

精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战

孙学英, 王平, 姜洪池

背景资料

继2015-01美国总统奥巴马提出“精准医疗倡议”之后, 我国成立了国家精准医疗战略专家委员会, 并启动中国版“精准医疗计划”; “精准医学研究”被列为2016年科技部优先启动的重点专项之一, 正式进入实施阶段。

孙学英, 姜洪池, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心 黑龙江省哈尔滨市 150001

王平, 哈尔滨医科大学第三附属医院介入放射科 黑龙江省哈尔滨市 150040

孙学英, 教授, 主要从事肝脏疾病研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272467, 81472321。

作者贡献分布: 孙学英负责课题设计、论文定稿和联络; 王平负责资料的查阅与论文撰写; 姜洪池负责论文的审核。

通讯作者: 孙学英, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政街23号, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心。
kevsun88@hotmail.com
电话: 0451-53643628

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-19
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-07-18

Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles

Xue-Ying Sun, Ping Wang, Hong-Chi Jiang

Xue-Ying Sun, Hong-Chi Jiang, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Ping Wang, Department of Interventional Radiology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81272467 and 81472321.

Correspondence to: Xue-Ying Sun, Professor, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. kevsun88@hotmail.com

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-04-19
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-07-18

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers in China. HCC patients have a poor prognosis due to the lack of effective drugs. The marketing of sorafenib in 2007 has terminated the history that there is no effective drug for HCC. Unfortunately, sorafenib prolongs the survival of advanced HCC patients by only 2-3 mo, and remains the unique systemic drug as no alternative effective agents have been demonstrated to be superior to sorafenib in treating HCC. Precision medicine, a novel concept and medicinal model, has recently emerged and been spreading globally, with the development of gene sequencing techniques, bioinformatics, big data and so on. Detecting, analyzing, verifying and utilizing the specific tumor biomarkers with the advanced technology have made it possible to apply “personalized and precision therapy” in the treatment of advanced HCC. In the present article we summarize the recent progress of HCC therapy under the guidance of precision medicine, and analyze the major obstacles for its clinical application, with an aim to provide some new clues for clinicians and researchers engaged in the clinical and basic research of HCC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Precision medicine; Personalized medicine

同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

Sun XY, Wang P, Jiang HC. Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3098-3105 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3098.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3098>

摘要

肝细胞肝癌(简称肝癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一,多年来由于缺乏有效的治疗药物导致预后较差. 2007年多靶点激酶抑制剂索拉菲尼的上市结束了肝癌无药可治的历史. 不幸的是,索拉菲尼仅能延长晚期肝癌患者2-3 mo的生存期,且在治疗失败后尚无有效的二线药物可以替代. 近年来,随着基因测序、生物信息学与大数据科学的快速发展,精准医学作为一种新型医学概念和医疗模式席卷全球. 通过对肿瘤生物标志物的分析与鉴定、验证与应用,对特定晚期肝癌进行个性化精准治疗这一期望正逐步接近临床实践. 本文就精准医学在肝癌治疗中取得的新进展进行述评,分析存在的主要障碍,希望给从事肝癌临床和基础研究的临床工作者、科研人员提供新的思路和启发.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞肝癌; 精准医学; 个体化治疗

核心提示: 精准医学作为一种新型医学模式引起全球关注,肝癌治疗有望搭乘精准医学的春风取得突破. 那么什么是精准医学? 精准医学的实施给肝癌治疗带来哪些希望? 又存在哪些困难? 本文就这些读者关心的问题进行了述评.

孙学英, 王平, 姜洪池. 精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3098-3105 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3098.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3098>

0 引言

精准医学作为一种新兴医学概念和医疗模式,席卷全球医疗健康产业圈,并跨界影响了信息技术产业、商业、金融等多个行业,影响各国政府政策的制定. 2015-01美国总统奥巴马在国情咨文中宣布了“精准医疗倡议”(Precision Medicine Initiative)^[1]. 2015-03我国成立了国家精准医疗战略专家委员会,并召开首次精准医

学战略专家会议,启动中国版“精准医疗计划”. 为全面落实《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020年)》的相关任务,“精准医学研究”被列为2016年我国科技部优先启动的重点专项之一,并正式进入实施阶段. 那么,什么是精准医学? 这一新的医学模式对于我国高发且缺乏有效治疗药物的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗有何影响? 带来什么希望? 目前又存在哪些障碍呢? 本文就这些问题进行述评,希望给从事肝癌临床和基础研究的临床医生、科研人员提供新的思路,促进我国肝癌诊治水平的提高.

1 精准医学的概念

早在2008-09,美国总统科技顾问委员会(President's Council of Advisors on Science and Technology)就向当时的美国总统小布什提交了优先发展个体化医疗(Priorities for Personalized Medicine)的报告. “个体化医疗”很容易让人根据字面意思误认为按照每位患者的个体特征量体裁衣,为每个患者创制药物或医疗设备. 其实这份报告明确指出,个体化医疗是指根据患者对特定疾病的易感性或对特定治疗的反应不同,把患者细分为不同亚类,使预防或治疗性措施能更有效地针对特定人群,从而避免因患者选用无效药物而导致的额外花销或产生不良反应. 精准医学是以个体化医疗为基础,同时得益于分子生物学技术快速进步、生物信息学与大数据科学的交叉应用以及云计算构架,尤其是伴随新一代测序技术的发展、测序速度大幅度提高及费用大幅度降低而发展起来的新型医学概念与医疗模式^[2]. 精准医学的本质是利用基因组、蛋白质组等组学技术和其他医学前沿技术,对于大样本人群与特定疾病类型(例如肿瘤),进行生物标志物的分析与鉴定、验证与应用,从而精确寻找到疾病的发病机制和治疗的靶点,并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类,最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗,减少医疗浪费,把握治疗时机,使患者获得最大受益.

2 HCC治疗困境和精准治疗的紧迫性

HCC是最常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内男性癌症致死原因中高居第2位^[3]. 我国HCC总发病人数约占全球的55%,在癌症致死原因

■ 研究前沿

精准医学在肝癌的重点研究领域包括精准肿瘤标志物的研究与精准治疗方案的选择. 肝癌的异质性以及驱动事件的确是当前急需研究的问题.

■ 相关报道

了解精准医疗和肝癌治疗, 需要对肝癌基因的多样性、肿瘤进化的异质性、精准治疗各环节的具体操作难点及系列新技术等相关文章进行扩展阅读。

中位居第二(信息来自全国肿瘤登记中心发布的“2014中国肿瘤登记年报”)。绝大多数HCC患者在确诊时已失去手术切除机会, 而肝脏供体的短缺使肝移植无法普遍实施。HCC的辅助治疗方法很多, 如放射治疗、肝动脉栓塞化疗、射频、局部酒精注射等。然而, 一项Cochrane Database回顾性临床调查研究发现没有一种辅助治疗方法可以显著延长HCC术后患者的生存期^[4]。因此, 药物在HCC治疗中起着不可替代的作用。然而, HCC对传统的化疗药物极不敏感, 至今为止还没有标准药物或方案^[5]。2007年索拉非尼(Sorafenib)的上市结束了HCC无有效治疗药物的历史, 开辟了HCC分子靶向治疗的新时代。但是, 索拉非尼临床试验结果并不甚满意, 与安慰剂相比较, 索拉非尼仅能延长晚期HCC患者2-3 mo的生存期^[6,7]。根据汤森路透医药信息数据库的(www.thomson-pharma.com)资料, 自2007-2015年共有25种分子靶向药物进行了治疗HCC的III期临床试验。让人沮丧的是, 迄今为止尚没有一种药物取得优于索拉非尼的临床效果。更加令人担忧的是, HCC已对索拉非尼产生获得性耐药, 严重影响了临床疗效, 尚没有一种二线药物能够在索拉非尼治疗失败后显著提高患者的生存期^[8]。

造成这些困境的原因是多方面的。有人认为, HCC临床试验的分子靶向药物多为酪氨酸激酶小分子抑制剂, 这些药物的主要作用机制为抑制新生血管生成, 而血管生成抑制剂对HCC仅有温和效果^[8]。然而, 血管生成抑制剂在治疗某些实体肿瘤中取得显著效果, 联合血管生成抑制剂和其他抗癌药物也提高某些癌症患者的生存期, 而对HCC治疗的效果并不显著^[8,9]。另外, 多数HCC患者合并肝硬化, 限制了药物剂量强度, 过量使用可导致毒性相关的死亡^[10]。目前根据皮肤不良反应和疾病进展模型来判断索拉非尼治疗效果的方法并不确切^[10,11]。更应该值得注意的是, 在过去10多年的药物临床试验中, 均没有根据肿瘤分子标志物对HCC患者进行预筛选。造成这种现象的原因在于HCC缺乏明显的“驱动癌基因”, 活检也不被作为强制性诊断的国际准则^[12]。

基因测序技术、蛋白质组学检测技术以及生物信息学与大数据科学的快速发展, 使得我们可以按照精准医疗的原则, 针对特定治疗的反应进行预测。预先把HCC患者细分为不同

的亚群, 使治疗药物更有针对性地针对特定人群, 从而提高药物的准确性。这一精准医疗的新观念和模式给HCC患者的治疗带来希望。

3 精准医学在HCC研究中的探索和进展

3.1 HCC的肿瘤标志物 生物信息学、大数据科学以及云计算等手段不断发展, 可以通过对大样本的分子信息进行快速准确判断分析, 寻找可靠的“标记”(Signature或Biomarker), 从而指导HCC易感性的判断和治疗方案的选择。

HCC基因易感性的研究包括孟德尔基因易感性(mendelian genetic predisposition)和多因子基因易感性(multifactorial genetic predisposition)分析。前者发病率低, 主要为代谢性疾病^[13-16]。在多因子基因易感性的研究中, 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)被认为与HCC的各个发展阶段存在相关性。由于缺乏高质量的研究标准、样本量小及缺乏独立验证, 使得SNPs在HCC中的临床应用尚不成熟^[17]。目前, 比较明确的是位于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)上的SNPs使得罹患肝硬化的高加索人种获得显著的HCC患病风险^[18]。有鉴于此, EGF抑制剂(Erlotinib)降低HCC风险的临床试验(NCT02273662)正在进行中。到目前为止, 尚没有一种药物(包括索拉非尼在内)被证实可以降低高危患者罹患HCC的风险(包括术后预防复发)^[19]。

寻找肿瘤标志物的前提是准确掌握HCC的分子表达谱, 近年来取得一定进展^[20,21]。比如, HCC患者存在染色体6p21(*VEGFA*)^[22]和染色体11q13(*FGF19/CNND1*)^[23]的高水平DNA扩增, 以及位于第9号染色体*CDKN2A*的纯合子缺失^[24]。最常见的是伴有端粒酶高表达的端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, *TERT*)基因启动子的突变(60%)^[24]。当然*TERT*基因启动子也受高拷贝数变异和乙肝病毒DNA插入的影响。HCC中*TP53*和*CTNNB1*基因突变也很常见(约25%-30%)^[24,25]。除此之外, HCC细胞还存在大量的低频率突变基因(如*AXIN1*、*ARID2*、*ARID1A*、*TSC1/TSC2*、*RPS6KA3*、*KEAP1*和*MLL2*等)^[24,25]。

3.2 HCC细胞“癌基因成癌环” 具有特定变异基因的癌细胞可以依靠单一活跃的癌基因而增殖和生存, 这一现象被称为“癌基因成

癌”(oncogenic addiction)^[26]. 而“癌基因成瘾环”(oncogenic addiction loop)则是围绕特定变异基因的一系列分子生物学事件, 涉及多个分子信号通路、受配体以及抑癌基因的突变. 在这些事件中起核心作用的是“驱动基因”(driver gene)和“驱动事件”(driver event). 药物干预主要围绕驱动基因和驱动事件而展开, 如果达到一定治疗效果则称其为可操作事件(actionable event)^[27]. 针对HCC的这方面研究, 主要围绕索拉菲尼而开展的, 业已证明索拉菲尼相关的作用靶点包括b-Raf, c-Raf, VEGFR-1和-2, PDGFR- α 和- β 以及c-Met等^[28]. 新一代测序技术的出现使得研究者可以从整个基因组的角度扩大视野寻找可能的“癌基因成瘾环”和“驱动事件”. 当然一些具有规范定义的处理算法(Treatment Algorithms)^[29], 以及数据库包括MyCancerGenome、Knowledge Base for Precision Oncology和Cancer Driver Log等^[30]中的数学模型提供了新的辅助研究工具. Andre等^[27]综合诸多因素, 建立了“靶优化”(Target prioritization)的证据分级标准. 新一代的功能诊断技术(next-generation functional diagnostic technologies)通过逼真的模拟, 可以帮助筛选靶向药物^[31].

3.3 临床试验结果再分析 尽管除索拉菲尼外其他进入临床试验的药物均未达到试验终点, 但通过对这些失败临床结果进行深度分析, 仍可以找到一些有益的线索. Ramucirumab单克隆抗体与VEGFR-2特异性结合, 抑制VEGF信号通路, 在治疗HCC的III期REACH临床试验中虽没有达到预期效果^[32]. 但通过对试验结果再分析发现, 基线甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)>400 ng/mL的患者在生存期方面受益于Ramucirumab的治疗^[32]. 基于此结果, 一项新的针对AFP>400 ng/mL HCC患者的Ramucirumab III期临床试验已经开始(NCT02435433). 像这样的例子还有很多, 如III期EVOLVE-1临床试验^[33]中失败的二线药物Everolimus对乙型肝炎亚组患者有生存期获益, 并发现TSC2的丢失是一个潜在的判断Everolimus能否使HCC患者获益的标志物^[34]. 再如高表达c-Met的HCC患者受益于Tivantinib治疗^[35], 从而推动了一项新的Tivantinib(NCT01755767)和另外两种c-MET抑制剂对高表达c-Met HCC患者的临床试验(NCT01737827、NCT01988493). 以上这些结

果提示继续挖掘分析临床试验结果有潜在的意义, 另一方面也说明针对HCC的巨大异质性需要利用精准医学的理念进行更加准确的分析, 才能使药物治疗有的放矢.

3.4 新的临床药品研究方案 至今只有索拉菲尼通过III期临床试验的残酷现实提示, 既往药品临床试验方案可能存在设计方面的缺陷. 精准医疗的核心是对疾病根据基因测序结果进行重新分类, 而目前试验方案的设计主要基于组织病理学分类. 在对BASIL试验(Refametinib联合索拉菲尼治疗HCC的II期临床试验, NCT01204177)的患者检测循环游离DNA后发现4例患者(4/69)RAS基因存在突变, 而这4例患者中有3例治疗后达到部分缓解^[36]. 这一发现提示, 之前大量的失败试验也许还不应定论, 应该对这些所谓失败的试验药物重新审视. 由于治疗和对照组的分类基础不是基因而是组织病理学层面, 很可能造成这两组没有同质性. 目前根据基因测序结果对患者进行重新分类后进行的“篮子试验”(Basket trial)、“雨伞试验”(Umbrella trial)、“多对一试验”(N-of-one trial)和美国国家癌症中心的NCI-MATCH试验均在推广探索中^[37].

3.5 循环肿瘤细胞 癌细胞在体内始终处于动态变化中^[38-41]. 同一患者不同时期(早期或晚期)、不同部位(原发灶和转移灶)、治疗前后(是否产生耐药)的肿瘤在某种程度上都会有不同^[27]. 反复HCC病灶穿刺活检存在出血和肿瘤播散的危险性. 因此, “液体活检”(Liquid biopsy)作为一种可以多次重复而且无创的技术应运而生. “液体活检”包括检测患者血液中循环肿瘤细胞及其衍生物如循环肿瘤微栓子、细胞碎片和游离肿瘤DNA等^[42]. 这一技术可以动态掌握HCC细胞的变化, 有助于HCC的预防、诊断、预后判断、治疗选择和药效观察, 也有利于精准医疗在HCC治疗中的实施.

4 精准医疗在HCC治疗中存在的主要障碍

4.1 HCC的高度异质性 精准医学的基础是对所得到的肿瘤组织标本进行检测分析, 进而准确描述肿瘤的基因组学变化(如SNPs、突变、拷贝数变异、基因重排等). HCC的高度异质性是困扰精准医疗的一大问题. HCC是一种多克隆疾病且随着病情进展、病灶位置的差异均会使其分子表达谱出现变化. 一项对多病灶

创新盘点

本文用有限的篇幅及严谨的逻辑对精准医疗理念在肝癌治疗中的现状、遇到的障碍和未来的希望进行了述评.

应用要点

以本文为基础, 了解精准医疗在肝癌治疗中的应用, 扩展文献阅读进而更深入地了解两者之间的关系, 有助于开展有益的基础研究乃至临床实践。

HCC患者的基因测序研究发现, 36%患者的不同病灶实质为不同克隆, 进而印证了HCC常常表现为多中心而非单中心发病这一客观事实^[43]。另一项研究^[44]发现HCC术后患者的复发病灶与原发病灶存在多种不同的基因变异。从恶性肿瘤进化论的角度考虑, 预测其生物学行为受诸多因素影响, 包括随机过程(stochastic process), 如遗传变异和遗传漂移(genetic drift), 以及决定性过程(deterministic process)即从具有相对适应性优势的众多基因型中进行达尔文筛选(darwinian selection)。这些众多且复杂的因素使得HCC遗传信息始终处于变化且难于预测^[45]。

4.2 难以确定的驱动癌基因和可操作事件 寻找并确定“驱动癌基因”和“可操作事件”是精准医疗在HCC的最大障碍。至今对于HCC细胞中是否存在“驱动癌基因”、“驱动事件”或“癌基因成癌环”还没有明确答案。平均每个HCC细胞基因组编码区内含有大约35-80个基因变异, 这其中可能约有4-8个是“驱动癌基因”^[25]。尚不明确这些基因是“驱动基因”还是不起主要作用的“路过基因”(passenger gene)。即使能够确定驱动癌基因, 也不能明确可成为可操作事件。作为目前唯一有效的抗HCC药物, 索拉菲尼并未确定其“驱动癌基因”和“驱动事件”, 其作用机制在于多靶点抑制。很多研究试图在索拉菲尼作用靶点及其相关可能靶点中寻找找到“驱动癌基因”和“驱动事件”, 但均未成功^[46]。

4.3 获得性耐药 对索拉菲尼的耐药是困扰HCC治疗的一大难题, 部分HCC患者对索拉菲尼根本没有反应, 另一部分开始有反应但很快产生耐药^[47]。造成获得性耐药的机制包括靶点的改变、其他信号通路的代偿机制、组织学的改变和药物转运体的过表达等。针对HCC对索拉菲尼耐药的机制, 可采取的策略包括新一代分子靶点抑制剂的使用、联合用药、预防抗药性产生的周期性停药(drug holidays)、双重靶点阻滞和计划性用药(drug scheduling)等^[48]。但对索拉菲尼治疗失败后的患者进行的二线药物临床试验均以失败告终^[8,9]。

5 前景展望

如果说2007年索拉菲尼的上市结束了HCC无有效治疗药物的历史, 为HCC的治疗打开一扇

窄窄的门。那么, 新兴的精准医学模式为HCC的防治铺了一条路。尽管这条路还有很多障碍, 比如HCC的高度异质性、驱动癌基因和可操作事件的复杂和不可预测性以及肿瘤细胞通过自身和对微环境影响而产生的耐药性。伴随着基因测序、生物信息学、大数据和云计算的发展, 在寻找肿瘤标志物和“癌基因成癌环”、对既往临床试验结果的进一步挖掘以及利用循环肿瘤细胞动态检测肿瘤的生物行为等方面取得的新进展给HCC的治疗带来一线曙光。近年来, 在其他肿瘤中取得重大突破的新型免疫疗法如CART细胞治疗^[49]和免疫检查点抑制剂^[50], 也为HCC治疗开辟了新的途径。利用精准医疗的核心思想把HCC患者在分子层面细分为不同的亚群继而设计新的试验方案势在必行。随着更新基因检测技术的应用, 以及多学科间如计算机科学、数学、信息学等在肿瘤领域的应用, 必将推动精准医学的进一步发展。

6 结论

精准医学作为一种新兴的医学概念和医疗模式, 在制定HCC治疗方案方面刚刚崭露头角, 目前还存在多种障碍。一方面, 在寻找HCC“肿瘤标志物”、探索“癌基因成癌环”和药物筛选中有一定进展, 新型临床试验方案在进行中。另一方面, HCC的高度异质性、难以确定的驱动癌基因和可操作事件、获得性耐药的出现和反复失败的临床试验结果给HCC的治疗带来挫折感和困惑。然而, 随着生物信息学、大数据科学以及云计算等手段不断发展, 精准医学相关技术必将日趋完善。尽管挑战和希望并存, 我们有理由相信希望大于障碍, 精准医学理念必将成功应用于HCC治疗的临床实践, 使广大HCC患者获得最大受益。

7 参考文献

- 1 Bando H, Takebe N. Perspectives on research activity in the USA on Cancer Precision Medicine. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 106-110 [PMID: 26531706 DOI: 10.1093/jjco/hyv162]
- 2 Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 473-484 [PMID: 26965202 DOI: 10.1038/nrd.2016.32]
- 3 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

- 4 Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD001199 [PMID: 19160192 DOI: 10.1002/14651858]
- 5 Ang C, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK. Targeted agents and systemic therapy in hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2013; 190: 225-246 [PMID: 22941024 DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0_15]
- 6 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 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- 7 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burack K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70285-7]
- 8 Chan SL, Wong AM, Lee K, Wong N, Chan AK. Personalized therapy for hepatocellular carcinoma: Where are we now? *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 77-86 [PMID: 26995632 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.008]
- 9 Villanueva A, Llovet JM. Second-line therapies in hepatocellular carcinoma: emergence of resistance to sorafenib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1824-1826 [PMID: 22355010 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-0151]
- 10 Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2072-2079 [PMID: 24589894 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0547]
- 11 Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llach N, Rimola J, Darnell A, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014; 61: 318-324 [PMID: 24703956 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.030]
- 12 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- 13 Dragani TA. Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol* 2010; 52: 252-257 [PMID: 20022654 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.015]
- 14 Calderaro J, Labruno P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prévot S, Quaglia A, Bedossa P, Libbrecht L, Terracciano L, Smit GP, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013; 58: 350-357 [PMID: 23046672 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.030]
- 15 Willson JS, Godwin TD, Wiggins GA, Guilford PJ, McCall JL. Primary hepatocellular neoplasms in a MODY3 family with a novel HNF1A germline mutation. *J Hepatol* 2013; 59: 904-907 [PMID: 23707370 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.024]
- 16 Li M, Gerber DA, Koruda M, O'Neil BH. Hepatocellular carcinoma associated with attenuated familial adenomatous polyposis: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 77-81 [PMID: 21813337 DOI: 10.1016/j.clcc.2011.05.007]
- 17 Nahon P, Zucman-Rossi J. Single nucleotide polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 663-674 [PMID: 22609306 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.035]
- 18 Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, Karl DL, Yamada S, Sninsky JJ, O'Brien TR, Dienstag JL, Tanabe KK, Chung RT. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 141-149 [PMID: 21440548 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.045]
- 19 Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RTP, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Le Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM, STORM Investigators. STORM: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2014; 32 Suppl 5: abstr 4006
- 20 陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊. 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 914-924
- 21 程冰冰, 李晓勇, 陈艳军, 崔卫东, 陈升阳, 刘少朋. 药物相关分子靶标检测在原发性肝癌化疗栓塞中的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 5693-5698
- 22 Llovet JM. Focal gains of VEGFA: candidate predictors of sorafenib response in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 560-562 [PMID: 24823635 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.019]
- 23 Sawey ET, Chanrion M, Cai C, Wu G, Zhang J, Zender L, Zhao A, Busuttil RW, Yee H, Stein L, French DM, Finn RS, Lowe SW, Powers S. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening. *Cancer Cell* 2011; 19: 347-358 [PMID: 21397858 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.040]
- 24 Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, Ueda H, Creighton CJ, Kato M, Tsuji S, Donehower LA, Slagle BL, Nakamura H, Yamamoto S, Shinbrot E, Hama N, Lehmkuhl M, Hosoda F, Arai Y, Walker K, Dahdouli M, Gotoh K, Nagae G, Gingras MC, Muzny DM, Ojima H, Shimada K, Midorikawa Y, Goss JA, Cotton R, Hayashi A, Shibahara J, Ishikawa S, Guiteau J, Tanaka M, Urushidate T, Ohashi S, Okada N, Doddapaneni H, Wang M, Zhu Y, Dinh H, Okusaka T, Kokudo N, Kosuge T, Takayama T, Fukayama M, Gibbs RA, Wheeler DA, Aburatani H, Shibata T. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet* 2014; 46: 1267-1273 [PMID: 25362482 DOI: 10.1038/ng.3126]
- 25 Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol

同行评价

本文比较全面的综述了肝癌精准诊断、精准治疗内容, 是一篇具有指导意义的述评文章。

- R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]
- 26 Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science* 2002; 297: 63-64 [PMID: 12098689 DOI: 10.1126/science.1073096]
- 27 Andre F, Mardis E, Salm M, Soria JC, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol* 2014; 25: 2295-2303 [PMID: 25344359 DOI: 10.1093/annonc/mdl478]
- 28 Wang P, Sun X. Clinical application of Sorafenib for treating hepatocellular carcinoma and beyond. *Clinical Cancer Drugs* 2015; 2: 128-137 [DOI: 10.2174/2212697X02666150622154113]
- 29 Le Tourneau C, Kamal M, Tsimberidou AM, Bedard P, Pierron G, Callens C, Rouleau E, Vincent-Salomon A, Servant N, Alt M, Rouzier R, Paoletti X, Delattre O, Bièche I. Treatment Algorithms Based on Tumor Molecular Profiling: The Essence of Precision Medicine Trials. *J Natl Cancer Inst* 2015; 108: pii djv362 [PMID: 26598514 DOI: 10.1093/jnci/djv362]
- 30 Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Translating cancer genomes and transcriptomes for precision oncology. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 75-88 [PMID: 26528881 DOI: 10.3322/caac.21329]
- 31 Friedman AA, Letai A, Fisher DE, Flaherty KT. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 747-756 [PMID: 26536825 DOI: 10.1038/nrc4015]
- 32 Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-870 [PMID: 26095784 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9]
- 33 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomised clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 34 Huynh H, Hao HX, Chan SL, Chen D, Ong R, Soo KC, Pochanard P, Yang D, Ruddy D, Liu M, Derti A, Balak MN, Palmer MR, Wang Y, Lee BH, Sellami D, Zhu AX, Schlegel R, Huang A. Loss of Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) Is Frequent in Hepatocellular Carcinoma and Predicts Response to mTORC1 Inhibitor Everolimus. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1224-1235 [PMID: 25724664 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0768]
- 35 Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63 [PMID: 23182627 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4]
- 36 Lim HY, Heo J, Choi HJ, Lin CY, Yoon JH, Hsu C, Rau KM, Poon RT, Yeo W, Park JW, Tay MH, Hsieh WS, Kappeler C, Rajagopalan P, Krissel H, Jeffers M, Yen CJ, Tak WY. A phase II study of the efficacy and safety of the combination therapy of the MEK inhibitor refametinib (BAY 86-9766) plus sorafenib for Asian patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5976-5985 [PMID: 25294897 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3445]
- 37 Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *Lancet Oncol* 2016; 17: e81-e86 [PMID: 26868357 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00620-8]
- 38 Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458: 719-724 [PMID: 19360079 DOI: 10.1038/nature07943]
- 39 Ling S, Hu Z, Yang Z, Yang F, Li Y, Lin P, Chen K, Dong L, Cao L, Tao Y, Hao L, Chen Q, Gong Q, Wu D, Li W, Zhao W, Tian X, Hao C, Hungate EA, Catenacci DV, Hudson RR, Li WH, Lu X, Wu CI. Extremely high genetic diversity in a single tumor points to prevalence of non-Darwinian cell evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E6496-E6505 [PMID: 26561581 DOI: 10.1073/pnas.1519556112]
- 40 Gay L, Baker AM, Graham TA. Tumour Cell Heterogeneity. *F1000Res* 2016; 5: pii F1000 [PMID: 26973786 DOI: 10.12688/f1000research.7210.1]
- 41 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065 DOI: 10.1038/nature12624]
- 42 Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics* 2013; 3: 377-394 [PMID: 23781285 DOI: 10.7150/thno.5195]
- 43 Ng IO, Guan XY, Poon RT, Fan ST, Lee JM. Determination of the molecular relationship between multiple tumour nodules in hepatocellular carcinoma differentiates multicentric origin from intrahepatic metastasis. *J Pathol* 2003; 199: 345-353 [PMID: 12579536 DOI: 10.1002/path.1287]
- 44 Tao Y, Ruan J, Yeh SH, Lu X, Wang Y, Zhai W, Cai J, Ling S, Gong Q, Chong Z, Qu Z, Li Q, Liu J, Yang J, Zheng C, Zeng C, Wang HY, Zhang J, Wang SH, Hao L, Dong L, Li W, Sun M, Zou W, Yu C, Li C, Liu G, Jiang L, Xu J, Huang H, Li C, Mi S, Zhang B, Chen B, Zhao W, Hu S, Zhuang SM, Shen Y, Shi S, Brown C, White KP, Chen DS, Chen PJ, Wu CI. Rapid growth of a hepatocellular carcinoma and the driving mutations revealed by cell-population genetic analysis of whole-genome data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 12042-12047 [PMID: 21730188 DOI: 10.1073/pnas.1108715108]

- 45 Lipinski KA, Barber LJ, Davies MN, Ashenden M, Sottoriva A, Gerlinger M. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine. *Trends Cancer* 2016; 2: 49-63 [PMID: 26949746 DOI: 10.1016/j.trecan.2015.11.003]
- 46 Chuma M, Terashita K, Sakamoto N. New molecularly targeted therapies against advanced hepatocellular carcinoma: From molecular pathogenesis to clinical trials and future directions. *Hepatol Res* 2015; 45: E1-E11 [PMID: 25472913 DOI: 10.1111/hepr.12459]
- 47 Zhai B, Sun XY. Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013; 5: 345-352 [PMID: 23898367 DOI: 10.4254/wjh.v5.i7.345]
- 48 Redmond KL, Papafili A, Lawler M, Van Schaeybroeck S. Overcoming Resistance to Targeted Therapies in Cancer. *Semin Oncol* 2015; 42: 896-908 [PMID: 26615134 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.028]
- 49 Klebanoff CA, Rosenberg SA, Restifo NP. Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers. *Nat Med* 2016; 22: 26-36 [PMID: 26735408 DOI: 10.1038/nm.4015]
- 50 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

