



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250082

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250082>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1371-1381.

·专题研究·

## 局部治疗联合系统治疗对CNLC IIIb期肝细胞癌患者的疗效分析

杨瀚睿<sup>1</sup>, 范钦桥<sup>2</sup>, 肖亮<sup>1</sup>, 谢育霖<sup>1</sup>, 卢诗琪<sup>1</sup>, 袁洪涛<sup>3</sup>, 周乐杜<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医院 肝胆外科, 湖南 长沙 410008; 2. 湖南省郴州市第一人民医院 肝胆外科, 湖南 郴州 423000; 3. 贵州省贵阳市第一人民医院 肝胆胰外科, 贵州 贵阳 550001)

### 摘要

**背景与目的:**中国肝癌分期(CNLC)IIIb期肝细胞癌(HCC)常伴肝外转移,预后差,治疗策略仍存在争议。局部治疗在此类患者中的价值尚缺乏证据支持。本研究旨在探讨局部治疗联合系统治疗与单纯系统治疗的生存差异,并评估寡转移状态和无疾病证据(NED)持续时间对预后的影响。

**方法:**回顾性分析2017年1月—2023年12月中南大学湘雅医院收治的76例CNLC IIIb期HCC患者。其中40例接受系统治疗+局部治疗(局部治疗组),36例仅接受单纯系统治疗(无局部治疗组),比较两组总体生存(OS);并按寡转移与非寡转移分层分析局部治疗的获益;同时评估局部治疗患者NED累计持续时间与OS的相关性。

**结果:**局部治疗组与无局部治疗组1、2、3、5年OS率分别为89.0% vs. 66.7%、64.3% vs. 25.6%、35.3% vs. 8.7%、8.3% vs. 0.0%,差异有统计学意义( $P=0.003$ )。寡转移患者中,局部治疗组OS明显优于无局部治疗组( $P=0.008$ ),而非寡转移患者中,两组OS差异无统计学意义( $P>0.05$ )。多因素分析显示,寡转移是独立预后因素( $HR=2.213$ ,  $P=0.045$ )。局部治疗患者中,NED累计持续时间与OS高度相关( $r=0.851$ ,  $P<0.001$ )。局部治疗安全性良好,未出现治疗相关死亡。

**结论:**对于肝内病灶控制良好的CNLC IIIb期HCC患者,局部治疗可显著延长生存,尤其适用于寡转移患者。实现并维持NED可能成为该类患者的重要治疗目标。

### 关键词

癌,肝细胞;肝外转移;局部治疗

中图分类号:R735.7

## Efficacy of combined local and systemic therapy in CNLC stage IIIb hepatocellular carcinoma

YANG Hanrui<sup>1</sup>, FAN Qiniao<sup>2</sup>, XIAO Liang<sup>1</sup>, XIE Yulin<sup>1</sup>, LU Shiqi<sup>1</sup>, YUAN Hongtao<sup>3</sup>, ZHOU Ledu<sup>1</sup>

(1. Department of Liver Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China; 3. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Guiyang First People's Hospital, Guiyang 550001, China)

### Abstract

**Background and Aims:** CNLC stage IIIb hepatocellular carcinoma (HCC) is often accompanied by

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81771932)。

**收稿日期:**2025-03-10; **修订日期:**2025-07-12。

**作者简介:**杨瀚睿,中南大学湘雅医院硕士研究生,主要从事肝脏外科方面的研究。

**通信作者:**周乐杜,Email:[zhould@csu.edu.cn](mailto:zhould@csu.edu.cn);袁洪涛,Email:[13809441115@163.com](mailto:13809441115@163.com)

extrahepatic metastases and carries a poor prognosis. The optimal treatment strategy for these patients remains controversial, and the role of local therapy lacks robust evidence. This study aimed to compare overall survival (OS) between patients receiving combined local and systemic therapy versus systemic therapy alone, and to assess the prognostic impact of oligometastatic status and the cumulative duration of no evidence of disease (NED).

**Methods:** A retrospective analysis was conducted on 76 CNLC stage IIIb HCC patients treated at Xiangya Hospital from January 2017 to December 2023. Forty patients received systemic therapy plus local therapy (local therapy group), and 36 received systemic therapy alone (no local therapy group). OS was compared between the two groups. Subgroup analyses were performed for oligometastatic and non-oligometastatic patients to evaluate the benefit of local therapy. In the local therapy group, the correlation between cumulative NED duration and OS was also examined.

**Results:** The 1-, 2-, 3-, and 5-year OS rates were 89.0% vs. 66.7%, 64.3% vs. 25.6%, 35.3% vs. 8.7%, and 8.3% vs. 0.0% for the local therapy and no local therapy groups, respectively, with a statistically significant difference ( $P=0.003$ ). Among oligometastatic patients, the local therapy group had significantly better OS than the no local therapy group ( $P=0.008$ ), whereas no significant difference was observed in non-oligometastatic patients ( $P>0.05$ ). Multivariate analysis identified oligometastases as an independent prognostic factor ( $HR=2.213$ ,  $P=0.045$ ). In the local therapy group, cumulative NED duration was strongly correlated with OS ( $r=0.851$ ,  $P<0.001$ ). Local therapy was well tolerated, with no treatment-related deaths observed.

**Conclusion:** For CNLC stage IIIb HCC patients with well-controlled intrahepatic disease, local therapy can significantly prolong survival, particularly in those with oligometastases. Achieving and maintaining NED may represent an important therapeutic goal in this patient population.

#### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Extrahepatic Metastasis; Local Therapy

#### CLC number: R735.7

肝细胞癌（HCC）是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，在中国尤其高发。2022年，HCC居我国恶性肿瘤发病率第4位，但病死率居第2位，仅次于肺癌<sup>[1]</sup>。由于HCC早期症状不明显，35.2%的患者在确诊时已处于晚期<sup>[2]</sup>。在所有新发病例中，HCC肝外转移的患病率为5.26%~18.3%，常见的转移部位有肺、淋巴结、骨、肾上腺、脑等<sup>[3~4]</sup>。

近年来，随着医疗技术的不断进步，靶向治疗和免疫治疗为部分患者带来希望，局部治疗在HCC治疗中的应用也越来越广泛。经导管动脉化疗栓塞（TACE）、局部消融治疗（如射频消融、微波消融）、放疗等方法在控制局部肿瘤进展方面具有较好的效果<sup>[5~12]</sup>。随着患者的总生存期（overall survival, OS）延长，更多的肝外转移病灶逐渐被大家所发现。

1995年，Hellman等<sup>[13]</sup>首次提出寡转移的概念。美国放射肿瘤学会和欧洲放射肿瘤学会指

南<sup>[14]</sup>对肺癌寡转移的定义为转移灶≤5个。2016年欧洲肿瘤内科学会指南<sup>[15]</sup>规定了肠癌寡转移的概念，即转移器官尽量不超过2个，转移灶也尽量不超过5个。最近一篇II期临床研究<sup>[16]</sup>表明，对于1~5个肝外转移病灶寡转移HCC患者，立体定向消融放疗是一种有效且可行的选择，可实现出色的局部肿瘤控制并提高OS率。Wang等<sup>[17]</sup>定义肝癌肺寡转移为单侧肺内有少于3个最大直径<5 cm的寡转移灶，或双侧肺内有少于5个最大直径<3 cm的寡转移灶。本研究参考肺癌、肠癌及既往研究对寡转移的定义，将肝癌寡转移定义为肝外转移器官为1个，且肝外转移病灶≤5个。

2016年欧洲肿瘤内科学会发布的转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer, mCRC）共识指南<sup>[15]</sup>最早提出了mCRC治疗新目标—无疾病状态（no evidence of disease, NED）。《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（2018版）》将肠癌肝转

移的治疗目标由  $R_0$  切除转变为 NED<sup>[18]</sup>。本研究引用结直肠癌肝转移中 NED 的概念, 即肿瘤患者通过治疗后, 使用现有检查方法未发现肿瘤残留的迹象。

对于肝外转移的 HCC 患者, 局部治疗的应用目前仍存在争议。有研究<sup>[19-20]</sup>认为, 应用局部治疗对于肝外转移的 HCC 患者的效果有限。也有研究<sup>[21-25]</sup>表明, 局部治疗可以作为综合治疗的一部分, 可以缓解患者的症状, 改善患者的生存质量和 OS。针对肝外转移病灶, 局部治疗与系统治疗联合治疗的效果尚未明确。其次, 如何筛选适合接受局部治疗的“优势”中国肝癌分期 (China Liver Cancer Staging, CNLC) IIIb 期 HCC 患者, 也亟待探索。本研究旨在分析局部联合系统治疗对比单用系统治疗对 CNLC IIIb 期 HCC 患者的疗效差异, 并讨论寡转移是否可以作为筛选确定联合治疗“优势”患者的标准。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 1 月—2023 年 12 月中南大学湘雅医院连续收治的 121 例 CNLC IIIb 期 HCC 患者资料。HCC 诊断依据组织病理学或国家卫生健康委员会颁布的《原发性肝癌诊疗指南》或美国肝病研究协会诊断标准<sup>[26]</sup>。背景肝硬化被认为是 HCC 预后不良的主要危险因素之一<sup>[27]</sup>。15 例患者的肝硬化由病理结果证实, 另外 61 例患者的肝硬化由对比剂增强的计算机断层扫描 (CT) / 磁共振成像 (MRI) 结果证实。本研究纳入标准: (1) 有肝外转移病灶的 HCC 患者; (2) 年龄在 18~85 岁之间; (3) 东部肿瘤协作组体能状态 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 评分为 0 或 1; (4) 肝功能 Child-Pugh 分级为 A/B 级; (5) 系统抗肿瘤治疗时间持续 1 个月以上; (6) 接受局部治疗前, 肝内及肝外病灶未发现进展; (7) 无其他恶性肿瘤病史。排除标准: (1) 患者因个人原因拒绝治疗, (2) 治疗期间未定期复查, 随访缺失。研究获得湘雅医院伦理委员会批准 (批号: 202010380), 并豁免知情同意。

最终共纳入 76 例患者 (图 1), 其中男 66 例, 女 10 例, 年龄 31~84 岁, 平均年龄为 ( $52 \pm 12.3$ ) 岁。其中, 61 例 (80.3%) 仅有单个肝外器官转移,

40 例 (52.6%) 是寡转移, 23 例 (30.3%) 仅有单个肝外转移病灶。

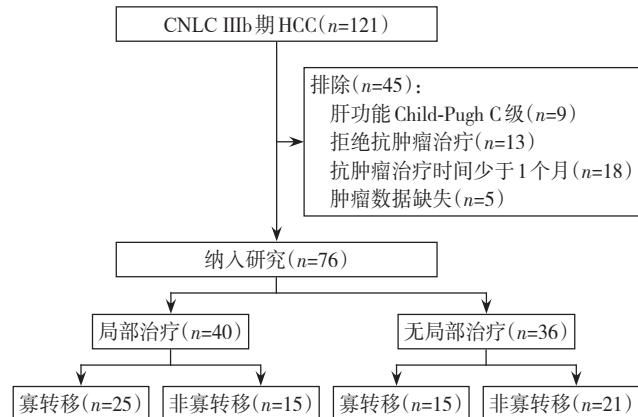


图 1 患者选择流程图

Figure 1 Patient selection flowchart

### 1.2 治疗方案

所有的治疗决策均基于本中心肝癌多学科诊疗团队 (multi-disciplinary team, MDT), 成员包括肝胆外科、影像科、超声科、肿瘤科和放射介入科等多个学科的医生。团队秘书将为患者介绍 MDT 推荐的和其他可选择的治疗方案及其优缺点, 包括治疗方式、预期疗效、治疗相关的并发症及处理和医疗费用。最终的方案选择由患者做出。

所有 CNLC IIIb 期 HCC 患者在确诊之后均接受系统抗肿瘤治疗, 包括索拉非尼 (2 例)、仑伐替尼 (23 例)、多纳非尼 (3 例)、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (14 例)、信迪丽单抗联合贝伐珠单抗类似物 (16 例)、替雷利珠单抗 (10 例)、卡瑞丽珠单抗联合阿帕替尼 (8 例)。存在肝内病灶的患者在系统治疗后可接受手术切除、消融、介入治疗 (TACE 或经肝动脉灌注化疗) 或放疗来控制肿瘤。

针对肝外转移病灶, 本研究的局部治疗方式包括手术切除、消融和放疗。所有局部治疗均由 4 名具有 20~25 年丰富经验的医生完成。

### 1.3 疗效及安全性评估

肝外转移病灶在接受局部治疗 4 周后评价病灶对局部治疗的反应。仅接受系统治疗的肝外转移的 HCC 患者则每隔 2 个月复查 1 次, 以此评估病灶对治疗的反应。肿瘤反应评估由 2 名经验丰富的放射科医生 (肝脏成像方面有 15~25 年的经验) 独立完成。评估结果如有任何不一致之处, 则通过

MDT讨论决定。

与局部治疗相关的并发症采用美国卫生及公共服务部2017年发布的常见不良反应术语评定标准5.0版进行评估。

#### 1.4 定义及随访

CNLC IIIb期HCC寡转移的定义：肝外转移器官为单个，且肝外转移病灶不超过5个。CNLC IIIb期HCC的OS定义为首次确诊肝外转移的时间至死亡或末次随访时间的时间间隔。NED是指肿瘤患者经过治疗后使用现有检查方法未发现肿瘤残留的迹象，表示现阶段肿瘤已经从患者体内完全清除。NED累计持续时间定义为持续保持NED状态的时间之和。随访截止日期为2024年6月30日。随访期是指从确诊肝外转移之日起到死亡或随访截止的时间。

#### 1.5 统计学处理

采用SPSS软件（26.0版）进行统计分析。计数资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较采用t检验；分类变量用例数（百分比）[n (%)]表示，比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，并用Log-rank检验进行比较。通过单因素

和多因素Cox比例风险回归模型分析潜在生存预测因子的预后相关性。通过散点图判断NED累计持续时间与肝外转移OS之间的相关。双侧 $P<0.05$ 为差异统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者特征

局部治疗组40例患者中有25例为寡转移，无局部治疗组36例患者中有15例为寡转移，差异无统计学意义（ $P=0.107$ ）；两组患者在ECOG PS评分、肝内活性病灶、血管侵犯、肝内病灶最大直径和肝内病灶临床完全缓解（cCR）方面差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ）（表1）。寡转移亚组中，接受局部治疗25例，未接受局部治疗15例，局部治疗组患者的肝功能Child-Pugh分级均为A级，无局部治疗组患者有11例患者肝功能Child-Pugh分级为A级，差异有统计学意义（ $P=0.041$ ），而且两组患者在肝内活性病灶、血管侵犯、肝内病灶最大直径和肝内病灶cCR方面差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ）（表2）。

**表1 CNLC IIIb期HCC患者基线特征**  
**Table 1 Clinical characteristics of CLNC stage IIIb HCC patients**

| 资料                      | 局部治疗组<br>(n=40) | 无局部治疗组<br>(n=36) | P     | 资料                             | 局部治疗组<br>(n=40) | 无局部治疗组<br>(n=36) | P     |
|-------------------------|-----------------|------------------|-------|--------------------------------|-----------------|------------------|-------|
| 性别[n(%)]                |                 |                  |       | 肝内病灶[n(%)]                     |                 |                  |       |
| 男                       | 38(50.0)        | 28(36.9)         | 0.060 | 无                              | 11(14.5)        | 0(0.0)           |       |
| 女                       | 2(2.6)          | 8(10.5)          |       | 单个                             | 24(31.6)        | 19(25.0)         | 0.000 |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 52±12.1         | 51±12.7          | 0.907 | 多个                             | 5(6.5)          | 17(22.4)         |       |
| 肝炎[n(%)]                |                 |                  |       | 血管侵犯[n(%)]                     |                 |                  |       |
| 有                       | 34(44.7)        | 30(39.5)         | 1.000 | 有                              | 5(6.5)          | 17(22.4)         | 0.001 |
| 无                       | 6(7.9)          | 6(7.9)           |       | 无                              | 35(46.1)        | 19(25.0)         |       |
| 肝硬化[n(%)]               |                 |                  |       | 肝内病灶最大直径(cm, $\bar{x} \pm s$ ) | 4.3±3.4         | 8.4±4.3          | 0.000 |
| 是                       | 28(36.8)        | 30(39.5)         | 0.190 | 肝内病灶cCR[n(%)]                  |                 |                  |       |
| 否                       | 12(15.8)        | 6(7.9)           |       | 是                              | 29(38.2)        | 2(2.6)           | 0.000 |
| ECOG PS评分[n(%)]         |                 |                  |       | 否                              | 11(14.5)        | 34(44.7)         |       |
| 0                       | 18(23.7)        | 8(10.5)          | 0.017 | 肝外病灶数量[n(%)]                   |                 |                  |       |
| 1                       | 22(28.9)        | 28(36.9)         |       | 单个                             | 15(19.7)        | 8(10.5)          | 0.212 |
| 肝功能Child-Pugh分级[n(%)]   |                 |                  |       | 多个                             | 25(32.9)        | 28(36.9)         |       |
| A                       | 38(50.0)        | 29(38.2)         | 0.112 | 肝外病灶最大直径(cm, $\bar{x} \pm s$ ) | 2.4±2.1         | 2.1±1.7          | 0.368 |
| B                       | 2(2.6)          | 7(9.2)           |       | 系统治疗方案[n(%)]                   |                 |                  |       |
| 甲胎蛋白[n(%)]              |                 |                  |       | 靶向/免疫                          | 17(22.4)        | 19(25.0)         | 0.890 |
| 阴性                      | 13(17.1)        | 7(9.2)           | 0.197 | 靶向联合免疫治疗                       | 23(30.2)        | 17(22.4)         |       |
| 阳性                      | 27(35.5)        | 29(38.2)         |       | 寡转移[n(%)]                      |                 |                  |       |
|                         |                 |                  |       | 是                              | 25(32.9)        | 15(19.7)         | 0.107 |
|                         |                 |                  |       | 否                              | 15(19.7)        | 21(27.7)         |       |

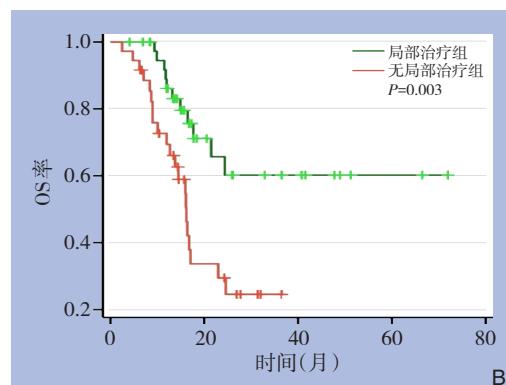
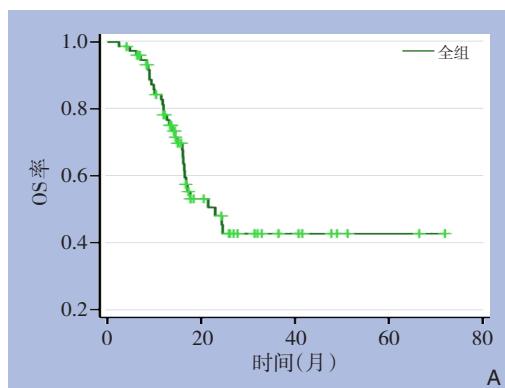
**表2 CNLC IIIb期寡转移HCC患者基线特征**  
**Table 2 Clinical characteristics of CNLC stage IIIb patients with oligometastases**

| 资料                      | 局部治疗组<br>(n=25) | 无局部治疗组<br>(n=15) | P     | 资料                             | 局部治疗组<br>(n=25) | 无局部治疗组<br>(n=15) | P     |
|-------------------------|-----------------|------------------|-------|--------------------------------|-----------------|------------------|-------|
| 性别[n(%)]                |                 |                  |       | 肝内病灶[n(%)]                     |                 |                  |       |
| 男                       | 24(60.0)        | 13(32.5)         | 0.713 | 无                              | 8(20.0)         | 0(0.0)           |       |
| 女                       | 1(2.5)          | 2(5.0)           |       | 单个                             | 15(37.5)        | 5(12.5)          | 0.000 |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 51±12.2         | 49±10.5          | 0.563 | 多个                             | 2(5.0)          | 10(25.0)         |       |
| 肝炎[n(%)]                |                 |                  |       | 血管侵犯[n(%)]                     |                 |                  |       |
| 有                       | 22(55.0)        | 12(30.0)         | 0.626 | 有                              | 2(5.0)          | 8(20.0)          | 0.005 |
| 无                       | 3(7.5)          | 3(7.5)           |       | 无                              | 23(57.5)        | 7(17.5)          |       |
| 肝硬化[n(%)]               |                 |                  |       | 肝内病灶最大直径(cm, $\bar{x} \pm s$ ) | 4.0±3.5         | 7.2±3.8          | 0.026 |
| 是                       | 18(45.0)        | 13(32.5)         | 0.494 | 肝内病灶cCR[n(%)]                  |                 |                  |       |
| 否                       | 7(17.5)         | 2(5.0)           |       | 是                              | 20(50.0)        | 1(2.5)           |       |
| ECOG PS评分[n(%)]         |                 |                  |       | 否                              | 5(12.5)         | 14(35.0)         | 0.000 |
| 0                       | 12(30.0)        | 4(10.0)          | 0.054 | 肝外病灶数量[n(%)]                   |                 |                  |       |
| 1                       | 13(32.5)        | 11(27.5)         |       | 单个                             | 14(35.0)        | 8(20.0)          | 0.748 |
| 肝功能Child-Pugh分级[n(%)]   |                 |                  |       | 多个                             | 11(27.5)        | 7(17.5)          |       |
| A                       | 25(62.5)        | 11(27.5)         | 0.041 | 肝外病灶最大直径(cm, $\bar{x} \pm s$ ) | 2.9±2.5         | 1.9±1.6          | 0.057 |
| B                       | 0(0.0)          | 4(10.0)          |       | 系统治疗方案[n(%)]                   |                 |                  |       |
| 甲胎蛋白[n(%)]              |                 |                  |       | 靶向/免疫                          | 10(25.0)        | 7(17.5)          |       |
| 阴性                      | 10(25.0)        | 3(7.5)           | 0.338 | 靶向联合免疫治疗                       | 15(37.5)        | 8(20.0)          | 0.683 |
| 阳性                      | 15(37.5)        | 12(30.0)         |       |                                |                 |                  |       |

## 2.2 生存分析

中位随访时间为15 (2.5~72.0) 个月。截至随访时间, 76例患者中32例 (42.1%) 死于肿瘤进展, 中位OS为23.0个月, 1、2、3、5年OS率分别是: 78.3%、48.0%、21.9%、5.9% (图2A)。局

部治疗组中位OS未达到, 无局部治疗组中位OS为16.2个月 (95% CI=13.3~19.1)。局部治疗组1、2、3、5年OS率高于无局部治疗组 (89.0% vs. 66.7%, 64.3% vs. 25.6%, 35.3% vs. 8.7%, 8.3% vs. 0.0%) , 差异有统计学意义 ( $P=0.003$ ) (图2B)。



**图2 CNLC IIIb期HCC患者生存曲线 A: 全组患者; B: 局部治疗组与无局部治疗组比较**

**Figure 2 Survival curves of patients with CNLC stage IIIb HCC A: Whole group of patients; B: Comparison between the local therapy group and the no local therapy group**

## 2.3 亚组的治疗结果和生存分析

在40例寡转移患者中, 15例患者未接受局部治疗; 25例患者肝外转移病灶共接受37次局部治

疗, 其中手术切除9次, 消融25次, 放疗3次。局部治疗组中位OS未达到, 无局部治疗组中位OS为17.7个月 (95% CI=8.8~26.6)。局部治疗组1、2、

3、5年OS率分别为90.9%、81.8%、66.7%、25.0%；无局部治疗组1、2、3、5年OS率分别为：78.6%，30.9%，11.1%，0.0%，差异有统计学意义( $P=0.008$ )（图3A）。在36例非寡转移患者中，21例患者未接受局部治疗；15例患者肝外转移病灶共接受20次局部治疗，其中手术切除1次，消

融13次，放疗6次。非寡转移局部治疗组中位OS为23.0个月（95% CI=11.7~34.2），非寡转移无局部治疗组中位OS为14.5个月（95% CI=10.0~18.9）。局部治疗组和无局部治疗组的OS率差异无统计学意义( $P=0.124$ )（图3B）。

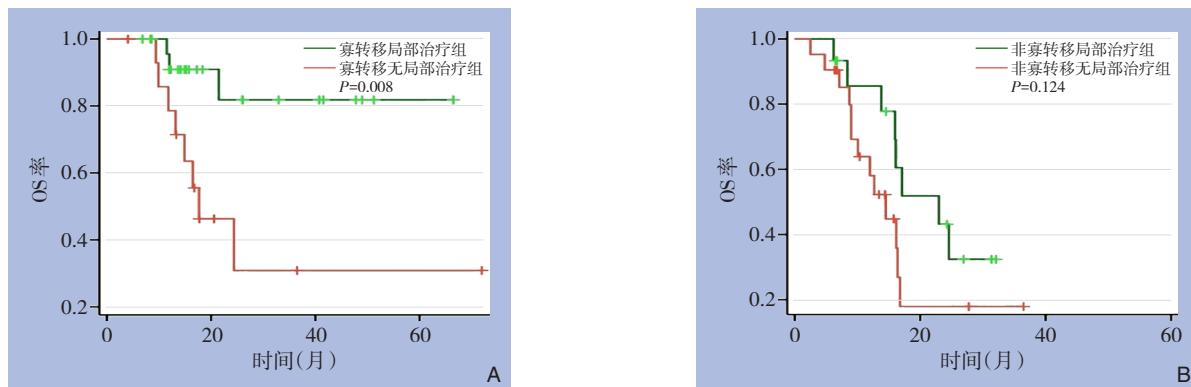


图3 寡转移与非寡转移亚组CNLC IIIb期HCC患者生存曲线比较 A: 寡转移患者; B: 非寡转移患者

**Figure 3 Comparison of survival curves between oligometastatic and non-oligometastatic subgroups of CNLC stage IIIb HCC patients** A: Oligometastatic patients; B: Non-oligometastatic patients

## 2.4 预后因素分析

单因素分析结果显示，ECOG PS评分1 ( $HR=3.475$ ，95% CI=1.427~8.465， $P=0.006$ )、肝内病灶符合米兰标准 ( $HR=0.241$ ，95% CI=0.103~0.563， $P=0.001$ )、肝内病灶cCR ( $HR=0.334$ ，95% CI=0.144~0.774， $P=0.011$ )、寡转移 ( $HR=2.868$ ，95% CI=

1.373~5.989， $P=0.005$ )、局部治疗 ( $HR=2.817$ ，95% CI=1.355~5.856， $P=0.006$ )是OS的影响因素。多因素分析结果显示，寡转移 ( $HR=2.213$ ，95% CI=1.017~4.816， $P=0.045$ )是OS的独立影响因素（表3）。

**表3 患者OS影响因素分析**

**Table 3 Analysis of factors associated with OS of patients**

| 变量                        | 单因素分析              |       | 多因素分析              |       |
|---------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|                           | HR(95% CI)         | P     | HR(95% CI)         | P     |
| 性别(男 vs. 女)               | 1.375(0.528~3.583) | 0.515 | —                  | —     |
| 年龄(≤50岁 vs. >50岁)         | 1.187(0.591~2.381) | 0.630 | —                  | —     |
| 肝炎(有 vs. 无)               | 0.499(0.152~1.642) | 0.253 | —                  | —     |
| 肝硬化(是 vs. 否)              | 1.155(0.518~2.576) | 0.724 | —                  | —     |
| ECOG PS评分(0 vs. 1)        | 3.475(1.427~8.465) | 0.006 | 2.423(0.942~6.231) | 0.066 |
| 肝功能Child Pugh分级(A vs. B)  | 1.911(0.786~4.648) | 0.153 | —                  | —     |
| 甲胎蛋白(阴性 vs. 阳性)           | 1.253(0.562~2.792) | 0.581 | —                  | —     |
| 肝内病灶(超米兰标准 vs. 米兰标准)      | 0.241(0.103~0.563) | 0.001 | 0.617(0.195~1.952) | 0.411 |
| 肝内病灶cCR(否 vs. 是)          | 0.334(0.144~0.774) | 0.011 | 0.599(0.229~1.564) | 0.295 |
| 肝外病灶最大直径(≤2 cm vs. >2 cm) | 0.779(0.360~1.685) | 0.526 | —                  | —     |
| 寡转移(是 vs. 否)              | 2.868(1.373~5.989) | 0.005 | 2.213(1.017~4.816) | 0.045 |
| 局部治疗(有 vs. 无)             | 2.817(1.355~5.856) | 0.006 | 1.412(0.577~3.453) | 0.450 |

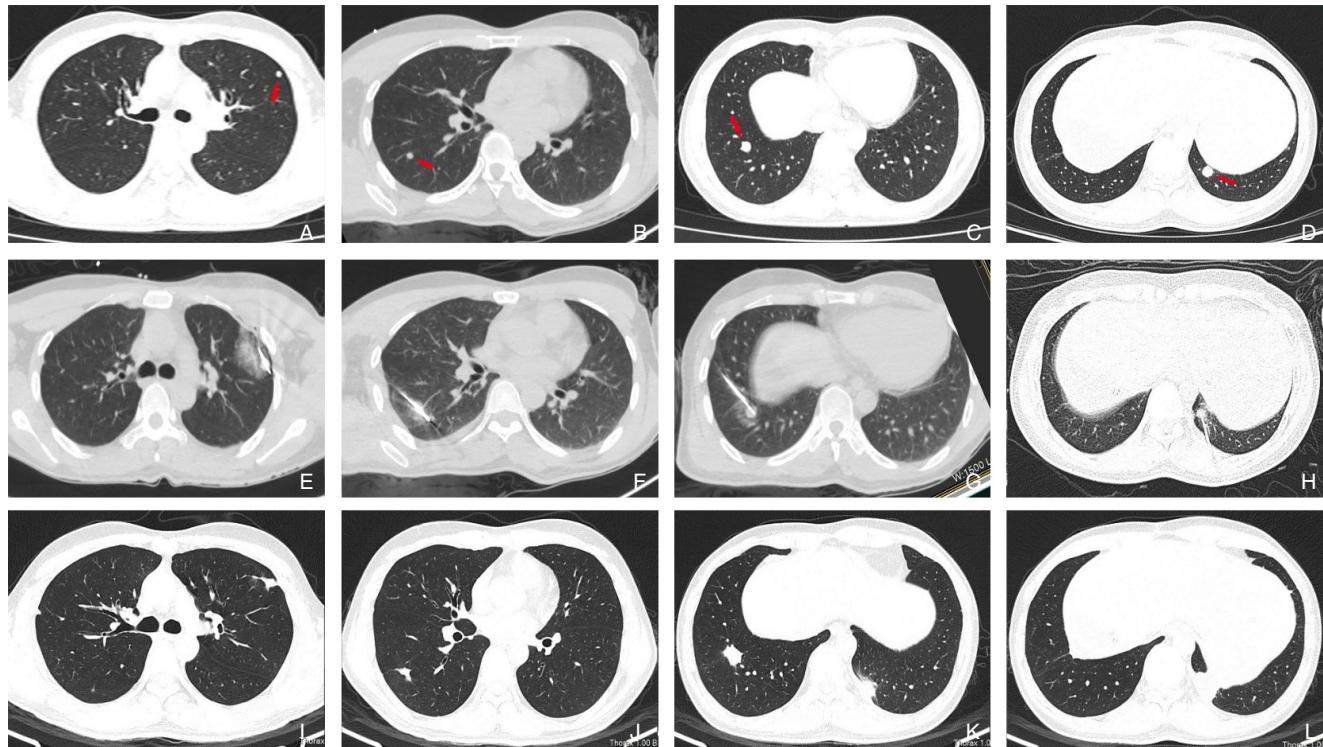
## 2.5 NED情况

76例患者中，23例（30.3%）在治疗期间达到

NED，其中寡转移组18例（78.3%），非寡转移组5例（21.7%）。图4为1例代表性NED患者资料。

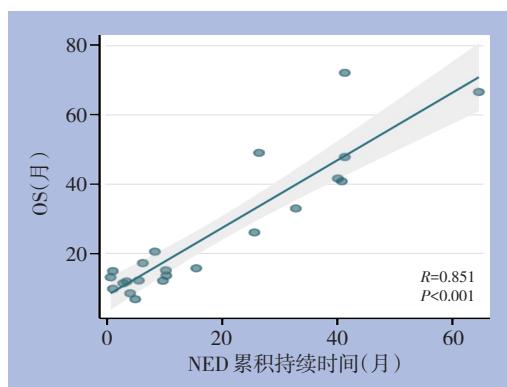
23例NED患者中位NED累计持续时间为10.2(0.6~64.6)个月。相关性分析结果显示,接受局部治疗

的患者NED累计持续时间与OS呈明显正相关( $r=0.851$ ,  $P<0.001$ ) (图5)。



**图4 33岁男性HCC患者在手术11个月后出现双肺转移,共接受了3次消融治疗,处于NED状态 A-C: 手术后11个月,左肺及右肺出现转移灶; D: 第2次消融术后4个月新出现的左下肺转移结节; E: CT引导下的左肺结节微波消融术(第1次); F-G: CT引导下的右肺结节微波消融术(第2次); H: CT引导下的左下肺结节微波消融术(第3次); I-L: 第3次消融术后9个月复查,病灶缩小为纤维条索状**

**Figure 4 A 33-year-old male HCC patient developed bilateral pulmonary metastases 11 months after surgery and underwent three ablation procedures, remaining in an NED state A-C: Metastatic lesions in the left and right lungs detected 11 months after surgery; D: A new metastatic nodule in the left lower lung detected 4 months after the second ablation; E: CT-guided microwave ablation of the left lung nodule (first ablation); F-G: CT-guided microwave ablation of the right lung nodule (second ablation); H: CT-guided microwave ablation of the left lower lung nodule (third ablation); I-L: Follow-up 9 months after the third ablation showing the lesions reduced to fibrous cord-like changes**



**图5 接受局部治疗的患者NED累积持续时间和OS之间的相关性分析散点图**

**Figure 5 Scatter plot analysis of the correlation between cumulative NED duration and OS in patients receiving local therapy**

## 2.6 安全性分析

无局部治疗相关性死亡发生。在57次局部治疗过程中,5例发生3级不良反应,分别是丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高;无4级及以上不良反应。2例在局部治疗后出现胸腔积液(2级),放置胸管引流后好转(表4)。

表4 局部治疗相关不良反应发生情况[n (%)]

Table 4 Incidence of local therapy-related adverse events [n (%)]

| 并发症   | 1级      | 2级      | 3级     | 4级     | 5级     |
|-------|---------|---------|--------|--------|--------|
| 发热    | 5(7.1)  | 2(2.8)  | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 疼痛    | 7(10.0) | 8(11.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 气胸    | 3(4.3)  | 0(0.0)  | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 胸腔积液  | 3(4.3)  | 2(2.8)  | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 恶心    | 3(4.3)  | 1(1.4)  | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 呕吐    | 0(0.0)  | 1(1.4)  | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 贫血    | 3(4.3)  | 5(7.1)  | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| ALT升高 | 7(10.0) | 5(7.1)  | 3(4.3) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| AST升高 | 6(8.6)  | 5(7.1)  | 2(2.8) | 0(0.0) | 0(0.0) |

### 3 讨 论

本组 76 例肝外转移 HCC 患者中，接受系统联合局部治疗的肝外转移 HCC 患者的 1、2、3、5 年 OS 率优于未接受局部治疗。Berger 等<sup>[28]</sup>回顾性分析 85 例转移性 HCC 患者（肺转移、腹膜转移、淋巴结转移、骨转移、肾上腺转移），研究发现接受肝外转移灶手术切除的患者 1、2、5 年 OS 率分别为 77.4%，53.1%，25.1%，与仅接受索拉非尼治疗而未接受转移灶手术切除的患者相比，接受肝外转移手术切除的患者中位 OS 更高（27.2 个月 vs. 7.4 个月）。除了手术切除，消融治疗也是一个重要的局部治疗手段。Yuan 等<sup>[29]</sup>回顾性分析 39 例 HCC 肺转移患者，所有患者肺转移病灶数均少于 5 个，研究发现经皮热消融治疗是安全有效的，1、3、5 年 OS 率分别为 79.8%、58% 和 30.9%。其他研究<sup>[30-33]</sup>也同样发现，对于某些肝外转移的 HCC 患者，局部治疗可能会改善其生存预后。这与本研究结果相似。

对于 HCC 合并肝外转移的患者，有研究发现肝内肿瘤进展引起的肝衰竭往往是主要死亡原因，而不是肝外转移<sup>[34]</sup>。在本研究的基线数据中，局部治疗组的患者在肿瘤特征上优于无局部治疗组，存在一定的选择偏倚，这会影响本的研究结果。但在实际临床工作中，在肝内病灶得到较好控制的条件下，患者更容易接受局部治疗。团队计划在下一步的研究中，扩大样本量，做一个多中心的研究设计，来确认结果的可靠性。

亚组分析显示，在 40 例寡转移 HCC 患者中，接受局部治疗的患者生存预后优于未接受局部治

疗的患者。对于非寡转移患者，接受局部治疗的患者和无局部治疗的患者的 OS 相似。这可能是因为寡转移时期的患者仍处于生物侵袭性较温和的阶段，在出现广泛转移之前清除转移灶，可能起到治疗的作用。另外，局部治疗会降低患者的肿瘤负荷，肿瘤细胞的坏死可能导致相关免疫抗原暴露，激活机体自身免疫，从而产生持续和广泛的 T 细胞免疫，增强免疫疗法。

对于局限性孤立转移、肝功能良好且肝脏原发肿瘤已得到充分控制的患者，肝外转移瘤切除可能对 OS 有益<sup>[35]</sup>。一项前瞻性研究<sup>[36]</sup>分析了 64 例肝外不同部位转移的 HCC 患者，结果表明，在肝内不存在活性病灶或肝内病灶得到控制的情况下，肝外转移瘤接受手术切除可明显改善 OS，因此，积极的局部治疗首先应该筛选合适的肝外转移 HCC 患者。对于肝内病灶得到良好控制的肝外转移患者，局部治疗可能是一个改善 OS 的有效方式。

本组总共 57 次局部治疗过程中，无局部治疗相关性死亡发生，有 31 次（54.4%）出现轻微并发症（1 级），均发生在局部治疗期间或之后 1 个月内。无 4 级及以上不良反应，表明局部治疗的安全性。与其他研究相同，局部治疗是一种安全选择，并发症发生风险低<sup>[37-42]</sup>。

瑞典的一项全国性研究发现结直肠肝转移未接受肝切除手术的患者中位 OS 为 9 个月，5 年 OS 率为 4.5%<sup>[43]</sup>；而接受肝脏手术的患者（达到 NED 状态）中位 OS 时间为 36~57 个月，5 年中位 OS 率可达 45.4%~47.3%<sup>[43-44]</sup>。NED 这一状态的持续维持，被认为可转化为患者的生存获益。因此临床治疗目标不仅仅是达到 NED 的状态，更重要的是延长 NED 维持的时间。本研究中有 22 例患者在接受肝外转移病灶局部治疗后达到 NED，其中 8 例接受多次局部治疗。接受局部治疗的肝外转移患者 NED 累计持续时间与 OS 高度相关，故笔者认为 NED 可能成为 CNLC IIIb 期 HCC 患者的一个重要治疗目标。

最后，对于寡转移患者，选择局部治疗的时机该如何把握，目前还没有相关研究。本研究中，所有患者均是在系统治疗后，未发现肿瘤进一步进展的基础上，接受积极的局部治疗。但由于本研究是一项回顾性分析，系统治疗与局部治疗的间隔时间范围为 0~31 个月，其中寡转移组的中位

间隔时间为1个月,非寡转移组为2个月。基于目前针对晚期肝癌的临床研究<sup>[45-47]</sup>,系统治疗的中位至缓解时间(TTR)为1.9个月~3.7个月;在接受局部治疗前应先接受系统抗肿瘤治疗,在肝内及肝外病灶无明显进展的情况下再决定是否接受肝外转移病灶的局部治疗。

本研究也存在一些局限性。首先,这是一项回顾性研究,选择偏差可能会影响研究结果。例如,在本研究中,部分患者拒绝接受局部治疗,系统治疗的药物选择也不一样。患者的经济状况和治疗的费用可能会影响患者的选择,这会造成一定的选择偏倚。但按照mRECIST标准,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗<sup>[48]</sup>、信迪丽单抗联合贝伐珠单抗类似物<sup>[49]</sup>、仑伐替尼<sup>[50]</sup>对不可切除HCC的肿瘤控制率(完全缓解、部分缓解与疾病稳定的总和)分别为72.3%、74.0%、73.9%。目前一线方案之间头对头的研究较少,患者是否适合某一方案也无法做出预判。其次,并非所有的肝外转移灶都进行了病理检查,尤其是肺转移患者,大部分患者在接受消融治疗时并没有进行穿刺活检。最后,该研究的样本量相对较少,这与肝外转移HCC的发病率有关,但是这限制了分析的稳定性。

总之,对于CNLC IIIb期HCC患者,在接受系统治疗的基础上,肝外转移病灶接受局部治疗是安全有效的,特别是寡转移患者,生存预后得到明显改善。寡转移可能是CNLC IIIb期HCC患者接受积极局部治疗的适应证。此外,CNLC IIIb期HCC患者在肝内病灶得到控制的情况下,肝外病灶接受局部治疗可以让部分患者达到NED状态。NED状态的维持可转化为OS获益,NED可能成为CNLC IIIb期HCC患者的治疗目标。未来还需要进一步的研究来证实这些发现。

作者贡献声明:杨瀚睿、袁洪涛、周乐杜负责研究设计与构思;范钦桥、肖亮负责文章修改和审查;杨瀚睿、谢育霖、卢诗琪负责数据收集;杨瀚睿负责统计分析及撰写初稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231. doi:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.001.

cn112152-20240119-00035.

- Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chinese Journal of Oncology, 2024, 46(3):221-231. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] Park JW, Chen MS, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. Liver Int, 2015, 35(9):2155-2166. doi:10.1111/liv.12818.
- [3] Ijima H, Kudo M, Kubo S, et al. Report of the 23rd nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2014-2015)[J]. Hepatol Res, 2023, 53(10):895-959. doi:10.1111/hepr.13953.
- [4] Wu W, He X, Andayani D, et al. Pattern of distant extrahepatic metastases in primary liver cancer: a SEER based study[J]. J Cancer, 2017, 8(12):2312-2318. doi:10.7150/jca.19056.
- [5] Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization[J]. Cancer, 2010, 116(23): 5452-5460. doi:10.1002/cncr.25314.
- [6] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1164-1171. doi:10.1053/jhep.2002.33156.
- [7] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1734-1739. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [8] Cupino AC, Hair CD, Angle JF, et al. Does external beam radiation therapy improve survival following transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma? [J]. Gastrointest Cancer Res, 2012, 5(1): 13-17.
- [9] Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(4):569-577. doi:10.1038/ajg.2011.425.
- [10] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC[J]. J Hepatol, 1998, 29(1):129-134. doi:10.1016/s0168-8278(98)80187-6.
- [11] 中华医学会放射肿瘤学分会,中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组与消化系统肿瘤专家委员会,中国研究型医院学会放射肿瘤学分会肝癌学组.2016年原发性肝癌放疗共识[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(11):1141-1150. doi:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.001.

- Radiation Oncology Branch of the Chinese Medical Association, Expert Committee on Liver Cancer and Digestive System of China Institute of Biomedical Engineering, Liver Cancer Research Group of Radiation Oncology Branch of China Research Hospital. Consensus on radiation therapy for primary liver cancer in 2016[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, 25(11):1141–1150. doi:[10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.001).
- [12] Cha J, Seong J. Application of radiotherapeutic strategies in the BCLC-defined stages of hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2012, 1(3/4):216–225. doi:[10.1159/000343836](https://doi.org/10.1159/000343836).
- [13] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(1):8–10. doi:[10.1200/jco.1995.13.1.8](https://doi.org/10.1200/jco.1995.13.1.8).
- [14] Iyengar P, All S, Berry MF, et al. Treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer: an ASTRO/ESTRO clinical practice guideline[J]. Pract Radiat Oncol, 2023, 13(5): 393–412. doi: [10.1016/j.prro.2023.04.004](https://doi.org/10.1016/j.prro.2023.04.004).
- [15] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1386–1422. doi: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235).
- [16] Choi SH, Lee BM, Kim J, et al. Efficacy of stereotactic ablative radiotherapy in patients with oligometastatic hepatocellular carcinoma: a phase II study[J]. J Hepatol, 2024, 81(1):84–92. doi: [10.1016/j.jhep.2024.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.003).
- [17] Wang G, Wei ZG, Wang FH, et al. Clinical outcomes of percutaneous microwave ablation for pulmonary oligometastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective, multicenter study[J]. Cancer Imaging, 2024, 24(1): 34. doi: [10.1186/s40644-024-00679-7](https://doi.org/10.1186/s40644-024-00679-7).
- [18] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018版)[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(6): 527–539. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.001).  
Section of Gastrointestinal Surgery, Branch of Surgery, Chinese Medical Association; Section of Colorectal Surgery, Branch of Surgery, Chinese Medical Association; Chinese Society of Colon Cancer, China Anti-cancer Association, et al. Guideline for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal cancer liver metastasis (2018 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2018, 17(6): 527–539. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.001).
- [19] Hu ZG, Li WB, Huang PB, et al. Therapeutic significance and indications of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma following liver resection[J]. Int J Surg, 2017, 48:23–31. doi:[10.1016/j.ijsu.2017.09.075](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.09.075).
- [20] Sakamoto Y, Kubota K, Mori M, et al. Surgical management for adrenal gland metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 1999, 46(26):1036–1041.
- [21] Long HY, Huang TY, Xie XY, et al. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(21): 5754–5768. doi: [10.12998/wjcc.v9.i21.5754](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i21.5754).
- [22] Lee BM, Choi JY, Seong J. Efficacy of local treatment in lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2023, 12(3):218–228. doi:[10.1159/000529201](https://doi.org/10.1159/000529201).
- [23] Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(2):536–541. doi: [10.2214/AJR.09.2975](https://doi.org/10.2214/AJR.09.2975).
- [24] Soliman H, Ringash J, Jiang HY, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3980–3986. doi: [10.1200/jco.2013.49.9202](https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.9202).
- [25] Ikegami T, Yoshizumi T, Kawasaki J, et al. Surgical resection for lymph node metastasis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2017, 37(2):891–895. doi: [10.21873/anticanres.11395](https://doi.org/10.21873/anticanres.11395).
- [26] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42(5):1208–1236. doi:[10.1002/hep.20933](https://doi.org/10.1002/hep.20933).
- [27] Lindor KD, Gershwin EM, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2009, 50(1): 291–308. doi: [10.1002/hep.22906](https://doi.org/10.1002/hep.22906).
- [28] Berger Y, Spivack JH, Heskel M, et al. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: predictors of long-term survival[J]. J Surg Oncol, 2016, 114(4):469–474. doi: [10.1002/jso.24340](https://doi.org/10.1002/jso.24340).
- [29] Yuan ZH, Liu BZ, Hu CX, et al. Clinical outcomes of percutaneous thermal ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37 (1):651–659. doi:[10.1080/02656736.2020.1775899](https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1775899).
- [30] Lam CM, Lo CM, Yuen WK, et al. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma[J]. J Br Surg, 1998, 85(9):1198–1200. doi: [10.1046/j.1365-2168.1998.00846.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00846.x).
- [31] Hiraki T, Yamakado K, Ikeda O, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study in Japan[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(6):741–748. doi:[10.1016/j.jvir.2011.02.030](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.02.030).
- [32] Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al. What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma?[J]. J Surg Oncol, 2007, 96(1):32–36. doi:[10.1002/jso.20773](https://doi.org/10.1002/jso.20773).

- [33] Alexandrescu ST, Croitoru AE, Grigorie RT, et al. Aggressive surgical approach in patients with adrenal-only metastases from hepatocellular carcinoma enables higher survival rates than standard systemic therapy[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2021, 20(1):28–33. doi:[10.1016/j.hbpd.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.08.008).
- [34] Lee JI, Kim JK, Kim DY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastasis and the controllability of intrahepatic lesions[J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31(4):475–482. doi:[10.1007/s10585-014-9641-x](https://doi.org/10.1007/s10585-014-9641-x).
- [35] Chua TC, Morris DL. Exploring the role of resection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma[J]. Surg Oncol, 2012, 21(2):95–101. doi:[10.1016/j.suronc.2011.01.005](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.01.005).
- [36] Midorikawa Y, Takayama T, Nakayama H, et al. Favorable outcomes of surgical resection for extrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2020, 50(8): 978–984. doi:[10.1111/hepr.13526](https://doi.org/10.1111/hepr.13526).
- [37] Harvey J, Windsor MN, Steinke K. Delayed complications following microwave ablation of lung tumours[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2019, 63(6):770–778. doi:[10.1111/1754-9485.12946](https://doi.org/10.1111/1754-9485.12946).
- [38] Cao F, Xie L, Qi H, et al. Safety and efficacy of thermal ablation for subpleural lung cancers[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(6): 1340–1347. doi:[10.1111/1759-7714.13068](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13068).
- [39] Welch BT, Brinjikji W, Schmit GD, et al. A national analysis of the complications, cost, and mortality of percutaneous lung ablation[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26(6): 787–791. doi: [10.1116/j.jvir.2015.02.019](https://doi.org/10.1116/j.jvir.2015.02.019).
- [40] Kalinauskaitė GG, II Tinhofer, Kufeld MM, et al. Radiosurgery and fractionated stereotactic body radiotherapy for patients with lung oligometastases[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 404. doi: [10.1186/s12885-020-06892-4](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06892-4).
- [41] Jung J, Yoon SM, Park HC, et al. Radiotherapy for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma: a multi-institutional retrospective study (KROG 13–05) [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152642. doi:[10.1371/journal.pone.0152642](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152642).
- [42] Hori A, Ohira R, Nakamura T, et al. Transarterial chemoembolization for pulmonary or mediastinal metastases from hepatocellular carcinoma[J]. Br J Radiol, 2020, 93(1110): 20190407. doi:[10.1259/bjr.20190407](https://doi.org/10.1259/bjr.20190407).
- [43] Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study[J]. Eur J Cancer, 2016, 53: 105–114. doi: [10.1016/j.ejca.2015.10.055](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.055).
- [44] de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients[J]. Ann Surg, 2009, 250(3): 440–448. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181b4539b](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b4539b).
- [45] Qin SK, Chen MS, Cheng AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10415):1835–1847. doi:[10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8).
- [46] Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2025, 405(10492):1851–1864. doi:[10.1016/S0140-6736\(25\)00403-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00403-9).
- [47] Sun HC, Fan J, Zhou J, et al. Clinical practice status of the adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma (HCC): a survey of Chinese hepatobiliary surgeons[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16\_suppl): e16127. doi:[10.1200/jco.2022.40.16\\_suppl.e16127](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e16127).
- [48] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20):1894–1905. doi:[10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745).
- [49] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2–3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7):977–990. doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7).
- [50] Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163–1173. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).

(本文编辑 宋涛)

**本文引用格式:**杨瀚睿,范钦桥,肖亮,等.局部治疗联合系统治疗对CNLC IIIb期肝细胞癌患者的疗效分析[J].中国普通外科杂志,2025,34(7):1371–1381. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250082](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250082)

**Cite this article as:** Yang HR, Fan QQ, Xiao L, et al. Efficacy of combined local and systemic therapy in CNLC stage IIIb hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(7):1371–1381. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250082](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250082)