

· 指南与规范 ·

# 中国原发性肝细胞癌放射治疗指南(2020年版)

中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会,  
中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会

关键词: 癌, 肝细胞; 放射疗法; 诊疗准则(主题)

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1001-5256(2021)05-1029-05

## Chinese radiotherapy guidelines for primary hepatocellular carcinoma (2020 edition)

Chinese Association for Therapeutic Radiation Oncologists; Chinese Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Chinese Medical Association; Committee of Radiation Oncology, Chinese Anti-Cancer Association

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Radiotherapy; Practice Guidelines as Topic

### 1 概述

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位居我国恶性肿瘤的第4位和第2位<sup>[1-2]</sup>。原发性肝癌的病理类型主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌和混合型肝癌,其中HCC约占85%~90%。三者在发病机制、生物学行为、临床表现及治疗策略等方面有所不同,本指南中的肝癌特指HCC。我国HCC多在慢性肝病或肝硬化基础上发展形成,起病隐匿,早期症状不明显,大多数患者确诊时分期较晚,因此总体预后较差。HCC的治疗强调多学科综合模式,以提高患者的生存率。对于可手术HCC,根治性肝切除术或肝移植术是标准的治疗方案;对于不可手术HCC,放射治疗(简称放疗)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)及系统治疗等都是可选择的有效治疗手段。近年来随着放疗技术的快速发展,三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)、立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)及图像引导放疗(image-guided radiotherapy, IGRT)等技术在肝癌治疗中得到广泛应用。目前国内外不同指南对肝癌放疗的推荐存在分歧。结合目前最新临床研究成果,制定了《中国原发性肝细胞癌放射治疗指南(2020年版)》,目的在于规范HCC放疗的临床实践,推动放疗在HCC中的应用,从而提高肝癌患者的生存率。本指南参照的循证医学证据等级按照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)证据和共识的类别进行分类(附录1)。本指南意见除特别注明以外均为2A类推荐。

### 2 临床表现

2.1 症状 HCC早期无典型症状,少数患者可有腹胀、腹痛、乏力和食欲不振等慢性肝病相关症状。一旦出现肝区疼痛、黄

疸、出血以及肝性脑病等典型症状,往往提示疾病已到中晚期。若出现远处转移,患者可有受累器官的相关症状。

2.2 体征 HCC早期患者多无明显阳性体征,中晚期肝癌的阳性体征包括黄疸、肝脏肿大、血管杂音及门静脉高压征象(如腹腔积液、脾脏肿大等)。

### 3 辅助检查

#### 3.1 实验室检查

3.1.1 一般检查 包括血常规、尿常规、大便常规及潜血试验、肝肾功能、血糖、凝血功能、机体免疫指标等。

3.1.2 病毒感染指标 主要检测HBV和HCV相关指标,血清学检测包括HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HCV等,病毒学检测包括HBV DNA定量、HCV RNA定量等。

3.1.3 肿瘤标志物 血清AFP是HCC诊断和疗效监测常用的重要指标之一。若血清AFP $\geq 400$   $\mu\text{g/ml}$ ,在排除妊娠、慢性或活动性肝病以及生殖腺胚胎源性肿瘤等情况下,高度提示肝癌。AFP轻度升高时,应进行动态观察,并与肝功能变化对比分析。对血清AFP阴性人群,甲胎蛋白异质体、异常凝血酶原和血浆游离微小核糖核酸也可作为肝癌早期诊断标志物<sup>[3-4]</sup>。

#### 3.2 影像学检查

3.2.1 超声 超声是最常用的检查方法。常规灰阶超声可早期、敏感地检出肝内占位,并观察肝内或腹腔转移病灶、肝内血管及胆管侵犯等。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。超声造影可提示肝肿瘤的血流动力学变化,帮助鉴别肿瘤的性质<sup>[4]</sup>。

3.2.2 CT 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<sup>[4]</sup>。肝脏动态增强CT常用于肝癌的临床诊断及分期,也用于肝癌治疗的疗效评价,特别是对TACE治疗后观察碘油沉积有优势。同时,借助CT后处理技术可进行血管三维重建、肿瘤及肝脏体积测量、肺和骨等其他脏器转移评价等。

3.2.3 MRI 肝脏多模态MRI无辐射影响、组织分辨率更高,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,是HCC临床诊断、分期和疗效评价的优选影像技术<sup>[4]</sup>。多模

DOI:10.3760/cma.j.cn371439-20201208-00001

收稿日期:2021-03-22;修回日期:2021-03-22

通信作者:王维虎, wangweihu88@163.com;

曾昭冲, zeng.zhaochong@zs-hospital.sh.cn

[本文首次发表于国际肿瘤学杂志,2021,48(1):1-10]

态 MRI 对于直径  $\leq 2.0$  cm 肝癌的检出和诊断能力优于动态增强 CT<sup>[5-6]</sup>。使用肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA) 可提高直径  $\leq 1.0$  cm 肝癌的检出率及鉴别诊断的准确率<sup>[7-10]</sup>。多模态 MRI 在评价肿瘤是否侵犯门静脉、肝静脉主干及其分支, 以及是否存在腹腔或腹膜后淋巴结转移等方面较动态增强 CT 也更具优势。

**3.2.4 数字减影血管造影** 采用经选择性或超选择性肝动脉进行数字减影血管造影检查, 可明确显示肿瘤大小、数目及血供情况。数字减影血管造影检查能够为血管解剖变异、肿瘤与重要血管解剖关系以及门静脉侵犯等提供准确客观的信息, 对于判断手术完整切除的可能性以及制定合理的治疗方案有重要价值<sup>[4]</sup>。

**3.2.5 PET-CT** PET-CT 可以提供肿瘤整体状况尤其是转移的信息, 同时反映肿瘤代谢变化。PET-CT 对于 HCC 临床诊断的敏感性和特异性尚不理想, 不推荐作为常规检查, 可作为其他检查手段的补充。

**3.3 穿刺活检** 对于具有典型影像学特征、符合 HCC 临床诊断标准的患者, 不需要常规进行诊断性肝脏病灶穿刺活检<sup>[11]</sup>。而对于缺乏典型影像学特征的肝脏占位性病变, 穿刺活检可获得病理学诊断, 为明确病灶性质、分析肿瘤分子分型、指导治疗和判断预后等提供重要的信息。

#### 4 肝储备功能评估

**4.1 Child-Pugh 肝功能分级** 综合总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹腔积液、肝性脑病 5 个方面对肝功能进行分级 (附录 2), 是目前肝癌放疗最常用和最重要的肝储备功能评估手段。

**4.2 肝储备功能测定** 15 min 吲哚菁绿滞留率主要反映肝细胞摄取能力 (有功能的肝细胞量) 及肝脏血流量, 重复性较好。

#### 5 筛查和诊断

**5.1 筛查** 在我国, HBV 和/或 HCV 感染、酒精性肝病、非酒精脂肪性肝炎、长期食用黄曲霉毒素污染的食物、血吸虫病等多种原因引起的肝硬化以及有肝癌家族史的人群是肝癌高危人群, 应定期进行肝癌早期筛查, 建议至少每 6 个月进行 1 次血清 AFP 检测和肝脏超声检查, 筛查异常者应通过影像学或肝活检进一步诊断、随访。

#### 5.2 诊断

**5.2.1 病理诊断** 肝脏占位、肝外转移病灶活检标本, 或手术切除组织标本, 经病理组织学和/或细胞学检查明确诊断为 HCC 仍是金标准。

**5.2.2 临床诊断** 在所有实体瘤中, 仅 HCC 可采用临床指标确定诊断。综合病史、血清学检测 (肿瘤标志物和病毒感染指标) 和影像学检查做出临床诊断。在动态增强 MRI、动态增强 CT、Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 和超声造影 4 种影像学检查中, HCC 的典型影像学表现为病灶在动脉期明显强化、门静脉期和/或延迟期强化减低的“快进快出”的增强方式。诊断标准如下<sup>[12]</sup>:

(1) 若肝脏结节  $< 1$  cm, 定期进行筛查。

(2) 若肝脏结节为 1~2 cm, 上述 4 种影像学检查至少 2 项检查有典型的肝癌特征, 结合病史和血清学检测, 可做出 HCC 的临床诊断; 若无或只有 1 项检查有典型肝癌特征, 应密切进行影像学随访, 每 2~3 个月 1 次, 必要时行肝穿刺活检。

(3) 若肝脏结节  $> 2$  cm, 4 种影像学检查中只要有 1 项显示典型的肝癌特征, 结合病史和血清学检测, 可做出 HCC 的临床

诊断; 若均无典型的肝癌特征, 需进行肝穿刺活检。

(4) 若常规影像学未明确提示肝脏结节, 但 AFP  $\geq 400$  ng/ml, 则上述 4 种影像学检查只要有 1 项显示典型的肝癌特征, 结合病史和血清学检测可做出 HCC 的临床诊断; 若影像学均无典型的肝癌特征, 应密切进行肿瘤标志物和影像学随访, 每 2~3 个月 1 次。

临床诊断也可参考 HCC 诊断路线图<sup>[4]</sup> (附录 3)。

#### 6 分期

准确的分期对于治疗方案制定以及预后评价至关重要。国际上常用的肝癌分期系统包括 TNM 分期 (附录 4) 和巴塞罗那分期 (BCLC)。依据我国肝癌特点, 我国专家建立了中国肝癌分期 (China liver cancer staging, CNLC)<sup>[4]</sup>, 具体如下:

**CNLC I a 期:** 体力状态 (performance status, PS) 评分 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 单个肿瘤最大径  $\leq 5$  cm, 无血管侵犯和肝外转移。

**CNLC I b 期:** PS 评分 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 单个肿瘤最大径  $> 5$  cm, 或 2~3 个肿瘤最大径均  $\leq 3$  cm, 无血管侵犯和肝外转移。

**CNLC II a 期:** PS 评分 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 2~3 个肿瘤、单个肿瘤最大径  $> 3$  cm, 无血管侵犯和肝外转移。

**CNLC II b 期:** PS 评分 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 肿瘤数目  $\geq 4$  个, 不论肿瘤大小, 无血管侵犯和肝外转移。

**CNLC III a 期:** PS 评分 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 不论肿瘤情况, 有血管侵犯, 无肝外转移。

**CNLC III b 期:** PS 评分 0~2 分, 肝功能 Child-Pugh A/B 级, 不论肿瘤情况, 不论血管侵犯, 有肝外转移。

**CNLC IV 期:** PS 评分 3~4 分或肝功能 Child-Pugh C 级, 不论肿瘤情况及侵犯转移情况。

#### 7 治疗

HCC 治疗更强调多学科综合模式, 特别是对疑难复杂病例的处理要避免单学科治疗的局限性。主要治疗方法包括肝切除术、肝移植术、局部消融治疗、TACE 治疗、放疗、系统治疗等。

##### 7.1 外科治疗

外科治疗是早期 HCC 患者最重要的根治性治疗手段, 主要包括肝切除术和肝移植术。

**7.1.1 手术切除适应证** 肝储备功能良好的 CNLC I a 期、I b 期和 II a 期肝癌是手术切除首选适应证<sup>[4]</sup>; 部分 CNLC II b 期和 III a 期肝癌, 也可考虑手术切除<sup>[13-14]</sup>。

**7.1.2 肝移植适应证** 肝移植是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。我国专家推荐采用美国加州大学旧金山分校 (UCSF) 标准<sup>[4]</sup> 作为肝移植适应证判断依据, 即: 单个肿瘤直径  $\leq 6.5$  cm; 肿瘤数目  $\leq 3$  个, 其中最大肿瘤直径  $\leq 4.5$  cm, 且肿瘤直径总和  $\leq 8.0$  cm; 无大血管侵犯。

##### 7.2 局部消融治疗

我国 HCC 患者大多数合并肝硬化, 而且大部分 HCC 患者在确诊时已属于中晚期, 有手术切除机会的患者仅占 20%~30%<sup>[4,15]</sup>。局部消融治疗可使部分无法手术的患者获得根治机会。

**7.2.1 局部消融适应证** 局部消融治疗适用于 CNLC I a 期

及部分 I b 期肝癌;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,可以获得根治性疗效<sup>[4,16,18]</sup>。对于不能手术切除的直径 3 ~ 7 cm 的单发肿瘤或多发肿瘤,可采用局部消融联合 TACE<sup>[4,19-21]</sup>。

7.2.2 常见消融手段 常见消融手段包括 RFA、微波消融、冷冻消融、无水乙醇注射等。

7.3 TACE 治疗 肝癌 TACE 治疗的适应证主要包括<sup>[4]</sup>:

(1) CNLC II b、III a 和部分 III b 期肝癌患者。

(2) 可手术切除,但由于其他原因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。

7.4 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,提高生命质量,延长生存时间<sup>[4]</sup>。

7.4.1 系统治疗适应证<sup>[4]</sup>

(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瘤栓者。

(4) 多次 TACE 治疗后肝血管阻塞和/或 TACE 治疗后进展的患者。

7.4.2 系统治疗的药物选择<sup>[12]</sup>

(1) 肝功能分级 Child - Pugh A 或 B  $\leq 7$  分:一线治疗推荐索拉非尼<sup>[22-23]</sup>、仑伐替尼<sup>[24]</sup>、多纳非尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗<sup>[25]</sup>或奥沙利铂为主的系统化疗<sup>[26]</sup>;二线治疗推荐瑞戈非尼<sup>[27]</sup>、阿帕替尼或程序性死亡受体 - 1 单抗(纳武利尤单抗<sup>[28]</sup>、帕博利珠单抗<sup>[29]</sup>和卡瑞利珠单抗<sup>[30]</sup>等)。

(2) 肝功能分级 Child - Pugh B  $> 7$  分或 C 级:可采用具有肝癌适应证的现代中药制剂或最佳支持治疗等。

7.5 放疗

肝癌放疗以外照射为主,加之国内外开展肝癌近距离治疗的中心及相关研究较少,本指南仅介绍肝癌外照射相关内容。

在二维放疗年代,全肝照射诱发的放射性肝病(radiation - induced liver disease, RILD)大大限制了放疗在肝癌治疗中的应用<sup>[31]</sup>。近年来随着放疗新技术,如 3D - CRT、IMRT、SBRT 及 IGRT 等的不断应用,临床上实现了真正的精准放疗,即高剂量照射区精准覆盖肿瘤区域同时正常组织器官得到充分保护,这大大推动了肝癌放疗的发展。随着放疗技术的进步和肝癌放疗实践经验的不断积累,放疗在 HCC 治疗中的价值得到广泛认可,只要病变无法手术切除,或者患者有严重合并症无法耐受手术,而且不论病变在什么部位,放疗都可以考虑作为潜在根治性、综合治疗的一部分或姑息性治疗手段应用于不同分期的 HCC 患者。同时还要大力支持开展前瞻性研究,从而使临床应用放疗的证据级别进一步提高。

7.5.1 放疗适应证

(1) 潜在根治性 SBRT: CNLC I a、部分选择性的 I b 期 HCC 患者,尤其是小肝癌( $\leq 5$  cm)患者,若无手术或消融治疗等适应证,或患者由于高龄或严重合并症等无法耐受手术或消

融治疗,或患者不愿接受有创性治疗,以及通过其他治疗后残留和复发的 HCC,均可采用 SBRT 治疗。患者具有以下情况时,与 RFA 相比,SBRT 可能具有一定优势:肿瘤  $> 3$  cm,位于膈下、肿瘤邻近大血管、中央胆道系统、心脏等部位,或肿瘤在超声下不可视,这类情况下 SBRT 是局部消融治疗的有效替代手段。

(2) TACE 和放疗的综合治疗: CNLC 部分 I b、II a、II b、III a 期无手术适应证 HCC 患者,采用包括放疗在内的综合治疗属于优选治疗,尤其是 TACE 联合放疗不论在局部控制率还是生存率方面更具优势。

(3) 手术和放疗的综合治疗:等待肝移植患者,放疗可以作为桥接治疗控制肿瘤,维持患者的肝移植候选状态;部分晚期 HCC 患者通过放疗可以缩小肿瘤,转化为可手术;接受窄切缘( $< 1$  cm)手术 HCC 患者术后放疗可以降低复发率,提高疗效(2B 类证据)。

(4) 姑息性放疗:有肝外转移的 CNLC III b 期 HCC 患者,出现淋巴结转移,肺、骨、肾上腺和脑等的转移时,放疗可以缓解症状,预防或减少并发症的发生;寡转移病灶也可以行 SBRT 治疗,提高疗效(2B 类证据)。

7.5.2 HCC 放疗证据

7.5.2.1 SBRT 证据 HCC 经过恰当的 SBRT 治疗后 2 ~ 3 年肿瘤局部控制率高达 83.6% ~ 100%<sup>[32-25]</sup>,  $\geq 3$  级肝脏及胃肠道不良反应的发生率低于 5%<sup>[34]</sup>, 2 ~ 3 年总生存率约为 48.3% ~ 70.0% (部分研究包括了同时合并瘤栓甚至有远处转移的患者),若为单纯的小肝癌( $\leq 5$  cm)患者 SBRT 甚至可以取得与根治性手术相似的疗效<sup>[36]</sup>。

一项研究比较了 SBRT(少数患者接受了每次 3 Gy 的大分割放疗)与 RFA 的疗效,在肿瘤数目  $\leq 3$  个、肿瘤最大径  $\leq 3$  cm 的不可手术 HCC 患者中,两者的总生存率、局部控制率和肝脏不良反应方面是相似的<sup>[37]</sup>。基于 2064 例亚洲患者的多中心回顾性研究<sup>[38]</sup>显示,对于  $> 3$  cm、位于膈下或 TACE 术后复发的肿瘤,SBRT 局部控制率明显优于 RFA 治疗。

目前研究表明 SBRT 治疗 HCC 可获得良好而又持久的局部控制率,但不同中心在患者选择、放疗模式以及正常肝脏和胃肠道剂量限量等方面存在一定差异,仍需要开展 SBRT 治疗的前瞻性研究,以更好地指导临床实践。

7.5.2.2 TACE 和放疗的综合治疗证据 不可手术的 HCC 患者,包括病变较大( $> 5$  cm)、多发肿瘤( $\geq 2$  个)、合并瘤栓等情况,现有研究表明这类患者应优选包括 TACE 和放疗在内的综合治疗。

TACE 对于大多数患者并非根治性治疗,TACE 和放疗的综合治疗可以显著提高患者的疗效。Shim 等<sup>[39]</sup>研究显示,不可手术肝癌 TACE 联合放疗和单纯 TACE 治疗相比,肿瘤大小为 5 ~ 7 cm 者 2 年总生存率分别为 63% 和 42%, 8 ~ 10 cm 者分别为 50% 和 0,  $> 10$  cm 者分别为 17% 和 0,均显示出综合治疗的优势。Kim 等<sup>[40]</sup>对  $\geq 10$  cm 的巨大 HCC 的研究发现,TACE 联合放疗组中位总生存期和无进展生存期以及肝内控制率均较单纯 TACE 组显著提高。

一项研究<sup>[41]</sup>纳入了 107 例不可手术、但均接受了 TACE 联合放疗的 HCC 患者,结果显示,肝内原发灶为孤立肿瘤患者疗效最好,中位生存时间 35 个月;肝内多发肿瘤但均可以包括在放疗野内或放疗野外病变也控制良好者中位生存时间 16 个

月;肝内多发肿瘤放疗后放疗野内病变控制良好,但放疗野外病变仍有活性者中位生存时间只有 5 个月。该研究表明对于肝内多发性 HCC 患者,若通过综合治疗病变均可以控制,局部放疗仍有生存获益。

2015 年 Huo 等<sup>[42]</sup>发表了一项关于不可手术 HCC 患者 TACE 联合放疗与单纯 TACE 治疗比较的 Meta 分析,共包括 25 项研究(11 项小样本的随机对照研究,14 项非随机对照研究),其中 8 项研究包括了临床 III 或 IV 期患者,18 项研究包括了门静脉瘤栓患者,共计 2577 例肝癌患者。多数研究采用常规分割放疗。病例汇总后分析 TACE 联合放疗组的中位总生存时间为 22.7 个月,明显优于单纯 TACE 组的 13.5 个月( $P < 0.001$ ),而且不论 1 年到 5 年的生存率还是治疗有效率均是综合治疗组更高。亚组分析显示患者无论是否合并门静脉瘤栓都可以从综合治疗中获益。研究认为现有的证据足以证明,对于不可手术 HCC 患者而言,TACE 联合放疗明显优于单纯 TACE 治疗。

HCC 患者合并瘤栓是最主要的不良预后因素之一,支持治疗的生存期仅 2~4 个月<sup>[43]</sup>。放疗是瘤栓局部治疗中最有效的手段,客观有效率为 39.6%~51.8%,采用包括放疗在内的综合治疗后中位总生存期可以延长到 10.2~10.6 个月<sup>[44-45]</sup>。

在 BCLC 指南中 HCC 合并瘤栓的唯一推荐治疗是系统治疗,但是 2018 年发表的前瞻性随机研究<sup>[46]</sup>证实,TACE 联合放疗不论是无进展生存还是总生存方面均明显优于作为一线治疗的索拉非尼。

2019 年一项研究<sup>[47]</sup>总结了 639 例 HCC 合并瘤栓 TACE 联合放疗作为一线治疗的结果,中位总生存期为 10.7 个月,放疗后 3 个月内,3 级以上肝功能异常和胆红素升高发生率分别是 8.1% 和 1.5%;3 级以上胃肠道出血发生率为 1.6%。研究认为,HCC 合并瘤栓患者 TACE 联合放疗既安全又有效,可以作为患者的一线治疗。

HCC 侵犯下腔静脉或右心房仅占 4% 左右<sup>[48]</sup>,理论上瘤栓脱落可能引起肺栓塞等严重并发症,但一项包括 164 例患者的 Meta 分析结果显示,这类患者进行放疗的局部控制率达 83.8%,仅有 1 例患者出现肺栓塞,提示放疗对这类患者同样安全有效<sup>[49]</sup>。

**7.5.2.3 手术和放疗的综合治疗证据** 等待肝移植的 HCC 患者常需要桥接治疗,以维持患者的肝移植候选状态,SBRT 是常用的桥接治疗手段之一<sup>[50-51]</sup>。2017 年加拿大的一项研究<sup>[52]</sup>对比了 SBRT、TACE、RFA 作为肝移植桥接治疗的疗效,3 种治疗方案的 5 年生存率及术后并发症相似。

与根治性手术(切缘  $\geq 1$  cm)相比,窄切缘( $< 1$  cm)术后 HCC 复发率高,患者生存率低<sup>[53]</sup>。Wang 等<sup>[54]</sup>研究结果显示,窄切缘手术患者行术后放疗可取得与根治性手术患者相似的总生存期,二者的生存率均明显高于单纯窄切缘手术患者。另外,术后放疗可以明显降低肝内和肝外复发率。

尽管手术治疗在 HCC 合并瘤栓患者中的作用存在一定的分歧,但是国内一项多中心随机对照研究<sup>[55]</sup>的数据显示,新辅助放疗联合手术者 2 年总生存率达 27.4%,显著高于单纯手术治疗的 9.4%,体现了综合治疗的优势。

**7.5.2.4 姑息性放疗证据** HCC 肝外转移可导致受累器官出现相关症状,如疼痛、咳嗽等,这部分患者需要进行包括放疗在内的多学科综合治疗。对淋巴结<sup>[56]</sup>、肾上腺<sup>[57]</sup>、骨或软组

织<sup>[58]</sup>、肺<sup>[59]</sup>或脑<sup>[60]</sup>转移等患者,放疗可使转移病变缩小、症状缓解,从而提高生命质量。

**7.5.3 放疗禁忌证** HCC 患者如肝内病变呈广泛弥漫分布、PS 评分 3~4 分、肝功能 Child-Pugh C 级、既往同一部位放疗史、合并严重的内科基础疾病,预计不能安全实施放疗者不建议行放疗。

#### 7.5.4 放疗实施要点

**7.5.4.1 放疗定位** 定位前准备:定位前一般应禁食禁饮 4 h。定位前 30 min 口服 300 ml 稀释后的肠道对比剂(饮用水 500 ml 与 20% 泛影葡胺 20 ml 混合)。进行 CT 模拟定位前口服剩余的 200 ml 稀释的肠道对比剂。

CT 定位:患者仰卧位,体膜固定,层厚 3~5 mm 扫描,扫描范围从膈上 4~5 cm 至 L4 椎体下缘,应用静脉增强对比剂。

MRI 图像融合:多模态 MRI 可显著增加肝脏病变边界的辨识度,所以 HCC 患者强烈建议同时根据定位 CT 和 MRI 图像进行靶区勾画。定位 CT 和 MRI 图像采集时患者应尽可能采取同一固定体位,从而达到 CT/MRI 更好的图像融合。

**7.5.4.2 放疗靶区勾画** 强调结合多种影像学资料来确定靶区。

(1)大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV):要利用平扫和增强定位 CT(或 4D-CT)图像、充分结合多模态 MRI 图像来确定 GTV 范围。建议对 HCC 原发肿瘤和瘤栓分别进行勾画。原发肿瘤多在动脉期进行勾画,瘤栓在静脉期或延迟期进行勾画。无 MRI 模拟定位机的单位,也可参照诊断 MRI 进行 GTV 勾画。

(2)临床靶体积(clinical target volume, CTV):对于肝内原发肿瘤,在没有病理分级、非 SBRT 技术情况下,建议 GTV 外扩 5 mm 形成 CTV<sup>[61]</sup>,在采用 SBRT 技术的情况下,多不需要外放 CTV;瘤栓多局限在管壁内,一般不需要外放 CTV;由于 HCC 出现淋巴结转移少见,CTV 一般不包括淋巴引流区,但对于已经出现淋巴结转移的患者,建议 CTV 包括相应淋巴引流区。

(3)计划靶体积(planning target volume, PTV):一般在 CTV 基础上外放 5~15 mm,具体根据各单位质控数据确定。

#### 7.5.4.3 放疗剂量及分割模式

(1)SBRT 治疗:最佳剂量和分割模式尚无统一标准,临床具体选择主要取决于肝脏功能和正常器官剂量限制,也与病变的大小、数量和位置等有关。若肿瘤  $\leq 5$  cm,肝功能分级 Child-Pugh A 级时,多采用总剂量 30~50 Gy,3~5 次完成;若肿瘤  $> 5$  cm,靠近胃肠道时单次剂量可以减少为 5~5.5 Gy,共照射 10 次左右。有治疗经验的放疗中心可以对 Child-Pugh B 级 7 分 HCC 患者谨慎选择 SBRT 治疗,同时需要调整处方剂量和更严格的危及器官剂量限制<sup>[62]</sup>。

(2)常规分割放疗:用于晚期肝癌的放疗,多采用 50~60 Gy、单次 1.8~2.0 Gy 的分割模式。

**7.5.4.4 危及器官剂量限制** 正常器官耐受剂量需综合考虑放疗总剂量、分割方式、肝功能 Child-Pugh 分级、正常肝体积(全肝体积减 GTV)大小等因素,其中 RILD 仍然是影响 HCC 放疗安全性的最主要因素之一。

#### (1)SBRT 治疗:

①肝功能 Child-Pugh A 级,放疗次数 3~5 次,正常肝体积  $> 700$  ml 时,正常肝平均剂量  $< 15$  Gy 或肝脏体积  $> 800$  ml 时  $< 18$  Gy<sup>[63]</sup>。

②我国肝癌患者大多伴有肝硬化和脾功能亢进,导致胃肠道瘀血和凝血功能异常,胃肠道的放射耐受剂量可能低于美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)推荐的剂量,目前研究认为,放疗分次数3~5次时,胃和小肠最大剂量均应 $<22.2\sim 35.0$  Gy,最佳 $<30$  Gy;食管最佳 $<32$  Gy。

③放疗分次数3~5次,双肾平均剂量最佳 $<10$  Gy;脊髓最大剂量 $<21.9\sim 30.0$  Gy,最佳 $<25$  Gy。

#### (2) 常规分割放疗:

①肝功能 Child - Pugh A 级患者,正常肝平均剂量 $<28$  Gy<sup>[64]</sup>;肝功能 Child - Pugh B 级者,肝脏对射线的耐受性下降,正常肝平均剂量 $<24$  Gy<sup>[65]</sup>,肝功能 Child - Pugh C 级患者不建议行肝脏放疗。

②胃和小肠最大剂量均应 $<54$  Gy,胃  $V_{45} < 45\%$ ,小肠  $V_{50} \leq 5\%$ 。

③双肾平均剂量 $\leq 15$  Gy,如一侧肾脏平均剂量 $>19$  Gy,则另一侧肾脏尽量减少受照剂量;脊髓最大剂量 $<45$  Gy。

7.5.4.5 放疗技术 建议采用3D - CRT、SBRT 等技术。螺旋断层放疗适合多发灶的肝癌患者。建议采用 IGRT 技术,尤其是选择 SBRT 时,每次治疗必须有图像引导,以提高治疗的准确性并减少治疗的不良反应。

HCC 放疗技术的选择和放疗野的设计要遵循一个基本原则,即充分保护正常肝组织,即便是接受低剂量照射的正常肝体积也要尽量减少,所以对于晚期 HCC 患者多选择3~5个非均匀分布的照射野,从而保证放疗的顺利完成、保留正常肝脏的再生能力,为进一步的综合治疗奠定基础。

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,目前常用的控制呼吸运动的手段包括腹压器、呼吸门控技术、实时肿瘤追踪技术等<sup>[66]</sup>。

7.5.4.6 放疗的并发症 常见的急性不良反应主要包括乏力、恶心呕吐、骨髓抑制、肝功能损伤,严重者有上消化道出血等。治疗上以对症为主,多数急性不良反应在治疗后可以恢复。

RILD 是肝脏放疗最主要的剂量限制性不良反应之一,包括典型性和非典型性两种。(1)典型性 RILD:大多数发生在放疗后4个月内,患者表现为疲乏、体重增加、腹围增大、无黄疸性腹腔积液、肝肿大和碱性磷酸酶升高 $>2$ 倍正常值上限。(2)非典型性 RILD:大多数发生在放疗后3个月内,主要表现为肝功能的异常,如转氨酶(ALT 或 AST)升高 $>$ 正常值上限5倍、或肝功能 Child - Pugh 评分增加 $\geq 2$ 分,无肝肿大和腹腔积液。诊断 RILD 要排除肝脏肿瘤进展、病毒性或药物性因素所致的临床表现和肝功能等的异常<sup>[67]</sup>。RILD 一旦发生死亡率较高,因此在制定放疗计划前要充分评估患者的基础疾病,尤其是肝脏疾病,如肝炎、肝硬化等,放疗前必须进行肝功能分级评价,根据患者的具体情况制定出恰当的放疗方案,以尽量避免 RILD 的发生,即在临床实践中,重点是预防 RILD 的发生。

7.5.4.7 放疗过程中抗病毒治疗 合并 HBV 感染的患者,即使 HBV DNA 为阴性,进行抗肿瘤治疗过程中也可能出现 HBV 的再激活,重者可导致肝衰竭甚至死亡<sup>[68]</sup>。因此合并 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<sup>[4]</sup>。

对于 HCV 相关肝癌,如果有肝炎活动建议应行直接抗病毒药物或聚乙二醇干扰素 $\alpha$  联合利巴韦林抗病毒治疗<sup>[4]</sup>。

7.5.4.8 放疗后疗效评估及随访 放疗后1个月复查,以后2年内每3个月复查1次,5年内每半年复查1次,5年后每年复查1次,出现进展相关症状随时复查。

复查项目:症状询问、体格检查、营养状态评估、治疗后的早晚期不良反应评价、血液学检查(血常规、肝肾功能、凝血功能、肿瘤标志物、病毒感染指标、机体免疫指标等)和影像学检查(腹部 CT 或 MRI、胸部 X 线片或胸部 CT)等。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

中国原发性肝细胞癌放射治疗指南(2020年版)专家组名单:

顾问专家组成员:李晔雄(中国医学科学院肿瘤医院)、刘孟忠(中山大学附属肿瘤医院)、章真(复旦大学附属肿瘤医院)  
组长:王维虎(北京大学肿瘤医院)、曾昭冲(复旦大学附属中山医院)

副组长:吴德华(南方医科大学南方医院)、梁世雄(广西医科大学附属肿瘤医院)、岳金波(山东第一医科大学附属肿瘤医院)

秘书:朱向高(北京大学肿瘤医院)

组员(按姓氏笔画排序):丁喆(宁夏医科大学肿瘤医院)、万觉峰(复旦大学附属肿瘤医院)、刁勉(中山大学附属肿瘤医院)、马学真(青岛市中心医院)、王北海(解放军总医院第五医学中心)、王捷(四川省肿瘤医院)、王颖(重庆大学附属肿瘤医院)、尹丽(江苏省肿瘤医院)、朱向高(北京大学肿瘤医院)、朱旭(北京大学肿瘤医院)、乔文波(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、刘鹏(浙江省肿瘤医院)、孙德宇(辽宁省肿瘤医院)、李金高(江西省肿瘤医院)、杨永净(吉林省肿瘤医院)、吴君心(福建省肿瘤医院)、吴昊(北京大学肿瘤医院)、张春林(甘肃省肿瘤医院)、张晓智(西安交通大学第一附属医院)、张涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张献波(河北省人民医院)、陆寓非(河南省肿瘤医院)、陈波(中国医学科学院肿瘤医院)、郁志龙(内蒙古医科大学附属医院)、罗文广(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)、庞青松(天津医科大学肿瘤医院)、练祖平(广西中医药大学附属瑞康医院)、段学章(解放军总医院第五医学中心)、俞新爽(山东第一医科大学第一附属医院/山东省千佛山医院)、曹建忠(山西省肿瘤医院)、曹培国(中南大学湘雅三医院)、崔湧(北京大学肿瘤医院)、黎功(清华大学长庚医院)



附录 1~4 见二维码



参考文献见二维码