



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(1):109-115.

· 文献综述 ·

中晚期肝细胞肝癌的靶向治疗：困境与希望

郭之野 综述 黄飞舟 审校

(中南大学湘雅三医院 普外一科, 湖南 长沙 410013)

摘要

肝细胞肝癌(HCC)由于起病隐匿,大部分患者确诊时已失去根治的机会,故化学药物治疗在中晚期HCC治疗中有重要地位。随着在基因层面认识的提高和分子生物学研究的深入,对HCC的发病原因及分子通路都有了更新的了解,为靶向药物的运用提供了基础。近10余年来,HCC的靶向药物研究已取得部分成果,索拉非尼已被FDA批准用于治疗进展期HCC。然而其余靶向药物的临床试验结果却不尽人意,HCC靶向药物的研究似乎进入了瓶颈期。笔者就中晚期HCC的靶向药物治疗进展做一综述,并分析诸多临床试验失败的可能原因及可行的解决措施。

关键词

癌,肝细胞;分子靶向治疗;综述文献
中图分类号:R735.7

Targeted therapy for hepatocellular carcinoma of middle and advanced stage: quandaries and prospects

GUO Zhiye, HUANG Feizhou

(The First Department of General Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Most patients with hepatocellular carcinoma (HCC) lose the opportunity for radical treatment due to the insidious onset of HCC, thus chemotherapy plays an important role in treatment of HCC at middle and advanced stage. The etiology for and the molecular pathways involved in HCC have been further understood with the development of genetic knowledge and molecular biology, which provide the biological rationale for targeted therapy. In more than 10 recent years, some advances have been achieved in targeted drugs for HCC, and sorafenib has already been approved by FDA for advanced HCC, while the results of other clinical trials of targeted drugs are less than satisfactory, and the research of targeted drugs for HCC seems to enter a stagnant state. Here, the authors discuss the current advances in targeted therapy for HCC and analyze the causes for the failure of many clinical trials as well as the potential solutions.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Molecular Targeted Therapy; Review
CLC number: R735.7

肝细胞肝癌(HCC)作为最常见的恶性肿瘤之一,全球发病率和病死率分别位于第6和第3位。

由于乙肝等危险因素,世界每年新发病例的50%来自中国,病死率在中国恶性肿瘤中排第2位^[1]。

收稿日期:2016-11-10; 修订日期:2016-12-14。

作者简介:郭之野,中南大学湘雅三医院硕士研究生,主要从事肝癌、肝硬化的基础与临床方面的研究。

通信作者:黄飞舟, Email: huangfeizhou@medmail.com.cn

肝移植和手术切除是治愈早期HCC的有效措施。然而HCC起病隐匿,进展迅速,80%患者在确诊时已是中晚期,失去手术机会。姑息性切除、射频消融、肝动脉栓塞化疗(TACE)、全身系统性化疗、中医治疗等能缓解患者症状,延缓HCC进展,但无法明显提高中晚期HCC患者生存期^[2]。随着对HCC基因层面认识的提高和分子生物学研究的深入,靶向药物的研制和临床试验成为治疗中晚期HCC的研究热点。本文就HCC的分子靶向药物治疗进展和面临的困境做一综述。

1 与靶向治疗相关的分子信号通路

HCC在临床表现和基因层面均存在特异性和异质性。随着第二代测序技术的运用,从分子生物学水平分析跟HCC发病相关的基因突变和分子缺陷,发现了多条癌变基因及与之相关的信号通路^[3]。根据trunk vs. branch理论^[4]:关键性的突变造成原始的损伤,并被一部分组织识别转变成HCC。关键的突变点及相应的缺陷分子为靶向治疗提供了理论依据。

1.1 血管生成相关因子

肿瘤的发生发展伴随着局部组织中血管生成与抗血管生成间平衡的破坏。血管生成包括自发的即从原有血管出现新的分支和非自发血管生成,即通过内皮细胞分裂、增值、融合产生新生血管^[5]。调节着血管生成多个环节的分子有血管内皮生长因子(VEGF)家族、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等。部分靶向药物以此类分子为靶点抑制肿瘤血管生成,这些药物包括:索拉非尼、瑞戈非尼、舒尼替尼、布立尼布、沙利度胺、重组人血管内皮抑素、贝伐单抗^[6]等。

1.2 EGFR、IGF 和 HGF/c-MET 通路

包括HCC在内的多种实体瘤中均有表皮生长因子受体(EGFR)的高表达。EGFR可与胰岛素样生长因子(IGF)、肝细胞生长因子(HGF)结合参与调控下游的激酶通路如HGF/c-MET通路^[7]。作用于该通路的药物有:西妥昔单抗、厄洛替尼、拉帕替尼、替万替尼、吉非替尼^[8]等。

1.3 PI3K/AKT/MTOR 信号通路

哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一类位于磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)下游的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶信号通路。该通路调控着细胞生

长、增值、血管生成等致瘤过程^[9]。有研究^[10]显示mTORC1信号通路在调控HCC的糖酵解中起着关键作用。作用于该通路的药物有:哌立福新、依维莫司、西罗莫司、坦西莫司等。

1.4 RAS/MAPK/ERK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)在肝细胞癌的增值和侵袭中起着重要作用。有研究^[11]显示Ras/MAPK信号通路在50%~100%的HCC患者中被激活,并提示着不良预后^[11]。此外能激活该通路的剪接因子hnRNP A1/A1b和hnRNP A2/B1在HCC细胞中表达上调,hnRNP A2/B1和hnRNP A1/A1b在肿瘤细胞的维持中发挥作用^[12]。作用于该通路的药物有:索拉非尼、司美替尼等。

1.5 Wnt 信号通路

Wnt基因最早在乳腺癌中被分离,之后该通路的异常激活在其他恶性肿瘤如小肠癌的早期病变中被发现。Wnt/ β -连环蛋白激活核内靶基因的表达促进肿瘤的进展。Wnt/ β -连环蛋白信号通路在肝脏的病理生理学中也起着重要作用,接近一半的HCC患者有Wnt/ β -连环蛋白信号通路的异常激活^[13]。但编码 β -连环蛋白的基因突变频率在HCC患者中并不高,且Wnt信号通路作用范围广泛,致使针对该通路的靶向药物疗效不理想。目前运用miR-98、miR-885-5p等抑制该信号通路治疗HCC的研究已经展开^[14]。

1.6 JAK/STAT 信号通路

研究^[15]显示JAK1的突变可以激活JAK/STAT信号通路,调控细胞的增殖、分化和凋亡。该通路为HCC的分子靶向治疗提供了新方向。JAK1/2抑制剂卢索替尼(ruxolitinib)有望被用于HCC的治疗。

2 靶向药物分类

2.1 表皮生长因子及其受体抑制剂

2.1.1 厄洛替尼 厄洛替尼是一种特异性的EGFR和人类表皮生长因子受体1(HER1)抑制剂。在细胞和动物实验中证实EGFR和HER1在HCC的发生发展中起着重要作用。Zhu等^[16]对720例肝功能Child评分A级的进展期HCC患者进行索拉非尼+厄洛替尼(试验组)与索拉非尼+安慰剂(对照组)的随机双盲III期临床试验显示:试验组总反应率高于对照组(6.6% vs. 3.9%, $P=0.102$),但疾病控制率结果不理想(43.9% vs. 52.5%,

$P=0.21$), 两组中位总生存期 (overall survival, OS) 接近 (9.5 个月 vs. 8.5 个月, $HR=0.929$, $P=0.408$), 中位进展时间 (time to progress, TTP) (3.2 个月 vs. 4.0 个月, $HR=1.135$, $P=0.18$)。提示索拉非尼联合运用厄洛替尼可控制 HCC 进展但并不能明显提高患者生存期。另有研究^[17]将厄洛替尼 (150 mg/d) 联合贝伐单抗 (5 mg/kg, 每2周) 治疗进展期 HCC, 51 例患者的中位无进展生存期 (progress free survival, PFS) 为 2.9 个月, 中位 OS 为 10.7 个月。治疗相关的副反应包括皮疹、腹泻和消化道出血等。

2.1.2 西妥昔单抗 西妥昔单抗是一种作用于细胞外 EGFR 的重组 IgG1 单克隆抗体。Zhu 等^[18]对 30 例进展期 HCC 患者的 II 期临床试验显示: 中位 OS 为 9.6 (4.3~12.1) 个月, 中位 PFS 为 1.4 (1.2~2.6) 个月, 其中 5 例患者获得了 2.8~4.2 个月的疾病稳定期。大部分患者能对药物耐受, 未发生治疗相关的 4~5 级毒性事件, 西妥昔单抗在轻中度肝功能不全的患者中谷浓度也无显著改变。但试验结果无法证明其在 HCC 的治疗中有显著抗肿瘤的作用。另一项 II 期临床试验显示: 将西妥昔单抗联合吉西他滨加奥沙利铂 (GEMOX) 用于治疗 45 例未接受过系统治疗的中晚期 HCC 患者, 20% 患者获得缓解, 40% 患者疾病稳定, 中位 PFS 和 OS 分别为 4.7、9.5 个月^[19]。治疗相关的不良反应包括血小板减少、中性粒细胞减少、贫血, 部分患者还表现有神经毒性和皮肤症状。

2.1.3 吉非替尼 吉非替尼是一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 目前主要用于治疗晚期或已转移的非小细胞肺癌。已有研究人员提出吉非替尼联合伊立替康治疗进展期 HCC 的设想。该研究显示: 吉非替尼联合喜树碱衍生物 sn-38 (伊立替康的活性中间体) 可在体外抑制 HCC 细胞的增值^[20]。虽然目前还没有吉非替尼运用于 HCC 的临床报导, 但已体现出在 HCC 治疗中的潜力。

2.2 血管生成抑制剂

2.2.1 沙利度胺 沙利度胺在部分进展期 HCC 患者显示出了抗肿瘤活性。由 43 例未接受过系统治疗的进展期 HCC 患者参与的 II 期临床试验显示: 沙利度胺的反应率为 9%, 疾病控制率为 33%, 中位 PFS 为 1.9 (1.7~2.1) 个月, 中位 OS 为 4.6 (2.3~6.9) 个月, 患者能对药物耐受^[21]。然而沙利度胺在起到抗肿瘤作用的同时并没有显著提高患者生存期, 其中 IL-6 和 IL-8 水平与患者的生

存期负相关。Pinter 等^[22]的研究显示: 28 例中晚期 HCC 患者在接受沙利度胺治疗后, 2 例患者分别获得了 2.6、5.4 个月的疾病稳定期, 全部患者的中位 OS 为 5.1 个月, 肝功能水平高的患者生存优势更明显。治疗中的副反应有疲劳、头晕、恶心和便秘等。虽然患者能对上述反应耐受, 但总体治疗效果并不理想。目前的临床研究倾向于将沙利度胺作为 TACE 的佐药使用, 确实有效提高了 HCC 的疾病控制率^[23-24]。

2.2.2 贝伐单抗 贝伐单抗是一种抗 VEGF 单克隆抗体, 也是第一个被证实可用于抗肿瘤的血管生成抑制药。贝伐单抗无论是单药使用还是联合其他细胞毒性药物 (吉西他滨、奥沙利铂、卡培他滨) 或联合厄洛替尼治疗 HCC 都显示出其抗肿瘤疗效。一项贝伐单抗联合厄洛替尼治疗 HCC 的 II 期临床试验显示: 59 例受试者中位 OS 为 13.7 个月, 中位 PFS 为 7.2 个月, 其中有 64% 患者 PFS 达到 16 周^[25]。治疗相关的不良事件包括疲劳、腹泻、高血压、转氨酶升高和消化道出血等。Pinter 等^[26]对 32 例进展期 HCC 患者进行随机双盲 II 期临床试验, 将 TACE 联合贝伐单抗设为试验组, TACE 加安慰剂设为对照组。结果显示: 试验组中位生存期低于对照组 (5.3 个月 vs. 13.7 个月, $HR=1.7$, $P=0.195$), 在肝功能 Child 评分 A 级的患者中差异更明显 (7.3 个月 vs. 26.5 个月, $HR=2.6$, $P=0.049$)。Knox 等^[27]将贝伐单抗联合坦西莫司对 28 例进展期 HCC 患者进行 II 期临床试验显示: 16 例患者有 6 个月以上的 PFS, 所有受试者的中位 PFS 和 OS 分别为 7、14 个月。药物的不良反应主要有血细胞减少症、疲劳、口腔黏膜炎、腹泻和轻微的出血现象。有研究^[28]显示, 接受贝伐单抗治疗的 HCC 患者的 OS 与 IL-6、IL-8 水平负相关, 其机制还有待进一步研究。

2.2.3 重组人血管内皮抑素 (恩度) 重组人血管内皮抑素能抑制内皮细胞增殖、迁移和血管生成, 拥有广泛的抗实体瘤作用。但因为易于降解和分布到其他组织中的特点, 在临床上的作用有限。已有研究^[29]尝试运用疟原虫环孢子蛋白 (circumsporozoite protein, CSP) 结合恩度以达到选择性作用于肝细胞的目的。动物水平的研究也正在展开^[30-31]。

2.3 多激酶抑制剂

2.3.1 索拉非尼 索拉非尼是作用于包括 Paf、VEGF 受体 1-3、PDGF 受体、c-KIT、FLT-3 和

p38 等多种激酶的抑制剂,是第一个也是目前唯一被 FDA 批准用于治疗进展期 HCC 的分子靶向药物。国际多中性双盲研究 (SHARP 研究) 和亚太地区的 III 期临床试验 (亚太研究) 均证实了索拉非尼在治疗中晚期 HCC 上的肯定疗效。其中 SHARP 研究对 602 例未接受过系统治疗的进展期 HCC 患者进行对照试验显示: 索拉非尼组的患者 OS 明显延长 (索拉非尼组 10.7 个月 vs. 安慰剂组 7.9 个月, $P < 0.001$), 治疗相关的副反应包括腹泻、体质量减轻、手足综合征和低磷血症等。亚太研究显示: 226 例未进行过系统治疗的进展期 HCC 患者中, 索拉非尼组 (400 mg, 2 次/d)、安慰剂组中位 OS 为 6.5、4.2 个月 ($P = 0.014$), 中位 TTP 为 2.8、1.4 个月 ($P = 0.0005$)。正因为索拉非尼在延长中晚期 HCC 患者生存期上的肯定疗效, 很多研究^[32]提出了用索拉非尼联合其他靶向药物以进一步提高患者生存期。索拉非尼也被用于 TACE 的辅助用药。Erhardt 等^[33]对 43 例 HCC 患者进行 TACE (1 次/6 周) 加索拉非尼 (400 mg, 2 次/d) 的 II 期试验显示: 患者的中位 TTP 为 16.4 个月, 中位 OS 为 20.1 个月, 根据 EASL 标准, 疾病控制率达到 74.4%。试验取得了较满意结果, 且大部分患者能对治疗耐受。

2.3.2 瑞戈非尼 瑞戈非尼是一种在结构上与索拉非尼相似的多激酶抑制剂, 广泛作用于 VEGF 受体 1-3、PDGF 受体、c-KIT、c-RAF、FGFR 受体 1 等^[34-35]。在针对奥沙利铂 + 伊立替康治疗方案失败的转移性结直肠癌中疗效已被肯定^[36]。Bruix 等^[37]对 567 例已接受索拉非尼治疗的进展期 HCC 患者的一项 III 期临床试验 (RESORCE 研究) 显示, 瑞戈非尼组的中位 OS (10.6 个月) 与安慰剂组 (7.8 个月) 相比有明显优势。瑞戈非尼在治疗中常见的不良反应包括高血压、手足综合征、疲劳和腹泻等。鼓舞人心的是 RESORCE 研究是自 SHARP 研究后首个在治疗进展期 HCC 上取得满意结果的临床试验, 由此可见, 在以对索拉非尼无法耐受的一部分 HCC 患者为对象进行的临床试验中, 瑞戈非尼有望取代索拉非尼并与其他靶向药物或三线药物联合治疗进展期 HCC, 为药物的临床试验提供了新的备选方案。

2.3.3 舒尼替尼 舒尼替尼和索拉非尼一样是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 主要作用于 VEGFR-1/2/3、PDGFR- α/β 等^[38]。在治疗胃肠道间质瘤 (GIST)、进展期肾细胞癌和神经内分

泌瘤中效果明显。研究^[39]显示, 依据实体瘤反应评估标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 对 26 例进展期 HCC 患者进行舒尼替尼治疗后, 22 例患者肿瘤无生长, 10 例患者肿瘤有明显坏死 (坏死部分体积 \geq 肿瘤体积的 30%), 中位 TTP 为 6.4 个月。另一项 II 期试验显示: 37 例进展期 HCC 患者在接受舒尼替尼治疗后, 1 例患者获得部分缓解, 13 例患者获得了超过 3 个月的疾病稳定期。治疗相关的不良反应有血小板减少、中性粒细胞减少、乏力、手足综合征和贫血, 其中出现 4 例可能和治疗相关的死亡^[40]。因为严重的副反应, 与索拉非尼相比, 舒尼替尼的 III 期试验均未取得成功^[41]。

2.3.4 拉帕替尼 拉帕替尼通过插入 EGFR 和 HER2/NEU 的 ATP 结合位点抑制这两种受体。Ramanathan 等^[42]进行的 II 期临床试验显示: 57 例患者 (胆管癌 17 例, HCC 40 例) 中, 5% 的 HCC 患者对拉帕替尼有反应 (胆管癌患者对拉帕替尼的反应率为 0%), 胆管癌、HCC 患者的 PFS 为 1.8、2.3 个月, 中位生存期为 5.2、6.2 个月, 且 EGFR 基因型重复倍数与患者的 PFS 和生存期负相关。另一研究^[43]显示: 26 例接受拉帕替尼治疗的 HCC 患者中, 6 例患者获得了 4 个月以上的疾病稳定期, 中位 PFS、OS 分别为 1.9、12.6 个月。治疗相关不良反应包括腹泻、恶心和皮疹等。所有患者均能对拉帕替尼耐受, 但只有一小部分患者明显受益, 且在患者样本中未发现 EGFR 和 HER2/NEU 的突变。拉帕替尼在分子水平的作用机制及其与临床的结合还有待深入研究。

2.4 其他

2.4.1 依维莫司 依维莫司是一种 mTOR 信号通路抑制剂。Shiah 等^[45]用依维莫司对 39 例进展期 HCC 患者进行治疗, 高频率组 (2.5~10 mg/d) 和低频率组 (20~70 mg/周) 的疾病控制率分别为 71.4% 和 44.4%^[44]。发生率 $\geq 10\%$ 的不良事件有血小板减少、低磷血症、转氨酶升高。对于 HBV-DNA 复制活跃的患者, 肝炎复发率高达 46.2%。另有研究将依维莫司加索拉非尼用于肝移植后的 HCC 复发患者, 中位 OS 为 19.3 个月, 中位 TTP 为 6.77 个月。治疗相关的副反应包括高血糖和黏膜炎。Sanoff 等^[46]用依维莫司 (7.5 mg/d) 联合帕瑞肽治疗 24 例已转移的 HCC 患者, 试验未达到理想结局而终止, 中位 TTP、OS 分别为 3.5、6.7 个月。

3 靶向药物研究的过去、现在和将来

化学药物治疗包括靶向药物是目前治疗大多数中晚期HCC的首选,从2007年FDA批准索拉非尼用于治疗中晚期HCC至今即将过去10年,其他多种靶向药物的研制和临床试验也都正在全世界范围展开,然而可供选择的药物种类和药效始终有限,因此迫切需要更多的靶向药物研究和运用于临床。除了多年前的索拉非尼和近期的瑞戈非尼的III期临床试验取得阳性结果外,其余药物如舒尼替尼、布力尼布的III期临床试验均以失败告终^[47]或仍在进行中。索拉非尼与其他药物试验结果之间的差异令人在意,追溯缘由,可能有如下几点:(1)索拉非尼作为多激酶抑制剂作用途径广泛且复杂,因此在III期临床试验中有较多的敏感人群。相对其他药物,如沙利度胺用于VEGF高表达的患者时有明显的抗肿瘤作用,但对表达不高者作用不显著^[48]。(2)治疗相关的不良反应降低了患者的耐受,如上述舒尼替尼的III期试验,最终因严重不良事件终止。(3)潜在肝硬化和肝功能低下使部分药物无法达到有效浓度。(4)研究终点的选择标准不同,适用于索拉非尼的标准未必同时适用其他靶向药物。如linifanib的一项III期试验中,TTP和ORR均较索拉非尼有优势但试验未达到主要终点而宣告失败^[49]。综上,或许可以对靶向药物的临床试验进行调整,对不同生物学指标的患者进行亚组的分组,如一项II期试验就将tivantinib用于MET高表达的患者并取得了较满意结果^[50]。针对不良事件调整用药剂量与频率,或辅以相应药物,如应用硫普罗宁降低伴有病毒性肝炎的HCC患者化疗副作用^[51]。此外依据肝功能Child评分进行亚组分组,调整各亚组用药剂量与频率,提高患者耐受。根据药物作用原理制定合适的试验终点或药效评价标准也有可能提高试验的成功率,有学者^[52]提出实体瘤改良反应评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)在评价索拉非尼对于HCC的疗效时优于传统的RECIST。目前全球正在进行的关于HCC靶向治疗的各期临床试验多达100多项,HCC的靶向药物研究充满希望但任重道远。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J].

CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.

- [2] Lan T, Chang L, Rahmathullah MN, et al. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15):e3185. doi: 10.1097/MD.0000000000003185.
- [3] Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5):1031–1042. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.035.
- [4] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10):883–892. doi: 10.1056/NEJMoa1113205.
- [5] Berretta M, Rinaldi L, Di Benedetto F, et al. Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:428.
- [6] Fuso Nerini I, Cesca M, Bizzaro F, et al. Combination therapy in cancer: effects of angiogenesis inhibitors on drug pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1):61. doi: 10.1186/s40880-016-0123-1.
- [7] Komposch K, Sibia M. EGFR Signaling in liver Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1). pii: E30. doi: 10.3390/ijms17010030.
- [8] Ribback S, Sailer V, Böhning E, et al. The Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Gefitinib Reduces but Does Not Prevent Tumorigenesis in Chemical and Hormonal Induced Hepatocarcinogenesis Rat Models[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10). pii: E1618. doi: 10.3390/ijms17101618.
- [9] Tarantino G, Maqistri P, Ballarin R, et al. Oncological Impact of M-Tor Inhibitor Immunosuppressive Therapy after Liver Transplantation for Hpatocellular Carcinoma: Review of the Literature[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:387.
- [10] Zhao X, Jiang P, Deng X, et al. Inhibition of mTORC1 signaling sensitizes hepatocellular carcinoma cells to glycolytic stress[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10):2289–2298.
- [11] Delire B, Starkel P. The Ras/MAPK pathway and hepatocarcinoma: pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(6):609–623. doi: 10.1111/eci.12441.
- [12] Shilo A, Ben Hur V, Denichenko P, et al. Splicing factor hnRNP A2 activates the Ras-MAPK-ERK pathway by controlling A-Raf splicing in hepatocellular carcinoma development[J]. *RNA*, 2014, 20(4):505–515. doi: 10.1261/rna.042259.113.
- [13] Tian Y, Mok MT, Yang P, et al. Epigenetic Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling in NAFLD-Associated Hepatocarcinogenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(8). pii: E76. doi: 10.3390/cancers8080076.
- [14] Zhang JJ, Chen JT, Hua L, et al. miR-98 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation via targeting EZH2 and suppressing

- Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85:472–478. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.053.
- [15] Yang S, Luo C, Xu Q, et al. Activating JAK1 mutation may predict the sensitivity of JAK-STAT inhibition in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5):5461–5469. doi: 10.18632/oncotarget.6684.
- [16] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):559–566. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7746.
- [17] Hsu CH, Kang YK, Yang TS, et al. Bevacizumab with erlotinib as first-line therapy in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study[J]. *Oncology*, 2013, 85(1):44–52. doi: 10.1159/000350841.
- [18] Zhu AX, Stueck K, Blaszkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2007, 110(3):581–589.
- [19] Asnacios A, Fartoux L, Romano O, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study[J]. *Cancer*, 2008, 112(12):2733–2739. doi: 10.1002/cncr.23489.
- [20] Shao J, Xu Z, Peng X, et al. Gefitinib Synergizes with Irinotecan to Suppress Hepatocellular Carcinoma via Antagonizing Rad51 Mediated DNA-Repair[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146968. doi: 10.1371/journal.pone.0146968.
- [21] Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of thalidomide plus metronomic chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2012, 82(1):59–66. doi: 10.1159/000336126.
- [22] Pinter M, Wichlas M, Schmid K, et al. Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma as antiangiogenic treatment approach: a phase I/II trial[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20(10):1012–1019. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283036740.
- [23] 郝明志, 林海澜, 陈强, 等. 沙利度胺联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌随机对照研究[J]. *癌症*, 2007, 26(8):861–865.
- Hao MZ, Lin HL, Chen Q, et al. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined thalidomide on hepatocellular carcinoma: a controlled randomized trial[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2007, 26(8):861–865.
- [24] Wu J, Ng J, Christos P, et al. Chronic thalidomide and chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncologist*, 2014, 19(12):1229–1230. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0283.
- [25] Kaseb AO, Garrett-Maver E, Morris JS, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial[J]. *Oncology*, 2012, 82(2):67–74. doi: 10.1159/000335963.
- [26] Pinter M, Ulbrich G, Sieghart W, et al. Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Randomized Controlled Double-Blind Trial of Transarterial Chemoembolization in Combination with Biweekly Intravenous Administration of Bevacizumab or a Placebo[J]. *Radiology*, 2015, 277(3):903–912. doi: 10.1148/radiol.2015142140.
- [27] Knox JJ, Qin R, Strosberg JP, et al. A phase II trial bevacizumab plus temsirolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(1):241–246. doi: 10.1007/s10637-014-0169-3.
- [28] Boige V, Malka D, Bourrediem A, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Oncologist*, 2012, 17(8):1063–1072. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0465.
- [29] Ma Y, Jin XB, Chu FJ, et al. Expression of liver-targeting peptide modified recombinant human endostatin and preliminary study of its biological activities[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(18):7923–7933. doi: 10.1007/s00253-014-5818-0.
- [30] Zhang Q, Du Y, Xue Z, et al. Comprehensive evaluation of the anti-angiogenic and anti-neoplastic effects of endostar on liver cancer through optical molecular imaging[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85559. doi: 10.1371/journal.pone.0085559.
- [31] Ye Q, Qin S, Liu Y, et al. Inhibitory effect of endostar on specific angiogenesis induced by human hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015:957574. doi: 10.1155/2015/957574.
- [32] Finn RS, Poon RT, Yau T, et al. Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1271–1277. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.029.
- [33] Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(5):947–954. doi: 10.1007/s00280-014-2568-8.
- [34] Trojan J, Waidmann O. Role of regorafenib as second-line therapy and landscape of investigational treatment options in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2016, 3:31–36.
- [35] D'Alessandro R, Refolo MG, Lippolis, et al. Modulation of regorafenib effects on HCC cell lines by epidermal growth factor[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(6):1237–1245. doi: 10.1007/s00280-015-2751-6.
- [36] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863):303–312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- [37] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with

- hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, pii: S0140-6736(16)32453-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [38] Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06) [J]. *Oncologist*, 2010, 15(3):285-292. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0316.
- [39] Faivre S, Zappa M, Vilgrain V, et al. Changes in tumor density in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sunitinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4504-4512. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1708.
- [40] Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(8):794-800. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70171-8.
- [41] Zhu AX, Duda DG, Ancukiewicz M, et al. Exploratory analysis of early toxicity of sunitinib in advanced hepatocellular carcinoma patients: kinetics and potential biomarker value[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4):918-927. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0515.
- [42] Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(4):777-783. doi: 10.1007/s00280-009-0927-7.
- [43] Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(18):5895-5901. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0465.
- [44] Shiah HS, Chen CY, Dai CY, et al. Randomised clinical trial: comparison of two everolimus dosing schedules in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(1):62-73. doi: 10.1111/apt.12132.
- [45] Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(1):45-52. doi: 10.1002/lt.22434.
- [46] Sanoff HK, Kim R, Ivanova A, et al. Everolimus and pasireotide for advanced and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(2):505-509. doi: 10.1007/s10637-015-0209-7.
- [47] Kudo M, Han G, Finn RS, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial[J]. *Hepatology*, 2014, 60(5):1697-1707. doi: 10.1002/hep.27290.
- [48] Chuah B, Lim R, Bover M, et al. Multi-centre phase II trial of Thalidomide in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Oncol*, 2007, 46(2):234-238.
- [49] Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(2):172-179. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3298.
- [50] Rimassa L, Santoro A, Daniele B, et al. Tivantinib, a new option for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma? The experience of Italian centers[J]. *Tumori*, 2015, 101(2):139-143. doi: 10.5301/tj.5000217.
- [51] Li J, Qiu X, Cuo W, et al. Prospective analysis of tiopronin in prevention of sorafenib and antiviral therapy inducing liver toxicity in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(10):238. doi: 10.1007/s12032-015-0684-x.
- [52] Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, et al. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8:609. doi: 10.1186/s13104-015-1565-2.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 郭之野, 黄飞舟. 中晚期肝细胞肝癌的靶向治疗: 困境与希望[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(1):109-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018

Cite this article as: Guo ZY, Huang FZ. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma of middle and advanced stage: quandaries and prospects[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(1):109-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018