

中国肝癌 发病率第5 死亡率第2 如何打破魔咒？

靶向治疗转变为按图索骥的新研究模式

▲ 北京大学国际医院 梁军 徐蔚然



梁军 教授

众所周知，我国是世界范围内的肝癌大国。每年全球新发的肝癌患者中，中国约占57%。而全球因肝癌而死亡患者中，有45%~50%来自中国。中国的肝癌发病率和死亡率分列我国所有恶性肿瘤的第5位和第2位。

肝癌是一类具有典型“地域特色”的恶性肿瘤。在欧美国家，肝癌主要是由丙型肝炎病毒感染和代谢性肝病等因素引起。在我国，肝癌的主要病因则是乙型肝炎病毒感染，酒精和黄曲霉等生物因素也是常见的致病原因。此外，我国肝癌的筛查手段落后，普及率低。导致我国肝癌患者有着发病年龄小、乙型肝炎病毒感染者居多及分期晚等特点。

因此，原发性肝癌的抗病毒治疗及晚期肝癌的系统化疗在我国有着重要的临床意义。未来，随着多学科治疗、免疫治疗等一些新概念的融入，越来越多的治疗方案将不断涌现。新时期下的肝癌治疗需要做好对基础肝病和肝脏肿瘤的充分评估，采取多学科合作、多种方法综合的规范化治疗。



抗病毒治疗

遵循指南用药 规范化全程管理

一项随访11年的前瞻性队列研究表明，HBV DNA浓度>104/mL是30岁以上人群出现肝癌的独立预测指标。

对于已经诊断肝癌的乙肝患者，抗病毒治疗能够控制肝炎活动，防止进一步肝损害和肝衰竭的发生。同时可以改善患者的肝功能和全身情况，抑制肿瘤的进展、减少复发并改善预后。

中国慢性乙型肝炎防治指南明确指出：对于HBsAg阳性和（或）HBV DNA阳性的

肝癌及肝硬化患者均应该开始抗病毒治疗。在干扰素及核苷类似物这两类抗病毒方案的具体选择方面，则应该遵循指南选择用药，并实施规范化全程管理。

在我国约有1000万丙肝患者，居世界首位，且呈逐年递增态势。每年有约有1%~4%的丙肝肝硬化患者进展成为肝癌。近年来涌现出划时代的丙型肝炎直接作用抗病毒药物具有广阔的应用前景。但目前其价格高昂，还有待普及。

系统化疗

如履薄冰 破冰前行

肝癌起病隐匿，早期症状不明显或者无症状，且进展迅速，加之我国对于肝癌的筛查尚未规范开展，确诊时大多数患者已经达到局部晚期或发生远处转移，失去了手术机会。常规的进展期肝癌的局部治疗方法如射频消融治疗（RFA）、肝动脉介入治疗（TACE）等局部有创治疗手段虽然可达到一定的局部缓解率，但对于存在远处转移、一般情况较差难以耐受的患者并不适用。

放疗作为另一种常用的局部治疗手段，亦可获得一定的局部缓解率，但对于总生存的提高有限。通过口服、肌肉或静脉途径给药的全身化疗可以带来较好的客观疗效及生存获益，多年来一直是晚期肝癌的首选治疗手段。但同时，传统化疗不良反应明显、有效率低

的缺点令其饱受诟病。

直至2010年，由秦叔逵教授牵头的EACH研究结果提示：与对照组相比，FOLFOX4降低了死亡风险达21.5%。证实FOLFOX4方案系统化疗可给患者带来显著生存获益。随即，一系列的临床试验及回顾研究相继展开，以奥沙利铂为基础的化疗方案在晚期肝癌的系统化疗领域取得巨大突破。



扫一扫
相关文章见3月18日
公众号“医师报肿瘤频道”

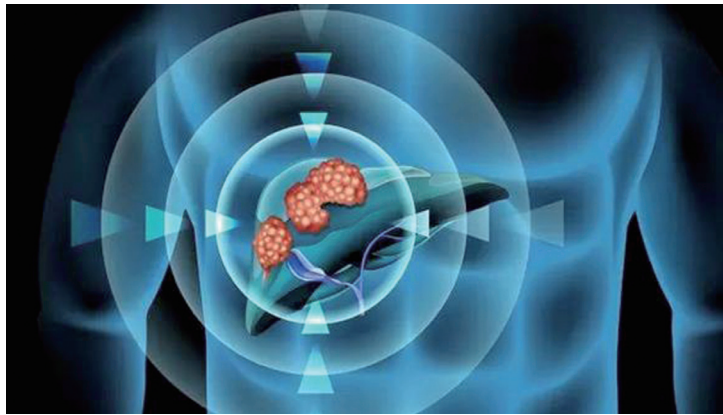
靶向治疗

近年，新兴的靶向治疗逐渐在非小细胞肺癌、肾癌、慢性粒细胞白血病、黑色素瘤甚至胃肠道肿瘤中大放异彩。靶向药物具有不良反应小、有效率高、给药方式便捷等优点，人们开始期待在肝癌中，越来越多的靶向治疗药物能够涌现，推动晚期肝癌的治疗革命。关于肝癌靶向药物的研究一直没有停止，而这数十年的研究结果却事与愿违。无论是一线还是二线治疗，多种靶向药物的临床试验纷纷宣告失败，这导致肝癌的靶向治疗进步甚微。迄今为止，获得批准治疗晚期肝细胞癌的分子靶向药物寥寥无几。

多项靶向药物研究折戟沉沙

SHARP研究表明，索拉非尼组可获得3个月的生存获益，这些结果确定了索拉非尼在晚期肝癌一线治疗中的临床地位。但在随后的Ⅲ期临床研究中，同为多靶点抑制剂的舒尼替尼却没有表现出超越索拉非尼的疗效，并因为不良反应过重而宣告失败。

表皮生长因子受体（EGFR）抑制剂厄洛替尼在晚期肝癌的治疗中同样折戟沉沙。Ⅱ期临床研究中，厄洛替尼与索拉非尼联合使用提示可能为晚期肝癌患者带来更好的生存获益，该研究一度带来破冰的曙光。但Ⅲ期临床研究中，联合用药组并未出现明显的协同



作用，总生存亦未显著提高。

VEGFR2的单克隆抗体雷莫芦单抗及mTOR通路抑制剂依维莫司，将研究目标瞄准晚期肝

癌的二线治疗，但结果同样令人沮丧，肝细胞癌患者接受雷莫芦单抗或依维莫司二线治疗并没有显著提高总生存期。

驱动基因指导靶向治疗

在肝癌靶向治疗面临的混沌长夜中，究竟何种药物有望带领我们走出迷雾，实现生存获益？肝癌靶向治疗今后的道路又在何方？

我们在近几年非小细胞肺癌（NSCLC）的进步中不难得到启发，肿瘤的发生发展有其特定的“驱动基因”，靶向治疗是基于特定的驱动基因突变而采取的个体化治疗，属精准治疗范畴。肝癌同样有着自己独特的驱动基因，国外研究证实，EGFR、BRAF、PIK3CA、KRAS等其他瘤种常见的基因突变较少见于肝癌。这或许是上述临床试验失败的原因。

经典抑癌基因P53突变及CTNNB1突变存在于半数以上

的肝癌患者。JAK/STAT通路也在肝癌细胞的增殖过程中发挥了重大作用。国外相关靶向药物的Ⅰ/Ⅱ临床研究已经开展，目前呈现出让人鼓舞的结果。此外，MET是肝细胞生长因子的受体，二者结合后可激活Ras、PI3K等多条通路，诱导肿瘤生长。一项有关小分子CMET抑制剂Tivantinib的Ⅲ期研究结果令人振奋，在MET高表达的人群中，Tivantinib相比对照组可获得7.2个月的生存获益。同时，最新研究发现MAPK通路的激活可能会导致索拉非尼的耐药，MEK抑制剂与索拉非尼的联合使用可作为未来的尝试方向。

近年来研究火热的免疫检查点抑制剂PD-L1、PD-1、CTLA-4抑制剂可介导大量T细胞激活，有望用于肝癌治疗。但我国是肝炎大国，由于免疫系统过度激活而导致的重症肝炎需要在今后的研究中予以警惕。

肝癌的靶向治疗研究任重而道远，随着基础医学与临床医学联系的不紧密，现代的临床试验已经逐渐由传统循证医学“逐一论证”的研究思路，转变为由基础到临床转化的“按图索骥”的新型研究模式。期待今后的临床研究能够早日打破肝癌靶向治疗的瓶颈，为患者带来更大的生存获益。