

肝细胞癌的分子靶向治疗进展

殷晓煜, 陈 东

【关键词】 肝细胞癌;分子生物学;治疗

【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2012)05-0326-03

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率高居恶性肿瘤的第三位。由于大多数 HCC 患者就诊时疾病已处于中晚期,单纯依靠手术切除、经肝动脉栓塞化疗、射频/微波消融等传统治疗手段往往难以取得满意的疗效。近年来,针对恶性肿瘤发生发展过程中起关键作用的某一个或多个分子进行靶向药物治疗已成为肿瘤治疗领域的一个研究热点,有关 HCC 的分子靶向治疗近年来也取得了重要的发展,本文就相关进展作一阐述。

1 HCC 分子靶向治疗的基础

HCC 的主要病因包括乙型肝炎病毒(HBV)感染、丙型肝炎病毒(HCV)感染、黄曲霉素、酗酒、以及其它各种原因所致的肝硬化等。虽然 HCC 发生发展的确切分子机制目前尚未完全明了,但是已有不少研究证明在 HCC 中一些关键的信号通路被过度激活^[1],提示它们在 HCC 发生发展中可能起重要作用,包括(1)RAF/MEK/ERK 通路(或称为 ERK/MAPK 通路):该通路在细胞中广泛存在,起着调节细胞增殖、分化、存活等重要细胞过程及血管生成的作用。慢性 HBV 病毒感染、Ras 基因突变等均导致该通路过度激活,其过度激活常见于 HCC 细胞。(2)PI3K/AKT/mTOR 信号通路:该通路亦在细胞中广泛存在,发挥调节细胞增殖、凋亡、存活等作用。多种生长因子尤其是胰岛素样生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)与其受体结合后通过激活受体之酪氨酸激酶并最终激活该通路,该通路过度激活可加快肿瘤细胞增殖、减少其凋亡、延长其生存时间。(3)WNT/ β -链蛋白通路: β -链蛋白是一种转录因子,该通路激活可阻止 β -链蛋白磷酸化及降解,使其在胞浆内蓄积并转移至核内,导致一系列与细胞增殖、抗凋亡及血管生存等相关的基因表达增加。 β -链蛋白基因突变是该通路过度激活的机制之一,

尤以 HCV 感染相关 HCC 中多见。(4)各种生长因子介导的血管生成:血管生存是肿瘤发生发展的必备条件之一,各种生长因子包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、IGF、EGF、肝细胞生长因子(HGF)等可通过结合其受体并激活受体之酪氨酸激酶,通过各种信号途径最终导致血管生成,已有不少研究证明在 HCC 发生发展中上述各种生长因子和/或其受体存在表达上调。上述这些信号通路中的某些关键分子是分子靶向治疗的基础。

2 HCC 分子靶向治疗药物的发展现状

目前,HCC 分子靶向治疗药物可以分为两大类:一类为酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI),其特点为小分子药物,通过与细胞膜受体或胞内信号分子结合发挥作用,一般可有多个治疗靶点并通常可口服;另一类为针对某些分子的单克隆抗体,通常只有单一治疗靶点,静脉给药,半衰期长,可按每周的间隔给药^[2]。

2.1 索拉非尼

索拉非尼(sorafenib,商品名:多吉美)是一个多靶点的分子靶向药物,对 Raf-1 激酶,VEGFR-2、3,PDGFR 等靶点有抑制作用。欧美多中心随机对照研究(SHARP 研究)结果表明:索拉非尼治疗晚期 HCC 可使其其中位生存时间较对照组延长 3 个月,分别为 10.7 个月、7.9 个月;索拉非尼组的肿瘤进展时间(TTP)较对照组延长,分别为 5.5 个月和 2.8 月^[3]。另一项亚太多中心随机对照研究采用索拉非尼治疗晚期 HCC(Oriental 研究),结果和 SHARP 研究相似^[4]。目前,索拉非尼已被国内外相关指南确立为晚期 HCC 的一线标准治疗。索拉非尼被视为 HCC 研究 30 年来最大的突破:它是第一个被证明可以提高晚期 HCC 生存率的药物。正是由于索拉非尼的成功,HCC 的分子靶向治疗研究获得了广泛而深入的开展。

目前,正在进行的关于索拉非尼治疗 HCC 的重

要临床研究包括:(1)用于 HCC 根治性切除术后辅助治疗,研究其是否有助于降低术后复发(STORM; NCT00692770)。(2)有研究报道索拉非尼联合阿霉素治疗晚期 HCC 可获得中位生存期 13.7 月的效果,有鉴于此目前一项以索拉非尼 + 阿霉素为试验组的 III 期研究(NCT01015833)正在进行。(3)一项联合 TACE 与索拉非尼治疗晚期 HCC 的 III 期研究(SPACE; NCT00855218)正在进行。

2.2 舒尼替尼

舒尼替尼(Sunitinib, 商品名:索坦),靶点为酪氨酸激酶受体(RKI),包括 VEGFR-1、2, PDGFR- α 、 β 等。目前共有 3 项采用舒尼替尼治疗 HCC 的 II 期研究显示出了一定的效果。但是,在一项舒尼替尼对比索拉非尼治疗晚期 HCC 的临床随机对照研究中(共收纳 1073 个患者),中期分析显示舒尼替尼中位生存期低于索拉非尼(分别为 8.1 月、10.0 月, $P=0.0019$),研究被提前终止。主要副反应包括骨髓毒性(白细胞、血小板下降)、疲乏、转氨酶升高。有报道如剂量增加至 50 mg/日,可导致 10% 左右的死亡率。因此,目前认为舒尼替尼治疗晚期 HCC 的获益甚少。

2.3 Brivanib

Brivanib 靶点为 VEGFR 和纤维母细胞生长因子受体(FGFR)。一项 II 期研究采用 Brivanib(剂量为 800mg)治疗 55 例晚期 HCC,有效率 5%,疾病控制率 47%,中位生存期和 TTP 分别为 10 月和 2.8 月。另有一项 II 期研究采用 Brivanib 为二线治疗药物,治疗接受过其他抗血管生成药物后(主要为索拉非尼)肿瘤进展的晚期 HCC,发现 Brivanib 效果不明显, TTP 为 1.4 月。目前,正在进行的有关 Brivanib 治疗晚期 HCC 的研究有两项:一项为 Brivanib 作为一线治疗与索拉非尼对比治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究(BRISK - FL; NCT00858871);另一项为 Brivanib 作为二线治疗与安慰剂对比治疗晚期 HCC 的研究(BRISK; NCT00825955)。

2.4 贝伐单抗

贝伐单抗(Bevacizumab, 商品名:阿瓦斯汀)为针对 VEGF 的重组人源性单抗。Siegel 等采用贝伐单抗(5mg/kg 和 10mg/kg, 每 2 周 1 次)治疗 46 例晚期 HCC,6 例(13%)有客观反应,中位无疾病进展时间和中位生存期分别为 6.9 月、12.4 月;副作用包括高血压(15%)、血栓形成(6%)、3 级以上的出血发生率为 11%,包括 1 例致死性静脉曲张出

血^[5]。虽然疗效令人鼓舞,但由于副反应严重,目前尚无贝伐单抗治疗 HCC 的 III 期研究。

2.5 埃罗替尼

埃罗替尼(Erlotinib, 商品名:特罗凯),是针对 EGFR 的 TKI 药物,美国 FDA 批准适应证为晚期非小细胞肺癌。一项 II 期研究采用埃罗替尼治疗 38 例晚期 HCC,3 例有效(9%),中位生存期为 13 月^[6]。另一项研究治疗 40 例 HCC,17 例(43%)患者在 16 周时获得无疾病生存^[7]。其对 HCC 治疗机制仍然不明。基础研究显示埃罗替尼和索拉非尼对肿瘤细胞有协同一致作用,也有在实体肿瘤上证明两者协同治疗有效、可耐受的报告。因此,目前有一项关于埃罗替尼 + 索拉非尼治疗晚期 HCC 的 III 期研究(SEARCH; NCT00901901)正在进行。

2.6 依维莫司

依维莫司(Everolimus)靶点为 mTOR 蛋白, FDA 批准适应证为晚期肾癌。有一项 I 期研究显示依维莫司对晚期 HCC 有效,疾病控制率为 61%,但同时还观察到有患者在治疗过程中肝炎病毒被激活。另一项 I/II 期研究,依维莫司用于治疗对既往靶向治疗无效 HCC(主要为索拉非尼),中位无疾病生存期和生存期分别为 3.8 月和 8.4 月。目前有一项针对索拉非尼无效,依维莫司用于二线治疗晚期 HCC 的 III 期研究(EVOLVE - 1; NCT01035229)正在进行。

3 展望

Child-Pugh 分级、体能状态评分(PS)、是否伴有门静脉侵犯均会影响索拉非尼治疗晚期 HCC 的疗效,是独立预后因素,这提示我们应用索拉非尼治疗晚期 HCC 时应注意筛选患者。有研究利用免疫组化技术检测 33 例应用 sorafenib 治疗的 HCC 患者标本,结果提示 pERK 可能预测疗效^[8]。有研究收集了 SHARP 研究中患者群体基线状态下的血液样本,分析预后与血液中相关因子的关系,发现血浆中 Ang2 和 VEGF 水平是索拉非尼治疗晚期 HCC 患者预后的独立预测因素^[9]。但是,目前 HCC 分子靶向治疗尚缺乏一种准确性很高的预测指标。HCC 分子靶向治疗相关研究的最终目标应该是可以像乳腺癌、转移性结直肠癌、肺癌等恶性肿瘤一样,在应用药物前能有相关筛查指标进行检测选择最能获益的合适患者。

参考文献

- Whittaker S, Marais R and Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2010;29:4989 - 5005.

- 2 Villanueva A, Llovet JM: Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011, 140(5):1410-1426.
- 3 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *NEJM* 2008;359(4):378-390.
- 4 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: 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. *The lancet oncology* 2009, 10(1):25-34.
- 5 Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al: Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008, 26(18):2992-2998.
- 6 Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al: Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23(27):6657-6663.
- 7 Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al: Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007, 110(5):1059-1067.
- 8 Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006, 24(26):4293-4300.
- 9 Llovet JM, Pena CE, Lathia CD, et al: Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012, 18(8):2290-2300.

(本文编辑 耿小平)

肝叶切除术后医源性胆管损伤的防治

刘付宝, 赵义军, 耿小平

【关键词】 肝脏; 手术; 损伤

【中图分类号】 R 575 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2012)05-0328-03

医源性胆管损伤大多数发生于胆囊切除手术过程中, 是胆道外科中永恒的研究课题, 对此有大量的文献报道, 其次常见于肝叶切除手术导致的胆管损伤, 对此文献报道相对较少。随着肝叶切除技术在各级医院的广泛开展, 虽然肝脏外科已进入精准肝切除时代, 但肝叶切除导致的胆管损伤实际发生率并不低, 临床主要表现为术后胆漏或胆管狭窄, 而胆漏是肝切除手术后的常见并发症之一, 文献报道其发生率为 2.6%~12%^[1], 其常见原因有: 肝断面末梢胆管的漏出; 术中操作引起的胆管损伤; 胆肠吻合口的缝合或愈合不良。日本学者将发生胆漏的胆管是否与胆总管相通分为“交通型”和“非交通型”, 前者是肝断面暴露出的末梢胆管的结扎不确切或感染后肝断面组织的脱落所致; 后者是源自被误损伤的来源于残肝的胆管支的胆漏^[2], 由于胆管支的变异或肝切缘的过大或病灶的推移导致手术的误伤, 甚至误伤的主肝管(左、右肝管、肝总管和胆总管)被完全结扎引起肝切除术后梗阻性黄疸。本文重点讨论肝叶切除手术中误伤保留侧肝段或肝叶的主要胆管导致的胆管损伤, 其带来的后果是胆漏以及损伤性胆管狭窄或梗阻。

1 肝叶切除术后胆管损伤的临床表现

肝切除胆管损伤与胆囊切除胆管损伤有很大的不同。后者多为肝外胆管的损伤, 而且胆囊切除术的患者存在肝脏基础性疾病比例低, 也没有肝脏的手术创伤。而肝叶切除术后造成的胆管损伤的相关因素更加复杂, 与肝脏基础性疾病的性质、肝叶切除的范围与手术出血量有着密切的联系, 发生胆管损伤后处理的方式也要根据具体的情况确定, 处理起来比较棘手。从临床方面来说, 更由于这种复杂的胆管损伤使手术医生承受更大的压力, 亦可能使一些患者在较长的时间内未能接受确定性治疗, 导致胆漏加剧、胆管狭窄或梗阻治疗时间的延误, 使残肝遭受进行性的损害, 乃至造成更加严重的感染、肝功能衰竭甚至患者死亡。

肝切除胆管损伤后最常见的表现为非交通型胆漏, 此种胆漏持续时间长, 若超过 2 周时, 胆汁的漏出部和皮肤之间形成窦道即为胆瘘, 穿刺引流管每天引流量大, 窦道造影与胆总管不相通, 肝脏 CT 或 MRI 等检查发现部分肝组织血供正常而无正常胆汁引流途径, 除相应胆管引流区域的肝组织功能有可能使胆漏愈合。具体方法包括: 选择性肝动脉栓塞, 门静脉栓塞, 酒精注射或者再次手术切除这部分肝组织, 再次手术的实施需要结合病人的具体情况, 如果拟切除的肝组织比较大, 残余肝脏不足, 可采用将

【作者单位】安徽医科大学第一附属医院, 合肥 230032

【通讯作者】刘付宝。