

原发性肝癌的非手术治疗

刘煌, 刘静

刘煌, 刘静, 厦门大学附属东南医院(中国人民解放军第175医院)普外科 福建省漳州市 363000

作者贡献分布: 刘煌与刘静对此文所作贡献均等; 本综述由刘煌撰写完成, 刘静审校。

通讯作者: 刘静, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 363000, 福建省漳州市华中路269号, 厦门大学附属东南医院(中国人民解放军第175医院)普外科. ljdoctor@hotmail.com
电话: 0596-2975769

收稿日期: 2010-05-07 修回日期: 2010-07-05

接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-08-28

Non-surgical treatment of primary hepatic carcinoma

Huang Liu, Jing Liu

Huang Liu, Jing Liu, Department of General Surgery, Dongnan Hospital Affiliated to Xiamen University (the 175th Hospital of Chinese PLA), Zhangzhou 363000, Fujian Province, China.

Correspondence to: Associate Professor Jing Liu, Department of General Surgery, Dongnan Hospital Affiliated to Xiamen University (the 175th Hospital of Chinese PLA), Zhangzhou 363000, Fujian Province, China. ljdoctor@hotmail.com

Received: 2010-05-07 Revised: 2010-07-05

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-08-28

Abstract

Primary hepatic carcinoma is the sixth most common cancer and the third most common cause of cancer-related death worldwide. As most patients with primary hepatic carcinoma have unresectable tumor, their median survival is short. In recent years, great advances have been made in non-surgical treatment of primary hepatic carcinoma. Here, we review the advances of non-surgical treatment of primary hepatic carcinoma.

Key Words: Primary hepatic carcinoma; Interventional therapy; Biotherapy

Liu H, Liu J. Non-surgical treatment of primary hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(24): 2563-2568

摘要

目前, 原发性肝癌是居全球第6位的常见肿瘤, 并且在肿瘤相关性死亡中排第3位。大部分原

发性肝癌患者诊断时已无法手术切除并且中位生存期很短。近年来, 原发性肝癌的非手术治疗得到了很大的发展和应用, 弥补了手术治疗的不足。我们简要的总结了目前原发性肝癌非手术治疗的最新进展。

关键词: 原发性肝癌; 介入治疗; 生物治疗

刘煌, 刘静. 原发性肝癌的非手术治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18(24): 2563-2568

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2563.asp>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是居全球第6位的常见肿瘤, 并且在肿瘤相关性死亡中排第3位^[1]。大部分原发性肝癌患者诊断时已无法手术切除并且中位生存期很短, 使得PHC手术治疗的机率不超过20%^[2]。近年来, PHC的非手术治疗得到了很大的发展和应用, 弥补了手术治疗的不足, 本综述简要的总结了PHC非手术治疗方面的最新进展。

1 肝癌的临床分期

肝癌经常发生于肝硬化和慢性肝炎病毒感染的基础之上, 因此对肝癌的分期除了要考虑肿瘤病理、淋巴结、转移(TNM分类系统), 还要对肝硬化的程度进行正确的评估。国内外学者习惯使用Child-Pugh评分系统对肝硬化进行评估。Okuda等^[3]制定了第1个将肿瘤情况与肝脏功能结合在一起的评分系统, 该分期系统包括了肝脏被肿瘤取代的比例、腹水、血清白蛋白和总胆红素4项指标; 4项都没出现为I级, 出现1-2项为II级, 出现3-4项为III级。其后意大利肝癌小组于1998年提出了CLIP(the cancer of the liver italian program)评分法, 这一方法包含了Child-Pugh评分、肿瘤形态、甲胎蛋白、门静脉癌栓4项指标^[4,5]。随后Leung等建立了香港中文大学预后系数(the Chinese university prognostic index, CUPPI)评分系统, 他包含TNM分期、临床症状、腹水、甲胎蛋白、总胆红素和碱性磷酸酶等6

■背景资料

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 由于经常伴发肝硬化与慢性肝炎病毒感染, 使其手术治疗的机率不超过20%。近年来, 原发性肝癌在非手术治疗方面取得了重大的进展。

■同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

■ 研发前沿

目前临床上对于原发性肝癌的治疗多以手术为主,但近年来介入、基因、免疫等相关非手术综合治疗逐渐成为研究热点。

个参数,并给以相应分值,根据总的积分将患者分为高、中、低3个危险组^[6]。CLIP与CUPI是建立在不同基础上的评估系统,丙型肝炎患者主要参照CLIP指数,而乙型肝炎患者主要参照CUP指数。这一发现表明,不同的分期标准只适用于特定的患者群体。近年来巴塞罗那(the Barcelona Clinical Liver Cancer, BCLC)分期法被广泛推崇,该方法是1999年巴塞罗那肝癌小组提出的,他们将肝癌患者分为5期:极早期、早期、中期、晚期和终末期,归纳出每期中对预后有明显影响的因素,合并后形成新的分期方法,每期又适用于不同治疗措施。BCLC分期法最大的特点是其对治疗的指导作用以及对早期患者的鉴别作用,临床实用性很强^[7]。

2 局部消融

局部消融认为是禁忌手术的早期肝癌患者最好的治疗选择^[8],主要包括:经皮无水酒精瘤内注射术(percutaneous ethanol injection, PEI)、射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA)、微波固化治疗(microwave coagulation therapy, MCT)、超声聚焦疗法(high intensity focused ultrasound, HIFU)、激光凝固治疗(interstitial laser photocoagulation, ILP)和冷冻治疗。

2.1 PEI PEI疗法是在超声引导下通过穿刺针直接穿刺肿瘤,将95%的酒精缓慢注入瘤内,利用高浓度乙醇渗透肿瘤组织引起肿瘤细胞脱水,蛋白质降解,肿瘤及周围组织凝固性坏死,具有操作简便,费用低廉等优点。小肝癌PEI治疗的完全缓解率为70%-80%,5年累计存活率可达到40%-60%^[9]。PEI对直径<3 cm的小肝癌的治疗效果显著好于直径>5 cm的肝癌,影响其疗效因素主要包括肝癌大小、Child-Pugh评分、BCLC分期、治疗前甲胎蛋白水平^[10]。当肝癌位于胆管、胆囊、横膈膜周围或肝癌直径<1.5 cm时强烈推荐PEI^[11]。其最大的缺点是肿瘤周边残存癌细胞很高的复发率^[12],其次PEI往往需要多次注射,大量酒精逸入肝实质可造成累积性肝损害,甚至肝硬化,还有就是对酒精不耐受。近年来采用冷冻或经皮穿刺肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合治疗方案可提高患者生存率^[13]。

2.2 RFA RFA是通过电极传导交流电产生热量来杀死肿瘤细胞。近年来也有通过腹腔镜途径和开放途径以便更好地观察肿瘤和周围组织。目前国际上公认适合RFA治疗的指征是:(1)不能

或不宜手术的小肝癌;(2)单发肿瘤,最大直径≤5 cm;或者肿瘤数目≤3个,最大直径≤3 cm;(3)没有脉管癌栓、邻近器官侵犯;(4)肝功能分级Child-Pugh A或B级^[14]。张耀军等^[14]报道了分别应用RFA为主和手术切除治疗≤5.0 cm的小肝癌71和90例的前瞻性临床随机对照研究,结果术后1、3、4年生存率分别为95.8%、71.4%、67.9%和93.3%、73.4%、64.0%,两组间没有统计学差异,但是RFA组的术后并发症发生率明显低于手术切除组(3/71 vs 50/90),术后住院时间明显较短(9.18 d±3.06 d vs 19.70 d±5.61 d)。Waki等^[15]对88例小肝癌患者进行RFA治疗,其中1、3年局部肿瘤复发率分别为4.8%、4.8%,3、5年生存率分别为83.0%、70.0%,3、5年无病生存率分别为34.0%、24.0%。RFA的主要缺点是:(1)热力散失射频所产生的热力被附近大血管中流动的血液带走,使疗效降低;(2)肿瘤邻近器官受损;(3)较大的肿瘤,射频所致的肿瘤坏死率低。RFA后复发的独立危险因素有肿瘤直径>3 cm、肿瘤临近肝内血管、包膜下肿瘤、PT延长超过3 s。如果在临床实践中对这些风险因素加以考虑,将有利于RFA的疗效^[16]。

2.3 其他经皮消融治疗 MCT、ILP等治疗与射频机制相似,Shibata等^[17]用微波治疗肝癌234例,3年生存率与5年生存率分别为73%和57%。另一试验证明18例小肝癌患者采用微波治疗肿瘤全部坏死率为89%^[18]。近来氩氦冷冻治疗多通过内镜途径,据国外一项长期随访资料结果显示冷冻手术后生存率与肝切除生存率相当,但降低了综合死亡率,提高了生存质量^[19]。HIFU对肝癌的治疗尚处于研究阶段,由于呼吸运动的影响使肝脏移动较大以及肋骨对声能的反射和阻挡,使其临床应用受到一定的限制,有待技术上的进一步突破。

3 经导管动脉栓塞化疗术

正常肝脏的血供25%-30%来源于肝动脉,而PHC的血供90%-99%来自肝动脉,只有少部分由门静脉供血。TACE应用化疗药物和超液化碘油混合成乳剂,栓塞肿瘤血管,使肿瘤缺血坏死,而对正常的肝脏影响较小。目前,TACE是不能手术切除的中晚期肝癌的首选疗法,对于小肝癌也是首选疗法之一。主要适应证:PHC不能根治性切除且肝功能尚好,无门脉主干完全栓塞;肿瘤体积不大于全肝70%;巨大PHC术前应用使肿瘤缩小以期二期切除者;姑息性控制肿瘤所

致疼痛、出血及动静脉瘘; PHC切除后的预防性治疗等^[20]. 有学者报道8 510例无法手术切除的PHC患者, 接受TACE患者的中位生存时间约为34 mo, 患者的1、3、5和7年的生存率分别为82%、47%、26%和16%^[21]. 对伴有门静脉癌栓的患者, 如采用合适的TACE治疗, 也可延长平均生存时间^[22,23]. 对于直径在5 cm以下的小肝癌也取得了不错的效果^[24]. TACE的缺点是大多数肿瘤坏死不完全, 需要多次治疗. TACE术后手术切除标本病理检测表明大多数瘤灶的周围仍有残存的成活肿瘤细胞, 主要与肿瘤细胞的耐药、栓塞不完全以及肿瘤侧枝血供的重新建立有关.

4 放射治疗

近年来对PHC的放射治疗有以下最新认识: (1) 正常肝脏组织对放射线较为敏感, 而我国的肝癌患者多半合并有病毒性肝炎, 在此基础上肝脏肿瘤的放疗可能引起较严重的放射性肝损伤^[25]; (2) Zeng等^[26]从放射生物学角度验证了HCC的放射敏感性几乎等同于鼻咽低分化鳞癌; (3) 放疗技术不断发展, 如应用的立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)包括伽玛刀(γ 刀)、X刀、三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)和调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)既能提高肿瘤的照射剂量, 又能最大限度减小射线对正常肝组织的损伤. 图像引导的放射治疗技术(image-guided radiotherapy, IG-RT)则充分考虑了呼吸所导致的治疗靶区的位移误差, 引入了包括时间因素在内的4D放射治疗概念, 使肿瘤的照射剂量明显加大, 使放疗疗效得到明显增强. Kim等^[27]总结了70例原发性肝癌患者接受三维适形放疗的结果, 原发肿瘤病灶的有效率为54.3%, 门静脉癌栓的有效率为39%, 放疗显效患者的中位生存期延长11.2 mo. 放射治疗可应用于巨大PHC和晚期PHC的姑息治疗或与其他治疗方法相结合的综合治疗^[28,29]. 放疗对于较大肿瘤或发生转移者具有一定的姑息治疗作用, 对于病情较重者也可通过放疗来使症状得到缓解. 对于PHC合并肝门淋巴结或腹腔淋巴结转移者, 在控制肝脏原发病灶后, 可将放疗应用于门静脉癌栓、下腔静脉癌栓、肝门淋巴结或腹腔淋巴结转移以及远处转移病灶的姑息性治疗^[30-32]. 但正常肝的放射耐受量因肝硬化程度不同而存在差异, 究竟多少体

积的肝脏, 应控制在多少放疗剂量才安全, 现尚无统一标准; PLC的放疗剂量如何分割也存在很大争议. 肝炎、肝硬化对肝细胞再生的影响如何, 合并肝炎、肝硬化时放射治疗的总剂量和分割方式以及与放射性并发症的关系等问题仍需进一步探索. 目前通常主张采用较小剂量、较长疗程和积累总剂量足够大的方法, 以提高疗效和减少不良反应.

此外, 用单克隆抗体携带放射性物质的导向治疗也可以取得一定的疗效(内放疗), 对于术中探查无法切除的肝癌可在术中经肝动脉注入Y球形微粒, 起到内照射治疗作用, 对缩小肿块、缓解症状和延长生命有一定的意义, 有少数患者经此法治疗, 肿瘤缩小而获得二期切除^[33,34].

5 化学治疗

肝癌是一种化疗抵抗肿瘤, 这种抵抗与肝癌的肿瘤生物学特性, 药代动力学属性和其固有的获得性耐药相关联; (1) P53基因突变在肝癌中经常发生, 肝炎病毒感染和化学药物都对P53突变的分子机制产生影响, 化疗药物引起细胞凋亡需要P53的参与, 肝癌P53通路被破坏从而导致肝癌普遍存在着原发性耐药^[35]. 此外DNA拓扑异构酶II α 在肝癌细胞高表达, 而阿霉素的靶点是DNA拓扑异构酶II α , 肝癌细胞DNA拓扑异构酶II α 的过度表达可能是肝癌阿霉素抵抗的缘故^[36]; (2) 在肝癌的药代动力学方面, 由于肝细胞数量减少、肝微循环障碍和转化功能(如CYP450系统等)降低, 使常规的化疗药物的吸收、分布、代谢和利用度差, 难以达到预期的目的, 且化疗药物本身的毒性作用, 往往会加重肝功能不全, 增加患者感染、黄疸、腹水和消化系出血的机率, 难以保证化疗的剂量强度和疗程的完整; (3) 肝癌细胞具有固有耐药性, 可以通过药物外排机制(ATP结合盒蛋白药物转移家族: 多耐药基因蛋白、P-糖蛋白、多药耐药蛋白)而耐药^[37].

迄今为止, 还没有令人信服的证据证明全身化疗可以改善晚期肝癌患者的总生存率^[38]. 大多数化疗药物都曾试用于肝细胞癌, 但成效甚微, 有研究证明单药阿霉素的有效率为10%-15%, 但并不能提高患者生存率, 有些病例甚至产生3或4级严重不良反应, 特别是中性粒细胞减少^[39]. 其他化疗药如顺铂、5-FU、表阿霉素、依托泊甙、吉西他滨、依立替康和阿霉素脂质体等也未显示有明显的疗效, 但伴有较明显的化疗相

■创新盘点

本文总结了原发性肝癌在介入、放疗、生物治疗等非手术治疗方面的最新研究成果.

■名词解释

三维适形放射治疗: 三维适形放射治疗是一种高精度的放射治疗。他利用CT图像重建三维的肿瘤结构, 通过在不同方向设置一系列不同的照射野, 并采用与病灶形状一致的高剂量区的分布形状在三维方向(前后、左右、上下)上与靶区形状一致, 同时使得病灶周围正常组织的受量降低。

关的全身不良反应^[40-42]。过去认为, 联合化疗的客观疗效优于单药化疗, 虽然一些方案在临床研究中表现出一定的作用, 但大多数的方案未能提高患者总生存率^[43,44]。

6 激素治疗

众所周知, 性类固醇激素能够促进多种癌细胞的生长。临床上, 激素治疗已经用于治疗许多种实体瘤。如女性的乳腺癌, 子宫内膜癌和男性的前列腺癌。事实上, 激素治疗通过阻断性激素受体的相互作用达到治疗目的。肝癌表达雌激素受体, 孕激素受体和雄激素受体^[45,46]。因此, 激素类药物曾经一度被用来治疗晚期肝癌患者, 他莫昔芬因为其良好的耐受性和可口服而被选用。然而, 一些前瞻性随机对照试验未能证明其能提高晚期肝癌患者的总体生存率^[47]。此外, Nowak等^[48]的荟萃分析未能证明其对晚期肝癌患者存在生存优势。总之, 目前没有充分的证据证明肝癌的激素治疗的有效性。

7 生物治疗

7.1 免疫治疗 近年来, 国内外在肝癌的基因治疗, 过继免疫治疗, 细胞因子治疗及单克隆抗体导向治疗方面的研究取得了一定进展。目前临床上比较常用的生物治疗方法是细胞因子如干扰素的应用。干扰素是病毒性肝炎经常采用的治疗药物, 但对肝癌治疗的作用仍存在争议。Lai等^[49]进行的研究取得了一定的疗效, 他们使用高剂量的干扰素(2.5×10^7 - 5.0×10^8 IU/m², 3次/周)治疗晚期肝癌患者, 有效率为30%, 提高了患者的总体生存率, 其缺点主要是存在明显的治疗相关性不良反应。当采用低剂量干扰素(3×10^6 IU/m², 3次/周)时, 虽然不良反应有所减轻, 但是无显著临床受益。

7.2 靶向性药物治疗 随着对肝细胞癌分子结构的了解不断加深, 针对肿瘤细胞的细胞内信号转导开发的靶向性药物已取得了令人可喜的进展^[50]。这些分子靶向治疗主要针对肝癌细胞的生长因子及其受体, 细胞内的信号转导和细胞周期控制。最近对酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼治疗肝癌的初步研究已取得积极成果^[51,52]。索拉非尼是作为一种口服的多靶点、多激酶抑制剂, 可以靶向作用于肿瘤增殖、肿瘤血管生成过程中的多种激酶(血管内皮生长因子、血小板源性生长因子、c-kit受体、Raf)。在一项针对137例患者的II期临床试验中, 高表达磷酸化细

胞外信号调节激酶和Raf患者的生存期得到了明显的延长, 显示了索拉非尼具有良好的靶向性^[53]。血管内皮生长因子的单克隆抗体贝伐单抗(bevacizumab)也已进入了治疗PHC的II期临床试验阶段, 试验证明贝伐单抗与铂类化疗药物之间具有良好的协同性, 可使患者的中位生存期延长至9.6 mo^[54]。表皮生长因子受体阻断剂如埃罗替尼(erlotinib), 西妥昔单抗(cetuximab), 拉帕替尼(lapatinib)也均在各自临床试验中取得了良好的疗效, 但其有效性还有待进一步证明^[55-57]。

8 综合治疗或联合治疗

综合治疗或联合治疗是目前肝癌治疗的方向, 已有较多的研究表明联合治疗优于单一治疗。但如何来实施联合治疗尚无统一的认识, 也未能提出一种或多种标准的联合治疗方案。对于一些被随机对照试验研究证实了的有效的治疗手段并不意味着对某一个体患者一定有效, 由于每一个患者均有其特殊的临床表现, 因此治疗的策略也应该随机应变, 提出一套适用于该患者的特殊治疗方案, 也就是肝癌患者治疗的个体化方案。但治疗方案的制定切忌因需个体化而导致了随意化的结果^[58]。

9 结论

虽然目前对肝癌的治疗还没有出现一个根本性的转折, 但是肝癌的各种治疗方法和手段都取得了长足的进步。以手术为主, 联合TACE及其他各种局部消融治疗, 并根据个体情况选用放疗、化疗、生物治疗、分子靶向治疗、中医中药治疗等综合治疗, 在较长的时间内仍将作为治疗肝癌的主要模式。合理选择各种治疗方法是提高肝癌治疗效果的关键。

10 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019-1021
- 3 Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928
- 4 A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-755
- 5 Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and

- hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31: 840-845
- 6 Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, Lau JT, Yu SC, Johnson PJ. 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. *Cancer* 2002; 94: 1760-1769
 - 7 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711
 - 8 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236
 - 9 Yin XY, Lu MD. Percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 121-130
 - 10 Danila M, Sporea I, Sirlir R, Popescu A. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of hepatocarcinoma--results obtained from a series of 88 cases. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 317-322
 - 11 Kim SR, Imoto S, Nakajima T, Ando K, Mita K, Taniguchi M, Sasase N, Matsuoaka T, Kudo M, Hayashi Y. Well-differentiated hepatocellular carcinoma smaller than 15 mm in diameter totally eradicated with percutaneous ethanol injection instead of radiofrequency ablation. *Hepatol Int* 2009; 3: 411-415
 - 12 Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, Yano M. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000; 32: 269-278
 - 13 Xu ZM, Wang JH, Zhen ZJ, Chen HW, Cui WZ. [Percutaneous radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for recurrent small hepatocellular carcinoma] *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2006; 26: 1626-1628
 - 14 张耀军, 陈敏山. 射频消融治疗肝癌的指征和应用. *肝胆外科杂志* 2010; 18: 9-10
 - 15 Waki K, Aikata H, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Chayama K. Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: results and prognostic factors on long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 597-604
 - 16 Yang B, Zou J, Xia J, Ren Z, Gan Y, Wang Y, Zhang B, Ge N, Wang D, Chen Y, Chen R, Li L, Ye S, Wang X. Risk factors for recurrence of small hepatocellular carcinoma after long-term follow-up of percutaneous radiofrequency ablation. *Eur J Radiol* 2010 Mar 18. [Epub ahead of print]
 - 17 Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, Konishi J. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223: 331-337
 - 18 Yamashiki N, Kato T, Bejarano PA, Berho M, Montalvo B, Shebert RT, Goodman ZD, Seki T, Schiff ER, Tzakis AG. Histopathological changes after microwave coagulation therapy for patients with hepatocellular carcinoma: review of 15 explanted livers. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2052-2059
 - 19 Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, Steffes C, Tyburski J, Littrup P, Weaver D. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery* 2004; 136: 770-779
 - 20 Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Emami AH, Zangos S, Nabil M, Abdelkader A. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J Radiol* 2009; 72: 505-516
 - 21 Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469
 - 22 Tezuka M, Hayashi K, Kubota K, Sekine S, Okada Y, Ina H, Irie T. Growth rate of locally recurrent hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization: comparing the growth rate of locally recurrent tumor with that of primary hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 783-788
 - 23 Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1653-1659
 - 24 Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, Getrajdman GI, Jarnagin W, Dematteo R, Blumgart LH, Fong Y, Brown KT. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 862-869
 - 25 王中堂, 李宝生, 闫婧, 张自成, 尹勇, 刘娟. 原发性肝癌三维适形放疗后放射性肝病的相关因素分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2007; 16: 281-285
 - 26 Zeng ZC, Jiang GL, Wang GM, Tang ZY, Curran WJ, Iliakis G. DNA-PKcs subunits in radiosensitization by hyperthermia on hepatocellular carcinoma hepG2 cell line. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 797-803
 - 27 Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim YI, Kim SH, Park HS, Lee WJ, Park SJ, Hong EK, Kim CM. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 568-575
 - 28 Meng MB, Cui YL, Lu Y, She B, Chen Y, Guan YS, Zhang RM. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92: 184-194
 - 29 Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, Lawrence TS. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2210-2218
 - 30 Nakagawa K, Yamashita H, Shiraishi K, Nakamura N, Tago M, Igaki H, Hosoi Y, Shiina S, Omata M, Makuuchi M, Ohtomo K. Radiation therapy for portal venous invasion by hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7237-7241
 - 31 You CR, Jang JW, Kang SH, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Choi IB, Lee DH, Chun HJ, Choi BG. [Efficacy of transarterial chemolipiodolization with or without 3-dimensional conformal radiotherapy for huge HCC with portal vein tumor thrombosis] *Korean J Hepatol* 2007; 13: 378-386
 - 32 Kim DY, Park W, Lim DH, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, Kho KC, Kim TH, Ahn YC, Huh SJ. Three-

同行评价

本文比较全面地综述了当前原发性肝癌的非手术治疗方法, 叙述客观、简要, 对原发性肝癌的临床治疗有指导意义。

- dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2419-2426
- 33 Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, Hendler AL, Goin JE. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 2000; 41: 1673-1681
- 34 Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, Van Buskirk M, Roberts CA, Goin JE. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S194-S205
- 35 Hussain SP, Schwank J, Staib F, Wang XW, Harris CC. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* 2007; 26: 2166-2176
- 36 Watanuki A, Ohwada S, Fukusato T, Makita F, Yamada T, Kikuchi A, Morishita Y. Prognostic significance of DNA topoisomerase II α expression in human hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22: 1113-1119
- 37 Ng IO, Liu CL, Fan ST, Ng M. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma. A determinant of chemotherapy response. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 355-363
- 38 Palmer DH, Hussain SA, Johnson PJ. Systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Invest Drugs* 2004; 13: 1555-1568
- 39 Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Gallo J, Kennealey GT. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3069-3075
- 40 Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 2006; 11: 790-800
- 41 O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM, Schwartz GK, Steger CM, Raeburn L, Kemeny NE, Kelsen DP, Saltz LB. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 101-105
- 42 Halm U, Etzrodt G, Schiefke I, Schmidt F, Witzigmann H, Mössner J, Berr F. A phase II study of pegylated liposomal doxorubicin for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2000; 11: 113-114
- 43 Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Takezako Y, Morizane C. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 756-762
- 44 Lee J, Park JO, Kim WS, Park SH, Park KW, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Joh J, Kim K, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Lee MH, Park K. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 385-390
- 45 Nagasue N, Ito A, Yukaya H, Ogawa Y. Estrogen receptors in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 87-91
- 46 Boix L, Bruix J, Castells A, Fuster J, Bru C, Visa J, Rivera F, Rodes J. Sex hormone receptors in hepatocellular carcinoma. Is there a rationale for hormonal treatment? *J Hepatol* 1993; 17: 187-191
- 47 Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, Soo KC. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 36: 1221-1226
- 48 Nowak A, Findlay M, Culjak G, Stockler M. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001024
- 49 Lai CL, Lau JY, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, Corbett TJ, Chow AW, Lin HJ. Recombinant interferon- α in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993; 17: 389-394
- 50 Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 55-76
- 51 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
- 52 Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1312-1327
- 53 Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figuer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300
- 54 Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, Sheehan S, Hale KE, Enzinger PC, Bhargava P, Stuart K. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1898-1903
- 55 Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657-6663
- 56 Huether A, Höpfner M, Baradari V, Schuppan D, Scherübl H. EGFR blockade by cetuximab alone or as combination therapy for growth control of hepatocellular cancer. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 1568-1578
- 57 Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, Tanaka M, Lenz HJ, Yen Y, Kindler HL, Iqbal S, Longmate J, Mack PC, Lurje G, Gandour-Edwards R, Dancey J, Gandara DR. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 777-783
- 58 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236

编辑 曹丽鸥 电编 何基才