

· 专家论坛 ·

原发性肝癌高危人群的早期预警和精准筛查

郝新¹,樊蓉¹,侯金林^{1,2}

1 南方医科大学南方医院 感染内科,器官衰竭研究国家重点实验室,广东省病毒性肝炎研究重点实验室,广州 510515; 2 南方医科大学深圳医院 肝病中心,广东 深圳 518000

摘要:对我国慢性肝病人开展规范筛查,实现肝癌危险人群精准分层与规范管理,并通过有效技术手段早期预警肝癌,是提升我国肝癌早期诊断率的有效方法。临床实践中可以利用 aMAP 等肝癌风险评分模型对慢性肝病人进行风险初筛,识别罹患肝癌中、高危人群,通过新型血清标志物进一步鉴定出肝癌极高危人群,并应用影像学技术早诊筛查。通过分层富集,不断探索、完善肝癌早筛早诊“金字塔”筛查管理模式,以实现最终提高肝癌早期诊断率并降低肝癌相关病死率的目标。

关键词:癌,肝细胞;筛查;早期诊断

基金项目:深圳市医药卫生“三名工程”高层次医学团队项目(SZSM201911001)

Early warning and accurate screening for the high – risk population of hepatocellular carcinoma

HAO Xin¹, FAN Rong¹, HOU Jinlin^{1,2}. (1. Department of Infectious Diseases, Nanfang Hospital of Southern Medical University, State Key Laboratory of Organ Failure Research, Guangdong Provincial Key Laboratory of Viral Hepatitis Research, Guangzhou 510515, China; 2. Hepatology Unit, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

Corresponding author: HOU Jinlin, jlhoumu@163.com (ORCID:0000-0001-8230-8583)

Abstract: It is an effective way to improve the early diagnosis rate of hepatocellular carcinoma (HCC) in China by conducting standardized screening among the population with chronic liver diseases, achieving accurate stratification and standardized management of the population at a risk of HCC, and realizing the early warning for HCC through effective technical means. In clinical practice, the risk scoring models for liver cancer including aMAP can be used for preliminary risk screening of the population with chronic liver diseases to identify the population with a moderate or high risk of liver cancer. Novel serum biomarkers can be used to further screen out the population with an extremely high risk of liver cancer, and then imaging technology can be used for early diagnosis. Constant exploration and improvement of the “pyramid” screening and management mode through stratified enrichment may help to achieve the goal of improving early diagnosis rate of HCC and reducing HCC – related mortality.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Screening; Early Diagnosis

Research funding: High – level Medical Team Project of Shenzhen Sanming Project of Medicine(SZSM201911001)

根据世界卫生组织最新发布的全球癌症统计数据示,2020 年原发性肝癌居全球恶性肿瘤发生排行榜第 6 位,年新发接近 91 万例,病死率高居第 3 位,约每年 83 万例;我国 2020 年原发性肝癌新增与死亡病例分别为 41 万例和 39.1 万例,分别占全球病例的 45.3% 与 47.1%^[1],承担着全球几乎过半的肝癌负担。目前,我国 HCC 患者总体生存期为 23 个月,5 年生存率不足 14.1%^[2-3],研究^[4]显示,在巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)0 期与 A 期即被发现确诊的肝癌患者,其 5 年生存率可高达 86.2%,提示肝癌患者的 5 年生存率及预后与癌症早期诊断率相关,但目前,我国大陆地区肝癌早期诊断率不足 30%。因此,亟待优化落实针对我国大陆地区慢性肝病人群的肝癌风险分层筛查及随访管理手段。

日本已率先在全国范围内开展肝癌筛查工作,资料显示,在初筛阶段,BCLC 0 期、A 期肝癌诊断率即可达到 60%~65%,远远超过 10%~30% 的国际平均水平^[5],相对应的肝癌 5 年生存率达到 44.1%^[6],同样远高于肝癌 5 年生存率为 11%~15% 的西方发达国家^[7]。有报告^[6]指出,日本的肝癌防治效果处于世界领先地位得益于在全国开展有序的肝癌筛查。一项纳入 47 项研究、15 158 例患者的荟萃分析^[8]显示,肝癌筛查与提升早期诊断率、治愈率及延长总体生存时间有关。由此可见,在慢性肝病人群中筛选出肝癌高危人群并定期监测随访,是提高我国肝癌早诊率经济有效的方法。通过个性化的肝癌筛查,力争整体前移肝癌诊疗过程,有望对我国慢性肝病患者实现精准的个性化管理,最终提升我国肝癌早诊率,降低肝癌相关病死率。因此,如何定义肝癌高危人群、探索研究更有效的肝癌早诊预警以及如何确立精准的筛查流程,对于我国的肝癌防治事业尤为重要。

DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.002

收稿日期:2022-01-04;录用日期:2022-01-14

通信作者:侯金林,jlhoumu@163.com

原发性肝癌的3种主要不同病理学类型包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(ICC)和HCC-ICC混合型,在我国HCC占85%~90%^[9],因此本文探讨的肝癌仅指HCC。

1 我国肝癌高危人群界定

对于肝癌高危人群的定义,总结我国不同指南^[2,10],HBV/HCV感染所致的慢性肝炎位居肝癌发病首要高危因素;酗酒导致的酒精性肝病被列为肝癌高危因素第2位;由于目前我国肥胖和代谢综合征患病率增长迅速,非酒精性脂肪性肝病(NAFD)患病率已超过欧美发达国家,并已成为我国肝病和代谢领域的新挑战,也是肝癌高危因素之一^[11]。其他肝癌高危因素还包括长期食用被黄曲霉毒素污染的食物、各种原因引起的肝硬化及有肝癌家族史等。

值得注意的是,在上述众多肝癌发病危险因素中,由各种慢性肝病所导致的肝硬化最为突出。85%~95%的肝癌患者具有肝硬化背景^[12]。在我国,因慢性HBV感染致肝硬化占86%之多^[13]。目前,我国肝硬化患者约700万例^[14],该人群年肝癌发生率为1%~8%^[15]。虽然临床已推广抗病毒治疗规范化,但即使在接受抗病毒治疗的HBV相关肝硬化患者中,其肝癌年发病率仍可达2.5%^[16]。

最新数据^[15]显示,在我国2020年新增的41万例肝癌患者中,男性患者占比74%(30.3万例),年龄标化后发病率分别为男性27.6/10万、女性9.0/10万。一项纳入14个国家18031例肝癌患者的HCC-BRIDGE研究^[2]显示,我国肝癌平均发病年龄为52岁;另一项纳入2016年—2018年14891例肝癌患者研究显示,我国肝癌患者在不同年龄段的发病比例呈现“一峰两谷”的曲线分布,≤39岁、40~49岁、50~59岁、60~69岁和≥70岁患者比例依次为2.89%、14.59%、29.47%、35.26%和17.79%^[17]。结合上述我国肝癌发病高危因素和流行病学特点,可以确定肝癌发病的高危人群,即需要接受规范肝癌筛查的目标人群为:具有慢性肝病和/或有肝癌家族遗传史者,尤其是40~75岁因慢性HBV感染导致肝硬化的男性患者。

2 肝癌早期筛查手段

2.1 肝癌风险评分 对肝癌风险人群进行风险评分继而分层管理,是实现早期预警的第一步,可有效提升早期肝癌诊断率和成本效益^[18]。目前,国内外已有多种肝癌风险评分模型在临床推广应用。多伦多肝癌风险指数(Toronto HCC risk index, THRI)^[19]侧重肝硬化因素,在模型中纳入了年龄、性别、肝硬化病因以及血小板计数这4项变量,低危组(<120分)、中危组(120~240分)和高危组(>240分)对应的5年肝癌累计发病率分别为1.2%、

4.4%和15.4%。该模型可在肝癌高危风险的肝硬化人群中,进一步分层富集区分出极高危人群。THRI模型的效能也在我国一项队列研究^[20]中得到验证,AUC达到0.707。以HBV感染为背景的肝癌危险分层模型,主要包括我国台湾学者构建的REACH-B模型、启东地区学者构建的AGED模型以及欧洲的PAGE-B、SAGE-B模型。REACH-B模型^[21]纳入性别、年龄、ALT、HBeAg状态和HBV DNA水平5个参数,总计17分,低危组(0分)和高危组(17分)所对应的5年肝癌发生率分别为0和47.7%。AGED模型^[22]与REACH-B模型的区别在于未纳入ALT一项,其高危组(10~12分)与中危组(5~9分)20年内肝癌发生风险相较于低危组(0~4分)分别增加了20.3倍与4.67倍,且预测5年肝癌发生风险的AUC达到0.74。基于欧洲9个前瞻性队列1815例慢性乙型肝炎患者(已接受口服恩替卡韦或替诺福韦抗病毒治疗5年)构建的PAGE-B模型^[23],侧重于评估接收抗病毒治疗的HBV感染者发生肝癌的风险。PAGE-B评分将患者分为低危(0~9分)、中危(10~17分)和高危(18~25分)3组,经过验证,5年肝癌累积发生率分别为0、3%~4%和16%~17%。PAGE-B模型在韩国队列^[24]中,预测5年肝癌发生风险的AUC达到0.77。

上述模型均可实现对肝癌发病风险的分层及有效预测,但均需要基于特定疾病或状态背景,如患者需处于肝硬化阶段、有明确的病毒性肝炎病史及严格的抗病毒治疗年限等,不利于在真实世界中进一步扩大应用,难以对跨区域的慢性肝病患者开展统一监测与分层管理。针对这一问题,南方医科大学南方医院团队^[25]依托国际合作网络,纳入总计17374例患者,基于多个长期随访的前瞻性队列,创建并验证了一个可适用于各种肝病病因(乙型肝炎、丙型肝炎和脂肪肝等)、各种族(亚洲人群、西方人群等)的肝癌发生风险预测模型——aMAP评分。该模型共纳入5项简易指标,即年龄、性别、血小板、白蛋白及总胆红素计数。aMAP评分将患者的肝癌发生风险列为0~100分,低(0~50分)、中(50~60分)、高风险组(60~100分)对应的5年肝癌发生率分别为0~0.8%、1.5%~4.8%及8.1%~19.9%。aMAP评分预测模型的准确度可达0.82(一致性指数:0.82, 95%CI:0.77~0.86)。将aMAP评分用于预测乙型肝炎人群的肝癌发生风险,其预测效能均优于REACH-B、PAGE-B模型。aMAP评分的准确度在埃及HCV相关肝硬化人群中也得到了验证^[26]。

aMAP评分<50分的aMAP低风险人群,其肝癌年发生率不足0.2%,在验证队列中占比45%^[25]。将aMAP评分应用于我国江西于都县人民医院人群,提示低风险人群占比52.6%^[27],考虑用于构建与验证aMAP评分的

全球队列均来自各地三级医院,重症患者占比多于基层医院,因此肝癌中、高风险人群也较多。综上,应用 aMAP 评分对慢性肝病人群进行肝癌风险预测,可使 45% ~ 52.6% 的低风险人群免于与中、高风险人群相同的肝癌筛查,使优质医疗资源向中、高风险组人群倾斜,实现分层管理,是提高早期肝癌诊断率和成本效益的重要策略。

2.2 影像学检查

2.2.1 腹部超声 由于超声检查操作简便、灵活、无创和价格较为低廉,被很多国内外指南推荐作为肝癌的筛查手段,目前我国指南也将超声联合 AFP 作为一线肝癌筛查手段。总体上,对于直径 < 2 cm、2 ~ 3 cm、4 ~ 5 cm 和 > 5 cm 的肝癌,超声诊断的敏感度分别为 39% ~ 65%、76%、84% 和 90%^[28]。但超声检查在早期肝癌诊断中往往受操作者的经验、手法和细致程度等主观因素以及患者皮下脂肪厚薄度的影响,检出率仅为 47%。

2.2.2 CT 和 MRI 对于超声联合 AFP 筛查阳性的患者,后续可使用动态增强 CT 和多模态 MRI 扫描以明确诊断。对于直径 ≥ 2 cm 的肝癌,CT 与 MRI 的诊断敏感度相似。

多模态 MRI 具有无辐射、组织分辨率高、可多方位多序列参数成像等优势。已知肝硬化结节的形成是致肝癌发病的高危因素,因此,能否识别良、恶性结节在肝癌早诊中具有决定性作用。MRI 增强扫描对高度增生不良结节 (high-grade dysplastic nodule, HGDN) 具有高敏感度 (94.7%) 和高特异度 (99.3%),可较为准确地鉴别 HGDN,进而在肝硬化人群中进一步分辨出肝癌极高危患者^[29]。采用肝细胞特异度对比剂钆塞酸二钠增强 MRI (EOB-MRI) 检查 ≤ 2 cm 肝硬化结节,敏感度、特异度分别为 96.6% 和 92.7%,其诊断效能高于增强 CT。多项研究^[28,30]证实,EOB-MRI 可提升对于直径 ≤ 1.0 cm 肝癌的检出率以及对肝癌诊断与鉴别诊断的准确性。鉴于多模态 MRI 对肝脏早期恶性结节的优越诊断能力,已有多个国家将 MRI 列为一项肝癌筛查与诊断手段。

然而,CT 和 MRI 均存在耗时长、检查费用高昂等缺点,特别是 CT 存在造影剂肾毒性和放射线损害,能否取代腹部超声作为肝癌一线筛查手段仍需结合临床实际情况综合判断。目前,我国主流专家共识^[31]将 CT 和/或多模态肝脏 MRI 列为加强筛查方法,作为继腹部超声联合 AFP 筛查后的补充手段。

2.3 普通血清学检测

2.3.1 AFP 20 世纪 70 年代,中晚期肝癌人群占比较高,故 AFP 诊断肝癌的敏感度可达 72% ~ 87%。AFP 水平与肿瘤大小有关,肿瘤直径越大,AFP 的诊断效能越高。此外,AFP 还易受妊娠、活动性肝病及生殖腺胚胎源性肿瘤和消化道肿瘤的影响。据统计^[32],约 30% 肝癌患者的 AFP 检测始终提示假阴性结果。总体上,AFP 诊断肝癌

的敏感度为 25% ~ 65%,特异度为 65% ~ 80%^[33]。综上,AFP 检测已无法满足肝癌精准诊疗的需求。目前,美国肝病学会和欧洲肝病学会已将 AFP 检测排除在肝癌诊断标准之外。然而,一项纳入 1487 例 HBV 患者的研究^[34]显示,单独使用超声筛查肝癌的效能低于将 AFP 联合超声筛查 ($RR = 0.88, 95\% CI: 0.83 \sim 0.93$)。我国卫健委最新发布的《原发性肝癌诊疗规范 (2022 版)》^[9]中,继续推荐将超声联合 AFP 作为肝癌早期筛查手段。在当前抗病毒治疗时代,通过动态检测 AFP,如果抗病毒治疗未能使患者的 AFP 水平下降,则更应警惕肝癌发生风险。因此,AFP 联合超声可作为肝癌早期筛查手段,若在超声设备或检测经验有限的地区,单独 AFP 检测仍可作为肝癌的筛查监测工具。

2.3.2 AFP 异质体 (AFP-L3) AFP-L3 是 AFP 的岩藻糖基化变异体,肝癌患者体内 AFP 的主要成分为 AFP-L3。一项纳入 12 项研究的荟萃分析^[35]显示,AFP-L3 诊断肝癌的总体敏感度和特异度分别为 48.3% 和 92.9%。因 AFP-L3 是肝癌细胞所特有,可随着癌变程度的增加而相应升高,AFP-L3 占总 AFP 的比例 (AFP-L3%) 可用于早期肝癌的诊断。AFP-L3% 诊断小肝癌 (直径 < 2 cm) 的敏感度和特异度分别为 48% 和 81%,其高特异度与相对低敏感度的特点,对于排除 AFP 检测假阳性结果具有一定价值^[36]。

2.3.3 异常凝血酶原 (DCP) DCP 也称维生素 K 缺乏症或拮抗剂 II 诱导的蛋白质 (protein induced by vitamin K absence or antagonist II, PIVKA II)。纳入 31 项研究的荟萃分析^[37]显示,DCP (临界值 40 mAU/mL) 诊断肝癌的敏感度、特异度分别为 66% 和 89%,准确度为 86.3%。Ji 等^[38]证明,通过检测 PIVKA II 将 HCC 患者从包含健康人群、慢性乙型肝炎人群、肝硬化人群、HCC 人群、肝癌转移人群、肝血管瘤等混合人群中识别出的准确度较 AFP 高 6.2% ~ 20.7%。由于 PIVKA II 与 AFP 的形成机制不同,因此 AFP 阴性患者可采用 PIVKA II 作为替代检测手段,诊断肝癌的 AUC 可达 0.86,也可将两者联合以提高肝癌的早期诊断率。目前,日本实行的肝癌血清学筛查策略为“三联检”,即 AFP + AFP-L3 + DCP。基于“三联检”结合性别、年龄两项参数构建的 GALAD 模型^[39-40],其诊断早期肝癌的敏感度、特异度分别为 85.6% 与 93.3%,区分肝癌与慢性肝病的 AUC 超过 90%,且不受肝病病因及抗病毒治疗因素的影响。

2.4 新型血清学标志物

“液体活检”技术是近年生物医学领域的突破性技术之一,主要以循环游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA)、循环游离微小 RNA (microRNA, miRNA) 等为对

象,将体液采集用于测序分析的方法,可动态捕捉不同肿瘤的肿瘤空间与时间异质性。肝癌具有时空异质性高、基因突变、AFP水平差异大及影像学表现复杂多样等特点^[41],尽管肿瘤组织仍然是鉴别肿瘤特异度生物标志物的金标准来源,但液体活检作为一种替代性非侵入性方法,可以分离和检测血液等体液中释放的癌源性亚细胞成分,有望克服临床上获得组织活检的困难^[42]。

2.4.1 cfDNA cfDNA是细胞在外周血释放的游离DNA片段,其携带有原发及转移肿瘤灶的特异度基因突变^[43]。利用低深度全基因组测序技术,基于从cfDNA识别的5-羟甲基胞嘧啶、核小体分布、末端序列及拷贝数变异4个特点构建的HIFI模型^[29],从肝硬化人群中筛查出肝癌的敏感度和特异度高达95.42%和97.83%。对于早期肝癌(BCLC 0/A期),AFP和DCP检测的准确度分别为22.2%、16.7%与55.6%、61.1%,而HIFI模型明显高于前两者(88.9%、94.4%)。一项纳入3793例慢性肝病患者的研究^[44]显示,纳入cfDNA的肝癌筛查模型预测肝癌的敏感度(85%)和特异度(93%)均优于传统血清学标志物,预测肝癌发生风险的AUC达到0.928。综上,cfDNA可作为传统血清学标志物以外的有效的个体化筛查补充手段。

肿瘤抑制基因甲基化增加是许多肿瘤的早期事件,DNA甲基化模式的改变与肿瘤发生相关。因此,检测外周血cfDNA甲基化是肿瘤早期预测的新思路。国际上已有多项研究基于cfDNA样本的甲基化基因构建了早期肝癌预测模型:基于10个甲基化基因构建并验证的早期肝癌预测模型^[45],其敏感度为83.3%,特异度为90.5%,该模型预测肝癌发生风险的AUC可达到0.94;基于HOXA1、TSPYL5与B3GALT6甲基化基因构建的早期肝癌检测模型^[46],其敏感度、特异度分别为70%与89%。

2.4.2 循环游离miRNA 循环游离miRNA组合对于辅助肝癌早期检测具有较高价值。Zhou等^[47]利用7种血浆miRNA的表达水平建立肝癌预测模型,其敏感度和特异度分别达到86.1%和76.8%;通过验证,其敏感度相较于AFP提高约30%,且在AFP无法做出判断患者中仍能做出准确的预测(敏感度为77.7%,特异度为84.5%)。

目前液体活检和新型血清标志物已在肝癌早期预测中体现出一定优势和良好前景,可作为肝癌高风险人群的补充筛查项目。目前,仍需开展更多相关前瞻性大规模多中心临床研究,进一步验证该技术的临床实用性,并努力提高其用于肝癌早期诊断的敏感度与特异度。

3 肝癌精准筛查路径的构建

“筛查”这一概念最早在1951年由美国慢性病学会正式推出,即通过有效、简便、经济的检查方法,从表面上看似健康或无症状人群中筛选出可能患病的群体。通过

筛查,既可以发现慢性病中的早期患者,又可辨识发生这些疾病的高危人群。

肝癌高危人群的早期预警与精准筛查是针对慢性肝病的一项公共卫生系统工程,需要政府部门统一领导,医卫(防)融合,综合医院、社区卫生服务中心等医疗机构密切协作,肝病科、影像科、检验科、病理科、介入科和流行病学等多学科专家通力合作,发现存在肝癌风险的患者,并将该人群纳入肝癌终生监测计划,以提升高风险目标人群被精确诊断的可能性与准确性。

笔者团队后续将继续在我国医院及社区范围探索基于aMAP肝癌风险预测模型、联合极早期预警标志物与影像学工具的早期肝癌筛查管理流程,构建医院-社区一体化“金字塔”肝癌筛查管理模式(图1):(1)初筛,即利用肝癌风险评分识别罹患肝癌中、高风险人群;(2)精筛,即在初筛的中、高风险人群基础上,使用液体活检技术区分出肝癌极高危人群;(3)早诊,即后续利用影像学工具进行加强筛查,力图对肝癌极早期、早期患者进行精确预警筛查从而实现早期诊断。层层递进,逐步浓缩,探索慢性肝病人群的初筛-精筛-早诊路线,实现肝癌高危人群的早筛、早诊、早治,最终降低肝癌相关病死率。

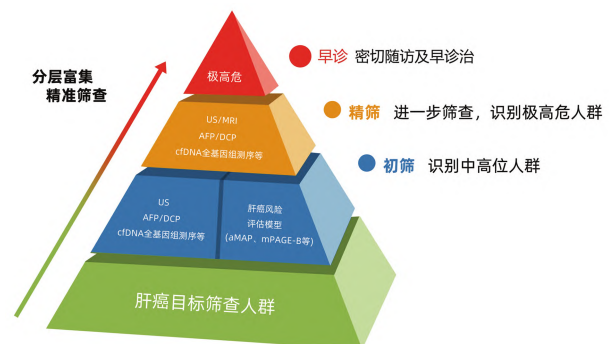


图1 肝癌早筛早诊“金字塔”筛查管理模式

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:郝新负责撰写论文;樊蓉、侯金林负责拟定写作思路,指导撰写、修改文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Liver Source, Globocan 2020 [EB/OL]. <http://gco.iarc.fr/today//data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
- [2] PARK JW, CHEN M, COLOMBO M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study [J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.
- [3] ALLEMANI C, MATSUDA T, di CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based reg-