

# 肝细胞癌诊断与治疗研究进展

刘秀红<sup>1</sup>, 赵一鸣<sup>2</sup>, 赵晓飞<sup>3</sup>, 刘芳<sup>1</sup>, 陈德喜<sup>1</sup>, 李宁<sup>1,3</sup> (1.首都医科大学附属北京佑安医院/北京市肝病研究所, 北京 100069; 2.北京协和医院 基本外科, 北京 100730; 3.首都医科大学附属北京佑安医院 肝胆外科, 北京 100069)

**摘要:** 肝细胞癌(HCC)是世界范围内的第5大常见肿瘤, 且男性肿瘤病死率居第3位。病毒性肝炎、肥胖和代谢综合征是HCC发病的明确危险因素。本文关注最新数据和推荐指南, 回顾性分析HCC的诊断和治疗方法。HCC早期诊断依赖于动态加强的典型放射影像, 肝移植、手术切除和射频消融是HCC的治愈性疗法, 而索拉非尼和经动脉化疗性栓塞多推荐用于晚期HCC, 由肝脏病学、外科学、放射学、肿瘤学和病理学专家组成的多学科综合治疗是未来HCC治疗的发展方向。

**关键词:** 肝细胞癌; 诊断; 治疗; 进展

## Diagnostic and therapeutic progress on hepatocellular carcinoma

LIU Xiu-hong<sup>1</sup>, ZHAO Yi-ming<sup>2</sup>, ZHAO Xiao-fei<sup>3</sup>, LIU Fang<sup>1</sup>, CHENG De-xi<sup>1</sup>, LI Ning<sup>1,3</sup> (1. Beijing Institute of Hepatology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Basic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth common cancer and the third important cause of cancer related death for men in the world. Viral hepatitis, obesity and metabolic syndrome are well-established risk factors contributing to the long-term rising incidence of HCC. In this paper, we focus on the most recent evidences and recommendations from guidelines and review the diagnostic and therapeutic management of HCC. The early diagnosis of HCC rely on typical radiological hallmarks in dynamic contrast-enhanced imaging. Liver transplantation, surgical resection and radiofrequency ablation are considered to be cornerstones of curative therapy, while sorafenib and transarterial chemoembolization are recommended for patients with advanced HCC. A multidisciplinary team consisting of hepatologists, surgeons, radiologists, oncologists and pathologists is fundamental for the correct management of HCC.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; Therapy; Progression

原发性肝癌占有所有肿瘤的7%, 其中90%为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1]</sup>。HCC发病率居世界第5位、病死率居第3位<sup>[2]</sup>, 其中中国HCC病死例数占全球总数的51% (38.3万人/年)<sup>[3]</sup>, 并且70%新发病例来自亚洲 (50%来自中国)<sup>[4]</sup>。亚洲HCC发病率(> 20/100000)高于北美和欧洲(< 5/100000)<sup>[5]</sup>, 亚洲地区除日本、埃及和巴基斯坦等国家外, 其他国家多为HBV感染, 而北美和欧洲则以HCV感染为主。在亚洲未接受治疗的HBV携带者、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者和代偿性肝硬化患者HCC的发病率分别为0.2%、0.6%和3.7%, 高于西方人群的0.02%、

0.3%和2.2%<sup>[6]</sup>。尽管CHB患者经抗病毒治疗能够转变为HBV携带者, 但恩替卡韦和去羟肌苷尚无法影响cccDNA以及整合到肝细胞中的HBV DNA, 故不能排除发生HCC的风险, 仍需继续监测。另外, 在西方国家约90%肥胖者和70%的2型糖尿病患者会发生非酒精性脂肪性肝病, 进而发展为非酒精性脂肪性肝炎, 如患病3年以上其发生HCC的比例则高达12.8%。由此可见, 无论发展中国家还是发达国家, HCC发病率均呈上升趋势, 并且以每年3%的相对速度稳步增长<sup>[7]</sup>。

## 1 HCC 的筛查与诊断

2015年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肝脏肿瘤指南强调了肝脏超声(hepar ultrasound, HUS)筛查的重要性, 并因HUS的性价比高(非侵入和无放

DOI: 10.3969/issn.1674-7380.2017.02.005

基金项目: 北京市卫生和计划生育委员会成果推广项目(TG.2015-022); 北京市属医学科研所公益发展改革试点项目(京医研2016-2)

通讯作者: 陈德喜 Email: dexichen@ccmu.edu.cn

射性)而成为西方国家唯一首选筛查HCC的方法。对于肝脏占位性病变 $< 1\text{ cm}$ 的肝硬化或慢性肝病患者需每3个月进行1次HUS检测<sup>[8]</sup>;如果肝脏占位性病变 $\geq 1\text{ cm}$ ,经CT、MRI和超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)3期增强影像学检查可见2种典型增强方式或肝组织活检则可确诊HCC<sup>[9]</sup>。对于肝组织活检阴性且持续增大的占位性病变,若影像学检查无法确诊为HCC,且又不能排除癌性病变时,建议进行多学科鉴别的监测。主要的国际肝病组织如美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)、欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of Liver, EASL)、亚太肝病学会(Asia Pacific Area Society of Hepatology, APASL)和日本肝病学会(Japanese Society of Hepatology, JSH)都有各自的HCC筛查和诊断指南,东西方主要的分歧在于非侵入性诊断上,这4个指南均接受HCC的决定性诊断是造影剂加强经典模式<sup>[10]</sup>,但是西方指南(AASLD和EASL)只接受四相CT和动态增强MRI的影像学结果,而东方指南(APASL和JSH)则提出需进行损伤面积评估,西方协会则认为从理论上讲HCC分化来自胆管上皮癌<sup>[11]</sup>,因此CEUS不适用于诊断HCC。

MRI最常见的造影剂是钆类造影剂,马根维显溶液是新的造影剂之一,其能区别直径 $< 1\text{ cm}$ 的小肝癌,高特异性MRI对比造影剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)具有肝脏高摄取率、高弛豫率的特点。部分研究者认为Gd-EOB-DTPA MRI增强扫描肝细胞是唯一能准确检测早期小肝癌的影像学检查手段<sup>[12]</sup>。CT扫描在三维重建上优于MRI,有助于手术方案的制定<sup>[13]</sup>,缺点是造影剂可引起肾脏疾病<sup>[14]</sup>;灌注CT扫描可提供更多血流动力学和肿瘤血流的信息,其对肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗HCC有重要意义,但缺点是放射剂量大且溶解性低;彩色多普勒超声能提高门静脉癌栓的检出率,敏感性可达92%、特异性接近100%;CEUS对慢性肝病或有癌前病变患者局部肝损伤的诊断价值与CT和MRI相当;超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)+细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)的诊断精确度与CT+FNA相近;无指南建议采用正电子发射CT(positron emission tomography-CT, PET-CT)进行诊断。

虽然肿瘤范围、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)浓度、肿瘤组织分型、肝功能分级和患者体力状态决定HCC预后,但预后与是否及时治疗

也密切相关,所以早期诊断尤其重要。尽管AFP被认为是HCC血清学标记物的金标准,但因其敏感性和特异性差,AASLD指南未将其纳入。扁豆凝集素反应性甲胎蛋白(alpha-fetoprotein lens culinaris agglutinin 3, AFP-L3)是AFP的异构体,其敏感性和特异性均优于AFP<sup>[15]</sup>,美国食品药品监督管理局已批准AFP-L3为筛查指标。研究人员致力于不断发现新的生物标志物,包括 $\gamma$ -脱羧基凝血酶原(des-gamma-carboxyprothrombin, DCP),也称维生素K缺失和拮抗剂II引起的异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)、高尔基蛋白73(Golgi protein 73, GP73)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)等。但目前尚未找到单一的完美生物标记物,未来监测指标的发展方向是将非侵入生物标记物、影像学 and 临床指标相结合,即通过高通量技术联合检查、发现高危人群并缩短筛查时间从而提高HCC的诊断率。

## 2 治疗

NCCN新指南建议进行肝功能和影像学等多学科综合精确评估,有针对性地对患者进行外科、局部和全身等治疗。

### 2.1 外科治疗

2.1.1 肝切除术 肝切除术是根治HCC的最主要手段,提高根治切除率和降低术后复发率仍是目前面临的挑战。为避免术后发生如肝衰竭等重大并发症,剩余肝体积/体重应 $\geq 0.8\%$ ,而HCC合并肝硬化患者只能切除60%的肝实质。肝硬化HCC患者手术病死率高于非肝硬化HCC患者,且Child-Pugh A级患者也可发生肝切除后肝功能丧失,因此决定患者是否行肝切除术需谨慎,不仅要考虑Child-Pugh和MELD评分,也要评估门静脉高压情况,其中血小板计数 $\leq 1 \times 10^5/\text{L}$ 、食管静脉曲张、脾肿大及静水压 $> 10\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg} = 133.32\text{ Pa}$ )也是肝切除术预后不良的因素。

创伤小的机器人手术或腹腔镜手术具有出血量少、住院时间短、输血量少及麻醉剂量小等优点,但需具有丰富腹腔镜检查和开腹手术经验的外科大夫进行操作。为保证手术成功,常联合应用超声检查、三维计算机断层扫描(three-dimensional computed tomography, 3D-CT)、血管栓塞、肝实质横断和横断后适当减排等内科疗法<sup>[16]</sup>。保留右肝静脉肝切除术和下肺段切除术需在超声下进行,间

歇流入阻塞是常见的肝切除技术。如无门静脉侵入,第1次只需切除有HCC病变的肝脏,在超过1年内不发生其他疾病即可进行第2次切除。当肿瘤数目>3个、直径>5 cm、门静脉有病变、肝内转移,无肿瘤的假包膜、TNM晚期(III期或IV期)或Child-Pugh C级,则患者肝切除术预后不良。

**2.1.2 肝移植术** 肝移植术是伴有肝硬化的HCC患者最有效的治疗手段,肿瘤转移和免疫抑制剂疗效不佳是肿瘤复发和病死的危险因素,MELD评分是评估肝移植早期预后的客观指标。在米兰(Milan)标准出台前,恶性肿瘤患者肝移植的预后远差于无恶性肿瘤肝移植患者,尽管至今肝移植的标准尚未统一,但研究人员始终致力于在全球公认的米兰标准基础上扩大肝移植的适用范围,如旧金山加州大学(University of California San Francisco, UCSF)标准和无微血管侵犯的“最大值为7(up-to-7)”原则。对于Child-Pugh B级和C级或中重度肝硬化HCC患者,符合米兰标准或UCSF标准且未行肝切除的应考虑肝移植。对超过UCSF标准的患者是否进行肝移植仍存在争议。尽管肝切除术和肝移植术均为根治性手术,且后者的复发率远低于前者,但患者需终生服用免疫抑制剂是其不可忽视的缺点。免疫抑制剂雷帕霉素(也称西罗莫司)能抑制肿瘤细胞再生和血管发生,也具有抑制肿瘤的作用。上述肝移植标准和原则多从影像学上的肿瘤大小和数目来考虑,但肿瘤生物学指标如肿瘤分化差、淋巴管浸润也是影响肝移植的因素。HCC预后不良的指标还包括AFP和PIVKA-II,因此需联合监测这些指标以观察肿瘤是否复发,从而延长患者的生存期。

**2.2 内科治疗** 对于TNM III期和IV期的HCC患者,利用95%酒精经皮注射(percutaneous ethanol injection, PEI)或50%乙酸经皮注射(percutaneous acetic acid injection, PAI)、射频消融(radio frequency ablation, RFA)、TACE以及经动脉放射栓塞(transcatheter arterial embolization, TARE)可将TNM分期降至I期或II期,使符合米兰标准的部分患者获得与早期肝癌患者相同的生存率。

**2.2.1 射频消融** 对于无法进行肝切除术和肝移植的患者,如肿瘤直径<3 cm,经皮消融是最佳的治疗方法。在超声引导下可进行乙酸消融术、激光消融术、微波冷冻消融术及最常用的RFA。经皮RFA已在许多研究中取得成功,但RFA除了能够对肿瘤造成热能传递创伤外,也可对肿瘤旁的正常肝组织造成影像学不易发现的一些小卫星灶损伤性坏死。

RFA的总生存率高于PEI,可降低治疗次数和局部复发率,当肿瘤数目≤3个、直径≤3 cm或单发肿瘤直径≤5 cm、不符合外科治疗的候选者可选用RFA治疗,其对Child-Pugh A级和B级肝病患者也相对安全,如需重新治疗时,应在1个月内再次行MDCT或MRI造影检查。

**2.2.2 TACE** 经皮消融不成功的大肿瘤和晚期肝癌患者可选用TACE。HCC的血供只来自于肝动脉(尽管肝脏有两套血供,但是肝动脉对正常肝实质血供只有30%),治疗药物(多柔比星、丝裂霉素C、顺铂)经皮经肝动脉最终进入肝段分支后直接进入肿瘤而不损伤正常肝实质,在其间加血管栓塞剂可使血流停止,造成肿瘤细胞损伤。TACE适用于病灶直径<8 cm、数目>3个、无肝外和淋巴浸润、Child-Pugh A级或B级、无法手术或经皮消融的患者。对于晚期肝病,药物洗脱珠肝动脉化疗栓塞术(doxorubicin-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization, DEB-TACE)可在1周时间内可控制地释放化疗药物,延长了治疗时间、增加了局部用药浓度并降低了全身药物浓度,进而降低了对肝脏和心脏的损伤,其治疗效果优于单独TACE。

**2.2.3 TARE** TARE采用的是涂有钇-90(<sup>90</sup>Y)的微球,因为Y90是一种短距离放疗分布,与外线束放疗相比,到达肿瘤的Y90更像TACE中化疗药物的分布,是局部放疗治疗,后续肝毒性低,只对肿瘤内进行照射、剂量高。对于门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)患者较为安全,尽管与非PVT患者相比,其生存中位数降低,但TARE在疗效和延缓疾病进展上均优于TACE。

**2.2.4 调强放射疗法** 调强放射疗法(intensity modulated radiation therapy, 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。与常规放射治疗相比,IMRT可将更高和更有效的辐射剂量安全地递送到肿瘤本身,不良反应较少。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前的安全检查工作。目前,IMRT也被在有限的情况下用于治疗肝癌<sup>[17]</sup>。

**2.2.5 质子束疗法** 质子束疗法(proton beam therapy, PBT)是一种利用带正电荷原子的粒子对靶区进行适形外照射放疗的治疗手段,2014年9月PBT治疗肝癌的I期临床试验完成<sup>[18]</sup>。因其独特的剂量沉积特征,PBT与光子外束放射治疗相比,可给目标区域输送预定的放射剂量,即在非常狭窄的既定组织范围内迅速产生高强度的剂量分布,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能保护周围正常组织不受照射,优于光子束放疗。

**2.2.6 全身治疗** 索拉非尼仍是不能切除和远处转移晚期HCC患者唯一的疗效确切的分子靶向药物,是肝功能Child-Pugh A级患者的一线药物,Child-Pugh B级患者也可使用,但安全性和剂量方面的数据尚不充分;胆红素升高的患者应用索拉非尼应慎重<sup>[19]</sup>。分子靶向治疗是以肿瘤细胞过度表达的某些标志性分子为靶点,选择性阻断、干预受该标志性分子调控和密切相关的信号转导通路,从而达到抑制肿瘤生长、进展及转移的效果。分子靶向治疗具有较好的分子选择性,能有选择性、高效地杀伤肿瘤细胞,减少对正常组织的损伤<sup>[20]</sup>。

针对以下信号转导通路的激酶、受体和其他镶嵌蛋白的潜在治疗HCC的方法已进入不同的人体试验阶段,这些通路包括:①EGFR-RAS-MAPKK信号转导通路:表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)参与激活在细胞增殖中起作用的RAS/MAPKK信号转导通路。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂包括吉非替尼(gefitinib)和人体试验已证实无效的埃罗替尼(erlotinib)、西妥昔单抗(cetuximab)及lapatinib等。②c-MET信号转导通路:间质上皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition, MET)通过与HGF受体结合被激活,其活性异常在HCC发生中发挥重要作用,c-MET抑制剂包括Tivantinib、cabozantinib、golitinib和foretinib等。Tivantinib可作为索拉非尼治疗失败后的二线药物,尤其是c-met高表达的HCC患者。③胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)信号转导通路:IGF-I和IGF-II在抑制HCC中发挥作用,其与IGF结合蛋白(IGF binding proteins, IGFBP)-1、IGFBP-2、IGFBP-3和IGFBP-4相结合抑制HCC生长,过表达IGF-I和IGF-II受体和下调IGF结合蛋白则导致肿瘤细胞增殖、抗凋亡和侵袭。目前已证实抑制剂cixutumumab无效<sup>[21]</sup>。④PI3K/PTEN/Akt/mTOR信号转导通路:调节细胞增殖、分化、凋亡、细胞周期进程、细胞能动性、肿瘤生长和血管发生,通过EGF、IGF或mTOR异常信号或肿瘤抑制基因PTEN激活Akt,此通路也参与肿瘤的侵袭和转移<sup>[22]</sup>。依

维莫司(everolimus)、temsirolimus和西罗莫司(sirolimus)是mTOR信号转导通路的抑制剂。

⑤Wnt- $\beta$ -catenin信号转导通路:1/3 HCC患者存在此通路异常,仅次于HCV。CTNNB1或AXIN1突变是导致此通路异常的主要原因,改变WNT受体表达而诱导如CCDN1、Cmyc或BIRC6癌基因的改变也可导致该通路异常,此通路可开发成治疗HCC的靶点。⑥凋亡信号转导通路:凋亡活性异常在HCC的发生中发挥作用,针对促凋亡受体的试剂已研制成功,促凋亡分子如p53、PTEN和Bax下调或抗凋亡Snail、 $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B、Ras/ERK信号过表达均会使凋亡不平衡或逃逸<sup>[23]</sup>。⑦Hedgehog(Hh)通路:是胎肝发展、再生和干细胞分化的关键通路。过表达Sonic Hhsmoothened平滑Hh能激活异常Hh通路,导致HCC的发生。⑧Jak/STAT通路:大量细胞因子和生长因子可激活此通路,其参与多重细胞功能如分化、再生和凋亡,过表达VEGFR、PDGF和Angiopoietin-2可引起血管发生,MMP-9、osteopontin和MMP-14cyclin D1表达增加可引起HCC转移,在放射治疗时加入抗血管生成药物沙立度胺(thalidomide)可有效治疗HCC<sup>[24]</sup>。⑨RAF/MAPK/ERK通路:此通路主要参与细胞生长、生存和分化,在HCC中表达上调。索拉非尼为作用较强的RAF丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂,Selumetinib(AZD6244)已被证实对抑制HCC无效。

以上各通路的分子靶向药物的临床试验正在广泛开展,但尚未取得满意结果,由于肝癌对化学治疗不敏感,目前仍只有索拉非尼是唯一批准用于治疗晚期HCC的药物。索拉非尼是多种激酶抑制剂,可抑制RAF激酶/苏氨酸激酶、血管内皮生长因子受体1、2、3(VEGFR 1~3)和血小板衍生生长因子受体- $\beta$ (platelet-derived growth factor receptors, PDGFR- $\beta$ )、c-Kit、fms-样酪氨酸激酶受体-3(fms-like tyrosine kinase receptor-3, FLT-3)和p38酪氨酸激酶,其通过抑制肿瘤细胞增殖和血管发生而增加细胞凋亡率,但因其只对部分患者有效、费用高且不良反应大,寻找能预测索拉非尼是否有效的生物标志物<sup>[25]</sup>以及联合治疗方案<sup>[26]</sup>迫在眉睫。

### 3 未来 HCC 的研究方向

**3.1 HCC的异质性** 多发肿瘤是HCC的一个重要特征,多中心肿瘤来源于基因改变的不同细胞,HBV相关HCC与门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)间有超过90%的非同义实体瘤突变,在PVTT可见KDM6A、CUL9、FGD6、AKAP3和RNF139突变,而在原发性肝癌中则尚未

发现。肝癌一经发现已多为晚期且有肝硬化基础,其发生机制仍未明确,治疗十分困难。现代分子生物学研究尤其是测序,在肝癌异质性和HBV病毒整合方面均有新进展。对HCC患者进行全基因组测序的研究表明,接近40%的HBV断点位于X和核心基因附近,且TERT、MLL4、CCNE1、SENP5和ROCK1基因受HBV整合影响。每个肿瘤HBV整合位点数量与血清HBsAg和AFP水平密切相关,有多个整合位点的HCC患者生存期更短<sup>[27]</sup>。另有研究表明慢性HBV携带者HCC复发与在KIF1B和STAT4的内含子单核苷酸多态性相关<sup>[28]</sup>。

**3.2 发布指南** 由于我国与西方国家人群HCC在病因、生物学行为以及预后等方面均存在相当大的异质性,因此有必要结合中国实际发布自己的指南。从2011年《原发性肝癌局部消融治疗的专家共识》<sup>[29]</sup>到2012年新版《肝细胞癌诊断与治疗线路图》<sup>[30]</sup>、2013年《HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》<sup>[31]</sup>、2014年《肝癌多学科联合治疗策略与方法—广东专家共识(2)》<sup>[32]</sup>及2015年《原发性肝癌规范化病理诊断指南》<sup>[33]</sup>,均有助于我国HCC的诊治。由于目前全球仍无公认的HCC分期统一标准,而巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinical hepatocellular carcinoma, BCLC)分期系统不符合亚洲实际,中国香港学者总结分析了香港10余年的临床数据,于2014年推出包括肿瘤大小、数目、肝内播散、血管侵犯、远处转移、肝功能代偿程度和全身状况等的香港肝癌(Hongkong liver cancer, HKLC)分期系统,此系统与西方广泛采用的BCLC分期系统和意大利肝癌程序(cancer liver Italian program, CLIP)相比较,更符合亚洲大多数国家姑息治疗的HCC患者。

**3.3 多学科协作团队(multidisciplinary collaboration team, MDT)** 由于单一手术或其他治疗难以对进展期(BCLC C期、已有门静脉癌栓、淋巴结转移或肝外转移等)患者达到理想疗效,可采取多学科协作团队(MDT)方式,由肝脏外科、介入科、放疗科、放射科和微创科专家,采用多种新技术手段,包括术前降期、门静脉癌栓三维成像、手术结合靶向药物等对患者进行客观评估并制定最佳的个体化治疗方案以取得更好的疗效。

**3.4 肝癌早期标志物** 大部分HCC是由慢性肝炎和肝硬化多阶段长期发展而来,建立慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌患者临床分期多时间点的标本库,从DNA、RNA和蛋白质水平利用多组学高通量测序技术检测特定标本有利于探究不同水平间的相互关

系,更有利于筛选早期诊断和预后评估特异性标志物,实现有效的精准医疗。

总之,今后HCC诊治应采用精准医学研究策略,即对多药一病、一药多病和意外应答(对靶向药物呈现超出预期的高度敏感性)的分子标志物进行研究,做到在正确的时间对适合的人群进行正确的治疗<sup>[34]</sup>。

## 参考文献

- [1] European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(5):599-641.
- [2] World Health Organization. Cancer Fact sheet N 297[EB/OL]. [Cited 2014, updated 2015]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- [3] WANG FS, FAN JG, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6):2099-2108.
- [4] Venook AP, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective[J]. Oncologist, 2010, 15(Suppl 4):5-13.
- [5] Baran B. Nucleos(t)ide analogs in the prevention of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(13):1742-1754.
- [6] Pascual S, Herrera I, Iruzun J. New advances in hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2016, 8(9):421-438.
- [7] 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.
- [8] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3):1020-1022.
- [9] 刘连新, 李轲宇. 2015年肝脏肿瘤NCCN临床实践指南更新与解读[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(3):236-238.
- [10] Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(5):995-1001.
- [11] Vilana R, Forner A, Bianchi L, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound[J]. Hepatology, 2010, 51(6):2020-2029.
- [12] Wang CH, Wey KC, Mo LR. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9):3595-3604.
- [13] CHEN L, ZHANG L, BAO J, et al. Comparison of MRI with liver-specific contrast agents and multidetector row CT for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 15 direct comparative studies[J]. Gut, 2013, 62(10):1520-1521.
- [14] Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate[J]. Radiology, 2013, 268(3):719-728.

- [15] ZHAO J, GUO LY, YANG JM, et al. Sublingual vein parameters, AFP, AFP-L3, and GP73 in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2):7062-7067.
- [16] Morise Z, Kawabe N, Tomishige H, et al. Recent advances in liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. Front Surg, 2014, 1:21.
- [17] Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. Ann Surg, 2008, 248(4):617-625.
- [18] Schlachterman A, Craft WW Jr, Hilgenfeldt E, et al. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(28):8478-8491.
- [19] Kim TH, Park JW, Kim YJ, et al. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma[J]. Strahlenther Onkol, 2014, 190(10):882-890.
- [20] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3):1020-1022.
- [21] Deng GL, Zeng S, Shen H. Chemotherapy and target therapy for hepatocellular carcinoma: New advances and challenges[J]. World J Hepatol, 2015, 7(5):787-798.
- [22] Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(5):550-560.
- [23] Abou-Alfa GK, Capanu M, O'Reilly EM, et al. A phase II study of cixutumumab (IMC-A12, NSC742460) in advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(2):319-324.
- [24] Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2006, 25(27):3787-3800.
- [25] Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2008, 135(6):1972-1983.
- [26] Lachenmayer A, Alsinet C, Chang CY, et al. Molecular approaches to treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(Suppl 3):S264-S272.
- [27] Ch'ang HJ. Optimal combination of antiangiogenic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(16):2029-2040.
- [28] Miyahara K, Nouse K, Morimoto Y, et al. Efficacy of sorafenib beyond first progression in patients with metastatic hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2014, 44(3):296-301.
- [29] 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分会肝癌学组. 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.
- [30] 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌诊断与治疗路线图(修订版)[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(6):505-506.
- [31] 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 乙型肝炎、丙型肝炎病毒相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(2):73-79.
- [32] 广东省抗癌协会肝癌专业委员会. 肝癌多学科联合治疗策略与方法——广东专家共识(2)[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(11):1116-1119.
- [33] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(5):321-327.
- [34] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6):559-566.

收稿日期: 2016-01-26

刘秀红, 赵一鸣, 赵晓飞, 等. 肝细胞癌诊断与治疗研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(2):20-25.