

간세포암의 표적치료

Target Therapy for Hepatocellular Carcinoma

윤승규

가톨릭의과대학 서울성모병원 소화기내과

Seung Kew Yoon, M.D., Ph.D.

Division of Hepatology-Gastroenterology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

책임저자 주소: 137-040, 서울시 서초구 반포대로 222

가톨릭대학교 서울성모병원 소화기내과

Tel: 02-2258-6018, Fax: 02-536-9559

E-mail: yoonsk@catholic.ac.kr

투고일자: 2012년 2월 28일 심사일자: 2012년 3월 13일 게재확정일자: 2012년 4월 26일

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a highly malignant tumor that has limited treatment options in its advanced state. The efficacy of current anti-cancer chemotherapy in advanced HCC has not been satisfactory, and the management of HCC remains a major challenge for physicians. However, recent advancement in our understanding of the molecular mechanisms underlying carcinogenesis has provided novel targets in key signaling pathways for tumor development. Recently, Sorafenib (Nexavar), a multi-kinase inhibitor targeting membrane receptors involved in angiogenic and mitogenic intra-cellular signaling including Raf, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), and platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), has been approved worldwide as a new target agent for HCC, and subsequent clinical trials of newly developed molecular target agents such as Brivanib and Everolimus are being conducted globally. In the near future, continued research will lead to the

identification of additional molecular targets in HCC and lead to treatments with enhanced efficacy and improved tolerability.

Key Words: Carcinoma, Hepatocellular; Molecular Targeted Therapy; Sorafenib; Signal Transduction

서론

간세포암은 전세계적으로 암 발생률 6위, 암으로 인한 사망 중 3위를 차지하는 악성 종양으로, 환자의 70-90%는 간경변이나 만성 간질환을 동반하고 있고 다른 종양에 비해 암 발생의 주요 원인 인자들이 비교적 잘 알려져 있다. 그 원인 인자들로 만성 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 감염, 만성 C형 간염바이러스(hepatitis C virus, HCV) 감염, 장기간의 과음, 비만, 당뇨와 연관된 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 이외에 아플라톡신 B1 (aflatoxin B1, AFB1), 혈색소증, 유전질환 등이 보고되고 있다[1, 2]. 이들 중 국내의 간세포암의 가장 흔한 원인은 만성 HBV 감염으로 전체 간세포암 발병의 약 70-80%를 차지하고 있다. 이렇게 간세포암의 원인인자가 잘 알려져 있음에도 불구하고 간세포암의 발병기전은 매우 복잡한 과정을 거쳐 일어나는데 유전적인 변이나 후성적(epigenetic) 변화와 함께 많은 분자 신호전달계가 관여하여 간세포의 악성변화나 질병의 진행 혹은 전이를 유도하게 된다. 하지만 이러한 복잡한 간세포암 발병기전은 아직도 충분히 이해되지 않고 있어 아직도 많은 연구들이 진행 중이다. 최근 간세포암에 대한 치료 방법은 다양하게 발전하고 있으나 조기에 간암을 발견하지 못할 경우 완치가 어려워 예후가 매우 불량하다. 현재 간세포암의 치료 가이드라인은 종양의 크기, 간기능, 신체 활력도를 근거로 한 Barcelona Clinic Liver Clinic (BCLC) staging classification을 이용하고

있는데 이 병기 체계에서는 간세포암을 0 (very early stage), A (early stage), B (intermediate stage), C (advanced stage), D (terminal stage)의 5개 병기로 나누어 각 병기에 따른 치료 전략을 제시해 주어 현재 세계적으로 통용되고 있다[3]. 하지만 현재까지 진행된 간세포암에서 치료 효과는 극히 제한적이라 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정에 있다. 최근 분자 생명과학 분야의 발전으로 다양한 암종의 발병 기작에서 새로운 신호 전달체계를 규명하고 이를 표적으로 하는 표적치료제의 개발이 활발하게 이루어지고 있고, 이를 이용하여 전 세계적으로 많은 분자표적 치료제의 임상연구가 진행 중이다. 간세포암에서는 multi-kinase inhibitor인 Sorafenib (Nexavar)이 진행성 간세포암에서 생존기간을 증가시켰다는 보고가 나온 이후[4], 다양한 표적 치료제가 연구되면서 난치성 간세포암 치료에 기대를 모으고 있다.

본 종설에서는 간세포암의 발병기전과 연관된 신호전달 체계에 대해 고찰해보고 이들을 표적하고 있는 표적치료제들에 대한 임상적 의의를 알아보고자 한다.

본론

1. 간세포암의 발병기전

간세포암의 주요 원인인자로 HBV, HCV, alcohol, 자가면역성 간염 그리고 최근에 증가하고 있는 NASH가 있고,

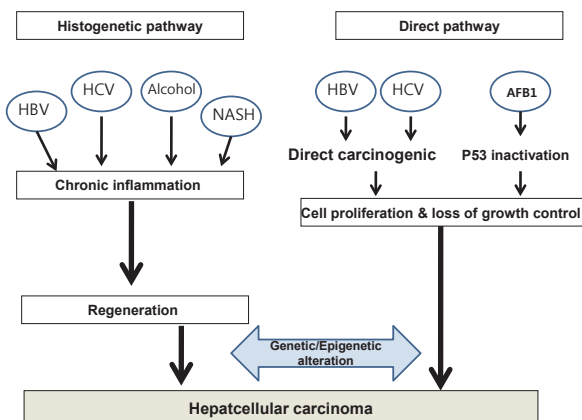


Fig. 1. The etiologic factors and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; AFB1, aflatoxin B1; p53, tumor suppressor gene p53.

이외에 중국에서 생산되는 홍콩에서 발현되는 진균독소인 AFB1, 혈색소증, 알파-1-안티트립신 결핍, 윌슨병 등이 보고되고 있다[5]. 일반적으로 간세포암의 발병기전은 2가지 양식으로 나눌 수 있는데, 병리 조직학적으로 여러 가지 원인에 의해 만성경과를 거치면서 간세포의 염증과 재생이 반복되면서 여기에 유전적 혹은 후성적 변화가 동반되어 간세포암으로 진행되는 기전이 잘 알려져 왔지만, AFB1이나 HBV의 HBx 유전자 혹은 HCV core 유전자 등이 간세포 내 직접적인 영향을 미쳐 만성 염증이나 재생과정을 거치지 않고도 간암을 일으킨다는 보고가 많은 기초연구에서 밝혀졌다[6-8] (Fig. 1).

2. 간세포암의 발병기전과 연관된 신호전달체계와 표적치료제

일반적으로 간세포암의 발병 기작은 세포표면의 수용체(receptor)에 성장인자(growth factor)가 결합하여 단백질-인산화 반응을 활성화 시키면 증식성 신호전달체계를 활성화 시켜 이 신호들을 핵 내로 전달한다. 이러한 신호전달계의 핵심요소로 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor, EGFR), 변형성장 인자(transforming growth factor, TGF)- α/β , 인슐린 양 성장인자(insulin-like growth factor, IGF), 혈관내피 세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor, FGF), 혈소판유도 성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF) 등이 관여한다(Fig. 2). 최근 각종 암에서 이러한 신호전달을 표적으로 하는 암 치료제 개발이 활발하게 연구되고 있다. 다음은 간세포암에서 성장인자 관련 신호 전달체계를 간단하게 요약하였다.

1) 표피 성장 인자 수용체

표피 성장 인자 수용체는 간세포의 표면에 발현되어 세포의 성장과 분화, 생존에 관여한다[9]. 최근 Buckley 등은 [10] 간세포암 조직 중 66%에서 EGFR이 과발현된다고 보고한 바 있고 이외에 간세포암을 포함한 여러 고형암에서 EGFR의 발현 증가가 보고되었다. EGFR은 세포 내에 티로신 키나아제(tyrosine kinase) 부위가 위치하고, 세포 외에 리간드가 결합하는 부위로 구성되는데, 세포 외부에서 TGF-

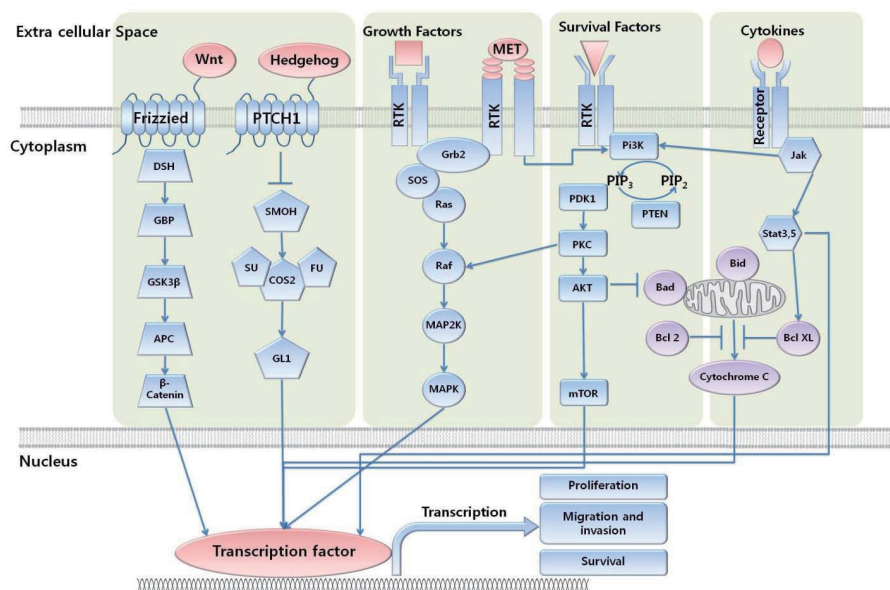


Fig. 2. Signaling pathways in hepatocarcinogenesis. Wnt/Hedgehog pathway, growth factor pathway, survival factor pathway, Akt/mTOR pathway, and Jak/stat pathway are involved in the hepatocarcinogenesis, and can be targeted for HCC therapy. DSH, Dishevelled; GBP, GSK3B binding protein; GSK3B, glycogen synthase kinase 3-beta; APC, adenomatous polyposis coli; PTCH1, PATCHED1 membrane protein; SMOH, Smoothened; SU, suppressor-of-fused; COS-2, Drosophila Costal2; FU, Fused; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; GLI, glioblastoma; RTK, receptor tyrosine kinase; SOS, son of sevenless homolog; Grb2, growth factor receptor-bound protein 2; MAP2K, mitogen-activated protein kinase kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; PI3K, phosphatidylinositol 3 kinase; PKC, protein kinase C; AKT, v-akt murine thymoma viral oncogene homolog; PTEN, phosphatase and tensin homolog; Bcl XL, B-cell lymphoma extra large.

α 나 EGF와 같은 리간드가 수용체에 결합하면 세포 내의 Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of Rapamycin (mTOR) 경로와 RAS/MAPK 신호 전달 경로가 활성화되어 간세포암의 발생과 증식이 진행된다. EGFR 신호경로를 차단하는 표적 치료는 세포의 리간드 부착 부위에 결합하는 중화 단클론항체(monoclonal antibody)이 이용하거나 티로신 키나아제 억제제를 사용하여 키나아제를 통해 이뤄지는 신호 전달 경로를 차단하는 2가지 전략이 이용된다. Erlotinib은 EGFR의 티로신 키나아제를 억제하는 소분자(small molecule)로써 비소세포암의 치료에 주로 사용되고 있었는데, 최근 간세포암에서 Philip 등[11]과 Thomas 등[12]이 Erlotinib 2상 임상시험을 통해 각각 13개월, 10.7개월의 전체 생존기간을 보고하였고, VEGF의 단클론항체인 Bevacizumab과 병용치료를 하였던 2상 임상시험에서는 9.5개월, 15.7개월의 전체 생존기간을 보였다[13, 14]. 현재 Sorafenib과 Erlotinib 병용 치료와 Sorafenib 단

독 치료를 비교하는 3상 임상시험(Sorafenib and Erlotinib, A Randomized Trial Protocol for the Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma, SEARCH)이 진행 중이지만, Erlotinib의 부작용(피부발진, 피부건조, 위장관 독성 등)이 심해 실제 임상적용에 문제가 되는 실정에 있다. Lapatinib은 EGFR과 HER-2/neu의 이중 억제제로 MAPK, Akt, p70S6 키나아제를 downregulation하여 종양의 성장을 억제한다[15]. Lapatinib을 이용한 2상 임상연구에서는 5%의 반응률, 2.3개월의 비진행 생존(progression free survival, PFS), 6.2개월의 전 생존기간(overall survival, OS)을 보였다[16]. Cetuximab은 EGFR 억제 단클론항체로써 두경부암[17]과 대장암[18] 치료에 미국 FDA의 허가를 받은 약제인데, 30명의 진행성 간세포암 환자를 대상으로 한 Cetuximab의 2상 임상시험에서 1.4개월의 비진행 생존(PFS), 9.6개월의 전 생존기간(OS)을 보였다[19].

2) 인슐린 양 성장 인자 수용체(IGF)

인슐린 양 성장 인자군은 태아성장, 증식, 분화, 세포 성장, 세포사멸 등과 같은 많은 역할을 담당하면서 여러 악성 종양의 원인 인자로 작용한다[20]. 최근 연구에 의하면 간세포암에서 IGF-I 수용체의 이상 활성화가 20%에서 관찰되었고, IGF-II의 발현이 12-44%에서 증가되었으며, 이들 수용체의 기능이 간세포암의 병기, 전이 및 생존기간과 관계가 있다고 보고하였다[21, 22]. Cixutumumab (IMC-A12), BIIB022, AVE1642 등이 IGF를 표적으로 하는 약제이며 현재 간세포암에서 이들을 이용한 임상시험들이 진행 중이다.

3) PI3K/Akt/mTOR 신호 전달 경로

PI3K/Akt/mTOR 경로는 암세포의 증식, 분화, 생존, 이동 및 대사에 관여하는 단백질의 조절을 담당하는데[23], 세포 표면에 발현된 다양한 티로신 키나아제 수용체(VEGFR-1, PDGFR- α , EGFR, c-MET)가 활성화되면 PI3K의 활성화가 일어나고, 활성화된 PI3K는 Akt, mTOR를 순차적으로 활성화시키며, RAS를 간접적으로 활성화시키기도 한다. PI3K는 phosphatase and tensin homologue (PTEN)에 의해 억제되지만 간세포암에서는 PTEN의 기능 손실이 흔하다고 보고되고 있다[24]. PI3K/Akt/mTOR 경로의 활성화는 간세포암에서 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고된 바[25], 특히 세포 분열의 G1기에서 S기로 진행시 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR는 이 경로의 가장 중요한 매개체로 표적 치료의 중요한 목표가 된다[26]. mTOR의 억제제는 현재 간이식 후 면역억제제로 흔히 사용되고 있으며, Sirolimus와 Everolimus가 간세포암의 표적치료제로 연구되었는데 21명의 간세포암 환자에게 Sirolimus를 사용한 연구에서 부분 반응(partial response, PR) 1명(4.8%), 안정 질환(stationary disease, SD)이 5명(23.8%)이었으며 6.5개월의 전체 생존기간을 보였다[27]. Everolimus는 in vitro 및 in vivo 내에서 간세포암의 성장을 효과적으로 억제하였고, 간세포암 세포주에서 cisplatin의 세포독성을 증가시켰다[28, 29]. 현재 Sorafenib을 복용할 수 없는 진행성 간세포암 환자에서 Everolimus의 효과를 비교하는 3상 임상시험(Advanced Hepatocellular Carcinoma after Disease Progression or Intolerance to Sorafenib Everolimus for LiVer cancer Evaluation, EVOLVE-1)과 Sorafenib 단독 치

료와 Everolimus와 Sorafenib 병합 치료의 효과를 비교하는 글로벌 임상 시험이 진행 중에 있다.

4) RAS/RAF/ Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 신호 전달 경로

MAPK 경로는 RAS, RAF, mitogen-activated protein extracellular kinase (MEK), extracellular signal-regulated kinase (ERK)를 포함하며, 세포의 증식, 이동, 세포사멸의 억제에 관여한다[30]. 간세포암에서 MAPK 경로의 활성화는 EGFR, IGF와 같은 티로신 키나아제 수용체의 자극을 통해 일어나며, RASSF1A, NORE1A 같은 종양 억제 유전자가 과메틸화로 인해 불활성화 되면서 MAPK 경로가 활성화되기도 한다[31]. 간세포암에서는 RAF와 RAS의 돌연변이가 다른 고형암에 비해 드문 편이지만, 야생형 RAF-1의 과활성화가 보고되고 있다[32-34]. Sorafenib은 RAF-1외에 B-RF, VEGFR, PDGFR, FGFR1 등과 같은 티로신 키나아제 수용체, c-kit, Flt-3, RET와 같은 티로신 키나아제를 억제하여 종양의 성장에 관여한다[35]. 진행성 간세포암 환자에게 Sorafenib을 투여한 3상 임상시험에서 전체 생존기간의 향상을 보였고[36], 이에 따라 국내에서 적절한 간기능(Child-Pugh class A)을 가진 진행성 간세포암의 표준치료로 보험급여를 인정받고 있다.

5) Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-MET 신호 전달 경로

간세포 성장 인자(HGF)는 간세포의 재생에 중요한 물질로 간의 정상세포에서 분비된다[37]. HGF는 c-MET 수용체에 결합하여 중간엽 세포의 상피세포로의 이행(mesenchymal-epithelial transition)을 유도하고, 암세포의 증식, 이동, 전이능력을 증가시킨다[38]. ARQ-197은 c-MET 수용체 티로신 키나아제를 억제하는 약제로 전신치료에 실패한 진행성 간세포암 환자에서 위약과 비교하는 2상 임상시험이 진행 중이다.

6) Wnt- β catenin과 hedgehog 신호 전달 경로

Wnt 신호 경로 활성화는 간세포암 환자의 약 1/3에서 발

견된다. Wnt는 세포 외부의 수용체(Frizzled receptor, FZD)에 결합하여 β -catenin에 신호가 전달되면 E-cadherin에서 β -catenin이 분리되어 세포핵 내로 이동한다. 세포핵 내에서 β -catenin은 c-myc, survivin, cyclin D와 같은 종양 유전자를 조절한다. Hedgehog (Hh) 신호는 태아의 간 발달과 재생, 줄기 세포 및 세포 분화에 중요한 역할을 담당하는 경로로써 활성화되어 간세포암의 발생에 관여한다.

Wnt 경로와 Hedgehog 경로의 조절 이상은 간세포암의 발생에서 흔히 발견되지만 효과적인 치료약제는 아직 개발 중이다.

7) 신생 혈관 억제

신생 혈관 형성은 간세포암을 포함한 악성종양의 성장 및 전이에 중요한 요소로서, VEGF, FGF, angiopoietin과 같은 혈관 형성 인자 및 thrombospondin, angiostatin과 같은 혈관 형성 억제 인자가 관여하는 복잡한 과정으로 이루어지고 있다. 특히 간세포암은 신생 혈관 형성이 활발한 종양으로 혈관 형성의 강도가 암세포의 혈관 침범, 전이 및 예후와 연관 있다고 알려져 있다[39, 40]. 혈관 형성에 관여하는 여러 인자 중 가장 강력한 인자는 VEGF로 간세포암의 예후 인자로 작용하게 되는바. 따라서 VEGF 경로 억제를 통해 신생 혈관 형성을 막는 표적 치료에 대한 연구가 많이 이뤄지고 있다[41]. Bevacizumab은 VEGF의 이형질체를 중화시키는 단클론항체로 현재 대장암, 유방암, 비소세포폐암 치료에 미 FDA의 허가를 받은 약제이다. 진행성 간세포암에서 이뤄진 2상 임상시험에서 Bevacizumab은 13%의 반응률과 65%의 질병 안정화를 보여 의미 있는 결과를 보였고[42], 현재는 경동맥 항암화학 색전술(transcatheter arterial chemoembolization)과 Bevacizumab의 병합요법, EGFR 티로신 키나아제 억제제인 Erlotinib과의 병합 요법에 관한 임상시험이 진행 중이다[8]. 다만 Bevacizumab은 고혈압(15%), 출혈(14%) 등의 grade 3-4의 부작용이 나타날 수 있어 사용에 주의가 필요하다.

Sunitinib은 Sorafenib 처럼 다중 키나아제 억제제로 VEGFR, PDGFR, c-kit 등과 같은 티로신 키나아제를 억제하는 약제이다. Sunitinib은 IC₅₀이 sorafenib보다 낮아 더 항암 효과가 클 것으로 예상했으나 항암 작용의 이득보다 골수억제, 피로, 수족구병(Hand-Foot Skin reaction, HFER)

등과 같은 부작용이 많아 진행성 간세포암에서 Sorafenib과 Sunitinib을 직접 비교하는 3상 임상시험은 중도에 중단되었다. Brivanib은 VEGFR과 FGFR을 같이 억제하는 티로신 키나아제 억제제로 진행성 간세포암의 초치료 환자와 신생 혈관억제치료에 실패한 환자에서 모두 효과가 있었다[43, 44]. 현재는 간세포암에서 일차치료와 이차치료 약제로서 Brivanib의 효과에 대한 3상 임상시험, Brivanib과 TACE 병합치료에 대한 임상시험이 진행 중이다.

TSU-68은 VEGFR, PDGFR, FGFR을 억제하는 약제로 일본에서 진행성 간세포암 환자를 대상으로한 임상 연구가 이루어 졌는데[45], 항암효과는 다른 신생혈관 형성억제제와 비슷하였지만, aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT)의 증가, 빈혈, 혈소판 감소증, 복수, 복통 등의 부작용이 나타나 향후 이 약제의 사용에 대해 신중해야 할 것으로 생각된다.

3. 간세포암에서 Sorafenib 사용

Sorafenib은 RAF-1, B-RAF, VEGFR2, PDGFR, c-Kit 수용체 등의 티로신 키나아제 및 serine threonine 키나아제를 억제하는 약제로써[46] 간세포암에서 표적치료제의 시발점이 되었다. 137명의 진행성 간세포암 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 Sorafenib은 5% 미만의 반응률을 보였지만, 생존기간이 9.2개월로 기대 생존기간(6개월)보다 높아 효과가 인정되었고[4], 이어서 진행된 3상 임상시험(Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol, SHARP)에서는, 602명의 진행성 간세포암 환자를 Sorafenib 복용군과 위약군으로 나누어 비교하였고, Sorafenib은 전체 생존기간을 10.7개월(위약군 7.9개월), time to progression (TTP)을 5.5개월(위약군 2.8개월)로 증가시켜주었다[4]. SHARP 임상시험이 C형 간염의 유병률이 높은 지역에서 시행된 반면 B형 간염의 유병률이 높은 아시아-태평양 지역에서 다른 3상 임상시험이 진행되었다[36]. 아시아-태평양에서 진행된 임상시험에서는 SHARP 임상시험에 포함된 간세포암보다 더 진행된 간세포암 환자가 많이 포함되어 생존기간이 짧았지만 위약군이 4.2개월의 전체 생존기간을 보인 반면 Sorafenib 복용군에서는 6.5개월로 전체 생존기간의 증가를 가져왔다. 위의 두 3상 임상시험에서 보여준 생존 기간의 증가 정도는 다른 고

형암에서 표적치료제를 사용하여 얻은 결과와 비슷하였다 [47]. 이러한 3상 임상시험들을 바탕으로 현재 Sorafenib은 BCLC 병기 C의 진행성 간세포암에서 표준치료로 인정받고 있다. 현재에도 Sorafenib을 이용한 임상 시험은 1상-4상에 걸쳐 60개 이상이 등록되어 이루어지고 있다.

4. 표적치료제의 현황과 전망

Sorafenib의 성공 이후 간세포암에서 표적치료제에 대한 관심이 증가되었고, 현재는 50개 이상의 표적치료제가 200여개 임상시험에 이용되고 있다. 표적치료제는 target에 따라 분류가 가능하다. 요약하면 다음과 같다.

- 1) EGFR 억제제: Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib, Cetuximab
 - 2) 신생 혈관 형성 억제제: Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Vatalanib, Cediranib
 - 3) mTOR 억제제: Everolimus, Temsirolimus
 - 4) 기타 약제: c-MET 억제제, IGFR1 억제제, Wnt 억제제
- 이중 가장 많이 연구되고 있는 약제는 Sorafenib이며 Bevacizumab, Erlotinib, Everolimus, Brivanib이 그 뒤를 잇고 있다. 또한 Sorafenib, Erlotinib, Brivanib, Linifanib, Everolimus 등은 3상 임상시험이 진행되고 있다.

결론

간세포암 환자에서 Sorafenib의 사용은 간세포암 치료에 큰 변화를 가져왔다. Sorafenib 치료가 진행성 간세포암 환자의 생존 기간 증가를 보이면서 간세포암 치료에서 표적치료제의 가능성을 열어주었고, 이후 간세포암의 연구는 분자 수준의 발병기전 및 신호전달 경로에 초점이 맞춰지게 되어, 그에 따른 수많은 표적치료제 개발이 이루어지고 있다. 하지만 표적 치료제가 간세포암 치료에 중요한 위치를 차지하게 되었으나 치료의 반응을 예측할 수 있는 생물표지자(biomarker)는 아직 잘 알려지지 않아 이에 대한 연구가 더욱 필요한 실정이다. 또한 간세포암의 발병기전은 매우 복잡해서 하나의 표적 치료제만으로는 최대 효과를 보기 어렵기에 표적치료제의 병합요법, 또는 기존 치료와 표적치료제의 병합요법에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다. 이러한 연구들을 통해 간세포암을 분자 유

전학적 변이에 따라 세분 할 수 있을 것이며 이에 따른 환자의 맞춤 치료가 가능한 시대가 도래할 것으로 기대된다.

References

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007;132:2557-76.
2. Poon D, Anderson BO, Chen LT, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: Consensus statement from the Asian Oncology Summit, 2009. Lancet Oncol 2009;10:1111-8.
3. 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.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.
5. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. Oncologist 2010;15 Suppl 4:14-22.
6. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. Nat Rev Cancer 2006;6:674-87.
7. Wysocki PJ. Targeted therapy of hepatocellular cancer. Expert Opin Inv Drug 2010;19:265-74.
8. Kudo M. Signaling pathway and molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. Dig dis 2011;29:289-302.
9. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. New Engl J Med 2008;358:1160-74.
10. Buckley AF, Burgart LJ, Sahai V, Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in conventional hepatocellular carcinoma. Am J Clin Pathol 2008;129:245-51.
11. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. J Clin Oncol 2005;23:6657-63.
12. Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J,

- Brown T, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110:1059-67.
13. Philip PA, Mahoney MR, Holen KD, Northfelt DW, Pitot HC, Picus J, et al. Phase 2 study of bevacizumab plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular cancer. *Cancer* 2012;118:2424-30.
14. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843-50.
15. Burris HA, 3rd, Hurwitz HI, Dees EC, Dowlati A, Blackwell KL, O'Neil B, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23:5305-13.
16. Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, Tanaka M, Lenz HJ, Yen Y, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777-83.
17. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
18. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
19. Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110:581-9.
20. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-18.
21. Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3787-800.
22. Scharf JG, Brulke T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. *Horm Metab Res* 2003;35:685-93.
23. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:335-48.
24. Wang L, Wang WL, Zhang Y, Guo SP, Zhang J, Li QL. Epigenetic and genetic alterations of PTEN in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007;37:389-96.
25. Schmitz KJ, Wohlschlaeger J, Lang H, Sotiropoulos GC, Malago M, Steveling K, et al. Activation of the ERK and AKT signalling pathway predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma and ERK activation in cancer tissue is associated with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2008;48:83-90.
26. Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006;6:729-34.
27. Rizell M, Andersson M, Cahlin C, Hafstrom L, Olausson M, Lindner P. Effects of the mTOR inhibitor sirolimus in patients with hepatocellular and cholangiocellular cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:66-70.
28. Huynh H, Chow KH, Soo KC, Toh HC, Choo SP, Foo KF, et al. RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med* 2009;13:1371-80.
29. Pang RW, Poon RT. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now. *Oncology* 2007;72 Suppl 1:30-44.
30. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007;26:3279-90.
31. Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006;130:1117-28.
32. Jenke HS, Deml E, Oesterle D. C-raf expression in early rat liver tumorigenesis after promotion with polychlorinated biphenyls or phenobarbital. *Xenobiotica* 1994;24:569-80.
33. Beer DG, Neveu MJ, Paul DL, Rapp UR, Pitot HC. Expression of the c-raf protooncogene, gamma-glutamyltranspeptidase, and gap junction protein in rat liver neoplasms. *Cancer Res* 1988;48:1610-7.
34. Hwang YH, Choi JY, Kim S, Chung ES, Kim T, Koh SS, et al. Over-expression of c-raf-1 proto-oncogene in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2004;29:113-21.

35. 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;7:3129-40.
36. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. 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.
37. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006;43:S45-53.
38. Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:504-16.
39. Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Yang ZF, Fan ST, et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:1775-85.
40. Yao DF, Wu XH, Zhu Y, Shi GS, Dong ZZ, Yao DB, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:220-6.
41. Schoenleber SJ, Kurtz DM, Talwalkar JA, Roberts LR, Gores GJ. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100:1385-92.
42. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992-8.
43. Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters I, et al. Phase II, Open-label Study of Brivanib as Second-line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2090-8.
44. Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1973-83.
45. Kanai F, Yoshida H, Tateishi R, Sato S, Kawabe T, Obi S, et al. A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:315-24.
46. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:835-44.
47. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-300.