

表 1. 全球指南中肝癌切除术的适应症、术后复发率及复发后管理

地区、指南(年份) (参考文献)	肝癌切除术的适应症	肝癌切除术后复发率	肝癌切除术后复发的管理	
欧洲	EASL (2018) <sup>(6)</sup> BCLC (2022) <sup>(7)</sup>	(BCLC 0/A) 单发或 <3cm×2-3 个肿瘤, 门脉高压(-), 保留肝功能, PS=0 (BCLC 0/A) 单发或 ≤3cm×2-3 个肿瘤, 保留肝功能, PS=0;	5 年复发率 70%, 60-70% 的复发发生在最初的 2 年内 5 年复发率 70%	不建议在 LR 后进行辅助治疗 (1)LRT; (2)成功降期治疗的患者进行 LT; (3)合并 VI、EHM 或不适宜 TACE 的患者进行系统治疗.
美洲	AASLD (2023) <sup>(8)</sup> NCCN (2023) <sup>(9)</sup>	(BCLC 0/A) 单发或 ≤3cm×2-3 个肿瘤, 保留肝功能, PS=0; (1)单发, Child-Pugh A/B, 足够的 FLR, 门脉高压(-); (2)局限、可切除多病灶; (3)主要 VI; (4)对治疗有反应的最初不可切除肝癌	5 年复发率 50-70% 5 年复发率超过 70%	(1)符合 Milan 标准者进行补救性 LT; (2)超 Milan 标准的局部复发患者采用 LRT, 对成功降期治疗的患者进行 LT; (3)合并 VI、EHM 或 TACE 不适用或晚期复发 HCC 患者进行系统治疗术后辅助治疗
亚洲	China (2022) <sup>(10)</sup> JSH (2021) <sup>(11)</sup> KLCA-NCC (2022) <sup>(12)</sup>	(1) (CNLC Ia) Child-Pugh A/B, PS=0-2, 单发 ≤5cm; (2) (CNLC Ib) Child-Pugh A/B, PS=0-2, 单发 >5cm 或 ≤3cm×2-3 个肿瘤; (3) (CNLC IIa) Child-Pugh A/B, PS=0-2, >3cm×2-3 个肿瘤; (4) (CNLC IIb) Child-Pugh A/B, PS=0-2, ≥4 个肿瘤; (5) (CNLC IIIa) Child-Pugh A/B, PS=0-2, VI+ (1) (I 期) Child-Pugh A/B, ≤3cm×1-3 个肿瘤; (2) (I 期) Child-Pugh A/B, >3cm×1-3 个肿瘤; (3) (III 期) Child-Pugh A/B, VI+ (1) (mUICC I) 单发 ≤2cm; (2) (mUICC II) 单发 >2cm; (3) (mUICC II) ≤2cm×2-3 个肿瘤; (4) (mUICC II) 单发 ≤2cm, VI+; (5) (mUICC III) >2cm, ≤3 个肿瘤; (6) (mUICC III) 单发 >2cm, VI+	5 年复发率 40-70% 年复发率超过 10%, 5 年复发率 70-80%, 90% 以上初次复发发生在肝脏内 5 年复发率 50-60%	根据复发肿瘤的特点, 可选择再次手术切除、消融治疗、介入治疗、放射治疗或系统治疗, 以延长患者的生存期; 对于术后单纯腹膜转移的患者, 可考虑积极的根治性切除 如果是肝脏内复发, 则根据肝脏残余量和肝功能考虑治疗。治疗策略与首次治疗基本相同: 手术切除。如果切除困难, 则采用 RFA、TARE 或系统治疗 根据复发时间、残留肝功能、功能状态以及复发肿瘤的大小、位置和数量选择治疗方案

INASL (2023)<sup>(13)</sup> (1) (INASL-BCLC 0/A)单发<5cm, 或≤3cm×2-3个肿瘤(符合 Milan 标准), 保留肝功能(CTP≤6), PS=0; 5年复发率 70%, 肝内复发率 68-98% (1)将 TACE、TARE 或 SBRT 作为 INASL-BCLC B 期患者的辅助疗法 (2)将 TARE、SBRT 或切除术作为 INASL-BCLC C1 期患者的辅助疗法 (2) (INASL-BCLC C)VI 和/或 EHM, 中度保留肝功能(CTP≤8), PS≤2

注:AASLD, 美国肝病研究协会; BCLC, 巴塞罗那肝癌分期; CTP, Child-Turcotte-Pugh 评分; EASL, 欧洲肝病研究协会; EBRT, 体外放射治疗; EHM, 肝外转移; HCC, 肝细胞癌; INASL, 印度国家肝病研究协会; JSH, 日本肝病学会; KLCA-NCC, 韩国肝癌协会 (KLCA) 和韩国国立癌症中心 (NCC); FLR, 未来肝残余; LR, 肝切除术; LRT, 局部治疗; NAT, 新辅助治疗; NCCN, 美国国家综合癌症网络; PS, 表现状态; RFA, 射频消融; SBRT, 立体定向体外放射治疗; TACE, 经动脉栓塞; TARE, 经动脉放射栓塞; VI, 血管或胆管侵犯。

表 2A. 开展的肝癌新辅助局部化疗临床试验研究

研究分期	治疗	疾病状态	疾病分期/肝功能	病例数	治疗模式	首要研究终点	时间窗	起始时间	完成时间	NCT 序号	地区
III	mFOLFOX6-TAI	肝癌伴 PVTT	Child-pugh 0/A	230	NAT	OS	60 月	2016/1/1	2028/12/31	NCT03368651	中国
III	mFOLFOX6-TAI	可切除肝癌	BCLC A/B, 超 Milan 标准	344	NAT	OS	60 月	2018/7/1	2024/8/31	NCT03851913	中国
III	FOLFOX-HAIC	超 Milan 标准的可切除肝癌	Child-Pugh 0/A	252	NAT	OS	60 月	2018/3/2	2023/3/2	NCT03469479	中国
II	PLADOTH-TACE	可切除肝癌	N/A	47	NAT/AT	1. EFR 2. OS	N/A	2005/6/1	2013/9/30	NCT00276705	英国
N/A	TACE-HAIC (FOLFOX)	可切除肝癌	BCLC A, Child-Pugh A/B	320	NAT	PFS	3 年	2021/2/20	2026/12/30	NCT04777942	中国
N/A	TACE-HAIC (FOLFOX)	可切除肝癌	BCLC B, Child-Pugh A/B	280	NAT	PFS	3 年	2020/7/8	2025/12/30	NCT04424043	中国
N/A	TACE-HAIC (FOLFOX)	肝癌伴 PVTT	Child-Pugh A/B	320	NAT	PFS	3 年	2019/12/16	2024/12/30	NCT04181931	中国

表 2B. 开展的肝癌新辅助酪氨酸激酶抑制剂单药或联合治疗临床试验研究

研究分期	治疗	疾病状态	疾病分期/肝功能	病例数	治疗模式	首要研究终点	时间窗	起始时间	完成时间	NCT 序号	地区
II	Sorafenib	可切除肝癌	Child-Pugh B/C	36	NAT	1. 抗血管生成作用 2. 显著的病理变化	手术后第 50 天和 3 个月	2010/5/1	2012/6/1	NCT01182272	法国
II	Sorafenib, capecitabine, oxaliplatin	可切除肝癌	Child-Pugh A	15	NAT	手术切除率	第 4 个周期结束时 (14 天为 1 周期)	2016/6/20	2020/4/1	NCT03578874	香港
N/A	TACE 联合 Lenvatinib	可切除肝癌	CNLC III, Child-Pugh A/B	164	NAT	DFS	1 年	2021/8/1	2023/3/1	NCT04961138	中国
N/A	射频消融+Sorafenib	可切除肝癌	Child-Pugh B/C	450	NAT	DFS	1 年	2017/5/4	2018/12/31	NCT03097848	中国

表 2C. 开展的肝癌新辅助放射治疗临床试验研究

研究分期	治疗	疾病状态	疾病分期/肝功能	病例数	治疗模式	首要研究终点	时间窗	起始时间	完成时间	NCT 序号	地区
III	放射治疗	肝癌伴 PVTT	Child-Pugh A/B	214	NAT	OS	1 年	2019/3/1	2021/12/31	NCT04025437	中国
I	SBRT	可切除肝癌	Child-Pugh 0/A	30	NAT	退出率（无法进行手术切除的患者比例）	最后一名参与患者入组 5 个月后	2021/1/31	2024/1/1	NCT04587739	法国
I	SBRT	可切除肝癌	BCLC A, Child-Pugh A/B	15	NAT	trAE (CTCAE v5.0)	术后 3 个月	2022/11/1	2024/2/1	NCT05598060	中国

注：AE，不良反应；AT，辅助治疗；BCLC，巴塞罗那肝癌分期；Capecitabine，卡培他滨；CR，完全应答；CTCAE：不良事件通用术语标准；DFS，无病生存；EFR，无事件生存期；FOLFOX，输注亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和奥沙利铂；HAIC，肝动脉输注化疗；Lenvatinib，仑伐替尼；mFOLFOX6，改良的输注奥沙利铂、亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶；N/A，未获取；NAT，新辅助治疗；Sorafenib，索拉非尼；OS，总生存期；Oxaliplatin，奥沙利铂；PFS：无进展生存期；PLADOTH，顺铂、盐酸多柔比星和沙利度胺；PR，部分应答；PVTT，门静脉瘤栓；RECIST：实体瘤反应评估标准；SBRT：立体定向体放射治疗；TACE，经动脉化疗栓塞；TAI，经动脉化疗灌注；trAE：治疗相关不良事件。

表 3. 开展的肝癌新辅助免疫检查点抑制剂单药或联合治疗临床试验研究

研究分期	治疗	疾病状态	疾病分期/肝功能	病例数	治疗模式	首要研究终点	时间窗	起始时间	主要完成时间	完成时间	NCT 序号	地区
III	TACE/HAIC 联合 Lenvatinib+Sintilimab	可切除肝癌	BCLC B/C	90	NAT	RFS	1 年	2022/4/30	2023/12/30	2024/12/30	NCT05250843	中国
III	Camrelizumab 联合 Apatinib	可切除肝癌	CNLC Ib/IIa/IIb/IIIa	130	NAT/AT	RFS	3 年	2022/11/1	2025/11/1	2027/11/1	NCT05613478	中国
II	Pembrolizumab+手术/消融术	可切除肝癌	BCLC 0/A	50	NAT/AT	RFS	1 年	2017/11/10	2019/10/31	2020/10/31	NCT03337841	日本
II	Tislelizumab+IMRT	可切除肝癌	BCLC 0/A	30	NAT	RFS	2 年	2021/4/20	2022/4/20	2023/12/20	NCT04850157	中国
II	Apatinib+Camrelizumab+Oxaliplatin	可切除肝癌	BCLC 0/A	15	NAT	MPR <sup>‡</sup>	2 年	2021/5/6	2022/12/31	2024/12/31	NCT04850040	中国
II	Tislelizumab	可切除肝癌	BCLC A/B	80	NAT	DFS	1 年	2020/12/1	2024/12/1	2025/12/1	NCT04615143	中国
II	AK104(免疫检查点阻断剂)联合 TACE	可切除肝癌	BCLC A/B	54	NAT	MPR <sup>‡</sup>	2 年	2023/1/1	2025/1/1	2025/1/1	NCT05578430	中国
II	Cemiplimab	可切除肝癌	BCLC A/B/C	88	NAT /AT	STN	手术的时间	2019/7/23	2024/7/15	2029/9/3	NCT03916627	美国
II	Cemiplimab+SBRT	可切除肝癌	BCLC A/B/C	88	NAT /AT	STN	手术的时间	2019/7/23	2024/7/15	2029/9/3	NCT03916627	美国
II	Cemiplimab++fianlimab	可切除肝癌	BCLC A/B/C	88	NAT /AT	STN	手术的时间	2019/7/23	2024/7/15	2029/9/3	NCT03916627	美国
II	Sintilimab+TACE+放射治疗	可切除肝癌	BCLC B/C	10	NAT	EFS	4 年	2020/12/26	2021/10/1	2021/12/1	NCT04653389	中国

II	Apatinib+Camrelizumab	可切除肝癌	BCLC B/C	78	NAT/AT	RFS	1年	2021/9/15	2024/6/30	2024/6/30	NCT04930315	中国
II	Nivolumab+Ipilimumab	可切除肝癌	BCLC B/C	40	NAT	肿瘤缩小(根据RECIST 1.1标准, 病灶缩小>10%)	4年	2019/2/12	2022/12/31	2022/12/31	NCT03510871	中国
II	Atezolizumab+Bevacizumab	可切除肝癌	BCLC B/C	45	NAT	pCR	6月	2021/10/29	2023/12/1	2025/12/1	NCT04954339	韩国
II	Regorafenib+Durvalumab	可切除肝癌	UICC T1b/T2 或 T3 Child-Pugh A	27	NAT	ORR(依据RECIST 1.1的CR或PR)	16周	2023/3/1	2023/12/5	2028/12/5	NCT05194293	美国
II	Nivolumab	潜在可切除肝癌	HKLC 中级或局部高级,Child-Pugh A	20	NAT	pRR(定义为切除肿瘤中坏死率≥30%的患者比例)	术后(开始使用nivolumab后6周)	2020/7/3	2022/12/31	2022/12/31	NCT05471674	香港
II	Pembrolizumab+Lenvatinib	可切除肝癌	符合米兰标准,有微血管侵犯;或超出米兰标准,无肝外转移, Child-Pugh A	43	NAT/AT	MPR <sup>†</sup>	24周	2022/9/30	2023/10/1	2025/7/31	NCT05389527	中国
II	Pembrolizumab+Lenvatinib vs. Pembrolizumab/Lenvatinib 单药	可切除肝癌	Child-Pugh A	60	NAT	MPR <sup>†</sup>	4月	2022/8/25	2026/7/1	2026/7/1	NCT05185739	英国
II	Atezolizumab/Bevacizumab vs. 新辅助放射治疗	肝癌伴PVTT	Child-Pugh A	70	NAT	肝切除术比例	17周	2022/10/18	2026/6/30	2026/6/30	NCT05137899	加拿大
II	Tremelimumab+Durvalumab	可切除肝癌	Child-Pugh A	28	NAT/AT	AE(大于3级的AE或导致停止治疗的irAE)	4年	2023/1/1	2025/11/1	2026/11/1	NCT05440864	西班牙
II	Nivolumab+BMS-813160/BMS-986253	可切除肝癌	N/A	50	NAT	(1)MPR <sup>†</sup> (2)STN(根据肿瘤标本的病理结果,将肿瘤基	2年	2020/3/19	2024/10/1	2024/10/1	NCT04123379	美国

Ib/II	Anlotinib hydrochloride+TQB2450	可切除肝癌	BCLC A/B	20	NAT	(1)pCR (2)ORR(依据 RECIST 1.1 的 CR 或 PR)	6 月	2021/4/30	2024/7/30	2024/7/30	NCT04888546	中国	
I/II	Ipilimumab/Ipilimumab+Nivolumab	可切除肝癌	Child-Pugh A	32	NAT	(1)手术延迟 (2)trAE	(1)89 天 (2)127 天	2019/3/1	2023/9/1	2023/12/1	NCT03682276	英国	
I	Durvalumab+Tremelimumab vs. Durvalumab+Tremelimumab+SIRT	可切除肝癌	BCLC 0/A	20	NAT /AT	AE(至少有一项经 CTCAE v5.0 评估的 3-5 级 trAE)	18 月	2023/5/1	2025/10/1	2025/10/1	NCT05701488	美国	
I	SBRT+Atezolizumab+Bevacizumab	可切除肝癌	BCLC A/B	20	NAT	AE(经 CTCAE v5.0 评估的 3-4 级 trAE)	6 月	2021/6/18	2024/12/31	2025/12/31	NCT04857684	美国	
I	Pembrolizumab	可切除肝癌	BCLC B	45	NAT	(1)复发率 (2)切除肿瘤中 CD8+、Ki67+T 细胞的数量	术后 2 年	2019/12/10	2024/7/1	2024/7/1	NCT04224480	新加坡	
I	Lenvatinib+Sintilimab+放射治疗	肝癌伴 PVTT	BCLC C	20	NAT	(1)AE(经 CTCAE v5.0 评估的 ≥3 级 trAE) (2)完成术前治疗并进行手术的患者人数	5 年	2023/1/8	2025/12/5	2025/12/5	NCT05225116	中国	
I	Tislelizumab+SBRT	可切除肝癌	N/A	20	NAT	(1)手术延迟超过 6 周或更长时间的患者人数 (2)ORR(RECIST v1.1 或 mRECIST)	(1)92 天 (2)术前 1 天 (3)术后 1 个月 (4)术后 2 个月	2022/3/1	2023/10/1	2024/12/1	NCT05185531	中国	

						(3) 切除标本的 病理反应率 (pCR、pPR、MPR) (4) irAE (CTCAE v5.0)							
I	Nivolumab+Relatlimab	可切除 肝癌	N/A	20	NAT	完成术前治疗 并进行手术的 人数	4年	2021/5/28	2025/6/1	2026/6/1	NCT04658147	美国	
N/A	HAIC/Lenvatinib+Sintilimab	可切除 肝癌	Child-Pugh A	60	NAT	DFS	1年	2022/11/1	2023/11/1	2025/11/1	NCT05621499	中国	
N/A	Camrelizumab+Apatinib+TACE	可切除 肝癌	BCLC B/C	290	NAT	EFS	3年	2021/3/25	2024/3/1	2026/3/1	NCT04521153	中国	

注: AE, 不良反应; Anlotinib hydrochloride: 盐酸安罗替尼; Apatinib: 阿帕替尼; AT, 辅助治疗; Atezolizumab: 阿替利珠单抗; BCLC, 巴塞罗那肝癌分期; Bevacizumab: 贝伐珠单抗; Camrelizumab: 卡瑞利珠单抗; Cemiplimab: 西米普利单抗; CNLC: 中国肝癌分期; CR, 完全反应; CTCAE, 不良事件通用术语标准; DFS, 无病生存期; Durvalumab: 度伐利尤单抗; EFS, 无事件生存期; HAIC, 肝动脉灌注化疗; HCC: 肝癌; HKLC: 香港肝癌分期; IMRT: 调强放射治疗; IrAE: 免疫治疗相关不良反应; Ipilimumab: 伊匹木单抗; Lenvatinib: 仑伐替尼; MPR: 主要病理反应; MPR<sup>r</sup>, 定义为切除范围内存活肿瘤<10%; MPR<sup>s</sup>, 定义为切除标本病理坏死≥50%; mRECIST, 改良的实体瘤反应评价标准; N/A, 不适用; NAT, 新辅助治疗; Nivolumab: 纳武利尤单抗; ORR, 客观反应率; Oxaliplatin: 奥沙利铂; pCR: 病理完全反应; Pembrolizumab: 帕博利珠单抗; PFS, 无进展生存期; pPR: 病理部分反应; PR, 部分反应; pRR, 病理反应率; PVTT, 门静脉瘤栓; RECIST: 实体瘤反应评价标准; Regorafenib: 瑞戈非尼; Relatlimab: 瑞拉利单抗; RFS: 无复发生存期; Sintilimab: 信迪利单抗; SBRT: 立体定向体放射治疗; SIRT: 选择性内放射治疗; STN: 明显肿瘤坏死; TACE, 经动脉化疗栓塞; Tislelizumab: 替雷利珠单抗; Tremelimumab: 曲美木单抗; UICC: 国际抗癌协会 TNM 分期。