一项研究显示，肿瘤大小>2cm、多灶性肿瘤和血管浸润是肝切除术或肝移植后早期HCC患者生存率低的独立预测因素。<sup>187</sup> 该分期系统已在早期HCC患者人群中进行了回顾性验证。<sup>188</sup>

由于HCC的独特特征随地理区域而变化，许多现有分期系统特定于其开发的区域，并且没有普遍接受的分期系统可用于不同国家的所有机构。BCLC和中国香港肝癌分期系统应用最广泛。尽管目前这些指南中未使用特定的分期系统（Child-Pugh评分和TNM分期系统除外），但在初步检查后，将患者分为以下4类之一：

- 潜在可切除或可移植，根据体能状态或合并症可手术
- 不可切除疾病
- 局限于肝脏的疾病，根据体能状态、合并症无法手术，或有轻微或不确定的肝外疾病
- 转移性疾病

## 治疗方法

所有HCC患者均应由经验丰富的多学科团队仔细评估可用的治疗选择。重要的是要重申，HCC患者的治疗因存在基础肝病而变得复杂。此外，HCC的不同病因及其对宿主肝脏的影响可能影响治疗反应和结局。这些复杂性使得HCC患者的治疗决策具有挑战性，并且是由具有肝胆癌专业知识的肝病专家、诊断放射科医生、介入放射科医生、外科医生、医学肿瘤科医生和病理科医生参与的多学科护理的原因，因此需要仔细协调护理。<sup>44</sup> 考虑到与该疾病相关的合并症，考虑到治疗的潜在毒性风险和潜在获益，患者需要仔细考虑治疗选择。

## 手术

对于任何大小的孤立性肿瘤且无明显血管浸润证据的患者，部分肝切除术是一种潜在的治愈性疗法。<sup>189</sup> 对于选择良好的HCC患者，现在可以进行部分肝切除术，手术发病率和死亡率较低（≤5%）。<sup>190,191</sup> 大型回顾性研究结果显示，因HCC行肝切除术的患者5年生存率>50%，<sup>191-193</sup> 和一些研究提示，对于选定的肝功能保留和早期HCC，肝切除术与5年生存率相关约70%。<sup>193-195</sup> 然而，据报告，肝切除术后5年的复发率超过70%。<sup>176,192</sup>

由于HCC患者的肝切除术包括在基础肝病的情况下切除功能性肝实质，因此根据患者特征以及肝脏和肿瘤的特征仔细选择患者至关重要。必须考虑对患者体能状态的评估；合并症的存在已被证明是围手术期死亡率的独立预测因素。<sup>196</sup> 同样，在确定患者患有潜在可切除疾病之前，必须考虑整体肝功能的

估计值和假定FLR的大小和功能，以及与肿瘤和肝脏解剖结构相关的技术考虑。一项包含141名在德国医院接受切除术的HCC和肝硬化患者的数据库研究的单变量分析表明，患者年龄大于70岁( $P<0.05$ )、并发症的Clavien分级( $P<0.001$ )、淋巴管阳性( $P<0.001$ )、机械通气( $P<0.001$ )和体重指数(BMI)( $P<0.05$ )与生存率显著相关。<sup>197</sup>

仅在肝功能保留的情况下推荐切除。Child-Pugh评分提供了肝功能的估计值，尽管有人提出其作为排除肝切除患者的工具更有用（即，作为识别显著失代偿性肝病患者的的一种手段）。<sup>198</sup>评价是否存在明显的门静脉高压也是手术评估的重要部分。一项包含11项研究的荟萃分析显示，具有临床意义的门静脉高压与3年和5年死亡率增加（3年死亡率合并比值比[OR]，2.09；95%CI，1.52-2.88；5年死亡率合并OR，2.07；95%CI，1.51-2.84）以及术后临床失代偿（合并OR，3.04；95%CI，2.02-4.59）相关。<sup>199</sup>一般而言，肝切除术中最佳肝功能的证据表现为Child-PughA级评分和无门静脉高压症。

然而，在高度选择的病例中，Child-PughB级评分的患者可考虑进行有限的肝切除术，特别是如果肝功能检查正常且无门静脉高压的临床体征。此外，在门静脉高压较轻的情况下，有限切除可能是可行的。一项223名肝硬化HCC患者的前瞻性观察性研究显示，尽管门静脉高压与切除后肝脏相关的发病率显著相关，但只有当存在肝功能失代偿的生化证据时，门静脉高压才与较差的生存率相关。多变量分析显示，白蛋白（而非门静脉高压）与切除后的生存率显著相关。<sup>200</sup>

关于肿瘤特征和切除后FLR的估计，术前成像对于手术计划至关重要。<sup>98</sup>CT/MRI可用于帮助确定HCC病灶的数量和大小，以检测是否存在卫星结节、肝外转移和肿瘤侵犯门静脉或肝静脉/下腔静脉，并帮助确定肿瘤相对于血管和胆道结构的位置。

肝切除的最佳肿瘤特征是无主要血管浸润的孤立性肿瘤。尽管肝切除术对肿瘤大小没有限制，但血管浸润和播散的风险随着肿瘤大小的增加而增加。然而，在一项研究中，在约三分之一的单个HCC肿瘤 $\geq 10$ cm的患者中未观察到血管浸润的证据。<sup>190</sup>然而，存在大血管或显微镜下血管浸润是HCC复发的强预测因素。<sup>190,202,203</sup>对于有限和可切除的多灶性疾病和/或主要血管浸润体征的患者，

肝切除术的作用存在争议，因为复发率极高。<sup>189,202,204</sup>一项包括23项研究（2412例患者）的系统综述显示，接受切除的多结节性疾病患者的预测5年OS和DFS率分别为35%和22%。<sup>205</sup>

作者还检查了接受切除的大血管浸润患者的生存率（29项研究，3659例患者）。5年预测OS和DFS率分别为20%和16%。回顾性分析结果显示对于选定的单个肿瘤 $\leq 5$ cm或3个或更少肿瘤 $\leq 3$ cm的患者，接受肝切除术的5年OS率为81%。<sup>206</sup>

另一个关键的术前评估包括术后FLR体积的评价，作为术后肝功能的指标。横断面成像用于测量FLR和总肝脏体积。然后确定未来残余物/总肝脏体积（减去肿瘤体积）的比值。<sup>207</sup>专家小组建议，在无肝硬化的患者中，该比值至少为20%，在慢性肝病和Child-PughA级的患者中，该比值至少为30%-40%。<sup>208,209</sup>对于FLR/总肝脏体积比估计值低于推荐值的患者，如果其他方面适合肝切除术，则应考虑术前门静脉栓塞(PVE)。PVE是一种安全有效的手术，可将血流重定向至术后剩余的肝脏部分。<sup>210</sup>在这些肝段中诱导肥大，而肝脏的栓塞部分发生萎缩。<sup>211</sup>有一些研究方法侧重于改善FLR生长，如PVE联合肝静脉栓塞或联合动脉栓塞也可以计算出解释体表面积个体差异的估计未来肝残余功能(eFLRF)。<sup>212</sup>两种方法的比较显示，116例入组患者中32%的eFLRF偏离FLR $\geq 5\%$ 。<sup>213</sup>

在一项分析中，Roayaie等人将来自亚洲、欧洲和北美的8656例HCC患者分为4组：1) 符合切除标准并接受了切除( $n=718$ )；2) 符合切除标准但未接受切除( $n=144$ )；3) 未符合切除标准但接受切除( $n=1624$ )；和4) 不符合切除标准且未接受切除( $n=6170$ )。<sup>214</sup>

对于符合切除标准的患者（包括实际未接受切除的患者），接受切除以外的治疗与死亡风险增加相关（风险比[HR]，2.07；95%CI，1.35-3.17； $P<0.001$ ）。对于不符合切除标准的患者（包括接受切除的患者），相对

于栓塞(HR, 1.43; 95%CI, 1.27–1.61;  $P < 0.001$ )和其他治疗(例如, 钇90(Y-90)微球放射栓塞、外照射治疗[EBRT]、系统治疗), 切除与更高的生存率相关(HR, 1.78; 95%CI, 1.36–2.34,  $P < 0.001$ )。但是, 这些患者的切除生存率比消融(HR, 0.85; 95%CI, 0.74–0.98,  $P = 0.022$ )和移植(HR, 0.20; 95%CI, 0.14–0.27,  $P < 0.001$ )差。尽管这些研究结果受到选择偏倚的强烈影响, 但研究者认为切除标准可能会扩大, 因为根据现行标准认为不适合切除的患者仍可能获益。

### 术后辅助治疗

III期STORM试验检测了索拉非尼, 一种获批用于治疗不可切除HCC的抗血管生成药物, 用于接受根治性肝切除术或消融的患者的辅助治疗。这项国际试验累积了1114例患者, 其中62%为亚洲人。<sup>215</sup> 患者随机接受索拉非尼(每日800mg)或安慰剂治疗, 直至疾病进展或最长持续4年。两个研究组的治疗中出现的不良事件均较高, 索拉非尼在预期研究剂量下的耐受性不佳(达到的中位剂量为578mg/天[预期剂量的72.3%])。未观察到OS、无复发生存期(RFS)和至复发时间(TTR)的显著组间差异。专家组不推荐索拉非尼作为辅助治疗。

一项对200例微血管浸润-HCC(MVI-HCC)患者的研究发现, 切除后辅助TACE导致OS显著增高( $P = 0.03$ ), 尤其是肿瘤直径 $> 5\text{cm}$ 或多结节肿瘤患者。<sup>216</sup> 这些患者的DFS也有所改善。对12项研究和2190例患者的荟萃分析发现了相似的结果。然而, 还需要更多的研究来验证这些发现。<sup>217</sup>

历史上, HBV相关HCC患者的术后预后一直较差。在一项纳入780例HBV感染和HCC患者的两阶段纵向研究中, 病毒载量高于10,000拷贝/ml与不良结局相关。<sup>218</sup> 术后辅助抗病毒治疗可改善预后。在一项纳入163名患者的随机试验中, 拉米夫定、阿德福韦酯或恩替卡韦抗病毒治疗显著降低HCC复发(HR, 0.48; 95%CI, 0.32–0.70)和HCC相关死亡(HR, 0.26; 95%CI, 0.14–0.50), 并改善术后6个月的肝功能( $P = 0.001$ )。<sup>218</sup> 在另一项包括200例因HBV相关HCC接受R0切除的患者的RCT中, 相对于未接受阿德福韦的患者,

阿德福韦改善了RFS( $P = 0.026$ )和OS( $P = 0.001$ )。<sup>219</sup> 未接受阿德福韦治疗的患者死亡率的RR为0.42(95%CI, 0.27–0.65;  $P < 0.001$ ), 结果表明抗病毒治疗可能预防晚期肿瘤复发(HR, 0.35; 95%CI, 0.18–0.69;  $P = 0.002$ )。

随着最近新的强效抗病毒治疗慢性丙型肝炎病毒感染的面世, 类似的试验也在预期之中。两项荟萃分析显示, 根治性HCC治疗后HBV或HCV的抗病毒治疗可能改善包括生存率在内的结局。<sup>220, 221</sup> 最近一项包括10项研究、1794名HCV患者的荟萃分析表明, HCC切除术或局部治疗后, 持续的病毒应答与OS改善(HR, 0.18; 95%CI, 0.11–0.29)和RFS改善(HR, 0.50; 95%CI, 0.40–0.63)相关。<sup>222</sup> 有人担心, DAA的使用增加可能会增加HCC复发或治疗进展。<sup>223–225</sup>

这是一个有争议的领域, 需要设计良好的试验来确定HCC发病率增加的机制。专家小组建议提供者与肝病专家讨论抗病毒治疗的潜在用途, 以个体化术后治疗。

一项包含5项研究(2项RCT和3项病例对照研究)和334例患者的荟萃分析显示, 切除后肝动脉注射I131碘油可改善DFS(PetoOR, 0.47; 95%CI, 0.37–0.59)和OS(PetoOR, 0.50; 95%CI, 0.39–0.64)。<sup>226</sup> 然而, 还需更多长期随访的随机研究, 以确定该治疗在切除HCC患者中的获益。

免疫治疗, 或利用免疫系统治疗癌症, 开始作为辅助HCC治疗进行研究。一项包括14项研究(2项免疫治疗研究, 277例患者)的HCC辅助治疗选择的系统综述显示, 免疫治疗可能预防切除的HCC复发。<sup>227</sup> 在韩国III期随机试验中, 检测了活化细胞因子诱导的杀伤细胞作为HCC辅助免疫治疗的疗效和安全性。<sup>228</sup> (N = 230)接受辅助免疫治疗的患者的RFS大于对照组患者(HR, 0.63; 95%CI, 0.43–0.94;  $P = 0.01$ )。

目前，对于专家组而言，数据还太初步，无法提供关于辅助治疗中免疫治疗的具体建议。

### 肝移植

肝移植是早期HCC患者潜在的治愈性治疗选择。受到了关注，因其可切除可检测和检测不到的肿瘤病灶，治疗潜在的肝硬化，并避免了与小FLR相关的手术并发症。然而，也存在潜在并发症的风险，例如早期死亡和慢性免疫抑制相关的问题。<sup>229</sup>

在发表于1996年，Mazzaferro等对不能切除的HCC和肝硬化患者提出了Milan标准（单发肿瘤直径≤5cm或多发肿瘤且无大血管侵犯的患者直径≤3cm的结节不超过3个）。<sup>230</sup>当肝移植仅限于符合米兰选择标准的患者亚组时，4年OS和RFS率分别为85%和92%。这些结果得到了基于这些标准选择肝移植患者的研究的支持。<sup>231</sup> UNOS采纳了这些选择标准，能够筛选出一个HCC亚组，其肝移植结果与不伴HCC的终末期肝硬化的肝移植患者结果相似。

UNOS标准（影像学证据显示单个病灶直径≥2cm且≤5cm，或2-3个病灶直径≥1cm且≤3cm，且无大血管受累或肝外疾病的证据）规定，适合肝移植的患者不应是肝切除术的候选人。<sup>232</sup>因此，肝移植通常被认为是经过充分选择的早期HCC和中重度肝硬化患者（即，Child-PughB级和C级评分的患者）的初始治疗选择，当肿瘤位置适合切除时，部分肝切除术通常被认为是早期HCC和Child-PughA级评分患者一线治疗的最佳选择。回顾性研究报道，考虑到等待移植的后果，早期HCC患者肝切除术和肝移植的生存率相似。<sup>193,233-236</sup>然而，尚无前瞻性随机研究比较肝切除术和肝移植对该组患者的有效性。

MELD评分作为肝功能指标也用作移植前死亡率的指标。<sup>150</sup> 2002年UNOS采用了MELD评分，对尸体肝移植的等待名单患者3个月内的死亡风险进行评估。UNOS还使用MELD评分评估肝病的严重程度，并优先分配肝移植。

根据现行器官获取和移植网络(OPTN)政策，AFP水平≤1000ng/mL和T2肿瘤患者有资格接受标准化MELD例外。<sup>237</sup>在UNOS提供的1997年至2002年期间接受首次肝移植的15906例患者和2002年至2007年期间接受该手术的19404例患者的数据的回顾性分析中，4.6%的肝移植受者患有HCC，而2002年至2007年为26%，后一组中的大多数患者接受“HCCMELD例外”。<sup>238</sup>从2002年至2007年，“HCCMELD例外”患者的生存期与非HCC患者相似。HCC患者移植后生存率低的重要预测因素是MELD评分为≥20和血清AFP水平≥455ng/mL，<sup>238</sup>MELD评分作为移植后死亡率指标的可靠性存在争议。HCC肿瘤在3-5cm之间的患者亚组的生存率也显著降低。

扩大米兰/UNOS标准，为HCC肿瘤略大的患者提供肝移植资格是一个活跃的争论领域，特殊情况经常促使分析和修订。<sup>176,231,239,240</sup>加州大学旧金山分校(UCSF)的Yao等人提出了一组扩展的标准，包括单个HCC肿瘤≤6.5cm的患者，最多3个无肿瘤大于4.5cm（且累积肿瘤大小<8cm）的肿瘤作为肝移植候选人。<sup>241,242</sup>评价超过米兰标准但符合UCSF标准的患者移植后生存率的研究显示，5年生存率存在较大差异（范围为38%-93%）。<sup>239-241,243-245</sup>支持扩大米兰/UNOS标准因为临床医师普遍认识到许多患者的HCC肿瘤超过米兰标准，但是仍然可以通过肝移植治愈。反对扩大米兰/UNOS标准的情况是与较大肿瘤和较高HCC分期相关的血管浸润和肿瘤复发风险增加、供体器官短缺和从未患HCC的肝衰竭患者中取出器官。<sup>231,239,243</sup>前一项异议的一些支持来自UNOS数据库的大型回顾性分析，显示与肿瘤较小的患者相比，肿瘤在3-5 cm之间的患者亚组的生存率显著较低。<sup>238</sup>

肝移植后存在肿瘤复发的风险。来自法国的一个研究小组认为，米兰标准可能过于严格，因此开发了一种HCC复发的预测模型，将AFP值与肿瘤大小和数量相结合。<sup>246</sup>对来自法国和意大利的接受肝移植患者样本的分析表明，该AFP模型预测5年复发风险增加，生存率降低。该小组没有提供关于AFP是否应被视为移植标准的具体建议，这可能取决于当地实践。对接受肝移植的患者(N=1061)的另一项分析显示，MVI、移植时的AFP和存活肿瘤最大直径加上外植体上存活肿瘤数量的总和与HCC复发相关。<sup>248</sup>

肝功能Child-PughA级、符合UNOS标准且可切除的患者可考虑切除或肝移植 ([www.unos.org/](http://www.unos.org/))。关于哪种初始策略更适合治疗此类患者仍存在争议。指南建议在决定最佳治疗方法时,由多学科团队对这些患者进行评价。OPTN提出了可能适合移植的HCC患者的成像标准。<sup>131</sup> 具体来说,他们提出了一个分类系统,用于通过对比增强CT或MRI明确定义的成像识别的结节。OPTN还提供了关于设备规范和标准化使用的指南方案。虽然专家组没有关于老年HCC患者肝移植的建议,但一些中心报告了在高度选择的70岁以上患者中进行移植。<sup>249,250</sup> 对50项研究的4169例老年HCC患者和13158例年轻HCC患者进行了系统综述,发现虽然老年增加了切除后的死亡风险(3.0%vs.1.2%),但5年OS仅略低(51%vs.56%)。<sup>251</sup>

### 桥接治疗

桥接治疗用于减少肿瘤进展和肝移植等待名单中的退出率。<sup>252</sup> 符合移植标准的患者考虑使用。一项包括来自移植中心登记的205例HCC患者的分析显示,桥接局部区域治疗与移植后生存期相关( $P=0.005$ )。<sup>253</sup> 许多研究调查了局部治疗作为等待名单上患者肝移植过渡的作用。<sup>254,255</sup> 这些研究包括RFA/微波消融(MWA);<sup>256-259</sup> 经动脉栓塞术(TAE);<sup>260,261</sup> TACE,<sup>258,262</sup> 包括传统TACE<sup>258,263,264</sup>和药物洗脱微球TACE(DEB-TACE);<sup>265</sup> 用Y-90微球进行选择性内放疗(SIRT)或放射栓塞(TARE);<sup>266</sup> EBRT;<sup>267</sup> 和TACE后EBRT,<sup>268</sup> 作为“桥接”疗法。

最近的一项荟萃分析显示,与单纯移植相比,桥接治疗对移植后死亡率、存活率和复发率无显著影响。<sup>269</sup> 该领域研究的样本量小、方法回顾性,以及研究人群的异质性,以及缺乏评价过渡疗法对降低肝移植等待名单脱落率效用的RCT,限制了可以得出的结论。<sup>269-271</sup> 在这种情况下,桥接治疗的使用越来越多,并且在大多数NCCN成员机构,特别是在移植等待时间较长的地区。

### 降期治疗

降期治疗用于降低选定的超过可接受移植标准的更晚期HCC(无远处转移)患者的肿瘤负荷,目标是未来移植。<sup>252,272,273</sup> 一项包含3项研究的荟萃分析显示,与单纯移植相比,降期治疗与移植后1年(RR, 1.11; 95%CI, 1.01-1.23)和5年生存率(RR, 1.17; 95%CI, 1.03-1.32)增加相关。<sup>269</sup> 降期治疗未

显著增加RFS。然而,这些分析中纳入的3项研究具有异质性,并因在治疗反应良好的患者中测量结局而产生偏倚。一项纳入13项研究950例患者的系统评价显示,降期使肿瘤负荷降至米兰标准以内(合并成功率为0.48; 95%CI, 0.39-0.58),移植后复发率为16%(95%CI, 0.11-0.23)。<sup>274</sup> 候选患者有资格接受标准化MELD例外,如果在完成局部区域治疗前,他们的病灶符合以下标准之一: 1) 1处病灶>5cm且≤8cm, 2) 2处或3处病灶符合以下所有标准: 每处病灶≤5cm,至少1处病灶>3cm,所有病灶的总直径≤8cm,和3) 4或5处病灶各<3cm,所有病灶的总直径≤8cm。<sup>237</sup> UCSF标准可用作考虑降期的当前限制,应由移植中心评估该治疗的潜在候选患者。

前瞻性研究表明,采用经皮乙醇注射(PEI)、<sup>275</sup> RFA、<sup>275,276</sup> TACE、<sup>275-279</sup> TARE联合Y-90微球、<sup>278</sup> 和经动脉灌注化疗280降低分期(移植前)与改善结局相关,如移植后DFS和复发。但此类研究采用了不同的降期治疗的选择标准和成功降期后的不同移植标准。在一些研究中,局部区域治疗的反应与移植后良好的结局相关。<sup>281-283</sup> 在一项IIb/III期随机试验中,患者接受了局部、手术或系统治疗的降期。然后一组行肝移植。<sup>284</sup> 结果显示,移植提高了5年无瘤生存率(77%vs.18%)和5年OS(78%vs.31%)。需要进一步验证以定义移植前成功降期的终点。<sup>273</sup>

NCCN指南建议,符合UNOS标准的患者考虑使用尸体或活体捐献进行移植。具有略微超出UNOS指南范围的肿瘤特征的患者可考虑在选定的机构进行移植。对于初始肿瘤特征超出米兰标准并成功接受降期治疗的患者(即,目前符合米兰标准的肿瘤),也可考虑移植。

### 局部治疗

局部治疗旨在诱导选择性肿瘤坏死,大致分为消融、动脉导向治疗和放射治疗(RT)。与治疗前成像结果相比,局部治疗诱导的肿瘤坏死通常通过治疗后特定时间动态CT/MRI上对比摄取的减少程度进行估计。治疗肿瘤内无

造影剂摄取被认为是肿瘤坏死的指征。测量局部区域治疗的有效性涉及许多因素，评价肿瘤缓解的标准正在演变。<sup>161,285-288</sup> 少数研究表明，使用改良RECIST(mRECIST)比RECIST更适合。<sup>289,290</sup> 局部区域治疗后AFP缓解也被报道为肿瘤缓解、至进展时间(TTP)、PFS和OS的可靠预测因素。<sup>291</sup>

### 消融

在消融手术中，可以通过热消融(RFA或MWA)或冷冻消融诱导肿瘤坏死。消融术可以通过经皮、腹腔镜或开放性方法进行。尽管在选定的患者中使用了PEI，但是RFA和MWA已经大大取代了PEI。

在许多RCT中比较了RFA和PEI治疗Child-Pugh A级早期HCC肿瘤(单个肿瘤≤5cm或多个肿瘤[最多3个肿瘤]，每个≤3cm)患者的安全性和有效性。<sup>292-299</sup> RFA和PEI的并发症发生率相对较低。在完全缓解(CR)率方面，RFA优于PEI(分别为65.7%vs.36.2%； $P=.0005$ )<sup>297</sup>和局部复发率(3年局部复发率分别为14%和34%； $P=.012$ )。<sup>295</sup> RFA的局部肿瘤进展率也显著低于PEI(4年局部肿瘤进展率分别为1.7%和11%； $P=0.003$ )。<sup>296</sup>

此外，在两项研究中，RFA组患者需要的治疗次数较少。<sup>293,296</sup> 然而，在亚洲进行的3项随机研究<sup>294-296</sup>证实了RFA优于PEI的OS获益，<sup>294-296</sup> 而3项欧洲随机研究未显示两个治疗组之间的OS存在显著差异。<sup>293,297,298</sup> 在143例HCC患者的意大利随机试验中，PEI组和RFA组的5年生存率分别为68%和70%；相应的RFS率分别为12.8%和11.7%。<sup>298</sup> 然而，比较RFA和PEI的随机试验的独立荟萃分析得出结论，RFA在早期HCC患者的OS和肿瘤缓解方面优于PEI，特别是对于大于2cm的肿瘤。<sup>300-302</sup> 一些长期研究的结果显示接受RFA治疗的早期HCC患者的5年生存率大于50%。<sup>303-306</sup>

对于接受RFA治疗的患者，不同研究报告的OS和复发率差异很大，这最有可能是由于肿瘤大小和数量的差异，可能更重要的是，肿瘤生物学和研究患者人群基础肝功能的程度。在多变量分析中，Child-Pugh分级、肿瘤大小和肿瘤数量是生存的独立预测因素。<sup>304-306</sup>

在随机研究中还对RFA和PEI与切除术进行了比较。在唯一一项在76例无肝硬化、1个或2个肿瘤≤3cm的患者中比较PEI与切除的随机研究中，PEI与切除同样有效。<sup>307</sup> 另一方面，比较RFA和切除的研究未能提供结论性证据(Weis等<sup>299</sup>综述)。在随机前瞻性研究中比较了RFA和肝切除术治疗HCC患者。<sup>308-312</sup> 一项随机试验的结果显示，在235例符合米兰标准的小HCC患者中，与RFA相比，切除具有显著的生存获益。<sup>309</sup> RFA组和切除术的5年OS率分别为54.8%和75.6%。两组相应的RFS率分别为28.7%和51.3%。但切除组失访患者多于RFA组。相反，其他随机研究证明，对于早期疾病(例如，小肿瘤)患者，RFA经皮局部消融治疗与切除术同样有效。<sup>308,310-312</sup> 这些研究未能显示两个治疗组之间OS和DFS的统计学显著差异。此外，在其中一项研究中，肿瘤位置是与生存期相关的独立风险因素。<sup>310</sup> 然而，这些研究受到患者数量较少(分别为180例患者和168例患者)和缺乏非劣效性设计的限制。然而，这些结果研究支持在肿瘤位置适当的小(<3cm)患者中消融作为切除的替代方法。

在一些荟萃分析中将RFA与切除术进行了比较，荟萃分析显示，与RFA相比，切除术通常与更好的生存结局相关，<sup>313-315</sup> 但与更多的并发症和并发症发病率相关。<sup>313,315</sup> 来自一项荟萃分析的亚组分析显示，当仅纳入孤立性或小肿瘤(>3cm)患者的研究时，1年死亡率和疾病复发无显著差异。<sup>314</sup> 一项比较RFA与切除术治疗复发性HCC的荟萃分析(包括6项回顾性比较研究)显示，与RFA相比，切除术的3年和5年DFS率更高(分别为，2.25；95%CI，1.37-3.68； $P=.001$ ；分别为，3.70；95%CI，1.98-6.93； $P<0.001$ )。<sup>316</sup>

一些回顾性研究的亚组分析表明，肿瘤大小是确定RFA或切除有效性的关键因素。<sup>256,257,317-319</sup> Mazzaferro等人报告了一项在等待肝移植期间接受RFA的50例连续肝硬化患者的前瞻性研究结果(肿瘤完全坏死的总体发生率为55%) [肿瘤≤3cm为63%，肿瘤≥3cm为29%]。<sup>257</sup> 在一项回顾性分析中，Vivarelli等人报告手术的OS和DFS显著高于经皮RFA。对于单个肿瘤直径>3cm的Child-Pugh A级患者手术的优势更明显，Child-Pugh B

级患者2组结果相似。<sup>318</sup> 在另一项回顾性分析中，40名Child-PughA或B级HCC患者接受经皮消融治疗，完全坏死的总发生率为53%，当仅考虑RFA治疗的<3cm的肿瘤亚组时，完全坏死的总发生率增加到62%。<sup>256</sup> 在一项倾向性病例匹配研究中，在478例Child-PughA级肝硬化患者中比较了肝切除术和经皮消融治疗，对于符合米兰标准的肿瘤的切除和消融的生存率无差异；然而，对于大于5cm的单个HCC肿瘤或大于3cm的多个肿瘤（最多3个肿瘤）的患者，切除与显著改善的长期生存相关。<sup>319</sup> 切除组的中位生存期分别为80个月和83个月，与之相比，采用消融手术治疗的患者分别为21.5个月和19个月。

一些研究人员认为，对于肿瘤直径≤2cm、位置可及、远离主要血管、胆道结构和邻近器官的HCC肿瘤患者，RFA是首选的一线治疗方法。<sup>320,321</sup> 在一项研究中，在218例单个HCC病灶≤2.0cm的患者中，RFA作为初始治疗在98%的患者（218例患者中的214例）中诱导了完全坏死。<sup>320</sup> 中位随访31个月后，持续CR率为97%（218例患者中的212例）。在一项回顾性比较研究中，Peng等人报告经皮RFA在OS和RFS方面优于切除术，特别是对于中心HCC肿瘤<2cm的患者。<sup>321</sup> 中心型HCC肿瘤患者的5年OS率，RFA为80%，而切除术为62%（ $P=0.02$ ）。相应的RFS率分别为67%和40%（ $P=.033$ ）。

MWA是小或不可切除HCC患者RFA的替代治疗。<sup>322-326</sup> 到目前为止，只有两项随机试验对微波消融与切除术和射频消融进行了比较。<sup>322,326</sup> 在比较RFA与经皮微波凝固的RCT中，未观察到这两种手术在治疗效果、并发症发生率和未治疗疾病残留病灶率方面存在显著差异。<sup>322</sup> 在一项评价MWA和切除术治疗符合米兰标准的HCC的有效性的随机研究中，MWA的DFS率低于切除术，OS率无差异。<sup>326</sup>

不可逆电穿孔(IRE)是肿瘤消融的一种新兴方式。<sup>327</sup> 通过传递非热高压靶向肿瘤组织电脉冲。通过这样做，它增加了细胞膜的通透性，破坏了细胞稳态，触发了细胞凋亡。与RFA相比，IRE具有一些优势，尤其是缺乏“散热”效应和治疗近血管、胆管和其他关键结构的能力。<sup>328,329</sup> 然而，IRE可引起心

律失常和不受控制的肌肉收缩。<sup>330</sup> 一些小型研究表明，IRE治疗不可切除HCC是安全可行的。<sup>331-333</sup> 在一项包括30例恶性肝肿瘤患者的小型非随机试验中，8例HCC患者在6个月随访期间均未复发。<sup>333</sup> 据报道，较大肿瘤IRE后复发。<sup>330,332</sup> 需要更大规模的研究来确定IRE对局部HCC治疗的有效性。

尽管尚无定论，但现有证据表明，早期HCC患者消融治疗的选择应基于肿瘤大小和位置、基础肝功能以及可用的当地放射科医师专业知识和经验。对于距离其他器官和大血管/胆管适当位置的<3cm的肿瘤，消融治疗最有效，在<2cm的肿瘤中结局最佳。

#### 动脉介入治疗

动脉介入治疗概括为将选择性的导管输注颗粒放置到给肿瘤所在部分的肝脏供血的肝动脉分支。<sup>334</sup> 肝脏双重供血使动脉介入治疗成为可能；而正常肝组织的大多数供血来自门静脉，肝肿瘤的血流主要来自肝动脉。<sup>96</sup> 此外，相对于正常肝组织，HCC肿瘤是由流向肿瘤的血流增加导致的富血供。目前正在使用的动脉介入治疗包括TAE、常规TACE、DEB-TACE和使用Y-90微球的SIRT/TARE。

TAE的原理是减少或消除流向肿瘤的血流，导致肿瘤缺血后肿瘤坏死。明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒和聚丙烯酰胺微球已被用于阻断动脉血流。TAE已被证明是不可切除HCC患者的有效治疗选择。<sup>335-338</sup> 在一项476例不可切除HCC患者的多中心回顾性研究中，与支持治疗相比，TAE与生存期延长相关（ $P=0.0002$ ）。行TAE的患者1、2、5年生存率分别为60.2%、39.3%、11.5%。对于接受支持治疗的患者，相应的生存率分别为37.3%、17.6%和2%。<sup>336</sup> 在多因素分析中，肿瘤大小<5cm和CLIP分期较早是生存较好的独立相关因素。在另一项对322例接受TAE治疗不可切除HCC的患者的回顾性分析中，使用了标准化技术（包括小颗粒造成终末血管阻塞），观察到1年、2年和3年OS率分别为66%、46%和33%。当仅考虑无肝外扩散或门静脉受累的患者亚组时，相应的生存率分别为84%、66%和51%。在多变量分析中，肿瘤大小≥5cm、≥5个肿瘤和肝外疾病被确定为TAE后预后不良的预测因素。

TACE与TAE的区别除动脉阻塞外，目标还在于向肿瘤细胞输送高浓度剂量的化疗药物，延长化疗药物与癌细胞的接触时间，最大限度地降低化疗的全身毒性。<sup>339</sup> 两项RCT和一项回顾性病例对照研究的结果显示，与支持治疗相比，TACE在不可切除HCC患者中具有生存获益。在一项将不可切除HCC患者随机分配至TACE或最佳支持治疗的研究中，TACE组的精算生存率（1年，57%；2年，31%；3年，26%）显著优于对照组（1年，32%；2年，11%；3年，3%； $P=.002$ ）。<sup>340</sup> 尽管接受TACE的患者死于肝衰竭的频率更高，但存活者的肝功能在两组之间无显著差异。在另一项比较TAE和TACE与支持治疗不可切除HCC患者的随机研究中，TACE、TAE和支持治疗组患者的1年和2年生存率分别为82%、63%、75%和50%以及63%和27%。<sup>341</sup> 研究中大多数患者的肝功能分类为Child-Pugh分级A级，体力状态0分，主要肿瘤结节大小约5cm。对于接受TACE或TAE的可评价患者组，分别观察到35%(14/40)和43%(16/37)的部分缓解(PR)和CR率持续至少6个月。然而，由于与TACE相关的明显获益，本研究提前终止。尽管本研究表明TACE比支持治疗显著更有效( $P=0.009$ )，但TAE组中的患者不足以对其与TACE或支持治疗相比的有效性做出任何说明。在一项随机试验中，在101例HCC患者中比较了TAE与以阿霉素为基础的TACE的有效性。<sup>343</sup> 研究者未发现两组之间的缓解、PFS和OS存在统计学显著差异。一些机构倾向于使用不含化疗的颗粒进行温和栓塞。<sup>343</sup>

对过去10年接受栓塞治疗的晚期HCC患者的回顾性分析显示，与TAE相比，TACE（多柔吡星加丝裂霉素C）与PFS和TTP延长显著相关，但与OS无关。<sup>344</sup> 在多变量分析中，栓塞类型和CLIP评分是PFS和TTP的显著预测因素，而CLIP评分和AFP是OS的独立预测因素。

许多评价TAE和/或TACE治疗HCC患者有效性的临床研究受到了广泛治疗策略的混淆，包括栓塞颗粒类型、化疗类型和乳化剂类型（对于涉及TACE的研究）以及治疗次数。在一项随机试验中，在101例HCC患者中比较了TAE与以阿霉素为基础的TACE的有效性。<sup>343</sup> 研究者未发现两组之间的缓解、PFS和OS存在统计学显著差异。

TAE和TACE常见的并发症包括非靶栓塞、肝衰竭、胰腺炎和胆囊炎。TACE后的其他并发症包括急性门静脉血栓形成(PVT)、骨髓抑制和胰腺炎（非常罕见），尽管不同研究报告的严重不良事件频率不同。<sup>77,345</sup> 报告的TAE和TACE治疗相关死亡率通常远低于5%。<sup>77,337,341,345</sup> 在接受这些手术的患者中，涉及发热、腹痛和肠梗阻的一过性栓塞后综合征相对常见。<sup>77,345</sup> 来自西班牙单个机构的一项回顾性研究显示，归类为Child-PughC级的PVT和肝功能是接受TACE治疗的患者预后不良的显著预测因素。<sup>346</sup> 然而，TACE已被证明在高度选择的HCC和PVT患者中是安全可行的，<sup>347</sup> 一项荟萃分析（5项前瞻性研究，600例患者）的结果显示，与接受对照治疗的患者相比，TACE可能改善这些患者的生存率。<sup>348</sup> 因此，专家小组认为TACE在高度选择的肿瘤侵犯门静脉有限的患者中是安全的。肝功能Child-PughC级（绝对禁忌证）者不推荐TACE。由于TAE可增加胆道梗阻患者肝衰竭、肝坏死和肝脓肿形成的风险，专家小组建议总胆红素水平 $>3\text{mg/mL}$ 应视为TACE或TAE的相对禁忌证，除非可以进行节段性治疗。此外，既往接受过胆肠旁路术的患者在TACE后发生肝内脓肿的风险增加，应考虑在手术时延长抗生素覆盖时间。<sup>349,350</sup>

TACE引起缺氧增加导致血管内皮生长因子受体(VEGFR)和胰岛素样生长因子受体2(IGFR-2)上调。<sup>351</sup> 血浆VEGFR和IGFR-2水平升高与TACE术后转移的发生有关。这些结果导致了对TACE联合索拉非尼在残留或复发的肿瘤患者不适合额外的局部治疗的评估。<sup>354-361</sup>

DEB-TACE也在不能切除的HCC患者中进行了评估。<sup>362-369</sup> 一项对212例伴有Child-Pugh A级或B级肝硬化，且无淋巴结侵犯的局限性、不可切除的HCC患者进行随机研究(PRECISION V)结果显示，应用阿霉素洗脱栓塞珠的DEB TACE与应用阿霉素栓塞珠的传统TACE在CR、客观缓解和疾病控制方面没有差异。<sup>364</sup> 总体而言，在本研究中，DEB-TACE并不优于阿霉素常规TACE( $P=0.11$ )。在亚组分析中，在Child-PughB级、ECOG体能状态1、双叶疾病和复发性疾病患者中，与常规TACE相比，DEB-TACE与客观缓解显著增加相关( $P=.038$ )。与常规TACE相比，DEB-TACE还与耐受性改善相关，

严重肝毒性显著降低，阿霉素相关副作用发生率显著降低。<sup>364</sup> 在另一项小型前瞻性随机研究(n=83)中，Malagari等人也表明，在中期HCC患者中，与TAE相比，DEB-TACE的缓解率更高，复发率更低，TTP更长；但是，该研究也未显示DEB-TACE的任何OS获益。<sup>365</sup> 一项随机研究比较在177例中期、不可切除、持续性或复发性HCC患者中，DEB-TACE与常规TACE相比，显示两种方法之间无显著疗效或安全性差异；但是，DEB-TACE与术后腹痛较少相关。<sup>369</sup> 相反，Dhanasekaran等在71例不可切除HCC患者的前瞻性随机研究中报告了DEB-TACE相对于传统TACE的生存优势。<sup>366</sup> 然而，这些结果来自效力不足的研究，需要在大型前瞻性研究中证实。28项研究的荟萃分析结果表明，与TARE和传统TACE相比，DEB-TACE导致OS延长。<sup>370</sup> 然而，与TARE相关的并发症较低。

如果有证据表明残留或复发肿瘤不适合其他局部治疗，在胆红素恢复至基线水平后，肝功能良好的患者可在动脉介入治疗后接受索拉非尼治疗。<sup>356-358</sup> 来自非随机II期研究和回顾性分析的结果表明，索拉非尼与TACE或DEB-TACE同时给药可能是不可切除HCC患者的一种治疗选择。<sup>355-361,371</sup> 一项包括14项研究1670例晚期HCC患者的荟萃分析检查了TACE联合索拉非尼的疗效和安全性。<sup>372</sup> 结果显示，与TACE单独治疗相比，联合治疗的1年OS更长(OR, 1.88; 95%CI, 1.39–2.53;  $P < .001$ )，但联合治疗也导致一些不良事件(手足皮肤反应、腹泻、高血压、疲乏、肝毒性和皮疹)的发生频率更高。该荟萃分析受到缺乏更长随访期评价的限制。一项包含13项研究2538例患者的荟萃分析发现，TACE联合索拉非尼改善了亚洲地区的OS，但未改善非亚洲地区的OS，<sup>373</sup> 而另一项荟萃分析未发现两个地区的OS存在差异，但发现亚洲人群而非欧洲人群的疾病进展时间更长。<sup>374</sup> 在III期随机试验中，索拉非尼在治疗后给药对于经TACE治疗有效的不可切除HCC患者，TACE未显著延长TTP或OS。<sup>361</sup> 另一项III期试验确定索拉非尼联合DEB-TACE不能改善PFS。<sup>375</sup> 目前，鉴于缺乏支持该治疗序列的证据，专家组不建议在TACE后使用索拉非尼。

TARE是一种涉及将高剂量β辐射内部输送至肿瘤相关毛细血管床，从而保留正常肝组织的方法。<sup>334,376</sup> TARE是通过基于导管的嵌入Y-90的微球(玻璃或树脂微球)给药完成的。越来越多的文献表明，放射栓塞可能是肝脏局限性、不可切除疾病患者的有效治疗选择，<sup>377-382</sup> 尽管需要额外的RCT来确定Y-90微球TARE在不可切除HCC患者中的相对风险和受益，以及对肝功能的长期影响。<sup>383</sup> 肿瘤205Gy或以上的输送可能与OS增加相关。<sup>384</sup> 虽然Y-90微球的放射栓塞，像TAE和TACE一样，涉及一定程度的颗粒诱导的血管闭塞，但有人提出这样的闭塞更可能是微血管而不是大血管，由此产生的肿瘤坏死更可能是辐射而不是缺血诱导的。<sup>377</sup> RCT表明，Y-90治疗晚期HCC并不优于索拉非尼。<sup>385,386</sup> 放射栓塞可能适用于一些晚期HCC患者，<sup>385,386</sup> 尤其是节段性或肝叶门静脉患者，而不是主PVT。<sup>377</sup>

报告的TARE并发症包括胆囊炎/胆红素毒性、胃肠道溃疡、放射性肝病和脓肿形成。<sup>377,379,387</sup> 在108例接受TARE治疗并随访长达6个月的伴或不伴PVT的不可切除HCC患者的II期研究中观察到PR率为42.2%。<sup>377</sup> 3/4级不良事件在主PVT患者中更为常见。然而，分支PVT患者与无PVT患者发生胆红素水平升高相关不良事件的频率相似。来自一项291例接受TARE治疗的HCC患者的单中心、前瞻性纵向队列研究结果显示，基于肝功能水平的中位生存时间存在显著差异(Child-PughA级患者为17.2个月，Child-PughB级患者为7.7个月;  $P = 0.002$ )。<sup>379</sup> Child-PughB级和PVT患者的中位生存期为5.6个月。一项包含17项研究722名HCC和PVT患者的荟萃分析显示，中位TTP、CR率、PR率、疾病稳定(SD)率、疾病进展率和OS分别为5.6个月、3.2%、16.5%、31.3%、28%和9.7个月。<sup>388</sup> Child-PughB级肝功能患者的中位OS(6.1个月)低于Child-PughA级肝功能患者(12.1个月)，主PVT患者(6.1个月)低于分支PVT患者(13.4个月)。这些研究中报告的毒性包括疲乏(2.9%-67%)、腹痛(2.9%-57%)和恶心/呕吐(5.7%-28%)。该荟萃分析的结果表明，TARE对于患有PVT的HCC患者是安全有效的。

一项多中心研究分析了放射段切除术，一种选择性TARE方法，将放射栓塞限制在两个或更少的肝段。在102例由于肿瘤接近关键结构而不适合RFA治疗的孤立性不可切除HCC患者中评估该技术。手术分别在47%、39%和12%的患者中达到CR、PR和SD。<sup>382</sup>

在一项包括5项研究的荟萃分析中，接受TACE或Y-90微球TARE治疗的不可切除HCC患者(N=553)具有相似的生存时间和缓解率。<sup>389</sup> 然而，与TACE相比，TARE的TTP更长，毒性更小，治疗后疼痛更轻。<sup>389</sup> 此外，TACE需要住院一天，而TARE通常是走门诊流程。<sup>389</sup> 另一项包括14项研究的荟萃分析在HCC患者中比较了DEB-TACE与TARE与Y-90微球，发现DEB-TACE具有优越的1年OS率（分别为79% vs 55%；OR, 0.57；95%CI, 0.36-0.92； $P=0.02$ ），尽管该差异对于2年和3年OS不再具有统计学显著性。<sup>390</sup> 这些结果需要在大型RCT中证实。

最近的两项III期RCT比较了TARE与Y-90微球与索拉非尼治疗局部晚期HCC患者的疗效和安全性。<sup>385,386</sup> 在两项试验中，两个治疗组之间的OS率无显著差异。然而，随机接受索拉非尼治疗的患者比随机接受TARE治疗的患者更常发生3级或以上不良事件（例如腹泻、疲劳、手足皮肤反应）。

### 放射治疗

不可切除或不可手术HCC患者的放射治疗选择包括EBRT和立体定向放射治疗(SBRT)。EBRT允许对肝肿瘤局灶给予高剂量放疗，同时保留周围肝组织，从而限制了不可切除或不能手术的HCC患者的放射性肝损害。<sup>391,392</sup> EBRT的进展，如调强放射治疗(IMRT)和图像引导放射治疗，允许在保留周围关键组织的同时增强向肿瘤输送更高的辐射剂量。SBRT是一种先进的EBRT技术，可输送大剂量的消融辐射。越来越多的证据（主要来自非RCT）支持SBRT在不可切除、局部晚期或复发性HCC患者中的有用性。<sup>393-397</sup>

在50例不能手术的HCC患者在不完全TACE后接受SBRT治疗的II期试验中，SBRT在完成SBRT后6个月内诱导了38.3%的患者的CR和PR。<sup>396</sup> 2年局部控制率，OS，和PFS率分别为94.6%、68.7%和33.8%。在另一个评价SBRT对不适合局部治疗或手术的原发性小HCC患者（42例患者）的长期疗效的研究中，SBRT诱导的总体CR率为33%，1年和3年OS率分别为92.9%和58.6%。<sup>393</sup> 在接受SBRT治疗的复发性HCC患者中，在多变量分析中，肿瘤大小、复发分期和Child-Pugh被确定为OS的独立预后因素。<sup>395</sup> 在玛格丽特公主癌症

中心的一份报告中，102例患者在序贯I期和II期试验中接受SBRT治疗局部晚期HCC，Bujold等人报告1年局部控制率为87%，中位生存期为17个月。这些患者中的大多数具有相对晚期肿瘤的高风险（55%的患者有肿瘤血管血栓形成，61%的患者有最大病灶中位直径总和近10 cm的多个病灶，其中最大病灶中位直径为7.2 cm）。<sup>397</sup> 一项在224例无法手术的非转移性HCC患者中比较RFA和SBRT的回顾性分析显示，对于2cm或以上的肿瘤，SBRT可能是一种首选<sup>398</sup>。但是，来自国家癌症数据库（包括3980例I期或II期HCC患者）的另一项回顾性分析显示，与接受SBRT的患者相比，接受RFA的患者的5年OS更长(30%vs.19%， $P<0.001$ )。<sup>399</sup> SBRT也被证明是HCC和肝硬化等待肝移植患者的有效桥接疗法。<sup>400-402</sup>

大多数肿瘤，无论其位置如何，可能适合SBRT、IMRT或适形EBRT。SBRT剂量通常为30至50Gy，分3至5次，取决于满足正常器官限制和潜在在肝功能的能力。<sup>393,394,398,403,404</sup> 也可考虑大分割方案。<sup>405</sup> SBRT常用于1~3个肿瘤伴轻微或不确定肝外疾病的患者。没有严格的大小限制，因此如果有足够的未受累肝脏和肝脏辐射剂量限制，SBRT可能用于较大的病灶。SBRT使用的大多数安全性和有效性数据可用于HCC和Child-PughA肝功能的患者；在Child-PughB或肝功能较差的患者中使用SBRT的安全性数据有限。<sup>394,397,403,405,406</sup> Child-PughB级肝硬化患者可能需要调整剂量和严格的剂量限制依从性，以增加该人群的安全性。尚未确定SBRT对Child-PughC级肝硬化患者的安全性，因为不太可能有临床试验可用于预后极差的这组患者。

2014年，ASTRO（美国放射肿瘤学会）发布了一个模型政策，支持质子束治疗(PBT)在一些肿瘤人群中的应用。<sup>407</sup> 在一项II期研究中，根据RECIST标准定义，94.8%接受高剂量大剂量分割PBT的不可切除HCC患者在2年后表现出>80%的局部控制。<sup>408</sup> 在一项包括70项研究的荟萃分析中，将带电粒子治疗（主要包括PBT）与SBRT和常规放疗进行了比较。<sup>409</sup> OS(RR, 25.9；95%CI, 1.64-408.5； $P=0.02$ )、PFS (RR, 1.86；95%CI, 1.08-3.22； $P=0.013$ )和局部区域控制 (RR, 4.30；带电粒子治疗的5年95%CI, 2.09-8.84； $P<0.001$ )大于传统放疗。带电粒子治疗和SBRT对这些结果无显著差异。在PBT和IMRT的比较中，PBT与较高的OS相关（31个月 vs 14个月），这可能是由于

肝脏失代偿的死亡发生率。<sup>410</sup> 一项包括69名HCC患者的前瞻性RCT的分析显示, PBT倾向于与2年局部控制改善相关( $P=0.06$ ), PFS更好( $P=0.06$ ), 与接受TACE的患者相比, 治疗后住院天数更少( $P<0.001$ )。<sup>411</sup> 专家小组建议, 在治疗HCC的选定环境中, 可考虑PBT。几项正在进行的研究正在继续研究大分割PBT对HCC结局的影响(例如NCT02632864), 包括比较PBT与RFA(NCT02640924)和PBT与TACE(NCT00857805)的随机试验。在一个阶段评价了大分割PBT纳入45名HCC患者中进行的II期研究。<sup>412</sup> 3年局部PFS和OS分别为95.2%(95%CI, 89.1%-100%)和86.4%(95%CI, 72.9%-99.9%)。

#### 局部治疗的联合治疗

回顾性分析的结果表明, 在符合UNOS或米兰标准<sup>206,413</sup>的单个或多个肿瘤患者或单个肿瘤高达7cm的患者中, TACE联合RFA比单独TACE或RFA或切除更有效(在肿瘤缓解和OS方面)。<sup>414,415</sup> RFA联合栓塞的原理是RFA的聚焦热输送可能通过栓塞通过血管闭塞增强, 因为肿瘤内部的血液循环可能干扰热传递到肿瘤。

但是, 比较消融和栓塞联合与单独消融或栓塞的随机试验显示了矛盾的结果。在小HCC肿瘤患者的治疗中, 与TACE或PEI单独治疗相比, TACE和PEI联合治疗的生存期更优, 尤其是对于 $<2\text{cm}$ 的HCC肿瘤患者。<sup>416,417</sup> 在另一项随机研究中, Peng等人报告对于肿瘤 $<7\text{cm}$ 的患者, TACE和RFA联合治疗在OS和RFS方面优于RFA单独治疗, 尽管本研究存在一些局限性(样本量较小, 研究未将TACE单独治疗作为治疗组之一, 因此难以评估TACE单独治疗与TACE和RFA联合治疗相比的相对有效性)。<sup>418</sup> 在一项前瞻性随机研究中, Shibata等人报告, 对于患有小( $\leq 3\text{cm}$ )肿瘤的患者, 射频消融和肝动脉化疗栓塞(TACE)联合治疗与单独射频消融同样有效。<sup>419</sup> 相反, 其他随机试验的结果表明, 与联合治疗方法相关的生存获益仅限于肿瘤在3cm至5cm之间的患者。<sup>420,421</sup> 在评价序贯TACE和RFA的随机前瞻性试验中与单纯RFA相比, 139例 $\leq 5\text{cm}$ 的复发性HCC患者, 序贯TACE和RFA方法仅对3.1-5.0cm的肿瘤患者在OS和RFS方面优于RFA( $P=0.002$ 和 $P<0.001$ ), 但对于肿瘤

$\leq 3\text{cm}$ 的患者并非如此( $P=0.478$ 和 $P=.204$ )。<sup>421</sup> 在一项纳入了50例无法切除的单个HCC病灶(即, 大于4cm, 血清胆红素 $>1.2\text{mg/dL}$ , 和/或存在食管静脉曲张)患者的小型RCT中, 患者接受了单独TACE、RFA后TACE或MWA后TACE。<sup>422</sup> 与接受RFA或MWA的TACE患者相比, 接受单纯TACE的患者在介入完成后1个月的复发率更高(分别为30% vs 5% vs 0%;  $P=.027$ )。然而, 在3个月和6个月随访时, 三组之间的复发率不再具有统计学显著性。

10项RCT的荟萃分析比较了TACE联合经皮消融与单独TACE或消融的结局, 结果表明, 虽然对于大HCC肿瘤患者, 与单独TACE相比, TACE联合PEI具有显著的OS获益, 但与单独RFA相比, TACE联合RFA治疗小病灶无生存获益。<sup>423</sup>

因此, 现有证据表明, TACE联合RFA或PEI可能有效, 尤其是对于单独两种手术均无反应的较大病灶患者。一项包含25项研究(2577例不可切除HCC患者)的荟萃分析显示, 与单独进行TACE相比, TACE联合RT(例如3D-CRT、SBRT)与肿瘤完全缓解(OR, 2.73; 95%CI, 1.95-3.81)和5年生存率(OR, 3.98; 95%CI, 1.89-8.50)相关。<sup>424</sup> 然而, 该联合治疗也与胃十二指肠溃疡增加(OR, 12.80; 95%CI, 1.57-104.33)、ALT(OR, 2.46; 95%CI, 1.30-4.65)和总胆红素(OR, 2.16; 95%CI, 1.05-4.45)水平相关。

一项Cochrane综述(包括9项RCT, 879例不可切除HCC患者)显示, 与单独TACE相比, EBRT联合TACE与1年死亡率较低(RR, 0.51; 95%CI, 0.41-0.62;  $P<0.001$ )和较好的缓解率(CR或PR; RR, 1.58; 95%CI, 1.40-1.78;  $P<0.001$ )相关。<sup>425</sup> 但是, 与接受单纯TACE治疗的患者相比, 接受联合治疗的患者毒性增加, 表现为丙氨酸转氨酶(RR, 1.41; 95%CI, 1.08-1.84;  $P=0.01$ )和胆红素水平升高(RR, 2.69; 95%CI, 1.34-5.40;  $P=0.005$ )。进行审查的研究者警告称, 这些结果的证据质量为低至极低。在最近的一项RCT中, 90例局限于肝脏且有肉眼可见血管浸润的HCC患者

随机接受一线索拉非尼或TACE联合EBRT治疗。<sup>426</sup>与索拉非尼组相比，TACE/EBRT组的中位OS（分别为55周vs.43周； $P=0.04$ ）、12周PFS（分别为86.7%vs.34.3%； $P<0.001$ ）、放射学缓解（分别为33.3%vs.2.2%； $P<0.001$ ）和中位TTP（分别为31周vs.12周； $P<0.001$ ）更好。

### NCCN对局部治疗的建议

尚未确定局部治疗与切除或肝移植相比在HCC患者治疗中的相对有效性。专家小组的共识是，如果可行，对于符合手术或移植选择标准的患者，首选肝切除术或移植，因为这些是确定的潜在治愈性治疗。局部治疗（例如，消融、动脉导向治疗、EBRT/SBRT）是不适合手术或肝移植患者的首选治疗方法。

所有考虑进行消融的肿瘤均应适合采用肿瘤周围的正常组织边缘完成治疗。肿瘤应位于经皮、腹腔镜或开放入路可及的位置。紧贴胆管、胃、肠、胆囊或隔膜等主要结构的病变可能难以消融，尽管水分离技术在某些情况下可用于安全治疗。专家小组强调，当消融这些结构附近的病变以减少并发症时应谨慎。同样，位于肝包膜上的肿瘤的消融治疗可能引起肿瘤破裂与轨道种植，特别是与直接穿刺技术。在接受射频消融治疗的HCC患者中，肿瘤沿针道播散的比例小于1%。<sup>427-429</sup>包膜下位置和分化差的病变似乎发生该并发症的风险较高。<sup>427</sup>在消融术期间，靠近肿瘤的大血管可吸收大量热量（称为“热降效应”），可降低有效性，显著增加局部复发率。

专家小组的共识是，对于≤3cm的肿瘤，单纯消融可能是一种治愈性治疗方法。在精心选择的、位置正确的肿瘤患者中，在多学科审查的背景下，应考虑将消融作为确定性治疗。<sup>308,310</sup>3cm至5cm的肿瘤可采用微波消融和/或动脉靶向疗法联合治疗，以延长生存期，只要肿瘤位置有利于消融，并且基础肝功能良好。<sup>420,421,430</sup>专家小组建议，大于5cm的不可切除或不可手术病灶患者应考虑使用动脉介入治疗、EBRT或系统治疗。

所有HCC肿瘤，无论在肝脏中的位置如何，只要能分离出肿瘤的动脉血供，可能都适合动脉介入的治疗。<sup>337,341,377,414</sup>在开始动脉介入治疗前，有必要对肝脏的动脉解剖结构、患者的体能状态和肝功能进行评价。此外，为了避免显著的治疗相关毒性，有必要根据特定的动脉介入治疗进行个体化患者选择。动脉介入治疗的一般患者选择标准包括不可切除或无法手术的肿瘤，仅不适合消融治疗，以及无大体积肝外疾病。轻微的肝外疾病被认为是动脉介入治疗的“相对”禁忌证。

除非可以进行节段性治疗，否则所有动脉介入治疗在胆红素 > 3 mg/dL的患者中为相对禁忌证。除节段性治疗外，使用Y-90微球的TARE增加胆红素 > 2 mg/dL的患者发生放射性肝病的风险。<sup>379</sup>动脉导向治疗可安全用于肿瘤有限侵犯门静脉患者，但禁用于Child-Pugh C级患者，除外以桥接与移植为治疗目标的患者。同样重要的是要注意，使用的造影剂可能具有肾毒性，因此，如果肌酐清除率升高，不应使用这些治疗。

专家小组建议，当消融和/或栓塞技术治疗失败或存在禁忌证时（在患有不可切除疾病的患者中，特征为广泛或不适合肝移植，以及患有局部疾病但由于体能状态或共病而被认为不适合手术的患者），EBRT或SBRT应被视为替代消融和/或栓塞技术。放疗应在影像学引导下进行，以提高治疗准确性，降低毒副作用。姑息性EBRT适用于症状控制和/或预防骨或脑转移性HCC病灶的并发症。<sup>431</sup>专家小组鼓励在不可切除、局部晚期或复发性HCC患者中评价SBRT作用的前瞻性临床试验。

### 系统治疗

大多数诊断为HCC的患者患有晚期疾病，只有一小部分有资格接受潜在的根治性治疗。此外，由于可用于治疗局限于肝脏的不可切除HCC患者的广泛局部区域治疗，系统治疗通常是非常晚期疾病患者的最后治疗手段。直到最近，索拉非尼一直是晚期疾病患者唯一的系统治疗选择。然而，根据最近的多项临床试验，晚期或不可切除HCC的早期治疗有一种新的全身治疗选择，针对既往系统治疗期间或治疗后进展的HCC患者有许多活性药物。在2021年更新中，阿替利珠单抗（atezolizumab）和贝伐珠单抗联合治疗被列为首选方案，而索拉非尼和仑伐替尼被列为其他推荐方案。

### 索拉非尼

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂，可抑制肿瘤细胞增殖和血管生成，在两项治疗晚期或转移性HCC患者的随机、安慰剂对照、III期试验中进行了评价。<sup>432,433</sup>

在其中一项III期试验（SHARP试验）中，602例晚期HCC患者被随机分配接受索拉非尼或最佳支持治疗。在本研究中，晚期HCC定义为不适合手术或局部治疗后疾病进展的患者。<sup>432</sup> 大多数患者保留了肝功能（≥95%的患者归类为Child-Pugh a级）且体能状态良好（> 90%的患者ECOG体能状态为0或1）。索拉非尼组的中位OS显著延长（索拉非尼组10.7个月vs.安慰剂组7.9个月；HR, 0.69; 95%CI, 0.55-0.87; P < 0.001）。在另一项设计与SHARP研究相似的III期试验亚太研究中，226例患者被随机分配到索拉非尼或安慰剂组（索拉非尼组和安慰剂组分别为150例和76例）。<sup>433</sup> 虽然索拉非尼组与安慰剂组相比的HR(HR, 0.68; CI, 0.50-0.93; P=0.014)与SHARP研究报告的HR几乎相同，但在亚太研究中，治疗组和安慰剂组的中位OS均显著较低（6.5个月vs.4.2个月）。

索拉非尼在肝功能C-P B级患者中的疗效数据有限，因为这些试验仅纳入肝功能保留（C-P A级）的患者。<sup>434,435</sup> 然而，在一项评价索拉非尼治疗HCC的2期试验中入组的137例患者中，约28%的患者肝功能为C-P B级。<sup>436</sup> 这些患者的亚组分析表明，C-P B类组患者的中位OS仅为3.2个月，而C-PA类组为9.5个月。<sup>437</sup> 其他研究者也报告了肝功能C-P B级患者的中位OS较低。<sup>438-442</sup> 在GIDEON登记研究中，索拉非尼的安全性特征在C-P A类和C-P B级大体相似，尽管肝功能C-P B级患者的OS较短。<sup>441</sup> 在试验的最终分析中，在意向治疗人群（3213名患者）中，C-P A类组的中位OS为13.6个月，而C-P B类组为5.2个月；<sup>443</sup> 但是，两组的TTP相似（分别为4.7个月和4.4个月）。这些不足为奇的结果反映了癌症进展和肝病恶化作为不可切除HCC患者竞争性死亡原因之间的平衡，并构成了将肝功能较差的患者从这些和其他临床试验中排除的基础。

除临床结局外，肝功能受损可能影响索拉非尼的剂量和毒性。Abou-α等发现C-PB类肝功能组的高胆红素血症、脑病和腹水水平较高，尽管很难区分治疗药物和基础肝功能在多大程度上促成了这些疾病表现。<sup>437</sup> 在肝、肾功能不全患者中进行的索拉非尼药代动力学和I期研究显示，胆红素水平升高与可能的肝毒性相关。<sup>444</sup> 最后，重要的是要提到，索拉非尼仅诱导极少的客观体积肿瘤缩小，这导致了需要寻找其他经过验证的标准来评价肿瘤缓解（如RECIST<sup>289,290</sup>或EASL标准<sup>176</sup>）。<sup>434</sup>

在一项III期RCT(N=720)中评估了索拉非尼联合厄洛替尼治疗晚期HCC患者。<sup>445</sup> 结果显示，相对于安慰剂给药的索拉非尼，这种联合用药并没有显著提高生存率。此外，与对照组相比，接受索拉非尼/厄洛替尼联合治疗的患者的疾病控制率显著降低(P=0.021)。接受索拉非尼/厄洛替尼联合治疗的患者治疗持续时间较短（86 vs 123天）。

### 仑伐替尼

仑伐替尼是VEGFR、成纤维细胞生长因子受体、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和其他生长信号激酶的抑制剂。在III期随机REFLECT试验中，不可切除HCC患者(N=954)随机接受仑伐替尼或索拉非尼作为一线治疗。<sup>446</sup> 该试验旨在证明仑伐替尼的非劣效性或优效性；达到了预先规定的非劣效性阈值，仑伐替尼组的中位OS为13.6个月，索拉非尼组为12.3个月(HR, 0.92; 95%CI, 0.79-1.06)。基于REFLECT试验的结果，FDA于2018年批准仑伐替尼作为不可切除HCC患者的一线治疗药物。

在一项I b期研究中，共对104例不可切除肝癌患者使用仑伐替尼和帕博利珠单抗(一种抗PD-1抗体)联合治疗进行研究。<sup>447</sup> 采用mRECIST标准，ORR为46.0%(95%CI, 36.0%-56.3%)。中位PFS和OS分别为9.3个月和22个月。目前正在一项随机III期试验中研究该联合用药与仑伐替尼单药相比作为不可切除或转移性HCC的一线治疗(NCT03713593)。

### 阿替利珠单抗和贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种VEGF抑制剂，在晚期HCC患者的II期研究中，作为单药或与厄洛替尼或化疗联合具有适度的临床活性。<sup>448-452</sup> 一项已发表的摘要报告，在一项1b期试验中，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在不可切除或转移性HCC患者的一线治疗选择中显示ORR为34%。<sup>453</sup> IMbrave150 III期试验入组了501例肝功能Child Pugh A级的不可切除HCC患者，随机接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗或索拉非尼作为一线治疗。由于在既往贝伐珠单抗治疗HCC的II期研究中观察到上消化道出血风险，要求所有患者在入组前6个月内接受上消化道内镜检查。<sup>449,454</sup> IMbrave150研究表明，与索拉非尼相比，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗显著改善了结局，12个月OS (67.2% vs 54.6%; HR, 0.58,  $P < .001$ ) 和中位PFS (6.8个月 vs 4.3个月; HR, 0.59)。<sup>455</sup> 来自独立审查者(使用HCC RECIST标准)的比较阿替利珠单抗和贝伐单抗联合治疗与索拉非尼的分析显示ORR为27.3%与11.9% (5.5%与0% CR, 21.8% vs 11.9% PR), 46.3% vs 43.4%的患者为SD, 19.6% vs 24.5%的患者为疾病进展。阿替利珠单抗和贝伐珠单抗组的缓解持续时间 > 6个月，其中阿替利珠单抗的缓解率估计为87.6%，索拉非尼组为59.1%。来自已发表摘要的更新数据显示，阿替利珠单抗和贝伐珠单抗组患者的中位OS为19.2个月，而索拉非尼组患者为13.4个月 (HR, 0.66;  $P = 0.0009$ )。<sup>456</sup> 研究开始前阿替利珠单抗+贝伐珠单抗方案，患者应在治疗前约6个月内或根据机构实践并基于出血风险评估进行充分的食管静脉曲张内镜评估和管理。

### 疾病进展时的后续治疗

直到最近，对于索拉非尼治疗期间或治疗后疾病进展的HCC患者，尚无后续一线系统治疗选择。最近的进展为这些患者提供了一些有效的系统治疗选择。但需要注意的是，目前尚不清楚这些全身性治疗选择对接受阿替利珠单抗和贝伐珠单抗方案作为一线治疗选择的患者有什么益处，以及如果疾病进展将使用哪些后续药物。索拉非尼治疗后首个获批用于HCC的药物是瑞戈非尼，这是一种口服多激酶抑制剂，对VEGFR1-3、PDGFRB、KIT、RET、RAF-1和其他生长信号激酶具有活性。此项随机、双盲、安慰剂对照、国际III期RESORCE试验在573例HCC和C-P A级肝功能患者中评估

了瑞戈非尼的疗效和安全性，这些患者在索拉非尼治疗期间发生进展，且在前28天治疗期间至少有20天可耐受400mg/d的索拉非尼治疗。<sup>457</sup> 与安慰剂相比，瑞戈非尼改善了中位OS (分别为10.6个月 vs 7.8个月; HR, 0.63; 95%CI, 0.50-0.79;  $P < .001$ )，中位PFS为mRECIST (3.1个月 vs 1.5个月; HR, 0.46; 95%CI, 0.37-0.56;  $P < .001$ )、根据mRECIST评估的TTP (3.2个月 vs 1.5个月; HR, 0.44; 95%CI, 0.36-0.55;  $P < 0.001$ )、客观缓解(11% vs 4%;  $P = 0.005$ )和疾病控制(65% vs 36%;  $P < 0.001$ )。不良事件在随机接受瑞戈非尼治疗的患者( $n = 374$ )中普遍存在，最常见的3级或4级治疗相关事件为高血压(15%)、手足皮肤反应(13%)、疲乏(9%)和腹泻(3%)。研究者认为发生的7例死亡与瑞戈非尼治疗相关。基于此结果FDA于2017年批准瑞戈非尼用于索拉非尼治疗期间或治疗后进行进展的HCC患者。

卡博替尼是另一种口服多激酶抑制剂，对VEGFR1-3和MET以及其他靶点具有强效活性，在III期随机CELESTIAL试验中对其进行了评估，该试验纳入了707名在索拉非尼治疗期间或治疗后进行进展的晚期HCC患者，其中7.6%的样本既往接受过一线以上治疗。<sup>458</sup> 随机接受卡博替尼的患者的中位OS和PFS (分别为10.2个月和5.2个月) 显著大于随机接受安慰剂的患者 (分别为8.0个月和1.9个月) (OS的HR, 0.76; 95%CI, 0.63-0.92;  $P = 0.005$ ; PFS的HR, 0.44; 95%CI, 0.36-0.52;  $P < .001$ )，ORR也是如此 (4% vs 0.4%,  $P = 0.009$ )。随后的分析表明，卡博替尼的获益可通过AFP水平反应出来。<sup>459</sup> 卡博替尼组的治疗中AFP缓解率更高，这与OS和PFS更长有关。2019年，FDA批准卡博替尼用于治疗索拉非尼治疗期间或治疗后出现疾病进展的C-P A级肝功能患者。

在一项III期随机REACH试验中，针对VEGFR2的单克隆抗体雷莫西尤单抗被评估为晚期HCC患者( $N = 565$ )索拉非尼治疗后的二线治疗。<sup>460,461</sup> 尽管该方案未改善中位OS (9.2个月 vs 7.6个月; HR, 0.87)，中位PFS (HR, 0.63; 95%CI, 0.52-0.75;  $P < 0.001$ )和TTP (HR, 0.59; 95%CI, 0.49-0.72;  $P < 0.001$ ) 相对于安慰剂组有所改善。基线AFP水平  $\geq 400$  ng/mL ( $n = 250$ ) 患者的亚组分析显示，雷莫西尤单抗组患者的中位OS和PFS分别为7.8个月 (HR,

M0.67)和2.7个月，安慰剂组患者分别为4.2个月和1.5个月。以患者为中心的结局分析显示，与安慰剂组相比，随机接受雷莫西尤单抗的患者症状恶化无显著差异。<sup>461</sup>

基于这些发现，REACH-2随机III期试验评估了雷莫西尤单抗在索拉非尼治疗期间或治疗后疾病进展且基线AFP水平为 $\geq 400\text{ng/mL}$ ( $N=292$ )。与随机接受安慰剂联合最佳支持治疗的患者相比，接受雷莫西尤单抗联合最佳支持治疗的患者的OS和PFS更长(中位OS分别为8.5个月和7.3个月; HR, 0.71; 95%CI, 0.53-0.95;  $P=0.0199$ ; 中位PFS分别为2.8个月和1.6个月; HR, 0.45; 95%CI, 0.34-0.60;  $P<0.0001$ )。REACH和REACH-2结果的汇总分析，包括542例在索拉非尼治疗期间或治疗后疾病进展且基线AFP水平 $\geq 400\text{ng/mL}$ 的患者，结果显示接受雷莫西尤单抗治疗的中位OS大于接受安慰剂治疗的患者(分别为8.1个月vs.5.0个月; HR, 0.69; 95%CI, 0.57-0.84;  $P=0.0002$ )。REACH和REACH-2试验<sup>462</sup>的事后分析显示了AFP作为预后因素的重要性，因为与安慰剂相比，接受雷莫西尤单抗治疗的患者AFP缓解显著更高( $P<0.0001$ )。<sup>463</sup>AFP缓解与生存率显著改善相关(13.6个月 vs 5.6个月; HR, 0.45;  $P<0.0001$ )。<sup>463</sup>

基于CheckMate040试验的结果，FDA于2017年加速批准纳武利尤单抗用于索拉非尼治疗期间或治疗进展的HCC患者。<sup>464</sup>这些初步数据导致了确定性CheckMate，<sup>459</sup>这是一项比较纳武利尤单抗与索拉非尼一线治疗晚期HCC的随机III期试验。在Yau et al发表的摘要中，<sup>465</sup>纳武利尤单抗与索拉非尼的中位OS分别为16.4个月与14.7个月(HR, 0.85;  $P=0.075$ )，但ORR为15% vs 7%。纳武利尤单抗组的中位PFS为3.7个月，索拉非尼组为3.8个月。2021年，FDA肿瘤药物咨询委员会投票反对维持纳武利尤单抗作为单药治HCC患者的加速批准。基于FDA决定，专家组删除纳武利尤单抗作为C-P A级疾病患者的后续治疗选择。由于C-PB疾病患者的治疗选择有限，专家组投票支持将纳武利尤单抗作为这些患者的后续治疗选择。

在148例既往接受索拉非尼治疗的晚期HCC患者中，纳武利尤单抗和CTLA-4

抗体伊匹木单抗联合治疗得到临床缓解改善。<sup>467</sup>根据盲态独立中心审查评估的RECIST第1.1版，结果显示缓解率为32%，中位OS为22.8个月。摘要中发表的至少44个月的长期随访结果表明，获得了持久缓解，中位OS维持在22.2个月。<sup>468</sup>在非随机、开放性、II期KEYNOTE-224试验中评估了另一种抗PD-1抗体帕博利珠单抗，该试验纳入了104例索拉非尼治疗期间进展或对索拉非尼不耐受的HCC患者。<sup>469</sup>约17%的患者达到客观缓解(除1例患者达到CR外，所有PR)，44%为SD，33%为疾病进展。未达到中位缓解持续时间，在发表时，18例缓解者中的12例正在进行评估。安全性特征与该药物在其他肿瘤类型中观察到的相似。基于这些结果，FDA准许帕博利珠单抗用于既往接受过索拉非尼治疗的HCC患者的加速批准。然而，基于严格的统计计划，在二线HCC中比较帕博利珠单抗与安慰剂的3期KEYNOTE-240试验未达到其主要终点(OS和PFS)。<sup>470</sup>摘要中发表的KEYNOTE-240试验的更新数据显示，帕博利珠单抗与安慰剂相比的中位OS分别为13.9个月与10.6个月(HR, 0.77)，中位PFS分别为3.3个月与2.8个月(HR, 0.70)。<sup>471</sup>此外，观察到ORR存在具有临床意义的差异，有利于帕博利珠单抗(18.3%vs 4.4%)，帕博利珠单抗治疗的中位缓解持续时间为13.9个月。帕博利珠单抗在既往接受索拉非尼治疗的患者中保持了加速审批状态。

Dostarlimab-gxly，另一种抗PD-1抗体，在开放标签I期研究中的2个队列进行评估。<sup>472</sup>一组有103例晚期或复发性微卫星不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)子宫内膜癌患者和另一组106例晚期或复发性微卫星不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)或POLE高突变非子宫内膜癌的实体瘤(主要包括胃肠道肿瘤[93.4%]其中65.1%为结直肠癌)。一项发表在摘要中的中期分析显示，按照RECISTv1.1的ORR为41.6%(95%CI, 34.9%-48.6%)。非子宫内膜癌队列的ORR为38.7%(95%CI, 29.4%-48.6%)。中位持续缓解时间未达到(子宫内膜癌组的中位随访时间为16.3个月，非子宫内膜癌组的中位随访时间为12.4个月)。最常见的3级或以上治疗相关不良事件为贫血(2.2%)，脂肪酶升高(1.9%)，丙氨酸氨基转移酶升高(1.1%)，和腹泻(1.1%)。另一篇发表的摘要表明，在非子宫内膜癌队列中，结直肠癌患者的ORR为36.2%(95%CI, 25.0%-48.7%)。<sup>473</sup>该组还包括两名肝癌患者。一名患者部分缓解，另一名患者病情进展。

#### 其他药物和新兴疗法

在一项纳入371例亚洲晚期HCC患者的III期试验中，比较了FOLFOX4(输

注氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂)与多柔比星。<sup>474</sup>未达到主要OS终点,但FOLFOX4的PFS大于多柔比星(HR, 0.62; 95%CI, 0.49-0.79;  $P<0.001$ )。纳入中国患者( $n=279$ )的本试验亚组分析显示,与多柔比星相比,FOLFOX4具有OS和PFS方面的获益(分别为HR, 0.74; 95%CI, 0.55-0.98;  $P=0.03$ 和HR, 0.55; 95%CI, 0.45-0.78;  $P<0.001$ ),中位OS和PFS分别为随机接受FOLFOX4的患者分别为5.7和2.4个月,随机接受多柔比星的患者分别为4.3和1.7个月。<sup>475</sup>尽管该样本中没有患者达到CR,但8.6%接受FOLFOX4的患者达到PR,而接受多柔比星治疗的患者为1.4%( $P=0.006$ )。在一项包括40名晚期HCC患者的II期多中心试验中,FOLFOX4联合索拉非尼显示中位TTP为7.7个月,ORR为18%,中位OS为15.1个月。<sup>476</sup>3级和4级不良事件包括AST升高(28%)和ALT升高(15%)、腹泻(13%)、高胆红素血症(10%)、手足综合征(8%)和出血(8%)。

在一项III期试验中,在晚期HCC患者( $N=1035$ )中比较了VEGF和PDGF受体抑制剂linifanib与索拉非尼。<sup>477</sup>与随机接受索拉非尼治疗的患者相比,随机接受linifanib治疗的患者的客观缓解率更高( $P=0.018$ ),但严重不良事件( $P<0.001$ )和导致减量和停药的不良事件( $P<0.001$ )发生率也更高。总体而言,两种药物之间的生存期无显著差异。

在一项III期试验中,将口服MET抑制剂tivantinib与安慰剂进行了比较,该试验纳入了340例既往接受过索拉非尼治疗且MET高表达的HCC患者,<sup>478</sup>基于一项随机II期试验令人鼓舞的结果,<sup>477</sup>随机接受tivantinib或安慰剂的患者之间OS无显著差异。

一项II期试验的数据证明了阿昔替尼作为二线治疗对中/晚期Child-Pugh A级疾病患者的潜在活性和耐受性。<sup>478</sup>在一项III期研究中,既往接受过至少一线系统治疗的患者随机接受阿帕替尼或安慰剂治疗。<sup>479</sup>仅在摘要中发表的结果表明,与安慰剂组相比,接受阿帕替尼治疗的中位OS(8.7个月vs.6.8个月; HR, 0.785; 95%CI, 0.617-0.998;  $P=.0476$ )、中位PFS(4.5月vs.1.9个月; HR, 0.471; 95%CI, 0.369-0.601;  $P<0.0001$ ),以及ORR(10.7%vs.1.5%)。

对于晚期疾病患者,提供者可能希望考虑进行分子谱分析,以确定是否有资格参加新分子靶向药物的临床试验(即,针对异柠檬酸脱氢酶1[IDH1]、IDH2、FGF和KRAS等突变的药物)。<sup>478,482,483</sup>

#### 可切除疾病的管理

一项RCT( $N=200$ )的结果显示,相对于联合TACE和RFA,部分肝切除术的OS和RFS更好。<sup>484</sup>在对18项研究(5986例患者)的荟萃分析中,比较TACE与切除术,肝切除术研究组的生存获益显著更高。<sup>485</sup>专家小组的共识是,对于肝功能Child-Pugh A级、无门静脉高压和符合UNOS标准的患者,应考虑部分肝切除术或移植的初始治疗。此外,患者必须在表现的基础上有可手术的疾病状态和共病。

肝切除术是一种潜在可治愈的选择,是具有以下疾病特征患者的首选治疗:充分的肝功能(Child-Pugh A级和选定的Child-Pugh B级无门静脉高压症患者)、无大血管侵犯的孤立性肿块以及足够的肝残留。<sup>486,487</sup>对于肿瘤直径 $<3\text{cm}$ 的患者,由于年龄或共病而不适合切除的患者,可考虑消融整理。<sup>326</sup>存在肝外转移被认为是切除的禁忌证。对于有限的多灶性疾病以及有主要血管浸润的患者,肝切除术存在争议。有大血管侵犯的患者的肝切除术应仅在高度选择的情况由有经验的团队进行。

对于符合UNOS标准(AFP水平 $\leq 1000\text{ng/mL}$ 且有影像学证据显示单个病灶直径 $\geq 2\text{cm}$ 且 $\leq 5\text{cm}$ ,或2-3个病灶直径 $\geq 1\text{cm}$ 且 $\leq 3\text{cm}$ 且无大血管受累或肝外疾病证据)或可降至米兰标准范围内的患者,应考虑移植。移植也为Child-Pugh B级和C级肝硬化患者提供了一种根治性治疗选择,否则这些患者不适合手术。指南包括根据临床指征考虑对适合肝移植的患者进行桥接治疗。具有略微超出UNOS指南范围的肿瘤特征的患者可考虑在选定的机构进行移植。此外,对于成功接受降期治疗的患者(即,目前符合米兰标准的肿瘤),可考虑移植。如果移植不可行,专家小组建议对这组患者进行肝切除术。

### 监测

尽管关于监测在切除HCC患者中作用的数据非常有限，但建议基于共识早期的识别原发性或复发性疾病，可能有助于患者有资格参加试验性研究或其他形式的延长生命的治疗。专家小组建议进行持续监测——特别是胸部、腹部和骨盆的多相、高质量、横断面成像，每3至6个月一次，持续2年，然后每6至12个月一次。多相横断面成像（即CT或MRI）是治疗后监测的首选方法，因为其在评估动脉血管分布方面具有可靠性，<sup>74</sup>这与治疗后HCC复发风险增加相关。<sup>488,489</sup> AFP水平升高与治疗后的不良预后相关，<sup>241,490,491</sup>应每3个月测量一次AFP，持续2年，然后每6至12个月测量一次。如果疾病复发，应考虑根据初步检查进行再评价。可以考虑根据当地方案进行早期影像学检查。

### 进展期疾病的管理

局部治疗（消融、动脉介入治疗或EBRT）是选定的不可切除或无法手术的肝脏局限性疾病患者的首选治疗。基于非移植候选者的临床经验，专家小组认为局部治疗是治疗不可切除的局限于肝脏疾病患者或因共病等医学上不可手术的局部肿瘤患者的首选方法。这可能包括老年患者，尤其是患有合并症或体能状态受损的患者。<sup>250,492,493</sup>

对于晚期疾病患者，尤其是接受局部治疗后疾病进展的患者和肝外转移性疾病患者，也建议进行系统治疗。开始治疗前，可考虑活检进行组织学确认。基于IMBrave 150试验中显著的生存改善，atezolizumab联合贝伐珠单抗是肝功能Child-Pugh A级患者的首选1类一线系统治疗选择。<sup>455</sup>

索拉非尼和仑伐替尼被列为一线系统治疗的其他推荐选择。建议将索拉非尼作为1类选择（针对选定的Child-Pugh A级肝功能患者）和2A类选择（针对选定的Child-Pugh B7级肝功能患者），疾病特征为：不可切除（局限于肝脏）和广泛/不适合肝移植；局部疾病仅适用于因体能状态或合并症而无

法手术的患者；或转移性疾病。专家小组建议，胆红素水平升高的患者应慎用索拉非尼。<sup>444</sup> 一线仑伐替尼也仅作为C-P A类肝功能患者的1类选择。纳武利尤单抗和FOLFOX被列为“在特定情况下使用”。纳武利尤单抗<sup>465</sup>是不适合酪氨酸激酶抑制剂或其他抗血管生成药物治疗的Child-Pugh A级或B级肝功能患者的一线选择（2B类）。FOLFOX是另一种一线选择，但由于专家小组对本研究中使用的对照组（多柔比星）的担忧和最终分析中缺乏显著的生存获益，是2B类推荐。<sup>474</sup>

专家小组现在推荐C-P A级肝病进展患者在一线系统治疗后的几种后续治疗选择。然而，需要注意的是，目前尚不清楚这些全身性治疗选择对接受阿替利珠单抗和贝伐珠单抗方案作为一线治疗选择的患者有什么益处，以及如果疾病进展将使用哪些后续药物。第1类靶向治疗选择包括瑞戈非尼、卡博替尼和雷莫西尤单抗。瑞戈非尼和卡博替尼仅推荐用于C-P A级肝功能患者，而雷莫西尤单抗仅推荐用于基线AFP水平 $\geq 400$ ng/mL的患者。免疫检查点抑制剂包括纳武利尤单抗单药治疗、帕博利珠单抗单药治疗以及与纳武利尤单抗和伊匹木单抗的联合治疗。推荐Child-Pugh A级患者联合使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗。推荐使用帕博利珠单抗用于既往未接受过检查点抑制剂治疗的伴或不伴微卫星高度不稳定(MSI-H)肿瘤患者。<sup>469,494</sup> 因III期KEYNOTE-240试验的数据显示帕博利珠单抗未达到其主要终点（OS和PFS）为阴性结果，专家小组将该药物用于C-P A类肝功能患者的建议从2A类变更为2B类。<sup>470</sup> NCCN指南将纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合以及帕博利珠单抗治疗作为“其他推荐方案”。对于既往未接受过检查点抑制剂治疗的一线全身性治疗后C-P B肝病进展的患者，纳武利尤单抗是后续治疗选择（2B类，在某些情况下使用）。<sup>495-497</sup> Dostarlimab-gxly是MSI-H/dMMR复发或晚期肿瘤患者的推荐治疗方案（2B类，在特定情况下使用），这些患者在之前的治疗中或治疗后疾病进展，没有令人满意的替代治疗方案，且之前没有使用检查点抑制剂治疗。<sup>472</sup>

这众多治疗选择的相对快速发展使得很难解决应用排序的重要问题，除了那些已被批准用于索拉非尼治疗期间或治疗后疾病进展的患者。索拉

非尼可用于在一线仑伐替尼治疗期间或之后出现疾病进展的患者（仅C-PA类或B7肝功能），但目前尚无数据支持仑伐替尼用于索拉非尼治疗后出现疾病进展的患者。

对于所有接受系统治疗的晚期HCC患者，专家小组建议定期对有转移进展风险的部位进行横断面成像，包括胸部、多相腹部和骨盆，以评估疗效。在治疗开始时AFP肿瘤标志物升高的患者中，治疗期间AFP变化显示与治疗缓解和生存期相关。<sup>459,463,498</sup>

专家小组建议，对不可切除或转移性疾病患者给予最佳支持治疗措施，同时给予癌症指导治疗。

## 胆道癌

### 胆囊癌

胆囊癌是最常见的胆道癌。胆囊癌绝大多数为腺癌。<sup>499</sup> 发病率随年龄增长而稳步上升，女性比男性更易被诊断为胆囊癌，美国印第安人和阿拉斯加原住民男女发病率和死亡率最高。<sup>500</sup> 不过近年来胆囊癌的发病率在女性中有所下降，但在黑人和年龄小于45岁的人群中却呈上升趋势。<sup>500,501</sup> 在全球范围内，韩国、日本、东欧和南美洲的一些地区，特别是玻利维亚、智利和西班牙以及印度、巴基斯坦和厄瓜多尔的妇女的发病率有增加。<sup>502-504</sup> 胆囊癌以局部和血管浸润、广泛区域淋巴结转移和远处转移为特征。与肝门部胆管癌相比，胆囊癌还与中位生存时间更短、TTR更短和复发后生存时间更短相关。<sup>505</sup>

### 危险因素

存在慢性炎症的胆石症是胆囊癌最普遍的危险因素，风险随结石大小而增加。<sup>506,507</sup> 胆囊壁钙化（瓷化胆囊）是胆囊慢性炎症的结果，也被认为是胆囊癌的风险因素，在有钙化的胆囊中，癌症的历史估计高达22%。<sup>506</sup> 然

而，最近的报道表明，胆囊钙化患者发生胆囊癌的风险低于预期，其中7%~15%的患者存在胆囊癌。<sup>508-510</sup> 其他危险因素包括胰胆管合流异常、胆囊息肉(> 1 cm)、慢性伤寒感染、原发性硬化性胆管炎、炎症性肠病等。<sup>507,511-513</sup> 尽管存在一些争议，胆囊腺肌病也是一种潜在的风险因素。预防性胆囊切除术可能对胆囊癌高危患者有益（如瓷化胆囊、息肉> 1 cm）。<sup>506</sup> 慢性胆囊炎或胰胆合流异常病史的患者患微卫星不稳定性的(MSI-H)胆囊癌的几率更高，<sup>514</sup>且在13%的胆囊癌病例中发现HER2/neu过表达。<sup>515</sup>

### 分期和预后

在AJCC分期系统中，根据侵犯胆囊壁的深度和向周围器官和淋巴结扩散的范围，将胆囊癌分为4期。在修订的第8版AJCC分期系统中，T2期胆囊癌分为腹膜侧肿瘤(T2a)和肝侧肿瘤(T2b)两组。<sup>165</sup> 该修订得到了两项回顾性研究的支持，两项研究显示，与位于腹膜侧的肿瘤相比，位于肝侧的胆囊肿瘤与更差的预后相关。<sup>516,517</sup> 然而，重要的是要注意，胆囊癌可以扩散到可见肿瘤之外，导致很难预测肿瘤位置。局部淋巴结受累现在根据阳性淋巴结的数量进行分期，而不是根据受累淋巴结的解剖位置进行分期。

肿瘤分期是胆囊癌患者最强的预后因素。<sup>518,519</sup> 对在单中心接受治疗的435例患者的回顾性分析结果显示，整个患者队列的中位OS为10.3个月。<sup>519</sup> I A-III期和IV期者的中位生存期分别为12.9个月和5.8个月。然而，值得注意的是，该回顾性分析对治疗相关变量的控制不佳。<sup>520</sup>

### 诊断

胆囊癌因早期常无症状，具有侵袭性，可迅速扩散，诊断时往往已属晚期。导致胆囊癌晚期诊断的另一个因素是酷似胆绞痛或慢性胆囊炎的临床表现。因此，胆囊癌的诊断通常是假定良性胆囊疾病胆囊切除术时的偶然发现，或者更常见的是症状性胆石症胆囊切除术后的病理学审查。在对1995年至2005年期间在单中心诊断和接受根治性切除的435例患者进行的一项回顾性综述中，123例患者(47%)被诊断为胆囊癌，作为腹腔镜胆囊切除术后的偶

然发现。<sup>519</sup> 胆囊癌的其他可能临床表现包括US检测到的可疑肿块或胆道梗阻伴黄疸或慢性右上腹腹痛。胆囊癌患者出现黄疸与预后不良相关；与无黄疸患者相比，黄疸患者更有可能出现晚期疾病(96% vs 60%;  $P < .001$ )，且疾病特异性生存率显著降低(6个月 vs 16个月;  $P < 0.0001$ )。<sup>521</sup> 在82例出现黄疸的胆囊癌患者样本中，切除率较低(7%)，手术切缘阴性的患者更少(5%)，2年时无疾病存活者。<sup>521</sup>

### 检查

对表现为胆囊肿块或疑似胆囊癌疾病的患者的初步检查应包括肝功能检查和肝储备功能评估。建议对胸部、腹部和盆腔进行高质量的对比增强横断面成像(CT和/或MRI)，以评价肿瘤穿透胆囊壁的程度以及是否存在淋巴结和远处转移，并检测其他部位直接肿瘤浸润的程度。器官/胆道系统或大血管侵犯。<sup>522</sup> CT对淋巴结受累、邻近器官浸润和远处转移的检测较US更实用；MRI可能对区分良性情况与胆囊癌有用。<sup>499</sup> 然而，两种技术在检测小于10mm的淋巴结转移方面均不可靠。<sup>523</sup> 尽管PET扫描在胆囊癌患者评价中的作用尚未确定，但回顾性研究的新证据表明，其可能有助于检测其他潜在可切除疾病患者的放射学隐匿性局部淋巴结和远处转移疾病。<sup>524,525,526,527</sup> 然而，有与胆囊发炎相关的假阳性问题。

对于出现黄疸的患者，额外的检查应包括胆管造影，可评价肿瘤的肝脏和胆道浸润。与内镜逆行胰胆管造影(ERCP)或经皮肝穿刺胆管造影(PTC)相比，首选无创磁共振胆管造影(MRCP)，除非计划进行治疗干预。<sup>522</sup>

CEA和CA19-9检测可视为初始检查的一部分(结合影像学检查)。血清CEA水平(>4.0ng/mL)或CA19-9水平(>20.0单位/mL)升高可提示胆囊癌。<sup>528</sup> 而CA19-9有较高的特异性趋势(92.7%比CEA的79.2%)，其敏感性有较低的趋势(50%比CEA为79.4%)。然而，这些标志物对胆囊癌无特异性，在其他原因黄疸患者中CA19-9也可能升高。因此，专家小组建议进行这些检测作为基线评估的一部分，而不是用于诊断目的。

### 手术治疗

所有可切除的胆囊癌患者的手术方式是相同的，除了在有病理检查偶然发现胆囊癌，胆囊已切除者。切缘阴性的完全切除仍然是胆囊癌患者唯一可能治愈的治疗方法。<sup>529</sup> 最佳切除包括有限肝切除的胆囊切除术(通常是IVB和V段)和门脉淋巴结切除术，以包绕边缘阴性的肿瘤。<sup>530</sup> 淋巴结清扫术范围应包括肝门、胃肝韧带和十二指肠后区域的淋巴结，不常规切除胆管。部分患者可能需要扩大肝切除(超过IVB和V段)和切除胆管，以获得阴性切缘，这取决于肿瘤的分期和位置、肿瘤浸润深度、邻近器官的接近程度和外科医生的专业知识。

单纯胆囊切除术是T1a肿瘤患者的充分治疗方法，长期生存率接近100%。<sup>531</sup> 胆囊切除术联合肝切除术和淋巴结切除术与T2或更高肿瘤患者的生存率改善相关。对于T1b肿瘤患者，根治性切除术相对于单纯胆囊切除术的获益存在一些争议，当再次切除这些患者时，存在发现残留淋巴结或肝脏疾病的一些风险。<sup>532-537</sup> 一些研究已经证明T1b和T2肿瘤患者的癌症特异性生存期有相关改善，T3肿瘤患者的生存期没有改善。<sup>533-535</sup> 其他报告表明，与扩大切除和淋巴结切除术相关的生存获益仅见于T2肿瘤和一些T3肿瘤伴局部肝浸润和局部淋巴结受累有限的患者。<sup>536,537</sup> 一项荟萃分析指出，局部淋巴结清扫术与T1b、T2和T3肿瘤患者的生存期延长相关。<sup>538</sup>

经验性肝大部分切除术和胆管切除术已被证明可增加发病率，而生存期无任何明显差异。<sup>530,539</sup> 胆管切除也与较高的淋巴结产量无关。<sup>540</sup> 对1990-2002年104例胆囊癌手术患者的前瞻性资料进行回顾性分析，结果显示在多因素分析中，T、N分期较高、分化程度差、胆总管受累是疾病特异性生存率低的独立预测因素。<sup>539</sup> 肝大部分切除术和胆总管切除术显著增加了围手术期总体发病率(53%)，与长期生存率无独立相关性。<sup>539</sup> AFS-GBC-2009研究组的Fuks等人也报告称，在偶然发现胆囊癌的患者中，胆管切除术的术后发病率为60%。<sup>530</sup> 但对于这些患者，有人认为，由于存在残留病变，胆囊管边缘阳性者应在再次切除时行胆总管切除术。但偶尔胆囊管残端可再次切除至阴性边缘。

考虑到这些数据，指南建议，只有在如上所述的经过充分选择的临床情况下获得阴性切缘（R0切除）时，才应进行扩大肝切除（超过IVB和V段）。<sup>533,535-537</sup> 胆管切除术应仅在存在粘连性淋巴结疾病和/或局部浸润性疾病或必要时获得阴性胆囊管边缘的情况下进行。<sup>539</sup>

在偶然发现胆囊癌的患者中，有一些证据表明，与立即切除相比，由于转诊到三级癌症中心或初始非根治性手术后根治性切除导致的延迟切除与生存缺陷无关。<sup>542,543</sup> 然而，由于选择偏倚，这些比较难以解释。尽管如此，对于所有具有确切临床证据的胆囊癌患者，指南建议手术应由有经验的外科医生实施，并准备好对肿瘤进行最终切除。如果专业知识不可用，患者应转诊至具有可用专业知识的中心。专家组还认为，在高质量成像尚未确定疾病范围和可切除性的情况下，不应进行手术。应考虑咨询具有肝胆区专业知识的病理学家，仔细审查术后T分期、胆囊管边缘状态和其他边缘的病理报告是至关重要的。如果影像学检查显示疑似胆囊肿块，则应将患者转诊至有经验的中心，考虑进行前期确定性切除。

### 可切除疾病的管理

所有患者应在术前接受胸部、腹部和盆腔横断面成像（CT和/或MRI），以评价局部疾病范围和是否存在远处转移。分期腹腔镜检查已被证明可识别原发性胆囊癌患者的影像学隐匿性播散性疾病。<sup>544</sup> 在一项评价腹腔镜分期在409例确诊为原发性胆囊癌患者中作用的前瞻性研究中，Agarwal等人报道局部晚期肿瘤的诊断率显著高于早期肿瘤（25.2% vs 10.7%； $P=0.02$ ）；在部晚期肿瘤中检测不可切除疾病和可检测病变的准确性（分别为56.0%和94.1%）与早期肿瘤相似（分别为54.6%和100%）。<sup>544</sup> 在本研究中，分期腹腔镜的使用使55.9%的不可切除疾病患者免于开腹手术。然而，分期腹腔镜检查在偶然发现胆囊癌的患者中诊断率相对较低，因为播散性疾病相对不常见，并且患者在胆囊切除术时已经对其腹膜腔进行了评估。<sup>545</sup> 在腹腔播散性风险较高的患者中可能获得更高的诊断率（胆囊切除术时低分化、T3或更高肿瘤或边缘阳性肿瘤者）。<sup>545</sup>

在可疑胆囊肿块的患者中，建议进行确定性切除联合胆囊切除术和整块肝切除术和淋巴结切除术。存在胆囊肿块但诊断不清楚时，应考虑术中分

期和在确定性切除前考虑术中影像学检查。在选定的病例中，可考虑胆囊冰冻切片活检。在任何胆囊癌病例中，还应获得可疑远处淋巴结（即，腹腔、胰腺后、主动脉腔静脉）的冷冻切片。切除禁忌证包括肿瘤远处淋巴结转移超过肝门（最常见的是腹腔干或主动脉腔静脉沟[胰腺后]）或远处转移性疾病（即最常见的是肝脏和腹膜腔）。此外，根据肝门及其血管和胆管结构的局部浸润，一些肿瘤无法切除。

在病理检查偶然发现胆囊癌的患者中，如果肿瘤边缘为阴性，可观察到T1a病变的患者，因为这些肿瘤未穿透肌肉层，单纯胆囊切除术的长期生存率接近100%。<sup>531</sup> 在一个前瞻性维护数据库中确定的122例意外诊断的胆囊癌患者样本中，再次切除（胆囊切除术后）时肝脏受累与T2期肿瘤患者的RFS和疾病特异性生存率降低相关（中位RFS为12个月，未累及肝脏的患者未达到， $P=0.004$ ；中位RFS为25个月，未累及肝脏的患者未达到， $P=0.003$ ），但在T1b期肿瘤患者中未达到中位RFS。<sup>520</sup>

如上所述，对于T1b或以上的患者，建议进行肝切除术和淋巴结切除术，伴或不伴胆管切除。<sup>533,535,536</sup> 对于这些偶发胆囊癌患者，建议再次切除以达到阴性切缘，因为已发现这些患者中有相当大比例在肝脏和胆总管内存在残留病变。<sup>519,541</sup> 此外，尽管缺乏随机试验，但与单纯胆囊切除术相比，再次切除通常与OS改善相关。输液港部位疾病与播散性腹膜转移相关，在偶然发现胆囊癌的患者中，预防性输液港部位切除术与生存率改善或疾病复发无关，因此，在确定性切除术期间不应考虑切除。<sup>546,547</sup>

对于影像学检发现可疑肿块的患者，指南建议进行胆囊切除术加整块肝切除术和淋巴结切除术，伴或不伴胆管切除。大多数病例无需活检，建议在确定性切除前进行诊断性腹腔镜检查。<sup>544</sup> 在诊断不明确选定患者中，如果病理学证实为癌症，在相同环境下进行胆囊切除术（包括术中冰冻切片），然后进行确定性切除可能是合理的。胆囊癌患者的黄疸被认为是手术的相对禁忌证，这些患者的结局通常较差；只有少数局部淋巴结阴性疾病患者可能从完全切除中获益。<sup>521,548-550</sup> 在黄疸患者中，如果怀疑胆囊癌，

只有在可行完全切除的情况下，才应进行手术。术前应对这些患者进行仔细评估，并考虑转诊至有经验的中心。指南建议对黄疸患者考虑术前胆汁引流。但是，胆道梗阻患者应慎用，因为引流并不总是可行的，并且可能存在危险。应由多学科团队做出关于胆汁引流的决定。

尽管没有确切的数据，专家小组建议考虑对黄疸患者进行一个疗程的新辅助化疗。局部晚期或有淋巴结受累的胆囊癌预后不良，但新辅助化疗可能使肿瘤学家能够评估肿瘤的生物学特性，并确定最有可能从手术干预中获益的患者。对8项研究的系统综述发现，474例患者中只有三分之一通过使用新辅助化疗或放化疗实现了R0切除。<sup>551</sup>在对74例接受系统治疗的局部晚期或淋巴结阳性疾病患者的回顾性分析中，30%的患者接受了切除。在接受切除的22例患者中，45%接受了确定性切除，接受确定性切除的患者的OS显著高于未接受确定性切除的患者（分别为51个月 vs 11个月； $P=0.003$ ）。

在有局部晚期疾病证据（即淋巴结疾病或其他高危疾病证据）的患者中，应考虑进行新辅助化疗。尽管需要进行临床试验来评估特定方案和这一概念的疗效，但在新辅助治疗背景下，胆囊癌可使用以下方案：吉西他滨/顺铂、吉西他滨/奥沙利铂、吉西他滨/卡培他滨、卡培他滨/奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)/奥沙利铂、吉西他滨、卡培他滨和5-FU。目前不推荐这些患者接受新辅助放化疗，尽管一项纳入28例局部晚期胆囊癌患者的前瞻性研究显示，14例患者达到R0切除，生活质量良好。吉西他滨联合同步RT治疗后的局部控制率(93%)和5年生存率(47%)。<sup>553</sup>

氟嘧啶化放疗和氟嘧啶或吉西他滨化疗是辅助治疗的选择。参见胆道癌的辅助化疗和放化疗章节。

#### 不可切除或转移性疾病的管理

对于不可切除（包括腹腔干或主动脉腔沟远处淋巴结转移的肿瘤）或转移性疾病（包括远处转移、肝门以外的淋巴结转移和肝门广泛受累引起黄疸或血管包绕）的患者，建议进行术前评估和活检以确诊。MSI、错配修复(MMR)和肿瘤突变负荷(TMB)（定义为 $\geq 10$ 个突变/兆碱基），<sup>554</sup>应在活

检肿瘤组织上进行检测，因为MSI-H、错配修复缺陷(dMMR)和TMB-高(TMB-H)癌症可能从程序性死亡受体-1(PD-1)阻断（如帕博利珠单抗）中获益。<sup>494,555,556</sup> 这些患者的主要选择包括：1) 临床试验；2) 系统治疗；3) 最佳支持治疗。此外，姑息性RT也是不可切除疾病患者的一种选择。参见晚期胆管癌的化疗、放化疗和放射治疗章节。

在不可切除或转移性胆囊癌和黄疸患者中，胆汁引流是适当的姑息性手术，如果技术上可行，应在开始化疗前进行。<sup>548</sup> 但是，胆道梗阻患者应谨慎，因为引流并不总是可行的，并且可能是危险的。应由多学科团队做出关于胆汁引流的决定。胆道引流后化疗可改善生活质量。胆道减压后可考虑进行CA 19-9检测。

#### 监测

没有数据支持胆囊癌切除术后的特定监测计划或检查；确定适当的随访计划/影像学检查前应进行仔细的患者/医生讨论。建议对接受胆囊癌扩大胆囊切除术的患者进行随访，应包括考虑每6个月进行一次影像学检查，持续2年，然后每年进行一次，直至5年或根据临床指征进行。CEA和CA 19-9的评估也可根据临床指征考虑。在疾病复发或进展的情况下，应考虑根据初始检查进行再评价。

#### 胆管癌

胆管癌包括所有起源于胆管上皮的肿瘤。90%以上的胆管癌为腺癌，根据其生长方式大致分为三种组织学类型：肿块型、导管周围浸润型和导管内生长型。<sup>557</sup> 胆管癌在整个胆系中被诊断，通常分为肝内或肝外胆管癌。肝外胆管癌较肝内胆管癌多见。对1973年至2012年SEER数据的分析显示，肝内胆管癌的发生率急剧增加，而肝外胆管癌的发生率以较慢的速度增加。<sup>558,559</sup> 肝内胆管癌发病率的增加可能是由于准确诊断肝内胆管癌的能力提高，如影像学、分子诊断和病理学检查。<sup>558</sup> 这些癌症之前可能被诊断为原发灶不明的癌症，1973年至2012年发病率下降[年变化百分比(APC)，-1.87%]。<sup>558</sup>

从1973年至2008年，胆管癌的5年OS率有所改善，这可能是由于该疾病治疗效果改善。<sup>559</sup>

肝内胆管癌位于肝实质内，也曾称为“周围型胆管癌”（图1）。肝外胆管癌发生于肝外胆管内的任何部位——从左右肝管交界处至胆总管，包括胰腺内部分（图1），并进一步分为肝门部或远端肿瘤。肝门部胆管癌（也称Klatskin瘤）好发于左右肝管交界处或其附近；远端胆管癌是发生于Vater壶腹部以上、左右胆管汇合处以下肝外胆管的肝外病变。<sup>558</sup>肝门部胆管癌是肝外胆管癌中最常见的类型。

NCCN指南讨论了肝内外胆管癌（包括肝门部胆管癌和远端胆管肿瘤）患者的临床管理。Vater壶腹部肿瘤未纳入NCCN肝胆管癌指南。

### 危险因素

在大多数诊断为胆管癌的患者中未发现诱发因素，<sup>561</sup>尽管有证据表明某些患者的特定风险因素可能与疾病相关。这些危险因素，如胆囊癌的危险因素，与慢性炎症的存在有关。原发性硬化性胆管炎、胆管慢性结石（肝内胆管结石）、胆总管囊肿和肝吸虫感染是胆管癌公认的危险因素。然而，与胆囊癌不同的是，胆石症并不被认为与胆管癌有关。<sup>560</sup>炎症性肠病也可能是胆管癌的风险因素，尽管这种相关性可能受到原发性硬化性胆管炎的干扰。<sup>563</sup>已发现肝内胆管癌的其他危险因素包括HBV感染、肝硬化、糖尿病、肥胖、饮酒和吸烟。<sup>564</sup>一项系统性综述和荟萃分析报告，肝内和肝外胆管癌的最强风险因素包括胆管囊肿和结石、肝硬化、HBV和HCV<sup>565</sup>。这可能是在一些中心观察到的肝内胆管癌发生率增加的原因，尽管未来的研究需要进一步探索这种假定的相关性。<sup>566</sup>最近一项包括7项病例对照研究（9102例患者和129,111例对照）的系统综述显示，NAFLD与肝内胆管癌（合并校正OR，2.09；95%CI，1.49-2.91）和肝外胆管癌的发生率增加均相关（合并校正OR，2.05；95%CI，1.59-2.64）。<sup>567</sup>

### 分期和预后

### 肝内胆管癌

在第6版AJCC分期系统中，肝内胆管癌的分期与HCC相同。然而，该分期系统不包括肝内胆管癌特有的预测性临床病理特征（多发性肝肿瘤、区域淋巴结受累和较大的肿瘤大小）。<sup>568</sup>在一些报告中，肿瘤大小对完全切除患者的生存率没有影响。<sup>569,570</sup>在一项对598例接受过手术的肝内胆管癌患者的SEER数据库分析中，Nathan等报道了多发病灶和血管浸润可预测切除后的不良预后；淋巴结状态对无远处转移的患者具有预后意义。<sup>569</sup>在这项研究中，肿瘤大小对生存率没有独立影响。在随后对449例接受肝内胆管癌手术的患者进行的多机构国际研究中证实了这些结果。<sup>570</sup>缺乏全部3个危险因素（多发性肿瘤、血管浸润和N1疾病）的患者5年生存率高于有1个或多个危险因素的患者（分别为38.3%、27.3%和18.1%），更重要的是肿瘤数量和血管浸润仅在N0期患者中具有预后意义。尽管在单变量分析中肿瘤大小与生存率相关，但在多变量分析中无预后意义。

在修订的第7版AJCC分期系统中，肝内胆管癌有一个新的分期分类，独立于用于HCC的分期分类。<sup>571</sup>该分类集中于多发性肿瘤、血管浸润和淋巴结转移。来自AFC-IHCC研究组的Farges等在163例可切除的肝内胆管癌患者中验证了这一分期分类。<sup>572</sup>根据TNM分期，修订后的分类有助于预测生存率。中位随访34个月，I期患者未达到中位生存期，II期患者为53个月（ $P=0.01$ ），III期患者为16个月（ $P<0.0001$ ）。

在修订的第8版AJCC分期系统中，T1期疾病（即无血管浸润的孤立性肿瘤）现在应根据肿瘤大小进行分期（即T1a是指 $\leq 5\text{cm}$ 的肿瘤，而T1b是指 $> 5\text{cm}$ 的肿瘤）。<sup>165</sup>而T2期疾病则不再分为T2a（孤立性肿瘤伴血管浸润）和T2b（多发性肿瘤伴或不伴血管浸润）疾病。

### 肝外胆管癌

第7版AJCC分期系统包括肝门部和远端肝外胆管癌的单独立TNM分类，基于肝脏受累范围和远处转移疾病制定。<sup>571</sup>在修订的第8版AJCC分期系统中，现在

根据阳性淋巴结数对区域淋巴结受累进行分期。<sup>165</sup> 肿瘤浸润深度是远端以及肝门部胆管癌患者预后的独立预测因素。<sup>573,574</sup> 修订第8版AJCC远端胆管癌分期系统在T1、T2和T3肿瘤的分类标准中增加了肿瘤浸润深度。<sup>165</sup>

改良Bismuth-Corlette分期系统<sup>575</sup>和Blumgart分期系统<sup>576</sup>用于肝门部胆管癌的分类。改良Bismuth-Corlette分期系统根据胆道受累范围将肝门部胆管癌分为4型。但这不包括血管包绕、淋巴结受累、远处转移、肝萎缩等其他临床病理特征。此外，AJCC和Bismuth-Corlette分期系统对于预测可切除性或生存率无益。Blumgart分期系统是一种有用的术前分期系统，可预测可切除性、转移性疾病的可能性和患者的生存率。<sup>576,577</sup> 在该分期系统中，根据胆管受累的部位和范围、有无门静脉侵犯和肝叶萎缩，将肝门部胆管癌分为3期(T1-T3)。<sup>576</sup> 阴性组织学切缘、伴随部分肝切除术和高分化肿瘤组织学与切除后结局改善相关；T分期增加与R0切除率降低、远处转移性疾病和中位生存期降低显著相关。<sup>577</sup>

### 诊断

早期胆管癌可能仅表现为血清肝功能检查的轻度变化。肝内胆管癌患者，由于往往就诊较晚，更易出现发热、体重减轻和/或腹痛等非特异性症状；胆道梗阻症状不常见，因为这些肿瘤不一定累及肝总/胆管。肝内胆管癌在影像学上可偶然发现为孤立的肝内肿块。<sup>98</sup> 相反，肝外胆管癌可能表现为黄疸，随后有胆道梗阻或后续影像检查异常的证据。

### 检查

初步检查应包括肝功能检查。CEA和CA 19-9检测可考虑用于基线评估，尽管这些标志物对胆管癌无特异性；它们也与其他恶性肿瘤和良性疾病相关。<sup>578</sup> CA 19-9可能因黄疸而假性升高。<sup>579</sup> 肝内胆管癌应考虑病毒性肝炎血清学。如果诊断为肝炎，需要按照ASCO指南进行监测和管理。<sup>580</sup> 由于HCC与肝内胆管癌的诊断可能很困难，因此也可考虑进行AFP检测，尤其是在慢性肝病中。此外，还有许多混合型HCC/肝内胆管癌病例的AFP水平可能升高。LI-RADS在区分HCC和肝内胆管癌病灶方面提供了一定的指导。<sup>581</sup>

建议将多学科团队的早期外科会诊（黄疸患者引流前）作为评估肝内和肝外胆管癌可切除性的初步检查的一部分。专家小组强调，有经验的放射科医师和外科医生参与的成像研究的多学科综述对于疾病分期和确定潜在的治疗选择（即切除或其他方法）是必要的。提供者应仅在确定移植或可切除状态后

进行活检。对于可能是移植候选者的肝门部胆管癌患者，根据当前方案，禁忌经腹膜活检，可能妨碍移植。<sup>582</sup> 对于接受切除的患者，通常不需要活检。必要时，腔内活检是潜在移植患者的首选活检方法。

在不可切除的患者中，可视化下胆管直接活检是胆管癌检查的理想方法。当怀疑肝外胆管癌时，还建议使用腹部和盆腔IV造影剂进行多期CT/MRI，以评估肝脏、大血管、附近淋巴结和远处部位的受累情况。<sup>583,584</sup> 没有与肝内胆管癌相关的特征性CT/MRI表现，但CT/MRI可提示大血管的受累及血管异常和卫星灶的存在。

因此，IV造影的多期CT/MRI用于通过表征原发性肿瘤、其与附近大血管和胆系的关系、肝脏卫星病灶和远处转移的存在以及淋巴结受累来帮助确定肿瘤的可切除性。<sup>98,583</sup> 此外，应进行胸部CT（有或无造影剂），如果未发现远处转移，可考虑分期腹腔镜检查联合手术。内镜US可能有助于远端胆管癌明确肿块或异常增厚，可指导活检。对于肝门部胆管癌，内镜US应仅在外科会诊后进行，以防止影响患者的移植候选资格。由于诊断为腺癌的肿块可能是转移性疾病，因此建议将EGD和结肠镜检查作为肝内胆管癌患者初步检查的一部分。病理学检查可提示胆管癌，但不能确定。IgG4相关性胆管炎，表现为胆管狭窄和梗阻性黄疸，可酷似肝外胆管癌。<sup>585,586</sup> 因此，对诊断不明的肝外胆管癌患者应考虑检测血清IgG4水平，以避免不必要的手术切除。<sup>587,588</sup> IgG4相关胆管病患者应转诊至专家中心。

建议将对对比增强MRCP和/或CT作为胆管的诊断方式，而不是直接胆管造影。<sup>589,590</sup> 与ERCP相比，MRCP在肝门部胆管癌的诊断和治疗前分期中具有更高的灵敏度、特异性和诊断准确性。<sup>591</sup> 数据还支持使用MRCP和CT作为胆管造影评估胆管肿瘤的首选方法。<sup>592</sup> 只有在不可切除或需要治疗干预的患者中，直接胆管造影术作为诊断程序才应在必要时进行。ERCP/PTC不推荐用于肝外胆管癌的诊断，因为这与并发症和胆系污染有关。对于需要诊断或有缓解指征的远端胆管肿瘤，ERCP可对胆管进行完整成像并对梗阻进行支架植入术。此外，可进行胆管刷检细胞学检查进行病理学评估。由于许多肝外胆管癌患者表现为黄疸，检查应包括无创性胆管造影和横断面成像，以评价局部肿瘤范围。<sup>583</sup> 尽管PET成像在胆管癌患者评价中的作用尚未确立，但新出现的证据表明，其可能有助于检测其他潜在可切除疾病患者的局部淋巴结转移和远处转移疾病。<sup>524-526,593,594</sup>

### 肝内胆管癌的治疗

完全切除是可切除疾病患者唯一可能治愈的治疗方法，尽管由于诊断时存在晚期疾病，大多数患者不适合手术。在接受手术的患者中，与生存率改善和复发风险降低相关的最佳手术切缘仍不确定，一些报告记录R0切除是生存和复发的显著预测因素，<sup>595-600</sup>而其他报告表明切缘状态不是结局的显著预测因素。<sup>601,602</sup>意大利肝内胆管癌研究组Ribero等报道，切缘阴性者的生存率较高（估计5年生存率为39.8%，切缘阳性者为4.7%），复发率较低（切缘阳性者为53.9%，切缘阴性者为73.6%），但切缘阴性者的切缘宽度对生存率无长期影响（ $P=0.61$ ）或切除后复发（ $P>0.05$ ）。<sup>600</sup>来自AFC-IHCC-2009研究组的Farges等报道，尽管R1切除是接受手术的pN0患者预后不良的最强的独立预测因子，但其对pN+患者生存率的预后影响非常低（R0和R1切除后中位生存期分别为18个月和13个月； $P=0.10$ ）。<sup>602</sup>在本研究中，边缘宽度大于5mm是R0切除的pN0患者生存的独立预测因素，这与Ribero等报告的结果相反。<sup>600</sup>一项对535例肝内胆管癌切除患者的回顾性分析显示，与切除后较差生存率相关的其他因素包括多灶性疾病（HR, 1.49; 95%CI, 1.19–1.86;  $P=0.01$ ），淋巴结转移（HR, 2.21; 95%CI, 1.19–1.86;  $P=0.01$ ），95%CI, 1.67–2.93;  $P<0.01$ ）和血管浸润（HR, 1.39; 95%CI, 1.10–1.75;  $P=0.006$ ）。<sup>603</sup>

现有证据（尽管尚无定论）支持以下建议：切缘阴性的肝切除术应成为潜在可切除疾病患者手术治疗的目标。<sup>604</sup>由于大多数肿瘤表现为大肿块，为了达到清晰的边缘，通常需要广泛的肝切除。<sup>600</sup>

初次手术探查应包括多灶性肝病、淋巴结转移和远处转移的评估。多灶性肝病、远处（肝门以外）淋巴结转移和远处转移禁忌手术，因为这些通常提示晚期不治之症。在高度选择的情况下，可以考虑切除。并不总是需要在术前进行活检确定性和潜在根治性切除。尽管有限的多灶性肝肿瘤（包括卫星病灶）和肝门肉眼淋巴结转移被认为是手术的相对禁忌证，但在选定的患者中可以考虑手术方法。仔细的术前分期有助于患者的手术选择，这可能包括腹腔镜检查，以识别不可切除或播散性转移性疾病患者。<sup>605,606</sup>分期腹腔镜检查已被证明可识别腹膜转移和肝转移，在潜在可切除肝胆

管癌患者中的准确率分别为36%和67%。<sup>607</sup>门脉淋巴结切除术有助于提供准确的分期信息。<sup>607</sup>淋巴结转移是生存的重要预后指标。<sup>570,600</sup>因此，建议行肝门区域淋巴结清扫术。然而，重要的是要注意，没有数据支持手术患者常规淋巴结清扫的治疗获益。<sup>608-611</sup>

肝内胆管癌切除患者的最佳辅助治疗策略尚未确定，支持辅助治疗标准方案的临床试验数据有限。淋巴血管和神经周围浸润、淋巴结转移和肿瘤大小大于或等于5cm已被报告为手术切除后再次复发和OS降低的复发和OS降低的独立预测因素。<sup>612-614</sup>由于切除后复发很常见，这些肿瘤特异性风险因素可被视为临床试验中辅助治疗患者选择的标准。参见本讨论中**胆管癌的辅助化疗和放疗**章节。

不可切除或转移性疾病患者的主要治疗选择包括：1) 临床试验；2) 系统治疗；或3) 最佳支持治疗。此外，氟嘧啶化放疗也可作为不可切除疾病患者的一种选择。见本讨论中**化疗、放疗和放疗治疗晚期胆管癌**章节。

### 局部治疗

局部治疗，如RFA，<sup>615,616</sup> TACE，<sup>617-619</sup> DEB-TACE或TACE药物洗脱微球<sup>618,620,621</sup>和TARE联合Y-90微球<sup>619,622-627</sup>，已被证明在不可切除肝内胆管癌患者的小型回顾性系列研究中安全有效。两项独立的前瞻性研究结果显示，对于不能手术切除的肝内胆管癌患者，伊立替康DEB的TACE疗效与吉西他滨和奥沙利铂(GEMOX)相似，但在PFS和OS方面优于丝裂霉素的TACE。<sup>618</sup>在对298例患者的12项研究的系统综述中，评估了Y-90微球放射栓塞在不可切除的肝内胆管癌中的作用。<sup>628</sup>该治疗的总体加权中位生存期为15.5个月，在28%的患者中观察到部分肿瘤缓解，在54%的患者中观察到SD。其他较小的系列也报道了用Y-90微球TARE治疗不可切除的肝内胆管癌患者的有利缓解率和生存获益。<sup>622,625,627</sup>由于这种疾病的罕见性，这些局部区域方法均未在RCT中进行评价。在II期MISPHEC试验中，研究者根据RECIST标准，确定Y-90微球放射栓塞联合化疗（顺铂和吉西他滨）作为41例不可切除肝内胆管癌患者的一线治疗选择，缓解率为39%。<sup>629</sup>中位

PFS和OS分别为14个月和22个月。此外，22%的患者因降期得到手术机会。

放射治疗是不可切除肝内胆管癌患者的局部治疗选择。<sup>630</sup> 一项单机构研究，包括79例不可切除的肝内胆管癌患者显示，较高剂量的RT（光子或质子的3D-CRT）与较好的3年OS（分别为73% vs 38%； $P=0.017$ ）和3年局部控制（分别为78% vs 45%； $P=0.04$ ）相关，与较低剂量的RT相比。<sup>631</sup> SBRT也可用于不可切除的肝内胆管癌患者。<sup>405</sup> 一项纳入39例不可切除的肝内胆管癌患者的非随机多机构试验显示，大剂量分割质子治疗的2年OS率为46.5%（中位OS为22.5个月），2年PFS率为25.7%。<sup>408</sup> 因此，对于不可切除的肝内胆管癌患者也可考虑大剂量分割质子治疗，但这种治疗应仅在有经验的中心进行。

可切除肿瘤的外科手术类型选择是基于其在胆道中的解剖位置。对于肝门部肿瘤，建议切除受累胆道并整块切除肝脏（通常是累及右或左肝及尾状叶的主要肝切除术）。对于未累及肝脏或胰腺的胆管中段肿瘤，可尝试胆管切除加近端和远端胆管边缘冰冻切片评估和胰十二指肠切除术。然而，用孤立的胆管切除术可以完全切除的胆管中段肿瘤并不常见。对于广泛胆道受累的胆管肿瘤，在极少数情况下需要联合胰十二指肠切除术和肝切除术。然而，这种手术有高发病率，应仅在选定的病例中考虑。<sup>645,646</sup> 不建议联合肝和胰腺切除术以清除远处淋巴结疾病（与胆道范围相反），因为这些是高度病态的手术，无明显的相关生存优势。指南建议黄疸患者在确定性切除前考虑胆汁引流。但是，在肝门部胆道梗阻患者中应谨慎，因为引流并不总是简单的，并且可能与显著的发病率相关。应由有经验的多学科团队中心决定术前胆道引流是否适当（和引流类型）。

基于上文讨论的现有证据，专家组将局部治疗作为不可切除疾病或无肝外疾病的转移性癌症患者的治疗选择。建议动脉内化疗仅在临床试验背景下或在有经验的中心对局限于肝脏的晚期疾病患者进行。

### 外胆管癌的治疗

切缘阴性的完全切除是可切除疾病患者唯一可能治愈的治疗方法。对于肝门部和远端胆管癌患者，报告的完全切除后5年生存率范围分别为20%-42%和16%-52%。<sup>639,640</sup>

手术切缘状态和淋巴结转移是切除后生存率的独立预测因素。<sup>599,641,642</sup> 肝门（肝门部胆管癌）或胰头区域（远端胆管癌）的局部淋巴结切除术被认为是根治性切除的标准部分。<sup>643,644</sup> 由于这些外科手术与术后发病率相关，因此应在医学上适合大手术的患者中进行。手术禁用于肝脏、腹膜或肝门以外远处淋巴结（或远端肿瘤的胰头）远处转移的患者。

可切除肿瘤的外科手术类型是基于其在胆道中的解剖位置。对于肝门部肿瘤，建议切除受累胆道并整块切除肝脏（通常是累及右或左肝及尾状叶的主要肝切除术）。对于未累及肝脏或胰腺的胆管中段肿瘤，可尝试胆管切除加近端和远端胆管边缘冰冻切片评估和胰十二指肠切除术。然而，用孤立的胆管切除术可以完全切除的胆管中段肿瘤并不常见。对于广泛胆道受累的胆管肿瘤，在极少数情况下需要联合胰十二指肠切除术和肝切除术。然而，这种手术有高发病率，应仅在选择良好的病例中考虑。<sup>645,646</sup> 不建议联合肝和胰腺切除术以清除远处淋巴结疾病（与胆道范围相反），因为这些是高度病态的手术，无明显的相关生存优势。指南建议黄疸患者在确定性切除前考虑胆汁引流。但是，在肝门部胆道梗阻患者中应谨慎，因为引流并不总是简单的，并且可能与显著的发病率相关。应由有经验的多学科团队中心决定术前胆道引流是否适当（和引流类型）。

在肝门部胆管癌患者中，建议扩大肝切除术（以包绕胆管汇合部）联合尾状叶切除术，因为根据定义，肝门部肿瘤紧贴或侵入肝脏的中心部分。与胆管切除术相比，与扩大肝切除术相关的R0切除率更高、生存期延长和肝复发率降低的回顾性分析支持了扩大肝切除术的建议。<sup>648-652</sup> 门静脉和/或肝动脉的切除和重建可能是完全切除的必要条件，尤其是在疾病

更晚期的患者中。这种方法需要丰富的经验和对此类技术操作的适当外科支持。<sup>653,654</sup> 对于切除的肝门部胆管癌患者的辅助治疗，参见*胆道癌的辅助化疗和放化疗*章节。

通过仔细的术前分期、手术探查、活检和考虑诊断性腹腔镜检查来识别不可切除或远处转移的患者，有助于患者选择手术。如果怀疑指数较高，则无需进行术前活检。腹腔镜检查可以识别大多数隐匿性转移性肝门部胆管癌患者，尽管诊断率较低。综述包括6篇对肝门部胆管癌患者进行分期腹腔镜检查的研究显示，诊断率为14%~45%，准确率为32%~71%。<sup>655</sup> 随着时间的推移，腹腔镜分期率的降低可能是由于成像技术的改进。<sup>656</sup>

虽然对于所有接受切除术的患者不常规应用，但专家小组一致认为，对于肝门部胆管癌患者，术前治疗包括针对FLR的胆汁引流（使用ERCP或PTC）<sup>657-660</sup>和对侧PVE<sup>661,662</sup>应考虑用于低FLR体积的患者。不可切除或转移性疾病患者应考虑使用外科旁路术（尽管很少使用）或ERCP或PTC进行胆道引流，最常涉及胆道支架置入。<sup>663-666</sup>

在不可切除或转移性疾病患者中，建议在开始进一步治疗前进行活检以确诊。对于不可切除的患者，仅建议在确定移植状态后进行活检。建议进行分子检测，以潜在指导靶向治疗。这些患者的主要治疗选择包括：1) 临床试验；2) 系统治疗；或3) 最佳支持治疗。此外，RT或氟尿嘧啶放化疗也被纳入不可切除疾病患者的选择。支持特定放化疗和化疗方案的数据有限。参见*晚期胆管癌的化疗、放化疗和放射治疗*章节。

对于选定的淋巴结阴性、非播散性、局部晚期肝门部胆管癌患者，肝移植是一种潜在的治愈选择。<sup>667-670</sup> 有回顾性证据表明，新辅助放化疗后肝移植对选定的肝门部胆管癌患者有效。<sup>671-673</sup> 两项研究的结果表明，肝移植和新辅助和/或辅助放化疗比潜在的根治性切除有更高RFS。<sup>674,675</sup> 但是，在其中一项研究中，两个治疗组的患者特征存在显著差异。<sup>674</sup> 值得注意的是，其中许多报告包括原发性硬化性胆管炎患者，一些尚未有明确的组织学癌症诊断。仅高度选择的患者（即肿瘤径向直径≤3cm，无肝内或肝外转移，

无淋巴结病变）应考虑肝移植，这些患者患有不可切除的疾病，且其他胆道和肝功能正常，或患有基础慢性肝病，无法手术。专家小组鼓励继续在这一领域进行临床研究，并应考虑将不可切除疾病患者转诊至具有UNOS批准的胆管癌移植方案的移植中心。

光动力疗法(PDT)是一种消融疗法，包括静脉注射光敏剂，然后用特定波长的光进行选择性的照射，以启动局部药物激活，并已用于肝外胆管癌患者的姑息治疗。在两项小型RCT中，报告PDT联合胆道支架植入术与不可切除胆管癌患者的OS延长相关。<sup>676,677</sup>

### 监测

没有数据支持在接受胆管癌切除术的患者中进行特定的监测计划或检查；确定适当的随访计划/成像应包括仔细的患者/医生讨论。建议对接受胆管癌切除术的患者进行随访，应包括考虑每6个月进行一次影像学检查，持续2年，然后每年进行一次，共5年。如果发生疾病进展，应考虑根据初步检查进行再评价。

### 胆道癌的辅助化疗和放化疗

手术后复发是胆道癌患者治愈的主要限制，这为使用辅助治疗提供了重要的理由。在接受切除的80例肝外胆管癌患者样本中，到28个月时48.8%死于疾病，而11.3%死于其他原因。<sup>576</sup> 辅助化疗或放化疗在切除的胆道癌患者中的作用尚不明确，缺乏III期RCT的数据。<sup>678,679</sup> 由于胆道癌的发生率较低，辅助化疗或放化疗在这些患者中的疗效和安全性主要在仅纳入少量患者的回顾性研究中进行了评价。此外，这些研究通常合并胆囊癌和胆管癌患者（少数例外情况），这是有问题的，因为这些肿瘤的生物学完全不同。尽管在随机III期试验中招募大量胆道癌患者存在挑战，但人们普遍认为，应努力进行此类研究，其中对单个疾病实体进行单独评价。

支持胆道癌切除患者辅助化疗的数据来自两项随机III期试验。在III期BILCAP研究中，447例完全切除的胆管癌或胆囊癌患者随机接受卡培他滨辅助治疗或观察。<sup>680</sup>在意向治疗分析中，卡培他滨组患者的RFS显著更长（24.4个月vs 17.5个月；HR, 0.75；95%CI, 0.58-0.98； $P=0.033$ ）和符合方案分析（ $n=430$ ；HR, 0.70；95%CI, 0.54-0.92； $P=0.009$ ）。卡培他滨组的中位OS为51.1个月，观察组为36.4个月。该差异在符合方案分析中具有统计学意义（HR, 0.75；95%CI, 0.58-0.97； $P=0.028$ ），但未纳入意向治疗分析。

在第二项III期随机试验中，508例胰胆管癌切除患者（139例胆管癌和140例胆囊癌）被随机分配到氟尿嘧啶和丝裂霉素C辅助化疗组或对照组。<sup>681</sup>非计划亚组分析结果显示，接受化疗的胆囊癌患者的5年DFS显著改善（20.3%，对照组为11.6%； $P=0.021$ ），尽管在所有胆管癌患者中未观察到两个治疗组之间的显著差异。本试验的结果支持接受切除术的胆囊癌患者可能通过辅助化疗获得生存获益的观点。

在两项随机III期试验中，发现两种以吉西他滨为基础的治疗方案的结果为阴性。在III期PRODIGE12-ACCORD18试验中，196例R0或R1切除的胆道癌患者随机接受吉西他滨/奥沙利铂或仅监测。<sup>680</sup>研究组之间的RFS和OS无统计学显著差异。在来自日本的一项III期试验中也发现了生存结局不良的结果，该试验评价了吉西他滨单药治疗（与观察相比）在226例切除的肝外胆管癌患者中的疗效。<sup>683</sup>

结合胆囊癌和胆管癌患者的回顾性研究提供了关于辅助治疗作用相互矛盾的证据。<sup>505,684,685</sup> 应注意的是，胆囊癌切除术后的大多数复发累及远处部位，支持开发有效的辅助系统治疗的观点。<sup>505</sup>

在一项对6712名胆道癌患者的系统回顾和荟萃分析中，Horgan等人报道，与单纯手术相比，辅助治疗与OS改善相关（尽管不显著），胆囊癌和胆管癌患者之间无差异。<sup>686</sup> 化疗或放化疗与单纯放疗相比，在统计学上获益更

大，在淋巴结阳性疾病和肉眼可见残留疾病（R1切除）的患者中观察到最大获益。另一项对42,917例患者的系统综述和荟萃分析发现，术后辅助治疗的OS显著高于单纯手术。<sup>685</sup> Ren等人在21项临床试验的荟萃分析中报告，胆囊癌或肝外胆管癌患者术后辅助放疗的5年OS较高。

在仅纳入胆囊癌患者的研究中，纳入10项回顾性研究（3191例患者）的荟萃分析表明，与单纯切除术相比，辅助化疗与OS改善相关（HR, 0.42；95%CI, 0.22–0.80）。<sup>688</sup> 亚组分析显示，最有可能从辅助治疗中获益的患者包括切缘阳性的患者、淋巴结疾病患者和至少II期疾病患者。回顾性研究得出结论，R0切除术后辅助化疗或放化疗可能改善选定的T2或T3肿瘤和淋巴结阳性胆囊癌患者的OS。<sup>689-692</sup>

仅包括切除的肝外胆管癌患者的回顾性研究表明，辅助放化疗可能改善局部控制和生存率，尽管远处转移是最常见的失败模式。<sup>693-696</sup> 其他研究表明，辅助放化疗可能仅在T3或T4肿瘤或局部区域复发风险高（R1切除或淋巴结阳性）的患者亚组中具有显著的生存获益。<sup>695,697,698</sup>

胆道癌放化疗积累的经验大多涉及同步放化疗和氟尿嘧啶。入组肝外胆管癌或胆囊癌患者（ $N=79$ ）的II期SWOGS0809试验提供了辅助治疗的前瞻性化疗/放化疗数据（即，卡培他滨/吉西他滨，之后同时接受卡培他滨和RT）。2年OS为65%，中位生存期为35个月。入组试验的大多数患者（86%）完成了治疗，且方案通常可耐受。需要确证性III期试验数据。卡培他滨同步放化疗已用于其他研究。<sup>695,699</sup> 由于与吉西他滨治疗相关的经验有限和毒性限制，不建议与吉西他滨同步放化疗。<sup>700</sup>

在胆囊癌或肝外胆管癌患者中，接受R0切除术且局部淋巴结阴性的患者或边缘原位癌患者可仅接受观察随访或接受氟尿嘧啶放化疗或接受氟尿嘧啶或吉西他滨化疗。接受R0切除术的肝内胆管癌患者可接受氟尿嘧啶或吉西他滨化疗观察或治疗。放化疗不是这些患者的推荐治疗选择。

这些患者的推荐化疗方案包括吉西他滨单药治疗或联合顺铂或卡培他滨、卡培他滨单药治疗或联合顺铂或奥沙利铂、5-氟尿嘧啶单药治疗或联合奥沙利铂。除卡培他滨单药治疗外（其在这种情况下的使用得到了III期BILCAP研究<sup>680</sup>的支持），由于缺乏临床试验数据以及基于晚期疾病患者研究数据的推断，支持特定化疗方案辅助治疗切除的胆道癌的数据有限。此外，一些建议是基于NCCN成员机构的实践模式和单中心经验的回顾性研究。除了不推荐吉西他滨单药治疗可切除的肝外胆管癌患者（基于一项日本III期试验的阴性结果<sup>683</sup>）外，NCCN指南中关于使用辅助化疗的建议并非针对特定类型的胆道癌，这是由于许多已发表的研究中包含的数据有限和患者人群的异质性。基于随机III期PRODIGE12-ACCORD18试验的阴性结果，<sup>682</sup>2019年删除了吉西他滨/奥沙利铂作为切除胆管癌的推荐方案。

肿瘤切缘镜下阳性(R1)、局部大体残留病变(R2)或切除后局部淋巴结阳性的患者应由多学科团队进行评估，以逐例审查可用的治疗方案。有肉眼可见残留病灶(R2)患者的治疗应与不可切除病灶的治疗一致。对于R1切缘或区域淋巴结阳性的患者，最佳治疗策略尚未确立，但可能包括基于氟嘧啶或吉西他滨的化疗或氟嘧啶放化疗。以氟嘧啶或吉西他滨为基础的化疗后可进行以氟嘧啶为基础的放化疗，反之亦然。支持特定放化疗方案的数据有限。如果使用放疗，则可选择使用3D-CRT和IMRT的EBRT。<sup>701,702</sup> 剂量计划可能取决于边缘阳性范围，可能包括肿瘤床1.8Gy/次的45Gy或1.8至2.0Gy/次的50至60Gy（允许综合推量）。<sup>679,703</sup>

### 晚期胆管癌的治疗

晚期胆道癌患者的预后较差，仅接受支持治疗者的中位生存期较短。<sup>704</sup> 晚期胆道癌的治疗选择包括入组临床试验、系统治疗（以吉西他滨或氟嘧啶为基础的化疗，或针对MSI-H/dMMR肿瘤患者的帕博利珠单抗）、以氟嘧啶为基础的放化疗和无额外化疗的放疗。

### 化疗

在90例晚期胰腺癌和胆管癌患者的III期试验中，最初提出了晚期胆道癌患者化疗（氟尿嘧啶、亚叶酸钙和依托泊苷）的生存获益优于最佳支持治疗，其中37例为晚期胆道癌。<sup>705</sup> 在一项81例不可切除胆囊癌患者的单中心随机研究中，Sharma等人报告，与最佳支持治疗或氟尿嘧啶相比，改良GEMOX改善了PFS和OS。<sup>706</sup> 最佳支持治疗组、氟尿嘧啶组和改良GEMOX组的中位OS分别为4.5、4.6和9.5个月（ $P=0.039$ ）。相应的PFS分别为2.8、3.5和8.5个月（ $P<0.001$ ）。

几项II期研究也证明了化疗治疗晚期胆道癌患者的疗效。<sup>707,708</sup> 纳入2810例晚期胆道癌患者的104项试验的汇总分析结果显示，接受吉西他滨和铂类药物为基础的药物治疗的患者亚组的缓解率和肿瘤控制更高。<sup>709</sup> 在304例接受吉西他滨单药、顺铂为基础的方案或氟尿嘧啶为基础的方案治疗的不可切除胆道癌患者的回顾性研究中，接受吉西他滨的患者显示死亡风险较低。<sup>710</sup> 最重要的是，以吉西他滨为基础或以氟尿嘧啶为基础的化疗用于晚期胆道癌患者的支持来自4项随机研究。<sup>711-714</sup>

这项随机、对照、III期ABC-02研究入组了410例局部晚期或转移性胆管癌、胆囊癌或壶腹癌患者，证明吉西他滨和顺铂联合治疗与吉西他滨单药相比，OS和PFS改善了30%。<sup>713</sup> 中位OS分别为11.7个月和8.1个月（HR, 0.64; 95%CI, 0.52-0.80;  $P<0.001$ ），中位PFS为8.0个月 vs 5.0个月（HR, 0.63; 95%CI, 0.51-0.77;  $P<0.001$ ），均有利于联合治疗组。虽然接受吉西他滨和顺铂治疗组的中性粒细胞减少发生率更高，但是两组间中性粒细胞减少相关感染的发生率没有显著差异。Okusaka等人在84名晚期胆道癌患者的II期随机研究中也报告了类似的结果。<sup>714</sup>

两项试验的合并分析（ $n=227$ ）显示，基线时评估的衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值与随机接受吉西他滨/顺铂的患者的长期生存期延长相关（ $P<0.01$ ）。<sup>715</sup> 基于这些结果，吉西他滨和顺铂联合治疗被认为是晚期或转移性胆道癌

患者一线化疗的标准治疗。随机III期ABC-06研究结果显示，与单用积极症状控制相比，既往接受顺铂和吉西他滨联合治疗的患者中，积极症状控制联合FOLFOX改善了中位OS（6.2个月vs.5.3个月；校正HR，0.69； $P=.031$ ）。<sup>716</sup> 氟尿嘧啶和伊立替康二线治疗(FOLFIRI)也为患者提供了一些获益。<sup>717</sup>

在II期试验中证实有活性的其他以吉西他滨为基础或以氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）为基础的方案包括：吉西他滨和顺铂或奥沙利铂；<sup>718-726</sup> 吉西他滨和氟尿嘧啶；<sup>727-731</sup> 吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇（用于胆管癌）；<sup>732</sup> 吉西他滨、顺铂和白蛋白结合型紫杉醇；<sup>733</sup> 吉西他滨和西妥昔单抗；<sup>732</sup> 以及氟尿嘧啶和奥沙利铂或顺铂。<sup>735-738</sup> 在研究吉西他滨-顺铂与白蛋白结合型紫杉醇联合治疗的II期试验中，20%的患者的疾病状态从不可切除变为可切除。<sup>733</sup> 一项III期研究显示，卡培他滨和奥沙利铂联合治疗在6个月PFS方面不劣于吉西他滨和奥沙利铂联合治疗。<sup>739</sup> 三药化疗方案也已显示对晚期胆道癌患者有效，尽管患者数量非常少。<sup>740-742</sup> 评价氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和依托泊苷与氟尿嘧啶、顺铂和表柔比星相比的III期试验未显示一种方案在晚期胆道癌患者的OS方面具有显著优效性（分别为12个月vs 9个月），尽管该试验不足以检测这种差异。<sup>740</sup> 在一项II期试验中，单克隆抗EGFR抗体帕尼单抗联合吉西他滨和伊立替康在晚期胆管癌患者中显示出令人鼓舞的疗效和良好的耐受性，5个月PFS率为69%。<sup>743</sup> 中位PFS和OS分别为9.7个月和12.9个月。

在II期试验中研究了其他吉西他滨联合治疗的作用。在一项51例患者的随机II期研究中，Kornek等确定了丝裂霉素联合吉西他滨或卡培他滨对既往未经治疗的晚期胆道癌患者的疗效和耐受性。<sup>709</sup> 丝裂霉素和卡培他滨与优越的CR率(31% vs 20%)、中位PFS（5.3个月vs 4.2个月）和OS（9.25个月 vs 6.7个月）相关。40955EORTC试验结果显示，在总缓解率（分别为19%和7.1%）和OS（分别为8个月和5个月）方面，顺铂和氟尿嘧啶比高剂量氟尿嘧啶更有活性，但两个治疗组的PFS相似（3.3个月）。<sup>712</sup> 在一项随机III期试验中，在102例不可切除或转移性胆道癌患者中比较了吉西他滨和索拉非

尼联合治疗与吉西他滨和安慰剂。<sup>742</sup> OS和PFS率无显著组间差异，但与接受安慰剂治疗的患者相比，接受索拉非尼治疗的切除后发生肝转移的患者生存期更长( $P=0.019$ )。吉西他滨/索拉非尼联合治疗耐受良好。需要III期试验的数据。

专家小组将吉西他滨和顺铂联合治疗纳入1类推荐，用于不可切除或转移性胆道癌患者。根据II期研究的经验，以下以吉西他滨为基础和以氟尿嘧啶为基础的联合化疗方案被纳入晚期胆道癌患者治疗的2A类推荐：吉西他滨联合奥沙利铂或卡培他滨；卡培他滨联合奥沙利铂；氟尿嘧啶联合奥沙利铂；单药氟尿嘧啶、卡培他滨和吉西他滨。吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇是不可切除或转移性胆道癌患者的一种治疗选择。卡培他滨或氟尿嘧啶联合顺铂作为2B类推荐纳入。未纳入吉西他滨和氟尿嘧啶联合治疗，因为与吉西他滨和卡培他滨方案治疗晚期胆道癌的研究结果相比，该方案观察到毒性增加和疗效降低。<sup>727</sup>

在一项包括23项研究（14项II期临床试验和9项回顾性研究）的761例晚期胆道癌患者的系统综述中，分析了二线化疗的疗效。<sup>745</sup> 没有足够的证据推荐该组患者二线治疗的具体方案，还需要进行前瞻性随机试验。

### 放化疗和放疗

晚期胆道癌的放化疗可控制局部肿瘤效应引起的症状，并可延长OS。然而，定义标准方案或明确获益的临床试验数据有限。在一项回顾性分析中，37例不可切除的肝外胆管癌患者接受了放化疗，1年和2年的精确OS率分别为59%和22%，尽管在此期间，大多数患者（1年和2年的精算局部控制率分别为90%和71%）。<sup>746</sup> 用于胆道癌同步放化疗的最广泛研究的化疗药物是氟尿嘧啶，<sup>747,748</sup> 尽管在一些研究中卡培他滨已被氟尿嘧啶取代。<sup>699</sup> 专家小组建议，同步放化疗（影像学引导的EBRT）应仅限于氟尿嘧啶或卡培他滨，这种治疗应仅限于无转移性疾病证据的患者。由于与吉西他滨治疗相关的经验有限和毒性限制，不建议与吉西他滨同步放化疗。

EBRT和SBRT可用于不可切除胆道癌患者。有证据支持考虑RT治疗不可切除和转移性肝内胆管癌，<sup>405,408,631,749</sup>但对于胆囊癌和肝外胆管癌，在没有同步化疗的情况下，对于未切除的患者，几乎没有证据支持这种治疗方法。<sup>750,751</sup>

### 靶向治疗

胆管癌分子谱分析的作用越来越大。IDH1/2突变见于10%~23%的肝内胆管癌。<sup>752-758</sup>该突变在肝内胆管癌中的预后效果尚不确定，<sup>759</sup>但IDH1突变，占肝外胆管癌患者的0.8%(95%CI, 0.4%-1.5%)，<sup>760</sup>与这些患者的不良预后相关。<sup>758</sup>一项包含185例晚期IDH1突变胆管癌患者的III期研究中，与安慰剂相比，接受ivosidenib(一种IDH1抑制剂)治疗时，PFS显著改善(中位2.7个月vs.1.4个月；HR, 0.37； $P<0.0001$ )。<sup>761</sup>专家小组投票将ivosidenib作为疾病进展后携带IDH1突变的不可切除或转移性胆管癌后续治疗选择。在13%~14%的肝内胆管癌中发现FGFR2融合突变。<sup>762-764</sup>FGFR突变可能与良好的预后相关。<sup>757,763</sup>在II期FIGHT-202临床试验中，pemigatinib(一种FGFR抑制剂)表现出良好的治疗潜力，35.5%的FGFR2融合或重排胆管癌患者达到客观缓解。<sup>765</sup>在另一项发表在摘要中的II期研究中，FGFR1-3抑制剂infigratinib治疗导致既往接受过治疗的携带FGFR2融合或重排的晚期/转移性胆管癌患者的ORR为23.1%(95%CI, 15.6%-32.2%)。<sup>766</sup>中位缓解持续时间为5.0个月，中位PFS为7.3个月(95%CI, 5.6个月-7.6个月)。专家小组投票支持将pemigatinib和infigratinib作为疾病进展后FGFR2基因融合或重排的不可切除或转移性胆管癌的后续治疗选择。

在0.75%的胆道肿瘤患者中发现NTRK融合基因。<sup>767</sup>少数NTRK抑制剂如恩曲替尼和拉罗替尼显示对NTRK融合阳性实体瘤有效。<sup>768-770</sup>专家组投票支持将恩曲替尼和拉罗替尼作为NTRK融合基因不可切除或转移性疾病的一线或后续(疾病进展后)治疗选择。一项包括35例切除的肝内胆管癌患者的研究显示，其中17%的肿瘤存在NRAS突变，14%存在BAP1突变。<sup>758</sup>同一研究还分析了38例肝外胆管癌患者的肿瘤，显示47%有KRAS突变，24%有TP53突变，16%有ARID1A突变。BRAV600E突变是一种罕见事件，仅限

于肝内胆管癌。<sup>771,772</sup>在43例BRAV600E突变的胆道癌患者的II期ROAR试验中，口服达拉非尼和曲美替尼联合治疗导致ORR为51%(95%CI, 36%-67%)。<sup>773</sup>子方案H试验的结果显示ORR为38%(90%CI, 22.9%-54.9%)， $P<0.0001$ ，PFS为11.4个月(90%CI, 8.4个月-16.3个月)。<sup>774</sup>在2021年的更新版中，专家小组投票将口服达拉非尼和曲美替尼联合治疗作为BRAV600E突变的不可切除或转移性进展性疾病患者的后续治疗选择。

在高达18%的肝外胆管癌中发现HER2基因扩增。<sup>775</sup>在有淋巴结转移的患者中，HER2基因扩增可能与预后不良有关。<sup>775</sup>可能与不良预后相关的其他基因突变有：ALK肝外胆管癌；ARID1A、PIK3C2G、STK11和TGFR2的肝内胆管癌；TP53的肝内外胆管癌。<sup>758</sup>鉴于治疗胆管癌的可操作靶点的新证据，建议对不可切除和转移性肿瘤进行分子检测。

研究表明，MSI-H、dMMR和TMB-H肿瘤对PD-1阻断敏感。<sup>494,555,556,776</sup>II期KEYNOTE-158研究调查了pembrolizumab在晚期非结直肠MSI-H/dMMR肿瘤患者中的使用。<sup>494</sup>胆管癌亚组分析显示ORR为40.9%(95%CI, 20.7%-63.6%)。中位PFS和OS分别为4.2个月和24.3个月。该研究的数据还显示，TMB-H状态的患者可能对帕博利珠单抗有强烈的反应。<sup>776</sup>TMB-H组有28%的患者达到客观缓解，而非TMB-H组为6%。结果来自不同疾病部位dMMR肿瘤患者的研究。<sup>555</sup>在接受pembrolizumab治疗的4例dMMR胆管癌患者中，1例患者达到CR，其余患者为SD。基于这些研究，FDA在2017年和2020年扩大了pembrolizumab的批准范围，将既往治疗后疾病进展，且无满意的替代治疗选择的不可切除或转移性、MSI-H、dMMR或TMB-H实体瘤包括在内。专家小组投票支持将pembrolizumab作为不可切除或转移性MSI-H、dMMR和TMB-H(疾病进展的后续线治疗)胆道肿瘤患者的治疗选择，尽管支持该建议的数据在一线治疗中有限。<sup>777</sup>

在46例可评价的晚期胆道癌患者中进行的一项II期试验中，根据研究者评估，使用另一种抗PD1药物纳武利尤单抗获得的ORR为22%，疾病控制率为59%。<sup>778</sup>

采用盲态独立中心审查，ORR为11%，疾病控制率为50%。在意向治疗队列中，中位PFS和中位OS分别为3.7个月（95%CI，2.3-5.7个月）和14.2个月（95%CI，6.0个月-未达到）。专家小组投票将纳武利尤单抗作为不可切除或转移性疾病进展患者的2B类后续治疗选择。

II期LEAP-005试验的初步结果发表在摘要中，该试验检查了仑伐替尼联合帕博利珠单抗作为晚期胆道疾病患者的后续治疗，结果显示ORR为9.7%(95%CI, 2.0-25.8%)，中位PFS为6.1个月。<sup>779</sup> 专家小组投票将仑伐替尼和帕博利珠单抗联合治疗作为不可切除或转移性疾病进展患者的2B类后续治疗选择。

在一项对8例HER2/neu基因扩增或过度表达的晚期胆囊癌患者的回顾性审查中，8例接受HER2/neu-靶向治疗（曲妥珠单抗）的患者中有5例发生PR或CR。在5例同时接受HER2/neu-靶向治疗的胆管癌患者中未观察到缓解780。II期研究目前正在进行中，旨在研究HER2靶向实体瘤的治疗选择（例如，NCT02465060、NCT02693535）。在一篇已发表的摘要中，普拉替尼，一种选择性RET抑制剂，证实非小细胞肺癌和甲状腺以外的RET融合阳性肿瘤中ORR为50%(95%CI, 21%-79%)。<sup>781</sup> 在2例胆管癌患者中观察到缓解。然而，胆管癌中RET突变是罕见的。<sup>782</sup>

在一项II期试验中，发现瑞戈非尼的疾病控制率为56%，因此可用于化疗难治性疾病患者。<sup>783</sup> 另一项II期试验报告ORR为9.1%，疾病控制率为64%<sup>784</sup>在II期REACHIN试验中，胆道癌患者随机接受最佳支持治疗联合瑞戈非尼或安慰剂。<sup>785</sup> 瑞戈非尼组患者的中位PFS为3.0个月，而安慰剂组为1.5个月。瑞戈非尼组和安慰剂组的中位OS分别为5.3个月和5.1个月。专家小组投票将瑞戈非尼作为不可切除或转移性疾病进展的后续2B类治疗选择。

## 总结

肝胆癌与预后不良有关。许多HCC患者确诊时已处于晚期，胆道癌患者通常表现为晚期疾病。在过去几年中，肝胆癌患者的治疗方法取得了一些进展。

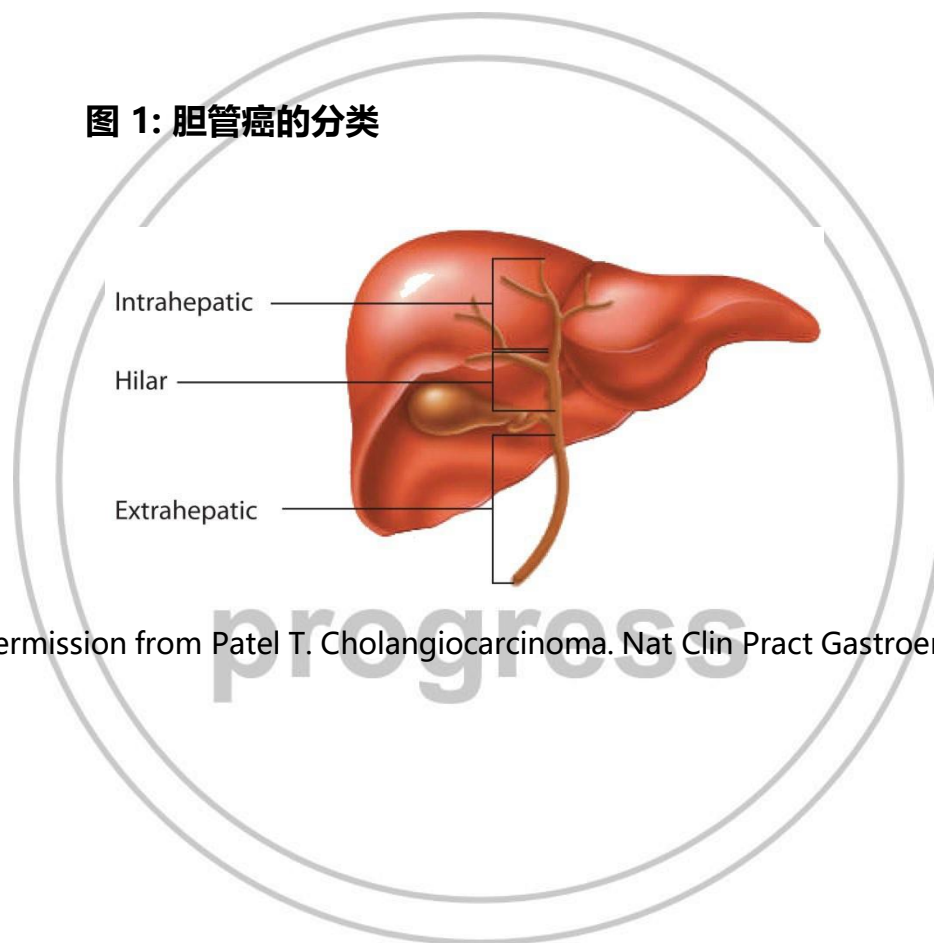
在选择良好的患者中完全切除肿瘤是目前可用的最佳潜在治愈性治疗。肝移植是选择可切除患者的治愈选择。对于HCC患者，可考虑过渡疗法，以减少肿瘤进展和肝移植等待名单中的脱落率。

局部治疗（消融、动脉导向治疗和RT）通常是不适合手术或肝移植HCC患者的初始方法。在多学科综述的背景下，在选择良好的适当位置的小肿瘤患者中，消融应被视为最佳治疗。动脉介入治疗（TACE、DEB-TACE或Y-90微球TARE）适用于不适合消融治疗的不可切除或不可手术肿瘤患者。SBRT可被视为消融和/或栓塞技术的替代方法（尤其是对于1-3个肿瘤和轻微或无肝外疾病的患者），或者当这些治疗失败或禁忌时。尽管目前很少使用，但有新的数据支持其有用性。PBT也可用于选择使用。局部治疗也可作为不可切除或转移性肝内胆管癌患者的一种选择。EBRT和SBRT/RT可用于不可切除的胆囊癌或肝外胆管癌患者，尽管几乎没有证据支持这种治疗用于未行同步化疗和不可切除的疾病。

阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗目前是HCC患者的首选一线治疗选择。仑伐替尼和索拉非尼被列为其他推荐的一线治疗选择。最近，在NCCN指南中增加了一些药物，用于疾病一线治疗进展患者的后续治疗。这些选择包括瑞戈非尼、卡博替尼、雷莫西尤单抗、纳武利尤单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、帕博利珠单抗和多塔利单抗。随机III期ABC-02研究的结果表明，在晚期或转移性胆道癌患者中，吉西他滨和顺铂联合治疗与吉西他滨单药相比具有生存优势。将吉西他滨和顺铂联合作为该组患者的1类推荐纳入。恩曲替尼、拉罗替尼、帕博利珠单抗、多塔利单抗、pemigatinib、infigratinib、ivosidenib以及联合达拉非尼和曲美替尼等药物可能使某些特定基因组突变患者获益。

在开始治疗前，由多学科团队对所有患者进行评价至关重要。仔细选择患者进行治疗和参与至关重要。肝胆癌患者的高质量RCT相对较少，参与前瞻性临床试验是治疗各期患者的首选方案。

图 1: 胆管癌的分类



Reproduced with permission from Patel T. Cholangiocarcinoma. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:33-42.



### 参考文献

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.

1.Fong ZV, Tanabe KK. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer* 2014;120:2824-2838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897995>.

2.U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed July 24, 2014.

3.Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016;122:1312-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959385>.

4.The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683-1691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983565>.

5.Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29624699>.

6.Islami F, Miller KD, Siegel RL, et al. Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state. *CA Cancer J Clin* 2017;67:273-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586094>.

7.Melkonian SC, Jim MA, Reilly B, et al. Incidence of primary liver cancer in American Indians and Alaska Natives, US, 1999-2009. *Cancer Causes Control* 2018;29:833-844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030669>.

9.Petrack JL, Kelly SP, Altekruse SF, et al. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. *J Clin Oncol* 2016;34:1787-1794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044939>.

10.Herbst DA, Reddy KR. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2012;1:180-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31186882>.

11.Janevska D, Chaloska-Ivanova V, Janevski V. Hepatocellular carcinoma: Risk factors, diagnosis and treatment. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:732-736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275318>.

12.Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508101>.

13.de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;62:1190-1200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26146815>.

14.Sun J, Althoff KN, Jing Y, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996- 2015. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2037512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33595662>.

15.Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70:284-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658729>.

16.Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-1837 e1822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30144434>.

17.Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic



steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209604>.

18. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-1741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724826>.

19. Di Bisceglie AM, Lyra AC, Schwartz M, et al. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2060-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499788>.

20. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S294-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407350>.

21. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124405>.

22. Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16817842>.

23. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391218>.

24. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010;28:4587-4593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855826>.

25. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, et al. Impact of viral load of hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort

study (JPHC Study). *Cancer Lett* 2011;300:173-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035947>.

26. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997;1:559-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15560058>.

27. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, et al. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004;53:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960533>.

28. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:637-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319996>.

29. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, et al. Efficacy of second generation direct-acting antiviral agents for treatment naive hepatitis C genotype 1: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0145953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720298>.

30. Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, et al. Outcome of all-oral direct-acting antiviral regimens on the rate of development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus genotype 1-related chronic liver disease. *Oncology* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448999>.

31. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-1464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30765123>.

32. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461208>.



33. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249217>.
34. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6118576>.
35. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *AASLD Practice Guidelines*; 2010. Available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/HCCUpdate2010.pdf>.
36. Thiele M, Gluud LL, Fiolla AD, et al. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naive hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One* 2014;9:e107177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225801>.
37. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631-3638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177866>.
38. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19759364>.
39. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. *Gastroenterology* 2016;151:472-480.e471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269245>.
40. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011;54:801-807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618565>.
41. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3603-3615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677332>.
42. Asare GA, Bronz M, Naidoo V, Kew MC. Synergistic interaction between excess hepatic iron and alcohol ingestion in hepatic mutagenesis. *Toxicology* 2008;254:11-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852013>.
43. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:761-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700425>.
44. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:60-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417044>.
45. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *AASLD Practice Guidelines* (ed 2009/08/29); 2009. Available at: [http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/SortablePracticeGuidelines\\_Alpha.aspx](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/SortablePracticeGuidelines_Alpha.aspx).
46. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566064>.
47. Beaton 医学博士, Adams PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2006;20:257-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609753>.
48. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752332>.



49. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1207-1217 e1204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215616>.
50. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4300-4308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18666317>.
51. Arnaoutakis DJ, Mavros MN, Shen F, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:147-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23959056>.
52. Makarova-Rusher OV, Altekruze SF, McNeel TS, et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* 2016;122:1757-1765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998818>.
53. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:95-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29195904>.
54. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* 2019;17:95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31104631>.
55. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668987>.
56. Takamatsu S, Noguchi N, Kudoh A, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;55:609-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18613418>.
57. Kim NG, Nguyen PP, Dang H, et al. Temporal trends in disease presentation and survival of patients with hepatocellular carcinoma: A real-world experience from 1998 to 2015. *Cancer* 2018;124:2588-2598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29624631>.
58. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:2-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410557>.
59. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1342-1359 e1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041539>.
60. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502396>.
61. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:248-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032450>.
62. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Expert review. *Gastroenterology* 2020;158:1822-1830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32006545>.
63. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004;39:798-803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999699>.



64. Stipa F, Yoon SS, Liau KH, et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006;106:1331-1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475212>.

65. Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg* 2014;218:196-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315886>.

66. Groeschl RT, Miura JT, Wong RK, et al. Multi-institutional analysis of recurrence and survival after hepatectomy for fibrolamellar carcinoma. *J Surg Oncol* 2014;110:412-415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844420>.

67. Lafaro KJ, Pawlik TM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2015;2:151-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27508204>.

68. Honeyman JN, Simon EP, Robine N, et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science* 2014;343:1010-1014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578576>.

69. Cornella H, Alsinet C, Sayols S, et al. Unique genomic profile of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:806-818.e810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557953>.

70. Darcy DG, Chiaroni-Clarke R, Murphy JM, et al. The genomic landscape of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: whole genome sequencing of ten patients. *Oncotarget* 2015;6:755-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605237>.

71. Graham RP, Jin L, Knutson DL, et al. DNAJB1-PRKACA is specific for fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol* 2015;28:822-829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698061>.

72. Abou-Alfa GK, Mayer RJ, Cosgrove D, et al. Randomized phase II study of everolimus (E), leuprolide + letrozole (LL), and E + LL (ELL) in patients (pts) with unresectable fibrolamellar carcinoma (FLC). *J Clin*

*Oncol* 2015;33:e15149. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.e15149](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e15149)

73. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130846>.

74. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424438>.

75. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042359>.

76. Chang P-E, Ong W-C, Lui H-F, Tan C-K. Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? A comparative analysis of clinical characteristics, prognostic features, and survival outcome. *J Gastroenterol* 2008;43:881-888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012042>.

77. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471552>.

78. Waidely E, Al-Yuobi AR, Bashammakh AS, et al. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection. *Analyst* 2016;141:36-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606739>.

79. Zhang B, Yang B. Combined 甲胎蛋白 testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444731>.

80. Tong MJ, Rosinski AA, Huynh CT, et al. Long-term survival after surveillance and treatment in patients with chronic viral hepatitis and



hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun* 2017;1:595-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29404481>.

81. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19177576>.

82. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19852963>.

83. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:302-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129271>.

84. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29425931>.

85. Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, et al. The progressive elevation of 甲胎蛋白 for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer* 2007;7:28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17288606>.

86. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of the Liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2007.

87. Liver imaging reporting and data system 版本 2017. 2018. Available at: <http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS>. Accessed April 2, 2019.

88. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *HepatoGastroenterology* 2002;49:1315-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239934>.

89. Gera S, Ettel M, Acosta-Gonzalez G, Xu R. Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *World J Hepatol* 2017;9:300-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28293379>.

90. O'Connor K, Walsh JC, Schaeffer DF. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CC): a distinct entity. *Ann Hepatol* 2014;13:317-322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756005>.

91. Li DB, Si XY, Wang SJ, Zhou YM. Long-term outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma after hepatectomy or liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30442549>.

92. Li R, Yang D, Tang CL, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer* 2016;16:158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26917546>.

93. Kassahun WT, Hauss J. Management of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Int J Clin Pract* 2008;62:1271-1278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284443>.

94. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:283-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913082>.

95. Yin X, Zhang BH, Qiu SJ, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2869-2876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451237>.

96. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13197542>.



97. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, et al. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005;11:281-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15719410>.
98. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:343-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560517>.
99. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-9104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069697>.
100. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014;273:30-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247563>.
101. Tang A, Bashir MR, Corwin MT, et al. Evidence supporting LI-RADS major features for CT- and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Radiology* 2018;286:29-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29166245>.
102. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:187-210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137926>.
103. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:697-711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984845>.
104. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542288>.
105. Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:33-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830609>.
106. Lin CY, Chen JH, Liang JA, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2417-2422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899970>.
107. Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49:1912-1921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18997056>.
108. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559230>.
109. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859233>.
110. Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced MR imaging for detection of small hepatocellular carcinoma measuring up to 2 cm: a meta-analysis. *Radiology* 2016;278:82-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098460>.
111. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951909>.

112.Schellhaas B, Wildner D, Pfeifer L, et al. LI-RADS-CEUS - proposal for a contrast-enhanced ultrasound algorithm for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in high-risk populations. *Ultraschall Med* 2016;37:627-634. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486793>.

113.Chang TT, Sawhney R, Monto A, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *HPB (Oxford)* 2008;10:405-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088925>.

114.Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1287-1295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318095>.

115.Agarwal PD, Phillips P, Hillman L, et al. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma improves access to therapy and patient survival. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:845-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877082>.

116.Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality. *Gastroenterology* 2017;152:1954-1964. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28283421>.

117.Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006;101:524-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542289>.

118.Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11394657>.

119.Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.

120.Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498639>.

121.Levy I, Greig PD, Gallinger S, et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505066>.

122.Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:110-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2461890>.

123.Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005;7:26-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333158>.

124.Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta* 2008;395:19-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538135>.

125.Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, et al. Des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1541-1548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422961>.

126.Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:110-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362088>.



127. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:144-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220911>.

128. Berhane S, Toyoda H, Tada T, et al. Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:875-886 e876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775025>.

129. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, et al. GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:531-538. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30464023>.

130. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, et al. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:728-735 e724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31712073>.

131. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209641>.

132. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-1764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399912>.

133. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, et al. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers* 2013;34:219-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396291>.

134. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214602>.

135. Stewart CJR, Coldewey J, Stewart IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol* 2002;55:93-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865001>.

136. Pupulim LF, Felce-Dachez M, Paradis V, et al. Algorithm for immediate cytologic diagnosis of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:208-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287414>.

137. Asmis T, Balaa F, Scully L, et al. Diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: results of a consensus meeting of The Ottawa Hospital Cancer Centre. *Curr Oncol* 2010;17:6-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404972>.

138. Renshaw AA, Haja J, Wilbur DC, Miller TR. Fine-needle aspirates of adenocarcinoma/metastatic carcinoma that resemble hepatocellular carcinoma: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Nongynecologic Cytology Program. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1217-1221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16196506>.

139. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, et al. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. *Ann Surg* 2007;245:435-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435551>.

140. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330875>.

141. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966697>.

142. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol*



Hepatol 2005;20:1781-1787. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246200>.

143.Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, et al. Frequency, morbidity, and mortality of bone metastases in advanced hepatocellular carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2018;16:50-58. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295881>.

144.Dodd GD, 3rd, Baron RL, Oliver JH, 3rd, et al. Enlarged abdominal lymph nodes in end-stage cirrhosis: CT-histopathologic correlation in 507 patients. Radiology 1997;203:127-130. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9122379>.

145.Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, et al. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. Gastroenterology 1997;113:1278-1288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322523>.

146.Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996;111:1018-1022. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8831597>.

147.Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. Hepatology 2004;39:280-282. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767976>.

148.Boyer TD. Changing clinical practice with measurements of portal pressure. Hepatology 2004;39:283-285. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767977>.

149.Thalheimer U, Mela M, Patch D, Burroughs AK. Targeting portal pressure measurements: a critical reappraisal. Hepatology 2004;39:286-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767978>.

150. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172350>.

151.Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31:864-871. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733541>.

152.Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. Transplant Proc 2007;39:3169-3174. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089345>.

153.Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangelis M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Aliment Pharmacol Ther 2005;22:1079-1089. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305721>.

154.Saxena V, Lai JC. Kidney failure and liver allocation: Current practices and potential improvements. Adv Chronic Kidney Dis 2015;22:391-398. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311601>.

155.Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. J Clin Oncol 2015;33:550-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512453>.

156.Oikonomou T, Goulis L, Doumstis P, et al. ALBI and PALBI grades are associated with the outcome of patients with stable decompensated cirrhosis. Ann Hepatol 2019;18:126-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31113581>.

157.Wan SZ, Nie Y, Zhang Y, et al. Assessing the prognostic performance of the Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease, and Albumin-Bilirubin scores in patients with decompensated cirrhosis: A large Asian cohort from gastroenterology department. Dis Markers 2020;2020:5193028. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32148566>.



158.Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:380-384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19865790>.

159.Fan ST, Lai EC, Lo CM, et al. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995;130:198-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848092>.

160.Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated 版本. *Dig Dis* 2011;29:339-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829027>.

161.Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592607>.

162.Dohmen K. Many staging systems for hepatocellular carcinoma: evolution from Child-Pugh, Okuda to SLiDe. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1227-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482527>.

163.Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795889>.

164.Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4541913>.

165.Amin MB, ed *AJCC Cancer Staging Manual*. In: *Cancer AJCo*, ed (ed 8th). Chicago, IL: Springer; 2017.

166.Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2990661>.

167.Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol* 1999;31:133-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10424293>.

168.Leung TWT, Tang AMY, Zee B, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920539>.

169.Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673442>.

170.A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731568>.

171.Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10518312>.

172.Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:805-811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15209629>.



173.Huo T-I, Lin H-C, Huang Y-H, et al. The model for end-stage liver disease-based Japan Integrated Scoring system may have a better predictive ability for patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *Cancer* 2006;107:141-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16708358>.

174.Limquiacó JL, Wong GLH, Wong VWS, et al. Evaluation of model for end stage liver disease (MELD)-based systems as prognostic index for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:63-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054256>.

175.Nanashima A, Sumida Y, Abo T, et al. Modified Japan Integrated Staging is currently the best available staging system for hepatocellular carcinoma patients who have undergone hepatectomy. *J Gastroenterol* 2006;41:250-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699859>.

176.Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250051>.

177.Wang J-H, Changchien C-S, Hu T-H, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008;44:1000-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337087>.

178.Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, et al. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol* 2018;117:644-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127719>.

179.Vauthey J-N, Ribero D, Abdalla EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg* 2007;204:1016-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481532>.

180.Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010;28:2889-2895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458042>.

181.Cho YK, Chung JW, Kim JK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008;112:352-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008352>.

182.Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19:1117-1126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303031>.

183.Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20112254>.

184.Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970836>.

185.Vitale A, Morales RR, Zanús G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *The Lancet Oncology* 2011;12:654-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684210>.

186.Cho CS, Gonen M, Shia J, et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:281-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222381>.



187. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:799-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387322>.
188. Nathan H, Mentha G, Marques HP, et al. Comparative performances of staging systems for early hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11:382-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768142>.
189. Truty MJ, Vauthey J-N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1219-1225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405326>.
190. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005;140:450-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897440>.
191. Chok KS, Ng KK, Poon RT, et al. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009;96:81-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065644>.
192. Kianmanesh R, Regimbeau JM, Belghiti J. Selective approach to major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:51-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735129>.
193. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573522>.
194. Poon RT-P, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882759>.
195. Seo DD, Lee HC, Jang MK, et al. Preoperative portal vein embolization and surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma and small future liver remnant volume: comparison with transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3501-3509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899289>.
196. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:33-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12520572>.
197. Faber W, Stockmann M, Schirmer C, et al. Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:208-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275202>.
198. Ribero D, Curley SA, Imamura H, et al. Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. *Ann Surg Oncol* 2008;15:986-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236112>.
199. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-536. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25212123>.
200. Santambrogio R, Kluger 医学博士, Costa M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013;15:78-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216782>.
201. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2000;127:603-608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840353>.



202.Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, et al. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:979-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236115>.

203.Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343235>.

204.Vauthey J-N, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896101>.

205.Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:195-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258719>.

206.Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247:260-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305190>.

207.Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362359>.

208.Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009;250:540-548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730239>.

209.Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:274-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315288>.

210.Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:32-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283892>.

211.Brouquet A, Andreou A, Shindoh J, Vauthey J-N. Methods to improve resectability of hepatocellular carcinoma. In: Schlag PM, Senn H-J, eds. *Recent Results in Cancer Research*. Vol. 190: Springer; 2013:57-67.

212.Chapelle T, Op de Beeck B, Roeyen G, et al. Measuring future liver remnant function prior to hepatectomy may guide the indication for portal vein occlusion and avoid posthepatectomy liver failure: a prospective interventional study. *HPB (Oxford)* 2017;19:108-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956027>.

213.Martel G, Cieslak KP, Huang R, et al. Comparison of techniques for volumetric analysis of the future liver remnant: implications for major hepatic resections. *HPB (Oxford)* 2015;17:1051-1057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26373675>.

214.Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62:440-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678263>.

215.Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-1354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361969>.

216.Qi YP, Zhong JH, Liang ZY, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma involving microvascular invasion. *Am J Surg* 2019;217:739-744. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30103903>.

217.Chen ZH, Zhang XP, Zhou TF, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-



analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:2188-2196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31256949>.

218. Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol* 2013;31:3647-3655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002499>.

219. Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015;261:56-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072444>.

220. Xu J, Li J, Chen J, Liu ZJ. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis b/c virus-related hepatocellular carcinoma after curative therapy - meta-analysis. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:331-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25931368>.

221. Xia BW, Zhang YC, Wang J, et al. Efficacy of antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogs after curative treatment for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:458-468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650304>.

222. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140:1042-1049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861842>.

223. Reig M, Boix L, Bruix J. The impact of direct antiviral agents on the development and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017;37 Suppl 1:136-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052619>.

224. Torres HA, Shigle TL, Hammoudi N, et al. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: A clinical perspective. *CA Cancer J Clin* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28683174>.

225. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349488>.

226. Furtado R, Crawford M, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of adjuvant i(131) lipiodol after excision of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2700-2707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743904>.

227. Zhu GQ, Shi KQ, Yu HJ, et al. Optimal adjuvant therapy for resected hepatocellular carcinoma: a systematic review with network meta-analysis. *Oncotarget* 2015;6:18151-18161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061709>.

228. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-1391.e1386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747273>.

229. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420-1427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20486907>.

230. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594428>.

231. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1001-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236119>.

232. OPTN/UNOS policy notice modification to hepatocellular carcinoma (HCC) extension criteria. Available at: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2411/modification-to-hcc-auto-approval-criteria\\_policy-notice.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2411/modification-to-hcc-auto-approval-criteria_policy-notice.pdf).



233. Cha CH, Ruo L, Fong Y, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003;238:315- 321; discussion 321-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501497>.

234. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007;245:51-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197965>.

235. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2608-2614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522942>.

236. Facciuto ME, Koneru B, Rocca JP, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1383-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320284>.

237. OPTN Policies Effective as of June 8 2020 [Modify HOPE Act Variance Correction]. Available at: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn\\_policies.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf).

238. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008;134:1342-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471511>.

239. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant* 2008;8:839-846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318783>.

240. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience

with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007;246:502-509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717454>.

241. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391528>.

242. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873- 883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360427>.

243. Volk M, Marrero JA. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: who benefits and who is harmed? *Gastroenterology* 2008;134:1612-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471530>.

244. Lee S-G, Hwang S, Moon D-B, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18581465>.

245. Wan P, Xia Q, Zhang JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria: a single-center experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:341-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374832>.

246. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986- 994.e983; quiz e914-985. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750200>.

247. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol* 2017;66:552-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899297>.



248.Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493-500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838698>.

249.Kim J, Ko ME, Nelson RA, et al. Increasing age and survival after orthotopic liver transplantation for patients with hepatocellular cancer. *J Am Coll Surg* 2014;218:431-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559955>.

250.Kozyreva ON, Chi D, Clark JW, et al. A multicenter retrospective study on clinical characteristics, treatment patterns, and outcome in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2011;16:310-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349948>.

251.Zhao LY, Huo RR, Xiang X, et al. Hepatic resection for elderly patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review of more than 17,000 patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:1059-1068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30145919>.

252.Fujiki M, Aucejo F, Kim R. General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option? *Liver Int* 2011;31:1081-1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008644>.

253.Xing M, Sakaria S, Dhanasekaran R, et al. Bridging locoregional therapy prolongs survival in patients listed for liver transplant with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:410-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900445>.

254.Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477802>.

255.Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for

controlled trials? *Liver Transpl* 2007;13:S27-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17969086>.

256.Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005;11:1117-1126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123960>.

257.Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492574>.

258.Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003;9:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827553>.

259.DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159100>.

260.Tsochatzis E, Garcovich M, Marelli L, et al. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33:944-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530918>.

261.Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540794>.

262.Richard HM, Silberzweig JE, Mitty HA, et al. Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology*



2000;214:775-779. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715045>.

263.Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. Liver Transpl 2003;9:557-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783395>.

264.Hayashi PH, Ludkowski M, Forman LM, et al. Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. Am J Transplant 2004;4:782-787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084175>.

265.Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. World J Gastroenterol 2013;19:5622-5632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039354>.

266.Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. J Surg Oncol 2006;94:572-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048240>.

267.Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2010;23:299-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843294>.

268.Lu L, Zeng J, Wen Z, et al. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019;2:CD012244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30776082>.

269.Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic

review and meta-analysis. Hepatology 2018;67:381-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859222>.

270.Freeman RB, Steffick DE, Guidinger MK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. Am J Transplant 2008;8:958-976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336699>.

271.Campos BD, Botha JF. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:409-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406041>.

272.Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2010;52:930-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385428>.

273.Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand with tumor down-staging? Hepatology 2016;63:1014-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560491>.

274.Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. Liver Transpl 2015;21:1142-1152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981135>.

275.Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032223>.

276.Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. Hepatology 2008;48:819-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688876>.

277.Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular



carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936575>.

278.Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552767>.

279.Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-1977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689978>.

280.De Luna W, Sze DY, Ahmed A, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1158-1168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344435>.

281.Jang JW, You CR, Kim CW, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:415-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821808>.

282.Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256758>.

283.Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006;12:1260-1267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826556>.

284.Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615109>.

285.Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

286.Duke E, Deng J, Ibrahim SM, et al. Agreement between competing imaging measures of response of hepatocellular carcinoma to yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:515-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172741>.

287.Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20175033>.

288.Riaz A, Miller FH, Kulik LM, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA* 2010;303:1062-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233824>.

289.Sato Y, Watanabe H, Sone M, et al. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) 版本 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci* 2013;118:16-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167460>.

290.Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, et al. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Res Notes* 2015;8:609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502722>.

291.Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009;27:5734-5742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805671>.

292.Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol



injection. *Radiology* 1999;210:655-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207464>.

293. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-

240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759473>.

294. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-1723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578509>.

295. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009687>.

296. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012942>.

297. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569991>.

298. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res* 2011;31:2291-2295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737654>.

299. Weis S, Franke A, Mossner J, et al. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357457>.

300. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065676>.

301. Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:514-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174803>.

302. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380-388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149473>.

303. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation as first-line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1054-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846819>.

304. Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158026>.

305. Brunello F, Cantamessa A, Gaia S, et al. Radiofrequency ablation: technical and clinical long-term outcomes for single hepatocellular carcinoma up to 30 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:842-849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442417>.

306. Francica G, Saviano A, De Sio I, et al. Long-term effectiveness of radiofrequency ablation for solitary small hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 363 patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:336-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245589>.

307. Huang G-T, Lee P-H, Tsang Y-M, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular



carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973099>.

308.Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495695>.

309.Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107100>.

310.Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22634125>.

311.Fang Y, Chen W, Liang X, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:193-200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224779>.

312.Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1775-1784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091283>.

313.Feng Q, Chi Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889505>.

314.Jia JB, Zhang D, Ludwig JM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh A liver cirrhosis: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2017;72:1066-1075. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28851491>.

315.Xu G, Qi F-Z, Zhang J-H, et al. Meta-analysis of surgical resection and radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2012;10:163-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897815>.

316.Cai H, Kong W, Zhou T, Qiu Y. Radiofrequency ablation versus resection in treating recurrent hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25396332>.

317.Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761-768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715043>.

318.Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg* 2004;240:102-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213625>.

319.Ruzzenente A, Guglielmi A, Sandri M, et al. Surgical resection versus local ablation for HCC on cirrhosis: results from a propensity case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2012;16:301-311; discussion 311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095524>.

320.Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008357>.

321.Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012;262:1022-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357902>.

322.Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous



microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997534>.

323.Ding J, Jing X, Liu J, et al. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2013;82:1379-1384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726122>.

324.Groeschl RT, Pilgrim CHC, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096760>.

325.Zhang L, Wang N, Shen Q, et al. Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146824>.

326.Shi J, Sun Q, Wang Y, et al. Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan Criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628534>.

327.Hsiao CY, Huang KW. Irreversible electroporation: a novel ultrasound-guided modality for non-thermal tumor ablation. *J Med Ultrasound* 2017;25:195-200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065492>.

328.Narayanan G, Froud T, Suthar R, Barbery K. Irreversible electroporation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:67-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24436519>.

329.Lencioni R, Crocetti L, Narayanan G. Irreversible electroporation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015;18:135-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365542>.

330.Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol*

2014;25:997-1011; quiz 1011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656178>.

331.Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, et al. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013;12:233-241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369152>.

332.Cannon R, Ellis S, Hayes D, et al. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013;107:544-549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090720>.

333.Fruhling P, Nilsson A, Duraj F, et al. Single-center nonrandomized clinical trial to assess the safety and efficacy of irreversible electroporation (IRE) ablation of liver tumors in humans: Short to mid-term results. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:751-757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109674>.

334.Liapi E, Geschwind J-FH. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol* 2010;17:1234-1246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405328>.

335.Rand T, Loewe C, Schoder M, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:313-318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886943>.

336.Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. The role of transcatheter arterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a nationwide, multicentre study evaluated by cancer stage. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:687-694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771754>.

337.Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:862-869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503900>.



338. Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:552-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957182>.

339. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind J-FH. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:211-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354839>.

340. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981766>.

341. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049862>.

342. Kong JY, Li SM, Fan HY, et al. Transarterial chemoembolization extends long-term survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113483>.

343. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016;34:2046-2053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834067>.

344. Morse MA, Hanks BA, Suhocki P, et al. Improved time to progression for transarterial chemoembolization compared with transarterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:185-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280845>.

345. Molinari M, Kachura JR, Dixon E, et al. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100154>.

346. Llado L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000;88:50-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618605>.

347. Han K, Kim JH, Ko GY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombosis: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2016;22:407-416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755886>.

348. Leng JJ, Xu YZ, Dong JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2016;86:816-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088384>.

349. Kim W, Clark TW, Baum RA, Soulen MC. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:965-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487677>.

350. Mezhir JJ, Fong Y, Fleischer D, et al. Pyogenic abscess after hepatic artery embolization: a rare but potentially lethal complication. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:177-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195630>.

351. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008;103:914-921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177453>.

352. Xiong ZP, Yang SR, Liang ZY, et al. Association between vascular endothelial growth factor and metastasis after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma.



Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004;3:386-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313674>.

353.Song BC, Chung YH, Kim JA, et al. Association between insulin-like growth factor-2 and metastases after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. Cancer 2001;91:2386-2393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413529>.

354.Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer 2011;47:2117-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664811>.

355.Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. Cancer Chemother Pharmacol 2014;74:947-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173458>.

356.Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.

357.Park J-W, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:1336-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314421>.

358.Chung Y-H, Han G, Yoon J-H, et al. Interim analysis of START: study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. Int J Cancer 2013;132:2448-2458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23129123>.

359.Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib--a retrospective controlled study. Radiology 2014;272:284-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708192>.

360.Zhao Y, Wang WJ, Guan S, et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a large-scale multicenter study of 222 patients. Ann Oncol 2013;24:1786-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23508822>.

361.Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. J Hepatol 2016;64:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111>.

362.Poon RT, Tso WK, Pang RW, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1100-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627902>.

363.Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. Cancer J 2009;15:526-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.

364.Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:41-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908093>.

365.Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:541-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937027>.

366.Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). J Surg Oncol



2010;101:476-480. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213741>.

367.Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five- year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1119-1128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614031>.

368.Song MJ, Chun HJ, Song do S, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:1244-1250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824821>.

369.Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937669>.

370.Yang B, Liang J, Qu Z, et al. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. *PLoS One* 2020;15:e0227475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074102>.

371.Chao Y, Chung YH, Han G, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial. *Int J Cancer* 2015;136:1458-1467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099027>.

372.Cai R, Song R, Pang P, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib versus transcatheter arterial chemoembolization alone to treat advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17:714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110700>.

373.Jin PP, Shao SY, Wu WT, et al. Combination of transarterial chemoembolization and sorafenib improves outcomes of unresectable hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-

analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:1058-1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272196>.

374.Li L, Zhao W, Wang M, et al. Transarterial chemoembolization plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2018;18:138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30180810>.

375.Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:565-575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648803>.

376.Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1664-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18350597>.

377.Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18027884>.

378.Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? *J Am Coll Surg* 2009;208:375-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317999>.

379.Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766639>.

380.Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*



2011;54:868-878. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618574>.

381.Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911442>.

382.Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014;60:192-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691943>.

383.Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:Cd011313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905230>.

384.Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33166497>.

385.Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107679>.

386.Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1913-1921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498924>.

387.Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, et al. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics* 2008;28:81-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203932>.

388.Jia Z, Jiang G, Tian F, et al. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:353-359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748320>.

389.Lobo L, Yakoub D, Picado O, et al. unresectable hepatocellular carcinoma: radioembolization versus chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1580-1588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586657>.

390.Ludwig JM, Zhang D, Xing M, Kim HS. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2017;27:2031-2041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27562480>.

391.Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006;106:1653-1663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16541431>.

392.Hoffe SE, Finkelstein SE, Russell MS, Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010;17:100-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404793>.

393.Kwon JH, Bae SH, Kim JY, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer*. *BMC Cancer* 2010;10:475-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813065>.

394.Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol*



Phys 2011;81:e447-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21645977>.

395.Huang W-Y, Jen Y-M, Lee M-S, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:355-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342300>.

396.Kang J-K, Kim M-S, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. Cancer 2012;118:5424-5431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570179>.

397.Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2013;31:1631-1639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547075>.

398.Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2016;34:452-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628466>.

399.Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: analysis of the National Cancer Database. J Clin Oncol 2018;36:600-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29328861>.

400.Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. J Surg Oncol 2012;105:692-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960321>.

401.Katz AW, Chawla S, Qu Z, et al. Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. Int J Radiat Oncol

Biol Phys 2012;83:895-900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172906>.

402.O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. Liver Transpl 2012;18:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467602>.

403.Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. Clin Transl Oncol 2010;12:218-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231127>.

404.Velec M, Haddad CR, Craig T, et al. Predictors of liver toxicity following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97:939-946. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333016/>.

405.Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2008;26:657-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172187>.

406.Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX, et al. Radiation therapy for liver tumors: ready for inclusion in guidelines? Oncologist 2014;19:868-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001265>.

407.Proton Beam Therapy. American Society for Radiation Oncology; 2014. Available at: [http://www.astro.org/uploadedFiles/Main\\_Site/Practice\\_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf](http://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf). Accessed 11/26/18.

408.Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016;34:460-468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668346>.



409.Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015;114:289-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497556>.

410.Sanford NN, Pursley J, Noe B, et al. Protons versus Photons for unresectable Hepatocellular Carcinoma: Liver Decompensation and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:64-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30684667>.

411.Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:477-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084661>.

412.Kim TH, Park JW, Kim BH, et al. Phase II study of hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32411594>.

413.Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, et al. Outcome of transarterial chemoembolization monotherapy, and in combination with percutaneous ethanol injection, or radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2009;39:553-562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19527484>.

414.Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:955-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002503>.

415.Elnekave E, Erinjeri JP, Brown KT, et al. Long-term outcomes comparing surgery to embolization-ablation for treatment of solitary HCC <7 cm. *Ann Surg Oncol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563960>.

416.Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001;92:1516-1524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745230>.

417.Becker G, Soezgen T, Olschewski M, et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:6104-6109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273634>.

418.Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269991>.

419.Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;252:905-913. Available at: <http://radiology.rsna.org/content/252/3/905.full.pdf>.

420.Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1624-1629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445671>.

421.Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262:689-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157201>.

422.Sheta E, El-Kalla F, El-Gharib M, et al. Comparison of single-session transarterial chemoembolization combined with microwave ablation or radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a



- randomized-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1198-1203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362551>.
423. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2010;30:741-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331507>.
424. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:756-765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182200>.
425. Abdel-Rahman O, Elsayed Z. External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:Cd011314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28267205>.
426. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:661-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543938>.
427. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343240>.
428. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563138>.
429. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665226>.
430. Zhang Y-J, Liang H-H, Chen M-S, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology* 2007;244:599-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641378>.
431. Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:3980-3986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062394>.
432. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650514>.
433. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095497>.
434. Abou-Alfa GK. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for sorafenib. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:397-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406040>.
435. Finn RS, Zhu AX, Farah W, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:422-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881497>.
436. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908937>.
437. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011;4:40-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673874>.



438.Pinter M, Sieghart W, Hucke F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:949-959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883324>.

439.Hollebecque A, Cattan S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193-1201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958438>.

440.Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445543>.

441.Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012;66:675-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698419>.

442.Chiu J, Tang YF, Yao T-J, et al. The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: a retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits. *Cancer* 2012;118:5293-5301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517493>.

443.Marrero JA, Lencioni R, Ye S-L, et al. Final analysis of GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma [HCC] and of its treatment with sorafenib [sor]) in >3000 sor- treated patients (pts): Clinical findings in pts with liver dysfunction [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31:Abstract 4126. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15\\_suppl/4126](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4126)

444.Miller AA, Murry DJ, Owzar K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27:1800-1805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255312>.

445.Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:559-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547503>.

446.Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433850>.

447.Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:2960-2970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716739>.

448.Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622265>.

449.Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565886>.

450.Thomas MB, Morris JS, Chadha R, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139433>.

451.Hsu CH, Yang TS, Hsu C, et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2010;102:981-986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160718>.

452.Sun W, Sohal D, Haller DG, et al. Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular



carcinoma. Cancer 2011;117:3187-3192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264839>.

453. Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo BY, et al. Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). ESMO 2018 Congress. Munich, Germany; 2018. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Updated-safety-and-clinical-activity-results-from-a-Phase-Ib-study-of-atezolizumab-bevacizumab-in-hepatocellular-carcinoma-HCC>.

454. Fang P, Hu JH, Cheng ZG, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. PLoS One 2012;7:e49717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284624>.

455. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020;382:1894-1905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32402160>.

456. Finn R, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 267. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.267](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267).

457. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389:56-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932229>.

458. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018;379:54-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29972759>.

459. Kelley RK, Meyer T, Rimassa L, et al. Serum Alpha-fetoprotein Levels and Clinical Outcomes in the Phase III CELESTIAL Study of Cabozantinib versus Placebo in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res 2020;26:4795-4804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32636319>.

460. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:859-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095784>.

461. Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. Eur J Cancer 2017;81:17-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591675>.

462. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:282-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30665869>.

463. Zhu AX, Finn RS, Kang YK, et al. Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab. Br J Cancer 2021;124:1388-1397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33531690>.

464. FDA grants accelerated approval to nivolumab for HCC previously treated with sorafenib. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>. Accessed July 30, 2021.

465. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase 3 study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma



[abstract]. Ann Oncol 2019;30:Abstract LBA38\_PR. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)60389-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60389-3/fulltext).

466.Bristol Myers Squibb statement on Opdivo® (nivolumab) monotherapy post-sorafenib hepatocellular carcinoma U.S. indication. 2021. Available at: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Bristol-Myers-Squibb-Statement-on-Opdivo-nivolumab-Monotherapy-Post-Sorafenib-Hepatocellular-Carcinoma-U.S.-Indication/default.aspx>. Accessed July 30, 2021.

467.Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33001135>.

468.El-Khoueiry A, Yau T, Kang Y-K, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040 [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 269. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.269](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.269).

469.Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:940-952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29875066>.

470.Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2020;38:193-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31790344>.

471. Merle P, Edeline J, Bouattour M, et al. Pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) previously treated with sorafenib: Updated data from the randomized, phase III KEYNOTE-240 study [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 268. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.268](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.268).

472.Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 2564. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.2564](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2564).

473.Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 9. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.9](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.9).

474.Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. J Clin Oncol 2013;31:3501-3508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980077>.

475.Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the EACH study. Oncologist 2014;19:1169-1178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223462>.

476.Goyal L, Zheng H, Abrams TA, et al. A phase II and biomarker study of sorafenib combined with modified FOLFOX in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2019;25:80-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190369>.

477.Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2015;33:172-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488963>.

478.Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo- controlled study. Lancet Oncol 2018;19:682-693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625879>.



- 479.Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:55-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182627>.
- 480.Kang YK, Yau T, Park JW, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:2457-2463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386123>.
- 481.Li Q, Qin S, Gu S, et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38: Abstract 4507. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4507](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4507).
- 482.Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013;32:4861-4870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318457>.
- 483.Galuppo R, Ramaiah D, Ponte OM, Gedaly R. Molecular therapies in hepatocellular carcinoma: what can we target? *Dig Dis Sci* 2014;59:1688-1697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573715>.
- 484.Liu H, Wang ZG, Fu SY, et al. Randomized clinical trial of chemembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2016;103:348-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780107>.
- 485.Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies. *Hepatology* 2018;68:977-993. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543988>.
- 486.Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1515-1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1796920>.
- 487.Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, et al. Nationwide study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact. *Ann Surg* 2014;259:336-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673768>.
- 488.Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524573>.
- 489.Sumie S, Nakashima O, Okuda K, et al. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1002-1009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24254204>.
- 490.Park H, Park JY. Clinical significance of AFP and PIVKA-II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2013;2013:310427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455683>.
- 491.Figueras J, Ibanez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2001;7:877-883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679986>.
- 492.Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, et al. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut* 2010;59:387-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207642>.
- 493.Ozenne V, Bouattour M, Goutte N, et al. Prospective evaluation of the management of hepatocellular carcinoma in the elderly. *Dig Liver Dis* 2011;43:1001-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798829>.



494. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

495. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434648>.

496. Kambhampati S, Bauer KE, Bracci PM, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer* 2019;125:3234-3241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154669>.

497. Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. Checkmate-040: nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *J Clin Oncol* 2019;37:327-327. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.327](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.327).

498. Kudo M, Okusaka T, Motomura K, et al. Ramucirumab after prior sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: Japanese subgroup analysis of the REACH-2 trial. *J Gastroenterol* 2020;55:627-639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32107609>.

499. Levy AD, Murakata LA, Rohrmann CA, Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2001;21:295-314; questionnaire, 549-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259693>.

500. Henley SJ, Weir HK, Jim MA, et al. Gallbladder cancer incidence and mortality, United States 1999-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1319-1326. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070529>.

501. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. *Cancer* 2019;125:1489-1498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30645774>.

502. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397865>.

503. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11760569>.

504. Miranda-Filho A, Pinerros M, Ferreccio C, et al. Gallbladder and extrahepatic bile duct cancers in the Americas: Incidence and mortality patterns and trends. *Int J Cancer* 2020;147:978-989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31922259>.

505. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534886>.

506. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894571>.

507. Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:224-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382326>.

508. Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg* 2011;146:1143-1147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006872>.



- 509.Schnelldorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy? J Gastrointest Surg 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423431>.
- 510.Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. Surgery 2001;129:699-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391368>.
- 511.Elnemr A, Ohta T, Kayahara M, et al. Anomalous pancreaticobiliary ductal junction without bile duct dilatation in gallbladder cancer. Hepatogastroenterology 2001;48:382-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379314>.
- 512.Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. J Gastrointest Surg 2007;11:671-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468929>.
- 513.Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol 2014;6:99-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634588>.
- 514.Williams AS, Huang WY. The analysis of microsatellite instability in extracolonic gastrointestinal malignancy. Pathology 2013;45:540-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018804>.
- 515.Roa I, de Toro G, Schalper K, et al. Overexpression of the HER2/neu gene: a new therapeutic possibility for patients with advanced gallbladder cancer. Gastrointest Cancer Res 2014;7:42-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799970>.
- 516.Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. Ann Surg 2015;261:733-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854451>.
- 517.Lee H, Choi DW, Park JY, et al. Surgical strategy for T2 gallbladder cancer according to tumor location. Ann Surg Oncol 2015;22:2779-2786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519930>.
- 518.Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. Cancer 1998;83:2618-2628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9874470>.
- 519.Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). J Surg Oncol 2008;98:485-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802958>.
- 520.Ito H, Ito K, D'Angelica M, et al. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. Ann Surg 2011;254:320-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617582>.
- 521.Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. Ann Surg Oncol 2004;11:310-315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993027>.
- 522.Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K, Borhani AA. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. AJR Am J Roentgenol 2008;191:1440-1447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941083>.
- 523.de Savornin Lohman EAJ, de Bitter TJJ, van Laarhoven C, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI for the detection of lymph node metastases in gallbladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2019;110:156-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599854>.
- 524.Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. J Hepatol 2006;45:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16690156>.
525. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography influences management decisions in



- patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008;206:57-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155569>.
- 526.Lee SW, Kim HJ, Park JH, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010;45:560-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035356>.
- 527.Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:115-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30797051>.
- 528.Strom BL, Maislin G, West SL, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer* 1990;45:821-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2335386>.
- 529.Dixon E, Vollmer CM, Jr., Sahajpal A, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005;241:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729060>.
- 530.Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35:1887-1897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547420>.
- 531.Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:174-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245989>.
532. Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol* 2007;14:833-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103074>.
533. Coburn NG, Cleary SP, Tan JC, Law CH. Surgery for gallbladder cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2008;207:371-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722943>.
- 534.You DD, Lee HG, Paik KY, et al. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008;247:835-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438121>.
- 535.Jensen EH, Abraham A, Habermann EB, et al. A critical analysis of the surgical management of early-stage gallbladder cancer in the United States. *J Gastrointest Surg* 2009;13:722-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083068>.
- 536.Downing Sr CKOG, et al. Early-stage gallbladder cancer in the surveillance, epidemiology, and end results database: Effect of extended surgical resection. *Archives of Surgery* 2011;146:734-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690451>.
- 537.Shirai Y, Sakata J, Wakai T, et al. "Extended" radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications and limitations. *World J Gastroenterol* 2012;18:4736-4743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002343>.
- 538.Widmann B, Warschkow R, Beutner U, et al. Effect of lymphadenectomy in curative gallbladder cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2020;405:573-584. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32458141>.
- 539.D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, et al. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009;16:806-816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18985272>.
- 540.Gani F, Buettner S, Margonis GA, et al. Assessing the impact of common bile duct resection in the surgical management of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2016;114:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27198742>.
- 541.Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1478-1486; discussion 1486-1477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17846848>.



542. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000;232:557-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998654>.
543. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245:893-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522515>.
544. Agarwal AK, Kalayarasan R, Javed A, et al. Role of staging laparoscopy in primary gall bladder cancer-an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. *Ann Surg* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059504>.
545. Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2011;13:463-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689230>.
546. Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol* 2012;19:409-417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21698501>.
547. Fuks D, Regimbeau JM, Pessaux P, et al. Is port-site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *J Visc Surg* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665059>.
548. Regimbeau JM, Fuks D, Bachellier P, et al. Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:505-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514090>.
549. Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg* 2011;253:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490453>.
550. Dasari BVM, Ionescu MI, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2018;118:477-485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30259519>.
551. Hakeem AR, Papoulas M, Menon KV. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer - A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:83-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287098>.
552. Creasy JM, Goldman DA, Dudeja V, et al. Systemic chemotherapy combined with resection for locally advanced gallbladder carcinoma: surgical and survival outcomes. *J Am Coll Surg* 2017;224:906-916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216422>.
553. Engineer R, Goel M, Chopra S, et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery for locally advanced gallbladder cancers: a new paradigm. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3009-3015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27075323>.
554. Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer* 2020;8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217756>.
555. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
556. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
557. Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:819-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933488>.



558.Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist* 2016;21:594-599. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000463>.

559.Mukkamalla SKR, Naseri HM, Kim BM, et al. Trends in incidence and factors affecting survival of patients with cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:370-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29632056>.

560.DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457168>.

561.Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:308-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436847>.

562.Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:173-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488076>.

563.Huai JP, Ding J, Ye XH, Chen YP. Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis of population-based studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:3477-3482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24870743>.

564.Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1221-1228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689296>.

565.Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:95-103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536748>.

566.Chang K-Y, Chang J-Y, Yen Y. Increasing incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma and its relationship to chronic viral hepatitis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:423-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406042>.

567.Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29216833>.

568.Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008;248:84-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580211>.

569.Nathan H, Aloia TA, Vauthey J-N, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987916>.

570.de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011;29:3140-3145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730269>.

571.Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York, NY: Springer; 2010.

572.Farges O, Fuks D, Le Treut Y-P, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2011;117:2170-2177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523730>.

573.de Jong MC, Hong S-M, Augustine MM, et al. Hilar cholangiocarcinoma: tumor depth as a predictor of outcome. *Arch Surg* 2011;146:697-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690446>.



574.Hong S-M, Pawlik TM, Cho H, et al. Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma. *Surgery* 2009;146:250-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628081>.

575.Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309988>.

576.Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-517; discussion 517-509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573044>.

577.Matsuo K, Rocha FG, Ito K, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg* 2012;215:343-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749003>.

578.Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009;15:4240-4262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750567>.

579.Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016469>.

580.Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3698-3715. Available at: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.01757>.

581.Fowler KJ, Potretzke TA, Hope TA, et al. LI-RADS M (LR-M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:149-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580538>.

582.Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)* 2011;13:356-360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492336>.

583.Sainani NI, Catalano OA, Holalkere NS, et al. Cholangiocarcinoma: current and novel imaging techniques. *Radiographics* 2008;28:1263-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794305>.

584.Zhang H, Zhu J, Ke F, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015;2015:497942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448940>.

585.Zaydfudim VM, Wang AY, de Lange EE, et al. IgG4-associated cholangitis can mimic hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2015;9:556-560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033685>.

586.Oh HC, Kim MH, Lee KT, et al. Clinical clues to suspicion of IgG4-associated sclerosing cholangitis disguised as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1831-1837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091993>.

587.Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940-948. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674559>.

588.Xu WL, Ling YC, Wang ZK, Deng F. Diagnostic performance of serum IgG4 level for IgG4-related disease: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32035. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27558881>.

589.Halefoglou AM. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a useful tool in the evaluation of pancreatic and biliary disorders. *World J Gastroenterol* 2007;13:2529-2534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551999>.



590.Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis* 2008;9:162-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18956595>.

591.Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol* 2006;16:2317-2325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622690>.

592.Hyodo T, Kumano S, Kushihata F, et al. CT and MR cholangiography: advantages and pitfalls in perioperative evaluation of biliary tree. *Br J Radiol* 2012;85:887-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422383>.

593.Kim JY, Kim M-H, Lee TY, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1145-1151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177454>.

594.Ruys AT, Bennink RJ, van Westreenen HL, et al. FDG-positron emission tomography/computed tomography and standardized uptake value in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011;13:256-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418131>.

595.Nakagohri T, Asano T, Kinoshita H, et al. Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003;27:289-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607053>.

596.Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery* 2008;143:366-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291258>.

597.Paik KY, Jung JC, Heo JS, et al. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868336>.

598.Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 2009;208:218-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228533>.

599.Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:651-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20945107>.

600.Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, et al. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 434 patients. *Arch Surg* 2012;147:1107-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910846>.

601.Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2787-2794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685896>.

602.Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. *Ann Surg* 2011;254:824-829; discussion 830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042474>.

603.Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, et al. Conditional probability of long-term survival after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 535 patients. *JAMA Surg* 2015;150:538-545. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831462>.

604.Carpizo DR, D'Angelica M. Management and extent of resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:289-305, viii-ix. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306813>.



605.Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. Surg Endosc 2006;20:721-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508808>.

606.Joseph S, Connor S, Garden OJ. Staging laparoscopy for cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2008;10:116-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773068>.

607.Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford) 2015;17:669-680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172134>.

608.Shimada M, Yamashita Y, Aishima S, et al. Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Surg 2001;88:1463-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683741>.

609.Choi S-B, Kim K-S, Choi J-Y, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. Ann Surg Oncol 2009;16:3048-3056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19626372>.

610.Clark CJ, Wood-Wentz CM, Reid-Lombardo KM, et al. Lymphadenectomy in the staging and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based study using the National Cancer Institute SEER database. HPB (Oxford) 2011;13:612-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21843261>.

611.Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, et al. Clinical impact of lymph node dissection in surgery for peripheral-type intrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Today 2012;42:147-151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124809>.

612.Fisher SB, Patel SH, Kooby DA, et al. Lymphovascular and perineural invasion as selection criteria for adjuvant therapy in intrahepatic

cholangiocarcinoma: a multi-institution analysis. HPB (Oxford) 2012;14:514-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762399>.

613.Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. Surgery 2013;153:811-818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499016>.

614.Ribero D, Rosso S, Pinna AD, et al. Postoperative nomogram for predicting survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [abstract]. J Clin Oncol 2013;31:Abstract 4129. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15\\_suppl/4129](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4129).

615.Carrafiello G, Lagana D, Cotta E, et al. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:835-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411389>.

616.Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. AJR Am J Roentgenol 2011;196:W205-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257864>.

617.Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. Cancer 2011;117:1498-1505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425151>.

618.Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:437-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261548>.

619.Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis.



Ann Surg Oncol 2013;20:3779-3786. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846786>.

620.Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. Anticancer Res 2008;28:3835-3842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19192637>.

621.Schiffman SC, Metzger T, Dubel G, et al. Precision hepatic arterial irinotecan therapy in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocellular carcinoma: optimal tolerance and prolonged overall survival. Ann Surg Oncol 2011;18:431-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20862554>.

622.Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. Cancer 2008;113:2119-2128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759346>.

623.Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. Ann Surg Oncol 2010;17:484-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19876691>.

624.Wijlemans JW, Van Erpecum KJ, Lam MG, et al. Trans-arterial (90)yttrium radioembolization for patients with unresectable tumors originating from the biliary tree. Ann Hepatol 2011;10:349-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677339>.

625.Hoffmann R-T, Paprottka PM, Schon A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35:105-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21431970>.

626.Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. Cardiovasc Intervent Radiol

2013;36:440-448. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956045>.

627. Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. J Vasc Interv Radiol 2013;24:1227-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602420>.

628. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. Eur J Surg Oncol 2015;41:120-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449754>.

629.Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31670746>.

630.Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1495-1501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472359>.

631.Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis. J Clin Oncol 2016;34:219-226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503201>.

632.Mambrini A, Guglielmi A, Pacetti P, et al. Capecitabine plus hepatic intra-arterial epirubicin and cisplatin in unresectable biliary cancer: a phase II study. Anticancer Res 2007;27:3009-3013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695488>.

633.Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al. Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). Am J Clin Oncol



2011;34:58-62. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177362>.

634.Kemeny NE, Schwartz L, Gonen M, et al. Treating primary liver cancer with hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone: does the addition of systemic bevacizumab improve results? *Oncology* 2011;80:153-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677464>.

635.Jarnagin WR, Schwartz LH, Gultekin DH, et al. Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival. *Ann Oncol* 2009;20:1589-1595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491285>.

636.Konstantinidis IT, Do RK, Gultekin DH, et al. Regional chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a potential role for dynamic magnetic resonance imaging as an imaging biomarker and a survival update from two prospective clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2675-2683. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24664624>.

637.Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015;111:213-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176325>.

638.Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RK, et al. unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer* 2016;122:758-765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695839>.

639.Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Surgical strategy for bile duct cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011;2:94-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21603318>.

640.Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg* 2013;258:129-140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059502>.

641.Qiao Q-L, Zhang T-P, Guo J-C, et al. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct cancer. *Am Surg* 2011;77:1445-1448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196654>.

642.Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Gonen M, et al. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma-development and external validation of a prognostic nomogram. *Ann Oncol* 2015;26:1930-1935. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133967>.

643.Schwarz RE, Smith DD. Lymph node dissection impact on staging and survival of extrahepatic cholangiocarcinomas, based on U.S. population data. *J Gastrointest Surg* 2007;11:158-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17390167>.

644.Ito K, Ito H, Allen PJ, et al. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010;251:675-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224368>.

645.Ota T, Araida T, Yamamoto M, Takasaki K. Operative outcome and problems of right hepatic lobectomy with pancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:155-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384906>.

646.Miwa S, Kobayashi A, Akahane Y, et al. Is major hepatectomy with pancreatoduodenectomy justified for advanced biliary malignancy? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:136-141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384903>.

647.Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, et al. Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*



2016;223:87-97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049784>.

648. Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)* 2005;7:259-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333203>.

649. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008;248:273-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650638>.

650. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:65-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115233>.

651. Cheng QB, Yi B, Wang JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type I and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:1197-1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992326>.

652. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1672-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22798185>.

653. de Jong MC, Marques H, Clary BM, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer* 2012;118:4737-4747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415526>.

654. Wu XS, Dong P, Gu J, et al. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1107-1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592188>.

655. Cho A, Yamamoto H, Kainuma O, et al. Laparoscopy in the management of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*

2014;20:15153-15157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386064>.

656. Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Indian J Surg Oncol* 2012;3:147-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728233>.

657. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford)* 2008;10:130-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773090>.

658. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11:445-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768150>.

659. Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011;56:663-672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20635143>.

660. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013;100:274-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124720>.

661. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247:49-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156923>.

662. Shindoh J, Vauthey J-N, Zimmitti G, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J Am Coll Surg* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632095>.



663.Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340:1488-1492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1281903>.

664.Pratt F, Chaput O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468416>.

665.Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002;56:835-841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447294>.

666.Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009;69:55-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657806>.

667.Robles R, Figueras J, Turrion VS, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004;239:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745336>.

668.Becker NS, Rodriguez JA, Barshes NR, et al. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg* 2008;12:117-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17963015>.

669.Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Jauch KW, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a German survey. *Transplant Proc* 2008;40:3191-3193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010230>.

670.Friman S, Foss A, Isoniemi H, et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results. *Scand J*

*Gastroenterol* 2011;46:370-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073376>.

671.Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504095>.

672.Panjala C, Nguyen JH, Al-Hajjaj AN, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiation on the tumor burden before liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2012;18:594-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22140024>.

673.Duignan S, Maguire D, Ravichand CS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma: a single-centre national experience. *HPB (Oxford)* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600750>.

674.Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:451-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135931>.

675.Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg* 2011;146:683-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690444>.

676.Ortner MEJ, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598251>.

677.Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2426-2430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16279895>.

678.Cereda S, Belli C, Reni M. Adjuvant treatment in biliary tract cancer: to treat or not to treat? World J Gastroenterol 2012;18:2591-2596.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22690066>.

679.Mallick S, Benson R, Haresh KP, et al. Adjuvant radiotherapy in the treatment of gall bladder carcinoma: What is the current evidence. J Egypt Natl Canc Inst 2016;28:1-6. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265290>.

680.Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:663-673.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922733>.

681.Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 2002;95:1685-1695.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365016>.

682.Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. J Clin Oncol 2019;37:658-667. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30707660>.

683.Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. Br J Surg 2018;105:192-202. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405274>.

684.Glazer ES, Liu P, Abdalla EK, et al. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins. J Gastrointest Surg 2012;16:1666-1671.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777053>.

685.Tran Cao HS, Zhang Q, Sada YH, et al. The role of surgery and adjuvant therapy in lymph node-positive cancers of the gallbladder and

intrahepatic bile ducts. Cancer 2018;124:74-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841223>.

686.Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 2012;30:1934-1940.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529261>.

687.Rangarajan K, Simmons G, Manas D, et al. Systemic adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma surgery: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2020;46:684-693.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31761507>.

688.Ma N, Cheng H, Qin B, et al. Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis. BMC Cancer 2015;15:615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26337466>.

689.Gold DG, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant therapy for gallbladder carcinoma: the Mayo Clinic Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:150-155. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297105>.

690.Cho SY, Kim SH, Park S-J, et al. Adjuvant chemoradiation therapy in gallbladder cancer. J Surg Oncol 2010;102:87-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578085>.

691.Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Postoperative chemoradiotherapy for gallbladder cancer. Strahlenther Onkol 2012;188:388-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402869>.

692.Kim Y, Amini N, Wilson A, et al. Impact of chemotherapy and external-beam radiation therapy on outcomes among patients with resected gallbladder cancer: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2016;23:2998-3008. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27169772>.

693.Hughes MA, Frassica DA, Yeo CJ, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct. Int J



Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:178-182. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276614>.

694.Nelson JW, Ghafoori AP, Willett CG, et al. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:148-153. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805651>.

695.Lim KH, Oh DY, Chie EK, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation therapy (CCRT) alone versus CCRT followed by adjuvant chemotherapy: which is better in patients with radically resected extrahepatic biliary tract cancer?: a non-randomized, single center study. BMC Cancer 2009;9:345. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781103>.

696.Kim TH, Han SS, Park SJ, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for resected extrahepatic biliary tract cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e853-859. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497455>.

697.Borghero Y, Crane CH, Szklaruk J, et al. Extrahepatic bile duct adenocarcinoma: patients at high-risk for local recurrence treated with surgery and adjuvant chemoradiation have an equivalent overall survival to patients with standard-risk treated with surgery alone. Ann Surg Oncol 2008;15:3147-3156. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754070>.

698.Park J-h, Choi EK, Ahn SD, et al. Postoperative chemoradiotherapy for extrahepatic bile duct cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:696-704. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510541>.

699.Das P, Wolff RA, Abbruzzese JL, et al. Concurrent capecitabine and upper abdominal radiation therapy is well tolerated. Radiat Oncol 2006;1:41-41. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062148>.

700.Lin LL, Picus J, Drebin JA, et al. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. Am J Clin Oncol

2005;28:234-241. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923794>.

701.Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:2617-2622. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964250>.

702.Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. Journal of Clinical Oncology 2011;29:4627-4632. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067404>.

703.Jeong Y, Park JH, Lee YJ, et al. Postoperative radiotherapy for gallbladder cancer. Anticancer Res 2014;34:5621-5629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275065>.

704.Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. Gut Liver 2009;3:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431764>.

705.Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996;7:593-600. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879373>.

706.Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. Journal of Clinical Oncology 2010;28:4581-4586. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855823>.

707.Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. Oncologist 2008;13:415-423. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448556>.



708.Geynisman DM, Catenacci DV. Toward personalized treatment of advanced biliary tract cancers. *Discov Med* 2012;14:41-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846202>.

709.Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896- 902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325704>.

710.Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:843-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942578>.

711.Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15:478-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998852>.

712.Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-氟尿嘧啶 with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005;41:398-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691639>.

713.Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273- 1281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375404>.

714.Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628385>.

715.Grenader T, Nash S, Plotkin Y, et al. Derived neutrophil lymphocyte ratio may predict benefit from cisplatin in the advanced biliary cancer: the ABC-02 and BT-22 studies. *Ann Oncol* 2015;26:1910-1916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037798>.

716.Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33798493>.

717.Caparica R, Lengele A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep* 2019;9:e2019087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31528622>.

718.Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1516-1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083178>.

719.Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:279-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668284>.

720.Giuliani F, Gebbia V, Maiello E, et al. Gemcitabine and cisplatin for inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas: a multicenter phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 7:73-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760299>.

721.Lee J, Kim T-Y, Lee MA, et al. Phase II trial of gemcitabine combined with cisplatin in patients with inoperable biliary tract carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:47-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17364190>.

722.Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K, et al. Phase-II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic biliary and gallbladder cancer. *Dig Dis Sci* 2008;53:564-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597402>.

723.Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J*



Cancer 2008;99:862-867. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19238628>.

724.Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. Br J Cancer 2006;95:848-852. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969352>.

725.Kim HJ, Lee NS, Lee S-C, et al. A phase II study of gemcitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with inoperable biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:371-377. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142638>.

726.Jang J-S, Lim HY, Hwang IG, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: a Korean Cancer Study Group phase II trial. Cancer Chemother Pharmacol 2010;65:641-647. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652971>.

727.Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. Cancer 2005;103:111-118. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558814>.

728.Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:2332-2338. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800324>.

729.Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, et al. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. Cancer 2007;110:1307-1312. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628484>.

730.Koeberle D, Saletti P, Borner M, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical

Cancer Research. J Clin Oncol 2008;26:3702-3708. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669455>.

731.Iqbal S, Rankin C, Lenz H-J, et al. A phase II trial of gemcitabine and capecitabine in patients with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinoma: Southwest Oncology Group study S0202. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68:1595-1602. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21556747>.

732.Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment of advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:1707- 1712. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178032>.

733.Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2019;5:824-830. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30998813>.

734.Borbath I, Ceratti A, Verslype C, et al. Combination of gemcitabine and cetuximab in patients with advanced cholangiocarcinoma: a phase II study of the Belgian Group of Digestive Oncology. Ann Oncol 2013;24:2824-2829. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975665>.

735.Nehls O, Klump B, Arkenau HT, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for advanced biliary system adenocarcinomas: a prospective phase II trial. Br J Cancer 2002;87:702-704. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232749>.

736.Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. Br J Cancer 2008;98:309-315. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182984>.

737.Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. Ann



Oncol 2003;14:1115-1120. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853355>

738.Kobayashi K, Tsuji A, Morita S, et al. A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorourasil) continuous infusion (CVI) and Low-dose consecutive (Cisplatin) CDDP) in advanced biliary tract carcinoma. BMC Cancer 2006;6:121-121. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677397>.

739.Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. Ann Oncol 2019;30:788-795. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30785198>.

740.Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. Br J Cancer 2005;92:1650-1654. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856037>.

741.Yamashita Y-i, Taketomi A, Fukuzawa K, et al. Gemcitabine combined with 5-and cisplatin (GFP) in patients with advanced biliary tree cancers: a pilot study. Anticancer Res 2006;26:771-775.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16739352>.

742.Wagner AD, Buechner-Steudel P, Moehler M, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. Br J Cancer 2009;101:1846-1852.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904267>.

743.Sohal DP, Mykulowycz K, Uehara T, et al. A phase II trial of gemcitabine, irinotecan and panitumumab in advanced cholangiocarcinoma. Ann Oncol 2013;24:3061-3065. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146220>.

744.Moehler M, Maderer A, Schimanski C, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with

biomarker and serum programme. Eur J Cancer 2014;50:3125-3135.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25446376>.

745.Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherunresectable in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol 2014;25:2328-2338. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24769639>.

746.Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864265>.

747.Macdonald OK, Crane CH. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607581>.

748.Czito BG, Anscher MS, Willett CG. Radiation therapy in the treatment of cholangiocarcinoma. Oncology (Williston Park) 2006;20:873-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16922259>.

749.Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: a systematic review. Br J Radiol 2019;92:20180688. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673295>.

750.Moureau-Zabotto L, Turrini O, Resbeut M, et al. Impact of radiotherapy in the management of locally advanced extrahepatic cholangiocarcinoma. BMC Cancer 2013;13:568.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24299517>.

751.Uno T, Itami J, Aruga M, et al. Primary carcinoma of the gallbladder: role of external beam radiation therapy in patients with locally advanced tumor. Strahlenther Onkol 1996;172:496-500. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8830812>.

752.Mondesir J, Willekens C, Touat M, de Botton S. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. J Blood Med



2016;7:171-180. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621679>

753.Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012;17:72-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180306>.

754.Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013;32:3091-3100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824796>.

755.Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, et al. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum Pathol* 2013;44:1216-1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391413>.

756.Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2012;43:1552-1558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503487>.

757.Churi CR, Shroff R, Wang Y, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014;9:e115383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25536104>.

758.Ruzzenente A, Fassan M, Conci S, et al. Cholangiocarcinoma heterogeneity revealed by multigene mutational profiling: clinical and prognostic relevance in surgically resected patients. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1699-1707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717940>.

759.Zhu AX, Borger DR, Kim Y, et al. Genomic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma: refining prognosis and identifying therapeutic targets. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3827-3834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889489>.

760.Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019;10:751-765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31392056>.

761.Abou-Alfa G, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32416072>.

762.Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014;19:235-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563076>.

763.Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:1630-1638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837095>.

764.Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014;59:1427-1434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122810>.

765.Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203698>.

766.Javle MM, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 265. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.265](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.265).



767.Demols A, Rocq L, Charry M, et al. *NTRK* gene fusions in biliary tract cancers. *J Clin Oncol* 2020;38:574-574. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.574](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.574).

768.Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183697>.

769.Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

770.Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

771.Goeppert B, Frauenschuh L, Renner M, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 2014;27:1028-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309328>.

772.Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): A cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol* 2019;37:187-187. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.187](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.187).

773.Subbiah V, Lassen U, Elez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-1243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32818466>.

774.Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF(V600E) mutations: Results of the NCI- MATCH trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32758030>.

775.Kim HJ, Yoo TW, Park DI, et al. Gene amplification and protein overexpression of HER-2/neu in human extrahepatic cholangiocarcinoma as detected by chromogenic in situ hybridization and immunohistochemistry: its prognostic implication in node-positive patients. *Ann Oncol* 2007;18:892-897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322545>.

776.Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

777.Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019;25:744-750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31011206>.

778.Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:888-894. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32352498>.

779.Lwin Z, Gomez-Roca C, Saada-Bouزيد E, et al. LEAP-005: Phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumours [abstract]. *Ann Oncol* 2020;31:Abstract LBA41. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/leap-005-phase-ii-study-of-levatinib-len-plus-pembrolizumab-pembro-in-patients-pts-with-previously-treated-advanced-solid-tumours>.



780.Javle M, Churi C, Kang HC, et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. J Hematol Oncol 2015;8:58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022204>.

781.Subbiah V, Hu MI-N, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion-positive solid tumors [abstract]. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 467. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.467](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.467).

782.Kato S, Subbiah V, Marchlik E, et al. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clin Cancer Res 2017;23:1988-1997. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683183>.

783.Sun W, Patel A, Normolle D, et al. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma. Cancer 2019;125:902-909. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561756>.

784.Kim RD, Sanoff HK, Poklepovic AS, et al. A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer. Cancer 2020;126:3464-3470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32453456>.

785.Demols A, Borbath I, Van den Eynde M, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. Ann Oncol 2020;31:1169-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32464280>.

Discussion  
update in  
progress