

## 中国肿瘤整合诊治指南-肝癌（2022 精简版）

中国抗癌协会肝癌专业委员会

**摘要** 肝癌是我国第 5 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健康。现有的国际诊疗指南在临床实践中无法兼顾我国肝癌的疾病背景、诊疗资源的地区差异、肿瘤治疗的社会价值等,难以实现个体化诊疗决策。中国抗癌协会肝癌专业委员会组织业内专家依据循证医学方法制定了《中国肿瘤整合诊治指南-肝癌》,以“防-筛-诊-治-康”为基础,内容涉及肝癌的流行病学、筛查、影像学检查、病理学评估、外科治疗、介入治疗、系统性药物治疗、放疗和中医药治疗等多学科整合治疗手段、全程康复管理等。希望本指南能够为临床医师的临床诊疗提供最佳的、有效的意见参考,从而使我国肝癌患者达到最佳的治疗效果。

**关键词** 肝癌 整合诊治 指南

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220942

### Guidelines for holistic integrative management of liver cancer (2022 abridged version)

China Anti-Cancer Association Committee of Liver Cancer

Correspondence to: Minshan Chen; E-mail: chenmsh@sysucc.org.cn

**Abstract** Liver cancer is the fifth most common malignant tumor and the second leading cause of tumor-related deaths in China, and it severely jeopardizes the health and lives of individuals. Existing guidelines for liver cancer diagnosis and treatment do not consider the disease background of liver cancer in China, regional differences in diagnosis and treatment resources, and social value of cancer treatment; therefore, achieving individualized decision-making is challenging. The General Association of the China Anti-Cancer Association organized authoritative medical oncology experts nationwide to participate in the preparation of the Guidelines for Holistic Integrative Management of Liver Cancer, which adopts the structure of “prevention-screening-diagnosis-treatment-rehabilitation” and focuses on the prevention, treatment, and rehabilitation of patients with liver cancer, including epidemiology; screening; imaging examination; pathological assessment; multidisciplinary integrated treatments, such as surgical treatment, interventional treatment, systemic drug therapy, and radiotherapy; and whole-course rehabilitation management of liver cancer. The guideline is supposed to provide the most effective references for practitioners to achieve the best outcomes for patients with liver cancer.

**Keywords:** liver cancer, holistic integrative management, guideline

据 WHO 估算,2020 年全球肝癌新发病例约 905 677 例,中国约占 45.3%。在我国,肝癌位列第 5 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因<sup>[1,2]</sup>。肝癌,亦指“原发性肝癌”,主要包括肝细胞癌(HCC)和肝胆管细胞癌等多个不同病理类型。国内外规范指南均是针对“肝细胞癌”,同样本指南中的肝癌亦是指“肝细胞癌”。我国的肝癌患者多以乙肝病毒感染/肝硬化为背景,就诊时大多数为中晚期(70%),表现为肝内肿瘤负荷大、合并门脉癌栓几率大、肝功能较差等,大多数患者就诊时已失去根治性治疗机会,与欧美等发达国家肝癌人群具有较大差异。现有的 AJCC/UICC、NCCN、ESMO/BCLC、日本肝癌诊疗等指南在临床实践中无法兼顾我国肝癌患者的疾病背景、诊疗资源的地区差异、肿瘤治疗的社会价值等方面,难以实现个体化决

策。中国抗癌协会肝癌专业委员会组织业内专家,以中国国家卫生健康委《原发性肝癌诊疗指南》(2022 年版)为蓝本,按照“防-筛-诊-治-康”的结构完成《中国肿瘤整合诊治指南-肝癌》的编写,内容涉及肝癌的流行病学、筛查、影像学检查、病理学评估,外科治疗、介入治疗、系统性药物治疗、放疗和中医药治疗等多学科整合治疗手段、全程康复管理等。

#### 1 防一肝癌的病因与预防

##### 1.1 肝癌的病因

肝癌的发生是多因素协同作用,经过启动、促癌和演进等多步骤过程,是涉及多个基因突变的结果。根据现有资料,肝炎病毒、黄曲霉毒素、饮用水污染和非酒精性脂肪肝是肝癌发生的几大相关因素。

## 1.2 肝癌的三级预防

目前肝癌的预防较前已经有了长足的进步,无论

在一级预防、二级预防、三级预防,甚或是四级预防等方面都具有更多更加实质有效的内容(图 1)。

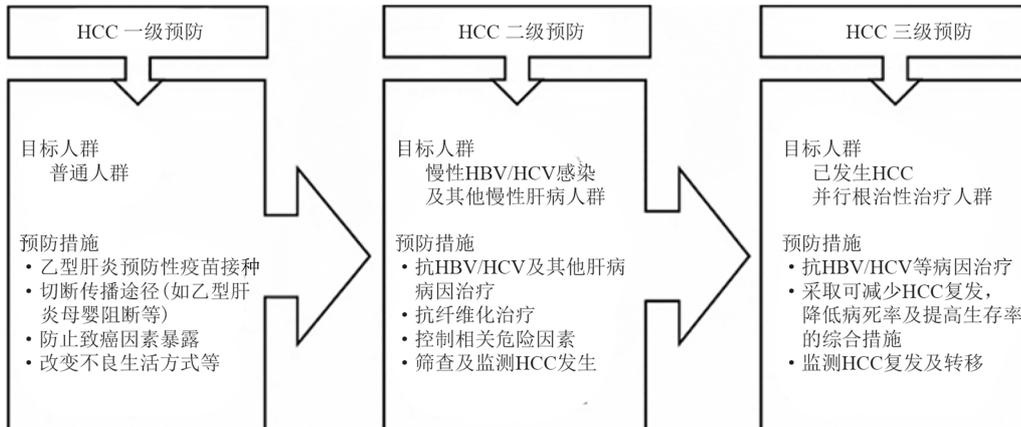


图 1 肝癌的三级预防

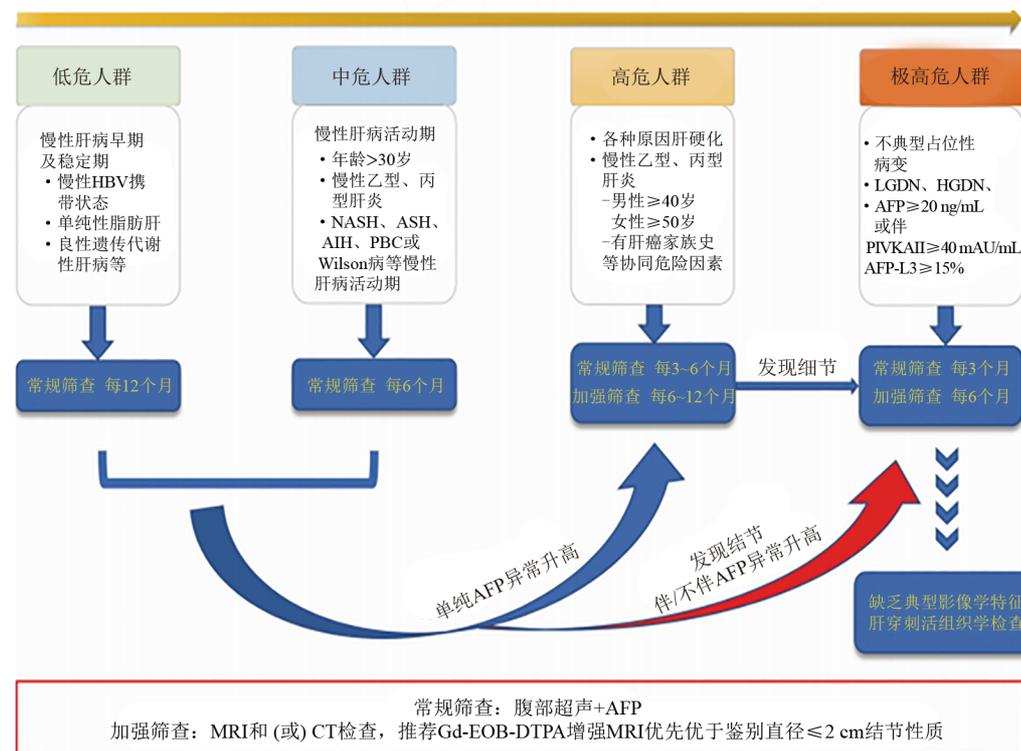
## 2 筛—肝癌的筛查

### 2.1 高危人群的定义

在我国,肝癌高危人群主要包括:具有乙型病毒性肝炎(HBV)和(或)丙型病毒性肝炎(HCV)、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、各种原因引起的肝硬化,以及有肝癌家族史等人群,尤其是年龄>40岁的男性风险更大。

### 2.2 分层评估与筛查模式

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。一项随机对照研究证明肝癌高危患者的主动筛查有助于肝癌的早期发现,并能改善其生存。肝癌高危人群的快速识别是实施大范围肝癌筛查的前提,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(图 2)。



注: ASH, 酒精性肝炎; AIH, 自身免疫性肝炎; PBC, 原发性胆汁性胆管炎。

图 2 肝癌的分层评估与筛查模式

## 3 诊—肝癌的诊断

### 3.1 临床表现

肝癌起病隐匿,早期常无明显症状,而中晚期患

者临床表现常缺乏特异性,主要有:右上腹疼痛,消化道症状如腹胀、食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等,上腹部包块,发热,乏力和消瘦,晚期常出现黄疸、腹水和

下肢浮肿等症状。

### 3.2 疾病史和家族史

肝癌的病因与病毒性肝炎、肝硬化等疾病密切相关,应详细询问患者相关病史。肝癌常有家族聚集现象,应详细询问患者相关家族病史。

### 3.3 肿瘤标记物

甲胎蛋白(AFP)是目前肝癌诊断和复发监测中最常用的血清肿瘤标志物,具有确立诊断、早期诊断、判断疗效和复发、估计预后等价值,并可广泛用于肝癌的普查。1)确立诊断:临床认为,AFP $\geq$ 200  $\mu\text{g/L}$ 持续2个月或AFP $>$ 400  $\mu\text{g/L}$ 持续一个月,无活动性肝病的证据,并排除妊娠和生殖腺胚胎癌,即可做出肝癌的诊断。2)早期诊断:根据AFP升高对肝癌做出诊断,可早于肝癌症状出现6~12个月。3)判断疗效与复发:根治性切除后,一般在2个月内降至正常水平。如果手术后AFP水平未下降或下降较慢,则需要考虑是否有残留肝内病灶或肿瘤有远处转移。如果AFP水平降至正常后再次升高,则高度怀疑肝癌复发。4)评估预后:患者血AFP水平上升越快,症状越多且越严重,预后越差。5)肝癌的普查:相对于超声、CT、MR等影像学检查,AFP普查肝癌具有方法简单、费用低且特异性高等优点。

其他标志物:目前尚缺乏敏感性和特异性优于AFP的肿瘤标志物,联合应用相关标志物对AFP阴性肝癌的诊断有一定的参考价值,如异常凝血酶原(DCP/PIVAK-II)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶同工酶( $\gamma$ -GGT)、铁蛋白(ferritin)、癌胚抗原(CEA)、CA19-9以及7种微小核糖核酸试剂盒<sup>[3]</sup>等。

### 3.4 影像学检查

各种影像学检查手段各有特色,强调综合应用、优势互补、全面评估。

3.4.1 超声检查 超声检查(US)凭借其便捷、实时、无创、无放射性等优势,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,精准鉴别其是囊性或实质性、初步判断良性或恶性。彩色多普勒血流成像可观察病灶内血供状况,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,初步判断肝癌局部治疗后的疗效。超声造影检查可实时动态观察肝肿瘤的微循环血流灌注的变化,实现术前精准无创鉴别诊断不同性质的肝肿瘤、术中检出隐匿性小病灶、实时引导介入治疗、术后精准评估、随访肝癌介入治疗的疗效等<sup>[4-7]</sup>。

3.4.2 动态增强CT和多模态MRI扫描 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。肝癌影像学

诊断主要根据为“快进快出”的强化方式。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。“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。肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)多在门静脉期显示“快出”征象,移行期及肝胆特早期“快出”征象可作为辅助恶性征象。钆塞酸二钠增强磁共振扫描可明显提高小肝癌的诊断敏感性<sup>[8-9]</sup>,同时有助于鉴别高度异型增生结节等癌前病变<sup>[10]</sup>。

3.4.3 数字减影血管造影 数字减影血管造影(DSA)是一种侵入性创伤性检查,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、以及门静脉浸润提供准确客观的信息,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。

3.4.4 核医学影像学检查 正电子发射计算机断层成像(PET/CT)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<sup>[11-12]</sup>;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<sup>[13]</sup>;3)疗效评价,针对抑制肿瘤活性的靶向药物,疗效评价更加敏感、准确<sup>[14,15]</sup>;4)指导放疗生物靶区的勾画、确定穿刺活检部位<sup>[13]</sup>;5)评价肿瘤的恶性程度和预后<sup>[16-19]</sup>。

3.4.5 穿刺活检 具有典型HCC影像学特征的肝占位性病变,符合HCC临床诊断标准的患者,特别是有外科手术指征的患者,通常不需要行以诊断为目的的肝病灶穿刺活检<sup>[20-23]</sup>。对于临床怀疑HCC,但影像学特征不典型的,需要进行肝穿刺活检以明确诊断。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,为指导治疗和判断预后提供有价值的信息。

### 3.5 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进行临床诊断(图3)。

### 3.6 分期

结合中国具体国情及实践经验,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),具体分期方案描述见图4。

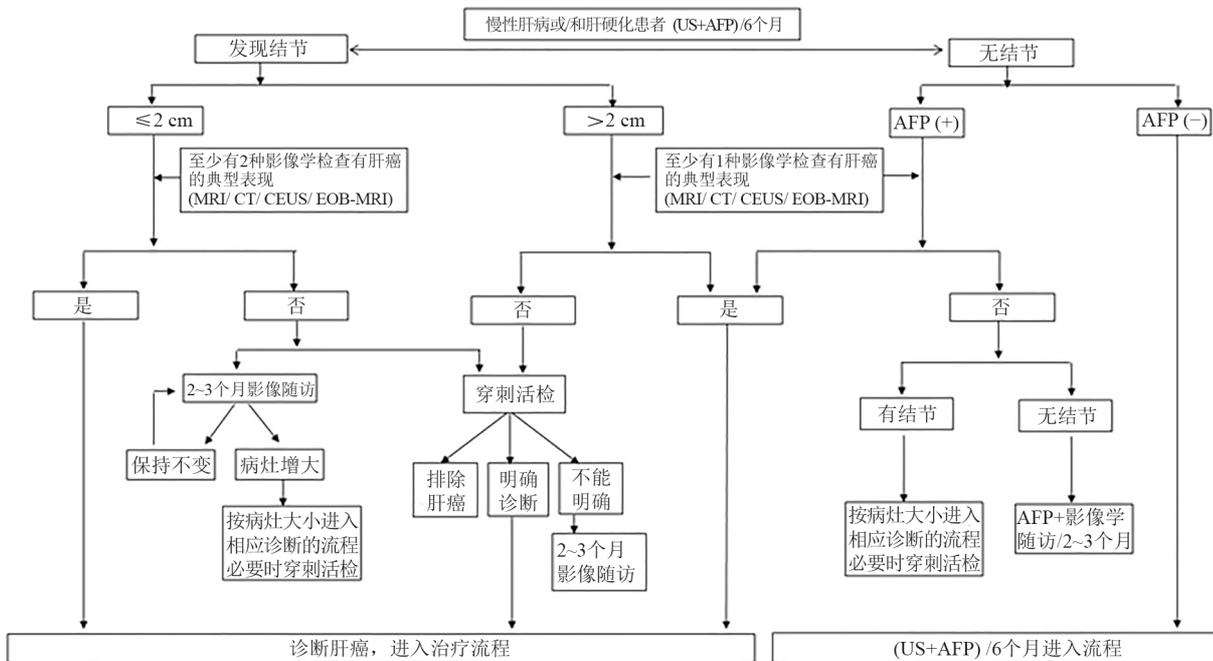


图 3 肝癌诊断路线图

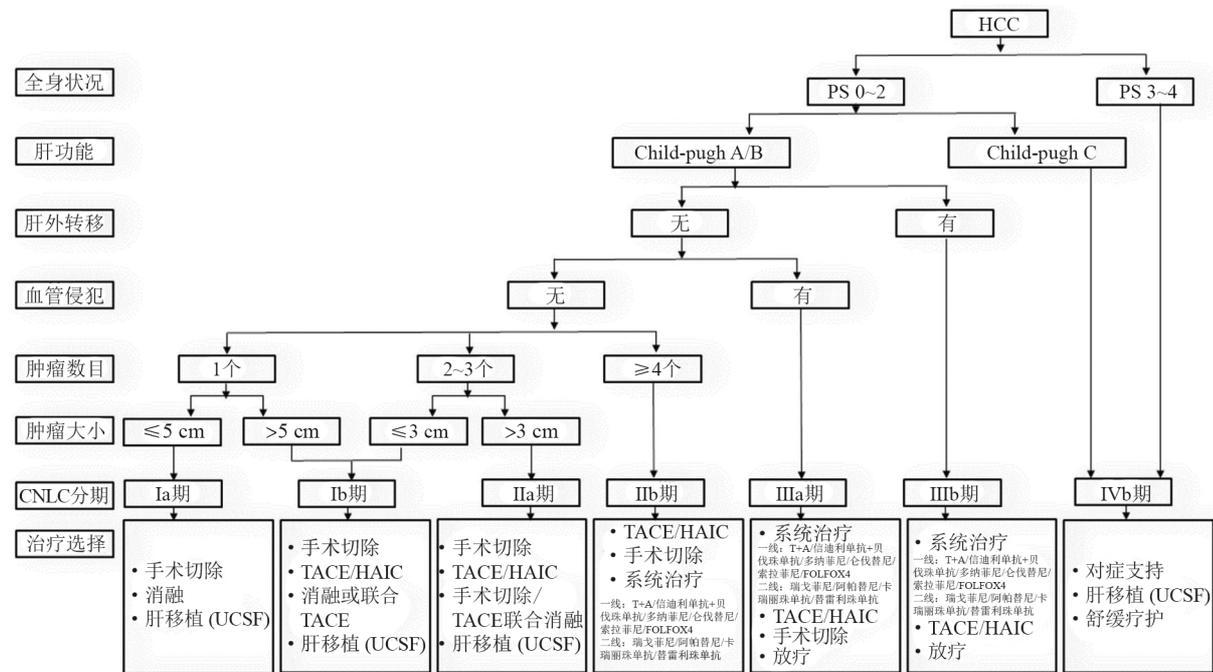


图 4 中国肝癌临床分期及治疗路线图

### 4 治一肝癌的治疗

肝癌治疗提倡多个学科和多种方法的综合治疗,而以治疗手段为基础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,肝癌诊疗须重视多学科诊疗团队(MDT)的模式,特别是对疑难复杂病例的诊治,避免单科治疗的局限性,促进多学科交流。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以及各医院医疗能力和条件的差异。

#### 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主

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,切缘无肿瘤残留;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 肝癌切除的适应证 1)肝脏储备功能良好的CNLC Ia 期、Ib 期和 II a 期肝癌的首选治疗方式是手术切除。2)对于 CNLC II b 期肝癌患者,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方式更好的效果,因此也推荐手术切除,但需谨慎地进行术前多学科评估<sup>[24-25]</sup>。

3)对于 CNLC III a 期肝癌,绝大多数不宜首选手术切除,而应接受以局部治疗和系统治疗为主的非手术治疗。

4.1.3 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(必须有其中两项)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<sup>[26]</sup>。

4.1.4 以手术为主的综合治疗策略 1)肝癌的转化治疗:将不可切除的肝癌转化为可切除肝癌。对于潜在可切除的肝癌,建议采用多模式、高强度抗肿瘤治疗策略(系统治疗、局部治疗)促其转化<sup>[27]</sup>,同时必须兼顾治疗强度、治疗的安全性和生活质量<sup>[28]</sup>。2)术前新辅助治疗:对于中晚期肝癌(CNLC II b、III a 期),通过术前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,改善生存<sup>[28]</sup>。对于更为早期的肝癌(CNLC Ia、Ib、II a 期),术前治疗能否改善生存、减少复发,仍需要临床研究去证实。3)术后辅助治疗: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<sup>[29-30]</sup>。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减少复发并延长生存时间<sup>[31]</sup>。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<sup>[32]</sup>。术后利用免疫治疗、靶向药物、肝动脉灌注化疗(HAIC)单独或联合应用的策略正在积极探索中<sup>[33]</sup>。

4.1.5 肝移植术 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(或)无肿瘤患者预后差异的关键<sup>[34]</sup>。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。

## 4.2 局部消融治疗

局部消融治疗适用于 CNLC Ia 期及部分 Ib 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,肝功能分级 Child-Pugh A/B 级者,可获得根治性的治疗效果<sup>[35-37]</sup>。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,可联合 TACE<sup>[38-39]</sup>。

4.2.1 注意事项 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、及肿瘤的大小、位置、数目等。根据肿瘤的大小、数目,以及与邻近器官的关系,制定合理的穿刺路径及消融计划,在保证安全的前提下,达到有效的安全范围。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)和消融方法(RFA、MWA 或 PEI 等)。3)临近肝门部或靠近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。采用无水酒精注射的方法较为安全,如果采用热消融方法,肿瘤与肝管之间要有足够的安全距离(>5 mm),并采用安全的消融参数(功率、时间)。对直径>5 cm 的病灶推荐 TACE 联合消融治疗,效果优于单纯的消融治疗。4)消融范围应力求覆盖>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。

4.2.2 直径 3~5 cm 肝癌的治疗选择 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,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肝癌,可选择局部消融治疗。

4.2.3 肝癌消融治疗后的疗效评估和随访 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<sup>[40]</sup>:1)完全消融:经动态增强 CT 或 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 或 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,可考虑其他疗法。

## 4.3 经动脉化疗栓塞术

### 4.3.1 经皮肝动脉栓塞化疗术(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/B 级,PS 评分 0~2 分;2)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;3)肝动脉-门脉静分流造成门静脉高压出血的肝

癌患者;4)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)肝癌患者外科切除术后,DSA 可以早期发现残癌或复发灶,可采用辅助性 TACE 治疗,降低复发;5)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、肝脏移植、消融创造机会;6)肝移植等待期桥接治疗;7)肝癌破裂患者。

**4.3.2 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)恶液质或多器官功能衰竭者;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 $<3.0 \times 10^9/L$ ,血小板 $<50 \times 10^9/L$ (非绝对禁忌,如脾功能亢进者,排除化疗性骨髓抑制);9)肾功能障碍:血肌酐 $>2 \text{ mg/dL}$ 或者血肌酐清除率 $<30 \text{ mL/min}$ 。

**4.3.3 TACE 治疗要点** 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<sup>[41-42]</sup>。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。3)重视局部加局部治疗和局部联合系统治疗:① TACE 联合局部消融治疗:为提高 TACE 疗效,主张在 TACE 治疗基础上酌情联合消融治疗,包括 RFA、MWA、冷冻等治疗。② TACE 联合外放射: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。③ TACE 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。④ TACE 联合其他抗肿瘤治疗:包括联合分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等免疫治疗、系统化疗和放射免疫靶向药物等。⑤ TACE 联合抗病毒治疗:对有乙型肝炎、丙型肝炎背景肝癌患者 TACE 治疗时应积极抗病毒治疗。4)对肝癌伴门静脉癌栓患者,在 TACE 基础上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。5)外科术后高危复发患者预防性 TACE 治疗:对肿瘤多发、合并肉眼或镜下癌栓、术后 AFP 等肿瘤标志物未降至正常范围等患者,预防性 TACE 能延长患者总生存期和无瘤生存期。

#### 4.4 放射治疗

放射治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 外放射治疗适应证** 1)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,也可酌情考虑采用肝癌立体定向放疗(SBRT)作为治疗手段,其疗效与射频消融相近<sup>[43]</sup>。2)CNLC II a、II b 期肝癌患者:有研究表明 TACE 联合外放疗,可改善局部控制率、延长患者生存时间<sup>[44]</sup>。3) CNLC III a 期肝癌患者:可切除的伴门脉癌栓 HCC 可行术前新辅助放疗或术后辅助放疗,延长患者生存;对于不能手术切除者,可行姑息性放疗,或放疗与 TACE 等联合治疗,延长患者生存<sup>[45]</sup>。4)CNLC III b 期肝癌患者:部分寡转移灶者,可行 SBRT,延长生存时间;淋巴结、肺、骨、脑或肾上腺等转移灶,外放疗可减轻转移灶相关疼痛、梗阻或出血等症状,延长生存时间<sup>[46]</sup>。5)一部分无法手术切除的肝癌患者肿瘤放疗后缩小或降期,可转化为手术切除<sup>[46]</sup>;外放疗也可用于等待肝癌肝移植术前的桥接治疗<sup>[47]</sup>。

**4.4.2 外放射治疗禁忌证** 如肝癌患者肝内病灶弥散分布,或 CNLC IV 期者,不建议行外放射治疗。

**4.4.3 内放射治疗** 内放射治疗是肝癌局部治疗的一种方法,包括<sup>90</sup>Y 微球疗法、<sup>131</sup>I 单克隆抗体、放射性碘化油、<sup>125</sup>I 粒子植入等。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。放射性氯化铯(<sup>89</sup>Sr)发射出 $\beta$ 射线,可用于靶向治疗肝癌骨转移病灶<sup>[48]</sup>。

#### 4.5 全身药物治疗

全身药物治疗(系统治疗)在中晚期肝癌的治疗过程中发挥着重要的作用。药物治疗可以控制疾病的进展,延长患者的生存时间。抗肿瘤药物治疗的适应证主要为:1)CNLC III a、III b 期肝癌患者;2)不适合手术切除或 TACE 治疗的 CNLC II b 期肝癌患者;3)TACE 治疗抵抗或 TACE 治疗失败的肝癌患者。

全身药物治疗包括分子靶向药物治疗、免疫治疗、化疗、中医中药治疗等,也包括了针对肝癌基础疾病的治疗,如抗病毒治疗、抗炎保肝治疗、支持治疗等。

**4.5.1 一线/二线靶向和免疫治疗** 一线治疗包括: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、多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、FOLFOX4 方案系统化疗。二线治疗包括:瑞戈非尼、替雷利珠单抗、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗

**4.5.2 中医治疗** 在中西医结合临床医学体系指导下,采取病证结合临床诊疗模式,运用中国医药学方药、现代中药制剂、中医药特色诊疗技术能够改善肝癌患者的临床症状,提高机体的抵抗力,减轻放疗、化疗、

免疫治疗等治疗的不良反应,降低术后复发率,延长术后无复发生存期,提高患者的生活质量。

**4.5.3 抗病毒治疗及其他保肝治疗** 合并有 HBV 感染特别是病毒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<sup>[49]</sup>。对于 HCV 相关肝癌,如果有肝炎活动建议直接行抗病毒药物<sup>[50]</sup>或聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 联合利巴韦林抗病毒治疗。

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。

**4.5.4 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,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,通过治疗与护理让其享有安全感、舒适感,而减少抑郁与焦虑。

## 5 康—全程康复管理

无论接受何种治疗的患者,应在首次治疗后 4~6 周内返院完成一次全面的复查,包括行腹部增强 CT/MRI 扫描,以及血常规、肝肾功能、生化、肿瘤标志物、HBV-DNA 等,全面评价治疗效果以及并发症,并根据复查结果安排患者的下一步随访计划。通常而言,对于根治性手术或消融术后的患者,如术后恢复良好则建议术后 2 年内每 2~3 个月复查,术后 3~5 年每 4~5 个月复查,术后 5 年后每 6 个月复查。复查时医生应询问患者的服药情况及日常行为功能状态,并进行简单体检,影像学检查可选择超声与 CT/MRI 交替进行,肿瘤学标志物(AFP 等)及肝肾功能检测,术后 3 年内至少每 6 个月行 CT/MRI 检查,3 年后至少每 12 个月行 CT/MRI 检查。

对于行姑息性治疗的中晚期肝癌患者,须告知其肝癌是一种慢性疾病,可以与瘤共存,增强抗癌治疗以及提高生活质量的信心。由于患者病情的个体差异较大,主治医师应结合病情的具体治疗情况妥善安排患者的复查和随访。对于体内仍存在肿瘤病灶的肝癌患者,复查影像学多需要行增强 CT/MRI 检查以准确评估病情发展。一般建议治疗阶段每 4~6 周复查,治疗稳定阶段每 2~3 个月复查增强 CT/MRI,同时对血液学指标、治疗相关不良反应进行监测,对异常者及时作出处理,必要时可建议患者转肝病专科医院行护

肝、对症支持,最大限度地延长患者生存,提高患者生活质量。

## 中国抗癌协会肝癌专业委员会

### 主任委员(通讯作者):

陈敏山 中山大学肿瘤防治中心

### 编写委员(按姓氏笔画排列):

丁国善 海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)

马宽生 第三军医大学附属西南医院

王立明 大连医科大学附属第二医院

王 葵 上海东方肝胆外科医院

毛一雷 北京协和医院

文天夫 四川大学华西医院

尹 涛 湖北省肿瘤医院

尹震宇 厦门市中医院

史颖弘 复旦大学附属中山医院

代 智 复旦大学附属中山医院

匡 铭 中山大学附属第一医院

吕国悦 吉林大学第一医院

任正刚 复旦大学附属中山医院

刘连新 中国科学技术大学附属第一医院

刘秀峰 解放军东部战区总医院

孙倍成 安徽医科大学第一附属医院

孙惠川 复旦大学附属中山医院

李 汛 兰州大学第一医院

李 强 天津医科大学肿瘤医院

杨家印 四川大学华西医院

应敏刚 福建省肿瘤医院

沈 锋 上海东方肝胆外科医院

张必翔 华中科技大学同济医学院附属同济医院

张 佃 复旦大学附属肿瘤医院

张耀军 中山大学肿瘤防治中心

邵江华 南昌大学第二附属医院

周伟平 上海东方肝胆外科医院

周 俭 复旦大学附属中山医院

郝纯毅 北京大学肿瘤医院

莫卫东 中国科学技术大学附属第一医院

徐 立 中山大学肿瘤防治中心

郭文治 郑州大学附属第一医院

郭荣平 中山大学肿瘤防治中心

黄志勇 华中科技大学同济医学院附属同济医院

梁廷波 浙江大学医学院附属第一医院

梁 萍 中国人民解放军总医院

蔡建强 中国医学科学院肿瘤医院

谭 广 大连医科大学附属第一医院

樊 嘉 复旦大学附属中山医院

戴朝六 中国医科大学附属盛京医院

### 参考文献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145-1158.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4781-4788.
- [4] Dong Y, Wang WP, Gan YH, et al. Radiofrequency ablation guided by contrast-enhanced ultrasound for hepatic malignancies: preliminary results[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(11):1129-1135.
- [5] Dong Y, Wang WP, Mao F, et al. Contrast-enhanced ultrasound features of hepatocellular carcinoma not detected during the screening procedure[J]. *Z Gastroenterol*, 2017, 55(8):748-753.
- [6] Wang WP, Dong Y, Cao J, et al. Detection and characterization of small superficially located focal liver lesions by contrast-enhanced ultrasound with high frequency transducers[J]. *Med Ultrason*, 2017, 19(4):349-356.
- [7] 王文平,季正标,董怡,等.实时导航超声造影在小肝癌诊断中的应用研究[J].*中华医学超声杂志(电子版)*,2016,13(1):56-60.
- [8] Zeng MS, Ye HY, Guo L, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(6):607-616.
- [9] Rao SX, Wang J, Wang J, et al. Chinese consensus on the clinical application of hepatobiliary magnetic resonance imaging contrast agent: Gadoteric acid disodium[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(2):54-61.
- [10] Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm[J]. *Gut*, 2018, 67(9):1674-1682.
- [11] Lin CY, Chen JH, Liang JA, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(9):2417-2422.
- [12] Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(12):1912-1921.
- [13] Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(1):181-200.
- [14] Chalian H, Tore HG, Horowitz JM, et al. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0[J]. *Radiographics*, 2011, 31(7):2093-2105.
- [15] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1): 122S-150S.
- [16] Ferda J, Ferdova E, Baxa J, et al. The role of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation and arterial enhancement as biomarkers in the assessment of typing, grading and staging of hepatocellular carcinoma using  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT with integrated dual-phase CT angiography[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(4):2241-2246.
- [17] Hyun SH, Eo JS, Lee JW, et al. Prognostic value of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and a hepatocellular carcinomas: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(9):1638-1645.
- [18] Lee JW, Oh JK, Chung YA, et al. Prognostic significance of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization or concurrent chemoradiotherapy: a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(4):509-516.
- [19] Na SJ, Oh JK, Hyun SH, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT can predict survival of advanced hepatocellular carcinoma patients: a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5):730-736.
- [20] Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(5):317-325.
- [21] Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1):97-104.
- [22] Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):401-421.
- [23] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182-236.
- [24] Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1):82-88.
- [25] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC east-west study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5):929-937.
- [26] Li XL, Zhu XD, Cai H, et al. Postoperative alpha-fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Surgery*, 2019, 165(6):1161-1167.
- [27] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4):320-329.
- [28] 孙惠川,谢青,荚卫东,等.肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J].*中国实用外科杂志*,2021,41(06):618-632.
- [29] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for hbv-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9):2074-2081.
- [30] Wei W, Jian PE, Li SH, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma

- cinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):61.
- [31] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67(11):2006-2016.
- [32] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3647-3655.
- [33] Sun HC, Zhu XD, Zhou J, et al. Effect of postoperative apatinib treatment after resection of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4\_suppl): abstr 514.
- [34] Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4):203-217.
- [35] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(3):321-328.
- [36] Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4):794-802.
- [37] Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(6):903-912.
- [38] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4):426-432.
- [39] Chen QW, Ying HF, Gao S, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(3):309-314.
- [40] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria-a 10-year update[J]. *Radiology*, 2014, 273(1):241-260.
- [41] 中华医学会放射学分会介入学组协作组.原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗技术规范专家共识[J].*中华放射学杂志*,2011,45(10):908-912.
- [42] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J].*中华医学杂志*,2021,101(24):1848-1862.
- [43] Chen YX, Zhuang Y, Yang P, et al. Helical IMRT-based stereotactic body radiation therapy using an abdominal compression technique and modified fractionation regimen for small hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19:1533033820937002.
- [44] Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(2):184-194.
- [45] Sun J, Yang L, Shi J, et al. Postoperative adjuvant IMRT for patients with HCC and portal vein tumor thrombus: an open-label randomized controlled trial[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 140:20-25.
- [46] 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.
- [47] Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. an intention-to-treat analysis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1):92-99.
- [48] 中华医学会核医学分会转移性骨肿瘤治疗工作委员会.氯化锶 [<sup>89</sup>Sr]治疗转移性骨肿瘤专家共识(2017年版)[J].*中华核医学与分子影像杂志*,2018,38(6):412-415.
- [49] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].*中华肝脏病杂志*,2019,27(12):938-961.
- [50] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):461-511.

(2022-06-25 收稿)

(编辑: 郑莉 校对: 周晓颖)