

# 我国原发性肝癌独具“中国特色”

## 肝癌起病年龄小,乙肝病毒感染者居多,发现时分期晚

▲ 北京大学国际医院肿瘤内科 梁军 徐蔚然

首先,我国是世界乙肝大国,继发于乙肝的肝癌患者占到70%,这与欧美国家主要以丙肝患者为主的肝癌人群构成特点截然不同。此外,我国肝癌的诊断和治疗水平相对较低,多数患者发现时分期较晚,已经失去手术机会。这就导致了我国肝癌有着起病年龄小,乙肝病毒感染者居多及发现时分期晚等“中国特色”。



梁军 教授

### 我国肝癌的流行病学 基数巨大 中国特色

肝癌是威胁全人类健康的恶性肿瘤,是全球最常见的恶性肿瘤之一。WHO国际癌症研究机构发表的世界癌症报告提示:2012年,全球新增癌症患者1400万余例,其中中国几乎占了一半,高居第一位。而中国的肝癌,又与世界其他地区的肝癌与众不同。

### 肝癌的抗病毒治疗 简化指征 全程推荐

由病毒型肝炎进展而来的肝癌治疗上有着许多独特之处,其中抗病毒药物的选用是其关键:因为抗病毒治疗能够控制肝炎活动,防治进一步肝损害和肝衰竭;能改善患者肝功能和全身情况,确保抗肿瘤治疗的顺利进行;有助于抑制肿瘤的进展,减少复发和改善预后。

在2010版乙肝指南中关于乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗指征,需通过评估是肝硬化代偿期还是失代偿期、ALT水平、HBV DNA水平以及HBeAg状态多项指标,来决定是否开始抗病毒治疗。

而2015版乙肝指南则简化治疗指征,明确规定:只要存在肝硬化的客

观依据时,无论其ALT和HBeAg情况如何,均建议积极抗病毒治疗。

因此需要在“乙肝病毒感染-乙型肝炎-肝硬化-肝癌”这三级跳的病程发展中,全程做好抗病毒治疗。未来,伴随着更多联合抗病毒及抗肿瘤两大阵型的试验将陆续开展。

### 肝癌的系统化疗 如履薄冰 破冰前行

局部消融及肝动脉介入化疗等局部治疗手段在晚期肝癌患者治疗中有着重要地位,而近年来涌现的索拉非尼在晚期肝癌治疗中也有着不错的成绩,这使得看似不良反应用较大的系统化疗一直发展缓慢。

在2010年以前的二三十年中,肝癌的系统化疗可谓迷雾重重,我们缺少标准的治疗方案,缺少可信的循证医学证据。

直至2010年,由秦叔逵教授牵头的EACH研究证实FOLFOX4方案系统化疗可给患者带来显著生存获益。自此

以后,以奥沙利铂为基础的系统化疗方案开始广泛推广,为晚期肝癌患者提供了另外一盏明灯。由于化疗药物大都有一定的肝功能损伤,往往会加重肝功能的负担,有出现暴发性肝衰竭的风险,这使得系统化疗方案选用及指证把握上需要更加慎重。

未来,多学科、多手段联合是肝癌诊疗的发展趋势。

随着免疫治疗、精准医疗等新概念的引入,我们期待着系统化疗能与这些新型治疗手段联手,给肝癌患者带来更大的生存获益。

# 宫颈癌防治整体解决方案:实现精准诊断与管理

日前,在中华医学会第十二次全国妇产科学会期间,中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会(CSCCP)主席魏丽惠教授,中华医学会妇科肿瘤学分会候任主任委员、中华医学会妇产科学分会副主任委员谢幸教授,北京大学第三医院耿力教授,山东大学齐鲁医院乔云波教授,广东省人民医院梅平教授等众多专家共同探讨了宫颈癌防治的最新指南、学术进展与临床应用。

谢幸教授表示:“宫颈癌是危害中国妇女健康的重大疾病之一,其死亡率逐年上升,且有年轻化的趋势。筛查是宫颈癌防治的关键手段。但由于我国人口众多、各地区医疗发展水平尚不均衡,较难实施统一完善的宫颈癌筛查诊疗计划,漏诊、误诊、过度诊治和随访不足等现象仍较为普遍。理想的筛查方法必须满足疾病进展各个阶段的临床需求,找到临床获益最大化和筛查相关损害最小化的平衡点。”

### 高危型 HPV 基因检测用于一线初筛发现风险更高的人群

“根据大量循证医学研究结果显示,人乳头瘤病毒(HPV)基因检测能对浸润癌的预防提供更多保护,具有客观、快速、敏感性高、可重复性高等优点,有助于减少妇科和细胞学医师的工作量,提高我国尤其是资源贫乏地区的宫颈癌筛查水平。”耿力教授指出,“需要注意的是,根据目前世界各国应用 HPV 疫苗的现状以及大量临床研究结果,以及 WHO 关于 HPV 疫苗的立场文件,HPV 疫苗的上市并不

意味着未来就不需要宫颈癌筛查,今后几十年内仍将主要靠筛查来预防宫颈癌。因此,建立适合我国国情的宫颈癌筛查指南和管理规范是宫颈癌防治临床工作的迫切需要。”

对2004~2006年全国的1244例宫颈癌组织标本的研究发现,不同地区的宫颈癌都以感染 HPV16 和 18 两种基因型为主,感染率占到80%以上。感染 HPV16/18 的女性,近期和远期进展为高度宫颈病变

的风险都远远高于其他型别 HPV 阳性,因此在 HPV 初筛和联合细胞学双筛的策略中,HPV 16/18 分型是分流转诊阴道镜的重要依据,可帮助发现宫颈癌风险更高的人群,同时减少不必要的阴道镜转诊。

2015年11月,我国国家药监局就 HPV 作为筛查方法制定了“HPV 核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则”,进一步规范了我国应用于宫颈癌筛查中的 HPV 检测方法。

### 细胞学双染检测优化患者分流管理

乔云波教授强调,HPV 基因检测特异性较低会造成较高的阴道镜转诊,所以,必须对 HPV 阳性患者先进行细胞学分流,以免引起患者过度心理负担及不必要的侵入性检查。p16/Ki-67 为区分潜在高级别病变提供了客观的检测指标,是唯一可以确认细胞发生转化性感染的生物标志物。对于特殊人群,如25岁以下的年轻女性、孕期、绝经期和术后复查患

者的细胞学检查,有很好的辅助作用。

p16 是在人染色中发现的第一个直接参与细胞周期调控的抑癌基因,对于正常细胞的 HPV 一过性感染,免疫组化检测不能检测到 p16 表达;而当形成 HPV 转化性感染时,会引起 p16 过度表达。而 Ki-67 则指示细胞增殖,在生理机能正常的细胞中,p16 和 Ki-67 的表达相互拮抗,不会同时

表达。当细胞中同时检测出 p16 和 Ki-67 阳性时,强烈提示患者处于高级别宫颈癌前病变。

CINtec<sup>®</sup> PLUS p16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测能够同时检测出 HPV 持续感染后过度表达的 p16 和 Ki-67,能更准确地发现潜在的高级别病变患者,提高宫颈癌前病变检出率,帮助对 HPV 检测筛选出的高危人群进行进一步精准的分流管理。

### 新型组织学检测提高诊断准确性

2012年,美国病理学家协会和美国阴道镜和宫颈病理学学会发布的下生殖道 HPV 感染相关性的鳞状病变的命名计划指南认定,p16 是唯一有足够的临床研究数据证实其可用于宫颈癌前病变诊断的生物标志物,使用特定克隆号(E6H4)的 p16INK4a 抗体是全球唯一获得体外诊断设备认证的 p16INK4a 抗体。指南推荐了四种对 p16 进行检测的建议:鉴别是宫颈癌前病变(HSIL)还是类似非肿瘤性病变时;把握不定的宫颈上皮内瘤变2级诊断时;不同阅片人意见不一致时;细胞学

或是 HPV 检测有高危病变的可能性,但组织学没有发现明显病变时。

梅平教授指出:“尽管阴道镜活检组织学诊断一直都是宫颈癌确诊的金标准,但传统方法仅依靠主观形态去判断,事实上缺乏客观标记,存在准确性低、一致性差等不足。CINtec<sup>®</sup> p16 组织学检测结合形态学诊断,可进一步提高病理医师诊断的准确性,从而更准确预测高级别病变的发生风险。可用于鉴别 HSIL 与非肿瘤性病变、有疑问的 HSIL、宫颈上皮内瘤变1级预后应用等难题上。”

### 结语

cobas<sup>®</sup> 高危型 HPV 基因检测、CINtec<sup>®</sup> PLUS 细胞学检测以及 CINtec<sup>®</sup> p16 组织学检测,能够灵敏、准确地为宫颈癌早期诊断、危险分层与治疗管理提供完整的解决方案,为患者带来全程获益。