

- 13) 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 : 4293.
- 14) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008 ; 99 : 159.
- 15) Zhu AW, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 231s (abstract #4637).
- 16) Faivre SJ, Raymond E, Douillard J, et al. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 149s (abstract #3546).
- 17) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 57 : 647.
- 18) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer : a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Jan 23 ; [Epub ahead of print].
- 19) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors : A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Am Soc Clin Oncol* 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract #98.
- 20) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403.
- 21) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001 ; 31 : 7.
- 22) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1960.
- 23) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 123.
- 24) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2610.
- 25) Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8033.
- 26) Phillip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC] : SWOG S0205 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 199s (abstract #LBA4509).
- 27) Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 199s (abstract #4508).
- 28) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 61 : 615.
- 29) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 210s (abstract #4550).
- 30) Spano J, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. A randomized phase II study of axitinib (AG-013736) and gemcitabine versus gemcitabine in advanced pancreatic cancer, preceded by a phase I component. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 210s (abstract #4551).

Sorafenibの分子作用機構と肝癌治療

杏林大学医学部内科学腫瘍内科
古瀬純司

はじめに

癌の進展、増殖に関わる様々な分子生物学的特徴が明らかになり、それらをターゲットとした分子標的薬の開発が急速に進歩した。SorafenibはEGFRの下流であるRAFキナーゼとvascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)-1-3, platelet-derived growth factor receptor(PDGFR)- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬であり、主に腎細胞癌や肝細胞癌などで開発が進められてきた。特に肝細胞癌ではこれまで従来の抗癌剤による治療が行われてきたが、有効な治療法は確立しておらず、新しい分子標的薬に期待が集まっていた。

肝細胞癌の治療は一般に癌進行度と肝障害度に応じて治療選択が行われ、肝切除などの局所療法から化学療法までその治療法は多岐にわたる。しかし日本の肝癌診療ガイドラインによる肝細胞癌治療アルゴリズムでは全身化学療法について現在までその適応は推奨されていない¹⁾。またヨーロッパを中心に用いられている肝細胞癌のStaging system, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification²⁾でも局所治療の適応とならないstageでは緩和治療か新規薬剤のtrialを選択することが推奨されている。つまり肝切除やラジオ波焼灼療法(RFA)などの局所壊死療法、肝移植、肝動脈化学塞栓化学療法(TACE)は適切な症例選択の下に標準治療として確立しているが、化学療法では生存期間の延長が確認された標準治療もその位置付けも確立していなかった。

そのような状況下で2007年ASCOにてsorafenibによるplacebo control無作為化比較試験の結果が報告され³⁾、sorafenib群で生存期間の延

長が確認された。本稿ではsorafenibの分子作用機構と肝細胞癌における治療成績について述べる。

1 Sorafenibの分子作用機構

多くの細胞内シグナル伝達経路が明らかになってきたが、その中でMAPK (mitogen-activated protein kinase) すなわちras/raf, MEK (mitogen extracellular kinase), ERK (extracellular signal-related kinase) シグナル伝達経路は腫瘍細胞の増殖、進行に重要な役割を果たしている^{4,5)}。RafはRasの下流にあり、A-Raf, B-Raf, Raf1 (C-raf)の3つからなる。RafはMAPK cascadeの最初のkinaseであり、細胞の増殖と生存の基本的なregulatorである。これらのRaf kinaseシグナル伝達の異常はヒトの癌の30%程度に見つかっており、b-raf V600E変異型やRad1 wild-typeの高発現などの異常が様々な固形癌で認められている⁴⁾。中でもRaf1は肝細胞癌の組織標本30例中全例で高活性を認めたと報告されている⁶⁾。

SorafenibはRaf/MEK/ERK pathwayを標的とした薬剤のスクリーニングを基に開発されてきた⁴⁾。主なターゲットであるRaf1 kinaseの*in vitro*による阻害効果は、スクリーニングで最初に同定されたRaf1 inhibitorであるheterocyclic urea (3-thienyl urea)ではRaf-1 IC₅₀が17 μ Mに対し、sorafenibはIC₅₀ 6nMと非常に強力である(図1, 表1)⁴⁾。さらにwild-type B-Raf, b-rafV600E変異型も阻害し、VEGFR-1, 2, 3, PDGFR- β , fibroblast growth factor receptor(FGFR)-1, Flt-3, c-Kitなど腫瘍増殖および血管内皮増殖に関する多数の受容体に対する阻害活性を示している(表1)⁴⁾。一方、MEK1, ERK1, protein kinase B, protein kinase

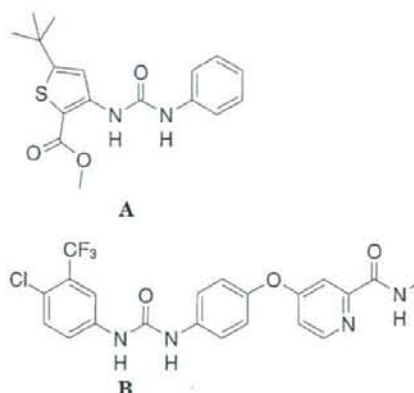


図1 Raf-1阻害化合物と sorafenib の構造式⁴⁾
 A : Raf-1 阻害剤として初めて同定された化合物
 であり、Raf-1 IC₅₀は17 μ M。
 B : Sorafenib の構造式。

表1 *In vitro*における sorafenib の inhibitory profile (文献4より引用)

Kinase target	IC50 value (nM)
Raf-1	6
BRAF wild-type	25
Oncogenic b-raf V600E	38
VEGFR-1	26
VEGFR-2	90
Murine VEGFR-3	20
Murine PDGFR	57
Flt-3	33
p38	38
c-Kit	68
FGFR-1	580
ERK-1, MEK-1, EGFR, HER-2/neu, IGFR-1, c-met, PKA, PKB, CDK1/ cyclin B, pim-1, PKC α , PKC γ	> 10,000

A, EGFR, HER2/neu, IGFR1の阻害活性は認め
 ない。肝細胞癌で実施された sorafenib の第 II
 相試験において、33例で腫瘍組織の pERK stain-
 ing の程度と sorafenib の効果の関連が検討され、
 pERK staining の高い群で無増悪期間 (TTP) が
 延長したと報告されている (図2)⁷⁾。

PLC/PRF/5 と HepG2 の肝細胞癌 cell line を用い、
in vitro と *in vivo* で sorafenib の抗腫瘍効果の作用
 機序が検討されている。それによると、sorafenib
 は両 cell line とも MEK および ERK のリン酸化の
 阻害を示し、RAF/MEK/ERK pathway と phos-

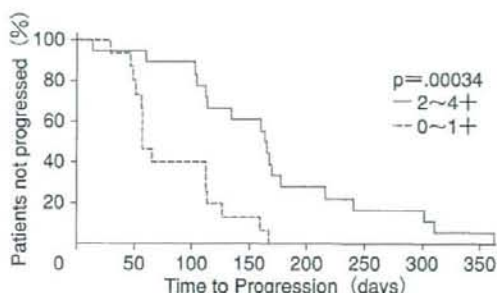


図2 肝細胞癌に対する sorafenib の第 II 相試験で行われ
 た腫瘍組織の phosphorylated extracellular sig-
 nal regulated kinase (pERK) の staining
 intensity と time to progression (TTP) との関係
 pERK の staining で higher intensity (2~4, n = 18)
 と lower intensity (0~1, n = 15) との間で TTP に有
 意差を認めている (文献8より引用)。

phatidylinositol 3-kinase pathway により活性化さ
 れる cyclin D1 level を阻害している。また肝細胞癌
 細胞のアポトーシス抵抗性に関係している eIF4E
 のリン酸化とその下流の Mcl-1 levels を阻害してい
 た。これらの作用機序により、sorafenib は用量依存
 性に腫瘍細胞の増殖を抑え、アポトーシスを誘導し
 ていることが示されている⁸⁾。 *In vivo* においても、
 PLC/PRF/5 tumor xenograft にて RAF/MEK/ERK
 cascade を通じて microvessel area の減少、すなわ
 ち血管新生阻害が確認されている⁸⁾。 VEGF や
 PDGF- β により血管内皮の増殖、血管の壁細胞や
 平滑筋細胞の誘導などにより血管新生がもたらされ
 る。 Sorafenib の血管新生阻害作用はこれら VEGF
 や PDGF- β receptor の RAF/MEK/ERK cascade
 の阻害によるものとされる⁹⁾。

以上より sorafenib の作用機構をまとめると、Raf
 kinase をターゲットとした RAF/MEK/ERK path-
 way の阻害による腫瘍細胞の増殖抑制と VEGFR-1,
 2, 3 および PDGFR- β の RAF/MEK/ERK pathway
 の阻害による血管新生阻害と考えられる (図3)⁹⁾。

2 肝細胞癌に対する治療選択と化 学療法

肝細胞癌に対する治療としては外科切除、局所壊
 死療法、経動脈治療など局所治療が主たる治療手段
 であり、それぞれの特徴に応じた治療選択が行われ

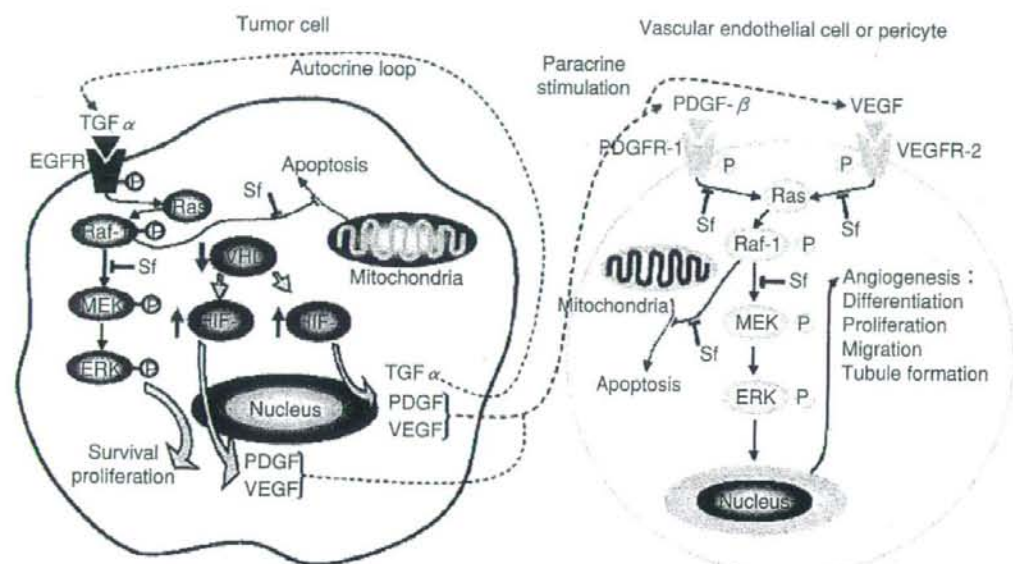


図3 Sorafenib の分子作用機構 (文献9より引用)

腫瘍細胞内の Raf kinase と血管内皮細胞や血管周囲細胞内の VEGFR-2 や PDGFR- β を阻害する。

る。肝癌診療ガイドラインによる肝細胞癌治療アルゴリズムが作成され、肝障害度と癌進行度に応じた治療選択が推奨されている¹⁾。局所療法としては、肝切除、ラジオ波焼灼療法などの局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が主に行われている。単発あるいは3個以内であれば、肝切除が優先され、径3cm以下の比較的小病変かつ3個以内であれば局所壊死療法が行われる。4カ所以上の多発病変ではTACEが適応となる。これらの局所療法が適応にならない病態、すなわち遠隔転移例や門脈など血管浸潤例では化学療法が適応される。また肝機能への影響を考慮し、化学療法は肝機能良好例に限られる。

肝細胞癌に対する化学療法は肝動脈から注入する経動脈性化学療法 (動注化学療法) と経静脈あるいは経口による全身化学療法に分けられ、わが国では動注化学療法が汎用されてきた。ガイドラインでも動注化学療法はTACEの適応が難しい高度進行癌に行うように位置づけられている。Cisplatin (アイエーコール®) 単独や5-FU + cisplatinあるいは5-FU + interferon (IFN) の併用療法が積極的に行われているが、いずれも前向きな無作為化比較試験による有効性の検証は行われていない。一方、全身化学療法は生存に関する効果が確認されたレジメン

はなく、推奨される治療法がないのが現状である。

これまで肝細胞癌における無作為化比較試験として doxorubicin (DXR), tamoxifen, IFN などいくつか行われてきた^{10-14,17)}。DXRを用いた比較試験では無治療群に比べ有意に生存期間の延長が得られたが、25%の症例で致命的な合併症が認められ、標準治療として普及していない¹⁰⁾。また tamoxifen や IFN- α では明らかな生存期間の改善は得られていない¹¹⁻¹⁴⁾。一方、これまで多くの多剤化学療法が試みられ、5-FU/mitoxantrone/cisplatin (FMP), cisplatin /doxorubicin/5-FU/IFN- α (PIAF) など25%を超える高い奏効率が報告されてきた^{15,16)}。これらの中でDXRを control arm とした PIAF regimen の第Ⅲ相試験が行われたが、有意な生存期間の改善は示せなかった¹⁷⁾。

3 肝細胞癌に対する分子標的治療

肝細胞癌における分子標的薬の開発はこれまで、epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害剤、VEGF に対する抗体薬 bevacizumab および sorafenib などマルチキナーゼ阻害薬が主な薬剤として行われてきた。最近ではいくつかの VEGFR 阻害剤や Raf/MEK/ERK 以外のシグナル伝達経路の

一つであるmTOR阻害剤なども試みられている。EGFR阻害剤としてerlotinib (tyrosine kinase inhibitor) と cetuximab (monoclonal antibody) の第II相試験が報告されているが、単独治療では奏効率0~9%、無増悪生存期間 (PFS) 中央値2~3カ月程度と有効性が期待できる結果は得られていない¹⁸⁻²⁰⁾。一方、肝細胞癌は血管新生の豊富な腫瘍であり、VEGFとの関係が強いと考えられている。肝細胞癌患者と健康人の血清VEGF値の比較では肝細胞癌患者で有意に上昇し、また肝細胞癌のサイズ、Edmondson grade、血管浸潤の有無、微小サテライト病変の有無、TNM分類など進行度と血清VEGF値に有意な相関を認めたと報告されている²¹⁾。このように肝細胞癌ではVEGFの阻害による治療効果が期待され、VEGFに対する抗体薬 bevacizumab は単独あるいはerlotinibとの併用などで第II相試験が行われた²²⁻²⁴⁾。特に bevacizumab と erlotinib 併用療法では奏効率21%、PFS中央値9.0か月、全生存期間 (OS) 中央値19.0か月と良好な成績が得られており²⁴⁾、今後の開発が注目される。腫瘍増殖と血管新生を標的としたマルチキナーゼ阻害薬では、sorafenib はすでに第III相試験が実施され、sunitinib でも第II相試験が報告されている^{25,26)}。米国とヨーロッパ中心にそれぞれ行われた二つのsunitinibの第II相試験では、奏効率が3~4%、PFS中央値4.1~4.8か月、OS中央値10.4~11.6か月と sorafenib とほぼ同等の成績が報告されている^{25,26)}。

4 肝細胞癌における sorafenib の開発と治療成績

Sorafenib は癌細胞自体の腫瘍細胞増殖因子のシグナル伝達経路Raf/MEK/ERK signaling pathway と血管内皮増殖VEGFRを主な標的とするマルチキナーゼ阻害剤であり、第I相試験が固形癌69例 (内9例が肝細胞癌) を対象に行われた²⁷⁾。その結果、400mg bid が最大耐量 (MTD) および推奨用量と決定された。また治療関連の有害事象は下痢が最も多く認められ、用量規定毒性 (DLT) は下痢、疲労、皮膚毒性であった。抗腫瘍効果としては、対象69例中400 mg bid の治療を受けた肝細胞癌1例でPRが得られている。以上から、米国やヨーロッ

パなどで進行肝細胞癌を対象に sorafenib 400mg bid の用量で第II相試験が行われ²⁷⁾、奏効率は2%と低かったものの、無増悪期間 (TTP) 中央値4.2カ月、OS中央値9.2カ月と有効性が期待される結果が得られた。わが国では肝細胞癌以外の固形癌の第I相試験につき²⁸⁾、日本人肝細胞癌患者での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験が行われた²⁹⁾。その結果、日本人でも肝細胞癌を含め、米国・ヨーロッパとはほぼ同様の薬物動態および忍容性が確認され、推奨用量も400mg bid と決定された^{28,29)}。また症例数は少ないものの肝細胞癌における治療成績は奏効率4%、TTP中央値4.9カ月、OS中央値15.6カ月と同等以上の結果であった²⁹⁾。

これらの sorafenib の肝細胞癌に対する前臨床データおよび第I、II相試験の結果に基づき、placebo control による無作為化比較試験 SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) study が実施された³⁾。本試験の主要評価項目はOSであり、主な患者選択基準は、組織学的な肝細胞癌の確認、進行肝細胞癌、ECOG PS 0-2、Child-Pugh A Class、全身化学療法歴なし、などである²⁹⁾。2005年3月から2006年4月までに sorafenib 群299例、placebo 群303例が登録され、sorafenib 400mg/回、1日2回内服、あるいは placebo 1日2回内服に割り振られた。両群の患者背景に有意な差は認めていない (表3)。主要評価項目であるOS中央値は sorafenib 群10.7カ月、placebo 群7.9カ月であり、ハザード比0.69 (95% CI: 0.55~0.87; $p < 0.001$) と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた (図4)。またTTP中央値も sorafenib 群5.5カ月、placebo 群2.8カ月であり、ハザード比0.58 (95% CI: 0.45~0.74; $p < 0.001$) と両者間に有意差を認めた (図5)。Sorafenib 群で多くみられた有害事象は体重減少、脱毛、手足皮膚反応、食欲低下、下痢、声の変化、腹痛であった。特に下痢、手足皮膚反応では他の事象に比べ grade 3/4 の重篤な例を認めており、注意を要する。以上、sorafenib は進行肝細胞癌患者の生存期間を初めて延長した薬剤であり、2007年10月、11月とすでに欧米では肝細胞癌に適応が承認されている。

一方、SHARP study ではヨーロッパからの登録

表2 進行肝細胞癌患者における sorafenib と placebo の無作為化第 III 相試験 SHARP study および Asia-Pacific study の患者背景

	SHARP study ³⁰⁾		Asia-Pacific study ³¹⁾	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
N	299	303	150	76
Median age	64.9	66.3	51	52
Male	87%	87%	85%	87%
Region: Europe and Australia	88%	87%	-	-
HCV/HBV/Alcohol	29/19/26%	27/18/26%	71/11/NA%	78/4/NA%
ECOG PS 0/1/2	54/38/8%	54/39/7%	25/69/5%	28/67/5%
BCLC stage B/C	18/82%	17/83%	4/96%	4/96%
Macroscopic vascular invasion	36%	41%	36%	34%
Extrahepatic spread	53%	50%	69%	68%
Lymph nodes	30%	21%	31%	34%
Lung	22%	19%	52%	45%
Child-Pugh A	95%	98%	97%	97%

BCLC stage: Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification

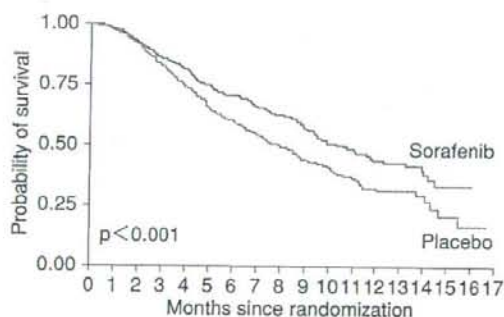


図4 SHARP trialにおける overall survival (OS)

Sorafenib群のmedian OS 10.7カ月にに対し, Placebo群のmedian OS 7.9カ月とSorafenib群で有意な生存期間の延長が得られた (Hazard ratio 0.69; 95% CI, 0.55~0.87, $p < 0.001$)³⁰⁾.

が90%近くと偏っていたことが問題点の一つとして挙げられていた。Sorafenibの有効性と安全性の地域差を検証する目的でAsia-Pacific地域で第III相試験 (Asian-Pacific study) が行われ, 2008年ASCOでその結果が報告された³¹⁾。Sorafenibの投与量はSHARP studyと同量の400mg bidが用いられ, 2:1でsorafenib群とplacebo群に割り付けられた (sorafenib群150例, placebo群76例)。主要評価項目のOS中央値はsorafenib群6.5カ月, placebo群4.2カ月であり, ハザード比0.68, $p = 0.014$ とsorafenib群で有意に良好であった。またTTP中央値もsorafenib群2.8カ月, placebo群1.4

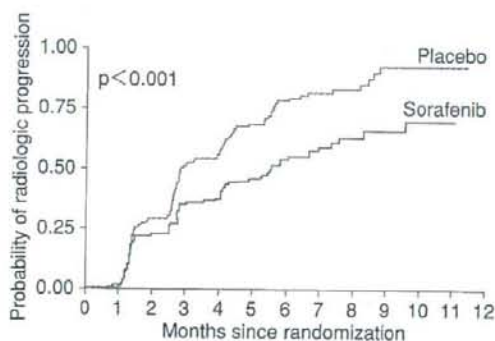


図5 SHARP trialにおける time to progression (TTP)

Sorafenib群のmedian TTP 5.5カ月にに対し, Placebo群のmedian TTP 2.8カ月とSorafenib群で有意な延長を認めた (Hazard ratio 0.58; 95% CI, 0.45~0.74, $p < 0.001$)³⁰⁾.

カ月と有意差を認めた (ハザード比0.57, $p < 0.001$)。Placebo群に対するsorafenib群のTTPとOSのハザード比はSHARP studyとほぼ同等であり, 肝細胞癌の疫学や地域での違いを超えてsorafenibの有効性が実証されたことになる。わが国においても400mg bidの投与が可能であり, TACE後の第III相試験も行われている。肝細胞癌においても全身化学療法に必要な症例が少ないことから, わが国でも速やかな保険適応の承認が待たれるところである。一方, Asia-Pacific studyのTTPとOS中央値自体はSHARP studyに比べかな

り悪く、これはPS, stage などより状態の悪い患者が対象となっている影響と考えられる (表2)。

SHARP study, Asia-Pacific study とも、sorafenib の無作為化比較試験はいずれも Child-Pugh A の肝機能良好例のみを対象に行われており、Child-Pugh B 患者での安全性と有効性が議論となっていた。2008年 ASCOにて sorafenib の第II相試験における Child-Pugh B 患者 38 例のサブ解析が報告された。それによると Child-Pugh B 患者は Child-Pugh A 患者 98 例に比べ、薬物動態と毒性の発現に大きな差は認めなかったものの、ビリルビン上昇、腹水、脳症など肝機能増悪に関する毒性の頻度が高く、治療期間や TTP, OS も短かったとされている³²⁾。Sorafenib が進行肝細胞癌に対する標準治療として確立したとはいえ、より進行した患者や肝機能不良例では決して予後はよくないこと、得られるメリットに限界があることを理解しておく必要がある。

おわりに

Sorafenib により進行肝細胞癌における標準化学療法が確立した。今後、新しい分子標的薬や sorafenib を用いた併用治療の開発、さらに補助療法としての適応の拡大など肝細胞癌における治療戦略も大きく変わっていくものと考えられる。また一方、実地医療において sorafenib の適切な適応と手足皮膚反応など特徴的な副作用に対する対策が必要である。

文献

- 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班: 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2005年版, 金原出版, 東京, 2005
- Bruix J, Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 519-524, 2002
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 25: 962s, # LBA 1, 2007
- Wilhelm S, Carter C, Lynch M, et al: Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 5: 835-844, 2006
- Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al: Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 27: 951-958, 1998
- Hwang YH, Choi JY, Kim S, et al: Over-expression of c-raf-1 proto-oncogene in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 29: 113-121, 2004
- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 24: 4293-4300, 2006
- Liu L, Cao Y, Chen C, et al: Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 66: 11851-11858, 2006
- Gollob JA, Wilhelm S, Carter C, et al: Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 33: 392-406, 2006
- Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 62: 479-483, 1988
- Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al: High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 36: 1221-1226, 2002
- Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, et al: Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 4338-4346, 2005
- Lai CL, Wu PC, Lok AS, et al: Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *B Br J Cancer* 60: 928-933, 1989
- Llovet JM, Sala M, Castells L, et al: Randomized controlled trial of interferon treatment for

- advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58, 2000
- 15) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al: Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 5: 1676-1681, 1999
 - 16) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al: A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103: 756-762, 2005
 - 17) Yeo W, Mok TS, Zee B, et al: 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* 97: 1532-1538, 2005
 - 18) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al: Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 23: 6657-6663, 2005
 - 19) Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al: Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 110: 1059-1067, 2007
 - 20) Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al: Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 110: 581-589, 2007
 - 21) Poon RT, Ho JW, Tong CS, et al: Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 91: 1354-1360, 2004
 - 22) 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* 26: 2992-2998, 2008
 - 23) Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al: Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 24: 1898-1903, 2006
 - 24) Thomas MB, Chadha R, Iwasaki M, et al: The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 25: 214s, #4567, 2007
 - 25) Zhu AX, Sahani DV, di Tomaso E, et al: A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 25: 231s, #4637, 2007
 - 26) Faivre SJ, Raymond E, Douillard J, et al: Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 25: 149s, #3546, 2007
 - 27) 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 Clin Oncol* 23: 965-972, 2005
 - 28) Minami H, Kawada K, Ebi H, et al: Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib, an oral multikinase inhibitor, in Japanese patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Sci* 99: 1492-1498, 2008
 - 29) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al: Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 99: 159-165, 2008
 - 30) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378-390, 2008
 - 31) Cheng AL, Kang Y, Chen Z, et al: Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 26: 215s, #4509, 2008
 - 32) Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al: Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? *Proc Am Soc Clin Oncol* 26: 217s, #4518, 2008