

# 原发性肝癌微创消融联合中医诊疗 专家共识

2019 年肝癌中西医临床协作专家委员会

## 一、背景

原发性肝癌是世界最常见的恶性肿瘤之一,据 2018 年统计,全球肝癌新发 841 080 例(中国占比 48.4%),死亡 781 631 例(中国占比 57.3%),严重危害人类的健康<sup>[1-2]</sup>。目前,肝癌根治性治疗有 3 种:肝移植、手术切除和消融治疗。本项目创立了中西医临床协作四模式改革肝癌防治体系:治未病、治早已未病、中医扶正微创消融祛邪治已病和全生命周期健康管理新模式,对早期肝癌微创消融和中晚期肝癌 TAE/TACE 序贯微创根治性消融联合中医扶正、辨证施治整体治疗<sup>[3]</sup>。中医扶正、辨证施治在肝癌治疗中发挥了重要作用,为探索和实践“微创消融联合中医扶正、辨证施治”的中西医协作治疗肝癌的特色方案,推动原发性肝癌中西医结合规范化诊疗路径的施行,特起草制订了《原发性肝癌微创消融联合中医诊疗专家共识》。

## 二、筛查和诊断

### (一) 高危人群的筛查

肝癌高危人群应定期筛查,早期发现、早期诊断、早期治疗。我国肝癌高危人群包括:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和/或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)慢性感染,长期酗酒,非酒精脂肪性肝炎,食用被黄曲霉毒素污染的食物,肝内寄生虫、各种原因引起的肝硬化,有肝癌家族史,尤其是年龄大于 40 岁的男性患者。血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和腹部超声是早期筛查的主要手段,建议高危人群筛查间隔为 3~6 个月<sup>[4]</sup>。

### (二) 肝癌血清学标记物

#### (1) 血清 AFP:血清 AFP 是诊断肝癌最常用

的标志物,肝癌患者约 30%~40%AFP 水平正常;甲胎蛋白异质体(AFP-L3)和血浆游离微小核糖核酸(microRNA)有助于提高诊断率<sup>[5]</sup>。

(2) 异常凝血酶原(DCP):肝细胞癌阳性率 67%,对亚临床肝癌有早期诊断价值。

(3) 糖链抗原(CA19-9):对早期胆管细胞癌有辅助诊断价值。

#### (三) 肝癌的影像学检查

动态增强计算机 X 射线断层扫描(computed tomography, CT)和多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, 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。影像学诊断主要依据“快进快出”的特点:动脉期强化,门静脉期和/或平衡期肿瘤强化低于肝实质。

(1) 超声检查(ultrasonography, US):US 可以检测肝内占位性病变,鉴别囊性、实质性或混合性。

(2) CT:增强 CT 诊断小肝癌敏感性较高,常用于肝癌临床诊断、分期、局部治疗的疗效评价,肺、骨等其他脏器的转移评价。

(3) MRI:MRI 分辨率高,对极早期肝癌的检出率高<sup>[6]</sup>。肝胆特异性对比剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)可提高直径 $\leq 1.0$  cm 肝癌的检出率及诊断率。

(4) 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA):DSA 可以明确显示肝肿瘤数目、大小、血供及门脉血管有无侵犯<sup>[7]</sup>。

(5) 核医学影像检查。正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography/CT, PET/CT)和单光子发射计算机断层扫描仪(single-photon emission computed tomography, SPECT-CT):①评价淋巴结转移及远处器官转移<sup>[8]</sup>;②评价靶向药物疗效<sup>[9]</sup>;③指导放疗生物靶区、穿刺活检部

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2021.01.002

基金项目:国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点项目

通信作者:郑加生, Email: zhengjiasheng6@163.com; 杨国旺, Email: guowangyang@sina.com

位<sup>[8]</sup>;④评价肿瘤的恶性程度和预后<sup>[10]</sup>。

(6) 肝脏活检:肝脏病灶穿刺活检,有助于明确病灶性质、病因、肝癌分子分型、指导治疗和判断预后<sup>[11]</sup>。

(四) 肝癌的临床诊断标准<sup>[12]</sup>

综合肝癌高危因素、影像学特征以及血清学分子标记物,对肝癌做出临床诊断。肝癌诊疗路线如图 1 所示。

(五) 肝细胞癌的病理诊断

(1) 国际上肝细胞癌病理分级多采用 Edmondson-Steiner 分级: I 级、II 级、III 级、IV 级。见表 1。

(2) 肝内胆管细胞癌:腺癌、肉瘤样癌。

(3) 微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI):指在显微镜下于内皮细胞衬覆的脉管腔内见到癌细胞巢团,以门静脉分支为主 (含包膜内血管)<sup>[13]</sup>,见表 2。

(4) 特殊类型肝癌:混合型肝癌指在同一个肿

瘤结节内同时存在肝细胞癌和肝内胆管细胞癌两种组织学成分;双表型肝癌指肝细胞癌同时表达胆管癌蛋白标志物;纤维板层型肝癌指癌细胞富含嗜

表 1 Edmondson-Steiner 分级

级别	病理表现
I 级	分化良好,核/质比接近正常,瘤细胞体积小,排列成细梁状
II 级	细胞体积和核/质比较 I 级增大,核染色加深,有异型性改变,胞浆呈嗜酸性颗粒状,可有假腺样结构
III 级	分化较差,细胞体积和核/质比较 II 级增大,细胞异型性明显,核染色深,核分裂多见
IV 级	分化最差,胞质少,核深染,细胞形状极不规则,黏附性差,排列松散,无梁状结构

表 2 微血管侵犯病理分级方法

级别	病理表现
M0	未发现 MVI
M1 (低危组)	≤ 5 个 MVI,且发生于近癌旁肝组织
M2 (高危组)	> 5 个 MVI,或 MVI 发生于远癌旁肝组织

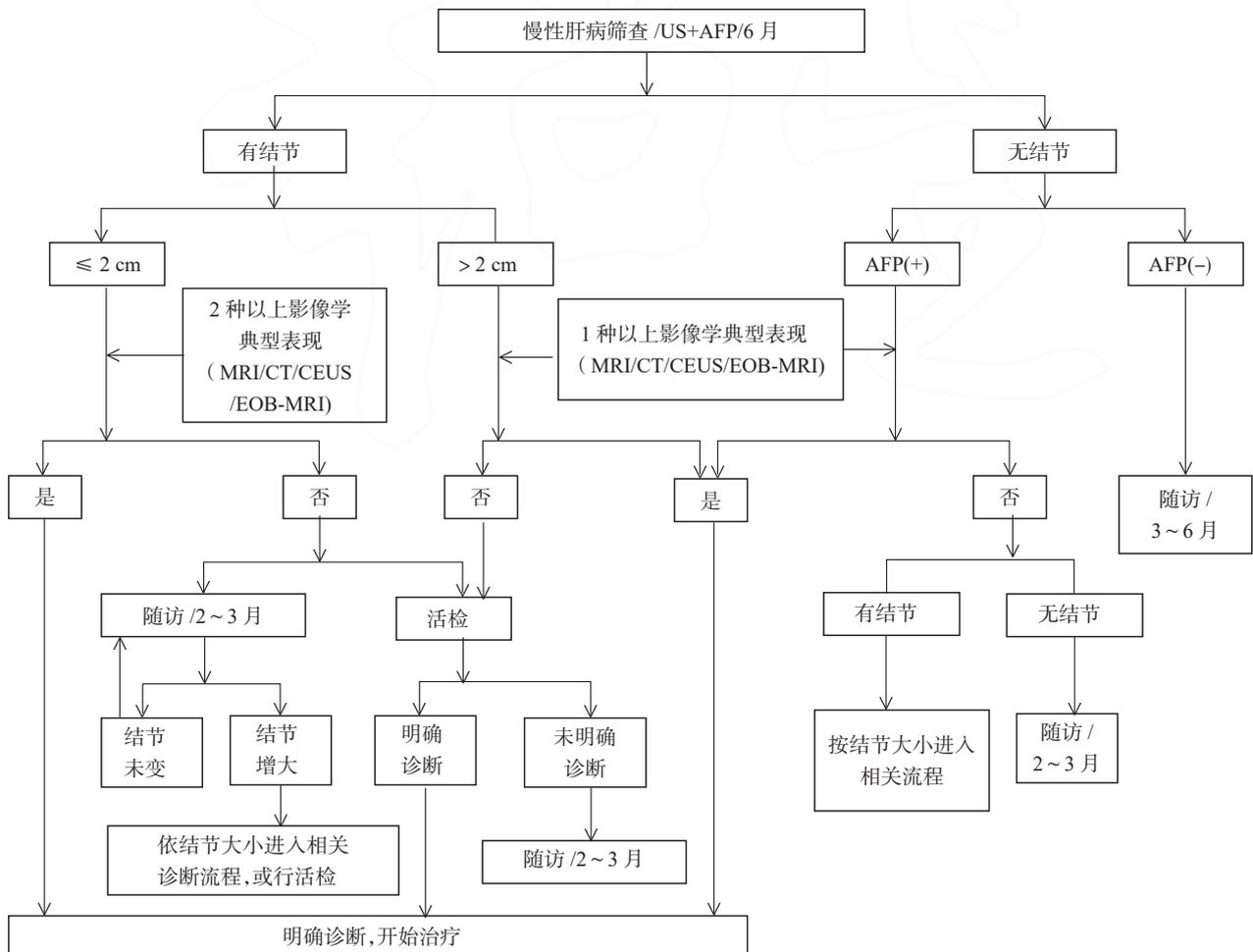


图 1 肝癌诊疗路线

酸性颗粒状胞浆,癌组织被平行排列的板层状胶原纤维组织分隔成巢状<sup>[14]</sup>。

#### (六) 原发性肝癌分型

##### 1. 大体分型

(1) 结节型:癌结节一般 < 5 cm,分为单结节、多结节、融合结节。

(2) 块状型:分为单块型、多块型、融合块型,其中块状型肝癌的直径在 5~10 cm 之间,巨块型肝癌的直径 ≥ 10 cm。

(3) 弥漫型:癌结节小,呈弥散分布。

(4) 小肝癌:单个癌结节直径 ≤ 3 cm 者,或相邻两个癌结节直径之和 < 3 cm 者。

##### 2. 病理分型

原发性肝癌肝细胞型占 90%、胆管细胞型占 7%、肝细胞-胆管细胞混合型占 3%。

#### (七) 原发性肝癌临床分期

国际上以巴塞罗那肝癌分级 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 最为常用<sup>[15]</sup>, BCLC 分期分为 5 期,见表 3。

表 3 肝细胞癌 BCLC 分期标准

肿瘤分期	PST	肿瘤情况	Okuda 分期	肝脏功能
0	0	单发, ≤ 2cm	I	没有门脉高压,胆红素正常
Stage A	0			
A1	0	单发, ≤ 5cm	I	没有门脉高压,胆红素正常
A2	0	单发, ≤ 5cm	I	有门脉高压,胆红素正常
A3	0	单发, ≤ 5cm	I	有门脉高压,胆红素不正常
A4	0	3个, ≤ 3cm	I~II	Child Pugh A-B
Stage B	0	单发 > 5cm, 或 > 3个	I~II	Child Pugh A-B
Stage C	1~2	侵犯血管或肝外转移	I~II	Child Pugh A-B
Stage D	3~4	任何情况	III	Child Pugh C

注:Stage A 和 Stage B:所有标准都符合;

Stage C:至少一个标准;PST1~2,或侵犯血管或肝外转移;

Stage D:至少一个标准;PST3~4,或 Okuda III /Child C;

0 为极早期肝癌, Stage A 为早期肝癌, Stage B 为中期肝癌, Stage C 为进展期肝癌, Stage D 为终末期肝癌。

#### (八) 体力状况评分

体力状况按美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分标准<sup>[16]</sup>, 记为 0 分、1 分、2 分、3 分、4 分、5 分,见表 4。

#### (九) 肝功能评价

采用 Child-Pugh 改良分级法,分为 3 级:A 为

5~6 分;B 级为 7~9 分;C 级为 10~15 分,见表 5。

表 4 ECOG 评分标准

级别	体力状态
0	活动能力完全正常,与起病前活动能力无任何差异
1	能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动
2	能自由走动及生活自理,但已丧失工作能力,日间不少于一半时间可以起床活动
3	生活仅能部分自理,日间一半以上时间卧床或坐轮椅
4	卧床不起,生活不能自理
5	死亡

表 5 Child 改良分级法

指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病	无	1~2 期	3~4 期
腹水	无	轻度	中度及以上
血清胆红素 (μmol/L)	< 34.2	34.2~51.3	> 51.3
血清白蛋白 (g/L)	≥ 35	28~34	< 28
凝血酶原时间 (s)	≤ 14	15~17	≥ 18

#### (十) 原发性肝癌病因病机

肝癌病是由于正气虚损、邪气乘袭,蕴结于肝,肝气郁结,气机受阻,血行不畅,痰瘀互结,形成痞块。其与感受湿热邪毒、长期饮食不节、嗜酒过度以及七情内伤等因素引起机体阴阳失衡有关。

#### (十一) 原发性肝癌中医诊断及证候分型

##### 1. 诊断标准

中医诊断标准参照中华中医药学会肿瘤分会 2009 年发布的《肿瘤中医诊疗指南》。肝癌早期可无症状,中晚期常见肝区疼痛、纳呆、恶心、腹泻、消瘦、乏力和低热,同时伴进行性肝肿大、肝脏质硬有结节、黄疸、腹水、脾肿大、下肢浮肿等。一旦出现腹水、黄疸,则多属于晚期。明确诊断需参照现代医学检查 (包括影像和病理检查) 和诊断标准。

##### 2. 证候分型

临床上肝癌虚实夹杂,可数型并见。根据患者临床表现,在微创治疗背景下,结合《中药新药临床研究指导原则》、既往研究、文献报道以及国内中医肿瘤专家意见<sup>[17]</sup>,围微创治疗阶段 (一般指微创手术开始至手术结束后 4 周内) 及微创治疗后巩固阶段的原发性肝癌分为以下证型。

##### (1) 围微创治疗阶段

###### ① 肝郁脾虚型

主症:胃脘或胁肋胀痛明显,口苦或干,情绪抑郁或急躁易怒,善太息,倦怠乏力,便溏不爽。

次症:食少纳呆,肠鸣矢气,腹痛即泄、泄后痛减。

舌苔白或腻,脉弦或细。

上述具备主症 3 项(胃脘或胁肋胀痛必备),或主症 2 项(胃脘或胁肋胀痛必备)加次症/舌脉征 2 项即可诊断。

#### ②气滞血瘀型

主症:胸胁胀满走窜疼痛明显,胁肋部刺痛、痛处不移,胸闷,情志抑郁或易怒,善太息,脘腹胀满,面色晦暗。

次症:纳呆食少,脘闷暖气,时有呕恶,肋下痞块,口唇紫暗或爪甲紫暗,形体消瘦,大便溏结不调。

舌质紫暗,有瘀斑、瘀点,苔薄白;脉弦或涩。

上述具备主症 3 项(胸胁胀满走窜疼痛必备),或主症 2 项(胸胁胀满走窜疼痛必备)加次症/舌脉征 2 项即可诊断。

#### ③湿热蕴结型

主症:胁肋胀痛灼热,发热汗出,恶心呕吐,心烦易怒,口苦,纳呆食少,神疲乏力,黄疸。

次症:口干咽燥,烦渴不欲饮,大便粘腻,小便黄赤。

舌红苔白腻或黄腻,脉弦滑或滑数。

上述具备主症 3 项(胁肋胀痛灼热),或主症 2 项(胁肋胀痛灼热)加次症/舌脉征 2 项即可诊断,舌苔征象为必备。

#### ④肝肾阴虚型

主症:胁肋部隐痛,腰膝酸软,五心烦热或低热,盗汗,口干咽燥,肋下痞块。

次症:形体消瘦,耳鸣,健忘,失眠多梦,头晕,目眩。

舌红少苔,或光剥有裂纹,脉沉细或细数或细涩。

上述具备主症 3 项(胁肋部隐痛),或主症 2 项(胁肋部隐痛)加次症 2 项以及典型舌象(必备)即可诊断。

### (2) 微创治疗后巩固阶段

原发性肝癌在微创治疗前后,证型一般以肝郁脾虚、气滞血瘀、湿热内蕴、肝肾阴虚证型为主。经微创手术治疗后,在巩固阶段的证型较之前围微创治疗阶段发生了变化,其湿热内蕴及气滞血瘀证型比例减少,而肝郁脾虚、肝肾阴虚型患者比例增加,且各证型的症状程度减轻,其具体情况如下。

#### ①肝郁脾虚型

主症:胃脘或胁肋胀痛,口干或口苦,食少纳呆,倦怠乏力,便溏不爽。

次症:情绪抑郁或急躁易怒,善太息,肠鸣矢

气,腹痛即泄、泄后痛减。

舌苔白或腻,脉弦或细。

上述具备主症 3 项(胃脘或胁肋胀痛必备),或主症 2 项(胃脘或胁肋胀痛必备)加次症/舌脉征 2 项即可诊断。

#### ②气滞血瘀型

主症:胸胁胀满走窜疼痛,胁肋部刺痛、痛处不移,胸闷,情志抑郁或易怒,善太息,面色晦暗。

次症:纳呆食少,脘闷暖气,时有呕恶,肋下痞块,口唇紫暗或爪甲紫暗,形体消瘦,大便溏结不调。

舌质紫暗,有瘀斑、瘀点,苔薄白;脉弦或涩。

上述具备主症 3 项(胸胁胀满走窜疼痛必备),或主症 2 项(胸胁胀满走窜疼痛必备)加次症/舌脉征 2 项即可诊断。

#### ③湿热蕴结型

主症:胁肋胀痛灼热,发热汗出,恶心呕吐,心烦易怒,口苦。

次症:纳呆食少,神疲乏力,口干咽燥,烦渴不欲饮,大便粘腻,小便黄赤。

舌红苔白腻或黄腻,脉弦滑或滑数。

上述具备主症 3 项(胁肋胀痛灼热),或主症 2 项(胁肋胀痛灼热)加次症/舌脉征 2 项即可诊断,舌苔征象为必备。

#### ④肝肾阴虚型

主症:胁肋部隐痛,腰膝酸软,五心烦热或低热,盗汗,口干咽燥。

次症:形体消瘦,耳鸣,健忘,失眠多梦,头晕,目眩。

舌红少苔,或光剥有裂纹,脉沉细或细数或细涩。

上述具备主症 3 项(胁肋部隐痛),或主症 2 项(胁肋部隐痛)加次症 2 项以及典型舌象(必备)即可诊断。

### 三、局部治疗

#### (一) 消融治疗

##### 1. 物理消融及分类

物理消融是通过加热、冷冻或不可逆电穿孔技术毁损肿瘤病灶的治疗方法,以热消融为主<sup>[18-19]</sup>。影像引导技术包括超声、CT 和 MRI;治疗途径包括影像引导下经皮、腹腔镜和开腹 3 种,其中经皮消融创伤最小,应该首选<sup>[20]</sup>。

(1) 射频消融通过电极周围组织中离子振荡产热使局部组织坏死,是较成熟的局部消融手段。

(2) 微波消融通过极性分子在微波电磁场内的运动使局部组织坏死,具有速度快、消融范围大、热沉降效应小等优势<sup>[21]</sup>。

(3) 冷冻消融通过低温冷冻灭活肿瘤,不需要镇痛处理,能缓解肿瘤引起的疼痛。冷冻治疗可以减轻肿瘤负荷、释放肿瘤抗原,激活机体免疫功能等优点<sup>[22]</sup>。

(4) 聚焦超声消融利用超声波具有方向性、组织穿透性和可聚焦的特性,将超声波自体外聚焦于体内病灶靶区,在其焦点区域形成高能密度区,导致不可逆性凝固性坏死<sup>[23]</sup>。

(5) 不可逆电穿孔技术 (irreversible electroporation, IRE) 基于电极产生高压直流电微秒脉冲,改变细胞跨膜电势,在细胞膜上形成不可逆的孔隙,诱导细胞凋亡从而导致肿瘤死亡。IRE 主要用在邻近重要空腔脏器,脉管系统及神经系统肿瘤消融<sup>[24]</sup>。

## 2. 消融适应证和禁忌证

(1) 以根治性治疗为目的消融适应证<sup>[19,25]</sup>:单发肿瘤最大直径 $\leq 5$  cm,或者肿瘤数目 $\leq 3$ 个,最大直径 $\leq 3$  cm;没有脉管癌栓和邻近器官侵犯;肝功能 Child-Pugh A 或 B 级;患者行为评分 (PS) 0~2;血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。

(2) 以姑息性减瘤为目的消融适应证<sup>[26-27]</sup>:单发肿瘤最大直径 $> 5$  cm;或者肿瘤数目 $> 3$ 个,最大直径 $> 3$  cm;或伴有脉管侵犯:亚肝段、肝段、肝叶门静脉及胆管,单支肝静脉癌栓;肝功能 Child-Pugh A 或 B;肝癌伴寡转移;患者 PS 0~2;血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。

(3) 禁忌证<sup>[28]</sup>:①弥漫型肝癌;② Child-Pugh C 级;③治疗前 1 个月内有食管(胃底)静脉曲张破裂出血;④不可纠正的凝血功能障碍;⑤顽固性大量腹腔积液,恶液质;⑥活动性感染,尤其是胆管系统急性炎症等;⑦意识障碍,或不能配合治疗;⑧其他脏器衰竭。

## 3. 消融术前准备

(1) 完善中医临床评估及相关检查:血常规、血生化、凝血功能、肝肾功能、肿瘤标志物、T 细胞亚群、心电图、胸片和腹部影像学检查,必要时行心肺功能检查。

(2) 影像学评价肿瘤情况,选择引导方式和消融设备。

(3) 告知手术过程、风险及预后可能,获得充分的知情同意。

## 4. 消融操作程序

肝癌消融治疗可以影像引导下经皮、腹腔镜或开腹进行。

(1) 经皮肝癌局部消融治疗 (CT/MRI/US 或融合影像技术)

①术前禁食 12 h,禁饮 4 h;

②确定麻醉方案:全静脉麻醉;镇静、镇痛联合局部麻醉;全身麻醉;

③影像引导下,精准消融;

④影像评价是否达到消融效果,如未达到预期效果,行补救消融治疗。

(2) 不同类型肝癌消融治疗模式

①肝癌合并脾功能亢进 [血小板 (platelet, PLT) $< 50 \times 10^9/L$ , Child-Pugh A/B]:消融术前可先行脾动脉部分栓塞,或口服升血小板药物,必要时输血小板,PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ 行消融治疗。

②常规部位早期肝癌:肝动脉栓塞 (transarterial embolization, TAE) 和肝动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 序贯消融治疗<sup>[19]</sup>,也可单独行消融治疗。

③肝癌高风险部位:高风险部位指肿瘤邻近重要脏器 $\leq 5$  mm。TAE/TACE 序贯消融治疗,对肿瘤邻近高风险部位实施消融保护措施,术中影像学评估,判断消融范围,如肿瘤不能与重要空腔脏器分离开或已侵犯空腔脏器,应建议手术切除治疗。

④大肝癌 (5 cm $<$ 直径 $< 10$  cm) 及巨块型肝癌 (直径 $\geq 10$  cm):TAE/TACE 序贯消融治疗。TAE/TACE 目的:肿瘤降期;精准引导消融;减少肿瘤内血供,降低消融治疗出血的风险。大肿瘤可实施单次或分次消融治疗,肝功能 Child-Pugh A,分次消融时尽量缩短间隔时间<sup>[27]</sup>。

⑤肝癌伴肝段或肝叶门静脉癌栓:TAE/TACE 序贯相应解剖性肝段或肝叶消融。TAE/TACE 目的:栓塞门静脉癌栓使之缩小坏死;碘化油标记门静脉癌栓精准引导布针消融。消融路径建议:先消融门静脉癌栓,再消融肿瘤主体,然后消融癌栓分布区域肝段或肝叶组织。若行肝段消融治疗,肝功能应为 Child-Pugh A/B;若行肝叶消融治疗肝功能应为 Child-Pugh A;若癌栓位于肝外门静脉,无法行消融治疗,可在 TAE/TACE 基础上联合门静脉癌栓适形放疗序贯肝内肿瘤消融<sup>[29-30]</sup>。

⑥肝癌伴单支肝静脉癌栓:先行 TAE/TACE, 后行肝静脉癌栓、瘤体消融及癌栓分布区域消融。

⑦肝癌伴肝段胆管癌栓:先行 TAE/TACE, 后行胆管癌栓、瘤体及胆管癌栓分布区域消融<sup>[31]</sup>。

⑧肝癌伴梗阻性黄疸:首先,行经皮肝穿胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangiodrainage, PTCO),或经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)引流降期至 TBIL  $\leq 50 \mu\text{mol/L}$ ,肝功能 Child-Pugh A 或 B, PS:0~2,行 TAE/TACE;最后符合消融治疗适应证后视肿瘤情况制定消融治疗方案。

⑨合并肝外寡转移的肝癌:肝内病灶可行 TAE/TACE 序贯消融治疗,肝外转移病灶根据具体情况选择局部治疗方法,包括消融治疗、放疗、放射性粒子植入、骨水泥治疗等。

⑩肝癌伴慢性肾功能衰竭:注意保护肾功能,必要时在肾透析的基础上配合肝癌栓塞或/和消融治疗,也可直接消融。

治疗结束前,增强 CT/MRI 或超声造影扫描肝脏,根治性消融边界达到 0.5~1.0 cm,初步判断有无并发症的发生。

#### (2) 经腹腔镜局部消融

适用于肿瘤位于肝包膜下,或者邻近胆囊和胃肠、外生性肿瘤等<sup>[32]</sup>。

#### (3) 开腹消融

适用于上述 2 种方法难于实行或手术探查发现肿瘤无法切除者。

#### (4) 术后对症支持治疗

术后常规不用禁食,邻近空腔脏器肿瘤消融,根据具体情况调整禁食、禁水时间。监测生命体征 24 h,卧床 12 h 以上,监测血常规和肝肾功能,同时中医扶正综合治疗。

#### 5. 并发症的预防和处理<sup>[33]</sup>

并发症的分类及分级分为轻度和重度。轻度并发症包括:A 级,无需治疗且无不良后果;B 级,需少许治疗且无不良后果(包括仅需一夜的观察)。重度并发症包括:C 级,需要治疗但住院时间延长 < 48 h;D 级:需要系统治疗,提高医护级别,住院时间延长 > 48 h;E 级:导致长久的后遗症;F 级:死亡。

(1) 消融后综合征:发热和疼痛为主要表现,对症治疗。

(2) 气胸:少量气胸,可自行吸收;中大量气胸,可行闭式引流;张力性气胸需负压引流或外科手术。

(3) 肠痿:给予禁食水,胃肠减压,及时行外科手术治疗。

(4) 血红蛋白尿:术后尽早给予碱化尿液,补液、扩张血管。

(5) 感染:大肿瘤发生肝脓肿及时行脓肿引流,同时应用敏感抗生素。

(6) 消化道出血:明确出血原因,针对病因积极治疗;肝动脉损伤引起的胆系出血需行肝动脉栓塞止血及胆囊引流。

(7) 腹腔或/和胸腔出血:动脉活动性出血,需行动脉导管栓塞止血,必要时行外科手术治疗;非活动性出血,监测生命体征、血常规,给予止血药治疗。

(8) 肿瘤种植:避免多次穿刺,变换穿刺位点时要消融针道。

(9) 肝功能衰竭:严格掌握适应证。

6. 消融技术成功与否评价:消融术后即刻或 24 h 内行三期 CT/MRI 或行超声造影,以评价消融疗效。

(1) 完全消融(complete response, CR):肝脏三期 CT/MRI 或超声造影,肿瘤消融病灶动脉期未见强化,并达到瘤周 0.5~1.0 cm 消融边界;

(2) 不完全消融(incomplete response, ICR):肝脏三期 CT/MRI 或超声造影发现,肿瘤病灶内局部动脉期有强化,提示肿瘤残留。

#### (二) TAE/TACE 治疗

TAE/TACE 目前是肝癌非手术治疗最常用方法之一<sup>[34]</sup>。

#### 1. 适应证

(1) 对 BCLC A 期、B 期、C 期(肝段肝叶门静脉癌栓, Child-Pugh A/B, PS 0~2),可行 TAE/TACE 序贯消融或手术切除;(2) 对多发肝内转移(肿瘤病灶个数  $\geq 5$ )、肝肿瘤破裂出血或肝动脉-门脉分流造成门静脉高压消化道出血可行 TAE/TACE;(3) 对门静脉癌栓累及主干,且侧支血管形成, Child-Pugh A,可 TAE/TACE 联合门脉癌栓适形放疗;(4) 肿瘤占全肝体积  $\geq 70\%$ ,若 Child-Pugh A/B,可分次行 TAE/TACE 减瘤、减症、降期治疗。

#### 2. 禁忌证

(1) 肝功能 Child-Pugh C;(2) 无法纠正的凝血功能严重障碍;(3) 门静脉主干完全被癌栓占据,且无侧支血管形成;(4) 合并活动性肝炎或严重感染者;(5) 恶液质或多器官功能衰竭者;(6) 肿瘤占全肝体积  $\geq 70\%$  且 Child-Pugh C。

#### 3. 操作程序<sup>[35]</sup>

(1) 肝动脉造影,通常采用 Seldinger 方法,经

皮穿刺股动脉或桡动脉插管,导管置于腹腔干或肝总动脉行 DSA 造影。

(2) 根据肝动脉插管栓塞、消融术前碘化油标记肿瘤精准引导消融治疗、化疗栓塞目的不同,通常分为以下 2 种。

① TAE:白细胞计数  $< 3.0 \times 10^9/L$ 、血小板计数  $< 60 \times 10^9/L$ 、血红蛋白  $< 90 g/L$  的患者,微导管超选择肿瘤供血动脉,先用碘化油标记肿瘤,碘化油注入量以显示肿瘤轮廓为宜,再用颗粒栓塞剂栓塞肿瘤的供血动脉。

② TACE:白细胞计数  $\geq 3.0 \times 10^9/L$ 、血小板计数  $\geq 60 \times 10^9/L$ 、血红蛋白  $\geq 90 g/L$  的患者,微导管超选择肿瘤供血动脉,化疗药物与碘化油混合在一起或分别注入,碘化油标记肿瘤,颗粒栓塞剂栓塞肿瘤供血动脉。

#### 4. 化疗药物选择

常用表阿霉素、丝裂霉素 C、顺铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶 (5-Fu)、雷替曲塞、羟基喜树碱 (HCPT) 等。根据患者的体表面积计算化疗药剂量,一般为系统化疗剂量的 1/2 或 2/3。

#### 5. 栓塞剂选择

(1) 碘化油:可选择性滞留在肿瘤内,与化疗药物混合,可作为化疗药物的载体,在肿瘤内缓慢释放,延长化疗药的作用时间。

(2) 颗粒性栓塞剂:包括明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒和标准粒径微球,也可使用载药微球。

#### 6. TAE/TACE 并发症及处理

常见不良反应会持续 1~7 d,对症治疗后多数可以恢复。

(1) 栓塞后综合症:发热、疼痛,原因是动脉被栓塞后引起肿瘤组织缺血、坏死所致,给予退热、止痛治疗。

(2) 恶心、呕吐:与化疗药物有关,给予抑酸、保护胃黏膜、止吐治疗。

(3) 穿刺部位出血、白细胞下降、一过性肝功能异常、异位栓塞、肾功能损害以及排尿困难等其他不良反应,给予相应治疗。

#### (三) 肝切除术

适应证:(1) 肝脏储备功能良好的 Ia 期、Ib 期和 IIa 期肝癌;(2) 部分 IIb 期和 IIIa 期肝癌。

#### (四) 肝移植术

适应证:国际上多采用米兰 (Milan) 标准,美国加州大学旧金山分校 (university of california,

SanFrancisco,UCSF) 标准、匹兹堡大学改良 (Tumor Node Metastasis, TNM) 标准。国内包括杭州标准、上海复旦标准、华西标准和三亚共识等。

#### 四、中医治疗

##### (一) 中西医结合治疗

采取辨病与辨证相结合的原则,根据不同的病理类型、西医治疗背景及不同的临床表现,予以不同的中医药治疗。在不同治疗阶段,中医药分别发挥增强体质、促进康复、协同增效、减轻不良反应、巩固疗效等作用<sup>[36-37]</sup>。

##### 1. 围微创治疗阶段

###### (1) 肝郁脾虚型

治法:调肝理脾。

中药汤剂:六君子汤合大柴胡汤加减。

###### (2) 气滞血瘀型

治法:行气活血。

方药:柴胡疏肝散合金铃子散加减。

###### (3) 湿热蕴结型

治法:清热利湿。

方药:茵陈蒿汤加减。

###### (4) 肝肾阴虚型

治法:清热养阴,软坚散结。

中药汤剂:一贯煎加减。

##### 2. 微创治疗后的巩固治疗

肝郁脾虚型治法:调肝理脾。中药汤剂:六君子汤合大柴胡汤加减。

##### (二) 中医扶正方 (通用方)

生黄芪 30 g,太子参 20 g,茯苓 15 g,生白术 15 g,醋柴胡 12 g,制鳖甲 20 g,女贞子 15 g,木香 10 g,黄芩 10 g,姜半夏 10 g,赤芍 12 g,炙甘草 10 g,枳壳 12 g。

##### (三) 常用中成药及中药注射液

现代药理学研究表明,部分中药能够抑制肿瘤细胞生长及杀灭肿瘤细胞,还具有增强体质、促进康复、协同增效、减轻不良反应、巩固疗效等作用,近年来中成药应用于肿瘤的辅助治疗,取得了较好的疗效。见表 6。

#### 五、全身治疗

(一) 乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗<sup>[38]</sup>

1. 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关性肝癌

HBV-DNA 定量阳性患者优先选择恩替卡韦、替诺福韦,长期服用,每 6 个月复查 HBV-DNA 定

量,若出现耐药,及时调整抗病毒治疗。HBV 相关性 HCC 确诊后 HBV-DNA 检测结果为阴性的患者接受 TAE/TACE、消融、手术、放射治疗者,建议治疗前加用核苷类药物治疗。治疗期间和治疗后,应密切监测 HBV-DNA,如治疗期间和治疗后 2 次检查(相隔 1 个月)HBV-DNA 均为阴性,可以停止核苷类药物治疗或持续治疗 6 个月;如监测过程中 HBV-DNA 出现阳转,则患者需要接受长期治疗。

2. 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)相关性肝癌

HCV-RNA 阳性者,优先推荐小分子口服抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)<sup>[39]</sup>。

### 3. HBV/HCV

重叠感染的 HCC 患者:Child-PughA 患者,如血清 HBV-DNA 和 HCV-RNA 均为阳性,先服用 DAAs 治疗 3 个月;如 HBV-DNA 无应答或升高,则加用核苷类药物治疗;如 HCV-RNA 阳性而 HBV DNA 阴性,宜采用抗 HCV 方案治疗;如 HCV-RNA 阴性而 HBV-DNA 阳性,参照 HBV 相关性肝癌抗病毒方案。

#### (二) 分子靶向药物治疗

一线药物:索拉非尼、乐伐替尼;二线药物:瑞戈非尼、卡博替尼等。

适应证:肝功能 Child-PughA 或 B 级,无法行根治性治疗的肝癌患者;肝癌根治术后的高危复发、肿瘤破裂、病理证实有淋巴结转移。

常见不良反应为腹泻、体重下降、手足综合征、皮疹、心肌缺血以及高血压等。

#### (三) 放射治疗<sup>[12]</sup>

放疗分为两大类:外放射治疗、内放射治疗。

#### 1. 外放射治疗

体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)可作为不能消融、手术切除肝癌患者的补充治疗,特别是合并门静脉癌栓的肝癌患者。

#### 2. 内放射治疗

<sup>90</sup>Y 微球疗法、<sup>131</sup>I 单克隆抗体、<sup>125</sup>I 粒子植入治疗仍在探索中。

#### (四) 免疫治疗

免疫治疗包括免疫调节剂、免疫检查点阻断、肿瘤疫苗和过继性细胞免疫等。免疫检查点阻断最有前景:CTLA-4 单抗和 PD-1/PD-L1 单抗是目前常见的癌症免疫治疗药物,2019 年欧洲肿瘤内科学会亚洲大会(ESMO-Asia Congress 2019)报道 IMbrave150 III 期临床研究第一次将免疫检测点抑制剂推入肝癌的一线治疗。

#### (五) 疗效评估<sup>[12]</sup>

疗效评价采用改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST),同时参考血清学肿瘤标记物水平。对于免疫治疗的评价,可参照免疫相关反应标准(immune-related response criteria, irRC)。

肝癌治疗路线如图 2 所示。

#### 六、全过程健康管理及调护

##### (一) 随访

术后前 3 个月,每月复查三期 CT/MRI 或超声造影、肝功能和肿瘤标志物;连续 3 个月无新发和转移,此后每 3 个月复查。

##### (二) 中医辨证施护

#### 1. 肝郁脾虚证

表 6 常用中成药及中药注射液

药物名称	功能主治
华蟾素片	解毒,消肿,止痛。用于中、晚期肿瘤,慢性乙型肝炎等症
复方斑蝥胶囊	破血消瘀,攻毒蚀疮。用于原发性肝癌等
鳖甲煎丸	活血化瘀,软坚散结。用于肝脾肿大,肝硬化、肝炎等
槐耳颗粒	扶正固本,活血消癥。用于正气虚弱,瘀血阻滞,原发性肝癌不宜手术和化疗者辅助治疗用药
金龙胶囊	破瘀散结,解郁通络。用于原发性肝癌血瘀郁结证
华蟾素注射液	解毒,消肿,止痛。用于中、晚期肿瘤,慢性乙型肝炎等症
康莱特注射液	益气养阴,消癥散结。适用于不宜手术的气阴两虚、脾虚湿困型原发性肝癌。对中晚期肿瘤患者具有一定的抗恶病质和止痛作用
艾迪注射液	清热解毒,消癥散结。用于原发性肝癌等
复方苦参注射液	清热利湿,凉血解毒,散结止痛。用于癌肿疼痛、出血
康艾注射液	益气扶正,增强机体免疫功能。用于原发性肝癌;各种原因引起的白细胞低下及减少症。慢性乙型肝炎的治疗
消癌平注射液	清热解毒,化痰软坚。用于肝癌,并可配合放疗、化疗的辅助治疗
榄香烯注射液	逐瘀利水。本品合并放、化疗常规方案对肝癌、骨转移癌等恶性肿瘤可以增强疗效,降低放、化疗毒副作用。并可用于介入、腔内化疗及癌性胸腹水的治疗

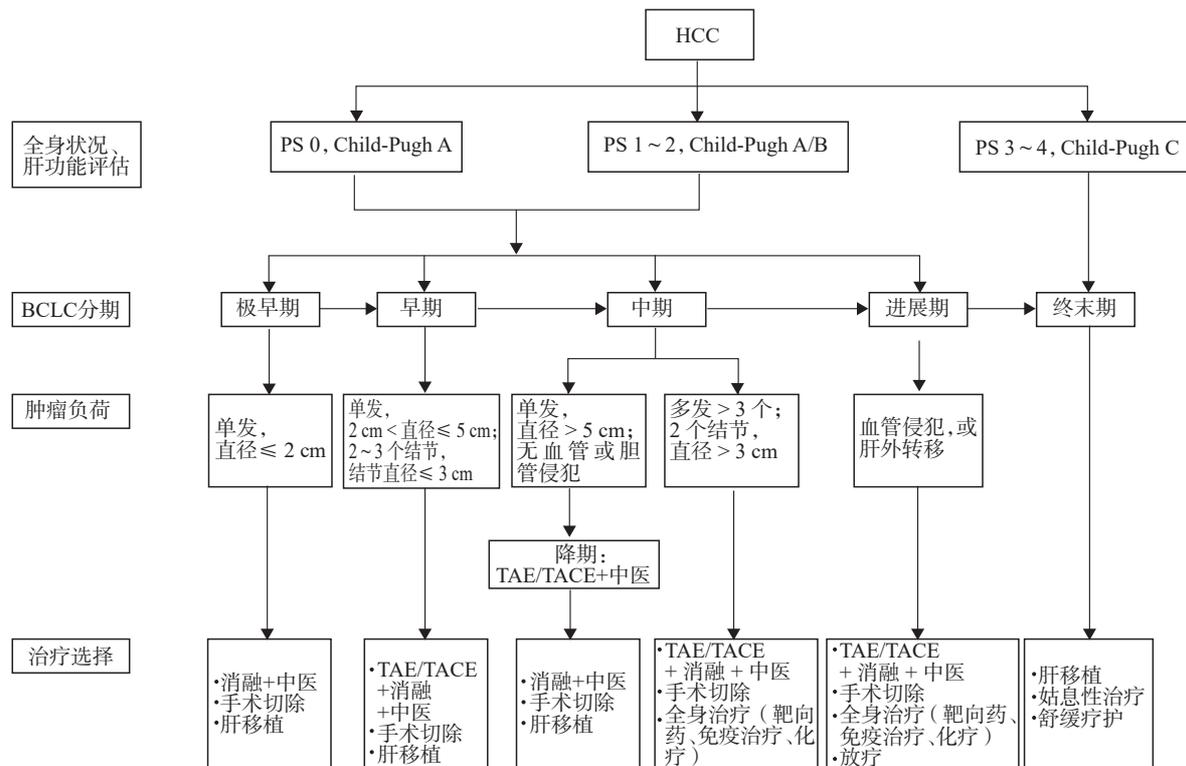


图2 肝癌治疗路线

(1) 调整情绪: 此型患者对待事物较为敏感, 护理人员态度要和蔼, 工作要耐心细致, 多与患者交谈, 加以疏导和鼓励, 培养乐观情绪; 对于精神抑郁较严重者, 可用喜悦疗法, 即应用恰当的言行、事物, 使患者情志愉悦, 心情舒畅, 以达到气机调畅, 营卫调和, 经脉通利之功。

(2) 饮食以素食为主, 少量多餐。宜食用萝卜、菠菜、番茄、芹菜、山药、冬瓜、柑橘、金橘等, 慎食香燥之品。

### 2. 气滞血瘀型

(1) 调整情绪: 积极疏导、鼓励患者, 使患者心情愉快, 气机舒畅。

(2) 宜食高热量、易消化食物, 避免食用厚腻之品。

### 3. 湿热蕴结证

(1) 节制饮食, 注意饮食规律, 食量适中, 冷热软硬适宜, 勿偏嗜五味, 勿贪食肥甘、厚腻、生冷、燥热之品。

(2) 宜多食具有健脾利湿作用的食物, 如茯苓、玉米须、赤小豆、薏米、山药、黑豆、冬瓜。忌用苦寒伤脾、豁痰破气之品。慎用辛辣之品。

### 4. 肝肾阴虚证

(1) 宜食清凉多津食品, 忌食辛辣之品。

(2) 多休息, 勿劳累。

### 七、小结

肝癌中西医协作治疗旨在建立人群健康生活治未病模式, 建立肝癌早期筛查、早期诊断、早期微创消融、中医扶正、辨证施治肝癌治早已病的主动诊疗模式; 建立中晚期肝癌 TAE/TACE 序贯消融治疗为主, 开放式手术及 TAE/TACE 为辅, 中医扶正、辨证施治, 适形放疗、免疫及靶向药物等综合治疗-治已病的被动诊疗模式; 建立全生命周期健康关护管理模式。

### 共识编写专家委员 (按姓氏拼音排序):

陈震 (复旦大学附属肿瘤医院)

樊庆胜 (首都医科大学附属北京中医医院)

郭勇 (浙江中医药大学附属第一医院)

金龙 (首都医科大学附属北京友谊医院)

李平 (安徽医科大学第一附属医院)

李肖 (中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

李晓光 (北京医院)

龙江 (首都医科大学附属北京佑安医院)

李威 (首都医科大学附属北京地坛医院)

潘杰 (中国医学科学院北京协和医院)

吴万垠 (广东省中医院)  
 王华明 (解放军总医院第五医学中心)  
 王维虎 (北京大学肿瘤医院)  
 王晓东 (北京大学肿瘤医院)  
 武清 (上海中医药大学附属龙华医院)  
 肖越勇 (解放军总医院第一医学中心)  
 薛文翰 (甘肃省肿瘤医院)  
 杨国旺 (首都医科大学附属北京中医医院)  
 杨武威 (解放军总医院第五医学中心)  
 杨正强 (中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)  
 于友涛 (解放军总医院第四医学中心)  
 张洪亮 (新疆自治区中医医院)  
 张永宏 (首都医科大学附属北京佑安医院)  
 张洪义 (首都医科大学附属北京天坛医院)  
 郑加生 (首都医科大学附属北京佑安医院)  
 朱旭 (北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所)

#### 执笔:

龙江 (首都医科大学附属北京佑安医院)  
 高宽 (首都医科大学附属北京中医医院)

#### 秘书:

马良 (首都医科大学附属北京佑安医院)  
 念家云 (首都医科大学附属北京中医医院)

#### 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [3] Galanakis N, Kehagias E, Matthaiou N, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency or microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a review[J]. Hepat Oncol, 2018, 5(2): HEP07.
- [4] Song PP, Cai YL, Tang HW, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017[J]. BioScience Trends, 2017, 11(4): 389-398.
- [5] 陈孝平. 外科学(第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 620-622.
- [6] Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2015, 275(1): 97-109.
- [7] Merkle EM, Zech CJ, Bartolozzi C, et al. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging[J]. Eur Radiol, 2016, 26(3): 674-682.
- [8] Zheng J, Li J, Cui X, et al. Comparison of diagnostic sensitivity of C-arm CT, DSA and CT in detecting small HCC[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(126): 1509-1512.
- [9] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(2): 328-354.
- [10] 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.
- [11] Lee JW, Oh JK, Chung YA, et al. Prognostic Significance of 18F-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.
- [12] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 1-20.
- [13] Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1): 325-39.
- [14] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(3): 145-151.
- [15] Ayuso C, Rimola J, Vilana R, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma(HCC): current guidelines[J]. Eur J Radiol, 2018, 101: 72-81.
- [16] 美国东部肿瘤协作组. 体能状态评分 ECOG 评分法 [J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2012, 6(6): 64-64.
- [17] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 208-213.
- [18] 郑加生. CT 引导肝肿瘤消融治疗学 [M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1-8.
- [19] 中华医学会放射学分会介入学组. 经皮肝脏肿瘤射频消融治疗操作规范专家共识 [J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(7): 581-585.
- [20] 国家卫计委肿瘤消融治疗技术管理规范专家组. 肿瘤消融治疗技术管理规范(2017年版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(31): 2416-2417.
- [21] 王洋, 范承启, 邵成. 肝癌微波消融治疗的新进展 [J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(3): 491-494.
- [22] Aghayev A, Tatli S. The use of cryoablation in treating liver tumors[J]. Expert Rev Med Devices, 2014, 11(1): 41-52.
- [23] 周赞, 龚建平, 王春. 高强度聚焦超声提高机体抗肿瘤免疫的相关机制 [J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 12(12): 956-958.
- [24] 姚陈果, 赵亚军, 李成祥, 等. 不可逆电穿孔微创消融肿瘤技术的研究进展 [J]. 高电压技术, 2014, 40(12): 3725-3737.
- [25] Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(1): 51-58.
- [26] 郑加生. 影像引导肿瘤消融治疗学 [M]. 第一版. 北京: 人民

- 卫生出版社. 2013: 14-16.
- [27] Long J, Zheng JS, Sun B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 175-184.
- [28] Yuan C, Yuan Z, Cui X, et al. Efficacy of ultrasound-, computed tomography-, and magnetic resonance imaging-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(4): 784-792.
- [29] Zheng JS, Long J, Sun B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation can improve survival of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: extending the indication for ablation?[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(6): e253-263.
- [30] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update[J]. *Oncologist*, 2019, 24(10): e990-e1005.
- [31] Kalra N, Gupta P, Gorski U, et al. Irreversible Electroporation for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Initial Experience[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(4): 584-590.
- [32] Li W, Wang Y, Gao W, et al. HCC with tumor thrombus entering the right atrium and inferior vena cava treated by percutaneous ablation[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 17-21.
- [33] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 肝癌局部消融治疗规范的专家共识 [J]. *肿瘤*, 2011, 31(5): 385-388.
- [34] Yuan Z, Wang Y, Hu C, et al. Efficacy of Percutaneous Thermal Ablation Combined With Transarterial Embolization for Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy and a Prognostic Nomogram to Predict Survival[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 1(17): 1533033818801362.
- [35] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗 (TACE) 临床实践指南 [J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27(12): 1117-1126.
- [36] 韩冬, 徐咏梅, 于洁, 等. 大柴胡汤合六君子汤加减防治肝癌栓塞后综合征的临床研究 [J]. *北京中医药*, 2011, 30(11): 842-843.
- [37] 杨海宁. 中医调肝理脾法防治原发性肝癌经动脉灌注化疗栓塞术后综合征的疗效评价 [D]. 北京, 首都医科大学, 2017.
- [38] 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识 [J]. *肿瘤*, 2014, 34(4): 295-302.
- [39] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6): 1204-1212.

(收稿日期: 2020-12-10)

(本文编辑: 魏军艳)

2019 年肝癌中西医临床协作专家委员会. 原发性肝癌微创消融联合中医诊疗专家共识 [J/OL]. *中华介入放射学电子杂志*, 2021, 9(1): 9-19.

