

《原发性肝癌三级预防共识(2022年版)》解读

胡洋洋,肖滢,罗越,王亚东*

(河北医科大学第三医院感染科,河北 石家庄 050051)

[摘要] 原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤及主要肿瘤致死病因之一,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占75%~85%。早期预防、规范监测、及时诊断、科学治疗、预防复发是改善患者预后生存的关键。针对HCC的预防措施包括一级、二级和三级预防。其中三级预防是采取有效措施以减少HCC患者肿瘤复发、转移,降低病死率和改善生存状况的措施。本文从临床角度结合国内外HCC相关最新循证学证据对2022年版《原发性肝癌三级预防共识》进行解读,以期临床医生提供有关HCC根治性治疗后复发的监测、诊断、预防的合理建议和决策参考。

[关键词] 肝肿瘤;三级预防;监测 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2023.11.001

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2023)11-1241-07

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)根据病理学类型被划分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、HCC-ICC混合型肝癌以及其他未分化型肝癌,其中HCC占75%~85%^[1]。HCC发病率和病死率分别居我国恶性肿瘤第五位和第二位。目前针对HCC有多种分期方案,国外如巴塞罗那标准(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)、日本整体分期评分系统、意大利肝脏肿瘤评分等。国内更多依据患者体力状态、肝功能、肿瘤特点等制定的I~IV期的中国肝癌分期方案(China liver cancer staging, CNLC),其中I~III期每期又被细分为a和b两期。HCC根治性治疗是指针对BCLC 0~A期或CNLC Ia~IIa期HCC患者通过手术切除、局部消融、肝移植等方法完全消除HCC肿瘤病灶,以达到肝切缘病理学检查无癌细胞与癌组织残余,无血管和胆管侵犯,无淋巴结或肝外远处转移的证据,并且在治疗后2个月无肿瘤局部影像学或血清学特征性表现。根治后复发则是指根治性治疗后HCC再次发生,包括肝内复发(intrahepatic recurrence, IHR)、肝外转移(extrahepatic metastasis, EHM)以及肝内复发伴肝外转移。HCC三级预防是指对已发生HCC的患

者行根治性治疗后,进一步根据复发风险分层进行监测、控制HCC基础疾病及抗肿瘤复发治疗,以减少HCC复发、降低病死率和提高生存率。《原发性肝癌三级预防共识(2022年版)》(下简称共识)是于2022年8月由中华医学会肝病学分会依据HCC复发的危险因素、病理机制、预防措施、监测及诊断技术、相关治疗的循证医学证据制定^[2]。笔者结合国内外最新研究进展从HCC根治性治疗后复发流行病学、危险因素、监测评估、预防处理等方面进行解读,以期加深临床医师对共识的认知和理解。

1 HCC根治性治疗后复发的流行病学与危险因素

1.1 流行病学 HCC患者根治后复发受多种因素影响,2年复发率30%~50%^[3],5年复发率最高达70%^[1],以IHR为主,EHM主要见于晚期复发,常发生在IHR多次治疗后,肺是EHM最常见器官,约占42.6%。肝移植术后复发率相对较低,10年复发率仅为10%~15%,其中位复发时间为20.5个月^[4]。地域分布分析显示HCC患者移植后复发亦存在地域分布差异,其中以亚洲地区复发率最高,其次为北美、欧洲、非洲、南美。通过分析HCC发病病因显示,以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)重叠感染为基础的HCC患者复发率最高,其次为HCV或HBV单独感染、非HBV、HCV感染者^[5]。日本研究显示,HCV-HCC患者根治性治疗后2年、3年累积复发率分别为43.4%、50.8%。HBV/

[收稿日期]2023-02-24

[作者简介]胡洋洋(1995-),女,四川成都人,河北医科大学第三医院医师,医学硕士研究生,从事感染肝病临床与基础研究。

* 通信作者。E-mail:wangyadong@hebmu.edu.cn

HCV 重叠感染的 HCC 患者肝切除后 5 年复发率为 52.8%^[6]。肝硬化是 HBV、HCV 感染后晚期阶段,多数 HCC 发生于肝硬化基础,数据显示,HBV 相关肝硬化基础的 HCC 患者肝切除术后 1 年、3 年和 5 年累计复发率分别为 16.7%、38.6%、53.7%,HCV 相关肝硬化基础 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年累计复发率分别为 20.8%、52.2%、71.6%,略高于 HBV 肝硬化患者。此外,HCC 复发风险与 HCC 分期相关,CNLC I a、I b、II a 期 HCC 根治性治疗后 5 年复发率分别为 46.0%、66.6%和 81.2%,提示随 HCC 临床分期增加复发率升高^[7]。因此,HCC 近期复发以 IHR 多见,复发风险受 HCC 基础病因及肝脏基础状态、根治性治疗方式等影响,且随临床分期进展、随访时间延长而增加。

复发严重影响接受根治性治疗 HCC 患者预后,研究显示,肝切除术后 1 年内复发患者中位生存期仅 20.1 个月,显著低于无复发患者的 75.0 个月^[8]。中国一项多中心研究显示,根治性手术后 HCC 早期复发患者较晚期复发患者中位生存时间显著缩短(13.5 vs. 36.6 个月),复发性 HCC 再切除后 3 年和 5 年总生存率分别为 50.5%和 29.7%,无病生存(disease free survival,DFS)率分别为 39.4%和 26.6%^[9]。回顾性研究显示,根治后 HCC 复发导致患者 5 年生存率下降 24%,中位生存期缩短 54 个月,尤其复发后未采取治疗措施,中位生存期将缩短至仅 3 个月。肝移植术后患者 5 年和 10 年生存率分别为 70%和 50%,肝移植术后复发患者中位生存期仅为 10.6~12.2 个月^[10],移植后复发导致的病死率约为 8%~11%^[1,4]。因此,HCC 根治术后应密切监测并采取有效措施预防复发。

1.2 复发的危险因素 HCC 根治性治疗后复发与 HCC 形态及病理学特征,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)、AFP-L3 及异常凝血酶原(des-γ-carboxy prothrombin,DCP)等 HCC 生物标志物水平,根治性治疗方案,HCC 病因,是否合并糖尿病、肥胖等代谢性因素,性别及 HCC 家族史等密切相关。共识指出慢性 HBV 和(或)HCV 感染、肝硬化基础为 HCC 根治性治疗后复发的重要危险因素。

1.2.1 肝硬化与纤维化 肝硬化患者肝脏储备、细胞修复及再生能力下降,影响 HCC 患者治疗结局和术后复发。日本一项回顾性研究显示接受腹腔镜下肝切除术的 Child-Pugh B 级肝硬化患者较 Child-Pugh A 级患者更易复发,Child-Pugh A 级组、B 级 7 分组、B 级 8/9 分组复发率分别为 49%、48%、

63%^[11]。国内学者研究也显示,肝功能 Child-Pugh A 和 B 级,肿瘤直径≤3 cm 的单发肿瘤术后 2 年复发率 26.8%,Child-Pugh C 患者则升至 55.6%。相比肝脏硬度值(liver stiffness measurement,LSM)<12 kPa 的 HCC 患者,LSM≥12 kPa 患者远期复发风险升高一倍^[12]。一项前瞻性观察研究显示,无复发、近期复发、远期复发患者中位 LSM 值分别为 11.8、12.4、18.2 kPa,METAVIR 病理分级 F1~F4 人群近期复发率呈递增趋势,且远期复发人群中 F3 和 F4 患者分别占 14.8%和 85.2%^[13]。Zhang 等^[14]依据 Laennec 评分系统将 88 例肝切除术后 HCC 患者分为无肝硬化/轻度肝硬化(F4A)、中度/重度肝硬化(F4B/4C)组,2 组 1 年、3 年、5 年复发率分别为 7.4% vs. 14.3%、23.5% vs. 42.9%、36.8% vs. 60.2%。因此可以推测,伴随肝脏纤维化程度进展、肝硬化程度加重,HCC 患者根治术后复发率呈逐渐升高趋势。

1.2.2 慢性 HBV、HCV 感染 HBV 感染引发的慢性持续炎症,破坏机体抗肿瘤免疫,促进肿瘤转移和微血管侵犯,故此 HBV 感染不仅是 HCC 发生的重要始动因素,也参与 HCC 根治后复发,国内外诸多研究均已证实,有效的抗病毒治疗对于降低 HCC 发生和复发具有重要意义,为此诸多指南、共识均推荐在 HCC 治疗前后辅以抗病毒治疗。Wang 等^[15]最新研究证实,HBV DNA≥2 000 U/mL 的 HBV-HCC 患者发生微血管侵犯(microvascular invasion,MVI)风险为 HBV DNA <2 000 U/mL 患者的 1.399 倍,且其联合补体 C4、白细胞分化抗原 4 阳性、免疫球蛋白 A 可用于预测合并 MVI 的 HCC 患者肝切除术后 1 年复发风险。不仅如此,术前 HBV DNA>2 000 U/mL 也是 HBV-HCC 肝移植术后复发的独立危险因素。除 HBV DNA 外,乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)水平同样也被证实与 HCC 发生风险相关,韩国一项研究随访 2 520 例 HBsAg 阳性的肝切除术后 HCC 患者,其中 172 例患者在 3.6 年中位随访期内发生 HBsAg 阴转,该人群远期 HCC 复发风险较 HBsAg 持续阳性患者显著降低(20.9% vs. 36.4%)^[16]。Qi 等^[17]纳入 447 例 HBV DNA 阳性 HCC 根治性治疗后患者的随机对照研究显示,抗病毒治疗≥1 年复发风险降低 45%~66%,而且早期联合抗病毒治疗患者 2 年、8 年无复发生存(recurrence free survival,RFS)显著优于晚期联合抗病毒治疗组、单药治疗组。不仅如此,根治性治疗前抗病毒治疗亦有助于降低术后 MVI 发生及 HCC

复发风险。因此,对于 HBV 感染者早期抗病毒治疗,尤其在根治性治疗前有效的抗病毒应答对于预防术后复发具有重要价值,其中 HBV DNA 下降及 HBsAg 阴转成为抗病毒应答以及 HCC 复发的重要评价指标和预测因素。

HCV 感染亦是 HCC 发生、发展和复发的重要危险因素,且 HCV-HCC 年复发率较 HBV-HCC 增高 2%~5%。HCV RNA 阳性的早期 HCC 患者,根治性治疗后接受直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)治疗 2 年、5 年复发率均显著低于未抗病毒治疗患者(27.2% vs. 42.9%、49.2% vs. 75.5%)^[18],尤其获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)患者远期复发风险下降获益最大^[19]。因此在 2021 年更新版《HBV/HCV 相关肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》^[20]中强调 DAAs 治疗后获得 SVR 可显著降低 HCV-HCC 发生风险,对于根治性治疗的 HCV-HCC 患者接受 DAAs 治疗可降低 HCC 复发风险,降低死亡风险,提高总体生存率。故推荐在 HCV-HCC 根治性治疗后 4~6 个月肿瘤无复发,即可开始 DAAs 治疗。

1.2.3 非感染性肝病 随着乙型肝炎疫苗、抗 HBV/HCV 药物的逐渐推广应用,病毒性肝炎患者逐渐下降,而以酒精性肝病(alcohol-related liver disease, ALD)、代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、自身免疫性肝病及遗传代谢性肝病等为代表的非感染性慢性肝病的发病率呈逐渐增高趋势,基于此类疾病为基础的 HCC 发病率也明显高于正常人群。虽然此类疾病相关 HCC 在临床明确诊断时较 HBV/HCV 相关 HCC 患者的肿瘤分期更晚,但 5 年复发率显著低于 HBV/HCV 相关 HCC 患者,其 5 年 RFS 分别为 47%、41%、31%。Yun 等^[21]将 HBV-HCC 手术治疗后的患者分为 MAFLD 组和非 MAFLD 组,随访发现 MAFLD 组 1 年、3 年和 5 年 HCC 复发率显著高于非 MAFLD 组,并且 3 年和 5 年全因死亡率也显著升高,提示合并代谢性因素增加 HCC 根治性治疗后复发风险。因此,对于原发肝病病因的控制对于预防 HCC 根治性治疗后复发具有重要现实意义。

2 关注 HCC 根治性治疗后复发监测

2.1 复发风险分层 HCC 形态与病理学特征是根治性治疗后复发的重要危险因素。Li 等^[8]回顾性分析 885 例 HCC 患者接受肝切除术后临床资料显

示,肿瘤直径>5 cm、AFP>400 μg/L、肿瘤数目多、合并 MVI 是根治后早期复发危险因素。日本学者对肿瘤直径分层分析证实,肿瘤直径 3~5 cm、>5 cm 患者肝切除后的早期 IHR 风险分别为直径<3 cm 患者的 1.38 和 1.90 倍,EHM 风险为后者的 2.86 和 4.72 倍^[22]。不仅肿瘤大小、肿瘤数目亦和肿瘤负荷相关,数目越多根治性治疗后复发风险越高。一项纳入 3 903 例根治性切除术后 HCC 患者的国际多中心研究显示,多发性肿瘤(2~3 个)复发率较单发肿瘤显著升高,并且肿瘤数目是术前和术后复发预测模型重要参数之一^[23]。回顾性研究证实,低分化 HCC 患者肝移植后复发风险为中高分化患者 3.3 倍,5 年复发率显著升高(39.3% vs. 13.0%),同时生存率下降(49.9% vs. 67.4%)。早期复发取决于原发肿瘤的生物侵袭性,尤其与发生 MVI 和卫星灶相关。MVI 在 HCC 患者群体的发生率为 34.6%~70.4%,其机制可能与肿瘤细胞脱离基底膜发生免疫逃逸有关。合并 MVI 的 HCC 患者往往 BCLC 分期更晚、血清 AFP 更高,肿瘤直径更大,卫星结节更多,分化程度更差,当同时出现门静脉、肿瘤包膜静脉 MVI,则需警惕早期复发和肝外转移。Xiong 等^[24]将 160 例根治性肝切除术后 HCC 患者分为无 MVI 组和 MVI 组,MVI 组 2 年复发率明显升高,且生存时间较无 MVI 组显著缩短。合并 MVI 的 HCC 患者肝切除术后 1 年复发率升高 3.1 倍,肝移植术后 5 年复发率升高 3.9 倍。HCC 肿瘤周围卫星灶主要由肝内转移引起,被认为是合并 MVI 的 HCC 患者的疾病进展。直径>3 cm 的单发肿瘤卫星灶发生率较≤3 cm 患者增加 2.9 倍,伴有卫星灶 HCC 患者较无卫星灶患者肝切除术后早期肝外转移风险增加 73%^[25]。关于肿瘤包膜形成对 HCC 术后复发影响的文献报道较少,国内研究显示,合并 MVI 的 HCC 患者同时出现肿瘤包膜侵犯,在 R0 切除后 HCC 早期复发风险为无包膜侵犯患者的 2.06 倍^[26]。基于上述研究证据,共识强调 HCC 肿瘤直径>5 cm、数目≥3 个,以及病理学观察无完整包膜、肿瘤细胞低分化、伴 MVI 及卫星灶为术后复发的危险因素,因此对于根治性治疗后 HCC 患者应根据复发相关因素进行危险分层。基于上述肿瘤病理特征及生物学行为等因素对 HCC 复发和预后的影响,结合 HCC 病因及临床分期,共识提出将 HCC 根治性治疗后人群分为 4 级:(1)低风险人群,即单发肿瘤直径≤3 cm(BCLC 0~A/CNLC I a 期),伴下列任何一项危险因素:① HBV-HCC 低 HBV DNA 载量/获得病毒学应答;

② HCV-HCC 获得 SVR; ③ 非肝炎病毒感染肝病相关 HCC。(2) 中风险人群, 即单发肿瘤直径 ≤ 5 cm (BCLC 0~A/CNLC I a 期), 伴 ≥ 1 项下列危险因素: ① HBV-HCC 或 HCV-HCC, HBV DNA 或 HCV RNA 高载量; ② 进展期肝纤维化; ③ 肝癌家族史; ④ 糖尿病和(或)肥胖; ⑤ 长期饮酒。(3) 高风险人群, 单发肿瘤直径 > 5 cm 或 2~3 个肿瘤结节, 最大结节直径 ≤ 3 cm (BCLC A/CNLC I b 期), 伴下列任何一项危险因素: ① 肝硬化; ② 下列血清学变化 ≥ 1 项: AFP 200~400 $\mu\text{g/L}$, AFP-L3 5%~10%, DCP 100~400 mAU/mL。(4) 极高风险人群, 具备下列三项中 1 项: ① 单发肿瘤直径 > 5 cm 或 2~3 个肿瘤结节, 最大结节直径 ≤ 3 cm (BCLC A/CNLC I b 期), 伴 ≥ 1 项下列血清学变化: AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$; AFP-L3 $\geq 10\%$; DCP ≥ 400 mAU/mL; ② 2~3 个肿瘤结节, 最大结节直径 > 3 cm (CNLC II a); ③ 肝组织病理学具有下列肿瘤特征 ≥ 1 项: MVI、卫星灶、肿瘤细胞低分化。

2.2 根治性治疗方案对复发的影响 HCC 根治性治疗方法包括肝切除术、局部消融和肝移植术。肝切除术为肝脏储备功能良好的 CNLC I a~II a 期 HCC 患者首选方式。直径 ≤ 3 cm 的 HCC 患者, 选择手术切除和射频消融虽然在疗效上无明显差异, 但手术切除后肝内复发率明显低于射频消融。手术方式与切除范围也是影响 HCC 根治性肝切除术后复发的重要因素。Hidaka 等^[27] 研究发现, 合并门静脉 MVI 的 HCC 患者在肝切除术后 49.9 个月的中位随访期内, 解剖性切除组和非解剖性切除组复发率分别为 57.1% 和 59.6%, 但解剖性切除组 5 年 RFS 优于非解剖性切除组 (38.2% vs. 36.6%)。而且, 腹腔镜切除术较传统开腹肝切除术 HCC 复发风险更低。肝切除术切缘 ≥ 1 cm 复发率低于手术切缘 < 1 cm 的 HCC 患者。此外, 肝切除术中挤压瘤体或肿瘤破裂造成瘤细胞播散、术中失血量 $> 1\ 000$ mL、输血量 ≥ 800 mL、术后并发肝衰竭及感染等因素均增加术后复发风险。一项纳入 3 286 例 HCC 患者的全球多中心研究证实, 肝切除术后患者 5.6 年中位随访期内复发率为 54.4%, 而肝移植术后患者 6 年中位随访期复发率仅为 14.1%。日本研究显示, 肿瘤数目 < 3 个且直径 < 3 cm 的 HCC 患者, 接受肝移植治疗的短期和长期预后均优于肝切除术^[28]。CNLC I a 期及部分 I b 期、肝功能 Child-Pugh A/B 级 HCC 患者可选择局部消融作为根治性治疗手段, 包括微波消融 (microwave ablation, MWA)、射频消融 (radio frequency

ablation, RFA)、无水乙醇注射及冷冻消融等。荟萃分析显示, MWA 治疗后 HCC 肝内复发率高于肝切除术 (16.7% vs. 11.6%), 复发风险比增加 2.69 倍。另一项回顾性研究显示, 直径 ≤ 3 cm 的血管旁单发 HCC 患者肝切除术后和 RFA 治疗后肝外复发率差异无统计学意义, 但肝切除术后 5 年和 10 年累积肝内复发率分别为 31.0% 和 54.7%, 低于 RFA 组的 69.6% 和 92.1%^[29]。荟萃分析显示 RFA 与 MWA 治疗后肝内局部复发率差异无统计学意义^[30], RFA 与冷冻消融在复发率方面差异亦无统计学意义, 但经皮无水乙醇注射治疗 1 年和 3 年局部复发率高于 RFA。故此, 共识提出肝移植后 HCC 复发风险低于肝切除术, 肝切除术后局部复发风险低于消融治疗。这一结论对于临床医师为 HCC 患者制定合理的根治性治疗方式提供重要参考, 即便同样是手术治疗也需要评估并注意手术方式、切除范围以及术中操作等可能影响术后复发因素的防控。

2.3 血清 HCC 标志物的预测价值 AFP、AFP-L3、PIVK-II/DCP 等经典 HCC 血清标志物不仅是当前 HCC 诊断和疗效监测的重要指标, 在 HCC 根治性治疗前上述指标水平及治疗后变化亦可反映肿瘤的侵袭性, 预测复发风险。术前血清 AFP 水平 > 200 $\mu\text{g/L}$ 患者肝切除术后复发风险增加 3.16 倍。肝移植术前 AFP ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 的 HCC 患者较 AFP < 200 $\mu\text{g/L}$ 患者肿瘤组织病理学呈低分化的比例更高, MVI 发生率更高。根据术前 AFP 水平分层分析显示, AFP < 20 $\mu\text{g/L}$ 、20~400 $\mu\text{g/L}$ 和 > 400 $\mu\text{g/L}$ 的 HCC 患者 5 年复发率依次升高 (19.5% vs. 25.0% vs. 46.2%), 伴随 5 年生存率依次下降 (70.45% vs. 61.42% vs. 63.85%)^[31]。HCC 患者肝移植时 AFP > 25.5 $\mu\text{g/L}$ 较 ≤ 25.5 $\mu\text{g/L}$ 人群移植术后 10 年复发风险增加 3 倍以上, 在等待移植期间 AFP 动态升高超过 20.8% 增加复发风险^[32]。Wang 等^[33] 随访 583 例 HCC 患者证实, 与基线 AFP 阴性患者相比, 基线 AFP 阳性患者局部消融术后复发风险增加 24%, 且复发时 AFP 阳性者死亡风险增加 68%。由于 AFP-L3 与 HCC 早期血管浸润和肝内转移密切相关, AFP-L3 $> 10\%$ 的 HCC 表型被认为更具有侵袭性。根治性治疗前、后 AFP-L3 $\geq 10\%$ 的患者 RFS 明显低于 AFP-L3 $< 10\%$ 患者, 根治性治疗后 1 个月 AFP-L3 仍为阳性者早期复发率增高 5 倍^[34]。大量临床研究表明, DCP 升高与 HCC 低分化、MVI 等肿瘤生物学行为相关, 因此被亚太肝病学会推荐用于 HCC 筛查、诊断、疗效评价及预后评估。一项纳入 5 647 例接受

根治性射频消融治疗 HCC 患者的荟萃分析显示,治疗前 DCP ≥ 100 mAU/mL 的 HCC 患者 RFS 明显缩短^[35]。术前 DCP ≥ 400 mAU/mL 者较 < 400 mAU/mL 者 5 年复发率升高约 2 倍,且前者的 DFS 较后者显著下降。尤其 AFP 和 DCP 可联合辅助判断 HCC 复发风险。术前 AFP 和 DCP 水平均异常升高、单项升高、均无升高的三组 HCC 患者肝切除术后平均 DFS 依次为 (18.98 ± 6.17) 个月 *vs.* (36.63 ± 7.62) 个月 *vs.* (64.81 ± 7.47) 个月。基于上述证据,本共识推荐根治性治疗前血清 AFP、AFP-L3、DCP 高水平为 HCC 复发的危险因素,并将上述血清 HCC 标志物水平作为高危和极高危人群识别的重要参考,以及 HCC 根治性治疗后人群复发风险分层的关键指标。

2.4 复发监测的方案 国内、外指南/共识均推荐 AFP 联合影像学检查作为首选监测方法。2017 年《美国国立综合癌症网络指南》推荐 HCC 根治后 2 年内每 3~6 个月、2 年后每 6~12 个月行 AFP 和影像学监测。2018 年欧洲肝脏研究学会指南建议根治性肝切除术后第 1 年内每 3~4 个月监测 AFP 和超声、CT、MRI 等影像学检查。2018 年《欧洲肿瘤内科学会指南》建议接受根治性治疗的 HCC 患者 2 年内每 3 个月、之后每半年增强 CT 或 MRI 监测。2020 年《肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识》提出对于复发高风险患者,术后 2 年内每 2 个月复查 1 次超声和 AFP,每 3 个月复查 1 次增强 CT 或 MRI、胸部平片或 CT 平扫,2 年之后时间可适当延长;对于中、低风险患者,复查的时间间隔可适当延长,该监测方案主要强调加强术后 2 年内的监测强度^[36]。基于此,本共识依据 HCC 根治性治疗后复发风险分层,制定常规监测与加强监测策略,为临床医师规范诊疗提供重要参考。共识提出,常规监测采用血清 AFP 或联合 AFP-L3、DCP,及常规肝脏超声或多参数 MRI、CT 动态增强成像,3 个月内每 1~2 个月监测一次;3 个月~2 年内每 3 个月监测一次,2 年后每 6 个月监测一次。加强监测是指进行肝脏多参数 MRI 或多期动态增强 CT 检查,同步行肺部 CT 扫描,必要时联合 PET-CT 和(或)骨扫描检查,监测间隔为低复发风险人群 12 个月;中复发风险人群 6~12 个月;高复发风险人群 2 年内 3~6 个月,2 年后 6~12 个月;极高复发风险人群 2 年内 3 个月,2 年后 3~6 个月。对于影像学检查难以确定性质的肝内新发结节,考虑诊断性肝穿活检组织学检查。疑似骨骼、淋巴结及肝外器官转移患者可行 PET-CT 和(或)骨

扫描检查明确。这种基于复发风险制定的分层监测策略不仅有利于患者制定个体化治疗,同时在保证最大监测效能的同时节省医疗资源及患者经济负担。

3 HCC 根治性治疗后复发的处理

3.1 高危因素的处理 鉴于持续 HBV、HCV 感染可增加 HCC 根治性治疗后复发风险,慢性 HBV、HCV 感染相关 HCC 患者,无论病毒载量高低均应积极抗病毒治疗,以降低复发风险^[17]。荟萃分析显示,根治性治疗后接受核苷(酸)类似物抗病毒治疗复发风险降低 32%。一项纳入 9 项研究、5 298 例患者的荟萃分析显示,替诺福韦与恩替卡韦均有助于降低 HBV-HCC 患者根治性治疗后晚期复发风险,且替诺福韦治疗的死亡风险更低^[37]。干扰素(interferon, IFN)治疗同样可降低 HBV/HCV-HCC 根治性切除后的复发率和病死率,但由于不良反应,HCV-HCC 患者根治术后接受 IFN 治疗的比例并不高,而 HBV-HCC 患者在无 IFN 应用禁忌的情况下酌情应用。DAA 问世为 HCV 感染人群抗病毒治疗提供了新方法,日本一项多中心回顾性研究显示,BCLC A 期 HCV-HCC 患者根治性治疗后 1 年内应用 DAA 药物获得 SVR 的患者 2 年和 5 年复发率明显低于非 DAA 治疗组,且 DAA 治疗组的二次复发率也显著降低^[18]。因此,共识推荐根治性治疗后 HBV-HCC 患者,应选择强效低耐药核苷(酸)类似物抗病毒治疗,无 IFN 禁忌者可考虑聚乙二醇 IFN 抗病毒治疗。HCV-HCC 患者应接受 DAA 治疗并获得 SVR。除病毒性肝炎外,ALD、MAFLD 等非病毒病因所致的 HCC 患者根治性治疗后也应积极去除原发损肝因素,如戒酒、改善生活方式、控制血糖、减重等,以降低肿瘤复发负荷。对于合并肝纤维化、肝硬化基础的 HCC 患者根治性治疗后应积极抗炎保肝、抗纤维化治疗,抑制肿瘤发生高危始动因素。

3.2 预防复发的治疗策略 2017 年《亚太肝细胞癌管理临床实践指南》指出,对中风险(单结节 > 5 cm、无 MVI)和高风险(单结节 > 5 cm 伴 MVI 或多发结节)HCC 复发人群应积极采取干预措施。经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前 HCC 根治术后预防肿瘤复发的新辅助治疗手段。HCC 患者肝切除术前半年内接受 1 次或多次 TACE 者,可延长术后 5 年 RFS。随机对照研究及荟萃分析均显示,根治术后辅助 TACE 治疗可提高中、高危复发风险

HCC 患者的 RFS 和长期生存率, TACE 还可发现传统成像手段在围手术期无法发现的微小肿瘤灶, 便于制定合理的切除范围, 减少残留卫星灶, 降低 HCC 复发风险^[38]。对于已发生 MVI、直径>5 cm 或多结节性肿瘤患者, 肝切除术辅助 TACE 可降低 5 年复发率^[38]。肝动脉灌注化疗可增加肝内局部药物浓度, 抗肿瘤作用强且全身不良反应少, HCC 肝切除后辅助性肝动脉灌注化疗治疗将延长无病生存期, 肝内复发风险降低 44%。此外, 根治术后辅助分子靶向药物同样显著降低近期和远期复发率。免疫治疗、中医中药在抗肿瘤复发, 改善长期预后方面均有一定作用, 但尚需大规模临床研究确证。

4 结 语

综上所述, HCC 作为全球第二大常见癌症相关死亡原因, 根治性治疗无疑是提升患者生存率, 改善预后的重要手段。由于诱发 HCC 根治性治疗后复发因素受宿主免疫功能、肝脏基础状态、HCC 生物学特性, 以及根治性治疗手段等多因素影响, 因此对于此类患者需加强术后管理、规范监测, 以便及时发现 HCC 复发并作出积极应对处理。虽然近年来 HCC 早期筛查和诊断方法更加精准全面, 为 HCC 患者争取到更多根治性治疗机会和生存时间, 但 HCC 复发监测和预防体系仍有待完善。AFP、AFP-L3、DCP 等作为经典 HCC 诊断的生物学标志物检测技术和诊断阈值的敏感度和特异度相对成熟, 且有证据显示其可作为 HCC 根治性治疗后复发监测指标, 但作为预测 HCC 复发风险的阈值仍存在争议, 有待未来大样本队列研究进一步确定其理想敏感度和特异度阈值。因此, 本共识在汇总最新国际、国内权威研究基础上, 结合临床实际问题详细介绍了 HCC 根治性治疗后复发的高危因素, 制定了重点人群监测方案以及对于复发高危因素的处理和预防措施, 为临床医师规范 HCC 根治性治疗后监测及预防复发提供科学指导。尽管如此, HCC 生物学特性、表观遗传学、宿主基因多态性、病毒与宿主基因整合等与复发的关系尚待明确, 如何应用高敏感度且特异度的血清学标志物监测和早期诊断 HCC 复发、制定预防 HCC 复发的个体化方案, 寻找理想的生物标志物等尚有待更多的循证医学证据。临床医生在运用专家共识指导临床实践过程中, 不能对共识内容生搬硬套、片面解读, 应结合医生的个人技能、临床经验及患者意愿等多方因素综合考虑、医患共同决策制定最优化方案, 以最终降低 HCC 患者根治性治疗后复发率, 改善预后。

[参考文献]

- [1] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 原发性肝癌三级预防共识(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(8): 832-845.
- [3] Giuffrè M, Zuliani E, Visintin A, et al. Predictors of hepatocellular carcinoma early recurrence in patients treated with surgical resection or ablation treatment: a single-center experience[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(10): 2517.
- [4] Bzeizi KI, Abdullah M, Vidyasagar K, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and mortality rate post liver transplantation: meta-analysis and systematic review of real-world evidence[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(20): 5114.
- [5] Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(12): 864-884.
- [6] Jia HD, Liang L, Li C, et al. Long-term surgical outcomes of liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with HBV and HCV co-infection: a multicenter observational study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 700228.
- [7] 李长贤, 张慧, 吴晓峰, 等. 不同中国肝癌分期肝癌根治性切除术后的临床效果及预后因素分析[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(2): 134-143.
- [8] Li WF, Yen YH, Liu YW, et al. Preoperative predictors of early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma[J]. Am J Surg, 2022, 223(5): 945-950.
- [9] Yin X, Hua T, Liang C, et al. Efficacy of re-resection versus radiofrequency ablation for recurrent Barcelona Clinic Liver Cancer stage 0/A hepatocellular carcinoma (HCC) after resection for primary HCC[J]. Transl Cancer Res, 2019, 8(4): 1035-1045.
- [10] 刘召波, 栗光明. 肝移植术后肝癌复发防治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 267-271.
- [11] Watanabe Y, Aikawa M, Kato T, et al. Influence of Child-Pugh B7 and B8/9 cirrhosis on laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Surg Endosc, 2023, 37(2): 1316-1333.
- [12] Siu-Ting Lau R, Ip P, Lai-Hung Wong G, et al. Liver stiffness measurement predicts short-term and long-term outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after curative liver resection[J]. Surgeon, 2022, 20(2): 78-84.
- [13] Marasco G, Colecchia A, Colli A, et al. Role of liver and spleen stiffness in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after resection[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 440-448.
- [14] Zhang EL, Li J, Li J, et al. Sub-classification of cirrhosis affects surgical outcomes for early hepatocellular carcinoma independent of portal hypertension[J]. Front Oncol, 2021, 11: 671313.
- [15] Wang X, Zhao Y, Bai T, et al. Serum immune biomarker levels combined with hepatitis B virus infection status predict