

# 浅谈晚期肝癌的综合治疗

曹月敏\* 王 丽 王兰辉

(河北省人民医院肝胆外科, 石家庄 050051)

中图分类号: R735.7

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2015)06-0481-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2015.06.001

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上高发的恶性肿瘤,其中 90% 以上为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),其他类型有肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝癌。HCC 的发病率有上升趋势,根据全国肿瘤登记中心 2012 年《肿瘤登记年报》数据<sup>[1]</sup>,我国肝癌发病率为 28.71/10 万,占有所有恶性肿瘤的第 4 位(10.04%),而死亡率为 26.04/10 万,占有所有癌症死亡的第 2 位(14.42%),仅次于肺癌。值得注意的是,肝癌发病率和死亡率均呈农村高于城市和男性高于女性,并随年龄增长而呈上升趋势,至 80 岁左右达高峰<sup>[2,3]</sup>,远高于欧美国家,绝对数位居全球各国之首。我国肝癌的防治形势十分严峻,来医院就诊的患者多为中晚期肝癌,现就晚期肝癌的综合治疗谈谈我们的认识。

## 1 我国 HCC 的特点

HCC 是具有中国特色的肿瘤,所谓“中国特色的肿瘤”,即在我国人群中,HCC 的发病率和死亡率显著高于欧美国家或者其他人种,在全球每年新发的 HCC 中,我国占到了 55%,而在全球因 HCC 死亡中,有 50% 发生在我国<sup>[4]</sup>。我国的 HCC 患者在病因学、病理生理学、生物学特征、临床表现、诊治策略以及预后和药物研发等方面均显著不同于欧美国家和其他人种。我国 90% 以上的 HCC 患者合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染或程度较重的肝硬化,具有累及全肝和肝外转移倾向的病理特点,而在欧美国家以肝转移癌最多,且不合并肝硬化<sup>[4]</sup>,75% 的 HCC 是由丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染所致。另外,我国的 HCC 患者发病还与饮水污染(蓝绿藻类毒素)、食物污染(黄曲霉毒

素)、嗜酒、吸烟、血色病、性激素、肥胖、亚硝胺类物质、幽门螺杆菌感染、缺硒等危险因素有关<sup>[5]</sup>。而在欧美国家和日本,HCC 常与酒精性肝炎、肝脏代谢疾病(非酒精性脂肪性肝炎)、自身免疫性疾病、隐源性肝病或隐源性肝硬化等危险因素有关。我国 HCC 的发生发展呈多阶段性即常呈多中心性生长,也就是说由二个或二个以上的部位同时或先后发生癌,影像学难发现微静脉浸润区和卫星转移灶,而且 HCC 起病隐匿、侵袭性高、生长迅速和早期诊断困难,在这些方面与欧美国家也有显著的不同,并且明显影响患者的诊疗和预防实践。在我国,大多数(85%)HCC 患者在确诊时,已局部晚期或远处转移或巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)C 期和 D 期,此时往往已不适合局部治疗,包括手术切除、射频消融(radio-frequency ablation, RFA)及肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)等。在诊断方面,基于欧美国家对血清甲胎蛋白(afetal protein, AFP)监测和诊断 HCC 敏感性和特异性的评价,不再推荐 AFP 作为诊断依据,而包括我国在内的大部分亚太地区的 HCC 患者多有 AFP 明显升高,与 ICC 相比有鉴别价值,故仍可用于 HCC 的诊断。在预防方面,我国学者早在 20 世纪 70 年代就提出:“管水、管粮、防肝炎”的七字预防方针,即不喝污染的水(内含蓝绿藻类毒素)、不吃发霉的食物(内含黄曲霉毒素)、全民进行乙肝疫苗接种等。在药物研发方面,也要针对我国 HCC 的生物特性如基因组学和生物靶点来开展新药研究,因为:①我国 HCC 患者的肝细胞存在原发性多药耐药性,包括 MDR-1 基因、P 糖蛋白过度表达;②我国 HCC 患者多有基础肝病(HBV/HCV 肝炎、肝硬化),肝功能有损害,肝细胞

\* 通讯作者, E-mail: cym700908@hotmail.com

对药物的代谢作用较差,明显限制化疗给药的剂量强度和密度,影响疗效;③有时化疗药还可激活 HBV/HCV 病毒,导致肝炎活动。因此,我们在研发新药时不同于欧美国家,要研发针对我国 HCC 的新药。关于 HCC 患者的预后,我国 HCC 患者与欧美国家 HCC 患者亦不同,我国晚期 HCC 患者的预后很差,如果给予最佳的支持疗法,在欧美国家生存时间为 6~9 个月,在我国与亚洲(不包括日本)生存时间为 3~4 个月。因此,在制定有中国特色的 HCC 治疗指南时,应综合考虑患者的全身状况、肝脏功能、肝外转移、血管侵犯、肿瘤大小、数目、位置等,为患者制定个体化综合治疗策略。

## 2 HCC 晚期的系统治疗

HCC 是一种全身性疾病或者说是全身疾病基础上的局部表现,正如汤钊猷所说:肝癌是机体、微环境(主要是免疫炎症微环境)和肿瘤三者间相互作用的结果,而这三者的相互作用涉及到身体的各个系统,以及肿瘤微环境的各方面及肿瘤细胞的各种表型,而且肝癌患者的全身状况是影响肝外转移的重要因素<sup>[6]</sup>。因此,单独依靠手术和其它局部治疗不能治愈,而且无论根治性切除、局部射频消融,还是肝移植术都不能防止其复发。肝癌复发率高,总的 5 年复发率 >60%<sup>[5]</sup>。因此,对于中晚期 HCC 内科治疗必不可少。内科治疗是防止复发转移,提高患者生存质量、延长生存期的重要方法。几乎所有的 HCC 患者都需要接受内科药物治疗,尤其是 HCC 的抗病毒治疗是不可或缺的重要环节<sup>[7]</sup>,有时甚至也是 HCC 患者的最后一道防线。在我国, HCC 患者往往并存慢性迁延性肝病,即高度恶性的 HCC 和慢性迁延性肝病在同一位患者,同一时间和同一脏器并存,且这两者往往相互影响,形成恶性循环。因此,内科药物治疗比较棘手,具有特殊性和复杂性,特别强调要统筹兼顾,全面合理,防止顾此失彼。秦叔逵等<sup>[8]</sup>认为 HCC 的系统治疗策略,应该是抗肿瘤和抗病毒相结合,控制病灶和保肝利胆相结合,祛邪(抑制杀灭肿瘤细胞)与扶正(改善体质与增强免疫)相结合,还需要西药和中药相结合等,即应该包括多种治疗手段,如分子靶向治疗,系统化疗,免疫治疗,抗病毒治疗,中医药治疗及支持对症治疗等。国内外慢性乙型肝炎管理共识或指南<sup>[9]</sup>均将治疗目标确定为:最大限度地长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎症坏死和纤维化,延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症,从而改善生活质量和延长生存时间。此外,还可以改善肝脏功能,防

止肝炎活动,有利于营养支持,以及其他治疗获益等<sup>[10-12]</sup>。

### 2.1 分子靶向药物治疗

HCC 的分子发病机制非常复杂,在 HCC 的发生发展过程中,存在一些关键环节,正是进行分子靶向治疗的基础和靶点,多种分子靶向药物可以作用于 HCC 细胞不同信号通路,从而发挥抗肿瘤的作用。索拉非尼是代表性药物,它是一种口服的新型多靶点,多激酶抑制剂,既可通过抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板源性生长因子受体(PDGFR)阻断肿瘤血管生成,又可通过阻断 Raf/MEK/ERK 信号传导通路抑制肿瘤细胞增殖,从而发挥双重抗 HCC 作用。当今,索拉非尼仍是不能切除和远处转移晚期 HCC 唯一取得肯定疗效的分子靶向药物,其对 HCC 治疗的临床研究也进一步深入<sup>[13]</sup>。全球范围开展的索拉非尼长期非干预治疗的安全性和远期疗效的Ⅳ期临床研究<sup>[14]</sup>结果正在进行最终分析,并已公布部分结果,已证实索拉非尼可延长晚期 HCC 患者的生存期,对于晚期 HCC,无论有无血管侵犯或肝外转移,索拉非尼均可使患者生存获益,从而获得美国 FDA,欧洲药品评价局(EMA),我国 CFDA 在内的多个国家和多个地区批准用于治疗晚期 HCC,更是开辟了分子靶向药物治疗 HCC 的新时代,索拉非尼联合其他治疗药物或方法有可能取得更好疗效。然而,索拉非尼的临床应用也面临一些困境,主要有 5 方面的问题<sup>[8]</sup>:①单药客观有效率很低,仅 2%~3%,亚太地区患者的中位生存期仅为 2.3~2.8 月,生存获益有限;②患者的临床主要症状改善不明显,症状进展时间与安慰剂无差异;③毒性反应较多,包括手足综合征、出血、高血压、腹泻及皮疹等;④没有研究明确生物标记物或分子表标记物以预测其疗效;⑤价格昂贵,每个月药费高达 5 万人民币,而且医疗保险不予报销,患者经济负担很重,我国接受非拉索尼治疗的患者很少,还不到全部新发患者的 1.0%。因此,作为分子靶向药物治疗的代表,索拉非尼对Ⅳ期 HCC 的疗效尚须更多的循证医学证据来支持。

### 2.2 系统化学治疗

早在 20 世纪 50 年代,系统化疗就用于晚期 HCC 治疗,常用药有 5 氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂(PDD)和多柔比星[阿霉素(ADM)]等。但 HCC 患者对化疗药不敏感,客观有效率波动很大(0~25%),也没有方案能使晚期 HCC 的 5 年生存率超过 5%。虽然国内外学者开展了许多研究,包括 PDD、5-FU、ADM 等单药或联合方案如 PIAF 方案:

PDD、INF(干扰素)、ADM、5-FU,疗效均不理想而且毒性反应较大,患者无明显的生存获益。2014 年公布的我国大陆和台湾地区以及韩国、泰国共同参与的多中心随机对照Ⅲ期临床试验结果<sup>[15]</sup>,应用 FOLFOX4 [奥沙利铂(OXA) + 亚叶酸钙(LV) + 5-FU]方案治疗不适合手术和局部治疗的晚期 HCC 患者,与多柔比星比较,可延长晚期 HCC 患者总体生存时间,并显著提高无进展生存期、缓解率和疾病控制率,首次提出系统化学治疗用于晚期 HCC 患者可取得生存获益,适合亚洲 HCC 患者的有效治疗,未发现新的毒性反应,患者的耐受性好,安全性高。初步推测 FOLFOX4 方案治疗晚期 HCC 疗效并不亚于索拉非尼,而该方案的化疗药物已纳入医保报销范围,经济卫生学具有明显的优势。该方案于 2013 年 3 月获得国家食品药品监督管理局批准可用于治疗晚期 HCC 患者。目前认为对于没有禁忌证的晚期 HCC 患者,系统化疗明显优于最佳支持疗法,但应严格掌握系统化疗的适应证和禁忌证。

2.2.1 系统化疗的适应证<sup>[8]</sup> ①合并肝外转移的晚期患者;②不适合手术和进行肝动脉栓塞化疗者,如肝脏弥漫性病变或肝血管变异;③合并门静脉主干或下腔静脉瘤栓者;④多次进行 TACE 后,肝血管阻塞和(或)介入治疗后复发者。

2.2.2 系统化疗的禁忌证<sup>[8]</sup> ①美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)系统评价患者的体力状态(performance status, PS)评分 > 2 分,Child-Pugh 评分 > 7 分;②白细胞 <  $3.0 \times 10^9/L$  或中性粒细胞 <  $1.5 \times 10^9/L$ ,血小板 <  $60 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 < 90 g/L;③肝、肾功能明显异常,天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 正常值 5 倍和(或)胆红素显著升高 > 正常值 2 倍,血清白蛋白 < 28 g/L,肌酐(Cr) ≥ 正常值上限,肌酐清除率(CCr) ≤ 50 ml/min;④有感染发热、出血倾向、中量或大量腹腔积液和肝性脑病者。如果具有上述情况之一,不宜进行系统化疗。

### 3 保肝抗病毒治疗

在我国,85% 的 HCC 患者具有肝病背景,主要是乙型病毒性肝炎和肝硬化,患者常伴有程度不同的肝功能异常和(或)HBV 活动,HCC 患者中 ≥ 80% 的患者 HBsAg 阳性,而同期普查的人群仅 10% ~ 15% 阳性,HBV-DNA 的载量也是 HCC 发生的又一重要因素。我国台湾陈建仁 1991 年 1 月 1 日 ~ 2004 年 6 月 30 日对 3653 例 30 ~ 65 岁社区居民慢性 HBV 感染者 HBV-DNA 的载量进行研究,随

访合计 41 779 人年,平均随访 11.4 年,基线 HBV-DNA 高水平 > 10 000 拷贝/ml 或 > 2000 IU/ml 是肝癌发生的强预测指标,其论文发表在世界权威期刊 *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*<sup>[16]</sup> 上。目前,已明确 HBV/HCV 持续感染是 HCC 发生、发展的主要病因因素,降低 HBV/HCV 复制水平是防治 HBV/HCV 相关 HCC 的关键措施之一。HBsAg 的高表达也是 HCC 发生的危险因素,对于 HBV 相关的 HCC 尚需重视 HBsAg 的定量检测<sup>[17]</sup>。目前,国内外高度重视对病毒相关 HCC 的抗病毒治疗。《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》提出<sup>[9]</sup>,慢性乙肝治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长生存时间。2014 年中华医学会和中国抗癌协会所属与肝癌相关的九个学组/专业委员会,依据现有的循证医学临床资料,首先发布了《HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》,以期进一步完善我国肝癌的规范化治疗<sup>[18]</sup>,主要治疗手段包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。

#### 3.1 抗病毒治疗的适应证

①具有乙型肝炎和(或)丙型肝炎背景的 HCC 患者,如监测病毒载量(HBV-DNA/HCV-RNA)变化以及肝炎活动者(血清 HBV-DNA >  $10^4$  拷贝/ml,谷丙转氨酶(ALT)活性异常);②对接受 TACE、分子靶向药物和化疗等治疗的 HCC 患者(因以上治疗均有激活肝炎病毒的潜在可能,而病毒复制活跃和肝炎活动会损害 HCC 患者的肝功能,明显影响抗肿瘤治疗);③存在病毒复制活跃或高风险者。

#### 3.2 抗病毒用药

包括干扰素(普通干扰素和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a)和核苷(酸)类似物(拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦和替比夫定等)、 $\alpha$  干扰素及其长效抑制剂和胸腺肽  $\alpha$ 1、白介素 2(IL-2)等。干扰素(IFN- $\alpha$ )和核苷/核苷类似物可减少 HBV 相关 HCC 发生的风险<sup>[19]</sup>,预防抗病毒治疗可有效降低肝切除术 HCC 患者 HBV 再激活的发生<sup>[20]</sup>。

干扰素包括普通  $\alpha$  干扰素和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a,具有抗病毒和免疫调节的双重作用。聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a Ⅲ期临床试验显示:HBsAg 阳性的慢性乙型肝炎(CHB)患者,单药治疗 48 周,随访 24 周时 HBeAg 血清学转换率为 32%,随访 48 周时达

43%。对 HBeAg 阴性的 CHB 患者(60% 为亚裔)单药治疗 48 周,停药随访 24 周时 HBV DNA  $<10^4$  拷贝/ml 的患者为 43%,随访 24 周时为 3%,停药随访至 3 年时增加至 8%<sup>[21]</sup>。

核苷和核苷(酸)类似物(NAs)已成功用于 CHB 治疗。应用 NAs 长期治疗可改善 CHB 患者的肝组织坏死和纤维化逆转。Dienstag 等<sup>[22]</sup>采用拉米夫定(LAM)治疗 CHB 患者,随访中位时间 3.5 年,56% 患者肝组织坏死炎症改善,33% 无改变。Hadziyannis 等<sup>[23]</sup>采用阿德福韦酯(ADV)治疗 70 例 HBeAg 阴性 CHB,治疗 192 周和 240 周时,分别有 86% 和 83% 患者肝组织坏死炎症改善,73% 和 75% 患者纤维化改善。Marcellin 等<sup>[24]</sup>采用 ADV 治疗 171 例 HBeAg 阳性 CHB,其中 15 例有基线和随访 5 年的配对肝组织检查资料,67% 患者肝组织坏死炎症改善,60% 患者纤维化改善。Liaw<sup>[25]</sup>报道 641 例接受替诺福韦酯(TDF)治疗,489 例(76%)完成 240 周治疗,348 例(54%)在基线和 240 周时肝活组织检查结果,304 例(87%)肝组织改善,176 例(51%)240 周时发生肝纤维化逆转( $P < 0.0001$ );96 例(28%)基线为肝硬化(Ishak 评分为 5 或 6)中,71 例(74%)240 周时肝组织检查 Ishak 评分下降  $\geq 1$ ,表示肝硬化逆转。核苷(酸)类似物为口服制剂,使用方便,不良反应少,而且可直接抑制病毒复制,降病毒快速,强效,但核苷酸类似物可以引起耐药。因此,开始应选择强效、低耐药的抗病毒药物如恩替卡韦。

#### 4 重视晚期 HCC 并发症的处理

HCC 患者常可发生多种并发症,包括肝性脑病、消化道出血、癌结节破裂、继发性感染和伴癌综合征等。癌结节破裂和消化道出血有时需要外科手术治疗。因此,在肝癌治疗全过程中,应该加以全面考虑,统筹处理,加强支持疗法,包括镇静、保肝利胆、纠正贫血、改善营养状况、合并糖尿病的患者控制血糖、纠正低蛋白血症、控制腹水以及防治消化道出血等并发症。这些支持对症治疗措施,对于减轻 HCC 患者痛苦、改善生活质量、保证抗肿瘤治疗的顺利实施及其效果是非常重要的<sup>[8]</sup>。

#### 5 免疫治疗和放射治疗

近年来,肝癌的免疫治疗也取得了显著进展,例如近期完成的基因重组牛痘病毒 JX-594 对晚期 HCC 的临床 II 期试验,2 组高低不同剂量的溶瘤病毒 JX-594 瘤内注射治疗晚期肝癌后均产生明显疗

效,2 组患者的中位生存期分别为 14.1、6.7 月,高剂量组具有明显生存优势<sup>[26]</sup>。此外,肝癌疫苗(树突状细胞疫苗)正在研制。“三维适形放疗”的出现,使放射治疗在肝癌治疗中的地位有了新的评估,在三维影像的基础上以及在三维治疗计划指导下,实施的射线剂量与靶体积形状相一致的放疗,是利用高能放射线聚集在肿瘤中心杀死肿瘤细胞的新型放射手段,其肿瘤靶区剂量很高,大大超过常规剂量即以常规分割方式(每周 5 次放疗,1.8 ~ 2.0 Gy/次,总剂量 70 Gy 左右)治疗大体积肿瘤,可使直径  $>10$  cm 的肝内肿瘤达到完全缓解<sup>[27]</sup>,而周围区域,尤其是重要器官的剂量很低,对正常组织影响小。但肝癌的免疫治疗和“三维适形放疗”的适应证和疗效尚需要更多的循证医学证据证实。

综上所述,晚期 HCC 患者的治疗依然是全球的共同难题,尤其是 HCC 的复发和转移。未来一方面可以通过分子细胞生物学的先进方法,进行基因组测序(第 2 代和第 3 代深度测序),找到特异性驱动基因、新的靶标和预测因子,选择合适的患者,进行分子分型指导下的个体化研究和治疗<sup>[8]</sup>;另一方面必须根据新的循证医学证据对 HCC 的规范治疗进行修改、补充和更新<sup>[28]</sup>。多学科综合治疗是当今 HCC 临床治疗的方向。

#### 参考文献

- 1 叶胜龙. 2013 年肝癌领域新进展. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1): 2-4.
- 2 Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of incidence and mortality in China cancer Registries, 2009. Chin J Cancer Res, 2013, 25(1): 10-21.
- 3 Chen WQ, Zheng RS, Zhan SW. Liver cancer incidence and mortality in China, 2009. Chin J Cancer, 2013, 32(4): 162-169.
- 4 黄志强, 主编. 黄志强肝胆外科讲义. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 23-44.
- 5 吴孟超, 吴在德, 主编. 黄家驷外科学. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 1693.
- 6 汤钊猷. 肝癌研究的变迁与趋势. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3): 193-196.
- 7 Chau GY. Resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: evolving strategies and emerging therapies to improve outcome. World J Gastroenterol, 2014, 20(35): 12473-12484.
- 8 秦叔逵, 吴 穷. 肝细胞癌系统治疗的进步. 中国处方药, 2013, 11(5): 29-33.
- 9 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 中国肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- 10 European Association for the Study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.

11 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International*, 2012, 6(3): 531 – 561.

12 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661 – 662.

13 Peck-Radosavljevic M. Drug therapy for advanced-stage liver cancer. *Liver Cancer*, 2014, 3(2): 125 – 131.

14 Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. GIDEON (global investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(5): 609 – 617.

15 Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the EACH study. *Oncologist*, 2014, 19(11): 1169 – 1178.

16 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006, 295(1): 65 – 73.

17 Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, et al. Quantitative levels of hepatitis B virus DNA and surface antigen and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B receiving long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Cancer*, 2014, 3(1): 41 – 52.

18 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(5): 321 – 326.

19 Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy. *Hepatology*, 2013, 57(1): 399 – 408.

20 陈新月, 柳雅立. 干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的评价与探索. *中华传染病杂志*, 2014, 32(1): 55 – 58.

21 Huang G, Lai EC, Lai WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels. *Ann Surg*, 2013, 257(3): 490 – 505.

22 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*, 2003, 124(1): 105 – 117.

23 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1743 – 1751.

24 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 48(3): 750 – 758.

25 Liaw YF. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral therapy. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 880 – 881.

26 Heo J, Reid T, Ruo L, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med*, 2013, 19(3): 329 – 336.

27 杜运生, 周宁新, 主编. 肝癌外科治疗进展. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社, 2012, 164.

28 Choi C, Choi GH, Kim TH, et al. Multimodality management for Barcelona Clinic Liver Cancer Stage C hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*, 2014, 3(3–4): 405 – 416.

(收稿日期: 2014 – 11 – 20)

(修回日期: 2015 – 03 – 24)

(责任编辑: 李贺琼)