

肝癌靶向药物治疗的研究进展

Research Progress in Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma

ZHOU Li-xin, GUO Jian-min

周立新 综述, 郭剑民 审校

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:肝癌的分子靶向治疗具有较好的分子选择性, 能高效并选择性地杀伤肿瘤细胞, 减少对正常组织的损伤。目前肝癌的靶向药物治疗主要有以下几种: 肝细胞生长因子及其受体抑制剂、多靶点激酶抑制剂、抗血管内皮生长因子(VEGF)药物、表皮生长因子受体抑制剂、DNA 甲基化抑制剂、环氧合酶-2抑制剂、Nuclear factor-kappa B(NF- κ B)途径靶向药物、细胞周期控制药物等。全文对肝癌靶向药物治疗的研究进展作一综述。

主题词:肝肿瘤; 药物治疗; 靶向治疗; 进展

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2009)02-0156-06

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC, 以下简称肝癌)是临床上常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其中90%为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。肝癌的分子靶向治疗具有较好的分子选择性, 能高效并选择性地杀伤肿瘤细胞, 减少对正常组织的损伤。目前肝癌的靶向药物治疗主要有以下几种。

1 肝细胞生长因子及其受体抑制剂

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是重要的肝再生介质之一, 其受体为 c-Met, 是酪氨酸激酶受体。c-Met在包括肝癌在内的多种肿瘤细胞内均有高表达或突变。HGF 和 c-Met结合后, 通过一系列的信号传导通路, 与细胞生长、分化、血管生成等密切相关, 可望成为肝癌治疗的有效靶点。现在已有一些该靶点的抑制剂、拮抗剂: ①NK4, HGF 截短的内源性片段, 可与 c-Met受体结合, 却不能使之活化, 从而拮抗 HGF/c-Met的相互作用, 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。②小分子 c-Met选择性抑制剂, 如 k252 α 、PHA-665752、SU11274 等。③T101, 一种维甲酸衍生物, 主要与维 A 酸受体结合, 可下调 c-Met蛋白的表达, 抑制 HGF 诱导的侵袭, 并能通过抑制 AP1 的活性, 抑制肝癌细胞的肝内扩散及其他类型癌症的肝转移。临床试验显示它是一种疗效好、毒性

收稿日期: 2008-11-24

较小的药物, 有可能成为一种新型的抗肝癌药物。

2 多靶点激酶抑制剂

几乎所有的真核细胞都存在 Raf/MAPK/ERK 传导通路, 其主要功能是通过 Ras、Raf、MEK 及 ERK 特异性级联磷酸化将信号由细胞外传入细胞核, 作为 Raf 激酶的下游底物, 激活的 MEK 可使 ERK 磷酸化, ERK 通过作用于多种底物并调节细胞功能。如果该通路被过度激活, 就会加速细胞增殖和延长细胞生存期, 从而导致肿瘤的形成和发展。Raf/MAPK/ERK 通路的活化在肝细胞肝癌中是一种常见现象^[1]。这一传导路径的异常活化会多方面地促进肝细胞肝癌的发生, 使细胞增生加快、肝癌细胞的侵袭力增强^[2], 以及肝脏本身的炎症反应加强。

Raf 激酶由 3 个同工酶(A-Raf、B-Raf和 C-Raf)组成, 均与细胞增殖、分化、生存、黏附以及血管生成的调节密切相关。其中, C-Raf在大多数人体组织中表达, 可能通过调节细胞凋亡的相关因子来抑制细胞凋亡, 因此在肿瘤形成及发展中具有重要意义。它主要存在于富含血管的实体肿瘤(如 HCC)^[3]。

2.1 索拉非尼(Sorafenib)

临床研究结果显示, 首个主要针对 Raf 激酶的口服多靶点药物索拉非尼(BAY4329006, Sorafenib)具有较为广谱的抗肿瘤作用^[4]。Sorafenib 不但可阻断

Raf/MEK/ERK 通路介导的信号传导,还可以抑制多种受体酪氨酸激酶,包括与促新生血管有关的 VEGFR-2、VEGFR-3 与 PDGFR- β 以及与肿瘤生长相关的 c-kit 与 Flt-3 等^[5]。

Sorafenib 最先被应用于肾细胞癌,现对晚期肝细胞肝癌疗效已获初步证实。Abou-Alfa 等^[6]在一项期临床试验中,采用 Sorafenib(400mg,bid)单药治疗 137 例无法行手术切除的晚期肝癌患者,结果显示 2.2%、5.8% 的患者经治疗后病情获部分或轻微缓解;约 33.6% 的患者疾病稳定超过 16 周。中位疾病无进展时间(TTP)与总生存期(OS)分别为 4.2 个月和 9.2 个月。严重毒副作用包括疲乏、腹泻和手足综合征。

期临床试验的结果,使人们对国际期临床试验充满了信心。在 2007 年度临床肿瘤学会(ASCO)的一个国际多中心临床研究(SHARP 计划)^[7]中,该组研究计划纳入约 560 例晚期肝癌患者,入组患者的 ECOG PS 评分均为 0~2,Child-Pugh 肝功能分级为 A 级。研究显示,Sorafenib 组和对照组的中位生存期分别为 10.1 个月和 7.9 个月,无症状进展时间(TTSP)无显著性差异,TTP 分别为 5.5 个月和 2.8 个月,疾病控制率(DCR)分别为 43%和 32%。

Josep 等^[8]在 2008 年发表了一个多中心期临床试验(SHARP 计划)的初期研究结果,在这个双盲、随机分组的研究中共纳入 602 例晚期肝癌患者,且入组前都未接受过任何治疗。患者被分为 Sorafenib 组(400mg,bid)和安慰剂组。由于研究中间阶段 321 例患者死亡,试验中断。通过对这一阶段的疗效分析显示,Sorafenib 组和安慰剂组的中位总生存期分别是 10.7 个月和 7.9 个月($P<0.001$),两组间出现临床症状的中位疾病进展时间无显著性差异(4.1 个月和 4.9 个月, $P=0.77$)。无症状仅影像检查发现的中位疾病进展时间分别是 5.5 个月和 2.8 个月($P<0.001$)。两组分别有 7 例(2%)和 2 例(1%)达到部分缓解,没有 1 例完全缓解。Sorafenib 组出现了更多的腹泻、体重下降、手足综合征及低磷血症等副作用。该研究成果提示 Sorafenib 能使晚期肝癌患者的平均生存期和影像学进展时间优于安慰剂治疗患者几乎 3 个月。

2.2 舒尼替尼(Sunitinib)

舒尼替尼(Sunitinib,代号:SU11248,商品名:Sutent)是一个多靶点作用的酪氨酸激酶受体小分子抑制剂,靶点包括 PDGF- α 、PDGF- β 、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、KIT、FLT-3、集落刺激因子受体 1 型

(CSF-1R)和 RET,通过干扰信号传导,达到抑制肿瘤细胞分裂和生长的作用。Sunitinib 已于 2006 年 1 月获得 FDA 批准,2007 年 11 月获得 SFDA 批准,适应证为胃肠间质瘤(GIST)和晚期肾癌。

由于 Sunitinib 与 Sorafenib 作用机制有所类似,有学者也将其试用晚期肝癌的治疗。Zhu 等^[9]开展了一项 Sunitinib 治疗肝癌期临床研究。入组的均是晚期不能手术的 HCC 患者,之前接受了不超过 1 个方案的化疗,ECOG 评分在 0~1 分,肝功能 CLIP (Cancer of the Liver Italian Program,意大利肝癌协作组)评分为 3 分且重要器官功能良好;所有患者应用 Sunitinib(37.5mg,1 次/d)口服治疗,连用 4 周,休息 2 周,每 6 周为 1 个周期;研究的主要终点是 PFS。自 2006 年 2 月开始共有 19 例患者入组,中位年龄 59 岁,其中男性 16 例,女性 3 例;药物耐受性很好,3~4 度的毒副反应有:粒细胞减少 4 例,淋巴细胞减少 3 例,转氨酶升高 3 例,疲乏 2 例,皮疹 2 例和血小板减少 2 例。有 1 例 PR、8 例 SD(超过 12 周),目前还有 8 例患者正在继续接受治疗。初步结果提示 Sunitinib 具有一定抗肝癌活性,值得进一步的临床研究,特别是需要探索最佳的给药剂量及怎样选择合适的患者。

2.3 拉帕替尼(Lapatinib)

拉帕替尼(Lapatinib)能够同时有效地抑制细胞内的 EGFR(ErbB-1)和 HER2(ErbB-2)的 ATP 位点,阻止 EGFR(ErbB-1)和 HER2(ErbB-1)的同质和异质二聚化,起到抑制肿瘤细胞生长的作用。Ramanathan 等^[10]报告了一项 Lapatinib 治疗肝胆恶性肿瘤的期临床研究:研究分为胆囊、胆管癌(BTC)和 HCC 两组,Lapatinib 1 500mg/d 连续口服,每 8 周评价疗效;入组患者均为肝功能 Child A 级、ECOG 评分 0~2 分;共入组 57 例患者,其中 BTC 组 17 例,HCC 组 40 例,中位生存期 BTC 组 5.2 个月,HCC 组 6.2 个月。

3 抗血管内皮生长因子(VEGF)药物

肝癌是血管丰富的实体性肿瘤,大多数肝癌有血管异常增生的现象。在肝癌细胞及其周边的间质中经常发现多种促血管生成的因子过度表达,血管内皮生长因子(VEGF)、碱性纤维母细胞生长因子(bFGF)、血小板相关生长因子(PDGF)、血管生成蛋白^[11]和基质金属蛋白酶^[12]等。肝癌患者血清或肝癌组织中 endostatin 的表现程度与肿瘤血管的新生程

度成反比^[13]。因此, VEGF 及其受体可能是肝细胞癌的有效治疗靶点。

3.1 贝伐单抗(Bevacizumab)

贝伐单抗(Bevacizumab)是重组人源化抗 VEGF 的单克隆抗体, 通过与循环中的 VEGF 竞争性结合, 阻止 VEGF 与相应受体结合, 从而阻止肿瘤新生血管的形成。同时, Bevacizumab 可使肿瘤及其周围组织的血管分布正常化, 通过降低肿瘤组织间质压而有利于化疗药物的传递。Bevacizumab 对晚期肝癌的疗效已获初步的证实。

Zhu 等^[14]一项 期临床试验, 对 HCC 患者给予 Bevacizumab 联合吉西他滨(gemcitabine)与奥沙利铂(oxaliplatin)(GEMOX2B 方案)治疗。结果显示, 入组 30 例患者经 GEMOX2B 方案治疗后缓解率约为 20%, 另有 27% 的患者肿瘤发展稳定, 总有效率约达 50%。所有入组患者的中位生存期为 9.6 个月, 中位疾病无进展生存期(PFS)为 5.3 个月, 3 个月与 6 个月时的疾病无进展率分别为 70% 与 48%。GEMOX2B 方案治疗后最常见的严重毒副反应为疲乏、高血压、白细胞降低以及短暂的转氨酶升高。

Siegel 等^[15]一项 期临床试验共入组 46 例无法手术切除的晚期肝癌患者, ECOG 评分在 0~2 分, 每 2 周给予注射贝伐单抗 5mg/kg(n=12)或 10mg/kg(n=34), 直到疾病进展或出现不可耐受的毒副反应停止试验。研究结果显示, 65% 的患者在 6 个月时疾病无进展, 中位疾病无进展生存期(PFS)为 6.9 个月。总生存期分别是 1 年 53%, 2 年 28%, 3 年 23%。3~4 度毒副反应有高血压(15%), 血栓形成(6%, 其中 4% 是动脉血栓), 出血(11%, 其中 1 例因静脉曲张破裂死亡)。该研究提示 Bevacizumab 对于无转移的 HCC 患者确实有临床及生物学效应。

3.2 沙利度胺(Thalidomide)

沙利度胺(Thalidomide)通过干扰血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子的促血管生成作用, 对血管生成产生有抑制。

多个临床试验^[16,17]讨论了沙利度胺对无法手术切除或进行其他局部治疗的 HCC 患者的疗效: 沙利度胺客观反应率约为 5%, 有 10%~30% 的患者在沙利度胺单药治疗后疾病稳定持续达 2 个月。

Schwartz 等^[18]报道了沙利度胺单药治疗未手术的晚期 HCC, 及口服沙利度胺和皮下注射 IFN- α -2 α 相结合治疗进展期 HCC 患者的试验结果。共有 38 例肝癌患者纳入研究, 未切除肿瘤的肝细胞癌患者,

沙利度胺剂量为 200mg/d。进展期 HCC 患者, 再加 100 万单位的 IFN- α -2 α 。结果提示: 有效或病情稳定 7 例(18%), 包括完全有效 1 例, 部分有效 1 例, 病情无进展的中位生存期 2.1 个月, 总的中位生存期 5.5 个月。肿瘤侵入门静脉或腔静脉、肿瘤大小及扩散、患者年龄可使总生存期缩短。毒性: 疲乏/嗜睡 74%, 震颤/感觉神经病变 47%。6 例患者(2 例动脉血栓)因副作用而停止治疗, 5 例患者因病情进一步恶化, 再增加低剂量的 IFN- α -2 α , 结果对治疗效果和病情稳定没有影响。5 例接受口服沙利度胺和皮下注射 IFN- α -2 α 相结合治疗患者中有 4 例出现 3 级毒性, 2 例因副作用停止治疗。结论: 患者对沙利度胺耐受性差, 对晚期 HCC 有一定控制作用。沙利度胺和低剂量的 IFN- α -2 α 相结合治疗, 既不安全, 也无效果。

4 表皮生长因子受体抑制剂

研究表明, 肝癌中存在 EGFR 高表达, 与肝癌的形成、发生和发展有密切的关系。因此, EGFR 可能成为肝癌治疗的靶点之一。

作用于 EGFR 靶向药物主要有两大类: 一类是单克隆抗体作用在 EGFR 的胞外区, 通过竞争性抑制配体与 EGFR 的结合, 使受体失去活性; 另一类则是小分子的化合物, 能进入细胞内, 直接作用于 EGFR 的胞内区与 ATP 结合, 抑制酪氨酸激酶的活性。

4.1 吉非替尼(Gefitinib)

吉非替尼(Gefitinib, 商品名: Iressa, 易瑞沙)临床上主要应用于晚期非小细胞肺癌的治疗。Höpfner 等^[19]发现吉非替尼可以抑制肝癌细胞系 Huh7 和 HepG2 的生长, 并在研究中观察到吉非替尼可以减少 MAPK/ERK 蛋白的磷酸化, 使肝癌细胞停滞在 G₁/S 期, 抑制 Bcl-2 和 Bcl-X(L) 的表达从而诱导肝癌细胞的凋亡。朱步东等^[20]也发现吉非替尼对小鼠 H22 肝癌移植瘤生长具有显著抑制作用。然而, 在 2006 年第 42 届美国临床肿瘤学会年会(ASCO)上, Gruenwald 等报告了美国东部肿瘤协作组(ECOG)的一项吉非替尼治疗晚期肝癌的临床研究(E1203), 结果却不能令人满意。

4.2 厄洛替尼(Erlotinib)

厄洛替尼(Erlotinib, 商品名: Tarceva, 特罗凯)也是一种小分子的喹唑啉家族复合物, 临床研究提示其对多种实体肿瘤, 如非小细胞肺癌、头颈部肿瘤及

胰腺癌均具一定疗效。Huether 等^[21]通过研究发现厄洛替尼可以抑制肝癌细胞系 Huh7 和 HepG2 细胞生长,诱导细胞凋亡和细胞周期停滞;并且能增加化疗药物如阿霉素(ADM)、伊立替康(CPT211)和多西紫杉醇(DTX)的细胞毒效应。2005 年 9 月 Philip 等^[22]报道了一项厄洛替尼治疗肝癌的Ⅱ期临床研究,研究结果初步显示了厄洛替尼对肝癌的生长有一定控制作用。而 Thomas 等^[23]在另一项Ⅱ期临床研究中,发现患者 EGFR 表达程度与治疗效果无明显相关性。厄洛替尼单药或联合其他药物治疗肝癌中均需进一步的研究。

4.3 西妥昔单抗(Cetuximab)

西妥昔单抗(Cetuximab,IMC2225,商品名:Erbitux,爱必妥)是一种 IgG₁ 单克隆抗体,由鼠抗 EGFR 抗体和人 IgG₁ 的重链与轻链的恒定区域组成。西妥昔单抗可以竞争性抑制 EGFR 及其配体的结合,阻断细胞内信号转导途径,从而干扰肿瘤的生长、侵袭和转移,抑制细胞修复和血管发生,诱导肿瘤细胞凋亡。

Zhu 等^[24]对 30 例晚期肝癌患者应用西妥昔单抗单药治疗,用法:首次 400mg/m²,以后每周 250mg/m²,连用 6 周为 1 个周期。初步结果显示:中位治疗周期数为 1 个(范围 1~3 个),16 例患者在第 1 周期后即出现肿瘤进展,无 CR 和 PR 患者,5 例 SD;入组患者的中位 PFS 仅 1.4 个月,MST 9.6 个月。虽然此项

期研究中,西妥昔单抗治疗肝癌的疗效不够理想,但安全性良好,患者能很好地耐受。

Asnacio 等^[25]一项多中心Ⅱ期临床研究中使用西妥昔单抗联合吉西他滨与奥沙利铂(GEMOX)治疗晚期进展期肝癌患者,45 例未接受过治疗的患者给予西妥昔单抗,首次剂量 400mg/m²,然后每周 250mg/m²,吉西他滨 1 000mg/m²,d₁ 以及奥沙利铂 100mg/m²,d₂(GEMOX 方案每 2 周一次)。其中 40% 患者疾病稳定无进展,中位 PFS 和 OS 分别是 4.7 个月和 9.5 个月,1 年生存率为 40%。3/4 度的血液学毒性反应主要有血小板减少症(24%)、中性粒细胞减少症(20%)和贫血(4%)。5 例患者(11%)出现了奥沙利铂引起的 3 度神经毒性,7 例患者(16%)有 3 度皮肤毒性。

5 DNA 甲基化抑制剂

在肝癌中抑癌基因启动子甲基化失活是一个常见现象。目前主要的 DNA 甲基化抑制剂都是抗代谢

类药物,有以下几种:①以 DNA 甲基转移酶作用底物为靶点的药物,如胞苷类似物 5-氮杂胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷等;②以 DNA 甲基转移酶辅助因子 SAM 为靶点的药物,包括 SAM 类似物西替芬净(Sinefungin),抗 SAM 代谢物 Neplanosin 等;③其他,如甲氨蝶磷及其类似物、胍苯哒嗪、普鲁卡因胺等。其中 5-氮杂-2'-脱氧胞苷通过抑制 DNA 甲基转移酶,不断减弱细胞 DNA 甲基化的能力,使甲基化了的抑癌基因逐渐去甲基化而重新活化。已有报道它能使肝癌中失活的 GSTP、p16、IGFBP23 的功能性蛋白重新表达,另外它还能嵌入 DNA 中阻断 DNA 合成,直接发挥对肿瘤细胞的细胞毒效应,已进入临床试验阶段。这些研究说明 DNA 甲基化抑制剂不失为肝癌化疗的一种手段,但还需要进一步探讨其应用价值。

6 环氧化酶-2抑制剂(COX-2)

COX-2在近 60%的肝癌中过表达,与肝癌发生的早期阶段相关,因此 COX-2可能是肝癌一个化学预防与治疗靶点。目前 FDA 批准上市的 COX-2选择性抑制剂有塞来昔布(celecoxib)和罗非昔布(rofecoxib),处于抗肿瘤研究阶段的有 NS2398、SC258635、SC258125、SC236、C-Phycocyanin、nimesulide、JTE2522 等。已有实验证明 COX-2选择性抑制剂与 VEGF 选择性抑制剂或其他类型抗癌药物如 5-Fu 联用时,可提高抗癌疗效,可作为抗肝癌药物的生物反应调节剂。Song 等^[26]报道了 1 例使用 COX-2抑制剂而使进展期肝癌完全消退的病例。这位 80 岁女性患者,由于双膝退行性关节炎而使用 COX-2抑制剂,她被查出患有与丙肝病毒相关的进展期肝癌,在未接受任何针对肝癌的特别治疗情况下,其 CT 动脉相扫描曾有强化的肿瘤病灶已完全消失,而且在随访的 CT 检查时发现肿瘤逐渐减小。

7 Nuclear factor-kappa B(NF-κB) 路径靶向药物

Arsura 等^[27]指出,Nuclear factor-kappa B(NF-κB)通路的持续活化是肝细胞肝癌进展的早期事件之一,针对这一通路的靶向治疗药物能够只消灭肿瘤细胞而不损害正常的细胞。针对这一通路的靶向治

疗代表药物是 Bortezomib(硼替佐米),其作用机制是通过预防 I-kappa B(抑制 NF- κ B 活化的蛋白质)在细胞内的分解,抑制 Nuclear factor-kappa B 通路的信息传递,达到引发细胞凋亡并增加肝癌细胞对化疗药物的敏感性^[28]。Hegewisch-Becker等^[29]在一个 HCC 的 I 期临床试验中初步探索了 Bortezomib 对不可切除晚期肝癌的有效性。

8 细胞周期控制药物

细胞周期控制失调也是一种重要的致癌机制,因此,在肝癌中实施针对细胞周期的靶向治疗是一个可行的策略。黄酮类抗肿瘤药 Flavopiridol 也能阻碍细胞周期进展,可抑制大量肿瘤的生长,在 I 期临床试验中联合伊立替康治疗 HCC 患者,可稳定病情,此研究已进入 II 期临床实验。另外,6-二甲基氨基吡啶、CVT-313、丁内酯-1、十字孢碱等化合物可通过干扰 ATP 的结合抑制依赖周期素蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的作用,从而诱导肿瘤细胞的细胞周期停滞^[30]。

9 其他肝癌靶向治疗药物

酪丝亮肽是从猪脾脏水解液中分离纯化得到的活性超短肽。作用机制可能直接作用于肿瘤细胞,通过调节细胞内 Ca^{2+} 浓度,影响信号转导途径,激活细胞内的死亡途径,诱导肿瘤细胞的凋亡和坏死而达到抗肿瘤效果。

洛拉曲克(nolatrexed)为叶酸类似物,是一种新的胸苷酸合成酶抑制剂,其与胸苷酸合成酶结合后,可干扰 DNA 合成,阻止细胞分裂增殖而发挥抗肿瘤作用。临床试验结果表明,其具有疗效高、毒副作用小、持续时间较短、不易产生耐药性、可以口服等优点,从而有望成为正式获得美国 FDA 批准上市的抗肝癌药,但 II 期临床试验结果不理想^[31]。

10 展望

肝癌属于实体瘤,类似大多数的实体瘤,细胞内信号传导是一个复杂的、多因素、多途径、交叉的网络系统,针对单一靶点的治疗可能只对少数患者有效。因此,未来研究的方向有:①联合不同作用途径

和机制的药物多靶点联合阻断信号传导;②针对同一信息传导通路的接受器及其下游传导通路进行合并治疗;③针对可能与分子靶向治疗耐药性有关的信息传导通路设计靶点药物。未来应重点研究不同分子靶向药物之间互相联合,如多激酶抑制剂索拉非尼联合抗血管形成药物(贝伐单抗、重组人血管内皮抑素及沙利度胺)或 EGFR 抑制剂(西妥昔单抗及尼妥珠单抗),或分子靶向药物联合新型细胞毒化疗药物(如吉西他滨、奥沙利铂及卡培他滨),通过规范的临床试验明确联合治疗的最佳用法、用量和疗程等,寻求治疗晚期肝癌最佳方案。

另外,针对个体差异和遗传多态性的存在,就像目前正在进行的许多研究一样,应该积极寻找可以预测不同分子靶向药物疗效的分子生物学标记,找准靶点、选对患者,对特定的肿瘤患者实施个体化治疗,力求以最小的代价获得最佳的治疗效果。

参考文献:

- [1] Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 1998, 27(4): 951-958.
- [2] Chung TW, Lee YC, Kim CH. Hepatitis B viral HBx induces matrix metalloproteinase-9 gene expression through activation of ERK and PI-3K/AKT pathways: involvement of invasive potential[J]. FASEB J, 2004, 18(10): 1123-1125.
- [3] Adnane L, Trail PA, Taylor I, et al. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature[J]. Methods Enzymol, 2006, 407: 597-612.
- [4] Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(5): 965-972.
- [5] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the Raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64(19): 7099-7109.
- [6] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase I study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(6): 4293-4300.
- [7] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. J Clin Oncol,

- 2007, 25(18Suppl): LBA1.
- [8] Josep ML, Sergio R, Vincenzo M, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378–390.
- [9] Zhu X, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18Suppl): 4637.
- [10] Ramanathan R, Belani CP, Singh DA, et al. A phase study of lapatinib, in patients with advanced biliary tree cancer and hepatocellular cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, Jan 24.[Epub. ahead of print].
- [11] Mitsuhashi N, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Angiopoietin and Tie-2 expression in angiogenesis and proliferation of human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1105–1113.
- [12] Ogasawara S, Yano H, Momosaki S, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in cultured hepatocellular carcinoma (HCC) cells and surgically resected HCC tissues[J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(6):1043–1048.
- [13] Dhar DK, Oon T, Yamanoi A, et al. Serum endostatin predicts tumor vascularity in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95(10):2188–2195.
- [14] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(12):1898–1903.
- [15] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18):2992–2998.
- [16] Lin AY, Brophy N, Fisher GA, et al. Phase study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(1):119–125.
- [17] Chiou HE, Wang TE, Wang YY, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(43): 6955–6960.
- [18] Schwartz JD, Sung M, Schwartz M, et al. Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma with optional low-dose interferonalpha 2a upon progression[J]. *Oncologist*, 2005, 10(9): 718–727.
- [19] Hèpfner M, Sutter AP, Huether A, et al. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(6):1008–1016.
- [20] 朱步东, 袁守军, 徐建明, 等. 易瑞沙对 H22 肝癌小鼠的抑癌作用[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(8): 684–686.
- [21] Huether A, Hèpfner M, Sutter AP, et al. Erlotinib induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular cancer cells and enhances chemosensitivity towards cytostatics[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(4): 661–669.
- [22] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(27): 6657–6663.
- [23] Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2007, 110(5): 1059–1067.
- [24] Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al. Phase study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2007, 110(3): 581–589.
- [25] 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.
- [26] Song HJ, Kim YS, Han CH, et al. A case of complete regression of hepatocellular carcinoma during administration of COX-2 inhibitor[J]. *Korean J Hepatol*, 2006, 12(3):449–454.
- [27] Arsura M, Cavin LG. Nuclear factor-kappa B and liver carcinogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2005, 229(2):157–169.
- [28] Chiao PJ, Na R, Niu J, et al. Role of Rel/NF-κB transcription factors in apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer*, 2002, 95(8): 1696–1705.
- [29] Hegewisch-Becker S, Sterneck M, Schubert U, et al. Phase trial of bortezomib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma(HCC) [J]. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 2004, abstr 4089.
- [30] 陈川, 杨志祥, 王阁. 原发性肝癌分子靶向治疗的进展[J]. *重庆医学*, 2007, 36(19):1981–1983.
- [31] Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nola-trexed of doxorubicin[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21):3069–3075.