

2012 EASL-EORTC 肝细胞癌诊治指南要点

杨兴祥,江 南

(四川省医学科学院·四川省人民医院感染科,四川 成都 610072)

【摘要】 肝细胞癌在欧洲和全球不断攀升,欧洲肝脏研究学会和欧洲癌症治疗研究组织(EASL-EORTC)发布了肝细胞癌临床实践指南,该指南包括肝细胞癌流行病学、危险因素和预防、监测、召回策略、诊断、分级系统 and 治疗。

【关键词】 肝细胞癌;指南;诊断;治疗

【中图分类号】 R735.7;R056 【文献标识码】 A 【文章编号】 1672-6170(2012)04-0050-03

2012 EASL-EORTC guidelines to essentials on the management of hepatocellular carcinoma
YANG Xing-xiang,JIANG Nan(*Department of Infectious Disease,Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital,Chengdu 610072,China*)

【Abstract】 The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is increasing in Europe and worldwide. European Association for the Study of the Liver and European Organization for Research and Treatment Cancer(EASL-EORTC) published clinical practice guidelines of HCC,which included epidemiology,risk factors and prevention,surveillance,recall policy,diagnosis,staging systems and treatment of HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma;Guidelines;Diagnosis;Treatment

2012 年 3 月 15 日欧洲肝脏研究学会(EASL)首次联合欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)发布了肝细胞癌诊治指南,现将指南的要点介绍如下。

1 流行病学、危险因素和预防

①肝细胞癌在欧洲和全球不断攀升。②乙型肝炎疫苗推荐用于所有新生儿和高危人群(证据等级 2D,推荐等级 1A)。③卫生行政部门推荐预防 HBV/HCV 传播,鼓励预防肥胖及酒精摄入的生活方式(证据等级 3A,推荐等级 1A),控制代谢状态,如糖尿病(证据等级 3,推荐等级 2B)。④慢性肝炎患者,抗病毒治疗可以导致乙型肝炎患者持续的 HBV 抑制和丙肝患者的持续病毒学应答,从而阻止肝硬化的发展和由此而来的肝细胞癌的发生(证据等级 1A,推荐等级 1A),抗病毒治疗的应用遵循 EASL 慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎管理指南。⑤一旦肝硬化确定,抗病毒治疗在阻止肝细胞癌发生的益处尚未被有力的证明(证据等级 1D,推荐等级 2B)。

2 监测

①监测程序执行的目的是区分高危人群和早期肝细胞癌检测生物标志的识别,以此降低肝细胞癌相关死亡率是主要的公共卫生目标(证据等级 1D,推荐等级 1B),政府卫生政策和研究机构应该满足这些需要。②有发生肝细胞癌的高危患者应该进入监测程序,高危人群描述见表 1(证据等级 1B/3A,推荐等级 1A/B)。③使用腹部超声监测高危人群,

由有经验的医生完成,每 6 个月一次(证据等级 2D,推荐等级 1B)。④以下情况除外:下列病例推荐缩短随访间隔(每 3~4 月一次):发现小于 1 cm 的结节(见召回策略);行切除或局部治疗后的随访患者(证据等级 3D,推荐等级 2B)。⑤作为早期检测的确切肿瘤标志物需进一步发现,目前常规临床使用的标志物(如 AFP,AFP-L3,DCP(异常凝血酶原))还不尽人意(证据等级 2D,推荐等级 2B)。⑥等待肝移植患者应行 HCC 筛查,以检测和控制肿瘤进展,并帮助确定优先肝移植提供依据(证据等级 3D;推荐等级 1B),见表 1。

表 1 HCC 监测推荐:监测的成人推荐

肝硬化患者,Child-pugh A 和 B*
肝硬化患者,等待肝移植 Child-pugh C**
乙型活动性肝炎非肝硬化患者或有 HCC 家族史***
慢性丙型肝炎非肝硬化患者和进展的肝纤维化 F3****

* 证据等级 3A,强度 B1; ** 证据等级 3D,强度 B1; *** 对于亚洲患者证据等级 1B,强度 A1;西方患者证据等级 3D,强度 C1; **** 对于亚洲患者证据等级 3D,强度 B1;西方患者证据等级 3D,强度 B2

3 召回策略

①肝硬化患者,超声发现直径小于 1 cm 的结节,第一年应 4 月随访一次,以后每 6 月复查一次(证据等级 3D,推荐等级 2B)。②肝硬化患者,直径 1~2 cm 的结节诊断为 HCC 应符合无创性检查诊断标准或经活检病理证实。以下情况推荐肝脏病理学专家对活检进行评估,不确定病例、随访中结节增大或强化形态发生改变推荐第二次肝活检(证据等级 2D,推荐等级 1B)。③肝硬化患者,直径大于 2 cm 的结节,通过一种影像学检查,根据典型的影像

【作者简介】杨兴祥,男,硕士,主任医师。四川省医学会感染病学学会委员,四川省医师协会感染病专科分会委员,成都市感染病学学会委员。主要从事肝病和感染性疾病临床与科研工作。

学特征可诊断 HCC。疑似或影像学特征不典型的患者应通过肝活检明确诊断(证据等级 2D,推荐等级 1A)。

4 诊断

①HCC 的诊断基于无创性标准或病理学(证据等级 2D,推荐等级 1A)。②HCC 的病理学诊断根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/或基因表达谱(GPC3,LYVE1 和生存素)推荐用于区分早期 HCC 和高度发育不良结节(证据等级 2D,推荐等级 2B),其他的染色可考虑用于检测祖细胞(K19 和 EpCAM)或评估肿瘤新生血管形成(CD34)。③无创性诊断标准仅适用于肝硬化患者和根据 4 期 CT 扫描或动态对比增强 MRI 影像学技术。诊断基于典型的 HCC 影像学特征(动脉期血管增强,静脉期或延迟期消退)。直径大于 1 cm 的结节仅需要一种影像学技术(证据等级 2D,推荐等级 2B),诊断依据不充分者推荐使用 2 种影像学技术。对比增强超声(CEUS)和血管造影的作用仍存在争议,PET 扫描用于早期诊断不准确。

5 分期系统

①HCC 的分期系统可影响疗效预测和治疗,该系统有助于信息交流、预后预测和临床试验设计。根据 HCC 的特征,影响预后的主要指标是肿瘤分期、肝功能和一般状况。②BCLC 分期系统推荐用于预后预测和治疗方案制定(证据等级 2A,推荐等级 1B)。该分期系统可用于大多数 HCC 患者,以及特殊亚群的特殊情况(肝移植)。③通过临床和生物标志物完善的 BCLC 分级 C 更有助于了解数据结果和试验分层。④临床上不推荐单独使用其他分期系统和联合 BCLC 分期系统。⑤临床不推荐使用基于基因标志和分子缺陷的 HCC 分子学分级(证据等级 2A,推荐等级 1B)。

6 治疗

治疗方案基于 BCLC 分级系统。

6.1 手术切除 ①手术切除是孤立肿瘤和肝脏储备功能完好患者的首选方案,肝脏储备功能完好是指胆红素正常,肝静脉压力梯度 ≤ 10 mmHg 或血小板计数 $\geq 100\ 000$ (证据等级 2A,推荐等级 1B)。推荐解剖学上肝叶切除(证据等级 3A,推荐等级 2C)。②其他适应证是符合 Milan 标准的多发肿瘤(结节数量 ≤ 3 个,结节直径 ≤ 3 cm)或伴有轻度门静脉高压不适合肝移植者,需与局部治疗进行前瞻性比较(证据等级 3A,推荐等级 2C)。③肝硬化患者肝叶切除围手术期的预期死亡率为 2%~3%。④新辅助治疗或辅助疗法并未证明可以改善手术患者(或局部消融)的预后(证据等级 1D,推荐等级 2C)。⑤

肿瘤复发是手术治疗的主要并发症,复发类型影响后续治疗方案和预后。需要根据 BCLC 分期对复发患者进行重新评估,给予相应的再次治疗

6.2 肝移植 ①对于单个肿瘤小于 5 cm 或结节数量 ≤ 3 ,直径 ≤ 3 cm(Milan 标准)不适合手术切除患者,肝移植是一线治疗选择(证据等级 2A,推荐等级 1A)。②肝移植围手术期和手术后一年的预计死亡率分别为 3%和 $\leq 10\%$ 。③HCC 患者扩大肝移植限定标准尚未建立,适当扩大 Milan 标准用于“up-to-seven”标准,没有微血管侵犯的患者,获得不逊的结果,但这一适应证需要前瞻性验证(证据等级 2B,推荐等级 2B)。④如果成本效益数据及肿瘤应答率好,患者肝移植期待超过 6 个月,则局部治疗可采用新辅助治疗,尽管长期的结果尚不清楚(证据等级 2D,推荐等级 2B)。⑤不推荐超越常规标准的 HCCs 降低分级策略,这一策略应在生存和疾病进展终点进行前瞻性探索研究(证据等级 2D,推荐等级 2C)。降低分级评估应按照改良 RECIST 标准。⑥活体肝移植是等待超过 6~7 个月以上患者的替代方案,提供一种合适的场所在研究项目中来探索扩大适应证(证据等级 2A,推荐等级 2B)。

6.3 局部消融 ①BCLC 分期 0~A 不适合手术的肿瘤患者,局部射频消融或经皮注射乙醇被考虑为治疗标准(证据等级 2A,推荐等级 1B)。其他的消融治疗,如微波或冷冻仍在研究中。②在大多数情况下,由于对疾病较好的控制,射频消融被推荐作为小于 5 cm 肿瘤的主要消融治疗(证据等级 1iD,推荐等级 1A)。③射频消融在技术上不可行时(大约 10%~15%),推荐注射乙醇治疗。④肿瘤小于 2 cm,BCLC 0 期,两种技术可获得完全反应,90%以上病例有好的长期疗效。这种治疗是否可作为手术切除的替代治疗尚不确定(证据等级 1iA,推荐等级 1C)。

6.4 化疗栓塞和经导管治疗 ①BCLC B 期,无症状的多结节肿瘤,无血管侵犯或肝外扩散的患者推荐化疗栓塞治疗(证据等级 1iiA,推荐等级 1A)。使用药物涂层微球与明胶海绵-碘油微粒相比疗效相似,但全身不良事件少见(证据等级 1D,推荐等级 2B)。化疗栓塞治疗不适宜用于失代偿肝病、晚期肝功能不全、肉眼血管侵犯或肝外扩散(证据等级 1iiA,推荐等级 1B)。② ^{131}I 或 ^{90}Y 玻璃微球内部放疗已显示安全和抗肿瘤前景,但不推荐作为标准治疗。还需要在这一人群中进行进一步研究试验(证据等级 2A,推荐等级 2B)。③选择性动脉内化疗或碘化油不推荐用于 HCC 的治疗(证据等级 2A,推荐等级 2B)。④体外三维适形放疗尚在研究中,没有证据支持该疗法用于 HCC 的治疗(证据等级 3A,推