

肿瘤流行病学专题

• 综述 •

肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范的比较*

马婧, 王霄[△], 宋争放[△], 乔良, 赵宇倩

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 癌症防治中心办公室

[摘要] 肝癌是一种常见的恶性肿瘤, 严重危害人民健康。基于权威临床指南的公认证据与应用价值以及全球范围具有代表性指南各自的背景、相关研究状况和认知等因素存在的异同, 有必要对其进行比较分析。美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)指南、欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)指南、日本肝病学会(Japan Society of Hepatology, JSH)指南以及我国诊疗规范是全球范围分别具有代表性及影响力的肝癌诊疗指南。这四者在肝癌的诊疗上存在着一些共同和不同之处, 拟对 AASLD、EASL、JSH 指南以及我国诊疗规范从肝癌的分期、筛查与监测、诊断、治疗四个方面进行对比分析解读, 从而对我国的肝癌规范化诊治起到一些指导作用。

[关键词] 肝癌; AASLD 指南; EASL 指南; JSH 指南; 中国诊疗规范

[中图分类号] R735.7; R730.4; 730.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.11.014

引文格式: Ma J, Wang X, Song ZF, et al. Comparison of AASLD, EASL & JSH guidelines and Chinese criteria for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32 (11): 1031-1038. [马婧, 王霄, 宋争放, 等. 肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范的比较 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32 (11): 1031-1038.]

Comparison of AASLD, EASL & JSH Guidelines and Chinese Criteria for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Ma Jing, Wang Xiao, Song Zhengfang, Qiao Liang, Zhao Yuqian

Department of Cancer Prevention and Treatment, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Wang Xiao, E-mail: wangxiaogz@163.com; Song Zhengfang, E-mail: zfsong2@sina.com

This study was supported by grants from Health Commission of Sichuan Province (NO. 19ZD017), Health and Family Planning Commission of Sichuan Province (NO. 17ZD049) and Chengdu Science and Technology Bureau (NO. 2018-YF05-01368-SN).

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor, which seriously endangers people's health.

Because evidences in and values of authoritative clinical guidelines are different, it is necessary to compare the backgrounds, research into and cognition in representative guidelines worldwide. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL), Japan Society of Hepatology guidelines and Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HCC are representative and influential guidelines for the diagnosis and

[收稿日期] 2019-03-22 [修回日期] 2019-10-14

[基金项目] *四川省卫生健康委员会科研课题(重点研究项目)(编号:19ZD017);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(重点研究项目)(编号:17ZD049);成都市科技项目(编号:2018-YF05-01368-SN)

[通讯作者] [△]王霄, E-mail: wangxiaogz@163.com; [△]宋争放, E-mail: zfsong2@sina.com;

treatment of HCC worldwide. There are some similarities and differences in the diagnosis and treatment of HCC. In this paper, AASLD, EASL, JSH and Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of HCC are compared and analyzed from four aspects: staging, screening & monitoring, diagnosis and treatment, so as to play a guiding role in the standardized diagnosis and treatment of HCC in China.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; AASLD Guidelines; EASL Guidelines; JSH Guidelines; Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HCC

原发性肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一^[1]。Globocan 2018 数据显示,肝癌的全球发病率居所有恶性肿瘤第 7 位,死亡率居第 4 位^[2]。原发性肝癌中国每年新发病例 46.6 万例,约占全球的 50%;中国每年因原发性肝癌死亡 44.4 万例,约占全球的 45%^[3]。因此,原发性肝癌严重影响了全球人民的生命健康。肝癌患者的治疗需要多学科参与,近年来,多学科的学者们对肝癌的诊治开展了丰富的研究并取得显著的进展,但肝癌治疗的总体疗效并未得到明显的提高^[4]。因此,规范化肝癌的临床诊疗行为,有利于选择适合患者的个体化诊疗方案,对于提高肝癌患者的治疗效果以及改善患者的生命质量具有重要的意义^[5]。

由于原发性肝癌中大部分都是肝细胞癌^[6],因此,本文中讨论的肝癌主要是指肝细胞癌。基于诊疗证据的肝癌领域中,存在来自许多国家卫生部门以及医学学会发布的规范化诊断治疗指南。美国肝病研究学会(American Association for the study of Liver Diseases, AASLD)在 2005 年发布了肝细胞癌治疗指南的第一版^[7],2010 年更新第二版,在 2018 年发布的最新版的 AASLD 指南,是目前在全球范围内广泛采用的肝癌临床实践指南^[8]。2018 年,欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)在 2012 年发布的第一部肝癌管理指南的基础上进行修改,发布了更新版的 2018 版肝癌临床实践指南(简称 EASL 指南)^[9-10],着重增强早期监控力度、提高早期诊断率以及有效的治疗。2013 年,日本肝病学会(Japan Society of Hepatology, JSH)通过对 2009 年发布的第二版肝癌循证临床实践指南进行修订,发布了肝癌循证临床实践指南(JSH-HCC,简称 JSH 指南)第三版^[11]。为了推动我国肝癌诊疗事业的发展与进步,规范我国肝癌的临床诊疗行为,2017 年 6 月,国家卫生计生委办公厅委托中华医学会组织对 2011 年印发的《原发性肝癌诊疗规范》进行修订,在增加新的肝癌诊疗证据的同时,对循证医学证据进行分级、分类,颁布了《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》(文中简称“我国诊疗规范”),以提高我国肝癌多学科规范化诊治

水平^[12]。这四者在肝癌的诊疗上存在着一些共同和不同之处,本文拟对 AASLD、EASL、JSH 指南以及我国诊疗规范从肝癌的分期、筛查与监测、诊断、治疗四个方面进行对比分析,从而对我国的肝癌规范化诊治起到一些指导作用。

1 肝癌的分期

肝癌的分期影响治疗方案的选择与预后效果的评估。AASLD、EASL、JSH 指南以及我国诊疗规范中对于肝癌的分期方式并不完全相同。肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范中肿瘤分期的比较结果见表 1。

AASLD 和 EASL 指南采用的巴塞罗那分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)作为预后与治疗的标准。1999 年, Llovet 首次提出 BCLC 分期系统,2005 年美国肝脏疾病研究协会对其进行修改并沿用至今,目前仍得到美国和欧洲肝病研究协会的推荐^[13-14]。BCLC 分期系统主要包括病人的一般状态、肿瘤的状态、肝功能的状态以及可选择的治疗方案四类预后因素,它将肝癌临床分为最早期、早期(A 期)、中期(B 期)、晚期(C 期)和终末期(D 期)五期。BCLC 分期可以良好的预测患者的预后能力,与患者生存期相关,可通过监测高危人群以早发现肝癌患者并进行诊治^[15]。BCLC 与其他分期系统相比,主要的优势是 BCLC 对不同的病人状态提出了不同的治疗方式,对肝癌临床诊疗的指导意义不凡,被认为是最好的分期系统,具有高级别的循证证据的支持,应用广泛。但是, BCLC 分期中并未纳入短期的肝功能的指标,如转氨酶等^[16]。

JSH 指南采用的是 JSH 分期。JSH 分期是由 Okuda(奥田邦雄)于 1985 年提出,是最早提出的将肝功能储备以及肿瘤侵犯纳入考虑的分级系统,主要包括肝脏被肿瘤取代比率、腹水、白蛋白以及胆红素四类预后因素,将肝癌分为 stage I、stage II、stage III,共三期^[17]。目前, JSH 分期尚未应用于日本以外的肝病病例。

我国在 2011 年版《原发性肝癌诊疗规范》中推荐使用 BCLC 分期作为肝癌的分期系统,但在制定

2017 年新版诊疗规范时,国内专家提出 BCLC 分期对于 BCLC 分期过于手术指征的控制过于严格,使得一些可以进行外科手术的患者只能接受到姑息治疗^[18]。因此,专家们认为需要根据我国的国情和大量临床实践经验,提出适合中国肝癌患者的分期方案,即从病人全身状况、肝功能、肝外转移情况、肿瘤数目与大小等方面将肝癌分为 Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb 和 IV 期,共 7 期,同时,分期方案中也针对不同分期提出推荐治疗方案,形成了适合我国患者特征与临床实践应用的分期方式^[19]。这种肝癌分期也是我国 2017 年版诊疗规范的亮点之一,即基于对预后性

证据的分析,将 BCLC 分期中的 A 期(即早期肝癌,此期患者一般情况和肝功能状况良好,肿瘤数目不超过 3 个,直径小于 3cm)在中国诊疗规范中细分为 Ia 和 Ib 期。我国诊疗规范同时规定:在全身和肝功能状况良好的情况下,肿瘤单发的肝癌患者为 Ia 期;肿瘤多发的情况下,根据肿瘤数目与肿瘤最大直径的不同,将肝癌患者分为 Ib、IIa 和 IIb 期。相比于 BCLC 分期与 JSH 分期,中国的肝癌分期的优势在于大大改善了全身状态较好但肿瘤数目较多(≥ 4 个)或者肿瘤较大(> 5cm)并有血管侵犯的患者得到手术治疗等根治性治疗手段的机会。

表 1 肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范中肿瘤分期的比较

Table 1. Comparison of Tumor Stages in AASLD, EASL, JSH and Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of HCC

AASLD Guideline	EASL Guideline	JSH Guideline	Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HCC
Stage 0 (earliest stage)	Stage 0		
Stage A (early stage)	Stage A		
A1	A1	I	Ia
A2	A2	I	Ia
A3	A3	I	Ia
A4	A4	I - II	Ib
Stage B (metaphase)	Stage B	I - II	Ib, IIa, IIb
Stage C (advanced stage)	Stage C	I - II	IIIa
Stage D (end-stage)	Stage D	III	IIIb, IV

2 肝癌的筛查与监测

对高危人群肝癌的监测与筛查作为早发现癌前病变与癌症的重要手段,是早治疗的前提与基础,对肝癌防治具有重大意义。

AASLD 指南推荐肝癌筛查人群为:亚洲 40 岁以上男性或 50 岁以上女性、非洲和非裔美国人乙肝患者、慢性乙肝携带者、丙肝肝硬化者、具有 4 期原发性胆汁性肝硬化或遗传性血色病和肝硬化或 α1 抗胰蛋白酶缺乏症肝硬化以及其他原因的肝硬化患者。EASL 指南推荐的肝癌筛查人群为肝功能 Child-Pugh A 和 B 级^[20]以及等待肝移植的 Child-Pugh C 级的肝硬化患者、存在肝癌高风险的无肝硬化的乙型肝炎患者、无肝硬化的 F3 期患者。JSH 指南认为高危人群包括具有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和/或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、肝硬化的患者。我国诊疗规范指出,我国 40 岁以上男性具有 HBV 和/或 HCV 感染、长期酗酒、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、食用被黄曲霉素污染食物以及有肝癌家族史等的人群,属于肝癌

筛查高危人群。相比于 JSH 指南与中国诊疗指南, AASLD 指南与 EASL 指南均指出需要对等待肝移植的患者进行监测^[21];而 AASLD 指南与 EASL 指南相比,也不推荐对处于等待肝移植的 Child-Pugh C 级的肝硬化患者进行监测^[22]。肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范筛查与监测方案比较结果见表 2。

血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和肝脏超声(ultrasonography, US)检查是国际上肝癌筛查最常见的手段^[23]。近几年,部分欧美学者提出 AFP 作为筛查指标存在灵敏度和特异度低的问题,欧洲和美国在其制定最新的肝癌诊疗指南中不再将 AFP 作为肝癌的首选筛查与诊断标准^[24]。对于高危人群, AASLD 指南推荐使用超声每隔 6 个月筛查监测,联合或不联合 AFP,对于直径 ≤ 1cm 结节,采用 US 检查随访,间隔为 3 个月。EASL 指南推荐对高危人群仅使用超声每隔 6 个月进行筛查监测,同时对于直径 ≤ 1cm 结节,采用 US 检查随访,间隔要求为 4 个月。与欧美不同的是,中国和日本仍保留并推荐 AFP 作为肝癌监测的重要指标。JSH 指南推

荐对高危人群每隔 6 个月使用 US 联合 AFP、甲胎蛋白异质体比率 (AFP-L3%) 和异常凝血酶原 (des-gamma-carboxy prothrombin, DCP/PIVKA-II) 进行筛查监测^[25]; 对于极高危人群 (JSH 指南中主要是指 HBV 和/或 HCV 感染后肝硬化), 随访问隔为 3~4 个月, 同时推荐每隔 6~12 个月联合采用动态增强 CT 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 进行检查。我国诊疗规范也推荐对高危人群每隔 6

个月至少使用 US 联合 AFP 进行筛查监测一次。

3 肝癌的诊断

肝癌的诊断主要有实验室诊断、影像学诊断以及病理学诊断等多种方式。其中, 病理学检查为肝癌诊断的金标准。肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范诊断方法的比较见表 3。

表 2 肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范筛查与监测方案比较

Table 2. Comparison of Screening and Monitoring Schemes in AASLD, EASL, JSH and Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of HCC

Name of guideline	High risk group	Screening method		Monitoring interval of high-risk group
		AFP	US	
AASLD Guidelines	Asian men over 40 or women over 50, African and African Americans with hepatitis B, chronic hepatitis B carriers; hepatitis C caused cirrhosis patients, patients with primary biliary cirrhosis (stage 4), patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis, patients with alpha 1 antitrypsin deficiency cirrhosis, patients with cirrhosis due to other causes	No use	US	Once every 6 months
EASL Guidelines	Class A and B (Child-Pugh) cirrhosis patients, Class C (Child-Pugh) cirrhosis patients waiting for liver transplantation, hepatitis B patients with high risk of liver cancer (without cirrhosis), patients without cirrhosis (F3)	No use	US	Once every 6 months
JSH Guidelines	Patients with HBV and/or HCV or cirrhosis	AFP, AFP-L3%, DCP	US is usually used. Dynamic contrast-enhanced CT or MRI can be used in the very high risk group.	Once every 6 months, once every 3 - 4 months with dynamic enhanced CT or MRI (once every 6 to 12 months) for the very high risk group
Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HCC	Chinese males over 40 years old with HBV and/or HCV, chronic alcoholism, non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis, aflatoxin-contaminated diet or family history of liver cancer	AFP	US	Once every 6 months

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; JSH: Japan Society of Hepatology; HCC: Hepatocellular carcinoma; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; AFP: Alpha-fetoprotein; US: Ultrasonography; DCP: Des-gamma-carboxy prothrombin; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging.

表 3 肝癌 AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范诊断方法的比较

Table 3. Comparison of Diagnosis and Treatment in AASLD, EASL, JSH and Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of HCC

Name of guidelines	AFP	Imaging techniques	Pathological diagnosis
AASLD Guidelines	It is not recommended to use AFP alone as a diagnostic marker, but it can be used with other methods in the diagnosis of HCC.	Enhanced CT, dynamic MRI	Gold standard
EASL Guidelines	AFP is recommended as the main laboratory diagnostic index for HCC.	Enhanced CT, dynamic MRI	Gold standard
JSH Guidelines	AFP combined with AFP-L3% and DCP are recommended as specific markers for the diagnosis of HCC.	MRI; SPIO-MRI, CEUS or CT angiography may be used if necessary.	Gold standard
Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HCC	AFP combined with AFP-L3% and DCP are recommended as specific markers for the diagnosis of HCC.	CEUS, enhanced CT, dynamic Gd-DTPA enhanced MRI, EOB-MRI	Gold standard

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; JSH: Japan Society of Hepatology; HCC: Hepatocellular carcinoma; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; AFP: Alpha-fetoprotein; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; DCP: Des-gamma-carboxy prothrombin; SPIO: Superparamagnetic iron oxide; CEUS: Contrast-enhanced ultrasound; Gd-DTPA: gadolinium-diethylenetriamine penta-acetic acid; EOB-MRI: Gadoteric acid-enhanced MRI.

3.1 实验室诊断

目前实验室诊断主要是指肿瘤标志物的检测。JSH 指南和我国的诊疗规范都推荐 AFP 联合 AFP-L3% 和 DCP 作为肝癌诊断的特异性标志物,以提高肝癌的早期诊断率。EASL 指南指出虽然 AFP 是一种次优的筛查与监测指标,但却是一个较好的诊断指标,推荐 AFP 作为肝癌的主要实验室诊断指标。而 AASLD 指南则不建议单独使用 AFP 作为诊断指标,但可与其他方法联合进行肝癌的诊断。

3.2 影像学诊断

影像学诊断主要包括超声检查、CT 以及 MRI 等方法。CT/MRI 常作为肝癌诊断的首选影像学检查方法,而肝脏超声由于无创、操作简单、结果直观等优点,也常用于辅助肝癌诊断。

AASLD、EASL、JSH 指南及我国诊疗规范均推荐常规超声可以早期敏感地发现肝脏内的占位病变,并观测肝内有无其他转移灶。JSH 指南和我国诊疗规范推荐超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)用于肝癌的鉴别诊断^[26]。但 AASLD 指南认为 CEUS 在鉴别胆管细胞癌和肝细胞癌方面的能力较差,并未将 CEUS 纳入肝癌的影像学诊断^[27]。EASL 指南则明确提出 CEUS 对肝癌检测的准确性逊色于 CT 和 MRI,仅推荐 CEUS 作为辅助诊断技术^[26]。

目前,CT 和 MRI 是公认的肝癌确诊的最终检查方式。增强 MRI 及 CT 扫描时肝癌的典型影像学特征为动脉期显著强化伴门静脉期和(或)延迟期对比剂廓清(“快进快出”)^[28]。在诊断肝癌的时候,典型的“快进快出”影像学特征同时适用于 AASLD、EASL、JSH 指南及我国诊疗规范,只是各规范在诊断标准中对于肿瘤大小界值有所不同。

JSH 指南提出,若增强 MRI 及 CT 扫描显示典型的“快进快出”者即可诊断为肝癌;JSH 指南同时强调了钆塞酸增强 MRI(gadoxetic acid-enhanced-MRI, EOB-MRI)在肝癌诊断上的重要性,提出可以替代增强 CT 用于临床诊断^[29]。AASLD 指南提出对于直径 >1 cm 的结节,经增强 CT 或 MRI 至少 1 种影像检查结果显示为“快进快出”者即可诊断为肝癌。EASL 指南提出对于直径 ≥2 cm 的结节,经增强 CT 或 MRI 至少 1 种影像检查结果显示为“快进快出”者即可诊断为肝癌;对于直径 1~2 cm 的结节,需要同时进行增强 CT 和 MRI 检查,至少 1 种影像检查结果显示为“快进快出”者即可诊断为肝癌。中国诊疗指南提出,在高危人群中,若肝内结节直径

≤2cm,同时,增强 MRI、增强 CT、CEUS、肝细胞特异性对比剂普美显(gadolinium-diethylenetriamine penta-acetic acid, Gd-DTPA)动态增强 MRI^[30] 4 种影像检查中至少有 2 项显示肝癌的典型影响特征,可以得出肝癌的临床诊断;对于直径 >2 cm 的结节,4 项检查中至少有 1 项显示有肝癌的典型特征,可得出肝癌的临床诊断。相比于 AASLD、EASL、JSH 指南,我国诊疗规范除去公认的 CT 与 MRI 检查,还另外纳入 CEUS 和 Gd-DTPA 动态增强 MRI,明确肯定了二者对肝癌的诊断价值。

3.3 病理学诊断

AASLD、EASL、JSH 指南及中国卫生部诊疗规范均强调,病理学检查应该作为肝癌诊断的金标准^[31]。对于 CT 或 MRI 检查结果非典型但怀疑有肝癌或其他恶性病变的患者,AASLD、EASL、JSH 指南及中国诊疗规范均建议可进一步行穿刺活检。鉴于各国患者在发病原因和临床表现等方面不一致,各国分别制定相应的病理诊断指南或诊疗规范。

4 肝癌的治疗

肝癌的治疗方式可分为手术治疗、非手术治疗两种。其中,手术治疗大致包括肝切除术、肝移植等;非手术治疗大致包括经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)、射频消融、分子靶向治疗等。

4.1 肝切除术

在 AASLD 指南中,若患者为非肝硬化患者,或患者有肝硬化但其自身肝脏储备功能仍然良好、胆红素检查为正常、肝静脉压力梯度 <10mmHg、肿瘤为单个时,首选肝切除术进行治疗。EASL 指南与 AASLD 指南相比,肝切除术指征有一点不同,即把肝静脉压力梯度 <10mmHg 改为肝静脉压力梯度 <10mmHg 或血小板数 ≥100 000, EASL 指南提出肝切除术是对于肝功能尚未失代偿单个病灶的最佳治疗方法。JSH 指南提出对于肿瘤数目不超过 3 个且肝功能 Child-Pugh A 和 B 级的患者,推荐肝切除术作为首选治疗方式。在中国诊疗规范中,若患者的肝脏储备功能仍然良好,或肝癌患者处于 I a、I b、II a 期,推荐治疗首选肝切除术。

4.2 肝移植

AASLD、EASL、JSH 指南均指出,对单个肿瘤直径 ≤5 cm 或多发肿瘤(不超过 3 个肿瘤结节且每个结节直径 ≤3 cm),无肝外播散和大血管侵犯,即符合 Milan 标准^[32]的肝癌患者,若不适合手术切除,

推荐首选肝移植治疗。目前国内对肝移植的适应症尚未制定统一的标准,国内许多专家学者陆续提出杭州标准^[33]、上海复旦标准^[34]、华西标准^[35]等多个移植标准,但目前,对上述标准仍缺乏多中心合作研究支持,尚需更多高级别循证医学证据。我国《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》沿用美国加州大学旧金山分校标准作为我国肝癌患者肝移植的标准,即:单个肿瘤直径不超过 6.5cm;多发肿瘤数目 ≤ 3 个且每个肿瘤直径 ≤ 4.5 cm、所有肿瘤直径之和 ≤ 8 cm;不伴有血管及淋巴结的侵犯的患者,推荐采用肝移植治疗^[32]。

4.3 TACE

TACE 是通过往肿瘤供血动脉注入适量的栓塞剂,阻碍肿瘤组织的供血,从而引起肿瘤的缺血坏死的一种治疗方法。

AASLD 指南和 EASL 指南中,对无手术、肝移植或消融术适应症的肝癌患者,如无血管侵犯或肝外扩散,推荐 TACE 为一线治疗手段。JSH 指南中,对肝功能 Child-Pugh A 和 B 级且肿瘤数目 ≥ 4 个肝癌患者,推荐首选 TACE 治疗。我国诊疗规范结合中国的肝癌分期方案,提出对于 II b 期、III a 期及 III b 期患者,推荐使用 TACE 进行治疗,同时,由于无法或不愿意接受手术的 I b 期和 II a 期肝癌患者也可使用 TACE 进行治疗。各指南同时指出,TACE 治疗若栓塞不彻底,也会导致治疗失败。目前,国内外专家均陆续提出,TACE 应联合消融治疗(radiofrequency ablation, RFA)、靶向治疗等进行联合治疗^[36],为肝癌患者寻求更好的治疗模式。

4.4 局部消融治疗

局部消融治疗是通过超声/CT 引导定位将电极针插入肿瘤组织,射频产生能量肿瘤局部变得高温、干燥,最终使得肿瘤及周围软组织凝固坏死的治疗方法。常见的局部消融治疗方式有 RFA、微波消融(microwave ablation, MWA)及无水乙醇注射治疗等^[37-38]。

AASLD 指南认为 RFA 和 MWA 适合肝脏肿瘤直径小于 3cm 的病人的治疗,同时建议可将射频消融治疗作为肝移植的过渡期治疗手段。EASL 指南指出对于肝脏肿瘤直径小于 5cm 的患者,消融治疗应该是主要是治疗方式,具有较高循证证据支持;当肿瘤直径 < 2 cm 时,可推荐乙醇注射治疗。JSH 指南则明确提出 RFA 在某些情况下可替代手术切除,对肝功能 Child-Pugh A 和 B 级、肿瘤数目为 2 个或 3 个且最大直径 ≤ 3 cm 的患者,手术切除或 RFA 这

2 种方法均可作为首选治疗方案。我国诊疗指南对于单个肿瘤直径 ≤ 5 cm,或肿瘤结节不超过 3 个、最大肿瘤直径 ≤ 3 cm,无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移的患者,推荐选择局部消融治疗。

4.5 分子靶向治疗

近几年,国内外专家将分子靶向治疗看作是肝癌治疗的突破口^[39]。索拉非尼作为 FDA 批准的用于治疗肝癌的药物,效果也尤为引人注目。AASLD 和 EASL 指南中,对于肝储备功能完好(Child-Pugh A 级)的进展期肿瘤(BCLC-C 期)患者,以及经 TACE 治疗等局部后进展的肝癌患者,均推荐索拉非尼作为一线靶向治疗药物;对于二线药物如卡博替尼、瑞戈非尼、纳武单抗等,AASLD 及 EASL 指南也都做出了相应的推荐。JSH 指南中,对于无法进行外科手术、肝移植、TACE、局部消融等治疗,且肝功能 Child-Pugh A 级的患者,建议将索拉非尼作为靶向治疗首选药物。在我国诊疗规范中唯一推荐索拉非尼作为晚期肝癌的分子靶向治疗药物,多用于可用于肝功能 Child-Pugh A 级的病人。

5 小结

综上所述,AASLD、EASL、JSH 指南以及我国诊疗规范的制定与普及,表明肝癌的规范化诊治的理念已得到越来越多的临床工作人员的认可。而晚期肝癌的综合诊疗水平不断得到提高,以及多学科共同参与写作治疗的普及,更离不开肝癌规范化指南的指导^[40]。AASLD、EASL、JSH 指南及我国诊疗规范的制定均以当地国情、人种以及诊疗方法等为基础而制定的,总体相同,但仍存在一定的差异。我国《原发性肝癌诊疗规范》(2017年版)根据我国具体国情和临床实践制定,使我国肝癌诊疗更加规范化,符合我国肝癌的发病特点,后期可依据新的研究成果、大数据分析及证据更新而不断优化。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Zou Y, Guo CG, Zhang MM. Inhibition of human hepatocellular carcinoma tumor angiogenesis by siRNA silencing of VEGF via hepatic artery perfusion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(24):4751-4761.
- [2] Maucort-Boulch D, de MC C, Franceschi S, et al. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(12):2471-2477.
- [3] 冷同敏, 陈庆伟. 糖尿病与原发肝癌的相关性研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(5):720-722.
- [4] Hokuto D, Nomi T, Yamato I, et al. The prognosis of liver resection for patients with four or more colorectal liver metastases has not improved in the era of modern chemotherapy[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 114(8):959-965.
- [5] Li J, Zhang F, Yang J, et al. Combination of individualized local control and target-specific agent to improve unresectable liver cancer managements: a matched case-control study[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(2):287-295.
- [6] Lu J, Xia Y, Chen K, et al. Oncogenic role of the Notch pathway in primary liver cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5):4278.
- [7] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5):1208-1236.
- [8] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):358-380.
- [9] 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.
- [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.
- [11] Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan society of hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines) [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(2):123-127.
- [12] 国家卫生计生委办公厅. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(7):705-720.
- [13] 王征, 周俭. 巴塞罗那分期挑战下的中国肝癌治疗[J]. *肝胆外科杂志*, 2014, 22(4):241-242.
- [14] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification[J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3):329-338.
- [15] Sohn JH, Duran R, Zhao Y, et al. Validation of the Hong Kong liver cancer staging system in determining prognosis of the north american patients following intra-arterial therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(5):746-755.
- [16] Shin JH, Kim K, Nam HJ. Influence of combined therapy with conventional and herbal medicines on liver function in 138 inpatients with abnormal liver transaminase levels[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1):496.
- [17] Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems[J]. *Chin Clin Oncol*, 2013, 2(4):33.
- [18] 陆冬玲, 朱玉平, 欧杰, 等. BCLC 分期 C 期肝细胞癌不同治疗方案的效果及预后影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(9):1905-1910.
- [19] 王剑, 董伟, 刘福晨, 等. 《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》更新要点解读[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(9):1085-1091.
- [20] Albers I, Hartmann H, Bircher J, et al. Superiority of the child-pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1989, 24(3):269-276.
- [21] Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, et al. Liver resection for HCC with cirrhosis: Surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(1):11-15.
- [22] Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 67(1):381-400.
- [23] Holmes E, Wijeyesekera A, Taylor-Robinson SD, et al. The promise of metabolic phenotyping in gastroenterology and hepatology [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(8):458-471.
- [24] Li JY, Song JY, Wang JF. Value of combined detection of AFP, CA19-9, and CEA in early diagnosis of primary liver cancer[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 33(7):1291-1295.
- [25] Lim TS, Kim DY, Han KH, et al. Combined use of AFP, PIV-KA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(3):344-353.
- [26] Kong S, Yue X, Kong S, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT in diagnosis of liver cancer and evaluation of radiofrequency ablation[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2):2434-2438.
- [27] 卢景宁, 彭民浩, 肖开银, 等. 超声造影与增强 CT 检查诊断小于 2 cm 肝细胞癌的对比研究[J]. *中国癌症防治杂志*, 2014, 6(2):159-163.
- [28] Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, et al. Clinical and economic impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):995-1001.
- [29] Nishie A, Goshima S, Haradome H, et al. Cost-effectiveness of EOB-MRI for hepatocellular carcinoma in Japan[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(4):738-750.
- [30] Yue J, Mauxion T, Reyes DK, et al. Comparison of quantitative Y-90 SPECT and non-time-of-flight PET imaging in post-therapy radioembolization of liver cancer[J]. *Med Phys*, 2016, 43(10):5779.
- [31] Della Corte C, Cristina C, Triolo M, et al. Early diagnosis of liver cancer: An appraisal of international recommendations and future perspectives[J]. *Liver Int*, 2016, 36(2):166-176.
- [32] 余斌, 丁佑铭, 廖晓锋, 等. 符合米兰标准、UCSF 标准和上海

复旦标准的单发肝癌肝移植受者的预后比较:一项基于 SEER 数据库的回顾性研究[J]. 中国肿瘤,2018,27(8):613-618.

[33] Aucejo F, Kim R. Can Milan criteria be expanded effectively for liver transplantation in patients with HCC? [J]. Transl Gastrointest Cancer, 2015, 4(4):313-315.

[34] Ye D, Li H, Wang Y, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker for severe ischemia/reperfusion injury in patients with liver transplantation [J]. Sci Rep, 2016, 6:19776.

[35] 严律南, 雷建勇. 肝癌肝移植纳入标准研究现状及展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(4):399-405.

[36] Tang C, Shen J, Feng W, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A retrospective study [J]. Medicine

(Baltimore), 2016, 95(20):e3754.

[37] Korkusuz Y, Gröner D, Raczynski N, et al. Thermal ablation of thyroid nodules: Are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? [J]. Eur Radiol, 2018, 28(3):929-935.

[38] Chinnaratha MA, Chuang MY, Fraser RJ, et al. Percutaneous thermal ablation for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(2):294-301.

[39] Kudo M. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: Where are we now? [J]. Liver Cancer, 2015, 4(3):I-VII.

[40] 陈敏山. 肝癌 MDT 团队建立和多学科联合治疗的专家共识 [J]. 肝癌电子杂志, 2014, 1(3):4-20.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台

为进一步提高期刊学术影响力,缩短出版周期,加快学术文献发表速度,提高作者学术成果的认可、传播和利用价值,本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台。

优先数字出版,是指文章在正式按照卷期印刷出版前,在网络上优先发表。作者所投本刊文章在通过外审,及作出相应修改并达到本刊刊用要求后,即可在“中国知网”优先发表,此举使得作者研究成果的首发权可以及时得到确认。

如果作者同意所投本刊文章于期刊印刷出版前在中国学术期刊(光盘版)电子杂志社主办的“中国知网”(网址:www.cnki.net)上予以优先数字出版,并许可该社在全球范围内使用该文的信息网络传播权、数字化复制权、数字化汇编权、发行权、翻译权,请于本刊网站(www.zlyfyzl.cn)首页“下载中心”下载授权书签字后寄回。

本刊编辑部