

# 晚期复杂性肝癌的临床处理

张怡安, 朱畴文

## ■背景资料

原发性肝癌居全世界常见恶性肿瘤第六位, 在我国其发病率逐年上升。由于缺乏对肝癌高危患者的随访监测, 许多肝癌患者在确诊时已经处于晚期或者终末期, 错过了治疗的最佳时机。介入治疗一直是不能行手术治疗的主要治疗手段, 而现今分子靶向治疗、生物治疗、传统中药治疗又为这些患者提供了新的治疗方案。

张怡安, 朱畴文, 复旦大学附属中山医院消化内科 上海市 200032

作者贡献分布: 本文综述由张怡安完成; 朱畴文审核。

通讯作者: 朱畴文, 副教授, 200032, 上海市, 复旦大学附属中山医院消化内科. zyian2020@hotmail.com

电话: 021-54082943

收稿日期: 2010-01-17 修回日期: 2010-04-04

接受日期: 2010-04-07 在线出版日期: 2010-04-28

## Management of advanced hepatocellular carcinoma

Yi-An Zhang, Chou-Wen Zhu

Yi-An Zhang, Chou-Wen Zhu, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Associate Professor Chou-Wen Zhu, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China. zyian2020@hotmail.com

Received: 2010-01-17 Revised: 2010-04-04

Accepted: 2010-04-07 Published online: 2010-04-28

## Abstract

Many patients are diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) at an advanced or terminal stage. Due to hepatic decompensation, they have missed the best opportunity for treatment. Of all HCC staging systems, the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification is the only one that can satisfy the aspects of tumor progression, liver function and performance scale. Patients at each stage of BCLC are provided with different therapies. Interventional therapies for advanced HCC include transcatheter arterial chemoembolization (TACE), transcatheter arterial embolization (TAE) and hepatic arterial infusion chemotherapy (HIAC). HIAC may be a choice for patients with poor liver function and portal vein thrombosis (PVT). While systematic therapy for advanced HCC is not recommended and there are still disputes over the efficacy of biotherapies, molecular targeted therapy may become a first-line treatment for advanced HCC.

**Key Words:** Advanced hepatocellular carcinoma; Staging; Management

Zhang YA, Zhu CW. Management of advanced hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(12): 1250-1254

## 摘要

许多患者被诊断为肝癌时, 已经处于肝癌晚期甚至终末期, 肝功能已失代偿, 错过了治疗的最佳时机。相比于现今其他肝癌分期存有的缺陷, 最新的巴塞罗那分期方案是唯一能满足肿瘤分期、肝功能及全身状况的分期方法, 同时能够为每个分期提供治疗方案。晚期肝癌的介入治疗包括肝动脉化疗栓塞、肝动脉栓塞以及肝动脉化疗药物注射。一些临床试验表明, 肝动脉化疗药物注射可适用于有肝功能失代偿及门静脉栓塞的患者。晚期肝癌患者一般不推荐全身性药物应用, 而生物治疗仍存在许多争议。最新的分子靶向治疗有望成为晚期肝癌一线标准治疗药物。

**关键词:** 晚期肝癌; 分期; 治疗

张怡安, 朱畴文. 晚期复杂性肝癌的临床处理. 世界华人消化杂志 2010; 18(12): 1250-1254

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1250.asp>

## 0 引言

原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)是全世界排名第6位的最常见恶性肿瘤, 其发病率正逐年上升<sup>[1]</sup>。根据美国癌症协会统计, 2009年美国肝癌新发病例22 620例, 其中男16 410例, 女6 210例, 男性发病率显著高于女性。2009年因PHC死亡的总人数为18 160, 同样男性病死率高于女性<sup>[2]</sup>。全球82%的肝癌患者来自发展中国家, 中国占55%<sup>[1]</sup>。我国2005年肝癌新发病276 514人, 相比于2000年新发患者数增加33 519人, 发病率位列各种癌症第二<sup>[3]</sup>。许多研究已证实, 肝炎病毒的感染是导致病毒性肝炎、肝硬化最终引起肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要危险因素。在我国以HBV感染为主, 而发达国家HCV感染率较高<sup>[4]</sup>。虽然近几十年对于HCC的早期诊断与治疗有了长足的进步, 但是由于地域差异, PHC在病因学、遗传学等发面有着很

## ■同行评议者

郑素军, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

大的不同. 另一方面, 发展中国家由于经济等原因缺乏对肝癌高危人群随访监测, 不少肝癌患者被诊断时, 已处于肝癌晚期或终末期, 肝功能失代偿或者合并门静脉癌栓、远处转移等复杂情况, 或是在治疗过程中肝脏本身病情加重, 此时已经错过了治疗的最佳时期. 这些患者应该如何治疗, 本文对此作简要综述.

## 1 PHC的分期

1.1 现有分期及不足之处 与其他恶性肿瘤相比, PHC患者的预后不仅取决于肿瘤本身, 还取决于肝功能情况. 因此, 一个理想的肝癌分期必须涵盖病理及临床这两方面因素. 然而, 直至今日仍没有一个非常标准的分级系统能够达到这种要求. 此外, 由于地域、病因、遗传学等差异使得这一标准的建立更加困难. 目前HCC运用最广泛的分期系统是由美国肿瘤研究联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的TNM分期, 其根据患者肿瘤数目及大小, 血管侵袭, 周围淋巴结转移, 远处播散情况进行分期<sup>[5]</sup>. 其他的肝癌分期还包括奥田邦雄(Okuda)分期、意大利肝癌计划(cancer of the Italian program, CLIP)分期、日本综合评分(Japanese integrated score, JIS)分期, 以及中国分期(CS). 近期还有学者提出终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)也可以用来预测肝癌患者预后生存率<sup>[6]</sup>. 这些分期各有其优点, 但或多或少存在着某些缺陷. TMN分期仅仅注意了肿瘤的特征而忽略了肝功能; Okuda分期是以肿瘤大小、腹水有无、血清白蛋白及胆红素水平四项分为三期, 为最早使用的分期方法之一. 其缺点是对肿瘤大小的估计较主观并忽略了其他一些重要因素, 如肿瘤是单病灶、多病灶还是弥漫性的, 是否有血管侵犯等情况; CLIP分期评分法包括Child-Pugh分期、肿瘤形态、血清AFP和门脉癌栓这4项, 因没有针对肿瘤分期提供适当的治疗方法, 因此不能为每个患者选择适当的治疗. 相比之下, 最新的巴塞罗那分期(BCLC)不仅仅是肝癌的分期, 更提供了不同时期的治疗选择, 被提议是最好的治疗指南<sup>[7]</sup>.

1.2 BCLC分期 BCLC分期是通过几个队列研究和随机对照研究所建立起来的, 他不是一个根据分数来分期的系统, 而是由几个研究得出的独立预后因子组成的一个分期系统. 综合了体力状况(performance scale, PS)评分、肿瘤数目及侵犯情况、Okuda分期和Child-Pugh分期. 0

期(极早期HCC)患者是指“PS 0, Child A, Okuda 1, 单发<2 cm原位癌”, 肝功能正常者行根治性手术切除, 5年生存率达70%; A期(早期HCC)患者是指“PS 0, Okuda 1-2, Child A-B, 单发或多发肿瘤<3 cm, 数量≤3个”, 可根据有无合并症, 行肝移植或者无水酒精注射、射频消融术; B期(中期HCC)患者是指“PS 0, Child A-B, Okuda 1-2, 大的, 多发结节,”可行化疗栓塞; C期(晚期HCC)患者指“PS 1-2, Okuda 1-2, Child A-B, 有门脉浸润, N1, M1”试用二期临床研究或临床随机试验背景下的新疗法, 若无则行肝动脉化疗栓塞; D期(终末期HCC)患者指“PS>2, Okuda 3, Child C”, 由于无论采取何种治疗, 患者的预后都极差, 所以仅应该接受对症支持治疗<sup>[8]</sup>. 为了准确判断患者预后, 估计治疗对预期寿命的影响, 理想的分期系统应考虑到肿瘤分期、肝功能及全身状况. 而目前, 唯一能满足上述要求的分期方法只有BCLC方案.

## 2 晚期肝癌治疗

2.1 肝动脉栓塞/肝动脉化疗栓塞 许多研究已经证实肝动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)、肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在晚期肝癌患者姑息治疗中的作用. 在一项包括3 892例肝癌患者参与的回顾性研究中, 根据BCLC分期将患者分为早期, 中期, 晚期和终末期. 其中晚期患者852例, 200例接受了TAE治疗, 193例接受了适形放疗(conformal radiotherapy, CR), 另有459例肝癌患者接受了保守治疗. 结果显示, 接受TAE治疗的患者1年、3年和5年生存率分别为29.5%、6.0%、4.4%, 中位生存期为6.8 mo±0.5 mo, 高于接受放射治疗(radiotherapy, RT)和保守治疗的晚期肝癌患者. 接受RT治疗的肝癌患者1、3、5年生存率及中位生存期优于保守治疗患者; TAE这一优势同样显现在终末期肝癌的治疗中<sup>[9]</sup>. 这与BCLC分期所建议的有血管侵袭及N1, M1的患者接受新药治疗相违背. 在另一项临床试验中, 80例无法行肿瘤切除的肝癌患者分别接受了TACE和保守治疗, TACE组1年、2年、3年的生存率分别为57%、31%、26%, 相比于对照组32%、11%、3% ( $P=0.002$ ), 两者有着显著的差别<sup>[10]</sup>. 而TACE与TAE相比, 对于肝癌患者的预后没有差别<sup>[11]</sup>. 所以对于这两种方法的选择, 不同的医院可以根据自身情况而决定. TAE和TACE的禁忌证包括肝功能失代偿以及有血管侵袭

### ■研发前沿

近来分子靶向药物治疗晚期肝癌成为研究热点, 一些药物取得了突破性的进展. 分子靶向药物主要包括表皮生长因子受体抑制剂、抗血管生成药物和多激酶抑制剂. 由于不同临床试验纳入患者标准不同, 同时还存在样本量过小等问题, 分子靶向治疗药物的有效性和安全性仍需更多的临床试验进行评估.

### ■相关报道

一项由Hoffmann等进行的随机双盲多中心三期临床试验, 旨在研究TACE联合索拉非尼相比于单独TACE治疗在HCC患者中的优势. 结果提示TACE合并索拉非尼治疗的患者, 其疾病中位进展时间相比于TACE合并安慰剂组显著延长, 为那些等待手术治疗的HCC患者争取到了宝贵的时间.

## ■创新盘点

本文首先总结了肝癌的几种分期方法,并对各种分期方法进行了简单述评,重点介绍了BCLC分期法。而后对晚期肝癌目前的治疗方法,包括介入治疗、分子靶向药物治疗、生物治疗、传统中药治疗等进行了综述,对不同治疗方法的适应证及优缺点进行了详细阐述。

和肝外播散的终末期肝癌患者,因为治疗本身可能引发患者肝功能衰竭增加死亡率。TAE和TACE的不良反应包括头晕,呕吐,发热,肝酶增高,其严重程度不一<sup>[12]</sup>。

**2.2 TACE+RT** 现今有研究表明,TACE+RT可以提高晚期肝癌患者对于治疗的反应。在一项前瞻性的研究中,入选的25例不能行根治性切除术的患者,肿瘤直径大小平均为10.3 cm。所有患者均接受了局部放射治疗(46.9-5.9 Gy),并在这25位中有16位患者在放疗前和/或放疗后行TACE,随访23 mo,TACE+RT组患者总体生存期明显高于只接受了局部放疗的患者<sup>[13]</sup>。

**2.3 肝动脉化疗药物注射** 全身性应用化疗药物对于晚期肝癌患者治疗效果较差,相比之下,局部化疗可以使药物浓集于病灶的同时减少化疗药物对全身的不良反应。晚期肝癌患者合并门静脉栓塞(PVT)的概率很高,由于PVT是TACE的禁忌证,使得这类患者治疗方法受到了局限。有研究表明合并PVT的晚期肝癌患者预后不超过6 mo<sup>[14]</sup>。对于这类患者,可以选择使用肝动脉化疗药物注射(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)进行治疗。现已有许多研究表明,HAIC对于晚期肝癌患者有一定疗效。在一项研究中,48例肝癌晚期合并PVT患者接受了4次化疗,化疗方案为顺铂+5-FU,每次持续化疗5 d。试验结果分为完全应答(complete response, CR)、部分应答(partial response, PR)以及无应答(nonresponders),总体1年、5年生存率分别为45%和11%。CR+PR的中位生存期为31.6 mo,1年和5年生存率分别是100%和40%,无应答患者中位生存期为5.4 mo<sup>[15]</sup>。此外,另有研究表明,使用高剂量5-FU+顺铂,缩短化疗时间至每个疗程3 d,4 wk为1个周期,同样有效并且安全的<sup>[16]</sup>。近来还有一些研究将HAIC合并使用局部RT,治疗病灶局限的肝癌晚期患者,结果显示合并疗法能够提高短期生存率<sup>[17]</sup>。

## 2.4 全身性药物的应用

**2.4.1 分子靶向治疗(molecular targeted therapy):** 现今肝癌分子靶向治疗已经成为肝癌治疗的新方向。多激酶抑制剂索拉非尼(Sorafenib)成为第一个被证实对晚期肝癌有改善生存的药物。肿瘤生长与HCC的Raf激酶过度表达并被激活,以及RAF/MEK/ERK信号通路上调有关。而索拉非尼被证实能够抑制Raf激酶、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)以及其他激酶,直接抑制肿瘤生长

和阻断肿瘤新生血管形成的双重抗肿瘤作用<sup>[18]</sup>。SHARP(sorafenib HCC assessment randomized protocol)试验是一项随机、双盲、以安慰剂为对照的国际多中心Sorafenib III期临床试验研究,共纳入602例晚期PHC患者,随机给予入组患者安慰剂或Sorafenib治疗,Sorafenib治疗组患者的总体生存期(median overall survival, median OS)为10.7 mo,而安慰剂组为7.9 mo(HR = 0.69,  $P < 0.001$ );无症状仅影像检查发现的中位疾病进展时间(median time to radiologic progression)分别为5.5 mo、2.8 mo(HR = 0.58,  $P < 0.001$ );对于Child-Pugh分级A或B的患者,Sorafenib均对其显示出良好的安全性和相同的疗效<sup>[19]</sup>。另一项亚太研究为随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验,其研究结果与SHARP试验相符,证明索拉非尼对于以乙型肝炎为病因的亚太地区肝癌患者,同样有效<sup>[20]</sup>。Sorafenib是第一个可以显著延长PHC总生存期的分子靶向药物,有望成为晚期肝癌一线的标准治疗药物。

抗血管内皮生成因子的药物有贝伐单抗(Bevacizumab),沙利度胺(Thalidomide)等。有研究表明,贝伐单抗与吉西他滨-奥沙利铂联合使用(GEMOX-B)<sup>[21]</sup>,其临床试验的结果与SHARP相同,均证实对晚期肝癌患者有一定效果。此外,分子靶向药物还包括表皮生长因子(endothelial growth factor receptor, EGFR)抑制剂,其包括吉非替尼(Gefitinib, Iressa)<sup>[22]</sup>,厄罗替尼(Erlotinib, Tarceva)<sup>[23,24]</sup>西妥昔单抗(Cetuximalb, MC-C 225)<sup>[25,26]</sup>等。

晚期HCC患者大多处于肝硬化肝功能失代偿状态,而现有的分子靶向治疗药物的临床试验多选择肝功能尚可(Child-Pugh A、B级)的患者,所以针对较差的身体状况、肝功Child-Pugh分级C的患者,分子靶向治疗药物的有效性和安全性仍需更多的临床试验进行评估。

**2.4.2 生物治疗:** 自从发现了生长抑素受体在HCC中的表达,奥曲肽作为一种人类生长抑素类似物也开始运用于晚期肝癌的试验性治疗中<sup>[27]</sup>。然而,近来关于奥曲肽对于晚期肝癌的治疗作用一直存有争议。纳入患者标准不同是导致各种临床试验结果存在差异的主要原因。一项关于长效奥曲肽对晚期HCC患者的随机对照研究中,纳入患者多合并肝炎病史,试验结果显示中位生存期只有2 mo<sup>[28]</sup>;而在另一项研究,纳入的晚期肝癌患者中,肝功能Child-Pugh A占83%,Child-Pugh B占17%。HCC的病因包括病毒性肝

炎(44%)、酒精性肝硬化(22%)、血色病(6%)。结果提示使用长效奥曲肽后的中位生存期为8 mo<sup>[27]</sup>。鉴于各种临床试验结果的不一致性, 我们期望将来的试验能够有更加统一的纳入标准以及更多的样本量, 使试验结果更具说服力。

**2.4.3 其他药物:** 全身性的药物应用还包括化疗药物的应用, 由于晚期肝癌患者肝功能不佳或者处于失代偿状态, 化疗药物的不良反应可能超过了治疗本身能给患者带来的益处, 并且许多研究表明治疗存在化疗药物抵抗<sup>[29]</sup>。另外, 许多研究显示, 多种化疗药物合并使用效果并不优于单用<sup>[30]</sup>。激素类药物如他莫西芬的使用是基于1/3 HCC的肿瘤表面有雌激素受体, 但是许多前瞻性的随机对照研究显示, 使用雌激素并未取得治疗效果<sup>[31]</sup>。此外在我国, 传统中药治疗晚期肝癌越来越受到认可。研究证实某些中药对晚期肝癌有一定的疗效<sup>[32,33]</sup>。

### 3 结论

晚期肝癌的治疗一直是临床医生面临的棘手问题。现有的治疗主要以介入治疗辅助放疗为主。近来分子靶向治疗在一系列的临床试验中表现出了在肝癌晚期治疗上的优势。然而这些临床试验仍存在的问题: 不同国家或地区适用的肝癌分期不同, 而现有的肝癌分期或多或少存有缺陷, 使得这些临床试验结果的外推性受到了质疑。所谓“工欲善其事, 必先利其器”, 现应对所有的分期方法进行多中心、前瞻性的临床评估, 从而建立一个广泛认可的肝癌分期。此外, 单就试验本身而言, 治疗的非随机, 样本量过少, 这些都降低了试验的真实性。一些试验在患者入选时存在偏倚, 如前所述的分子靶向治疗药物多选择肝功能Child A、B级患者而未包括Child C级患者, 致使我们无法获得这类患者使用药物的信息, 未来在这类患者药物使用的有效性和安全性仍需更多的临床试验进行评估。

### 4 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 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249
- 3 Yang L, Parkin DM, Ferlay J, Li L, Chen Y. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 243-250
- 4 Takayasu K, Choi BI, Wang CK, Ikai I, Okita K, Chen RC, Lo HW, Chen PH. First international symposium of current issues for nationwide survey

- of primary liver cancer in Korea, Taiwan and Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 233-240
- 5 陈灏珠. 实用内科学. 第12版. 上海: 人民卫生出版社, 2005: 2014
- 6 Limquiao JL, Wong GL, Wong VW, Lai PB, Chan HL. Evaluation of model for end stage liver disease (MELD)-based systems as prognostic index for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 63-69
- 7 Marrero JA. Staging systems for hepatocellular carcinoma: should we all use the BCLC system? *J Hepatol* 2006; 44: 630-632
- 8 Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: S115-S120
- 9 Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, Chen CL, Chen TY, Huang YJ, Lu SN. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1000-1006
- 10 Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171
- 11 Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739
- 12 Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 978-986
- 13 Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, Huang AT, Lin YM, Cheng TI, Yang PS, You DL, Jian JJ, Tsai SY, Sung JL, Horng CF. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 435-442
- 14 Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1995-2004
- 15 Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, Okuda K, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002; 95: 588-595
- 16 Park JY, Ahn SH, Yoon YJ, Kim JK, Lee HW, Lee do Y, Chon CY, Moon YM, Han KH. Repetitive short-course hepatic arterial infusion chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 129-137
- 17 Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, Knol J, Dawson LA, Pan C, Lawrence TS. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739-8747
- 18 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

### ■应用要点

晚期肝癌由于合并症较多, 其治疗一直是临床医师面临的棘手问题。本文提出了BCLC分期相比于其他分期的优越性, 并对现今针对晚期肝癌的几种主要治疗方法、适应证进行了综述, 对于指导晚期肝癌的临床诊疗具有一定意义。

## ■同行评价

本研究首先对肝癌的分期方法进行了简单述评,而后对晚期肝癌目前的治疗方法进行了综述,对临床上晚期肝癌治疗方法的选择有一定的指导意义。

- LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300
- 19 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
- 20 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, Burock 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
- 21 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
- 22 Giannelli G, Sgarra C, Porcelli L, Azzariti A, Antonaci S, Paradiso A. EGFR and VEGFR as potential target for biological therapies in HCC cells. *Cancer Lett* 2008; 262: 257-264
- 23 Huether A, Hopfner M, Sutter AP, Baradari V, Schuppan D, Scherübl H. Signaling pathways involved in the inhibition of epidermal growth factor receptor by erlotinib in hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5160-5167
- 24 Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J, Brown T, Rashid A, Dancey J, Abbruzzese JL. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1059-1067
- 25 Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, Enzinger PC, Bhargava P, Meyerhardt JA, Horgan K, Fuchs CS, Ryan DP. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 581-589
- 26 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
- 27 Cebon J, Findlay M, Hargreaves C, Stockler M, Thompson P, Boyer M, Roberts S, Poon A, Scott AM, Kalff V, Garas G, Dowling A, Crawford D, Ring J, Bassar R, Strickland A, Macdonald G, Green M, Nowak A, Dickman B, Dhillon H, GebSKI V. Somatostatin receptor expression, tumour response, and quality of life in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with long-acting octreotide. *Br J Cancer* 2006; 95: 853-861
- 28 Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, Wong WM, Wong BC. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36: 687-691
- 29 Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma: molecular biology and therapy. *Semin Oncol* 2006; 33: S79-S83
- 30 Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, Koh J, Mo FK, Yu SC, Chan AT, Hui P, Ma B, Lam KC, Ho WM, Wong HT, Tang A, Johnson PJ. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1532-1538
- 31 Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, Boige V, Denis B, Blanchi A, Pariente A, Milan C, Bedenne L. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4338-4346
- 32 Yu Y, Lang QB, Chen Z, Li B, Yu CQ, Zhu DZ, Huang XQ, Zhai XF, Ling CQ. Prognostic analysis of transarterial chemoembolization combined with a traditional Chinese herbal medicine formula for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1990-1995
- 33 Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, Harihara S, Marumo T, Kim SR, Monna T, Kobayashi K, Tango T. Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9). *Cancer* 1995; 76: 743-749

编辑 李军亮 电编 何基才