

2010年美国肝病学会肝细胞癌临床指南 更新版解读

叶胜龙, 陈荣新 (复旦大学附属中山医院 肝肿瘤内科 复旦大学肝癌研究所, 上海 200032)

美国肝病学会(AASLD)2005年发布的《肝细胞癌(HCC)临床指南》^[1](简称:2005年指南)是国际上最广泛公认的HCC临床诊断治疗的指南,也是国际临床试验设计与评价最主要的依据。2010年,AASLD在线发表了《HCC临床指南更新》^[2](简称:更新版指南),根据5年来HCC临床实践的循证医学证据,对2005年指南进行更新。该更新版经过若干小修正,目前仍为在线发表。本文通过与2005年指南的比较,重点解析更新版指南对2005年指南的修改。

1 HCC监测

两版临床指南都强调了对高危人群进行HCC监测的重要性。对于HCC高危风险的人群,应纳入监测。推荐纳入监测的高危人群包括40岁以上或50岁以上的亚裔乙型肝炎病毒(HBV)携带者、有HCC家族史或肝硬化的HBV携带者以及其他肝硬化患者。由于美国给予HCC患者优先安排肝移植,故列入肝移植等候名单的患者应筛选HCC。尽管直到最近仍缺乏获益的证据,HCC监测已经被广泛应用。一项在中国进行的随机对照试验显示每24周进行甲胎蛋白(AFP)和超声检查的监测对HCC患者的生存获益。该研究登记了18816例HBV感染者,监测组HCC相关的病死率降低了37%。这也是国际上惟一一项证实监测作用的随机对照试验(RCT)。理想的结果应该能够被其他地区的试验所证实,所以仍然有必要进行其他RCT评价监测是否获益。HCC监测的目标是降

低疾病病死率,至少也应能延长生存期。评价监测的研究报告需要考虑几个来源的偏倚,如领先时间和长度的偏倚。只有RCT能够彻底排除这些偏倚。一些研究已经表明监测确实能够发现早期病变,所有受领先时间偏倚影响的非对照研究结果也提示监测提高了生存期。

1.1 监测方法 两版指南都明确推荐使用超声作为监测的主要方法。根据近期文献,笔者认为AFP或其他血清学试验用于HCC监测不及超声敏感。监测可在 $< 2\text{ cm}$ 、 $2\sim 5\text{ cm}$ 和 $> 5\text{ cm}$ 3个不同的时期确定HCC,其目标是尽早确定HCC,以最大可能获得根治的机会。HCC监测应在肿瘤 $< 3\text{ cm}$ (最好 $< 2\text{ cm}$)能确定HCC。有资料显示,当肿瘤直径 $< 2\text{ cm}$ 时,AFP升高不明显。对于AFP,笔者认为AFP以 20 ng/ml 作为界定值,敏感性太低,仅有60%,故AFP检测不能作为监测试验使用。鉴于我国HCC大多是与HBV感染相关,而不同于国外HCC致病因素(多为丙型肝炎、酒精、代谢性因素),结合前述我国RCT结果,AFP检查应该包括在我国的HCC常规监测方法中。美国国家综合癌症网络(NCCN)2010年指南中也推荐在高危人群中,定期AFP和超声检查以监测HCC。

1.2 监测的间隔 2005年指南中提及的监测间隔为24~48个月。更新指南中明确提出每间隔24周应使用超声进行HCC监测。高危人群也不需要缩短监测间隔时间。这一结果是根据最新的循证医学证据确定的。已有文献证实了接受24周筛查间隔的患者肿瘤分期较早、微小HCC(肿瘤 $< 2\text{ cm}$)的比例较高,接受有效治疗的患者比例更高,生

存期也显著长于48周监测间隔的患者。但对于HCC高危患者也不需要缩短监测间隔。

2 HCC诊断

对于HCC的诊断主要包括血清学、影像学和组织细胞学。

血清学诊断即肿瘤标记的检测。AFP是HCC相对特异的肿瘤标记,但近年国外的临床研究提示,AFP在肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和结肠癌肝转移患者中也可升高,而且ICC多伴有肝硬化。尽管ICC发病率远较HCC低,但两者均常见于肝硬化患者,肝内发现占位性病变伴AFP升高并不一定意味着就是HCC,需要仔细加以鉴别。因此,更新版指南不再推荐AFP作为诊断HCC的依据,而主要依赖于影像学检查和细胞学诊断。但我国和大部分亚太地区的HCC患者多有AFP明显升高,与ICC相比仍有鉴别价值,仍可用于HCC的诊断。

影像学诊断包括计算机化断层扫描(computerized tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和超声检查。由于超声造影在美国尚未普遍应用,更新版强调主要以对比增强的动态CT扫描或MRI进行影像学诊断。HCC的典型表现为在动脉期呈显著强化,在静脉期增强不及周边肝组织,而在延迟期则造影剂持续消退,这是HCC高度特异的影像学表现。确切的HCC诊断,需要平扫期、动脉期、静脉期、延迟期的4期检查。最近的研究表明,ICC在动态MRI扫描中并不表现为静脉和延迟期的消退。呈现典型影像学特征的HCC一般无需活检。

2005年版指南依据专家意见和增强扫描的典型表现将HCC病灶分为<1 cm, 1~2 cm和>2 cm 3种情况,更新指南中则根据近年的循证医学证据将病灶分为<1 cm和>1 cm 2种情况。对于<1 cm的肝脏结节,两版指南都推荐12~24周的超声检查随访。超声监测发现的<1 cm结节,应每间隔12~24周超声随访,如果直到2年的随访期间未见增长,可改为常规监测。直径<1 cm的病灶在超声上,特别是肝硬化患者,HCC可能性很小。若

动态显像无血管增强,其恶性的可能性不大。即使是CT或MRI显示小结节动脉期血管增强,血管强化的区域可能和HCC病灶并不对应。但是超声发现的肝脏微小结节随着时间延长转变为恶性的可能性仍旧很高。所以这些结节每隔数月就要随访以发现提示恶性转变的依据。超过1~2年没有生长的结节提示病灶不是HCC。

更新版指南提出,肝硬化超声筛选发现的>1 cm结节,应使用4相多排CT扫描或动态对比增强MRI进一步调查,如呈现典型的HCC病灶(动脉相血管丰富,而在门静脉相或延迟相消退),则无需进一步的检查即可确定HCC诊断。如结果不典型或血管影像不典型,应使用其他的影像模式行对比增强研究,或病灶行活组织检查。单纯动脉期强化而无静脉期的消退对于HCC的诊断是不充分的。对于慢性乙型肝炎尚未完全进展至肝硬化的患者,也同样适用此影像学诊断。但在正常肝中发现的病灶,则HCC的可能性很小,不适用影像学诊断。鉴于HCC影像学诊断的重要性,更新版指南推荐应在有经验的中心进行。

小病灶的活组织检查应由经验丰富的病理学家评估,未明确HCC的组织应使用所有可获取的标志物染色,包括CD34、细胞角蛋白7(CK7)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican 3)、HSP-70和谷氨酰胺合成酶,以提高诊断的准确性。组织染色有助于HCC与增生结节的鉴别。血管内皮CD34染色在HCC呈强阳性,而良性组织中窦状隙染色仅为弱阳性。HCC的细胞角蛋白(CK7/CK19)染色为阴性,若为阳性则HCC可能性很小。

如HCC患者活组织检查为阴性,病灶应通过影像学每间隔24周随访,直至结节消失、增大或呈现HCC诊断特征。如病灶增大但仍无典型的HCC改变,推荐重复活组织检查。

3 HCC分期

HCC的预后预测相当复杂,因为肝功能也直接影响HCC的预后。目前尚无全球公认的HCC分期系统。为更好地评估HCC患者预后,推荐分期系统应充分考虑到肿瘤分期、肝功能和全身状

况,当估计寿命时,也应考虑到治疗的影响。目前,巴塞罗那临床HCC分期(BCLC)系统是仅有的包括这些指标的分期系统。BCLC分期通过患者的不同病程来确定HCC的治疗,故被广泛而有效地用于临床试验确定入组人群和不同的治疗组。更新版指南强调,只有应用BCLC分期系统能在临床研究报告的结局与不同患者的预后之间提供有价值的比较。BCLC系统是惟一个综合考虑了肿瘤情况、肝功能和患者体力情况的分期系统,可以更好的预测HCC患者预后。

4 HCC治疗

4.1 手术切除 两版指南都认为单个病灶,无肝硬化或者有肝硬化但肝功能代偿、胆红素正常和肝静脉压力梯度 $< 10 \text{ mm Hg}$ 的HCC患者推荐行手术切除。可以看出,指南中的HCC切除标准比我国目前的切除标准严格很多。总体来说,亚洲地区肝切除治疗HCC的施行比例高于欧美国家。在亚洲的某些中心,34%~40%HCC患者接受肝切除术。指南中的单个病灶指 $< 5 \text{ cm}$ 的病灶,虽然更大的病灶在手术切除技术上是可行的,但是这类病灶多伴有血管侵犯,预后不佳。对于指南中评估门静脉高压所采用肝静脉压力梯度,属于创伤性检查,不是临床上常规检查。两版指南都不推荐肝切除术前、后的辅助治疗。目前还缺少足够的循证医学证据支持手术前、后的辅助治疗能够改善患者的预后。

4.2 肝移植 两版指南都强调,符合米兰标准(单个肿瘤直径 $\leq 5 \text{ cm}$ 或多发肿瘤少于3个且最大直径 $\leq 3 \text{ cm}$)的HCC患者,肝移植是有效的选择。对于是否扩大米兰标准还没有达成共识。在有些扩展HCC患者肝移植指征的研究中,往往将这些患者与符合米兰指征的患者一起分析,造成这些患者有较好的预后。不推荐将扩展常规米兰标准列入肝移植等候名单的标准。对于要等待24周以上患者,可以考虑移植前接受针对HCC的治疗。如预计等候时间太长,有肿瘤进展的高度风险,可导致从等候名单中除名,则应为HCC患者提供活体肝移植。

4.3 经皮局部消融 两版指南认为局部消融是治疗不能手术切除早期HCC的安全、有效的方法,或者作为肝移植的过渡;对于 $< 2 \text{ cm}$ 病灶,无水酒精注射(PEI)治疗和射频消融的疗效相近;但是,射频消融的坏死效应在各种大小的肿瘤更可预见,对于更大肿瘤,已有循证医学的证据表明射频消融比PEI治疗效果更好。对于目前关注的射频消融和手术切除的选择,文献上无一致的结论。意大利的多中心研究表明,病灶 $< 2 \text{ cm}$ 的HCC患者射频消融治疗5年生存率与外科切除的疗效相同。但是,已经有相关的文献提示,接受手术切除HCC患者的复发率低于射频消融的患者。正在日本开展的大规模随机对照临床试验有望获得明确的结果。

4.4 动脉化疗栓塞 对于具有大肿瘤或多病灶而无血管侵犯或肝外转移的非手术HCC患者,推荐肝动脉化疗栓塞(TACE)作为一线非根治性治疗。更新版指南特别指出钇90微球经动脉放疗栓塞能够引起肿瘤明显坏死,安全性也可以接受,但其对患者生存期益处还没有得到证实,其临床价值尚未确定,除临床试验之外,不推荐用作晚期HCC的常规治疗。目前国际上开展的药物洗脱微球治疗HCC,也有类似于钇90微球的问题,对患者生存期影响还需要循证医学证据的支持。

4.5 分子靶向治疗 更新版指南推荐索拉非尼在不能接受手术切除、肝移植、局部消融或者动脉化疗栓塞并从中收益的HCC患者(BCLC-C期)中使用,但是患者肝功能应处于代偿状态。索拉非尼的Ⅲ期国际多中心RCT(SHARP)结果确立了索拉非尼作为治疗晚期HCC的有效方法。亚太地区索拉非尼RCT(ORIENTAL)包括了大多数的乙型肝炎相关HCC,结果也证实了索拉非尼延长晚期HCC患者生存期。使用索拉非尼患者的肝功能要处于代偿状态,一般要求Child-Pugh A级。对于肝功能为Child-Pugh B级、胆红素高的患者需要谨慎使用,要注意索拉非尼对患者肝功能的影响。目前分子靶向治疗是HCC研究的热点;索拉非尼联合化疗、介入或者其他分子靶向药物,索拉非尼在HCC根治性治疗后预防复发的多种研究正在

进行中。指南不推荐他莫昔芬、抗雄性激素、奥曲肽或肝动脉结扎/栓塞，也不推荐全身或选择性动脉内化疗，并且不应作为常规治疗。

综上所述，更新版指南延续了2005年指南的主要内容，并结合了最新的循证医学证据，对部分内容进行了修改。在两版指南的前言中，都强调了肝病科医生在HCC多学科诊治模式中的重要作用。在许多医学中心，多学科临床的发展已经重视肝病科医生在评估患者的肝脏疾病状态和治疗前、治疗中处理肝脏疾病中的作用，包括监测HCC发生和处理检查中的异常结果、制定最合适的治疗方案、确定患者肝功能是否承受治疗和参与决定患者是否适合接受肝移植等方面。由于HCC的特殊性，多发生在有慢性肝病或者肝硬化疾病的基础上，肝病科医生应该在HCC治疗过程

中密切关注患者肝功能；同时要采用有循证医学证据支持、能使患者生存受益的治疗方法，避免不必要的治疗。AASLD 2010年更新版指南是目前最有参考价值的HCC临床指南，值得国内同道关注，结合我国的国情，以进一步规范HCC的临床诊治。

参考文献

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42: 1208-1236.
- [2] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[EB/OL]. 2010. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010.pdf>.

收稿日期：2011-02-01

（转自《中国医学前沿杂志（电子版）》2011年第3卷第1期）

• 消息 •

《中国肝脏病杂志（电子版）》征稿启事

《中国肝脏病杂志（电子版）》为卫生部主管、人民卫生出版社主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的肝脏病学专业学术电子期刊，是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊（CD-ROM）。本刊以电子期刊特有的表现形式，运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等，图文声像并茂，是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果，以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目：

- (1) 继续医学教育（视频）；
- (2) 临床病理讨论（病例分析、典型图像分析、专家点评）。

本刊的办刊宗旨是：

贯彻党和国家的卫生工作方针政策，贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针，紧跟国际医学发展趋势，及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展，促进国内外肝脏病学学术交流。

本杂志为季刊，16开，64页，逢季末月20日出版。每期定价20元，全年定价80元。本刊已纳入“中国核心期刊（遴选）数据库”中进行论文统计和引证查询。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059

网址：<http://www.j-ditan.com>