

· 指南与规范 ·

原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)

中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染性肿瘤防控学组

摘要: 中国原发性肝癌(简称肝癌)年龄调整发病率呈逐年下降趋势,但肝癌发病人数占全球 55%,肝癌所导致的疾病负担仍呈上升趋势,患者 5 年生存率无显著性提高。肝硬化和未抗病毒治疗的慢性乙型肝炎是中国肝癌的主要病因。指南推荐了适合临床实践的低危、中危、高危和极高危 4 个层次的肝癌风险人群辨识特征。在医院和社区人群中筛查伴肝癌风险的患者,并科学地进行分层监测。伴有肝癌风险的患者需要终生监测,指南根据风险层次推荐了不同的肝癌监测间隔和工具,对于肝癌高危人群 6 个月 1 次腹部超声联合血清甲胎蛋白监测(常规监测);对于肝癌极高危人群 3 个月 1 次常规监测,6~12 个月增强 CT 或 MRI 检查 1 次,以提高早期肝癌诊断率和降低监测成本;低中危人群中,肝癌年发生率低,可延长监测间隔为 1 年或以上。指南部分推荐意见的成本-效益仍需要进一步评价。

关键词: 肝肿瘤; 肝硬化; 乙型肝炎, 慢性; 筛查; 监测; 诊疗准则(主题)

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1001-5256(2021)02-0286-10

Guideline for stratified screening and surveillance of primary liver cancer (2020 edition)

Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association; Professional Committee for Hepatology, Chinese Research Hospital Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Prevention of Infection Related Cancer (PIRCA) Group, Specialist Committee of Cancer Prevention and Control of Chinese Preventive Medicine Association

Abstract: The age-adjusted incidence of primary liver cancer (PLC) has been declining in China. However, PLC cases in China account for 55% globally. The disease burden is still high and the 5-year survival rate was not improved significantly in the past two decades. This guideline outlines PLC screening in the risk populations, both in hospital and community. Liver cirrhosis and chronic hepatitis B are the main causes of PLC in China. For better PLC surveillance and screening in clinical practices, it is recommended to stratify population at the risk into 4 risk levels, namely, low-risk, intermediate-risk, high-risk, and extremely high-risk. The lifelong surveillance is suggested for those at the risk of PLC. The intervals and tools for surveillance and screening are recommended based on the risk levels. Abdominal ultrasonography combined with serum alpha-fetoprotein examination (routine surveillance) every 6 months is recommended for those at a high risk of PLC. Routine surveillance every 3 months and enhanced CT/MRI examination every 6-12 months are recommended for those at an extremely high risk of PLC. The surveillance interval can be extended every 1 year or longer for those at a low-risk or at an intermediate-risk of PLC, because their annual incidence of PLC is very low. The cost-effectiveness of these recommendations remains to be evaluated.

Key words: Liver Neoplasms; Liver Cirrhosis; Hepatitis B, Chronic; Screening; Surveillance; Practice Guidelines as Topic

原发性肝癌简称肝癌,主要由起源于肝细胞的肝细胞癌、起源于肝内胆管细胞的肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝细胞胆管细胞混合癌(combined hepatocellular cholangiocarcinoma, CHC)组成^[1],肝细胞癌占 85%~90%。近年来,我国的肝癌诊疗技术取得了较大进步,但年龄标化后的患者总体 5 年净生存率仅由 2000 年—2004 年的 11.7% 提高到 2010 年—2014 年的 14.1%,未见显著提高^[2]。但是,接受根治性治疗的巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)0 或 A 期肝癌患者,其

5 年总生存率可高达 69.0%~86.2%,手术切除患者的 5 年总生存率为 56.9%^[3]。因此,科学地确定肝癌高危人群、制订分层的监测方案,是早发现、早诊断和提高肝癌总体生存率最关键的环节。

新版的美国肝病学会(AASLD)^[4]、欧洲肝病学会(EASL)^[5]、韩国肝癌协会-韩国国家癌症中心^[6]、美国国立综合癌症网络(NCCN)^[7]、欧洲肿瘤内科学会^[8]和亚太肝病学会(APASL)^[9]的有关肝癌诊治指南中,对肝癌高危人群的定义和筛查监测方案仍存在差异。2019 年,国家卫生健康委员会(简称卫健委)更新了我国《原发性肝癌诊疗规范》^[10],将慢性病毒性肝炎、酒精性及非酒精性肝炎和各种原因的肝硬化定义为肝癌高危人群,推荐腹部超声检查(ultrasonography, US)联合血清 AFP 间隔 6 个月检查 1 次,作为肝癌高危人群的监测方案。2014 年日本肝病学会^[11]将肝癌高危人群进行了分层,对于极高危人群采用 AFP、异常凝血酶原(DCP)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)联合 US 或增强 CT 或 MRI,必要时同时采用两种影

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.009

收稿日期: 2021-01-23; 修回日期: 2021-01-23

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项(2017ZX10201201-008, 2017ZX10203202-004, 2017ZX10201201-006, 2018ZX10725506, 2012ZX10002-008, 2010ZX10002-008)

通信作者: 杨永平, 电子信箱: yongpingyang@hotmail.com;

卢实春, 电子信箱: lsc620213@aliyun.com

影像学方法,间隔3~4个月检查1次的监测方案。BCLC A期肝癌占60%~65%,显著高于全球早期肝癌诊断率的10%~30%^[12]。这说明分层监测的指导意义更有利于肝癌的早期诊断。

随着肝病基础与临床流行病学研究的进展,人们对肝癌高危人群的认识有了越来越多的新证据。安全、有效的抗病毒药物被广泛应用,95%以上HCV被根除,80%~90%的HBV得到有效抑制,这些也导致肝癌风险人群的变迁。因此,中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会、中国研究型医院学会肝病专业委员会、中华医学会肝病学分会、中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染性肿瘤防控学组组织了国内肝病消化、肝脏外科、肿瘤介入、感染病及流行病学等领域的专家共同制订本指南。本指南的制订按照循证医学依据和AGREE II的标准^[13],成立了指导组、撰写组、讨论组(包括通信专家)和证据评估组。本指南旨在医院和社区人群中,筛查有确切病因的肝癌风险的患者,为科学地辨识肝癌高危人群及分层监测提供指导意见;帮助从事肝病或感染病、消化、肝脏外科、疾病预防与控制等专业的医师,为肝癌高危人群的筛查与监测决策提供参考依据。指南不是强制性标准,不可能包括或解决肝癌高危人群筛查与监测中的所有问题。因此,医师在面对某一患者时,可遵循本指南的原则,充分了解患者的病情特点和意愿,结合当地医疗资源和临床实践经验,制订合理的肝癌风险人群分层筛查与监测计划。

指南中提及的证据和推荐意见基本按照GRADE系统(推荐分级的评估、制订与评价)进行分级(表1)。

表1 GRADE系统循证医学证据级别及推荐等级

证据级别/ 推荐等级	符号	定义
证据级别		
高质量	A	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度。包括至少1项随机对照临床研究或文献荟萃分析/系统评价研究
中等质量	B	估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实,仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度。包括非随机对照研究、设计完善的队列或病例对照研究。对估计的效应值的可信程度有限,估计值与真实值可能大不相同
低质量	C	进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度。包括非对照临床研究、病例报告或专家经验
推荐等级		
强推荐	1	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱推荐	2	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

1 筛查与监测的定义

肝癌的筛查与监测是一项国家公共卫生计划。通过在社区或医院人群中进行筛查,发现伴有肝癌风险的患者,并使患者加入到肝癌的终生监测计划,实现肝癌的早诊、早治,旨在降

低肝癌相关死亡和总体肝病相关死亡^[14]。

1.1 筛查 1951年美国慢性病协会正式推出了筛查的概念,即通过有效、简便、经济的检查方法,将可能有病或缺陷但表面上看似健康或无症状的人,与那些无病的人区别开来。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。按人群不同分为机会性筛查、目标人群筛查和群体普查3种。机会性筛查是个体主动或自愿到医疗机构进行相关疾病的检查。目标人群筛查与群体普查是社区或单位有组织地为目标人群提供相关疾病的检查。值得注意的是,筛查不等于诊断检查。

1.2 监测 指连续、系统、随时间纵向推移、定期对高危人群进行检查。除筛查的指标外,对肝癌高危患者采用超声造影、增强CT和/或MRI等影像学检查,以便发现BCLC 0或A期的早期肝癌,也称加强筛查^[15]。监测包括被动监测和主动监测。

1.3 筛查与监测的伤害 筛查与监测存在多种类型的伤害,包括身体、高成本和心理等伤害。在一项单中心队列研究^[16]中,680例肝硬化患者接受了为期3年的肝细胞癌监测,27.5%患者报告了监测相关的身体伤害,其中9.7%患者接受了多次增强CT或MRI检查,0.4%接受了侵入性检测。尽管US和AFP检查对患者没有直接的身体伤害,但与诊断相关的潜在伤害仍然存在。

2 肝癌病理学和癌前病变

根据病理学分类,肝癌分为肝细胞癌、ICC和CHC。由于导致肝细胞癌和ICC的发病机制和危险因素暴露等差异,不同国家和地区人群的肝癌病理学类型略有差异。ICC在欧美人群中的发病逐渐上升^[17],我国肝细胞癌和ICC变化趋势尚无确切的报道。我国国家癌症中心报道了2172例患者的肝癌病理学类型,肝细胞癌约占83.9%,ICC约占11.0%^[18]。由于缺乏特异性血清和组织标志物,早期肝癌与癌前病变或癌前疾病的诊断一直是临床和病理科医师争论的难题^[19]。肝癌的发生发展是一个多基因突变、多信号通路的癌变过程,大多遵循从慢性肝炎、肝硬化、肝硬化增生结节、低级别不典型增生结节(low-grade dysplastic nodules, LGDN)、高级别不典型增生结节(high-grade dysplastic nodules, HGDN)、早早期肝癌、早期肝癌、进展期肝癌这一过程,这是一个多步骤从分子到临床的演变过程^[20]。日本学者^[21]研究显示,肝硬化增生结节进展为肝癌的1、3、5年累积发生率分别为3.3%、9.7%和12.4%,LGDN(称为癌前病变)进展为肝癌的1、3、5年累积发生率分别为2.6%、30.2%和36.6%,HGDN(称为癌前病变)进展为肝癌的1、3、5年累积发生率分别为46.2%、61.5%和80.8%。另外,肝癌也呈现肿瘤大小(通常认为截点值为2cm)随时间倍增的生长规律^[22]。因此,在监测<2cm的肝癌前病变或癌前疾病中,临床上有足够的机会与肝癌进行鉴别,以实现肝癌早期诊断和治疗的目标。因此,加强对肝癌前疾病及癌前病变的认识,对于精准辨识肝癌高危人群和早期肝癌诊断意义重大。

3 流行病学及疾病负担

85%~95%的肝癌发生在肝硬化基础上,肝穿刺活检病理学确诊存在较高风险。对伴肝硬化背景患者的肝癌确诊应采用放射学诊断标准,而不依赖病理学诊断。因此,全球范围内,包括我国,通常采用统计学方法对肝癌发病与归因进行估计,如根据国际疾病分类10(international classification of diseases, ICD-10)和有确切病理学的数据推算,或采用多元估算方法,

与人群实际发病可能有一定偏差^[23]。

3.1 发病率与死亡率 基于 GLOBOCAN 2018 年数据,根据 ICD-10 全球肝癌新发约 792 031 例,人口年龄标准化率(age-standardized rates, ASR)为 8.9/10 万,位居恶性肿瘤发病谱第 6 位,其中男性 ASR 为 13.4/10 万,位居恶性肿瘤发病谱第 5 位;女性 ASR 为 4.7/10 万,位居恶性肿瘤发病谱第 9 位^[24]。全球肝癌发病率最高的国家是蒙古,ASR 为 90.0/10 万,死亡约 727 661 万例,ASR 死亡率为 8.1/10 万,位居恶性肿瘤死亡谱第 4 位,其中男性位居恶性肿瘤死亡谱的第 2 位,女性位居恶性肿瘤死亡谱的第 6 位,全球肝癌死亡率最高的国家仍然是蒙古^[24]。欧美地区肝癌发病率和死亡率较低,但近 10 年来呈逐步上升趋势;亚洲人群的肝癌发病率较高,但发病率和死亡率均呈现逐年下降趋势^[24]。

GLOBOCAN 2018 年报道,中国人群肝癌的 ASR 发病率为 17.7/10 万,ASR 死亡率为 16.4/10 万,均居全球第 9 位;2014 年中国肝癌新发约 364 800 例,居全部肿瘤发病第 4 位,死亡 318 800 例,居全部肿瘤死亡第 2 位;每年肝癌总发病和死亡例数约占全球的一半,并具有显著的城乡和地区差别;农村地区人口调整发病率为 20.07/10 万,死亡率 17.52/10 万,高于城市的发病率(16.13/10 万)和死亡率(13.64/10 万)^[23]。目前,我国西部地区的发病率(20.85/10 万)、死亡率(16.98/10 万)均高于中部(分别为 18.23/10 万和 15.97/10 万)和东部地区(分别为 15.31/10 万和 13.52/10 万)^[23]。随着我国生活环境的改善、乙型肝炎疫苗预防免疫接种和慢性 HBV 感染的有效抗病毒治疗等^[25],中国肝癌 ASR 在 2000 年—2014 年每年下降 2.3%,其中 <40 岁年龄组每年下降 3.9%^[23]。同时,肝癌发病年龄逐年增大,城市和农村地区男性平均发病年龄由 2000 年的 59.67 和 56.53 岁延迟到 2014 年的 62.66 和 61.20 岁,女性由 65.50 和 60.60 岁延迟到 69.87 和 66.07 岁^[26]。

3.2 疾病负担 全球范围内,在恶性肿瘤死亡和致伤残调整生命年(disability-adjusted life-years, DALYs)中,肝癌位居第 2 位^[24]。2017 年在中国所有慢性疾病中,肝癌成为第 5 位导致早死损失生命年(years of life lost, YLLs)第 7 位导致 DALYs 的疾病^[27]。1990 年—2017 年, DALYs 和 YLLs 均呈上升趋势,在所有年龄组人群中, DALYs 增加了 43.5% (95% UI: 31.2 ~ 60.3), YLLs 增加了 21.2% (95% UI: 10.8 ~ 35.2)^[27]。人口老龄化是肝癌所致疾病负担增加的主要原因^[24, 26]。

推荐意见 1: 肝癌的筛查与监测应纳入国家公共卫生计划,旨在降低与肝癌相关死亡和总体肝病相关死亡(C1)。

推荐意见 2: 我国肝癌发病年龄逐渐增大;年龄调整发病率呈逐年下降趋势,但所导致的疾病负担仍呈上升趋势(A1)。

4 肝癌的病因

90% 以上肝癌病因学较为明确,包括肝硬化、HBV 感染、HCV 感染、酒精、非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD; 现更名为代谢相关脂肪性肝病,本指南仍用 NAFLD)和糖尿病等,以及致癌物的长期暴露,如黄曲霉毒素和马兜铃酸等,肝癌家族史可显著增加病毒感染人群的肝癌发病风险。

4.1 肝硬化 各种原因导致的肝硬化是肝细胞癌发生过程中最重要的环节,85% ~ 95% 的肝细胞癌具有肝硬化背景^[28]。慢性 HBV 相关肝硬化患者肝癌年发生率为 3% ~ 6%,是我国肝

细胞癌的首要病因^[29],HCV 肝硬化年肝癌发生率为 2% ~ 4%^[30]。HBV 和/或 HCV 相关肝硬化患者,抗病毒治疗后获得持续病毒学应答(SVR),其发生肝癌的风险显著降低。一项由多病因组成的 2079 例肝硬化患者随访 10 年的队列研究^[31]显示,NAFLD 和自身免疫性肝硬化患者 10 年累积肝细胞癌发病率分别为 16.3% 和 4.6%。与 HBV 和/或 HCV 相关肝硬化相比,酒精性肝硬化患者发生肝细胞癌的绝对风险低 2 ~ 3 倍^[32]。肝硬化进展为肝细胞癌的风险受年龄、性别、病因、肝癌家族史和糖尿病等相关因素影响。在肝硬化患者中,年龄较大、男性、合并血小板计数低($<100 \times 10^9/L$)和食管静脉曲张者发生肝细胞癌的概率更高。已有研究^[33]表明,肝细胞癌发生率与门静脉压力或通过瞬时弹性成像测定的肝脏硬度指数(liver stiffness measurement, LSM)相关。慢性胆道疾病、血色病、肝卟啉病以及 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症等引起的肝硬化可能会增加肝细胞癌的风险,但在世界范围内占比均很小。

4.2 慢性 HBV 感染 全球范围内 HBV 感染是肝细胞癌的首要病因,尤其是在东亚和非洲国家^[34]。我国国家癌症中心^[18]对 1823 例肝细胞癌患者病因分析结果显示,86.0% 为 HBV 单纯感染,6.7% 为 HBV 和 HCV 混合感染。研究^[35]显示,HBsAg 为阴性的隐匿性 HBV 感染者,肝细胞癌发生风险较非 HBV 感染者增加,调整后的相对危险度(relative risk, RR)为 2.86 (95% CI: 1.59 ~ 4.13)。具有肝癌家族史的 HBV 感染者有更高的肝细胞癌风险。一项对 22 472 名我国台湾地区居民随访(16.12 ± 2.89)年的研究^[36]显示,在 HBsAg 阴性人群中,无肝癌家族史者肝细胞癌累积发病率为 0.62%,伴肝癌家族史者为 0.65%;但在 HBsAg 阳性人群中,无肝癌家族史者肝细胞癌累积发病率为 7.5%,伴肝癌家族史者肝细胞癌累积发病率高达 15.8%。

HBeAg 状态、外周血 HBV DNA 载量、HBV 基因型和相关基因突变等与肝细胞癌风险有关^[37-41]。在启东肝癌高发区,与 HBsAg 和 HBeAg 同时阴性者相比,HBsAg 阳性但 HBeAg 阴性、HBsAg 与 HBeAg 双阳性患者发生肝细胞癌的 RR 分别为 13.25 (95% CI: 6.67 ~ 26.33) 和 28.05 (95% CI: 13.87 ~ 56.73)^[37]。值得注意的是,肝细胞癌累积发病率与 HBV DNA 水平并非呈线性正相关,HBV DNA 载量为 $10^4 \sim 10^6$ 拷贝/ml 者,发生肝细胞癌的风险比(hazard ratio, HR)最高,而当 HBV DNA $>10^6$ 拷贝/ml 时,HR 值反而有所下降^[38]。对于 HBeAg 阴性,HBV DNA 在 2000 ~ 20 000 IU/ml 者,HBV 核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen, HBcAg) ≥ 10 KU/ml 时,肝细胞癌发生风险显著增加^[39]。对于 HBeAg 阴性、HBV DNA <2000 IU/ml 但 HBsAg ≥ 1000 IU/ml 者,肝细胞癌发生风险较 HBsAg <1000 IU/ml 者增加 13.7 倍(95% CI: 4.8 ~ 39.7)^[40]。因此,在抗病毒治疗时代,HBsAg、HBcAg 定量与 HBV DNA 互补,可作为预测 HBV 感染者进展为肝细胞癌的标志物^[39, 41]。但在 50 岁后,即使 HBsAg 消失的 HBV 感染者,肝细胞癌发生的风险仍较高。HBV 基因型和基因的变异可显著增加肝细胞癌发病风险,包括 HBV 前 S 区的变异(OR = 3.77, 95% CI: 2.57 ~ 5.52)、增强子 II 区 C1653T 变异(OR = 2.76, 95% CI: 2.09 ~ 3.64)和 T1753V 变异(OR = 2.35, 95% CI: 1.63 ~ 3.40)、核心启动子区 A1762T/G1764A 双突变(OR = 3.79, 95% CI: 2.71 ~ 5.29)等,是肝细胞癌风险的独立预测因子^[42]。并且,这些突变在肝细胞癌的发展

过程中具有不断积累的趋势^[43-44]。

在抗病毒治疗时代,核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]一线抗病毒药物——恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)及富马酸丙酚替诺福韦酯(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)的应用显著降低了HBV患者进展为肝硬化及肝细胞癌的风险^[45-47]。 α 干扰素(IFN α)是另一类抗病毒药,也可降低慢性HBV患者进展为肝癌的风险^[48]。但是,无论NAs或IFN α 治疗后,均不能完全消除慢性HBV感染进展为肝癌的风险。

4.3 其他病因

4.3.1 慢性HCV感染 HCV感染发生肝细胞癌归因于HCV所致的肝硬化。在北美地区,59%(95%CI:3%~79%)的肝细胞癌归因于HCV感染;北欧地区为28%(95%CI:10%~55%)。欧洲其他地区为40%(95%CI:32%~49%);非洲中北部为79%(95%CI:69%~86%)^[49]。在我国,HCV单独感染仅占肝细胞癌全部病因的1.7%~2.5%,HCV合并HBV感染者占6.7%^[18]。在HCV感染者中,肝细胞癌风险增加的因素包括男性、年龄较大、合并HIV或HBV感染、糖尿病和长期饮酒等^[19,50-54]。肝癌家族史也能增加HCV感染者的肝细胞癌发病风险。一项对西方人群进行的荟萃分析^[50]显示,具有肝癌家族史但HBsAg和抗HCV抗体双阴性人群,发生肝细胞癌风险OR=2.94(95%CI:0.94~9.21),但在病毒感染阳性人群中,肝细胞癌在无家族史人群的风险为OR=38.19(95%CI:21.97~66.39),具有肝癌家族史人群的风险为OR=72.48(95%CI:21.92~239.73)。研究^[51]显示,聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)或直接抗病毒药物(direct-acting antiviral drug, DAA)均能降低HCV相关肝硬化及肝细胞癌发生的风险。

4.3.2 酒精性肝病、NAFLD或伴糖尿病 酒精性肝病是欧美国家肝细胞癌的主要病因,仅次于HCV或HBV感染。一项法国多中心652例酒精性肝硬化队列研究^[52]显示,肝细胞癌的年发生率为2.9%,酗酒(乙醇 \geq 80 ml/d)显著增加肝硬化发生肝细胞癌风险。一项病例对照研究^[53]显示,单纯酒精性肝硬化、HCV或HBV肝硬化进展为肝细胞癌风险的OR值分别为4.5(95%CI:1.4~14.8)、15.3(95%CI:4.3~54.4)和12.6(95%CI:2.5~63.1),而酒精肝伴有慢性HCV或慢性HBV感染等2个或以上因素者OR高达53.9(95%CI:7.0~415.7)。吸烟、肥胖和糖尿病等与酒精之间存在交互增强肝细胞癌风险的关系^[52]。一项荟萃分析^[54]显示,戒酒后肝细胞癌患病风险每年可下降6%~7%,但降至非饮酒者的风险等级则需23年(95%CI:14~70)。

NAFLD是目前全球最常见的肝脏疾病,正在成为肝细胞癌的重要病因^[55]。一项涉及欧洲地区4个队列约130000例NAFLD或非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者的研究^[56]显示,NAFLD或NASH患者的肝癌风险较普通人群提高了3.51倍(95%CI:1.72~7.16),在没有肝硬化背景的肝细胞癌患者中,NAFLD患者比例高达26.3%。我国一项社区人群前瞻性队列研究^[57](US诊断为NAFLD)中,只有肝功能异常即ALT \geq 80 U/L的NASH患者,发生肝细胞癌的风险较对照组增加了4.41倍(95%CI:1.40~13.96)。由于部分NAFLD同时也合并酒精性肝病,因此NAFLD对肝细胞癌的

确切风险度还有待进一步明确。NAFLD伴糖尿病患者,其发生肝细胞癌的风险比正常人高1.8~2.5倍,在各种族中均是肝细胞癌发病和预后的独立因素^[58-59]。

4.3.3 致癌物暴露 饮食中黄曲霉毒素B1(aflatoxin B1, AFB1)暴露是造成撒哈拉以南非洲、东南亚和中国部分农村地区肝细胞癌高发的重要原因,国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)于1987年将其列为I类致癌物。AFB1本身的直接致癌作用存在争议,但研究^[60-61]显示,AFB1与HBV感染之间存在很强的交互作用。一项病例对照研究^[60]显示,在HBsAg阴性人群中,单纯AFB1暴露增加致肝细胞癌的风险为非暴露者的1.9倍(95%CI:5~7.5),当叠加慢性HBV感染时,肝细胞癌风险可增高至60.1倍(95%CI:6.4~561.8)。随着我国政府改水改粮措施的实施,AFB1在我国肝癌高发区人群中的暴露水平已有显著下降,其在我国肝细胞癌病因学中的贡献度也正在逐渐减弱^[61]。

马兜铃酸(aristolochic acid, AA)存在于马兜铃属及细辛属等植物中,是很多中草药方的常见成分。2012年AA被IARC列为I类致癌物。通过对肝细胞癌的基因组特征分析提示,亚洲人群肝细胞癌中具有AA特征性突变的比例远高于欧美,尤其是我国台湾地区高达78%^[62]。在乙型肝炎患者中,AA暴露与肝细胞癌风险之间存在剂量反应关系^[63]。

4.4 肝癌病因的变迁 随着新生儿乙型肝炎疫苗预防接种,致癌物黄曲霉毒素暴露的有效控制,青壮年人群中HBV所致肝细胞癌发病显著下降^[25,61,64]。HBV和HCV感染的筛查与及时有效地抗病毒治疗,也导致HBV和HCV相关肝细胞癌比例将逐渐下降^[65],而酒精、NAFLD等非传染性肝病所占比例逐渐增加,其肝细胞癌发病率也增加。慢性肝病的病因变化引起全世界范围肝细胞癌的病因也逐渐发生变迁。

推荐意见3:慢性乙型肝炎是肝细胞癌的主要病因(A1)。酒精、代谢相关性肝病患者的肝癌的发病率逐年增加(B1)。黄曲霉毒素B1增加HBV感染、酒精性肝病患者的肝癌的发生风险(A1)。

推荐意见4:各种原因导致的肝硬化是肝癌发生的重要环节,慢性HBV相关肝硬化是我国肝细胞癌的首要病因(A1)。

5 肝癌高危人群的辨识与分层

肝硬化及未抗病毒治疗或未获得SVR的慢性HBV或HCV感染者,是我国肝细胞癌的主要高危人群。

5.1 肝硬化患者肝细胞癌风险分层 肝硬化患者是全球各指南公认的肝细胞癌高危人群。但肝硬化发生肝细胞癌的风险,因病因等不同而异。根据这一特性,多伦多肝细胞癌风险指数(Toronto HCC risk index, THRI)纳入了年龄、性别、肝硬化病因(自身免疫性肝病0分,获得SVR的丙型肝炎0分,其他肝病36分,脂肪性肝炎54分,未治疗的慢性丙型肝炎或慢性乙型肝炎各97分)以及血小板计数5项变量,构建了总计366分的THRI模型(表2)。低危组(<120分)、中危组(120~240分)和高危组(>240分)5年肝细胞癌累积发病率分别为1.2%、4.4%和15.4%,10年肝细胞癌累积发病率分别为3%、10%和32%^[31]。THRI模型在我国也得到较好的验证,归类于低、中和高危组的肝硬化患者,5年肝细胞癌累积发病率分别为0、13%和34%。预测模型曲线下面积(area under the ROC, AUC)为0.707^[66]。THRI模型意义是,即使在肝细胞癌

高危的肝硬化患者中,仍有进一步风险分层的必要,即能区分出肝细胞癌的极高危人群。除肝硬化病因外,具备以下特征的肝硬化患者,发生肝细胞癌的风险更大:(1) US发现肝脏结节(1~2 cm)或病理学为LGDN、HGDN。研究^[21]显示,LGDN、HGDN进展为肝癌的年发生率分别为10%和20%。(2)肝硬化合并糖尿病的患者,其肝细胞癌发生风险较不伴糖尿病的患者增加2~3倍^[67]。(3)肝硬化结节(≤ 1 cm)未接受抗病毒药物治疗或治疗后仍持续存在低病毒载量HBV DNA患者,肝癌发生率显著增加^[68]。

表2 多伦多肝细胞癌风险指数模型参数与赋值

变量	分值(分)
性别	
女	0
男	80
年龄(岁)	
<45	0
45~60	50
>60	100
肝硬化病因	
自身免疫性肝病	0
获SVR的丙型肝炎	0
其他原因肝病	36
脂肪性肝炎	54
丙型肝炎	97
乙型肝炎	97
血小板计数(/L)	
$>200 \times 10^9$	0
$(140 \sim 200) \times 10^9$	20
$(80 \sim 139) \times 10^9$	70
$<80 \times 10^9$	89

近年来,作为无创检查肝硬化手段的LSM在肝细胞癌风险分层中的价值也逐渐显现。韩国一项前瞻性研究^[34]显示,在HBV感染者中,LSM为8.1~13 kPa、13.1~18 kPa、18.1~23 kPa和 >23 kPa的患者,发生肝细胞癌的HR值分别为3.07、4.68、5.55和6.60。在我国台湾地区HCV感染者中,当LSM <12.0 kPa时,肝细胞癌的5年累积发病率仅有0.9%,而当LSM处于12.0~24.0 kPa和 >24.0 kPa区间时,肝细胞癌的5年累积发病率则可分别上升至9.5%和45.1%^[69]。因此,在所有原因所致的慢性肝病中,要重视肝硬化的早期诊断与筛查。

5.2 HBV感染者肝细胞癌风险分层 尽管HBV感染是肝细胞癌的主要病因,但在没有肝硬化的情况下,一生中仅6.2%~9.5%的HBV感染者进展为肝细胞癌。免疫耐受期HBV感染者中(ALT和AST持续正常,HBsAg阳性,HBV DNA $>10^7$ IU/ml;肝脏病理确认无明显炎症或纤维化),10年肝癌累积发生率仅为1.7%^[70]。我国台湾学者^[38]模型针对未接受抗病毒治疗的HBV感染者发生肝细胞癌的危险分层,构建了包括性别、年龄、ALT、HBsAg状态和HBV DNA水平5个参数、总计17分的REACH-B模型(表3),评分为0~5分、6~11分和12~17分,分别归于低危、中危和高危。最低分组(0分)和最高分组(17分)患者在3、5、10年内肝细胞癌发生率分别为0和23.6%、0和47.4%以及0和81.6%。在我国启东地区肝癌高发区,以性别、年龄、HBsAg状态和HBV DNA水平4个参数构

建了AGED模型(共12分)^[37],其高危组(≥ 10 分)20年内发生肝细胞癌的风险是低危组(≤ 4 分)的20.3倍。尤其重要的是,低危组发生肝细胞癌的风险与无HBV感染的普通人群已经基本一致,这提示对于低危组的HBV感染者,并无必要和高危组一样接受相同的肝细胞癌监测方案。

表3 REACH-B模型参数与赋值

变量	分值(分)
性别	
女	0
男	2
年龄(岁)	
30~34	0
35~39	1
40~44	2
45~49	3
50~54	4
55~59	5
≥ 60	6
HBsAg状态	
阴性	0
阳性	2
HBV DNA(拷贝/ml)	
<9999	0
10 000~99 999	3
100 000~999 999	5
$\geq 10^6$	4
ALT(U/L)	
<15	0
15~44	0
≥ 45	2

基于欧洲9个前瞻性队列1815例慢性乙型肝炎患者、口服ETV或TDF抗病毒治疗5年结果,构建了包括年龄、性别和血小板计数3个参数、总计25分的PAGE-B模型(表4),用于评估抗病毒治疗后HBV感染患者发生肝细胞癌的危险度^[71]。PAGE-B评分为低危(0~9分)、中危(10~17分)和高危(18~25分)3组患者,在发现队列和验证队列人群中,肝细胞癌的5年累积发生率在评分为低危者均为0,评分为中危者为3%~4%,评分为高危者为16%~17%。韩国队列^[72]验证了PAGE-B模型在亚洲人群中同样有效,5年肝细胞癌预测力的AUC为0.77。最近,PAGE-B研究团队^[73]又构建了用于抗病毒治疗5年后,重新评估肝细胞癌发病风险的SAGE-B模型,包括抗病毒5年后的年龄和LSM2个参数,共计15分。SAGE-B评分为低危(≤ 5 分)、中危(6~10分)和高危(≥ 11 分)的3组患者,12年肝细胞癌累积发生率分别为0.4%和13.8%。总之,即使在抗病毒治疗的慢性HBV感染者中,5年肝细胞癌累积发病率总体上仍有5.7%~8.4%,尤其是归为高危组的患者,但值得指出的是,低危组患者5年^[72]和12年^[73]肝细胞癌阴性预测率高达97.5%~100%,提示这些患者可免于每年2次的常规肝癌监测。

总之,男性、年龄 >40 岁、一级亲属肝癌家族史、糖尿病等因素都会增加HBV感染者发生肝细胞癌的风险。此外,抗病毒治疗失败或耐药,如rtA181T、rtL80I、rtN236T突变或存在低病毒血症(low-level viremia LLV)等,也会增加肝细胞癌的发生风险^[74]。

表4 PAGE-B 模型参数与赋值

变量	分值(分)
性别	
女	0
男	6
年龄(岁)	
16~29	0
30~39	2
40~49	4
50~59	6
60~69	8
≥70	10
血小板计数(/mm ³)	
≥200 000	0
100 000~199 999	6
<100 000	9

5.3 其他人员肝细胞癌风险分层

5.3.1 HCV 感染者中肝细胞癌风险分层 在未经治疗的 HCV 感染者中,血清 HCV RNA、ALT 以及 HCV 基因型 1b 是肝细胞癌的独立预测因子^[30,75]。在 HCV 感染治疗患者中,年龄和肝纤维化程度是肝细胞癌发生的主要因素。PEG-IFN 或 DAA 治疗后获得 SVR 慢性 HCV 感染患者,肝细胞癌风险虽可明显下降,但不能彻底消除,尤其是肝硬化患者^[51,76]。因此,前期已被纳入肝细胞癌监测的患者,目前并无停止监测的参考指标,应按原计划继续进行肝细胞癌监测。

5.3.2 NAFLD 和酒精肝病患者肝细胞癌风险分层 对于 NAFLD 尤其是非肝硬化阶段的 NAFLD 患者肝细胞癌筛查与监测,各国重视程度均低于 HBV 或 HCV 感染者。这主要因为 NAFLD 在普通人群中的患病率较高^[77],而 NAFLD 和 NASH 罹患肝细胞癌的风险度又比 HBV 或 HCV 感染者低,对所有 NAFLD 人群开展筛查不具成本效益。因此,在 NAFLD 中对肝细胞癌的危险度分层显得尤为重要。一项涉及欧洲 4 国 136 703 例 NAFLD/NASH 患者多中心前瞻性队列^[55]显示,用于评估肝纤维化程度的 Fib-4 指数(年龄×AST/血小板计数×√ALT),可对 NAFLD/NASH 患者中发生肝细胞癌的风险度进行分层。与 Fib-4 < 1.3(无明显纤维化)患者相比,Fib-4 为 1.30~2.67(中度肝纤维化)和 Fib-4 > 2.67(重度肝纤维化/肝硬化)患者发生肝细胞癌的 HR 值分别为 3.74 和 25.2。因此,在这些患者中要重视筛查肝纤维化和肝硬化,目前尚缺乏 LSM 等无创纤维化指标对酒精性肝病患者进展为肝细胞癌的分层证据。

5.3.3 肝癌家族史人群 在 HBV 或 HCV 感染人群中,一级亲属伴肝癌家族史显著增加肝细胞癌发生风险^[36,50,78]。我国台湾学者^[36]对 22 472 名居民随访总计 362 268 人/年,共发生 374 例肝细胞癌,在 HBsAg 阳性患者中,肝癌家族史增加肝细胞癌风险 2.54 倍。对我国江苏地区总计 2011 例肝癌和 7933 例非肝癌对照分析^[78]显示,HBV 阴性但伴肝癌家族史的肝细胞癌风险增加的 OR = 2.76(95% CI: 1.88~4.05),但在 HBV 阳性、伴一级肝癌家族史的人群中,肝细胞癌风险的 OR = 41.34(95% CI: 23.69~72.12)。因此,一级亲属伴肝癌家族史,使 HBV 感染者^[36,78]或 HCV 感染者^[50]在各阶段患肝细胞癌风险显著增加,需引起特别注意。

尽管 HBV 或 HCV 感染是肝细胞癌的主要病因,但由非病毒因素导致的肝细胞癌比例逐年上升。近来,我国学者^[79]应用全球 11 个前瞻性队列($n = 17\ 374$)的数据,构建了由年龄、性别、血小板、白蛋白和胆红素等 5 个参数组成的总分为 100 分的 aMAP 模型,用于不分病因的肝病患者肝细胞癌风险预测。归于低危组(<50 分)患者,3.5 年肝细胞癌累积发生率仅为 0 和 0.8%,由于这些患者中肝细胞癌年发病率已 < 0.2%,认为可免于每 6 个月 1 次的肝细胞癌监测。而归于中危组(50~60 分)和高危组(60~100 分)患者的 3 年肝细胞癌累积发生率分别为 1.5% 和 4.8%,5 年肝细胞癌累积发生率分别为 8.1% 和 19.9%。但该研究发现低危组患者占 45%,高危组患者仅占 17.9%。因此,aMAP 模型对高危人群及非病毒性肝病患者进展为肝细胞癌的辨识作用尚需要进一步评估。

总之,对肝癌风险人群实施分层管理,可能是提高早期肝癌诊断率和成本效益最重要的策略。肝癌高危人群的辨识与分层推荐意见见表 5。

6 筛查与监测工具

6.1 腹部 US US 由于其操作简便、灵活、无创和价格低,被很多国家的指南推荐作为肝癌的筛查方法^[80]。US 可较灵敏地发现肝内占位性病变,准确区分囊性或实性病变。直径 > 2 cm 的肝脏肿瘤,根据病灶血供等特征,US 有助于鉴别其良恶性。总体来讲,对于直径 < 2 cm、2~3 cm、4~5 cm 和 > 5 cm 的肝癌,US 诊断的敏感度分别为 39%~65%、76%、84% 和 90%^[81]。超声多普勒不仅可以看到病变内的血液供应,还可以识别病变与血管之间的关系。超声造影使肝脏占位内的血流动力学变化可视化,并有助于鉴别诊断各种肝脏占位性病变的性质,提高 US 诊断肝癌的敏感度和特异度^[82-83]。但是,US 容易受到检查者经验、手法和细致程度的影响,也受患者肥胖的影响。不管早期肝癌 US 敏感度低的原因是什么,US 仍是肝癌筛查与监测最重要的工具。

6.2 多排螺旋 CT、MRI 多排螺旋 CT 和 MRI 是诊断肝癌及临床分期最重要的工具,但设备价格高,难以在基层医院应用。动脉期明显的异质性增强,门静脉期和/或实质平衡期显示出肿瘤增强程度降低,快速洗入和洗出的增强模式是肝癌的 CT 影像特征^[79]。MRI 组织分辨率高,采用特异性对比剂钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)增强扫描,可显著提高早期肝癌的诊断敏感度和特异度^[84]。肝硬化结节 ≤ 2 cm 采用 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查,其敏感度、特异度分别为 96.0% 和 96.6%; MRI 增强扫描对 HGDN 具有高敏感度(94.7%)和特异度(99.3%),可较准确鉴别早期肝细胞癌和 HGDN^[85]。有学者^[86]对 407 例肝硬化进行了前瞻性监测(4~6 个月 1 次)显示,在发现的 43 例肝癌患者中,增强 MRI 检出率为 86%,明显高于 US(27.9%);而假阳性的比例明显低于 US(分别为 3.0% 和 5.6%);74.4%(32/43)的患者为早早期肝癌(单个结节 < 2 cm)。因此,与 US 相比,在极高肝细胞癌危险的肝硬化患者中,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 监测,可提高早早期肝细胞癌的检出率^[84]。但是,直径 ≥ 2 cm 肝癌,CT 与 MRI 诊断的敏感度相似^[81]。增强 MRI 是否能取代 US 检查作为肝癌极高危人群监测工具,还需要深入研究。

表 5 肝癌高危人群的辨识与分层

推荐意见	估计肝癌年发生率 (%)	辨识特征	肝癌危险度分层模型
推荐意见 5	肝癌低危人群 (<1)	(1) 免疫耐受期 HBV 感染者 (A1); (2) 抗病毒治疗获得 SVR 的 HBV 或 HCV 相关慢性肝炎 (A1); (3) ALT、血小板正常非病毒性肝病 (B1)	HBsAg 阳性, REACH-B 评分 ≤ 5 分 (未抗病毒治疗), 或 PAGE-B 评分 ≤ 9 分 (B2)
推荐意见 6	肝癌中危人群 (1~3)	(1) 年龄 <40 岁, 未抗病毒治疗或抗病毒治疗后 LLV 的 HBV 或 HCV 相关慢性肝炎 (B1); 抗病毒治疗获得 SVR 的 HBV 或 HCV 相关肝硬化 (B1); (2) ALT 正常非病毒性肝硬化或 ALT 异常慢性非病毒性肝炎 (C2)	(1) HBsAg 阳性, REACH-B 评分 6~11 分 (未抗病毒治疗) 或 PAGE-B 评分 10~17 分 (B2); (2) 肝硬化患者 THRI 评分 ≤ 240 分 (B2)
推荐意见 7	肝癌高危人群 (>3 且 ≤ 6)	(1) 未抗病毒治疗或抗病毒治疗后 LLV 的 HBV 或 HCV 相关肝硬化 (A1); (2) 非病毒性肝硬化患者伴糖尿病或/和一级亲属肝癌家族史 (B1); (3) 男性, 年龄 >40 岁; 女性, 年龄 >50 岁; 未抗病毒治疗 HBV/HCV 相关慢性肝炎 (B1)	(1) HBsAg 阳性, REACH-B 评分 ≥ 12 分 (未抗病毒治疗) 或 PAGE-B 评分 ≥ 18 分 (B2); (2) 肝硬化患者 THRI 评分 >240 分 (B2)
推荐意见 8	肝癌极高危人群 (>6)	(1) 腹部超声检查肝脏结节 (1~2 cm) 或病理学为 LGND、HGND (A1); (2) HBV 或 HCV 相关肝硬化结节 (<1 cm) (B1); (3) 未接受抗病毒药物治疗、治疗后 LLV 的 HBV 或 HCV 相关肝硬化伴糖尿病或一级亲属有肝癌家族史等协同危险因素 (B1)	

6.3 AFP、DCP、AFP-L3 20 世纪 70 年代, 由于中晚期肝细胞癌比例较多, AFP 的敏感度可达 72%~87%。但随着医学影像学的发展, 早期肝癌诊断比例不断增加, AFP 诊断肝细胞癌的价值也有所下降。AFP 水平与肿瘤大小有关, 部分良性肝病、肝母细胞瘤和胃肠道恶性肿瘤患者血清 AFP 也会升高^[87]。肿瘤直径 <2 cm、2~5 cm 和 >5 cm 的肝癌中, AFP 正常 (<20 ng/ml) 的比例为 50%~70%、30%~50% 和 20%~30%^[81]。总体上看, AFP 诊断肝细胞癌的敏感度为 25%~65%, 特异度为 80%~94%^[81]。因此, 2010 年 AASLD、2018 年 EASL 已不再将 AFP 作为肝细胞癌诊断的必备指标。但是, AFP 与 US 联合检查, 可提高肝细胞癌诊断的敏感度。由 32 项研究组成的荟萃分析 (13 367 例)^[16] 表明, 单独 US 发现肝细胞癌的敏感度低于 US 联合 AFP ($RR = 0.88$, 95% $CI: 0.83 \sim 0.93$)。一项对 1487 例 HBV 感染者的研究^[88] 显示, 仅用 AFP 监测, 就能发现早期肝细胞癌, 并延长患者的生存时间; 在超声设备或检测经验有限地区, AFP 作为肝细胞癌监测的工具仍有意义。同时, 在抗病毒治疗时代, AFP 可提高 HBV 相关肝细胞癌发生的早期预警, 如果抗病毒治疗未能使患者的 AFP 水平下降, 则应警惕肝细胞癌风险^[89]。因此, US 联合 AFP 可提高早期肝细胞癌的敏感度, 特别是非病毒性肝炎相关的肝硬化患者^[90]。

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), 1984 年首次报道在肝细胞癌患者血清中升高。包括 31 个研究的荟萃分析^[91] 显示, 临界值为 40 mAU/ml 时, PIVKA-II 诊断肝细胞癌诊断敏感度为 66%, 特异度为 89%。PIVKA-II 在不同肿瘤大小、不同人群以及不同病因中, 诊断肝细胞癌的能力均优于 AFP。我国多中心研究^[92] 也显示, PIVKA-II 在区分肝细胞癌与对照之间的正确率比 AFP 高 6.2%~20.7%。PIVKA-II 和 AFP 的形成机制不相同, 两者之间无相关性, 在 AFP 阴性的肝细胞癌患者中, PIVKA-II 诊断肝细胞癌的 AUC 为 0.86。因此, AFP 与

PIVKA-II 联用, 可提高对肝细胞癌早期检出率。

AFP-L3 是 AFP 的岩藻糖基化变体, 慢性肝炎和肝硬化患者 AFP 主要成分为 AFP-L1, 肝癌患者 AFP 主要成分为 AFP-L3。荟萃分析^[93] 显示, AFP-L3 诊断肝细胞癌的总敏感度和特异度分别为 48.3% (45.9%~50.7%) 和 92.9% (91.6%~94.0%)。基于性别、年龄和 AFP、AFP-L3、DCP 3 种血清标志物构建的 GALAD 模型, 诊断早期肝癌的敏感度与特异度分别为 85.6%、93.3%, 区别肝癌与慢性肝病 AUC > 0.9, 且该模型不受病因及抗病毒治疗的影响^[94-95]。

6.4 其他血清蛋白标志物 肝细胞癌蛋白标志物还包括: α -L-岩藻糖苷酶、血清铁蛋白、骨桥蛋白、Glypican-3、热休克蛋白 90 α 、高尔基体蛋白 73、热激蛋白 27 和 Dickkopf1 等。由于这些生物标志物在其他恶性肿瘤、肝硬化或慢性肝炎患者中也会增高, 限制了其作为肝癌标志物的应用价值^[96]。

6.5 新的血清生物标志物

6.5.1 微小 RNA (microRNA, miRNA) miRNA 是一种由 20~25 个核苷酸组成的非编码 RNA, 在转录后水平调控目的基因的表达。由外泌体包裹的 miRNA 在血循环中稳定性较高, 具有血清学标志物的应用前景。荟萃分析^[97] 显示, 诊断肝细胞癌的敏感度和特异度均 >80% 的单一 miRNA, 包括 miR-130b、miR-150、miR-182、miR-215 和 miR-96。尤其重要的是, 在 BCLC 0 期的早早期肝癌中, miRNA 组合检测的诊断敏感度和特异度也可分别达到 86.1% 和 76.8%。由 7 种 miRNA (miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a 和 miR-801) 组成的肝癌诊断试剂盒, 其区分肝癌患者和正常人群的正确率达 94.1%^[98]。miRNA 作为一种新的标志物, 存在的主要问题是重复性欠佳, 仍有待大样本、多中心临床验证其应用价值。

6.5.2 液体活检 液体活检作为精准医学时代检测的标志物, 包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、外泌体、肿瘤相关甲基化、循环游离 DNA (circulating

cell-free DNA (cfDNA)、长链非编码 RNA 等^[99-100]。ctDNA 相关基因的改变,例如 p15、p16、APC、SPINT2、SFRP1、p16INK4a、TFPI2、GSTP1 和 RASSF1A 与肝细胞癌发生和发展有关。研究^[101]显示,cfDNA 甲基化在诊断肝癌方面具有高敏感度和特异度,且与肿瘤大小、肿瘤分期和治疗应答等密切相关。目前液体活检的成本高,不适宜用于肝癌的筛查和监测。

总之,除 AFP 外,包括 AFP-L3 和 PIVKA-II 以及其他血清蛋白标志物、液体活检在内所有新的标志物,均需要经过 EDNRN 提出的肿瘤标志物发现和验证的 5 个临床阶段的充分评估^[102],才能将其作为肝癌筛查、监测或诊断的指标。

推荐意见 9:腹部 US 联合血清 AFP 是肝癌监测的一线工具(A1)。推荐意见 10:血清 AFP 联合 AFP-L3 及 PIVKA-II 检测,可提高早期肝癌的检出率(B2)。

推荐意见 11:肝癌极高危人群中,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可提高对肝硬化增生结节、LGND 和 HGND 的鉴别能力,显著提高早早期肝癌的检出率(B1)。

推荐意见 12:液体活检等新的肝癌血清标志物,无论是单独还是联合,作为肝癌筛查与监测的血清指标,仍缺乏临床充分评估与严格验证,不推荐用于常规筛查与监测(C1)。

7 肝癌的监测

在有肝癌风险的人群中,终生监测有助于肝癌的早诊早治,降低其病死率。对 47 项研究(包括 15 158 例肝硬化患者)的荟萃分析^[103]显示,监测可显著提高早期肝癌诊断率($OR = 2.08$, 95% $CI: 1.80 \sim 2.37$)和肝癌根治率($OR = 2.24$, 95% $CI: 1.99 \sim 2.52$)与肝癌患者总生存率有关($OR = 1.90$, 95% $CI: 1.67 \sim 2.17$)。监测组患者的 3 年累积生存率为 50.8%,而在非监测组患者仅为 27.9%。另一项由 17 820 名 HBV 感染者队列^[104]显示,AFP 联合 US 监测 6 个月 1 次,监测组肝癌患者 1、2 年生存率分别为 88.1% 和 77.5%,而非监测组肝癌患者的 1 年生存率为 0。因此,科学地确定监测目标人群及分层监测方案,是提高肝癌患者整体生存率及成本效益最关键的环节。

7.1 目标人群 关于肝癌监测的目标人群,认为以下几个条件是必要的:(1)监测目标人群肝细胞癌的发生危险足够高。不同病因的肝病进展为肝癌的危险有差别;在抗病毒治疗时代,不同临床阶段 HBV 或 HCV 感染发生肝癌的危险差别也很大。不论是否存在肝硬化,HBV 感染者进展为肝癌的年危险度 $> 1.5\%$ 或肝癌发生率 $> 0.2\%$,才适合监测。(2)监测目标人群的肝细胞癌诊断率高于由症状、体征或偶然影像学检查的早期肝细胞癌诊断率。(3)监测目标人群中,肝癌治疗后的长期生存率要比未监测人群高^[105-106]。一项 8900 例慢性病毒性肝病患者的(HBV 感染 15%,HCV 感染 80%,混合感染 5%)的前瞻性队列研究^[107]显示,每 6 个月 1 次 US 联合 AFP 监测肝癌,随访中位数 10 年 8.6% 的患者进展为肝细胞癌,其中 47.3% 的肝硬化患者进展为肝细胞癌。无肝硬化的慢性 HBV 或 HCV 感染者中,肝癌年发生率低,特别是有效抗病毒治疗后肝细胞癌发生风险降低达 70%^[107],达不到需要监测肝癌的阈值。但是,在 HBV 相关肝硬化患者中,抗病毒治疗后肝细胞癌年发生率仍高达 1.5%~2.5%^[76,108]。Singal 等^[109]前瞻性分析了 446 例 Child-Pugh A/B 级肝硬化患者,US 联合 AFP 监测 6 个月 1 次,中位随访 3.5 年,在这些肝硬化患者中,肝癌年发生率为

2.8%。3、5 年累积发生率分别为 5.7% 和 9.1%,其中早期肝癌占 73.2%。另一项多中心研究^[110]显示,慢性乙型肝炎患者 ETV 或 TDF 治疗后,前 5 年和第 2 个 5 年期间,无/肝硬化患者的肝细胞癌年发生率分别为 0.49% 和 0.47%,但在有肝硬化患者中,肝细胞癌年发生率则为 3.22% 和 1.57%。结果表明,接受抗病毒治疗的 HBV 相关肝硬化患者,肝细胞癌的发生率仍高于监测的阈值。而抗病毒治疗后,获得 SVR 的 HBV 非肝硬化患者,似乎没有监测肝癌的必要。因此,肝硬化是必须监测肝癌的高危人群。但迄今尚无针对肝硬化患者的多中心、大样本、随机对照的肝癌分层监测的研究。

值得指出的是,失代偿期肝硬化(Child-Pugh B 或 C 级)发生肝细胞癌的风险更大^[111]。但是,由于这些患者存在肝功能衰竭或难控制的并发症,不能接受肝癌根治性治疗,因此,AASLD 指南推荐,除非这类患者有条件进行肝移植,从成本效益角度考虑,没有必要进行肝癌的监测。不过,随着肝癌综合治疗技术的提高,如果早诊早治能使患者延长 3 个月以上的寿命,在失代偿期肝硬化患者中监测肝癌还是必要的。对于失代偿期 HBV 相关肝硬化患者来说,经有效抗病毒治疗后,可以出现肝硬化逆转或“再代偿”,动态监测肝癌,对于降低肝病整体病死率仍很重要^[46,108]。在等待肝移植的患者中也有必要进行监测,因为肝癌可能会改变患者的优先等候级别和预后。

7.2 监测间隔 全球各指南推荐肝癌监测间隔不一致。新版的 AASLD、EASL、LI-RADS、NCCN、APASL 指南以及 2019 年国家卫健委发布的《原发性肝癌诊疗规范》推荐,肝癌高危人群间隔 6 个月监测 1 次。日本肝病学会将肝癌高危人群进行了分层,对于极高危人群间隔 3~4 个月监测 1 次,低危人群间隔 6 个月 1 次。有学者^[112]比较了慢性肝炎合并血小板减少患者,间隔 4 个月和 12 个月监测 1 次,结果显示,3 年累积肝细胞癌发生率在两组间无显著差异。但是,间隔 4 个月监测 1 次的患者中,早早期肝癌及接受根治性治疗的患者最多。也有学者^[113]回顾性研究分析了 52 823 例临床诊断为肝细胞癌患者的临床资料,诊断前间隔 6、12、24、36 个月监测 1 次 US,监测和未经监测组人员中,可接受根治性治疗分别占 24.3% (95% $CI: 23.7\% \sim 24.9\%$)、26.9% (95% $CI: 25.7\% \sim 28.2\%$)、22.9% (95% $CI: 21.8\% \sim 24.1\%$)、21.3% (95% $CI: 19.9\% \sim 22.8\%$) 和 18.3% (95% $CI: 17.8\% \sim 18.8\%$)。总体来看,间隔 6 个月 1 次监测肝癌,可接受根治性治疗的患者比例仍很低。在失代偿期 HBV 相关肝硬化患者中,间隔 3 个月 1 次 US 联合 AFP 监测肝癌,在发生肝癌的患者中,BCLC A 期占 66.7%;而间隔 6 个月监测组,BCLC A 期占 15.4%,两组可根治性治疗的患者分别占 76.2% 和 36.5%^[114]。一项多中心随机对照研究^[115]发现,在 1278 例肝硬化患者中间隔 3、6 个月监测肝细胞癌,共 123 例患者进展为肝细胞癌;监测间隔缩短至 3 个月,两组患者在早期肝癌(直径 < 3 cm)诊断率(79% 和 70%)以及局灶性结节发现率(20.4% 和 13.2%)中无差异,但是,3 个月监测组 < 1 cm 结节的比例为 41%,显著高于 6 个月 1 次监测组(28%)。因此,缩短监测间隔,非恶性病变检出率较高,也可能增加了不必要的回访。基于社区与医院 HBV 或 HCV 感染队列,肝硬化 3~6 个月监测 1 次,慢性肝炎 6~12 个月监测 1 次,均可延长肝癌患者的长期生存率^[116]。在肝癌高发地区,50 岁以上普通

人群,间隔2年1次US监测比二步筛查法(第一步筛查高危人群,第二步监测肝癌)有更好的成本效益^[117]。

因此,科学地对肝癌高危人群进行分层管理,采取分层的监测间隔和监测工具可能具有更高的成本效益(图1)。

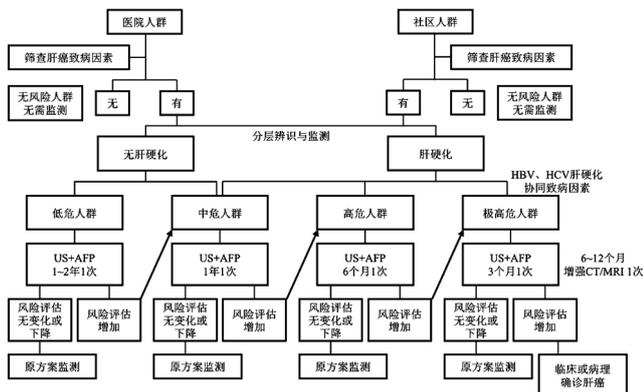


图1 肝癌高危人群的分层筛查与监测路线图

7.3 依从性 有研究^[118-119]显示,中晚期肝癌最主要原因是患者没有接受肝癌筛查和监测、未接受肝癌危险因素的干预或未识别潜在的肝硬化。总的来看,在临床实践中仅有52%的患者有较好的依从性,能够遵循指南或专家意见进行肝癌筛查与监测。有学者^[120]分析了多中心1020例肝硬化患者肝癌监测的依从性,大部分患者如果常规检查正常或无症状,无需进行监测。73.1%的患者接受了1次以上的监测;其中,1年2次监测者占37.7%,且与肝病专科医师有关($OR = 30.1$, 95% CI : 为17.5~51.8)。50%患者报告了监测的困难,包括费用(28.9%)、时间(24.1%)和交通(17.8%)。同样,对慢性丙型肝炎患者长期治疗的队列^[121]也显示,在发生晚期肝癌患者中,13%的患者无筛查,17%的患者无随访,70%的患者无监测。因此,肝癌早期诊断取决于对肝癌高危患者的全病程管理、规范的监测。

7.4 召回 召回是肝癌监测过程中,提高早期诊断率最重要的策略。对US检出 ≤ 1 cm结节患者,可在3~6个月内重复US检查。US发现1~2 cm结节患者,采用Gd-EOB-DTPA增强MRI检查,可提高早期肝癌与HGND的鉴别能力^[84]。对于不确定的病变,仍需要进行诊断性肝活检。

7.5 成本效益 在肝癌高危人群中,US联合AFP监测具有较好的成本效益^[122]。尽管在肝癌低危患者(年发生率 $< 1\%$)6个月1次US和/或AFP监测,可发现早期肝癌,但成本效益显著高于肝癌高危患者(年发生率 $> 3\%$)^[123]。因此,对肝癌高危人群进行分层管理,采取分层的监测方案是必要的^[124]。但其成本效益尚需基于随机对照或大样本队列研究进行评价。

推荐意见13:肝癌低危人群,1年或以上1次常规筛查监测(C2);肝癌中危人群,1年1次(C1);肝癌高危人群,6个月1次常规监测(A1);肝癌极高危人群,3个月1次常规监测,6~12个月增强CT或MRI检查1次,以提高早期肝癌诊断率(B1)。

推荐意见14:失代偿肝硬化患者肝癌风险更高,在这些患者中监测肝癌,也可延长生存时间及提高肝移植优先等候级别和预后,降低肝硬化总体病死率(C2)。

推荐意见15:肝癌筛查与监测仍存在一定程度的障碍,在慢性肝病进展为肝癌的全病程管理中,科普教育、微信或电话访视均可提高筛查与监测的依从性(C1)。

推荐意见16:只有在足够肝癌发生危险度、足够样本量的目标监测人群中,实施肝癌的分层监测方案,才可能显示其成本效益(C1)。

8 肝癌根治术后的监测

肝癌切除术、肝移植和局部消融治疗(射频消融、微波消融、冷冻消融和高强度超声聚焦消融等)是目前指南推荐的肝癌根治方法,是肝癌患者获得长期生存最重要的手段^[5-10]。但遗憾的是,患者术后5年肝癌复发转移率高达40%~70%^[125]。肝癌根治术后的监测是早期发现其复发转移最重要的措施。

8.1 监测间隔 研究^[126]显示,肝癌根治术后最早复发可在术后2个月,大部分患者术后1~2年复发或转移。肝癌复发转移的危险因素是多方面的,包括术前存在微小的播散病灶或者是多中心的肝癌发生、肝癌致病因素未根除、HBV突变、患者心理及肝功能状态等^[127-128]。一旦早期发现肝癌复发,可以选择再次手术切除、局部消融等,以延长患者的生存时间,提高生活质量。根治性治疗后肝癌监测间隔及适宜的监测工具尚无统一的意见,也缺乏高质量的临床证据。

8.2 肝癌复发转移的防治 肝癌复发转移的防治仍是临床未解决的难题。高HBV DNA载量及肝脏炎症性可导致肝细胞坏死及残余肝细胞再生,导致较高的HBV相关肝癌的复发率^[125]。有研究^[129]显示,TDF可显著降低HBV相关肝癌患者术后5年肿瘤复发、肝移植以及死亡的风险。因此,国内外指南也推荐,NAs可用于防治HBV相关肝癌患者术后复发转移。尽管抑制血管生成的分子靶向药物预防根治术后肝癌复发的证据不足,但是对不符合手术切除适应证的进展期肝癌或肝癌复发,仍可以选择索拉非尼、仑伐替尼、安罗替尼等小分子靶向药物,或选择联合治疗方案(如免疫检查点抑制剂联合小分子靶向药物、免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物)等,可延长患者的总体生存时间^[130-131]。详细药物方案可参考2019年卫健委发布的《原发性肝癌诊疗方案》。

推荐意见17:肝癌根治性治疗后的患者,2年内可参考肝癌极高危人群监测,3个月常规监测,采用增强CT或MRI检查可发现肝癌早期复发转移(C1);超过2年,可参考肝癌高危人群监测,6个月常规监测(C1)。

推荐意见18:有效抗病毒治疗可降低HBV相关肝癌的复发与转移(B1),ETV、TDF和TAF作为慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物,可防治HBV相关肝癌的复发与转移(B1)。

推荐意见19:小分子抗血管生成等靶向药物单药或联合免疫检查点抑制剂,用于不可手术切除肝癌的治疗(A1)以及根治性治疗术后肝癌复发与转移的预防(C2)。

9 尚待研究和解决的问题

(1) 肝癌前疾病及癌前病变的演变规律:在肝硬化→肝硬化再生结节→LGND→HGND→早早癌→早期癌→进展期肝癌的进展过程中,缺乏特异性的早期肝癌及临床分期的生物标志物。需要进一步研究基于人工智能的影像学大数据标志物,鉴别肝硬化再生结节与HGND及早期肝癌的临床价值。

(2) 肝癌不同危险人群的监测间隔与适宜监测工具:研发肝癌高危人群的简便分层辨识模型,如自我监测APP。肝癌监测间隔仍需要随机对照或大样本队列研究,特别是肝癌根治术后患者的监测间隔与监测工具,尚无高质量的临床证据。

(3) 在肝癌高危及极高危人群中, 需要开展肝癌监测的卫生经济学评价, 以验证在这些目标人群中, 肝癌监测的公共卫生策略及长期的成本效益。

(4) 无论是医务人员还是患者, 依从性仍是肝癌监测的主要障碍。

执笔专家: 丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、屠红(上海市肿瘤研究所癌基因与相关基因国家重点实验室)、曲春枫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室免疫室)、曹广文(海军军医大学基础医学部流行病学教研室)、庄辉(北京大学医学部基础医学院病原生物学系)、赵平(中国癌症基金会学术部)、徐小元(北京大学第一医院感染科)、杨永平(解放军总医院肝病医学部肝癌诊疗中心)、卢实春(解放军总医院肝胆胰外科医学部)

以上执笔专家对本文有同等贡献。

讨论专家(按姓氏汉语拼音字母排序): 安纪红(内蒙古自治区人民医院感染科)、蔡建强(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、蔡守旺(解放军总医院第一医学中心肝胆外科)、陈国凤(解放军总医院第五医学中心肝硬化中心)、陈红松(北京大学人民医院肝病中心)、陈京龙(首都医科大学附属北京地坛医院肿瘤介入科)、陈立刚(厦门大学附属中山医院消化科)、陈永鹏(南方医科大学南方医院感染中心)、陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心四科)、段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院肝病人工肝及疑难肝病中心)、邓国宏(陆军军医大学第一附属医院感染科)、高沿航(吉林大学第一医院感染科)、高艳景(山东大学齐鲁医院消化科)、高月求(上海中医药大学附属曙光医院肝病科)、韩涛(天津市第三中心医院消化科)、韩英(空军军医大学第一附属医院消化科)、何清(深圳市第三人民医院肝病二科)、胡瑾华(解放军总医院第五医学中心肝衰竭中心)、黄缘(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心)、贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、江应安(武汉大学人民医院感染科)、姜小清(海军军医大学东方肝胆外科医院外科)、李非(首都医科大学宣武医院普外科)、李磊(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、蔺淑梅(西安交通大学第一附属医院消化科)、刘福全(首都医科大学附属北京世纪坛医院介入中心)、刘景丰(福建医科大学孟超肝胆医院肝胆胰外科)、陆伦根(上海市第一人民医院消化科)、陆伟(天津市肿瘤医院消化科)、罗新华(贵州省人民医院感染科)、闫军(首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤内科)、马红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、任万华(山东第一医科大学附属省立医院感染科)、谭林(阜阳市第二人民医院肝病二科)、陶开山(空军军医大学第一附属医院肝胆胰脾外科)、魏来(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心)、汪静(西南医科大学附属医院中医感染科)、王凤梅(天津市第二人民医院消化科)、王宏光(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科)、王磊(山东大学第二医院感染科)、温志立(南昌大学附属第二医院消化科)、文天夫(四川大学华西医院肝胆外

科)、吴彪(海南省人民医院感染科)、肖宁(中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所)、谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、辛绍杰(解放军总医院第五医学中心肝衰竭中心)、邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、杨积明(天津市第二人民医院肝病科)、杨丽(四川大学华西医院消化科)、杨玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科)、杨尹默(北京大学第一医院肝胆外科)、易永祥(南京市第二医院肝病中心)、尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、余祖江(郑州大学第一附属医院感染科)、张立志(重庆医科大学附属第二医院感染科)、张国(广西壮族自治区人民医院消化科)、张红光(镇江市第三医院肝病科)、张明香(沈阳市第六人民医院肝病科)、张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染科)、赵鸿(北京大学第一医院肝病中心)、赵景民(解放军总医院第五医学中心病理科)、周俭(复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科)、周永健(广州市第一人民医院消化科)、祖红梅(青海省第四人民医院肝病一科)

指导专家: 庄辉(北京大学医学部基础医学院病原生物学系)、董家鸿(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心)、贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院肝病人工肝及疑难肝病中心)、谢渭芬(海军军医大学长征医院消化内科)、赵平(中国癌症基金会学术部)、蔡建强(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、魏来(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心)

秘书: 韩莹(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心二科)、高竹清(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、杜昱(上海市肿瘤研究所癌基因与相关基因国家重点实验室)、张雯雯(解放军总医院肝胆胰外科医学部)

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。



参考文献见二维码

引证本文: Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association; Professional Committee for Hepatology, Chinese Research Hospital Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, et al. Guideline for stratified screening and surveillance of primary liver cancer (2020 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(2): 286-295. (in Chinese)

中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学会分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 286-295.

(本文编辑: 邢翔宇)