

## 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

本薬剤は2018年3月に保険適用され、  
一次治療の選択肢として推奨される。

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