

## 2. 進行肝細胞癌に対する集学的治療

### 2.1 はじめに

肝細胞癌は他の悪性腫瘍と異なり、以下のような特徴を有する。まず、ほとんどの症例がB型肝炎ないしはC型肝炎ウイルスによる慢性肝障害、特に肝硬変を合併していることである。そして、もう一つの肝細胞癌の特徴は、高頻度に発生する残肝再発である。たとえば、肝切除などの根治治療を施行し得ても切除後の残肝再発の頻度が高率であるため、残肝再発に対する治療効果が予後向上においては最重要点の一つとなる。最近では残肝再発巣に対しては、経動脈的化学塞栓療法(TAE)や経皮的アルコール注入療法(PEIT)、マイクロ波凝固療法(MCT)、ラジオ波焼灼療法(RFA)などの種々の局所療法が発達し、ある程度の治療効果を上げ、予後向上に寄与している。しかしながら、これらの治療により、仮に初発病巣は十分に治療され、ある程度の腫瘍制御は可能であるが、最終的に門脈内腫瘍塞栓、びまん性結節、遠隔転移などのいわゆる治療抵抗性の病巣となり、先述した既存の局所治療は全く効果を示さず、最終的に癌死に至る症例は少なくな

い。従って、肝細胞癌治療における治療成績向上のためには、このような進行肝細胞癌に対する集学的治療の確立こそが急務である。

最近、我々は抗癌剤(フルオロウラシル、5-FU)の肝動脈内化学療法にインターフェロン(interferon, IFN)を併用することにより、Vp3以上の肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌に対して良好な成績を上げてきた<sup>1-3)</sup>。本稿においては、このIFNと5-FUを用いたIFN併用動注化学療法(FU Arterial Infusion and Interferon Therapy, FAIT)の治療成績・研究成果、さらには進行肝細胞癌に対する集学的治療の可能性について概説する。

### 2.2 FAITのプロトコールと対象症例

当科における本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹に肉眼的門脈内腫瘍栓(Vp3以上)を伴う高度進行肝細胞癌としている。また、肝機能が良好で肝切除が可能な症例においても、このような病態では、高頻に術後早期の残肝再発をきたすため、術後治療として

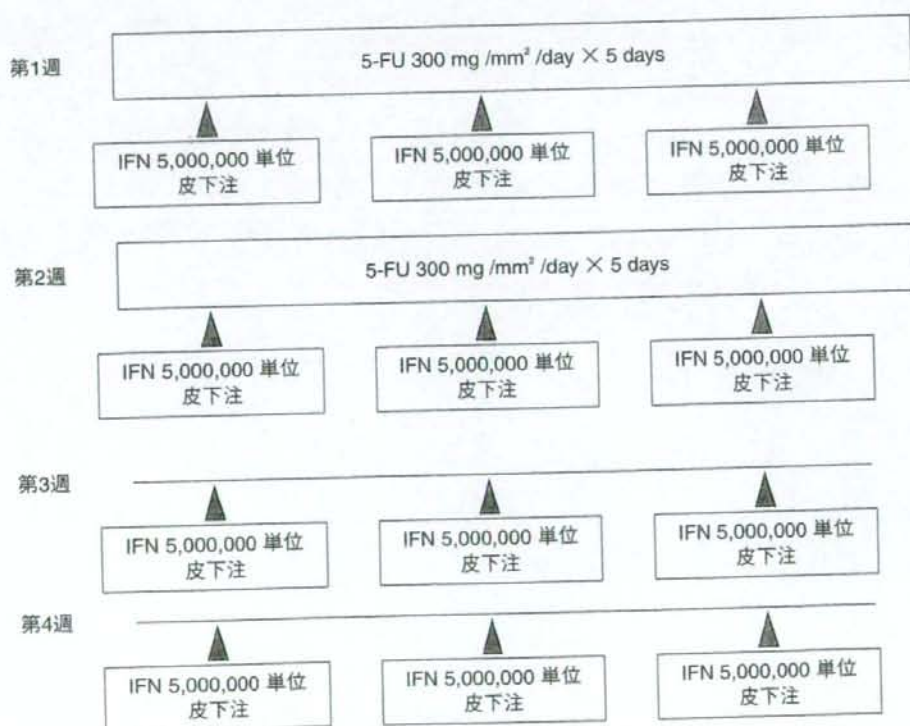


図 11.2.1 IFN 併用化学療法のプロトコール

表 11.2.1 IFN 併用化学療法の適応症例

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓 肝外転移	Vp3 以上 なし
年齢	—	70 歳未満
肝機能	GOT	< 100
	GPT	< 100
	T.Bil	正常 (閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	80,000 以上
腎機能	血清 Cr	< 1.5
PS	—	0, 1

本療法を施行している。

非手術症例においてはセルディング法にて、切除症例では原則として術中に肝動脈内カテーテルを挿入する。5-FU は 300 mg/m<sup>2</sup>/day、2 週間投与・2 週間休業の 4 週間を 1 クールとしてカテーテルより持続動注する。同時に IFN- $\alpha$  を 5 × 10<sup>6</sup> 単位/回、3 回/週、4 週間を通じて皮下注射で全身投与する (図 11.2.1)。副作用や抗癌剤動注による肝障害を考慮し、70 歳未満、T.Bil が正常、GOT、GPT がともに 100 未満、血小板が 80,000 以上、血清 Crmn < 1.5 を条件とし、外来通院治療を基本としている (表 11.2.1)。

## 2.3 治療成績

現在までに Vp3 以上の肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌 100 症例を以下の 3 つのタイプに分類し、それぞれに治療方針を決定し、FAIT を施行した。治療効果の判定については、CT などの画像所見および腫瘍マーカーにより評価した。全 100 症例の観察期間は 6 ~ 90 ヶ月であった。

### 2.3.1 切除不能症例

全肝に多発病変と門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌 55 例 (A 群) に対して、FAIT を施行した。55 例全例において、FAIT の施行にあたって重得な副作用は認

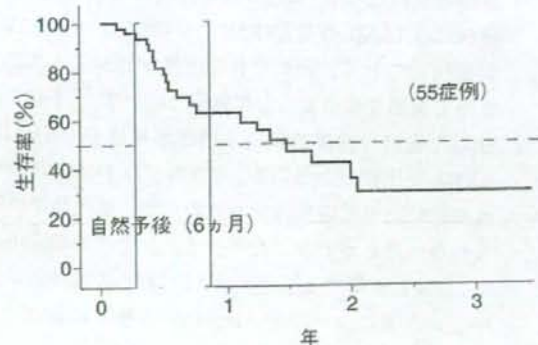


図 11.2.2 IFN 併用化学療法の治療成績 (非切除症例)<sup>4)</sup>

めず、その抗腫瘍効果について判定可能な 2 クール以上施行し得た。肝内病巣に対する治療効果は、CR:11 例、PR:13 例の計 24 例 (44%) において有効であった。その一方で、31 例 56% については無効であり、無効例のうち PD 症例は全例 6 ヶ月以内に癌死した。55 例全例の 1 年生存率は 62% で、そのうち有効例については 88%、無効例については 6% であった (図 11.2.2)<sup>4)</sup>。以上の結果をまとめると FAIT の特徴として、①奏効例は絶対的に生存に寄与する、② CR が存在する、③抗腫瘍効果率は約 50% である、の 3 点が示された。

以上の結果より、FAIT は門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対して有効である可能性が示されたため、このような進行肝細胞癌の肝切除成績向上のために、術後治療として手術症例に応用した。

### 2.3.2 切除可能症例

切除可能症例を以下の 2 群に分類した。片葉の巨大肝癌と門脈内腫瘍栓を伴う症例 (根治度 B):15 例 (B 群)、片葉の巨大肝癌と多発肝内病変に門脈内腫瘍栓を伴う症例 (根治度 C):30 例 (C 群) であった。

B 群に対しては、肉眼的に癌遺残のない肝切除術 (旧原発性肝癌取り扱い規約:相対的非治癒切除以上) を施行し、術後に補助療法として FAIT を最低 3 クール施行した。C 群については、片葉の巨大腫瘍に対して肝切除術を施行し (減量肝切除)、術後肝内病巣に対して、FAIT を繰り返し施行した。C 群の肝切除先行の理由については、これら 30 例全例においては、本幹にまで至る腫瘍栓のために門脈がほぼ閉塞していたため、肝不全に容易に陥る可能性が高く、癌治療としての FAIT を継続治療として施行できることを目的とした。さて、その治療成績は、根治度 B:15 例については、1 年生存率は 100%、3 年生存率は 82% であった (図 11.2.3)<sup>5)</sup>。当科において、B 群と同一のステージで肝

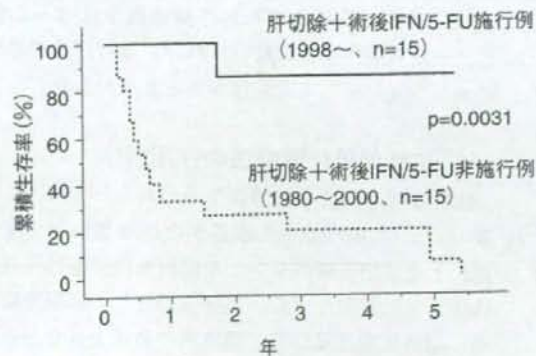


図 11.2.3 IFN 併用化学療法の治療成績 (切除症例・根治度 B)<sup>5)</sup>

切除術（旧規約：相対的非治癒切除）を施行し、術後にFAITを施行しなかった症例は現在までに15例あるが、これらの症例の1年生存率は41%、3年生存率は18%で、B群（FAIT施行症例）のほうが治療成績が有意によかった（ $p < 0.01$ ）<sup>9)</sup>。根治度C：30症例においては、未だ観察期間は短いものの16例中3例に残肝内多発病巣の完全消失（CR）を認めた症例が3例あり、現時点における1年生存率は65%であった。

以上のようにFAITは門脈内腫瘍栓を認める進行肝細胞癌症例に対して極めて良好な治療成績を示した。特に肝切除症例については、現在までの報告では、仮に肉眼的に腫瘍を完全に摘出し得た根治度Bの手術を施行し得ても、その1年再発率は80%以上で、ほぼ全例において1年以内に制御不可能な多発性残肝再発をきたし、約50%の症例が癌死する。この点からいえば、FAITを術後補助療法根治度B以上の症例15例の1年生存率100%<sup>9)</sup>は、極めて良好な成績である。さらなる症例の蓄積と今後の可能性が期待される。

### 2.3.3 肝移植症例

最近ではIFN併用化学療法をミラノ基準を逸脱する進行肝細胞癌に対して術後の補助化学療法として施行している。肝移植後の症例では、肝動脈再建が移植片正着の成否に関わるため、5-FUの門脈内投与（150 mg/m<sup>2</sup>/day、4週間投与）とIFN- $\alpha$ を5×10<sup>6</sup>単位/回、3回/週、4週間を1クールとするプロトコールとして行っている。現在までに、10例の症例に施行し、観察期間は1～36ヵ月で、肺転移2例、骨転移1例、腹膜再発1例の再発を認めているが、現時点では肝内再発については制御されており、全例が生存中である。観察期間が短く症例数も少ないため、今後の症例の蓄積と十分な経過観察は必要ではあるが、IFN併用化学療法と肝移植はあえて肝細胞癌という腫瘍因子にのみ着目し、一定の条件の下に施行すれば、進行肝細胞癌治療のオプションとして可能性があると思われた。

## 2.4 IFN併用化学療法の作用機序

IFN- $\alpha$ は単剤でも抗腫瘍効果があるとされ、その機序<sup>9)</sup>として癌細胞への直接的な抗腫瘍効果（直接作用）と免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果（間接作用）とに大別できる。直接作用としては細胞障害作用、細胞周期遅延作用、癌抗原の発現上昇などが、間接作用としてはNK細胞の活性化、マクロファージ系の活性化、T細胞系の活性化などが報告されている。

一方、IFN- $\alpha$ と5-FUとの併用による*in vitro*での作用増強の報告も多く、腫瘍細胞のapoptosisの増加<sup>9)</sup>、

cell cycleの遅延<sup>9)</sup>などがその機序として報告されている。

これらの報告を踏まえて我々は進行肝細胞癌に対するFAITの作用機序について、①IFN- $\alpha$ と5-FUの直接的抗腫瘍効果、②IFN- $\alpha$ と5-FUの併用による血管新生抑制効果、③IFN- $\alpha$ と5-FUの免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果が関与している可能性があると考えている。

①については、肝細胞癌株を用いて、IFN- $\alpha$ と5-FUの併用による細胞増殖抑制効果について検討したところ、両薬剤併用による増殖抑制効果の増強、細胞周期の遅延作用および細胞周期関連蛋白の発現の変化を確認した。さらにこの効果は、肝細胞癌株のインターフェロン受容体の発現の強弱が関与していることが明らかになった<sup>10)</sup>。さらに最近では、この直接的抗腫瘍効果について、IFN受容体にシグナルが到達してから細胞内の伝達系路の中で、Bcl-x1の発現がその抗腫瘍効果について強く関与しているということ<sup>11)</sup>、さらには臨床例においてIFNの受容体の発現<sup>12)</sup>とその治療効果に何らかの関係があるとの知見も得ている。

次に、②については先の肝細胞癌細胞増殖抑制実験で用いた培養液中の血管新生因子（VEGF）の発現量を測定したところ、IFN- $\alpha$ と5-FUの併用によりその発現が減弱することを確認した<sup>9)</sup>。この血管新生抑制効果については現在、さらにヌードマウスを用いた動物実験の系において、その抗腫瘍効果と血管新生抑制作用について検討中で、血管新生因子、血管新生抑制因子の中の数種の因子が相互に関与していることがわかってきている。

最後に、③についてはTumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand（TRAIL）を介した免疫賦活作用による抗腫瘍効果について検討してきた。まず、肝細胞癌株とリンパ球を用いた実験においては肝細胞癌株にはTRAILの受容体がリンパ球においてはTRAILが発現しており、それぞれの活性がIFN- $\alpha$ と5-FUによって調節を受けることを確認した。また、FAITを施行した症例の治療前後の末梢血単核球中のTRAILのmRNAを比較したところ、有効群ではTRAILの発現が治療前に比べて増加傾向を認めたが、無効群では認められないことがわかった<sup>13)</sup>。また、その他の機序として、IFNと併用する抗癌剤は5-FUがその治療効果を高いという点についても、*in vitro*の解析においてすでに報告した<sup>14)</sup>。

これらのことより、本療法の抗腫瘍効果の機序についてはインターフェロン受容体を介した直接的抗腫瘍

のり加えて、血管新生抑制効果や TRAIL/TRAIL receptor系を介した腫瘍監視機構などが関与している可能性があると考えている。

以上、最近ではこれら *in vitro* の検討に加えて、PCR-array 法による網羅的遺伝子解析の施行により、FAIT の治療前効果予測が可能かもしれない<sup>15)</sup>。

以上のように、FAIT の肝細胞癌に対する抗腫瘍効果の作用機序についてはいくつかの因子が関与していることが明らかになってきている。今後のさらなる検討が必要である。

## 2.5 おわりに

以上、進行肝細胞癌に対する集学的治療の新基軸として FAIT を新たな選択し、肝切除、肝移植などと併用し、その治療成績と作用機序について概説した。今後のさらなる症例の蓄積と機序解明により、さらに進行肝細胞癌に対する治療成績の向上に発展できることを期待したい。

## 文献

- 1) Sakon M, et al: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* **94**(2): 435-442, 2002
- 2) Miyamoto A, et al: Case report: Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of interferon-alpha and oral tegafur/uracil (UFT). *J Gastroenterol Hepatol* **15**: 1447-1451, 2000
- 3) 永野浩昭ほか: 工藤正俊 編; インターフェロン併用動注化学療法。消化器病セミナー 97、肝細胞癌治療最近の進歩、へるす出版、東京、p109-118, 2004
- 4) Ota H, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combination of subcutaneous interferon- $\alpha$  and intra-arterial 5-fluorouracil. Role of expression of type 1 interferon receptor. *Br J Cancer* **93**(5): 557-564, 2005
- 5) Nagano H, et al: Hepatic resection followed by IFN- $\alpha$  and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* (in press).
- 6) Uno K, et al: Direct and indirect effects of interferon on *in vivo* murine tumor cell growth. *Cancer Res* **45**: 1320-1327, 1985
- 7) Brinkmann V, et al: Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4+ T cells. *J Exp Med* **178**: 1655-1663, 1993
- 8) Horowitz RW, et al: Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN-alpha2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* **3**: 1317-1322, 1997
- 9) Wadler S, et al: Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* **7**: 1769-1775, 1989
- 10) Eguchi H, et al: Augmentation of anti-tumor activity of 5-FU by IFN- $\alpha$  is associated with up-regulation of p27<sup>ras</sup> in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* **6**: 2881-2890, 2000
- 11) Kondo M, et al: Combination of interferon alpha and 5-fluorouracil induces apoptosis through interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma cells. *Clinical Cancer Research* **11**: 1277-1286, 2005
- 12) Kondo M, et al: Expression of interferon a/b receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* **17**: 83-88, 2000
- 13) Yamamoto T, et al: Partial contribution of TRAIL/TRAIL receptor pathway to anti-tumor effects of IFN- $\alpha$  /5-FU against hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **10**: 7884-7895, 2004
- 14) Damdinsuren B, et al: Interferon- $\beta$  is more potent than Interferon- $\alpha$  in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. *Ann of Surg Oncol* **10**(10): 1184-1190, 2003
- 15) Kurokawa Y, et al: Molecular prediction of response to 5-Fluorouracil and Interferon- $\alpha$  combination chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **10**: 6029-6038, 2004

(永野浩昭、門田守人)

# Combination Therapy of Intraarterial 5-Fluorouracil and Systemic Interferon-Alpha for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Venous Invasion

Shuntaro Obi, M.D.<sup>1</sup>  
 Haruhiko Yoshida, M.D.<sup>2</sup>  
 Risa Toune, M.D.<sup>1</sup>  
 Tadao Unuma, M.D.<sup>1</sup>  
 Miho Kanda, M.D.<sup>2</sup>  
 Shinpei Sato, M.D.<sup>2</sup>  
 Ryosuke Tateishi, M.D.<sup>2</sup>  
 Takuma Teratani, M.D.<sup>2</sup>  
 Shuichiro Shiina, M.D.<sup>2</sup>  
 Masao Omata, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Hepatology, Kyoundo Hospital, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Department of Gastroenterology, Tokyo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

**BACKGROUND.** Hepatocellular carcinoma (HCC) with portal venous invasion (PVI) has a very poor prognosis, with a median survival of 3 months and virtually no survival at 1 year. The combination of intraarterial 5-fluorouracil (FU) and systemic interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) was recently reported to be effective against HCC with PVI, but these were small pilot studies.

**METHODS.** One hundred and sixteen patients with HCC with PVI received IFN $\alpha$  (5,000,000 U intramuscularly on Days 1, 3, and 5 of each week of treatment) and 5-FU (500 mg into hepatic artery on Days 1-5 of the first and second week of each 4-week cycle). The therapy was either terminated at the end of the first cycle in cases with progressive disease, or continued for at least 3 cycles, when responses to treatment were evaluated by Eastern Cooperative Oncology Group criteria. The survival rate was compared with that of historical controls (n = 40).

**RESULTS.** Nineteen (16%) patients showed complete response and another 42 (36%) showed partial response. Adverse events were limited to nausea and appetite loss. The survival rates at 12 and 24 months among overall patients were 34% and 18%, respectively, in contrast to 15% and 5% among the historical controls. Survival rates at 12 and 24 months were 81% and 59% among complete responders, respectively, and 43% and 18% among partial responders.

**CONCLUSION.** The combination therapy with 5-FU and IFN was safe, and substantially improved the survival rate among the complete responders. These results provide a rationale for future randomized controlled trials. *Cancer* 2006;106:1990-7. © 2006 American Cancer Society.

**KEYWORDS:** carcinoma, hepatocellular, portal vein, drug therapy, interferons, fluorouracil.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers worldwide, causing approximately 250,000 annual deaths.<sup>1,2</sup> The incidence of HCC has been increasing in Japan in the last 30 years<sup>3</sup> and also in the US more recently.<sup>4</sup> Advances in imaging techniques have facilitated the detection of HCC at early stages,<sup>5-9</sup> and those in therapeutic modalities, such as hepatic resection, percutaneous ethanol injection, radiofrequency ablation, and transplantation, have substantially improved the prognosis of HCC patients.<sup>10-14</sup> However, the long-term prognosis of HCC remains far from satisfactory, mainly because of the frequent recurrence of HCC.<sup>15,16</sup>

In particular, portal venous invasion (PVI), which is reported to develop in 16% to 65% of HCC cases,<sup>17-20</sup> is a common and serious sequela. First, tumor cells may spread out through the portal tract, resulting in extensive intrahepatic metastases. Second, portal vein occlusion may further deteriorate liver function, causing liver fail-

Address for reprints: Shuntaro Obi, M.D., Department of Hepatology, Kyoundo Hospital, 1-8 Kandasurugadai, Chiyoda, Tokyo 101-0062, Japan; Fax: (011) 81-3-3292-3376; E-mail: obi-shun@mail.plala.or.jp

Received 29 June 2005; revision received 28 September 2005; accepted 9 November 2005.

© 2006 American Cancer Society  
 DOI 10.1002/cncr.21832  
 Published online 24 March 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

ure. Third, portal hypertension may be aggravated and lead to intractable ascites or variceal rupture.<sup>21-26</sup> These sequelae are often lethal by themselves, and will contraindicate further treatment of HCC, including liver transplantation.

Surgical resection of PVI has been reported but the results were disappointing.<sup>27-29</sup> Transcatheter chemoembolization to necrotize PVI have also been reported to necrotize PVI, but the results were unsatisfactory.<sup>30,31</sup> Arterial or systematic infusion of chemotherapeutic agents are rarely effective.<sup>32-35</sup> Radiation is sometimes effective against PVI, but the indication is often limited by the extent of the lesion or impaired liver function.<sup>36</sup>

The combination of interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) and 5-fluorouracil (5-FU) was first reported by Wadler et al.<sup>37</sup> in 1989 using advanced colorectal cancer. In 1993, Patt et al.<sup>38</sup> reported the effectiveness of combination of intramuscular IFN $\alpha$  and intravenous 5-FU in HCC patients. Subsequently, Urabe et al.<sup>39</sup> reported the combination of IFN $\alpha$ , 5-FU, cisplatin, methotrexate, and folinic acid in 1998. In 2002, Sakon et al.<sup>40</sup> reported the efficacy and safety of the combination of systemic IFN $\alpha$  and 5-FU administered to the hepatic artery in 8 HCC patients with PVI. Encouraged by these preliminary reports, we started to treat HCC patients with PVI with the combination therapy. In this study, we report the results of 116 consecutive HCC patients with PVI treated with the combination of IFN $\alpha$  and 5-FU, and compared the outcomes of 40 patients who were previously treated otherwise.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

HCC and PVI were diagnosed with contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging. The staging of PVI was also aided by Doppler ultrasonography. Ultrasound-guided tumor biopsy was also performed when differentiation from nontumorous portal thrombosis was required. Eligibility criteria were as follows: HCC with PVI to at least 1 of the main branches of the portal vein; no indication for radiation therapy; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status<sup>41</sup> of 0-2 (bed rest less than 50% of the daytime or better); no uncontrollable ascites; leukocyte count  $> 3000/\mu\text{L}$ ; platelet count  $> 50,000/\mu\text{L}$ ; total bilirubin  $< 3.0 \text{ mg/dL}$ ; serum creatinine  $< 1.5 \text{ mg/dL}$ , and no contraindication for the implantation of the intraarterial catheter and the drug delivery system. During the study, we amended the criteria to exclude patients with extrahepatic metastases. We chose 40 other HCC patients with PVI we had treated previously with other modalities than the

combination therapy as historical controls. They received radiation therapy ( $n = 8$ ), intraarterial chemotherapy with epirubicin hydrochloride ( $n = 6$ ), or supportive care only ( $n = 26$ ) between August 1994 and August 2000.

### Response Assessment

Before treatment, patients were evaluated by physical examination including the evaluation of performance status, laboratory tests including tumor markers, and CT, which was performed within 4 weeks before the commencement of therapy.

CT was repeated at the end of each therapeutic cycle to assess the response to treatment. The response was classified according to the ECOG criteria as: complete response when all measurable lesions disappeared including signs, symptoms, and biochemical changes related to the tumor, which must have lasted for more than 4 weeks, and no appearance of new lesions; partial response when the sum of the products of the greatest perpendicular dimension of each lesion was reduced by more than 50% and no appearance of new lesions; stable disease when the reduction was smaller than 50% or there was a smaller than 25% increase and no appearance of new lesions; and progressive disease when the increase was greater than 25% or appearance of new lesions.

### Implantation of Arterial Catheter

An indwelling intraarterial catheter (Anthon P-U Catheter, TORAY, Tokyo, Japan) was inserted by direct femoral arterial puncture and its tip was put in the proper or common hepatic artery, embolizing the right gastric and the gastroduodenal arteries to avoid efflux of chemotherapeutic agents into the stomach and duodenum. The other end of the catheter was connected to a drug delivery system (P-U Celsite Port, TORAY) subcutaneously implanted in the lower abdomen.

### Treatment Protocol

Patients who provided fully informed written consent were treated according to the protocol below. One cycle of treatment consisted of 4 weeks, where 5,000,000 U (5 MU) IFN $\alpha$  (OIF; Otsuka Pharmaceutical, Tokyo, Japan) was administered intramuscularly on Days 1, 3, and 5 of each week, resulting in a total dose of 60 MU in a cycle. 5-FU (500 mg/day, Kyowa Hakko, Tokyo, Japan) was administered into the hepatic artery over 5 hours using a portable infusion

TABLE 1  
Baseline Clinical Characteristics

Characteristics*	IFN + 5-FU	Control	P
No. of patients	116	40	
Age, y <sup>§</sup>	62.7 ± 9.1	64.5 ± 8.4	.29 <sup>†</sup>
Gender male/female	95/21	32/8	.79 <sup>†</sup>
Extent of portal vein invasion: trunk/first branch	28/88	15/25	.23 <sup>†</sup>
Tumor location: unilobular/bilobular	28/88	15/22	.10 <sup>†</sup>
Tumor size (cm) <sup>§</sup>	9.3 ± 3.8	8.4 ± 4.0	.09 <sup>†</sup>
Child-Pugh status: A/B/C	7/89/10	6/29/5	.14 <sup>†</sup>
Total bilirubin (mg/dL) <sup>§</sup>	1.2 ± 0.9	1.4 ± 1.0	.35 <sup>†</sup>
Albumin (g/dL) <sup>§</sup>	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.5	.24 <sup>†</sup>
AST (IU/L) <sup>§</sup>	99.7 ± 63.4	86.7 ± 29.4	.21 <sup>†</sup>
ALT (IU/L) <sup>§</sup>	64.5 ± 77.5	65.6 ± 17.3	.93 <sup>†</sup>
Prothrombin time (%) <sup>§</sup>	81.5 ± 14.1	79.3 ± 13.1	.38 <sup>†</sup>
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /L) <sup>§</sup>	143,000 ± 82,000	116,000 ± 65,000	.06 <sup>†</sup>
α-fetoprotein (Positivity (≥ 20 ng/mL) %, median ng/mL) <sup>  </sup>	83%, 969	95%, 546	.84 <sup>†</sup>
Des-γ-carboxy prothrombin (Positivity (≥ 40 AU/mL) %, median AU/mL) <sup>  </sup>	86%, 1585.0	87%, 1307.0	.06 <sup>†</sup>
Etiology: HBV/HCV/BBV + HCV/others	23/77/1/15	7/31/0/2	.44 <sup>†</sup>

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus.  
 \* The demographics of the 2 study groups. Control group was not significantly different from IFN + 5-FU group.  
 † Student *t*-test.  
 ‡ Fisher exact test.  
 § Mean ± SD.  
 || Data are expressed as numbers (%).

pump on Days 1-5 of the first and second weeks through the intraarterial catheter (5 g in a cycle).

At the end of each cycle the response to the therapy was assessed as described above. The combination therapy was discontinued in patients with progressive disease; otherwise, the treatment was repeated for at least 2 more cycles. The therapy was terminated in the event of a level 3 adverse effect according to the ECOG classification. Exceptions were changes in platelet count, leukocyte count, and total bilirubin that were attributable to cirrhosis and fever that was attributable to IFN.

### Statistical Analyses

The difference of mean was analyzed with Student *t*-test. The difference in frequency distribution was analyzed with Fisher exact test or the chi-square test. Predisposing factors for the complete response to the combination therapy, as evaluated by the above criteria, were analyzed with logistic regression, where each continuous variable was transformed into a binary variable divided by the median value. In survival time analysis, data collection ended on December 10, 2004. Cumulative survival was calculated using the Kaplan-Meier method and the difference among the groups was analyzed with the log rank test. Independent factors for survival were assessed with the Cox proportional hazard re-

gression model, including the comparison with historical controls. All statistic calculations were performed with SAS v. 8 (Cary, NC).

## RESULTS

### Patient Profile

A total of 116 patients, 95 men and 21 women, with an average age of 64 years (range, 39-79) received the combination therapy between September 2000 and May 2004 (Table 1). The etiology of the background liver disease was hepatitis C virus (HCV) in 78 patients, hepatitis B virus (HBV) in 24 (one positive also for HCV), and non-B non-C hepatitis in 15. Eighty-eight patients had PVI at a major branch (Vp 3) and 28 in the main trunk (Vp 4). The mean size of intrahepatic HCC tumor was 8 cm in diameter (range, 2-15). The baseline characteristics of 40 historical controls are also shown in the Table 1. There were no differences in tumor characteristics or liver function between the 2 groups.

All of the patients received at least 1 cycle of the combination therapy (range, 1-7 cycles; average, 2.1 cycles). The combination therapy was discontinued when the response was revealed to be progressive disease. Otherwise, the treatment was repeated, up to 4 or 5 times, so far as general conditions permitted. All of the 116 patients received the combination therapy: 1 cycle: 48 (41%) patients, 2 cycles: 32 (28%)

**TABLE 2**  
Univariate Analysis of Predictors for Complete Response

Variables*	Odds Ratio	95% CI	P
Age (> 64 y)	1.021	0.965-1.079	.4729
Gender (male)	0.797	0.235-2.702	.7155
Portal vein invasion (main trunk)	0.811	0.245-2.681	.7314
Platelet count (>120,000 × 10 <sup>9</sup> /L)	0.943	0.871-1.022	.1541
Total bilirubin (>1.0 mg/dl)	0.892	0.496-1.602	.7014
Albumin (> 3.3 g/dL)	0.662	0.239-1.837	.4283
AST (> 85 IU/L)	1.003	0.996-1.010	.3538
ALT (> 51 IU/L)	1.000	0.993-1.007	.9370
Prothrombin time (> 81%)	0.966	0.930-1.003	.0736
α-fetoprotein (> 970 ng/mL)	0.742	0.275-2.006	.5570
Des-γ-carboxy prothrombin (> 1585 AU/mL)	0.848	0.316-2.275	.7440
HCV antibody (positive)	5.242	1.145-24.002	.0328†

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; HCV: hepatitis C virus; CI: confidence interval.

\* Univariate analysis of clinical, biochemical, and pathologic risk factors for complete response.

† The median value of each parameter is indicated in parentheses.

‡ Statistical significance.

**TABLE 3**  
Multivariate Analysis of Predictors for Complete Response

Variables*	Odds Ratio	95% CI	P
Platelet count (> 120,000 × 10 <sup>9</sup> /L)	0.961	0.878-1.052	.3875
Prothrombin time (> 81%)	0.984	0.943-1.026	.4499
HCV antibody (positive)	4.262	0.896-20.267	.0683

HCV: hepatitis C virus; CI: confidence interval.

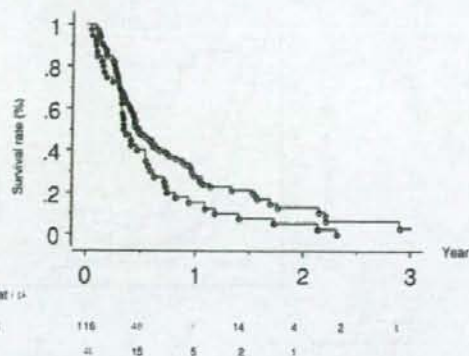
\* Multivariate logistic regression analysis of complete response. Those factors with  $P < .2$  in the univariate analysis (Table 2) were included.

† The median value of each parameter is indicated in parentheses.

patients, 3 cycles: 20 (17%) patients, 4 cycles or more: 16 (14%) patients.

### Response to Treatment

Nineteen (16.4%) patients had a "complete response," 42 (36.2%) had "partial response," 2 (1.7%) had "stable disease," and 53 (45.7%) "progressive disease," resulting in a response rate (complete and partial responses) of 52.6%. The average duration of complete and partial responses was 13.6 and 4.8 months, respectively. The complete response rate was higher among patients with HCV infection (22%) than among others (5%) (Tables 2, 3). The final response to treatment was predictable, with the early response of tumor biomarker levels at Week 2 among patients whose markers were positive before treatment (α-fetoprotein (AFP) was positive (> 20 ng/mL) in 88%; L3 fraction of AFP (>15%) in 73%; and des-γ-carboxy prothrombin (DCP) (> 40 AU) in 87%, and at least 1 marker was



**FIGURE 1.** Comparison of the overall survival rate across the IFN + 5FU and control groups. The rate was significantly higher in the IFN + 5FU groups than in the control group ( $P < .01$ ). Open circle, IFN + 5FU group; open triangle, control group.

positive in 97%). Patients with decreased tumor marker levels at Week 2 were very likely to achieve a final partial or complete response (90% sensitivity and 80% specificity).

### Safety

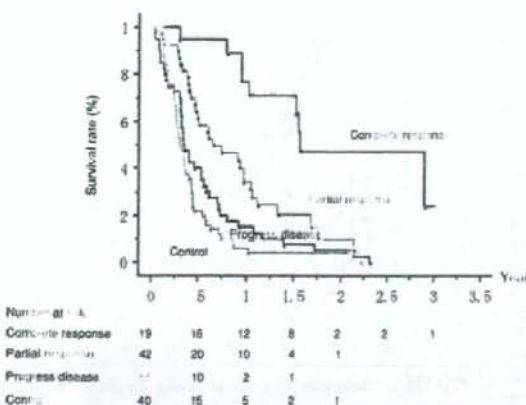
Fever occurred in about 90% of patients, usually after the first IFN administration and gradually improved during subsequent administrations. An elevated aspartate aminotransferase (AST) level and decreased leukocyte or platelet count were found in 60% to 80% of patients, but none resulted in termination of the therapy or required granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) administration. Nausea and vomiting, mostly ECOG Grade 1, occurred in about 50% patients. There was 1 case of stomatitis and another of depression (Grade 3 adverse event). The latter patient was the only case of discontinuation of treatment during the first cycle. There were no complications resulting from the arterial catheter.

### Survival

Cumulative survival among all patients treated with the combination therapy is shown in Figure 1. The survival rates at 6, 12, and 24 months were 53%, 34%, and 18%, respectively, with a median survival of 6.9 months, compared with a survival rate of 40%, 15%, and 5%, respectively, in the historical control group. The survival was significantly different between the 2 groups ( $P < .01$  by the log-rank test).

As shown in Figure 2, the response to treatment significantly affected survival. The complete responders showed the best survival rate of 81% and 59% at 12 and 24 months, respectively. In contrast, patients with





**FIGURE 2.** Comparison of the overall survival rate across the complete response, partial response, progressive disease, and control groups. The rate was significantly higher in the complete response group than in the other 3 groups. Open circle, complete response group; open triangle, partial response group; open square, progressive disease group; closed circle, control group.

**TABLE 4**  
Univariate Analysis of Predictors for Survival

Variables*	Risk Ratio	95% CI	P
Age (>64 y)	0.999	0.977-1.021	.9344
Gender (male)	0.898	0.516-1.565	.7054
Portal vein invasion (main trunk)	0.503	0.302-0.837	.0081 <sup>†</sup>
Platelet count (>120,000 x10 <sup>9</sup> /L)	1.006	0.981-1.031	.6373
Total bilirubin (<1.0 mg/dL)	1.481	1.210-1.813	.0001 <sup>†</sup>
Albumin (>3.3 g/dL)	0.694	0.445-1.083	.1078
AST (>85 IU/L)	1.002	1.000-1.005	.0832
ALT (>51 IU/L)	1.003	1.000-1.005	.0329 <sup>†</sup>
Prothrombin time (>81%)	1.000	0.987-1.014	.9941
$\alpha$ -fetoprotein (>970 ng/mL)	0.948	0.626-1.434	.8012
Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (>1585 AU/mL)	0.672	0.441-1.024	.0645
HCV antibody (positive)	1.357	0.867-2.124	.1812
Complete response	5.457	2.603-11.442	<.0001 <sup>†</sup>

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; HCV: hepatitis C virus; CI: confidence interval.

\* Univariate analysis of clinical, biochemical, and pathologic risk factors for survival.

<sup>†</sup> The median value of each parameter is indicated in parentheses.

<sup>‡</sup> Statistical significance.

stable disease or progressive disease had poorer outcomes, comparable to the historical control. Patients with a partial response showed an intermediate prognosis, with a survival rate of 43% and 18% at 12 and 24 months, respectively. Univariate (Table 4) and multivariate analyses (Table 5) showed that the predictors for survival were complete response ( $P < .0001$ ), cycle number ( $P = .0038$ ), VP grade ( $P = .0123$ ), and total bilirubin concentration ( $P = .0339$ ). HCC invasion into

**TABLE 5**  
Multivariate Analysis of Predictors for Survival

Variables*	Risk ratio	95% CI	P
Portal vein invasion (main trunk)	0.0043	1.041-1.938	.0043 <sup>‡</sup>
Total bilirubin (<1.0 mg/dL)	1.420	1.041-1.938	.0267 <sup>†</sup>
Albumin (>3.3 g/dL)	0.669	0.357-1.192	.1742
AST (>85 IU/L)	1.002	0.997-1.006	.2692
ALT (>51 IU/L)	1.000	0.995-1.004	.8807
Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (>1585 AU/mL)	1.000	1.000-1.000	.1166
HCV antibody (positive)	1.191	0.722-1.963	.4939
Complete response	7.293	3.359-15.837	<.0001 <sup>‡</sup>

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; HCV: hepatitis C virus; CI: confidence interval.

\* Stepwise multiple Cox regression analysis in the IFN $\alpha$  + 5-FU group. Those variables with  $P < 2$  in univariate analysis (Table 4) were included.

<sup>†</sup> The median value of each parameter is indicated in parentheses.

<sup>‡</sup> Statistical significance.

the main trunk of the portal vein and total bilirubin concentration greater than 1.0 mg/dL predicted a poor prognosis independent of the treatment response.

### Case Presentation

A 63-year-old male underwent a partial hepatectomy for HCC in March 1998. One year after surgery, multiple intrahepatic recurrences were found and transcatheter arterial embolization (TAE) was performed. Despite repeated TAE, recurrences continued to occur. Massive HCC in segment 4 and PVI for the right main portal branch appeared in August 2002. The patient received the combination therapy (3 cycles) between September 2002 and November 2002, which resulted in a decrease in the DCP level from 14,400 to 30 and also in the AFP level from 96,497 to 48. At the end of therapy, a CT scan showed no evidence of HCC with PVI and the portal blood flow was recovered (Fig. 3).

### DISCUSSION

In the present study, the combination chemotherapy with IFN $\alpha$  and 5-FU showed an objective response rate of 52% among HCC patients with PVI. In particular, 16% of patients achieved a complete response, namely disappearance of PVI and intrahepatic HCC nodules that lasted at least 4 weeks. The improvement in survival rate was remarkable among those patients, showing a survival rate of 81% and 59% at 1 and 2 years, respectively. These figures were in distinct contrast to the 15% and 5% among the historical controls. In the previous report by Sakon et al.,<sup>40</sup> the combination therapy of 5-FU and IFN $\alpha$  demonstrated better responses than ours. The discrepancy may be due to



**FIGURE 3.** Abdominal CT scan before the combination therapy. Massive HCC existed in segments 4 and 8 (1), with invasion into the right main branch of portal vein blocking portal blood flow (2). Abdominal computed tomography scan after the combination therapy. Massive HCC disappeared (3) and the portal blood flow reappeared (4).

the following. First, the current study included HCC patients with invasion not only into a major branch but also into the main trunk (28%). Second, the majority of patients in this study were recurrent cases (74%). Third, total bilirubin level was greater than 1.0 mg/dL in the majority of patients (67%), indicating poorer liver function and prognosis.

Reports using monotherapy with intraarterial 5-FU showed lower response rates, ranging from 13% to 22%, with a median survival of only 3.5 to 14 months.<sup>33-35</sup> Monotherapy with IFN $\alpha$ , once thought to be an omnipotent anticancer drug, hardly demonstrated clinical effects against HCC.<sup>42</sup> Thus, the combination of the 2 agents seems to have some synergism, but the mechanism of action is not known yet. It was recently reported that IFN $\alpha$  induces p53, which enhances apoptotic responses to 5-FU.<sup>43</sup> We examined the combination of IFN $\alpha$  and 5-FU in 8 distinct human HCC lines and found that IFN $\alpha$  markedly increases susceptibility to 5-FU in 5 of the 8 cells.<sup>44</sup> Several genes showed distinct gene expression profiles in the responsive cells and others. Further investiga-

tion of these genes may elucidate underlying molecular mechanisms, enabling us to predict the efficacy of this combination therapy.

Despite the prominent improvement in survival among complete responders, we must admit that the complete response rate, 16%, was not satisfactory. Although it may be possible to enhance the response among partial responders by modifying the protocol, we suspect that about half of the patients with HCC will remain unsusceptible to the combination therapy and we cannot predict responders beforehand. Fortunately, adverse events were rarely severe and all were manageable in this study. At present, we recommend starting the combination therapy with close monitoring of response, preferably that of tumor biomarkers, and treatment should be continued if there is a response after the first cycle of chemotherapy.

We found in the early phase of this study that the combination of IFN $\alpha$  and intraarterial 5-FU is not effective against extrahepatic metastases. This is understandable because 5-FU, administered into the hepatic artery, will not reach extrahepatic tissues in high

concentrations. However, systemic administration of 5-FU or related agents may be effective against extrahepatic lesions in combination with IFN $\alpha$ . This possibility is highly interesting because the implantation of an indwelling catheter is one of the demerits of the present combination therapy. If the agent can be given in a less invasive way, we may be able to enlarge the indication so as to include less advanced HCC patients.

In conclusion, we show that the combination of systemic IFN $\alpha$  and intraarterial 5-FU is effective in a subset of HCC patients with PVI, which resulted in disappearance of PVI and intrahepatic HCC nodules in 16% of patients. These complete responders showed survival rates of 81% and 59% at 12 and 24 months, respectively.

## REFERENCES

- Shiratori Y, Yoshida H, Omata M. Management of hepatocellular carcinoma: advances in diagnosis, treatment and prevention. *Anticancer Ther*. 2001;1:277-290.
- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1992;42:19-38.
- Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res*. 1987;47:4967-4972.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745-750.
- Shinagawa T, Ohto M, Kimura K, et al. Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography: a study in 51 patients. *Gastroenterology*. 1984;2:S21-26.
- Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. Hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Comparison of CT scans and resected specimens. *Radiology*. 1984;150:661-665.
- Yoshida H, Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, Minami M, Yashiro N. Small hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma: differentiation with dynamic FLASH MR imaging with Gd-DTPA. *Radiology*. 1989;171:339-342.
- Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Angiography of small hepatocellular carcinomas: analysis of 105 resected tumors. *Am J Roentgenol*. 1986;147:525-529.
- Matsui O, Takashima T, Kadoya M, et al. Dynamic computed tomography during arterial portography; the most sensitive examination for hepatocellular carcinomas. *J Comput Assist Tomogr*. 1985;9:19-24.
- Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;161:346-350.
- Ohtomo K, Furu S, Kokubo T, et al. Transcatheter arterial embolization (TAE) in treatment for hepatoma—analysis of three-year survivors. *Radiat Med*. 1985;3:176-180.
- Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: result in 146 patients. *Am J Roentgenol*. 1993;160:1023-1028.
- Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. Non surgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology*. 2002;62(Suppl 1):64-68.
- Roayaie S, Fischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeters. *Ann Surg*. 2002;235:533-539.
- Lin TY, Lee CS, Chen KM, et al. Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver: a 31-year experience. *Br J Surg*. 1987;74:839-842.
- Koike Y, Shiratori Y, Sato, et al. Risk factors for recurring hepatocellular carcinoma differ according to infected hepatitis virus—an analysis of 236 consecutive patients with a single lesion. *Hepatology*. 2000;32:1216-1223.
- Albacete RA, Matthews MJ, Nirmal S. Portal vein thromboses in malignant hepatoma. *Ann Intern Med*. 1967;67:337-347.
- Tobe T, Takayasu K, Kasugai F, et al. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg*. 1990;211:277-287.
- Adachi E, Maeda T, Kajiyama K, et al. Factors correlated with portal venous invasion by hepatocellular carcinoma. Univariate and multivariate analysis of 232 resected cases without preoperative treatments. *Cancer*. 1996;77:2022-2031.
- Toyosaka A, Okamoto E, Mitsunobu M, Oriyama T, Nakao N, Miura K. Intra hepatic metastasis in hepatocellular carcinoma: evidence for spread via the portal vein as an efferent vessel. *Am J Roentgenol*. 1996;91:1610-1615.
- The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patient with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer*. 1997;74:2772-2780.
- Cady B. Natural history of primary and secondary tumors of the liver. *Semin Oncol*. 1983;10:127-134. Review.
- Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, et al. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer*. 1990;65:1104-1110.
- Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in European series. *Ann Surg*. 1996;223:297-302.
- Johnson RC. Hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:307-312.
- Hsu HC, Wu TT, Wu MZ, Sheu JC, Lee CS, Chen DS. Tumor invasiveness and prognosis in HCC. *Cancer*. 1988;61:2095-2099.
- Asahara T, Itamoto T, Katayama K, et al. Hepatic resection with tumor thrombectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major vasculature. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:1862-1869.
- Tanaka A, Morimoto T, Yamaoka Y. Implications of surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology*. 1996;43:637-643.
- Yamaoka Y, Kumada K, Ino K, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma with direct removal of tumor thrombi in the main portal vein. *World J Surg*. 1992;16:1172-1176.
- Furuse J, Iwasaki M, Yoshino M, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: embolization of arterioportal shunt. *Radiology*. 1997;204:787-790.

31. Yen FS, Wu JC, Kuo BI, Chiang JH, Chen TZ, Lee SD. Transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10:237-240.
32. Ando E, Yamashita F, Tanaka M, Tanikawa K. A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer.* 1997;79:1890-1896.
33. Stehlin JS Jr., de Ipolyi PD, Greeff PJ, McGaff CJ Jr., Davis BR, McNary L. Treatment of cancer of the liver: twenty years experience with infusion and resection in 414 patients. *Ann Surg.* 1988;208:23-25.
34. Doci R, Bignami P, Bozzetti F, et al. Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61:1983-1987.
35. 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:S134-138.
36. Chen SC, Lian SL, Chang WY. The effect of external radiotherapy in treatment of portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;33:124-127.
37. Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al. Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989;7:1769-1775.
38. Patt YZ, Yoffe B, Charnsangavej C, et al. Low serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma as a predictor of response to 5-FU and interferon-alpha-2b. *Cancer.* 1993;72:2574-2582.
39. Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, Unoura M, Kobayashi K. Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin, and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 1998;55:39-47.
40. Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer.* 2002;94:435-442.
41. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.
42. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2000;31:54-58.
43. Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, et al. Integration of interferon-alpha/beta signaling to P53 responses in tumor suppression and antiviral defense. *Nature.* 2003;424:516-523.
44. Moriyama M, Hoshida Y, Kato N, et al. Genes associated with human hepatocellular carcinoma cell chemosensitivity to 5-fluorouracil plus interferon-alpha combination chemotherapy. *Int J Oncol.* 2004;25:1279-1287.

## 進行肝癌の治療最前線

# 門脈腫瘍塞栓を合併した 進行肝細胞癌に対する インターフェロン併用 5FU動注化学療法\*

小尾俊太郎\*\* 今村 潤\*\*  
菅田美保\*\*\* 増崎亮太\*\*\*  
佐藤新平\*\*\* 金井文彦\*\*\*  
建石良介\*\*\* 椎名秀一朗\*\*\*  
吉田晴彦\*\*\* 小俣政男\*\*\*

**Key Words** : hepatocellular carcinoma, portal venous invasion, chemotherapy

### はじめに

近年、画像診断の進歩により、肝細胞癌の早期診断が可能となり、また治療も進歩して、肝細胞癌患者の予後は改善した。しかしながら肝細胞癌の長期予後は、その再発頻度が高いため、いまだ不良である。とくに肝細胞癌の16~65%で合併する門脈腫瘍浸潤は、肝細胞癌患者の予後を著しく悪化させる。肝細胞癌が門脈に浸潤すると、腫瘍細胞が門脈血流を介して肝内転移をひき起こしたり、門脈血流低下により肝不全を惹起するとともに、門脈圧が亢進し腹水貯留や食道静脈瘤破裂を起こす。それゆえ門脈腫瘍浸潤の存在は、病状を悪化させて、さらなる肝細胞癌の治療を困難にする。門脈腫瘍浸潤に対する肝切除の報告はあるが、肝機能が維持されている症例に限られる。門脈腫瘍浸潤に対する肝動脈塞栓術は一般的に禁忌であり、予後も不良である。化学療法も行われているが確立されたプロトコルはなく、効果も限られている。放射線治療は、一部の門脈浸潤に有効であるが、病変の広がりや、肝機能の制約を受ける。

Interferon- $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) と5-fluorourasil (5FU) の併用療法は、1989年にWadlerらによって進行大腸直腸癌において報告された<sup>1)</sup>。1993年にPattらによってIFN  $\alpha$ と5FU(全身投与)の併用療法が、肝細胞癌に有効であることが報告された<sup>2)</sup>。1998年Urabeらによって、IFN  $\alpha$ , 5FU, CDDP, MTXによる多剤併用療法の有効性が報告され<sup>3)</sup>、2002年Sakonらが8例の門脈腫瘍浸潤を伴った肝細胞癌症例において、IFN  $\alpha$ と5FU(肝動注)の併用療法が安全で有効性が高いことを報告した<sup>4)</sup>。これらの報告をもとに、われわれは門脈腫瘍浸潤(VP3,4)を伴う進行肝細胞癌に、IFN併用5FU動注化学療法を行い、その有用性を報告した<sup>5)</sup>。

### 門脈腫瘍浸潤(VP3, 4)を伴う進行肝細胞癌に対するIFN(Natural-alpha)併用5FU動注化学療法の検討

#### 1. 方法・対象

本研究のInclusion criteriaは以下のとおりとした。

- ・一次分枝以上の門脈腫瘍浸潤を伴う肝細胞癌症例。
- ・切除、放射線治療の適応外である症例。
- ・Eastern Cooperative Oncology GroupのPerformance Status<sup>6)</sup> 0-2。

\* Combination therapy of intra arterial 5FU and systemic interferon- $\alpha$  for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion.

\*\* Shuntaro OBI, M.D. & Jun IMAMURA, M.D.: 杏雲堂病院肝臓科(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-8); Department of Hepatology, Kyoundo Hospital, Tokyo 101-0062, JAPAN

\*\*\* Miho KANDA, M.D., Ryota MASUZAKI, M.D., Shinpei SATO, M.D., Fumihiko KANAI, M.D., Ryosuke TATEISHI, M.D., Shuichiro SHINA, M.D., Haruhiko YOSHIDA, M.D. & Masao OMATA, M.D.: 東京大学医学部消化器内科

・コントロール不能な腹水を認めない、白血球数3,000以上、血小板数5万以上、総ビリルビン3未満、血清クレアチニン1.5未満。

・動注カテーテルの植え込みが問題なく施行された症例。

## 2. 効果判定

治療に先立って、Performance Statusを含めた全身状態の評価、腫瘍マーカーを含めた血液生化学検査、そしてダイナミックCTを行った。これらの評価は、治療開始前4週間以内に行った。ダイナミックCTは各クール終了時に、治療効果判定のため撮影した。治療効果判定はECOG criteriaに準じて行われた。

## 3. 動注カテーテル・ポートの植え込み

動注カテーテル(Anthon P-U Catheter, TORAY Co., 東京)は、大腿動脈を直接穿刺し挿入した。抗癌剤が胃や十二指腸へ流入することを防ぐために、右胃動脈と胃十二指腸動脈は、金属コイルを用いて塞栓した。動注カテーテルの先端は、肝動脈に挿入し、側孔を固有肝動脈もしくは総肝動脈に合わせ、肝全体に薬剤が分布するように留置した。動注カテーテルは、動注用ポート(P-U Celsite Port, TORAY Co., 東京)に接続した後、大腿部皮下に植え込んだ。

## 4. プロトコル

すべての患者は、十分なインフォームド・コンセントを行い書面にて承諾を得た。インフォームド・コンセントの後、後述のプロトコルに従って治療を行った。1クールは4週間とした。IFN $\alpha$ (OIF; 大塚製薬, 東京)は、1回500万単位(5MU)を毎週3回筋注(各週とも第1, 3, 5日目)した。結果として1クールにおけるIFN $\alpha$ 総投与量は60MUとなった。5FU(500mg/day, 協和発酵, 東京)は、第1, 2週の第1日目から5日目まで、携帯型の薬剤注入ポンプを用いて、動注カテーテルより肝動脈に持続注入を行った。1クールにおける5FU総投与量は5gとなった。

各クールの終了時、治療効果判定が行われた。IFN併用5FU動注化学療法は、PDと評価された時点で中止した。他の場合、少なくとも2クール以上継続した。またECOG criteriaのlevel 3以上の副作用が出現した場合も中止とした。ただし血小板数、白血球数、総ビリルビンの変化は、

肝硬変に起因し得るので除外した。また、発熱もIFNに起因し得るので除外した。

## 5. 統計解析

平均値の相違は、Student's t-testで解析した。度数分布の相違は、Fisher's exact testあるいはChi-square testで解析した。IFN併用5FU動注化学療法における奏功の予測因子は、ロジスティック回帰を用いて解析した。累積生存はKaplan-Meier法を用いて解析し、グループ内の比較は、Log rank testを用いて解析した。生存に寄与する因子は、historical control群との比較も含めて、Cox proportional hazard regression modelで解析した。

## 結 果

### 1. 患者背景

2000年9月から2004年5月までの期間に、116例の患者を、IFN併用5FU動注化学療法で治療した(表1)。平均年齢は、64歳であった。背景肝障害は、C型慢性肝炎77例、B型慢性肝炎23例、B型慢性肝炎とC型慢性肝炎の併発1例、非B非C型慢性肝炎15例であった。門脈一次分枝までの腫瘍浸潤(Vp3)は88例(76%)、門脈本幹までの腫瘍浸潤(Vp4)は28例(24%)であった。肝内の平均腫瘍径は、8cmであった。Historical control群40例の患者背景も合わせて表1に示した。116名すべての患者は、少なくとも1クールのIFN併用5FU動注化学療法を行い、平均2.1(1-7)クール行った。IFN併用5FU動注化学療法は、各クール終了時、PDと判定された場合は中止し、それ以外は肝機能や全身状態が基準を満たしていれば、治療を継続した。1クールで終了した患者は48例(41%)、同様に2クール32例(28%)、3クール20例(17%)、4クールあるいはそれ以上は継続した患者は、16例(14%)であった。

### 2. 治療効果

CRは19名(16.4%)であった。PRは42名(36.2%)、SDは2名(1.7%)、PDは53名(45.7%)であった。結果として奏効率(CR+PR)は、52.6%であった。CR, PRの維持期間は、それぞれ13.6か月と4.8か月であった。

各種臨床パラメーターからは、最終的な治療効果を、事前に予測することは、不可能であっ

表1 患者背景

Characteristics	IFN+5FU	Control	p value
No. of patients	116	40	
Age (y) <sup>a</sup>	62.7±9.1	64.5±8.4	0.29*
Gender male/female	95/21	32/8	0.79**
Extent of portal vein invasion : trunk/first branch	28/88	15/25	0.23**
Tumor location : unilobular/bilobular	28/88	15/25	0.10**
Tumor size (cm) <sup>a</sup>	9.3±3.8	8.4±4.0	0.09*
Child-Pugh status: A/B/C	7/89/10	6/29/5	0.14**
Total bilirubin (mg/dL) <sup>a</sup>	1.2±0.9	1.4±1.0	0.35*
Albumin (g/dL) <sup>a</sup>	3.4±0.5	3.3±0.5	0.24*
AST (IU/L) <sup>a</sup>	99.7±63.4	86.7±29.4	0.21*
ALT (IU/L) <sup>a</sup>	64.5±77.5	65.6±17.3	0.93*
Prothromin time (%) <sup>a</sup>	81.5±14.1	79.3±13.1	0.38*
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /L) <sup>a</sup>	143000±82000	116000±65000	0.06*
α-fetoprotein <sup>b</sup>	83%, 969	95%, 546	0.84*
[Positivity (>=20 ng/mL)%, median ng/mL]			
Des-γ-carboxy prothrombin <sup>b</sup>	86%, 1585.0	87%, 1307.0	0.06*
[Positivity (>=40 AU/mL)%, median AU/mL]			
Etiology : HBV/HCV/HBV+HCV/others	23/77/1/15	7/31/0/2	0.44**

患者背景はIFN+5FU群とコントロール群の2群間で有意差は認めなかった。

<sup>a</sup> Mean ± SD, <sup>b</sup> Data are expressed as numbers (%)

AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase. \* Student's t-test, \*\* Fisher's exact test

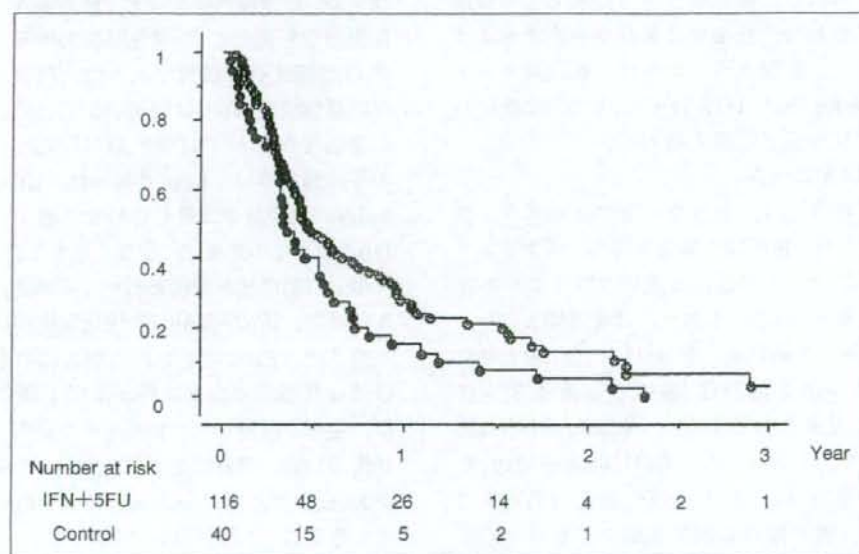


図1 累積生存率

た。ただし、HCV感染の患者群(22%)でCR率が  
高い傾向があった。

治療効果は、治療開始2週間後の腫瘍マ  
ーカーの反応によって、早期に予測できた。腫瘍マ  
ーカーの陽性率は、AFP(>20ng/ml) 88%, DCP  
(>40 AU) 87%であり、少なくともどちらかの

腫瘍マーカーが陽性であった患者は、全体の97  
%であった。治療開始後2週間目の腫瘍マ  
ーカーが減少した患者の多くは、最終的にCR、もしくは  
PRとなった(感度90%, 特異度80%)。

### 3. 安全性

発熱は約90%の患者に認めた。一般に最初の

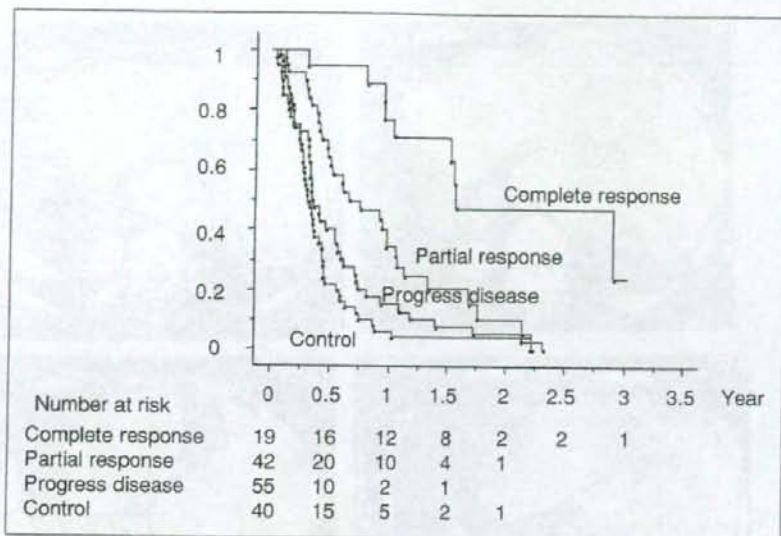


図2 治療効果別累積生存率

表2 生存予測因子の多変量解析

Variable	Risk Ratio	95% CI	p value
Portal vein invasion (main trunk)	0.0043	1.041-1.938	0.0043
Total bilirubin (<1.0 mg/dL)	1.420	1.041-1.938	0.0267
Albumin (>3.3 g/dL)	0.669	0.357-1.192	0.1742
AST (>85 IU/L)	1.002	0.997-1.006	0.8792
ALT (>51IU/L)	1.000	0.995-1.004	0.8807
Des-γ-carboxy prothrombin (>1585 AU/mL)	1.000	1.000-1.000	0.1166
HCV antibody (positive)	1.191	0.722-1.963	0.4939
Complete response	7.293	3.359-15.837	<.0001

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis c virus; CI, confidence interval

IFN投与にひき続いて起こり、IFNの継続とともに減少した。ASTの上昇、白血球数や血小板数の低下は、60~80%の患者で認めたが、これらのために治療を中止した症例は認めず、G-CSF製剤も不要であった。嘔気、嘔吐は、ほとんどがgrade 1であったが、約50%の症例で認めた。grade 3の口内炎とうつ病を各1例認めた。後者の1例は、1クールで治療を中止した。動注カテーテルが原因の合併症は認めなかった。

#### 4. 生存

IFN併用5FU動注化学療法を行った患者の累積生存率を図1に示した。6か月、12か月、24か月の生存率は、それぞれ53%、34%、18%であった。生存期間の中央値は、6.9か月であった。Historical control群の6か月、12か月、24か月の生

存率は、それぞれ40%、15%、5%であった。両群間の生存率は、統計学的に有意差を認めた(Log rank testにて $p < 0.01$ )。治療効果は、生存期間に影響した(図2)。CRはもっとも良い生存率で、1年生存率81%、2年生存率59%であった。これとは対照的に、SDあるいはPDの生存率は不良であった。PRの生存率は、両者の中間的生存率となり、1年生存率43%、2年生存率18%であった。単変量解析と多変量解析(表2)の結果、生存予測因子は、CR( $p < 0.0001$ )、治療回数( $p = 0.0038$ )、門脈浸潤の程度( $p = 0.00123$ )、総ビリルビン値( $p = 0.0339$ )であった。肝細胞癌の門脈本幹への腫瘍浸潤と総ビリルビン値>1.0以上は、治療効果とは関係のない独立した予後不良予測因子であった。



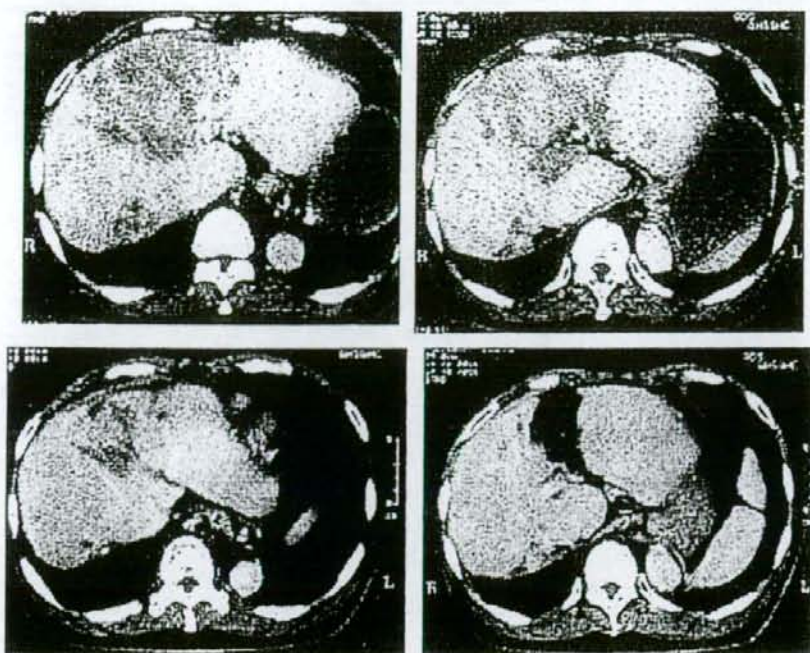


図3 治療前CT(上段), 治療後CT(下段)

上段: 治療前 S4を中心とする塊状の肝細胞癌で門脈右枝の腫瘍塞栓を伴っていた。  
下段: 治療後 S4を中心とする塊状の肝細胞癌はほぼ消失し, 門脈右枝には門脈血流が戻った。

## 5. 症例呈示

症例は63歳男性, 肝細胞癌のため1998年3月に肝部分切除を施行された。肝切除後1年目に肝内に多発再発を認め, 肝動脈塞栓術を行った。再発を繰り返したため, 繰り返し肝動脈塞栓術を行った。しかし2002年8月には, S4を中心に塊状の肝細胞癌を認め, 門脈右枝を占める腫瘍浸潤(Vp3)も伴っていた。そこで2002年9月から2002年11月までの間に, 3クルールのIFN併用5FU動注化学療法を行った。結果としてDCPは, 14,400から30まで低下し, AFPも96,497から48まで低下した。治療終了時のCT検査では, 肝細胞癌は門脈浸潤も含めて消失し, 門脈血流は回復した(図3)。

### 門脈腫瘍浸潤(Vp3, 4)を伴う進行肝細胞癌に対する, Peg-IFN併用5FU動注化学療法とIFN(Natural-alpha)併用5FU動注化学療法の比較検討

近年, ポリエチレングリコールをインターフェロンに結合させ, 安定したインターフェロンの

血中濃度を維持し, 週1回の注射で優れた効果が得られるように作られたペグインターフェロン製剤が市販(2003.12)された。今回, IFN併用5FU動注化学療法におけるインターフェロン $\alpha$ と, ペグインターフェロン $\alpha$ -2bの有用性を比較検討することを研究目的とした。また, 予後規定因子と奏功予測因子についても解析した。

#### 1. 研究方法

対象, 効果判定, 動注カテーテル・ポートの植え込み, 統計解析は, IFN(Natural-alpha)併用5FU動注化学療法の検討と同様(前述)にした。

#### 2. プロトコール

すべての患者は, 十分なインフォームド・コンセントを行い書面にて承諾を得た。インフォームド・コンセントの後, 後述のプロトコールに従って治療を行った。1クルールは4週間とした(図4)。

##### (1) Natural-alpha群

IFN $\alpha$ (OIF; 大塚製薬, 東京)は, 1回500万単位(5MU)を毎週3回筋注(各週とも第1, 3, 5日目)した。結果として1クルールにおけるIFN $\alpha$ 総

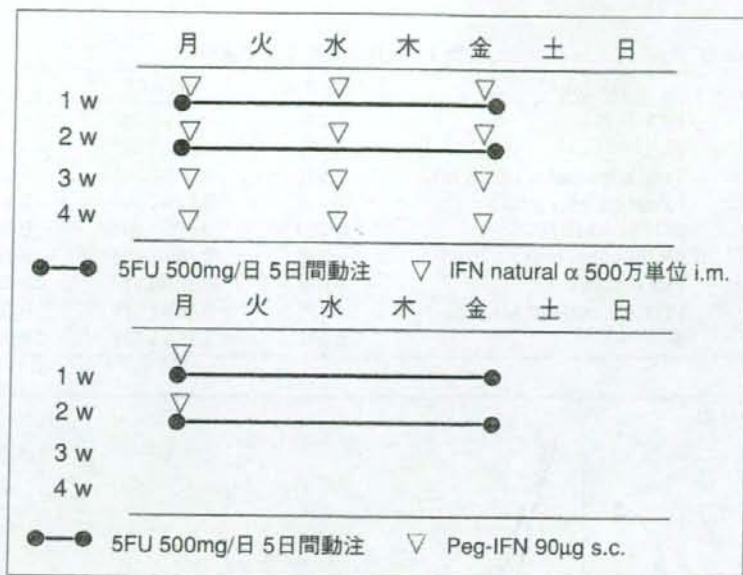


図4 プロトコール

表3 患者背景

	Natural-Alpha (n=106)	Peg-IFN (n=156)	p value
年齢	63	65	0.37
男性/女性	87/19	127/29	0.89
Vp3/4	83/23	99/57	0.01
腫瘍径 (cm)	8	8	0.29
T.Bil (mg/dL)	1.0	1.1	0.16
Alb (g/dL)	3.4	3.3	0.89
GOT (IU/L)	85.5	84.0	0.69
GPT (IU/L)	51.5	48	0.11
PT (%)	81	72	<0.0001
血小板数 (×10 <sup>9</sup> /L)	12.9	11.8	0.15
AFP (ng/mL)	932	744	0.21
DCP (AU/mL)	1220	2510	0.57
ウイルス: B/C/BC/NBNC	18/71/1/10	39/100/0/17	0.63

投与量は60MUとなった。

#### (2) Peg-IFN群

Peg-IFN (Pegasys; 中外製薬, 東京)は, 1回90µgを毎週1回皮下注(5FU併用時のみ, つまり第8日目と15日目のみ)した。結果として1クールにおけるPeg-IFN総投与量は180µgとなった。5FU(500mg/day, 協和発酵, 東京)は, 両群ともに第1, 2週の第1日目から5日目まで, 携帯型の薬剤注入ポンプを用いて, 動注カテーテルより肝動脈に持続注入を行った。1クールにおける5FU総投与量は5gとなった。

各クールの終了時, 治療効果判定が行われた。

IFN併用5FU動注化学療法は, PDと評価された時点で中止した。他の場合, 少なくとも2クール以上継続した。またECOG criteriaのlevel 3以上の副作用が出現した場合も中止とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

Natural-alpha群106例, Peg-IFN群156例を比較検討した。患者背景を表3に示す。Peg-IFN群では, VP4の比率が37%とNatural-alpha群の26

表4 生存に対する多変量解析

Variables	Risk Ratio	95% CI	p value
HCV 抗体(-)	1.278	0.944-1.731	0.11
腹水(-)	0.391	0.260-0.588	<0.0001
Total bilirubin (<1.0 mg/dL)	0.942	0.683-1.300	0.72
Albumin (>3.4 g/dL)	0.759	0.549-1.050	0.10
GOT (<85 IU/L)	0.770	0.572-1.035	0.08
Prothrombin time (>76%)	0.870	0.646-1.194	0.41
門脈浸潤 (Vp3)	0.878	0.527-0.917	0.05
PIVKA II (<1820 AU/mL)	0.725	0.600-1.059	0.12
奏功(-)	3.997	2.878-5.551	<0.0001

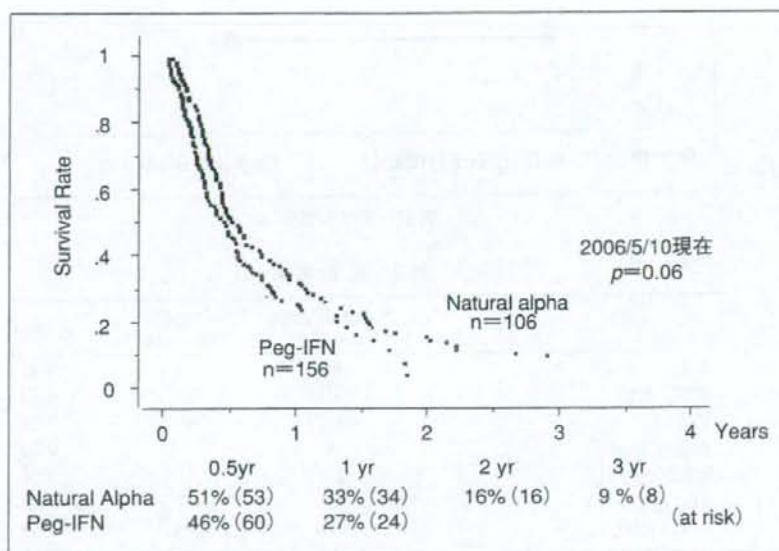


図5 生存率 Natural alpha v.s. Peg-IFN

%に比較して1.4倍高かった。また、プロトロンビン時間もPeg-IFN群では約10%低かった。それ以外の検討項目においては両群間で有意差は認めなかった。

## 2. 治療効果

Natural-alpha群106例中、CR 19例、PR 33例であり、奏功率49%、CR率18%であった。一方Peg-IFN群156例中、CR 17例、PR 58例であり、奏功率48%、CR率11%であった。両群間で奏功率に有意差を認めなかったが、Peg-IFN群でCR率が低かった。

Natural-alpha群106例、Peg-IFN群156例、総計262例において、各種臨床パラメーターから、治療効果予測因子を解析した(表4)。多変量解析の結果、血小板数が12万未満であること、門脈

浸潤が一時分枝(VP3)に留まるもの、総ビリルビンが1以下(正常)の症例が、奏功しやすいことが判明した。実際、血小板数12万未満の症例では、奏功率61%、VP3症例では奏功率57%、総ビリルビン正常の症例では奏功率55%であった。さらに血小板数12万未満、門脈浸潤がVP3に留まるもの、総ビリルビンが正常の3要素をすべて満たす症例では、奏功率が実に80%となった。

## 3. 生存

Natural-alpha群106例、Peg-IFN群156例それぞれの累積生存率を図5に示した。Natural-alpha群106例の6か月、12か月、24か月の生存率は、それぞれ51%、33%、16%であった。一方、Peg-IFN群156例の6か月、12か月の生存率は、それぞれ46%、27%であった。生存率はNatural-alpha

表5 効果予測因子に対する多変量解析

Variables	Risk Ratio	95% CI	p value
HCV抗体(+)	1.681	0.943-2.998	0.08
腹水(+)	0.565	0.248-1.287	0.17
血小板数(<12万)	3.095	1.749-5.476	<0.0001
Total bilirubin(>1.0 mg/dL)	0.558	0.308-1.010	0.05
GOT(>85 IU/L)	0.674	0.380-1.193	0.18
門脈浸潤(Vp4)	0.403	0.217-0.749	0.004
腫瘍径(>8 cm)	0.928	0.516-1.669	0.80

群がPeg-IFN群よりも良い傾向にあった( $p=0.06$ )。しかし両群間では、VP4の比率に有意差があり、これを補整すると生存率の有意差は消失した。

Natural-alpha群106例、Peg-IFN群156例、総計262例において、各種臨床パラメーターから、治療効果予測因子を解析した(表5)。多変量解析の結果、腹水(Risk Ratio 0.391, 90% CI 0.260-0.558)、門脈浸潤の程度VP3(RR 0.878, 90% CI 0.527-0.917)、奏功(RR 3.997 90% CI 2.878-5.551)であった。肝細胞癌の門脈本幹への腫瘍浸潤と総ビリルビン値>1.0以上は、治療効果とは関係のない独立した予後不良予測因子であった。

## 考 察

IFN(natural-alpha)併用5FU動注化学療法は、門脈腫瘍塞栓を伴った進行肝細胞癌において、実に52%の奏功率であった。とくに16例の患者はCRに至り、少なくとも4週間にわたって、門脈腫瘍浸潤と肝内腫瘍はともに消失した。CR症例における生存率の改善は著明であり、1年生存率81%、2年生存率59%であった。一方Historical control群の生存率は、1年15%、2年5%であり、両群の生存率は対照的であった。Sakonらが報告したIFN併用5FU動注化学療法のPilot studyの成績は本研究よりも、さらに優れていたが、以下に起因するものと思われた<sup>4)</sup>。まず今回の対象症例の門脈浸潤は、一次分枝のみならず24%の症例において門脈本幹まで及んでいたこと、また74%の症例は再発例であったこと、さらに67%の症例において、総ビリルビン値が1.0mg/dlを超えており、肝機能が不良であったことが原因と思われた。

5FU動注化学療法単独では、奏功率が13~22%

と低く、生存期間の中央値も3.5~14か月であった。IFN $\alpha$ は、肝細胞癌に対して抗癌作用をもつと思われたが、Llovetらが行ったRCTの結果、臨床的效果は見出されなかった<sup>7)</sup>。それゆえ、IFNと5FUの組み合わせは、ある種の相乗効果があると思われるが、その活性のメカニズムはいまだ解明されていない。最近IFN $\alpha$ は、5FUのアポトーシス反応を増強させるp53を誘導することが報告された<sup>8)</sup>。われわれはIFN $\alpha$ と5FUの併用が8種類の異なるヒト肝細胞癌のCell lineのうち5種のCell lineにおいて、IFN $\alpha$ が5FUの感受性を著明に増強させることを見出した<sup>9)</sup>。この反応を起こしたCell lineにおけるいくつかの遺伝子は、他とは異なる表現型を示した。これらの遺伝子のさらなる研究は、分子レベルでIFNと5FUの組み合わせによる相乗効果のメカニズムを解明し、この併用療法の効果予測を可能とするかもしれない。

IFN併用5FU動注化学療法によって、完全寛解となった症例では、著明に生存期間を改善することができた。それゆえにわれわれは完全寛解率をさらに高めなければならない。本研究の完全寛解率は16%であり、決して満足のいくものではない。プロトコルの改良によって、部分寛解から完全寛解への治療効果の改善が図れるかもしれない。近年、ポリエチレングリコールをインターフェロンに結合させ、安定したインターフェロンの血中濃度を維持し、週1回の注射で優れた効果が得られるように作られたペグインターフェロン製剤が市販(2003.12)され、IFN併用5FU動注化学療法におけるインターフェロン $\alpha$ と、ペグインターフェロン $\alpha$ -2bの比較検討を行った。Peg-IFNの量が少なかったためか、奏功率は不変であったがCR率がペグインターフェロン群