

第6章 化学療法

● はじめに

肝細胞癌に関しても、他の癌種と同じように分子標的治療薬が用いられるようになった。化学療法については、分子標的治療薬を従来の殺細胞性抗癌剤と分けて取り扱うこともあるが、この章では、これらを分けずに化学療法として取り扱う。

肝細胞癌に対する化学療法に関する論文は、これまでは対照群を伴わない臨床第Ⅰ相または第Ⅱ相相当の研究がほとんどであり、大規模なランダム化比較試験（RCT）はなかった。今回の改訂では、進行肝細胞癌に対してソラフェニブとプラセボを比較した二重盲検 RCT の報告が2つあり、ソラフェニブ群での生命予後改善効果が示された。これらの報告はプラセボを対照に比較しており、化学療法が進行肝細胞癌症例の生命予後を改善することを高いエビデンスで証明した初めての報告である。このエビデンスより、ソラフェニブが進行肝細胞癌に対する化学療法の標準的治療となった。

一方、本邦では、以前から肝内進行例に対して肝動注化学療法が積極的に行われており、プラセボと比較ができなかったためにエビデンスレベルは高くないものの、肝動注化学療法の報告はソラフェニブと比べて奏効率も高く、生存期間も遜色ない報告がほとんどである。

ソラフェニブは平成 21（2009）年 5 月に本邦にても使用可能となったが、この肝動注化学療法との位置づけをはじめ、治療対象（腫瘍進展度、肝予備能）、開始用量、効果判定と治療終了のタイミングなどが課題となっている。

現在、ソラフェニブを対照とした新たな分子標的治療薬の開発、ソラフェニブ治療後の二次化学療法、根治治療後補助化学療法、肝動脈塞栓療法（TAE）や他の治療との併用化学療法などの開発が盛んに行われており、将来ソラフェニブ以外の有用な薬剤の登場が期待されている。

■ 文献の選択

今回の改訂では、2011 年 12 月までの英文論文に対して、各 CQ に設定した検索式により該当した論文について Abstract を評価し、論文形式、症例数、研究デザインを基に選択した。塞栓を含む治療、手術前後の化学療法、開発中の薬剤や使用されなくなった薬剤を用いたものは除外し、さらに抗腫瘍効果判定があいまいなものも除外した。

CQ41 全身化学療法はどのような症例に行われるか？

推奨

全身化学療法は外科切除や肝移植，局所療法，TACE が適応とならない症例が対象となる。特に，ソラフェニブはPS が良好な Child-Pugh 分類 A の症例が対象である。**(グレードA)**

■ サイエнтиフィックスステートメント

肝細胞癌におけるソラフェニブの有効性を証明した RCT では，外科切除や肝移植，局所療法，肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が適応とならない症例を対象としていた (LF12054¹⁾ Level 1b, L3F00353²⁾ Level 1b)。また，その他の肝細胞癌に対する化学療法の報告でも同じように，外科切除，TACE，ラジオ波焼灼療法 (RFA) など，既存の治療法の適応外の症例を対象に行われていた。

肝細胞癌の進行度に関しては，門脈本幹やその一次分枝に腫瘍栓を有する症例，肝内多発例，遠隔転移を有する例を対象としていることが多かった。

肝予備能に関しては，ソラフェニブの有用性が示されたプラセボとの RCT では，performance status (PS) が良好で，肝機能が Child-Pugh 分類 A の症例を対象としており，現時点でソラフェニブの有用性が証明されているのは Child-Pugh 分類 A の症例のみである (LF12054¹⁾ Level 1b, L3F00353²⁾ Level 1b)。

全身化学療法の効果因子を検討した報告で，PS 2～3，腹水あり，腫瘍の肝占有率 50%以上，門脈本幹腫瘍塞栓，血清ビリルビン値 2.0 mg/dl 以上に該当する症例では奏効例がないため，高度進行肝細胞癌，高度肝機能低下例では全身化学療法は推奨されないと結論していた (LF02440³⁾ Level 4)。

補助化学療法としてのソラフェニブの使用や，他の治療法とソラフェニブの併用についてはその有用性は示されていない。TACE 後のソラフェニブ投与についての RCT の結果が報告されているが，有効性は証明されなかった (L3F00060⁴⁾ Level 1b)。

■ 解説

肝予備能が低下した Child-Pugh 分類 B の症例に対するソラフェニブの投与に関しては，薬物動態に差はないが，ビリルビン上昇，腹水，脳症など肝予備能が増悪する頻度が高く，無増悪期間中央値や生存期間中央値も Child-Pugh 分類 A の症例と比べて短い傾向がみられたという報告 (L3F00318⁵⁾ Level 2a) や，副作用や中止の頻度は Child-Pugh スコアで変わらないものの，無増悪期間や予後は短いため，ソラフェニブ投与は慎重にならなければならないという報告がある (L3F00418⁶⁾ Level 2b)。

ソラフェニブの有用性を証明した2つのRCTの対象症例は，Child-Pugh 分類 A 症例であったことより，現時点では，Child-Pugh 分類 B 症例に対するソラフェニブの安全性や有効性は証明されていないために投与は推奨できない。

■ 参考文献

- 1) LF12054 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al ; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008 ; 359 (4) : 378-90.
- 2) L3F00353 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 (1) : 25-34.
- 3) LF02440 Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol 1997 ;

27 (5) : 321-4.

- 4) L3F00060 Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 (14) : 2117-27.
- 5) L3F00318 Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011 ; 4 (2) : 40-4.
- 6) L3F00418 Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma : the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 (10) : 1193-201.

CQ42 肝動注化学療法は予後を改善するか？**推 奨**

肝動注化学療法は予後を改善する可能性はあるが十分な科学的根拠がない。

(グレード C1)

■ サイエнтиフィックステートメント

インターフェロン全身投与とシスプラチン肝動注を併用したインターフェロン・シスプラチン併用肝動注群を、シスプラチン単独肝動注群、best supportive care (BSC) 群と比較した小規模の RCT で、インターフェロン・シスプラチン併用肝動注群で生存期間中央値はシスプラチン単独肝動注群、BSC に比較して有意に延長がみられた (LF02089¹⁾ Level 1b)。

インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法の成績をヒストリカルコントロールと比較した報告では、生存率の有意な改善がみられた (LF10244²⁾ Level 2b)。

肝細胞癌に対する肝動注化学療法を BSC と比較し、予後改善を証明した大規模比較試験はなかった。

■ 解 説

肝動注化学療法は、その手技の特殊性はあるものの国内では多数例を対象に実施されてきた。高濃度の抗癌剤を肝細胞癌に直接投与することが可能であり、また全身の抗癌剤の濃度も低く抑えられ、全身への副作用の頻度は低くなると考えられている。

肝動注化学療法の奏効率は 14～71%と腫瘍縮小効果はみられるものの、生存期間延長を十分に証明した報告はない (付表, 157 頁)。上記のインターフェロン・シスプラチン併用肝動注化学療法の報告は RCT であるが、症例数などの設定根拠は記載されず RCT としてのデザインに問題がある。肝動注化学療法の生存期間については、生存期間中央値で 2.6～17.6 カ月と報告されており、ばらつきがみられる (付表)。これは対象症例の腫瘍進展度や肝予備能の違いによるものと考えられる。ヒストリカルコントロールと比較し予後改善があったという報告があることから、予後改善の可能性があると考えられるが十分なエビデンスはないとした。今後、肝動注化学療法の予後改善を証明するにはソラフェニブとの比較試験が必要となる。

■ 参考文献

- 1) LF02089 Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. Cancer 2000 ; 88 (9) : 1986-91.
- 2) LF10244 Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. Cancer 2006 ; 106 (9) : 1990-7.

CQ43 化学療法（薬物療法）で有効な治療は何か？**推 奨**

Child-Pugh 分類 A の切除不能肝細胞癌に対する全身化学療法にはソラフェニブが推奨される。 **（グレード A）**

■ サイエнтиフィックスステートメント

肝細胞癌に対して予後改善を証明した薬剤はソラフェニブのみである。ソラフェニブは肝細胞癌の増殖シグナルである MAP キナーゼにおける Raf や、血管内皮細胞、周皮細胞における VEGFR, PDGFR のキナーゼ活性を阻害することで腫瘍増殖を抑制するマルチキナーゼ阻害薬である。本邦においては、2009 年 5 月に保険適用となっている。

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ単剤の効果を検証した RCT は 2 つ存在する (LF12054¹⁾ Level 1b, L3F00353²⁾ Level 1b)。いずれも、Child-Pugh 分類 A で化学療法による前治療歴のない切除不能肝細胞癌を対象とした大規模 RCT であり、プラセボ群に対して全生存期間、無増悪生存期間を有意に延長することが証明された。日本と韓国においては TACE 後の再発予防の効果をみる RCT が行われたが (L3F00060³⁾ Level 1b)、再発予防に有効であるというエビデンスは得られなかった。ただし、国別に効果をみたサブグループ解析では、投与期間が長い韓国において再発予防効果が認められたことから、長期継続的に内服可能であれば再発予防効果がある可能性がある。

本剤は、Child-Pugh 分類 A の肝機能良好例に対する安全性、有効性しか証明されていない。Child-Pugh 分類 B 以下の肝機能不良例に対する安全性、有効性については、いくつかの後ろ向きコホート研究による報告が散見されるのみであり (L3F00418⁴⁾ Level 2a, L3F00426⁵⁾ Level 2b, L3F00554⁶⁾ Level 2b, L3F00642⁷⁾ Level 4, L3F00318⁸⁾ Level 2b)、Child-Pugh 分類 A の肝機能良好例に限って投与されるべきである。

他の抗癌剤との併用、あるいは根治治療、TAE の補助療法に関する報告は散見されるが、いずれも第 I 相あるいは第 II 相相当のものであり、大規模な第 III 相試験の報告はない。したがって、他の抗癌剤の併用や、局所療法との併用については有効性、安全性は証明されていないため、単剤による治療が推奨される (L3F00320⁹⁾ Level 1b, L3F00420¹⁰⁾ Level 4, L3F00228¹¹⁾ Level 4, L3F00560¹²⁾ Level 4, L3F00567¹³⁾ Level 4, L3F04273¹⁴⁾ Level 4, L3F00459¹⁵⁾ Level 4)。

■ 解 説

現在、進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブが標準治療薬となっている。本邦におけるソラフェニブの保険適用は切除不能肝細胞癌である。しかしながら本邦では、RFA や TACE、動注化学療法などさまざまな局所療法が広く普及しており、これらによる直接的な治療がまず行われる。したがって実際は、Child-Pugh 分類 A で、①TACE 不応、不能症例、②脈管侵襲症例、③遠隔転移症例、に対してソラフェニブの使用はコンセンサスが得られている。局所療法に対する補助療法や他の抗癌剤との併用については、安全性、有効性が確認されておらず、施行されるべきではない。

■ 参考文献

- 1) LF12054 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al ; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008 ; 359 (4) : 378-90.
- 2) L3F00353 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 (1) : 25-34.
- 3) L3F00060 Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 (14) : 2117-27.
 - 4) L3F00418 Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma : the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 (10) : 1193-201.
 - 5) L3F00426 Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, 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 (6) : 2055-63.
 - 6) L3F00554 Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009 ; 14 (1) : 70-6.
 - 7) L3F00642 Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K, Schulte-Sasse C, Messow CM, Schulze-Bergkamen H, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009 ; 43 (5) : 489-95.
 - 8) L3F00318 Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figuer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011 ; 4 (2) : 40-4.
 - 9) L3F00320 Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma : a randomized trial. *JAMA* 2010 ; 304 (19) : 2154-60.
 - 10) L3F00420 Hsu CH, Shen YC, Lin ZZ, Chen PJ, Shao YY, Ding YH, et al. Phase II study of combining sorafenib with metronomic tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010 ; 53 (1) : 126-31.
 - 11) L3F00228 Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (30) : 3960-7.
 - 12) L3F00560 Prete SD, Montella L, Caraglia M, Maiorino L, Cennamo G, Montesarchio V, et al. Sorafenib plus octreotide is an effective and safe treatment in advanced hepatocellular carcinoma : multicenter phase II So. LAR. study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; 66 (5) : 837-44.
 - 13) L3F00567 Richly H, Schultheis B, Adamietz IA, Kupsch P, Grubert M, Hilger RA, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma : results from a phase I extension trial. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 (4) : 579-87.
 - 14) L3F04273 Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, Salcedo M, Garralda E, Testillano M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012 ; 18 (1) : 45-52.
 - 15) L3F00459 Kim R, El-Gazzaz G, Tan A, Elson P, Byrne M, Chang YD, et al. Safety and feasibility of using sorafenib in recurrent hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Oncology* 2010 ; 79 (1-2) : 62-6.

CQ44 ホルモン療法は有効か？**推 奨**

進行肝細胞癌に対してホルモン療法は無効であり，行わないよう勧められる。

(グレードD)

■ サイエнтиフィックステートメント

3件の大規模RCTにてタモキシフェンは肝細胞癌症例の予後を改善しなかった (LF02344¹⁾ Level 1b, LF10647²⁾ Level 1b, LF07143³⁾ Level 1b)。高用量では生存期間の延長はなく，死亡率が増加し，QOLの改善も認めなかった (LF07143³⁾ Level 1b)。2つのメタアナリシスにより肝細胞癌に対するタモキシフェンの使用は否定された (LF10343⁴⁾ Level 1a, LF10193⁵⁾ Level 1a)。

抗アンドロゲン療法も2件の200例以上を対象としたRCTにて効果が否定された (LF02322⁶⁾ Level 1b, LF10551⁷⁾ Level 1b)。

■ 解 説

ホルモン療法については大規模RCTが行われており，効果がないという十分なエビデンスがあると判断し，推奨の強さはグレードDとした。

■ 参考文献

- 1) LF02344 Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme) . Lancet 1998 ; 352 (9121) : 17-20.
- 2) LF10647 Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005 ; 23 (19) : 4338-46.
- 3) LF07143 Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma : A multicenter randomized controlled trial. Hepatology 2002 ; 36 (5) : 1221-6.
- 4) LF10343 Nowak A, Findlay M, Culjak G, Stockler M. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2004 ; (3) : CD001024.
- 5) LF10193 Gallo C, De Maio E, Di Maio M, Signoriello G, Daniele B, Pignata S, et al ; CLIP (Cancer of the Liver Italian Programme) Investigators. Tamoxifen is not effective in good prognosis patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2006 ; 6 : 196.
- 6) LF02322 Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma : results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. J Clin Oncol 1998 ; 16 (2) : 411-7.
- 7) LF10551 Groupe d' Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. Hepatology 2004 ; 40 (6) : 1361-9.

CQ45 化学療法（薬物療法）の治療効果予測因子・予後因子は何か？**推 奨**

化学療法（薬物療法）において、科学的根拠のある治療効果予測因子・予後因子はない。

（グ

レードC1）

■ サイエнтиフィックステートメント

肝細胞癌の標準治療薬であるソラフェニブを用いた治療効果予測因子・予後因子について検討した報告は5件あった。治療効果予測として皮膚毒性（L3F00625¹⁾ Level 2a), AFPの低下（L3F00658²⁾ Level 3, L3F04279³⁾ Level 3）が示されている。また、複数の血清マーカーの組み合わせによる効果予測も報告されている（L3F00834⁴⁾ Level 2a）。一方、予後不良因子として肺転移の存在が示されている（L3F00654⁵⁾ Level 2a）。

■ 解 説

ソラフェニブは代表的なマルチキナーゼ阻害薬であり、その標的分子は多岐にわたる。このためゲフィチニブにおけるEGFR status, トラスツズマブにおけるHER2 statusなど単一分子を標的とした分子標的治療薬のような明確なマーカーを見出すことは難しい可能性がある。臨床的な指標としてAFPやPIVKA-IIなどの腫瘍マーカーの変化や、腫瘍因子による予測などの検討がなされているが、これらも必ずしも特異的な予測因子とはなり得ない。

さらに、ソラフェニブの治療効果予測因子・予後因子については、前向きに検討した報告がないことから、科学的根拠のある因子はないと判断した。このため推奨の強さはグレードC1とした。

■ 参考文献

- 1) L3F00625 Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010 ; 15 (1) : 85-92.
- 2) L3F00658 Yau T, Yao TJ, Chan P, Wong H, Pang R, Fan ST, et al. The significance of early alpha-fetoprotein level changes in predicting clinical and survival benefits in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib. *Oncologist* 2011 ; 16 (9) : 1270-9.
- 3) L3F04279 Kuzuya T, Asahina Y, Tsuchiya K, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka T, et al. Early decrease in alpha-fetoprotein, but not des-gamma-carboxy prothrombin, predicts sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011 ; 81 (3-4) : 251-8.
- 4) L3F00834 Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 26 (11) : 1604-11.
- 5) L3F00654 Yau T, Chan P, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population : presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer* 2009 ; 115 (2) : 428-36.

CQ46 化学療法の治療効果判定はどのようにするか？**推 奨**

肝細胞癌治療の治療効果判定においては、壊死部分、生存腫瘍部分を正しく評価する必要があるため、これらを考慮に入れた modified RECIST, RECICL, EASL 基準が有用である。 (グレード C1)

■ サイエнтиフィックステートメント

WHO 基準 (L3H00045¹⁾) に始まる各種治療効果判定基準は、臨床試験、治験を行う場合の共通言語として設定された判定基準である。RECIST は世界的に広く普及しており、現在は RECIST1.1 が用いられている。RECIST は種々のデータベースを用いて WHO 基準と比較し妥当性が検討されている (LF10820²⁾, L3F04278³⁾, L3H00044⁴⁾)。

■ 解 説

肝細胞癌治療においては、通常の殺細胞性抗癌剤を用いた化学療法とは異なり、焼灼療法、塞栓療法など、必ずしも腫瘍の縮小を伴わない治療が行われる。また、ソラフェニブに代表される血管新生抑制作用をもった分子標的治療薬の場合も、腫瘍縮小を伴わない腫瘍壊死がみられることが多いことから、生存腫瘍部位と壊死部位を判定項目に入れた効果判定基準が提唱されている。すなわち modified RECIST (mRECIST) (L3F00487⁵⁾) や日本肝癌研究会の直接効果判定基準である RECICL2009 (L3H00028⁶⁾)、欧州肝臓学会の基準である EASL 基準 (L3F00812⁷⁾) がより肝細胞癌治療に特化した効果判定方法として有用である可能性がある。

判定に際しての問題点としては、いずれの判定基準においても壊死部分の客観的判断が難しい場合があることがあげられる。また、RECICL については、肝内病変の効果判定についてはより正確に判定可能であるが、肝外転移についての基準がないことが問題である。これら判定基準は、専門家の意見を集約し、作成されたものであり、妥当性の検証が必要であり、エビデンスに乏しい。このため推奨の強さについてはグレード C1 とした。

■ 参考文献

- 1) L3H00045 World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Geneva, World Health Organization Offset Publication No. 48, 1979.
- 2) LF10820 Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW, et al. Measuring response in solid tumors : comparison of RECIST and WHO response criteria. Jpn J Clin Oncol 2003 ; 33 (10) : 533-7.
- 3) L3F04278 Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, Zhu AX, Sahani DV. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST) . Invest Radiol 2012 ; 47 (1) : 11-7.
- 4) L3H00044 James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, et al. Measuring response in solid tumors : unidimensional versus bidimensional measurement. J Natl Cancer Inst 1999 ; 91 (6) : 523-8.
- 5) L3F00487 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010 ; 30 (1) : 52-60.
- 6) L3H00028 Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version) . Hepatol Res 2010 ; 40 (7) : 686-92.

- 7) L3F00812 Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma : are response evaluation criteria in solid tumors reliable? Cancer 2009 ; 115 (3) : 616-23.

CQ47 化学療法の副作用とその対策は何か？

推奨

肝硬変を合併し、治療前から汎血球減少がみられることが多いため、血液毒性に十分注意する必要がある。**（グレード C1）**

ソラフェニブでは、手足症候群、皮疹、下痢、高血圧症といった特徴的な副作用の頻度が高く、治療開始後早期に起こることが多いため、慎重に経過観察し対処する必要がある。**（グレード C1）**

サイエンティフィックステートメント

肝細胞癌のほとんどが慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患を背景に有するため、治療前から白血球、赤血球、血小板などの血球減少がみられることが多い。ほとんどの抗癌剤には副作用として骨髄抑制があるので、血液毒性に十分注意する必要がある。

ソラフェニブによる治療では、約 80%程度に何らかの副作用がみられ、頻度の高いものは、手足症候群、皮疹・落屑、下痢、食欲不振、高血圧症、疲労、脱毛、悪心であった（LF12054¹⁾ Level 1b, L3F00353²⁾ Level 1b)。手足症候群、皮疹・落屑、高血圧症は従来の抗癌剤（殺細胞性抗癌剤）ではみられない副作用である。手足症候群は治療継続に関わる重要な副作用で治療開始後早期にみられることが多い（L3F00484³⁾ Level 2b)。

解説

ソラフェニブ治療において肝予備能の低下した Child-Pugh 分類 B 症例では、高ビリルビン血症、腹水、肝性脳症の頻度が Child-Pugh 分類 A 症例に比較して多いという報告（L3F00318⁴⁾ Level 2a) や、年齢と性別、腫瘍進展度をマッチさせて比較すると副作用は差がなかったという報告があった（L3F00418⁵⁾ Level 2b)。

また、本邦では既報と比べ、手足症候群、皮疹、肝不全の副作用が多く、治療中は副作用の管理に注意を払う必要がある（L3F00836⁶⁾ Level 2b)。手足症候群を含めた皮膚毒性を認めた群では皮膚毒性がなかった群と比較して生存期間が長い傾向があり、副作用が治療効果の代替指標となる可能性も報告されていた（L3F00625⁷⁾ Level 2b)。

肝細胞癌化学療法に抗癌剤を使用する場合の副作用は、それぞれの薬剤にて異なってくる。以下に、抗癌剤の副作用を示す。

●5-FU 系（5-FU など）

食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状、下痢、全身倦怠感、消化性潰瘍、口腔内潰瘍、好中球減少、血小板減少などの骨髄抑制、高ビリルビン血症など

●白金製剤系（シスプラチン、オキサリプラチン）

好中球減少、血小板減少などの骨髄抑制、食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状、腎障害、高ビリルビン血症など

●アントラサイクリン系（ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン）

脱毛、好中球減少、血小板減少などの骨髄抑制、食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状、粘膜炎、敗血症、心機能低下など

●エトポシド

脱毛、食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状、好中球減少、血小板減少などの骨髄抑制など

●イリノテカン

食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状、粘膜炎、好中球減少、血小板減少などの骨髄抑制、貧血、全身倦怠感、高ビリルビン血症など

●ゲムシタビン

好中球減少、血小板減少などの骨髄抑制、貧血、肝障害、皮疹など

●パクリタキセル

好中球減少、血小板減少などの骨髄抑制、感染、アレルギーなど

●ソラフェニブ

手足症候群、発疹、食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状、下痢、全身倦怠感、脱毛、高血圧症、膵酵素上昇など

■ 参考文献

- 1) LF12054 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al ; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008 ; 359 (4) : 378-90.
- 2) L3F00353 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 (1) : 25-34.
- 3) L3F00484 Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Br J Dermatol 2009 ; 161 (5) : 1045-51.
- 4) L3F00318 Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis. Gastrointest Cancer Res 2011 ; 4 (2) : 40-4.
- 5) L3F00418 Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma : the impact of the Child-Pugh score. Aliment Pharmacol Ther 2011 ; 34 (10) : 1193-201.
- 6) L3F00836 Ogasawara S, Kanai F, Obi S, Sato S, Yamaguchi T, Azemoto R, et al. Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatol Int 2011 ; 5 (3) : 850-6.
- 7) L3F00625 Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. Oncologist 2010 ; 15 (1) : 85-92.

付表 肝動注化学療法・薬剤別奏効率・生存期間（50例以上）

薬 剤		症例数	奏効率 (%)	生存期間 中央値（月）	文献 ID	研究 デザイン	EV レベル
単剤	Doxorubicin（肝動注）	72	60	7	LF02215 ¹⁾	RCT	1b
	Doxorubicin（全身）		44.1	6.5			
	CDDP	67	37	10.7	LF01885 ²⁾	cohort study	4
	DDP-H	80	33.8	ND	L3F00666 ³⁾	cohort study	4
	DDP-H	84	3.6	7.0	L3F00178 ⁴⁾	cohort study	4
多剤	CDDP, 5-FU（low FP）	52	71	ND	LF00319 ⁵⁾	cohort study	2b
	CDDP, 5-FU（low FP）, +/-LV	53	24.5	ND	L3F00441 ⁶⁾	cohort study	3
	CDDP, 5-FU（low FP）	52	38.5	15.9	L3F00617 ⁷⁾	cohort study	4
	CDDP, 5-FU（low FP）	68	0	5.0	L3F00639 ⁸⁾	RCT	1b
	CDDP, 5-FU		16.7	6.3			
	CDDP, mitomycin C, 5-FU, LV	53	28.3	13.2	LF12076 ⁹⁾	cohort study	4
	IFN, CDDP	68	33	4.4	LF02089 ¹⁰⁾	RCT	1b
	CDDP		14	2.6			
	BSC			1.2			
	IFN, 5-FU	116	52	6.9	LF10244 ¹¹⁾	cohort study	2b
	BSC (historical control)			ND			
	IFN, 5-FU	55	29.1	9.0	L3F00621 ¹²⁾	cohort study	4
	IFN, 5-FU	102	39.2	9.0	L3F00722 ¹³⁾	cohort study	4
	IFN, 5-FU	104	24.6	10.5	L3H00022 ¹⁴⁾	RCT	1b
	IFN, 5-FU, CDDP		45.6	17.6			

CDDP : cisplatin, DDP-H : diamminedichloroplatinum (CDDP powder) , 5-FU : fluorouracil, low FP : fluorouracil + cisplatin,

LV : leucovorin, IFN : interferon, BSC : best supportive care, ND : not described

■ 参考文献

- 1) LF02215 Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1999 ; 46 (26) : 1122-5.
- 2) LF01885 Court WS, Order SE, Siegel JA, Johnson E, DeNittis AS, Principato R, et al. Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. Cancer Invest 2002 ; 20 (5-6) : 613-25.
- 3) L3F00666 Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, Ichida T, Nakamura H. Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2008 ;

- 38 (5) : 474-83.
- 4) L3F00178 Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Nakachi K, et al. Transcatheter arterial infusion chemotherapy with a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2011 ; 41 (6) : 770-5.
 - 5) LF00319 Okuda K, Tanaka M, Shibata J, Ando E, Ogata T, Kinoshita H, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with continuous low dose administration of cisplatin and 5-fluorouracil for multiple recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. *Oncol Rep* 1999 ; 6 (3) : 587-91.
 - 6) L3F00441 Kanayama M, Nagai H, Sumino Y. Influence of the etiology of liver cirrhosis on the response to combined intra-arterial chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 ; 64 (1) : 109-14.
 - 7) L3F00617 Ueshima K, Kudo M, Takita M, Nagai T, Tatsumi C, Ueda T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010 ; 78 (Suppl 1) : 148-53.
 - 8) L3F00639 Woo HY, Bae SH, Park JY, Han KH, Chun HJ, Choi BG, et al ; Korean Liver Cancer Study Group. A randomized comparative study of high-dose and low-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for intractable, advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; 65 (2) : 373-82.
 - 9) LF12076 Lin CP, Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Lo GH, Hsu PI, et al. Clinical effects of intra-arterial infusion chemotherapy with cisplatin, mitomycin C, leucovorin and 5-fluorouracil for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2004 ; 67 (12) : 602-10.
 - 10) LF02089 Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000 ; 88 (9) : 1986-91.
 - 11) LF10244 Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006 ; 106 (9) : 1990-7.
 - 12) L3F00621 Uka K, Aikata H, Takaki S, Miki D, Kawaoka T, Jeong SC, et al. Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 (10) : 845-53.
 - 13) L3F00722 Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, et al. Long-term outcome of combined interferon- α and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology* 2011 ; 80 (1-2) : 63-9.
 - 14) L3H00022 Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Terashima T, Yamashita T, et al. Randomized, phase II study comparing interferon combined with hepatic arterial infusion of fluorouracil plus cisplatin and fluorouracil alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011 ; 81 (5-6) : 281-90.