

· 述评 ·

# 肝细胞癌的临床诊治:从指南到临床实践

王涛, 陈东风

陆军军医大学大坪医院 消化内科, 重庆 400042

**摘要:**肝细胞癌(HCC)发病隐匿,进展速度快,治疗效果差,是严重危害人民健康的常见恶性肿瘤。因此,国内外众多学术团体针对HCC筛查、诊断、治疗等方面的关键问题,发布了基于循证医学证据的多项肝癌诊治指南并不断进行更新。临床医生需在结合自身专业背景的基础上,对指南进行全面学习,以提高对肝癌领域相关进展的认识,进一步提高HCC患者的治疗效果。

**关键词:**癌, 肝细胞; 诊断; 综合疗法

**基金项目:**国家自然科学基金青年科学基金项目(82002585); 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0171)

**中图分类号:**R735.7      **文献标志码:**A      **文章编号:**1001-5256(2021)08-1745-03

## Clinical diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: From guidelines to clinical practice

WANG Tao, CHEN Dongfeng. (Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC), characterized by insidious onset, rapid progression, and poor treatment outcome, is a common malignant tumor that seriously affects the health of people. Therefore, various academic research associations in China and globally have released a number of evidence-based medicine guidelines for liver cancer, focusing on the key issues in the screening, diagnosis, and treatment of HCC, and made constant updates to these guidelines. Clinicians are recommended to comprehend these guidelines with reference to their own specialties, so as to gain a better understanding of the advances in the field of liver cancer and further improve the prognosis of HCC patients.

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Diagnosis; Combined Modality Therapy

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China Young Scientist Fund (82002585); General Project of Chongqing Natural Science Foundation (cstc2020jcyj-msxmX0171)

根据恶性肿瘤细胞起源,原发性肝癌主要分为肝细胞癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)和HCC-ICC混合型3种。这3种原发性肝癌亚型在发病机制、恶性行为、治疗方法及预后等各方面的差异较大,其中HCC约占85%~90%,是我国最常见的恶性肿瘤之一,仅在我国,每年的新发病例数(约466 000人)及死亡病例数(约422 000人)占全世界总例数的50%以上<sup>[1-2]</sup>。尽管近年来随着乙型肝炎疫苗接种人群的增长以及健康宣教普及,我国HCC发病率开始呈现下降趋势,但患者的总体预后仍不能令人满意。HCC严重危害人民健康,进一步降低其发病率及死亡率的工作依然任重道远。

对于早期HCC患者,如何精准识别高危人群并进行筛查,使患者从早诊早治中获得长期生存;对于具有治疗指征的HCC患者,如何确定患者分期、把握手术或介入等操作的适应证,使患者通过合适治疗获得最大受益;对于晚期HCC患者,尤其是难以接受根治性手术切除的晚期HCC患者,如何通过有效的系统治疗减轻肿瘤负荷、

改善肿瘤相关症状、提高生活质量、延长生存时间,这些现实临床问题是肿瘤患者、临床医师、科研工作者共同关注的课题。为此,中国临床肿瘤学会(CSCO)、欧洲肝病学会(EASL)、美国临床肿瘤学会(ASCO)、美国肝病学会(AASLD)、美国国家综合癌症网络(NCCN)、亚太肝病学会(APASL)等众多国内外学术团体均发布了肝癌诊疗指南,并根据循证医学证据对其不断更新,为HCC患者的临床诊疗实践提供了不断完善的依据和指导。

### 1 国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》强调诊治规范性

2019年12月29日,国家卫生健康委员会医政医管局在2017年版原发性肝癌诊疗规范的基础上,发布了《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》<sup>[3]</sup>。在该规范中,专家组从我国HCC患者特点出发,根据患者一般情况(体力活动状态的PS评分)、肝肿瘤情况及肝功能情况(Child-Pugh分级)3个维度,提出了针对我国肝癌患者的分期方案(China liver cancer staging, CNLC),并归纳出各CNLC分期对应的治疗路线图,为我国HCC患者预后评估及治疗方案的选择提供了重要依据。例如,CNLC I期患者可选择手术切除、消融、肝移植等治疗方式;CNLC II期可使用经肝动脉化疗栓塞术(TACE)、手术切除及系

DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.001

收稿日期:2021-05-28;修回日期:2021-05-28

通信作者:陈东风, chendf1981@126.com

统治疗;CNLC III 期患者则可采用 TACE、系统治疗、放疗等手段;CNLC IV 期患者可选用对症支持、姑息治疗等<sup>[3]</sup>。针对患者分期实施不同的治疗措施,显示了 CNLC 分期方案在指导我国肝癌患者治疗中的价值。

鉴于外科治疗是 HCC 患者获得根治和长期生存最主要的途径,该规范还对肝切除术的基本原则、全身情况及肝脏储备功能评估方法、HCC 切除的适应证、术前及术后治疗、根治性切除标准甚至具体手术切除技术进行了详尽的描述,这不仅有助于内科医生及时准确地判断适合手术的 HCC 患者,更以官方规范的形式明确了肝胆外科医生在术前、术中、术后对患者的评估及处理要点。同时,对于局部消融治疗或 TACE 治疗的患者选择、技术要求、疗效评价、术后随访等方面,该规范也基于循证医学证据进行了详述。除此之外,该规范还在附录中强调了对 HCC 患者进行“液体活检”的意义,并列出了灵敏度和特异度可能优于 AFP 等临床常用血清学指标的“液体活检”标志物:循环游离 microRNA 组合<sup>[4]</sup>、外周血 Ep-CAM<sup>+</sup> 循环肿瘤细胞<sup>[5]</sup>、循环肿瘤 DNA<sup>[6]</sup> 等。其中,基于上述循环 microRNA 模型的肝癌检测试剂盒已在国家药品监督管理局注册,并进入临床应用,有望造福更多 HCC 患者。

## 2 CSCO《原发性肝癌诊疗指南(2020)》突出进展性

CSCO 对于指南的更新制定,不仅涉及国外先进经验,同时还强调我国学者的临床研究。在其发布的《原发性肝癌诊疗指南(2020)》<sup>[7]</sup>中,相比于上一版本,较为令人关注的是对晚期 HCC 治疗用药方案的更新。其中,对于肝功能较好(Child-Pugh $\leq 7$ 分)的晚期 HCC 患者,指南将我国自主研发的多激酶抑制剂多纳非尼(Donafenib)列入了一线方案(I 级推荐,1A 类证据)。在一项纳入 659 例患者的开放标签、随机、平行对照的 II/III 期多中心临床试验(ZGDH3 研究)<sup>[8]</sup>中,与索拉非尼相比,多纳非尼能够显著改善晚期 HCC 患者总体预后:多纳非尼组与索拉非尼组的中位生存期分别为 12.1 个月和 10.3 个月( $HR = 0.831, 95\% CI: 0.690 \sim 0.988, P = 0.0363$ ),两组的中位无进展生存期以及确认后的客观缓解率、疾病控制率均无显著差异,且多纳非尼在安全性和耐受性方面优于索拉非尼,有望成为一线治疗的优选药物。而且,该版本指南还将我国自主研发的卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)及阿帕替尼(Apatinib)联合应用<sup>[9]</sup>,作为奥沙利铂为主方案耐药后的二线治疗(II 级推荐,2B 类证据),体现了我国在 PD-1 抑制剂开发应用领域取得的重大进展。

为避免单科诊疗的局限性,该指南还强调应将多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT)模式作为指导 HCC 患者诊疗的重要方式,并对 MDT 的学科构成、成员要求、讨论内容、日常活动进行了统一。MDT 模式可为患

者提供一站式全套医疗服务、促进学科间交流,且有利于建立完善在多学科专家共识基础上的诊疗原则和临床实践指南。HCC 患者可以从规范化基础上的个体化、以临床证据为基础的临床治疗决策中更好地受益。

此外,我国的原发性肝癌指南更新频率较欧美指南更为密集,且均包含了较详细的抗病毒策略以供选择,这体现了我国是肝癌大国和 HBV 相关 HCC 仍占主要地位的国情,值得各科医生关注并付诸临床实践。

## 3 欧美指南关注人群筛查及影像评估

对于欧美国家而言,其 HCC 发病率相对较低,且病因多为大量饮酒、HCV 感染、肥胖等,故肝癌指南更多地侧重病因学以及对高危人群筛选及监测。以最新版本 of the EASL 肝癌指南(2018)<sup>[10]</sup>为例,在循证医学证据的基础上,使用决策分析及成本效益模型兼顾筛查成本,将 HCC 筛查目标人群分为了 Child-Pugh A/B 期肝硬化患者、Child-Pugh C 期肝硬化患者、计划进行肝移植的肝硬化患者、非肝硬化的肝炎病毒感染者、非肝硬化的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者等多个层次,结合由年龄、性别和血小板构成的 PAGE-B 风险评分<sup>[11]</sup>,分别指导监测手段和监测间隔。在 AASLD 指南<sup>[12]</sup>中,则依照 HCC 年发生率,将高危人群按族裔、性别、年龄、是否存在 HBV/HCV 感染、是否存在 NAFLD 相关性肝硬化等进行分类检测,同时对遗传性血色素沉着症肝硬化、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症肝硬化及儿童 HCC 等罕见人群的监测也进行了描述。对不同风险等级的高危人群分层监测和随访,体现了国外指南预防为主、早诊早治的观点,同样值得我国临床医生认真研读。

影像学在 HCC 的诊断中起着至关重要的作用。在活检之前,无创成像即可成为诊断及治疗的依据<sup>[12]</sup>。众多肝癌指南均将多相期 CT/MRI 扫描列为诊断及评估 HCC 的重要手段。尤其是在 AASLD 指南中,采用大量篇幅强调了肝脏成像报告和数据系统(LI-RADS)<sup>[13]</sup>在 HCC 筛查和诊断中的价值。LI-RADS 是报告数据体系(RADS)的重要组成部分,RADS 体系由美国影像学会提出,体系中的甲状腺结节危险分层系统(TI-RADS)已在临床广泛应用。LI-RADS 利用 CT/MRI 动脉期强化(包括强化包膜、非周边廓清、阈值增长等主要征象)、病变大小等指标,将影像异质性和疾病性质相统一,可对大于 10 mm 的肝脏可疑病变进行良恶性区分:LI-RADS 1 表示肯定为良性病变(如肝囊肿);LI-RADS 2 表示可能为良性病变(如典型血管瘤);LI-RADS 3 表示发生 HCC 的可能性较低,如动脉期小结节区域的过度增强;LI-RADS 4 表示可能为 HCC(如 $\geq 2$  cm 的病变,动脉期过度增强,但并不消退,或在动脉期与肝脏的强化程度相同,但在动脉后期增幅较小等);LI-RADS 5 则表示典型的

HCC 病灶。LI-RADS 为影像学表现不典型的肝脏病灶定性及后续治疗提供了依据,也为 HCC 防治 MDT 提供了平台,值得学习应用。在不远的将来,可望将 LI-RADS 与肝脏的症状、体征、实验室检查有机结合在一起,提出中国特色的不同阶段 HCC 演进临床表征,更好地指导临床随访及治疗。

肝癌患者表现的多样性和肿瘤本身的异质性是造成 HCC 早期发现困难、晚期治疗棘手的重要原因。面对众多国内外不断更新的肝癌诊疗指南,临床医生不仅要熟练掌握,更要根据指南侧重和自身认识“取长补短”,以更好指导临床实践。临床相关学科也应加强交流协作,组成多学科团队,根据指南开展 HCC 患者的诊疗工作,以进一步改善 HCC 患者的预后。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**王涛负责检索文献,撰写论文;陈东风负责修改论文并校对。

#### 参考文献:

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] GORDAN JD, KENNEDY EB, ABOU-ALFA GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4317–4345. DOI: 10.1200/JCO.20.02672.
- [3] Bureau of Medical Administration National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2019 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(2): 277–292. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007.  
中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(2): 277–292. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007.
- [4] 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. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2697.
- [5] SUN YF, XU Y, YANG XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1458–1468. DOI: 10.1002/hep.26151.
- [6] QU C, WANG Y, WANG P, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(13): 6308–6312. DOI: 10.1073/pnas.1819799116.
- [7] Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2020 edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.  
中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 原发性肝癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [8] BI F, QIN S, GU S, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicentre phase II/III trial[C]. Chicago, 2020 ASCO Annual Meeting Symposium: abstract 4506.
- [9] YUAN GS, HE WM, HU XY, et al. Clinical efficacy and safety analysis of camrelizumab combined with apatinib as a second-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A multicenter retrospective study[J]. *Chin J Hepatol*, 2021, 29(4): 326–331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210329-00148.  
袁国盛, 何伟猛, 胡晓云, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗不可切除肝细胞癌的临床疗效及安全性分析: 一项多中心回顾性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(4): 326–331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210329-00148.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [11] CALLEJA JL, CRESPO J, RINCÓN D, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(6): 1138–1148. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.028.
- [12] MARRERO JA, KULIK LM, SIRLIN CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 723–750. DOI: 10.1002/hep.29913.
- [13] TANG A, BASHIR MR, CORWIN MT, et al. Evidence supporting LI-RADS major features for CT- and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 29–48. DOI: 10.1148/radiol.2017170554.

引证本文: WANG T, CHEN DF. Clinical diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: From guidelines to clinical practice [J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(8): 1745–1747.

王涛, 陈东风. 肝细胞癌的临床诊治: 从指南到临床实践 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(8): 1745–1747.

(本文编辑: 葛俊)