

---

# 盘点2018肝细胞癌指南——治疗

# 2018年国内外组织均更新了肝细胞癌指南



**中国医师协会**  
CHINESE MEDICAL DOCTOR ASSOCIATION



— 四川大学 —  
华西临床医学院/华西医院  
West China School of Medicine/West China Hospital, Sichuan University

# 2018年国内外更新的HCC指南

**NCCN临床实践指南：肝胆肿瘤（2018.V1-V5）**

**2018年BCLC 肝癌治疗指南**

**2018年EASL临床实践指南：肝细胞癌的管理**

**2018年ESMO临床实践指南：肝细胞癌的诊断，治疗和随访**

**2018年AASLD：肝细胞癌治疗指南**

**2018年AASLD临床实践指导意见：肝细胞癌的诊断、分期和管理**

**CSCO 原发性肝癌诊疗指南（2018.V1）**

**2018年香港共识声明：不可切除HCC的管理**

**2018年中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗（TACE）临床实践指南**

**2018年国际专家共识：肝切除术后复发转移的肝细胞癌多学科管理**

**肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识（2018版）**

NCCN.Hepatobiliary Cancers.2018 V1-V5

Forner A, et al. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314.

EASL.J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182-236.

Vogel A, et al. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement 4):iv238-iv255.

Heimbach JK,et al.Hepatology. 2018 Jan;67(1):358-380.

Marrero JA,et al.Hepatology. 2018 Aug;68(2):723-750.

CSCO.原发性肝癌诊疗指南.2018.V1

Cheung TT, et al. Liver Cancer. 2018 Mar;7(1):40-54.

中国医师协会介入医师分会.介入放射学杂志.2018.27(12):1117-1126.

Wen T,et al.Hepatobiliary Surg Nutr. 2018 Oct;7(5):353-371.

中国医师协会肝癌专业委员会.中华消化外科杂志.2019.18(1):8-15.

# 主要内容

---

01

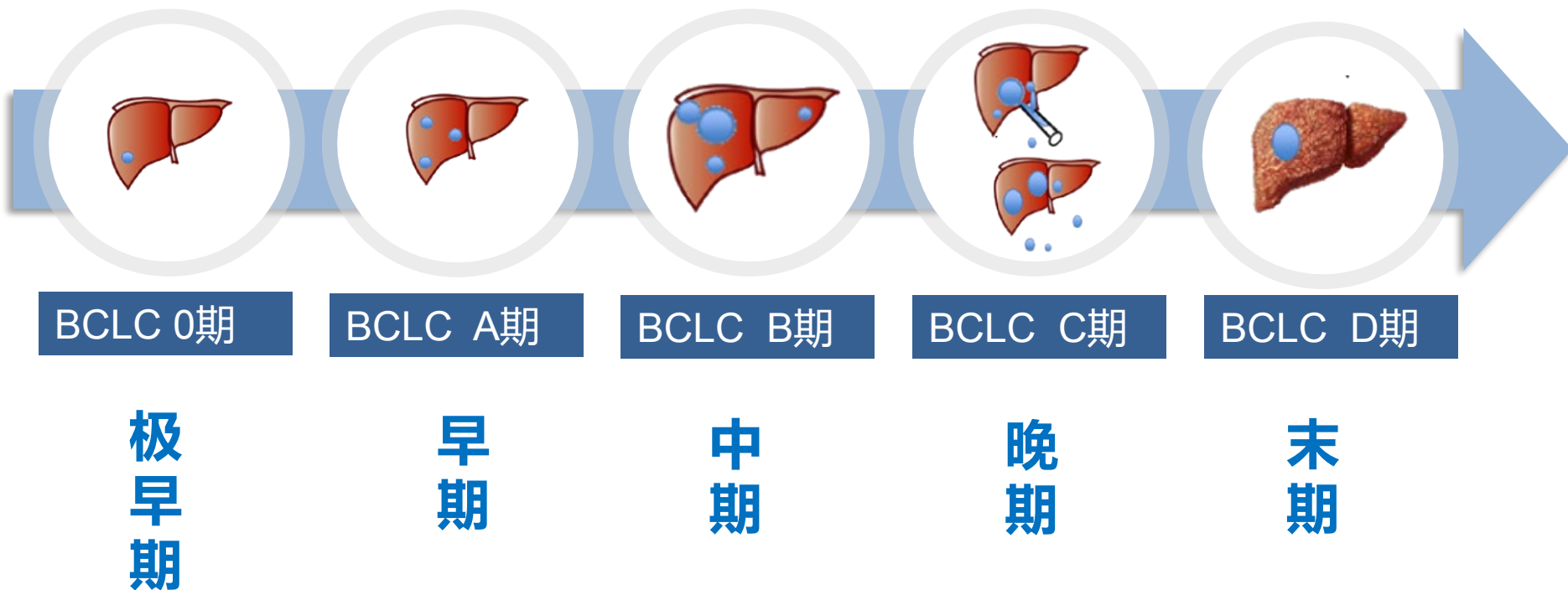
国外指南关于肝细胞癌的治疗推荐

02

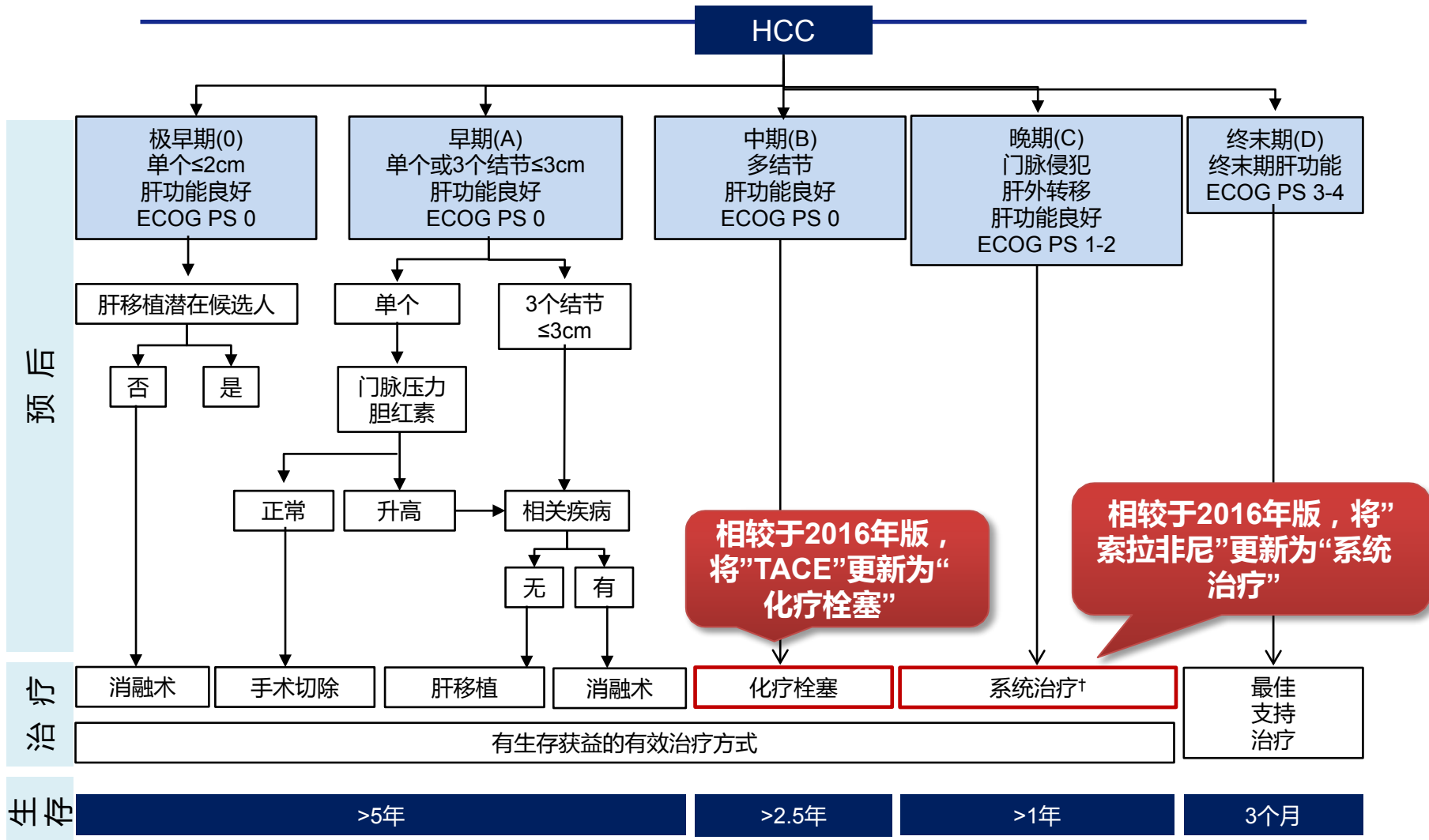
国内指南关于肝细胞癌的治疗推荐

# 国外指南主要基于BCLC分期推荐治疗方案

BCLC仍然是国外指南公认的HCC分期系统，  
基于BCLC分期，肝癌被分为“极早-早-中-晚-末”期



# 2018BCLC指南关于HCC的治疗推荐



<sup>†</sup>目前, 索拉非尼治疗后序贯瑞戈非尼被证实有效。仑伐替尼被证实非劣效于索拉非尼, 但尚无服用仑伐替尼后二线治疗探索。

# 2018BCLC指南关于局部治疗推荐要点

---

01

推荐手术切除作为非肝硬化HCC患者的首选治疗方案。尚无证据证实新辅助或辅助治疗可降低复发风险。

02

肝移植是最好的治疗选择，因为可同时治愈肿瘤和潜在的肝硬化。Milan标准是筛选HCC肝移植患者的基准。

03

消融是早期HCC患者广泛接受的治疗选择，其中射频消融是首选。

04

影像学引导的经导管肿瘤疗法中TACE是唯一证实有生存获益的治疗选择，经肝动脉插管放射栓塞术（TARE）生存获益还待进一步验证。

# 2018BCLC指南关于全身治疗推荐要点

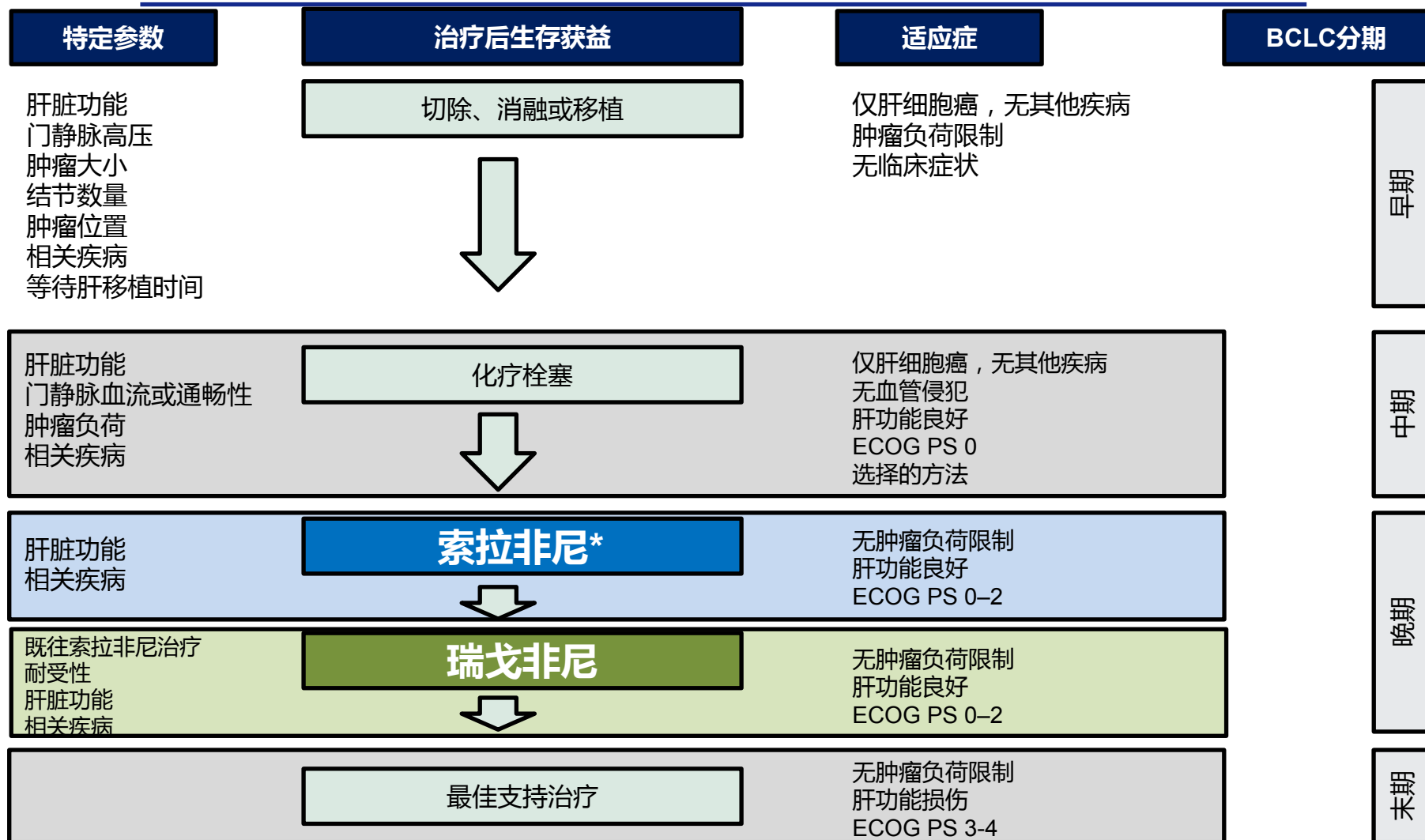
除了一线标准治疗索拉非尼，新版指南纳入仑伐替尼、瑞戈非尼、卡博替尼的最新进展，并汇总了肝细胞癌靶向药物III期临床试验

	研究	随机分组	TTP		OS		
			月	P值	月	P值	
一线	索拉非尼	Llovet et al (2008)	索拉非尼 (n=299) vs 安慰剂(n=303)	5.5 vs 2.8	<0.001	10.7 vs 7.9	<0.001
	索拉非尼	Cheng et al (2009)	索拉非尼 (n=150) vs 安慰剂(n=76)	2.8 vs 1.4	<0.001	6.5 vs 4.2	0.001
	舒尼替尼	Cheng et al (2013)	舒尼替尼 (n=530) vs 索拉非尼(n=544)	3.6 vs 3.6	NS	7.9 vs 10.2	NS
	布立尼布	Johnson et al (2013)	布立尼布 (n=577) vs 索拉非尼(n=578)	4.2 vs 4.1	NS	9.5 vs 9.9	NS
	索拉非尼+厄洛替尼	Zhu et al (2015)	索拉非尼 +厄洛替尼(n=362) vs 索拉非尼 (n=358)	3.2 vs 4.0	NS	9.5 vs 8.5	NS
	利尼伐尼	Cainap et al (2015)	利尼伐尼 (n=514) vs 索拉非尼 (n=521)	5.4 vs 4.0	0.001	9.1 vs 9.8	NS
	索拉非尼+多柔比星	Abou-Alfa et al (2016)	索拉非尼 +多柔比星(n=173) vs 索拉非尼 (n=173)	NA	NA	9.3 vs 10.5	NS
仑伐替尼	Kudo et al (2017)	仑伐替尼 (n=478) vs 索拉非尼 (n=476)	8.9 vs 3.7	<0.001	13.6 vs 12.3	<0.001	
二线	瑞戈非尼	Bruix et al (2016)	瑞戈非尼(n=379) vs 安慰剂 (n=194)	3.9 vs 1.5	<0.0001	10.6 vs 7.8	<0.0001
	布立尼布	Llovet et al (2013)	布立尼布(n=263) vs 安慰剂 (n=132)	4.2 vs 2.7	0.001	9.4 vs 8.2	NS
	依维莫司	Zhu et al (2014)	依维莫司(n=362) vs 安慰剂 (n=184)	2.9 vs 2.6	NS	7.6 vs 7.3	NS
	雷莫芦单抗	Zhu et al (2015)	雷莫芦单抗(n=283) vs 安慰剂 (n=282)	3.5 vs 2.6	<0.0001	9.2 vs 7.6	NS
	tivantinib	Rimassa et al (2017)	Tivantinib (n=226) vs 安慰剂 (n=114)	NA	NA	8.4 vs 9.1	0.81

**瑞戈非尼是唯一被证实具有生存获益的二线治疗药物**



# 2018BCLC指南推荐 索拉非尼序贯瑞戈非尼全程管理



## 肝细胞癌序贯治疗方案

\*仑伐替尼非劣效于索拉非尼，但尚无服用仑伐替尼后二线治疗探索。

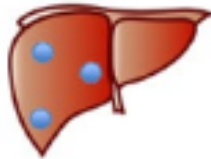
Forner A, et al. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314.

# 2018AASLD指南关于HCC治疗推荐

## BCLC分期



0期



A期



B期



C期

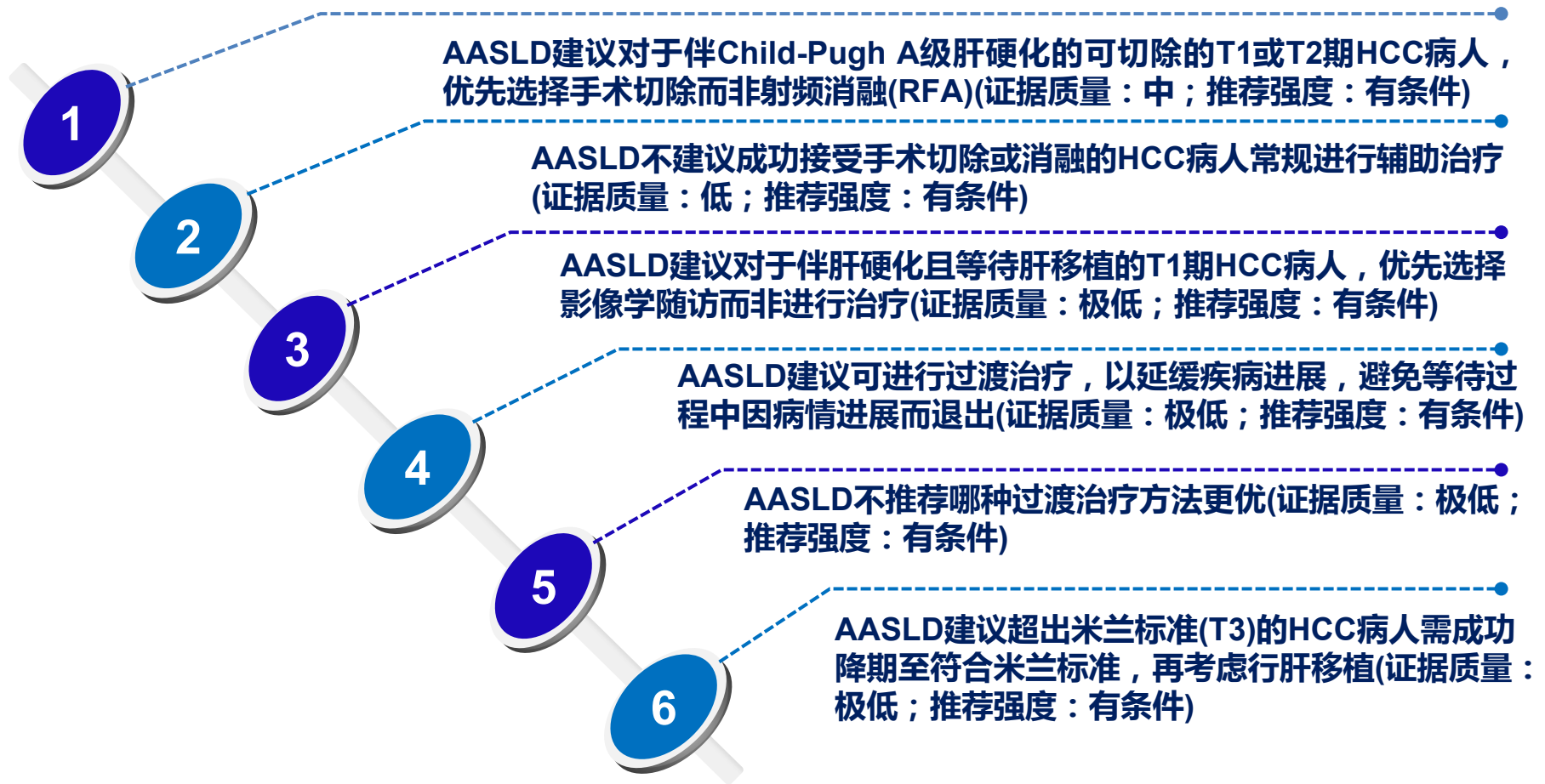


D期



证据水平	治疗方案				
1	肝切除术		TACE	索拉非尼 (一线) 仑伐替尼 (一线) 瑞戈非尼 (二线) 卡博替尼 (二线)	
2	RFA MWA	肝切除术 OLT RFA MWA TARE TACE SBRT	TARE Downsize OLT	纳武单抗 (二线)	OLT BSC
3				TARE	

# 2018AASLD指南关于根治性治疗的推荐



# 2018AASLD指南

## 关于非根治治疗中局部治疗的推荐

**对于无法行肝切除和肝移植的肝硬化HCC成年患者（T2或T3，无血管侵犯），局部治疗优于不治疗**

(证据质量：TACE，中；单纯肝动脉栓塞，极低；TARE，极低；体外放疗，极低；推荐强度：强)；

**不推荐哪种局部治疗方法更优**

- 对于不符合根治性治疗标准的中期HCC患者，应考虑局部治疗。
- 对于不适合TACE/TARE治疗或者在TACE/TARE治疗后进展的患者应考虑系统治疗。

# 2018AASLD指南

## 关于非根治治疗中全身治疗的推荐

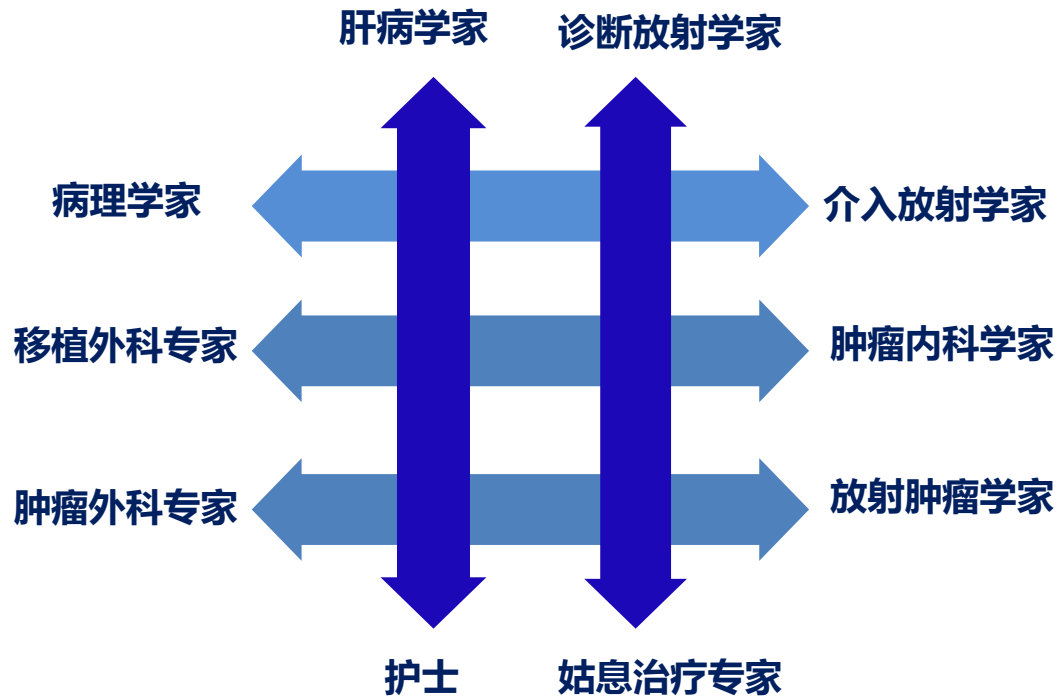
对于Child-Pugh A 级或优选的Child-Pugh B 级合并晚期HCC患者  
[ 伴大血管侵犯和 ( 或 ) 远处转移 ] ，全身治疗优于无治疗。  
( 证据质量：中；推荐强度：强 )

- BCLC B期HCC患者在TACE治疗进展后应考虑索拉非尼、仑伐替尼(经批准后)等系统治疗作为一线选择。
- BCLC C期的HCC患者应将索拉非尼、仑伐替尼(经批准后)等系统治疗作为一线选择，而且索拉非尼仍是晚期HCC病人的一线标准治疗。
- 索拉非尼治疗影像学进展后，应考虑将瑞戈非尼和纳武单抗作为二线选择；暂无明确数据支持在仑伐替尼治疗进展后使用瑞戈非尼或纳武单抗，但多激酶TKIs具有相似的作用机制，也可考虑进行序贯治疗。

# 2018AASLD指南

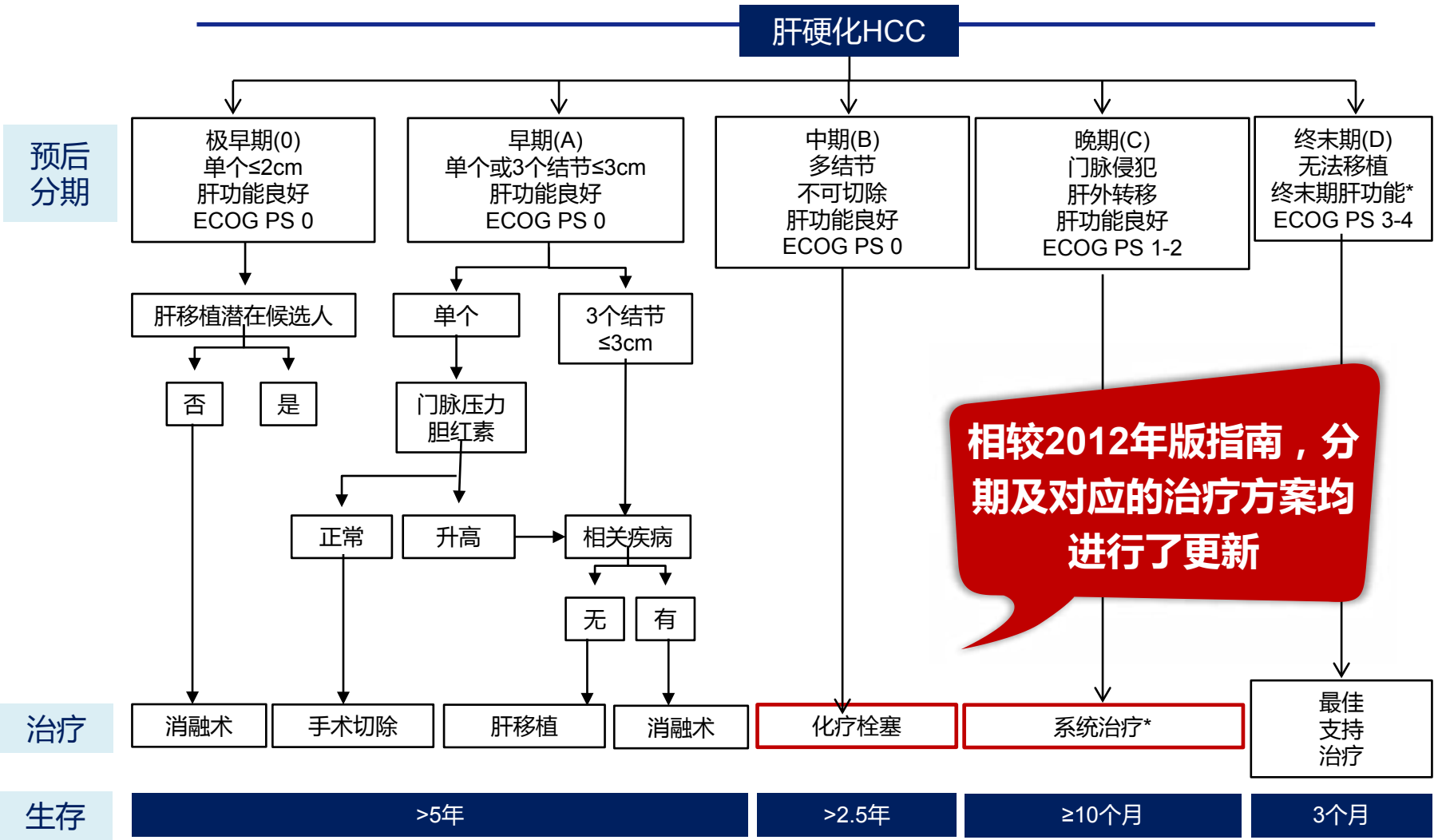
## 强调HCC患者应进行多学科综合管理

HCC的管理应纳入多个学科的专家，包括：



近期研究显示，成立多学科门诊进行会诊可以延长HCC病人的生存时间，因此，HCC病人应接受多学科综合管理。

# 2018EASL指南关于HCC治疗推荐



\*截至2017年，索拉非尼被证实一线治疗有效，瑞戈非尼被证实用于索拉非尼治疗后影像学进展患者二线治疗有效。仑伐替尼被证实用于一线治疗非劣效于索拉非尼，但尚无服用仑伐替尼后的二线治疗探索。卡博替尼被证实用于二线或三线治疗优于安慰剂，可将OS从8个月（安慰剂）延长至10.2个月（ASCO GI 2018）。基于单臂II期临床研究，纳武单抗获得FDA批准用于二线治疗，但EMA尚未批准。

# 2018EASL指南关于局部治疗推荐要点

- 推荐手术切除作为治疗非肝硬化HCC患者的选择(证据低；推荐强)。
- 不推荐新辅助疗法或辅助疗法(证据高；推荐强)。鼓励进一步新药临床试验。
- 推荐肝移植作为符合Milan标准但不适合切除的HCC患者的一线选择(证据高；推荐强)。
- 在等待肝移植的HCC患者中，如果新辅助治疗可以降低移植前退出风险和移植后复发风险，尤其是可以达到完全或部分缓解的患者，推荐进行移植前(新辅助)局部治疗(证据低；推荐强)。
- 射频热消融是不适合手术的BCLC 0和A期肿瘤患者的标准治疗(证据高；推荐强)。
- 即使可以手术，极早期HCC(BCLC-0)患者也可以将射频消融作为特定部位的一线治疗(证据中等；推荐强)。
- BCLC B期患者应选择性进行TACE治疗(证据高；推荐强)。



# 2018EASL指南关于全身治疗推荐要点

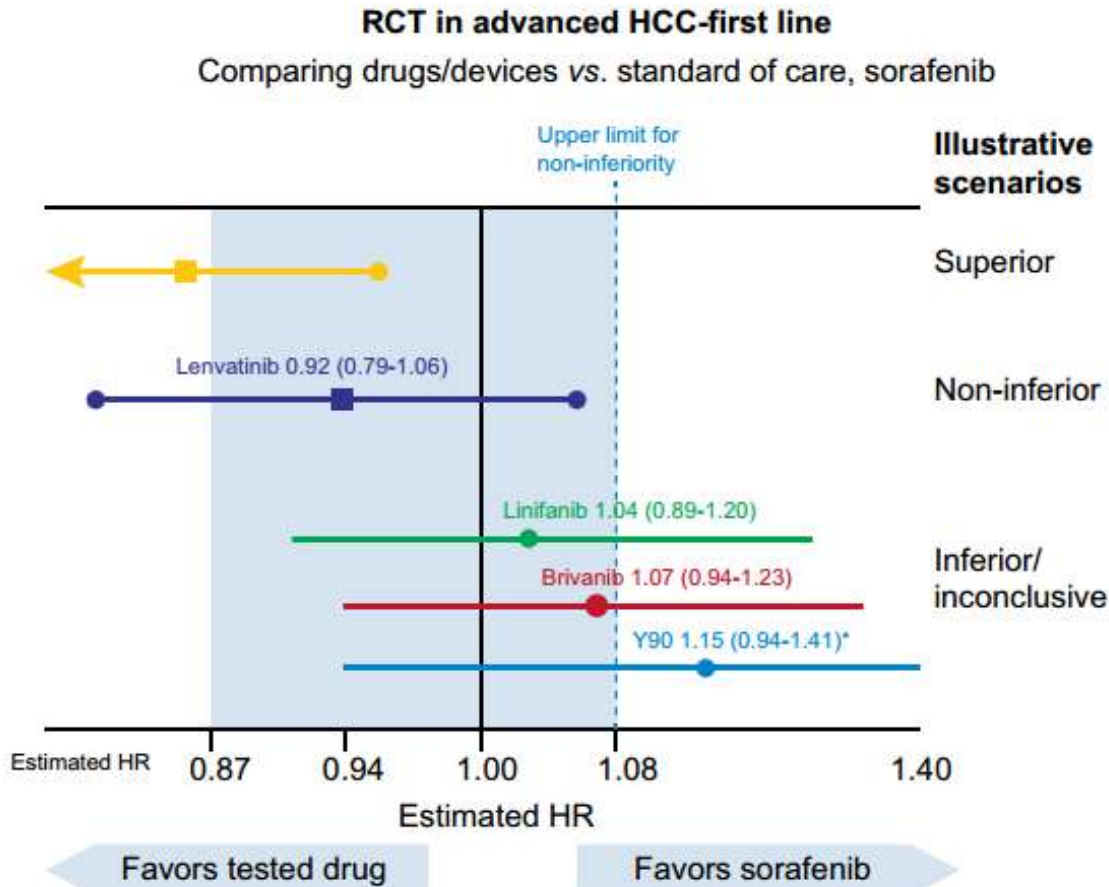
**索拉非尼是HCC标准一线系统治疗药物。**用于肝功能良好（Child-pugh A级）的晚期患者（BCLC C期），或局部治疗进展/不适合局部治疗的更早期患者（证据高；推荐强）

仑伐替尼非劣于索拉非尼，也推荐用于HCC一线治疗。其适用于肝功能良好（Child-pugh A级）、体力状态良好且无门静脉主干侵犯的晚期（BCLC-C期）患者，或局部治疗进展/不适合局部治疗的患者（证据高；推荐强）

**瑞戈非尼被推荐作为索拉非尼后疾病进展且肝功能(Child-Pugh A)和体能状态良好患者的二线治疗(证据高；推荐强)。**最近研究显示，与安慰剂相比，卡博替尼二线治疗显示出生存获益。

基于非随机对照但有前景的数据，纳武单抗已获得FDA批准用于晚期HCC二线治疗，正在等待3期研究数据。根据目前的数据并不足以提供明确的建议(证据中等；推荐弱)。

# 2018EASL指南：需进一步临床试验 证实非劣效性或亚组分析能确定更佳结果



晚期HCC的非劣效性结果

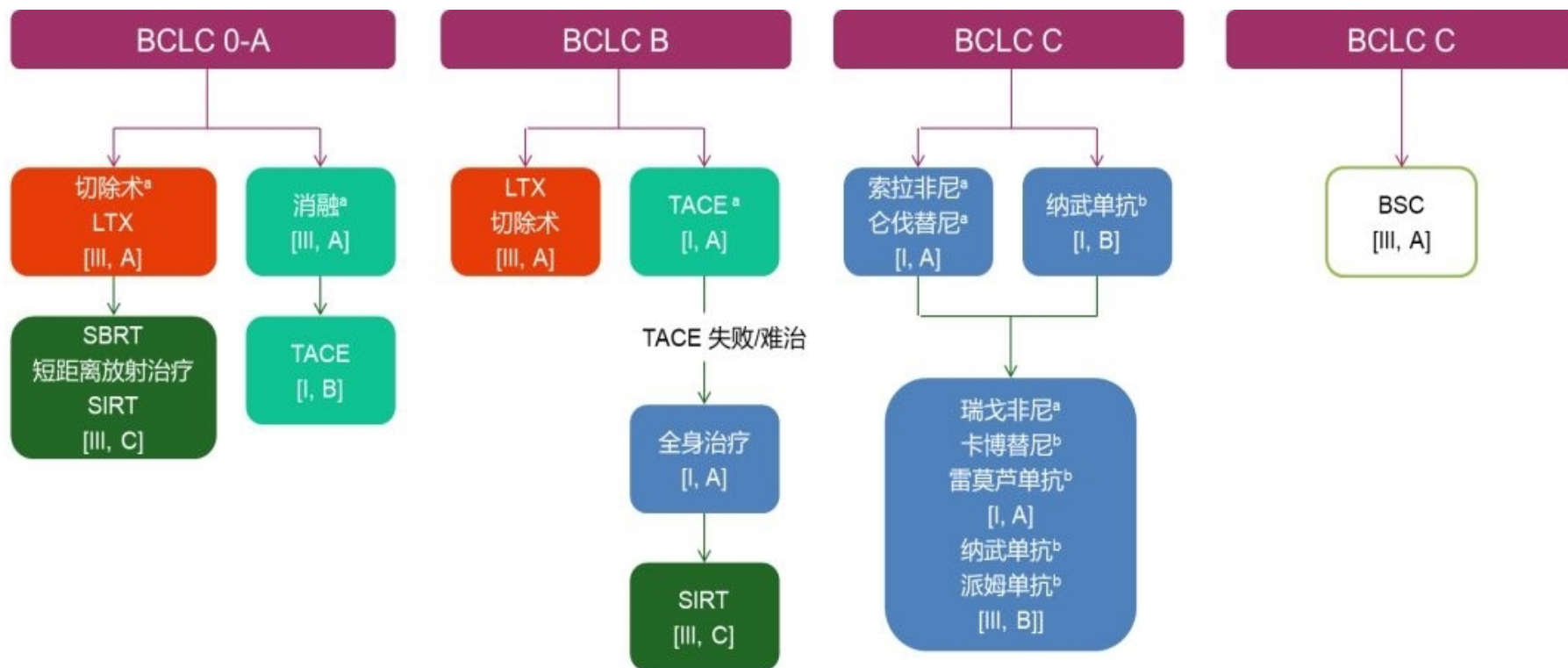
**优效于索拉非尼：目前  
没有药物达到**

**非劣效于索拉非尼：HR  
(95% CI)边界在1-1.08内(仑  
伐替尼)**

**劣效于索拉非尼：边界超过  
非劣效的上限1.08(linifanib  
和brivanib)**

**此外与索拉非尼相比，Y-90  
获得阴性结果**

# 2018ESMO指南 基于BCLC分期的HCC治疗推荐



a 基于肿瘤负荷和肝功能的适应症限制

b 截止2018年8月未获批

BCLC, 巴塞罗那肝癌分期系统; BSC, 最佳支持治疗; EMA, 欧洲药品管理局; HCC, 肝细胞癌; LTX, 肝移植; SBRT, 立体定向放疗; SIRT, 选择性体内放射疗法; TACE, 经动脉化疗栓塞.

# 2018ESMO指南

## 基于证据水平及批准状态的治疗推荐

BCLC分期	治疗 (标准治疗)	基于肿瘤负荷和肝功能的 适应症限制	替代治疗 EMA尚未获批	替代治疗
0-A 任意大小的单个 肿瘤或最多3个 ≤3cm的结节; 良 好的肝功能; ECOG PS 0	切除术[III, A]	残肝大小及功能适宜		SBRT [III, C]
	移植[III, A]	大小≤5cm, 数量≤3		高剂量率近距离放疗 [III, C]
	热消融[III, A]	大小≤3cm, 不毗邻血 管或胆管		SIRT [III, C]
	TACE [I, A]	切除术和热消融存在禁 忌症; 桥接移植		
B 多结节; 良好的 肝功能; ECOG PS 0	TACE [I, A]	大小5-10cm, 肿瘤结 节可进行超选择性插管		移植 [III, A] 切除术 [III, A] 全身治疗(TACE失败/难治后) [I, A] SIRT (TACE失败/难治后) [III, C]
C 门静脉侵犯; 肝 外转移; 良好的 肝功能; ECOG PS 1-2	索拉非尼(一线) [I, A]	Child-Pugh A	仑伐替尼(一线) [I, A]	纳武单抗(二线) [I, B]
	瑞戈非尼(二线) [I, A]	Child-Pugh A, 耐受 索拉非尼	卡博替尼(二线) [I, A] 雷莫芦单抗(AFP高; 二线) [I, A]	派姆单抗(二线) [I, B] SIRT(肝受限, 良好的肝功能, 无 可行的全身治疗) [III, C]
D 终末期肝功能; ECOG PS 3-4	BSC			

# 2018ESMO指南关于局部治疗的推荐

## 早中期HCC局部治疗：将米兰标准作为肝移植的基准，并建议长期等待(>3个月)肝移植的情况下，患者可进行切除、局部消融或TACE

推荐意见	证据级别	推荐等级
无先天性门静脉高压且Child-Pugh评分为A的患者是小/大肝切除术(LRs)的良好人选。	III	B
Child-Pugh评分为B和/或门静脉高压的患者可作为小手术切除的候选对象。	III	A
肝硬化患者若进行肝切除，最好采用腹腔镜切除术。	IV	A
米兰标准(单个病灶<5cm；或者，最多有3个病灶，每个<3cm；无肝外表现；无大血管侵犯)是目前选择HCC患者进行原位肝移植术(OLT)的基准。对于符合米兰标准的病人，建议采用OLT，术后复发率<10%且70%的患者5年生存率达到预期。	II	A
对于其他几个提议(up-to-7标准，多伦多标准，UCSF标准)，只有UCSF标准(单个肿瘤≤6.5 cm，最多三个结节且最大的≤4.5 cm，肿瘤总直径≤8 cm)经过前瞻性研究验证，显示出类似的结果，因此，如果符合UCSF，超出米兰标准的HCC患者也可考虑进行OLT。	III	B

推荐意见	证据级别	推荐等级
在长期等待(>3个月)肝移植的情况下，患者可进行切除、局部消融或TACE，以最大限度地降低肿瘤进展的风险，为移植起到“桥梁”作用。	III	B
对于HCC患者，不推荐在OLT、LR或局部消融后进行辅助治疗。	I	E
通过RFA或MWA的方法进行热消融建议作为极早期疾病(BCLC 0)的一线治疗。	II	A
针对热消融之后，由于位置原因而局部失败风险高的患者，高适形HDR射频消融和SBRT可作为肿瘤消融的替代方法。	III	C
除临床试验外，目前不建议使用基于未知预测值的预后评分的治疗算法来选择首次和重复TACE的患者。	III	A
传统碘化油TACE是中期HCC患者的标准治疗方法，而使用DEB-TACE是一种可减少化疗全身副作用的治疗选择。	I	C
在临床实践中不推荐将TACE与全身治疗药物如索拉非尼联合治疗，无论是序贯还是伴随治疗	I	E
不推荐SIRT作为中期或晚期患者的一线治疗	I	E

# 2018ESMO指南关于全身治疗的推荐

## 晚期HCC治疗：新版指南纳入瑞戈非尼、仑伐替尼、卡博替尼等最新进展

推荐意见	证据级别	推荐等级
在随机试验中，化疗并没有提高生存率，也不推荐作为标准治疗。	II	C
索拉非尼是晚期及不符合局部治疗或局部治疗进展的中期(BCLC B)HCC患者的标准治疗。推荐用于肝功能良好和ECOG PS 0-2的患者。	I	A
仑伐替尼的疗效非劣于索拉非尼，可作为无门静脉主干侵犯、无明显的胆管侵犯、肿瘤占肝脏总体积 < 50%的晚期HCC患者的一线治疗选择，有待EMA批准。	I	A
瑞戈非尼是耐受索拉非尼治疗但疾病进展的晚期HCC患者的标准治疗。推荐用于肝功能良好和ECOG PS 0-1的患者。	I	A
卡博替尼可考虑用于已使用一种或两种全身治疗但疾病进展且肝功能良好和ECOG PS 0-1的患者，有待EMA批准。	I	A
雷莫芦单抗可考虑作为基线AFP≥400 ng/ml、肝功能良好和ECOG PS 0-1患者的二线治疗，有待EMA批准。	I	A
对于已获批酪氨酸激酶抑制剂不耐受或治疗后疾病进展的患者，可考虑使用纳武单抗和派姆单抗等免疫疗法，有待EMA批准。明确的推荐，需等待随机试验的结果。	III	B

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/435011012112011314>