

# 第 7 章

## 藥物療法

## ● はじめに

肝細胞癌に関しても、他の癌腫と同じように分子標的治療薬が用いられるようになり、最近では免疫チェックポイント阻害薬の効果が検討されている。これまで本章は「化学療法」としていたが、今回の改訂から「薬物療法」と改めることになった。

肝細胞癌に対する薬物療法は、2008年に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ランダム化比較試験（SHARP試験）の報告で、ソラフェニブがプラセボと比較して生命予後を改善することが示されたことから始まる。これまでの肝細胞癌に対する薬物療法の報告には、このような大規模な二重盲検ランダム化比較試験で生命予後を改善することを示した報告はなく、このSHARP試験が薬物療法により予後改善を示した最初のエビデンスレベルの高い結果であった。この結果からソラフェニブが進行肝細胞癌に対する薬物療法の標準的治療となった。その後、進行肝細胞癌に対する薬物療法の開発試験が次々と行われ報告されている。

一次治療として分子標的治療薬などさまざまな薬物がソラフェニブと比較されたが、ソラフェニブと比較し優越性または非劣性を示すことができた薬剤はなく、2017年6月の米国臨床腫瘍学会（ASCO）にてレンバチニブが初めて非劣性を示すことが報告されている。現在、免疫チェックポイント阻害薬の一つであるニボルマブとソラフェニブを比較する臨床第III相試験が行われている。

また、ソラフェニブ治療後の二次治療としてもさまざまな薬物がプラセボを対照として検討されたが、優越性を示すことのできた薬剤はなかった。しかし、2017年1月にソラフェニブにて進行のあった症例に対して、レゴラフェニブの生存期間延長が報告された。これはソラフェニブ治療後の二次治療として初めて優越性を示すことができた結果であり、本邦でも2017年6月より肝細胞癌に使用が承認された。また一次治療と同じように、免疫チェックポイント阻害薬の一つであるペムブロリズマブがプラセボを対象としてソラフェニブ後の二次治療として臨床第III相試験で検討されている。

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行われてきているが、本邦でソラフェニブが用いられるようになった以降も、主要脈管侵襲例を中心に実臨床では依然として行われている。

今回CQを見直し、2013年版（第3版）のCQ44「ホルモン療法は有効か？」は、本邦では肝細胞癌の治療としてホルモン療法を用いることはないために削除した。また、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、今版ではCQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」とした。

今回の改訂では、2016年6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独立した2名により検索し、abstractを評価し、論文形式、症例数、研究デザインを基に選択を行った。意見の不一致については議論のうえ解決した。これまでと同様、塞栓を含む治療、手術前後の薬物療法、臨床第I相第II相レベルの開発中の薬剤やすでに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。記載不十分やデータ抽出の重複のあるシステムティックレビューも除外した。

また、今回から検索期限の2016年6月以降に発表または報告された大規模ランダム化比較試験の結果に関する論文および学会報告についてもできるだけ取り上げることにした。

推奨は推奨決定会議にて決定し、本文は論文を抽出した2名のうち1名が作成し、もう1名がレビューを行い完成した。

薬物療法の章では、肝細胞癌に対する薬物療法の開発試験が現在も多く行われている。そのため、次の改訂までにいくつかの新しいエビデンスが発表され、これらの薬剤が保険収載されることが予想される。これらの新規薬剤に関しては、学会発表や論文発表された時点ではなく、保険収載となった時点で、すみやかにエビデンスを評価し推奨に正式に反映し、日本肝臓学会ホームページなどにて公開していく方針となった。

## 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，ソラフェニブに忍容性を示した Child-Pugh 分類 A の症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。

**(強い推奨)**

\*2017年9月時点では本邦において肝細胞癌に対する保険適用は認められていない。

## ■ 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нти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篇を選択し，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。

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 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<sup>1,2)</sup>。サブグループ解析でも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<sup>3-5)</sup>。また，システマティックレビューにてもソラフェニブの効果と安全性が報告された<sup>6)</sup>。

一次治療として，ソラフェニブとスニチニブ，brivanib，linifanib を比較する RCT が行われたが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<sup>7-9)</sup>。ソラフェニブとレンバチニブを比較した RCT にて生存期間延長における非劣性が報告された<sup>10)</sup>。

二次治療として、ソラフェニブ治療後の症例に対して、プラセボと brivanib, エベロリムス, ラムシルマブ, S-1, tivantinib を比較する RCT が行われたが生存期間を延長する結果はみられなかった<sup>11-15</sup>。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 400 mg 以上の内服が可能）Child-Pugh 分類 A の症例に対してプラセボとレゴラフェニブを比較した RCT ではレゴラフェニブは有意な生存期間延長を示した<sup>16</sup>。

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<sup>17</sup>。

## ■ 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<sup>1,2</sup>。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<sup>3-6</sup>、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。本邦では 2009 年 5 月よりソラフェニブは肝細胞癌に保険適用され、すでに 8 年以上の間に多くの症例に用いられている。

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<sup>7-9,17</sup>。しかし、2017 年の ASCO annual meeting でレンバチニブがソラフェニブと比較して主要評価項目である非劣性を示すことが報告された<sup>10</sup>。2017 年 9 月時点では本邦で肝細胞癌に対する適応はないが、近い将来レンバチニブが肝細胞癌に保険適用された場合は、一次治療として選択肢となる。

ソラフェニブ治療後の二次化学療法では分子標的治療薬 brivanib, エベロリムス, ラムシルマブ, 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<sup>11-14</sup>。肝細胞癌腫瘍組織中の MET 高発現症例のみを対象として tivantinib をプラセボと比較検討されたが生存期間に対する優位性を示さなかった<sup>15</sup>。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 400 mg 以上の内服が可能）Child-Pugh 分類 A の症例に対して、レゴラフェニブとプラセボを比較した

Regorafenib after Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (RESORCE) 試験では、レゴラフェニブは初めてソラフェニブ治療後の二次化学療法として生存期間に対する優位性を示した<sup>16)</sup>。この報告からソラフェニブ治療後の二次化学療法としてレゴラフェニブを推奨に加えた。ただし、二次化学療法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。

#### ■ 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) Cheng AL, Finn RS, Qin S, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2017; 35: abstr 4001.
- 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) Zhu AX, Park JO, Ryoo 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
- 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) Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Second-line tivantinib (ARQ 197) vs placebo in patients (Pts) with MET-high hepatocellular carcinoma (HCC): Results of the METIV-HCC phase III trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: abstr 4000.
- 16) 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
- 17) 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



CQ  
44

## 切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？

## 推奨

外科切除や肝移植，局所療法，TACEが適応とならない肝内病変進行肝細胞癌では，肝動注化学療法による治療を行ってよい。(弱い推奨)

## ■ 背景

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，また結果として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。切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の推奨について検討する。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版までの論文に加え，新たに設定した検索式を用い，2012年1月1日から2016年6月30日まで66篇が抽出された，一次選択で14篇の論文を選択した。肝動注化学療法が50例以上施行された試験結果を中心に，二次選択で10篇の論文を採用し，さらに2016年7月以降に発表された論文を含む2篇の論文をハンドサーチにて加え，最終的に12篇の論文を採用した。第3版の論文14篇と合わせ，26篇を採用した。

肝細胞癌に対する肝動注化学療法を best supportive care (BSC) あるいはソラフェニブと比較し，予後改善を証明した大規模比較試験はなかった。

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，BSC群と比較した小規模のRCT<sup>1)</sup>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。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<sup>2)</sup>では，生存率の有意な改善がみられた。日本肝癌研究会のデータベースに登録された初発肝細胞癌症例を対象とした検討にて，5-FUとシスプラチンを用いた肝動注化学療法施行群とBSC群をプロペンシティスコアを用いてマッチさせた解析<sup>3)</sup>では，BSCに比較して肝動注化学療法施行群では予後が良好（ハザード比：0.60， $p < 0.0001$ ）であり，4結節以上，または門脈腫瘍栓例でも同様に肝動注化学療法施行群では予後が良好であった。

肝動注化学療法とソラフェニブをプロペンシティスコアを用いてマッチさせた後ろ向きコホート研究の結果<sup>4,5)</sup>では，5-FUとシスプラチンを用いた肝動注化学療法は，ソラフェニブと比較し予後に有意差を認めなかった。

シスプラチン肝動注化学療法のソラフェニブへの上乗せ効果を検討した第II相試験<sup>6)</sup>では，シスプラチン肝動注化学療法併用がソラフェニブ単独より予後が良好であった。



5-FU をベースとする肝動注化学療法の治療成績を肝予備能別に検証した検討<sup>7)</sup>では、Child-Pugh スコア 5~7 点と比較し、Child-Pugh スコア 8/9 点では、奏効率、予後ともに不良であった。

## ■ 解説

肝動注化学療法の奏効率は 0~71% と腫瘍縮小効果はみられるもののばらつきも大きく、また生存期間延長を十分に証明した報告はない (附表, p198)。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ている (附表)。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の比較<sup>2)</sup>や、プロペンシティスコアを用いてマッチさせた後ろ向き研究にて BSC と比較し予後改善があったという報告<sup>3)</sup>があり、予後改善の可能性があると考えられるが、大規模な RCT にて比較した報告はなくエビデンスレベルは高くない。しかし、本邦では分子標的治療薬であるソラフェニブによる治療ができるようになって、主要門脈侵襲症例や肝内多発例など肝内進展例に依然として行われていることから、肝内病変進行肝細胞癌の治療として行ってよいとして、弱い推奨とした。

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などの分子標的治療薬との質の高い比較試験が望ましいが、現実的には難しく、行われていない。また臨床第 II 相試験では肝動注化学療法と分子標的治療薬の併用療法が有効との報告<sup>6,8)</sup>があったが、臨床第 III 相試験<sup>9)</sup>では再現されなかった。

## ■ 参考文献

- 1) Chung YH, Song IH, Song BC, 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: 1986-91. PMID: 10813709
- 2) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; 106: 1990-7. PMID: 16565970
- 3) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013; 109: 1904-7. PMID: 24008659
- 4) Fukubayashi K, Tanaka M, Izumi K, et al. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med* 2015; 4: 1214-23. PMID: 26044168
- 5) Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, et al. Comparison of Sorafenib and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Hepatology* 2014; 61: 885-91. PMID: 26158136
- 6) Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2090-6. PMID: 27573564
- 7) Miyaki D, Aikata H, Honda Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1850-7. PMID: 23020312

- 8) Ueshima K, Kudo M, Takita M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010; 78 (Suppl 1): 148-53. PMID: 20616598
- 9) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Prospective Randomized Controlled Phase III Trial Comparing the Efficacy of Sorafenib versus Sorafenib in Combination with Low-Dose Cisplatin/Fluorouracil Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2016; 65: S209-S210.

## 薬物療法の治療効果予測因子は何か？

## 推奨

薬物療法において、科学的根拠のある治療効果予測因子はない。

(推奨なし)

## ■ 背景

薬物療法は奏効などの治療薬剤に対して有効性を示した場合には治療により、より大きなベネフィットを得ることができる。そのため、薬物療法における治療効果を予測する因子について推奨を検討した。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版において、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篇あった。今回の改訂で新たに設定した検索式により検索した結果、2012年1月から2016年6月までの期間において、肝細胞癌・薬物療法・治療効果予測に関する論文は69篇が抽出された。そのなかから一次選択で17篇を選択し、二次選択で治療前予測因子の解析や根治術後の解析に関する報告を省き、かつ信頼度の高い論文として9篇を採用した。最終的に第3版の5篇と合わせ14篇を採用した。

治療効果予測因子として皮膚毒性<sup>1)</sup>やAFP値の低下<sup>2-4)</sup>が示され、複数の血清マーカーの組み合わせによる治療効果予測も多数報告された<sup>5-10)</sup>。また、治療中の肝予備能の変化が予後と相関することも示唆された<sup>4,11)</sup>。治療による有害事象での中止群、肝外転移のない群、脈管侵襲のない群、PSが良好な群は長期生存が期待できるとの報告もあった<sup>12)</sup>。一方、予後不良因子として肺転移の存在が示された<sup>13)</sup>。また、画像関連ではCTを用いて治療前後の腫瘍の血流を評価することや<sup>4)</sup>、MRIでの治療前後での変化〔Ktransの変化とapparent diffusion coefficient (ADC)の増加〕が予後予測に有用であることが示唆された<sup>14)</sup>。

## ■ 解説

薬物療法の治療効果予測因子はFDA (Food and Drug Administration; 米国食品医薬品局)により確実性のエビデンスレベルに応じてknown valid, probable valid, exploratoryのクラスに分けられている。肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の効果予測因子として現在まで確立されたものはなく、その候補としては、治療前および治療後でのAFP低値<sup>2-4)</sup>、治療前のIGF-1<sup>9)</sup>、Angiopoietin 2やVEGFの低値<sup>7,10)</sup>、Child-Pughスコアが低いこと<sup>4,11)</sup>などが予後良好の予測因子として挙げられていたが、いずれの報告も大規模で前向きに検討したものではなかった。よって、「薬物療法において、科学的根拠のある治療効果予測因子はない」とし、推奨の強さは「推奨なし」と判断した。

## ■ 参考文献

- 1) 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. PMID: 20051477
- 2) Yau T, Yao TJ, Chan P, 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: 1270-9. PMID: 21885876
- 3) Kuzuya T, Asahina Y, Tsuchiya K, 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: 251-8. PMID: 22116493
- 4) Kuzuya T, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Early Clinical Response after 2 Weeks of Sorafenib Therapy Predicts Outcomes and Anti-Tumor Response in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *PloS One* 2015; 10: e0138776. PMID: 26421430
- 5) Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1604-11. PMID: 22011296
- 6) Boige V, Malka D, Bourredjem A, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2012; 17: 1063-72. PMID: 22707516
- 7) Llovet JM, Pena CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2290-300. PMID: 22374331
- 8) 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
- 9) Shao YY, Huang CC, Lin SD, Hsu CH, Cheng AL. Serum insulin-like growth factor-1 levels predict outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3992-7. PMID: 22623732
- 10) Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, et al. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 229-37. PMID: 24122122
- 11) Reig M, Rimola J, Torres F, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013; 58: 2023-31. PMID: 23787822
- 12) Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, et al. Predictors of survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatology* 2015; 62: 784-91. PMID: 25645399
- 13) Yau T, Chan P, Ng KK, 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: 428-36. PMID: 19107763
- 14) Sahani DV, Jiang T, Hayano K, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers in hepatocellular carcinoma: association with response and circulating biomarkers after sunitinib therapy. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 51. PMID: 23842041

CQ  
46

## 薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？

## 推奨

分子標的治療の効果判定においては、壊死部分と生存腫瘍部分を正しく評価する必要があるため、腫瘍内血流を考慮した基準を用いる。 **(強い推奨)**

## ■ 背景

一般的な化学療法の治療効果判定にはこれまで腫瘍の縮小を評価した WHO 基準や RECIST が用いられてきた。典型的な肝細胞癌は多血性であり、ソラフェニブのエビデンスが登場してから腫瘍内血流の低下も注目されるようになった。肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果判定に関する推奨を検討する。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

第3版に加えて、2012年1月から2016年6月30日までの期間の論文に対して、新たに設定した検索式にて、肝細胞癌の効果判定に関係する論文を141篇抽出した。そのなかから一次選択として24篇を選択し、二次選択にて総説や少数例の臨床試験を除く2篇を採用した。2016年7月以降の重要な論文として大規模治験データベースを用いた mRECIST の妥当性を検討した Lencioni らの論文<sup>1)</sup>を採用し、最終的に今回3篇を採用し、第3版の7篇と合わせて10篇を採用した。

WHO 基準<sup>2)</sup>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。RECIST1.1は現在最も汎用されている基準であるが、肝細胞癌においては、腫瘍内血流を考慮した modified RECIST (mRECIST)、EASL 基準、RECICL、Choi 基準などが用いられている<sup>1,3-8)</sup>。

ソラフェニブの治療効果を、RECIST1.1、mRECIST、Choi 基準で比較すると Choi 基準がソラフェニブの治療効果を反映していた<sup>9)</sup>。ソラフェニブの治療効果を dual-energy CT での volumetric iodine uptake の変化で検討し腫瘍生存部を明確に評価することができた<sup>10)</sup>。ソラフェニブ治療後の brivanib とプラセボの比較試験症例で mRECIST による奏効割合は生存期間の代替指標となり得ると報告された<sup>1)</sup>。

## ■ 解説

肝細胞癌治療においては、通常、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 mRECIST<sup>6)</sup>や日本肝癌研究会の効果判定基準である RECICL<sup>7)</sup>、欧州肝臓学会の基準である EASL 基準<sup>8)</sup>が肝細胞癌治療効果判定において用いられている。ただしこれらの判定基準における問題点としては、いずれも壊死部分の客観的判断が難しい場合があることが挙げられる。いず

れにせよ肝細胞癌に対する分子標的治療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，腫瘍内血流を考慮した基準を用いることを強く推奨することにした。

一方で，現在の評価基準は2D評価であり，複雑な形態をとる腫瘍をどこまで正しく評価できるかどうかという点においては限界がある。近年の技術の進歩により3Dのvolume評価が可能となっており，3Dによる腫瘍評価の報告もある<sup>10)</sup>。

#### ■ 参考文献

- 1) Lencioni R, Montal R, Torres F, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol* 2017; 66: 1166-72. PMID: 28131794
- 2) World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, World Health Organization, WHO Offset Publication No. 48, 1979.
- 3) Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 533-7. PMID: 14623923
- 4) 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: 11-7. PMID: 21512396
- 5) James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 523-8. PMID: 10088622
- 6) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60. PMID: 20175033
- 7) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, 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: 686-92. PMID: 20633194
- 8) Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009; 115: 616-23. PMID: 19117042
- 9) Gavanier M, Ayav A, Sellal C, et al. CT imaging findings in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Alternative response criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST)) versus RECIST 1.1. *Eur J Radiol* 2016; 85: 103-12. PMID: 26724654
- 10) Dai X, Schlemmer HP, Schmidt B, et al. Quantitative therapy response assessment by volumetric iodine-uptake measurement: initial experience in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Radiol* 2013; 82: 327-34. PMID: 23246016

## 薬物療法の副作用とその対策は何か？

## 推奨

汎血球減少を合併していることが多いため、殺細胞性抗癌剤の使用にあたっては、血液毒性に十分注意する必要がある。

分子標的治療では、各薬剤に固有の高頻度または重篤な副作用が報告されており、慎重に経過観察し、減量・休薬を含め適切に対処する必要がある。 **(強い推奨)**

## ■ 背景

肝細胞癌は背景に慢性肝疾患を有するため、汎血球減少や肝機能低下を合併していることが多い。このため薬物療法を行うにあたり細心の注意が必要である。肝細胞癌に対する薬物療法における副作用とその推奨について検討する。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版に加え、2012年1月から2016年6月30日までの肝細胞癌の副作用に関する論文を新しく設定した検索し抽出した153篇のなかから、一次選択として140篇を選択し、二次選択として総説や症例数の少ない臨床試験を除く18篇を今回採用した。第3版までの7篇と合わせ25篇を採用した。

## ■ 解説

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。殺細胞性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<sup>1)</sup>。このため殺細胞性抗癌剤の使用にあたっては、血液毒性に十分注意することを強く推奨した。

一方、ソラフェニブをはじめとする分子標的治療薬においては、薬剤固有の副作用がある。ソラフェニブにおいては、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<sup>2,3)</sup>。ほかにもさまざまな分子標的治療薬の大規模臨床試験が行われ、各薬剤固有の副作用が報告されている<sup>4-12)</sup>。

ソラフェニブによ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が<sup>13)</sup>、尿素配合剤により重篤化を予防可能であるという結果も報告されている<sup>14)</sup>。

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<sup>15)</sup>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る<sup>16)</sup>。また、ベースラインの肝機能に関係なく安全で忍容性があるという報告もあった<sup>17-20)</sup>。また、ソラフェニブの開始用量による副作用の差はないと



いう報告もあった<sup>21)</sup>。

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<sup>22)</sup>。手足症候群を含む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<sup>23)</sup>。一方、副作用により治療中止が余儀なくされた場合でも肝予備能が良好であれば二次治療へ移行することが可能である<sup>24)</sup>。

このように分子標的治療薬の使用にあたっては、慎重に経過観察し、減量・休薬を含め適切に対処することを強く推奨した。

#### ■ 参考文献

- 1) Kasai K, Ushio A, Kasai Y, et al. Therapeutic efficacy of combination therapy with intra-arterial 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon alpha-2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2012; 118: 3302-10. PMID: 22072099
- 2) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90. PMID: 18650514
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1344-54. PMID: 26361969
- 6) 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
- 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) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Lee S, Yoon SH, Park JY, et al. Sorafenib versus cytotoxic chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-institution study. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1150-7. PMID: 21249514
- 13) Lee WJ, Lee JL, Chang SE, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multi-targeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1045-51. PMID: 19558553
- 14) Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 894-900. PMID: 25667293

- 15) Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, 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: 40-4. PMID: 21673874
- 16) Hollebecque A, Cattani S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1193-201. PMID: 21958438
- 17) 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
- 18) Pressiani T, Boni C, Rimassa L, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 406-11. PMID: 23041587
- 19) Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 609-17. PMID: 24283303
- 20) Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 675-83. PMID: 22698419
- 21) Daniele B, Croitoru A, Papandreou C, et al. Impact of sorafenib dosing on outcome from the European patient subset of the GIDEON study. *Future Oncol* 2015; 11: 2553-62. PMID: 26158398
- 22) Ogasawara S, Kanai F, Obi S, et al. Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2011; 5: 850-6. PMID: 21484134
- 23) 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. PMID: 20051477
- 24) Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, et al. Predictors of survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatology* 2015; 62: 784-91. PMID: 25645399

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)	PMID	研究デザイン	脈管侵襲 (%)
単剤	Doxorubicin (動注)	72	60	7	10370678 <sup>1)</sup>	RCT	
	Doxorubicin (全身)		44.1	6.5			
	CDDP	67	37	10.7	12197216 <sup>2)</sup>	cohort study	
	DDP-H	123	15.2	12.2			
	DDP-H	80	33.8	ND	18430093 <sup>3)</sup>	cohort study	80
	DDP-H	84	3.6	7.0	21459893 <sup>4)</sup>	cohort study	31
DDP-H	123	15.2	12.2	24743198 <sup>5)</sup>	cohort study	39.0	
多剤	CDDP, 5-FU (low FP)	52	71	ND	10203596 <sup>6)</sup>	cohort study	
	CDDP, 5-FU (low FP) +/- LV	53	24.5	ND	18979100 <sup>7)</sup>	cohort study	26.4
	CDDP, 5-FU (low FP)	52	38.5	15.9	20616598 <sup>8)</sup>	cohort study	80.8
	CDDP, 5-FU (low FP)	90	34.4	10.6	25992784 <sup>9)</sup>	cohort study	ND
	CDDP, 5-FU (low FP)	77	ND	10.9	26158136 <sup>10)</sup>	cohort study	33.8
	CDDP, 5-FU (low FP)	54	22.2	5.1	24133667 <sup>11)</sup>	cohort study	81.5
	CDDP, 5-FU (low FP)	68	0	5.0	19763572 <sup>12)</sup>	RCT	87.5
	CDDP, 5-FU		16.7	6.3			88.9
	CDDP, 5-FU	476	40.5	ND	24008659 <sup>13)</sup>	cohort study	44.1
	CDDP, mitomycin C, 5-FU	58	ND	9.5	24824520 <sup>14)</sup>	cohort study	55.2
	CDDP, mitomycin C, 5-FU, LV	53	28.3	13.2	15779483 <sup>15)</sup>	cohort study	
	CDDP, mitomycin C, 5-FU	56	7.4	8.8	25663125 <sup>16)</sup>	RCT	88.8
	CDDP, 5-FU		17.2	11.1			89.6
	CDDP, Doxorubicin	50	22	8.3	24967421 <sup>17)</sup>	cohort study	48
	CDDP, Sorafenib	66	21.7	10.6	27573564 <sup>18)</sup>	Phase II	100
	IFN, CDDP	68	33	4.4	10813709 <sup>19)</sup>	RCT	
	CDDP		14	2.6			
	BSC			1.2			
	IFN, 5-FU	116	52	6.9	16565970 <sup>20)</sup>	cohort study	100
	BSC (historical control)			ND			
IFN, 5-FU	55	29.1	9.0	17940838 <sup>21)</sup>	cohort study	63.6	
IFN, 5-FU	102	39.2	9.0	21659784 <sup>22)</sup>	cohort study	100	
IFN, 5-FU	104	24.6	10.5	22133996 <sup>23)</sup>	RCT	50	
IFN, 5-FU, CDDP		45.6	17.6			26.7	

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) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1122-5. PMID: 10370678
- 2) Court WS, Order SE, Siegel JA, et al. Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. *Cancer Invest* 2002; 20: 613-25. PMID: 12197216
- 3) 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. *Hepatology Res* 2008; 38: 474-83. PMID: 18430093
- 4) Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, 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: 770-5. PMID: 21459893
  - 5) Hatanaka T, Kakizaki S, Ueno T, et al. Transarterial infusion chemotherapy using fine-powder cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Gan to kagaku ryoho* 2014; 41: 205-9. PMID: 24743198
  - 6) Okuda K, Tanaka M, Shibata J, 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: 587-91. PMID: 10203596
  - 7) 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: 109-14. PMID: 18979100
  - 8) Ueshima K, Kudo M, Takita M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010; 78 (Suppl 1): 148-53. PMID: 20616598
  - 9) Saeki I, Yamasaki T, Tanabe N, et al. A new therapeutic assessment score for advanced hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10: e0126649. PMID: 25992784
  - 10) Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, et al. Comparison of Sorafenib and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 885-91. PMID: 26158136
  - 11) Oh MJ, Lee HJ, Lee SH. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma as first-line therapy. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 288-99. PMID: 24133667
  - 12) Woo HY, Bae SH, Park JY, et al. A randomized comparative study of high-dose and low-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for intractable, advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65: 373-82. PMID: 19763572
  - 13) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013; 109: 1904-7. PMID: 24008659
  - 14) Tsai WL, Lai KH, Liang HL, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for patients with huge unresectable hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e92784. PMID: 24824520
  - 15) Lin CP, Yu HC, Cheng JS, 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: 602-10. PMID: 15779483
  - 16) Song MJ, Bae SH, Chun HJ, et al. A randomized study of cisplatin and 5-FU hepatic arterial infusion chemotherapy with or without adriamycin for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 739-46. PMID: 25663125
  - 17) Ma MC, Chen YY, Li SH, et al. Intra-arterial chemotherapy with doxorubicin and cisplatin is effective for advanced hepatocellular cell carcinoma. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 160138. PMID: 24967421
  - 18) Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2090-6. PMID: 27573564
  - 19) Chung YH, Song IH, Song BC, 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: 1986-91. PMID: 10813709
  - 20) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion.

Cancer 2006; 106: 1990-7. PMID: 16565970

- 21) Uka K, Aikata H, Takaki S, 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: 845-53. PMID: 17940838
- 22) Nagano H, Wada H, Kobayashi S, et al. Long-term outcome of combined interferon-alpha and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology* 2011; 80: 63-9. PMID: 21659784
- 23) Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, 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: 281-90. PMID: 22133996