



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

原发性肝癌诊疗规范(2019年版)

引用本文:

原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 140–160.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200065>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

吲哚菁绿试验联合Child-Pugh分级评估老年肝细胞癌患者围术期肝功能储备的价值

The value of indocyanine green test combined with Child-Pugh classification in evaluating perioperative liver function reserve in elderly patients with hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2018, 25(3): 400–404 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.2018030>

18F-FDG PET/CT最大标准摄取值与中低分化肝细胞肝癌临床病理特征的相关性

Correlations between maximum standardized uptake value in 18F-FDG PET/CT and clinical pathological characteristics of moderately to poorly differentiated hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2018, 25(1): 31–34 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170998>

肝细胞肝癌组织精氨酸酶2和诱导型一氧化氮合酶的表达及与肿瘤血管形成的相关性

Expressions of arginase-2 and inducible nitric oxide synthase in hepatocellular carcinoma and the relations to angiogenesis

中国临床医学. 2017, 24(6): 912–915 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170512>

肝细胞肝癌肿瘤微环境中功能耗竭CD8+T细胞脂代谢特征的观察

Lipid metabolic characteristics of functionally exhausted CD8+T cells in tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2017, 24(4): 514–518 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170621>

肝细胞肝癌组织异黏蛋白的表达变化及临床意义

Expression and clinical significance of metadherin in hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2017, 24(3): 334–338 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170364>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200065

导读 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》(以下简称规范)由国家卫生健康委员会医政医管局于2019年12月29日正式对外公布。新《规范》的内容延续了旧版《规范》的优点及精髓,更新并加入了最新的全球原发性肝癌诊疗的循证医学证据,包括中国专家的最新贡献,体现了新《规范》的可靠性、实用性及先进性。其中,新的“中国肝癌分期(CNLC)”的提出,有利于进一步实现中国肝癌患者临床诊疗的规范化。此外,在形式上,新《规范》在每部分详尽论述后,添加了一段要点论述;同时在附件部分加入了一些具体的操作规范、流程及最新进展等,利于基层医院学习、实施,显示了规范的普适性。后期,全国应将积极展开新《规范》的培训及推广工作,达到不同地区不同医院原发性肝癌诊疗的同质化。新《规范》的更新是实现《健康中国行动—癌症防治实施方案(2019—2022年)》的重要一环,是中国肝癌规范化诊疗的重点工作内容之一。未来,还会根据更多新进展对《规范》进行更新,不断提升我国肝癌诊疗水平,使更多的肝癌患者从中受益。

(复旦大学附属中山医院肝外科 王 征, 周 俭)

原发性肝癌诊疗规范(2019年版)

《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》编写专家委员会

1 概 述

原发性肝癌是目前我国第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因,严重威胁我国人民的生命和健康^[1-2]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和HCC-ICC混合型3种不同病理学类型。3者在发病机制、生物学行为、组织学形态、治疗方法以及预后等方面差异较大,其中HCC占85%~90%。本规范中的“肝癌”指HCC。

为进一步规范我国肝癌诊疗行为,2017年6月原中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局主持制定和颁布了《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》。该规范的颁布反映了当时我国肝癌诊断和多学科综合治疗以及研究的状况,对规范肝癌诊疗的临床行为、改善肝癌患者预后、保障医疗质量和医疗安全以及优化医疗资源发挥了重要作用。自2017年起,在肝癌的诊断、分期及治疗方面,国内外新出现了许多符合循证医学原则的高级别证据,尤其是适应中国国情的研究成果。为此,中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局委托中华医学会肿瘤学分会组织全国肝癌领域的多学科专家,结合目前肝癌临床研究的实际,修订并更新形成《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》(以下简称规范)。本规范参照的循证医学证据等级按照《牛津循证医学

中心2011版》进行分级。

2 筛查和诊断

2.1 肝癌高危人群的筛查 对肝癌高危人群的筛查,有助于肝癌的早期发现、早期诊断、早期治疗,是提高肝癌疗效的关键。在我国,肝癌高危人群主要包括:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和(或)丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、长期食用被黄曲霉毒素污染的食物、各种其他原因引起的肝硬化及有肝癌家族史等人群,尤其是年龄>40岁的男性风险更大。借助于肝脏超声检查和血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)进行肝癌早期筛查,建议高危人群至少每隔6个月进行1次检查^[3]。

2.2 肝癌的影像学检查 各种影像学检查手段各有特点,强调综合应用、优势互补、全面评估。

2.2.1 超声检查(ultrasonography, US) 超声检查因操作简便、实时无创、移动便捷等特点,是临床上最常用的肝脏影像学检查方法。常规灰阶超声可早期、敏感地检出肝内占位性病变,可鉴别其是囊性或实质性、良性或恶性,并观察肝内或腹腔内相关转移灶、肝内血管及胆管侵犯情况等。彩色多普勒血流成像可观察病灶内血供,同时明确病灶性质及与肝内重要血管的毗邻关系。超声造影检查可提示肝肿瘤的血流动力学变化,帮助鉴别诊断不同性质的肝肿瘤,在评价肝癌的微血管灌注和引导介入治疗

及介入治疗后即刻评估疗效方面具有优势。超声联合影像导航技术为肝癌的精准定位和实时微创消融提供了有效的手段^[4](证据等级3)。术中超声及术中超声造影检查能更敏感地显示肝内直径约为5 mm的肝癌,更好地协同手术治疗^[5](证据等级3)。超声弹性成像可检测肝实质和肝内占位性病灶的组织硬度,为明确肝癌手术的可行性提供更多的辅助信息^[6-7](证据等级3)。多种超声技术的联合应用,对肝癌精准的术前诊断、术中定位、术后评估起到重要作用^[8]。

2.2.2 X线计算机断层成像(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 动态增强CT和多模态MRI扫描是肝脏超声和血清AFP筛查异常者明确诊断的首选影像学检查方法。

目前肝脏动态增强CT除应用于肝癌的临床诊断及分期外,也应用于肝癌局部治疗的疗效评价,特别是对经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)后碘油沉积观察有优势。同时,借助CT后处理技术可进行三维血管重建、肝脏体积和肝肿瘤体积测量、肺和骨等其他脏器转移评价,广泛应用于临床。

肝脏多模态MRI具有无辐射影响、组织分辨率高、可多方位多序列参数成像的优势,且具有形态结合功能(包括扩散加权成像等)综合成像技术能力,成为肝癌临床检出、诊断、分期和疗效评价的优选影像技术。多模态MRI检出和诊断直径 ≤ 2.0 cm肝癌的能力优于动态增强CT^[9-10](证据等级1)。

使用肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)可提高直径 ≤ 1.0 cm肝癌的检出率以及对肝癌诊断与鉴别诊断的准确性^[11-15](证据等级2)。多模态MRI在评价肝癌是否侵犯门静脉、肝静脉主干及其分支、腹腔或后腹膜淋巴结转移等方面较动态增强CT也更显优势。

肝癌影像学诊断主要依据为“快进快出”的强化方式^[16-18](证据等级1)。动态增强CT和MRI动脉期(主要在动脉晚期)肝肿瘤呈均匀或不均匀明显强化,门静脉期和(或)平衡期肝肿瘤强化低于肝实质。肝细胞特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强MRI检查显示:肝肿瘤动脉期明显强化,门静脉期强化低于肝实质,肝胆特异期常呈明显低信号,5%~12%分化较好的小肝癌,肝胆特异期可呈吸收对比剂的稍高信号^[19](证据等级3)。

肝癌MRI诊断时,尚需结合其他征象(如包膜样强化、T₂加权成像中等信号、扩散受限等)进行综合判断^[20](证据等级3)。肝细胞特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强MRI检查联合应用肝胆特异期低信号、动脉期强化和扩散受限征象可明显提高小肝癌的诊断灵敏度,同时有助于鉴别高度异型增生结节等癌前病变^[21](证据等级3)。

基于肝癌CT和(或)MRI信息的临床数据挖掘并建立融合模型有助于改善临床决策(患者治疗方案选择、疗效评价及预测等)^[22-24](证据等级3)。

2.2.3 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA) DSA是一种侵入性创伤性检查,多主张采用经选择性或超选择性肝动脉进行DSA检查。该技术更多用于肝癌局部治疗或急性肝癌破裂出血治疗等。DSA检查可显示肝肿瘤血管及肝肿瘤染色,还可明确显示肝肿瘤数目、大小及其血供情况。DSA检查能够为血管解剖变异、肝肿瘤与重要血管解剖关系、门静脉浸润提供准确而客观的信息,对于判断手术切除的可能性、彻底性以及制定合理的治疗方案有重要价值。

2.2.4 核医学影像学检查 (1)正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography/CT, PET/CT),其中氟-18-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET/CT全身显像的优势在于:①对肿瘤进行分期,通过1次检查能够全面评价有无淋巴结转移及远处器官的转移^[25-26](证据等级1);②再分期,因PET/CT功能影像不受解剖结构的影响,可准确显示解剖结构发生变化后或者解剖结构复杂部位的复发转移灶^[27-28](证据等级2);③疗效评价,对于抑制肿瘤活性的靶向药物,疗效评价更加敏感、准确^[29-30](证据等级2);④指导放疗生物靶区的勾画,确定穿刺活检部位^[27-28](证据等级2);⑤评价肿瘤的恶性程度和预后^[31-34](证据等级2)。碳-11标记的乙酸盐(¹¹C-acetate)或胆碱(¹¹C-choline)PET显像可提高对高分化肝癌诊断的灵敏度,与¹⁸F-FDG PET/CT显像具有互补作用^[35-36]。

(2)单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography/CT, SPECT/CT): SPECT/CT已逐渐替代SPECT成为核医学单光子显像的主流设备,选择全身平面显像所发现的病灶,再进行局部SPECT/CT融合影像检查,可同时获得病灶部位的SPECT和诊断CT图像,诊断准确性得以显著提高^[37](证据等级3)。

(3) 正电子发射计算机断层磁共振成像 (positron emission tomography/MRI, PET/MRI): 1次 PET/MRI 检查可同时获得疾病解剖与功能信息, 提高肝癌诊断的灵敏度^[38]。

2.2.5 穿刺活检 对于具有典型肝癌影像学特征的肝占位性病变且符合肝癌临床诊断标准的患者, 通常不需要进行以诊断为目的的肝病灶穿刺活检^[39-40] (证据等级 1)。对于能手术切除或准备肝移植的肝癌患者, 不建议术前行肝病灶穿刺活检, 以减少肝肿瘤播散风险。对于缺乏典型肝癌影像学特征的肝占位性病变, 肝病灶穿刺活检可获得明确的病理诊断。肝病灶穿刺活检有助于明确病灶性质、肝病病因、肝癌分子分型^[41], 进而为指导治疗和判断预后提供有价值的信息。

临床应根据肝病灶穿刺活检的患者受益情况、潜在风险以及医师操作经验来进行综合评估。肝病灶穿刺活检需要在超声或 CT 引导下进行, 可采用 18G 或 16G 肝穿刺空芯针活检获得病灶组织, 进行组织学诊断。肝病灶穿刺活检主要风险是出血和肿瘤针道种植转移。因此, 术前应检查血小板和凝血功能, 对于有严重出血倾向的患者, 应避免肝病灶穿刺活检。为了降低肿瘤结节破裂和针道种植转移的发生, 可选择同轴针引导穿刺, 穿刺后明胶海绵封闭针道, 穿刺路径应尽可能经过正常肝组织, 避免直接穿刺肝脏表面结节。应在影像显示肿瘤活跃的肿瘤内和肿瘤旁取材, 取材后肉眼观察取材的完整性, 以提高诊断准确性。另外, 受病灶大小、部位深浅等多种因素影响, 肝病灶穿刺病理学诊断存在一定的假阴性率, 特别是对直径 ≤ 2 cm 病灶的诊断假阴性率较高。因此, 肝病灶穿刺活检阴性结果不能完全排除肝癌可能, 仍需定期随访。对于活检组织取样过少、病理结果阴性但临床上高度怀疑肝癌的患者, 建议重复肝病灶穿刺活检或者密切随访。

2.3 肝癌的血液学分子标志物 血清 AFP 是当前诊断肝癌和疗效监测常用且重要的指标。血清 AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$, 排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤以及消化道肿瘤后, 高度提示肝癌。血清 AFP 轻度升高者, 应作动态观察, 并与肝功能变化对比分析, 有助于诊断。血清甲胎蛋白异质体 (lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, AFP-L3)、异常凝血酶原 (protein induced by vitamin K absence/antagonist-II, PIVKA II 或 des-gamma carboxyprothrombin, DCP) 和血浆游离微小

核糖核酸 (microRNA)^[42] 也可作为肝癌早期诊断标志物, 特别是对血清 AFP 阴性人群。肝癌早期诊断及疗效评价的其他新型标志物介绍见附录 1。

要点论述

(1) 借助肝脏超声检查联合血清 AFP 进行肝癌早期筛查, 建议高危人群至少每隔 6 个月进行 1 次检查。

(2) 动态增强 CT 和多模态 MRI 扫描是肝脏超声和血清 AFP 筛查异常者明确诊断的首选影像学检查方法。

(3) 肝癌影像学诊断依据主要根据“快进快出”的强化方式。

(4) 肝脏多模态 MRI 检查是肝癌临床检出、诊断、分期和疗效评价的优选影像技术。

(5) PET/CT 有助于对肝癌进行分期及疗效评价。

(6) 具有典型肝癌影像学特征的肝占位性病变, 符合肝癌临床诊断标准的患者, 通常不需要以诊断为目的的肝病灶穿刺活检。

(7) 对于血清 AFP 阴性人群, 可借助 AFP-L3、PIVKA II 和血浆游离 microRNA 进行早期诊断。

2.4 肝癌的病理学诊断 肝占位性病灶或肝外转移灶活检或手术切除组织标本, 经病理组织学和 (或) 细胞学检查诊断为肝癌。病理学检查申请单应提供患者的 HBV/HCV 感染史、肿瘤血清学分子标志物以及影像学检查等相关信息。

肝癌的病理学诊断规范由标本处理、标本取材、病理学检查和病理报告等部分组成。

2.4.1 肝癌标本处理和取材 (1) 标本处理要点包括: ①手术医师应在病理申请单上标注送检标本的部位、种类和数量, 对手术切缘和重要病变可用染料染色或缝线加以标记; ②尽可能将肿瘤标本在离体 30 min 内完整送达病理科切开固定; ③10% 中性甲醛溶液固定 12~24 h; ④肝穿刺组织应先放在纸片上再放入固定液固定, 以防组织收缩或弯曲断裂。

(2) 标本取材要点: 肝癌周边区域是肿瘤生物学行为的代表性区域^[43]。为此, 采用“7 点”基线取材法 (图 1), 在肿瘤 12 点、3 点、6 点和 9 点位置的癌与癌旁肝组织交界处按 1:1 取材; 在肿瘤内部至少取材 1 块; 对距肿瘤边缘 ≤ 1 cm (近癌旁) 和 > 1 cm (远癌旁) 范围内的肝组织区域分别取材 1 块。鉴于

多结节性肝癌具有单中心和多中心2种起源方式,在不能排除由肝内转移引起的卫星结节的情况下,对单个肿瘤最大直径 ≤ 3 cm的肝癌组织,应全部取材检查。实际取材的部位和数量还须根据肿瘤直径和数量等情况综合考虑^[44](证据等级2)。对于癌旁肝组织过少的肝癌,则不适宜“7点”基线取材和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)病理学分级诊断。

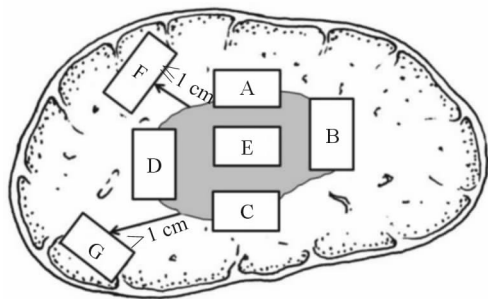


图1 肝脏肿瘤标本基线取材部位示意图

A、B、C、D分别对应肿瘤12点、3点、6点和9点的癌与癌旁肝组织交界处;E:肿瘤区域;F:近癌旁肝组织区域;G:远癌旁肝组织区域

2.4.2 病理学诊断要点 (1)大体标本描述^[45]:重点描述肿瘤的大小、数量、颜色、质地、与血管和胆管的关系、包膜状况、周围肝组织病变、肝硬化类型、肿瘤至切缘的距离以及切缘受累情况等。

(2)显微镜下诊断:肝癌的诊断参照WHO 2019版,重点描述以下内容。①肝癌的分化程度可采用WHO 2019版的3级分级法(附录2、表1),或国际上常用的Edmondson-Steiner四级(I~IV)分级法(附录2);②肝癌的组织学形态,常见有细梁型、粗梁型、假腺管型和团片型等;③肝癌的特殊类型,包括脂肪变型、透明细胞型、巨梁团块型、硬化型、嫌色细胞型、纤维板层型、富于中性粒细胞型、富于淋巴细胞型(附录2);④肿瘤坏死、淋巴细胞浸润及间质纤维化的范围和程度;⑤肝癌生长方式,包括癌周浸润、包膜侵犯或突破、MVI、卫星结节等;⑥周围肝组织慢性肝病评估,肝癌常伴随不同程度的慢性病毒性肝炎或肝硬化,推荐采用较为简便的Scheuer评分系统和中国慢性病毒性肝炎组织学分级和分期标准^[46-48]。

MVI是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团,以癌旁门静脉分支为主(含包膜内血管)^[49](证据等级1)。病理学分级方法: M_0 为未发现MVI; M_1 (低危组)为 ≤ 5 个MVI,且MVI发生于近癌旁肝组织; M_2 (高危组)为 > 5 个

MVI,或MVI发生于远癌旁肝组织。当癌旁肝组织内的卫星灶与MVI难以区分时,可一并计入MVI分级^[50]。MVI是评估肝癌复发风险和选择治疗方案的重要参考依据,应作为常规病理学检查指标^[51-53](证据等级2)。

卫星结节(satellite nodule)主要是指主瘤周边肝组织内出现的肉眼或显微镜下小癌灶,与主瘤之间有肝组织相隔,距离 < 2 cm,主要来源于MVI基础上的肝内转移。

(3)免疫组织化学染色检查:需要合理组合使用免疫组织化学染色标志物谱对HCC、ICC、混合型HCC-ICC以及转移性肝癌进行鉴别诊断^[45]。推荐常用的肝细胞性标志物有精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)、肝细胞石蜡1(hepatocyte paraffin 1, Hep Par1)、磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)、AFP、多克隆CEA(pCEA)、CD10;用于早期肝细胞癌的常用标志物有GPC-3、HSP70和谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)等。肝细胞癌中程序性死亡-受体1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡-配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的免疫组织化学染色检测也有开展,值得关注^[54]。

(4)分子检测:目前对可用于客观选择肝癌靶向药物的实用性分子检测靶点研究多处于临床前的研发与验证中。整合形态和分子病理学特征的HCC分型对临床治疗有帮助。多结节性肝癌的大小和数量以及术后复发性肝癌的克隆起源也是临床分期和选择治疗方案的重要参考依据。有研究^[55-56]结果显示:多结节性肝癌和复发性肝癌既可以有多中心起源的新生肿瘤,也可以是来自MVI途径的单中心起源,也可以2种起源模式同时存在。显然,多结节性肝癌和术后复发性肝癌的克隆起源方式会影响临床分期和治疗模式的选择。但这些肝癌的克隆起源特性难以通过常规组织形态学观察加以识别。为此,可采用基因组微卫星杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)等方法检测,以评估多结节性肝癌和术后复发性肝癌的克隆起源方式,为临床肝癌分期及制订个体化治疗方案提供参考依据^[57-58]。

2.4.3 肝癌病理学诊断报告 由大体标本描述、显微镜下描述、免疫组织化学染色检查结果及病理学诊断名称等部分组成,推荐以结构化报告格式呈现(附录3)。此外,还可附有与肝癌克隆起源、药物靶点检测、生物学行为评估以及预后判断等相关的分

子病理学检查结果,供临床参考。

要点论述

- (1)肝癌切除标本的规范化处理和及时送检对组织保存和正确诊断十分重要。
- (2)肝癌标本取材应遵循“7点基线取材”规范,有利于获得肝癌代表性生物学特性信息。
- (3)肝癌病理学诊断报告内容应规范全面,特别应包括对肝癌治疗和预后密切相关的MVI病理学分级。

2.5 肝癌的临床诊断标准及路线图 结合肝癌发生的高危因素、影像学特征以及血清学分子标志物,依据路线图的步骤对肝癌作出临床诊断(图2)。

(1)有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎,或由任何原因引起肝硬化者,至少每隔6个月进行1次超声及血清AFP检测,发现肝内直径 ≤ 2 cm结节,动态增强MRI、动态增强CT、超声造影或肝细胞特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强MRI 4项检查中

至少有2项显示动脉期病灶明显强化、门静脉期和(或)平衡期肝内病灶强化低于肝实质(即“快进快出”的肝癌典型特征),则可作出肝癌的临床诊断;发现肝内直径 > 2 cm结节,上述4种影像学检查中只要有1项典型的肝癌特征,即可临床诊断为肝癌。

(2)有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎,或由任何原因引起肝硬化者,随访发现肝内直径 ≤ 2 cm结节,若上述4种影像学检查中无或只有1项检查有典型的肝癌特征,可进行肝病灶穿刺活检或每2~3个月行影像学检查随访并结合血清AFP水平加以明确诊断;发现肝内直径 > 2 cm的结节,上述4种影像学检查无典型的肝癌特征,则需进行肝病灶穿刺活检以明确诊断。

(3)有乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎,或由任何原因引起肝硬化者,如血清AFP升高,特别是持续升高时,应进行影像学检查以明确肝癌诊断;如未发现肝内结节,在排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤以及消化道肿瘤的前提下,应密切随访血清AFP水平以及每隔2~3个月进行1次影像学复查。

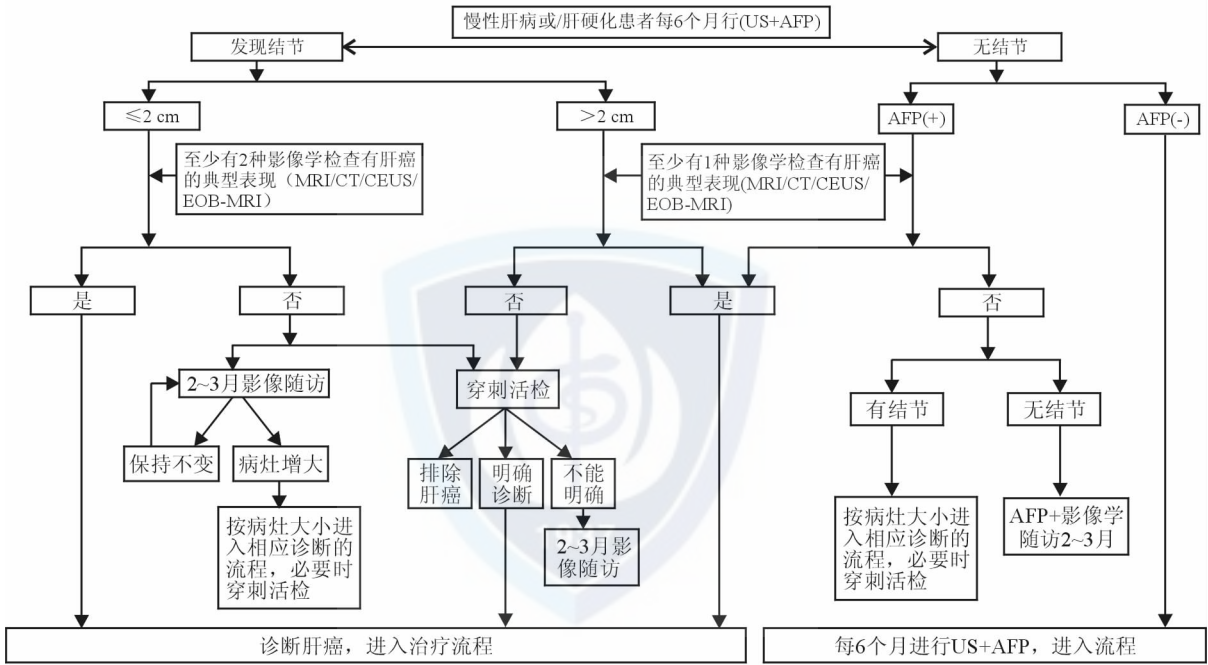


图2 肝癌诊断路线图

典型表现:增强动脉期(主要动脉晚期)病灶明显强化,门静脉或平衡期强化下降,呈“快进快出”强化方式;不典型表现:缺乏动脉期病灶强化或门静脉和平衡期强化没有下降或下降不明显,甚至强化稍有增加等。MRI:磁共振动态增强扫描;CT:CT 动态增强扫描;CEUS:超声造影,使用超声对比剂实时观察正常组织和病变组织的血流灌注情况;EOB-MRI:肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强磁共振扫描;AFP(+):血清AFP超过正常值

3 分期

肝癌的分期对于预后评估、合理治疗方案的选择至关重要。国外有多种分期方案,如:BCLC、TNM、JSH、APASL等。结合中国的具体国情及实践积累,依据患者一般情况、肝肿瘤情况及肝功能情况,建立中国肝癌的分期方案(China liver cancer staging, CNLC),包括:CNLC I a期、I b期、II a期、II b期、III a期、III b期、IV期,具体分期方案描述见图3。

CNLC I a期:体力活动状态(performance status,PS)评分0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,单个肿瘤、最大径≤5 cm,无血管侵犯和肝外转移

移;CNLC I b期:PS 0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,单个肿瘤、直径>5 cm,或2~3个肿瘤、最大径≤3 cm,无血管侵犯和肝外转移;CNLC II a期:PS 0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,2~3个肿瘤、最大径>3 cm,无血管侵犯和肝外转移;CNLC II b期:PS 0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,肿瘤数目≥4个、肿瘤直径不论,无血管侵犯和肝外转移;CNLC III a期:PS 0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,肿瘤情况不论,有血管侵犯而无肝外转移;CNLC III b期:PS 0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,肿瘤情况不论,血管侵犯不论,有肝外转移;CNLC IV期:PS 3~4分,或肝功能Child-Pugh C级,肿瘤情况不论,血管侵犯不论,肝外转移不论。

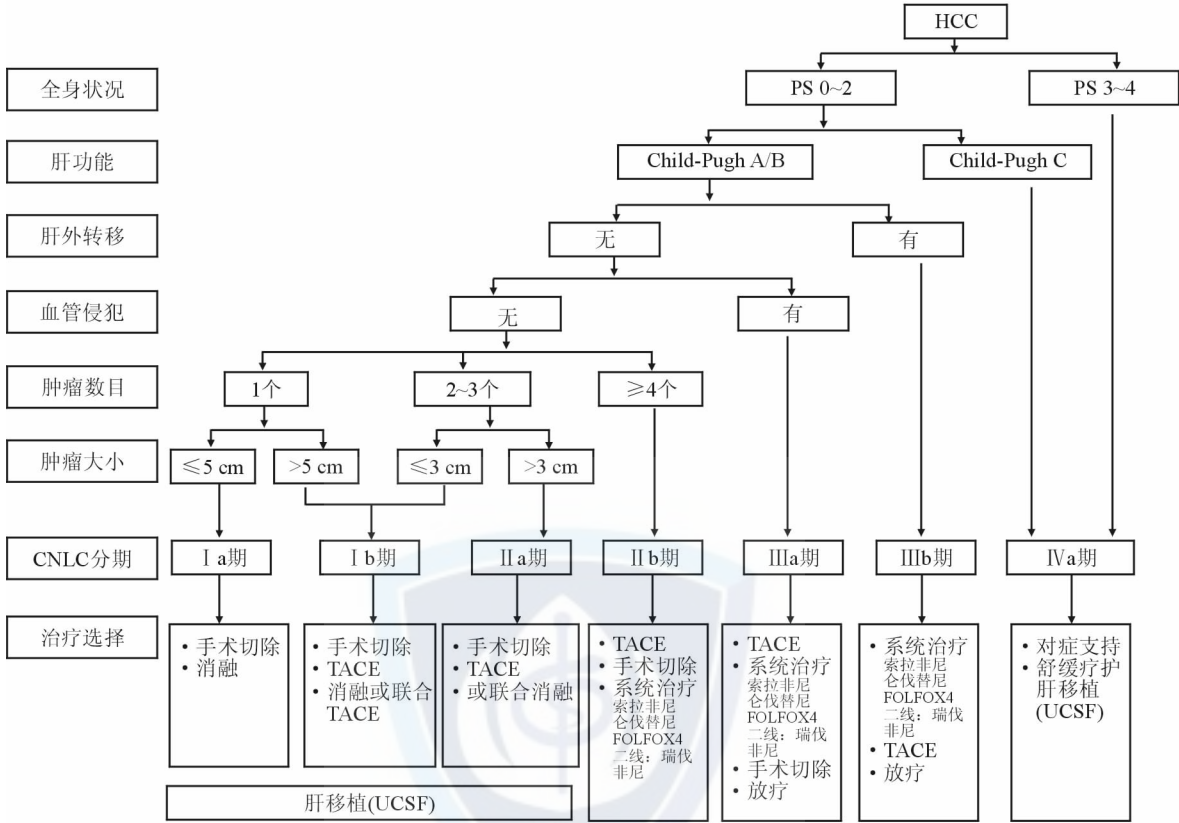


图3 中国肝癌临床分期及治疗路线图

4 治疗

肝癌治疗领域的特点是多种方法、多个学科共存,而以治疗手段的分科诊疗体制与实现有序规范的肝癌治疗之间存在一定矛盾。因此,肝癌诊疗须加强重视多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT)的模式,特别是对疑难复杂病例的诊治,从而避免单科治疗的局限性,促进学科交流。肝癌治疗方法包括肝切除术、肝移植术、局部消融治疗、

TACE、放射治疗、全身治疗等多种手段。合理治疗方法的选择需要有高级别循证医学证据的支持,但也需要同时考虑地区经济水平的差异。

4.1 肝癌的外科治疗 肝癌的外科治疗是肝癌患者获得长期生存最重要的手段,主要包括肝切除术和肝移植术。

4.1.1 肝切除术的基本原则 (1)彻底性:完整切除肿瘤,切缘无残留肿瘤;(2)安全性:保留足够体积且有功能的肝组织(具有良好血供,以及良好的

血液和胆汁回流),以保证术后肝功能代偿,减少手术并发症、降低手术死亡率。

4.1.2 术前患者全身情况及肝储备功能评估 在术前应对患者的全身情况及肝脏储备功能进行全面评价。常采用美国东部肿瘤协作组提出的功能状态评分(ECOG PS)评估患者的全身情况;采用肝功能 Child-Pugh 评分、吲哚菁绿(ICG)清除实验或通过瞬时弹性成像测定肝脏硬度^[59-64]评价肝脏储备功能情况。中外多项研究结果提示:经过选择的门静脉高压症患者,仍可接受肝切除手术,其术后长期生存优于接受其他治疗的患者^[65-66]。因此,更为精确地评价门静脉高压的程度^[67-68],有助于筛选适合手术切除的患者。如果预期保留肝脏组织体积较小,则采用 CT 和(或)MRI 测定剩余肝脏体积,并计算剩余肝脏体积占标准化肝脏体积的百分比^[60]。肝功能 Child-Pugh A 级、ICG-R $15 < 30\%$ 一般是实施手术切除的必要条件;剩余肝脏体积须占标准肝脏体积的 40%以上(肝硬化患者),或 30%以上(无肝硬化患者)也是实施手术切除的必要条件。

4.1.3 肝癌切除的适应证 (1)肝脏储备功能良好的 CNLC I a 期、I b 期和 II a 期肝癌是手术切除的首选适应证。尽管以往研究结果显示对于最大径 ≤ 3 cm 肝癌,切除和局部消融疗效无差异^[69](证据等级 1),但最新研究显示手术切除后局部复发率显著低于射频消融,两种治疗后长期生存无差异的原因可能在于复发后患者接受了更多的挽救性治疗^[70](证据等级 2)。大量观察数据结果显示,手术切除的远期疗效更好^[71-73](证据等级 1)。

(2)对于 CNLC II b 期肝癌患者,在多数情况下手术切除疗效并不优于 TACE 等非手术治疗。但如果肿瘤局限在同一段或同侧半肝者,或可同时行术中射频消融处理以切除范围外的病灶,即使肿瘤数目 > 3 个,手术切除仍有可能获得比其他治疗方式更好的效果^[74-75],因此也推荐手术切除(证据等级 2),但需更为谨慎的术前评估。

(3)对于 CNLC III a 期肝癌,如有以下情况也可考虑手术切除:①合并门静脉主干或分支癌栓者,若肿瘤局限于半肝,门静脉分支癌栓(程氏分型 I / II 型;附录 4)是手术适应证,可考虑手术切除肿瘤并经门静脉取栓,术后再实施 TACE、门静脉化疗或其他系统治疗;门静脉主干癌栓(III 型)者手术切除有争议,其手术疗效可能与 TACE 或外放疗相

当,因此不是手术切除的绝对适应证^[76](证据等级 3)。一项随机对照研究^[77]发现,对于可切除的有门静脉癌栓的患者,术前接受三维适形放疗可改善术后生存(证据等级 2)。②合并胆管癌栓且伴有梗阻性黄疸,肝内病灶亦可切除者。③伴有肝门部淋巴结转移者,切除肿瘤的同时行淋巴结清扫或术后外放射治疗。④周围脏器受侵犯,可一并切除者。

此外,对于术中探查发现不适宜手术切除的肝癌,可考虑行术中肝动脉、门静脉插管化疗或其他局部治疗措施等。

4.1.4 肝癌根治性切除标准 (1)术中判断标准:①肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉未见肉眼癌栓;②无邻近脏器侵犯,无肝门淋巴结或远处转移;③肝脏切缘距肿瘤边界 > 1 cm,如切缘 ≤ 1 cm,但切除肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留,即为切缘阴性。

(2)术后判断标准:①术后 1~2 个月行超声、CT、MRI(必须有其中 2 项)检查未发现肿瘤病灶;②如术前血清 AFP 升高,则要求术后 2 个月进行血清 AFP 定量测定,其水平降至正常范围内(极个别患者血清 AFP 降至正常的时间会超过 2 个月)。血清 AFP 下降速度可早期预测手术切除的彻底性^[78]。

4.1.5 手术切除技术 常用的肝手术切除技术主要是包括入肝和出肝血流控制技术、肝脏离断技术以及止血技术。术前三维可视化技术有助于在获得肿瘤根治性的前提下,设计更为精准的切除范围和路径,以保护剩余肝脏的管道^[79-80](证据等级 3)。腹腔镜肝切除术具有创伤小和术后恢复快等优点^[81](证据等级 2)。回顾性研究^[82]发现腹腔镜肝切除的长期疗效与开腹手术相似(证据等级 3),但仍有待前瞻性的多中心随机对照研究证实。已有证据显示:腹腔镜肝切除术后患者预后优于射频消融,特别是肿瘤位于周边部位;在有经验的中心,腹腔镜肝切除出血更少;ICG 荧光、3D 腹腔镜、机器人辅助将成为腹腔镜肝切除的重要工具,并将有助于提高肝癌患者手术切除效果^[83]。

解剖性切除与非解剖性切除均为常用的手术技术。有研究发现宽切缘(切缘距离肿瘤边界较大)的肝切除效果优于窄切缘的肝切除^[84](证据等级 2),特别是在术前可预判存在微血管癌栓的患者中效果更优^[85]。对于巨大肝癌,可采用不游离肝周韧带的前径路肝切除法^[86]。对于多发性肝癌,可采

用手术切除结合术中局部消融(如射频消融等)方式治疗^[87](证据等级 3)。对于门静脉癌栓者,行门静脉取栓术时应暂时阻断健侧门静脉血流,防止癌栓播散^[88]。对于肝静脉癌栓或腔静脉癌栓者,可行全肝血流阻断,尽可能整块去除癌栓^[89]。合并右心房癌栓者,可经胸切开右心房取出癌栓,同时切除肝肿瘤。合并腔静脉或右心房癌栓时手术风险较大,应慎重选择。对于肝癌伴胆管癌栓者,在去除癌栓的同时,若肿瘤已侵犯部分胆管壁,则应同时切除受累胆管并重建胆道,以降低局部复发率^[90]。

因切除范围较大而导致剩余肝脏体积过小,引起剩余肝脏功能不全,是影响根治性切除的主要原因。为了提高肝癌的可切除性,可采用如下方法:(1)术前 TACE,可使部分不能 I 期手术切除患者的肿瘤缩小后再切除^[91-92]。(2)经门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)主瘤所在半肝,使剩余肝脏代偿性增生后再切除肿瘤^[93]。临床报道其并发症不多,但需 4~6 周时间等待对侧肝脏体积增生,为减少等待期间肿瘤进展的风险,可考虑与 TACE 联合^[94]。(3)联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)^[95](证据等级 3),适合于预期剩余肝脏体积小于标准肝脏体积 30%~40%的患者。术前评估非常重要,需要综合考虑肝硬化程度、患者年龄、患者短期承受 2 次手术的能力等^[96];此外可借助腹腔镜技术或消融技术等降低二次手术的创伤^[97-98]。ALPPS 可在短期内提高肝癌的切除率,但同时也存在高并发症发生率及死亡率,初步的观察结果显示 ALPPS 治疗巨大或多发肝癌的效果优于 TACE。需注意短期内 2 次手术的创伤以及二期手术失败的可能性,建议谨慎、合理地选择手术对象。(4)对于开腹后探查发现肝硬化程度较重、肿瘤位置深在、多结节的肝癌,术中局部消融可降低手术风险。

4.1.6 术前治疗 对于不可切除的肝癌,术前 TACE、外放射等治疗可能促进肿瘤降期从而使部分患者获得手术切除的机会,降期后切除肝癌的患者可能获得较好的长期生存^[91]。对于可切除肝癌,术前 TACE 并不能改善患者生存^[99-100](证据等级 2)。

对于 HBV 相关肝癌患者,如果其术前 HBV-DNA 水平较高,且 ALT 水平 >2 倍正常值上限,可先给予抗病毒及保肝治疗,待肝功能好转后再行手术切除,提高手术安全性。对于 HBV-DNA 水平较

高,但肝功能未见明显异常的患者,可尽快手术,同时给予有效的抗病毒治疗。抗 HBV 治疗不仅能够控制基础肝病,还有助于降低术后肿瘤复发率^[101-102](证据等级 1)。

4.1.7 术后治疗(术后转移复发的防治) 肝癌切除术后 5 年肿瘤复发转移率为 40%~70%,这与术前可能已存在微小播散灶或肿瘤多中心发生有关,故所有患者术后需要接受密切随访。一旦发现肿瘤复发,根据复发肿瘤的特征,可以选择再次手术切除、局部消融、TACE、放射治疗或全身治疗等,以延长患者生存时间。对于具有高危复发风险的患者,有 2 项随机对照研究^[103-104]证实其术后 TACE 治疗具有减少复发、延长生存的效果(证据等级 2)。另一项随机对照研究^[105]结果显示,肝切除术后接受槐耳颗粒治疗可减少复发并延长患者生存时间(证据等级 1)。对于 HBV 感染的肝癌患者,核苷类似物抗病毒治疗可减少复发、延长生存时间^[101-102,106](证据等级 1)。此外,对于伴有门静脉癌栓患者,术后经门静脉置管化疗联合 TACE 也可延长其生存时间^[107]。尽管有临床随机研究^[108-110]提示,干扰素 α 可减少复发、延长生存时间(证据等级 2),但仍存争议^[111]。有报道发现,肝癌 miR-26a 表达与干扰素 α 治疗的疗效相关^[112],该结果也有待进一步多中心随机对照实验证实。大规模临床研究^[113]显示,索拉非尼治疗并未改善早期肝癌患者的术后生存。有小型临床研究^[114]提示,对于复发高危患者,术后索拉非尼治疗可减少肿瘤复发,并延长生存时间。

要点论述

(1)肝切除术是肝癌患者获得长期生存的重要手段。

(2)肝切除术的原则是完整切除肿瘤并保留足够体积且有功能的肝组织,因此完善的术前肝脏储备功能评估与肿瘤学评估非常重要。

(3)一般认为肝功能 Child-Pugh A 级、ICG-R15 $<30\%$ 是实施手术切除的必要条件;剩余肝脏体积须占标准肝脏体积的 40%以上(肝硬化患者)或 30%以上(无肝硬化患者)。术前评估方法还包括肝脏硬度、门静脉高压程度的测定等。

(4)肝脏储备功能良好的 CNLC I a 期、I b 期和 II a 期肝癌是手术切除的首选适应证。在部分 CNLC II b 期和 III a 期肝癌患者中,手术切除有可能获得良好的效果。此外,术中局部消融、术前 TACE、术前适形放疗等方法可能提高 CNLC II b 期和 III a 期肝癌的切除率。

(5)肝切除时经常采用入肝(肝动脉和门静脉)和出肝(肝静脉)血流控制技术;术前三维可视化技术有助于提高肝切除的准确性;腹腔镜技术有助于减少手术创伤,但其长期疗效尚需随机对照研究验证。

(6)对于肝肿瘤巨大且剩余肝脏体积较小的患者,可采用术前 TACE 使肿瘤缩小,或门静脉栓塞/结扎和 ALPPS 使剩余肝脏代偿性增生的方法提高切除率。

(7)对于不可切除的肝癌,术前可使用 TACE、外放疗等获得降期后再行切除;但是对于可切除肝癌,术前 TACE 并不能提高疗效。

(8)肝癌术后辅助治疗以减少复发为主要目标。针对术后复发高危患者的 TACE 治疗可减少复发、延长生存;术后口服槐耳颗粒也有助于减少复发、延长生存。此外,术后使用核苷(酸)类似物或干扰素 α 等也有抑制复发、延长生存的作用。

4.2 肝移植术

4.2.1 肝癌肝移植适应证 肝移植是肝癌根治性治疗手段之一,尤其适用于肝功能失代偿、不适合手术切除及局部消融的早期肝癌患者。合适的肝癌肝移植适应证是提高肝癌肝移植疗效、保证宝贵的供肝资源得到公平合理应用、平衡有无肿瘤患者预后差异的关键^[115](证据等级 3)。关于肝癌肝移植适应证,国际上主要采用米兰(Milan)标准、美国加州大学旧金山分校(UCSF)标准等。国内尚无统一标准,已有多家单位和学者陆续提出了不同的标准,包括杭州标准^[116]、上海复旦标准^[117]、华西标准^[118]和三亚共识^[119]等,这些标准对于无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移的要求都是一致的,但对于肿瘤的大小和数目的要求不尽相同。上述国内标准在未明显降低术后总体生存率和无瘤生存率的前提下,均不同程度地扩大了肝癌肝移植的适

用范围,使更多的肝癌患者因肝移植手术受益,但仍需多中心协作研究以支持和证明,从而获得高级别的循证医学证据。经专家组充分讨论,现阶段本规范推荐采用 UCSF 标准,即:单个肿瘤直径 ≤ 6.5 cm;肿瘤数目 ≤ 3 个,其中最大肿瘤直径 ≤ 4.5 cm,且肿瘤直径总和 ≤ 8.0 cm;无大血管侵犯。

外科技术的发展扩大了供肝范围。活体肝移植治疗肝癌的适应证可尝试进一步扩大^[120],但活体肝移植治疗肝癌较传统供体术后肿瘤复发率可能升高,患者生存率无明显优势(证据等级 4)^[121]。

4.2.2 肝癌肝移植术后复发的预防和治疗 原发肿瘤的复发是肝癌肝移植术后面临的主要问题^[122]。其危险因素包括肿瘤分期、血管侵犯、血清 AFP 水平、免疫抑制剂累计用药剂量等。早期撤除激素或术后无激素方案^[123]、减少肝移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的用量可降低肿瘤复发率^[124](证据等级 3)。肝癌肝移植术后采用 mTOR 抑制剂的免疫抑制方案(如雷帕霉素、依维莫司)亦可能减少肿瘤复发,提高生存率^[125-128](证据等级 3)。

肝癌肝移植术后一旦发生肿瘤复发转移(75%发生在肝移植术后 2 年内),病情进展迅速,复发转移后患者中位生存时间为 7~16 个月^[129]。在多学科诊疗的基础上,采取包括变更免疫抑制方案、再次手术切除、TACE、局部消融治疗、放射治疗、系统治疗等综合治疗手段,可延长患者生存^[130](证据等级 4)。

要点论述

(1)肝移植是肝癌根治性治疗手段之一,尤其适用于肝功能失代偿、不适合手术切除及局部消融的早期肝癌患者。

(2)推荐 UCSF 标准作为中国肝癌肝移植适应证标准。

(3)肝癌肝移植术后早期撤除/无激素方案、减少肝移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的用量、采用 mTOR 抑制剂的免疫抑制方案(如雷帕霉素、依维莫司)等可能有助于减少肿瘤复发,提高生存率。

(4)肝癌肝移植术后一旦肿瘤复发转移,病情进展迅速,在多学科诊疗基础上的综合治疗可延长患者生存时间。

4.3 局部消融治疗 尽管外科手术是肝癌的首选治疗方法,但因肝癌患者大多合并有肝硬化,或者

在确诊时大部分患者已达中晚期,能获得手术切除机会的患者仅占20%~30%。近年来广泛应用的局部消融治疗具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切的特点,使一些不适合手术切除的肝癌患者亦可获得根治机会。

局部消融治疗是借助医学影像技术的引导对肿瘤靶向定位,局部采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织的一类治疗手段,主要包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、无水乙醇注射治疗(percutaneous ethanol injection, PEI)、冷冻治疗、高强度超声聚焦消融(high intensity focused ultrasound ablation, HIFU)、激光消融、不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)等。局部消融最常用超声引导,其具有方便、实时、高效的特点。CT、MRI及多模态图像融合系统可用于观察和引导常规超声无法探及的病灶。CT及MRI引导技术还可应用于肺、肾上腺、骨等转移灶的消融等。

消融的路径有经皮、腹腔镜或开腹3种方式。大多数的小肝癌可经皮穿刺消融,具有经济、方便、微创的特点。对于位于肝包膜下的肝癌,特别是突出肝包膜外的肝癌,经皮穿刺消融风险较大、影像学引导困难的肝癌,或位于经皮消融高危部位(贴近心脏、膈肌、胃肠道、胆囊等)且无法采用人工胸水或腹水等热隔离保护措施肝癌,可考虑经腹腔镜消融和开腹消融的方法。

局部消融治疗适用于CNLC I a期及部分I b期肝癌(即单个肿瘤、最大径 ≤ 5 cm;或2~3个肿瘤、最大径 ≤ 3 cm),其中无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移,肝功能分级Child-Pugh A/B级者,可获得根治性的治疗效果^[69,72,131-134](证据等级1)。对于不能手术切除的直径3~7 cm的单发肿瘤或多发肿瘤,可联合TACE^[135-137](证据等级1)。对于不推荐消融根治性治疗的患者,给予索拉非尼术后辅助治疗^[113](证据等级1)。

4.3.1 常见消融手段 (1)RFA:RFA是肝癌微创治疗常用消融方式,其优点是操作方便、住院时间短、疗效确切、消融范围可控性好,特别适用于高龄、合并其他疾病、严重肝硬化、肿瘤位于肝脏深部或中央型肝癌患者。能够手术的早期肝癌患者接受RFA后无瘤生存率和总生存率类似或稍低于手术切除^[69,72,131-134],但并发症发生率、住院时间低于手术切除(证据等级1)。对于单个直径 ≤ 2 cm的肝

癌,有证据显示RFA的疗效类似或高于手术切除,特别是位于中央型的肝癌^[138,139](证据等级3)。对于不能手术切除的早期肝癌患者,系统评价分析及长期研究结果表明RFA可获得根治性的疗效,应推荐其作为不适合手术的早期肝癌的一线治疗^[140-142](证据等级1)。与PEI相比,RFA具有消融根治率高、所需治疗次数少和远期生存率高的显著优势^[143](证据等级1)。RFA治疗的关键是对肿瘤整体灭活和足够的消融安全边界,并尽量减少正常肝组织损伤,其前提是对肿瘤浸润的准确评估和卫星灶的识别。因此,十分强调治疗前进行精确的影像学检查。超声造影技术有助于确认肿瘤的实际大小和形态、界定肿瘤浸润范围、检出微小肝癌和卫星灶,为制定消融方案灭活肿瘤提供可靠的参考依据。

(2)MWA:MWA是常用的热消融方法,在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面与RFA相比均无显著差异。其特点是消融效率高、所需消融时间短、能降低RFA所引起的“热沉效应”,对于血供丰富的较大肿瘤以及临近血管的肿瘤显示出优势,治疗时间短且不受体内金属物质影响,为高龄难以耐受长时间麻醉以及支架、起搏器植入术后患者提供了机会,使其近年来临床应用逐渐增多。建立温度监控系统可以调控有效热场范围,使MWA过程更加安全。随机对照研究^[144]显示,RFA与MWA之间无论是在局部疗效和并发症方面,还是生存率等方面,差异均无统计学意义(证据等级2)。MWA和RFA这2种消融方式的选择,可根据肿瘤的大小、位置进行^[145](证据等级2)。

(3)PEI:PEI适用于直径 ≤ 3 cm肝癌的治疗,局部复发率高于RFA,但PEI对直径 ≤ 2 cm的肝癌消融效果确切,远期疗效类似于RFA^[143](证据等级1)。PEI的优点是安全,特别适用于癌灶贴近肝门、胆囊及胃肠道组织等高危部位时,但需要多次、多点穿刺以实现药物在瘤内弥散。

4.3.2 基本技术要求 (1)操作医师必须经过严格培训和足够的实践积累,治疗前应该全面而充分地评估患者的全身状况、肝功能状态,以及肿瘤的大小、位置、数目等。要注意肿瘤与邻近器官的关系,制定合理的穿刺路径及消融范围,在保证安全的前提下,达到足够的安全范围。

(2)根据肿瘤的大小、位置,强调选择适合的影像引导技术(超声或CT或多模态图像融合)和消融

手段(RFA、MWA 或 PEI 等)。

(3)采用消融治疗的肿瘤距肝门部肝总管、左右肝管的距离应至少为 5 mm。对直径 >5 cm 的病灶推荐 TACE+消融联合治疗,效果优于单纯的消融治疗。

(4)消融范围应力求覆盖包括至少 5 mm 的癌旁组织,以获得“安全边缘”,彻底杀灭肿瘤。对于边界不清晰、形状不规则的癌灶,在邻近肝组织及结构条件许可的情况下,建议适当扩大消融范围。

4.3.3 对于最大径 ≤ 5 cm 的肝癌治疗选择 数项前瞻性随机对照临床试验和系统回顾性分析结果^[71-73,131,133]显示,对于直径 ≤ 5 cm 的肝癌,手术切除宜首选(证据等级 1)。在临床实践中,应根据患者的一般状况和肝功能,肿瘤的大小、数目、位置决定,并结合从事消融治疗医师的技术和经验,全面考虑后选择合适的初始治疗手段。通常认为,如果患者能够耐受肝切除术,以及肝癌位置表浅或位于肝脏边缘或不适合消融的高危部位,应首选手术切除。局部消融可作为手术切除之外的另一种治疗选择。对于不能手术切除、2~3 个癌灶位于不同区域、位居肝脏深部或中央型的肝癌,局部消融可以达到手术切除疗效,获得微创下根治性消融。

4.3.4 肝癌消融治疗后的评估和随访 局部疗效评估的推荐方案是在消融后 1 个月左右,复查动态增强 CT 或 MRI,或超声造影,以评价消融效果。对于治疗前血清 AFP 升高的患者,检测血清 AFP 动态变化。消融效果可分为^[146]:(1)完全消融(complete ablation):经动态增强 CT 或 MRI 扫描,或超声造影显示,肿瘤消融病灶动脉期未见强化,提示肿瘤完全坏死;(2)不完全消融(non-complete ablation):经动态增强 CT 或 MRI 扫描,或超声造影显示,肿瘤消融病灶内动脉期局部有强化,提示有肿瘤残留。对治疗后有肿瘤残留者,可以进行再次消融治疗;若 2 次消融后仍有肿瘤残留,应放弃消融疗法,改用其他疗法。完全消融后应定期随访复查,通常情况下每隔 2~3 个月复查血清学肿瘤标志物、超声检查、MRI 或 CT,以便及时发现可能的局部复发病灶和肝内新发病灶,利用消融微创安全和简便易反复施行的优点,有效地控制肿瘤进展。

要点论述

(1)局部消融治疗适用于 CNLC I a 期及部分 I b 期肝癌(即单个肿瘤、直径 ≤ 5 cm;或 2~3 个肿瘤、最大径 ≤ 3 cm);无血

管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移,肝功能分级 Child-Pugh A 级或 B 级者,可获得根治性的治疗效果。对于不能手术切除的直径 3~7 cm 的单发肿瘤或多发肿瘤,可联合 TACE。不推荐消融根治性治疗的患者,给予术后索拉非尼辅助治疗。

(2)对于能够手术切除的早期肝癌患者,RFA 的无瘤生存率和总生存率类似或稍低于手术切除,但并发症发生率、住院时间低于手术切除。对于单个直径 ≤ 2 cm 肝癌,RFA 的疗效类似或优于手术切除,特别是位于中央型的肝癌。对于不能手术切除的早期肝癌患者,RFA 可获得根治性的疗效,应推荐其作为一线治疗。

(3)MWA 是常用的热消融方法,在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面与 RFA 相比均无显著差异。MWA 和 RFA 这 2 种消融方式的选择可根据肿瘤的大小、位置决定。

(4)PEI 适用于直径 ≤ 3 cm 肝癌的治疗,局部复发率高于 RFA,但 PEI 对直径 ≤ 2 cm 的肝癌消融效果确切,远期疗效类似于 RFA。PEI 的优点是安全,特别适用于贴近肝门、胆囊及胃肠道组织等高危部位的癌灶,而对这些部位肿瘤采取热消融治疗(RFA 和 MWA)可能容易造成邻近器官损伤。

(5)消融治疗后约 1 个月,复查动态增强 CT 或 MRI,或者超声造影,以评价消融效果。

4.4 TACE TACE 目前被公认为是肝癌非手术治疗的最常用方法之一^[147-152](证据等级 1)。

4.4.1 TACE 的基本原则 (1)在数字减影血管造影机下进行;(2)必须严格掌握治疗适应证;(3)必须强调超选择插管至肿瘤的供养血管内治疗;(4)必须强调保护患者的肝功能;(5)必须强调治疗的规范化和个体化;(6)如果经过 3~4 次 TACE 治疗后,肿瘤仍继续进展,则应考虑换用或联合其他治疗方法,如外科手术、局部消融和系统治疗以及放疗等。

4.4.2 TACE 的适应证 (1)CNLC II b、III a 和部分 III b 期肝癌患者,肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级,PS 评分 0~2 分;(2)可以手术切除,但由于其他

原因(如高龄、严重肝硬化等)不能或不愿接受手术治疗的CNLC I b、II a期肝癌患者;(3)门静脉主干未完全阻塞,或虽完全阻塞但门静脉代偿性侧支血管丰富或通过门静脉支架植入可以复通门静脉血流的肝癌患者;(4)肝动脉-门脉静分流造成门静脉高压出血的肝癌患者;(5)肝癌切除术后,DSA可以早期发现的残癌或复发灶。

4.4.3 TACE禁忌证 (1)肝功能严重障碍(肝功能Child-Pugh C级),包括黄疸、肝性脑病、难治性腹腔积液或肝肾综合征等;(2)无法纠正的凝血功能障碍;(3)门静脉主干完全被癌栓栓塞,且侧支血管形成少;(4)合并活动性肝炎或严重感染且不能同时治疗者;(5)肿瘤远处广泛转移,估计生存时间 <3 个月者;(6)恶液质或多器官衰竭者;(7)肿瘤占全肝体积的比例 $\geq 70\%$ (如果肝功能基本正常,可考虑采用少量碘油乳剂和颗粒性栓塞剂分次栓塞);(8)外周血白细胞和血小板显著减少,白细胞小于 $3.0 \times 10^9/L$,血小板 $<50 \times 10^9/L$ (非绝对禁忌,如脾功能亢进、排除化疗性骨髓抑制者可选择);(9)肾功能障碍:血肌酐 >2 mg/dL或者血肌酐清除率 <30 mL/min。

4.4.4 TACE操作程序要点和分类^[153](证据等级3) (1)肝动脉造影,通常采用Seldinger方法,经皮穿刺股动脉途径插管(或对有条件的患者采用经皮穿刺桡动脉途径插管),将导管置于腹腔干或肝总动脉行DSA造影,造影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期;应做肠系膜上动脉等造影、注意寻找侧支供血。仔细分析造影表现,明确肿瘤部位、大小、数目以及供血动脉。

(2)根据肝动脉插管化疗、栓塞操作的不同,TACE通常分为以下几种。①肝动脉灌注化疗(transarterial infusion,TAI):经肿瘤供血动脉灌注化疗,常用化疗药物有蒽环类、铂类等;②肝动脉栓塞(transarterial embolization,TAE):单纯用栓塞剂堵塞肝肿瘤的供血动脉;③TACE:把化疗药物与栓塞剂混合在一起,经肿瘤的供血动脉支注入。

(3)TACE治疗最常用的栓塞剂是碘油乳剂(内含化疗药物)、标准化明胶海绵颗粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒和药物洗脱微球。先灌注一部分化疗药物,一般灌注时间不应 <20 min。然后将另一部分化疗药物与碘油混合成乳剂进行栓塞。碘油用量一般为 $5 \sim 20$ mL,不超过 30 mL。在透视监视下依据肿瘤区碘油沉积是否浓密、瘤周是否已出现

门静脉小分支影为界限。在碘油乳剂栓塞后加用颗粒性栓塞剂。提倡使用超液化乙碘油与化疗药物充分混合成乳剂,尽量避免栓塞剂反流栓塞正常肝组织或进入非靶器官。栓塞时应尽量栓塞肿瘤的所有供养血管,以尽量使肿瘤去血管化。

4.4.5 TACE术后常见不良反应和并发症 TACE治疗的最常见不良反应是栓塞后综合征,主要表现为发热、疼痛、恶心和呕吐等。发热、疼痛的发生原因是肝动脉被栓塞后引起局部组织缺血、坏死,而恶心、呕吐主要与化疗药物有关。此外,还有穿刺部位出血、白细胞下降、一过性肝功能异常、肾功能损害及排尿困难等其他常见不良反应。介入治疗术后的不良反应会持续 $5 \sim 7$ d,经对症治疗后大多数患者可以完全恢复。并发症:急性肝、肾功能损害;消化道出血;胆囊炎和胆囊穿孔;肝脓肿和胆汁瘤形成;栓塞剂异位栓塞(包括碘化油肺和脑栓塞、消化道穿孔、脊髓损伤、膈肌损伤等)。

4.4.6 TACE治疗的疗效评价 根据实体瘤mRECIST评价标准以及EASL评价标准评估肝癌局部疗效,长期疗效指标为患者总生存时间(overall survival,OS);短期疗效指标为患者客观应答率(objective response rate,ORR)、TACE治疗至疾病进展时间(time to progress,TTP)。

4.4.7 影响TACE远期疗效的主要因素^[147] (1)肝硬化程度、肝功能状态;(2)血清AFP水平;(3)肿瘤的容积和负荷量;(4)肿瘤包膜是否完整;(5)门静脉有无癌栓;(6)肿瘤血供情况;(7)肿瘤的病理学分型;(8)患者的体能状态;(9)有慢性乙型病毒性肝炎背景患者的血清HBV-DNA水平。

4.4.8 随访及TACE间隔期间治疗 一般建议第1次TACE治疗后 $4 \sim 6$ 周复查CT和(或)MRI、肿瘤相关标志物、肝功能和血常规等。若影像学检查显示肝脏肿瘤灶内的碘油沉积浓密、瘤组织坏死且无增大和无新病灶,可以暂时不进行TACE治疗。后续TACE治疗的频次应依随访结果而定,主要包括患者对上一次治疗的反应、肝功能和体能状况的变化。随访时间可间隔 $1 \sim 3$ 个月或更长时间,依据CT和(或)MRI动态增强扫描评价肝脏肿瘤的存活情况,决定是否需要再次进行TACE治疗。但是,大肝癌/巨块型肝癌常需要 $2 \sim 4$ 次的TACE治疗。目前主张综合TACE治疗,即TACE联合其他治疗方法,目的是控制肿瘤、提高患者生活质量和使患者能带瘤长期生存。

4.4.9 TACE 治疗注意点 (1)提倡用微导管超选择性插管。插入肿瘤的供血动脉支,精准地注入碘油乳剂和颗粒性栓塞剂,以提高疗效和保护肝功能。(2)可使用门静脉内支架置入术和碘-125 粒子条或碘-125 粒子门静脉支架置入术,有效处理门静脉主干癌栓^[154](证据等级 2)。采用碘-125 粒子条或直接穿刺植入碘-125 粒子治疗门静脉一级分支癌栓^[155]。(3)TACE 联合局部消融治疗,目前有 2 种 TACE 联合热消融治疗方式:①序贯消融,先行 TACE 治疗,术后 1~4 周内加用局部消融治疗;②同步消融,在 TACE 治疗的同时给予局部消融治疗,可以明显提高临床疗效,并减轻肝功能损伤^[156](证据等级 2)。为提高 TACE 疗效,主张在 TACE 治疗基础上酌情联合消融治疗。(4)颗粒性栓塞剂的应用:包括标准化明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒、微球和药物洗脱微球等。常规 TACE(亦称为 C-TACE)常使用带化疗药物的碘油乳剂与标准化明胶海绵微粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒等联合。药物性洗脱微球(drug-eluting beads, DEB)是一种新的栓塞剂,可以加载化疗药物治疗肝癌(亦称为 D-TACE),其与 C-TACE 治疗的总体疗效无显著差异。(5)重视局部加局部治疗和局部联合全身治疗^[147]:①TACE 联合局部消融,包括 RFA、MWA、冷冻等治疗^[154](证据等级 2);②TACE 联合外放疗^[154](证据等级 2),主要指门静脉主干癌栓、下腔静脉癌栓和局限性大肝癌介入治疗后的治疗;③TACE 联合二期外科手术切除,大肝癌或巨块型肝癌在 TACE 治疗后缩小并获得手术机会时,推荐外科手术切除^[154](证据等级 3);④TACE 联合分子靶向药物、免疫治疗、系统化疗、放射免疫靶向药物(如碘-131 标记的美妥昔单抗克隆抗体)等;⑤TACE 联合抗病毒治疗,对有乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎背景肝癌患者 TACE 治疗时应积极抗病毒治疗^[157](证据等级 3)。

TACE 近期的治疗进展见附录 5。

要点论述

(1)TACE 是肝癌非手术治疗最常用的方法之一。

(2)应严格掌握 TACE 治疗的适应证和禁忌证。

(3)TACE 治疗前应全面造影检查了解肝癌的动脉供血情况,包括肝动脉和异位侧支血管供血情况。

(4)采用微导管超选择性插管至肿瘤的供养动脉分支内,进行化疗栓塞。

(5)合理使用栓塞剂:常规 TACE 以带有化疗药物的碘化油乳剂为主,联合明胶海绵颗粒、空白微球和聚乙烯醇等颗粒型栓塞剂可进一步提高疗效。

(6)栓塞时需尽量使肿瘤去血管化,但需注意碘油乳剂的用量,可联合颗粒型栓塞剂,在提高疗效的同时减少并发症发生。

(7)TACE 治疗(包括 C-TACE 和 D-TACE)必须遵循规范化和个体化的方案。

(8)提倡 TACE 联合局部消融、外科手术、放射治疗、分子靶向药物、免疫治疗、抗病毒治疗等综合治疗,以进一步提高 TACE 疗效。

(9)对于肝癌伴门静脉主干或一级分支癌栓,可采用门静脉内支架置入术联合碘-125 粒子治疗或直接穿刺植入碘-125 粒子进行治疗。

4.5 放射治疗 放射治疗(简称放疗)分为外放疗和内放疗。外放疗是利用放疗设备产生的射线(光子或粒子)从体外对肿瘤照射。内放疗是将放射性核素经机体管道或通过针道植入肿瘤内进行治疗。

4.5.1 外放射治疗 (1)外放射治疗适应证:①CNLC I a、部分 I b 期肝癌患者,如无手术切除或局部消融治疗适应证或不愿接受有创治疗,也可考虑采用肝癌立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)作为替代治疗手段,据报道治疗后患者生存时间与手术切除或局部消融治疗类似^[158-165](证据等级 2)。②CNLC II a、II b、III a 期肝癌患者,有证据表明 TACE 联合外放疗可改善其局部控制率、延长生存时间,较单用 TACE、索拉非尼或 TACE 联合索拉非尼治疗的疗效好^[159,166-172](证据等级 2),可适当采用。③CNLC III b 期肝癌患者部分寡转移灶者,可行 SBRT,延长生存时间,同时可减轻淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺转移所致疼痛、梗阻或出血等症状^[173-175](证据等级 3)。④一部分无法手术切除的肝癌患者,放疗后肿瘤缩小或降期,可转化为手术切除^[173,176-177](证据等级 2);外放疗也可用于等待肝癌肝移植术前的桥接治疗;肝癌手术切缘距肿瘤 ≤ 1 cm 的窄切缘术后可以辅助放疗,以减少病灶局部复发或远处转移,延长患者无

疾病进展期^[176-177](证据等级3)。

(2)外放射治疗禁忌证:肝癌患者如肝内病灶弥散分布,或CNLC IV期者。

(3)外放射治疗实施原则与要点:肝癌外放疗实施原则为综合考虑肿瘤照射剂量,周围正常组织耐受剂量,以及所采用的放疗技术。①放疗计划制定时,肝内病灶在增强CT中定义,必要时参考MRI影像等多种影像资料,可利用正常肝组织的再生能力,放疗时保留部分正常肝不受照射,这样可能使部分正常肝组织获得增生。②肝癌照射剂量,与患者生存时间及局部控制率密切相关,基本取决于周边正常组织的耐受剂量^[162,178]。一般推荐立体定向放疗 $\geq 30 \sim 60$ Gy/3~6次^[179];常规分割放疗为50~75 Gy;新辅助放疗门静脉癌栓的剂量可为3 Gy $\times$ 6次^[77]。③正常组织耐受剂量需考虑放疗分割方式、肝功能 Child-Pugh 分级、正常肝(肝脏-肿瘤)体积、胃肠道瘀血和凝血功能状况等(附录6)。④建议采用三维适形或调强放疗、图像引导放疗(image guided radiation therapy, IGRT)或SBRT等技术。IGRT 优于非 IGRT 技术^[162],螺旋断层放疗适合多发病灶的肝癌患者。呼吸运动是导致肝脏肿瘤在放疗过程中运动和形变的主要原因,目前可采取多种技术以减少呼吸运动带来的影响,如门控技术、实时追踪技术、呼吸控制技术、腹部加压结合4D-CT 确定内靶区技术等^[180]。⑤目前缺乏较高级别的临床证据支持肝癌患者质子放疗的生存率优于光子放疗^[159]。

(4)外放射治疗主要并发症:放射性肝病(radiation-induced liver diseases, RILDs)是肝脏外放疗的剂量限制性并发症,分典型性和非典型性2种。典型 RILD 为碱性磷酸酶(AKP)升高 >2 倍正常值上限、无黄疸性腹腔积液、肝肿大;非典型 RILD 为 AKP >2 倍正常值上限、丙氨酸氨基转移酶 $>$ 正常值上限或治疗前水平5倍、肝功能 Child-Pugh 评分下降 ≥ 2 分,但是无肝肿大和腹腔积液。诊断 RILDs 必须排除肝肿瘤进展、病毒性或药物性所致临床症状和肝功能损害^[173]。

4.5.2 内放射治疗 放射性粒子植入是局部治疗肝癌的一种方法,包括⁹⁰Y 微球疗法、¹³¹I 单克隆抗体、放射性碘化油、¹²⁵I 粒子植入等^[36,174-175]。粒子植入技术包括组织间植入、门静脉植入、下腔静脉植入和胆道内植入,分别治疗肝内病灶、门静脉癌栓、下腔静脉癌栓和胆管内癌或癌栓。氯化锶

(⁸⁹Sr)发射出 β 射线,可用于靶向治疗肝癌骨转移病灶^[181](证据等级3)。

要点论述

(1)对于CNLC Ia、部分 Ib 期肝癌患者,如无手术切除或局部消融治疗适应证或不愿接受有创治疗,也可考虑采用肝癌 SBRT 作为替代治疗手段。

(2)对于CNLC II a、II b、III a 期肝癌患者,TACE联合外放疗可改善局部控制率、延长生存,可适当采用。

(3)对于CNLC III b 期肝癌部分寡转移灶者,可行 SBRT 放疗,延长生存;外放疗也可减轻淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺转移所致疼痛、梗阻或出血等症状。

(4)部分肿瘤放疗后缩小或降期可获得手术切除机会;外放疗也可用于肝癌肝移植术前桥接治疗或窄切缘切除术后辅助治疗。

(5)对于肝肿瘤照射剂量,一般推荐立体定向放疗 $\geq 30 \sim 60$ Gy/3~6次,常规分割放疗一般为50~75 Gy;照射剂量与患者生存密切相关。

(6)正常组织的耐受剂量必须考虑放疗分割方式、肝功能 Child-Pugh 分级、正常肝(肝脏-肿瘤)体积、胃肠道瘀血和凝血功能状况等。

(7)图像引导放疗优于三维适形放疗或调强放疗技术,立体定向放疗必须在图像引导放疗下进行。

(8)放射性粒子植入是局部治疗肝癌的一种方法,氯化锶可用于靶向治疗肝癌骨转移病灶。

4.6 系统治疗 对于晚期肝癌患者,有效的系统治疗可以减轻肿瘤负荷,改善肿瘤相关症状,提高生活质量,延长生存时间。目前系统治疗效果仍不尽如人意,患者可以参加合适的临床研究。

姑息一线、二线系统治疗的适应证主要为:(1)合并有血管侵犯或肝外转移的CNLC III a、III b 期肝癌患者;(2)虽为局部病变,但不适合手术切除或TACE的CNLC II b 期肝癌患者;(3)合并门静脉主干或下腔静脉癌栓者;(4)多次TACE后肝血管阻塞和(或)TACE治疗进展的患者。相对禁忌证主要为:(1)ECOG PS评分 >2 分,肝功能 Child-

Pugh 评分 >7 分;(2)中重度骨髓功能障碍;(3)肝、肾功能明显异常,如氨基转移酶(AST 或 ALT) >5 倍正常值上限和(或)胆红素显著升高 >2 倍正常值上限、血清白蛋白 <28 g/L 或肌酐清除率(CCr) <50 mL/min;(4)有感染、发热、活动性出血或肝性脑病。对于不能耐受或者不愿接受一线和二线系统治疗的肝癌患者,可建议中医中药及最佳支持治疗。

4.6.1 一线治疗 (1)索拉非尼(sorafenib):多项临床研究表明,索拉非尼对可使不同国家地区、不同肝病背景的晚期肝癌患者具有一定的生存获益^[182-183](证据等级 1)。常规推荐用法为 400 mg,口服,每日 2 次;可用于肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级的患者。而相对于肝功能 Child-Pugh B 级,Child-Pugh A 级的患者生存获益更明显^[184]。需注意其对 HBV 和肝功能的影响,提倡全程管理基础肝病。最常见的不良反应为腹泻、体质量下降、手足综合征、皮疹、心肌缺血以及高血压等,一般发生在治疗开始后的 2~6 周内。

(2)仑伐替尼(lenvatinib):仑伐替尼适用于不可切除的 CNLC II b、III a、III b 期、肝功能 Child-Pugh A 级的肝癌患者,其一线治疗效果不劣于索拉非尼,可使 HBV 相关肝癌患者有较好的生存获益^[185](证据等级 1)。仑伐替尼已经获得批准用于肝功能 Child-Pugh A 级的晚期肝癌患者。体质量 ≥ 60 kg 时,12 mg,口服,每日 1 次;体质量 <60 kg 时,8 mg,口服,每日 1 次。常见不良反应为高血压、腹泻、食欲下降、疲劳、手足综合征、蛋白尿、恶心以及甲状腺功能减退等。

(3)系统化疗:FOLFOX4 方案在我国被批准用于治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌^[186-187](证据等级 1)。多项 II 期研究报告含奥沙利铂的系统化疗联合索拉非尼可使客观缓解率有所提高,无进展生存时间和总生存时间均延长,且安全性良好^[188](证据等级 3)。对于肝功能和体力状态良好的患者,可考虑此联合治疗方案,但尚需临床随机对照研究提供高级别循证医学证据。另外,三氧化二砷对中晚期肝癌具有一定的姑息治疗作用^[189](证据等级 3),在临床应用时应注意监测和防止肝肾毒性。

4.6.2 二线治疗 (1)瑞戈非尼(regorafenib):瑞戈非尼被批准用于既往接受过索拉非尼治疗的 CNLC II b、III a 和 III b 期肝癌患者^[190](证据等级 1)。用法为 160 mg,每日 1 次,连用 3 周,停用 1

周。在我国,初始剂量可采用 1 次 80 mg 或 120 mg,每日 1 次,根据患者的耐受情况逐渐增量。常见不良事件是高血压、手足皮肤反应、乏力及腹泻等。

(2)其他二线治疗方案:美国 FDA 批准纳武利尤单抗克隆抗体(nivolumab)和帕博利珠单抗克隆抗体(pembrolizumab)用于既往索拉非尼治疗进展或无法耐受索拉非尼的肝癌患者^[191-192](证据等级 2)。目前,中国企业自主研发的免疫检查点抑制剂,如卡瑞利珠单抗克隆抗体、特瑞普利单抗克隆抗体、信迪利单抗克隆抗体等正在开展临床研究。免疫治疗与靶向药物、化疗药物、局部治疗的联合方案也在不断地探索中(表 2)。免疫相关毒性反应(immune-related adverse events, irAEs)可发生在皮肤、神经内分泌、胃肠道、肝、肺、心脏、肾脏等各个系统。需特别警惕免疫性肠炎、肺炎、肝炎和心肌炎等严重不良反应。一般而言,中度或重度 irAEs 需要中断免疫检查点抑制剂并启用糖皮质激素类固醇免疫抑制剂治疗,处理根据不良反应发生的部位和严重程度而异^[193-195]。正在进行与免疫检查点抑制剂有关的研究见附录 7。

其他免疫调节剂(如干扰素 α 、胸腺肽 $\alpha 1$ 等)^[109,196]、细胞免疫治疗(如嵌合抗原受体 T 细胞疗法即 CAR-T^[197]、细胞因子诱导的杀伤细胞疗法即 CIK^[198])均有一定抗肿瘤作用,但尚待大规模的临床研究加以验证。

此外,美国 FDA 批准卡博替尼用于一线系统治疗进展的肝癌患者^[199](证据等级 1),批准雷莫芦单抗克隆抗体用于血清 AFP 水平 ≥ 400 ng/mL 肝癌患者的二线治疗^[200-201](证据等级 1)。但是,这 2 种药物尚未在国内上市。国产小分子抗血管生成靶向药物阿帕替尼用于肝癌患者二线治疗的临床研究正在进行中。

4.6.3 其他治疗

(1)中医中药治疗 中医中药治疗能够改善临床症状,提高机体的抵抗力,减轻放化疗不良反应,提高患者的生活质量。

①辨证论治^[202]

A 肝郁脾虚证

主症:上腹肿块胀闷不适,消瘦乏力,倦怠短气,腹胀纳少,进食后胀甚,口干不喜饮,大便溏数,小便黄短,甚则出现腹水、黄疸、下肢浮肿。

舌脉:舌质胖、舌苔白,脉弦细。

治法:健脾益气,疏肝软坚。

推荐方药:逍遥散合四君子汤加减。党参 15 g、白术 15 g、茯苓 15 g、桃仁 9 g、柴胡 10 g、当归 10 g、白芍 15 g、八月札 15 g、川朴 10 g、枳子 10 g、莪术 9 g、生甘草 6 g 等。

B 肝胆湿热证

主症:头重身困,身目黄染,心烦易怒,发热口渴,口干而苦,胸脘痞闷,胁肋胀痛灼热,腹部胀满,肋下痞块,纳呆呕恶,小便短少黄赤,大便秘结或不爽。

舌脉:舌质红,舌苔黄腻,脉弦数或弦滑。

治法:清热利湿,凉血解毒。

推荐方药:茵陈蒿汤加味。绵茵陈 20 g、栀子 10 g、大黄 10 g、金钱草 15 g、猪苓 15 g、柴胡 10 g、白芍 15 g、郁金 10 g、川楝子 6 g、枳壳 10 g、半枝莲 15 g、七叶一枝花 15 g、车前草 10 g、泽泻 10 g 等。

C 肝热血瘀证

主症:上腹肿块石硬,胀顶疼痛拒按,或胸胁疼痛拒按,或胸胁灼痛不适,烦热,口干唇燥,大便干结,小便黄或短赤,甚则肌肤甲错。

舌脉:舌质红或暗红,舌苔白厚,脉弦数或弦滑有力。

治法:清肝凉血,解毒祛瘀。

推荐方药:龙胆泻肝汤合下瘀血汤加减。龙胆草 10 g、半枝莲 15 g、栀子 10 g、泽泻 10 g、木通 6 g、车前子 10 g(包煎)、生地黄 15 g、柴胡 10 g、桃仁 9 g、莪术 9 g、大黄 10 g、茜根 15 g、丹皮 15 g、生甘草 6 g 等。

D 脾虚湿困证

主症:腹大胀满,神疲乏力,身重纳呆,肢重足肿,尿少。口粘不欲饮,时觉恶心,大便溏烂。

舌脉:舌淡,舌边有齿痕,苔厚腻,脉细弦或滑或濡。

治法:健脾益气,利湿解毒。

方药:四君子汤合五皮饮加减。黄芪 20 g、党参 15 g、白术 15 g、茯苓皮 15 g、香附 10 g、枳壳 10 g、陈皮 6 g、大腹皮 10 g、冬瓜皮 10 g、泽泻 10 g、薏苡仁 20 g、龙葵 10 g、桃仁 9 g、莪术 9 g、半枝莲 15 g、甘草 6 g 等。

E 肝肾阴虚证

主症:颧胀肢肿,蛙腹青筋,四肢柴瘦,短气喘促,唇红口干,纳呆畏食,烦躁不眠,溺短便数,甚或循衣摸床,上下血溢。

舌脉:舌质红绛,舌光无苔,脉细数无力,或脉如雀啄。

治法:清热养阴,软坚散结。

方药:一贯煎加味。生地 15 g、沙参 10 g、麦冬 10 g、当归 10 g、枸杞子 15 g、桑椹子 15 g、川楝子 6 g、赤芍 15 g、鳖甲 15 g(先煎)、女贞子 15 g、旱莲草 15 g、丹皮 10 g 等。

② 中药制剂

除了采用传统的辨证论治、服用汤剂之外,我国药监部门业已批准若干种现代中药制剂(如槐耳颗粒)用于手术切除后的辅助治疗(证据等级 1)^[203]。另外,榄香烯、华蟾素、康莱特、康艾、肝复乐、金龙胶囊、艾迪、鸦胆子油以及复方斑蝥胶囊等用于治疗肝癌^[204-210](证据等级 4),具有一定的疗效,患者的依从性、安全性和耐受性均较好,但是需要进一步规范化临床研究以获得高级别的循证医学证据支持。

③ 中医特色疗法

A 针灸治疗 根据病情及临床实际可选择应用体针、头针、电针、耳针、腕踝针、眼针、灸法、穴位埋线、穴位敷贴、耳穴压豆和拔罐等方法。

针灸治疗的取穴以肝俞、足三里为主穴,配以阳陵泉、期门、章门、三阴交等;穴位敷贴以章门、期门、肝俞、内关、公孙为主穴,疼痛者配以外关、足三里、阳陵泉;腹水配以气海、三阴交、阴陵泉等。

B 其他治疗 根据病情酌情使用活血化瘀、清热解毒等中药、中成药进行外敷治疗、中药泡洗、中药熏洗等。

(2) 抗病毒治疗及其他保肝治疗 合并有 HBV 感染特别是复制活跃的肝癌患者,口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗应贯穿治疗全过程。宜选择强效低耐药的药物如恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦等^[211](证据等级 1)。对于 HCV 相关肝癌,如果有肝炎活动建议直接行抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)或聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林抗病毒治疗^[212-213](证据等级 1)。

肝癌患者在自然病程中或治疗过程中可能会伴随肝功能异常,应及时适当地使用具有抗炎、降酶、抗氧化、解毒、利胆和肝细胞膜修复保护作用的保肝药物,如异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵、复方甘草酸苷、双环醇、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、乌司他丁等。这些药物可以保护肝功能、提高治疗安全性、

降低并发症和改善生活质量。

(3)对症支持治疗 对于晚期肝癌患者,应给予最佳支持治疗,包括积极镇痛、纠正贫血、纠正低白蛋白血症、加强营养支持,控制合并糖尿病患者的血糖水平,处理腹水、黄疸、肝性脑病、消化道出血及肝肾综合征等并发症。针对有症状的骨转移患者,可使用双磷酸盐类药物。另外,适度的康复运动可以增强患者的免疫功能。同时,要理解患者及家属的心态,采取积极的措施,包括药物治疗,调整其相应的状态,把消极心理转化为积极心理,通过舒缓护理让其享有安全感、舒适感,而减少抑郁与焦虑。

(4)系统治疗的疗效评价 对于采用系统治疗的患者,目前大多采用 RECIST 1.1 标准进行疗效评价。对于接受抗血管分子靶向治疗的患者,可联合 mRECIST 标准。对于接受免疫检查点抑制剂治疗的患者,也可参考 iRECIST 标准^[214]。

4.7 肝癌破裂治疗 肝癌破裂是肝癌潜在的致死性并发症,单纯保守治疗者在院病死率极高,因此在最初抢救成功后,应充分评估患者血流动力学、肝功能、全身情况以及肿瘤是否可切除,进而制订个体化治疗方案^[215-218]。(1)对于肝肿瘤可切除、肝脏储备功能良好、血流动力学稳定的患者,首选手术切除^[219-220](证据等级 2);(2)对于肝脏储备功能差,血流动力学不稳定、无手术条件的患者,可选择 TAE^[221](证据等级 4);(3)受急诊条件限制,肝功能及肝肿瘤情况无法充分评估,可先行 TAE,结合后

续评估再选择相应治疗方案,若能行二期手术切除,则可获得显著的生存获益^[219](证据等级 2)。

要点论述

(1)对于没有禁忌证的晚期肝癌患者,应鼓励患者积极参加临床实验。

(2)姑息一线、二线系统治疗的适应证主要有以下几种。①合并有血管侵犯或肝外转移的 CNLC III a、III b 期肝癌患者;②虽为局部病变,但不适合接受手术切除和 TACE 的 CNLC II b 期肝癌患者;③合并门静脉主干或下腔静脉瘤栓者;④多次 TACE 后肝血管阻塞和(或)TACE 治疗后进展的患者。

(3)晚期肝癌患者的姑息一线治疗方案可选择索拉非尼、仑伐替尼或含奥沙利铂的系统化疗。

(4)二线姑息治疗方案可选择瑞戈非尼。

(5)对于不能耐受或者不愿接受一线和二线系统治疗的肝癌患者,可建议中医中药及最佳支持治疗。

(6)在抗肿瘤治疗的同时,应积极控制基础肝病,包括抗病毒、保肝利胆治疗,还要酌情进行支持对症治疗等。

参考文献(略)

原文参见 <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7659/202001/6d24f85ff720482188c9dc22f20d16fa.shtml>