

附录1 证据等级(牛津循证医学中心2011版)

| (临床)问题 | 步骤1 (证据等级1*) | 步骤2 (证据等级2*) | 步骤3 (证据等级3*) | 步骤4 (证据等级4*) | 步骤5 (证据等级5*) |
|---------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|-----------------|
| 这个疾病有多普遍? (患病率) | 当地的,当前的随机样本调查(或普查) | 与当地情况相匹配调查的系统综述** | 当地的,非随机样本调查** | 病例系列** | N/A |
| 诊断或监测实验是否准确?(诊断) | 一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究的系统综述 | 一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究 | 非连续病例研究,或研究未能一致地应用参考标准** | 病例对照研究,或应用了差的或非独立的参考标准** | 基于机制的推理 |
| 若不给予这个治疗会发生什么?(预后) | 起始队列研究的系统综述 | 起始队列研究 | 队列研究或随机研究的对照组* | 病例系列或病例对照研究,或低质量预后队列研究** | N/A |
| 这个治疗有用吗?(治疗效益) | 随机试验或单病例随机对照试验的系统综述 | 随机试验或具有巨大效果的观察性研究 | 非随机对照队列/随访研究** | 病例系列,病例对照研究,或历史对照研究** | 基于机制的推理 |
| 这个治疗常见的伤害是什么?(治疗伤害) | 随机试验的系统综述,巢式病例对照研究的系统综述,针对你所提临床问题患者的n-of-1试验,具有巨大效果的观察性研究 | 单个随机试验或(特殊地)具有巨大效果的观察性研究 | 非随机对照队列/随访研究(上市后监测)提供,足够数量来排除常见的伤害(对长期伤害需要足够长的随访时间)** | 病例系列,病例对照研究,或历史对照研究** | 基于机制的推理 |
| 这个治疗少见的伤害是什么?(治疗伤害) | 随机试验或n-of-1试验的系统综述 | 随机试验或(特殊地)具有巨大效果的观察性研究 | | | |
| 这个试验(早期发现)值得吗?(筛查) | 随机研究的系统综述 | 随机试验 | 非随机对照队列/随访研究* | 病例系列,病例对照研究,或历史对照研究** | 基于机制的推理 |

注:* 根据研究质量、精确度、间接性,各个研究间不一致,若绝对效应值小,证据等级会被调低;若效应值很大,等级会被上调;** 系统综述普遍地优于单项研究。

附录2 推荐强度

| 推荐强度 | 定义描述 |
|--------|--|
| 强推荐 | 非常确信真实值接近效应估计值。基于:高质量研究证据支持净获益(例如,利大于弊);研究结果一致性好,没有或很少有例外;对研究质量轻微或没有疑虑;和/或获得专家组成员的同意。其他基于高质量证据,确信利明显大于弊(包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容)也可支持强推荐。 |
| 中等程度推荐 | 对效应估计值有中等程度信心。基于:较好研究证据支持净获益(例如,利大于弊);研究结果一致,有轻微和/或少数例外;对研究质量轻微或少量疑虑;和/或获得专家组成员的同意。其他基于中等质量证据且利大于弊(包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容)也可形成中度推荐。 |
| 弱推荐 | 对效应估计值信心有限,该推荐为临床实践提供了目前最好的指导。基于:有限的研究证据支持净获益(例如,利大于弊);研究结果一致,但有重要的例外;研究质量有重要的疑虑;和/或获得专家组成员的同意。其他基于有限的证据(包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容)也可导致弱推荐。 |

注:推荐强度“强推荐、中等程度推荐、弱推荐”正文中分别用“A、B、C”表示。

附录3 肝癌的新型标志物与分子分型介绍

近年来,“液体活检”(liquid biopsy)包括循环游离微RNA(circulating cell-free microRNA)、循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等,在肿瘤早期诊断和疗效评价等方面展现出重要价值。肝癌“液体活检”也取得较多进展,相比于血清AFP等临床常用血清学分子标志物可能具有更高的灵敏度和特异性^[290]。

CTC检测可以成为一种肝癌预后预测和疗效评价的临床新工具^[291-292]。有报道,外周血EpCAM⁺CTC具有干细胞样特性,是肝癌切除术后早期复发的独立预测指标^[293];检测CTC对经导管动脉化疗栓塞术治疗后及放射治疗后肝癌复发和进展具有预测作用^[294];不同部位的CTC能预测不同转移类型^[295];动态检测CTC可以用于监控肝癌肝移植术后肿瘤复发。

ctDNA是由肿瘤释放至外周血的特异性突变DNA片段,能够反映肿瘤的基因组信息,可以用于早期诊断、监测肿瘤进展及对治疗反应等。有报道,ctDNA用于肝癌早期诊断的灵敏度和特异性均优于血清AFP^[296-297],还可以反映肝癌术后动态变化^[298-299]。也有报道,利用特定基因表观遗传修饰特征,如甲基化^[300]、5-hmc^[301]等也可以用于肝癌早期诊断。

基因组、转录组、表观基因组及蛋白组学等的研究为肝癌的分子分型提供了依据,这些不同的分子分型反映了肝癌不同的生物学背景,对肝癌患者疗效的预测和治疗的选择有重要影响^[302]。目前,可以将中国肝癌患者分为3个亚型,即代谢驱动型、微环境失调型和增殖驱动型^[303];或3种蛋白组学亚型,即S-I、S-II和S-III型^[304]。

附录4 推荐肝癌病理诊断报告及主要描述指标

| | |
|---|---|
| 请临床协助填写: 肿瘤部位及术式:肝叶切除/肝段切除/局部切除/其他 术前治疗:无/有,TACE/RFA/靶向/免疫检查点抑制剂 | 肿瘤数量(n=);肿瘤大小:(多结节性肿瘤应尽可能逐一测量 cm×cm×cm) 肿瘤取材方式:7点取材; 其他: |
| 大体类型: 肝细胞癌: 单结节型有包膜/单结节型无包膜、多结节型、巨块型、弥漫型 其他: 肝内胆管癌: 管内型、管周浸润型、肿块型 其他: 坏死:无/有(具体比例) | 组织学类型: 肝细胞癌: 非特指:细梁型、粗梁型、假腺管型、团片型等 特殊亚型:纤维板层型、硬化型、透明细胞型、富脂型、巨梁型、嫌色型、富中性粒细胞型、富淋巴细胞型和未分化型 其他: 肝内胆管癌: 大胆管型、小胆管型 特殊亚型:腺鳞癌、淋巴上皮瘤样型、肉瘤样型 其他: 混合型肝细胞癌-胆管癌:(分别描述两种肿瘤成分的比例) |
| 分化分级: 肝细胞癌(I、II、III、IV/高、中、低) 肝内胆管癌(高、中、低) | 卫星结节:无/有 微血管侵犯:无/有 悬浮癌细胞:无/有 |
| 大血管癌栓(巨检/手术所见):无/有 大血管癌栓位置(根据临床信息) | 大胆管癌栓:无/有 小胆管癌栓(显微镜下所见):无/有 |
| MVI风险分级: M0,未发现MVI; M1(低危组),≤5个MVI,均发生于近癌旁肝组织(≤1cm); M2(高危组),>5个MVI,或发生于远癌旁肝组织(>1cm)。 | |
| 肝细胞异型增生结节:无/有,低级别/高级别 肝硬化:无/有,小结节/大结节/混合结节型 切缘:无癌,距肿瘤最近距离cm | 胆管上皮内瘤变:低级别/高级别 胆管内乳头状肿瘤:无/有 肝被膜:未侵犯/侵犯 |
| 癌周围肝组织:无/肝细胞大、小细胞变 肝炎:无/有;肝炎程度G;纤维化分期S | 周围神经侵犯:无/有 淋巴结/远处转移:无/有,部位: |
| 胆囊侵犯:无/有 | 膈肌侵犯:无/有 |
| 转化治疗/新辅助治疗后切除肝癌标本的病理评估: CPR: MPR: | 免疫检查点治疗后癌旁肝组织免疫相关肝损伤:无/有 肝细胞损伤 小叶内肝炎 胆管炎 |

附录5 门静脉癌栓分型

程氏分型^[305]：

- I型,门静脉癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支;
- II型,门静脉癌栓侵犯至门静脉左支或右支;
- III型,门静脉癌栓侵犯至门静脉主干;
- IV型,门静脉癌栓侵犯至肠系膜上静脉;
- I₀型,术后病理学诊断门静脉微血管侵犯。

日本肝癌研究学会的Vp分型^[306]：

- Vp1,门静脉癌栓局限于门静脉二级分支以远;
- Vp2,门静脉癌栓侵犯门静脉二级分支;
- Vp3,门静脉癌栓侵犯门静脉一级分支;
- VP4,门静脉癌栓侵犯门静脉主干或对侧一级分支。

附录6 经导管动脉化疗栓塞治疗进展

(1) HAIC:作为一种动脉内灌注化疗的介入治疗方式,HAIC目前尚未形成统一治疗技术标准,疗效差异较大。日本多中心、RCT II期临床试验研究(SCOOP-2试验)对比顺铂HAIC序贯索拉非尼与标准索拉非尼单药治疗晚期肝癌患者,结果显示HAIC联合治疗组的中位生存期为10个月,对比索拉非尼单药治疗组的15.2个月,疗效不理想。HAIC联合治疗组中有23%的患者由于一般状况恶化而无法在HAIC后接受任何进一步的治疗^[307]。多中心随机三期试验(SILIUS试验)除证实了该前瞻性随机II期试验的阴性结果外,还测试了不同的HAIC方案(低剂量顺铂-氟尿嘧啶)联合索拉非尼对比索拉非尼单药治疗日本晚期肝癌患者,同样为阴性结果^[308]。因此,多数日本专家讨论意见:单独化疗或联合靶向药均无可证实的疗效,HAIC不宜作为晚期肝癌的治疗方式(证据等级2,推荐B)。近年来我国学者采用mFOLFOX为基础的灌注方案使HAIC疗效得以提高。有研究表明,HAIC治疗对于多次TACE治疗产生抵抗、肝癌伴门静脉癌栓、外科术后存在高危复发、肝外转移的肝癌患者,疗效优于索拉非尼治疗^[117,121,309](证据等级2,推荐B);对肝癌伴门静脉癌栓患者(CNLC III a期)采用HAIC联合索拉非尼治疗疗效明显优于单纯索拉非尼治疗。与TACE类似,mFOLFOX-HAIC对部分肿瘤最大径>7cm,初始不适合外科手术切除的肝癌患者,有助于转化,但一般建议连续完成4次或以上的HAIC治疗才能达到转化治疗的机会。

(2) TACE预后的术前预测模型。①“Six-and-twelve”模型:即肿瘤大小+数量之和≤6, >6且≤12, >12。该模型对接受TACE治疗的肝癌患者进行个体化预后评估和危险分层,患者的风险分层不同,其中位生存时间差异显著。因此,使用

附录7 肝癌外放射治疗正常组织具体耐受剂量参考

(1) 立体定向放射治疗:①肝功能Child-Pugh A级,放射治疗分次数3~5Fx,正常肝体积(肝脏体积-大体肿瘤体积, Liver-GTV) >700 mL或>800 mL, Liver-GTV平均剂量分别<15 Gy或<18 Gy;放射治疗分次数6Fx, Liver-GTV体积>800 mL,平均剂量<20 Gy;每次肿瘤分割剂量4~8 Gy, Liver-GTV平均剂量<23 Gy为安全剂量^[315-316](证据等级2,推荐A)。②亚洲肝癌患者常伴有肝硬化和脾功能亢进,导致胃肠道瘀血和凝血功能差,胃肠道的放射耐受剂量低于RTOG推荐的剂量^[317];目前文献及专家共识认为,放射治疗分次数3~5Fx,胃和小肠最大剂量均应<22.2~35 Gy,最佳<30 Gy。③放射

“Six-and-twelve”模型,能为肝癌患者TACE术前提供术后预期生存的参考值,辅助患者选择不同的治疗方式^[310](证据等级2,推荐A)。②TACE的预后列线图模型:包含门静脉侵犯、肿瘤数目、肿瘤包膜、血清AFP、谷草转氨酶、ICG-R15等因素。该模型经868例肝癌患者验证,其预测生存相关的C指数达0.755^[311]。因此,使用上述两种模型能为肝癌患者TACE术前提供术后预期生存的参考值,辅助患者选择不同的治疗方式。③“TACE-predict”模型:是针对肝癌TACE人群,可以在术前应用并在术后再次校准的个体化预后评估和危险分层模型。研究发现,肿瘤数目与直径、AFP、白蛋白、胆红素、血管侵犯,病因是TACE术前患者的预后因素;肿瘤数目与直径、AFP、胆红素、血管侵犯及影像学应答是TACE术后患者的预后因素。据此建立了Pre-TACE-Predict模型和Post-TACE-Predict模型,该模型可分别在TACE术前和术后计算患者生存概率。Pre-TACE-Predict模型和Post-TACE-Predict模型的预测能力优于HAP和mHAP III评分。Post-TACE-Predict模型能够在术后对患者进行进一步预后评估和危险分层,并有助于辅助TACE后续的治疗决策,对指导临床实践具有重大意义^[312]。

(3) TACE/HAIC联合分子靶向、免疫治疗:TACTICS II期临床研究表明,TACE联合索拉非尼对比单纯TACE,联合组的PFS有明显改善(22.8个月 vs 13.5个月, $P=0.02$)^[313],但最终OS未达到统计学差异(36.2个月 vs 30.8个月, $P=0.40$) (证据等级2,推荐B)。TACE/HAIC等可能影响肿瘤微环境,联合分子靶向药物或免疫治疗等已经显示出良好的治疗前景,但目前多为小样本,循证医学级别不高的研究,尚需要多中心、大样本、高质量的临床研究进一步明确^[314]。

治疗分次数3~5Fx,双肾平均剂量最佳<10 Gy,脊髓最大剂量<21.9~30 Gy,最佳<18~23 Gy^[318]。

(2) 常规分割剂量放射治疗:①肝功能Child-Pugh A级, Liver-GTV平均剂量<28~30 Gy;肝功能Child-Pugh B级者,肝脏对射线的耐受量明显下降,最佳<6 Gy,避免肝功能Child-Pugh C级患者行肝区放射治疗^[209,316]。②胃和小肠最大剂量均应<54 Gy,胃V₄₅<45%,小肠V₅₀≤5%。③双肾平均剂量≤15 Gy,如一侧肾脏平均剂量大于19 Gy,则另一侧肾脏尽量避开;脊髓最大剂量<45 Gy^[315]。

附录8 正在进行与免疫检查点抑制剂有关的研究(部分)

纳武利尤单抗: I、II期研究 Checkmate 040 表明,纳武利尤单抗用于既往使用索拉非尼的肝癌患者,mOS 达到 15.6 个月,其中亚洲患者的中位 OS 为 14.9 个月;无论 PD-L1 表达阳性或阴性,均可以获得临床缓解^[319]。因此,美国 FDA 有条件批准了纳武利尤单抗二线治疗肝癌。推荐剂量为 1 次 3 mg/kg 或 240 mg,每 2 周 1 次;或者 1 次 480 mg,每 4 周 1 次。但是,III 期研究 Checkmate 459,即比较纳武利尤单抗对比索拉非尼一线治疗肝癌,2020 年 1 月公布的结果纳武利尤单抗中位 OS 和 PFS 均有延长趋势,但并没有达到预设的终点。纳武利尤单抗中位 OS 16.4 个月,索拉非尼 14.7 个月($HR = 0.85, 95\% CI: 0.72 \sim 1.00, P = 0.0522$)^[320]。2021 年 4 月 FDA 撤回纳武利尤单抗二线治疗肝癌适应症。

帕博利珠单抗: II 期研究 Keynote224 表明,帕博利珠单抗用于既往索拉非尼治疗后进展或无法耐受索拉非尼治疗、肝功能 Child-Pugh A 级肝癌患者,客观缓解率 17%、疾病稳定率 44%、中位 PFS 为 4.9 个月、中位 OS 为 12.9 个月^[260]。因此,美国 FDA 有条件批准了帕博利珠单抗二线治疗肝癌。用法为 1 次 200 mg,每 3 周 1 次。但是,2019 年 2 月 III 期研究 Keynote 240 结果揭晓,帕博利珠单抗联合最佳支持治疗对比安慰剂联合最佳支持治疗二线治疗肝癌,OS 和 PFS 均有所延长,但未达到预设的终点^[321]。2021 年 9 月,针对接受过系统抗肿瘤治疗、采用帕博利珠单抗二线治疗亚太区肝癌患者的临床研究 Keynote394 宣布获得阳性结果,其主要终点 OS 和次要终点 PFS、ORR 均达到阳性^[322],具体数据将在后续学术会议予以公布。

卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼:全国多中心的卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于晚期肝细胞癌(RESCUE)的II期临床研究结果显示^[257,323],卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于肝细胞癌一线治疗组的 ORR 为 34.3%,mPFS 为 5.7 个月,中位 OS 为 20.1 个月;二线治疗组的 ORR 为 22.5%,中位 PFS 为 5.5 个月,中位 OS 为 21.8 个月(证据等级 3,推荐 B)。用法为阿帕替尼 250 mg 每天 1 次,卡瑞利珠单抗 200 mg(体质量 ≥ 50 kg)或 3 mg/kg(体质量 < 50 kg),每 2 周 1 次。

仑伐替尼联合帕博利珠单抗:仑伐替尼联合帕博利珠单抗一线治疗不可切除肝癌患者的 I b 期研究,旨在评估联合治疗的有效性和安全性^[324-325]。共纳入了 104 例患者,研究结果显示根据 mRECIST 标准 ORR 为 46.0%,mPFS 为 9.3 个月,根据 RECISTv1.1 标准 ORR 为 36.0%,mPFS 为 8.6 个月。mOS 为 22 个月(证据等级 3,推荐 B)。同时毒性是可控的,没有意外的安全信号,最常见的 3 级治疗相关的不良事件是高血压(17%)。推荐用法为仑伐替尼 12 mg(体质量 ≥ 60 kg)或 8 mg(体质量 < 60 kg),每日 1 次;帕博利珠单抗 200 mg,每 3 周 1 次。仑伐替尼联合帕博利珠单抗的 III 期临床试验(LEAP-002)正在进行中。

卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 全身化疗:卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案或 GEMOX 方案一线治疗晚期肝癌患者的 II 期临床研究结果显示^[326],在肝癌队列 34 例可评估的患者中,ORR 为 26.5%,DCR 为 79.4%,mPFS 为 5.5 个月,mDOR 未达到。最常见的不良反应为中性粒细胞、白细胞和血小板减少,多为 1~2 级,耐受性良好且安全可控(证据等级 4,推荐 B)。目前评估卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 与对比标准疗法(索拉

非尼或 FOLFOX4)在晚期肝癌一线治疗中作用的 III 期临床研究正在开展中。

伊匹木单抗联合纳武利尤单抗:基于 CheckMate 040 研究,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(纳武利尤单抗 1 mg/kg 联合伊匹木单抗 3 mg/kg 治疗,每 3 周 1 次,连续用药 4 个周期后,序贯纳武利尤单抗 240 mg 每 2 周 1 次)被 FDA 批准用于索拉非尼治疗失败或无法耐受索拉非尼的肝癌患者^[261](证据等级 3,推荐 B)。2021 年 3 月更新的长期随访结果显示^[327],共纳入 148 例患者,中位随访至少 44 个月,患者随机分为三组,A 组:纳武利尤单抗 1 mg/kg 联合伊匹木单抗 3 mg/kg 治疗,每 3 周 1 次,连续用药 4 个周期后,序贯纳武利尤单抗 240 mg,每 2 周 1 次;B 组:纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合伊匹木单抗 1 mg/kg 治疗,每 3 周 1 次,连续用药 4 个周期后,序贯纳武利尤单抗 240 mg,每 2 周 1 次;C 组:纳武利尤单抗 3 mg/kg,每 2 周 1 次,联合伊匹木单抗 1 mg/kg,每 6 周 1 次。三组的 ORR(BICRECIST1.1)分别位 32%、31% 和 31%,中位 OS 分别为 22.2 个月、12.5 个月和 12.7 个月;三组的 36 个月 OS 率分别为 42%、26% 和 30%。A 组免疫治疗相关不良事件发生率高于 B 组和 C 组。最常见的是皮疹、肝炎和肾上腺功能不全。大多数免疫治疗相关不良事件是可逆且可控的。

曲美木单抗联合度伐利尤单抗:Study22 的 II 期随机扩展队列研究旨在评价曲美木单抗(T)联合度伐利尤单抗(D)治疗不可手术切除的肝癌的疗效^[328]。纳入索拉非尼给药后进展、不耐受或患者拒绝索拉非尼治疗,肝功能 Child-Pugh A 级的不可手术切除的肝癌患者 332 例。研究分为四组,T300 + D(T300 mg 1 次给药联合 D 1500 mg 每 4 周 1 次);T75 + D(T75 mg 4 次给药联合 D 1500 mg 每 4 周 1 次);单药 D(D 1500 mg 每 4 周 1 次);单药 T(T 750 mg 每 4 周 1 次,7 次单独给药,之后每 12 周 1 次)。结果显示,单独给药或联合治疗均没有发现超出已有安全数据的新的安全隐患。对大部分是二线治疗的肝癌患者,单次、启动剂量的曲美木单抗联合每 4 周 1 次的度伐利尤单抗(T300 + D 组)显示出良好的临床活性。在 T300 + D 组中,RECISTv1.1 标准已证实的 ORR 为 24%(中位 DOR,未达到)。T300 + D 组中位 OS 为 18.73 个月。所有治疗组中,T300 + D 的收益风险平衡最佳(证据等级 3,推荐 B)。主要不良反应为皮肤毒性,谷草转氨酶升高、谷丙转氨酶升高和淀粉酶升高等。目前比较 T300 + D 和 D 与索拉非尼一线治疗晚期肝癌的疗效的 III 期 HIMALAYA 研究正在进行中。

安罗替尼联合派安普利单抗:一项安罗替尼联合派安普利单抗一线治疗不可切除肝细胞癌的 I b/II 期研究共入组 31 例患者,截至 2020 年 12 月 31 日,有 29 例患者疗效可评估,根据 RECIST1.1 标准评估的 ORR 为 31.0%,DCR 为 82.8%。中位 PFS 为 8.8 个月,中位 OS 尚未达到,6 个月和 12 个月的 OS 率分别为 93.2% 和 69.0%(证据等级 4,推荐 C)。所有级别不良反应的发生率为 90.3%,3 级及以上不良反应的发生率为 19.4%,其中发生率较高的为皮疹和高血压^[329]。目前派安普利单抗联合安罗替尼一线治疗晚期肝细胞癌的 III 期研究(ALTN-AK105-III-02)正在进行中。

免疫检查点抑制剂单药及联合治疗的研究在肝癌领域尤为活跃。本指南的后期版本也会根据相应的研究结果及循证级别做出相应的修改。