

REVIEW ARTICLE

## 간세포암에서 분자표적치료제의 현황

서상준, 임형준

고려대학교 의과대학 내과학교실

### Current Status of Molecular Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma

Sang Jun Suh and Hyung Joon Yim

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer death in Korea. Curative treatment is only possible when the disease is diagnosed at the early stage. The prognosis of patients with HCC is even dismal in advanced stages. No systemic cytotoxic chemotherapy has proven to be beneficial in overall survival. Recently, the understanding of the molecular pathogenesis led to the development of new therapies. With the evidence of dysregulation of critical genes associated with cellular proliferation, growth factor signaling, cell cycling, apoptosis, and angiogenesis in HCC, a number of molecular target agents are under clinical trials. Sorafenib is the first systemic anticancer drug which has proven to gain survival benefit in the global as well as Asia-Pacific trials. However, the survival gain is still modest, and further efforts to improve outcomes in patients with HCC are necessary by developing novel drugs or combining other forms of therapies. This article will review signaling pathways in HCC and introduce molecular target agents under investigation currently. (*Korean J Gastroenterol* 2013;61:136-146)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Pathogenesis; Signaling pathway; Molecular targeted therapy; Sorafenib

## 서론

간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC)의 근치적 치료는 초기에 발견되었을 경우에 가능하며 진행된 상태에서 발견될 경우 그 예후는 매우 불량하다.<sup>1</sup> 간문맥 혈전을 동반하거나 간 외 전이가 동반된 진행 간세포암의 치료에 있어 세포독성 항암화학치료를 중심으로 여러 가지 치료가 시도되어 왔으나 2000년대 중반까지 생존기간 연장을 뚜렷하게 입증한 치료법은 없었다. 최근 분자생물학적 기법의 발달과 함께 간세포암 발생 및 성장에 대한 연구가 활발히 진행되면서 간세포암 치료제 개발의 획기적인 전기가 마련되었다.<sup>1</sup> 이에 따라 처음 등장한 분자표적치료제인 sorafenib은 진행 간세포암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 위약군에 비해 의미있는 생존을 향상을 보여 간세포암 치료의 새로운 패러다임을

여는 계기가 되었다.<sup>1</sup> 그러나 그 생존 향상의 정도는 2-3개월 수준으로 임상에서의 기대에는 미치지 못하여 항암치료 효과를 향상시킬 수 있는 새로운 방법이나 차세대 신약 개발의 필요성이 대두되고 있다. 이를 위해서는 간세포암의 발생 및 성장의 기전에 대한 이해와 현재 진행되고 있는 약제 개발의 단계 등에 대한 정보가 필요할 것으로 판단된다. 본고에서 이와 관련된 주요 사항 및 현황에 대하여 살펴보고자 하겠다.

## 본론

### 1. 간암 발생의 신호전달 경로와 분자표적(signaling pathways and molecular targets in HCC)

간세포암의 발생과 진행에 관여하는 분자 생물학적 기전은 매우 복잡하다. 염증 반응이나 산화스트레스(oxidative stress)

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 임형준, 425-707, 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교 안산병원 내과

Correspondence to: Hyung Joon Yim, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea. Tel: +82-31-412-6565, Fax: +82-31-412-5582, E-mail: gudwns21@medimail.co.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

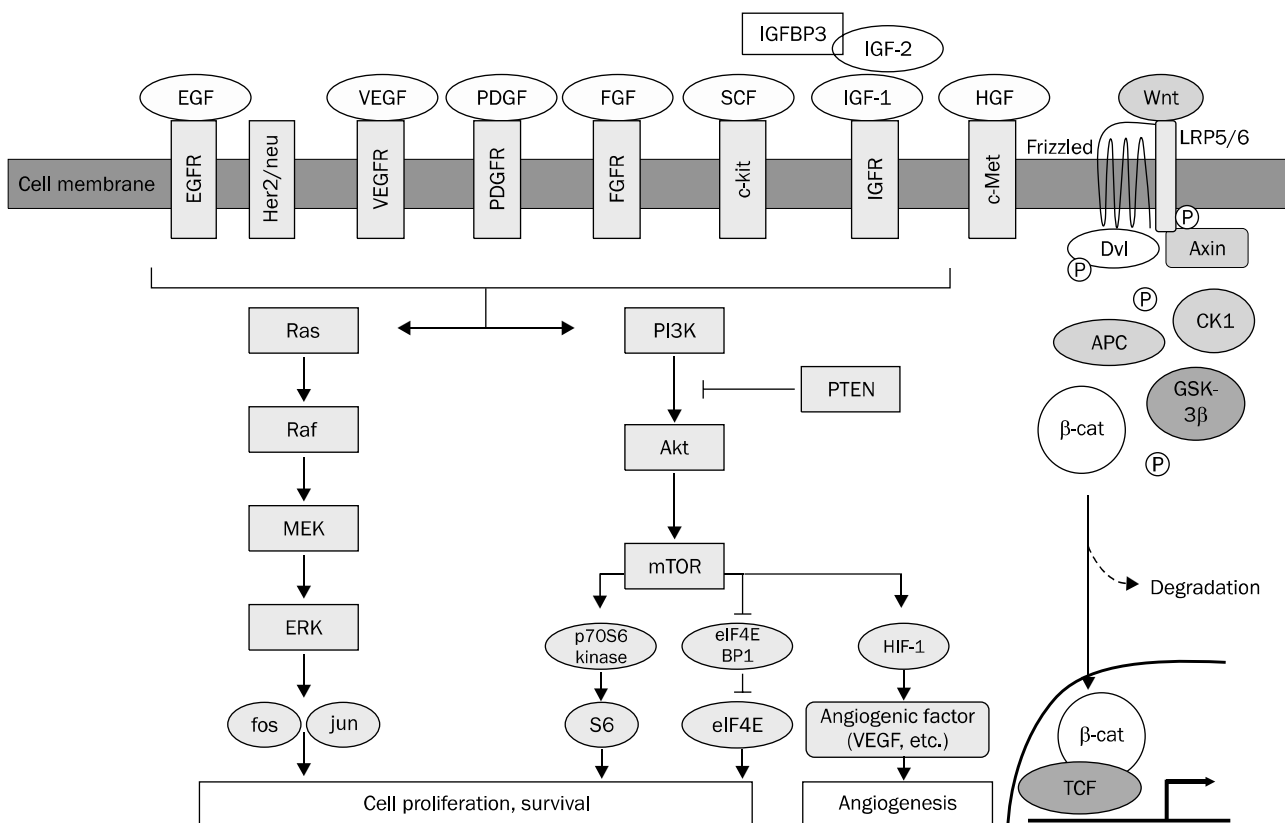
의 결과로 암 유전자(oncogene)의 활성화와 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)의 불활성화가 나타나며, 세포자멸사(apoptosis)와 세포증식(cellular proliferation)이 발생하면서 유전자 표현(gene expression)의 변화가 동반되고 이는 다단계 암 발생의 과정으로 이어지게 된다. 세포증식을 유발하는 성장인자(growth factor)는 일단 수용체에 결합하게 되면 특정 신호전달경로를 통해 성장신호(proliferative signal)를 핵으로 전달하게 된다.<sup>2</sup> 간세포 재생, 섬유화, 간세포암 발생과 성장 등에 관여하는 성장인자로는 epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF)- $\alpha$ /- $\beta$ , insulin like growth factor (IGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), platelet derived growth factor (PDGF) 등이 있으며 주로 세포막에 존재하는 해당 성장인자에 대한 tyrosine kinase 수용체에 결합하게 된다. 반면 Raf, mitogen-activated protein kinases (MAPK), extracellular signaling-regulated kinase (ERK),

MAPK/ERK kinase (MEK), mammalian target of rapamycin (mTOR) 등은 serine/threonine kinase에 속하며 세포 내에서 신호전달에 관여한다(Fig. 1).<sup>2,3</sup>

간세포암의 발생은 MAPK, phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt/mTOR, c-MET (protooncogene of hepatocyte growth factor receptor [HGFR]), VEGF receptor (VEGFR), PDGFR receptor (PDGFR), EGF/EGF receptor (EGFR), IGF, Wnt/ $\beta$ -catenin 등의 신호전달 경로의 변화와 관련 있다 (Table 1).<sup>2,3</sup> 각각의 경로를 살펴보면 다음과 같다.

### 1) MAPK 경로 (Ras/Raf/MEK/ERK)

세포 내 MAPK 신호전달 경로는 세포성장 및 생존에 관여하며 세포 분화를 조절하는데, 종양세포에서 대개 항진되어 있다. MAPK 경로는 EGFR, PDGFR, VEGFR의 공통된 하부 경로(downstream pathway)이다. TGF- $\alpha$ 와 같은 성장인자들이 세포막의 수용기에 결합하여 receptor tyrosine kinase (RTK)를 활성화시키면 Ras가 guanosine triphosphate와 결



**Fig. 1.** Potential molecular targets and intracellular signaling pathways in hepatocellular carcinoma (modified from Fig. 2 in the article of Llovet and Bruix [Hepatology 2008;48:1312-1327]<sup>3</sup> with the copyright holder's permission). EGF, epidermal growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; FGF, fibroblast growth factor; SCF, stem cell factor; IGF, insulin-like growth factor; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein; HGF, hepatocyte growth factor; EGFR, EGF receptor; VEGFR, VEGF receptor; PDGFR, PDGF receptor; FGFR, FGF receptor; IGF1R, IGF receptor; MEK, mitogen-activated protein kinase/extracellular signaling-regulated kinase kinase; ERK, extracellular signaling-regulated kinase; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PTEN, phosphatase and tensin homolog; mTOR, mammalian target of rapamycin; HIF, hypoxia-inducible factor; LRP5/6, low-density lipoprotein-related protein 5/6; GSK-3 $\beta$ , glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ; CK1, casein kinase 1;  $\beta$ -cat,  $\beta$ -catenin; APC, adenomatous polyposis coli; TCF, T-cell factor; Dvl, dishevelled.

**Table 1.** Molecular Targets and Pathways in Hepatocellular Carcinoma<sup>a</sup>

Mechanism	Target	Examples of agents
Signal transduction	Ras	Inhibitors of farnesyl transferase
	Raf	Raf kinase inhibitor (sorafenib)
	MEK	Selumetinib (AZD6244)
	PI3K	RG7321
	Akt	MK2206
	mTOR	Everolimus (RAD001), temsirolimus, AZD8055
	c-Met	ARQ197
Angiogenesis	c-kit	Dasatinib
	VEGF	Bevacizumab
	VEGFR	Tyrosine kinase inhibitor (e.g., sorafenib, sunitinib, brivanib, linifanib [ABT869], AZD2171, TSU68, E7080)
	PDGFR	Tyrosine kinase inhibitor (e.g., sunitinib)
Growth factors	FGFR	Brivanib, TSU68
	EGFR	Monoclonal antibody (e.g., cetuximab)
	IGF	Tyrosine kinase inhibitor (e.g., erlotinib, gefitinib, lapatinib)
		IMC-A12, AVE1642, OSI-906

<sup>a</sup>New molecular agents targeting extrinsic/intrinsic apoptotic pathway, hedgehog signaling, JAK/STAT signaling, TGF- $\beta$  signaling, notch pathway, ubiquitin-proteasome pathway, nuclear factor- $\kappa$ B signaling, cell cycle control, and the role of the tumor micro-environment are under investigating, but in the very early stage. MEK, mitogen-activated protein kinase/extracellular signaling-regulated kinase kinase; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, VEGF receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor; IGF, insulin-like growth factor.

합한 상태로 활성화되어 세포질 내의 Raf를 세포막으로 모집한다. 활성화된 Raf는 순차적으로 Raf serine/threonine kinase, MEK (즉, MAPK/ERK)을 인산화시키고 활성화시킨다. 활성화된 ERK는 핵 내로 이동하여 다양한 전사요소들을 활성화시킨다. 이 전사요소들은 다양한 유전자의 촉진자(promoter)에 결합하여 세포 성장, 세포자멸사에 대한 저항(apoptosis resistance), 세포외부 기질 생산(extracellular matrix production)과 신생혈관생성(angiogenesis)에 연관된 유전자를 발현시킨다.<sup>4-6</sup>

Ras/Raf/MEK/ERK 경로의 조절장애는 간세포암종의 발생에 중요한 역할을 한다.<sup>5,7-9</sup> 과거에는 Ras, Raf 변이가 간세포암종에서 드물게 발생하는 것으로 알려졌으나, 최근 연구에 따르면 간세포암종 표본에서 주변 간 조직과 비교하여 Ras 경로의 활성화가 100% 관찰된다고 하였다. 이러한 Ras의 증가는 Ras 발현을 억제하는 특정 유전자의 발현감소와 연관되

어 있다. 이렇게 Ras 억제 유전자들의 발현이 감소되는 이유는 해당 촉진자가 메틸화(methylation)되는 비정상적인 변화 때문이다.<sup>6</sup>

## 2) PI3K/Akt/mTOR 경로

PI3K/Akt/mTOR 경로는 세포성장, 세포생존조절 및 대사, 세포자멸사에 대한 방어(anti-apoptosis)에 중요한 역할을 한다. IGF1과 같은 생존에 관여된 성장인자가 세포막의 수용기와 결합하면 세포막 지질 내 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2)가 PI3K에 의해 인산화되어 phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PIP3)로 바뀐다. 이는 serine/threonine kinase에 결합하여 수용체를 활성화시킨다. 종양억제유전자의 산물인 phosphatase and tensin homolog (PTEN)은 PI3K 활성화를 막는 역할을 하는데 만약 이것이 유전자에서 소실(deletion)될 경우에는 PI3K 활성화를 막지 못한다. mTOR는 raptor 또는 rictor로 불리는 단백질에 결합하여 각각 complex 1 and 2 (mTORC1 and mTORC2)를 형성한다. mTORC2 (mTOR-rictor)는 akt를 직접 활성화시키는 반면 mTORC1 (mTOR-raptor)은 akt의 하부전달구조(down-stream)에 의해 활성화된다. 이들은 hypoxia-inducible factor (HIF)를 통해 혈관신생(angiogenesis)과 관련된 유전자 발현을 조절한다.<sup>10</sup>

## 3) HGF/c-Met pathway

HGF/Met 경로는 종양 성장, 침습, 그리고 혈관생성과 연관이 있다. HGF는  $\alpha$ 와  $\beta$  사슬(chain)으로 구성된 이형조합구조(heterodimer)이며 이황산결합으로 묶여있다. Met는 HGF 리간드에 대한 tyrosine kinase 수용기인데, HGF나 Met의 과발현과 Met 유전자의 변이와 중복은 다양한 암세포에서 보고되었고 HGF/Met 경로의 활성화로 인한 이상반응도 보고된 바 있다. 이러한 이상반응은 하부신호전달체계를 활성화시켜 상피-간엽 전이(epithelial-mesenchymal transition)와 암세포의 증식, 이동, 침습, 그리고 전이의 가능성을 증가시킨다.<sup>11</sup>

## 4) VEGF/VEGFR, PDGFR, FGFR

혈관신생은 간세포암 뿐 아니라 다른 종양세포의 성장과 전이에 중요한 요소이다. VEGF 계열(family)은 VEGF-A, -B, -C, -E, 그리고 placental growth factor (PlGF)로 이뤄져 있다. VEGFR 계열은 VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (flk-1/KDR; fms-like tyrosine kinase 1/Kinase insert domain receptor), 그리고 VEGFR-3 (flt-4)로 이뤄져 있다. VEGF-A는 VEGFR-1 그리고 -2에 결합하여 신생혈관생성과 성숙된 혈관 유지에 관여한다. VEGF-C와 VEGF-D는 VEGFR-3와 결합하여 림프관생성에 관여한다.<sup>12,13</sup>

간세포암종은 활발한 혈관신생을 보여 준다. 초기에서 중기로 분화도가 진행하면서 혈관신생은 증가하고 암세포는 혈관을 침범하고 전이하는 능력을 획득하게 된다. 간염에서 간

경변증으로 진행할수록 혈관구조의 생성과 파괴가 일어나며 이는 간세포암종으로의 진행, 간 내 혈관 저항성(hepatic vascular resistance) 증가, 간문맥고혈압과 간세포로의 관류 감소와 연관되어 있음이 밝혀졌다.<sup>14</sup> 메타분석 결과 VEGF 발현은 간세포암종 환자의 생존과 관련된 주요 예측인자로 밝혀졌다.<sup>15</sup>

PDGFR은 태아와 출생 후 발달에 중요한 역할을 한다.<sup>16</sup> PDGF의 과발현은 인체에서의 종양 발생빈도를 증가시키는데,<sup>17</sup> 기저세포암, 뇌종양, 위장관 기질 종양, 난소종양, 골육종 그리고 백혈병에 이르기 까지 다양한 종양에서 관찰된다.<sup>18-22</sup> PDGFR $\beta$ 는 PDGFR의 이성질체로서 후반의 간장 발달과 간섬유화에 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 있다.<sup>23,24</sup> PDGFR $\alpha$ 는 두 개의  $\alpha$ 사슬이 합쳐져 PDGF-AA, AB, CC에 대한 수용체를 형성한다. 이 중 PDGF-CC는 다른 리간드에 비해 유사분열에 대한 활성도가 뛰어나다.<sup>25</sup> 동물실험에서 PDGF-CC의 과발현이 간경변증과 간세포암의 발달에 영향을 미친다는 것이 알려졌으며,<sup>26</sup> 인체 세포를 이용한 실험에서 70%가량의 간세포암 조직에서 PDGFR $\alpha$ 의 상승이 확인되었다.<sup>27</sup>

FGF는 정상 세포에서 세포 외 간질을 형성하도록 자극하며 상처의 회복과 신생혈관 형성에 관여한다. 간조직에서 주로 발현되는 FGF receptor (FGFR)는 FGFR3와 4이다.<sup>28</sup> Desnoyers 등은 동물모델에서 FGF19와 그의 수용체인 FGFR4가 인간 대장암세포주에서 함께 발현되어 있으며, FGF19에 대한 단일클론 항체를 이용하여 간암세포 형성을 억제할 수 있음을 보고하였다.<sup>29</sup> 또한, 생쥐모델에서도 FGFR4에 대한 단일클론 항체로 간암세포의 성장을 억제하였음이 발표되어 FGF19/FGFR4 경로 차단이 간세포암종 치료에 유용할 것으로 생각되었다.<sup>30</sup>

## 5) EGF/EGFR

EGFR은 human epidermal growth factor receptor (HER) 계열의 하나로 EGFR (erbB1; erythroblastosis B 1), HER2/neu (erbB2, neu; neural tumor), and HER4 (erb4)를 포함한다. HER3를 제외하면 모두 세포 내 tyrosine kinase 영역(intracellular tyrosine kinase domain)을 가지며 리간드(ligand)가 수용체에 결합하면 MAPK 와 PI3K/Akt/mTOR 경로를 통해 신호가 전달된다. 이들은 세포 성장, 분화, 생존 그리고 부착에 관여한다.<sup>31</sup> EGFR 과발현은 간세포암종 뿐 아니라 다른 종양에서도 보고되었으며 Buckley 등에 따르면 면역조직학적 방법으로 분석해 본 결과 76명의 간세포암종 환자 중 50명(66%)에서 EGFR 과발현이 확인되었다.<sup>32</sup>

## 6) IGF/IGFR

IGF/IGFR 체계는 세포 성장과 화학치료에 대한 반응에 관여한다. IGF-1과 IGF-2 리간드는 각각 IGF-1R과 IGF-2R에

결합하여 DNA 생성 및 세포 성장에 관여한다. IGF와 IGF-1R의 이상발현 혹은 과발현은 간세포암종을 포함한 다양한 암세포에서 보고되었다. 이들은 종양의 병기, 전이 및 생존과 연관된다.<sup>33,34</sup>

## 7) Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

Wnt 유전자는 세포성장, 세포분화, 장기생성과 종양생성에 관여한다. Wnt가 없는 정상 상태에서는  $\beta$ -catenin은 casein kinase1 (CK1)과 glycogen synthase kinase 3  $\beta$  (GSK-3  $\beta$ )에 의해 인산화되어 세포질 내 proteosome에 의해 분해된다. Wnt 신호전달 경로는 Wnt 단백질이 세포막에 존재하는 수용체인 frizzled (FZD) 및 인접하는 low-density lipoprotein-related protein (LRP) 5/6 수용체와 결합하면서 시작된다. 이로 인해 CK1과 GSK-3  $\beta$ 가 불활성화되고 결국  $\beta$ -catenin 인산화가 저해되어 세포질 내  $\beta$ -catenin이 축적된다. 과량의  $\beta$ -catenin은 핵 내로 유입되어 T-cell factor (TCF) 전사체와 결합함으로써 세포증식과 세포자멸사를 조절하는 유전자의 발현에 영향을 미치게 된다.

$\beta$ -catenin 유전자의 변이 (CTNNB1)는 인간 간암세포의 20-40%에서 발견되며 특히 만성 C형간염 바이러스에 의해 발생한 간암세포의 경우 40%까지 발견된다.<sup>35</sup>

## 2. 간세포암에서의 분자표적치료제(molecular-targeted agents in HCC)

### 1) Sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>, Bayer and Onyx Pharmaceuticals, Germany): 다중 키나아제 저해제

Sorafenib (nexavar, BAY43-9006)은 MEK와 ERK의 인산화를 억제함으로써 cyclin D1 수치를 낮추고 eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) 인산화 수치를 감소시키며 MEK/ERK에 독립적인 방식으로 항세포자멸사 단백을 하향 조정한다. 또한 다양한 신호전달체계에 영향을 주어 간암세포의 증식을 억제하고 세포자멸사를 유도한다.<sup>36</sup> 그 외 VEGFR/PDGFR 등을 통해 암세포 신생혈관생성을 억제하고, 암세포의 증식과 생존에도 직접적인 영향을 끼침으로써 항종양 작용을 나타낸다고 알려져 있다.<sup>37</sup>

임상연구로는 1상 연구가 일본에서 진행되었으며 절제 불가능한 간세포암종 환자 27명을 대상으로 하였다. 한 번 sorafenib 투여 후 7일간 지켜본 뒤 두 군으로 나누어 sorafenib 200 mg 하루 2회 또는 400 mg 하루 2회를 투여하였다.<sup>38</sup> 독성으로는 sorafenib 400 mg 1일 2회를 투여한 군에서 수족중후군이 발견되었다. 1명(4%)에서 부분 반응(partial response), 20명(83%)에서 안정 반응(stable disease)을 보였으며, 3명(13%)에서 질병은 진행되었다. 또 다른 1상 임상연구는 간기능 또는 신기능이 떨어진 환자를 대상으로 약동학과 용량에 따른 부작용에 대하여 연구하였으며 모든 피험자는

400 mg 하루 한 번 sorafenib을 복용하였다.<sup>39</sup> 약동학적으로 sorafenib은 신기능 감소나 간기능 감소에 크게 영향을 받지 않는 것으로 나타났으나 중등도 또는 심한 간기능 장애가 있는 환자의 경우는 용량에 따른 부작용이 나타났다. 따라서 간기능 또는 신기능 장애에 따라 sorafenib의 용량이 조정이 필요할 것으로 생각된다.

다기관 2상 임상연구에서 효능, 부작용, 약동학 그리고 생체학적 표지자가 연구되었다. 137명(71% 남성, 중위값 나이 69세)의 환자들을 대상으로 하였으며, 72%가 Child-Pugh A, 28%가 Child-Pugh B에 해당하였다. 3명(2.2%)은 부분 반응, 8명(5.8%)은 미약반응(minor response), 46명(33.6%)은 안정 반응이 적어도 16주간 지속되었다. 진행까지의 기간(time to disease progression)은 중앙값 4.2개월, 전체 생존(overall survival)기간은 중앙값 9.2개월이었다.<sup>40</sup>

3/4단계 수준의 약제 관련 독성은 피로감(9.5%), 설사(8.0%), 그리고 수족증후군(5.1%)이었다. 거의 대부분의 피험자(97%)는 적어도 하나의 부작용을 경험하였으며 85%의 피험자에서는 약제와 관련된 것들이었다.

3상 임상연구(sorafenib HCC assessment randomized protocol, SHARP)는 무작위 위약 이중맹검 방식으로 진행되었다.<sup>1</sup> 602명의 진행된 간세포암종 환자를 대상으로 하였으며 이들은 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-2, Child-Pugh A, 그리고 이전에 간세포암종에 대한 전신요법을 받은 적이 없는 환자군이었다. 단일 약제로 sorafenib을 투여받았으며(400 mg 하루 2회 경구), 위약에 비해 의미있게 생존기간의 향상을 보였다. 전체 생존기간은 sorafenib군에서 중앙값 10.7개월이었고 위약군에서 7.9개월이었다. 사망에 대한 상대위험도(hazard ratio, HR)는 0.69 (95% confidence interval [CI] 0.55-0.87;  $p < 0.001$ )이었다. 321명의 사망예에 기초하여 1년 생존율은 sorafenib군에서 44%, 위약군에서 33%였다. 이러한 생존율로 미루어 사망률을 11% 낮추는 것으로 분석되었다. 영상 자료를 분석한 결과 질병 진행기간은 sorafenib군에서 5.5개월인데 반해 위약군에서 2.8개월로 나타났다(HR 0.58; 95% CI 0.45-0.74;  $p < 0.0001$ ).

226명의 진행 간세포암종 환자를 대상으로 한 아시아-태평양 3상 임상연구에서 sorafenib과 위약을 비교하였으며 중앙 전체 생존기간은 sorafenib군 6.5개월이었던 반면 위약군이 4.2개월로 유의한 차이를 보였다.<sup>41</sup> 영상학적 자료를 분석한 결과 중앙 질병진행기간은 sorafenib군에서 2.8개월인 데 반해 위약군에서 1.4개월이었다(HR 0.57; 95% CI 0.42-0.79;  $p < 0.0005$ ). 아시아-태평양 연구에서 간기능에 기초하여 시행한 하위그룹 분석에서 sorafenib은 기저 트랜스아미나아제 수치나 AFP 수치와 무관하게 진행 간세포암종 환자에서 효

과적인 것으로 확인되었다.<sup>42,43</sup>

Global investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib (GIDEON) 연구는 전세계적으로 진행된 전향적인 비중재 연구로서 전신 항암요법의 적응증이 되거나 sorafenib으로 치료받는 간세포암종 환자를 대상으로 하여 39개국에서 3,322명이 등록되었다. 두 번째 중간분석이 2011년 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 연례 회의에서 발표되었는데 1,622명의 환자 중 중앙 생존기간은 Child-Pugh A 환자에서 10.3개월이었으며 Child-Pugh B 환자에서는 4.8개월로 보고되었다.<sup>44</sup>

이탈리아에서 진행 간세포암종 환자를 대상으로 시행된 또 다른 다기관 연구에서 sorafenib의 효능을 입증했다.<sup>45</sup> 이 연구에서는 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-B의 환자에서 BCLC-C보다 더 높은 생존율을 보여주었다(26.0 대 8.4개월,  $p < 0.001$ ). 중앙 생존기간은 10.5개월이었으며 SHARP 연구에서의 10.7개월과 비슷한 결과였다. 가장 흔한 합병증은 피로감, 체중감소, 수족증후군, 설사였다. 약제 순응도가 좋지 않아서 용량감소나 중단율이 높았다. 그러나 용량감소에도 중앙 생존기간은 높았는데 치료기간의 70% 이상의 기간 동안 절반 용량을 유지한 경우가 70% 미만의 기간 동안 완전한 용량을 유지하거나 절반 용량을 유지한 경우보다 생존기간이 더 길었다(21.6 대 9.6개월). 이러한 결과를 볼 때 sorafenib을 절반으로 감량하더라도 장기적인 투여를 하는 것이 보다 중요하다고 생각된다.

Sorafenib이 모든 간세포암종 환자에서 똑같은 효과를 보이는 않기 때문에 치료 전 또는 치료 중에 미리 치료 반응을 예측할 수 있는 지표가 필요할 것으로 생각된다. 이와 관련하여 이탈리아에서 이뤄진 한 연구에서 젊은 나이, 간외 전이가 동반된 경우, ECOG 전신수행상태(performance status)가 나쁜 경우에 치료 반응이 좋지 않은 것으로 제시한 바가 있다.<sup>46</sup> 또한 sorafenib 치료시 AFP의 반응에 따라 예후가 차이가 있어 8주째 기저치의 20% 이상 감소할 경우 생존에 유의하게 좋은 영향을 미쳤다고 보고되었다(HR 0.59; 95% CI 0.36-0.98;  $p = 0.040$ ).<sup>46</sup> 그 외 치료 중의 sorafenib에 대한 부작용 발생 여부도 효능을 예측할 수 있는 표지자가 될 수 있다고 제시되고 있다. 즉, 초기에 수족증후군이 발생하는 경우가 피부 독성을 보이지 않은 경우보다 중앙 반응이나 진행까지의 기간에 있어 더 좋은 결과를 보였으며,<sup>47</sup> 치료기간 중 설사가 발생한 경우에 전체 생존기간이 오히려 더 길게 나타난다고 보고되었다.<sup>48</sup> 따라서 sorafenib에 대한 부작용이 심하더라도 우선은 적극적으로 대증 치료를 하여 초기에 치료가 종료되는 일이 없도록 하는 것이 중요하겠다.

## 2) Selumetinib: 선택적 MEK 저해제

선택적 MEK 저해제인 AZD6244 (ARRY-142886, Selumetinib)는 실험모델에서 인간 간암세포를 억제한다고 보고되었으나,<sup>49</sup> 다기관 2상 임상연구에서는 진행 간세포암종에 대한 단일 제제로서 임상적으로 의미있는 효과를 보여 주지는 못하였다.<sup>50</sup> 따라서 MEK 신호경로만 억제해서는 진행 간세포암종을 치료하기엔 충분치 않을 수 있을 것으로 생각된다. 현재 두 개의 임상연구가 진행 중이었으나 중등도의 간부전을 가진 간세포암종 환자에서의 AZD6244 단독요법(NCT00604721)을 평가한 2상 연구는 최근 중간분석 후 중단되었고, 다른 하나인 sorafenib과의 병용요법 1/2상 연구는 결과를 기다리는 중이다(NCT01029418).

## 3) MK-2206: Akt 저해제

Akt 저해제인 MK-2206은 이전에 항혈관신생 억제제에 반응하지 않았던 진행 간세포암종에서의 이차치료제로서 2상 임상연구가 진행 중이다(NCT01239355). 최근 연구에 따르면 sorafenib과 MK-2206의 병합요법이 sorafenib에 대한 저항성을 극복할 수 있다고 제시되었다.<sup>51</sup>

## 4) Everolimus/temisirolimus/AZD8055: mTOR 저해제

mTOR 저해제는 세포성장 억제작용과 항혈관신생 효과를 나타내기 때문에 bevacizumab과 같은 다른 항혈관신생 억제제들과 병용요법으로도 효과적일 것으로 예상되며, 경동맥하암 화학색전술 후에 투여하는 것도 적당할 것으로 예상된다. 또한 mTOR 신호경로는 EGFR, PDGFR, TGF- $\alpha$ 와 같은 성장인자들에 의해 자극되며 Ras/Raf/MEK/ERK 신호전달체계와도 밀접한 관련이 있어 다른 성장인자 억제제와 병용 투여시 효과적일 것으로 예측된다.<sup>52</sup>

Sirolimus (rapamycin)는 18명의 진행 간세포암종 환자를 대상으로 한 예비연구에서 향후 임상적 유용성이 있을만한 약제로 나타났으며,<sup>53</sup> 이의 유사체인 everolimus (RAD001)의 1/2상 임상연구가 진행 중이다(NCT00516165). mTOR 저해제인 everolimus은 PI3K/Akt/mTOR 전달경로의 상부경로 및 하부경로를 억제하여 추가적인 효과를 나타내며 만약 수용체 억제에 대한 저항성이 생기더라도 하부경로를 차단함으로써 억제효과를 유지할 수 있다.<sup>54</sup> 따라서 everolimus은 간세포암종에 대한 새로운 표적치료제로 기대된다. 최근 24명의 진행 간세포암종 환자를 대상으로 한 1/2상 임상연구에서 sorafenib과 everolimus의 병합과 sorafenib 단독 치료의 효능에 대해 조사하였다.<sup>55</sup> 병합치료 시 중앙 무진행 생존기간(progression free survival)은 3.8개월(95% CI 2.1-4.6), 전체 생존기간은 8.4개월(95% CI 3.9-21.1)이었다. 3상 연구로 sorafenib에 불응하거나 견디지 못한 환자를 대상으로 everolimus과 위약(EVOLVE-1: advanced hepatocellular carcinoma after disease progression or intolerance to sorafenib

everolimus for liver cancer evaluation)을 비교하는 연구가 시행되었으며 결과를 기다리는 중이다(NCT01035229).

같은 기전의 약물로서 Torisel (temisirolimus)에 대한 임상연구가 진행 중이다(NCT01251458). ATP 경쟁적 억제제인 mTOR kinase AZD8055에 대한 1/2상 다기관 임상연구도 진행 중이다(NCT00999882).

## 5) Bevacizumab, brivanib/linifanib (ABT-869)/vandetanib/pazopanib/sunitinib: VEGF, PDGF 관련 경로 차단 약제

Bevacizumab은 VEGF에 대한 재조합형 인체화 단일클론 항체(recombinant humanized monoclonal antibody)로서 그 작용기전은 논란이 있으나 종양의 혈관분포양상을 정상화시켜 주는 효과가 있을 것으로 생각한다. 문맥혈전을 동반하지 않은 절제불가능 간암 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 중앙반응률은 13% 정도였고 질병 진행까지의 기간은 6.9개월이었다. 단, 위장관 출혈의 빈도가 6-11%에서 관찰되었고 일부에서 사망예가 있었다.<sup>56</sup>

그 외, VEGF를 표적으로 하는 다중 RTK 저해제로서 brivanib, linifanib (ABT-869), vandetanib, 그리고 pazopanib이 있다. Brivanib은 VEGF와 FGF 신호전달을 동시에 억제하는 표적치료제로 최근 진행된 2상 임상연구에서 절제 불가능하며 국소적으로 진행되거나 원격 전이된 간세포암종에 대한 일차 치료제로 연구되었다.<sup>57</sup> 중앙 생존기간 10개월로 나타났다. 가장 흔한 부작용은 피로감, 혈압상승, 그리고 설사였다. Brivanib study in HCC patients at risk as first-line therapy (BRISK FL study)는 무작위 양측 맹검 다기관 3상 임상연구로서 간세포암종에서의 일차 치료제로 brivanib과 sorafenib 치료군의 생존기간을 비교하였다(NCT00858871). 2012년 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 연례 학술회의에서 발표한 바에 따르면, brivanib과 sorafenib을 비교하였을 때 전체생존율이 각각 9.5개월과 9.9개월( $p=0.3116$ )로 일차 목표였던 전체 생존기간에서의 비열등성(non-inferiority in overall survival)에는 부합되지 않았다.<sup>58</sup> 단, 질병진행기간(4.2개월과 4.1개월,  $p=0.8532$ ), 전체적인 치료 반응률(12%와 8.8%,  $p=0.0569$ ), 질병 조절률(65.5%와 64.7%,  $p=0.8739$ )에 있어서는 항종양 효과는 차이가 없었다. Grade 3-5의 부작용은 brivanib과 sorafenib 치료군에서 저나트륨혈증(24%와 10%), 피로감(15%와 7%), 고혈압(14%와 5%), 식욕부진(8%와 3%)이었으며, 수족 증후군(2%와 15%)과 발진(1%와 2%)은 Brivanib 치료군에서 더 드물게 일어났다. 또 다른 3상 연구로서 Brivanib study in HCC patients at risk post sorafenib (BRISK PS study)에서는 sorafenib에 불응하는 또는 견디기 힘들어하는 진행 간세포암종 환자에서 brivanib 및 최선의 보존치료를 하는 치료군과

위약 및 최선의 보존치료를 하는 치료군 간의 차이가 연구되었다(NCT00825955). 2012년 6th International Liver Cancer Association (ILCA) 연례 학술회의에서 발표된 바에 따르면 brivanib은 위약군과 비교하여 질병 진행 기간(4.2개월과 2.7개월,  $p=0.0001$ )이나 질병 조절률(71.2%과 49.1%,  $p<0.0001$ )은 향상되어 전체적인 치료 반응률은 좀 더 좋았으나(각각 11.5%와 1.9%,  $p=0.0032$ ), 생존율 향상은 가져오지 못하였다(각각 9.4개월과 8.2개월,  $p=0.3307$ ).<sup>59</sup>

Linifanib (ABT-869)은 경구용 제제로서 VEGF와 PDGF의 RTK에 대한 선택적 억제제이다. 44명의 진행 간세포암종 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 7%의 반응률, 3.7개월의 무진행 생존기간, 그리고 9.3개월의 전체 중앙 생존기간을 보여주었다.<sup>60</sup> 이후 linifanib과 sorafenib을 비교하는 3상 임상연구가 진행되었으나 현재 중단된 상태이다(NCT01009593).

Vandetanib (ZD6474)은 VEGFR, EGFR, 그리고 RET 신호전달을 표적으로 한다. 위약과 비교하는 2상 임상연구에서 수술 불가능한 간세포암종에서 효과를 보여주었으나 첫 번째 목표였던 종양 안정화에는 실패했다.<sup>61</sup> 그러나 수술 불가능한 환자군에서 무진행 생존기간과 전체 생존기간에 대한 결과에 따르면 vandetanib가 임상적 유용성이 있을 것으로 보여 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Pazopanib (GW786034)은 경구제제로서 VEGF, PDGF, 그리고 c-kit을 표적으로 하는 억제제이다. 1상 임상연구에서 pazopanib이 종양에 대한 반응이 있다고 제시된 바가 있다.<sup>62</sup>

Sunitinib은 VEGFR1, VEGFR2, PDGFR, c-kit, Flt3 등을 억제하는 다중 kinase 저해제(multikinase inhibitor)이다. 이 약제는 이미 신세포암과 위장관기질종양 치료에 사용되고 있다. 간세포암종에서의 효과는 두 개의 대표적인 2상 임상연구에서 알려진 바와 같이 50 mg 용량에서는 부작용이 많으나 37.5 mg 용량에서는 부작용도 심하지 않았고 치료 성적도 무진행 생존기간 3개월, 전체 중앙 생존기간 11.6개월로 양호하였다.<sup>63</sup> 그러나 sorafenib과 비교한 3상 연구에서 sunitinib은 3/4 단계 부작용 빈도가 높고 생존율 향상에 이득이 없는 것으로 판단되어 현재 진행이 중단된 상태이다(NCT00699374).

#### 6) Cetuximab, erlotinib/gefitinib/lapatinib: EGFR 관련 경로 차단 약제

Cetuximab은 EGFR을 중화하는 단일클론항체이며, erlotinib, gefitinib, lapatinib은 EGFR에 대한 tyrosine 활성화 소 억제제이다.

Cetuximab, erlotinib, gefitinib, lapatinib 등은 진행 간세포암종 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 0-9%의 반응률, 1.4-3.2개월의 무진행 생존기간, 그리고 6.2-13.0개월의 중앙 전체 생존기간을 보였다.<sup>64-67</sup> 현재 EGFR 억제제와 세포독성 항암치료제나 다른 표적치료제와의 병합요법에 대한 몇

몇 임상연구가 진행 중이다.<sup>68-71</sup>

#### 7) IMC-A12/AVE1642, OSI-906: IGF 관련 경로 차단 약제

간세포암종 세포를 이용한 비생체 실험에서 IMC-A12 (cixutumumab)가 IGF-1R 활성화를 막고 세포 생존력 및 증식을 억제하는 것을 확인하였다. 생체 실험에서 IMC-A12는 종양 세포의 성장과 생존을 지연시켰으며 증식 정도를 낮추고 세포자살을 유도하였다. 따라서 이러한 결과들을 바탕으로 IMC-A12가 효과적으로 IGF 신호전달 체계를 막는다는 것을 제시할 수 있으며 임상연구에서 치료제로 쓰일 수 있다는 근거를 확보할 수 있다. 실제로 1상 임상연구에서 IMC-A12는 간세포암종의 부분 반응을 유도해 냈다.<sup>72</sup> 그러나 2상 임상연구에서는 진행 간세포암종 환자를 대상으로 한 결과 IMC-A12는 간세포암종에서 단일요법으로는 효과적이지 않은 것으로 드러났다.<sup>73</sup>

AVE1642는 IGF-1R 신호전달 체계를 막는 인체화 단일클론항체이다. 1상 임상연구에서 AVE1642는 sorafenib과 병용하여 안전하게 쓰일 수 있으며 약동학에서도 두 약제 간에 농도의 변동이 없는 것으로 확인되었다.<sup>74</sup> 흥미롭게도 대부분의 진행 간세포암종 환자에서 질병 안정화가 오래 지속되는 것이 관찰되었다.

최근 OSI-906이 연구되었는데 이는 경구용 소분자 이중 IGF-1R/insulin receptor (IR) kinase 저해제이다. OSI-906은 무작위 위약 양측맹검 2상 임상연구에서 일차 치료에 실패한 진행 간세포암종 환자에 있어 이차 치료제로 연구되고 있다(NCT01101906).<sup>75</sup>

### 3. 임상 시험 중인 병합 치료(combination therapies under clinical trials)

Sorafenib 단독 치료의 한계를 좀 더 극복하고자 sorafenib과 doxorubicin, tegafur/uracil (UFUR), 5-fluorouracil (5-FU) 등의 세포독성 항암제를 병합하는 것에 대한 연구가 있어 왔다.<sup>76-79</sup> 97명의 진행 간세포암 환자를 대상으로 한 연구에서 sorafenib과 doxorubicin의 병합요법의 경우 부작용은 크게 증가하지 않으면서 생존기간은 13.8개월로 나타나 doxorubicin 단독 치료군의 생존기간 6.5개월에 비해 생존율이 향상되는 것으로 판단되었다( $p=0.0129$ ).<sup>77</sup> Sorafenib과 UFUR을 병합한 53명 진행 간세포암종의 동양인을 대상으로 한 연구에서는 무병 생존기간 3.7개월(95% CI 1.9-5.5), 전체 생존기간 7.4개월(95% CI 3.4-11.4)로 보고되었는데, 이는 B형 간염의 빈도가 높은 것으로 분석되었던 '동양에서의 sorafenib 단독치료 결과'에 비해 보다 나은 성적이라 할 수 있었다.<sup>42</sup> 또한 38명의 진행 간세포암 환자를 대상으로 한 소규모 2상 임상연구에서 sorafenib과 5-FU 병합 요법의 효과를 평가하였는데, 질병 진행기간 7.6개월(95% CI 5.3-9.9), 전체 생

**Table 2.** Ongoing Clinical Trials (Phase II or III)

Molecular targeted therapies under clinical trials	Status
First line	
<i>Comparison study between sorafenib and single agent (head to head)</i>	
Sunitinib → endpoint not met	Phase III terminated
Brivanib → endpoint not met	Phase III completed
Linifanib (ABT-869) → endpoint not met	Phase III terminated
<i>Combination of sorafenib and another agent</i>	
Sorafenib + erlotinib	Phase III
Sorafenib + AVE1642	Phase I/II
Sorafenib + OSI-906	Phase III
Sorafenib + temsirolimus (Torisel)	Phase I/II
Sorafenib + selumetinib (AZD6244)	Phase I/II
<i>Combination of new agents</i>	
Erlotinib + bevacizumab	Phase II
Erlotinib + AVE1642	Phase I/II
Erlotinib + celecoxib	Phase I/II
Bevacizumab + everolimus	Phase II
<i>Combination of new agents and cytotoxic agents</i>	
Erlotinib + GEMOX	Phase II
Erlotinib + docetaxel	Phase II
Cetuximab + CAPEOX	Phase II
Bevacizumab + TACE	Phase II
Bevacizumab + GEMOX	Phase II
Second line	
<i>Sorafenib failure</i>	
Brivanib → endpoint not met	Phase III completed
Everolimus (RAD001), ramucirumab, axitinib, etc.	Phase III
<i>Combination of sorafenib to standard therapies</i>	
Adjuvant setting after surgery or RFA: STORM	Phase III
Combination with TACE: SPACE, BRISK-TA, TACTICS	Phase III

GEMOX, gemcitabine-oxaliplatin; CAPEOX, capecitabine-oxaliplatin; TACE, transarterial chemoembolisation; RFA, radiofrequency ablation; STORM, sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of recurrence of hepatocellular carcinoma (NCT00692770); SPACE, sorafenib (SOR) or placebo (PL) in combination with TACE for intermediate-stage hepatocellular carcinoma; BRISK-TA, phase III trans-arterial chemo-embolization (TACE) adjuvant HCC (NCT00908752); TACTICS, transcatheter arterial chemoembolization therapy in combination with sorafenib (NCT01217034).

존기간 12.2개월(95% CI 4.5-19.8)로 양호하게 나타나, 향후 병합치료에 대한 보다 적극적인 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>79</sup> Sorafenib과 다른 표적치료제와의 병용요법, sorafenib과 국소치료의 병합, 또는 근치적 치료 후의 sorafenib 치료에 대해서도 여러 연구가 진행 중이다(Table 2).

최근 진행 간세포암종 환자에서 bevacizumab과 gemcitabine, oxaliplatin, capecitabine을 병합한 치료 시 종양 반응률이 10-20%, 중앙 생존기간은 9.6개월로 보고되었다.<sup>80</sup> 또 다른 병합치료로 bevacizumab과 erlotinib를 사용한 연구 결과가 매우 고무적인데 절제불가능 간암환자에서 중앙 생존기간이 13.7개월로 나타났으며, 추후 무작위 대조 연구결과가 기대된다.<sup>81</sup>

로운 전기를 마련하게 되었다. 그러나 현재 진행 간세포암에서 표준치료로 사용되는 sorafenib의 효과는 아직 만족할 만한 수준이라고 보기는 어렵다. 현재 많은 후보 약물들이 임상 시험에 들어갔으나 아직은 기존 약제에 비하여 뚜렷하게 향상된 성적을 보이지는 못하였다. 향후 좀 더 나은 효과를 보이는 분자표적치료제가 승인되어 임상에 활용되고, 또한 기존 치료법에 새로운 약제를 추가하거나 새로운 약제들을 서로 병합하여 더욱 좋은 효과를 얻음으로써 진행 간세포암 환자의 생존 연장뿐 아니라 질병의 완전 관해에 이를 수 있게 되기를 기대한다.

## REFERENCES

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.

## 결론

분자표적치료제의 등장으로 간세포암의 항암제 치료는 새



2. Kudo M. Signaling pathway/molecular targets and new targeted agents under development in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18:6005-6017.
3. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312-1327.
4. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007;26:3291-3310.
5. Schmidt CM, McKillop IH, Cahill PA, Sitzmann JV. Increased MAPK expression and activity in primary human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:54-58.
6. Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006;130:1117-1128.
7. Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, Tan PH, Soo KC, Tran E. Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 2003;3:19.
8. Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:951-958.
9. Tsuboi Y, Ichida T, Sugitani S, et al. Overexpression of extracellular signal-regulated protein kinase and its correlation with proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2004;24:432-436.
10. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 2009;9:550-562.
11. Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:504-516.
12. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-1174.
13. 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;129:245-251.
14. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
15. Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol Rev* 2000;52:237-268.
16. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50:604-620.
17. 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;100:1385-1392.
18. Betsholtz C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:215-228.
19. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999;79:1283-1316.
20. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-710.
21. Clarke ID, Dirks PB. A human brain tumor-derived PDGFR-alpha deletion mutant is transforming. *Oncogene* 2003;22:722-733.
22. Dabrow MB, Francesco MR, McBrearty FX, Caradonna S. The effects of platelet-derived growth factor and receptor on normal and neoplastic human ovarian surface epithelium. *Gynecol Oncol* 1998;71:29-37.
23. Fudge K, Bostwick DG, Stearns ME. Platelet-derived growth factor A and B chains and the alpha and beta receptors in prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 1996;29:282-286.
24. Sulzbacher I, Birner P, Träxler M, Marberger M, Haitel A. Expression of platelet-derived growth factor-alpha alpha receptor is associated with tumor progression in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003;120:107-112.
25. Friedman SL. Closing in on the signals of hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 1997;112:1406-1409.
26. Ikura Y, Morimoto H, Ogami M, Jomura H, Ikeoka N, Sakurai M. Expression of platelet-derived growth factor and its receptor in livers of patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol* 1997;32:496-501.
27. Gilbertson DG, Duff ME, West JW, et al. Platelet-derived growth factor C (PDGF-C), a novel growth factor that binds to PDGF alpha and beta receptor. *J Biol Chem* 2001;276:27406-27414.
28. Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3389-3394.
29. Stock P, Monga D, Tan X, Micsenyi A, Loizos N, Monga SP. Platelet-derived growth factor receptor-alpha: a novel therapeutic target in human hepatocellular cancer. *Mol Cancer Ther* 2007;6:1932-1941.
30. Hughes SE. Differential expression of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) multigene family in normal human adult tissues. *J Histochem Cytochem* 1997;45:1005-1019.
31. Desnoyers LR, Pai R, Ferrando RE, et al. Targeting FGF19 inhibits tumor growth in colon cancer xenograft and FGF19 transgenic hepatocellular carcinoma models. *Oncogene* 2008;27:85-97.
32. French DM, Lin BC, Wang M, et al. Targeting FGFR4 inhibits hepatocellular carcinoma in preclinical mouse models. *PLoS One* 2012;7:e36713.
33. Scharf JG, Bräulke T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. *Horm Metab Res* 2003;35:685-693.
34. Chen YW, Boyartchuk V, Lewis BC. Differential roles of insulin-like growth factor receptor- and insulin receptor-mediated signaling in the phenotypes of hepatocellular carcinoma cells. *Neoplasia* 2009;11:835-845.
35. Wong CM, Fan ST, Ng IO. beta-Catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: clinicopathologic and prognostic significance. *Cancer* 2001;92:136-145.
36. 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* 2006;66:11851-11858.
37. Woo HY, Heo J. Sorafenib in liver cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1059-1067.
38. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hep-

- atocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-165.
39. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27:1800-1805.
  40. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
  41. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, 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.
  42. Bruix J, Cheng AL, Kang YK. Effect of macroscopic vascular invasion (MVI), extrahepatic spread (EHS), and ECOG performance status (ECOG PS) on outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with sorafenib: analysis of two phase III, randomized, double-blind trials. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl):521s.abstr 4580.
  43. Cheng AL, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer* 2012;48:1452-1465.
  44. Marrero J, Lencioni R, Kudo M. Global investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib (GIDEON) second interim analysis in more than 1,500 patients: clinical findings in patients with liver dysfunction. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):abstr 4001.
  45. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al; SOFIA (Sorafenib Italian Assessment) study group. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-63.
  46. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:101-107.
  47. Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010;15:85-92.
  48. Bettinger D, Schultheiss M, Knüppel E, Thimme R, Blum HE, Spangenberg HC. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;56:789-790.
  49. Wentz SC, Wu H, Yip-Schneider MT, et al. Targeting MEK is effective chemoprevention of hepatocellular carcinoma in TGF- $\alpha$ -transgenic mice. *J Gastrointest Surg* 2008;12:30-37.
  50. O'Neil BH, Goff LW, Kauh JS, et al. Phase II study of the mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:2350-2356.
  51. Chen KF, Chen HL, Tai WT, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:155-161.
  52. Treiber G. mTOR inhibitors for hepatocellular cancer: a forward-moving target. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:247-261.
  53. Schöniger-Hekele M, Müller C. Pilot study: rapamycin in advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:763-768.
  54. Huynh H, Chow KH, Soo KC, et al. RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med* 2009;13:1371-1380.
  55. Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:5094-5102.
  56. 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* 2008;26:2992-2998.
  57. Park JW, Finn RS, Kim JS, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1973-1983.
  58. Johnson P, Qin S, Park J, et al. Brivanib (BRI) versus sorafenib (SOR) as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results from the phase 3 BRISK-FL study. *Hepatology* 2012;56(Suppl):1519A.
  59. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who failed or were intolerant to sorafenib: results from the phase 3 BRISK-PS study [abstract]. *J Hepatol* 2012;56(Suppl 2):S549.
  60. Toh HC, Chen PJ, Carr BI, et al. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013;119:380-387.
  61. Hsu C, Yang TS, Huo TI, et al. Vandetanib in patients with inoperable hepatocellular carcinoma: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2012;56:1097-1103.
  62. Yau T, Chen PJ, Chan P, et al. Phase I dose-finding study of pazopanib in hepatocellular carcinoma: evaluation of early efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Clin Cancer Res* 2011;17:6914-6923.
  63. Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794-800.
  64. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657-6663.
  65. Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110:1059-1067.
  66. Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777-783.
  67. Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:5895-5901.
  68. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843-850.
  69. Yau T, Wong H, Chan P, et al. Phase II study of bevacizumab and

- erlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with sorafenib-refractory disease. *Invest New Drugs* 2012;30:2384-2390.
70. Asnacios A, Fartoux L, Romano O, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study. *Cancer* 2008;112:2733-2739.
71. Chiorean EG, Ramasubbaiah R, Yu M, et al. Phase II trial of erlotinib and docetaxel in advanced and refractory hepatocellular and biliary cancers: Hoosier Oncology Group GI06-101. *Oncologist* 2012;17:13-e26.
72. Higano CS, Yu EY, Whiting SH, Gordon MS. A phase I, first in man study of weekly IMC-A12, a fully human insulin like growth factor-I receptor IgG1 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):abstr 3505.
73. Abou-Alfa G, Gansukh B, Chou JF, et al. Phase II study of cixutumumab (IMC-A12, NSC742460; C) in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):abstr 4043.
74. Faivre S, Fartoux L, Bumsel F, et al. Phase I safety, and pharmacokinetic study of AVE1642, a human monoclonal antibody inhibiting the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R/CD221), administered as single agent and in combination with sorafenib as first line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [abstract]. *Hepatology* 2010;52(Suppl):abstr 288.
75. Mulvihill MJ, Cooke A, Rosenfeld-Franklin M, et al. Discovery of OSI-906: a selective and orally efficacious dual inhibitor of the IGF-1 receptor and insulin receptor. *Future Med Chem* 2009;1:1153-1171.
76. Richly H, Kupsch P, Passage K, et al. Results of a phase I trial of BAY 43-9006 in combination with doxorubicin in patients with primary hepatic cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:650-651.
77. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2154-2160.
78. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:773-780.
79. Hsu CH, Shen YC, Lin ZZ, et al. Phase II study of combining sorafenib with metronomic tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010;53:126-131.
80. 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* 2006;24:1898-1903.
81. Kaseb AO, Garrett-Mayer E, Morris JS, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial. *Oncology* 2012;82:67-74.