

response in the gut of obese individuals[J]. J Pathol, 2011, 225(2): 276-284.

DOI: 10.1002/path.2917.

- [57] van Wetering S, van der Linden AC, van Sterkenburg MA, et al. Regulation of SLPI and elafin release from bronchial epithelial cells by neutrophil defensins[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 278(1): L51-L58.

DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.1.L51.

- [58] Larsen IS, Fritzen AM, Carl CS, et al. Human Paneth cell alpha-defensin-5 treatment reverses dyslipidemia and improves gluco-regulatory capacity in diet-induced obese mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 317(1): E42-E52.

DOI: 10.1152/ajpendo.00019.2019.

(收稿日期:2021-03-24)

• 综述 •

原发性肝细胞癌的常用临床分期

章贵霞¹ 管鸣诚¹ 王明达² 李超² 姚岚清² 朱虹¹ 杨田²

¹苏州大学附属第一医院肿瘤科 215006; ²海军军医大学东方肝胆外科医院肝脏外科, 上海 200438

章贵霞、管鸣诚对本文有同等贡献

通信作者: 杨田, Email: yangtian6666@hotmail.com; 朱虹, Email: zhuhong_jasmine@suda.edu.cn

【摘要】 原发性肝细胞癌(以下简称肝癌)是恶性程度最高的肿瘤之一。不同阶段的肝癌所采取的治疗方案不同,预后亦不相同。因此,肝癌的临床分期对治疗方案的选择以及长期预后的评估至关重要。截至目前,世界各地已提出了多种肝癌分期系统,如 TNM 分期、巴塞罗那分期、东方分期、香港肝癌分期和中国肝癌分期等。本文旨在分析常用的肝癌分期,并探讨其在临床实践中的优势和局限性。

【关键词】 肝细胞癌; 临床分期; 预后评估; 治疗选择

基金项目: 国家自然科学基金(82171834、81972726、81871949、81572345); 江苏省六大人才高峰项目(WSN-102); 苏州市第四批姑苏卫生重点人才项目

DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20210327-01108

Clinical staging systems for hepatocellular carcinoma

Zhang Guixia¹, Guan Mingcheng¹, Wang Mingda², Li Chao², Yao Lanqing², Zhu Hong¹, Yang Tian²

¹Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; ²Department of Hepatobiliary Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Zhang Guixia and Guan Mingcheng are contributed equally to the article

Corresponding author: Yang Tian, Email: yangtian6666@hotmail.com; Zhu Hong, Email: zhuhong_jasmine@suda.edu.cn

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most malignant tumors. Different stages of HCC have different treatment regimens and different prognosis, so a clinical staging system is crucial for guiding treatment strategies and predicting long-term prognosis. To date, several staging classifications have been launched globally, including Tumor-Node-Metastasis staging, Barcelona Clinic Liver Cancer staging, Eastern staging, Hong Kong Liver Cancer staging, and China Liver Cancer staging. This review aimed to analyze these staging systems for HCC, as well as discussed their advantages and limitations in the current clinical practice.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Staging systems; Prognosis; Treatment strategies

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171834, 81972726, 81871949, 81572345); Jiangsu Six Talent Peaks Project (WSN-102); The Fourth Batch of Suzhou Key Health Talents Project

DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20210327-01108

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌)是世界上第五大常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因^[1]。肝癌发病因素复杂,70%~90%的患者有长期慢性肝病史^[2]。据估计,到2025年,每年新发肝癌人数将超过100万^[3]。虽然肝癌的诊疗手段在不断地更新发展,但患者总体预后仍不佳,死亡率极高,五年生存率不足20%^[4]。不同阶段的肝癌所采取的治疗方案差异较大,预后亦不相同。因此,肝癌的临床分期对治疗方案的选择以及长期预后的评估至关重要。

开发具有应用价值的肝癌分期的关键在于确定重要的临床预测因素。与其他恶性肿瘤不同,肝癌的预后评估不仅要考

虑肿瘤特性,还要评估患者的肝功能储备和全身状态^[5]。截至目前国内外学者已提出了11种以上的肝癌分期,它们分别被纳入了不同的预后评估因素,并在不同的患者群体中得到应用和发展,包括奥田分期(Okuda分期)^[6]、美国肿瘤联合委员会(American Joint Committee on cancer, AJCC)-TNM分期(American Joint Committee on Cancer-Tumor Node Metastasis staging)^[7]、意大利肝癌计划评分(Cancer of the Liver Italian Program, CLIP)^[8]、巴塞罗那分期(Barcelona-Clinic Liver Cancer, BCLC)^[9]、香港中文大学预后指数(Chinese University Prognostic Index, CUPI)^[10]、日本联合分期(Japan Integrated Staging, JIS)^[11]、东方分期(Eastern

表 1 肝细胞癌常用的临床分期所包含的变量

	肿瘤特征						患者情况 体力状况	肝功能					
	大小	数目	淋巴结	远处转移	血管侵犯	甲胎蛋白		Child 分级	白蛋白	胆红素	凝血时间	腹水	碱性磷酸酶
Okuda	√								√	√		√	
TNM	√	√	√	√	√								
CLIP	√	√			√	√	√	√	√	√	√	√	
BCLC	√	√	√	√	√		√	√	√	√	√	√	
CUPI	√	√	√	√	√	√			√				√
JIS	√	√	√	√	√			√					
Eastern	√	√			√		√		√	√			√
HKLC	√	√			√		√	√	√	√	√	√	
MESIAH	√	√			√	√			√	√	√	√	
ITA. LI. CA	√	√			√	√	√	√	√	√	√	√	
CNLC	√	√			√	√	√	√					

注: Okuda 示奥田分期; CLIP 示意大利肝癌计划评分; BCLC 示巴塞罗那分期; CUPI 示香港中文大学预后指数; JIS 示日本联合分期; Eastern 示东方分期; HKLC 示香港分期; MESIAH 示肝癌患者生存率评估模型; ITA. LI. CA 示意大利肝癌分期; CNLC 示中国肝癌分期

staging)^[12]、香港分期 (Hong Kong Liver Cancer, HKLC)^[13]、肝癌患者生存率评估模型 (Model to Estimate Survival in Ambulatory HCC patients, MESIAH)^[14]、意大利肝癌分期 (Italian Liver Cancer, ITA. LI. CA)^[15] 以及中国肝癌分期 (CNLC, China Liver Cancer)^[16-18]。本文综合分析国内外常用的肝癌分期及其特点,以期指导不同肝癌患者治疗方式的选择以及预后的评估。

一、肝癌常用临床分期及特点

不同分期纳入了不同变量 (表 1), 其中部分分期亦为不同阶段的肝癌推荐了相应的治疗方案。

1. Okuda 分期: Okuda 分期于 1984 年由 Okuda 等^[6]提出, 是第一个将肿瘤特征与肝功能结合的分期。Okuda 分期提出较早, 在当前应用中存在一定缺陷。首先, 以整个肝脏的 50% 作为肿瘤的分层标准较为粗糙, 主观性较强; 其次, 忽略了肿瘤数目以及血管侵犯等与预后密切相关的危险因素。Okuda 分期对早期肝癌的鉴别能力较差, 难以与进展期肝癌相区别。

2. AJCC-TNM 分期: 肝癌 TNM 分期是由美国癌症联合委员会 (AJCC) 和国际癌症控制联盟 (UICC) 联合制定的^[7], 至 2017 年已更新至第八版, 适用于因肝癌行肝切除术或肝移植术后患者的预后评估^[19]。8th TNM 分期提出将 T1 期分为 T1a (单发、直径 ≤ 2 cm 且无论是否存在微血管侵犯) 和 T1b (单发、直径 > 2 cm 且不伴微血管侵犯), 但有研究证实即使单发肿瘤直径 ≤ 2 cm, 一旦存在微血管侵犯, 将严重影响患者的总存活率和无瘤存活率, 分期也不宜归为 T1 期^[20]。

3. CLIP 评分: CLIP 评分是意大利学者于 1998 年提出^[8]。其最初在晚期肝癌患者中得到验证, 所以普遍认为其更适用于晚期或接受非手术治疗的肝癌患者^[21]。一项随机临床试验证实了 CLIP 与 Okuda 分期比较具有更高的准确性^[8]。但多项研究结果显示 CLIP 的分层效果较差, 即大多数肝癌患者评分都是 0~2 分^[11]。

4. BCLC 分期: 1999 年巴塞罗纳学者提出的 BCLC 分期纳入了肿瘤特征、肝功能储备以及体力状况 3 个方面的要素^[9]。BCLC 将肿瘤分期与治疗策略相结合, 在不同临床中心得到了验证, 目前被美国肝病研究协会和欧洲肝脏研究协会推荐, 但仍有一定的局限性, 首先评估患者身体状况的 ECOG-PS (美国东部肿瘤协作组体力状况) 评分较为主观^[21]; 其次, BCLC 的循

证病例与我国肝癌病例在生物学行为、治疗干预措施等方面存在显著差异, 因此, 在临床实践中并不完全适用于我国。

5. CUPI 评分: CUPI 是 2002 年由香港专家提出, 根据 TNM 分期、有无腹水、血清甲胎蛋白、胆红素、碱性磷酸酶水平以及有无临床症状将患者分为 3 种风险等级, 但是这一分期系统只在华裔范围里得到验证, 且不适用于行根治性治疗的患者^[10]。

6. JIS 评分: 2003 年 Kudo 等^[11]日本专家提出了 JIS 评分, 将 Child-Pugh 分级和 LCSCJ-TNM (日本肝癌研究组制定的 TNM) 分期结合。一项日本研究指出, JIS 比 CLIP 表现出更佳预后评估性能; 同时, JIS 的指标较为客观, 具有较好的应用价值。但是其在西方国家仍缺乏外部验证^[11]。

7. Eastern 分期: Eastern 分期 (东方分期) 是杨田、吴孟超等在 2011 年针对可切除肝癌提出的适用于中国肝癌患者的分期标准^[12]。该分期纳入了 10 个影响预后的独立危险因素, 其同质性、判别力和单一趋势性方面优于其他分期, 但其研究人群为中国肝癌患者 (以乙型病毒性肝炎感染为主), 因此其推广需要在不同病因的人群中进一步验证。该作者团队拟采用前瞻性队列验证该分期的预后评估效能。

8. HKLC 分期: 2014 年香港的研究人员提出了 HKLC 分期^[13]。HKLC 将 BCLC-B 期和 C 期的患者进一步分成了不同的亚组, 细化了肿瘤大小和结节数量, 为肝癌患者提供了更为积极的治疗建议, 但它分析的是一组以 HBV 感染为主的肝癌患者, 应在不同病因的肝癌患者中验证。

9. MESIAH 评分: MESIAH 评分是 2012 年由 Mayo 研究小组提出^[14], 纳入的预后评估因素包括患者年龄、甲胎蛋白水平和终末期肝病评分等。该评分作为肝功能异常患者的预后衡量标准, 为 BCLC 分期提供了更精细化的预测和补充, 并且充分考虑了患者年龄、甲胎蛋白等影响预后的重要因素。但是其评分过程较为繁琐且需更大范围的验证。

10. ITA. LI. CA 评分: ITA. LI. CA 评分于 2016 年提出, 纳入了肿瘤特征、肝功能储备、体力状况、甲胎蛋白水平 4 个方面的要素^[15]。与其他分期比较, 其显示出较好的判别能力, 并在欧洲和亚洲人群中表现出广泛的适用性; 但由于这项研究纳入的几乎都是功能状态良好的患者, 因此仍需扩大肝癌人群进一步验证^[22]。

11. CNLC 分期: CNLC 分期是由多个领域的中国专家基于我国的医疗体系和实践经验总结后提出^[16]。该分期综合考虑了患者的健康状况、肝功能以及肿瘤负荷,故与 BCLC 分期有一些相似之处,但 CNLC 为肝癌患者提供了更加积极的治疗策略^[23]。例如, CNLC 建议肝功能储备良好的 IIa 期(相当于 BCLC-B 期)肝癌患者肝切除是最佳治疗方法,并且对一些特定的 IIb 和 IIIa 期肝癌患者也建议行肝切除术。目前 CNLC 分期主要在中国人人群中获得了验证,尚需更大范围的验证支持。

二、肝癌分期的发展前景

近年来,分子生物学的快速发展使人们对肿瘤生物学和致癌机制有了更深刻的理解,并发现了可预测肝癌的潜在标志物,如肝细胞生长因子、血管内皮生长因子等,目前已有一些分期尝试将这些标志物纳入其中。当前多项研究正在探讨局部与系统免疫相结合的诊疗策略,将进一步优化肝癌全程管理。

三、小结

尽管全球范围内已经提出了多种分期和评分系统,但由于肝癌的巨大异质性,目前还没有公认的分期来对肝癌患者进行预后评估。临床医生应谨慎使用目前现有的分期,了解它们的特点和局限性。越来越多有关肝癌的研究以及成像技术和治疗模式的进步将有助于分期系统更好的发展,进而逐渐改进患者生存预测和治疗决策的过程,以此优化对肝癌患者的管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 3-16. DOI: 10.1055/s-0030-1247128.
- [3] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 14(2): 16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18.
- [4] 高强, 樊嘉. 肝癌异质性研究的现状和展望 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(7): 1081-1083. Gao Q, Fan J. Clonal heterogeneity and tumor evolution in liver cancer: the cutting edge and the future [J]. *Chin J Exp Surg*, 2017, 34(7): 1081-1083. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.07.001.
- [5] Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems [J]. *Chin Clin Oncol*, 2013, 2(4): 33. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2013.07.05.
- [6] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients [J]. *Cancer*, 1985, 56(4): 918-928. DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<<918::aid-cncr2820560437>>3.0.co;2-e.
- [7] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [8] No authors listed. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators [J]. *Hepatology*, 1998, 28(3): 751-755. DOI: 10.1002/hep.510280322.
- [9] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification [J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3): 329-338. DOI: 10.1055/s-2007-1007122.
- [10] Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients [J]. *Cancer*, 2002, 94(6): 1760-1769. DOI: 10.1002/cncr.10384.
- [11] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score) [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(3): 207-215. DOI: 10.1007/s005350300038.
- [12] Yang T, Zhang J, Lu JH, et al. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(5): 739-750. DOI: 10.1007/s00432-010-0935-3.
- [13] Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1691-1700. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.032.
- [14] Yang JD, Kim WR, Park KW, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 614-621. DOI: 10.1002/hep.25680.
- [15] Farinati F, Vitale A, Spolverato G, et al. Development and validation of a new prognostic system for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(4): e1002006. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002006.
- [16] Zhou J, Sun HC, Wang Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in china (2017 edition) [J]. *Liver Cancer*, 2018, 7(3): 235-260. DOI: 10.1159/000488035.
- [17] Xie DY, Ren ZG, Zhou J, et al. 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(4): 452-463. DOI: 10.21037/hbsn-20-480.
- [18] Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition) [J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(6): 682-720. DOI: 10.1159/000509424.
- [19] Lu W, Dong J, Huang Z, et al. Comparison of four current staging systems for Chinese patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection: Okuda, CLIP, TNM and CUPI [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(12): 1874-1878. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05527.x.
- [20] 施杰毅, 彭远飞, 王晓颖, 等. 肝细胞癌 AJCC 第 8 版 TNM 分期中 T 分期的验证与修改建议 [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 293-300. Shi JY, Peng YF, Wang XY, et al. Verification and proposed modification on T staging of the AJCC TNM staging system (8th edition) for hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Exp Surg*, 2018, 38(3): 293-300. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.03.14.
- [21] Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, et al. Staging systems for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(3): 406-424. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.406.
- [22] Tellapuri S, Suthphin PD, Beg MS, et al. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018, 37(6): 481-491. DOI: 10.1007/s12664-018-0915-0.
- [23] Vitale A, Farinati F, Finotti M, et al. Overview of Prognostic Systems for Hepatocellular Carcinoma and ITA. LI. CA External Validation of MESH and CNLC Classifications [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1673. DOI: 10.3390/cancers13071673.