

表4 血液・腫瘍内科医の日米比較

日本		米国		比
人口	1.281 億	人口	2.982 億	43%
医師 (2004)	249,574	医師 (2004)	632,818	39%
日本内科学会認定医 (専門医)	55,278 (10,573)	Gen Intern Med	186,868	30%
がん薬物療法専門医	47	Med Oncology	10,016	0.5%
日本血液学会 認定血液専門医	2,119	Hematology	6,122	35%

療認定医」の取得を必修とするか否かは各がん関連学会の方針に任されており、日本臨床腫瘍学会の「がん薬物療法専門医」取得には「がん治療認定医」の取得は必要とはしない。

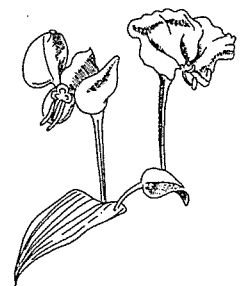
おわりに

2006年4月ようやく47名の「がん薬物療法専門医」が誕生した。しかし、わずか47名でわが国のがん薬物療法を担うことが不可能であることは明らかである。表4に日米の医師数・専門医数の比較をしてみたが、日米の人口比を考えると、医師数、内科医数、血液内科医数は日米で大きな違いはない。米国には現在1万人を越える medical oncologist がおり、米国並みにすべてのがん薬物療法を「がん薬物療法専門医」が実施する体制をわが国で構築するには、少なくとも

3,000名程度の専門医が必要となる。わが国の現状では、短期間に必要な「がん薬物療法専門医」を養成することは難しいと考えられるが、臨床腫瘍学会の教育セミナーはわずか1週間で毎回500名前後の定員に達するほど受講希望者が多いのも事実である。また、徐々にではあるが、各大学に腫瘍内科もしくは臨床腫瘍科を設置する動きが見られている。それほど遠くない将来に、わが国においても「がん薬物療法専門医」が中心となってがん薬物療法を実施する時代が到来することを期待したい。

文 献

- 1) 大江裕一郎：第1回日本臨床腫瘍学会総会 がん分子標的治療1：84-85, 2003
- 2) <http://jsco.umin.ac.jp/info/050614.html>
- 3) <http://www.med.or.jp/jams/info/050630.html>



2. JSMO (第4回日本臨床腫瘍学会)

大江裕一郎*

第4回日本臨床腫瘍学会総会が近畿大学腫瘍内科・福岡正博教授のもと平成18年3月17～18日の会期で大阪国際会議場にて開催された。会員数は約4,300名、総会参加者約1,900名で、いずれも第1回総会と比べて大きく増加している。2005年11月にはじめてのがん薬物療法専門医認定試験が実施され47名が合格したことを記念して、専門医誕生記念シンポジウム「我が国におけるがん治療専門医に求められるもの」が開催された。

I. 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会の設立

日本臨床腫瘍学会 (Japan Society of Medical Oncology ; JSMO) は、1993年に発足した日本臨床腫瘍研究会を前身に徳島で開催された第15回日本臨床腫瘍研究会総会で学会として再出発することが承認され2002年3月に発足した。約10年間の研究会としての活動では、欧米に比較して遅れていたわが国の臨床試験の方法論および基盤整備、臨床腫瘍医の育成および教育研修、トランスレーショナルリサーチなどがテーマとして取り上げられ、時には行政の担当者も交え激しくかつ建設的な討論が行われてきた。このような活動を通じて、日本臨床腫瘍研究会は少なからずわが国の臨床腫瘍学の進歩に貢献してきた。その間、新GCP (good clinical practice) が施行されたこともあり、わが国の臨床研究、特に治験の質は大きく向上し、当初

の目的はある程度達成された。一方、医師主導治験が開始されてはいるが、医師の実施する臨床試験は一部の多施設共同試験グループを除いて体制も十分ではなく満足のいく状態ではない。また、一般臨床においても、がんの薬物療法を専門とする医師は極めて少なく、わが国で抗がん剤治療が適切に行われているとは言い難い状況である。このような状況を解決するためには、がん薬物療法専門医の育成および底辺の拡大が極めて重要であり、これは社会の要望であり日本臨床腫瘍学会設立の目的でもある。日本臨床腫瘍学会の目指すモデルはがん関連の臨床学会で最高レベルにあり、世界の多くの臨床腫瘍医が集う米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology ; ASCO) であるが、がん薬物療法専門医の育成など医師・コメディカルの教育にも積極的に取り組んでいる。現在では約9割の会員が医師であるほか、製薬メーカーの開発担当者、基礎研究者、CRC (clinical research coor-

* Yuichiro Ohe 国立がんセンター中央病院特殊病棟部13A病棟 医長

dinator)などから構成され、臨床腫瘍学の研究を科学的かつ倫理的に行うために、それぞれが対等の立場で研究成果、問題点を報告し、真剣な学問的討論を行っている。学会としての第1回総会が九州大学・桑野信彦会長のもと2003年2月に福岡市で開催された際には、会員数約750名、総会参加者約700名の極めて小規模な学会であったが、2005年4月には会員数も3,000名を越し、それまでの任意団体から特定非営利活動(NPO)法人日本臨床腫瘍学会へと移行した。

II. 第4回日本臨床腫瘍学会総会

第4回日本臨床腫瘍学会総会は近畿大学腫瘍内科・福岡正博教授を会長として平成18年3月17～18日の会期で大阪国際会議場にて開催された。会員数約4,300名、総会参加者約1,900名であり、いずれも第1回総会時と比べて大きく増加しており、日本臨床腫瘍学会が急速に発展していることの現われである。多くの参加者が2日間にわたり熱心に討論に参加しており参加者の意識の高さが伺われた。日本臨床腫瘍学会では一つの会場に全員が一堂に会して議論することを基本方針として総会を実施してきたが、近年は総会参加者数の増加に伴い会場を分散せざるを得ない状況となっている。前日の16日にはプレスセミナー「外来がん化学療法の現状と展望 安全性確保の視点から」およびプレスカンファレンス「わが国初の“がん薬物療法専門医”誕生」を開催して、報道関係者に対する正しい知識の普及に努めている。また、総会翌日の19日には、市民公開講座「あなたにとって最善のがん治療とは?」、第6回教育セミナーBセッションおよび第2回コメディカルセミナーが開催された。教育セミナーの参加申込が当初予定していた500名の定員に僅か数日で達したために、急遽定員を増やす対応がされている。教育セミナーはがん薬物療法専門医育成のためのセミナーであるが、医師以外にも企業関係者、薬剤師、看護師などの参加希望者も多い。第6回教育セミナーBセッションおよび第2回コメディカルセミナーの内容は、厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「がん臨床研究の戦略的推進及び効率的均てん化のための研究」班(主任研究者:西條長宏)及び「効果的かつ

効率的ながん専門医の育成方法に関する研究」班(主任研究者:大江裕一郎)との共同事業で、音声付きスライドとして日本臨床腫瘍学会のホームページ上で公開する予定である。第4回(2005年3月開催)および第5回(2005年8月開催)教育セミナーの内容はすでにホームページ(<http://jsmo.umin.jp/>)にて公開されているが、2006年3月末で、アクセス件数は約43,000件に達している。

日本国内で実施された研究でも重要な臨床研究であればASCOで発表することが研究者の目標となっており、日本臨床腫瘍学会のみならず、国内の学会で重要なデータが初めて発表されることは極めて稀である。したがって、日本臨床腫瘍学会総会も、最新の研究成果を発表する場というよりも教育に重点をおいたプログラムになっている。今回の総会では「緩和医療」「大腸がん」「非小細胞肺がん」「急性白血病の最新情報」の4つの教育シンポジウムが企画された。前者3つの教育シンポジウムは、前日の3月16日夕方にも開催されたが、これは17日に行われた教育シンポジウムと同一内容のものを行い、複数の教育シンポジウムに出席できるよう配慮したものである。Meet the Professorが毎朝8時から4題ずつ、合計8題開催されたが、これは各分野のトピックスを専門家がわかり易く解説するものである。日本臨床腫瘍学会で発表される公募演題数は年々増加しており、今回の日本臨床腫瘍学会総会では公募演題として、プレナリーセッション12演題、ポスターディスカッション70演題、一般演題(ポスター)244演題の合計326演題が発表された。プレナリーセッションでは演者による口演発表の後に、ディスカッサントが解説を加える発表形式が採用された。また、ポスターディスカッションでは、ポスター展示とともにディスカッサントが数題のポスターをまとめて解説する形式が採用された。ディスカッサントが研究の背景・問題点などをわかり易く解説しており、好評であった。

シンポジウムとしては、ASCO-JSMO Joint Symposium「Novel Approaches in Cancer Therapy」、癌学会・臨床腫瘍学会・分子標的治療研究会の合同シンポジウム「新しいがん治療法の開発とトランスレーショナルリサーチ」および「臨床試験の基盤整備」が開

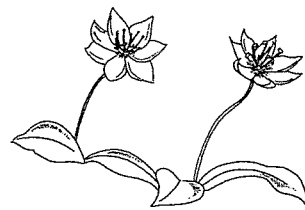
催された。残念ながら演者の急病により招請講演「ヨーロッパにおける Medical Oncology の現状」が中止となったが、福岡正博会長が「我が国における臨床腫瘍学の将来展望」と題する会長講演を行った。わが国の臨床腫瘍学の最大の問題点は、医科大学・医学部に腫瘍内科もしくは臨床腫瘍科といった講座が整備されていないことと、内科学の中に腫瘍内科学が欠如していることであると指摘された。

Ⅲ. がん薬物療法専門医誕生記念シンポジウム

2002年に当時の日本臨床腫瘍研究会世話人会で専門医制度を創設することが決定され、2003年に開催された第1回日本臨床腫瘍学会総会で専門医制度を発足させることが正式に承認された。2002年より専門医制度規則・細則の制定、研修カリキュラムの策定、教育セミナー開催、暫定指導医・認定研修施設の認定、学会の法人化など専門医認定の準備が進められてきた。他学会との調整などで、専門医の名称が当初の「臨床腫瘍専門医」から「がん薬物療法専門医」へと変更になったものの、2005年11月にはじめての認定試験が実施された。専門医制度創設が決定されてから認定試験実施までに約3年半の準備が必要であったが、この試験には52名が受験し47名が合格しており、2006年4月1日付けで「がん薬物療法専門医」に認定されてい

る。今回の総会ではこれを記念して、専門医誕生記念シンポジウム「我が国におけるがん治療専門医に求められるもの」が開催された。2003年の第1回日本臨床腫瘍学会総会でシンポジウム「臨床腫瘍医の育成」が開催され激論が交わされたが、そのシンポジウムの最後に福岡教授が日本臨床腫瘍学会の専門医制度は医師のための専門医制度ではなく、患者のための専門医制度であると強調されていたのを思い起こした。今回の記念シンポジウムでは、3名の専門医試験合格者、指導医などに加えて、行政、患者団体の代表者も交えて建設的な討論がなされた。今年度のがん薬物療法専門医認定試験は11月18～19日に東京で実施される予定であるが、更に多くの医師が受験するものと期待される。

来年からは「総会」との呼称ではなく「学術集会」となる予定であるが、第5回日本臨床腫瘍学会学術集会は、2007年3月23～24日の2日間、札幌コンベンションセンターにて札幌医科大学・新津洋司郎会長の下で開催される予定である。日本臨床腫瘍学会の会員数、学術集会参加者数は増加の一途であり、更に充実した学術集会となると思われる反面、他の癌関連学会との相異をより明確にする必要がある。第1回目のがん薬物療法専門医認定を行い専門医制度が本格的に走り出したが、学会としても日本臨床腫瘍学会の今後の発展が大きく期待されている。



International Journal of Clinical Oncology

Official Journal of the Japan Society
of Clinical Oncology

Vol. 11 Supplement June 2006

Clinical Practice Guidelines
for the Use of Anticancer Agents No.3

—Gastric Cancer, Hepatocellular carcinoma—



抗がん剤適正使用のガイドライン No.3

平成18年6月25日

日本癌治療学会
がん診療ガイドライン委員会

抗がん剤適正使用のガイドラインの評価にあたって

これまでがん診療ガイドライン評価委員会においては、抗がん剤適正使用のガイドラインの総論をはじめ、本紙に掲載されております胃がん、肝がん他、8領域の抗がん剤適正使用のガイドラインについて評価してまいりました。

これらの抗がん剤適正使用のガイドラインは、各がん種の専門家により作成され、当該がん種担当の評価委員の評価を経ており、本委員会に提示された段階で、内容の信頼性については十分検討されております。従いまして、本委員会としては、内容の詳細に及ぶ評価は行わず、主として作成の適切性についての評価を行うこととしました。つまり、抗がん剤適正使用のガイドラインが科学的な方法(EBMの手順)を用いて作成されているかどうか、そして、利用者が使いやすい形式となっているかどうかという観点を重視しました。具体的には、Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE, <http://www.agreecollaboration.org>)の項目について評価いたしました。

その結果、AGREEの評価項目を満たさない点が複数ありましたが、作成された抗がん剤適正使用のガイドラインを利用者の声を反映しながらより優れたものとしていくことが実際的な方法であろうとの考えから、本委員会としては、評価結果をもって直ちに大幅な修正を求めることはせず、次回改訂にできるだけ反映されるよう、各担当委員に要請いたしました。

診療ガイドラインは、多数の方々に利用され、改訂を重ねることで、より質の高いものにしていくことができます。抗がん剤適正使用のガイドラインにつきましても、実地医療の場で、目の前の患者に応用できるかどうかをよく吟味の上、活用いただきますことを願っております。

平成18年6月25日

日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会
委員長 福井次矢

抗がん剤適正使用のガイドライン No.3 の公開にあたって

抗がん剤適正使用のガイドラインの No.3 として胃がん、肝がんを公開いたします。

抗がん剤適正使用のガイドラインは厚生省(現厚生労働省)の関係学会医薬品等適正使用推進試行的事業(委託事業)として検討され、委員会案が平成14年6月に公表されました(癌と化学療法29巻6号, 2002年)。これを基に各専門学会から推薦された委員を中心に再検討し、各専門学会の了解を得、がん診療ガイドライン評価委員会の評価を行ったうえで公開するものです。

胃がんでは、日本胃癌学会において治療ガイドラインが2004年4月に改訂されており、今回示すものはこれに準じたものです。

肝がんは上記の委託事業には入っていないことから、本来は治療ガイドラインの薬物療法として日本癌治療学会がん診療ガイドラインのウェブサイト上で公開されることになっていますが、がん診療ガイドラインウェブサイトの構築が遅れていることから、胃がんの抗がん剤適正使用のガイドラインとともにここに掲載し、公開することといたしました。

がん診療ガイドライン評価委員会から、Q and A 方式などの要望がありましたが、次回改訂にあたっての宿題とさせていただきます。これも、時間的になるべく早く公開することを重視する観点からであります。

会員の皆様には、診療におきましては十分ご活用いただきますよう、また、ご意見・ご批判などございましたら、がん診療ガイドライン委員会宛(e-mail:office@jsco.gr.jp, fax:075-761-9724)お寄せいただきますようお願いいたします。

平成18年6月25日

日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会
抗がん剤適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ
委員長 佐々木常雄

—作成者名簿—

がん診療ガイドライン委員会

《幹事委員会》

委員長：	佐々木常雄(東京都立駒込病院)
平田 公一(札幌医科大学医学部第1外科)	委員・専門委員：
副委員長：	加賀美芳和(国立がんセンター中央病院放射線治療部)
久保田哲朗(慶應義塾大学病院包括先進医療センター)	高塚 雄一(関西労災病院)
坂田 優(三沢市立三沢病院)	古畑 智久(札幌医科大学医学部第1外科)

《がん診療ガイドライン評価委員会》

委員長：	新保 卓郎(国立国際医療センター研究所医療生態学研究部)
福井 次矢(聖路加国際病院)	戸井 雅和(東京都立駒込病院外科)
委員・専門委員・外部委員：	松井 邦彦(熊本大学総合臨床研究センター)
石岡千加史(東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野)	真弓 俊彦(名古屋大学医学部救急部・集中治療部)

《抗がん剤適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ》

委員長：
佐々木常雄(東京都立駒込病院)

〔胃がん〕

ワーキンググループ委員：

笹子三津留(国立がんセンター中央病院)

協力委員：

島田 安博(国立がんセンター中央病院)

梨本 篤(県立がんセンター新潟病院外科)

大谷 吉秀(埼玉医科大学消化器・一般外科)

佐々木常雄(東京都立駒込病院)

評価委員：

大津 敦(国立がんセンター東病院内科)

〔肝がん〕

ワーキンググループ委員：

金子 周一(金沢大学医学研究科がん制御学)

協力委員：

奥坂 拓志(国立がんセンター中央病院内科)

黒川 典枝(山口大学医学部消化器病態内科学)

佐田 通夫(久留米大学医学部第2内科)

評価委員：

沖田 極(社会保険下関厚生病院)

事務取り扱い：

山下 竜也(金沢大学医学研究科がん制御学)

目 次

進行がん(胃がん)	1
肝細胞癌(肝がん)	5

抗がん剤適正使用のガイドライン

進行がん(胃がん)

— 手術不能進行・再発胃がんの化学療法 —

1. 手術不能進行・再発胃がんの化学療法
の役割

[勧告] 進行胃がん患者(PS 0~2)には化学療法を行うことを推奨する。

- エビデンスのレベル：I
- 勧告のグレード：A

切除不能進行胃がんに対する化学療法の臨床的意義を検討した海外無作為化比較試験は、PS 0~2 の患者で best supportive care (BSC) を対照に行われている¹⁻³⁾。対照群の生存期間(本稿では生存期間の中央値を単に生存期間と表現する)がいずれも3~4か月に対して化学療法群では9~12か月であり、すべての報告で有意に生存期間延長が認められている。検討された化学療法のレジメンは FAMTX 療法 [5-fluorouracil (5-FU)/adriamycin (ADM)/methotrexate (MTX)], FEMTX 療法 [5-FU/epirubicin (EPI)/MTX], ELF 療法 [etoposide (ETP)/leucovorin (LV)/5-FU] であった。このような臨床試験は国内では行われていないが、日本における BSC のみの報告は生存期間が3.9か月であり⁴⁾、予後3~4か月が切除不能進行胃がん(PS 0~2)の natural history と考えられる。したがって、切除不能進行胃がん(PS 0~2)に対して化学療法は延命効果が示されていると判断する。

2. 手術不能進行・再発胃がん化学療法
レジメンと安全性

[勧告1] 単剤の化学療法では、下記の薬剤のいずれかの使用が勧められる。

- ① 5-FU (±LV)
- ② 経口フッ化ピリミジン剤 UFT, doxifluridine (5'-DFUR), S-1 など

- ③ irinotecan (CPT-11)
- ④ taxanes (Taxol, Taxotere)
 - エビデンスのレベル：II
 - 勧告のグレード：B

[勧告2] 併用化学療法では、下記の併用療法のいずれかの使用が勧められる。

- ① 5-FU/cisplatin (CDDP)
- ② CPT-11/CDDP
- ③ S-1/CDDP
- ④ MTX/5-FU
- ⑤ S-1/CPT-11
- ⑥ CPT-11/MMC
 - エビデンスのレベル：II
 - 勧告のグレード：B

進行胃がんに対する化学療法レジメンは種々試みられ、その有用性を検証するため多くの臨床試験が施行されている。単剤での有効性(腫瘍縮小効果および安全性)は第II相試験で検討され、5-FU (±LV), UFT, 5'-DFUR, S-1, CPT-11, taxanes などが進行期胃がんに対する化学療法剤として使用されている。このほかに、MMC, CDDP, ADM, THP-ADM, Epi-ADM など使用されるが、これらは多くの場合併用療法に組み込まれている。

エビデンスのレベルをIIと評価した海外での無作為化比較試験で生存期間の延長が検討された化学療法レジメンは FAM 療法 [5-FU+ADM+MMC] に対する FAMTX 療法⁵⁾、FAMTX 療法に対する ECF 療法⁶⁾ [EPI+CDDP+5-FU]、FP 療法に対する DCF 療法 (Docetaxel)⁷⁾ のみであり、これらもその後否定あるいは議論の多い試験結果とされている。以上より、現時点において進行胃がんに対する化学療法の標準的治療は存在しない。標準治療を確立するために、臨床試験適格例は可能な限り臨床試験に登録して検討を続ける必要がある。

国内で行われた大規模臨床試験の結果では、厚生省がん助成金による無作為化比較試験(JCOG)の結果⁸⁾が参考になる。UFT/MMC : 5-FU/CDDP : 5-FU 単独の奏効率は 9% : 34% : 11% であり、生存期間は約 7 か月であり群間に有意差は認めなかった。5-FU/CDDP (FP 療法) の奏効率、無増悪期間は 5-FU 単独より優れていたが、有害事象が明らかに多い結果であった。このため JCOG の結論として、今後の胃がんの化学療法比較試験では生存期間で負けなかった 5-FU 単独を対照群としており、実地医療において FP 療法の施行を勧めるものではなかった。しかし、一般臨床においては FP 療法は国内外において汎用されている。生存期間の延長が未確定であること以外に国内での FP 療法の問題点として 5-FU の投与方法が静注、持続点滴、経口投与、あるいは 5-FU と CDDP の投与量が少量、中等量と極めて多様な施行方法がとられていることである。胃癌学会における胃癌治療ガイドライン⁹⁾でも低用量 FP 療法は、今後比較試験の実施が必要であると記載されており、評価は定まっていない。

最近の CPT-11¹⁰⁾、S-1^{11,12)}、Taxanes¹³⁻¹⁶⁾などの新薬登場により今後の進歩が期待されるが、併用第 I / II 相試験により新規併用療法を評価し、第 III 相試験による延命効果の検証が必須である。JCOG9912 において 5-FU 単独⁸⁾/CPT-11+CDDP¹⁷⁾/S-1 単独^{11,12)}、市販後臨床試験として 5-FU+I-LV/S-1 単独、S-1 単独/S-1+CDDP¹⁸⁾ の 3 種類の第 III 相試験が実施されており、これらから国内における標準治療が確立されることが期待される。以下に、第 III 相試験で採用されている治療レジメンを示す。

- ① 5-FU 単独⁸⁾ : 800mg/m²/day を第 1 ~ 5 日まで 120 時間持続点滴、4 週毎繰り返す。
- ② CPT-11+CDDP¹⁷⁾ : CPT-11 70mg/m²、90 分点滴、第 1 日と第 15 日；CDDP 80mg/m²、120 分点滴、第 1 日のみ；4 週毎繰り返す。
- ③ S-1 単独^{11,12)} : 80~120mg/日、28 日内服、14 日休薬、6 週毎繰り返す。
- ④ 5-FU/I-LV : 5-FU 600mg/m²、I-LV 点滴 1 時間後に急速静注；I-LV 250mg/m²、2 時間点滴；毎週 1 回、6 週間連続投与、2 週間休薬、8 週毎繰り返す。
- ⑤ S-1+CDDP¹⁸⁾ : S-1 80~120mg/日、21 日内服、14 日休薬、5 週毎繰り返す。CDDP 60mg/m²、2 時間点滴、第 8 日。

癌性腹膜炎に対する化学療法については、腹水貯留、消化管閉塞、経口摂取不良、低タンパク血症などの合併により全身状態が比較的不良であり注意を要する。MTX+5-FU 併用療法で腹水減少などの臨床効果の報告があるが、血液毒性や重篤な下痢の発生があり、治療関連死亡も報告されているので慎重な症例選択と十分な有害事象管理を行わなければならない。その他、taxane 系薬剤や経口可能な症例では S-1 において奏効率が報告されている(レベル 3)。

3. 手術不能進行・再発胃がん化学療法の期間

[勧告] 有害反応が許容範囲内で患者の同意があれば、増悪が認められない間は同じ化学療法を続けることが勧められる。

- エビデンスのレベル : IV
- 勧告のグレード : E

進行期胃がんの化学療法をどこまで継続すべきかのエビデンスはない。重篤な有害事象が許容範囲内で回復性を有する場合には、画像診断上、CR (完全奏効)、PR (部分奏効)、NC・SD (不変)の間は施行している化学療法を中止する理由はない。胃がんの実地医療では、PD (増悪)が認められるまでは臨床症状が悪化することは少なく、この間は同じ化学療法を続けることが勧められる。

4. 手術不能進行・再発胃がんの second line の化学療法

[勧告] 最初に行った化学療法と異なるいずれかのレジメンが second line の化学療法となり得る。

- エビデンスのレベル : IV
- 勧告のグレード : E

標準的化学療法のない胃がんの化学療法に、未だ first line と second line の化学療法の区別はない。一般的に、最初に行った化学療法と異なるレジメンが second line の化学療法となる。その場合、どの程度の効果が期待できるのがエビデンスはない。

しかしながら、second line 化学療法の対象となる症例は、全身状態が不良であることが多く、十分な治療ができないため、腫瘍縮小率はさらに低く、薬物有害事象は重篤

化するので、適応を十分注意する必要がある。

化学療法により症状コントロールができない場合は緩和ケアなどに切り替えるなど、適切な対応が必要であり、漫然と無効な治療を継続することは厳に慎むべきである(レベル4)。

【文 献】

- 1) Murad AM, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72: 37-41, 1993.
- 2) Glimelius B, et al: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5: 189-190, 1994.
- 3) Pyrhönen S, et al: Randomized comparison of fluorouracil epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71: 587-591, 1995.
- 4) 中村 朗, 他: 切除不能胃癌に対する best supportive care(BSC)の長期成績. *日癌治療会誌*30: 1488 (示-283), 1995.
- 5) Wils J, et al: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9: 827-831, 1991.
- 6) Webb A, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 15: 261-267, 1997.
- 7) Ajani JA, et al: Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325). *Proc ASCO* 22: 249 (abst #999), 2003.
- 8) Ohtsu A, et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 21: 54-59, 2003.
- 9) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン(医師用)2004年4月改訂版. 金原出版, 東京, 2004, pp17.
- 10) 坂田 優, 他: 進行胃癌に対するCPT-11(塩酸イリノテカン)の後期第Ⅱ相試験. *癌と化学療法* 21: 1039-1046, 1994.
- 11) Sakata Y, et al: Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34: 1715-1720, 1998.
- 12) Koizumi W, et al: Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 58: 191-197, 2000.
- 13) Ohtsu A, et al: An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 21: 416-9, 1998.
- 14) Yamada Y, et al: Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 12: 1133-1137, 2001.
- 15) Taguchi T, et al: Late phase II clinical study of RP 56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan To Kagaku Ryoho* 25: 1915-1924, 1998.
- 16) Mai M, et al: A late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a cooperative study group trial (group B). *Gan To Kagaku Ryoho* 26: 487-496, 1999.
- 17) Boku N, et al: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 17: 319-323, 1999.
- 18) Koizumi W, et al: Phase I/II study S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89: 2207-2212, 2003.

抗がん剤適正使用のガイドライン

肝細胞癌(肝がん)

はじめに

肝がんの化学療法に関する報告のほとんどが少数例の対照を伴わない検討で、臨床第Ⅰ相または第Ⅱ相研究である。一部の論文で無治療群(best supportive care)を対照とした小規模な臨床試験¹⁾があるものの、化学療法の生存期間延長効果を示した研究や他の治療法と比較し優れていることを示した研究によって標準的な治療としてのコンセンサスを得たものではない。

しかし、門脈腫瘍塞栓を有する症例や他の治療が無効と考えられる肝内多発症例などの高度進行肝がんは、無治療では予後が非常に悪いと考えられ、化学療法が奏効した例では長期生存例もある。

進行肝がんに対する治療として化学療法は未だ確立されおらず、標準的なものはないため、実際の臨床では他の治療と組み合わせた集学的治療が行われていることが多い。

このガイドラインは先に発表された「科学的根拠に基づく肝がん診療ガイドライン作成に関する研究班」による「科学的根拠に基づく肝がん診療ガイドライン」に準じて作成した。

現在、保険診療で肝がんが適応疾患として認められている抗がん剤は、以下の薬剤であり、このガイドラインにある他の抗がん剤は現在保険適応がない。インターフェロンに関しても保険適応外である。

アルキル化剤(マスタード類)

シクロホスファミド

代謝拮抗薬(ピリミジン系)

フルオロウラシル(5-FU)、テガフル・ウラシル配合剤(UFT)、シタラビン

抗生物質(アントラサイクリン系)

ドキソルビシン、エピルピシン、ミトキサントロン
抗生物質(その他)

マイトマイシンC

白金製剤

シスプラチン*

*動注製剤(100mg)のみ

文献の選択

英語文献として、MEDLINEをデータベースとして、1982年～2002年10月第3週までを検索対象期間とし、研究デザインがGuideline, Systematic Review, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial (RCT), Controlled Clinical Trial (CCT), Clinical Trial, Multi-Center Study, Cohort Study, Case-Control Study, Case Seriesを対象に、「Hepatocellular carcinoma」、「Chemotherapy」をキーワードに検索した855件についてAbstractを評価した。

日本語文献については、医学中央雑誌をデータベースとして、「肝がん」、「化学療法」などをキーワードとして検索した2,103件について抄録を評価した。

原則として英語文献を採択し、評価は、論文形式、症例数、研究デザインをもとに選択した。また塞栓を含む治療、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た。抗腫瘍効果判定があいまいなものも除外した。

1. 進行肝がんの化学療法を行う対象

【勧告】 手術、局所療法、TAEなどの治療にて効果が期待できない症例が化学療法の対象となる。

•エビデンスのレベル：VI

•勧告の基準：C

進行肝がんに対する化学療法をどのような症例にするべきであるかを検討した論文はなかった。

進行肝がんに対して化学療法を施行した論文の中では、治療の対象は切除不能肝がんや、手術、経皮的治療、TAEなど既存の治療にて効果が期待できない症例であった。肝がんの進行度に関しては明確な記載がなく、門脈塞栓を有する進行肝がんや両葉多発肝がんなど報告により一

定でなかった。ほとんどの対象症例が、既存の治療法である肝切除、局所療法、TAEの適応外またはそれらで治療困難な症例であった。対象の選択基準は、使用する薬剤により、白血球数(好中球数)、血小板数、performance status、腎機能(血清クレアチニン値)、肝機能(血清ビリルビン値、アミノトランスフェラーゼ)、心機能(心筋梗塞の既往など)などにそれぞれ基準を設けていた。

また、全身化学療法の効果因子を検討した報告では、performance status 2～3、腹水、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2.0mg/dl以上に該当する症例では奏効例がなく、高度進行肝がん、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されている²⁾。

遠隔転移を伴う進行肝がんに関しては、一部の論文で遠隔転移のある症例を含めた検討をしていたが^{3,4)}、遠隔転移症例のみを論じた論文はなかった。また遠隔転移症例を適応外とする論文⁵⁻⁸⁾はあったが、適応外とする科学的根拠もなかった。

化学療法の適応に関して論じた論文はなかったため、科学的根拠がある推奨は行い得ない。しかし現時点での対象は既存の治療法の適応外や治療効果が期待できない症例が対象となると考えられる。

2. 進行肝がんの化学療法の薬剤の投与方法

[勧告] 全身化学療法に比較し肝動注化学療法は有用という十分な科学的根拠がない。肝動注化学療法は行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない。

- エビデンスのレベル：II
- 勧告の基準：C

日本肝がん研究会の第16回調査報告では肝がんに対する化学療法を実施したうちの91.2%は経肝動脈的に施行されていた。肝動注化学療法と全身化学療法による肝がんへの薬剤の集積についてシスプラチン(CDDP)を用いた比較では、肝動注化学療法でより多くの薬剤が腫瘍に集積した⁹⁾。ドキソルビシンによる肝動注化学療法と全身化学療法を比較したRCTでは、抗腫瘍効果(奏効率)は肝動注化学療法が優れていた(60% vs. 44.1%)が、生存期間は両群に統計学的有意差を認めなかった⁸⁾。皮下埋め込み型動注ポートを用いた肝動注化学療法は、入院期間、費用、QOLの面で優れていた^{10,11)}という報告がある。

肝動注化学療法は、その手技の特殊性はあるものの、高濃度の抗がん剤を肝がんへ直接投与することが可能であり、また全身の抗がん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ものと考えられている。

肝がん化学療法の投与方法として、全身化学療法と肝動注化学療法を比較したRCTが1件だけあったが、動注化学療法が有用であるという結論には至っていなかった⁸⁾。また、それぞれ化学療法を施行している論文の奏効率について比較したところ、症例数や対象症例選択などの違いはあるものの、全身化学療法の奏効率は0～39%、肝動注化学療法の奏効率は8～77%の報告であり、肝動注化学療法がより高い傾向がある(表1参照)。これらの奏効率と1件のRCTでの奏効率の差と入院期間、費用、QOLの面でも優れているという報告と動注化学療法がより多く行われているという現在の状況から肝動注化学療法がより有用であろうと推測される。しかし、RCTがあるものの1件のみで各群35例程度の症例数であること、生存期間でも有意差はみられず、肝動注の有効性の科学的な結論は出ていないことを認識する必要がある。

また、副作用の点でも肝動注化学療法は、全身化学療法に比較して血中の抗がん剤の濃度を低く抑えることができるという有利な点、また動注用のカテーテル挿入やポート作製の手技、高濃度の薬剤が肝臓に直接到達することの肝機能への影響やカテーテル感染や逸脱・閉塞などのカテーテル合併症といった不利な点が考えられるが、副作用について比較検討した論文はなかった。

3. 進行肝がんの化学療法の薬剤の選択

[勧告1] 肝がん化学療法に科学的根拠に基づいて推奨される有用な薬剤やその組み合わせはない。そのため行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がある薬剤やその組み合わせはない。

- エビデンスのレベル：IV
- 勧告の基準：C

[勧告2] インターフェロン併用化学療法は有効と考えられ、行うことを考慮してもよいが、現時点では十分な科学的根拠がない。

- エビデンスのレベル：II
- 勧告の基準：C

[勧告3] 経口化学療法はあまり効果がなく、有効で

あるという科学的根拠がないので勧められない。

- エビデンスのレベル：IV
- 勧告の基準：C

肝がんに対する化学療法としてさまざまな薬剤が単剤または多剤併用で用いられている。論文の多くは、少数例を対象としたパイロット的検討であり、有効とされる薬剤またその組み合わせについては研究段階であった。それぞれの論文での奏効率を比較したところ、単剤での奏効率は全身投与5~28%、肝動注8~60%であった。また、多剤併用での奏効率は全身投与11.8~39%、肝動注で33~77%の報告があった(表1参照)。

奏効率が50%を越える報告もあるが、いずれも少数例を対象としたエビデンスレベルⅢの対照を伴わない研究であったため、進行肝がんに対して標準となる推奨される薬剤またはその組み合わせはないと判断した。

使用されている薬剤として、以前はドキソルビシンが中心に用いられ、近年5-FU, CDDPが中心となって用いられるようになってきた。また最近ではイリノテカン、ゲムシタビン、パクリタキセルなどの新しい抗がん剤も検討されているが効果は低かった。少数例のphase I/IIに相当する報告がほとんどであるが、単剤よりも多剤で用いられるほうが奏効率は高い傾向があった。最近の報告では低用量CDDPと5-FUを組み合わせた方法やインターフェロンを併用した化学療法が比較的よい奏効率を示していた(表1, 表2参照)。

インターフェロン併用化学療法については、シスプラチン肝動注とインターフェロン- α 全身投与の併用療法を門脈本幹腫瘍塞栓または遠隔転移のある肝がんに対し用い、シスプラチン単独肝動注と比較したRCTにてインターフェロン併用療法の有用性が示されていた(奏効率33% vs. 14%, $p < 0.05$)¹⁾。インターフェロン併用の有無を比較したRCTはこの1件だけであるが、インターフェロン併用化学療法を施行した論文の奏効率は全身投与で10~18%、肝動注で33~73%であり、肝動注化学療法に併用することによってより効果がある傾向であった(表2参照)。RCTは1件だけの報告であり、検討症例数が各群20例程度であるため、エビデンスⅡであるが勧告の基準をCとした。

また経口抗がん剤については5-FUとその誘導体が用いられることが多く、その奏効率は0~17%であった¹²⁻¹⁷⁾。ホルモン療法と経口抗がん剤との併用により24.2%の奏効率を示した¹⁸⁾報告もある。経口抗がん剤としてさまざま

な薬剤が使用されているが、いずれも10~45例の少数例の報告にとどまり、副作用は軽度で耐性があるものの、奏効率も低く、奏効を示さなかった論文も3件あり、また予後改善効果もみられなかった。そのため現時点では経口抗がん剤に関しては化学療法として勧められないと考えられる。

4. 進行肝がんの化学療法以外の抗悪性腫瘍薬

[勧告] 進行肝がんにおいてホルモン療法やインターフェロン単独療法は無効であり、行わないよう勧められる。

- エビデンスのレベル：I
- 勧告の基準：D

肝がんに対して抗がん剤以外の化学療法としてタモキシフェンを中心としたホルモン療法とインターフェロン療法が行われてきた。

ホルモン療法に関しては、二重盲検RCTにてタモキシフェンは抗腫瘍効果や生存期間延長を示さなかった¹⁹⁾。タモキシフェンは進行例、治癒的局所治療例のいずれの症例の生命予後も改善しない²⁰⁾。RCTでタモキシフェンは進行肝がん合併肝硬変患者の予後を改善しなかった²¹⁾。抗アンドロゲン療法は効果がない²²⁾。タモキシフェンは肝がん患者の生存期間延長に有用でない²³⁾。高用量タモキシフェンによるRCT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²⁴⁾。このように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。

進行肝がん患者に対するインターフェロン単独治療では300万単位でも副作用が多く認められ約50%の症例が治療を中断し、奏効率も6.6%と低かった²⁵⁾。さらに高用量のインターフェロンを用いた場合は、腫瘍縮小は認めず、63%の症例が減量または中断を要し治療継続不能であった²⁶⁾。これらのインターフェロン単独治療に関するRCTにより、インターフェロン単独治療は、副作用のため耐性が十分ではなく、また抗腫瘍効果はみられないこと、生存期間延長もみられず、多くの副作用を伴うことが示された。対象症例は少ないものの2件のRCTがあり、いずれも効果がないと結論している。そのためインターフェロン単独療法は肝がんの化学療法とはならないと判断した。

5. 進行肝がんの症例での留意点

[勧告] 骨髄抑制や肝不全に注意すべきである。

- エビデンスのレベル：VI
- 勧告の基準：A

肝がん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、白血球、赤血球、血小板が治療前より低下していることが多い。抗がん剤の多くはその副作用として骨髄抑制があるので、治療の際にはその血液毒性に十分注意して用量と投与方法を検討する必要がある。また肝硬変をともなった例では、抗がん剤による悪心・嘔吐などの消化器副作用により栄養障害、肝炎の増悪や薬剤による肝毒性により容易に肝不全へと進展する可能性があるため十分注意する必要がある。

6. 進行肝がんの化学療法の投与期間

[勧告] 薬物有害反応が許容範囲内であり、患者の同意があれば、増悪が認められない間は化学療法継続を考慮してもよい。

- エビデンスのレベル：VI
- 勧告の基準：C

現在、切除不能・再発肝がんの化学療法をどれだけの期間継続するかのコンセンサスはない。安全性に大きな問題のない場合には腫瘍が増悪が認められない間は化学療法を継続する。化学療法開始後の症例に対して治療を一時的に打ち切る群と、そのまま増悪するまで治療継続する群を比較した論文はなく、また治療対象症例は肝機能低下例がほとんどであるため肝不全兆候に注意しながら継続の可能性について検討する。

7. 術後の補助化学療法

[勧告] 再発抑制効果や生存率の向上のために推奨できる術後化学療法はない。二次発がん予防として有効と報告されている補助療法はあるが、推奨するまでには至っていない。

- エビデンスのレベル：IV
- 勧告の基準：C

肝がんの手術後の再発予防のための全身化学療法について、肝機能良好例では有用であったとの報告がみられるが、逆に肝機能を悪化させ予後が不良になったとの報告もあり一定の見解を得るにいたっていない²⁷⁻²⁹⁾。また動注化学療法の効果について種々のプロトコールが試みられており、中には進行肝がんで予後が改善できたとの報告もあるが、一定の見解が得られていない^{5,30)}。

術後の抗がん剤による化学療法は投与経路として全身化学療法と肝動注化学療法が行われている。しかし、投与経路に関わらず結果は一致していない。今後、有効との報告のあるプロトコールの検証が必要である。

二次発がん予防としての IFN- α 療法³¹⁾、術後再発予防としての養子免疫療法³²⁾により再発が抑制されたとの報告があるが、生存率を有意に改善するまでには至っていない。また acyclic retinoid^{33,34)}により再発が抑制され生存率が改善したと報告されている。131-I-lipiodol の肝動脈内投与が再発を減少させ生存延長に有効との報告があるが³⁵⁾、本邦では放射性同位元素の取り扱いから施行困難と考えられる。それぞれの報告は異なる治療法の少数例の比較試験であり、現段階では術後補助療法として推奨するまでには至っていない。分枝鎖アミノ酸長期投与は生存率の改善効果はない³⁶⁾。

おわりに

肝がん化学療法における研究は、他の固形がん、例えば欧米より報告のある大腸がんのような大規模なランダム化研究はなく、100例未満、ほとんどが50例未満でランダム化されていないパイロット的研究であった。今回の「エビデンスに基づいた」という点からは一部を除きレベルの高いものは少ない。

未だに「どのような症例に、どのような抗がん剤をどのように投与することが好ましいのか」という結論さえ出していない状態である。

そのため化学療法を施行するにあたっては、少ないとはいえエビデンスに基づいて行うこと、また RCT によって肝がん化学療法についてより質の高い情報を蓄積していくことが必要である。

表1 肝細胞癌化学療法投与法・薬剤別奏効率

		薬剤群別	症例数	奏効率(%)	参考文献	Study design
全身	単剤	doxorubicin	106	3.3	37	RCT
		doxorubicin	35	28	38	RCT
		doxorubicin	66	24.5	39	CCT
		doxorubicin	52	11	40	Cohort Study
		VP-16		18		
		vindesine	16	0	41	Cohort Study
		epirubicin	52	9	42	Case-Control Study
		5-FU	25	28	43	Cohort Study
		5-FU	20	0	44	Cohort Study
		mitoxantrone	74	8	45	CCT
		CDDP		17		
		CDDP	42	2.3	46	Case Series
		CDDP	28	15.4	47	Cohort Study
		etoposide	24	5	48	Cohort Study
		etoposide	18	0	49	Case Series
		gemcitabine	28	17.8	50	Case-Control Study
		gemcitabine	17	0	51	Cohort Study
		topotecan	36	13.9	52	Cohort Study
		irinotecan	14	7	53	Cohort Study
		paclitaxel	20	0	54	Cohort Study
全身	多剤	epirubicin, VP-16	36	39	55	Cohort Study
		gemcitabine, doxorubicin	50	11.8	56	Cohort Study
		epirubicin, CDDP, 5-FU	21	14.5	57	Cohort Study
肝動注	単剤	doxorubicin	72	60	58	RCT
		epirubicin	20	8	59	CCT
		IFEX	19	37.5	60	Cohort Study
		CDDP	67	37	61	Cohort Study
肝動注	多剤	oxaliplatin, topotecan	13	77	62	Cohort Study
		CDDP, etoposide	26	38	63	Cohort Study
		etoposide, CDDP, 5-FU, doxorubicin	28	46	64	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	9	44.4	65	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	21	14.3	66	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	52	71	67	Case-Control Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	7	33	68	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	48	48	69	Case-Control Study
		CDDP, 5-FU (low FP), LV	19	LV併用 56 LVなし 20	70	RCT

low FP : 5-fluorouracil (5-FU) + cisplatin (CDDP), LV : leucovorin, VP-16 : etoposide
 RCT : randomized controlled trial, CCT : controlled clinical trial

表2 肝細胞癌インターフェロン併用化学療法奏効率

		薬剤群別	症例数	奏効率(%)	文献ID	Study design
全身		CDDP, IFN	56	13.3	71	CCT
		doxorubicin, IFN	22	10	72	Cohort Study
		5-FU, IFN	29	18	73	Cohort Study
肝動注		CDDP, IFN	68	33	74	RCT
		5-FU, IFN	11	73	75	Cohort Study
		CDDP, 5-FU, IFN, MTX, LV	34	45	76	Cohort Study

CDDP : cisplatin, IFN : interferon, 5-FU : 5-fluorouracil, MTX : methotrexate, LV : leucovorin
 CCT : controlled clinical trial, RCT : randomized controlled trial

【文 献】

- 1) 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) 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.
- 3) 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.
- 4) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Masuhara M, et al. Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2002; 1(23): 7-17.
- 5) 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) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1:69-73.
- 7) Sangro B, Rios R, Bilbao I, Beloqui O, Herrero JI, Quiroga J, et al. Efficacy and toxicity of intra-arterial cisplatin and etoposide for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62 (4): 293-8.
- 8) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46(26): 1122-5.
- 9) 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.
- 10) Sakai Y, Izumi N, Tazawa J, Yoshida T, Sakai H, Yauchi T, et al. Treatment for advanced hepatocellular carcinoma by transarterial chemotherapy using reservoirs or one-shot arterial chemotherapy. *J Chemother* 1997; 9(5): 347-51.
- 11) Iwamiya T, Sawada S, Ohta Y. Repeated arterial infusion chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma using an implantable drug delivery system. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 Suppl:S134-8.
- 12) Llovet JM, Ruff P, Tassopoulos N, Castells L, Bruix J, El-Hariry I, et al. A phase II trial of oral eniluracil/5-fluorouracil in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2001; 37(11): 1352-8.
- 13) Yamashita F, Tanaka M, Fukumori K, Ando E, Yano Y, Kato O, et al. A crossover study of oral administration of UFT in chronic liver disease: comparison of continuous and intermittent schedules. *Anticancer Drugs* 1998; 9(5): 399-404.
- 14) Suto T, Miyazawa J, Watanabe Y, Suto K, Yoshida Y, Sakata Y. The effect of YNK-01 (an oral prodrug of cytarabine) on hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 1997; 24(2 Suppl 6): S6-122-S6-9.
- 15) Cheng AL, Chen YC, Yeh KH, Chuang SE, Chen BR, Chen DS. Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 77(5): 872-7.
- 16) Wierzbicki R, Ezzat A, Abdel-Warith A, Ayoub A, Kag-evi I, Fadda M, et al. Phase II trial of chronic daily VP-16 administration in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 1994; 5(5): 466-7.
- 17) Link JS, Bateman JR, Paroly WS, Durkin WJ, Peters RL. 5-Fluorouracil in hepatocellular carcinoma: report of twenty-one cases. *Cancer* 1977; 39(5): 1936-9.
- 18) Lencioni M, Falcone A, Allegrini G, Pfanner E, Masi G, Brunetti I, et al. Oral doxifluridine in advanced hepatocellular carcinoma: A phase II study. *Oncology* 2000; 59 (3): 204-9.
- 19) Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 917-22.
- 20) Perrone F, Gallo C, Daniele B, Gaeta GB, Capuano G, et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Curr Pharm Des* 2002; 8(11): 1013-9.
- 21) Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, Suarez A, Gonzalez N, de la Mata M, et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(3): 200-3.
- 22) 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.
- 23) Anonymous. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet* 1998; 352(9121): 17-20.
- 24) 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; 5(36): 1221-6.
- 25) Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31(1): 54-8.
- 26) Sachs E, Di Bisceglie AM, Dusheiko GM, Song E, Lyons SF, Schoub BD, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with interferon- α and tamoxifen. *J Clin Oncol* 1997; 15(12): 3000-6.

- lar carcinoma with recombinant leucocyte interferon: a pilot study. *Br J Cancer* 1985; 52(1): 105-9.
- 27) Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, Kohno H, Nagasue N, Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer* 2001; 91(12): 2378-85
- 28) Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J, Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 1998; 133(2): 183-8
- 29) Yamamoto M, Arai S, Sugahara K, Tobe T, Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma: *Br J Surg* 1996; 83(3): 336-40
- 30) Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, Yamanoi A, Uchida M, Ono T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology* 1996; 43(12): 1405-9
- 31) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(10): 963-7
- 32) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(10):963-7
- 33) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med* 1996; 334(24): 1561-7
- 34) Muto Y, Moriwaki H, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(13): 797-801
- 35) Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for respectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 353(9155): 797-801
- 36) The San-in Group of Liver Surgery. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1997; 84(11): 1525-31.
- 37) Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988; 62(3): 479-83.
- 38) Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 1983; 51(2): 206-10.
- 39) Colombo M, Tommasini MA, Del Ninno E, Rumi MG, De Fazio C, Dioguardi ML. Hepatocellular carcinoma in Italy: report of a clinical trial with intravenous doxorubicin. *Liver* 1985; 5(6): 336-41.
- 40) Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. Doxorubicin (75mg/m²) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep* 1984; 68(3): 487-91.
- 41) Falkson G, Burger W. A phase II trial of vindesine in hepatocellular cancer. *Oncology* 1995; 52(1): 86-7.
- 42) Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy* 2001; 47(5): 359-65.
- 43) Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d, l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995; 52(6): 487-91.
- 44) Ueno H, Okada S, Okusaka T, Ikeda M, Kuriyama H. Phase I and pharmacokinetic study of 5-fluorouracil administered by 5-day continuous infusion in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(2): 155-60.
- 45) Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, Simson IW, Coetzer BJ, Carbone PP, et al. A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer* 1987; 60(9): 2141-5.
- 46) Ravry MJ, Omura GA, Bartolucci AA, Einhorn L, Kramer B, Davila E. Phase II evaluation of cisplatin in advanced hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986; 70(2): 311-2.
- 47) Okada S, Okazaki N, Nose H, Shimada Y, Yoshimori M, Aoki K. A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1993; 50(1): 22-6.
- 48) Yoshino M, Okazaki N, Yoshida T, Kanda Y, Miki M, Oda H, et al. A phase II study of etoposide in patients with hepatocellular carcinoma by the Tokyo Liver Cancer Chemotherapy Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19(2): 120-2.
- 49) Shiu W, Mok SD, Leung N, Li M, Zacharia A, Li A, et al. Phase 2 study of high dose etoposide (VP16-213) in hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1987; 17 (2): 113-5.
- 50) Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89(4): 750-6.
- 51) Ulrich-Pur H, Kornek GV, Fiebiger W, Schull B, Raderer M, Scheithauer W. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with biweekly high-dose gemcitabine. *Oncology* 2001; 4(60): 313-5.
- 52) Wall JG, Benedetti JK, O'Rourke MA, Natale RB, MacDonald JS. Phase II trial to topotecan in hepatocellular carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1997; 15(3): 257-60.
- 53) O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM, Schwartz GK, Steger CM, Raeburn L, et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91(1): 101-5.
- 54) Chao Y, Chan WK, Birkhofer MJ, Hu OY, Wang SS, Huang YS, et al. Phase II and pharmacokinetic study of