

# 原发性肝癌分子靶向治疗研究进展

刘宝瑞, 王婷婷, 钱晓萍

刘宝瑞, 王婷婷, 钱晓萍, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤研究所 江苏省南京市 210008  
通讯作者: 刘宝瑞, 教授, 210008, 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤研究所.

baoruiliu@nju.edu.cn

电话: 025-83105082 传真: 025-83107081

收稿日期: 2009-01-06 修回日期: 2009-02-18

接受日期: 2009-03-16 在线出版日期: 2009-04-08

## Advance in molecular targeted therapy for primary hepatocellular carcinoma

Bao-Rui Liu, Ting-Ting Wang, Xiao-Ping Qian

Bao-Rui Liu, Ting-Ting Wang, Xiao-Ping Qian, Oncology Center, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Clinical Oncology Institute of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Bao-Rui Liu, Oncology Center, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Clinical Oncology Institute of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. baoruiliu@nju.edu.cn

Received: 2009-01-06 Revised: 2009-02-18

Accepted: 2009-03-16 Published online: 2009-04-08

## Abstract

New approaches targeting molecular abnormalities specific to primary hepatocellular carcinoma (PHC) has offered a new method to improve patient outcome. The increasing knowledge in the molecular pathogenesis of PHC as well as the introduction of molecular targeted therapies in oncology has created an encouraging trend in the management of this malignancy. Early studies of targeted therapies for hepatocellular carcinoma, including targeting the EGFR pathway and inhibiting angiogenesis and multikinase inhibitors, have shown effective and great perspective. This review summarizes the basic knowledge of those key aspects of the molecular pathogenesis. Relevant preclinical and clinical information on novel compounds for PHC are also reviewed.

**Key Words:** Primary hepatocellular carcinoma; Molecular targeted therapy; Multikinase inhibitor

Liu BR, Wang TT, Qian XP. Advance in molecular

targeted therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(10): 993-997

## 摘要

分子靶向治疗为肝癌的治疗提供了新的手段, 它能够特异性的作用于肿瘤发生发展中起关键作用的靶分子及其调控的信号传导通路, 从而达到治疗肿瘤的目的. 在肝癌分子靶向治疗的临床试验中, 靶向表皮生长因子受体、血管内皮细胞生长因子和多靶点抑制剂的药物治疗已经显示出了潜在的疗效和良好的发展前景. 本文针对原发性肝癌的分子靶向治疗理论基础及临床研究进展进行综述.

**关键词:** 原发性肝癌; 分子靶向治疗; 多靶点抑制剂

刘宝瑞, 王婷婷, 钱晓萍. 原发性肝癌分子靶向治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(10): 993-997

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/993.asp>

## 0 引言

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是恶性程度较高的消化系统肿瘤之一. 随着慢性肝炎、肝硬化、肥胖发生率的升高, 肝癌的发病率也不断上升<sup>[1]</sup>. 由于肝癌起病隐匿, 缺乏有效的早期诊断方法, 确诊时往往已到晚期或发生转移. 尽管近年来针对肝癌的局部治疗得到了较快的发展和广泛的应用, 但总体上还未取得令人满意的临床疗效, 探索更为有效的治疗方法是一个亟待解决的世界性问题.

随着分子生物学、基因组学及蛋白质组学的进展, 分子靶向治疗作为现代分子医学的一部分, 受到了整个医学界乃至全世界的广泛关注和高度重视. 分子靶向治疗是以肿瘤细胞过度表达的某些标志性分子为靶点, 选择针对性的阻断剂, 有效地干预受该标志性分子调控和密切相关的信号传导通路, 从而达到抑制肿瘤生长、进展及转移的效果<sup>[2]</sup>. 相对于手术、放疗、化疗三大传统治疗手段, 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. 分子靶向药

## ■背景资料

随着分子生物学、基因组学及蛋白质组学的进展, 分子靶向治疗作为现代分子医学的一部分, 受到了整个医学界乃至全世界的广泛关注和高度重视. 分子靶向治疗是以肿瘤细胞过度表达的某些标志性分子为靶点, 选择针对性的阻断剂, 有效地干预受该标志性分子调控和密切相关的信号传导通路, 从而达到抑制肿瘤生长、进展及转移的效果.

## ■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

## ■研发前沿

如何在治疗前检测相关靶点的表达或突变,如何个体化选择药物来提高疗效,而不是盲目的、泛泛的选择分子靶向药物的问题,尚未有明确定论,仍需进一步研究。

物的选择性高,不易发生耐药,同时安全性优于细胞毒性化疗药物,是目前肿瘤治疗领域发展的新方向。随着肝癌分子病理学的研究深入,分子靶向治疗已经开始成为PHC治疗的新手段。本文就PHC分子靶向治疗的理论基础、相关药物及其临床研究现状作一综述,以期加深对肝癌分子靶向治疗的认识。

## 1 PHC分子靶向治疗的分子基础

### 1.1 信号传导途径异常导致细胞异常增生及存活

1.1.1 异常的生长因子激活:表皮生长因子EGFR属ErbB家族的酪氨酸激酶受体,与肿瘤增殖、血管生成、肿瘤转移和抗凋亡密切相关。EGFR在包括非小细胞肺癌在内的多种上皮来源性的肿瘤中过表达,可作为抗肿瘤治疗的靶位。研究表明EGFR在肝癌中也存在过表达,且与肿瘤的侵袭性生长特点关系密切<sup>[3]</sup>。尤其在低分化的肝细胞癌中,EGFR与肿瘤早期复发有关,是预后不良因素之一。在PHC中,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子 $\alpha$ 、 $\beta$ (transforming growth factor  $\alpha$ 、 $\beta$ , TGF- $\alpha$ 、 $\beta$ )及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等<sup>[4-5]</sup>均可激活EGFR,从而促进了肝癌的生长。

1.1.2 细胞分裂信号途径持续活化(如RAF/MAPK/ERK信号传导通路):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激酶的下底物,激活的MEK可使ERK磷酸化,ERK通过作用于多种底物来调节细胞功能。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。实验研究表明,Raf/MAPK-ERK激酶(MEK)和细胞外信号调节激酶(ERK)通路在肝癌中持续激活是一种常见现象<sup>[6]</sup>,且RAF/MAPK/ERK路径的活化率要高于ras或raf基因单独变异的情况。此外,肝癌细胞系内过度表达的活化MEK1可通过阻止细胞凋亡而促进肿瘤的生长和存活<sup>[7]</sup>。HCV核心蛋白也可使肝细胞内Raf-1的基础活性增高,从而增加细胞恶性转化的危险。

1.2 新生血管异常增生 肝癌是一种富血管性肿瘤,大多数肝癌均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(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱

性纤维母细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板相关生长因子(platelet-associated growth factor, PDGF)、血管生成蛋白和间质金属蛋白酶等<sup>[8]</sup>。VEGF及其受体是诱导血管生长的强效因子,其结合后能强有力的诱导内皮细胞增生和管状形成,是血管生成过程中重要的一环<sup>[9]</sup>。新生血管的异常增生可促进肝癌的发展和转移。因此VEGF及其受体可能是PHC的有效治疗靶向分子。

## 2 PHC分子靶向治疗的药物

针对上述肝癌分子生物学特性而研发的分子靶向药物包括表皮生长因子受体抑制剂、血管内皮生长因子受体抑制剂、多靶点激酶抑制剂等。从药物的成分分析,上述药物主要分为mAb和小分子化合物两类。mAb是通过识别受体的胞外可辨区,竞争性地与配体结合,抑制信号传导通路的激活,从而抑制肿瘤的增殖。小分子化合物则能进入胞内,干扰ATP结合,抑制酪氨酸酶的活性,阻断异常酪氨酸激酶的信号传导。常见的药物及分类见表1。其中多靶点药物-索拉非尼是治疗进展期肝癌的最新选择<sup>[10]</sup>。索拉非尼是一种选择性的抑制肿瘤细胞增殖和组织中肿瘤血管生成的多靶点抗肿瘤新药。索拉非尼不但可以阻断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- $\beta$ 以及及与肿瘤生长相关的c-kit与Flt-3等<sup>[11]</sup>。索拉非尼可阻断肝癌细胞内的新生血管生成并诱导细胞凋亡。

## 3 PHC分子靶向治疗的临床研究现状

3.1 埃罗替尼 Philip *et al*<sup>[12]</sup>进行了一项埃罗替尼对晚期肝癌的II期临床试验。入组38例无法手术切除或转移性晚期肝癌的患者,允许曾接受全身或者局部治疗1次的患者,中位年龄为69岁,其中63%患者ECOG体力状况为1分,57%曾接受过化疗,88%检测出EGFR/HER1的表达,结果显示3例(9%)获得PR,分别持续了2 mo、10 mo和11 mo,59%的患者得到了疾病控制,12例(32%)无进展生存时间为6 mo,中位生存时间为13 mo。26%因毒性减少剂量,III-IV级毒性为皮肤毒性(5例)和腹泻(3例);Thomas *et al*<sup>[13]</sup>在另一项II期临床试验中,对40例无法手术的晚期肝细胞癌患者给予口服埃罗替尼,发现17例患者在持续治疗16 wk中肿瘤无进展,也证实了埃罗替尼对

表 1 肝癌分子靶向治疗的药物分类及相关临床试验

药物种类	药物类型及靶点	药物名称	临床试验
以EGFR为靶点	EGFR酪氨酸激酶抑制剂	吉非替尼(Gefitinib)	II 期结束
		埃罗替尼(Erlotinib)	
以抗血管生成成为靶点	EGFR单克隆抗体	西妥昔单抗(Cetuximab)	II 期进行中
	VEGF单克隆抗体	贝伐单抗(Bevacizumab)	II 期结束
	内皮细胞增生抑制剂	沙利度胺(Thalidomide)	II 期结束
	多靶点抑制剂	索拉非尼(Sorafenib)	III 期阳性结果
其他	叶酸类似物	舒尼替尼(Sunitinib)	II 期结束
	Tubulin抑制剂	洛拉曲克(Nolatrexed)	III 期阴性结果
	蛋白酶抑制剂	T138067	III 期阴性结果
		硼替佐米(Bortezomib)	II 期结束

## ■ 相关报道

最近的JCO中公布了索拉非尼和贝伐单抗联合应用治疗晚期卵巢癌和肾癌的研究结果,发现两种分子靶向药物联合后疗效增加,单药剂量可降低,相关研究也将在晚期肝癌中进行。

肝癌的有效性。

3.2 吉非替尼 体内外试验结果<sup>[14]</sup>均证实吉非替尼可以抑制肝癌细胞系HepG2及小鼠H22肝癌移植瘤的生长,但Press *et al*<sup>[15]</sup>报道的吉非替尼治疗晚期肝癌的II期临床试验结果却不令人满意。入组的不能手术的肝癌患者31名,在中位随访了13.2 mo后,中位无进展生存期是2.8 mo,中位生存期是6.5 mo,完全缓解、部分缓解和稳定的患者例数分别是0、1和7。由于没有达到预期目标,该研究已经停止。吉非替尼在肝癌中的应用仍需推敲。

3.3 西妥昔单抗 西妥昔单抗在治疗进展期原发性肝癌患者的II期临床研究中<sup>[16]</sup>,30例患者无CR、PR,仅5例SD,中位无进展生存期仅为41天,全部患者的中位生存时间是9.6 mo。研究者初步认为西妥昔单抗治疗原发性肝癌效果不佳。然而西妥昔单抗在治疗大肠癌成功的经验是与化疗药物联合使用,因此西妥昔单抗联合化疗药物治疗晚期肝癌将是未来的研究方向。

3.4 贝伐单抗 Schwartz *et al*<sup>[17]</sup>使用贝伐单抗单药治疗不能手术的晚期原发性肝癌I期临床研究结果,13例中2例PR,9例稳定维持时间超过4 mo,中位进展时间是6.4 mo。在最新的贝伐单抗治疗晚期肝癌的II期临床试验中<sup>[18]</sup>,46例患者中6例(13%)缓解,6 mo时的PFS为65%,中位无进展生存期为6.9 mo,1、2、3年的总生存期分别为53%、28%和23%。贝伐单抗联合化疗也是目前研究的热点。Zhu *et al*<sup>[19]</sup>一项II期临床试验,对肝细胞癌患者给予健择+草酸铂(GEMOX-B方案)联合贝伐单抗治疗。结果显示,30例患者的缓解率为20%,27%患者SD,总有效率达50%。所有入组患者中位生存期为9.6 mo,中位无进展生存期为5.3 mo,在3 mo和6 mo的无进展生存期分别

为70%和48%。

3.5 沙利度胺 Hsu *et al*<sup>[20]</sup>进行了沙利度胺治疗68例肝癌的临床研究,在63个可评价患者中,1例CR,3例PR,反应率为6.3%。10个患者AFP水平明显下降。Wang *et al*<sup>[21]</sup>进行的99例晚期肝癌的研究中,6例有效。其他的几个II期临床试验均显示了有限的疗效。

3.6 索拉非尼 在索拉非尼的I期临床试验中<sup>[22]</sup>,观察到了1例晚期肝癌患者经治疗后部分缓解。试验还证实索拉非尼在种族间无显著药代动力学差异;Child-Pugh A级和B级间无显著药代动力学差异;200 mg bid和400 mg bid在肝癌患者体内耐受性均良好。

Abou-Alfa *et al*<sup>[23]</sup>在一项II期临床试验中,采用索拉非尼(400 mg 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3例(2.2%)和8例(5.8%)患者经治疗后病情分别获部分和少部分缓解;46例(33.6%)患者疾病稳定超过16 wk。中位疾病无进展时间与总生存期分别为4.2 mo和9.2 mo。严重不良反应包括疲乏、腹泻和手足综合征。该试验还发现肿瘤细胞磷酸化细胞外信号调节激酶(pERK)水平高者对索拉非尼治疗反应好,提示pERK可能是索拉非尼治疗有效的一种标志物。

II期临床试验的结果,使人们对国际III期临床试验充满了信心。在美国2007年ASCO年会上Llovet *et al*<sup>[24]</sup>报告了多靶点激酶抑制剂索拉非尼单药治疗晚期肝癌的多中心随机对照临床研究(SHARP计划)的结果。该组研究计划纳入约560名晚期肝癌患者,ECOG PS评分均为0-2,Child-Pugh肝功能分级为A级。研究显示,索拉非尼组和对照组的中位生存期分别为10.7 mo和7.9 mo,无症状进展时间无显著差异。索拉非尼单药可

## ■应用要点

分子靶向治疗为肝癌的治疗提供了新的手段,他能够特异性的作用于肿瘤发生发展中起关键作用的靶分子及其调控的信号传导通路,从而达到治疗肿瘤的目的。

使晚期肝癌患者TTP从12.3 wk延长到24 wk, 总生存期由34.4 wk延长到46.3 wk. 安全性分析结果显示, 索拉非尼组与安慰剂组严重不良事件发生率相似, 分别为52%和54%. 这是全球迄今为止第1个延长晚期肝癌患者生存期的全身方案, 且不良反应小. 因此, 2007-10-30欧洲药品评价局(EMEA)批准索拉非尼用于治疗肝细胞癌, 2007-11-19, 美国FDA批准索拉非尼用于治疗不能切除的HCC.

3.7 舒尼替尼 在舒尼替尼单药治疗无法手术切除或局部治疗的晚期肝癌患者的II期临床试验中<sup>[25]</sup>, 37例患者中1例达到部分缓解, 13例病情稳定超过3 mo, 治疗有效率(包括缓解和病情稳定超过3 mo)为37.8%.

3.8 分子靶向药物之间的联合使用 除了分子靶向药物和化疗药物联合使用的研究外, 分子靶向药物之间的联合使用也是目前的研究热点. Thomas *et al*<sup>[26]</sup>开展了贝伐单抗和埃罗替尼联合治疗晚期肝癌的II期临床研究, 使用贝伐单抗10 mg/kg q14 d应用联合埃罗替尼150 mg qd口服, 直至病情进展或出现不可耐受的不良反应. 入组了29例晚期肝癌, 在27例可评价的患者中, 1例为CR, 5例为PR, RR为22%, 9例患者SD超过16 wk. 最近的JCO中公布了索拉非尼和贝伐单抗联合应用治疗晚期卵巢癌和肾癌的研究结果<sup>[27]</sup>, 发现两种分子靶向药物联合后疗效增加, 单药剂量可降低, 相关研究也将在晚期肝癌中进行.

## 4 结论

肝癌患者确诊时往往已到晚期, 丧失手术机会, 且肝癌患者大多有肝硬化的疾病基础, 其肝功能和体力状况较差, 化疗和放疗收益很少. 随着对肝癌发病机制的阐明和新的分子靶向药物的研发, 给晚期肝癌患者提供了新的靶向治疗的机会. 分子靶向药物针对性强, 不良反应小, 在晚期肝癌的应用前景很大, 这类药物可能是未来治疗肝癌最有潜力和希望的方法之一. 面对方兴未艾的分子靶向治疗, 我们也必须客观的认识到, 除了索拉非尼以外, 其他所有的分子靶向药物仍处在临床试验阶段; 此外, 如何在治疗前检测相关靶点的表达或突变, 如何个体化选择药物来提高疗效, 而不是盲目的、泛泛的选择分子靶向药物的问题, 尚未有明确定论, 仍需进一步研究.

## 5 参考文献

- 1 Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J*

- Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S20-S37
- 2 Hamilton SR. Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists in colorectal cancer. *Mod Pathol* 2008; 21 Suppl 2: S23-S30
- 3 Daveau M, Scotte M, François A, Coulouarn C, Ros G, Tallet Y, Hiron M, Hellot MF, Salier JP. Hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, and their receptors as combined markers of prognosis in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2003; 36: 130-141
- 4 Scharf JG, Brulke T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. *Horm Metab Res* 2003; 35: 685-693
- 5 Breuhahn K, Schirmacher P. Reactivation of the insulin-like growth factor-II signaling pathway in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1690-1698
- 6 Tommasi S, Pinto R, Pilato B, Paradiso A. Molecular pathways and related target therapies in liver carcinoma. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3279-3287
- 7 Gollob JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 2006; 33: 392-406
- 8 Yang ZF, Poon RT. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 721-734
- 9 Tseng PL, Tai MH, Huang CC, Wang CC, Lin JW, Hung CH, Chen CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Changchien CS, Hu TH. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients. *J Surg Oncol* 2008; 98: 349-357
- 10 Ng R, Chen EX. Sorafenib (BAY 43-9006): review of clinical development. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1: 223-228
- 11 Méndez-Sánchez N, Vázquez-Fernández F, Zamora-Valdés D, Uribe M. Sorafenib, a systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* 2008; 7: 46-51
- 12 Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657-6663
- 13 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
- 14 Höpfner M, Sutter AP, Huether A, Schuppan D, Zeitz M, Scherübl H. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 1008-1016
- 15 Press OW, Unger JM, Brazier RM, Maloney DG, Miller TP, Leblanc M, Fisher RI. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4143-4149
- 16 Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reiberg 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
- 17 Schwartz JD, Schwartz M, Lehrer D. Bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC) in patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4122
- 18 Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, Chen H, Clark-Garvey S, Weinberg A, Mandeli J, Christos P, Mazumdar M, Popa E, Brown RS Jr, Rafii S, Schwartz JD. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2992-2998
- 19 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
- 20 Hsu C, Chen CN, Chen LT, Wu CY, Yang PM, Lai MY, Lee PH, Cheng AL. Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2003; 65: 242-249
- 21 Wang TE, Kao CR, Lin SC, Chang WH, Chu CH, Lin J, Hsieh RK. Salvage therapy for hepatocellular carcinoma with thalidomide. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 649-653
- 22 Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, Faghih M, Brendel E, Voliotis D, Haase CG, Schwartz B, Awada A, Voigtman R, Scheulen ME, Seeber S. 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 Clin Oncol* 2005; 23: 965-972
- 23 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 LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300
- 24 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; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
- 25 Morabito A, De Maio E, Di Maio M, Normanno N, Perrone F. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist* 2006; 11: 753-764
- 26 Thomas MB, Chadha R, Iwasaki M. The combination of bevacizumab and erlotinib shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4567
- 27 Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, Steinberg SM, Jain L, Annunziata CM, Minasian L, Sarosy G, Kotz HL, Premkumar A, Cao L, McNally D, Chow C, Chen HX, Wright JJ, Figg WD, Kohn EC. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3709-3714

## ■同行评价

本文就原发性肝癌分子靶向治疗的理论基础及临床研究进展进行较为系统的论述, 尤其是较为详细地介绍了目前临床几种用于肝癌分子靶向治疗的药物及相关临床试验结果, 对正确认识分子靶向治疗在中晚期肝癌治疗中的地位与价值有一定参考意义。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志英文摘要要求

**本刊讯** 本刊英文摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。具体格式要求如下: (1)题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致; (2)作者 署名一般不超过8人。作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”; (3)单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China; (4)基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801; (5)通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com; (6)收稿及修回日期 格式如: Received: Revised: . (常务副总编辑: 张海宁 2009-04-08)