

Table 1
Clinical trials of epidermal growth factor receptor targeted agents for hepatocellular carcinoma

	Class of anti-EGF agent	Targets	Study design	n	Response rate (%)	Disease control rate (%)	PFS at 6 months (%)	Median PFS	Median OS (mo)	Author	Year
Erlotinib	Tyrosine-kinase	HER1/EGFR	Phase II	38	9	59	32	3.2 mo	13.0	Philip	2005 [23]
Erlotinib	inhibitor	HER1/EGFR	Phase II	40	0	43	28	3.1 mo	6.3	Thomas	2007 [24]
Lapatinib	inhibitor	HER1/EGFR + HER2	Phase II	40	5	38	—	2.3 mo	6.2	Ramanathan	2006 [25]
Cetuximab	Antibody	HER1/EGFR	Phase II	32	0	44	—	8 wk	—	Graenwald	2007 [26]
Cetuximab			Phase II	30	0	17	3	1.4 mo	9.6	Zhu	2007 [27]
GEMOX/cetuximab			Phase II	45	24	65	42	4.5 mo	9.2	Louafi	2007 [28]

Response = complete response + partial response; disease control = complete response + partial response + stable disease; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

rates, was evaluated. The antitumor activity was basically evaluated based on the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), and CR or PR needed to be confirmed at least 4-week intervals, and the SD, at 6–8-week intervals. Evaluation by CT or MRI was performed every 6–8 weeks. Although the interval for assessment of the CR, PR and SD has been shown to vary among trials, the DCR appears to vary little, and it seems evaluation of the DCR may be a valid approach in these trials. In those phase II trials of tyrosine-kinase inhibitors in HCC, the response rate and the median progression-free survival (PFS) or time-to progression (TTP) were similar, from 0% to 9% and from 2 to 3 months, respectively, whereas the median OS varies from 6 to 13 months (Table 1). Although both erlotinib and lapatinib administered alone were well tolerated (Table 3), their antitumor activity against HCC seems modest.

Cetuximab is a chimeric monoclonal Ig G1 antibody directed against the EGFR and blocks binding of endogenous EGFR ligands (particularly of EGF and TGF- α). Cetuximab was investigated whether it has the potency of anti-neoplastic effect in human HCC cells [29]. The study showed that cetuximab inhibited growth of p53 wild-type HepG2 HCC cells. Furthermore, the combination of cetuximab with tyrosine-kinase inhibitors, the HMG-CoA-reductase inhibitor fluvastatin or doxorubicin resulted in synergistic antiproliferative effects [29]. In 2007, three phase-II studies using cetuximab have been reported (Table 1). Although cetuximab administered alone seemed to be well tolerated (Table 3), the drug demonstrated little antitumor activity against HCC. Cetuximab alone or combination of cetuximab and cytotoxic chemotherapy appears not to be worthy of further investigation of a large-scale phase III trial.

1.2. Vascular endothelial growth factor

HCC is generally hypervascular and contains rich tumor vascularity. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is related to angiogenesis and one of the important factors involved in the angiogenesis of HCC [30–33]. Moreover, VEGF promotes HCC development and metastasis, and serum VEGF level is a significant independent prognostic factor in patients with HCC [32,34]. The mechanism of effects of anti-VEGF agent has been examined. Solid tumors including HCC require blood vessels for growth. Tumor vessels are structurally and functionally abnormal, contributing to the increase in interstitial fluid pressure within the tumor [35–37]. Anti-VEGF treatment leads to pruning of the tumor vasculature, reduction in vessel tortuosity, and a drop in interstitial fluid pressure, a process termed vessel normalization [35–37]. Furthermore, it was reported that combination of a cytotoxic drug with anti-VEGF agent leads to a rapid decrease in interstitial fluid pressure, which may enhance the delivery of chemotherapy to tumor cells [37]. As a result, tumor reduction and improvement of survival rates are led. Various inhibitors targeting VEGF have been developed for the treatment of HCC. Some VEGF or VEGF receptor (VEGFR)

targeting agents have been investigated for HCC treatments in phase I and/or II studies (Table 2).

Bevacizumab (Avastin; Genentech Inc., South San Francisco, CA), a recombinant, humanized monoclonal antibody that targets VEGF [37], has been investigated in phase-II studies of bevacizumab alone or combination with other agents [38–42]. These studies showed that response rates were moderate from 10% to 20% and achieved a high disease control rate of 47–90%. The median PFS was also achieved very promising, ranging from 5.3 to 9.0 months, especially combination of bevacizumab and erlotinib [41]. Further large-scale clinical trials of the combination therapy, such as bevacizumab and erlotinib, are warranted.

Various small molecular multi-kinase inhibitors including VEGFR have been investigated for HCC. Sorafenib, an oral multi-kinase inhibitor, blocks tumor cell proliferation mainly by targeting Raf/MAPK-ERK kinase (MEK)/extracellular signal regulated kinase (ERK) signaling at the level of Raf kinase, and exerts an antiangiogenic effect by targeting VEGFR-2/3 [43]. Addition a role of VEGFR for development and progression of HCC, some studies demonstrated that MAPK/ERK activation in human HCC play an important role in multistep hepatocarcinogenesis, especially in the progression of HCC [48,49]. Over-expression of activated MEK1 in HCC cell lines enhanced tumor growth and survival by preventing apoptosis [50]. Therefore, blocking MEK-MAPK activity through Raf kinase may offer therapeutic benefits in HCC. In a phase II study of sorafenib, the response rate was only 2%, but 4.2 months of the median TTP was achieved [43]. A phase I study of sorafenib in Japanese HCC patients showed that the safety profile was similar to that in the phase II study of sorafenib in the USA and that the recommended dose was the same, dose of 400 mg bid in the USA. The response rate was 4%, and the median TTP and the OS were 4.9 and 15.6 months, respectively, in Japanese HCC patients [44]. TSU-68 is an oral anti-angiogenesis compound that blocks VEGFR-2, PDGFR, and FGFR. The phase I/II study showed that it was well tolerated in patients with HCC and that the response rate was 7%. The study was reported on going at that point [45]. Sunitinib is also an oral multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor with active against VEGFR, PDGFR, and c-kit. It was reported that sunitinib has also activity against advanced HCC in the phase II study [46,47].

At the 2007 ASCO annual meeting, a randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced HCC was reported [51]. Six hundreds and two patients were randomized to two groups. The time-to progression was 5.5 months for sorafenib and 2.8 months for placebo, and the hazard ratio for sorafenib was 0.58 (95% CI: 0.44–0.74; $p=0.000007$). The median OS was 10.7 months for sorafenib and 7.9 months for placebo, and the hazard ratio for OS for sorafenib was 0.69 (95% CI: 0.55–0.87; $p=0.00058$). This trial demonstrated a statistically significant improvement not only in the progression but also in the survival by sorafenib in those patients. Thus, sorafenib is the first systemic therapy

Table 2
Clinical trials of vascular epidermal growth factor (VEGF) or VEGF receptor targeted agents for hepatocellular carcinoma

Class of anti-VEGF agent	Targets	Study design	n	Response rate (%)	Disease control rate (%)	PFS at 6 months (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Author	Year
Bevacizumab		Phase II	30	10	80	—	6.5	—	Schwartz	2006 [38]
Bevacizumab		Phase II	30	13	67	—	—	—	Malik	2007 [39]
GEMOX/bevacizumab	VEGF	Phase II	33	20	47	48	5.3	9.6	Zhu	2006 [40]
Bevacizumab/erlotinib		Phase II	34	21	79	—	9.0	19.0	Thomas	2007 [41]
Cape/Ox/bevacizumab		Phase II	32	13	90	—	4.5	10.6	Sun	2007 [42]
Sorafenib	Raf/VEGFR-2, PDGFR	Phase II	137	2	42	37	4.2	9.2	Abou-Alfa	2006 [43]
Sorafenib		Phase I	25	4	80	—	4.9	15.6	Furuse	2008 [44]
TSU-68	VEGFR-2, PDGFR, FGFR	Phase I/II	15	7	47	—	—	—	Kanai	2006 [45]
Sunitinib	VEGFR-2, PDGFR, c-Kit	Phase II	26	4	42	—	4.1	11.6	Zhu	2007 [46]
		Phase II	37	3	38	—	4.8	10.4	Faire	2007 [47]

GEMOX, combination regimen of gemcitabine and oxaliplatin; cape, capecitabine; ox, oxaliplatin, response = complete response + partial response; disease control = complete response + partial response + stable disease; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

Table 3
Major toxicity of growth factor inhibitors

Agent	Major toxicity	Author	Year
Erlotinib	Rash, fatigue, diarrhea, bilirubin elevation, anorexia, nausea, vomiting	Philip	2005 [23]
Erlotinib	Diarrhea, rash, fatigue, nausea, pruritus	Thomas	2007 [24]
Lapatinib	Elevation of liver enzymes, diarrhea, nausea, vomiting, rash, anemia, thrombocytopenia	Ramanathan	2006 [25]
Cetuximab	–	Gruenwald	2007 [26]
Cetuximab	Acneiform rash, fatigue, hypomagnesemia, nausea	Zhu	2007 [27]
GEMOX/cetuximab	Thrombocytopenia, neutropenia, acneiform rash, asthenia, neurotoxicity	Louafi	2007 [28]
Bevacizumab	Transient ischemic attack, fatigue, abdominal pain, gastric ulcer, hypertension, hyperbilirubinemia, rash, proteinuria	Schwartz	2006 [38]
Bevacizumab	Transient ischemic attack, hemorrhagic ascites, proteinuria, fatigue, epistaxis, hypertension, proteinuria	Malka	2007 [39]
GEMOX/bevacizumab	Hypertension, proteinuria, epistaxis, hematochezia, upper GI bleed, small bowel perforation	Zhu	2006 [40]
Bevacizumab/erlotinib	AST/ALT elevation, hyperkalemia, acne, diarrhea, proteinuria, GI bleed, fatigue, hypertension	Thomas	2007 [41]
Capec/Ox/bevacizumab	Peripheral neuropathy, fatigue, hand-foot syndrome, gastrointestinal perforation, sepsis, dizziness, neutropenia	Sun	2007 [42]
Sorafenib	Hand-foot skin reaction, rash, fatigue, diarrhea	Abou-Alfa	2006 [43]
Sorafenib	Lymphopenia, thrombocytopenia, weight loss, hand-foot skin reaction, rash, pruritus, diarrhea, elevation of lipase and amylase	Furuse	2008 [44]
TSU-68	Hypoalbuminemia, diarrhea, abdominal pain, fever, AST/ALT elevation	Kanai	2006 [45]
Sunitinib	Neutropenia, lymphopenia, AST/ALT elevation, fatigue, rash, thrombocytopenia	Zhu	2007 [46]
Sunitinib	Thrombocytopenia, thrombocytopenia, neutropenia, AST elevation, CNS symptoms, asthenia, hemorrhage	Faivre	2007 [47]

GEMOX, combination regimen of gemcitabine and oxaliplatin; cape, capecitabine; ox, oxaliplatin.

to prolong survival in advanced HCC patients. In addition to using sorafenib, investigation of new chemotherapeutic regimens in large-scale RCTs using sorafenib-alone as the control treatment is proposed. Furthermore, the suitability of using sorafenib in various other settings besides the advanced HCC setting, such as in the adjuvant setting and in combination with other agents is also expected to be examined.

1.3. Future directions in relation to the use of growth factor inhibitors

Based on the results of clinical trials using EGF and VEGF receptor inhibitors, the possibility of synergetic effects between the biologic agents and cytotoxic therapies should be discussed. Although gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) and capecitabine + oxaliplatin (Capox) in combination with bevacizumab have been investigated as regimens combining cytotoxic agents and a biologic agent, these combination regimens did not seem to be superior to bevacizumab alone [38,39,42,43]. While the response rate and PFS in patients treated with the combination of GEMOX and cetuximab appeared to be better than those in the patients treated with cetuximab alone, the survival benefit was not clear [26–28]. On the other hand, combinations of EGFR and VEGF inhibitors such as erlotinib and bevacizumab have shown very promising results [42]. So far, combinations

of cytotoxic chemotherapy + biologic agents or of two or more biologic agents have not been sufficiently investigated. Therefore, the usefulness of these combinations must be investigated.

Most molecular targeted agents including growth factor inhibitors are regarded as cytostatic agents. While the survival benefit should be finally evaluated in a phase III study because of the heterogeneity of HCC, various endpoints as surrogate markers are selected in phase-II studies. Although response rate is often set as primary endpoint in small phase-II studies of cytotoxic chemotherapy, the appropriate endpoints should be considered in phase-II studies of molecular targeted agents, especially for HCC that is known as chemo-resistant. In two sorafenib studies in the USA and Japan, the response rate was only 2–4% and the disease control rate varies 42–80%, whereas the TTP was approximately equal, 4.2 and 4.9 months. In a phase III study of sorafenib, the TTP was also 5.5 months, similar to that in phase-II studies, while that of placebo arm was 2.8 months [51].

The existence of a relationship between the TTP/PFS and OS has been reported in patients with other solid tumors [52,53]. A correlation between PFS and OS was reported in colorectal cancer patients receiving chemotherapy with 5-FU/leucovorin and bevacizumab [52]. The TTP was also shown to be well correlated to the OS in a

pooled analysis of many phase-II studies for biliary tract cancer [53]. On the other hand, a trend for marked variability of the OS as compared with that of the TTP/PFS has been observed in phase-II studies for HCC, which could probably be ascribed to the heterogeneity of HCC. Thus, assessment of the TTP is probably more suitable for assessing the efficacy in phase-II studies for HCC. Furthermore, investigation of the possible existence of a correlation between TTP/PFS and OS is required in patients with HCC who are treated with growth factor inhibitors, in order to establish an appropriate design of phase-II studies for HCC.

Regarding indication of molecular targeted therapy, there are two important targets of HCC stages. One is the treatment for advanced HCC like conventional chemotherapy to prolong the survival in patients with metastatic disease or TACE refractory disease who cannot be treated with local treatments. The other is an adjuvant treatment after local treatments like surgical resection, ablation therapy, and TACE. Rather than gross advanced tumor, tiny residual tumors after these local treatments seem to be effectively treated with cytostatic agents like growth factor inhibitors. Furthermore, there is possibility to prevent promotion to cancer from precancerous lesion like dysplastic nodules accompany with cirrhotic liver using growth factor inhibitors. In the future, in addition to the assessment of its usefulness for advanced-stage HCC, investigation of the usefulness of molecule-targeted therapy in the adjuvant or prophylactic setting is also expected.

2. Conclusions

Despite multidiscipline treatments for HCC effective systemic therapies is necessary to improve the survival of HCC patients. Numerous growth factor inhibitors such as gefitinib, erlotinib, cetuximab, trastuzumab, bevacizumab, sunitinib and sorafenib have recently approved in a variety of solid tumors based on results of RCTs. In patients with advanced HCC, the survival benefit of sorafenib has been demonstrated in a RCT for the first time, and the drug has recently been approved for the treatment of HCC in Europe and USA. Moreover, other promising agents also need to be developed for prolonging the survival further in HCC patients. Sunitinib has shown promising activity against HCC in phase-II studies, and large-scale randomized trial of sunitinib is warranted. Some agents targeted selectively at VEGFR are currently being investigated for various solid tumors, and they may eventually also come to be applied for the treatment of HCC.

Although further conducting clinical trials of systemic chemotherapy including growth factor inhibitors is required, there are various obstacles such as heterogeneity of HCC and underlying chronic liver disease. Since HCC is a heterogeneous disease in terms of its etiology and various degrees of underlying chronic liver disease, preliminary clinical trials like phase I study may need to investigate the pharmacokinetics or optimal dose of chemotherapeutic agents. Liver

dysfunction due to chronic liver disease often affects the efficacy of chemotherapy. Therefore, the efficacy needs to be evaluated according to the degree of impairment of liver function (Child-Pugh classification).

Furthermore, numerous factors which affect the prognosis in patients with HCC including the stage, the degree of liver damage and performance status require well-designed clinical trials. In addition, to establish optimal chemotherapy using growth factor inhibitors, identification of molecular profiles using tissue specimens and proper patient selection may be necessary.

Reviewers

Dr. Melanie B. Thomas, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Department of Gastrointestinal Medical Oncology, Unit 426, Houston, TX 77030, United States.

Professor Alberto Sobrero, Head, Medical Oncology Unit, University Hospital San Martino, Medical Oncology Department, Largo Benzi 10, I-16132 Genova, Italy.

References

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80(6):827–41.
- [2] McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001;94(2):290–6.
- [3] Number of deaths and proportional mortality rates from malignant neoplasms by site in Japan; 2003. <http://www.fpcr.or.jp/publication/pdf/statistics2005.pdf> (accessed 10 May, 2007).
- [4] Ikai I, Aril S, Ichida T, et al. Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res* 2005;32(3):163–72.
- [5] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340(10):745–50.
- [6] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35(3):519–24.
- [7] Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no anti-tumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62(3):479–83.
- [8] Colleoni M, Nole F, Di Bartolomeo M, de Braud F, Bajetta E. Mitoxantrone in patients affected by hepatocellular carcinoma with unfavorable prognostic factors. *Oncology* 1992;49(2):139–42.
- [9] Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5(7):1676–81.
- [10] Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Takezako Y, Morizane C. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103(4):756–62.
- [11] Boucher E, Corbinais S, Brissot P, Boudjema K, Raoul JL. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50(4):305–8.
- [12] Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(3):421–7.
- [13] Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil

- (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(20):1532–8.
- [14] Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002;95(3):588–95.
- [15] Ota H, Nagano H, Sakon M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 2005;93(5):557–64.
- [16] Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999;82(2–3):241–50.
- [17] Gibbs JB. Anticancer drug targets: growth factors and growth factor signaling. *J Clin Invest* 2000;105(1):9–13.
- [18] Hung WC, Chuang LY, Tsai JH, Chang CC. Effects of epidermal growth factor on growth control and signal transduction pathways in different human hepatoma cell lines. *Biochem Mol Biol Int* 1993;30(2):319–28.
- [19] Daveau M, Scotte M, Francois A, et al. Hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, and their receptors as combined markers of prognosis in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2003;36(3):130–41.
- [20] Morimitsu Y, Hsia CC, Kojiro M, Tabor E. Nodules of less-differentiated tumor within or adjacent to hepatocellular carcinoma: relative expression of transforming growth factor-alpha and its receptor in the different areas of tumor. *Hum Pathol* 1995;26(10):1126–32.
- [21] Ito Y, Takeda T, Sakon M, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001;84(10):1377–83.
- [22] Noonberg SB, Benz CC. Tyrosine kinase inhibitors targeted to the epidermal growth factor receptor subfamily: role as anticancer agents. *Drugs* 2000;59(4):753–67.
- [23] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6657–63.
- [24] Thomas MB, Dutta A, Brown T, et al. A phase II open-label study of OSI-774 (NSC 718781) in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005 Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:317s [abstr 4038].
- [25] Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A California Consortium (CCC-P) Trial. *J Clin Oncol*, 2006 Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:181s [abstr 4010].
- [26] Gruenewald V, Wilkens L, Gebel M, et al. A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma: final results. *J Clin Oncol*, 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:222s [abstr 4598].
- [27] Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110:581–9.
- [28] Louafi S, Hebbler M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine, oxaliplatin (GEMOX) and cetuximab for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC): results of the phase II study ERGO. *J Clin Oncol*, 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:221s [abstr 4594].
- [29] Huether A, Hopfner M, Baradari V, Schuppan D, Scherubl H. EGFR blockade by cetuximab alone or as combination therapy for growth control of hepatocellular cancer. *Biochem Pharmacol* 2005;70(11):1568–78.
- [30] Miura H, Miyazaki T, Kuroda M, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997;27(5):854–61.
- [31] Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28(1):68–77.
- [32] Chao Y, Li CP, Chau GY, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin in patients with resectable hepatocellular carcinoma after surgery. *Ann Surg Oncol* 2003;10(4):355–62.
- [33] Poon RT, Lau CP, Ho JW, Yu WC, Fan ST, Wong J. Tissue factor expression correlates with tumor angiogenesis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(14):5339–45.
- [34] Poon RT, Ho JW, Tong CS, Lau C, Ng IO, Fan ST. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2004;91(10):1354–60.
- [35] Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, Winkler F, Hicklin DJ, Jain RK. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res* 2004;64(11):3731–6.
- [36] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307(5706):58–62.
- [37] Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005;65(3):671–80.
- [38] Schwartz JD, Schwartz M, Lehrer D, et al. Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J Clin Oncol*, 2006 Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:213s [abstr 4144].
- [39] Malka D, Dromain C, Farace F, et al. Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. *J Clin Oncol* 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:215s [abstr 4570].
- [40] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1898–903.
- [41] Thomas MB, Chadha R, Iwasaki M, Glover K, Abbruzzese JL. The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:214s [abstr 4567].
- [42] Sun W, Haller DG, Mykailowycz K, et al. Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II study. *J Clin Oncol* 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:214s [abstr 4574].
- [43] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):293–300.
- [44] Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99(1):159–65.
- [45] Kanai F, Yoshida H, Teratani T, et al. New feasibility study design with hepatocellular carcinoma: A phase I/II study of TSU-68, an oral angiogenesis inhibitor. *J Clin Oncol* 2006 Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:213s [abstr 4145].
- [46] Zhu AW, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:231s [abstr 4637].
- [47] Faivre SJ, Raymond E, Douillard J, et al. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:149s [abstr 3546].
- [48] Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27(4):951–8.
- [49] Schmidt CM, McKillop IH, Cahill PA, Sitzmann JV. Increased MAPK expression and activity in primary human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236(1):54–8.
- [50] Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, Tan PH, Soo KC, Tran E. Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 2003;3:19.

- [51] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007 Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:962a [abstr LBA 1].
- [52] Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004;9(Suppl. 1):11–8.
- [53] Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(6):896–902.

Biography

Junji Furuse currently works as a medical doctor at Division of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan. In 1984, he graduated from Chiba University of Medical School and then attended the First Internal Medicine Department in Chiba University. After completing residency in internal medicine, he spe-

cialized in gastroenterology and hepatology between 1988 and 1992. Since 1992, he has worked as a medical oncologist at the National Cancer Center Hospital East. He has just launched division of medical oncology as a professor in School of Medicine, Kyorin University in March 2008. Dr. Furuse is focusing his clinical practice and research in the areas of medical treatment of hepatobiliary and pancreatic cancers. He is the principal investigator on several clinical trials of systemic chemotherapy and/or chemoradiotherapy in hepatobiliary and pancreatic cancer, and a co-investigator on numerous clinical trials. He has contributed to the writing of over 200 articles and abstracts, some of which he has also presented at various international and national congresses. Dr. Furuse is an active member of many societies not only in Japan also internationally including the American Society of Clinical Oncology and the European Society of Medical Oncology.

トピックス
分子標的治療

Targeted therapy for hepatocellular carcinoma

古瀬 純司* 仲地 耕平** 鈴木英一郎** 清水 怜** 光永 修一**

Junji Furuse

Kohei Nakachi

Eiichiro Suzuki

Satoshi Shimizu

Shuichi Mitsunaga

●要旨●肝細胞癌における治療戦略上、これまで化学療法はほとんど考慮されてこなかった。上皮成長因子などの細胞シグナル伝達経路や血管内皮増殖因子など、癌の増殖、転移に関する分子生物学的特性に基づく分子標的薬の開発が進み、化学療法の環境も変化してきた。肝細胞癌では従来の殺細胞性抗癌剤は併用療法により高い奏効率が得られるものの、生存期間の延長にはつながらず、標準的治療は確立していなかった。2007年、マルチキナーゼ阻害薬 sorafenib は無作為化比較試験により奏効率は2~4%と低いものの、placebo群に比べ無増悪生存期間と全生存期間の延長が報告された。sorafenib は肝細胞癌の標準的治療法と位置付けられるものと期待されている。さらに今後、新しい分子標的薬や併用療法などの試み、局所治療の補助療法など肝細胞癌の治療戦略に大きな変化がもたらされるものと考えられる。

●key words: 肝細胞癌, 上皮成長因子受容体, 血管内皮細胞増殖因子受容体, 全身化学療法

はじめに

肝細胞癌の治療は一般に癌進行度と肝障害度に応じて治療選択が行われ、肝切除などの局所療法から化学療法までその治療法は多岐にわたる。肝細胞癌に対する治療選択については日本では「肝癌診療ガイドライン」による肝細胞癌治療アルゴリズムが公表されている¹⁾。また Barcelona group による Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification²⁾は進行度と全身状態 (performance status; PS) や肝障害度から治療選択を示し、ヨーロッパを中心に用いられている。これらの治療選択のガイドラインにおいて、肝切除やラジオ波 (RFA) など局所療法、肝移植、肝動脈塞栓化学療法 (TACE) は適切な症例選択の下に標準治療として確立している。一方、化学療法はこれまで多くのレジメンが臨床試験として試みられてきたが、生存期間の延長が確認された標準治療もその位置付けも確立していない。最近、癌の進展、増殖にかかわるさまざまな分子生物学的特徴が明らかにな

り、それらを標的とした分子標的薬の開発が急速に進歩してきた。肝細胞癌においても従来の化学療法に代わって多くの分子標的薬が試みられてきている。本稿では肝細胞癌の化学療法と分子標的薬の臨床試験について概説する。

肝細胞癌に対する化学療法

肝細胞癌に対する化学療法は、肝動脈から注入する経動脈性化学療法 (動注化学療法) と経静脈あるいは経口による全身化学療法に分けられる。肝細胞癌に対する化学療法は、肝切除、局所壊死療法、肝動脈塞栓 (化学塞栓) 療法の局所治療が無効あるいは適応困難な例 (高度門脈腫瘍栓など) および遠隔転移例が適応となる。また肝細胞癌では肝硬変など慢性肝障害を背景にもつ例が多いことから、肝障害を助長するリスクも大きく、肝障害度 C (Child-Pugh C) の肝機能不良例では化学療法は禁忌である。

わが国では肝動脈からの動注化学療法が盛んに行われている。現在、動注化学療法剤として epirubicin, mitomycin C, 5-FU が主に用いられてきたが、2004年7月、cisplatin (アイエーコール[®]) の保険適応が承認された。最近では5-FU+cisplatin や5-FU+in-

* 杏林大学医学部腫瘍内科教授

** 国立がんセンター東病院肝胆臓内科

表1 切除不能肝細胞癌における doxorubicin と無治療との無作為化比較試験⁹⁾

	doxorubicin	best supportive care	
N	60	46	
response	2 (3.3%)	-	
median OS	10.6 weeks	7.5 weeks	p=0.036
fetal complication	15 (25%)		
cause of death			
tumor progression with cachexia	60.0%	76.1%	
side effects of therapy	25.0%	0	
GI bleeding	6.6%	8.7%	
rupture of tumor	3.3%	6.5%	
hypoglycemia	5.0%	4.3%	
subarachnoid hemorrhage	0	2.3%	
suicide	0	2.3%	

表2 切除不能肝細胞癌における doxorubicin とPIAF 併用療法との無作為化第Ⅲ相試験¹⁰⁾

	doxorubicin	PIAF	p-value
N	94	94	
response	10.5%	20.9%	0.058
median overall survival	6.83 months	8.67 months	0.83
treatment-related mortality	3%	9%	0.194
major toxicity*			
neutropenia	63%	82%	0.003
thrombocytopenia	24%	57%	<0.001
vomiting	4%	12%	0.058
hypokalemia	0%	7%	0.007
hyponatremia	1%	6%	0.054

*Grade 3 or above

terferon (IFN) で高い奏効率が報告されているが、いずれも前向きな臨床試験による検証は行われていない³⁴⁾。

全身化学療法では、これまで肝細胞癌における無作為化比較試験として doxorubicin (DXR)、tamoxifen、interferon などいくつか行われてきた⁹⁻¹¹⁾。DXR では無治療群に比し有意に生存期間の延長が得られたが、25%の症例で致命的な合併症が認められている(表1)⁹⁾。tamoxifen や IFN- α では生存期間の改善は認められていない¹⁰⁻¹¹⁾。最近では多剤併用療法が試みられ、5-FU/mitoxantrone/cisplatin (FMP)、cisplatin/doxorubicin/5-FU/IFN- α (PIAF) など25%を超える高い奏効率が報告された^{10,11)}。これらのなかで DXR を control arm とした PIAF regimen の第Ⅲ相試験が行われたが、有意な生存期間の改善は示せ

ず(表2)¹⁰⁾、既存の抗癌剤による化学療法は悲観的に考えられていた。

上皮成長因子 (epidermal growth factor)

細胞の増殖は、epidermal growth factor (EGF)、transforming growth factor (TGF)- α などさまざまな成長因子が receptor と結合して生じるシグナル伝達経路を介して制御されている。肝細胞癌でもこれらの receptor の高発現が報告されており、EGF receptor (EGFR) を阻害することにより、癌の増殖、転移、浸潤など進行を止め、アポトーシスを誘導する効果が期待されている¹³⁾。

ヒト EGFR は4種類 (human epidermal growth factor receptor; HER1~4) に分けられ、EGFR/

表3 肝細胞癌に対する上皮成長因子受容体阻害薬の主な第I, II相臨床試験

class of anti-EGF agent	targets	study design	n	response rate	disease control rate	median PFS	median OS	author	year
erlotinib	HER1/EGFR	Phase II	38	9%	59%	3.2mo	13.0mo	Phillip	2005 ¹⁴⁾
erlotinib		Phase II	40	0	43%	3.1mo	6.3mo	Thomas	2007 ¹⁵⁾
lapatinib	HER1/EGFR +HER2	Phase II	40	5%	38%	2.3mo	6.2mo	Ramanathan	2006 ¹⁶⁾
cetuximab	HER1/EGFR	Phase II	32	0	44%	8wk	-	Gruenwald	2007 ¹⁷⁾
cetuximab		Phase II	30	0	17%	1.4mo	9.6mo	Zhu	2007 ¹⁸⁾
GEMOX/ cetuximab		Phase II	45	24%	65%	4.5mo	9.2mo	Louafi	2007 ¹⁹⁾

GEMOX: gemcitabine + oxaliplatin, response: complete response + partial response, disease control: complete response + partial response + stable disease, PFS: progression-free survival, OS: overall survival

HER1とHER2阻害薬が臨床応用されている。receptorの細胞外のドメインを阻害する抗体薬と細胞内のドメインであるtyrosine kinaseを直接阻害する阻害薬が開発されている(表3)。これらの薬剤(いわゆる分子標的薬)を用いた臨床試験が多く行われ、肝細胞癌においてもEGFR/HER1の高発現は52~71%と高率に認められている。

erlotinibはtyrosine kinase阻害薬であり、わが国でも肺癌ですでに保険適応の承認が得られている。肝細胞癌での第II相試験では奏効率0~9%、無増悪生存期間(PFS)中央値3カ月程度と単独での開発は難しい印象がある^{10,18)}。cetuximabはIgG1サブクラスのヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体であり、EGFRと結合してその働きを阻害する。これまで単独あるいはgemcitabine+oxaliplatin(GEMOX)との併用が試みられているが、単独では奏効率0%、PFS中央値2カ月未満と期待された効果は得られていない¹⁰⁻¹⁸⁾。今後、これらのEGFR阻害薬は従来の抗癌剤との併用や後述する血管新生阻害薬との併用などの試みが期待されている。

血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor)

肝細胞癌は血管新生の豊富な腫瘍の代表であり、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)との関係が強いと考えられている。Poonらは肝細胞癌の進行や予後に対するVEGFの関与を報告している²⁰⁾。肝細胞癌患者と健常人で血清VEGF値を比較すると、肝細胞癌患者245pg/ml、健

常人180pg/mlと患者群で有意に上昇していた($p=0.042$)。また肝細胞癌の進行度と血清VEGF値を比較すると、サイズ、Edmondson grade、血管浸潤の有無、微小サテライト病変の有無、TNM分類では進行した群で血清VEGF値が高値であった。VEGF値と予後との関連では、高VEGF群で予後不良であった($p=0.012$)。VEGFの阻害は腫瘍血管の減少、血管の蛇行・ねじれの改善から間質圧の減弱と血管の正常化をもたらすとされる。その結果、癌のアポトーシスを促すことに加え、抗癌剤のデリバリーを高める。このようにVEGFは肝細胞癌の進行度や予後、化学療法の効果増強などと大きく関連しており、VEGF阻害薬は肝細胞癌の治療適応に期待されている。

VEGF阻害薬として、VEGFを中和する抗体薬bevacizumabとVEGF receptor(VEGFR)を中心とした複数の標的を阻害するマルチキナーゼ阻害薬、VEGFRをより選択的に阻害するVEGFR阻害薬などが開発されている(表4)。bevacizumabはVEGFと特異的に結合する遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体であり、単独、抗癌剤との併用、erlotinibとの併用が試みられている²¹⁻²³⁾。とくにbevacizumabとerlotinib併用療法では奏効率21%、PFS中央値9.0カ月、全生存期間(OS)中央値19.0カ月と良好な成績が得られており、今後、第III相試験の実施が注目される²³⁾。

分子標的治療としては、癌細胞自体の増殖因子であるEGFシグナル伝達路と血管内皮増殖の両方の阻害が理想的である。その観点から複数の分子標的を阻害するマルチキナーゼ阻害薬が開発されてきた。sorafenibはEGFRの下流であるRAFキナーゼと

表4 肝細胞癌に対する血管内皮増殖因子阻害薬の主な第I, II相臨床試験

class of anti-VEGF agent	targets	study design	n	response rate	disease control rate	median PFS	median OS	author	year	
bevacizumab		Phase II	30	10%	80%	6.5mo	-	Schwartz	2006 ²¹⁾	
GEMOX/ bevacizumab	antibody	Phase II	33	20%	47%	5.3mo	9.6mo	Zhu	2006 ²²⁾	
bevacizumab/ erlotinib		Phase II	34	21%	79%	9.0mo	19.0mo	Thomas	2007 ²³⁾	
sorafenib	small-molecule inhibitor	Raf/VEGFR-2, 3/ PDGFR	Phase II	137	2%	42%	4.2mo	9.2mo	Abou-Alfa	2006 ²⁶⁾
		Phase I	25	4%	80%	4.9mo	15.6mo	Furuse	2008 ²⁷⁾	
		Phase II	26	4%	42%	4.1mo	11.6mo	Zhu	2007 ²⁸⁾	
sunitinib		Phase II	37	3%	38%	4.8mo	10.4mo	Faivre	2007 ²⁹⁾	

GEMOX ; gemcitabine + oxaliplatin, cape ; capecitabine, ox ; oxaliplatin, response : complete response + partial response, disease control ; complete response + partial response + stable disease, PFS ; progression-free survival, OS ; overall survival

表5 進行肝細胞癌患者における sorafenib と placebo の無作為化第III相試験の試験デザイン³⁰⁾

主要評価項目	overall survival time to symptomatic progression
副次評価項目	time to progression
デザイン	国際多施設共同 二重盲検化プラセボ対照ランダム化第III相試験 (sorafenib群 vs. placebo群)
割付因子	門脈腫瘍栓 and/or 肝外転移 ECOG PS 地域
仮説	median survival time を7カ月から9.7カ月 (40%) に改善 検出力90%, $\alpha=0.02$ (片側), 予定症例数560例, 死亡数424例

VEGFR-1-3, PDGFR- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。肝細胞癌においても Raf キナーゼの高発現が認められ, RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路が肝細胞癌発症に関与しているとの報告がある³⁰⁾。また sorafenib の第I相試験では肝細胞癌例でPRが得られていた²⁶⁾。以上の背景から, 米国やヨーロッパなどで sorafenib 400mg, 1日2回経口投与により進行肝細胞癌に対する有効性と安全性を確認する第II相試験が行われた²⁶⁾。その結果, 奏効率²⁶⁾は2%と低率であったが, 十分な忍容性が確認され, 無増悪期間 (TTP) 中央値4.2か月, OS 中央値9.2か月と有効性も期待される結果であった (表3)。わが国では日本人肝細胞癌患者での薬物動態, 安全性, 推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験が行われた²⁷⁾。その結果, 他癌腫, 米国・ヨーロッパと同様の薬物動態および忍容性が確認され, 推奨用量も400mg, 1

日2回と決定された (表3)。同試験では症例数は少ないものの, 有効性も同等であった。一方, sunitinib は VEGFR-2, PDGFR, c-Kit を主な標的とした sorafenib に類似のマルチキナーゼ阻害薬である。日本では肝細胞癌に対する臨床試験は行われていないが, 米国とヨーロッパを中心に二つの第II相試験が行われた。その結果, 奏効率が3~4%, PFS 中央値4.1~4.8か月, OS 中央値10.4~11.6か月と sorafenib とほぼ同等の成績が報告され^{28,29)}。今後の開発が期待されている。

sorafenib によるプラセボコントロール 無作為化比較試験

上述の sorafenib の肝細胞癌に対する前臨床データおよび第I, II相試験の結果をもとに, プラセボコン

表6 進行肝細胞癌患者における sorafenib と placebo の無作為化第Ⅲ相試験の患者背景³⁰⁾

	sorafenib	placebo
N	299	303
median age	67歳	68歳
male	87%	87%
region europe	88%	87%
etiology HCV/HBV/alcohol/other	29/19/28/26%	27/18/26/29%
ECOG PS 0	54%	54%
Child-Pugh A	95%	98%
BCLC stage C	82%	83%

BCLC stage : Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification

表7 進行肝細胞癌患者における sorafenib と placebo の無作為化第Ⅲ相試験の結果³⁰⁾

	sorafenib	placebo	HR (sorafenib/placebo)	p-value
N	299	303		
median overall survival	10.7mo	7.9mo	0.69	0.0006
time to progression	5.5mo	2.8mo	0.58	0.000007
overall response				
PR	2.3%	0.7%		
SD	71%	67%		
PD	18%	24%		
progression-free rate at 4 month	62%	42%		
serious adverse event (SAE)	52%	54%		
drug-related treatment emergent SAE	13%	9%		

コントロールによる無作為化比較試験 SHARP (sorafenib HCC assessment randomized protocol) trial が実施された³⁰⁾。本試験の試験デザインを表5にまとめた。主な患者選択基準は、組織学的な肝細胞癌の確認、進行肝細胞癌、ECOG PS 0~2、Child-Pugh A、全身化学療法歴なし、などである。

2005年3月~2006年4月までに sorafenib 群299例、placebo 群303例が登録された。治療は sorafenib 400mg/回、1日2回内服、あるいは placebo 1日2回内服に割り振られ、両群の患者背景に有意な差はみられなかった(表6)。

主要評価項目である OS は sorafenib 群10.7カ月、placebo 群7.9カ月であり、ハザード比0.69 (95% CI: 0.55~0.87; $p=0.0006$) と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。もうひとつの主要評価項目である症状増悪までの期間では差は認められなかった。副次評価項目である TTP は sorafenib 群5.5カ月、placebo 群2.8カ月であり、ハザード比0.58 (95% CI: 0.45~0.74; $p=0.000007$) と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた(表7)。有害事象について

は両群に差はなく、主な Grade 3/4の有害事象は下痢 (sorafenib vs. placebo: 11% vs. 2%)、手足皮膚反応 (8% vs. 1%)、疲労感 (10% vs. 15%)、出血 (6% vs. 9%) であった。sorafenib は十分な忍容性があり、進行肝細胞癌患者の生存期間を延長した初めての治療薬である。これらは臨床的に意義のある結果であり、sorafenib は進行肝細胞癌に対する第一選択の治療法になり得るものと報告された。本試験の評価において、患者背景でヨーロッパからの登録が90%近くと偏っていること、対象を Child-Pugh A のみに限られていることが問題点としてあげられる。この結果をわが国にそのまま導入してよいかという点について、肝細胞癌の病因がC型肝炎関連30%弱と少なく、70%程度がC型肝炎感染陽性の日本と差がみられることも指摘されている。

肝細胞癌の全身化学療法は、一定の抗腫瘍効果が得られても肝障害や静脈瘤出血などの有害事象により生存期間の改善につながらないことが多い。今回の SHARP 試験でも重篤な有害事象は sorafenib 群52%、placebo 群54%と高頻度に認められたが、治療

関連と考えられる有害事象はそれぞれ13%と9%と低く、差も認められていない。肝細胞癌患者では全身化学療法実施時の有害事象が肝細胞癌や肝硬変など原病の関与がきわめて大きいものと考えられる。sorafenibは2007年すでに欧米で肝細胞癌への適応が承認されており、今後わが国でも保険適応承認が期待されている。肝細胞癌での適応においては、sorafenibは高い忍容性が確認されている一方で、特徴的な薬物有害反応やさまざまな合併症に対応する必要がある。

おわりに

肝細胞癌においても分子標的薬の適応により初めて生存期間の延長に寄与する化学療法が確立した。今後、新しい分子標的薬や併用治療などの開発や補助療法など適応の拡大が期待されるなど、肝細胞癌における治療戦略も大きく変わっていくものと考えられる。また一方、実地医療において分子標的治療の適切な適応と副作用対策などの実施が必要である。

文 献

- 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン、2005年版、金原出版、東京、2005。
- Bruix, J. and Llovet, J. M. : Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35 : 519-524, 2002.
- Ando, E., Tanaka, M., Yamashita, F., Kuromatsu, R., Yutani, S., Fukumori, K., Sumie, S., Yano, Y., Okuda, K. and Sata, M. : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : Analysis of 48 cases. *Cancer*, 95 : 588-595, 2002.
- 左近賢人, 永野浩昭, 山本義義, 太田英夫, 中村将人, 丸橋繁, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人 : 肝細胞癌の動注化学療法：リザーバーによる動注化学療法：インターフェロン併用動注化学療法, 肝胆膵癌の化学療法, 肝胆膵, 46 : 583-589, 2003.
- Lai, C. L., Wu, P. C., Chan, G. C., Lok, A. S. and Lin, H. J. : Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma : A prospective randomized trial. *Cancer*, 62 : 479-483, 1988.
- Chow, P. K., Tai, B. C., Tan, C. K., Machin, D., Win, K. M., Johnson, P. J., Soo, K. C. : Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group : High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma : A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology*, 36 : 1221-1226, 2002.
- Barbare, J. C., Bouché, O., Bonnetain, F., Raoul, J. L., Rougier, P., Aberger, A., Boige, V., Denis, B., Bianchi, A., Pariente, A., Milan, C. and Bedenne, L. : Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 4338-4346, 2005.
- Lai, C. L., Wu, P. C., Lok, A. S., Lin, H. J., Ngan, H., Lau, J. Y., Chung, H. T., Ng, M. M., Yeoh, E. K. and Arnold, M. : Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma : A prospective randomised trial. *Br. J. Cancer*, 60 : 928-933, 1989.
- Llovet, J. M., Sala, M., Castells, L., Suarez, Y., Vilana, R., Bianchi, L., Ayuso, C., Vargas, V., Rodés, J. and Bruix, J. : Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 31 : 54-58, 2000.
- Leung, T. W., Patt, Y. Z., Lau, W. Y., Ho, S. K., Yu, S. C., Chan, A. T., Mok, T. S., Yeo, W., Liew, C. T., Leung, N. W., Tang, A. M. and Johnson, P. J. : Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 5 : 1676-1681, 1999.
- Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H., Takezako, Y. and Morizane, C. : A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 103 : 756-762, 2005.
- Yeo, W., Mok, T. S., Zee, B., Leung, T. W., Lai, P. B., Lau, W. Y., Koh, J., Mo, F. K., Yu, S. C., Chan, A. T., Hui, P., Ma, B., Lam, K. C., Ho, W. M., Wong, H. T., Tang, A. and Johnson, P. J. : A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97 : 1532-1538, 2005.
- Ito, Y., Sasaki, Y., Horimoto, M., Wada, S., Tanaka, Y., Kasahara, A., Ueki, T., Hirano, T., Yamamoto, H., Fujimoto, J., Okamoto, E., Hayashi, N. and Hori, M. : Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 27 : 951-958, 1998.
- Philip, P. A., Mahoney, M. R., Allmer, C., Thomas, J., Pitot, H. C., Kim, G., Donehower, R. C., Fitch, T., Picus, J. and Erlichman, C. : Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 6657-6663, 2005.
- Thomas, M. B., Chadha, R., Glover, K., Wang, X., Morris, J., Brown, T., Rashid, A., Dancey, J. and Abbruzzese, J. L. : Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 110 : 1059-1067, 2007.
- Ramanathan, R. K., Belani, C. P., Singh, D. A., Tanaka, M., Lenz, H. J., Yen, Y., Kindler, H. L., Iqbal, S., Longmate, J. and Gandara, D. R. : Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A

- California Consortium (CCC-P) Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2006 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 24 : 181s, (abstr 4010), 2006.
- 17) Gruenwald, V., Wilkens, L., Gebel, M., Greten, T. F., Kubicka, S., Ganser, A., Manns, M. P. and Malek, N. P. : A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma : Final results. *J. Clin. Oncol.*, 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 222s, (abstr 4598), 2007.
- 18) Zhu, A. X., Stuart, K., Blaszkowsky, L. S., Muzikansky, A., Reitberg, D. P., Glark, J. W., Enzinger, P. C., Bhargava, P., Meyerhardt, J. A., Horgan, K., Fuchs, C. S. and Ryan, D. P. : Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 110 : 581-589, 2007.
- 19) Louafi, S., Hebbler, M., Rosmorduc, O., Tesmoingt, C., Asnacios, A., Romano, O., Fartoux, L., Artru, P., Poynard, T. and Taieb, J. : Gemcitabine, oxaliplatin (GEMOX) and cetuximab for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) : Results of the phase II study ERGO. *J. Clin. Oncol.*, 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 221s, (abstr 4594), 2007.
- 20) Poon, R. T., Ho, J. W., Tong, C. S., Lau, C., Ng, I. O. and Fan, S. T. : Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.*, 91 : 1354-1360, 2004.
- 21) Schwartz, J. D., Schwartz, M., Lehrer, D., Cohen, E., Sung, M., Kinkhabwala, M., Siegel, A., Holloway, S., Ocean, A. and Wadler, S. : Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J. Clin. Oncol.*, 2006 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 24 : 213s, (abstr 4144), 2006.
- 22) Zhu, A. X., Blaszkowsky, L. S., Ryan, D. P., Clark, J. W., Muzikansky, A., Horgan, K., Sheehan, S., Hale, K. E., Enzinger, P. C., Bhargava, P. and Stuart, K. : Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 1898-1903, 2006.
- 23) Thomas, M. B., Chadha, R., Iwasaki, M., Glover, K. and Abbruzzese, J. L. : The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 214s (abstr 4567), 2007.
- 24) Huynh, H., Nguyen, T. T., Chow, K. H., Tan, P. H., Soo, K. C. and Tran, E. : Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma : Its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol.*, 3 : 19, 2003.
- 25) Strumberg, D., Richly, H., Hilger, R. A., Schleichner, N., Korfee, S., Tewes, M., Faghii, M., Brendel, E., Voliotis, D., Haase, C. G., Schwartz, B., Awada, A., Voigtmann, R., Scheulen, M. E. and Seeber, S. : Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 965-972, 2005.
- 26) Abou-Alfa, G. K., Schwartz, L., Ricci, S., Amadori, D., Santoro, A., Figuer, A., De Greve, J., Douillard, J. Y., Lathia, C., Schwartz, B., Taylor, I., Moscovici, M. and Saltz, L. B. : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 4293-4300, 2006.
- 27) Furuse, J., Ishii, H., Nakachi, K., Suzuki, E., Shimizu, S. and Nakajima, K. : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.*, 99 : 159-165, 2008.
- 28) Zhu, A. X., Sahani, D. V., di Tomaso, E., Duda, D., Sindhvani, V., Yoon, S. S., Blaszkowsky, L. S., Clark, J. W., Ryan, D. P. and Jain, R. K. : A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 231s (abstr 4637), 2007.
- 29) Faivre, S., Raymond, E., Douillard, J., Boucher, E., Lim, H. Y., Kim, J. S., Lanzalone, S., Lechuga, M. J., Sherman, L. and Cheng, A. : Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 149s (abstr 3546), 2007.
- 30) Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Raoul, J., Zeuzem, S., Poulin-Costello, M., Moscovici, M., Voliotis, D., Bruix, J., For the SHARP Investigators Study Group : Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 2007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 25 : 962s (abstr LBA1), 2007.

特集

国際共同臨床試験

国際共同臨床試験の現状と課題

2) 肝・胆道・膵がん*

古瀬 純司**

Key Words : global registration study, hepatocellular carcinoma, biliary tract cancer, pancreatic cancer, systemic chemotherapy

はじめに

最近の肝・胆道・膵がんにおける新たな薬剤としては、2006年6月胆道がんに対して塩酸ゲムシタピン(GEM)が、2006年8月膵がんと2007年8月胆道がんに対してS-1が保険適応に承認されている。これらはいずれも40例程度の小規模な第II相試験に基づいたものであり、国内のみの試験であった。一方、2006年4月、抗がん剤の承認申請に必要な臨床試験の骨子をまとめた「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が改訂され、「非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がん等の患者数が多いがん腫では、延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出することが必須」とすることが示された。肝、胆道、膵がんはこの中に名前があがっていないものの、新規薬剤の適応承認においては同様の比較試験による延命効果など明確な臨床的有用性の検証が必要となっている。さらに新規抗がん剤、とくに分子標的薬の開発は海外を中心として行われており、国際共同試験に参加しないとわが国での適応承認が大幅に遅れ、有効性と安全性を確認する時代遅れの臨床試験を国内のみで実施せざるを得ないことに

なる。その例が1998年に実施された膵がんに対するGEMの第I相試験であり、2007年のGEM+erlotinib第II相試験である。すなわち、肝・胆道・膵がんにおいても今後は延命効果をprimary endpointとした大規模な第III相の国際臨床試験が必須の時代となってきている。本項では肝・胆道・膵がんにおける化学療法の特徴と国際共同臨床試験の現状と課題について述べる。

肝細胞がん

1. 臨床的特徴

原発性肝がんの90%以上が肝細胞がんであり、世界では5番目に多いがん腫である。年間約626,000名の新規患者が診断され¹⁾、地域別にみると、東アジア37,000名、日本40,000名、ヨーロッパ32,000名、米国19,000名の年間発症数が報告されている²⁾。とくに米国、ヨーロッパではC型肝炎の増加に伴い、肝細胞がんの発症数が増加している。肝細胞がんの病因はB型、C型肝炎ウイルス感染、アルコール性肝硬変、アフラトキシン、非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)など多彩であり、東アジア諸国、アフリカ諸国ではB型肝炎、日本ではC型肝炎が主な病因であるなど地域による差が大きいのも特徴である³⁾。

肝細胞がんの治療では、一般にがん進行度のみならず肝障害度を考慮した治療選択が行われ、肝切除などの局所療法から化学療法までその治

* Global study for hepatobiliary and pancreatic cancer.

** Junji FURUSE, M.D., Ph.D.: 杏林大学医学部内科学腫瘍科[〒181-8611 三鷹市新川6-20-2]; Department of Internal Medicine, Medical Oncology School of Medicine, Kyorin University, Mitaka 181-8611, JAPAN

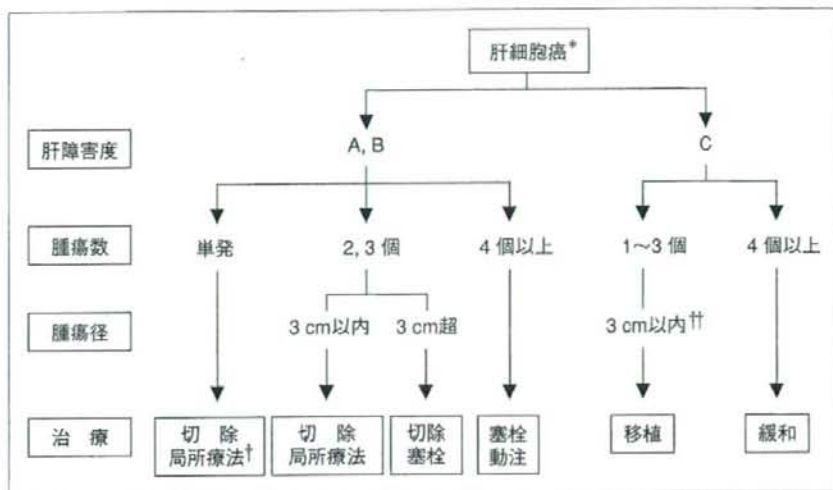


図1 肝細胞がん治療アルゴリズム

* 脈管侵襲, 肝外転移がある場合には別途記載, † 肝障害度 B, 腫瘍径 2 cm 以内では選択,
 ** 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内 (文献⁹⁾より引用改変)

療法は多岐にわたる。さらに日本, 米国, ヨーロッパ, アジア諸国など地域により治療戦略が異なる点も少なくない。たとえば, 肝移植は欧米では priority が非常に高いのに対し, 日本では原則的に生体肝移植という制約があり, 肝機能の不良な例にのみ行われている。また, 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) もわが国をはじめ東アジア諸国, スペイン, イタリアなど一部のヨーロッパでは切除不能例に対する標準治療として確立しているものの, 米国や上記以外のヨーロッパ諸国などではそれほど一般化していない。

このような疫学的特徴や治療選択の多様性, 地域性など肝細胞がんにおける国際共同試験には多くの困難・課題がみられている。しかし, 肝細胞がんに対する治療選択について, 日本では肝がん診療ガイドラインによる肝細胞がん治療アルゴリズムが公表され⁴⁾, 国際的には Barcelona group による Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification⁵⁾ がヨーロッパを中心に用いられるようになってきた (図 1, 2)。すなわち一定の基準で治療を行っていく環境が整い, 臨床試験の対象や必要性がガイドラインを使って議論できるようになったことは国際共同臨床試験の実施にとって大きな進歩である。

2. 臨床試験の現状

上述のように肝細胞がんでは多様な治療が行われ, いずれも延命に関するエビデンスや異なる modality の優劣に関するエビデンスは十分とはいえない。肝切除と局所壊死療法あるいはエタノール注入療法とラジオ波焼灼療法のランダム化比較試験 (RCT) が行われているが⁶⁾⁻⁸⁾, 臨床試験の質や規模などからエビデンスとして確立しているとはいいがたい。TACE については最近の RCT やメタアナリシスから生存期間の延長が確認され⁹⁾, 定着してきている。しかし, これらの手技を比較する大規模な臨床試験は技術の差などから国際共同試験としてきわめて難しいものと考えられる。

一方, 化学療法に関しては他の多くのがん腫と同様, 臨床試験が実施しやすい分野である。肝細胞がんの化学療法では 20% 以上の奏効率が示されたレジメンはいくつか認められているが, RCT により生存期間の延長が確認された治療法はなかった。最近では分子標的薬を用いた臨床試験が数多く行われるようになってきており, なかでも sorafenib のプラセボコントロールによる RCT は国際治験として実施され, 初めて生存期間の延長が示された¹⁰⁾。以下, 肝細胞がんにおける sorafenib の開発について述べる。

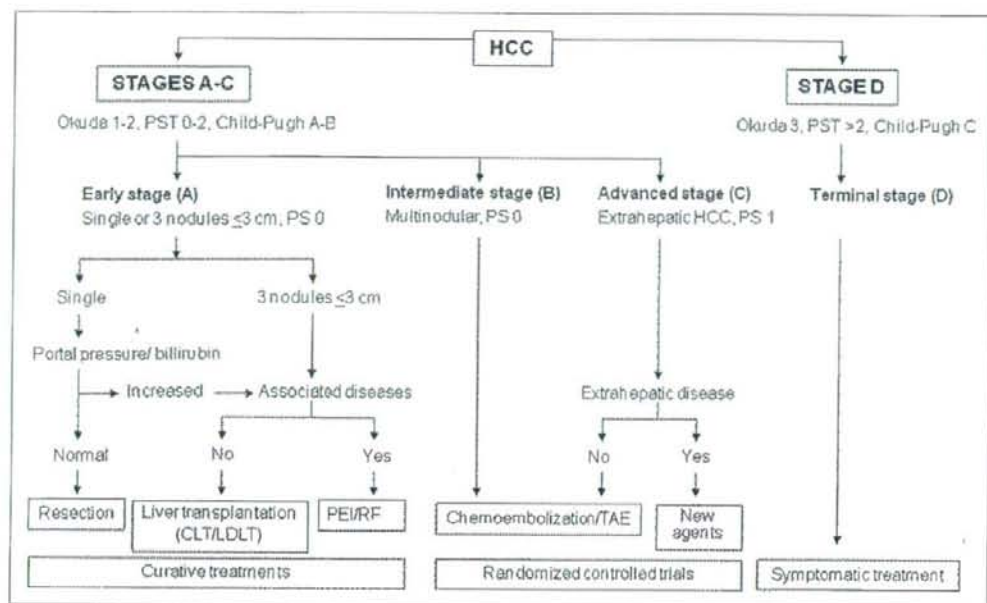


図2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification (文献⁹⁾より引用)

表1 肝細胞がんに対するSorafenibの臨床第I相, II相試験

Study	Phase II study ¹³⁾	Japanese Phase I study ¹⁴⁾
N	137	25
Dose	400mg bid	200, 400mg bid
Response	2%	4%
Stable disease	39%	76%
Disease control rate	42%	80%
Median time-to progression	4.2 mo	4.9 mo
Median overall survival	9.2 mo	15.6 mo

3. Sorafenibの臨床試験

SorafenibはRAFキナーゼ, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1-3, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。肝細胞がんにおいてもRafキナーゼの高発現が認められ, RAF/MEK/ERKシグナル伝達経路が肝細胞がん発症に関与しているとの報告がある¹¹⁾。またsorafenibの第I相試験では肝細胞がん例でpartial response (PR)が得られていた¹²⁾。これらの背景から, 米国やヨーロッパなどでsorafenib 400mg, 1日2回経口投与量により進行肝細胞がんに対する有効性と安全性を確認する第II相試験が行われた¹³⁾。その結果, 奏効率は2%と低率であっ

たが, 十分な忍容性が確認され, 無増悪期間(TTP)中央値4.2か月, 全生存期間(OS)中央値9.2か月と有効性も期待される結果であった(表1)。

これらのsorafenibの肝細胞がんに対する前臨床データおよび第I, II相試験の結果を下に今回のプラセボコントロールによる無作為化比較試験Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP) trialが実施された¹⁰⁾。2005年3月から2006年4月までにsorafenib群299例, placebo群303例が登録された。主な結果を表2に示す。主要評価項目であるOS中央値はsorafenib群10.7か月, placebo群7.9か月であり, ハザード比0.69 (95%CI: 0.55-0.87; $P=0.0006$)と両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。副次評価項目で

表2 進行肝細胞がん患者におけるsorafenibとplaceboの無作為化第III相試験(SHARP Trial)

	Sorafenib	Placebo	P-value
N	299	303	
Median age	67歳	68歳	
Male	87%	87%	
Region Europe	88%	87%	
Etiology HCV/HBV/Alcohol/other	29/19/26/26%	27/18/26/29%	
ECOG PS 0	54%	54%	
Child-Pugh A	95%	98%	
BCLC stage C	82%	83%	
Median overall survival	10.7 mo	7.9 mo	0.0006
Time to progression	5.5 mo	2.8 mo	0.00007
Overall response			
PR	2.30%	0.70%	
SD	71%	67%	
PD	18%	24%	
Progression-free rate at 4 month	62%	42%	
Serious adverse event (SAE)	52%	54%	
Drug-related treatment emergent SAE	13%	9%	

PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease (文献¹⁰⁾より引用)

あるTTP中央値はsorafenib群5.5か月、placebo群2.8か月であり、ハザード比0.58(95%CI: 0.45-0.74; $P=0.00007$)とOSと同様両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。有害事象については両群に差はなく、主なGrade 3/4の有害事象は下痢(sorafenib vs. placebo: 11% vs. 2%), 手足皮膚反応(8% vs. 1%), 疲労感(10% vs. 15%), 出血(6% vs. 9%)であった。Sorafenibは十分な忍容性があり、進行肝細胞がん患者の生存期間を延長した初めての全身治療であり、今後進行肝細胞がん患者に対する第一選択の治療法となっていくものと結論された。

一方、本試験では国際治験としての課題もいくつかあげられた。まず、患者登録の90%近くがヨーロッパからと偏っている。無治療をコントロールにおくデザインを受け入れられるか否かという点で、米国からはほとんど登録されなかったし、日本からも参加できなかった経緯がある。また本試験では、対象がChild-Pugh Aの肝機能良好例のみに限られている。化学療法の対象となるChild-Pugh Bの中等度肝障害例での情報が少ないことが実際の臨床上から問題点としてあげられている。つまり、肝細胞がんでは進行度だけでなく、肝機能も考慮した臨床試験を組む困難性がある。

わが国では日本人肝細胞がん患者での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験が行われた¹⁴⁾。その結果、他がん腫、米国・ヨーロッパなど同様の薬物動態および忍容性が確認され、推奨用量も400mg、1日2回と決定された。同試験では症例数は少ないものの、有効性も同等であった(表1)。上述のように日本からはSHARP trialには参加できなかったが、sorafenibを用いたTACE後の補助療法のRCTが日本を中心に韓国との共同試験として行われている。

4. 肝細胞がんにおける国際治験の必要性和課題

現在新規分子標的薬の開発が活発に行われている。Sorafenib類似のマルチキナーゼ阻害薬sunitinibはヨーロッパ中心と米国での第II相試験が行われ¹⁵⁾¹⁶⁾、いずれも良好な結果が得られたことから、現在第III相の国際共同治験が予定されている。その他新しいVEGFR阻害剤など多くの分子標的薬が開発され、治験が行われつつある。このように肝細胞がんでは新しい薬剤が次々と開発されており、日本、アジアを含む国際共同試験が必須の時代となってきている。肝細胞がんの背景肝障害、疫学的特徴、治療選択の多様性、地域性など国際共同試験には多くの困難性

があることは確かだが、むしろそれらを考慮した国際試験が必要であり、適切な前層別などの試験デザインが求められる。

胆道がん

これまで行われた臨床試験はほとんどが第II相試験であり、大規模な第III相試験に基づく標準治療は確立していない。最近の第II相試験をみると、GEM, cisplatinあるいはoxaliplatinのプラチナ製剤, capecitabineなど新規フッ化ピリミジン剤が中心となっている。わが国では2002年以降、GEMやS-1単独療法の試験が行われた。GEMでは奏効率17.5%、OS中央値7.6か月、S-1では奏効率32.5%、OS中央値9.4か月と単剤としては良好な成績が得られ¹⁷⁾¹⁸⁾、GEMが2006年6月、S-1が2007年8月、それぞれ保険適応に承認された。国際的にはGEM-based併用療法が多く試みられているが標準治療といえるものはない。その中で英国で行われたGEM単独とCDDP+GEM併用のランダム化第II相試験においてCDDP+GEM併用療法で有効性が期待され¹⁹⁾、現在大規模第III相試験が行われている。わが国でもGEMの市販後試験として英国のレジメンを用いたGEM単独とCDDP+GEM併用のランダム化第II相試験が実施された。現在、JCOG試験としてS-1単独とGEM+S-1併用のランダム化第II相試験が計画されており、さらにその後これらのランダム化比較試験を参考に標準治療の確立に向けた第III相試験を行う戦略が描かれている。

欧米では胆道がんは比較的稀な疾患であり、企業による国際試験はなかなか行われてこなかった。わが国ではGEM, S-1と試験が実施され、さらに第III相試験の実施に向けて着実に計画を進めている。胆道がんの多いアジア諸国を中心に臨床試験を行っていく意義は十分あり、日本が中心となりうる領域である。肝細胞がんや膵がんでは国際共同試験の経験が積み重ねられ、胆道がんでも実行に移される時期に入っている。

膵がん

1. 海外でのエビデンスと日本の対応

切除不能膵がんに対するGEMと5-fluorouracil (5-FU)のRCTによりGEMの症状緩和効果だけで

なく延命効果に対する有効性が確認され²⁰⁾、GEMは国際的な標準治療薬として確立した。この試験においてGEMは1,000mg/m²を週1回、7週投与、1週休薬(1コース目)を行った後、2コース目以降は3週投与、1週休薬を繰り返すという投与方法が用いられた。わが国で実施された膵がんの試験では、1コース目から1,000mg/m²を週1回、3週投与、1週休薬を繰り返すという方法が行われており、7週投与、1週休薬が可能かどうかを確認する必要があった。そこで、膵がんのみを対象とする第I相試験が実施され、7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬の投与方法が可能であること、症例数が少ないものはほぼ同様の治療成績が得られたことから²¹⁾、2001年4月膵がんへの適応承認が得られた。しかし、わが国の膵がんに対するGEMの用法用量は1,000mg/m²を週1回、3週投与、1週休薬を繰り返すという方法が採用され、海外での7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬と異なってしまったことはその後海外の臨床試験を導入する際の課題となった。

GEMが標準治療との位置づけがされた後、GEM単独治療の成績を越えるべく多くの新しい治療法の開発が行われてきた。その中で、2005年米国臨床腫瘍学会(ASCO)会議において、カナダを中心に行われたGEM単独とGEM+erlotinib併用療法によるRCTによりerlotinib併用療法がGEM単独に比べ有意に生存期間を延長したという結果が報告された²²⁾。Erlotinibはepidermal growth factor receptor(EGFR)のtyrosine kinase(TK)を選択的に阻害する分子標的薬であり、EGFRの過剰発現を高率に認める膵がんでもその効果が期待されていた。2005年11月には米国で、2007年1月にはヨーロッパでGEM+erlotinib療法が膵がんへの適応に承認された。この試験では両群のOSで統計学的有意差を認めたものの、OS中央値の差が2週間弱というわずかなものであり、さらに間質性肺炎など有害事象も認めたことから、GEM単独に代わる標準治療として普及するに至っていない。しかし、きわめて予後不良の膵癌において治療選択の幅が広がったことは一つの進歩としてとらえられている。わが国ではGEM+erlotinib療法の安全性と有効性を確認するため、106例以上という

多数例での単アームの第II相試験が実施されている。Gefitinibやerlotinibの非小細胞肺癌における研究では、これらのEGFR-TK阻害剤の効果はEGFR遺伝子変異と関係があることや腺がん、女性、喫煙歴なし、東洋人で高い有効性が認められることが明らかとなっている²³⁾。日本でのGEM+erlotinibの第II相試験により、erlotinibの有効性が期待できる対象が絞り込める、あるいは日本人での間質性肺炎など有害事象の発症がどうか、などが明らかにされれば肺がんの化学療法の進歩につながる意義は十分にある。また、カナダの試験でのGEMの投与法は「7週投与、1週休薬後、3週投与、1週休薬」であり、わが国で通常行われている「3週投与、1週休薬」と異なっていたが、海外でも7週連続投与がそれほど多くないこと、これまでの日本のGEMの成績が海外と同等であることから、わが国のerlotinib併用におけるGEMの投与は「3週投与、1週休薬」で行われ、課題が1つ解決されたことも大きい。しかし、海外の大規模な第III相試験の確認のための試験という位置づけであることも確かである。

2. その後の分子標的薬の臨床試験

上記のGEM+erlotinib併用療法において、OS中央値の差がわずかとはいえ有意差が示されたことから、他の分子標的薬に期待が集まっていた。EGFRに対する抗体薬cetuximabとVEGFに対する抗体薬であるbevacizumabは大腸がんなどで高い有効性が示され、肺がんでもGEMとの併用による第II相試験では良好な成績が得られていた²⁴⁾²⁵⁾。それを受けて、米国のstudy groupであるSouthwest Oncology Group (SWOG)でGEM+cetuximab, Cancer and Leukemia Group B (CALGB)でGEM+bevacizumabの第III相試験が行われ、2007年ASCO会議で結果が報告された。いずれもerlotinibより期待が大きく、当然併用群での良好な成績が期待されており、わが国ではその結果がpositiveならerlotinibと同様に安全性と有効性を追試する単アームの第II相試験を行わざるを得ない状況であった。しかし、結果はいずれもnegativeであり²⁶⁾²⁷⁾、第II相試験と比較してみると、Performance statusの違いなど背景因子の差がこのような結果に結びついた可能性があった。幸か不幸か海外の第III相試験の確認のみに終始していた日本

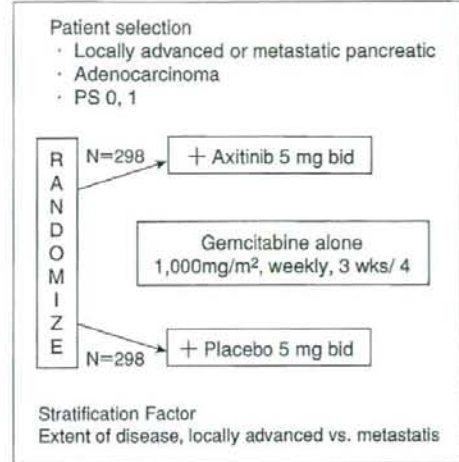


図3 Gemcitabine (GEM)単独とGEM+axitinibの第III相試験

の肺がん化学療法の臨床試験が断ち切られたことだけは良かったかもしれない。

3. 肺がんにおける今後の国際臨床試験

わが国では独自の開発としてS-1の治験とGEM+S-1併用療法の臨床試験が行われてきた。S-1単独では奏効率37.5%、OS中央値8.8か月と良好な成績が得られ²⁸⁾、GEM+S-1併用療法ではさらにそれらを上回る成績が報告されている²⁹⁾。現在、GEM単独、S-1単独、GEM+S-1併用療法の3群によるRCTが日本と台湾との共同試験として実施されている。S-1は胃がんなど日本を中心にアジア諸国との国際共同試験が行われており、肺がんでもこのような日本からの国際試験が行われた意義は大きい。

一方、製薬会社主導の治験は日本も含めた国際共同治験の方向が大きな流れとなっている。VEGFRを主な標的として阻害するaxitinib (AG-013736)はGEMとの併用療法によるランダム化第II相試験が行われ、2007年ASCO会議で報告された³⁰⁾。GEM単独に比べ併用療法の高リスク比0.74と良好な結果が得られたことから、現在20か国を超える国際共同治験として第III相試験が実施され(図3)、日本も2008年1月から多施設で参加している。先に述べた日本だけで安全性と有効性を追試するような試験から、世界と同時進行の開発の時代に入った意義は大きいといえる。

表3 肝・胆道・膵がんにおける国際共同臨床試験の困難性

肝細胞がん

- ・国、地域により、肝炎ウイルス感染、アルコールなど疫学の差が大きい。
- ・国、地域により治療方針が異なる。
- ・国、地域による診断能の差が大きい。
- ・肝硬変の重症度が予後に大きくかかわるため、医療水準の差が肝細胞がんの子後に大きく関連する。

胆道がん

- ・欧米で稀ながんのため、企業主導の治験が難しい。
- ・胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんの総称であり、国、地域で罹患率に差がある。
- ・胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんそれぞれのがんで治療や予後が異なる。

膵がん

- ・予後がきわめて不良であり、医療環境の違う多国籍での臨床試験が難しい。
- ・米国のstudy groupによる大規模試験が多かったが、企業による国際治験が行われるようになってきている。

ま と め

表3にまとめとして肝・胆道・膵がんにおける国際共同臨床試験の困難性をあげた。しかし、肝細胞がんや膵がんではこれら乗り越えて、現在日本からも参加した国際試験が行われており、またいくつか計画されている。今後これらの領域での日本の役割はますます大きくなっていくものと考えられる。

文 献

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 : 74.
- 2) McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, et al. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94 : 290.
- 3) Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of Hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9 : 191.
- 4) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班・編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2005年版. 東京: 金原出版; 2005.
- 5) Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35 : 519.
- 6) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243 : 321.
- 7) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129 : 122.
- 8) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228 : 235.
- 9) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37 : 429.
- 10) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 : 962s (abstract #LBA 1).
- 11) Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27 : 951.
- 12) Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 965.