

文章编号:1005-2208(2015)03-0283-04

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.03.14

# 2015年肝脏肿瘤NCCN临床实践指南更新与解读

刘连新,李轲宇

**【摘要】** 2015年肝脏肿瘤V1版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南变更重点包括:在肝细胞癌的筛查中明确了超声检查作为首选方式的重要性;外科手术部分提出了对于略超出美国器官共享网络移植标准的病人可以考虑肝移植;此外,超出米兰标准但降期治疗后符合标准的病人也可考虑移植;强调局部治疗在非手术治疗方式中的重要性并更新经动脉放射栓塞(TARE)、调强放射疗法(IMRT)及质子束疗法(PBT)等治疗手段。NCCN临床实践指南为临床提供了借鉴,由于种族不同、地域有别以及肿瘤的异质性,更新后的标准需要接受临床实践的检验才能达到进一步完善。

**【关键词】** 肝细胞癌;美国国立综合癌症网络;调强放射疗法;质子束疗法

中图分类号:R6 文献标志码:C

## Updates and interpretations of the NCCN Clinical Practice Guidelines 2015 on hepatocellular carcinoma

LIU Lian-xin, LI Ke-yu. Hepatic Surgical Ward of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: LIU Lian-xin, E-mail: liulianxin@med-mail.com.cn

**Abstract** The updates of NCCN clinical practice guidelines in oncology 2015 V1 on liver cancer include: ultrasound was updated to the primacy as a screening tool; in the part of surgery, the guidelines mentioned that there were controversies about those patients whose tumor characteristics are marginally outside of the UNOS criteria and may be considered for liver transplantation, furthermore, patients with tumor characteristics beyond Milan criteria that are downstaged to within criteria can also be considered for transplantation; the priority of locoregional therapy was recommended in inoperable patients and TARE, IMRT and PBT were updated. NCCN clinical practice guidelines in

oncology offer sufficient information for clinic, but due to the difference of race and region and the heterogeneity of tumor, the new updates would go better through the clinical practice.

**Keywords** hepatocellular carcinoma (HCC); National Comprehensive Cancer Network (NCCN); intensity-modulated radiation therapy (IMRT); proton beam therapy (PBT)

美国国立综合癌症网(NCCN)根据肿瘤研究的最新、高质量循证医学证据以及专家共识制定临床诊疗建议,在国际肿瘤学界具有广泛的影响。2015年肝胆肿瘤NCCN临床实践指南(以下简称“新版指南”)综合了近465篇临床文献,依照循证医学制定肝胆肿瘤的诊治策略,相对于2014年第二版指南(以下简称“指南”),“新版指南”对于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)有较多的更新,主要在筛查和治疗方面进行了更详细的补充和完善。本文重点介绍“新版指南”的具体更新要点并作解读。

## 1 HCC的筛查

Bruix 等<sup>[1]</sup>指出, HCC的易感人群主要是肝硬化病人及乙肝病毒携带者。对于此类人群,“新版指南”建议每6~12个月进行1次HCC的筛查,筛查可选择超声(US)或检测血清甲胎蛋白(AFP)水平,“新版指南”强调应把US作为首选方式,并提出有高水平证据支持US作为HCC的筛查手段明显比AFP检测准确。

AFP检测和US是最常使用的HCC筛查手段<sup>[2]</sup>。在我国进行的一项对于大样本乙肝病毒感染病人或慢性肝炎病人的筛选研究发现,US对于HCC的检出率、假阳性率、阳性预测值分别是84.0%、2.9%、6.6%, AFP检测分别为69.0%、5.0%、3.3%, US联合AFP检测的上述指标分别为92.0%、7.5%、3.0%<sup>[3]</sup>。这些结果证明,在HCC的筛查中,US是更好的检出方法,但是因为US结果的准确性受操作者主观影响较大,所以,如果对易感人群同时叠加AFP的检测,可以增加HCC的检出率。需要注意的是,对于HCC的早期病人,血清AFP水平通常不增高,这就限制了AFP在HCC筛查中的应用<sup>[4-5]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81272705)

通信作者:刘连新, E-mail: liulianxin@medmail.com.cn

## 2 HCC的诊断

“新版指南”对于HCC的诊断与“指南”基本一致,确诊标准是在肝硬化或者慢性肝病基础上发现肝脏占位性病变,且3期增强的影像学检查如CT、MRI、超声造影(CEUS)出现2种典型的强化方式或者穿刺活检组织学检查确诊为HCC。“新版指南”强调,对于活检呈阴性但是持续增大的占位性病变,如果影像学检查不能确定HCC,不能排除癌性病变的可能,建议监测,包括多学科鉴别。

## 3 HCC的治疗

对于确诊HCC的病人,“新版指南”建议进行多学科综合评估,包括肝炎专项评估、肝功能评估、胸部CT等,根据评估结果将HCC病人分为4类:(1)可切除或可移植病灶,根据病人身体状况或并发症可以手术的病人;(2)病变不可切除的病人;(3)局限病灶或者有轻微肝外转移的局限病灶,但因病人身体状况或并发症而不能手术的病人;(4)已出现转移的病人。对不同病人,“新版指南”建议行不同的治疗方法,包括外科治疗、局部治疗、全身治疗、临床试验和支持治疗。

**3.1 外科治疗** HCC的外科治疗方式主要是肝部分切除术和肝移植。

肝部分切除术是一种潜在的根治性治疗方法,适用于无血管侵犯的任何大小的实质肿瘤,手术并发症发生率和病死率 $\leq 5\%$ <sup>[6-7]</sup>。但是,因为HCC行肝部分切除术还要求切除病变外的具备正常功能的肝实质,所以术前应仔细评估病人的机能状态、有无合并症、整体肝功能、切除后残余肝脏的大小和功能,以及与肿瘤和肝脏解剖相关的临床操作技术。

“新版指南”建议在满足下列条件时,肝部分切除术可以作为一个治愈选择。(1)肝功能良好,Child-Pugh分级A级,无门静脉高压存在;(2)实质肿瘤无大血管侵袭;肉眼或镜下血管侵袭的存在是一个强力的预测HCC复发的因素<sup>[8]</sup>;(3)余肝体积足够:无肝硬化病人应至少保留20%肝脏,满足肝功能Child-Pugh分级A级的肝硬化病人,在保证胆管流入流出量时肝脏应至少剩余30%~40%,对于术后肝脏残余体积(FLR)/总肝脏体积比低于推荐值而又适于肝切除的病人,应考虑手术前行门静脉栓塞(PVE)。

大型回顾性研究的结果显示,肝癌病人行肝部分切除术后5年存活率 $>50\%$ ,对于肝功能较好的早期肝癌病人,5年存活率可以达到约70%<sup>[9]</sup>。但是,对于可切除的多发肝癌和已出现血管侵袭的病人,肝部分切除术的作用存在争议。近年来一项回顾性分析发现,对于直径 $\leq 5\text{ cm}$ 的单个肿瘤或3个以内 $\leq 3\text{ cm}$ 肿瘤行肝部分切除术的5年总存活率为81%<sup>[10]</sup>,对此,“新版指南”指出满足上述特点的HCC病人可以考虑行肝部分切除术,但是术前必须谨慎评估。

肝移植对于早期HCC病人是治愈手段之一,不仅切除了确诊的HCC病灶,也切除了潜在的未检测到的病灶,并

可能同时治疗病人的肝硬化,避免了因剩余肝体积极小而出现的一系列并发症。1996年Mazzaferro等对不可切除HCC和肝硬化病人提出米兰标准进行肝移植选择,并被美国器官共享网络(United network for organ sharing, UNOS)采用并修订为肝移植的UNOS标准:单个肿瘤直径 $\leq 5\text{ cm}$ 或2~3个肿瘤最大直径 $\leq 3\text{ cm}$ ,不伴大血管侵袭和肝外转移。满足UNOS标准的HCC病人可以考虑行肝移植。

在国际上,肝移植已被普遍认为是早期肝癌和中度至重度肝硬化病人(即肝功能Child-Pugh分级B级和C级病人)的初始治疗选择。虽然UNOS标准规定有资格行肝脏移植的病人不应成为肝部分切除术的候选人,但是对于Child-Pugh分级A级的早期HCC病人,肝部分切除术也是目前临床普遍使用的治疗方案。遗憾的是目前并没有研究比较对于此类病人初始治疗应首选肝部分切除术还是肝移植,“新版指南”建议对这部分病人初始治疗的选择应结合多学科综合治疗评估。

可否将UNOS标准扩展应用于适合肝移植但肿瘤边界更大的HCC病人是目前肝移植领域的争论热点。来自University of California at San Francisco(UCSF)的Yao等提出UNOS标准的一个扩展版本,即UCSF规则:HCC病人单个肿瘤直径 $\leq 6.5\text{ cm}$ 或 $\leq 3$ 个肿瘤且最大者 $\leq 4.5\text{ cm}$ (同时满足肿瘤累积大小 $<8\text{ cm}$ )可以考虑为肝移植候选者<sup>[12]</sup>。对超出UNOS标准但符合UCSF标准者肝移植后的存活率研究发现,5年存活率存在一个较大的变异,从38%~93%<sup>[13-14]</sup>。对UNOS数据库资料进行回顾性分析显示,肿瘤直径3~5 cm的亚组病人与肿瘤更小者相比存活率明显降低<sup>[15]</sup>。因此,对于超出UNOS标准的HCC病人可否因符合扩展的标准而行肝移植治疗存在争论:支持者认为超出UNOS标准的HCC病人在接受肝移植后也能得到治愈;反对者则提出肿瘤体积过大或者分期过高会使得血管受侵和肿瘤复发的危险加大,并给器官供求带来巨大压力。

对于超出UNOS标准病人是否考虑行肝移植,“新版指南”在HCC外科原则中指出:满足UNOS标准的病人应该考虑移植,对于略超出UNOS标准的病人的治疗选择存在较多争议,部分研究中心考虑行移植。此外,肿瘤超出米兰标准但降期治疗后符合标准的病人也可考虑行肝移植<sup>[16]</sup>。

**3.2 局部治疗** 对病变不可切除的病人和局限病灶或者有轻微肝外转移的局限病灶,但因病人身体状况或并发症而不能手术的病人,指南建议的非手术治疗方式包括局部治疗、全身系统治疗、临床试验及支持治疗,其中“新版指南”在2014年第二版基础上建议首选局部治疗,包括消融、动脉直接治疗和外部放疗,并在动脉直接治疗和外部放疗上有较多更新。

“新版指南”在动脉直接治疗中首次引用“RE”作为放射栓塞(radioembolization)的缩写词。经动脉放射栓塞(transarterial radioembolization, TARE)是一种对肿瘤相关毛细血管床发射高剂量辐射而达治疗目的的较新栓塞方

法<sup>[17]</sup>。该法通过导管给与嵌入可发射 $\beta$ 射线的钇-90微球,因辐射渗透有限,从而减少了正常肝组织对射线的暴露。有较多文献报道放射栓塞对于中期或者晚期HCC是一种有效的治疗手段<sup>[18]</sup>。

与经动脉化疗栓塞(transarterial chemotherapy embolization, TACE)相比,HCC病人在接受TARE治疗后生存时间无明显差异,但是疾病进展时间延长,放射毒性减小<sup>[19]</sup>。“新版指南”还强调除非节段性注射能够进行,否则所有的动脉直接疗法对胆红素 $>51.3\ \mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL)的病人是相对禁忌的。此外,钇-90微球具有的辐射力,能诱导胆红素 $>34.2\ \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL)病人肝脏疾病的风险增加,所以在应用TARE处理HCC时尤其应关注病人肝脏功能。

“新版指南”在外部放疗治疗原则中首次添加了调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)和质子束治疗(Proton beam therapy, PBT)。

IMRT是传输精确辐射剂量的光子或X线到肿瘤内或特定领域内的高精度放射治疗的先进模式。与常规放疗相比,IMRT可以将更高和更有效的辐射剂量安全地递送到肿瘤本身,副反应较少。其缺点在于操作复杂,需要较长的每日处理时间和额外的规划,以及治疗之前的安全检查工作。目前,IMRT已广泛应用于前列腺癌、头颈部和中枢神经系统癌症,也被在有限的情况下用于治疗肝癌<sup>[20]</sup>,以及乳腺癌、甲状腺癌、肺癌等。

PBT是一种利用带正电荷原子的粒子如正电子对靶区进行适形外照射放疗的治疗手段。由于其独特的剂量沉积特征,PBT与光子外束放疗相比,可给目标区域输送预定的放射剂量,即在一个非常狭窄的既定的组织范围内迅速产生一个高强度的剂量分布,形成布拉格峰,之后能量迅速衰减并透射人体而逸出,在目标外组织无明显的放射剂量沉积。PBT适用于光子束放疗无法保护周围正常组织不受照射的情况。其对于肝癌的治疗文献最早可追溯到1994年,近3年内达到研究高峰。2014年9月PBT治疗肝癌的一期临床试验完成<sup>[21]</sup>。

**3.3 全身治疗** 多数肝癌病人确诊已经到疾病晚期,丧失了根治性治疗的机会,因此,对于非常晚期的HCC病人,全身治疗是惟一的选择。全身治疗主要包括索拉菲尼为主的化疗,化疗可以是全身系统化疗或动脉内化疗。

“新版指南”建议对因肝脏原因导致肿瘤不可切除病人应评估是否可以移植,如果符合移植条件应积极转诊到移植中心,不符合条件者可以考虑局部治疗、全身治疗以索拉菲尼为主的化疗、临床试验和支持治疗,“新版指南”建议首选局部治疗,并提出是否化疗无数据支持。

目前国内外使用较多的晚期HCC化疗方案主要是索拉菲尼。对于病变不可切除的病人、病变广泛但不适合肝移植的病人、病变局限但因身体状况或合并症不适于手术的病人以及已出现转移的病人,如果肝功能符合Child-Pugh分级A级,“新版指南”推荐使用索拉菲尼。肝

功能Child-Pugh分级B级者也可以使用索拉菲尼,但是安全性和剂量方面的数据尚不充分。因此,“新版指南”建议胆红素升高的病人应用索拉菲尼应特别慎重<sup>[22]</sup>。

对于肝癌病人的靶向治疗药物,“新版指南”还提到贝伐单抗(bevacizumab),它是血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂,在晚期HCC病人的临床试验中表现出一定治疗效果,但是目前缺乏有效地实验数据来支持其临床治疗<sup>[23]</sup>。《ASCO年度报告:2015临床肿瘤学进展》中对于肝癌的靶向治疗还提到乐伐替尼(lenvatinib),它是酪氨酸激酶抑制剂,可以阻滞肿瘤细胞内包括VEGFR1-3、纤维母细胞生长因子受体(FGFRs)1-4、血小板源生长因子受体(PDGFR) $\beta$ 在内的一系列调节因子,但是也缺乏临床数据支持<sup>[24]</sup>。

#### 4 结语

HCC预后较差,而且大多数确诊时已经到达晚期,经过长期的研究,许多先进的治疗措施已经出现。“新版指南”推荐:(1)索拉菲尼可以作为晚期HCC且肝功能Child-Pugh分级A级病人的一线药物,对于肝功能Child-Pugh分级B级则可作为2A类选择;(2)肝移植是早期HCC符合UNOS标准病人的最佳治疗选择,桥接治疗可以用于HCC病人以减少肿瘤进展和被移出移植名单的概率;(3)不适合外科治疗的HCC病人可以考虑局部治疗:消融适合在多学科会诊后确诊的位置合适且体积较小的肿瘤;动脉直接疗法包括TACE、TARE等可用于不能切除或不能手术且不适合消融的病人;外部放疗适用于1~3个肿瘤无或伴轻微转移的病人,当消融和栓塞存在禁忌时,也可作为其备选方案;(4)所有HCC病人均应进行治疗前评估,为治疗目的仔细筛选病人和积极的多学科协作是必要的,肝癌病人鲜有高质量的随机临床试验,无论病人处于何期,参加前瞻性临床试验是最好的治疗方法。

2011年中国抗癌协会肝癌专业委员会发布了《原发性肝癌局部消融治疗的专家共识》<sup>[25]</sup>,同年原国家卫生部出台了《原发性肝癌诊疗规范》,2012年中华医学会结合我国情况发布了新版《肝细胞癌诊断与治疗线路图》,2014年广东省抗癌协会肝癌专业委员会发布《肝癌多学科联合治疗策略与方法—广东专家共识(2)》<sup>[26]</sup>,这些都是我国肝病专家结合我国临床现状总结的相关肝癌诊治策略。NCCN临床实践指南是美国多学科专家治疗根据临床依据及治疗经验达成的共识,“新版指南”就肝细胞癌做了较多与时俱进的更新,但是与国内专家对肝脏肿瘤处理共识存在部分差异。我们在参考NCCN指南的同时应结合国内实际情况开展临床工作<sup>[27]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: an Update. Alexandria, VA: American Association for the Study



- of Liver Diseases, 2010[J]. Hepatology, 2011,53(3):1020-1022.
- [2] El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2008, 134(6):1752-1763.
  - [3] Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer [J]. J Med Screen, 1999,6(2):108-110.
  - [4] Kojiro M, Wanless IR, Alves V, et al. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia [J]. Hepatology, 2009, 49(2):658-664.
  - [5] Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2010,138(2):493-502.
  - [6] Truty MJ, Vauthey J-N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(5): 1219-1225.
  - [7] Chok KS, Ng KK, Poon RT, et al. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. Br J Surg, 2009,96(1):81-87.
  - [8] Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, et al. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(4):979-985.
  - [9] Kianmanesh R, Regimbeau JM, Belghiti J. Selective approach to major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003,12(1):51-63.
  - [10] Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy [J]. Radiology, 2008, 247(1):260-266.
  - [11] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2010, 51(4): 1274-1283.
  - [12] Yao FY, Ferrel L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival [J]. Hepatology, 2001, 33(6): 1394-1403.
  - [13] Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria [J]. Am J Transplant, 2008,8(4):839-846.
  - [14] Volk M, Marrero JA. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: who benefits and who is harmed? [J]. Gastroenterology, 2008,134(5):1612-1614.
  - [15] Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival [J]. Gastroenterology, 2008, 134(5):1342-1351.
  - [16] Chapman WC, Doyle MBM, Stuart JE, et al. Outcomes of neo-adjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation [J]. Ann Surg, 2008,248(4):617-625.
  - [17] Liapi E, Geschwind J-FH. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? [J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(5):1234-1246.
  - [18] Kulik LM, Carr BI, Muleahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis [J]. Hepatology, 2008,47(1):71-81.
  - [19] Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization Results in Longer Time-to-Progression and Reduced Toxicity Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma [J]. Gastroenterology, 2011,140(2):497-507. e2.
  - [20] Kim TH, Park JW, Kim YJ, et al. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma [J]. Strahlentherapie und Onkologie, 2014,190(10):882-890.
  - [21] Kim TH, Park JW, Kim YJ, et al. Phase I Dose-Escalation Study of Proton Beam Therapy for Inoperable Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association, 2015,47(1):34.
  - [22] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2009,10 (1):25-34.
  - [23] Sun W, Sohal D, Haller DG, et al. Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2011,117(14):3187-3192.
  - [24] Gregory A, Masters, Lada Krilovet, et al. Clinical cancer advances 2015: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 1-27.
  - [25] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 原发性肝癌局部消融治疗的专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(1):70-73.
  - [26] 广东省抗癌协会肝癌专业委员会, 中山大学肿瘤防治中心肝胆科. 肝癌多学科联合治疗策略与方法——广东专家共识(2) [J]. 中国实用外科杂志, 2014,24(8):735-738.
  - [27] 樊嘉, 潘奇, 史颖弘. 美国、亚太和中国肝癌共识比较 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 347.

(2015-02-14 收稿)