



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.003

· 综述与讲座 ·

液体活检在肝细胞肝癌早期筛查中的作用及研究进展

姜绍文 谢青

【摘要】 肝细胞肝癌(HCC)是原发性肝癌最主要的病理类型,世界范围内其发病率和死亡率均位居恶性肿瘤前列。我国是肝病大国,每年 HCC 的新发病例及 HCC 相关死亡病例约占全球的一半左右,疾病负担极为沉重。HCC 起病隐匿、进展快,多数患者首次确诊时已处于疾病中晚期,丧失了根治性治疗的机会,预后差。在 HCC 高危人群中开展早期筛查工作,是提高早期 HCC 诊断率、根治率及改善患者远期预后的关键。然而现行的“甲胎蛋白+腹部超声”的组合在 HCC 早期筛查中的表现差强人意,临床呼唤敏感度和特异度更高的 HCC 早期筛查手段。液体活检具有无创、采样简单、便于实时动态监测、可获得更多肿瘤生物学信息等优势,是近年来肿瘤研究领域内的一大热点,在肿瘤早期筛查、诊断、预后评估、病情监测及治疗反应预测等方面展现出较强的临床应用潜能。本文主要总结近期相关研究,对液体活检在 HCC 早期筛查中的作用及研究进展作一综述。

【关键词】 肝细胞肝癌; 液体活检; 早期筛查; 研究进展

【中图分类号】 R563.3 **【文献标识码】** A

根据 2020 年 12 月 WHO 发布的全球最新癌症负担数据,原发性肝癌是发病率居第 6 位的恶性肿瘤,而其死亡率更是高居第 3 位^[1]。WHO 估计 2030 年全球将有超过 100 万人死于原发性肝癌,而肝细胞肝癌(HCC)是原发性肝癌最常见的病理类型,约占有原发性肝癌的 85%^[2]。我国是肝病大国,HCC 发病率和死亡率均占全球的一半左右,疾病负担极为沉重^[3]。HCC 起病隐匿、进展迅速,大多数患者在首次确诊时已处于疾病中晚期,失去了根治的机会,远期预后差。而早期筛查、早期诊断、早期治疗对于改善 HCC 患者预后、提高根治率和长期生存率至关重要。令人沮丧的是,我国大陆地区早期 HCC[巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC) 0/A 期]的诊断构成比仅为 33%,总体生存期 23 个月,5 年生存率仅 11.7%~14.1%^[3]。目前临床上 HCC 的早期筛查主要依赖于腹部超声检查联合外周血清标志物[如甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(DCP/PIVKA-II)等]检测。然而这些单一的血清学标志物即使联合超声检查,诊断早期 HCC 的能力仍无

法令人满意,发现小肝癌(直径 ≤ 2 cm)的敏感度更有较大改善空间。因此,临床急需敏感度和特异度更高的、便于反复检测、动态监测的新型无创 HCC 早期筛查标志物。

液体活检指对外周循环中的肿瘤副产物进行分子生物学分析,以获取原发肿瘤相关信息的技术,包括外周血、尿液、胸腔积液、腹腔积液等体液中的循环肿瘤细胞(CTCs)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、循环游离 RNA(cfRNA)及外泌体等成分^[4]。液体活检在肺癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌等肿瘤中的研究已显示其具有良好的临床应用前景^[5]。近年来,HCC 领域内有关液体活检的研究也逐渐增多,涵盖 HCC 的早期筛查和诊断、预后评估、疾病进展及复发监测、疗效预测等诸多方面,成为众多学者关注的一大热点。本文对液体活检在 HCC 早期筛查中的作用及研究进展作一综述。

一、CTCs

CTCs 由原发肿瘤或转移瘤释放进入外周血而形成。每天有大量 CTCs 进入血液循环,但仅少于 0.01% 的 CTCs 最终存活,并形成致命性转移灶。CTCs 半衰期一般为 1.0~2.4 小时,大多数 CTCs 因免疫攻击、剪切力、失巢效应而消亡,在发生转移的肿瘤患者中 CTCs 仅占外周血细胞的十亿分之一,这给 CTCs 的研

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270618、82070604);上海市临床重点专科资助项目(shslczdzk01103);上海交通大学医学院附属瑞金医院临床研究课题(2018CR005)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科

通讯作者:谢青,E-mail:xieqingjh@163.com

究带来巨大困难^[4-5]。幸运的是,随着科学技术的不断进步,鉴别、分离、分析 CTCs 特征的方法学也取得一定突破。目前检测 CTCs 的平台主要基于 CTCs 的物理特性(如密度、电荷、变形能力)或生物学特性(主要为细胞表面的各种标志物),而 CellSearch TM 是唯一通过美国食品药品监督管理局认证的 CTCs 检测系统^[4-5]。该系统主要利用 CTCs 表面的上皮细胞粘附分子(EpCAM)对其进行识别和检测,但 HCC 患者中 EpCAM 阳性率较低,再加上存在上皮间质转化(EMT)过程,因此该方法可能低估 CTCs 的实际数量^[5-6]。

一项大型临床研究检测受试者(HCC 和肝硬化/慢性乙型肝炎+健康对照)外周血中肿瘤相关基因的定量表达,构建了源于 CTCs 的聚合酶链反应(PCR)评分用于 HCC 患者的诊断^[7]。此研究证明该评分诊断 HCC 的效力高于 AFP(截断值为 20 ng/ml):CTC-PCR 评分诊断 HCC 的敏感度为 72.5%,特异度为 95%,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.88,而该队列中 AFP 诊断 HCC 的敏感度为 57%,特异度为 90%,AUC 为 0.77。此外,该评分诊断早期 HCC 的表现同样可观:BCLC 0 期对应的 AUC 为 0.92,BCLC A 期对应的 AUC 为 0.86。同时,也有研究发现 CTCs 联合 AFP 可进一步提高诊断 HCC 的能力:AFP 以 400 ng/ml 为截断值区分慢性肝病和 HCC 的 AUC 为 0.67,CTCs 对应的 AUC 为 0.77,而二者联合之后的 AUC 被提高至 0.82^[6]。但总体而言,鉴于 CTCs 在患者外周血中的数量极少,且与原发肿瘤负荷呈正相关,CTCs 在 HCC 早期筛查、早期诊断方面的应用存在较大挑战,更多的研究支持 CTCs 用于 HCC 的预后预测及疾病进展、术后复发的动态监测^[8]。

二、ctDNA

谈及 ctDNA,不可避免地要先提到细胞游离 DNA(cfDNA)。cfDNA 长度约 160~180 bp,主要源于循环中的淋巴细胞和其他死亡的良性宿主细胞。ctDNA 则是特指源于坏死和凋亡的肿瘤细胞的 DNA 片段,在 cfDNA 中只占很小一部分^[5]。目前的技术从 cfDNA 中分离 ctDNA 仍存在困难。ctDNA 检测技术可分为靶向(如 PCR)和非靶向技术(如全基因组测序),前者对已知的特定基因敏感度高,后者可提供更为全面、综合的遗传信息^[9]。因 ctDNA 包含与原发肿瘤相同的遗传学改变(包括 DNA 甲基化、突变和拷贝数量变异),ctDNA 检测在 HCC 早期筛查、早期诊断方面展示出广阔的应用前景。

DNA 甲基化改变尤其是抑癌基因 CpG 岛的甲基化改变,在 HCC 的发生发展中发挥重要作用^[4]。已有

大量研究表明多种不同基因的甲基化异常对 HCC 的诊断效力优于 AFP。Xu 等^[10]检测 HCC 患者和健康对照者外周血 ctDNA 特定位点的甲基化水平,开发了一个基于 10 个甲基化基因的 HCC 诊断模型,其在验证集中检出 HCC 的敏感度和特异度分别为 83.3%、90.5%,AUC 达 0.944。另一项由 HOXA1、EMX1、ECE1、AK055957、PFKP 和 CLEC11A 等 6 个异常甲基化基因构成的诊断模型,经不同临床队列多期验证,被证明可实现极高的 HCC 诊断效力:敏感度为 95%,特异度为 92%,AUC 为 0.96^[11]。此外,也有研究报道 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)检测技术在早期 HCC 诊断中也有着不错的表现。Cai 等^[12]通过基于 cfDNA 全基因组 5-hmC 检测数据开发并验证了一个 HCC 诊断模型,其区分慢性肝病和早期 HCC 的 AUC 为 0.85,明显优于 AFP(AUC 为 0.69)。

基因编码区突变可致转录过程异常,最终可能引起蛋白质序列改变及肿瘤发生,这为基因突变检测用于 HCC 筛查提供了理论基础^[9]。但因肿瘤早期 ctDNA 入血含量低,且 HCC 驱动基因不明、异质性高,使基于 ctDNA 突变检测的方法筛查早期 HCC 的可行性面临挑战,故研究中一般将其与蛋白标志物联合以提高诊断效能。2018 年 Cohen 等^[13]通过建立“CancerSEEK”的方法分析包括肝癌(HCC 和肝内胆管细胞癌)在内的多种肿瘤的 16 个高频突变基因,同时检测了 8 种蛋白标志物,能够有效地从对照组中识别肿瘤患者。CancerSEEK 对其中 44 例肝癌的敏感度和特异度分别为 97% 和 60%,对其中 5 例早期肝癌的敏感度为 100%。2019 年,一项基于社区人群的大型前瞻性研究通过联合 cfDNA 的体细胞突变、HBV 整合、cfDNA 浓度及 AFP、DCP 与性别、年龄等多种因素开发了一个名为“HCCscreen”的液体活检方法^[14]。研究中将 HBsAg 阳性、AFP>20 ng/ml 或(和)超声检测到肝脏可疑结节,但增强 MRI/CT 未诊断为 HCC 的人群定义为高危人群。在此类高危人群组成的训练集中,HCCscreen 显示了良好的诊断效力(敏感度为 85%,特异度为 93%,AUC 为 0.93)。而在 331 例 AFP 正常、超声未见可疑结节的 HBsAg 阳性患者组成的验证集中,该模型成功识别出全部 4 例 HCC 患者,且 4 例均为肿瘤早期(结节直径<3 cm),诊断敏感度为 100%,特异度为 94%。

此外,全基因组测序/二代测序技术为我们提供了更加全面、综合的 cfDNA 特征谱,可进一步提高 HCC 的检出率。2022 年,Zhang 等^[15]通过全基因组测序获取外周血浆中 cfDNA 的片段大小分布特征,经生物信息学处理构建了肝恶性肿瘤的诊断模型。在 189 例肝

恶性肿瘤(绝大部分为 HCC)和 164 例非肿瘤对照组成的验证集中,该模型识别出肝恶性肿瘤的敏感度为 96.8%,特异度为 98.8%,*AUC* 高达 0.995。其对早期 HCC 的诊断同样出色,对应的敏感度为 96.2%。除 cfDNA 片段大小分布,全基因组测序技术还可提供拷贝数变异、核小体印记、末端序列等更为丰富的特征参数,多种 cfDNA 特征参数的联合及与 cfDNA 甲基化、蛋白标志物的联合,也成为探索更精准的 HCC 诊断模型的新方向。Chen 等^[16]在一个来自中国 11 个省份 13 家医院、合计 3 204 例受试者的大型队列中,基于全基因组测序和 5-hmC 检测技术构建了多组学多维度的 HIFI 评分系统,系统内包括 5-hmC、末端序列、片段分布、核小体印记等多个参数,其区分 HCC 和非 HCC 的敏感度达 95.42%,特异度达 97.83%,*AUC* 高达 0.996。值得一提的是,对于 AFP 或 DCP 阴性的患者, HIFI 的敏感度也高达 90.9%~96.9%,可有效降低 HCC 的临床漏诊率;而对于极早期(BCLC 0 期)和早期(BCLC A 期)HCC, HIFI 的检出敏感度和特异度(88.9%、94.4%)均显著优于 AFP(22.2%、16.7%)及 DCP(55.6%、61.1%)。

三、cfRNA

微小 RNAs(miRNAs, miR)是一类由约 22 个核苷酸组成的内源性非编码 RNA,可与靶基因结合,通过抑制转录或降解 mRNA 调节基因表达,是近年来研究最广泛的 HCC 生物标志物之一^[4]。目前已有至少超过 70 多种 miRNAs 被报道可作为 HCC 潜在的标志物^[17]。单一高水平表达的 miRNAs 中,似乎 miR-21、miR-199 和 miR-122 在 HCC 诊断中最有前景^[18],然而有研究也显示单一的 miRNA 诊断 HCC 的效力较有限,包含多种不同 miRNAs 的联合诊断模型能够大大提高 HCC 的检出率。早在 2011 年,Zhou 等^[19]就构建了一个由 7 种 miRNAs(miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a 和 miR-801)组成的综合诊断模型,该模型可将 HCC 和健康对照、慢性乙型肝炎、肝硬化有效区分开,对应的 *AUC* 分别为 0.941、0.842、0.884;其诊断效力不受 HCC 分期的影响,检出 BCLC 0 期、A 期、B 期和 C 期对应的 *AUC* 分别为 0.888、0.888、0.901 和 0.881。基于此结果,7 种 miRNAs 检测试剂盒已于 2017 年获得国家食品药品监督管理局的三类器械认证,进入临床实际应用。近年来包含不同 miRNAs 的综合诊断模型不断被不同的研究团队开发、验证,进一步确认了 miRNAs 在 HCC 筛查和诊断中的巨大价值。近期一项研究提出了 8 种 miRNAs 组成的新型 HCC 诊断模型,在 HCC 高危人群中识别 HCC 的敏

感度为 97.7%,特异度为 94.7%,几乎所有(98%)检出的 HCC 患者均处于疾病早期^[20]。

除 miRNAs 外,长链非编码 RNA(lncRNAs)和环状 RNAs(circRNAs)在 HCC 的早期筛查和诊断中也逐渐受到研究者的重视。lncRNA HULC 是 HCC 领域内研究最多的 lncRNA 之一,其在 HCC 组织内和外周血浆中的表达水平明显高于对照组,有望成为筛查和诊断 HCC 的新型潜在标志物^[21]。lncRNA CTBP 和其他 RNA 组成的联合模型^[22],LINC00152、XLOC014172、RP11-160H22.5 和 AFP 组成的综合模型^[23]等,都能以相当高的准确性将 HCC 患者和慢性肝病/肝硬化、健康对照者区分开。Li 等^[24]发现 circSMARCA5 表达水平在 HCC 患者血浆中明显下调,血浆 circSMARCA5 表达水平区分 HCC 和慢性肝炎、肝硬化的 *AUC* 分别为 0.853、0.711,当与 AFP 联合后,对应的 *AUC* 可提高至 0.903、0.858。最新的研究中具有 HCC 潜在诊断价值的 circRNAs 还包括 hsa_circ_0000437、hsa_circ_0006091、hsa_circ_0027089 等^[25-27]。

四、外泌体

外泌体是一种纳米级大小的细胞外囊泡,其内容物包含 RNA、DNA 和蛋白质,主要负责细胞间的信息交流,在 HCC 的发生、发展及侵袭、转移中发挥着重要作用^[5]。由于磷脂双层膜的保护,外泌体的内容物不易降解且较稳定,使其在肿瘤诊断、预后评估等方面展现出独特价值。然而相较于 cfDNAs,外泌体在 HCC 早期筛查和诊断中的研究仍处于较为初级的阶段,有待于更多数据的验证。Cho 等^[28]的研究发现血清外泌体 miR-10b-5p 对早期 HCC 的诊断有较大潜力,其诊断敏感度为 90.7%,特异度为 75.0%,*AUC* 为 0.934。另一项研究基于机器学习,使用血浆中 8 种外泌体 lncRNAs 构建了一个“HCC 分类器”,在训练集、验证集、测试集中诊断 HCC 的 *AUC* 分别为 0.953、0.983 和 0.963^[29]。Sun 等^[30]研究显示,外泌体 hsa_circ_0004001、hsa_circ_0004123、hsa_circ_0075792 可用于 HCC 的诊断,三者联合后 *AUC* 可被提高至 0.89,敏感度为 90.5%,特异度为 78.1%。除上述外泌体非编码 RNA(ncRNAs),外泌体中的蛋白质组分也是诊断 HCC 的潜在标志物之一,但目前相关研究数据较少^[31]。

五、挑战和展望

尽管越来越多的研究证实液体活检技术在 HCC 早期筛查中具有广阔的应用前景,但现阶段该技术距离真正进入临床仍面临诸多挑战:(1)液体活检包含

的标志物种类众多,必然涉及到多种不同的方法学问题。从样本的采集、保存、运输到标志物的分离、检测、分析等多个环节,在不同的研究团队间尚未做到同质化、标准化,使得研究结果的可比性、重复性存疑,因此针对某一类液体活检标志物建立一个相对简易、重复性好、标准化的操作流程,对推进液体活检临床应用的最终落地意义重大。(2)虽然 AFP 等传统血清标志物在 HCC 早期筛查中的表现无法令人满意,但其成熟的检测方法、低廉的检测成本及广泛的可及性,仍然使其成为 HCC 早期筛查不可或缺的手段之一。目前液体活检技术需要更为专业的技术人员,检测的经济成本和时间成本明显高于 AFP,这大大限制了其在临床的推广普及,故检测方法的简化、检测成本的大幅下降,也是液体活检必须跨过的一道门槛。(3)现有液体活检相关研究中报道的可用于 HCC 早期筛查的标志物或联合诊断模型繁多,但多来自单中心、小样本、回顾性研究,也缺少不同研究团队对同一潜在标志物的交叉验证。而某一新型诊断标志物在进入临床前必须经受住多中心、大样本、前瞻性队列研究的考验,才有可能成为一个被广泛接受的 HCC 早期筛查标志物。(4)HCC 筛查的主要目的是发现早期 HCC 患者,使更多患者获得根治机会,改善长期预后。所以液体活检的研究应把重点放在尽可能地提高区分 HCC 和慢性肝炎/肝硬化等 HCC 高危人群的敏感度和特异度,尤其是对早期 HCC(BCLC 0/A 期)的鉴别能力方面。而先以 aMAP、CAMD、PAGE-B 等无创评分系统对慢性肝病患者进行 HCC 的风险分层,在中高风险人群中再以液体活检筛查 HCC,可能进一步提高液体活检的阳性预测值,更加具有卫生经济学价值。(5)某一个或某一类液体活检标志物对 HCC 诊断的效能往往比较有限,多维度多组学的综合诊断模型是进一步提高早期 HCC 检出率的发展方向。液体活检技术完全替代目前临床常用的“AFP + 腹部超声”的筛查组合可能并不现实,如何将液体活检与现行筛查手段进行有机整合,形成优势互补,是一个值得临床研究者思考的问题。(6)明确特定液体活检技术的适用人群是普适性的还是病因特异性的是液体活检走向临床实际应用前必须回答的另一个重要问题。

综上所述,相对于组织学活检,液体活检具有无创、采样简单、易于重复采样、便于实时动态监测、诊断效力明显高于传统肿瘤血清学标志物及可获得更多肿瘤生物学信息、克服 HCC 高度异质性等优势。虽然目前液体活检技术仍存在不少有待改进的地方,但毋庸置疑,随着科学技术的进步、方法学的改进、费用的降低及更多高质量前瞻性临床研究的验证,相信液体活

检将在不久的未来进入临床实际应用阶段,在 HCC 的早期筛查、早期诊断中发挥至关重要的作用,极大优化我国 HCC 患者的临床管理,为提高 HCC 早期诊断率和根治率、改善患者长期预后带来福音。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (1) : 7-30.
- [2] Von Felden J, Garcia-Lezana T, Schulze K, et al. Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2020, 69 (11) : 2025-2034.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 原发性肝癌二级预防共识 (2021 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29 (3) : 216-226.
- [4] Pelizzaro F, Cardin R, Penzo B, et al. Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma: Where Are We Now? [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (9) : 2274.
- [5] Yang JC, Hu JJ, Li YX, et al. Clinical Applications of Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12 : 781820.
- [6] Cheng Y, Luo L, Zhang J, et al. Diagnostic Value of Different Phenotype Circulating Tumor Cells in Hepatocellular Carcinoma [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23 (12) : 2354-2361.
- [7] Guo W, Sun YF, Shen MN, et al. Circulating Tumor Cells with Stem-Like Phenotypes for Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Response Evaluation in Hepatocellular Carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24 (9) : 2203-2213.
- [8] Ye Q, Ling S, Zheng S, et al. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA [J]. Mol Cancer, 2019, 18 (1) : 114.
- [9] Ding J, Zhao W. The Application of Liquid Biopsy Techniques in High-Risk Population for Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancer Manag Res, 2022, 14 : 2735-2748.
- [10] Xu RH, Wei W, Krawczyk M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Nat Mater, 2017, 16 (11) : 1155-1161.
- [11] Kisiel JB, Dukek BA, V S R Kanipakam R, et al. Hepatocellular Carcinoma Detection by Plasma Methylated DNA: Discovery, Phase I Pilot, and Phase II Clinical Validation [J]. Hepatology, 2019, 69 (3) : 1180-1192.
- [12] Cai J, Chen L, Zhang Z, et al. Genome-wide mapping of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA as a non-invasive approach for early detection of hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2019, 68 (12) : 2195-2205.
- [13] Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test [J]. Science, 2018, 359 (6378) : 926-930.
- [14] Qu C, Wang Y, Wang P, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116 (13) : 6308-6312.
- [15] Zhang X, Wang Z, Tang W, et al. Ultrasensitive and affordable assay for early detection of primary liver cancer using plasma cell-free DNA fragmentomics [J]. Hepatology, 2022, 76 (2) : 317-329.
- [16] Chen L, Abou-Alfa GK, Zheng B, et al. Genome-scale profiling of circulating cell-free DNA signatures for early detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients [J]. Cell Res, 2021, 31 (5) : 589-592.
- [17] Mocan T, Simão AL, Castro RE, et al. Liquid Biopsies in Hepatocellular Carcinoma: Are We Winning? [J]. J Clin Med, 2020, 9 (5) : 1541.
- [18] Ding Y, Yan JL, Fang AN, et al. Circulating miRNAs as novel diagnostic biomarkers in hepatocellular carcinoma detection: a meta-analysis based on 24 articles [J]. Oncotarget, 2017, 8 (39) : 66402-66413.
- [19] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (36) : 4781-4788.
- [20] Yamamoto Y, Kondo S, Matsuzaki J, et al. Highly Sensitive Circulating MicroRNA Panel for Accurate Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Liver Disease [J]. Hepatol Commun, 2020, 4 (2) : 284-297.
- [21] Xie H, Ma H, Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013 : 136106.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.004

· 综述与讲座 ·

晚期肝细胞肝癌系统抗肿瘤治疗 不良反应管理

辛海光 谢青

【摘要】 近年来,新型系统抗肿瘤药物酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用,极大提高了中晚期肝细胞肝癌(HCC)患者的生存期,但其引发的各种不良反应也对有效抗肿瘤治疗带来了较大影响。如能早期、准确识别相关不良反应,采取适当措施积极干预,可有效避免因此造成的药物减量或治疗中断,最大化提高抗肿瘤治疗效果,改善患者生存质量及临床转归。目前,抗肿瘤治疗不良反应的鉴别及处理往往基于国际共识和相关指南,尚缺乏高级别循证医学证据,特别是中国人群的数据,给临床治疗带来了挑战。因此,做好系统抗肿瘤治疗过程中不良反应的监测与管理也是保证抗肿瘤治疗效果的重要环节。

【关键词】 中晚期肝细胞肝癌; 系统抗肿瘤治疗; 靶向药物; 免疫检查点抑制剂; 不良反应

[中图分类号] R979.1;R730.5

[文献标识码] A

肝细胞肝癌(HCC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤,其年发病人数约占全球发病人数的45%,且患病率和病死率逐年上升。在我国,约80%的患者确诊时已处于晚期,生存期极短^[1]。有报道 HCC 患者的5年生存率仅约18%,是仅次于胰腺癌后排名第2的致死性肿瘤,远低于欧美等发达国家^[2]。我国肝癌发生的主要病因包括 HBV 感染、丙型肝炎病毒(HCV)感染、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),其中病毒性肝炎特别是 HBV 感染是 HCC 的最主要病

因。中晚期 HCC 患者因无有效根治性治疗手段,故生存期较短。近年来,新型系统抗肿瘤药物酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和免疫治疗药物免疫检查点抑制剂(ICIs)上市,为晚期 HCC 患者的生存带来了福音。目前可用于中晚期 HCC 一线或二线治疗的 TKIs 包括仑伐替尼、索拉非尼、多纳非尼、瑞戈非尼、阿帕替尼等,ICIs 包括阿替利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗等,其他还包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)单抗(Tremelimumab)、针对血管生成的贝伐珠单抗及其类似物、雷莫芦单抗等。尽管上述药物的抗肿瘤疗效已得到证实,但因其较高的不良反应发生率,甚至部分患者因严重不良反应而出现不良后果,为临床医生及患者带来不小挑战。因此,积极识别、监测及管理好系统抗肿瘤治疗相关不良反应,也

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270618、82070604);上海市临床重点专科资助项目(shslczdzk01103);上海交通大学医学院附属瑞金医院临床研究课题(2018CR005)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科
通讯作者:谢青,E-mail:xieqingjh@163.com

- [22] El-Tawdi AH, Matboli M, Shehata HH, et al. Evaluation of Circulatory RNA-Based Biomarker Panel in Hepatocellular Carcinoma[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(3):265-277.
- [23] Yuan W, Sun Y, Liu L, et al. Circulating LncRNAs Serve as Diagnostic Markers for Hepatocellular Carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(1):125-132.
- [24] Li Z, Zhou Y, Yang G, et al. Using circular RNA SMARCA5 as a potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2019, 492:37-44.
- [25] Chen G, Xie D, Zhang P, et al. Circular RNA hsa_circ_0000437 may be used as a new indicator for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Bioengineered, 2022, 13(6):14118-14124.
- [26] Zhang Y, Li J, Cui Q, et al. Circular RNA hsa_circ_0006091 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Bioengineered, 2022, 13(2):1988-2003.
- [27] Zhu K, Zhan H, Peng Y, et al. Plasma hsa_circ_0027089 is a diagnostic biomarker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(3):296-302.

- [28] Cho HJ, Eun JW, Baek GO, et al. Serum Exosomal MicroRNA, miR-10b-5p, as a Potential Diagnostic Biomarker for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma[J]. J Clin Med, 2020, 9(1):281.
- [29] Li Y, Zhao J, Yu S, et al. Extracellular Vesicles Long RNA Sequencing Reveals Abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in Human Blood as Potential Biomarkers for Cancer Diagnosis[J]. Clin Chem, 2019, 65(6):798-808.
- [30] Sun XH, Wang YT, Li GF, et al. Serum-derived three-circRNA signature as a diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:226.
- [31] Arbelaiz A, Azkargorta M, Krawczyk M, et al. Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2017, 66(4):1125-1143.

(收稿日期:2022-11-12)

(本文编辑:周三凤)