



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.003
<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.003>
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7):813-817.

· 指南解读 ·

欧洲肝脏研究学会肝细胞癌临床实践指南 (2018) 更新要点解读

陶一明, 王志明

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

鉴于欧洲乃至全球肝细胞癌(HCC)发病率和病死率的不断攀升,增强早期监控力度、提高早期诊断率、精准分期指导个体化治疗是目前HCC管理的关键。2018年4月,欧洲肝脏研究学会(EASL)更新发布了HCC临床实践指南,聚焦HCC的监测、诊断、分期和治疗的相关问题,对HCC分期系统以及各期患者治疗策略的推荐进行全面更新。基于中国原发性肝癌诊疗规范(2017年版)重要观点、最新循证医学证据,笔者对指南更新要点作一解读,旨在为临床决策者对HCC管理指南的灵活应用提供帮助。

关键词

癌,肝细胞;指南;欧洲肝脏研究学会

中图分类号:R735.7

Interpretation of essential points of the updates of EASL clinical practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma (2018)

TAO Yiming, WANG Zhiming

(Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Due to increased incidence and mortality rates of hepatocellular carcinoma (HCC), enhancing early detection efforts, improving early diagnosis rates and personalized therapy guided by precise staging are of great importance for management of HCC at present. In April 2018, the European Society for the Study of the Liver (EASL) released the updated clinical practice guidelines for HCC, focusing on HCC monitoring, diagnosis, staging, and treatment related issues, which comprehensively updated the recommendations for the HCC staging system and the treatment strategies for patients in various stages. Based on the main points of the guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017) and latest evidence-based research resources, the authors interpret the essential points of the updates, so as to provide help for the clinical decision makers to appropriately apply the guidelines for HCC management.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Guidebooks; European Society for the Study of the Liver

CLC number: R735.7

收稿日期: 2018-05-22; 修订日期: 2018-06-17。

作者简介: 陶一明, 中南大学湘雅医院副研究员, 主要从事普通外科临床与基础方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: zhimingwang@cus.edu.cn

肝细胞癌（HCC）占到原发性肝脏肿瘤的90%以上。尽管目前已经对HCC患者提供有效的监测和治疗方案，但是患者总体生存仍然不尽如意，复发转移率居高不下，高居全球恶性肿瘤死因第2位，日渐成为全球重大的健康问题^[1-2]。2012年欧洲肝脏研究学会（European Association for the Study of the Liver, EASL）专家组和欧洲癌症研究治疗组织（European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC）首次颁布HCC管理指南^[3]。2018年EASL基于最新的循证医学证据，聚焦HCC的监测、诊断、分期和治疗的相关问题，再次发布HCC管理指南，对各期患者治疗策略的推荐进行全面更新^[4]。现就文献指南更新要点作一解读，旨在帮助医生和医疗保健机构优化HCC患者的诊断和治疗，实行HCC患者个体化治疗。

1 定期监测对象

增强早期监控力度、提高早期诊断率依旧是HCC管理的首要问题。对于有HCC发病风险人群进行定期监测有利于早诊早治。更新指南推荐：

(1) 首要一类监测对象是肝功能Child-Pugh A和B级以及等待肝移植的Child-Pugh C级的肝硬化患者。(2) 慢性乙肝感染但尚未进展为肝硬化的患者，其HCC发病风险介于一般人群和乙肝肝硬化患者之间，需要定期监测。(3) 对于丙肝无法准确界定重度肝纤维化和肝硬化，因此该指南仍推荐对慢性丙肝有肝纤维化的患者进行监测，包括瞬时弹性彩超检查。(4) 对于非病毒引起的无肝硬化的肝病，包括酒精性和非酒精性脂肪性肝病，纳入有进展为HCC危险因素的患者也是潜在的监测对象，每6个月进行1次腹部超声检查。

2 影像学技术诊断标准进展

新版指南仍推荐选择性采用影像学诊断和病理学诊断为依据的诊断策略，但对比增强彩超（CEUS）及血管造影对诊断的作用仍存在争议。具体影像学技术选择及细节方面有所更新：(1) 对于有肝硬化背景的患者，影像学技术（包括4期CT扫描、动态对比增强MRI）应基于典型的肿瘤

影像学证据（动脉期血管增生像以及延迟期肝门静脉充盈缺损）。(2) 多项研究表明钆塞酸二钠（EOB，普美显）MRI对缺乏典型表现的HCC结节以及高度异型增生结节有更高的敏感性，较常规增强MRI或CT方法更利于<2 cm的病灶检出。(3) 考虑超声对比剂分布问题以及胆管细胞癌类似强化，新版指南不推荐对比增强的超声造影作为首选的影像学诊断检查。(4) 门静脉癌栓与血栓之间的鉴别仍然是HCC影像诊断的难题。故新版指南未对此提出推荐意见，但指出动脉后期强化以及MRI弥散加权相高信号可能有助于门静脉癌栓的诊断。(5) PET扫描并不适用于早期病变的确诊。

3 不具有肝硬化背景的肝脏结节活检病理策略

鉴于无肝硬化背景HCC较少呈现肝硬化基础上的典型HCC影像强化特点，以及肝腺瘤、富血供转移性HCC等其它可能诊断，新版指南明确了，无创性诊断标准仅适用于肝硬化患者，并在影像学技术（包括4期CT扫描、动态对比增强MRI）证据支持的基础上。对不具有肝硬化背景的HCC患者须进行病理活检。HCC的病理学诊断依据国际公认的推荐标准。GPC3、HSP70及谷氨酰胺合成酶免疫染色和/或GPC3、LYVE1及survivin（生存素）的基因表达谱有助于区分早期HCC的高等级退变结节。其它的一些特殊染色可用于区分祖细胞（K19、EpCAM）或评估肿瘤新生血管形成（CD34）^[5]。病理组织学评估有助于判定肝硬化基础上结节性病灶的性质，包括HCC、肝内胆管癌（ICC）、HCC-ICC混合型；与转移性HCC的鉴别，特别是神经内分泌癌、转移性鳞癌以及肺癌肝转移。组织学评估也有助于良性和癌前病灶与高分化HCC的鉴别。

4 直径1~2 cm肝脏结节复查监测及活检病理

对于肝硬化基础上结节，新版指南推荐以1 cm大小划定彩超随访、进一步增强影像检查、以及活检等诊断和短期随访（每3~4个月）策略：(1) 结节直径<1 cm的肝硬化患者，应在发现的第1年中

每4个月进行1次超声检查,并在1年之后每6个月复查1次。(2)肝硬化患者直径为1~2 cm的小结节诊断是否为HCC应符合无创性检查的诊断标准或经活检病理证实。疑似患者、随访中出现结节增大或有恶化倾向的患者,推荐二次活检。(3)结节直径>2 cm并有明确影像学证据的肝硬化患者可诊断为HCC。疑似患者或影像学特征不典型的患者应行活检以明确诊断。

5 巴塞罗那评分(BCLC)新的分层抉择 实施肝切除术

2012年EASL/EORTC指南提出的肝硬化HCC患者肝切除标准(单个肿瘤、肝功能良好、肝静脉-门静脉压力梯度 ≤ 10 mmHg或血小板计数 $\geq 100\ 000/\text{mL}$)仍然是“理想”标准。与2012年版本相比,新指南对于HCC分期系统的最大更新在于“改良的巴塞罗那评分(BCLC)的进一步分层”,主要集中在极早期与早期患者当中。早期HCC(BCLC-A期)包括了单个病灶>2 cm和3个病灶<3 cm,而体质状态和肝功能储备均良好的患者,推荐手术切除作为治疗的首选。新版指南中特别阐述了对于单个病灶直径超过5 cm的临床争议,根据其所具有的手术可切除性仍推荐将其归入本期中。新版指南特别关注HCC患者的手术标准能明显影响患者结局的创新和选择标准。推荐手术切除作为治疗非肝硬化HCC患者的首选,即使巨块肝切除也只有很低的威胁生命的并发症。需要重视的是NAFLD和代谢综合征患者行肝切除的风险更接近于有肝硬化患者。这些患者常合并的血脂异常、高血压、糖尿病、肥胖、慢性心脏和肺功能障碍等,对预后有良好的不良作用^[6]。

6 “治疗分期迁移”概念的提出

对于中期HCC(BCLC-B期)一类较少的多发结节病灶累及肝左、右叶,没有血管侵犯或肝外转移、但通常有病灶相关的症状的亚群患者,新指南推荐将其归到更晚期的BCLC-C期或D期。对于虽然为Child分级B但有难治性腹水、自发性细菌性腹膜炎、低钠血症、或复发的肝性脑病,表明预后差,如果不适合移植则指南也建议归类到

BCLC-D期。故新版指南特别提出了“治疗分期迁移”(treatment stage migration)的概念,即因为一部分患者在同一期尚未完成所有潜在治疗选择或治疗无效情况下,需要尝试同一期其它潜在合适的治疗或进入到下一分期进行治疗。如BCLC-B期介入治疗失败的患者,建议进入到BCLC-C期接受索拉非尼靶向治疗。但指南所提出的改良BCLC分期系统针对每个分期均是单一的治疗选择,且未包括可能有效的放疗。多个临床研究表明联合治疗明显提高中晚期HCC的疗效,值得进一步关注和研究。

7 肝移植

肝移植被推荐作为不适合切除且符合米兰标准(Milan标准)HCC患者的一线选择。新指南强调肝移植等待期患者应行HCC筛查,以检测或控制肿瘤进展,并为优先进行移植手术提供证据支持。(1)如果肿瘤应答率较好,患者移植等待期超过6个月,则局部治疗可采用新辅助治疗。(2)对于单个结节直径<5 cm或多发小结节Milan标准并且不适合手术切除的患者,肝移植为首选治疗选择,但是预计肝移植手术期间及1年内的病死率分别为3%和 $\leq 10\%$ 。(3)HCC患者扩大肝移植手术的限定标准尚未建立。Milan适度扩大标准可用于“达7级”但无微血管侵犯患者,不推荐超过常规标准的HCC降低分级方案,分级下降评估应按照RECIST标准,但这一指征需要进一步的前瞻性研究予以验证。活体肝移植是等待时间超过6~7个月以上患者的替代方案,可提供一种合适的场所在研究项目中来探索其它适应证。

8 HCC局部消融治疗

新指南在局部射频消融方面指出:(1)在极早期HCC患者中可以采用有利位置的射频消融作为可手术患者的一线治疗选择。(2)在局部射频消融或无水酒精注射被认为是不适合手术的BCLC-A期肿瘤的治疗标准,其他消融治疗如微波或冷冻仍在研究中。(3)在大多数情况下,由于控制较好,射频消融术仍然是<5 cm肿瘤的主要消融疗法。(4)射频消融术在技术上不具备可行性时(约10%~15%),

可推荐乙醇注射治疗。(5) 肿瘤 <2 cm, BCLC-A期, 90%以上的长期预后较好的病例均可实现完全应答, 此类疗法是否可作为手术切除的替代疗法尚未确定。

9 HCC 化疗栓塞及放射治疗

新指南在化疗栓塞和经导管治疗方面指出:

(1) BCLC-B期, 无症状的多结节肿瘤但无血管侵犯或肝外扩散的患者推荐化疗栓塞治疗。(2) 与明胶海绵-碘油微粒相比, 药物释放微粒的全身性不良事件较少, 但反应率类似。(3) 失代偿性肝病, 肝功能不全晚期, 肉眼侵犯或肝外扩散患者不适用化疗栓塞。(4) ^{131}I 或 ^{90}Y 玻璃微珠内部放疗已显示具有安全的抗肿瘤效果前景, 但不推荐作为标准治疗, 还需进行在这一人群中进一步的试验。(5) BCLC-B期HCC的治疗不推荐使用选择性动脉内化疗(TACE)或碘化油^[7]。(6) 尽管研究结果显示立体定向放疗对于IIIA和IIIB期的HCC有疗效和安全性, 迄今还没有前瞻性临床研究证明体外放射治疗是最为有效的治疗选择^[8]。故新版指南提出迫切需要进行大型前瞻性研究, 特别是随机III期试验评估体外三维适形放疗的作用。

10 HCC 全身治疗和免疫治疗

对于进展期HCC(BCLC-C期), 新版指南在全身治疗中除了标准索拉非尼作为一线治疗外, 还增加了仑伐替尼为替代的一线药物以及瑞戈非尼(nublexa)或PD-1抑制剂纳武单抗(opdivo/nivolumab)二线治疗。在晚期HCC中, PD-1抑制剂用于接受过索拉非尼治疗后的HCC患者, 疗效显示出良好的安全性和疗效。标志着HCC治疗正式进入免疫时代。过继性免疫治疗降低HCC复发, 增加根治后的无复发生存率和总生存率, 免疫检查点抑制剂引起了未来研究的兴趣。新版指南强烈鼓励对此进行前瞻性研究。新版指南还认为全身化疗方案(多柔比星或奥沙利铂)没有生存获益, 抗雄激素药物治疗(他莫西芬)对HCC既没有抗肿瘤作用, 也没有生存优势, 因此不推荐。此外终末期HCC患者(BCLC-D期)患者预后不佳, 应接受姑息性支持治疗, 包括止痛, 营养

和心理支持治疗。一般情况下, 临床试验不应考虑纳入上述患者。

11 多学科诊疗团队的模式

HCC治疗领域的特点是多种方法、多个学科共存, 近几年多学科合作的综合治疗是HCC研究与临床讨论的核心, 对比EASL与中国指南分期及治疗推荐可以看出: EASL指南以肿瘤负荷(数量及大小)为标准将早期HCC再次分层, 较为详细地制定了不同治疗方式的优选顺序, 但中、晚期均推荐单一TACE和索拉非尼为标准治疗。《中国原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》考虑到我国分科诊疗制度的实施与各地区和经济水平差异, 更加重视多学科诊疗团队的模式, 推荐治疗策略应遵循“最好+可以”的原则, 充分讨论患者情况并制定个性化治疗方案^[9-10]。

HCC存在全球分布区域的异质性和病因的差异(如西方以丙型肝炎病毒性肝炎和酒精性肝病为主要病因), 目前全球尚无统一的HCC分期方法^[11]。BCLC是目前国际广泛认可的HCC分期系统。基于近年不断有研究挑战BCLC分期推荐用于预后预测、治疗方案的制定、临床试验设计中分层患者的精确度^[12]。2018版指南EASL专家组也认为试验中报告的BCLC B/C期患者存活范围确实值得再考虑, 因此建议细化BCLC分期系统, 优化不同分层患者治疗方案的制定。对比中国与EASL指南分期系统可以看出(表1), 两者均是基于肿瘤负荷、肝功能情况和一般情况进行患者分层, 主要差别在于中国HCC临床管理方案对于每一类患者的评分范围相对较宽, 更加适用于我国具体国情及实践积累的特色方案^[10]。HCC是复杂性基因疾病, 具有非常强的肿瘤异质性和复杂的肿瘤微环境, 尤其是免疫微环境^[13-14]。新近研究发现并证实, 肿瘤出血坏死和HCC侵袭转移及免疫微环境(CLEC1B及PD-L1异常表达)可能具有一定内在联系, 具有潜在的临床分期应用价值^[15-16]。笔者体会并思考: “HCC临床分期标准是否需要纳入肿瘤免疫因素进行综合评估?”^[17]。随着新的HCC复发转移分子机制的诠释; 扩大范围的HCC样本病理学研究方法改进。未来新的HCC研究成果有望为HCC临床管理指南提供新的理论依据。

表1 欧洲和中国肝癌指南分期系统比较

Table 1 Comparison of the staging systems between European and Chinese guidelines

2018年版EASL肝癌临床管理指南(BCLC分期修订)	2017年版中国原发性肝癌诊疗规范(中国分期专家共识)
BCLC (0~A) 肿瘤单个,无论大小; 2~3个, <3 cm Child评分A,无腹水 PS评分0 无血管侵犯,无肝外转移	I (a~b) 肿瘤单个,无论大小; 2~3个, <3 cm Child评分A~B PS评分0~2 无血管侵犯,无肝外转移
BCLC (B) 肿瘤2~3个, >3 cm; 肿瘤>4个,无论大小 Child评分A,无腹水 PS评分0 无血管侵犯,无肝外转移	II (a~b) 肿瘤2~3个, >3 cm; 肿瘤>4个,无论大小 Child评分A~B PS评分0~2 无血管侵犯,无肝外转移
BCLC (C) PS评分1~2 Child评分A,无腹水 血管侵犯,肝外转移	III (a~b) PS评分1~2 Child评分A~B 血管侵犯,肝外转移
BCLC (D) PS评分3~4 终末期肝功能	IV (a~b) PS评分0~2且Child评分C PS评分3~4

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
- [2] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127):1301–1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [3] European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4):908–943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- [4] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; 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.
- [5] Govaere O, Komuta M, Berkers J, et al. Keratin 19: a key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas[J]. *Gut*, 2014, 63(4):674–685. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304351.
- [6] Reddy SK, Steel JL, Chen HW, et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease[J]. *Hepatology*, 2012, 55(6):1809–1819. doi: 10.1002/hep.25536.
- [7] Galle PR, Tovoli F, Foerster F, et al. The treatment of intermediate stage tumors beyond TACE: From surgery to systemic therapy[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1):173–183. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.007.
- [8] Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5):452–459. doi: 10.1200/

JCO.2015.61.4925.

- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7):635–647. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001. Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Commission of the PRC. Standardization of diagnosis and treatment for hepatocellular carcinoma (2017 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2017, 16(7):635–647. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [10] 孙惠川, 王征, 周俭, 等. 2017年版中国肝癌诊断和治疗规范解读[J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(1):1–3. Sun HC, Wang Z, Zhou J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017)[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2018, 33(1):1–3.
- [11] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):601–608. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.029.
- [12] Zhong JH, Lu SD, Wang YY, et al. Intermediate-stage HCC--upfront resection can be feasible[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(5). doi: 10.1038/nrclinonc.2014.122-c3.
- [13] Li L, Wang H. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2):191–197. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.018.
- [14] Yarchoan M, Xing D, Luan L, et al. Characterization of the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23):7333–7339. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0950.
- [15] 陶一明, 王志明. 出血坏死型肝细胞癌病理特征及预后的前瞻性初步研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1):6–11. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.002. Tao YM, Wang ZM. Pathologic features and prognosis of hepatocellular carcinoma with hemorrhagic/necrotic phenotype: a prospective preliminary study[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):6–11. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.002.
- [16] Hu K, Wang Z, Li J, et al. CLEC1B expression and PD-L1 expression predict clinical outcome in hepatocellular carcinoma with tumor hemorrhage[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2):552–558. doi: 10.1016/j.tranon.2018.02.010.
- [17] Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3):812–826. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.007.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陶一明, 王志明. 欧洲肝脏研究学会肝细胞癌临床实践指南(2018)更新要点解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):813–817. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.003

Cite this article as: Tao YM, Wang ZM. Interpretation of essential points of the updates of EASL clinical practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma (2018)[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(7):813–817. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.003