

The LIVER CANCER JOURNAL

2012.9 Vol.4 No.3



進行肝細胞癌の治療 —現状と今後の展望—



【2012年6月14日・福岡にて開催】



佐田 通夫

久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門教授

【出席者、発言順】

波多野 悦朗

京都大学大学院医学研究科肝胆臓・移植外科講師

金井 文彦

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科講師

鳥村 拓司

久留米大学先端癌治療研究センター教授

肝細胞癌(HCC)は、肝障害の程度、腫瘍の数・大きさ、脈管浸潤・肝外病変の有無によって治療法が選択される。しかしながら、手術不適応となる場合も多く、「経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)」、「肝動脈化学塞栓療法(TACE)」および「肝動注化学療法(HAIC)」など、さまざまな内科的治療法が開発されてきた。さらには、世界ではじめて進行肝細胞癌患者に対する延命効果が証明された分子標的薬「ソラフェニブ」が登場し、手術不適応例への新たな治療選択肢として注目されている。また、日本と海外では進行肝細胞癌に対する治療方針が異なり、各種治療法を組み合わせた集学的治療を展開するわが国に対し、欧米をはじめとする国々では確立された標準的治療を主体としている。そこで本座談会では、「進行肝細胞癌の治療」をテーマに、わが国が直面している問題、治療成績の向上を目指した分子標的治療のあり方を中心にお話を伺った。

進行肝細胞癌に対する治療戦略の実際

1 日本と海外の治療アルゴリズムの違い

佐田 肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC)に対するわが国の医療水準は、世界的にみても非常に高いレベルにあると思われま。しかし、エビデンスが乏しく、十分なコンセンサスが得られない部分も多く存在します。そこで、本日はHCCの治療に着目し、TNM分類のStage III、IV A/IV BあるいはBarcelona Clinic Liver Cancerステージングシステム(以下、BCLCステージ) B/Cに相当する進行HCCの治療法をめぐる現状と問題点、そして今後の展望

についてお話を伺ってきたいと思います。

はじめに、日本と海外の進行HCCに対する治療法の違いについて、波多野先生より解説いただきます。

波多野 海外では、標準的治療としてintermediate stageであるBCLCステージBに相当する多発HCCに対し肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)が、advanced stageであるBCLCステージCに相当する脈管浸潤、リンパ節転移または肝外病変を伴うHCCに対しソラフェニブが位置づけられています(図1)¹⁾。一方、わが国ではさまざまな治療選択肢があり、多発HCC



Michio Sata

久留米大学医学部内科学講座
消化器内科部門教授

【経歴】

- 1975年 久留米大学医学部卒業
- 1998年 久留米大学医学部第二内科講座
(現 内科学講座消化器内科部門
教授(～現在))
- 2006年 久留米大学病院消化器病センター
センター長(～現在)
- 2007年 久留米大学臨床試験センター
センター長(～現在)
久留米大学先端癌治療研究
センター所長(～2009年3月)

【専門領域】

ウイルス肝炎および肝癌の病態と治療

に対し肝切除，ラジオ波焼灼術(radiofrequency ablation：RFA)をはじめとする局所療法，TACE／肝動注化学療法(hepatic arterial infusion chemotherapy：HAIC)が，脈管浸潤を伴うHCCに対し肝切除，TACE/HAIC，ソラフェニブが，肝外病変を伴うHCCに対しソラフェニブが推奨されています(図2)²⁾。

佐田 わが国における進行HCCの治療の現状としては，外科的治療，局所療法，経動脈的治療および全身化学療法を組み合わせた集学的治療が行われているということですね。

2 経動脈的治療(TACE/HAIC)と外科的治療の臨床的意義

佐田 進行HCCに対してTACEを行う施設が近年増えていますが，実際にどの程度の治療成績が得られているのでしょうか。

金井 日本肝癌研究会による全国集計では，切除不能HCCに対してTACEを施行した8,510例における1，3，5年生存率はそれぞれ82，47，26%で，生存期間中央値(median survival time：MST)は2.8年でした³⁾。また，2000～2008年の間に当院でTACEを施行した症例の1，3，5年生存率はそれぞれ92，60，39%，MSTは4.0年で，全国集計より良好な成績が得られています。

佐田 波多野先生，外科的治療の成績についてはいかがでしょうか。

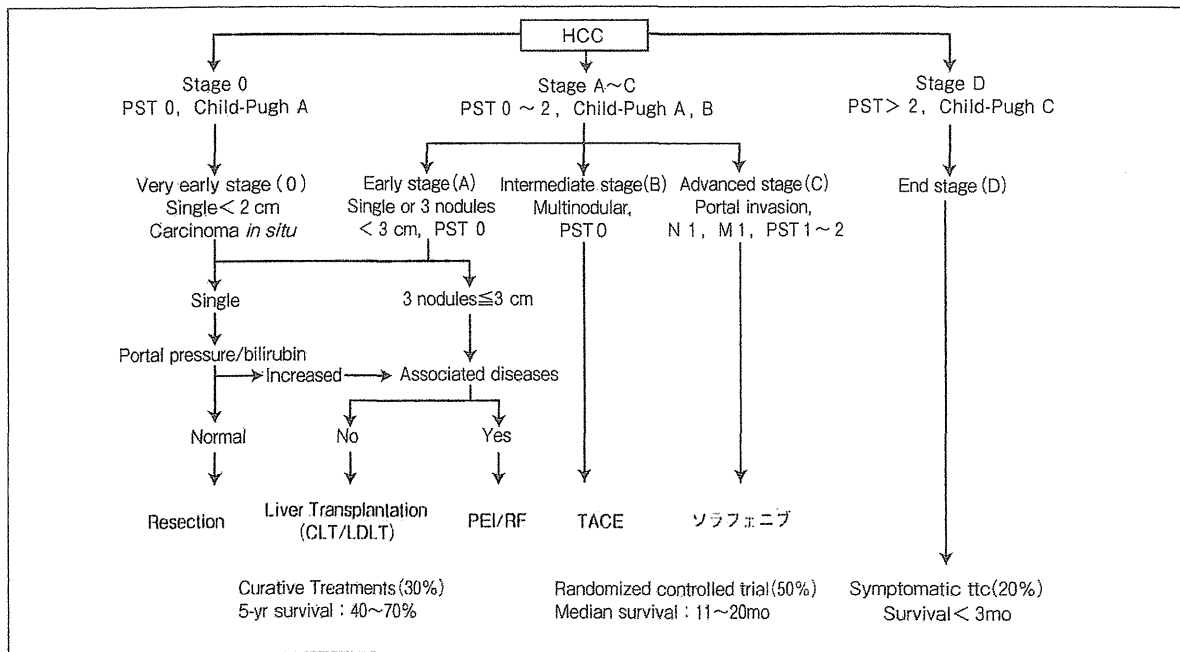


図1. 米国肝臓学会推奨の治療アルゴリズム(BCLCステージング)

文献1)より引用

波多野 東京大学の研究グループによる報告では、肝切除が多発HCCおよび門脈圧亢進症を伴うHCCの予後向上に有用であることが示されています⁴⁾

佐田 京都大学における、高度脈管浸潤やリンパ節転移を伴うHCCの手術適応について教えていただけますか。

波多野 われわれは、門脈腫瘍栓(Vp3-4)や下大静脈腫瘍栓(Vv3)を伴うHCCに対し、症例を選択して積極的に肝切除を行っています。また、リンパ節転移を有する場合も同様に、腹水や門脈腫瘍栓を伴わないなどを条件に症例を選べば、手術の適応になりうると考えています。

Vp3-4合併HCC症例の治療成績をご紹介しますと、1990～2002年までの当科の集計データにおいて、術後1, 3, 5年累積生存率は45.7%, 21.7%, 10.9%で、腹水なし、PT正常(75%以上)および腫瘍径5cm未満が独立した予後因子であることが確認されました。さらに、これら3つの因子すべてを満たす症例のMSTは5.6年で、2つの因子を満たす

症例のMSTは1.6年であったことから、3因子を満たすなどを条件として症例を選択すれば、Vp3-4合併HCCに対しても肝切除が適応になると考えています。また、Vp3-4合併HCCは再発しやすいため、術後に低用量シスプラチンとフルオロウラシル(5-FU)を併用したHAIC(以下、low dose FP肝動注)を行うことをプロトコールに導入した2001～2007年までの集計データでは、Vp3-4合併HCC47例(肝外病変あり9例を含む)の1, 3, 5年累積生存率が69%, 41%, 19%で、MSTが28.9ヵ月まで改善しました。以上を踏まえて、われわれはVp3-4合併HCC症例に対して手術適応を拡大し、再発予防を目的に術後のlow dose FP肝動注と組み合わせた集学的治療を標準治療としています。

佐田 わが国では、Vp3-4合併HCCおよび肝外病変を有するHCCに対してソラフェニブが第一選択に推奨されていますが(図2)²⁾、金井先生、内科的立場からこの点についてご意見をお聞かせいただけますか。

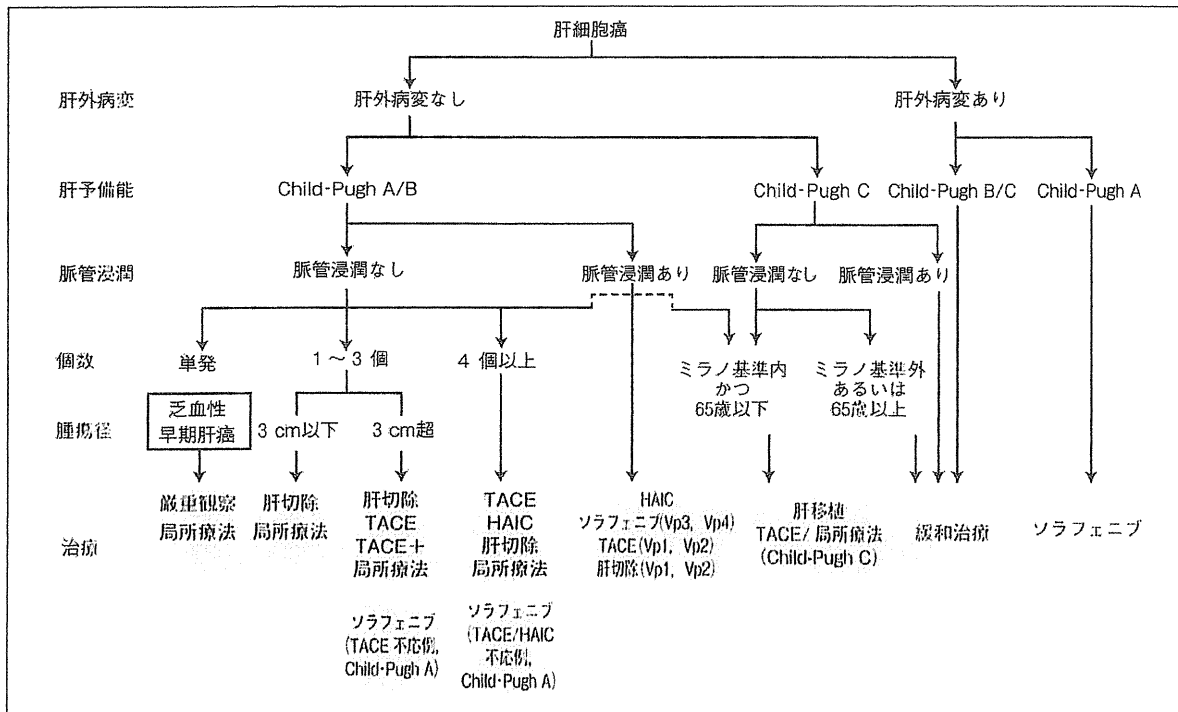


図2. 日本肝臓学会推奨のコンセンサスに基づく肝癌治療アルゴリズム

文献2)より引用



Etsuro HATANO

京都大学大学院医学研究科
肝胆腫・移植外科講師

【経歴】

1989年 京都大学医学部医学科卒業
1997年 京都大学大学院博士課程修了
京都大学医学研究科リサーチアシリエイト
1998年 米国ノースカロライナ大学リサーチアシリエイト
(日本学術振興会特別研究員)
2000年 京都大学医学研究科消化器外科医員
2002年 京都大学医学研究科消化器外科助手
2006年 京都大学肝胆腫・移植外科助手
2010年 京都大学肝胆腫・移植外科講師

【専門領域】

進行肝胆腫癌に対する集学的治療, 肝移植, 低侵襲手術

金井 門脈腫瘍栓合併例に対しては, low dose FP 肝動注や5-FUとインターフェロンを併用したHAICの有用性が検討されているほか, 遠隔転移例を含めて各種治療法による成績が国内で多数報告されています。しかし, エビデンスレベルが低いことから, これらの治療法が治療アルゴリズムに反映されていないといった現状がうかがえます。

佐田 従来は, 進行HCCの標準薬がなく, われわれが得意とする治療法のエビデンス確立が難しくもありましたが, 世界的標準薬であるソラフェニブの

登場によって新たなエビデンスの構築に期待が寄せられますね。

ソラフェニブの効果を最大限に引き出すには

1 日本人HCC症例に対するソラフェニブの特徴と問題点

佐田 続いて, 分子標的治療の話題に移りたいと思います。ソラフェニブは, 2つのプラセボ対照ランダム化比較試験(SHARP試験⁵⁾, Asia-Pacific試験⁶⁾)にて全生存期間(overall survival; OS)および無増悪期間(time to progression; TTP)を有意に延長したことから, 海外では進行HCCの標準的治療薬として位置づけられています。わが国でも, 2009年5月に切除不能なHCCに対して保険適応となり, 使用症例が増えるにしたがってさまざまなことがわかってきました。そこで, まずはソラフェニブの利点および問題点についてご意見をいただきたいと思っています。

金井 ソラフェニブは経口薬であることから, 従来の経動脈的・静脈的治療と異なり, 通院治療に活用しやすいことが最大のメリットだと思います。一方, 副作用の問題があり, 特に手足皮膚反応(hand-foot skin reaction; HFSR)はソラフェニブ使用例の約半数にみられ, 欧米を中心に行われたSHARP試験成績よりも高い頻度で起こっています。

佐田 現在, 市販後の調査(特定使用成績調査)として, 切除不能HCCに対する日常診療下でのソラフェニブの有効性と安全性の評価を目的に, 国際共同前向き非介入試験(GIDEON試験)が行われていますが, 日本人に特有な知見は得られているのでしょうか。

金井 GIDEON試験には, 日本を含め世界39ヵ国が参加しており, 5年間にわたり全世界から3,000例の症例登録を目標としています。2011年11月に開催された米国肝臓病学会において2回月の中間解析結果が報告され(安全性評価対

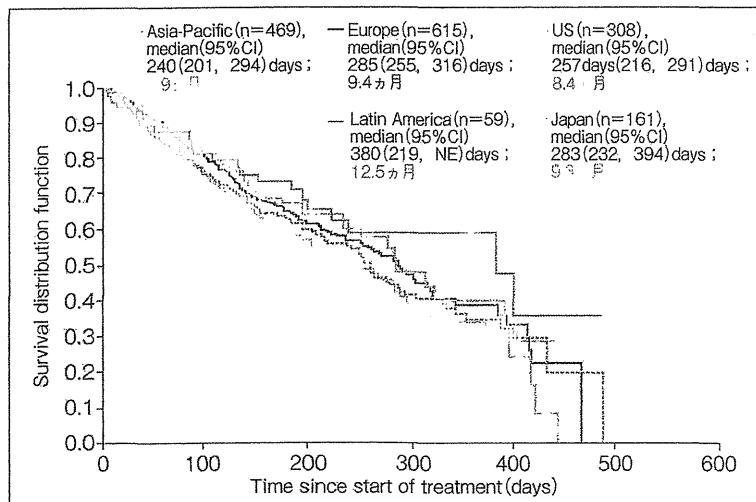


図3. 地域別ソラフェニブ投与開始からのOS (GIDEON試験)

CI: 信頼区間, NE 有意差なし
文献7)より引用

象：1,571例，有効性評価対象：1,612例），日本人症例（登録症例数：161例）は他の地域の症例に比べて，早期に診断・治療が行われている，多くの治療歴を有する，HCCの診断および初回手術からソラフェニブ投与開始までの期間が長い，ソラフェニブの投与量が少ない，薬剤関連副作用の発現率が高いなど患者背景が異なるにもかかわらず，ソラフェニブ投与開始からのOSは他の地域と同等である可能性が示されました(図3)⁷⁾。

波多野 図3をみるとラテンアメリカのOS中央値が12.5ヵ月と最長ですが，HCCの診断からソラフェニブ投与開始までの期間中央値は，わが国が30ヵ月に対し，ラテンアメリカは1ヵ月となっています。このように，日本と海外ではソラフェニブ投与に至るまでの治療環境に差がある点にも注目したいですね。

佐田 先生方のご施設におけるソラフェニブの治療成績についてもご紹介いただけますか。

金井 当院において，1st line治療でソラフェニブ

（開始用量：原則800mg/日）を使用した92症例の安全性と有効性について検討した結果をご紹介します。特徴的な患者背景としては，脈管侵襲および肝外転移を伴う症例がそれぞれ32%および42%と比較的多く，89%が前治療歴を有し，Child-Pugh分類 Aが84%を占めていました。Grade 3/4の有害事象発現率は，AST上昇が21%と最も多く，次いでHFSRが17%で続いています。また，減量・休薬を要した例は多く，初回減量・休薬までの期間中央値は13日という結果でした。有害事象の発現時期は種類によって異なり，HFSRは服用開始から1ヵ月以内の初期に起こりますが，肝機能異常や肝不全などは初期に限らずその後も観察されるため，常に注意が必要です(図4)。TTP中央値は3.9ヵ月，OS中央値は9.7ヵ月で，ソラフェニブによって病勢安定(stable disease；SD)を長期間維持することで，OSの延長につながる可能性が示されました(図5)

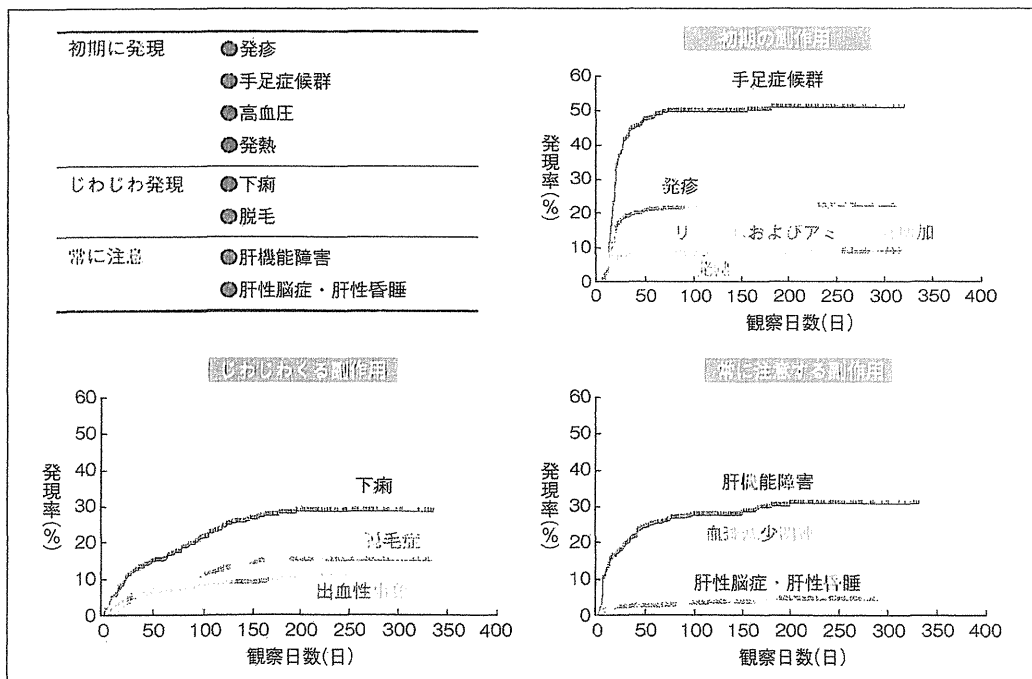


図4. ソラフェニブの副作用発現状況(特定使用成績調査中間報告より)



Fumihiko KANAI

千葉大学大学院医学研究院
腫瘍内科講師

【経歴】

- 1988年 千葉大学医学部卒業
- 1994年 東京大学第二内科
- 1998年 米国Harvard Medical School,
Department of Cell Biology研究員
- 2000年 米国Massachusetts Institute of Technology,
Center for Cancer Research研究員
- 2001年 東京大学消化器内科助手
- 2005年 東京大学22世紀医療センター特任准教授
- 2008年 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科講師

【専門領域】

肝疾患(特に肝癌)の診断と治療

2. ソラフェニブが効果的な症例と中止タイミング
佐田 ソラフェニブは、どのような症例に用いると効果的だと思われますか。

波多野 SHARP試験のサブグループ解析において、肉眼的血管浸潤(MVI)および肝外転移(EHS)がいずれもなかったグループが、MVIおよびEHSの両方またはどちらかがあったグループよりも良好な成績が得られたことから(ハザード比: 0.52 vs. 0.77), ソラフェニブは比較的進行度の低い症例に対して高い効果が期待できると思われます。

また、ネガティブな結果に終わったTACE施行

後のソラフェニブの有用性を検討した日韓共同試験(Post-TACE試験)のサブグループ解析において、韓国の症例にTTPの有意な延長が認められました。その原因の1つとして、韓国の症例は日本の症例に比べて服薬継続期間が長いことが示唆されているので、ソラフェニブの効果が期待できる症例の最低条件として、長期服用が可能な患者が挙げられると思います。

田村 当センターにおいて、ソラフェニブを投与した進行HCC症例の予後を腫瘍進行度別にレトロスペクティブに検討したところ、Stage III, IVA, IVBのMSTはそれぞれ9.3ヵ月、9.7ヵ月、10.0ヵ月と、Stage IVBで長い傾向が認められました。また、肝予備能別の検討では、Child-Pughスコア 5点の症例が6点以上の症例よりもソラフェニブの平均投与期間が有意に長く、OSも有意に延長されました(図6)。したがって、肝予備能が良好かつStage IVBに相当する症例において、ソラフェニブを長期服用することで高い効果が得られると考えています。実際、当センターでは、ソラフェニブを使用した約130例のうち5例が2年以上生存していますが、長期生存例の共通点は服用期間が長期であったというだけで、腫瘍進行度やソラフェニブの投与量などによる影響は認められていません。したがって、ソラ

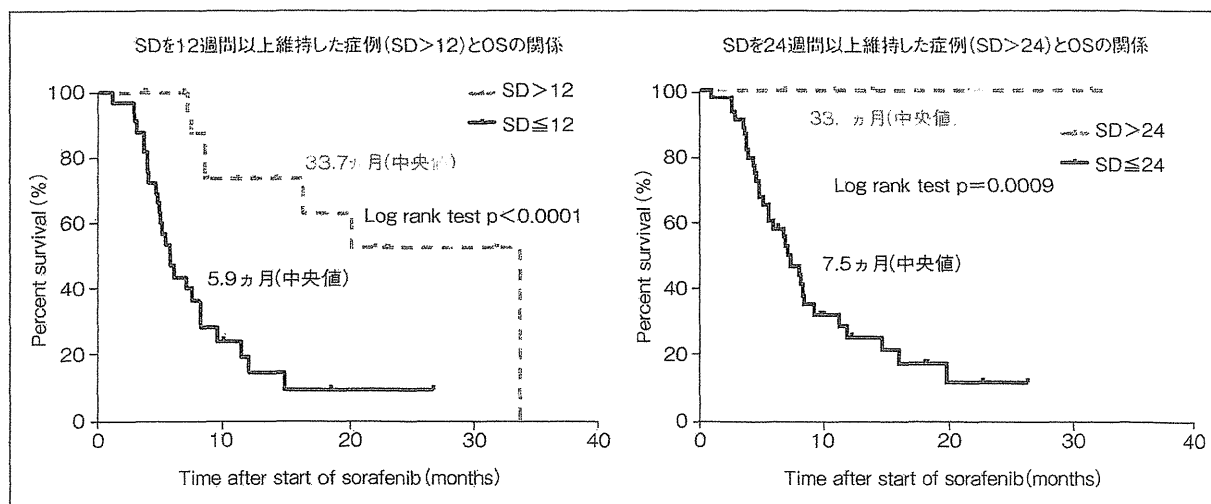


図5. ソラフェニブ投与例におけるSDとOSの関係

フェニブの使用にあたっては、多少減量してでも長期間服用することが予後を延ばす最大の秘訣ではないでしょうか。

金井 国内における切除不能なHCCを対象としたソラフェニブの特定使用成績調査においても、Child-Pughスコアが低い症例、ならびにEastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS)が良好な症例は投与期間中央値が長いことから、長期服用が期待できる全身状態および肝機能が良好に保たれた状態の症例に対してソラフェニブの有効性は高まると思います。また、ソラフェニブを長期服用するには、予防的に副作用対策を行うことも重要です。

波多野 私も、分子標的薬は副作用対策ができてはじめて治療効果が期待できる薬剤だと思っています。実際、ソラフェニブの国内における特定使用成績調査の中間報告では、1年間の服薬継続率はわずか8.9%で、多くの症例が肝機能異常およびHFSRをはじめとする有害事象により投与中止に至っています。また、当科においても、2011年4月までに進行HCC症例46例にソラフェニブの投与を開始したところ、投与中止に至った35例中14例に有害事象が認められました。そのうち、HFSRを認めた2例を含

む8例が、ソラフェニブ投与開始後60日以内の早い段階で投与中止となっています。このことからわれわれは、HFSRに対してソラフェニブの投与開始前日から外用ステロイド薬を手足に塗るなどの予防に努めています。

佐田 ソラフェニブを長期服用して中断した場合、リバウンド現象などは起こりますか。

島村 ソラフェニブを中止した直後、急激に癌細胞が増殖する症例をときどき経験します。これは、進行(progressive disease: PD)した時点でソラフェニブを中止することに問題があるのかもしれませんが、従来の抗癌剤はPDまで継続した後に他剤に切り替えますが、ソラフェニブは血管新生阻害剤であって抗癌剤とは治療目的が異なることから、PDに至っても効果が維持されている可能性があります。それを踏まえて、中止時期について検討していく必要があると思っています。

佐田 おっしゃるとおり、response evaluation criteria in solid tumors(RECIST)判定はあくまでも臨床試験における判定基準の1つであって、実際の臨床現場では、画像上PDと判定されてもすぐに投薬を中止するというわけにはいかないですね。

波多野 私も皆さんと同意見でして、PDにも腫瘍

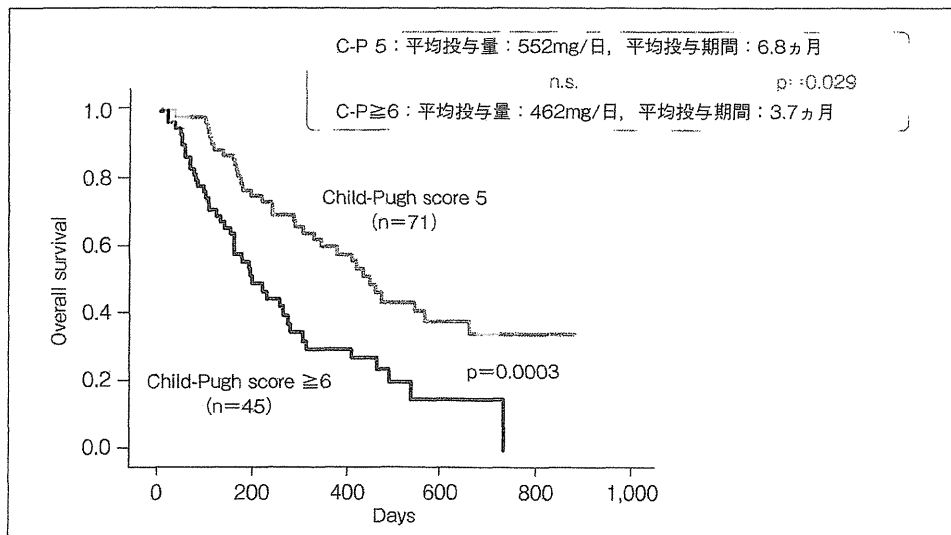


図6. ソラフェニブ投与例のChild-Pughスコア別累積生存率と平均投与量・投与期間



Takuji TORIMURA

久留米大学先端癌治療研究センター教授

【経歴】

1982年 久留米大学医学部卒業
 1999年 久留米大学医学部講師
 2004年 久留米大学医学部准教授
 2006年 久留米大学病院肝がんセンター センター長
 2011年 久留米大学先端癌治療研究センター教授

【専門領域】

肝細胞癌における血管新生とその抑制剤序に関する研究
 細胞移植による肝再生

の増大が著しいあるいは緩やかなPD、一度腫瘍が縮小して20%増大するPD、治療中に新規病変が出現するPDなどさまざまなパターンがあります(図7)。標準的な2nd lineが確立されていない現状においては、PDに至ってもソラフェニブによる治療を継続せざるをえないケースが多いのではないのでしょうか。

治療成績向上のためにソラフェニブをどう活用するか

1 内科的立場から

—導入のタイミング 既存治療との組み合わせ—

佐田 ソラフェニブの特徴が確認できたところで、ソラフェニブを用いてより高い治療成績を得るための治療戦略について、内科・外科それぞれの立場からご意見をいただきたいと思います。

井内 内科的治療では、ソラフェニブを導入するタイミング、既存治療との効果的な組み合わせを考える必要があると思います。導入タイミングとしては、TACE不応例に対し、TACEを繰り返して肝機能が悪化する前にソラフェニブを投与することで成績向上が期待されます。われわれは、TACE後24週以内に再発をきたしたBCLCステージ B(Child-Pugh分類 A)のHCC症例について、ソラフェニブ導入群と再TACE施行群とのレトロスペクティブな比較検討を行ったところ、ソラフェニブ導入群のTTP中央値は5.1ヵ月で、抗腫瘍効果は既存の報告を上回る結果が得られました(図8)。また、肝機能増悪までの期間、病勢制御期間(time to disease

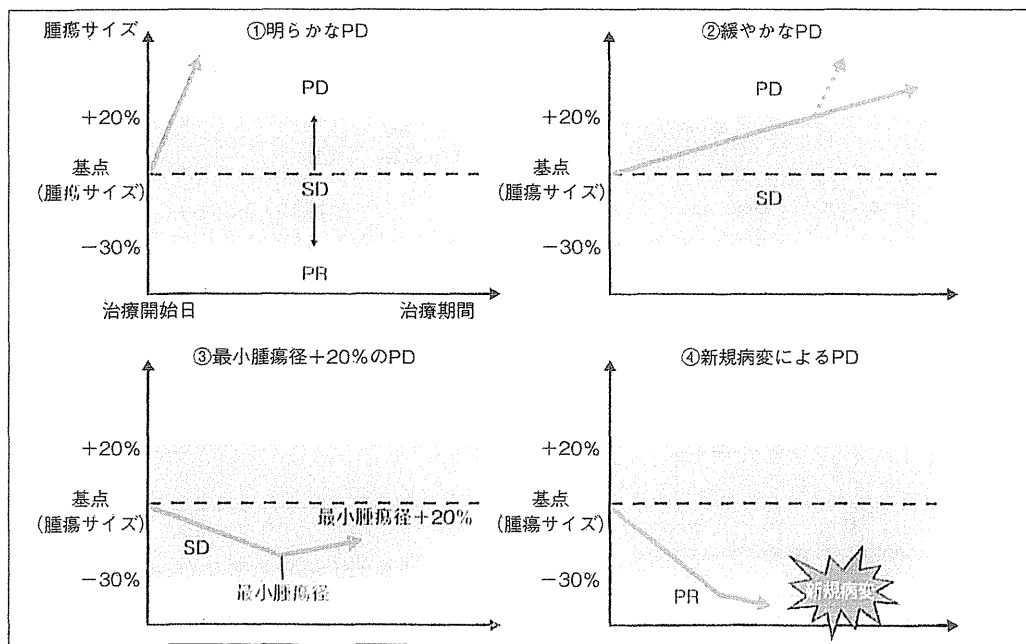


図7. 画像評価によるPDパターンと治療継続の判断

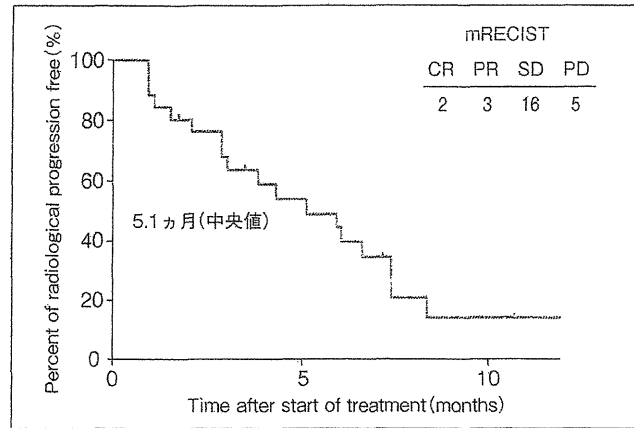


図 8. 無増悪期間 (TTP) と抗腫瘍効果 (ソラフェニブ群)

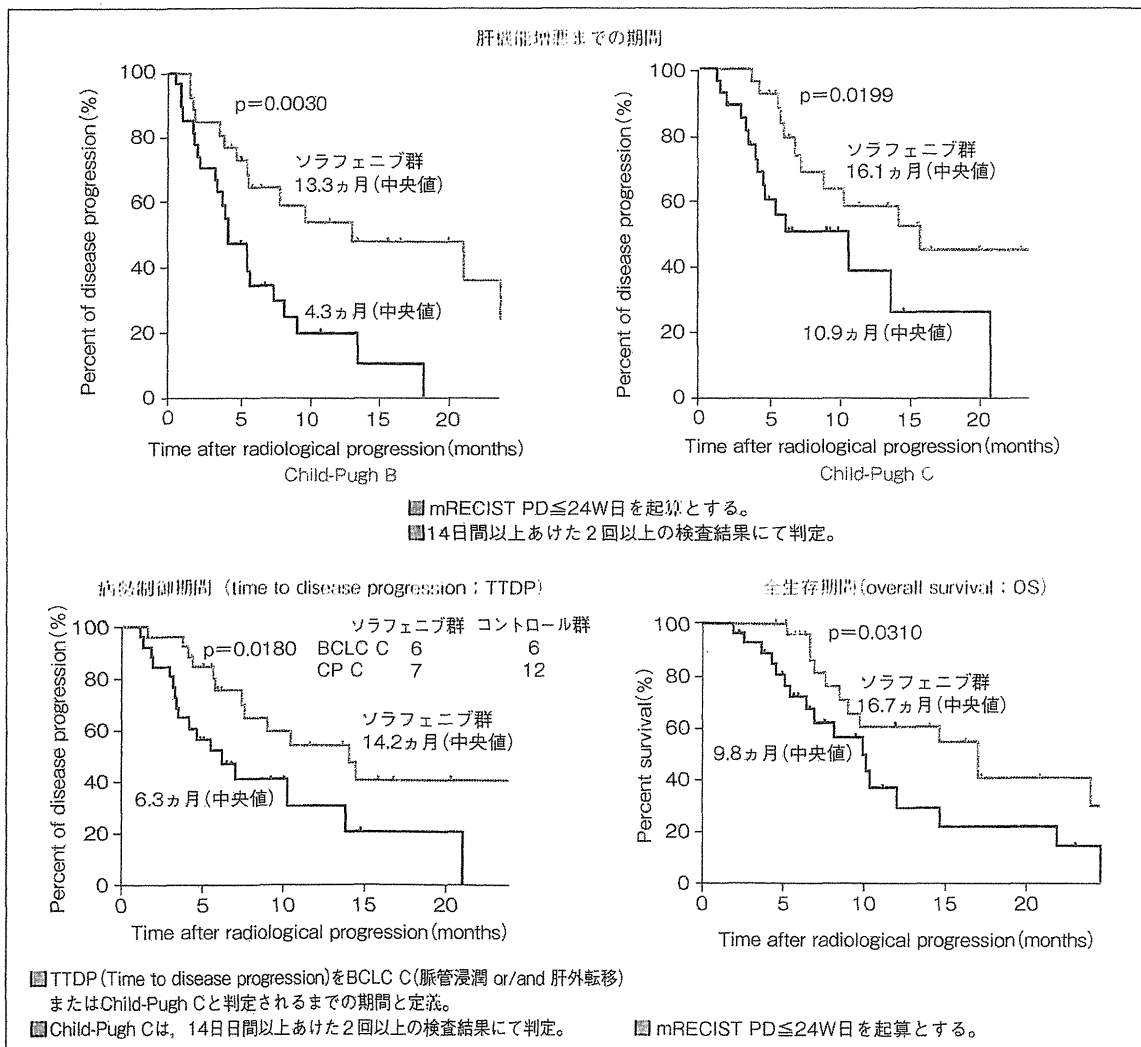


図 9. 肝機能増悪までの期間, TTDP, OS (ソラフェニブ群 vs 再TACE群)

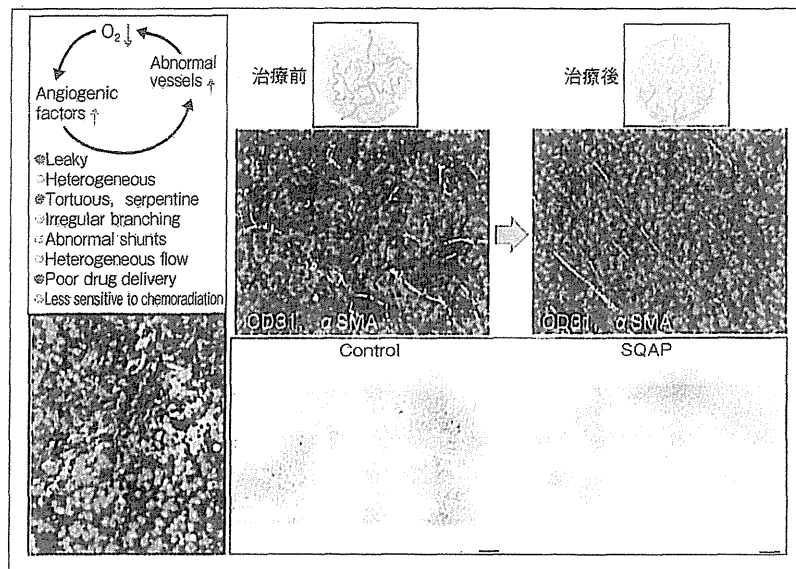


図10. 血管新生抑制による肝癌組織内の低酸素状態の改善
(岩頭カラーグラフィap.4参照)

血管新生抑制療法で腫瘍内の低酸素状態が改善する。
Carmeliet P, et al : Nat Rev Drug Discov 10 : 417-427, 2011
Jain RK Science 307 : Science 307 : 58-62, 2005より改変・引用

progression ; TTDP) ならびにOSは、ソラフェニブ導入群が有意に長いことから(図9)、BCLCステージ B相当のHCC症例に対して、早い段階でソラフェニブを導入する意義はあると感じています。

ソラフェニブと既存治療との組み合わせについては、現在、BCLCステージ C相当のHCCに対して他の分子標的薬あるいは各種抗癌剤との併用レジメンの開発、ならびにBCLCステージ B相当のHCCに対してTACEとの併用療法の開発に向けた臨床試験が世界的に行われています。

山口 ソラフェニブを用いて予後を延ばすには、どの既存治療と組み合わせるかが非常に重要です。組織学的には、血管新生阻害剤を投与すると、肝癌組織内においてノーマライゼーションと呼ばれる正常に類似した血管構築を一時的に示し、腫瘍全体に血流が分布します。そして、その状態がさらに進むと血管新生抑制因子が優位になって血管が荒廃し、腫瘍が脱落する結果、低酸素状態が改善されるといわれています(図10) この環境下に抗癌剤が投入されれば高い臨床効果が期待できるので、よりよいタ

イミングでソラフェニブと抗癌剤の併用療法を展開することが、われわれにとって最短な予後改善への道ではないかなと考えています。

その一方で、基礎的検討からEscape現象の問題が懸念されます。ソラフェニブは、Rafの活性化を抑えてシグナル伝達を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する以外に、血管新生に関わる血管内皮増殖因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor ; VEGFR) および血小板由来成長因子受容体(platelet-derived growth factor receptor ; PDGFR) 活性を阻害して、腫瘍の進展を抑制します。しかし、VEGFRが阻害されると、腫瘍細胞は他の血管新生因子を産生して血管新生を促進するといったEscape現象を起こします(図11)。また、Hypoxiaに至った癌細胞は、転移・浸潤を起こしやすい悪性度の高い癌細胞になる可能性があり、こういった現象をきたすおそれのある血管新生の抑制は、予後不良要因の1つといわれています。

山口 仮にソラフェニブによってEscape現象が起こるとしたら、どのような対応が望ましいのでしょ

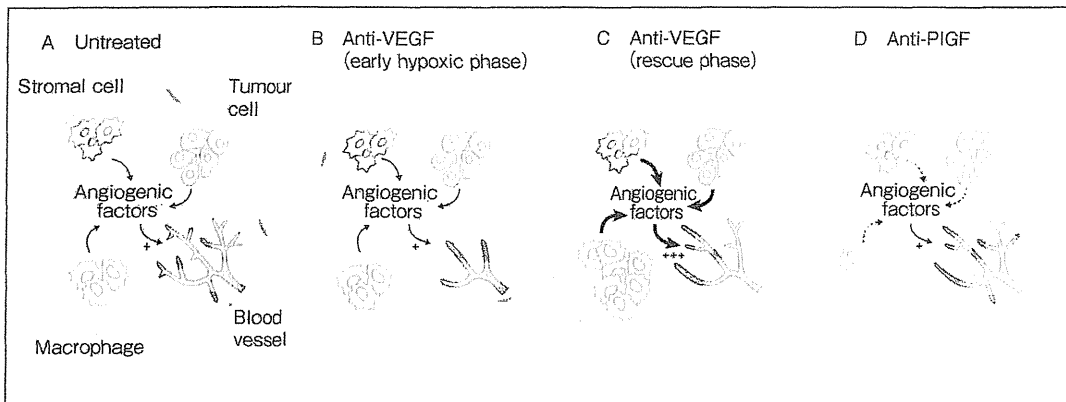


図11. Escape現象

Fischer C. et al : Nat Rev Cancer 8 : 942-956. 2008より引用

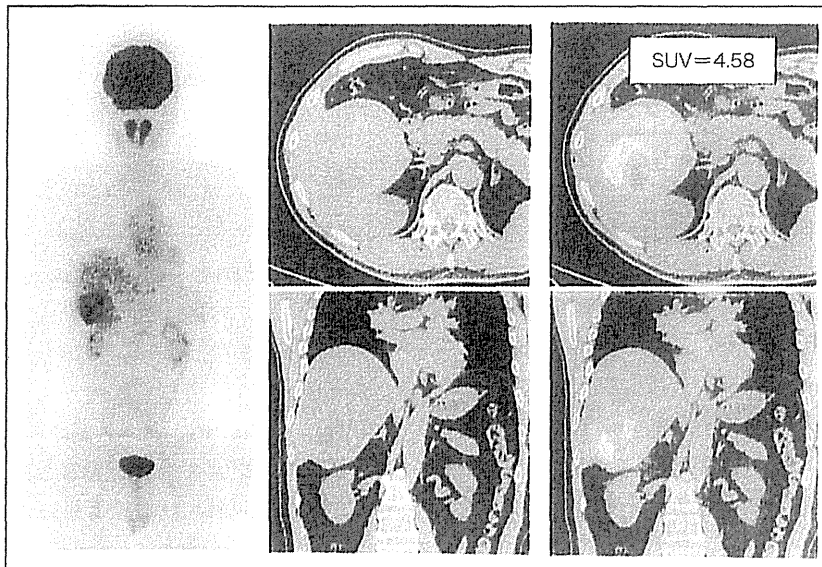


図12. HBV関連HCC症例(55歳男性)(巻頭カラーグラビアp.4参照)

2010年12月16日：後区域切除poorly, Vp1 Stage III A1F4
2011年1月7日：ソラフェニブ 6ヵ月 → 再発なし

うか。

【資料】 われわれの施設では、低用量S-1+ソラフェニブ併用療法の有用性についての検討を始めています。ただし、S-1は抗癌剤としてではなく、血管新生阻害剤として使っており、血管新生を抑制するメカニズムの異なる2剤を組み合わせることによって得られる効果に期待しています

【外科的立場から「術後補助療法」】

【質問】 波多野先生、外科医の立場からソラフェニブの活用についてご意見をいただけますか。

【回答】 高度脈管侵襲を伴うHCCのうち、初回再発部位として肝臓よりも肺の頻度が高いVv3合併HCC、同じく肺転移の頻度が高い腫瘍径が7cm

を超えるHCCの術後補助療法にソラフェニブが有用と思われま。また、FDG-PETで腫瘍非腫瘍比 (tumor to nontumor ratio : TNR) が高値を示す症例は、再発超危険群と推測されるため、ソラフェニブによる術後補助療法に期待が寄せられます。実際、後区域切除を施行し、FDG-PETで予後不良と予測される腫瘍径の大きな低分化型HCC (Vp1, Stage III) 症例 (図12) に対し、ソラフェニブを6ヵ月投与していますが、今のところ再発は認められていません。

わが国が世界に貢献するには

佐田 最後に、われわれにとって大きな課題の1つである「わが国が進行HCCの治療分野で世界に貢献するにはどうすべきか」について、一言ずつお願いします。

鳥村 今後は、世界的な標準薬であるソラフェニブをベースに、プロスペクティブなランダム化比較試験を積極的に行うことが重要ではないでしょうか。さらに、単一施設では症例数の獲得に時間を要するため、多施設共同で信頼性の高いエビデンスを短期間に提示し、世界に発信していくことが大事であると感じています。

金井 新規分子標的薬の開発、各種抗癌剤との併用試験など、新しい治療法を見出すための研究はもちろんのこと、日常臨床においても世界の先をいく存在であるべきだと思います。世界最高水準のレベルにあるわが国のHCC診療を普及させるため、特に東アジアなどで指導的な役割を果たすことも大切で、そのためにも国際的な枠組みを超えて、前向きな共同研究を行う必要があると思います。さらには、pharmacogenomicsやbiomarkerの重要性にも着目し、世界標準に耐えうる研究を推進していきたいです。

渡多野 現実問題として、治療環境の異なる海外へわが国の技術を浸透させるのは難しいといえるで

しょう。しかし、手術数の多いハイボリュームセンターにおける治療成績、全国調査の結果などわれわれの豊富な実績を世界に発信するだけでも十分意義はあると思いますので、日本全体で1つの仕事を力強くアピールしていければと思います。また、肝移植に関しては、海外から学べる部分を吸収しつつ、わが国の体制をよりよい方向へと導いていきたいと考えています。

佐田 本日は、進行HCCの治療について、内科・外科、そして臨床・基礎というさまざまな視点からお話を伺うことができ、問題点や課題を深く理解することができました。今後の研究、臨床へとしっかりつないでいきたいと思っています。どうもありがとうございました。

- 1) Llovet JM, et al : Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **100** : 698-711, 2008
- 2) Arii S, et al : Management of hepatocellular carcinoma : Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* **40** : 667-685, 2010
- 3) Takayasu K, et al : Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* **131** : 461-469, 2006
- 4) Ishizawa T, et al : Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **134** : 1908-1916, 2008
- 5) Llovet JM, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359** : 378-390, 2008
- 6) Cheng AL, et al : Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation : a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* **10** : 1037-1044, 2009
- 7) Masatoshi Kudo, et al AASLD2011 Abstract 2183

Efficacy, Safety, and Survival Factors for Sorafenib Treatment in Japanese Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma

Masahito Nakano^a Masatoshi Tanaka^b Ryoko Kuromatsu^a Hiroaki Nagamatsu^c
Kenji Sakata^d Satoru Matsugaki^e Masahiko Kajiwara^f Kunitaka Fukuizumi^g Nobuyoshi Tajiri^h
Norito Matsukumaⁱ Terufumi Sakai^j Noriyuki Ono^k Yoichi Yano^l Hironori Koga^a Junichi Kurogi^a
Akio Takata^a Shuji Sumie^a Manabu Satani^a Shingo Yamada^a Takashi Niizeki^a Hajime Aino^a
Hideki Iwamoto^a Takuji Torimura^a Michio Sata^a for the Kurume Liver Cancer Study Group of Japan

^aDivision of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, and ^bKurume University Medical Center, Kurume, ^cYame General Hospital, Yame, ^dŌmura City Hospital, Ōmura, ^eTobata Kyouritsu Hospital, Kitakyushu, ^fAsakura Medical Association Hospital, Asakura, ^gKyushu Medical Center, Fukuoka, ^hSocial Insurance Tagawa Hospital, Tagawa, ⁱKurume Daiichi Social Insurance Hospital, and ^jSt. Mary's Hospital, Kurume, ^kChikugo City Hospital, Chikugo and ^lSaga Social Insurance Hospital, Saga, Japan

Key Words

Sorafenib · Hepatocellular carcinoma · Japanese

Abstract

Background: Sorafenib, an oral multikinase inhibitor, was approved for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC), but has not been adequately evaluated for safety and effectiveness in Japanese patients with advanced HCC. **Aims:** The purpose of this study was to prospectively assess the efficacy, safety, and risk factors for survival in patients with advanced HCC treated with sorafenib. **Methods:** Between May 2009 and December 2010, 96 Japanese patients with advanced HCC (76 male, 20 female, mean age: 70.4 years) were treated with sorafenib. Eighty-eight patients had Child-Pugh class A, and 8 patients had Child-Pugh class B liver cirrhosis. Barcelona Clinic Liver Cancer stage B and C were found in 64 and 32 patients, respectively. **Results:** Twelve patients demonstrated partial response to sorafenib therapy, 43 patients had stable disease, and 33 patients had progressive disease at the first radiologic assessment. The most frequent adverse events leading to discon-

tinuation of sorafenib treatment were liver dysfunction (n = 8), hand-foot skin reaction (n = 7), and diarrhea (n = 4). The median survival time and time to progression were 11.6 and 3.2 months, respectively. By multivariate analysis, des- γ -carboxy prothrombin serum levels and duration of treatment were identified as independent risk factors for survival. **Conclusions:** This study showed that sorafenib was safe and useful in Japanese patients with advanced HCC. In addition, this study demonstrated that sorafenib should be administered as a long-term treatment for advanced HCC regardless of therapeutic effect and dosage.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies in the world [1–3]. Recent advances in imaging have enabled an increased detection rate for early-stage HCC. By detecting HCC at an early stage, curative therapies, such as hepatic resection, liver transplantation, and radiofrequency ablation, are possible,

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
0030-2414/13/0842-0108\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ocl

Masahito Nakano, MD
Division of Gastroenterology, Department of Medicine
Kurume University School of Medicine
67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830-0011 (Japan)
E-Mail nakano_masahito@kurume-u.ac.jp

which improve patient survival rates [4, 5]. In Japan, transarterial chemoembolization is an important loco-regional treatment for patients with unresectable HCC [6]. However, long-term survival remains limited due to high rates of recurrence, even after these curative therapies [7, 8]. In particular, the development of advanced HCC with macroscopic vascular invasion or extrahepatic metastasis greatly reduces survival rates as effective systemic therapies have not been developed to date [9–11].

Recently, sorafenib, an oral multikinase inhibitor, has become available as a new molecular targeted therapy for advanced HCC. The magnitude of the benefit obtained with sorafenib (25–35% decreased risk of death) is similar to that observed with trastuzumab in breast cancer, bevacizumab in colon cancer, or erlotinib in lung cancer [12–14]. Sorafenib has been shown to suppress tumor growth and angiogenesis by inhibiting the Raf/MEK/ERK signaling pathway and by inhibiting receptor tyrosine kinases, such as vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1, VEGFR-2, and VEGFR-3, and platelet-derived growth factor receptor- β (PDGFR- β) [15].

The introduction of sorafenib has changed the standard systemic therapy for advanced HCC, as demonstrated by the recent positive results from randomized controlled trials, and this new treatment was approved in Japan in May 2009 [16, 17]. These results, proving the efficacy of molecular targeted therapies for liver cancer, have triggered the search for additional molecular agents to further improve patient survival. However, concerns regarding the development and approval of new molecular targeted therapies, including sorafenib, include the inclusion and exclusion criteria for the trials and frequent adverse events. The SHARP trial was conducted at 121 centers in 21 countries in Europe, North America, South America, and Australasia [16], and 23 centers in China, South Korea, and Taiwan were enrolled in the Asia-Pacific study [18], but no trials have been performed in Japan. Moreover, these studies did not primarily include patients infected with hepatitis C virus (HCV). In Japan, >70% of HCC cases are related to chronic liver disease with HCV infection. Therefore, in this study, we prospectively assessed the efficacy and safety of sorafenib and identified the factors associated with improved survival in Japanese patients with advanced HCC primarily due to HCV infection.

Patients and Methods

Patients

Eligibility criteria for this study were as follows: (1) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–1;

(2) measurable disease using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST); (3) Child-Pugh class A or B; (4) leukocyte count $\geq 2,000/\text{mm}^3$; (5) platelet count $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$; (6) hemoglobin level $\geq 8.5 \text{ g/dl}$; (7) serum creatinine level $< 1.5 \text{ mg/dl}$, and (8) no ascites or encephalopathy. Between May 2009 and December 2010, 96 patients diagnosed with advanced HCC were included in this study. HCC was either confirmed on histology or diagnosed using noninvasive criteria according to the European Association for the Study of Liver. Included patients were treated with sorafenib at 1 of the 12 experienced member institutions of the Kurume Liver Cancer Study Group of Japan: Asakura Medical Association Hospital, Chikugo City Hospital, Kurume Daiichi Social Insurance Hospital, Kurume University Medical Center, Kurume University School of Medicine, Kyushu Medical Center, Ōmuta City Hospital, Saga Social Insurance Hospital, Social Insurance Tagawa Hospital, St. Mary's Hospital, Tobata Kyouritsu Hospital, or Yame General Hospital. The primary outcome of this study was overall survival time. Overall survival time was defined as the time from sorafenib initiation to the date of death or the patient's last follow-up. Relevant data from the patients' clinical records, including history, laboratory results, radiologic findings, histologic results, and survival data, as well as the dosage and adverse events associated with sorafenib therapy, were prospectively collected. The study protocol was approved by University hospital Medical Information Network (UMIN) Center (No. UMIN000007427) and conformed to the guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. Patients were given full information regarding the details of the clinical study, and they provided written informed consent prior to participation in the study.

Diagnosis of Intrahepatic Lesions and Extrahepatic Metastasis

Intrahepatic lesions and vascular invasion were diagnosed using a combination of contrast-enhanced computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasonography, and digital subtraction angiography. In addition, determination of α -fetoprotein (AFP), *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3), and des- γ -carboxy prothrombin (DCP) serum levels was performed up to 1 month prior to treatment. Intra-abdominal metastases were detected on abdominal CT, MRI, and ultrasonography, which were performed to evaluate intrahepatic lesions. Pulmonary lesions were detected on chest radiography or chest CT, which were routinely performed up to 1 month prior to treatment. Additional examinations, such as bone scintigraphy and brain CT or MRI, were indicated when symptoms attributable to extrahepatic metastasis appeared. These examinations were also undertaken when AFP, AFP-L3, or DCP were elevated, and the elevation could not be accounted for by the status of the intrahepatic lesions [11]. Tumor stage was classified according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification [19].

Sorafenib Treatment

An initial sorafenib dose of 400 mg was orally administered twice daily. Discontinuation and dose reduction were based on tolerance. Side effects of sorafenib were determined via the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0 [20]. Treatments were discontinued upon development of grade 3 or higher adverse events according to CTCAE classification with the exception of platelet counts and leukocyte counts of $< 25 \times 10^9/\text{l}$ and $< 1,500/\text{mm}^3$, respectively.

Table 1. Baseline clinical characteristics

Patient characteristics	n
Age, <70/≥70 years	39/57
Sex, male/female	76/20
Etiology, HBV/HCV/both negative	20/59/17
Child-Pugh class, A/B	88/8
BCLC stage, B/C	64/32
AFP, <1,000/≥1,000 ng/ml	62/34
DCP, <1,000/≥1,000 mAU/ml	49/47

HBV = Hepatitis B virus.

Assessment of Tumor Response

To assess tumor response, 4 weeks after beginning the administration of sorafenib and every 4–6 weeks thereafter, an imaging study was performed. Tumor response was evaluated according to the RECIST criteria, version 1.1 [21] as follows: complete response, all measurable lesions disappeared for >4 weeks; partial response (PR), the sum of the diameters of the largest target lesions decreased by >30% and there was no development of a new lesion for >4 weeks; progressive disease (PD), the sum of the largest diameters increased by >20% or a new lesion appeared, and stable disease, neither PR nor PD was seen [22]. Cancer in patients who died before their first radiographic assessment was classified as PD. The time to radiologic progression was defined as the time from sorafenib initiation to disease progression. Data from patients who died without tumor progression were censored. The disease control rate was defined, on the basis of independent radiologic review, as the percentage of patients whose best-response RECIST rating of complete response, PR, and stable disease was maintained for at least 30 days after the first demonstration of that rating.

Statistical Analysis

Baseline patient characteristics were analyzed using descriptive statistical methods. Survival curves were calculated via the Kaplan-Meier method. Univariate survival curves were compared using the log-rank test. A p value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using the statistical software package SPSS (IBM, Armonk, N.Y., USA). The Cox proportional hazards model was used to evaluate the interaction between baseline characteristics and the effect of sorafenib on overall survival.

Results

Patient Characteristics

There were 76 male (79%) and 20 female (21%) patients, with a mean age of 70.4 (range 33–87) years (table 1). Chronic HCV infection was the predominant cause of liver disease (n = 59; 61%), followed by chronic hepatitis B virus infection (n = 20; 21%). Eighty-eight (92%) pa-

tients had Child-Pugh class A, and 8 (8%) patients had Child-Pugh class B liver cirrhosis. With respect to tumor stage, 64 (67%) patients had stage B disease and 32 (33%) patients had stage C disease, according to the BCLC staging classification [19]. The most frequent sites of extrahepatic metastases were the lung (n = 41), bone (n = 14), and lymph nodes (n = 12). Prior to sorafenib therapy, 88 (92%) patients had been treated with surgical, loco-regional, or pharmacologic therapies. Of these 88 patients, 48 received transcatheter arterial infusion chemoembolization, 34 received hepatic arterial infusion chemotherapy, 25 underwent hepatic resection, and 23 patients underwent radiofrequency ablation.

Overall Response and Efficacy

The mean duration of oral treatment was 4.2 (range 0.1–16.2) months, and the mean follow-up duration was 6.4 (range 0.1–16.2) months. Forty (42%) patients died during the observation period, whereas 56 (58%) patients were alive at the end of the follow-up period. At the first radiologic assessment, 12 (13%) patients showed PR, 43 (45%) patients showed stable disease, and 33 (34%) patients showed PD; 8 (8%) patients had no follow-up radiologic evaluation and were not included in further analysis.

Treatment Compliance

Performance status was used to determine initial sorafenib dose at the discretion of each chief physician. Fifty-eight patients with a performance status of 0 started treatment with 800 mg sorafenib daily and 38 patients with a performance status of 1 began with a 400-mg daily dose of sorafenib. Dose reduction was necessary in 40 patients during treatment. By December 2010, the end of the follow-up period, 71 patients had discontinued treatment. The reasons for discontinuation were adverse events (36 patients), radiologic and symptomatic progression (27 patients), and deterioration in performance status (8 patients). The mean duration of treatment, prior to discontinuation, was 3.5 (range 0.1–15.5) months.

Treatment-Related Toxicities

Hand-foot skin reaction (HFSR) was the most troublesome adverse event in our series, occurring in 49 (51%) patients. Other frequent toxicities included diarrhea (n = 23; 24%), alopecia (n = 13; 14%), liver dysfunction (n = 13; 14%), and fatigue (n = 11; 11%). The most frequent adverse events leading to discontinuation of sorafenib treatment were HFSR (n = 7; 7%), diarrhea (n = 4; 4%), and liver dysfunction [n = 8; 8%; 7 patients with Child-Pugh class A disease (8%) and 1 with Child-Pugh class B (13%)]. In par-

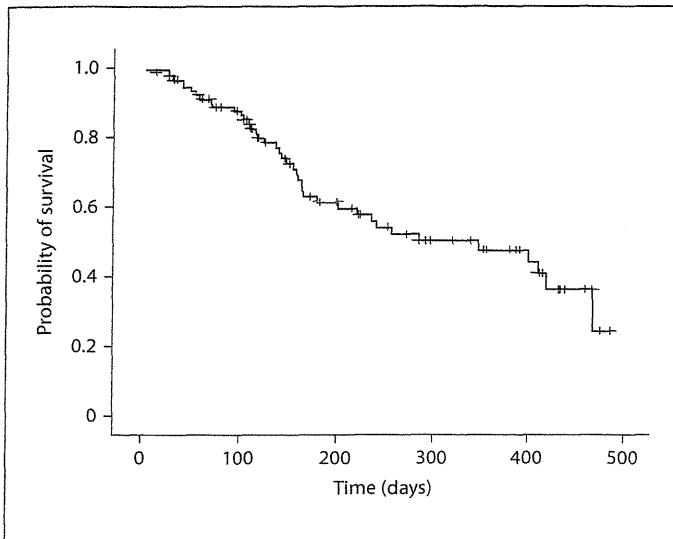


Fig. 1. Cumulative survival of 96 patients with advanced HCC treated with sorafenib. The MST of these patients was 11.6 months. The 1-year survival rate was 48%.

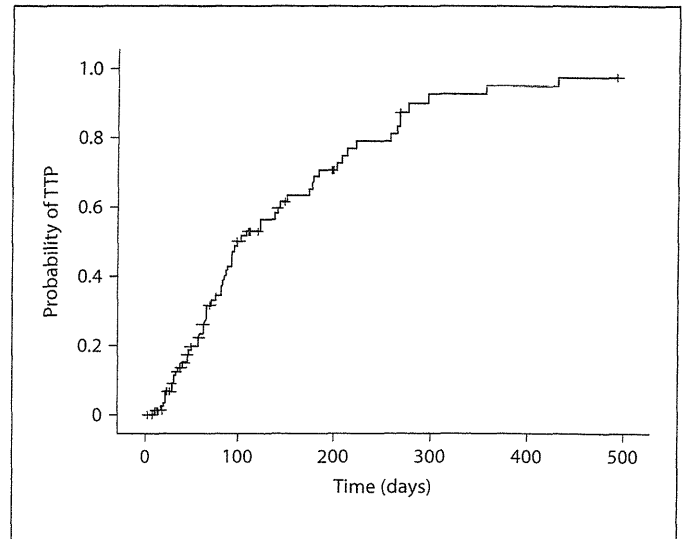


Fig. 2. Cumulative progression of 96 patients with advanced HCC treated with sorafenib. The median TTP of these patients was 3.2 months.

Table 2. Univariate and multivariate analyses of survival in patients with HCC

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Age (≥ 70 years)	1.091 (0.581–2.050)	0.786		
Sex (male)	0.670 (0.320–1.403)	0.288		
Child-Pugh class (B)	2.273 (0.868–5.952)	0.094		
AFP ($\geq 1,000$ ng/ml)	1.953 (1.046–3.647)	0.036		
DCP ($\geq 1,000$ mAU/ml)	2.723 (1.394–5.316)	0.003	2.722 (1.369–5.412)	0.004
Daily average dosage (≥ 400 mg)	0.970 (0.503–1.870)	0.927		
Daily average dosage (≥ 600 mg)	1.042 (0.556–1.954)	0.898		
Duration of treatment (≥ 30 days)	0.403 (0.199–0.816)	0.012	0.407 (0.196–0.848)	0.016
Therapeutic effect (PD)	1.876 (0.991–3.549)	0.053		

HR = Hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

ticular, interstitial pneumonia ($n = 1$; 1%) and tumor lysis syndrome ($n = 1$; 1%) were serious adverse events. The single case of interstitial pneumonia resulted in death.

Survival and Factors Associated with Outcome

The cumulative survival curve of 96 patients is shown in figure 1. The median survival time (MST) was 11.6 (range 0.1–16.2) months, with a 1-year survival rate of 48%. The median time to progression (TTP) was 3.2 (range 0.1–16.2) months (fig. 2). Cox proportional hazards regression analysis was performed to identify independent factors as-

sociated with survival (table 2). The results of univariate analysis showed that AFP serum level ($\geq 1,000$ ng/ml, $p = 0.036$), DCP serum level ($\geq 1,000$ mAU/ml, $p = 0.003$), and duration of treatment (>30 days, $p = 0.012$) were significant risk factors adversely impacting survival. Multivariate analysis showed that DCP serum level ($\geq 1,000$ mAU/ml, HR 2.722, 95% CI 1.369–5.412, $p = 0.004$) and duration of treatment (>30 days, HR 0.407, 95% CI 0.196–0.848, $p = 0.016$) were independent risk factors for decreased survival. Cumulative survival curves, plotted for DCP serum level and duration of treatment, are shown in figure 3.

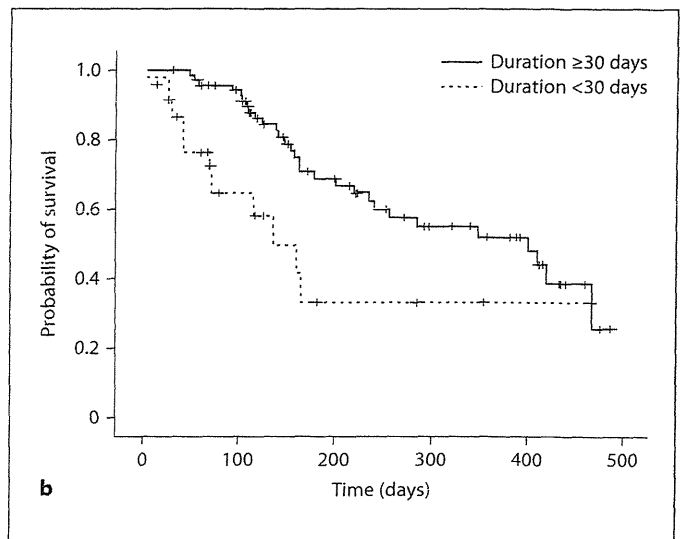
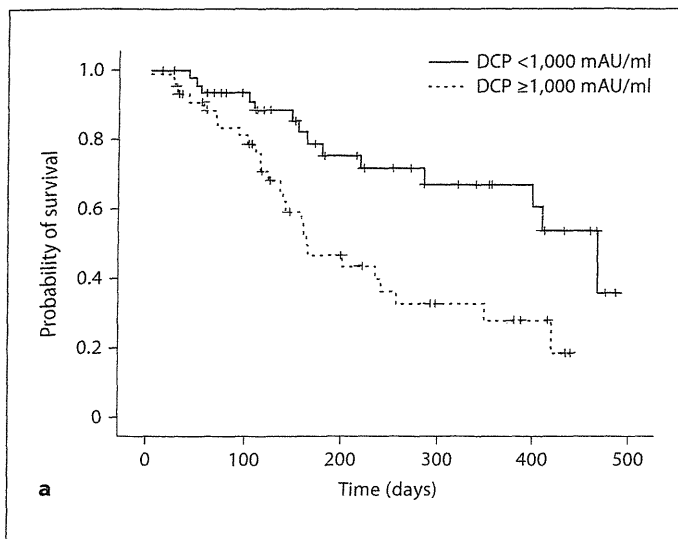
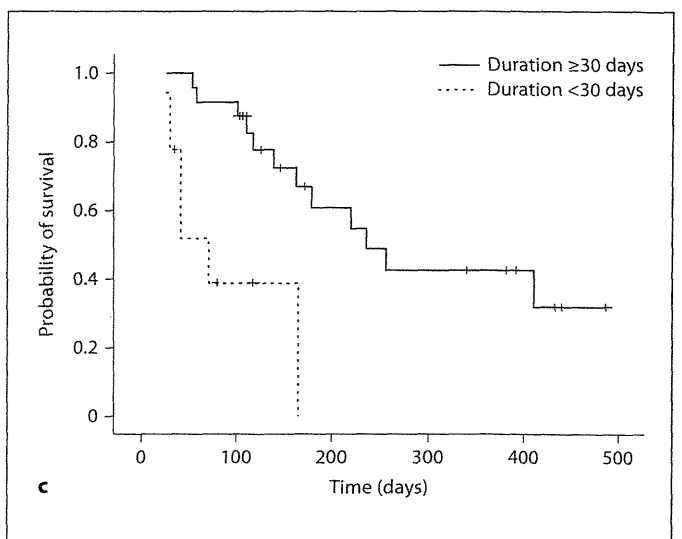


Fig. 3. a Cumulative survival of patients grouped by serum DCP levels. The MSTs of the group with DCP >1,000 and <1,000 mAU/ml were 5.4 and 15.6 months, respectively ($p = 0.0023$). **b** Cumulative survival of patients grouped by duration of treatment. The MSTs of >30 and <30 days of treatment were 13.3 and 4.5 months, respectively ($p = 0.0091$). **c** Cumulative survival of patients with PD grouped by duration of treatment. The MSTs with >30 and <30 days of treatment were 7.8 and 2.4 months, respectively ($p = 0.0008$).



Discussion

Sorafenib, an oral multikinase inhibitor, has recently become available as a new molecular targeted therapy for advanced HCC. A significant survival benefit and good tolerance was demonstrated with sorafenib treatment for patients with advanced HCC in 2 randomized phase III placebo-controlled trials [16, 18]. Consequently, sorafenib has become the standard treatment for advanced HCC in the United States, Europe, and many other countries, including Japan. This study prospectively assessed the efficacy and safety of sorafenib and identified the factors associated with survival in Japanese patients with advanced HCC. In this study, the TTP and MST of Japanese

patients receiving sorafenib were 3.2 and 11.6 months, respectively. TTP in this study was shorter than that observed in the SHARP trial (5.5 months) and was similar to that observed in the Asia-Pacific study (2.8 months) [16, 18]. However, the MST in the current study was longer than that observed in the Asia-Pacific study (6.5 months) and was similar to that observed in the SHARP trial (10.7 months) [16, 18]. Compared with these 2 previous studies, the time between TTP and MST was longer in the current study, though the reason for this is unclear.

An exploratory multivariate analysis with the use of a Cox proportional hazards model identified 2 baseline patient characteristics that were prognostic indicators for overall survival: duration of treatment and serum DCP

level. In contrast, therapeutic effect and dosage of sorafenib were not significant risk factors adversely affecting survival in this study. In the SHARP trial and the Asia-Pacific study, administration of sorafenib was continued until the occurrence of both radiologic and symptomatic progression, or the occurrence of either unacceptable adverse events or death [16, 18]. In the current study, neither radiologic nor symptomatic progression were criteria for discontinuation. The difference in the discontinuation criteria may explain the gap between TTP and MST in this study. Even with tumor progression, the patients who continued on sorafenib may have had better survival potential compared to the patients in whom sorafenib was discontinued (fig. 3c). Therefore, this study suggests that sorafenib should be administered long-term in patients with advanced HCC independent of therapeutic effect and dosage.

Previous studies reported that for patients with HCC, high serum DCP levels are associated with vascular invasion, metastasis, and tumor recurrence [23]. Hypoxia has been reported to induce epithelial mesenchymal transition or cytoskeletal changes. Indeed, hypoxic stimulation induced hepatoma cell lines (HepG2 or PLC/PRF/5 cells) to undergo epithelial-to-fibroblastoid conversion or epithelial mesenchymal transition, and these cells produced DCP [23]. Therefore, DCP as an HCC tumor marker is more useful in larger tumors which are likely to be exposed to hypoxia during tumor development [23]. Thus, it is suggested that higher serum DCP levels represent a more advanced state of HCC, and, as a result, lead to reduced survival rates.

In this study, disease classification at the first radiologic assessment was PR for 12 (13%) patients, stable disease for 43 (45%) patients, and PD for 33 (34%) patients. Notably, the proportion of patients with PR in our study was higher compared to the SHARP trial (2%) and the Asia-Pacific study (3.3%). It is not clear why there appears to be a higher rate of PR in Japanese patients. Previous studies suggested that there may be racial differences in terms of gene mutations that may affect sorafenib treatment [24, 25]. Lynch et al. [26] reported that patients with non-small-cell lung cancer have specific mutations in the *EGFR* gene, which correlate with clinical responsiveness to the tyrosine kinase inhibitor gefitinib. Therefore, it is suggested that Japanese patients with advanced HCC may be more sensitive to sorafenib than Western and other Asian populations. To investigate the possible differences in the therapeutic effects of sorafenib, further studies with larger patient populations will be needed.

Treatment-related adverse events were a substantial issue impacting the continuation of treatment with sorafenib. In this study, although the overall incidence of treatment-related adverse events was high (90%), events were primarily controlled with medical treatment and/or sorafenib dose reductions. Adverse events leading to discontinuation of treatment included liver dysfunction (8%), HFSR (7%), and diarrhea (4%), which are commonly associated with sorafenib [27, 28]. However, in the SHARP trial, the overall incidence of treatment-related adverse events was 80% in the sorafenib group, and the most frequent adverse events leading to discontinuation of sorafenib treatment were gastrointestinal events (6%), fatigue (5%), and liver dysfunction (5%) [16]. HFSR is particularly well known as an early adverse event [29–31] associated with sorafenib therapy and the severity of HFSR depends on the duration of treatment, dosage, and accumulation of the drug [32]. Further effort put towards the effective control of adverse effects and management of sorafenib dosing, with a priority given to facilitating long-term administration, will lead to the most effective therapy for patients with HCC. Moreover, hepatic reserve is important for hepatic extraction and metabolism of sorafenib. In this study, liver dysfunction necessitating suspension or discontinuation of sorafenib occurred with similar frequency in patients with Child-Pugh class B and Child-Pugh class A disease. This result suggests that sorafenib can be used in patients with Child-Pugh class B, as well as in patients with Child-Pugh class A disease.

In conclusion, sorafenib was a safe and effective therapy in Japanese patients with advanced HCC. In addition, duration of treatment and serum level of DCP were independent risk factors negatively impacting survival in this study. The results of this study indicate that sorafenib should be administered as a long-term treatment for advanced HCC in patients regardless of therapeutic effect and dosage.

References

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
- 2 El-Serag HB, Mason AC: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–750.
- 3 Sherman M: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005;25:143–154.
- 4 Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S: Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241–1246.

- 5 Zhang BH, Yang BH, Tang ZY: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:417-422.
- 6 Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, Matsui O, Wada M, Yamaguchi I, Ohya T, Meinhardt G, Okita K: Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:2117-2127.
- 7 Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T, Chang YC, Kohno H, Nakamura T, Yukaya H: Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993;105:488-494.
- 8 Yang Y, Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M: Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery* 2007;141:196-202.
- 9 Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
- 10 Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236.
- 11 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J, EASL Panel of Experts on HCC: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001;35:421-430.
- 12 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- 13 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
- 14 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
- 15 Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M: Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129-3140.
- 16 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, Gretten 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.
- 17 Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K: Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-165.
- 18 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.
- 19 Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J: Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
- 20 Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P: CT-CAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13: 176-181.
- 21 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancy J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45: 228-247.
- 22 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
- 23 Murata K, Suzuki H, Okano H, Oyamada T, Yasuda Y, Sakamoto A: Hypoxia-induced des-gamma-carboxy prothrombin production in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2010;36:161-170.
- 24 Kudo M, Ueshima K: Positioning of a molecular-targeted agent, sorafenib, in the treatment algorithm for hepatocellular carcinoma and implication of many complete remission cases in Japan. *Oncology* 2010;78(suppl 1):154-166.
- 25 Kim R, Aucejo F: Radiologic complete response with sirolimus and sorafenib in a hepatocellular carcinoma patient who relapsed after orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Cancer* 2011;42:50-53.
- 26 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-2139.
- 27 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.
- 28 Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505-2512.
- 29 Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, Moon KC, Koh JK: Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161:1045-1051.
- 30 Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, Garbe C, Hauschild A, Puzanov I, Alexandrescu DT, Anderson RT, Wood L, Dutcher JP: Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13:1001-1011.
- 31 Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME: Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist* 2009;14:291-302.
- 32 Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, Rizzo S, Venditti O, Frezza AM, Caraglia M, Colucci G, Del Prete S, Tonini G: Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010;15:85-92.