

CQ43

切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？

推奨

外科切除や肝移植，局所療法，TACE が適応とならない切除不能進行肝細胞癌で，PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に，一次治療の第一選択の全身薬物療法としてアテゾリズマブ+ベバシズマブによる治療を推奨する。自己免疫性疾患などの併存疾患などのためこの治療が適さない場合は第二選択としてソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する。 **(強い推奨)**

二次治療として，ソラフェニブ治療後画像進行を認め，Child-Pugh 分類 A でソラフェニブに忍容性を示した症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。また，ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した，Child-Pugh 分類 A で血清AFP400 ng/mL 以上の症例にラムシルマブによる治療を推奨する。 **(強い推奨)**

■背景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し，最終的に外科切除や肝移植，局所療法，肝動脈化学塞栓療法（TACE）の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような切除不能肝細胞癌に対して分子標的治療薬であるソラフェニブの有効性が2008年に報告された。この報告は薬物療法とプラセボを比較した最初の報告である。その後分子標的治療薬の多くの開発治験が行われている。進行肝細胞癌症例に対する分子標的治療法について推奨を検討する。

■サイエンティフィックステートメント

今回のCQは，第3版のCQ41「全身化学療法はどのような症例に行われるか？」とCQ43「化学療法（薬物療法）で有効な治療は何か？」を統合して作成した。第3版の検索式を変更し，2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し，95篇が抽出された。そのなかより，ランダム化比較試験（RCT）とサブグループ解析，システマティックレビューを一次選択で18篇選択し，さらに二次選択で11篇を新たに採用した。重要論文として，2017年7月以降に発表された論文2篇，学会報告2篇を採用し，第4版では新たに計15篇を採用した。第3版で採用した16篇からは，今回の論文選択基準に合致した2篇のみを採用し，合わせて17篇を採用した。本補訂版では上記の学会報告2篇を論文化された報告に差し換え，さらに2019年6月にラムシルマブが国内において適応拡大されたことに伴い1篇を追加採用し，2020年9月にアテゾリズマブ+ベバシズマブが国内において適応拡大されたことに伴いさらに1篇を追加採用し，併せて19篇を採用した。

ソラフェニブは，外科切除や肝移植，局所療法，TACE が適応とならない症例のうち，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，プラセボと比較して有意に生存期間延長を示した^{1,2)}。サブグループ解析では，どのサブグループにおいてもソラフェニブの有効性が示された³⁻⁵⁾。また，システマティックレビューに

においてもソラフェニブの効果と安全性が報告された⁶⁾。

一次治療として、ソラフェニブを対照としてスニチニブ、brivanib、linifanibを比較するRCTが行われたが、いずれも優越性または非劣性を示す有意な結果はみられなかった⁷⁻⁹⁾。レンバチニブは、ソラフェニブを対照としてRCTが行われ、生存期間延長における非劣性を示した¹⁰⁾。

二次治療として、ソラフェニブ治療後の症例に対して、プラセボを対照としてbrivanib、エペロリムス、tivantinib、S-1を比較するRCTが行われたが、いずれも生存期間延長を示さなかった¹¹⁻¹⁴⁾。

レゴラフェニブは、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、ソラフェニブに忍容性のある（治療終了前28日間で20日以上期間1日400mg以上の内服が可能）Child-Pugh分類Aの症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて、有意に生存期間延長を示した¹⁵⁾。ラムシルマブは、ソラフェニブ治療後の症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間を延長しなかったが¹⁶⁾、サブグループ解析にて血清AFP高値（400ng/mL以上）の症例において生存期間延長効果を認めた。このため、一次治療としてソラフェニブ治療後の症例で、血清AFP高値（400ng/mL以上）かつChild-Pugh分類Aの症例を対象にプラセボを対照としたRCTが行われ、ラムシルマブは生存期間延長を示した¹⁷⁾。

ソラフェニブに対するエルロチニブの併用効果を検討するRCTが行われたが、有意な生存期間延長を示さなかった¹⁸⁾。

■解説

今回のCQでは、RCTが多く報告されており、第3版で採択された全身化学療法の効果因子に関する報告はCQの内容と異なるために削除した。またChild-Pugh分類Bに関するソラフェニブの報告も今回採用したRCTと比較するとエビデンスレベルが高くないために削除した。TACE後やTACEの補助、他の抗癌剤や局所療法との併用として採択されていた報告もRCTはなかったために削除した。

ソラフェニブは2008年にSHARP試験としてプラセボと比較して生存期間延長を示し、その後2009年にAsia-Pacific試験として同じく生存期間延長を示した^{1,2)}。これらの報告では、外科切除や肝移植、局所療法、TACEが適応とならない切除不能進行肝細胞癌で、PS良好かつ肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例を対象としており、ソラフェニブの治療対象もこの適応を対象とした。これらの報告のサブグループ解析や既報のシステマティックレビューでもソラフェニブの有効性が示されており³⁻⁶⁾、切除不能肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性に関して十分に高いエビデンスがあるため、強い推奨とした。

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性の報告をきっかけに、ソラフェニブをコントロールとして、スニチニブ、brivanib、linifanibといった分子標的治療薬、ソラフェニブとエルロチニブの併用療法が検討されたが、いずれのRCTも主要評価項目である生存期間に対する優位性または非劣性を示すことができなかった^{7-9,18)}。

レンバチニブは、ソラフェニブと比較して主要評価項目である生存期間延長に対する非劣性を示し¹⁰⁾、2018年3月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。このため、外科

切除や肝移植、局所療法、TACEが適応とならない切除不能進行肝細胞癌で、PS良好かつ肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例に対し、一次治療としてソラフェニブに加えて、レンバチニブによる治療を強く推奨した。

ソラフェニブ治療後の二次治療では分子標的治療薬brivanib、エベロリムス、殺細胞性抗癌剤のS-1がプラセボと比較検討されたが、主要評価項目である生存期間に対する優位性を示すことができなかった^{11,12,14,16}。Tivantinibは、肝細胞癌腫瘍組織中のMET高発現症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間を延長しなかった¹³。

レゴラフェニブは、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、ソラフェニブに忍容性のある(治療終了前28日間で20日以上期間1日400mg以上の内服が可能)Child-Pugh分類Aの症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて、二次治療として初めて生存期間延長を示した¹⁵。この報告からソラフェニブ治療後の二次治療としてレゴラフェニブを推奨に加えた。ただし、二次治療を検討した他の報告と比較して、対象症例の選択基準に特徴があるため、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、ソラフェニブに忍容性を示したChild-Pugh分類Aの症例に推奨するとし、強い推奨とした。会議では強い推奨とすることに慎重であるべきという意見もあった。

ラムシルマブは、ソラフェニブ治療後、画像進行だけでなく副作用中止を含む症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示さなかった¹⁶が、血清AFP400ng/mL以上の症例に対して行ったRCTにて生存期間延長を示した¹⁷。この報告をもとに二次治療として血清AFP400ng/mL以上の症例に対しラムシルマブを強く推奨する。

アテゾリズマブ+ベバシズマブは、ソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示した。この報告をもとに一次治療としてアテゾリズマブ+ベバシズマブによる治療を第一選択として強く推奨した¹⁹。自己免疫疾患などの併存症のためアテゾリズマブ+ベバシズマブによる治療が適さない症例に対して、ソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨した。ただし、アテゾリズマブ+ベバシズマブとレンバチニブを比較するRCTは行われていない。なお本件では事前にガイドライン統括委員会にて承認された手順をふみ、委員のvotingにより推奨度を決定した。結果は以下の通り。

【Votingの結果】投票総数 23人

- ・強く行うことを推奨する 87% (20人)
- ・弱く行うことを推奨する 13% (3人)

*有効投票の70%以上の同意をもって採択とする基準に拠り、本件は採択とする。

■ 参考文献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378—90. PMID: 18650514
- 2) 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. PMID: 19095497

- 3) Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821—9. PMID: 22727733
- 4) 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—65. PMID: 22240282
- 5) Raoul JL, Bruix J, Greten TF, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol* 2012; 56: 1080—8. PMID: 22245896
- 6) Shen A, Tang C, Wang Y, et al. A systematic review of sorafenib in Child–Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 871—80. PMID: 24100749
- 7) Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067—75. PMID: 24081937
- 8) Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first–line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK—FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517—24. PMID: 23980084
- 9) Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172—9. PMID: 25488963
- 10) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first–line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non—inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163—73. PMID: 29433850
- 11) Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK—PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509—16. PMID: 23980090
- 12) Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE—1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57—67. PMID: 25058218
- 13) Rimassa L, Assenat E, Peck–Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second–line treatment of MET–high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV–HCC) : a final analysis of a phase 3, randomised, placebo—controlled study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 682—93. PMID: 29625879
- 14) Kudo M, Moriguchi M, Numata K, et al. S–1 versus placebo in patients with sorafenib – refractory advanced hepatocellular carcinoma (S—CUBE): a

- randomised, double—blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 407—17. PMID: 28497756
- 15) Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double—blind, placebo—controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56—66. PMID: 27932229
 - 16) Zhu AX, Park JO, Ryou BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second—line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first—line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double—blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859—70. PMID: 26095784
 - 17) Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Kudo M. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of α -fetoprotein. *Lancet Oncol* 2019; 20: e191. PMID: 30942178
 - 18) Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double - blind, placebo - controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559—66. PMID: 25547503
 - 19) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 382:1894—905. PMID: 32402160