

· 指南与规范 ·

原发性肝癌诊疗指南(2022年版)

国家卫生健康委办公厅

关键词：肝肿瘤；诊断；治疗学

Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition)

General Office of National Health Commission.

Key words: Liver Neoplasms; Diagnosis; Therapeutics

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^[1-3]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hapatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular - cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)三种不同病理学类型,三者在发病机制、生物学行为、病理组织学、治疗方法以及预后等方面差异较大,其中HCC占75%~85%、ICC占10%~15%^[4]。本指南中的“肝癌”仅指HCC。

为进一步规范我国肝癌诊疗行为,2017年6月原国家卫生计生委公布了《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》,国家卫生健康委于2019年12月进行了更新。《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》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,对规范肝癌的诊疗行为、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《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》发布,国内、外在肝癌的诊断、分期及治疗方面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相继问世。为此,国家卫生健康委委托中华医学会肿瘤学分会联合中国抗癌协会肝癌专业委员会、中华医学会超声医学分会、中国医师协会外科医师分会和中国医师协会介入医师分会等组织全国肝癌领域的多学科专家,结合肝癌临床诊治和研究的最新实践,再次修订并更新形成《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》,旨在推动落实并达成《“健康中国2030”规划纲要》中总体癌症5年生存率提高15%的目标。

证据评价与推荐意见分级、制定和评价(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法学,是目前使用最广泛的证据评价和推荐意见分级系统^[5]。GRADE系统包括两部分,第一部分为证据评价,根据证据中的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚,GRADE系统将证据质量分为高、中、低和极低4个水平^[6]。第二部分为推荐意见分级,GRADE系统考虑医学干预的利弊平衡、证据质

量、价值观念与偏好以及成本与资源耗费等因素来制定推荐意见,并且将推荐意见分为强推荐和弱推荐(有条件推荐)2种^[7]。医学干预的利弊差别越大,证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费越小,则越应该考虑强推荐。反之,则应考虑弱推荐(有条件推荐)。本指南中的循证医学证据等级评估参照了上述GRADE分级的指导原则,采用了《牛津循证医学中心分级2011版》(OCEBM Levels of Evidence)作为辅助工具来具体执行证据分级(附录1)。在从证据转换成推荐意见的方法上,专家组主要参考了上述的GRADE对推荐意见分级的指导原则,但是同时结合了ASCO指南的分级方案^[8]对推荐意见分级做了相应的修改(附录2)。最终将推荐强度分为三个等级,分别是强推荐、中等程度推荐和弱推荐。强推荐代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有很高的信心,绝大多数甚至所有的目标用户均应采纳该推荐意见。中等程度推荐代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有中等程度的信心,多数目标用户会采纳该推荐意见,但是执行过程中应注意考虑医患共同决策。弱推荐代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有一定的信心,但是应该有条件地应用于目标群体,强调医患共同决策。

2 筛查和诊断

2.1 肝癌高危人群的筛查与监测 对肝癌高危人群的筛查与监测,有助于肝癌的早期发现、早期诊断和早期治疗,是提高肝癌疗效的关键^[9]。肝癌高危人群的快速、便捷识别是实施大范围肝癌筛查的前提,而对人群肝癌风险的分层评估是制定不同肝癌筛查策略的基础。在我国,肝癌高危人群主要包括:具有乙型肝炎病毒(HBV)和/或丙型肝炎病毒(HCV)感染、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、其他原因引起的肝硬化以及有肝癌家族史等人群,尤其是年龄>40岁的男性。目前,尽管抗HBV和抗HCV治疗可以显著降低肝癌的发生风险,但是仍然无法完全避免肝癌的发生^[10]。由我国学者研发的适用于多种慢性肝病和各种族的肝癌风险评估模型aMAP评分(age - Male - ALBI - Platelets score),可以便捷地将肝病人群分为肝癌低风险(0~50分)、中风险(50~60分)和高风险(60~100分)组,各组肝癌的年发生率分别为0~0.2%、0.4%~1%和1.6%~4%,有助于确定肝癌的高风险人群^[11](证据等级2,推荐B)。借助于肝脏超声显像和血清甲胎蛋白(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^[9](证据等级2,推荐A)。通过实现社区、医院一体化筛查新模式^[12],做到应筛尽筛、应治早治。

2.2 肝癌的影像学检查

各种影像学检查手段各有特点,应该强调综合应用、优势互补、全面评估。

2.2.1 超声显像 超声显像具有便捷、实时、无创和无放射辐射等优势,是临幊上最常用的肝脏影像学检查方法。常规灰阶超声显像可以早期、敏感地检出肝内占位性病变,鉴别其是囊性或实质性,初步判断良性或恶性。同时,灰阶超声显像可以全面筛查肝内或腹腔内其他脏器是否有转移灶、肝内血管及胆管侵犯情况等。彩色多普勒血流成像可以观察病灶血供状况,辅助判断病灶良恶性,显示病灶与肝内重要血管的毗邻关系以及有无肝内血管侵犯,也可以初步判断肝癌局部治疗后的疗效情况。超声造影检查可以实时动态观察肝肿瘤血流灌注的变化,鉴别诊断不同性质的肝脏肿瘤,术中应用可敏感检出隐匿性的小病灶、实时引导局部治疗,术后评估肝癌局部治疗的疗效等^[13-16](证据等级3,推荐A)。超声联合影像导航技术为肝癌,尤其是常规超声显像无法显示的隐匿性肝癌的精准定位和消融提供了有效的技术手段^[13,17](证据等级3,推荐B)。超声剪切波弹性成像可以定量评估肝肿瘤的组织硬度及周边肝实质的纤维化/硬化程度,为规划合理的肝癌治疗方案提供有用的信息^[18](证据等级3,推荐B)。多模态超声显像技术的联合应用,为肝癌精准的术前诊断、术中定位、术后评估起到了重要作用。

2.2.2 CT 和 MRI 动态增强CT、多参数MRI扫描是肝脏超声和/或血清AFP筛查异常者明确诊断的首选影像学检查方法。CT/MRI(钆喷酸葡胺/钆贝葡胺)动态增强3期扫描包括:动脉晚期(门静脉开始强化;通常注射对比剂后35 s左右扫描)、门静脉期(门静脉已完全强化;肝静脉可见对比剂充盈;肝实质通常达到强化峰值;通常注射对比剂后60~90 s扫描)、延迟期(门静脉、肝静脉均有强化但低于门静脉期;肝实质可见强化但低于门静脉期;通常注射对比剂后3 min扫描)。肝细胞特异性磁共振对比剂(钆塞酸二钠,Gd-EOB-DTPA)动态增强4期扫描包括:动脉晚期(同上)、门静脉期(同上)、移行期(肝脏血管和肝实质信号强度相同;肝脏强化是由细胞内及细胞外协同作用产生;通常在注射Gd-EOB-DTPA 2~5 min后扫描)、肝胆特异期(肝脏实质信号高于肝血管;对比剂经由胆管系统排泄;通常在注射钆塞酸二钠20 min后扫描)。

目前肝脏CT平扫及动态增强扫描除常见应用于肝癌的临幊诊断及分期外,也应用于肝癌局部治疗的疗效评价,特别是观察经导管动脉化疗栓塞(TACE)后碘油沉积状况有优势。基于术前CT的影像组学技术也可以用于预测首次TACE治疗的疗效^[19]。同时,借助CT后处理技术可以进行三维血管重建、肝脏体积和肝肿瘤体积测量、肺脏和骨骼等其他脏器组织转移评价,已广泛应用于临幊。

肝脏多参数MRI具有无辐射影响、组织分辨率高、可以多方位多序列多参数成像等优势,且具有形态结合功能(包括弥

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。多参数MRI对直径≤2.0 cm肝癌的检出和诊断能力优于动态增强CT^[20-21](证据等级1,推荐A)。多参数MRI在评价肝癌是否侵犯门静脉、肝静脉主干及其分支,以及腹腔或腹膜后间隙淋巴结转移等方面,较动态增强CT具有优势。采用多参数MRI扫描对于肝癌局部治疗疗效的评价时,推荐使用修订后实体瘤临幊疗效评价标准(Modified response evaluation criteria in solid tumor,mRECIST)加T₂加权成像及弥散加权成像进行综合判断。肝癌影像学诊断主要根据为动态增强扫描的“快进快出”的强化方式^[22-24](证据等级1,推荐A)。动态增强CT和多参数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/或延迟期肝肿瘤强化低于肝实质。“快进”为非环形强化,“快出”为非周边廓清。“快进”在动脉晚期观察,“快出”在门静脉期及延迟期观察。Gd-EOB-DTPA只能在门静脉期观察“快出”征象,移行期及肝胆特异期“快出”征象可以作为辅助恶性征象。

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,肝胆特异期可以呈吸收对比剂的稍高信号^[25]。

肝癌多参数MRI扫描,尤其用于诊断肿瘤直径≤2.0 cm/≤1.0 cm肝癌,强调尚需要结合其他征象(如包膜样强化、T₂加权成像中等信号和弥散受限等)及超阈值增长[6个月内(含)病灶最大直径增大50%(含)]进行综合判断^[26](证据等级3,推荐A)。包膜样强化定义为:光滑,均匀,边界清晰,大部分或全部包绕病灶,特别在门静脉期、延迟期或移行期表现为环形强化。

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以明显提高直径<1.0 cm肝癌的诊断敏感度^[27-31](证据等级2,推荐B),尤其肝硬化患者强烈推荐采用该方法,同时有助于鉴别高度异型增生结节(high-grade dysplastic nodules,HGDN)等癌前病变^[32](证据等级3,推荐B)。基于肝癌CT和/或MRI信息的临幊数据挖掘建立融合模型有助于改善临幊决策(患者治疗方案选择、疗效评价及预测等)^[33]。对于术前预测肝癌微血管侵犯(microvascular invasion,MVI),影像学征象特异性高但敏感度较低,列线图及影像组学模型是术前预测MVI的可能突破点^[34-36](证据等级3,推荐B)。

2.2.3 数字减影血管造影 数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA)是一种微创性检查,采用经选择性或超选择性肝动脉进行DSA检查。该技术更多地用于肝癌局部治疗或肝癌自发破裂出血的治疗等。DSA检查可以显示肝肿瘤血管及肝肿瘤染色,还可以明确显示肝肿瘤数目、大小及其血供情况。

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)、氟-18-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose,¹⁸F-FDG) PET-CT全身显像的优势在于:①对

肿瘤进行分期,通过一次检查能够全面评价有无淋巴结转移及远处器官的转移^[37~38] (证据等级1,推荐A);②再分期,因PET-CT功能影像不受解剖结构的影响,可以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^[39] (证据等级2,推荐B);③对于抑制肿瘤活性的靶向药物的疗效评价更加敏感、准确^[40~41] (证据等级2,推荐A);④指导放射治疗生物靶区的勾画、确定穿刺活检部位^[39];⑤评价肿瘤的恶性程度和预后^[42~45] (证据等级2,推荐B)。PET-CT对肝癌的诊断敏感度和特异度有限,可作为其他影像学检查的辅助和补充,在肝癌的分期、再分期和疗效评价等方面具有优势。采用碳-11标记的乙酸盐(¹¹C-acetate)或胆碱(¹¹C-choline)等显像剂PET显像可以提高对高分化肝癌诊断的敏感度,与¹⁸F-FDG PET-CT显像具有互补作用^[46~47]。

(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,可以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^[48] (证据等级3,推荐A)。

(3)正电子发射计算机断层磁共振成像(positron emission tomography-MRI,PET-MRI):一次PET-MRI检查可以同时获得疾病解剖与功能信息,提高肝癌诊断的敏感度^[49] (证据等级4,推荐B)。

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 μg/L,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后,高度提示肝癌;而血清AFP轻度升高者,应结合影像学检查或进行动态观察,并与肝功能变化对比分析,有助于诊断。异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence/antagonist-II,PIVKA-II;Des-gamma carboxy prothrombin,DCP)、血浆游离微RNA^[50](microRNA,miRNA)和血清甲胎蛋白异质体(Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP,AFP-L3)也可以作为肝癌早期诊断标志物,特别是对于血清AFP阴性人群(证据等级1,推荐A)。基于性别、年龄、AFP、PIVKA-II和AFP-L3构建的GALAD模型在诊断早期肝癌的敏感度和特异度分别为85.6%和93.3%,有助于AFP阴性肝癌的早期诊断^[51] (证据等级1,推荐A)。目前已有基于中国人群大样本数据的优化的类GALAD模型用于肝癌的早期诊断。基于7个miRNA的检测试剂盒诊断肝癌的敏感度和特异度分别为86.1%和76.8%,对AFP阴性肝癌的敏感性和特异性分别为77.7%和84.5%^[50] (证据等级1,推荐A)。肝癌早期诊断及疗效评价的其他新型血液学分子标志物介绍,参见附录3。

2.4 肝癌的穿刺活检 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^[23,52~54] (证据等级1,推荐A),特别是对于具有外科手术指征的肝癌患者。能够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,以减少肝肿瘤破裂出血、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。肝病灶穿刺活检可以明确病灶性质及肝癌分子分型^[55],为明确肝病病因、指导治疗、判断预后和进行研究提供有价值的信息,故应根据肝病灶穿刺活检的患者受益、潜在风险以及医师操作经验综合评估穿刺活检的必要性。

肝病灶穿刺活检通常在超声或CT引导下进行,可以采用18G或16G肝穿刺空芯针活检获得病灶组织。其主要风险是可能引起出血和肿瘤针道种植转移。因此,术前应检查血小板和出凝血功能,对于有严重出血倾向的患者,应避免肝病灶穿刺活检。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。穿刺部位应选择影像检查显示肿瘤活跃的肿瘤内和肿瘤旁,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也存在一定的假阴性率,特别是对于直径≤2 cm的病灶,假阴性率较高。因此,肝病灶穿刺活检阴性结果并不能完全排除肝癌的可能,仍需观察和定期随访。对于活检组织取样过少、病理结果阴性但临幊上高度怀疑肝癌的患者,可以重复进行肝病灶穿刺活检或者密切随访。

要点论述

(1)借助肝脏超声显像联合血清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、多参数MRI扫描是肝脏超声显像和/或血清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)肝脏多参数MRI检查是肝癌临床诊断、分期和疗效评价的优选影像技术。

(5)PET-CT扫描有助于对肝癌进行分期及疗效评价。

(6)血清AFP是诊断肝癌和疗效监测常用且重要的指标。对血清AFP阴性人群,可以借助PIVKA-II、miRNA检测试剂盒、AFP-L3和类GALAD模型进行早期诊断。

(7)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。

2.5 肝癌的病理学诊断

2.5.1 肝癌病理诊断术语 原发性肝癌:统指起源于肝细胞和肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤,主要包括HCC、ICC和cHCC-CCA。

(1)HCC:是指肝细胞发生的恶性肿瘤。不推荐使用“肝细胞肝癌”或“肝细胞性肝癌”的病理诊断名称。

(2)ICC:是指肝内胆管分支衬上皮细胞发生的恶性肿瘤,以腺癌最为多见。组织学上可以分为:①大胆管型:起源于肝小叶隔胆管以上至邻近肝门区之间较大的胆管,腺管口径大而不规则;②小胆管型:起源于肝小叶隔胆管及其以下的小胆管或细胆管,腺管口径小而较规则,或可呈管腔闭合的实性细条索状。有研究显示,上述两种亚型ICC的生物学行为和基因型特点也有所不同,小胆管型患者的临床预后好于大腺管型。

关于HCC和ICC的分子分型的临床和病理学意义多处在

研究和论证阶段,但近年来有研究显示,EB病毒相关的ICC具有特殊的临床病理、免疫微环境及分子特征,预后较好并对免疫检查点治疗有较好的获益,有望成为新的亚型^[55];而丙糖磷酸异构酶1在ICC组织中高表达是评估术后复发风险的有用指标等^[56]。2019版《WHO消化系统肿瘤组织学分类》已不推荐对ICC使用“胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma和cholangiolocellular carcinoma)”的病理诊断名称^[57]。ICC的大体取材和镜下检查要求主要参照HCC。

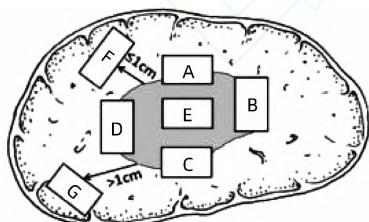
(3)cHCC-CCA:是指在同一个肿瘤结节内同时出现HCC和ICC两种组织成分,不包括碰撞癌。虽然有学者建议以两种肿瘤成分占比分别 $\geq 30\%$ 作为cHCC-CCA的病理诊断标准^[58],但是目前还没有国际统一的cHCC-CCA中HCC和ICC两种肿瘤成分比例的病理诊断标准。为此,建议在cHCC-CCA病理诊断时对两种肿瘤成分的比例状况加以标注,以供临床评估肿瘤生物学特性和制订诊疗方案时参考。

2.5.2 肝癌病理诊断规范

肝癌病理诊断规范由标本处理、标本取材、病理检查和病理报告等部分组成^[58-59]。

(1)标本处理要点:①手术医师应在病理检查申请单上明确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以用染料染色或缝线加以标记;②尽可能在离体30 min以内将肿瘤标本完整地送达病理科切开固定。组织库留取标本时应在病理科的指导下进行以保证取材的准确性,并应首先满足病理诊断的需要;③4%中性甲醛(10%中性福尔马林)溶液固定12~24 h。

(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。为此,要求采用7点基线取材法(图1),在肿瘤的时钟位12点、3点、6点和9点位置上于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 $\leq 1\text{ cm}$ (近癌旁)和 $> 1\text{ cm}$ (远癌旁)范围内的肝组织分别取材1块。对于单个肿瘤最大直径 $\leq 3\text{ cm}$ 的小肝癌,应全部取材检查。实际取材的部位和数量还须根据肿瘤的直径和数量等情况考虑^[60-61](证据等级2,推荐A)。



注:A、B、C、D,分别对应肿瘤时钟位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。

图1 肝脏肿瘤标本基线取材部位示意图

2.5.3 肝癌病理检查要点

(1)大体标本观察与描述^[62]:对送检的所有手术标本全面观察,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情况等。

(2)显微镜下观察与描述^[62]:对所有取材组织全面观察,

肝癌的病理诊断可参照2019版《WHO消化系统肿瘤组织学分类》^[58],重点描述以下内容。肝癌的分化程度:可以采用国际上常用的Edmonson-Steiner四级(I~IV)分级法或WHO推荐的高中低分化。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;肝癌的特殊亚型:如纤维板层型、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等;肿瘤坏死(如肝动脉化疗栓塞治疗后)、淋巴细胞浸润及间质纤维化的范围和程度;肝癌生长方式:包括癌周浸润、包膜侵犯或突破、MVI和卫星结节等;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^[63-65]。

(3)MVI诊断: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^[66],肝癌以门静脉分支侵犯(含包膜内血管)最为多见,在ICC可有淋巴管侵犯。病理分级方法,M0:未发现MVI;M1(低危组): ≤ 5 个MVI,且均发生于近癌旁肝组织($\leq 1\text{ cm}$);M2(高危组): > 5 个MVI,或MVI发生于远癌旁肝组织($> 1\text{ cm}$)^[67]。MVI和卫星灶可视为肝癌发生肝内转移过程的不同演进阶段,当癌旁肝组织内的卫星结节或卫星灶与MVI难以区分时,可一并计入MVI病理分级。MVI是评估肝癌复发风险和选择治疗方案的重要参考依据^[58-59,68-70],应作为组织病理学常规检查的指标(证据等级2,推荐A)。

2.5.4 免疫组织化学检查

肝癌免疫组化检查的主要目的是:(1)肝细胞良性、恶性肿瘤之间的鉴别;(2)HCC与ICC以及其他特殊类型的肝脏肿瘤之间的鉴别;(3)原发性肝癌与转移性肝癌之间的鉴别。由于肝癌组织学类型的高度异质性,现有的肝癌细胞蛋白标志物在诊断的特异度和敏感度上均存在某种程度的不足,常需要合理组合、客观评估,有时还需要与其他系统肿瘤的标志物联合使用。

(1)HCC

以下标志物对肝细胞标记阳性,有助于提示肝细胞来源的肿瘤,但不能作为区别肝细胞良性、恶性肿瘤的依据。

①精氨酸酶-1:肝细胞浆/胞核染色。

②肝细胞抗原:肝细胞浆染色。

③肝细胞膜毛细胆管特异性染色抗体:如CD10、多克隆性癌胚抗原和胆盐输出泵蛋白等抗体,可以在肝细胞膜的毛细胆管面出现特异性染色,有助于确认肝细胞性肿瘤。

以下标志物有助于肝细胞良性、恶性肿瘤的鉴别。

①磷脂酰肌醇-3:肝细胞癌细胞浆及细胞膜染色。

②CD34:CD34免疫组化染色虽然并不直接标记肝脏实质细胞,但可以显示不同类型肝脏肿瘤的微血管密度及其分布模式特点;如肝细胞癌为弥漫型、胆管癌为稀疏型、肝细胞腺瘤为斑片型、肝局灶性结节性增生为条索型等,结合肿瘤组织学形态有助于鉴别诊断。

③热休克蛋白70:肝细胞癌细胞浆或细胞核染色。

④谷氨酰胺合成酶:肝细胞癌多呈弥漫性细胞浆强阳性;部分肝细胞腺瘤,特别是 β 联蛋白突变激活型肝细胞腺瘤也可

以表现为弥漫阳性;在HGDN为中等强度灶性染色,阳性细胞数<50%;在肝局灶性结节性增生呈特征性不规则地图样染色;在正常肝组织仅中央静脉周围的肝细胞染色,这些特点有助于鉴别诊断。

(2) ICC

①上皮细胞表面糖蛋白(MOC31):胆管癌细胞膜染色。

②细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7/CK19:胆管癌细胞胞浆染色。

③黏液蛋白-1(muc-1):胆管癌细胞膜染色。

上述标志物阳性虽然可以提示胆管上皮起源的肿瘤,但在非肿瘤性的胆管上皮也可以阳性表达,需注意鉴别。

(3) cHCC-CCA

HCC和ICC两种成分分别表达上述各自肿瘤的标志物。此外,CD56、CD117和上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)等标志物阳性表达则可能提示肿瘤伴有干细胞分化特征,侵袭性更强。

2.5.5 转化/新辅助治疗后切除肝癌标本的病理评估

(1)标本取材:对于临床标注有术前行转化/新辅助治疗的肝癌切除标本,可以按以下流程处理:在肿瘤床(肿瘤在治疗前所处的原始位置)最大直径处切开并测量三维尺寸。 ≤ 3 cm小肝癌应全部取材;而 >3 cm的肿瘤应在最大直径处按0.5~1 cm间隔将肿瘤切开,选择肿瘤坏死及残留最具代表性的切面进行取材,注意在取材时同时留取肿瘤床及周边肝组织以相互对照,也可以对大体标本照相用于组织学观察的对照。

(2)镜下评估:主要评估肝癌切除标本肿瘤床的3种成分比例:①坏死肿瘤;②存活肿瘤;③肿瘤间质(纤维组织及炎症)。肿瘤床的这3个面积之和等于100%。在病理报告中应标注取材数量,在评估每张切片上述3种成分百分比的基础上,取均值确定残存肿瘤的总百分比。

(3)完全病理缓解和明显病理缓解评估:是评价术前治疗疗效和探讨最佳手术时机的重要病理指标。

完全病理缓解(complete pathologic response, CPR):是指在术前治疗后,完整评估肿瘤床标本的组织学后未发现存活肿瘤细胞。

明显病理缓解(major pathologic response, MPR):是指在术前治疗后,存活肿瘤减少到可以影响临床预后的阈值以下。在肺癌研究中常将MPR定义为肿瘤床残留肿瘤细胞减少到 $\leq 10\%$ ^[71],这与肝癌术前经TACE治疗后,肿瘤坏死程度与预后的相关性研究结果也相同^[72]。MPR具体阈值有待进一步的临床研究确认。建议对初诊为MPR的肿瘤标本进一步扩大取材范围加以明确。

(4)对免疫检查点抑制剂治疗后肝癌标本坏死程度的组织学评估方法,可参考借鉴一些开展相关研究较多的肿瘤类型^[73],在工作中不断加深对肝癌组织学特点的了解,同时注意观察癌周肝组织有无免疫相关性肝损伤,包括肝细胞损伤、小叶内肝炎及胆管炎等。

2.5.6 肝癌病理诊断报告

主要由大体标本描述、显微镜下描述、免疫组化检查和病理诊断名称等部分组成,必要时还可以向临床提出说明和建议

(附录4)。此外,还可以附有与肝癌克隆起源检测、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,提供临床参考。

要点概述

(1)肝癌切除标本的规范化处理和及时送检对保持组织和细胞的完整及正确病理诊断十分重要。

(2)肝癌标本取材应遵循“七点基线取材”的规范,有利于获得肝癌代表性的病理生物学特征信息。

(3)肝癌病理学诊断报告内容应规范全面,应特别重视影响对肝癌预后的重要因素——MVI的诊断和病理分级评估。

2.6 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进行临床诊断(图2)。

(1)有HBV或HCV感染,或有任何原因引起肝硬化者,至少每隔6个月进行1次超声检查及血清AFP检测,发现肝内直径 ≤ 2 cm结节,多参数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MRI4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/或延迟期肝内病灶强化低于肝实质即“快进快出”的肝癌典型特征,则可以做出肝癌的临床诊断;对于发现肝内直径 >2 cm结节,则上述4种影像学检查中只要有1项典型的肝癌特征,即可以临床诊断为肝癌。

(2)有HBV或HCV感染,或有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,可以进行肝病灶穿刺活检或每2~3个月的影像学检查随访并结合血清AFP水平以明确诊断;对于发现肝内直径 >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或每2~3个月的影像学检查随访并结合血清AFP水平以明确诊断。

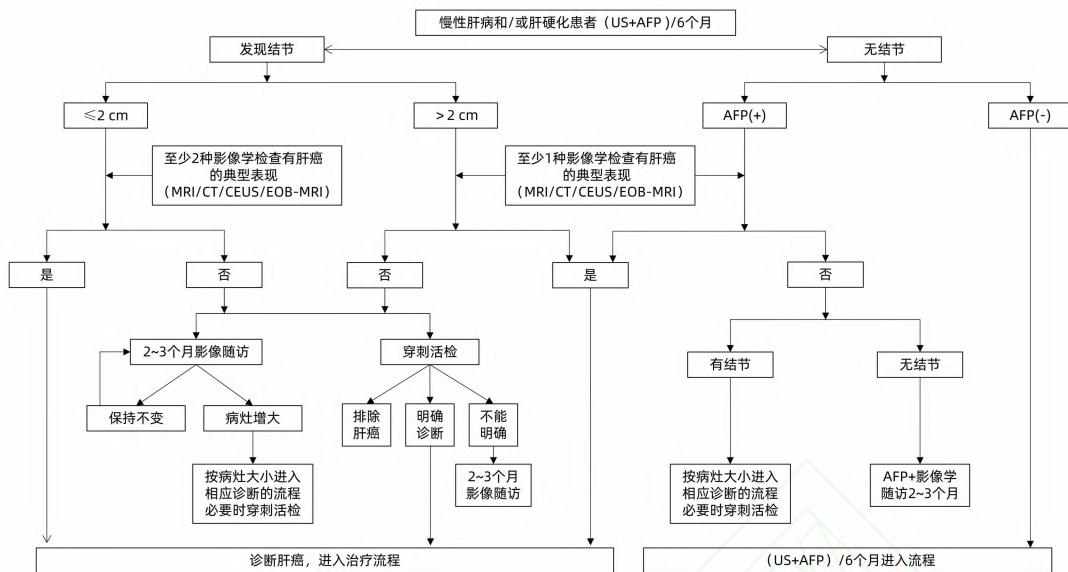
(3)有HBV或HCV感染,或有任何原因引起肝硬化者,如血清AFP升高,特别是持续升高,应进行影像学检查以明确肝癌诊断;若上述4种影像学检查中只要有1项检查有典型的肝癌特征,即可以临床诊断为肝癌;如未发现肝内结节,在排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤以及消化道肿瘤的前提下,应密切随访血清AFP变化以及每隔2~3个月进行1次影像学复查。

3 分期

肝癌的分期对于治疗方案的选择、预后评估至关重要。国外有多种分期方案,如:BCLC、TNM、JSH和APASL等。结合中国的具体国情及实践积累,依据患者体力活动状态(performance status, PS)、肝肿瘤及肝功能情况,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。

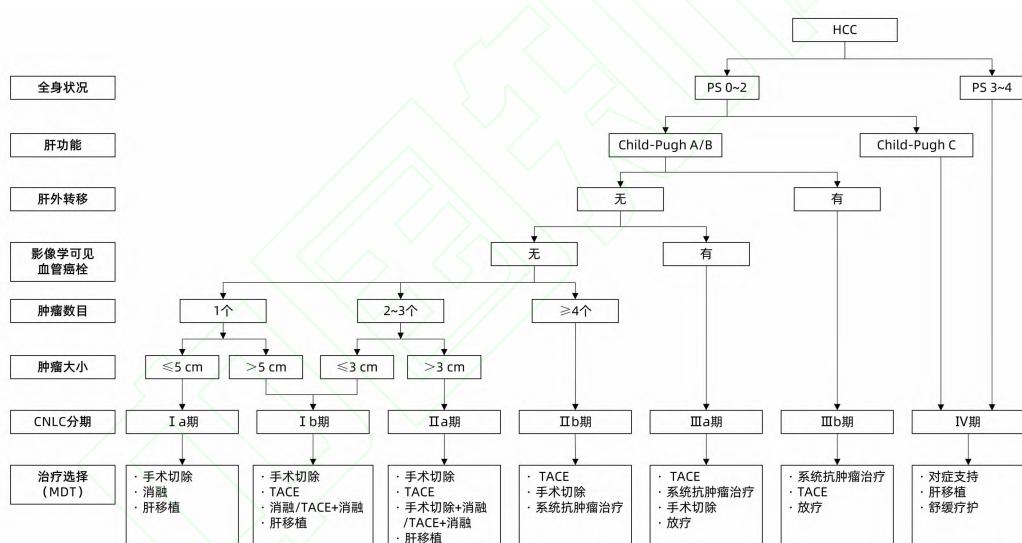
CNLC I a期:PS 0~2分,肝功能Child-Pugh A/B级,单个肿瘤、直径 ≤ 5 cm,无影像学可见血管癌栓和肝外转移;

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、最大直径 ≤ 3 cm,无影像学可见血管癌栓和肝外转移;



注:典型表现——动脉期(主要动脉晚期)病灶明显强化,门静脉和/或延迟期强化下降,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延迟期强化没有下降或下降不明显,甚至强化稍有增加等。US,超声检查;MRI,多参数MRI;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(+),超过血清 AFP 检测正常值。

图 2 肝癌诊断路线图



注:系统抗肿瘤治疗包括①一线治疗,阿替利珠单抗+贝伐单抗、信迪利单抗+贝伐单抗类似物;多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼;FOLFOX4。②二线治疗,瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗。

图 3 中国肝癌临床分期与治疗路线图

CNLC II a 期:PS 0~2 分,肝功能 Child-Pugh A/B 级,2~3 个肿瘤、最大直径>3 cm,无影像学可见血管癌栓和肝外转移;

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,无影像学可见血管癌栓和肝外转移;

CNLC III a 期:PS 0~2 分,肝功能 Child-Pugh A/B 级,肿瘤情况不论、有影像学可见血管癌栓而无肝外转移;

CNLC III b 期:PS 0~2 分,肝功能 Child-Pugh A/B 级,肿瘤情况不论、有无影像学可见血管癌栓不论、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、有无影像学可见血管癌栓不论、有无肝外转移不论。

4 治疗

肝癌治疗领域的特点是多学科参与、多种治疗方法共存,常见治疗方法包括肝切除术、肝移植术、消融治疗、TACE、放射治疗、系统抗肿瘤治疗等多种手段,针对不同分期的肝癌患者选择合理的治疗方法可以使疗效最大化。合理治疗方法的选择需要有高级别循证医学证据的支持。目前,有序组合的规范化综合疗法治疗肝癌的长期疗效最佳,但是基于不同治疗手段的现行分科诊疗体制与实现规范化综合疗法之间存在一定矛盾。因此,肝癌诊疗须重视多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT)的诊疗模式,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、提高整体疗效。建议肝癌 MDT 管理应围绕国家卫生健康委肝癌诊疗质控核心指标

开展工作,但也需要同时考虑地区经济水平以及各医院医疗能力与条件的差异。

4.1 外科治疗

肝癌的外科治疗是肝癌患者获得长期生存的重要手段,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、降低死亡率。

4.1.2 术前患者的全身情况及肝脏储备功能评估 在术前应对患者的全身情况、肝脏储备功能及肝脏肿瘤情况(分期及位置)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(indocyanine green, ICG)清除试验或瞬时弹性成像测定肝脏硬度,评价肝脏储备功能情况^[74-79]。研究结果提示:经过选择的合并门静脉高压症的肝癌患者,仍可以接受肝切除手术,其术后长期生存优于接受其他治疗^[80-81]。因此,更为精确地评价门静脉高压的程度(如肝静脉压力梯度测定等)^[82-83],有助于筛选适合手术切除的患者。如预期保留肝脏组织体积较小,则采用 CT、MRI 或肝脏三维重建测定剩余肝脏体积,并计算剩余肝脏体积占标准化肝脏体积的百分比^[75]。通常认为,肝功能 Child-Pugh A 级、ICG 15 min 滞留率(IGC-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(伴有慢性肝病、肝实质损伤或肝硬化者)或 30% 以上(无肝纤维化或肝硬化者),也是实施手术切除的必要条件。有肝功能损害者,则需保留更多的剩余肝脏体积。

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 期肝癌的首选治疗方式是手术切除。既往研究结果显示,对于直径≤3 cm 肝癌,手术切除和射频消融治疗疗效无显著差异^[84-85](证据等级 1, 推荐 B),但是新近的研究显示手术切除后局部复发率显著低于射频消融后^[86-87],且手术切除的远期疗效更好^[88-90](证据等级 1, 推荐 A)。即使对于复发性肝癌,手术切除的预后仍然优于射频消融^[91](证据等级 2, 推荐 B)。

(2)对于 CNLC II b 期肝癌患者,多数情况下不宜首选手术切除,而以 TACE 为主的非手术治疗为首选。如果肿瘤局限在同一段或同侧半肝者,或可以同时行术中消融处理切除范围外的病灶,即使肿瘤数目>3 个,手术切除有可能获得比其他治疗更好的效果^[92-93],因此也推荐手术切除(证据等级 2, 推荐 B),但是需更为谨慎地进行术前多学科评估。

(3)对于 CNLC III a 期肝癌,绝大多数不宜首选手术切除,而以系统抗肿瘤治疗为主的非手术治疗为首选。如符合以下情况也可以考虑手术切除:①合并门静脉分支癌栓(程氏分型 I / II 型)者(附录 5),若肿瘤局限于半肝或肝脏同侧,可以考虑手术切除肿瘤并经门静脉取栓,术后再实施 TACE 治疗、门静脉化疗或其他系统抗肿瘤治疗;门静脉主干癌栓(程氏分型 III 型)者术后短期复发率较高,多数患者的术后生存不理想,因

此不是手术切除的绝对适应证^[94](证据等级 3, 推荐 B)。对于可以切除的有门静脉癌栓的肝癌患者,术前接受三维适形放射治疗,可以改善术后生存^[95](证据等级 2, 推荐 B)。②合并胆管癌栓但肝内病灶亦可以切除者。③部分肝静脉受侵犯但肝内病灶可以切除者。

(4)对于伴有肝门部淋巴结转移者(CNLC III b 期),可以考虑切除肿瘤的同时行肝门淋巴结清扫或术后外放射治疗。周围脏器受侵犯可以一并切除者,也可以考虑手术切除。

此外,对于术中探查发现不适宜手术切除的肝癌,可以考虑行术中肝动脉、门静脉插管化疗或术中其他的局部治疗措施,或待手术创伤恢复后接受后续 TACE 治疗、系统抗肿瘤治疗等非手术治疗。

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,则切除肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留,即切缘阴性。

(2)术后判断标准:术后 1~2 个月行超声、CT、MRI 检查(必须有其中两项)未发现肿瘤病灶;②如术前血清 AFP、DCP 等血清肿瘤标志物升高者,则要求术后 2 个月血清肿瘤标志物定量测定,其水平降至正常范围内。切除术后血清肿瘤标志物如 AFP 下降速度,可以早期预测手术切除的彻底性^[96]。

4.1.5 手术切除技术 常用的肝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进行个体化肝脏体积计算和虚拟肝切除有助于在实现肿瘤根治性切除目标的前提下,设计更为精准的切除范围和路径以保护剩余肝脏的管道、保留足够的残肝体积^[97-99](证据等级 2, 推荐 A)。

近年来,腹腔镜肝脏外科飞速发展。腹腔镜肝切除术具有创伤小和术后恢复快等优点^[100],其肿瘤学效果在经过选择的患者中与开腹肝切除术相当^[101](证据等级 3, 推荐 B)。腹腔镜肝切除术其适应证和禁忌证尽管原则上与开腹手术类似,但是仍然建议根据肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤数目、合并肝脏基础疾病以及手术团队的技术水平等综合评估、谨慎开展。对于巨大肝癌、多发肝癌、位于困难部位及中央区紧邻重要管道肝癌和肝癌合并重度肝硬化者,建议经严格选择后由经验丰富的医师实施该治疗。应用腹腔镜超声检查结合吲哚菁绿荧光肿瘤显像,可以有助于发现微小病灶、标记切除范围从而获得肿瘤阴性切缘^[102]。

解剖性切除与非解剖性切除均为常用的肝切除技术,都需要保证有足够的切缘才能获得良好的肿瘤学效果。解剖性切除对于伴有 MVI 的肝癌病例,相对于非解剖性切除,虽然总体生存没有区别,但局部复发率更低^[103-104](证据等级 3, 推荐 B)。有研究发现,宽切缘(≥1 cm 的切缘)的肝切除效果优于窄切缘的肝切除术^[105-106](证据等级 2, 推荐 A),特别是对于术前可预测存在 MVI 的患者^[107]。对于巨大肝癌,可以采用最后游离肝周韧带的前径路肝切除法^[108]。对于多发性肝癌,可以采用手术切除结合术中消融治疗^[109](证据等级 4, 推荐 C)。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^[110]。对于肝静脉癌栓或腔静脉癌栓者,可以行全肝血流阻断,尽可能整块去除癌栓^[111]。对于肝癌伴胆管癌栓者,切除肝脏肿瘤的同时联合胆管切除,争取获得根治切除的机会^[80,112-113](证据等级3,推荐C)。

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,可以考虑仅行术中消融治疗以降低手术风险。

4.1.6 以手术为主的综合治疗策略

基于既往的大宗病例的数据,中晚期肝癌(CNLC II b、III a、III b期)手术后总体生存虽然不令人满意,但在缺乏其他有效的治疗手段的情况下,手术切除仍可以使部分患者获益^[80](证据等级4,推荐C)。当前系统抗肿瘤治疗与综合治疗取得了的长足进步,系统抗肿瘤治疗和/或局部治疗控制肿瘤的效果可以为中晚期肝癌患者行根治性切除、降低术后复发和改善预后提供更多可能^[114](证据等级4,推荐B)。因此,中晚期肝癌患者直接手术切除的策略需要重新认识。探索中晚期肝癌以手术为主的综合治疗新策略已成为近期关注重点。

4.1.6.1 潜在可切除肝癌的转化治疗

转化治疗是将不可切除的肝癌转化为可切除肝癌,是中晚期肝癌患者获得根治性切除和长期生存的途径之一^[115]。对于潜在可以切除的肝癌,建议采用多模式、高强度的抗肿瘤治疗策略促其转化^[114,116-119],同时必须兼顾治疗的安全性和生活质量^[115]。

(1) 针对肿瘤的转化治疗:

①系统抗肿瘤治疗:系统抗肿瘤治疗的单独或联合应用是中晚期肝癌转化治疗的主要方式之一^[114](证据等级4,推荐B)。肝癌缓解的深度、速度和持续时间以及器官特异性的缓解,是影响后续治疗决策的重要因素。不同的药物组合对肝脏组织和后续手术安全性的影响,需要更多的探索。

②局部治疗:包括TACE^[120](证据等级3,推荐B)、肝动脉置管持续化疗灌注(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)^[121](证据等级4,推荐C)等局部治疗手段为初始不可切除肝癌患者创造潜在手术切除机会,并且能够转化为生存获益。放射治疗联HAIC^[122]、HAIC联合TACE^[123]可以进一步提高转化率。系统抗肿瘤治疗联合局部治疗有望获得更高的肿瘤缓解和更高的转化切除率^[124](证据等级4,推荐B)。

(2) 针对余肝体积不足的转化治疗:

①经门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)肿瘤所在的半肝,使剩余肝脏代偿性增生后再切除肿瘤^[125]。PVE成功率 $60\% \sim 80\%$,并发症发生率约 $10\% \sim 20\%$ 。PVE后余肝增生时间相对较长(通常4~6周),约有20%以上患者因肿瘤进展或余肝增生体积不足而失去手术机会(证据等级3,推荐B)。

②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),适合于预期剩余肝脏体积占标准肝脏体积小于 $30\% \sim 40\%$ 的患者。近年来已出现多种ALPPS改进术式,主要集中于一期手术肝断面分隔操作(部分分隔和使用射频消融、微波、止血带等方式分隔)以及采用腹腔镜微创入路行

ALPPS^[126-127]。术前评估非常重要,需要综合考虑肝硬化程度、患者年龄、短期承受两次手术的能力等^[128]。ALPPS术可以在短期内提高肝癌的切除率,快速诱导余肝增生的能力优于PVE^[129](证据等级2,推荐A);因两期手术间隔短,故能最大程度减少肿瘤进展风险,肿瘤切除率达95%~100%。研究结果显示,ALPPS治疗巨大或多发肝癌的效果优于TACE^[130](证据等级3,推荐B)。需注意短期内两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并由经验丰富的外科医师施行ALPPS术。另外,对于老年肝癌患者慎行ALPPS术。

4.1.6.2 新辅助治疗 根据美国国立癌症研究院的定义,新辅助治疗是在主要治疗(通常是外科手术)之前缩小肿瘤的治疗,常见的新辅助治疗包括系统抗肿瘤治疗、介入治疗、放射治疗等,其目标是减少术后复发,延长术后生存。对于可以切除的中晚期肝癌(CNLC II b、III a期),通过新辅助治疗将肿瘤学特征较差的肝癌转化为肿瘤学特征较好的肝癌,从而减少术后复发、延长生存。如可手术切除肝癌合并门静脉癌栓者,术前行三维适形放射治疗可以提高疗效^[95](证据等级2,推荐B)。但对于外科技术上可以切除的肝癌,术前TACE并不能延长患者生存^[131-132](证据等级2,推荐A)。免疫治疗联合靶向药物、免疫治疗的单药或联合治疗等策略用于可以手术切除肝癌的术前或围术期治疗,有望进一步提高手术疗效^[133](证据等级2,推荐B)。而对于更为早期的肝癌(CNLC I a、I b、II a期),术前治疗能否改善患者生存、减少复发,仍需要临床研究证实。

4.1.6.3 辅助治疗 肝癌切除术后5年肿瘤复发转移率高达40%~70%,这与术前可能已经存在微小播散灶或多中心发生有关,故所有患者术后需要接受密切随访。对于具有高危复发风险的患者,两项随机对照研究证实术后TACE治疗具有减少复发、延长生存的效果^[134-135](证据等级1,推荐A)。另一项随机对照研究结果显示,肝切除术后接受槐耳颗粒治疗可以减少复发并延长患者生存时间^[136](证据等级1,推荐A)。对于HBV感染的肝癌患者,核苷类似物抗病毒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^[137-139](证据等级1,推荐A)。对于HCV感染的肝癌患者,直接作用抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)可以获得持续的病毒学应答,目前没有确凿的数据表明DAA治疗与肝癌术后肿瘤复发风险增加或降低、复发的时间差异或复发肝癌的侵袭性相关^[140](证据等级3,推荐C)。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,也可以延长患者生存^[141](证据等级2,推荐A)。尽管有临床随机研究提示, α -干扰素可以减少复发、延长生存时间^[142-144](证据等级1,推荐B),但仍存争议^[145]。有报道发现,肝癌miR-26a表达与 α -干扰素治疗的疗效相关^[146],该结果也有待于进一步多中心随机对照试验证实。术后利用免疫治疗、靶向药物、免疫调节剂、HAIC单独或联合应用的策略正在积极探索中^[147]。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、消融治疗、介入治疗、放射治疗或系统抗肿瘤治疗等,延长患者生存。

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且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(伴有慢性肝病、肝实质损伤或肝硬化者)或 30% 以上(无肝纤维化或肝硬化者),也是实施手术切除的必要条件。有肝功能损害者,则需保留更多的剩余肝脏体积。术前评估,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 期肝癌的首选治疗是手术切除。在 CNLC II b 期和 III a 期肝癌患者中,不宜首选手术切除,但部分患者经谨慎术前多学科评估,仍有机会从手术切除中获益。

(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,但对于巨大肝癌、多发肝癌、位于困难部位及中央区紧邻重要管道肝癌和肝癌合并重度肝硬化者,建议经严格选择后由经验丰富的医师实施。

(6) 对于潜在可切除的肝癌,建议采用多模式、高强度的治疗策略促其转化。对于剩余肝脏体积较小的患者,可以采用 ALPPS 或 PVE 使剩余肝脏代偿性增生的方法提高切除率。

(7) 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 治疗可以减少复发、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,术后使用核苷类似物抗 HBV 治疗和 α -干扰素等也有抑制复发、延长生存的作用。

(8) 系统抗肿瘤治疗、局部治疗单独或联合在围手术期的应用策略正在积极探索中。

4.1.7 肝移植术

4.1.7.1 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、不适合手术切除及消融治疗的小肝癌患者。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、平衡有或无肿瘤患者预后差异的关键^[148] (证据等级 3, 推荐 A)。

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,包括上海复旦标准^[149]、杭州标准^[150]、华西标准^[151] 和三亚共识^[152] 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,但是对于肿瘤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,但是需要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,现阶段本指南推荐采用 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。中国人体器官分配与共享基本原则和核心政策对肝癌肝移植有特别说明,规定肝癌受体可以申请早期肝细胞癌特例评分,申请成功可以获得终末期肝病模型 (MELD) 评分 22 分 (≥ 12 岁肝脏移植等待者),每 3 个月进行特例评分续期。

符合肝癌肝移植适应证的肝癌患者在等待供肝期间可以接受桥接治疗控制肿瘤进展,以防止患者失去肝移植机会,是否降低肝移植术后复发概率目前证据有限^[153-154] (证据等级 2, 推荐 C)。部分肿瘤负荷超出肝移植适应证标准的肝癌患者可以通过降期治疗将肿瘤负荷缩小而符合适应证范围。通常用于治疗肝癌的姑息治疗方法都可以被用于桥接或者降期治疗,包括 TACE、钇 - 90 放射栓塞、消融治疗、立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 和系统抗肿瘤治疗等。降期治疗成功后的肝癌患者,肝移植术后疗效预后优于非肝移植患者^[155-156] (证据等级 2, 推荐 B)。

外科技术的发展扩大了可用供肝的范围。活体肝移植治疗肝癌的适应证可以尝试进一步扩大^[157-158] (证据等级 4, 推荐 C)。

4.1.7.2 肝癌肝移植术后复发的预防和治疗 肿瘤复发是肝癌肝移植术后面临的主要问题^[159]。其危险因素包括肿瘤分期、肿瘤血管侵犯、术前血清 AFP 水平以及免疫抑制剂用药方案等。术后早期撤除或无激素方案^[160]、减少肝移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的用量可以降低肿瘤复发率^[161] (证据等级 3, 推荐 A)。肝癌肝移植术后采用以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂 (如雷帕霉素、依维莫司) 为主的免疫抑制方案可以减少肿瘤复发,提高生存率^[162-166] (证据等级 2, 推荐 A)。

肝癌肝移植术后一旦肿瘤复发转移 (75% 的病例发生在肝移植术后 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^[167]。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、消融治疗、放射治疗、系统抗肿瘤治疗等综合治疗手段,可能延长患者生存^[168-169] (证据等级 3, 推荐 B)。免疫检查点抑制剂用于肝癌肝移植术前及术后的治疗仍需慎重^[170-171] (证据等级 4, 推荐 C)。

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、不适合手术切除及消融治疗的小肝癌患者。

(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、采用以 mTOR 抑制剂 (如雷帕霉素、依维莫司) 为主的免疫抑制方案等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,可能延长患者生存时间。

4.2 消融治疗

尽管外科手术被认为是肝癌根治性治疗的首选治疗方式,但由于大多数患者合并有不同程度的肝硬化,部分患者不能耐受手术治疗。目前已经广泛应用的消融治疗,具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切的特点,在一些早期肝癌患者中可以获

得与手术切除相类似的疗效。

肝癌消融治疗是借助医学影像技术的引导,对肿瘤病灶靶向定位,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(percuteaneous ethanol injection, PEI)、冷冻消融(cryoablation, CRA)、高强度超声聚焦消融(high intensity focused ultrasound ablation, HIFU)、激光消融(laser ablation, LA)、不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)等。消融治疗常用的引导方式包括超声、CT和MRI,其中最常用的是超声引导,具有方便、实时、高效的特点。CT、MRI可以用于观察和引导常规超声无法探及的病灶。CT及MRI引导技术还可以应用于肺、肾上腺、骨等肝癌转移灶的消融治疗。

消融的路径有经皮、腹腔镜、开腹或经内镜四种方式。大多数的小肝癌可以经皮穿刺消融,具有经济、方便、微创等优点。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经皮消融高危部位的肝癌(贴近心脏、膈肌、胃肠道、胆囊等),可以考虑采用经腹腔镜消融、开腹消融或水隔离技术的方法。

消融治疗主要适用于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、最大直径≤3 cm);无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移,肝功能Child-Pugh A/B级者,可以获得根治性的治疗效果^[84,89,172-175](证据等级1,推荐A)。对于不适合手术切除的直径3~7 cm的单发肿瘤或多发肿瘤,可以联合TACE治疗,其效果优于单纯的消融治疗^[176-179](证据等级1,推荐B)。

4.2.1 目前常用消融治疗手段

(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的患者。对于能够手术的早期肝癌患者,RFA的无瘤生存率和总生存率类似或略低于手术切除,但并发症发生率低、住院时间较短^[84-85,89,172-175](证据等级1,推荐A)。对于单个直径≤2 cm肝癌,有证据显示RFA的疗效与手术切除类似,特别是位于中央型的肝癌^[180-181](证据等级3,推荐A)。RFA治疗的技术要求是肿瘤整体灭活和具有足够的消融安全边界,并尽量减少正常肝组织损伤,其前提是肿瘤浸润范围的准确评估和卫星灶的识别。因此,强调治疗前精确的影像学检查。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,尤其在超声引导消融过程中可以为制定消融方案灭活肿瘤提供可靠的参考依据。

(2)MWA:近年来MWA应用比较广泛,在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面与RFA相比都无统计学差异^[182-184](证据等级1,推荐A)。其特点是消融效率高、所需消融时间短、能降低RFA所存在的“热沉效应”。利用温度监控系统有助于调控功率等参数,确定有效热场范围,保护热场周边组织避免热损伤,提高MWA消融安全性。至于MWA和RFA这两种消融方式的选择,可以根据肿瘤的大小、位置,选择

更适宜的消融方式^[185]。

(3)PEI:PEI对直径≤2 cm的肝癌消融效果确切,远期疗效与RFA类似,但>2 cm肿瘤局部复发率高于RFA^[186](证据等级2,推荐B)。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,但需要多次、多点穿刺以实现药物在瘤内弥散作用。

4.2.2 基本技术要求

(1)操作医师必须经过严格培训和积累足够的实践经验,掌握各种消融技术手段的优缺点与治疗选择适应证。治疗前应该全面充分地评估患者的全身状况、肝功能状态、凝血功能及肿瘤的大小、位置、数目以及与邻近器官的关系,制订合理的穿刺路径、消融计划及术后照护,在保证安全的前提下,达到有效的消融安全范围。

(2)根据肿瘤的大小、位置,强调选择适合的影像引导设备(超声或CT等)和消融方法(RFA、MWA或PEI等),有条件的可采用多模态融合影像引导。

(3)邻近肝门部或靠近一、二级胆管的肝癌需要谨慎应用消融治疗,避免发生损伤胆管等并发症。采用PEI的方法较为安全,或消融联合PEI方法。如果采用热消融方法,肿瘤与一、二级肝管之间要有足够的安全距离(至少超过5 mm),并采用安全的消融参数(低功率、短时间、间断辐射)。对于有条件的消融设备推荐使用温度监测方法。对直径>5 cm的病灶推荐TACE联合消融联合治疗,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。

4.2.3 对于直径3~5 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显示,宜首选手术切除^[90,172,174](证据等级1,推荐A)。在临床实践中,应该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肝癌,应首选手术切除。对于2~3个癌灶位于不同区域、或者位居肝脏深部或中央型的肝癌,可以选择消融治疗或者手术切除联合消融治疗。

4.2.4 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、多参数MRI扫描或超声造影,以评价消融效果。另外,还要检测血清学肿瘤标志物动态变化。影像学评判消融效果可以分为^[187]:(1)完全消融:经动态增强CT、多参数MRI扫描或超声造影随访,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:经动态增强CT、多参数MRI扫描或超声造影随访,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

显像、增强CT或多参数MRI扫描,以便及时发现可能的局部复发病灶和肝内新发病灶,利用消融治疗微创安全和简便易于反复施行的优点,有效地控制肿瘤进展。

4.2.5 肝癌消融与系统抗肿瘤治疗的联合 消融联合系统治疗尚处于临床探索阶段。相关研究显示,消融治疗提高肿瘤相关抗原和新抗原释放;增强肝癌相关抗原特异性T淋巴细胞应答;激活或者增强机体抗肿瘤的免疫应答反应^[188-190]。消融治疗联合免疫治疗可以产生协同抗肿瘤作用^[188,191-192]。目前多项相关临床研究正在开展之中。

要点论述

(1) 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、最大直径≤3 cm),可以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,可以联合TACE治疗。

(2) 对于直径≤3 cm的肝癌患者,消融治疗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,消融治疗的疗效类似于手术切除,特别是中央型肝癌。

(3) RFA与MWA在局部疗效、并发症发生率以及远期生存方面,两者无显著差异,可以根据肿瘤的大小、位置来选择。

(4) PEI对直径≤2 cm的肝癌远期疗效与RFA类似。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,但需要多次、多点穿刺以实现药物在瘤内弥散作用。

(5) 消融治疗后定期复查动态增强CT、多参数MRI扫描、超声造影和血清学肿瘤标志物,以评价消融效果。

4.3 经动脉化疗栓塞

TACE是肝癌常用的非手术治疗方法^[193-198]。

4.3.1 TACE的基本原则 (1)要求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)如经过3~4次TACE治疗后,肿瘤仍继续进展,应考虑换用或联合其他治疗方法,如消融治疗、系统抗肿瘤治疗、放射治疗以及外科手术等。

4.3.2 TACE适应证 (1)有手术切除或消融治疗适应证,但由于高龄、肝功能储备不足、肿瘤高危部位等非手术原因,不能或不愿接受上述治疗方法的CNLC I a、I b和II a期肝癌患者;(2)CNLC II b、III a和部分III b期肝癌患者,肝功能Child-Pugh A/B级,ECOG PS评分0~2;(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恢复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)具有高危复发因素(包括肿瘤多发、合并肉眼或镜下癌栓、姑息性手术、术后AFP等肿瘤标志物未降至正常范围等)肝癌患者手术切除后,可以采用辅助性TACE治疗,降低复发、延长生存;(6)初始不可切除肝癌手术前的TACE治疗,可以实现转化,为手术切除及消融创造机会;(7)肝移植等待期桥接治疗;(8)肝癌自发破裂患者。

4.3.3 TACE禁忌证 (1)肝功能严重障碍(Child-Pugh C

级),包括黄疸、肝性脑病、难治性腹水或肝肾综合征等;(2)无法纠正的凝血功能障碍;(3)门静脉主干完全被癌栓/血栓栓塞,且侧支血管形成少;(4)严重感染或合并活动性肝炎且不能同时治疗者;(5)肿瘤远处广泛转移,估计生存期<3个月者;(6)恶病质或多器官功能衰竭者;(7)肿瘤占全肝体积的比例≥70%(如果肝功能基本正常,可以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<3.0×10⁹/L,血小板<50×10⁹/L(非绝对禁忌,如脾功能亢进者,排除化疗性骨髓抑制);(9)肾功能障碍:血肌酐>2 mg/dL或者血肌酐清除率<30 mL/min。

4.3.4 TACE操作程序要点和分类^[199-200]

(1) 规范的动脉造影:通常采用Seldinger方法,经皮穿刺股动脉(或桡动脉)途径插管,将导管置于腹腔干或肝总动脉行DSA,减影图像采集应包括动脉期、实质期及静脉期;如发现肝脏部分区域血管稀少/缺乏或肿瘤染色不完全,必须寻找肿瘤侧支动脉供血,需做肠系膜上动脉、胃左动脉、膈下动脉、右肾动脉(右肾上腺动脉)或胸廓内动脉等造影,以发现异位起源的肝动脉或肝外动脉侧支供养血管。仔细分析造影表现,明确肿瘤部位、大小、数目以及供血动脉支。

(2) 根据动脉插管化疗、栓塞操作的不同,通常分为:①动脉灌注化疗或HAIC(具体应用见附录6):是指经肿瘤供血动脉灌注化疗,包括留置导管行持续灌注化疗,常用化疗药物有蒽环类、铂类和氟尿嘧啶类等,需根据化疗药物的药代动力学特点设计灌注药物的浓度和时间^[201]。②动脉栓塞(transarterial embolization,TAE):单纯用颗粒型栓塞剂栓塞肿瘤的供血动脉分支。③TACE:是指将带有化疗药物的碘化油乳剂或载药微球、补充栓塞剂[明胶海绵颗粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒(polyvinyl alcohol,PVA)]等经肿瘤供血动脉支的栓塞治疗。栓塞时应尽可能栓塞肿瘤的所有供养血管,以尽量使肿瘤去血管化。根据栓塞剂的不同,可以分为常规TACE(conventional-TACE,cTACE)和药物洗脱微球TACE(drug-eluting beads-TACE,DEB-TACE;又称载药微球TACE)。cTACE是指采用以碘化油化疗药物乳剂为主,辅以明胶海绵颗粒、空白微球或PVA的栓塞治疗。通常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化油混合成乳剂进行栓塞。超液化碘化油与化疗药物需充分混合成乳剂,碘化油用量一般为5~20 mL,最多不超过30 mL。在透视监视下依据肿瘤区碘化油沉积是否浓密、瘤周是否已出现门静脉小分支显影为碘化油乳剂栓塞的终点。在碘化油乳剂栓塞后加用颗粒性栓塞剂。尽量避免栓塞剂反流栓塞正常肝组织或进入非靶器官。DEB-TACE是指采用加载化疗药物的药物洗脱微球为主的栓塞治疗。载药微球可以负载阿霉素、伊立替康等正电荷化疗药物,载药微球粒径大小主要有70~150 μm、100~300 μm、300~500 μm或500~700 μm等,应根据肿瘤大小、血供情况和治疗目的选择不同粒径的微球,常用为100~300 μm、300~500 μm。DEB-TACE可以栓塞肝癌供血动脉使肿瘤缺血坏死,同时作为化疗药物的载体,持续稳定释放药物的优势,可以使肿瘤局部达到较高血药浓度。DEB-TACE推注速度推

荐1 mL/min,需注意微球栓塞后再分布,尽可能充分栓塞远端肿瘤滋养动脉,同时注意保留肿瘤近端供血分支,减少微球返流对正常肝组织损害^[202]。

(3)精细TACE治疗:为减少肿瘤的异质性导致TACE疗效的差异,提倡精细TACE治疗。精细TACE包括:①微导管超选择插管至肿瘤的供血动脉分支进行栓塞^[199,202-203];②推荐TACE术中采用锥形束CT技术为辅助的靶血管精确插管及监测栓塞后疗效^[204];③栓塞材料的合理应用,包括碘化油、微球、药物洗脱微球等^[205];④根据患者肿瘤状况、肝功能情况和治疗目的采用不同的栓塞终点。

4.3.5 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、肾功能损害以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5~7 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)。

4.3.6 TACE的疗效评价 根据mRECIST以及EASL评价标准等评估肝癌局部疗效,长期疗效指标为患者总生存时间(overall survival, OS);短期疗效为客观缓解率(objective response rate, ORR)、TACE治疗至疾病进展时间。

4.3.7 影响TACE远期疗效的主要因素^[193] (1)肝硬化程度、肝功能状态;(2)血清AFP水平;(3)肿瘤负荷和临床分期;(4)肿瘤包膜是否完整;(5)门静脉/肝静脉、下腔静脉有无癌栓;(6)肿瘤血供情况;(7)肿瘤的病理分型;(8)患者的体能状态;(9)有慢性乙型肝炎背景患者的血清HBV DNA水平;(10)是否联合消融、分子靶向治疗、免疫治疗、放射治疗以及外科手术等综合治疗。

4.3.8 随访及TACE间隔期间治疗 一般建议第一次TACE治疗后4~6周时复查增强CT和/或参数MRI扫描、肿瘤相关标志物、肝肾功能和血常规检查等;若影像学随访显示肝脏肿瘤灶内碘油沉积浓密、肿瘤组织坏死无强化且无新病灶,暂时可以不做TACE治疗。后续是否需要TACE治疗及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。随访时间可以间隔1~3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,以决定是否需要再次进行TACE治疗。对于大肝癌/巨块型肝癌常要3~4次或以上的TACE治疗。目前主张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延长生存。

4.3.9 TACE治疗注意点

(1)提倡精细TACE治疗:主要为微导管超选择性插管至肿瘤的供血动脉支,精准地注入碘化油乳剂和颗粒性栓塞剂,以提高疗效和保护肝功能。

(2)DEB-TACE与cTACE治疗的总体疗效无显著差异,但肿瘤的客观有效率方面DEB-TACE具有一定的优势^[205]

(证据等级1,推荐B)。

(3)重视局部治疗联合局部治疗、局部治疗联合系统抗肿瘤治疗^[193]:

①TACE联合消融治疗:为了提高TACE疗效,主张在TACE治疗基础上酌情联合消融治疗,包括RFA、MWA以及冷冻等治疗^[206-207](证据等级2,推荐B)。目前临床有两种TACE联合热消融治疗方式:序贯消融:先行TACE治疗,术后1~4周内加用消融治疗;同步消融:在TACE治疗的同时给予消融治疗,可以明显提高临床疗效,并减轻肝功能损伤^[206]。

②TACE联合外放射治疗^[208-209](证据等级2,推荐B):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治疗后转化并获得二期手术机会时,推荐外科手术切除^[120,123](证据等级3,推荐A)。

④TACE联合其他抗肿瘤治疗:包括联合分子靶向药物、免疫治疗、系统抗肿瘤治疗、放射免疫和靶向药物等。

⑤TACE联合抗病毒治疗:对有HBV、HCV感染背景肝癌患者TACE治疗同时应积极抗病毒治疗^[210-211](证据等级3,推荐A)。

(4)对肝癌伴门静脉癌栓患者,在TACE基础上可以使用门静脉内支架置入术联合碘-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^[212](证据等级2,推荐B)。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^[213-214](证据等级4,推荐C)。

(5)外科术后高危复发患者预防性TACE治疗^[134-135](证据等级1,推荐A):对肿瘤多发、合并肉眼或镜下癌栓、肿瘤直径>5 cm的患者,预防性TACE能延长患者总生存期和无瘤生存期。

要点论述

(1)TACE是肝癌常用的非手术治疗方法,主要适用于CNLCⅡb、Ⅲa和部分Ⅲb期肝癌患者。

(2)提倡精细TACE治疗,以减少肿瘤的异质性导致TACE疗效的差异。

(3)TACE治疗(包括cTACE和DEB-TACE)必须遵循规范化和个体化的方案。

(4)提倡TACE联合消融治疗、放射治疗、外科手术、分子靶向药物、免疫治疗和抗病毒治疗等综合治疗,以进一步提高TACE疗效。

(5)对肝癌伴门静脉主干或一级分支癌栓可以在TACE基础上联合使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。

4.4 放射治疗

放射治疗分为外放射治疗和内放射治疗。外放射治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。内放射治疗是利用放射性核素,经机体管道或通过针道植入肿瘤内。

4.4.1 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, 如无手术切除或消融治疗适应证或不愿接受有创治疗, 可以酌情考虑采用 SBRT 作为治疗手段^[215~221] (证据等级 2, 推荐 B)。②CNLC II a、II b 期肝癌患者, TACE 联合外放射治疗, 可以改善局部控制率、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^[208,216,222~226] (证据等级 2, 推荐 B), 可以适当采用。③CNLC III a 期肝癌患者, 可以切除的伴门静脉癌栓的肝癌行术前新辅助放射治疗或术后辅助放射治疗, 延长生存^[95,227] (证据等级 2, 推荐 B); 对于不能手术切除的, 可以行姑息性放射治疗, 或放射治疗与 TACE 等联合治疗, 延长患者生存^[208,225~226] (证据等级 2, 推荐 B)。④CNLC III b 期肝癌患者, 部分寡转移灶者, 可以行 SBRT, 延长生存时间; 淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺等转移灶, 外放射治疗可以减轻转移灶相关疼痛、梗阻或出血等症状, 延长生存时间^[209,228~229] (证据等级 3, 推荐 A)。⑤一部分无法手术切除的肝癌患者肿瘤放射治疗后缩小或降期, 可以转化为手术切除^[209,218] (证据等级 2, 推荐 B); 外放射治疗也可以用于等待肝癌肝移植术前的桥接治疗^[230]; 肝癌术后病理示有 MVI 者、肝癌手术切缘距肿瘤≤1 cm 的窄切缘者, 术后辅助放射治疗可以减少病灶局部复发或远处转移, 延长患者无瘤生存期^[231~232] (证据等级 3, 推荐 C)。

(2) 外放射治疗禁忌证: 肝癌患者如肝内病灶弥漫分布, 或 CNLC IV 期者, 不建议行外放射治疗。

(3) 外放射治疗实施原则与要点: 肝癌外放射治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, 以及所采用的放射治疗技术。肝癌外放射治疗实施要点为: ①放射治疗计划制订时, 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, 可以利用正常肝组织的增生能力, 放射治疗时保留部分正常肝不受照射, 可能会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^[122,233]。肝癌照射剂量: 立体定向放射治疗一般推荐≥45~60 Gy/3~10 分次 (fraction, Fx)^[234]、放射治疗生物等效剂量 (biological effective dose, BED) 约≥80 Gy 左右 (α/β 比值取 10 Gy), 病灶可获得较好的放疗疗效^[215]; 常规分割放射治疗为 50~75 Gy; 新辅助放射治疗门静脉癌栓的剂量可以为 3 Gy × 6 Fx^[95]。具有图像引导放射治疗 (image guided radiation therapy, IGRT) 技术条件者, 部分肝内病灶、癌栓或肝外淋巴结、肺、骨等转移灶可以行低分割放射治疗, 以提高单次剂量、缩短放射治疗时间、疗效也不受影响甚至可以提高^[235~237]; 非 SBRT 的低分割外放射治疗, 可以利用模型计算, 有 HBV 感染患者的肝细胞 α/β 比值取 8 Gy, 肿瘤细胞 α/β 比值取 10~15 Gy, 作为剂量换算参考^[122,209,238]。③正常组织耐受剂量需考虑: 放射治疗分割方式、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 7)。④肝癌放射治疗技术: 建议采用三维适形或调强放射治疗、IGRT 或 SBRT 等技术。IGRT 优于非 IGRT 技术^[233], 螺旋断层放射治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射治疗过程中运动和形变的主要原因, 目前可以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、呼吸控制技术以及腹部加压结合 4D-CT 确定内靶区技术等^[239]。⑤目前缺乏较高级别的临床证据以支持肝癌患者质子放射治疗的生存率优于光子放射治疗^[216]。

(4) 外放射治疗主要并发症: 放射性肝病 (radiation-induced liver disease, RILD) 是肝脏外放射治疗的剂量限制性并发症, 分典型性和非典型性两种: ①典型 RILD: 碱性磷酸酶升高>2 倍正常值上限、无黄疸性腹腔积液、肝肿大; ②非典型 RILD: 碱性磷酸酶>2 倍正常值上限、谷丙转氨酶>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 RILD 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^[209]。

4.4.2 质子束放射疗法与内放射治疗 质子放射治疗 (proton radiotherapy, PBT) 对于术后复发或残留肝癌病灶 (大小<3 cm, 数目≤2 个) 的疗效与 RFA 相似^[240] (证据等级 2, 推荐 C)。

内放射治疗是局部治疗肝癌的一种方法, 包括钇-90 微球疗法、碘-131 单抗、放射性碘化油、碘-125 粒子植入等^[47,228~229]。RFA 治疗肝癌后序贯使用碘-131-美妥昔单抗治疗, 可以降低 RFA 治疗后局部复发率, 改善患者生存^[241] (证据等级 2, 推荐 C)。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(⁸⁹SrCl₂)发射出 β 射线, 可以用于靶向治疗肝癌骨转移病灶^[242] (证据等级 3, 推荐 C)。

要点论述

(1) CNLC III a 期肝癌患者, 合并可切除门脉癌栓的肝癌可以行术前新辅助放射治疗或术后辅助放射治疗, 延长生存; 对于不能手术切除者, 可以行姑息性放射治疗, 或放射治疗与 TACE 等联合治疗, 延长患者生存。

(2) CNLC III b 期肝癌患者, 部分寡转移灶者可以行 SBRT 放射治疗, 延长生存; 外放射治疗也可以减轻淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺转移所致疼痛、梗阻或出血等症状。

(3) 部分患者可以通过放射治疗转化获得手术切除机会。

(4) 肝肿瘤照射剂量: 立体定向放射治疗一般推荐≥45~60 Gy/3~10 Fx, 常规分割放射治疗一般为 50~75 Gy, 照射剂量与患者生存密切相关。部分肝内病灶或肝外转移灶可以行低分割放射治疗, 以提高单次剂量、缩短放射治疗时间。

(5) 正常组织的耐受剂量必须考虑: 放射治疗分割方式、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。

(6) IGRT 优于三维适形放射治疗或调强放射治疗, 立体定向放射治疗必须在 IGRT 下进行。

(7) 内放射治疗是肝癌局部治疗的一种方法。

4.5 系统抗肿瘤治疗

系统治疗或称之为全身性治疗, 主要指抗肿瘤治疗, 包括分子靶向药物治疗、免疫治疗、化学治疗和中医中药治疗等; 另外还包括了针对肝癌基础疾病的治疗, 如抗病毒治疗、保肝利胆和支持对症治疗等。

由于肝癌起病隐匿, 首次诊断时只有不到 30% 的肝癌患者

适合接受根治性治疗,系统抗肿瘤治疗在中晚期肝癌的治疗过程中发挥重要的作用。系统抗肿瘤治疗可以控制疾病的进展,延长患者的生存时间。系统抗肿瘤治疗的适应证主要为:①CNLC Ⅲa、Ⅲb 期肝癌患者;②不适合手术切除或 TACE 治疗的 CNLC Ⅱb 期肝癌患者;③TACE 治疗抵抗或 TACE 治疗失败的肝癌患者。

4.5.1 一线抗肿瘤治疗

(1)阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗:阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗被批准用于既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝癌患者(证据等级 1,推荐 A)。IMbrave150 全球多中心Ⅲ期研究结果显示^[243-244],阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的中位生存时间和无进展生存期(progression free survival, PFS)较索拉非尼组均有明显延长,死亡风险降低 34%,疾病进展风险降低 35%。对于中国亚群人群,联合治疗组患者也有明显的临床获益,与索拉非尼相比死亡风险降低 47%,疾病进展风险降低 40%。并且联合治疗延迟了患者报告的中位生活质量恶化时间。常见的不良反应有高血压、蛋白尿、肝功能异常、甲状腺功能减退、腹泻以及食欲下降等。

(2)信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物:信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物已在我国被批准用于既往未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除或转移性肝癌的一线治疗(证据等级 1,推荐 A)。ORIENT32 全国多中心Ⅲ期研究结果显示^[245],信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物疗效显著优于索拉非尼组,与索拉非尼组相比,联合治疗组死亡风险下降 43%,疾病进展风险下降 44%。联合方案安全性较好,联合治疗组最常见的不良反应为蛋白尿、血小板减少、谷草转氨酶升高、高血压和甲状腺功能减退等。

(3)多纳非尼:多纳非尼在我国已被批准用于既往未接受过全身系统性抗肿瘤治疗的不可切除肝癌患者(证据等级 1,推荐 A)。与索拉非尼相比,多纳非尼能够明显延长晚期肝癌的中位生存时间,死亡风险下降 17%;多纳非尼和索拉非尼两组的中位 PFS 相似,但多纳非尼组具有良好的安全性和耐受性^[246]。最常发生的不良反应为手足皮肤反应、谷草转氨酶升高、总胆红素升高、血小板降低和腹泻等。

(4)仑伐替尼:仑伐替尼适用于不可切除的肝功能 Child-Pugh A 级的晚期肝癌患者(证据等级 1,推荐 A)。REFLECT 全球多中心临床Ⅲ期对照研究显示^[247],其中位生存时间非劣于索拉非尼,研究达到非劣效终点($HR = 0.92, 95\% CI: 0.79 \sim 1.06$)。仑伐替尼组中位 PFS 显著优于索拉非尼组,疾病进展风险下降 34%。常见不良反应为高血压、蛋白尿、腹泻、食欲下降、疲劳以及手足综合征等。

(5)索拉非尼:索拉非尼是最早用于肝癌系统抗肿瘤治疗的分子靶向药物。多项临床研究表明,索拉非尼对于不同国家地区、不同肝病背景的晚期肝癌患者都具有一定的生存获益^[248-249](证据等级 1,推荐 A)。索拉非尼可以用于肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级的患者,但是相对于肝功能 Child-Pugh B 级,Child-Pugh A 级的患者生存获益比较明显^[250]。治疗过程中应定期评估疗效和监测毒性。常见的不良反应为腹

泻、手足综合征、皮疹、高血压、纳差以及乏力等,一般发生在治疗开始后的 2~6 周内。治疗过程中需要密切监测血压,定期检查肝肾功能、HBV DNA、血常规、凝血功能以及尿蛋白等。在治疗过程中,还需要注意心肌缺血风险,特别高龄患者应给予必要的监测和相关检查。

(6)系统化疗:FOLFOX4 方案在我国被批准用于一线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^[251-252](证据等级 1,推荐 A)。另外,三氧化二砷对中晚期肝癌具有一定的姑息治疗作用^[253](证据等级 3,推荐 C),在临床应用时应注意监测和防治肝肾毒性。

(7)其他一线治疗进展:免疫检查点抑制剂治疗广泛应用于各种实体瘤的治疗,单一的免疫检查点抑制剂有效率较低。目前多项临床研究证实,抗血管生成治疗可以改善肿瘤的微环境,增强 PD-1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤的敏感性,抗血管生成联合免疫治疗可以取得协同抗肿瘤效果。免疫检查点抑制剂联合大分子抗血管生成药物(贝伐珠单抗或生物类似物)一线治疗晚期肝癌,已经有两项Ⅲ期研究(IMbrave150, ORIENT32)取得成功;联合小分子抗血管生成药物有多项临床研究正在开展之中。这些研究包括且不限于:卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼Ⅲ期临床研究(SHR-1210-Ⅲ-310),仑伐替尼联合帕博利珠单抗Ⅲ期临床研究(LEAP002),仑伐替尼联合纳武利尤单抗 I b 期临床研究(Study117),CS1003(PD-1 单抗)联合仑伐替尼Ⅲ期临床研究(CS1003-305),特瑞普利单抗联合仑伐替尼Ⅲ期临床研究等。除此之外,免疫检查点抑制剂与其他药物联合的临床研究也在开展中,如卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂为主的系统化治疗的Ⅲ期临床研究,度伐利尤单抗联合曲美木单抗Ⅲ期临床研究(HIMALAYA),信迪利单抗联合 IBI310(抗 CTLA-4 单抗)Ⅲ期临床研究等。

4.5.2 二线抗肿瘤治疗

(1)瑞戈非尼:瑞戈非尼被批准用于既往接受过索拉非尼治疗的肝癌患者(证据等级 1,推荐 A)。国际多中心Ⅲ期 RESORCE 研究评估了瑞戈非尼用于索拉非尼治疗后出现进展的肝癌患者的疗效和安全性。其结果显示^[254],与安慰剂对照组相比,瑞戈非尼组患者死亡风险显著降低 37%,疾病进展风险下降 54%。常见不良反应为高血压、手足皮肤反应、乏力及腹泻等。其不良反应与索拉非尼类似,因此,不适合用于那些对索拉非尼不能耐受的患者。

(2)阿帕替尼:甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的小分子靶向新药,已被批准单药用于既往接受过至少一线系统性抗肿瘤治疗后失败或不可耐受的晚期肝癌患者(证据等级 1,推荐 A)。阿帕替尼二线治疗中国晚期肝癌的Ⅲ期临床研究结果表明^[255],与安慰剂相比,阿帕替尼显著延长二线或以上晚期肝癌患者的中位生存时间,死亡风险降低 21.5%,疾病进展风险下降 52.9%。常见不良反应是高血压、蛋白尿、白细胞减少症以及血小板减少症等。在使用过程中,应密切随访患者的不良反应,需要根据患者的耐受性给予必要的剂量调整。

(3)卡瑞利珠单抗:卡瑞利珠单抗已被批准用于既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化治疗的晚期肝癌患者的

治疗(证据等级3,推荐B)。卡瑞利珠单抗在既往系统抗肿瘤治疗过的中国肝癌的Ⅱ期临床研究结果显示^[256],ORR为14.7%,6个月生存率为74.4%,12个月生存率为55.9%。常见的不良反应是反应性毛细血管增生症、谷丙转氨酶/谷草转氨酶升高、甲状腺功能减退和乏力等。多项临床研究表明^[257-258],卡瑞利珠单抗和阿帕替尼联合应用后,反应性毛细血管增生症的发生率明显下降。

(4)替雷利珠单抗:替雷利珠单抗被批准用于至少经过一次全身抗肿瘤治疗的肝癌患者的治疗(证据等级3,推荐B)。一项全球、多中心旨在评估替雷利珠单抗用于治疗既往接受过至少一种全身治疗的不可切除的肝癌的疗效和安全性的Ⅱ期研究(RATIONALE208)结果显示^[259],中位无进展时间2.7个月,中位生存时间13.2个月,其中接受过一线治疗患者和二线及以上治疗患者的中位生存时间分别为13.8个月和12.4个月。总人群的ORR为13.3%,其中接受过一线全身治疗患者的ORR为13.8%,接受过二线及以上治疗患者的ORR为12.6%。安全性良好,主要不良反应为谷草转氨酶升高、谷丙转氨酶升高、无力和甲状腺功能减退等。目前替雷利珠单抗对比索拉非尼一线治疗不可切除肝癌患者的国际多中心Ⅲ期研究(RATIONALE 301),以及替雷利珠单抗联合仑伐替尼一线治疗不可切除肝癌患者的中国多中心Ⅱ期研究(BGB-A317-211)正在开展中。

(5)其他二线抗肿瘤治疗方案:美国FDA曾附条件批准帕博利珠单抗^[260](证据等级3,推荐B)和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗^[261](证据等级3,推荐B),用于既往索拉非尼治疗后进展或无法耐受索拉非尼的肝癌患者,卡博替尼用于一线系统抗肿瘤治疗后进展的肝癌患者^[262](证据等级1,推荐B),雷莫芦单抗用于血清AFP水平 $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 肝癌患者的二线治疗^[263-264](证据等级1,推荐B)。

目前免疫检查点抑制剂治疗与靶向药物、化疗药物、局部治疗的联合方案用于肝癌的二线治疗的研究也在不断地探索之中。

4.5.3 其他治疗

4.5.3.1 中国医药学治疗

在病证辨治^[265]中西医结合临床医学体系指导下,采取病证结合^[266]临床诊疗模式,运用中国医药学方药、现代中药制剂以及中医药特色诊疗技术,统筹治则在肝癌的围手术期、术后辅助治疗期、随访康复期、姑息期等不同时期,配合西医治疗以控制症状、保驾护航、预防复发转移及延长生存的作用。

(1)中国医药学方药

①围手术期的应用治疗目标:改善肝功能,提高手术耐受性。治疗原则:理气、疏肝、健脾。推荐方药:《重庆堂医学随笔》青附金丹加减。

②术后辅助治疗的应用治疗目标:减少术后并发症,加快术后康复。治疗原则:扶正、健脾、养血。推荐方药:《济生方》归脾汤加减。

③随访康复期的应用治疗目标:提高生活质量,预防肿瘤复发转移。治疗原则:疏肝、健脾、扶正。推荐方药:《太平惠民

和剂局方》逍遥散加减。

④姑息期的应用治疗目标:减毒增效,延长生存期。治疗原则:养阴、软坚、化瘀。推荐方药:《柳州医话》一贯煎合《姜春华全集》益肝清癥汤加减。

(2)现代中药制剂

除了中国医药学中方药煎煮成汤剂外,若干种现代中药制剂[如槐耳颗粒^[136](证据等级2,推荐A)、华蟾素联合解毒颗粒^[267](证据等级2,推荐B)]已被用于肝癌手术切除后的辅助治疗。国家药品监督管理局附条件批准淫羊藿素软胶囊上市。该药用于不适合或患者拒绝接受标准治疗,且既往未接受过全身系统性治疗的、不可切除的肝细胞癌,患者外周血复合标志物满足以下检测指标的至少两项:AFP $\geq 400 \text{ ng/mL}$;TNF $\alpha < 2.5 \text{ pg/mL}$;IFN $\gamma \geq 7.0 \text{ pg/mL}$ 。另外,槐耳颗粒、榄香烯、华蟾素、康莱特、康艾、肝复乐、金龙胶囊、艾迪、鸦胆子油、复方斑蝥胶囊和慈丹胶囊等用于治疗晚期肝癌^[268-275],具有一定的疗效,患者的依从性、安全性和耐受性均较好,但是需要进一步开展规范化临床研究以获得高级别的循证医学证据支持。

(3)中医药特色诊疗技术^[267-275]

①针灸治疗根据病情及临床实际可以选择应用体针、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、公孙主穴,疼痛者配外关、足三里、阳陵泉;腹水配气海、三阴交、阴陵泉等。

②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。

4.5.3.2 抗病毒治疗及其他保肝治疗

合并有HBV感染的肝癌患者,口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗应贯穿治疗全过程。手术前如果HBV DNA水平较高,且谷丙转氨酶水平 > 2 倍正常值上限,可以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者可以尽快手术同时给予有效的抗病毒治疗。若HBsAg阳性,均建议应用强效低耐药的恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦等^[211](证据等级1,推荐A)。对于HCV相关肝癌,HCV RNA阳性均建议采用DAAs行抗病毒治疗^[276-277](证据等级1,推荐A)。

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、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、多烯磷脂酰胆碱以及乌司他丁等。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。

4.5.3.3 对症支持治疗

肝癌患者往往合并有肝硬化、脾肿大,并因抗肿瘤治疗等导致一系或多系血细胞减少,可考虑给予血制品输注或药物

治疗。中性粒细胞减少患者可酌情给予粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), 包括聚乙二醇化重组人 G-CSF 和重组人 G-CSF^[278]。血红蛋白 < 80 g/L 的患者可酌情输注红细胞悬液或药物治疗, 包括铁剂、叶酸、维生素 B₁₂ 和促红细胞生成素。血小板减少患者可酌情考虑输注血小板, 为减少血小板输注, 非紧急情况下可使用重组人血小板生成素或血小板生成素受体激动剂等提升血小板计数^[279]。

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, 可以使用双膦酸盐类药物。另外, 适度的康复运动可以增强患者的免疫功能。同时, 要重视患者的心理干预, 增强患者战胜疾病的信心, 把消极心理转化为积极心理, 通过舒缓疗护让其享有安全感、舒适感, 而减少抑郁与焦虑。

4.5.4 系统抗肿瘤治疗的疗效评价

对于采用系统抗肿瘤治疗的患者, 目前大多采用实体瘤临床疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1 进行疗效评价。对于接受抗血管分子靶向治疗的患者, 可以联合应用 mRECIST。对于接受免疫检查点抑制剂治疗的患者, 也可以应用实体肿瘤免疫疗效评价标准 (immune RECIST, iRECIST)^[280]。

要点论述

(1) 系统抗肿瘤治疗的适应证: CNLC Ⅲa、Ⅲb 期肝癌患者, 不适合手术切除或 TACE 治疗的 CNLC Ⅱb 期肝癌患者, TACE 治疗抵抗或 TACE 治疗失败的肝癌患者。

(2) 一线抗肿瘤治疗方案可以选择阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物、多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼或者含奥沙利铂的系统化疗。

(3) 二线抗肿瘤治疗方案, 在我国可以选择瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗。

(4) 根据病情需要, 可以应用中医中药。

(5) 在抗肿瘤治疗的同时, 抗病毒治疗应贯穿治疗全过程, 同时酌情进行保肝利胆、支持对症治疗等。

4.6 肝癌自发破裂的治疗

肝癌自发破裂是肝癌潜在的致死性并发症, 单纯保守治疗在院病死率极高, 但并非影响患者长期生存的决定因素。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, 制订个体化治疗方案^[281-285]。

(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^[286-287] (证据等级 2, 推荐 A)。

(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, 可以选择 TAE^[288] (证据等级 4, 推荐 B)。

(3) 受急诊条件限制, 肝功能及肝肿瘤情况无法充分评估, 可以先行 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可以获得显著的生存获益^[286] (证据等级 3, 推荐 A)。

(4) 肝癌自发破裂是手术后的高危复发因素, 术中应充分的冲洗腹腔、术后予辅助治疗; 术后单纯腹膜转移的患者可以

考虑行积极根治性切除^[289] (证据等级 3, 推荐 C)。

5 声明

本指南的编撰工作独立于任何赞助单位, 并且所有编写人员都承诺过编撰内容与是否受到资助无关。

原发性肝癌诊疗指南(2022年版)编写专家委员会

名誉主任委员: 汤钊猷、刘允怡、陈孝平、王学浩、孙燕、郑树森、董家鸿、滕皋军、窦科峰

主任委员: 樊嘉

副主任委员: 秦叔达、蔡秀军、周俭、沈锋、王伟林、蔡建强、李强、陈敏山

内科及局部治疗组组长: 秦叔达

副组长: 任正刚、曾昭冲、梁萍

介入治疗学组组长: 滕皋军

副组长: 韩国宏、颜志平、王茂强、刘瑞宝、陆骊工

外科学组组长: 周俭

副组长: 周伟平、别平、刘连新、文天夫、匡铭

影像学组组长: 曾蒙苏

副组长: 梁长虹、陈敏、严福华、王文平、侯金林

病理学组组长: 丛文铭

副组长: 纪元、云径平

委员(按姓氏拼音排序): 白雪莉、蔡定芳、陈卫霞、陈拥军、成文武、程树群、代智、戴朝六、郭文治、郭亚兵、花宝金、黄晓武、英卫东、李秋、李涛、李汛、李亚明、李晔雄、梁军、凌昌全、刘嵘、刘天舒、刘秀峰、卢实春、吕国悦、毛一雷、孟志强、彭涛、任伟新、施国明、石洪成、石明、史颖弘、宋天强、孙惠川、陶开山、王建华、王葵、王鲁、王文涛、王晓颖、王征、王志明、向邦德、肖永胜、邢宝才、徐建明、杨甲梅、杨建勇、杨业发、杨云柯、叶胜龙、尹震宇、曾勇、张必翔、张博恒、张雷达、张水军、张倜、张艳桥、赵明、赵永福、郑红刚、周乐杜、朱继业、朱康顺

秘书长: 周俭、孙惠川、王征

秘书: 刘嵘、史颖弘、肖永胜、张岚、杨春、吴志峰、代智



附件 1~8 和参考文献见二维码

引证本文: General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2). 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2).

(本文编辑:王莹)