

**Table 2** Drug-related adverse events and laboratory abnormalities by grade occurring in at least 10% of patients ( $n = 35$ )

Common toxicity criteria grade Adverse event	Phase I ( $n = 12$ )								Phase II ( $n = 23$ )			All ( $n = 35$ )					
	Level 1 ( $n = 3$ ) 400 mg bid		Level 2 ( $n = 3$ ) 400 mg bid		Level 3 ( $n = 3$ ) 400 mg bid		Level 3 ( $n = 3$ ) 200 mg bid		200 mg bid								
	All	3	All	3	All	3	All	3	All	3	4	All	3	4			
	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	%	No.	%	No.	%	
Treatment-related adverse events																	
Diarrhea	2		2		2		2		5			13	37				
Anorexia					2				10			12	34				
Abdominal pain	2				3	1	1		5			11	31	1	3		
Malaise	2								8			10	29				
Edema					1		1		8			10	29				
Fever	1	1			2				4			8	23				
Ascites					2	1	1		3			6	17	1	3		
Nausea					1				4			5	14				
Abdominal distension									4			4	11				
Laboratory abnormalities																	
Albumin decrease	2		3		3		1		11			20	57				
AST increase	1						2	1	7	4		10	29	5	14		
ALT increase	1						2	1	7	4		10	29	5	14		
Total bilirubin increase					1		1		6			8	23				
Alkaline phosphatase increase									7	1		7	20	1	3		
Erythropenia									7			7	20				
Hematocrit decrease	1				1				4	1		6	17	1	3		
Hemoglobin decrease	1				1				4	1	1	6	17	1	3	1	3
LDH decrease	1								5			6	17				
Thrombocytopenia	1								4	2		5	14	2	6		

Results are expressed as the worst adverse event possibly related to TSU-68 per patient based on the NCI-CTC version 2.0

**Table 3** Pharmacokinetic parameters of TSU-68 corresponding to liver function levels (mean  $\pm$  SD)

Hepatic function level ( $n = 3$ )	Dosing	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-9h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)
Level 1 (400 mg bid)	Day 1 (1st)	3.7 $\pm$ 2.1	16.8 $\pm$ 7.1	70.1 $\pm$ 28.6	2.0 <sup>a</sup>
	Day 2 (3rd)	3.0 $\pm$ 1.0	9.5 $\pm$ 1.8	44.4 $\pm$ 11.9	2.5 $\pm$ 0.8
Level 2 (400 mg bid)	Day 1 (1st)	4.7 $\pm$ 1.2	11.7 $\pm$ 2.5	60.6 $\pm$ 19.0	2.6 <sup>a</sup>
	Day 2 (3rd)	4.0 $\pm$ 0.0	7.8 $\pm$ 1.4	36.7 $\pm$ 7.7	2.2 $\pm$ 0.9
Level 3 (400 mg bid)	Day 1 (1st)	4.0 $\pm$ 2.0	8.6 $\pm$ 4.1	46.4 $\pm$ 20.6	2.8 <sup>a</sup>
	Day 2 (3rd)	3.7 $\pm$ 0.6	5.1 $\pm$ 1.6	26.0 $\pm$ 6.9	3.0 $\pm$ 1.4
Level 3 (200 mg bid)	Day 1 (1st)	4.0 $\pm$ 0.0	5.1 $\pm$ 1.6	28.9 $\pm$ 5.2	8.2 <sup>a</sup>
	Day 2 (3rd)	3.7 $\pm$ 2.5	4.3 $\pm$ 1.4	20.7 $\pm$ 4.0	6.9 <sup>a</sup>

$AUC_{0-9h}$ , area under the concentration versus time curve for 0–9 h

<sup>a</sup>  $n = 2$

1, PAI-1, sELAM-1, IL-8, PDGF, bFGF and plasma factor VIII levels, and dependent variables were the two groups based on each cut-off level (0, below the cut-off value or 1, above the cut-off value). By logistic regression analysis,

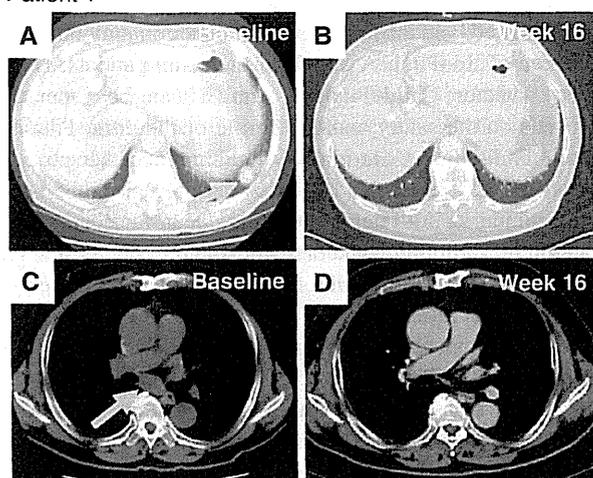
we found that the sVCAM-1 level was an independent factor ( $P = 0.014$ ; Table 5), and sVCAM-1 (odds ratio 16.0) had the strongest influence on responders (patients with CR + PR + SD). None of the rest of the

**Table 4** Tumor response

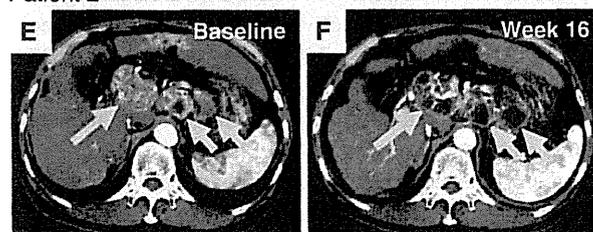
Best response	Phase I ( <i>n</i> = 12)		Phase II ( <i>n</i> = 23)	Total ( <i>n</i> = 35)	
	400 mg bid ( <i>n</i> = 9) No.	200 mg bid ( <i>n</i> = 3) No.	200 mg bid No.	No.	%
Complete response	0	0	1	1	2.9
Partial response	0	0	2	2	5.7
Stable disease	2	2	11	15	42.8
Progressive disease	6	1	9	16	45.7
Not evaluated <sup>a</sup>	1	0	0	1	2.9

<sup>a</sup> This patient did not complete cycle 1

Patient 1

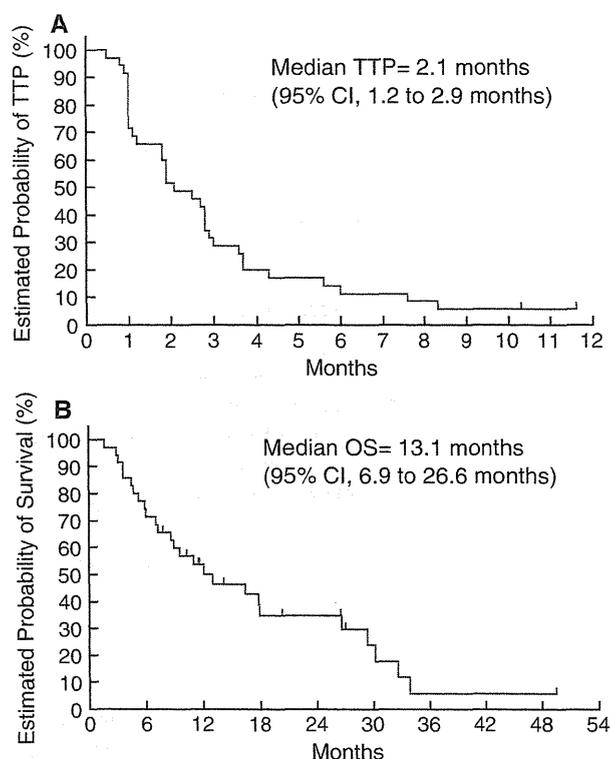


Patient 2



**Fig. 2** Computed tomography images of responding lesions from patient 1, who achieved a complete response. Metastatic lesions in the lung (a) and lymph node (c) disappeared after four cycles (16 weeks) of TSU-68 treatment (b, d). Representative computed tomography images of a tumor showing necrosis in patient 2. Before treatment, several abdominal lymph node metastases were apparent (e). After four cycles of treatment (16 weeks), the lesions demonstrated a lack of enhancement and markedly lower attenuation, consistent with tumor necrosis (f)

angiogenesis-related parameters showed any variation with treatment (as the variation of the data for PAI-1 was so large, they were not analyzed; Table 5). The mean values of sVCAM-1 for responders (patients with CR + PR + SD; 1,944 pg/ml) were higher than that for non-responders (patients with PD + NE; 1,422 pg/ml), which was statistically significant ( $P = 0.026$ , *t* test).



**Fig. 3** a The independently assessed median time to progression in all 35 patients treated with TSU-68 was 2.1 months. b The investigator-assessed median overall survival in all 35 patients treated with TSU-68 was 13.1 months

## Discussion

In this trial, special attention was paid to patients with HCC, who often have impaired liver function and might have the potential for reduced clearance of TSU-68, which is eliminated mainly by the liver [12, 13]. This study suggests that the adverse-event profile of TSU-68 in this trial was comparable to observations in other phase I trials examining patients with solid tumors [14, 15]. Although half of the patients experienced exacerbation of pre-existing hypoalbuminemia during the treatment, this was

**Table 5** Logistic regression analysis of angiogenesis-related factors

Variable	Evaluation variable (cut-off point)	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> value
VEGF	<47 × ≥47	0.480	0.095–2.426	0.375
t-PA	<2.3 × ≥2.3	2.250	0.574–8.824	0.245
VCAM-1	<2,370 × ≥2,370	16.000	1.735–147.541	0.014
ELAM-1	<70 × ≥70	0.716	0.187–2.744	0.626
IL-8	<10.0 × ≥10.0	3.250	0.761–13.889	0.112
PDGF	<1,450 × ≥1,450	3.666	0.907–14.813	0.068
Factor VIII	<181 × ≥181	0.545	0.140–2.120	0.382

The *t* test was used to compare baseline levels of angiogenesis-related parameters in terms of responders. A responder means a patient who showed CR, PR and SD; non-responders showed PD and NE

not associated with a worsening of liver function. The edema, associated with hypoalbuminemia, was managed with diuretics. The lack of hypertension as a toxic effect may have been due to the difference in the inhibitory profile between TSU-68, which strongly inhibits both PDGFR and VEGFR, and other antiangiogenic compounds, which predominantly inhibit VEGFR [21, 22].

From the viewpoint of the pharmacokinetics of TSU-68, no trend was seen toward higher plasma exposure to TSU-68 with greater liver dysfunction (Levels 1–3). Furthermore, the exposure in the patients with HCC appeared to be similar to that in patients with advanced solid tumors that were not HCC in a phase I study [15]. These findings suggest that impaired liver function is unlikely to affect the pharmacokinetics of TSU-68. The present study indicated that the  $C_{max}$  and AUC were reduced by the repeated administration of TSU-68, which has also been observed in previous trials [14, 15]. This decrease was found to be due to TSU-68, which caused an induction of its own metabolism in the non-clinical studies [12, 13]. Although in this study, the pharmacokinetics of TSU-68 was not examined after long-term consecutive oral administration, the AUC on day 28 has been reported to be similar to that on day 2. This suggests that the decreased exposure, which reaches steady state on day 2, is maintained throughout the therapeutic cycle. In Level 3, no obvious decrease in the AUC on day 2 was observed by reducing the dose of TSU-68 from 200 to 400 mg, although these results are based on a small amount of data. In addition, the estimated daily AUC in the patients who received 200 mg TSU-68 bid was roughly similar to the AUC data showing a 50% inhibition of human xenograft tumor growth in mice (data not shown). However, these data should be interpreted cautiously because the majority of the patients who were included as Child-Pugh B had Child-Pugh scores of 7.

In this study, we selected the fixed-dose for both Child-Pugh A and B because hepatitis or Child-Pugh A patients experienced toxicities (abdominal pain and diarrhea), although no DLT was found when 400 mg bid TSU-68 was

administered, and also because liver function may fluctuate between Child-Pugh A and B in the same patients. However, whether Child-Pugh A and B can be separated depends on the safety and PK profile of the drug. Patients with Child-Pugh A are initially recommended for clinical trials in HCC research [23], whereas the design of trials that include Child-Pugh B patients needs further investigation. In addition, whether Child-Pugh score is a good system for stratifying liver function with these types of drugs is open to argument.

Many agents targeting angiogenesis have been investigated in HCC [3, 4, 10, 11, 22, 24–27]. In an international phase III trial, sorafenib reduced the mortality hazard by 44% compared with placebo, with a median OS of 10.7 months (vs. 7.9 months with placebo) [3]. In an Asian phase III trial, patients who received sorafenib had a 35% disease control rate (vs. 16% with placebo), with a median TTP of 2.8 months (vs. 1.4 months) and a median OS of 6.5 months (vs. 4.2 months) [4]. The results mirrored those of the SHARP trial, although the Asia-Pacific patients had more advanced disease. In a phase I trial in Japan, sorafenib resulted in 4% PR and 83% SD, with a median TTP of 4.9 months and a median OS of 15.6 months [24]. Sunitinib, an inhibitor of VEGFR, PDGFR and c-Kit, was used against HCC in a phase II trial and produced a 3.9% PR and 38.5% SD, with a median progression-free survival of 3.9 months and a median OS of 9.8 months [22, 25]. Chemotherapy-naïve Child-Pugh A patients were enrolled in the sorafenib phase III trial [3, 4]. In our trial, eight Child-Pugh B patients were enrolled, and systemic chemotherapy had been already administered in 14 patients. The patients had been treated previously a mean of 8.2 times using various modalities. Although TTP in our trial is less than the reported data of SHARP [3] and similar to the Asian sorafenib trial in the placebo arms [4], these factors might affect the results.

The response rate (8.6%) and a median OS (13.1 months) of TSU-68 were comparable to those reported for these other agents. Some patients were

administered TSU-68 for more than 1 year after confirmed PD by independent review that was not determined by investigators, and the long-term treatment with TSU-68 might have contributed to the longer OS period. This warrants further study, but needs to be evaluated in a larger trial. Molecular-targeted agents, including TSU-68, generally show a relatively low response rate but a high disease control rate, indicating that a large proportion of patients reach SD. The treatment response assessed using RECIST may not accurately reflect the overall effect of these agents [23]. We had several cases in which necrosis was observed inside a tumor, despite the increase in tumor size. As an objective response is a weak surrogate of activity in phase II trials, a consensus conference endorsed by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver recommended the inclusion of TTP as the primary endpoint in phase II trials [23].

Molecular-targeted agents are being developed as systemic therapies for HCC in first- and second-line settings as monotherapy and in combination with locoregional therapies. The primary endpoint for phase III studies that assess primary HCC treatments is survival, and the control arm should be sorafenib. Comparison of single agents head to head with sorafenib might jeopardize study approval and the recruitment of patients for ethical reasons. For second-line treatments against advanced HCC, the new agents should be compared with placebo or best supportive care [23]. A phase II randomized study of TSU-68 in combination with TACE has been conducted (manuscript in preparation), and a phase III trial is being planned.

VEGF, PDGF and bFGF participate in the neovascularization of HCC [26, 27], and VEGF levels are thought to have a prognostic value [28]. IL-8 has proangiogenic activity in cancers, although its role in HCC is controversial [27]. Given that the primary target of TSU-68 is endothelial cells, we speculated that damaged vascular endothelial cells may release endothelial cell-specific markers such as sELAM-1 and sVCAM-1. As sVCAM-1 can be identified in the bloodstream, it is potentially useful as a non-invasive biomarker for the monitoring of disease progression in cancer [29]. A high level of VCAM-1 was significantly associated with an advanced disease stage and the presence of distant metastasis in gastric cancer [30] and also has been shown to be associated with angiogenesis and poor prognosis in breast cancer [31] and in HCC [32]. In this trial, we found higher baseline levels of sVCAM-1 in patients with good response (CR + PR + SD) after treatment with TSU-68. Although our data suggested that sVCAM-1 is a possible predictive marker for the response, the analysis is exploratory, and further study is necessary to confirm this possibility.

In conclusion, the step-wise study design based on hepatic function was useful in a safety assessment of TSU-68 in patients with HCC who had impaired liver function. The TSU-68 dosage of 200 mg bid has a favorable safety profile, even in patients with Child–Pugh B cirrhosis, and together with a high disease control rate, provides a rationale for its further evaluation in patients with HCC.

**Acknowledgments** We thank Tomonori Fujishima, Hideo Yoshida, Miwa Yamashita, Megumi Kawai and Atsuko Tamori for their contributions. We are also grateful to Yutaka Ariyoshi, Nagahiro Saijo and Yuh Sakata for their extramural review. This study was supported by Taiho Pharmaceutical.

**Conflict of interest statement** The author(s) have nothing to disclose.

## References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108
2. Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:1208–1236
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390
4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25–34
5. Laird AD, Vajkoczy P, Shawver LK et al (2000) SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors. *Cancer Res* 60:4152–4160
6. Naumova E, Ubezio P, Garofalo A et al (2006) The vascular targeting property of paclitaxel is enhanced by SU6668, a receptor tyrosine kinase inhibitor, causing apoptosis of endothelial cells and inhibition of angiogenesis. *Clin Cancer Res* 12:1839–1849
7. Yorozyua K, Kubota T, Watanabe M et al (2005) TSU-68 (SU6668) inhibits local tumor growth and liver metastasis of human colon cancer xenografts via anti-angiogenesis. *Oncol Rep* 14:677–682
8. Solorzano CC, Jung YD, Bucana CD et al (2001) In vivo intracellular signaling as a marker of antiangiogenic activity. *Cancer Res* 61:7048–7051
9. Kuenen BC, Giaccone G, Ruijter R et al (2005) Dose-finding study of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor SU6668 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 11:6240–6246
10. Kanai F, Yoshida H, Teratani T et al (2006) New feasibility study design with hepatocellular carcinoma: a phase I/II study of TSU-68, an oral angiogenesis inhibitor [Abstract]. *J Clin Oncol* 24(Suppl):213S
11. Kanai F, Yoshida H, Tateishi R et al (2008) Final results of a phase I/II trial of the oral anti-angiogenesis inhibitor TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma [Abstract]. *J Clin Oncol* 26(Suppl):235S
12. Kitamura R, Yamamoto Y, Nagayama S et al (2007) Decrease in plasma concentrations of antiangiogenic agent TSU-68 ((Z)-5-[[1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2, 4-dimethyl-1H-pyrrole-3-propanoic acid) during oral administration twice a day to rats. *Drug Metab Dispos* 35:1611–1616

13. Kitamura R, Asanoma H, Nagayama S et al (2008) Identification of human liver cytochrome P450 isoforms involved in autoinduced metabolism of the antiangiogenic agent (Z)-5-[(1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2, 4-dimethyl-1H-pyrrole-3-propanoic acid (TSU-68). *Drug Metab Dispos* 36:1003–1009
14. Ueda Y, Shimoyama T, Murakami H et al (2010) Phase I and pharmacokinetic study of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, by twice daily oral administration between meals with solid tumors (under submission)
15. Murakami H, Ueda Y, Shimoyama T et al. (2010) Phase I, pharmacokinetic, and biological studies of TSU-68, a novel multiple tyrosine kinase inhibitor, administered after meals with solid tumors (under submission)
16. Green H, Benedetti J, Crowley J (2002) *Clinical trials in oncology*, 2nd edn. Chapman & Hall, London
17. Fleming TR (1982) One-sample multiple testing procedures for phase II clinical trials. *Biometrics* 38:143–151
18. The Liver Cancer Study Group of Japan (2000) The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Version 4. Kanehara & Co., Ltd., Tokyo
19. Makuuchi M, Belghiti J, Belli G et al (2003) IHPA concordant classification of primary liver cancer: working group report. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10:26–30
20. Llovet JM, Bruix J (2008) Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma 2008. *J Hepatol* 48:S20–S37
21. Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E et al (2008) The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of VEGF/VEGFR pathway. *Curr Clin Pharmacol* 3:132–143
22. Faivre S, Raymond E, Boucher E et al (2009) Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 10:794–800
23. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al (2008) Panel of experts in HCC-design clinical trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:698–711
24. Furuse J, Ishii H, Nakachi K et al (2008) Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 99:159–165
25. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG et al (2009) Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 27:3027–3035
26. Thomas MB, Abbruzzese JL (2005) Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23:8093–8108
27. Pang R, Poon RT (2006) Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 242:151–167
28. Poon RT, Lau C, Pang R et al (2007) High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol* 14:1835–1845
29. Alexiou D, Karayiannakis AJ, Syrigos KN et al (2001) Serum levels of E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 in colorectal cancer patients: correlations with clinicopathological features, patient survival and tumor surgery. *Eur J Cancer* 37:2392–2397
30. Alexiou D, Karayiannakis AJ, Syrigos KN et al (2003) Clinical significance of serum levels of E-selectin, intracellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in gastric cancer patients. *Am J Gastroenterol* 98:478–485
31. O'Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J et al (2002) Soluble adhesion molecule (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *Eur J Cancer* 38:2252–2257
32. Joanna WH, Ronnie TP, Cindy ST et al (2004) Clinical significance of serum vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 10:2014–2018

## ソラフェニブの副作用対策 (手足症候群・下痢・高血圧など)

— チーム医療の有用性

Management of adverse events of sorafenib : Hand foot skin reaction, diarrhea, hypertension, etc.



池田 公史

Masafumi IKEDA

国立がん研究センター東病院肝胆腫瘍科

◎ソラフェニブには手足症候群、高血圧、下痢、肝機能障害、膵酵素の上昇などの特有の副作用がある。手足症候群は生命を脅かす副作用ではないが、患者のQOL(生活の質)を損ね、治療中止の一因となることがある。皮膚の保湿・角質処理などの予防策をとり、必要に応じて減量・休止などで対応し、治療を中止することなく、管理することが重要である。高血圧は高血圧の合併や既往のある患者に高率に発現しやすい。これらの患者ではとくに注意が必要で、適切に降圧薬を併用することで、治療を休止することなくコントロールすることも可能である。下痢もしばしば認める副作用であるが、脱水にならないように早めに止痢薬を併用することが重要である。このように最大限の治療効果を引き出すために、副作用を最小限に抑え、治療をできるだけ長期に継続することが重要である。この副作用マネージメントをコメディカルを含めたチーム医療として取り組むことによって、より良好なマネージメントが可能となり、有用である。



ソラフェニブ、副作用マネージメント、手足症候群、下痢、高血圧、チーム医療

ソラフェニブは、癌細胞の増殖に関与する RAF と癌周囲の血管新生に関与する VEGFR などに対するマルチキナーゼ阻害剤である。このソラフェニブは進行肝細胞癌患者を対象として、プラセボと比較した 2 つの第Ⅲ相試験 (SHARP 試験<sup>1)</sup> と Asia-Pacific 試験<sup>2)</sup>) で有意に良好な無増悪生存期間と生存期間を示したため、進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられている。しかし、ソラフェニブには従来の細胞障害性抗癌剤と異なり手足症候群、高血圧、下痢、肝機能障害、膵酵素の上昇など、分子標的治療薬に特有の副作用があり、しばしば患者の生活の質 (quality of life : QOL) を損ねることがあり、治療の休止や中止の一因となっている。

最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限

の治療効果を引き出すためにも、副作用マネージメントは非常に重要である。また、このような副作用を医師ひとりでマネージメントすることには

### ウイ ド メモ

#### 手足症候群

手足症候群は、Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 3.0 では手足の皮膚反応として、CTCAE v4.0 では手掌・足底発赤知覚不全症候群として分類されている。英語でも hand-foot syndrome といわれたり hand-foot skin reaction といわれることもある。ソラフェニブによる手足症候群は、カベシタピンなどの細胞障害性抗癌剤で認めるものとは異なり、発赤や水疱形成を主体とし、疼痛を伴いやすい皮膚症状である。

表 1 手足症候群の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	All Grade	Grade 3	備考
Llovet ら <sup>1)</sup>	2008	海外(欧米)	297	21%	8%	SHARP trial
Cheng ら <sup>2)</sup>	2009	海外(アジア)	149	45.0%	10.7%	Asia Pacific trial
Abou-Alfa ら <sup>4)</sup>	2006	海外(欧米)	137	30.7%	5.1%	phase II
Furuse ら <sup>5)</sup>	2008	日本	27	44.4%	7.4%	phase I
Okita ら <sup>6)</sup>	2010	日本と韓国	229	82.0%	35.0%	TACE 後 phase III
当院	2010	日本	60	73.3%	5.0%	後ろ向き検討

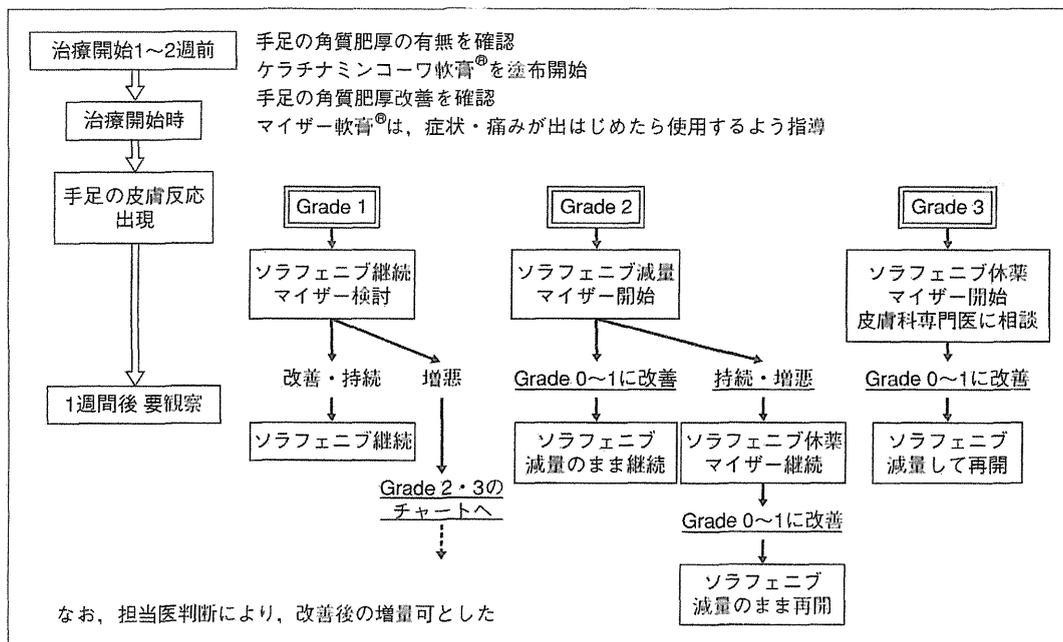


図 1 手足の皮膚反応フォローアップチャート

限界があり、チーム医療として患者の副作用マネージメントに取り組むことが有用である<sup>3)</sup>。本稿では手足症候群、下痢、高血圧などの副作用を中心に言及し、ソラフェニブの副作用マネージメントにおけるチーム医療の有用性について概説する。

### 手足症候群

手足症候群はソラフェニブで高頻度に認める副作用のひとつであり、直接生命を脅かすものではないが、その症状は患者のQOLを著しく悪化させることがある。

手足症候群の好発部位は、手の平や足裏の角化肥厚、皮膚硬結部位である。有害事象のgradingは紅斑のみで、疼痛を伴わないわずかな皮膚の変

化または皮膚炎が Grade 1、疼痛を伴う皮膚の変化で日常生活に支障がない程度は Grade 2、疼痛を伴う高度な皮膚の変化で日常生活に支障をきたす場合を Grade 3 と判定する。これまでのおもな報告と当院での手足症候群の発現頻度を表 1 にまとめた。日本での手足症候群の発現頻度は海外に比較して高率に認めていた。その原因に関しては明らかでなく、今後解明すべき課題である。また、発現時期は SHARP 試験において投与開始後 4 週目までに 40 例(65%)、8 週目までに 13 例(21%)、12 週目までに 8 例(13%)が発現しており、手足皮膚反応の約 98%が 12 週目までに生じており、とくにその期間は慎重な管理が必要である。

手足症候群の原因として VEGFR、PDGFR、c-Kit の阻害による表皮やエクリン腺の障害が考え

表 2 高血圧の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	All Grade	Grade 3	備考
Llovet ら <sup>1)</sup>	2008	海外(欧米)	297	5%	2%	SHARP trial
Cheng ら <sup>2)</sup>	2009	海外(アジア)	149	18.8%	2.0%	Asia Pacific trial
Furuse ら <sup>5)</sup>	2008	日本	27	18.5%	18.5%	phase I
Okita ら <sup>6)</sup>	2010	日本と韓国	229	31.0%	15.0%	TACE 後 phase III
当院	2010	日本	60	41.7%	16.7%	後ろ向き検討

られているが、VEGFR, PDGFR, c-Kit 阻害のうち、どの阻害効果あるいはどの阻害効果の組合せが手足症候群にかかわっているのかは明らかにされておらず、また、エクリン汗腺障害と表皮障害の関係、血管障害やリンパ球浸潤との関係についても解明されていない。今後、分子基盤に基づいた病態の解明が必要である。

これまでのところ、手足症候群に対する標準的な治療法は確立していない。当院では海外で推奨されている対応を参考に、最善と思われる対処方法を検討し、当院における手足症候群の対処方法をまとめ、フォローアップチャート(図 1)を作成した。Grade 1 の手足皮膚反応が出現した場合、ソラフェニブの投与は継続し、それ以上の悪化を防ぐため、症状の出現した個所に、とくに念入りに 20% 尿素配合クリーム(ケラチナミン<sup>®</sup>)を塗布し、さらに予防を強化する。Grade 2 に増悪した場合は、まずソラフェニブを 1 段階の減量を行う。そして症状の出現した個所にステロイド軟膏(マイザー軟膏<sup>®</sup>)の使用を開始する。疼痛がある場合には非ステロイド性消炎鎮痛剤(ロキソプロフェン錠<sup>®</sup>)、痒みの出現時には第二世代ヒスタミン H1 拮抗薬(アレグラ錠<sup>®</sup>)服用で対処するように指導している。そして、1 週後に確認し、Grade 0~1 に改善すれば継続投与を行い、改善がみられない場合はいったん休薬する。休薬により Grade 0~1 に改善すれば減量のまま再開する。Grade 3 以上の症状出現時はいったん休薬し、皮膚科にコンサルトし、Grade 2 以下に改善したら減量のうえ、再開することとしている。

当院では最初の 1 か月は週に 1 回、その後は 2 週に 1 回(必要に応じて週に 1 回)の外来での経過観察を行っている。しかし、それでも不十分で、患者が在宅中に症状が Grade 2 に悪化し、ステロイドの使用を開始しなければならないという場合

もあるので、薬剤師が電話で症状を確認し、フォローアップを行っている(テレフォンプォロアップ)。このように細かく管理することにより手足症候群は全 Grade では 73.3% と高率に認められたが、Grade 3 の手足症候群は 5% と低率に抑えることができた。さらには手足症候群が原因でソラフェニブの治療を中止した症例は現在のところ 1 例も認めていない。

このように手足症候群は症状が軽度なうちに予防・治療についての適切な対処を行うことで、重篤化を防ぐことができる。早期の対応により患者の QOL を悪化させず、ソラフェニブの投与を継続していくことが可能となる。そのためには医療従事者が手足症候群の管理や対処方法を熟知し、患者の手足の症状の十分な観察を行うとともに、患者へ症状や対処法について指導を十分に行い、患者自身が十分に理解してもらうことも必要である。

## 高血圧

進行肝細胞癌を対象としてこれまでに行われた臨床試験のおもな報告と当院での高血圧の発現頻度を表 2 に示す。日本人において高血圧の発現頻度は高い傾向があった。高血圧の発現時期は、SHARP 試験では投与開始から 4 週までに 50%、4~8 週までに 21%、8~12 週までに 7%、12~16 週までに 7% が発現しており、高血圧の約 85% が 16 週までに発現している。また、当院で行われた第 I 相試験の結果をサブグループ解析してみると、高血圧の合併や既往がある場合に高血圧が発現しやすいことが示され、血圧の変動幅も高血圧の合併や既往がある場合に有意に高くなることが判明した。

ソラフェニブによる高血圧の機序は十分に解明されていないが、主として VEGF 阻害作用が関与

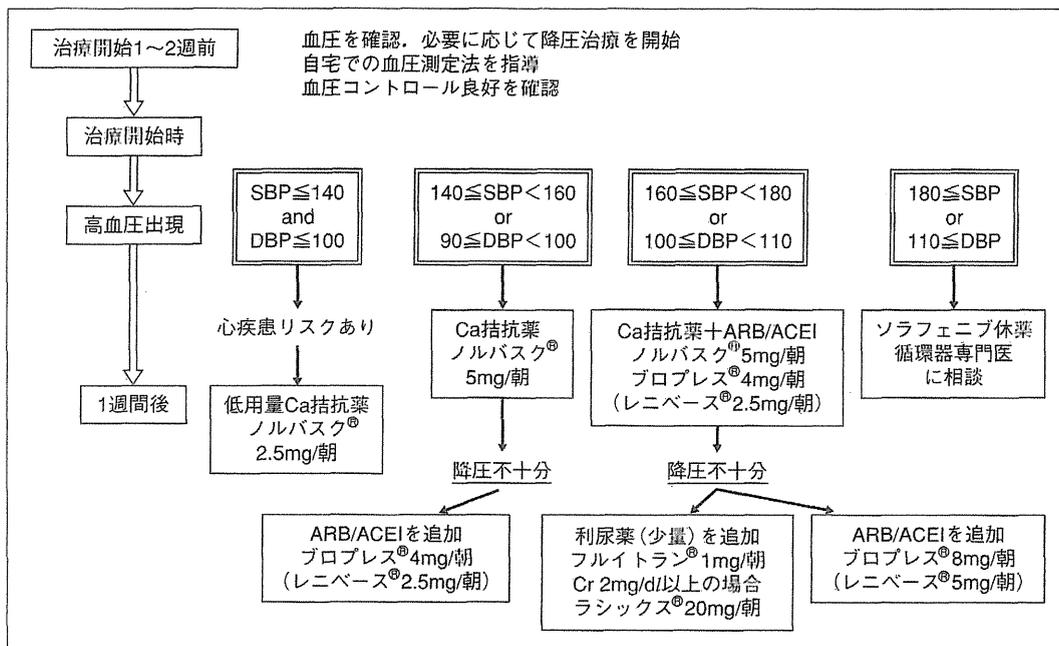


図 2 血圧フォローアップチャート

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬。

していると考えられている。ソラフェニブの VEGF 阻害により血管内皮における内因性 NO 合成酵素活性低下を介した NO 合成低下と毛細血管密度の減少が起こり、末梢血管抵抗が増大するため、血圧が上昇する（血圧＝心拍出量×末梢血管抵抗）と考えられている。そのほかには、腎血管内皮細胞や有足突起での VEGF 発現低下から血栓性微小血管障害を起こし、血圧上昇や蛋白尿につながる可能性も考えられている。

ソラフェニブによる高血圧に対する副作用対策は確立していないが、当院では日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインに準じて行っている。まず、ソラフェニブの治療開始前までに、収縮期血圧 140 mmHg 以下、拡張期血圧 90 mmHg 以下を目標にコントロールする。高血圧の危険性を説明し、自宅でも血圧測定を推奨し、治療日誌に記録してもらう。そして血圧が高値で、嘔気、頭痛や胸・背部痛、呼吸苦、めまいといった症状のいずれかが伴った場合、または症状が伴わなくても収縮期血圧が 160 mmHg 以上の場合、または拡張期血圧が 100 mmHg 以上の場合には、すぐに病院へ連絡するように指導する。外来受診時に、治療日

誌から自宅での血圧の変化を評価し、高血圧を認めた場合、血圧フォローアップチャート（図 2）に従って降圧治療を行う。降圧薬は単剤投与から開始することを基本とし、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者の臨床状況に応じて降圧薬を選択する。血圧コントロール不良の場合には循環器専門医に相談しながら降圧療法を行い、ソラフェニブを継続する。このように、日頃の血圧管理の重要性を理解していただき、緊急時に適切な対応をすること、医療従事者が上手に降圧薬を使用して血圧をコントロールすることで、ソラフェニブの治療を安心して継続することが可能となる。

### 下痢

進行肝細胞癌に対するおもな報告と当院での下痢の発現頻度を表 3 に示す。下痢に関しては日本と海外はほぼ同程度で、全 Grade で 30～40%、Grade 3 以上は 8% 以下であった。また、下痢の発現時期は SHARP 試験で、投与開始から 24 週までにほとんどが発現していた。副作用対策としては、Grade 1～2 であれば、ソラフェニブの投与は継続しながら乳酸菌製剤やタンニン酸アルブミンなど

表 3 下痢の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	All Grade	Grade 3	備考
Llovet ら <sup>1)</sup>	2008	海外(欧米)	297	39%	8%	SHARP trial
Cheng ら <sup>2)</sup>	2009	海外(アジア)	149	25.5%	6.0%	Asia Pacific trial
Abou-Alfa ら <sup>4)</sup>	2006	海外(欧米)	137	43.1%	8.0%	phase II
Furuse ら <sup>5)</sup>	2008	日本	27	55.6%	3.7%	phase I
Okita ら <sup>6)</sup>	2010	日本と韓国	229	31.0%	6.0%	TACE 後 phase III
当院	2010	日本	60	15.0%	0.0%	後ろ向き検討

の収斂薬、アドソルビンなどの吸着薬、ロペラミドなどの腸運動抑制薬で対応する。Grade 3 の下痢の場合は休薬し、輸液や上記の止痢薬を用いて、Grade 1~2 に改善するまで経過観察する。Grade 1~2 に改善したら 1 段階減量のうえ、治療を再開する。

### チーム医療の重要性

当院ではソラフェニブによる副作用をマネジメントする医療チームとして“チームネクサバル”を発足させた。チームネクサバルは、医師、薬剤師、治験コーディネーター、看護師から構成されるチームで、月に 2 回勉強会を開催し、ソラフェニブの副作用に対する国立がん研究センター東病院としての方針を確立し、ソラフェニブの副作用をマネジメントするチーム医療として、日々のソラフェニブ診療に取り組んでいる。

このチームネクサバルのなかで、薬剤師や看護師は、ソラフェニブの服薬指導、手足症候群の予防・ケア、高血圧に対する対応、その他の副作用の管理などを説明し、ソラフェニブのアドヒアランスの確認や副作用をモニタリングし、副作用の対処方法が十分できているかを確認し、担当医へフィードバックする。また、次回外来診察までの間に、電話で患者の状態を確認し(テレフォンプォローアップ)、在宅でのソラフェニブのアドヒアランスや副作用モニタリングを行う。

このように、薬剤師や看護師は医師の診療にかかわり、しっかりと副作用対策を施し、最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すことを目標として日々の診療に取り組

んでいる。当院では薬剤師や看護師のようなメディカルと医師がチーム医療を形成することで、患者のアドヒアランスや副作用マネジメントが向上し、よりよい診療を施すことが可能となった。

### おわりに

進行肝細胞癌に対するソラフェニブは標準治療として位置づけられているが、患者の QOL を損なう副作用や治療の継続が困難となる副作用などがあり、これまでの抗癌剤とは異なるマネジメントが必要である。これらの副作用をマネジメントするうえで、チーム医療での対応は患者のアドヒアランスを向上させることからも有用である。

### 文献

- 1) Llovet, J. M. et al. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **359** : 378-390, 2008.
- 2) Cheng, A. et al. : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.*, **10** : 25-34, 2009.
- 3) Team Nexavar (編) : 肝細胞癌に対するソラフェニブ-国立がんセンター東病院のチーム医療。メディカルレビュー, 2010.
- 4) Abou-Alfa, G. K. et al. : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, **24** : 4293-4300, 2006.
- 5) Furuse, J. et al. : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.*, **99** : 159-165, 2008.
- 6) Okita, K. et al. : Phase III study of sorafenib in patients in Japan and Korea with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated after transarterial chemoembolization (TACE). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No. LBA128.



## がん分子標的治療の現状と展望



### 5. 臨床で分子標的薬を使用する際のポイントと課題 3) 肝細胞癌

Ikeda Masafumi  
池田 公史\*

\*独立行政法人国立がん研究センター東病院肝胆腫瘍科

#### はじめに

進行肝細胞癌に対して、経口の分子標的治療薬であるソラフェニブは、プラセボ群と比較した2つの第Ⅲ相試験<sup>1,2)</sup>で有意に良好な延命効果が示され、標準的な治療薬として位置づけられた。これまで局所療法が中心であった肝細胞癌に、有用な薬物療法が加わり、このソラフェニブをいかに使いこなすか、いかにうまく副作用管理を行うかは、ソラフェニブの治療効果を最大限に引き出すうえで不可欠である。

本稿では、ソラフェニブの適応と副作用対策を中心に、概説する。

#### ソラフェニブの臨床成績

ソラフェニブは、癌細胞の増殖に関与するRAFと癌周囲の血管新生に関与するVEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) などに対するマルチキナーゼ阻害薬である。このソラフェニブは、進行肝細胞癌患者を対象として、プラセボと比較した2つの第Ⅲ相試験 (SHARP試験<sup>1)</sup> とAsia-Pacific試験<sup>2)</sup>) で、有意に良好な無増悪生存期間と生存期間が示された。また、ドキシソルピシン+ソラフェニブとドキシソルピシン+プラセボを比較したランダム化比較第Ⅱ相試験でも、ドキシソルピシンに対するソラフェニブの上乗せ効果が報告された<sup>3)</sup>。さらにソラフェニブは、スニチニブと比較した第Ⅲ相試験でも有意な生存期間の延長を示した<sup>4)</sup>。上記の臨床試験の成績から、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられている

(表1)。

#### ソラフェニブの適応

上述したソラフェニブの臨床試験はいずれも、切除、ラジオ波焼灼術、肝動脈化学塞栓術 (TACE) が適応とされない高度進行例を対象として行われ、延命効果が示されている。したがって、脈管浸潤例、肝外転移を有する例、TACEでの治療に抵抗性を示す例など高度進行例がよい適応と考えられている。2010年に発表された「JSHコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム」(図1)においても、脈管浸潤例、肝外転移例、TACE不応例などの高度進行例がよい適応とされている。

##### 1. 脈管浸潤例

SHARP試験(図2)やAsia-Pacific試験(図3)のサブグループ解析でも、ソラフェニブで良好な治療成績が示されている。ただし、本邦では脈管浸潤例を対象として、シスプラチン、5-フルオロウラシル(5-FU)+シスプラチン、5-FU+インターフェロンなどの肝動注化学療法がしばしば行われ、良好な奏効割合や生存期間が報告されている(表2)。どちらが推奨されるかは明らかにされておらず、現在、これらの肝動注化学療法とソラフェニブを比較する臨床試験が本邦で行われている。

##### 2. 肝外転移例

SHARP試験やAsia-Pacific試験のサブグループ解析(図2, 3)では、ソラフェニブの延命効果は示されていない(これは高度に進行した症例が多いため、有意

表1 進行肝細胞癌に対するソラフェニブの比較試験の治療成績

レジメン	患者数	奏効割合(%)	無増悪期間		生存期間		報告者	報告年
			中央値	p-value	中央値	p-value		
Sorafenib Placebo	299 302	2 1	5.5月 2.8月	<0.001	10.7月 7.9月	<0.001	Llovet JM <sup>1)</sup>	2008
Sorafenib Placebo	150 76	3 1	2.8月 1.4月	0.0005	6.5月 4.2月	0.014	Cheng AL <sup>2)</sup>	2009
Sorafenib, doxorubicin Placebo, doxorubicin	47 49	4 2	6.0月 2.7月	0.02	13.7月 6.5月	0.006	Abou-Alfa GK <sup>3)</sup>	2010
Sorafenib Sunitinib	544 529	7 6	4.0月 4.1月	0.1785	10.0月 8.1月	0.0019	Cheng AL <sup>4)</sup>	2011

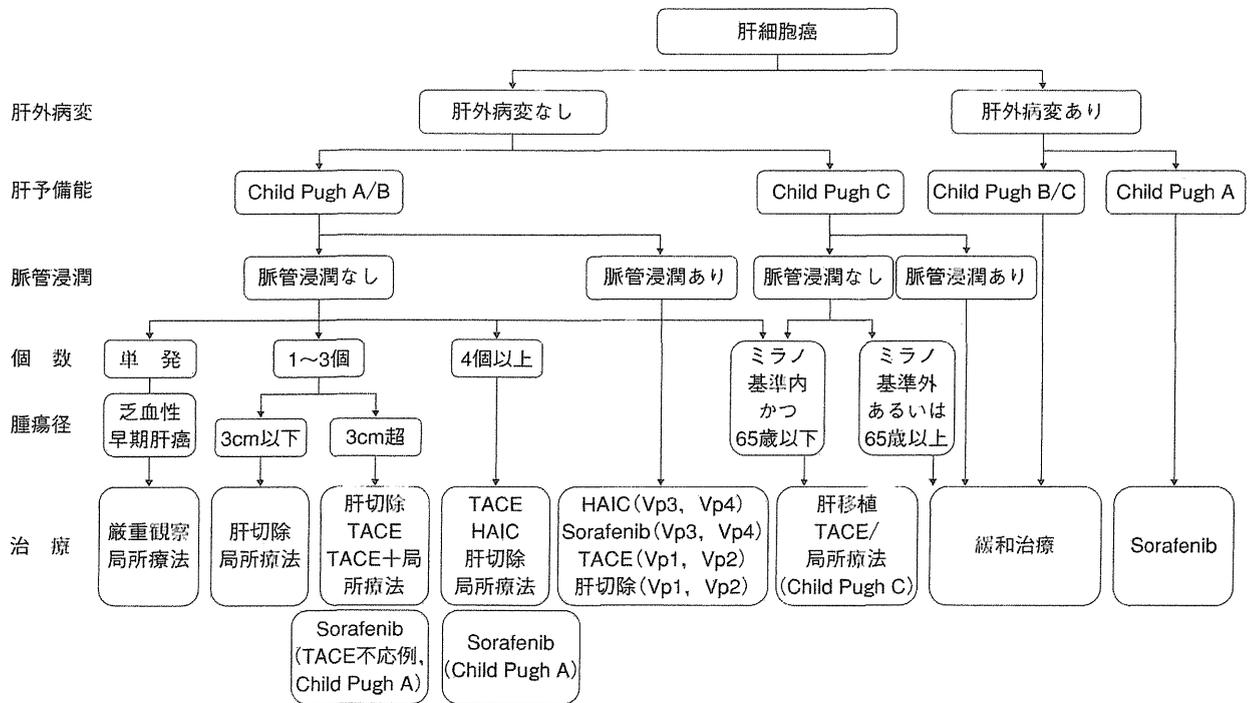


図1 肝細胞癌治療アルゴリズム (2010年改訂版)

な差が示されなかったものと思われる)が、他に良好な治療方針もなく、やはりソラフェニブが選択されることが多い。

3. TACE不応例

ソラフェニブのTACE不応に対する治療成績は示されていないが、SHARP試験で、前治療でTACE施行歴がある患者(増悪までの期間のハザード比(HR):0.57(0.36~0.91))と切除やラジオ波焼灼術の施行歴のある患者(0.62(0.39~0.98)),全患者(0.58(0.44~0.74))においてハザードに大きな変化はなく、TACE施行歴がある、いわゆるTACE不応に近い状態の患者においても

有効性が期待できる。また、TACE不応例に対して、肝動注化学療法では良好な成績が得られていない(表2)。したがって、TACE不応例もソラフェニブのよい適応と考えられている。

現在、ソラフェニブは高度進行例に対して有効性が示されているが、切除/ラジオ波焼灼術後や、TACE後の補助療法の有用性を検討するためのランダム化比較試験が行われており、その結果によっては局所療法後などの早期の段階にもソラフェニブの適応は広がる可能性もある。

一方、肝機能においては、Child Pugh Aの症例にお

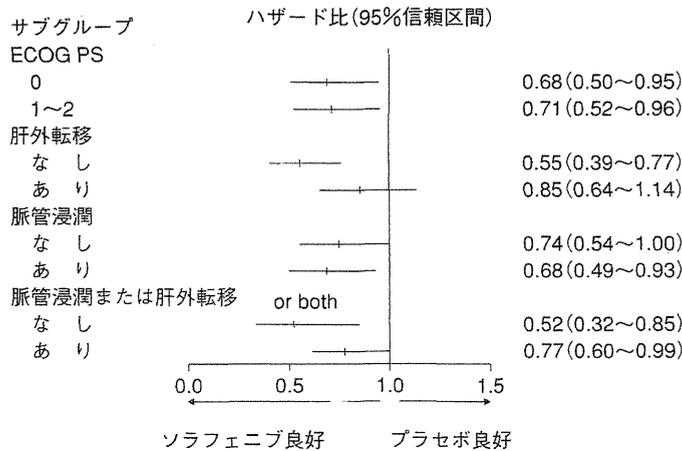


図2 SHARP試験のサブグループ解析

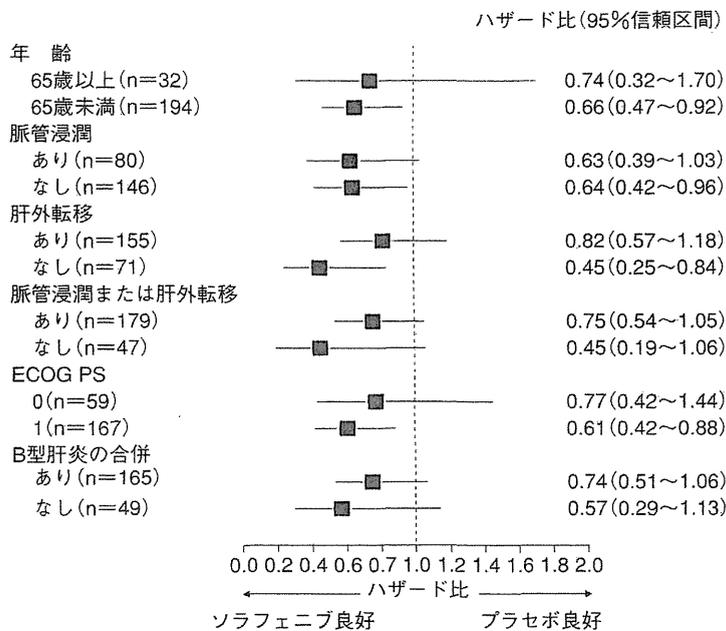


図3 Asia-Pacific試験のサブグループ解析

いてのみソラフェニブの有効性と安全性が確認されている。Child Pugh Bにおいては、ビリルビンの上昇、腹水や脳症など有害事象が出現しやすいとの報告<sup>5)</sup>もあり、Child Pugh BまたはChild Pugh Cでのソラフェニブの効果や忍容性については示されていない。したがって、Child Pugh Aの肝機能が良好の状態のときに、積極的にソラフェニブの導入を考慮することも、ソラフェニブをうまく使いこなす上で重要である。

### ソラフェニブの副作用対策

ソラフェニブには従来の細胞傷害性抗癌薬と異なり、

手足症候群、高血圧、肝機能障害、膵酵素の上昇、下痢などの分子標的治療薬に特有の副作用があり、しばしば患者のQuality of life(生活の質:QOL)を損ねることがあり、治療の休止や中止の一因となっている。最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すためにも、副作用対策は重要である。

#### 1. 手足症候群

手足症候群は、ソラフェニブで高頻度に認める副作用の1つであり、直接生命を脅かすものではないが、その症状は著しく患者のQOLを悪化させることがある。

手足症候群の好発部位は、手の平や足裏の角化肥厚、皮膚硬結部位である。これまでの主な報告の手足症候

表2 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績(抜粋)

抗癌剤	症例数	奏効割合 (%)	増悪までの期間/ 無増悪生存期間 (中央値: 月)	生存期間 (中央値: 月)	1年生存 割合 (%)	報告者	報告年
脈管浸潤例							
Cisplatin	25	28	3.6	7.1	36	Furuse J	2008
Cisplatin	24	21	NA	7.0	38	Kondo M	2010
5-Fluorouracil + Cisplatin	48	48	NA	10.2	45	Ando E	2002
5-Fluorouracil + Cisplatin	38	8	NA	6.0	21	Cheong JY	2005
5-Fluorouracil + Cisplatin	51	86	NA	33.0	72.9	Nagamatsu H	2010
5-Fluorouracil + Interferon	55	44	5.2	11.8	48.9	Ota H	2005
5-Fluorouracil + Interferon	116	52	NA	NA	81	Obi S	2006
5-Fluorouracil + Interferon	55	29	7.5	9.0	39	Uka K	2007
肝動脈化学塞栓術の不応例							
Epirubicin	20	5	1.1	12.4	52.6	Tanaka T	2008
Cisplatin	84	3.6	1.7	7.1	27	Iwasa S	2011

表3 ソラフェニブの有害事象の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	手足症候群		高血圧		AST		ALT		備考
				All Grade	Grade 3							
Llovet JM <sup>1)</sup>	2008	海外(欧米)	297	21%	8%	5%	2%	1.7	1.7	0.7	0.7	SHARP trial
Cheng AL <sup>2)</sup>	2009	海外(アジア)	149	45.0%	10.7%	18.8%	2.0%	NA	NA	NA	NA	Asia Pacific trial
Abou-Alfa GK <sup>5)</sup>	2006	海外(欧米)	137	30.7%	5.1%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Phase II
Furuse J <sup>7)</sup>	2008	日本	27	44.4%	7.4%	18.5%	18.5%	3.7	3.7	7.4	7.4	Phase I
Okita K <sup>8)</sup>	2010	日本と韓国	229	82.0%	35.0%	31.0%	15.0%	25	12	21	8	TACE後Phase III

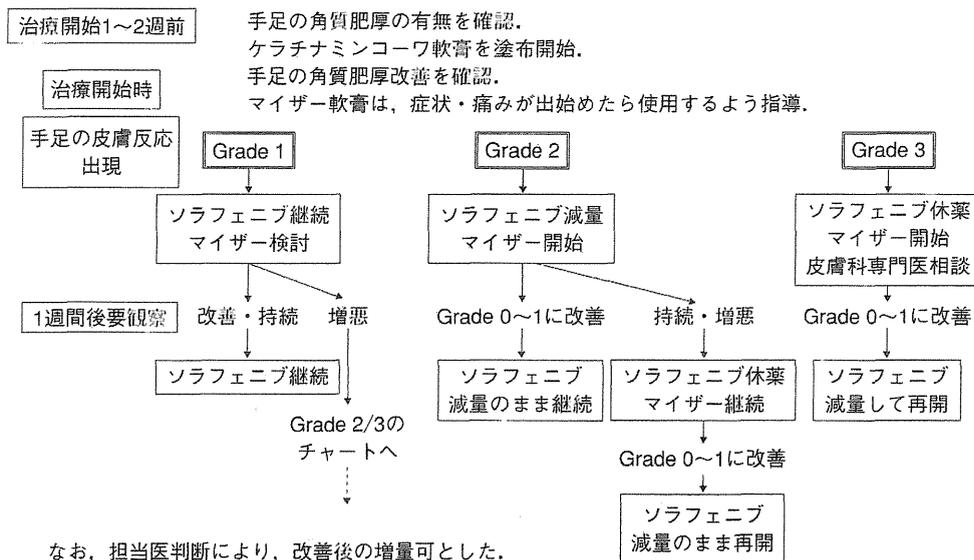


図4 手足症候群フォローアップチャート

(文献6より引用)

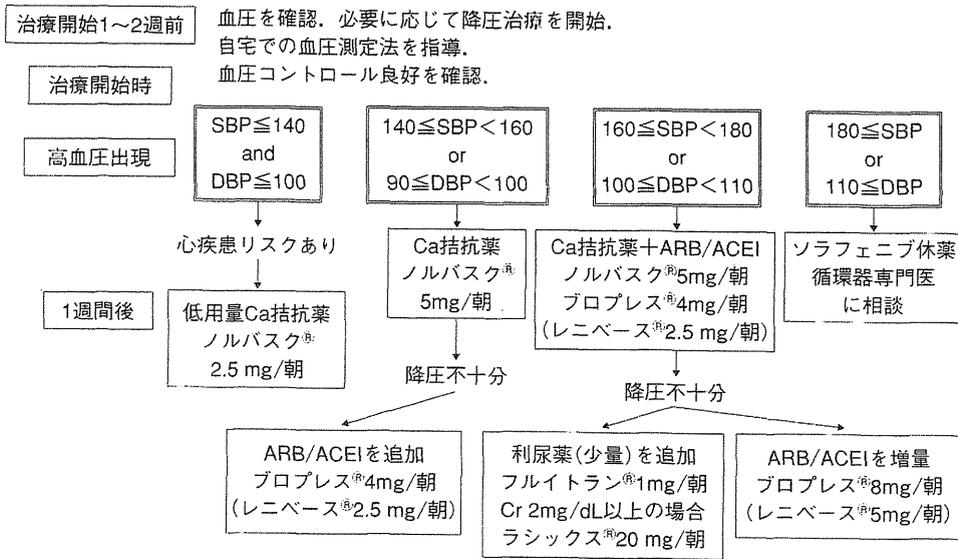


図5 血圧フォローアップチャート

SBP；収縮期血圧，DBP；拡張期血圧，ABR；アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬。

(文献6より引用)

表4 新規分子標的治療薬の開発状況

薬 剤	血管新生促進関連				増殖促進関連			治療対象	開発状況
	VEGF	VEGFR	PDGFR	FGFR	EGFR	Raf	mTOR		
Bevacizumab	●							一次治療 (Erlotinibと併用) 一次治療 (Sorafenibと併用) TACE併用	第Ⅱ相試験進行中 第Ⅱ相試験進行中
Cediranib		●						一次治療	第Ⅱ相試験進行中
Erlotinib					●			一次治療 一次治療 (Sorafenibと併用)	第Ⅱ相試験終了 第Ⅱ相試験終了
Gefitinib					●			Sorafenib不応	第Ⅲ相試験進行中
Cetuximab					●			一次治療	第Ⅲ相試験進行中
Lapatinib					●			一次治療	第Ⅱ相試験進行中
Sorafenib		●	●			●		切除/ラジオ波後補助療法 TACE併用療法	第Ⅲ相試験登録終了 第Ⅲ相試験進行中
Sunitinib		●	●					一次治療	承認
Brivanib		●		●				一次治療	第Ⅲ相試験中止
Dovitinib	●							Sorafenib不応 TACE併用療法	第Ⅲ相試験進行中 第Ⅲ相試験進行中
Everolimus							●	一次治療	第Ⅲ相試験進行中
Linifanib		●	●					Sorafenib不応 TACE併用療法	第Ⅲ相試験進行中 第Ⅲ相試験進行中
TSU-68		●	●					一次治療	第Ⅲ相試験進行中
Ramucirumab		●						Sorafenib不応	第Ⅲ相試験進行中
Thalidomide	●							一次治療 TACE併用療法 ラジオ波後補助療法	第Ⅲ相試験終了 第Ⅲ相試験進行中 第Ⅱ/Ⅲ相試験進行中

群の発現頻度を表3にまとめた。日本での手足症候群の発現頻度は、海外に比較して高率に認めていた。その原因に関しては明らかでなく、今後解明すべき課題である。

手足症候群に対する標準的な対処方法は確立していない。当院では、手足症候群の対処方法をまとめ、フォローアップチャート(図4)<sup>6)</sup>を作成し、日常診療に対応している。

手足症候群は、症状が軽度なうちに予防・治療の適切な対処を行うことで重篤化を防ぐことができる。また、早期の対応により、患者のQOLを悪化させず、ソラフェニブの投与を継続していくことが可能となる。

## 2. 高血圧

**高血圧**も、日本人の発現頻度は高い傾向があった(表3)。ソラフェニブによる高血圧の機序は十分に解明されていないが、主としてVEGF阻害作用が関与していると考えられている。

ソラフェニブによる高血圧に対する副作用対策は確立していないが、当院では日本高血圧学会の『高血圧治療ガイドライン』に準じて、血圧フォローアップチャート(図5)<sup>6)</sup>に従って降圧治療を行っている。降圧薬は単剤投与から開始することを基本とし、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者の臨床状況に応じて降圧薬を選択する。このように、日頃の血圧管理の重要性を理解していただき、医療従事者が上手に降圧薬を使用して血圧をコントロールすることで、ソラフェニブの治療を安心して継続することが可能となる。

## 3. 肝機能障害

**肝機能障害**も本邦において高率に認めている(表3)が、その原因は不明である。副作用対策としては、Grade 1～2であれば、ソラフェニブの投与は注意しながら継続し、Grade 3の場合は休業し、Grade 1～2に改善するまで経過観察する。Grade 1～2に改善したら、1段階減量のうへ、治療を再開する。

ソラフェニブの市販後使用成績調査でも、肝機能障害による死亡例の報告も散見されており、非常に注意を要する有害事象の1つである。

## チーム医療の重要性

ソラフェニブのように細かな副作用管理が必要な抗癌剤に対しては、医師、薬剤師、看護師などからなる**チーム医療**として取り組むことが有用である。当院では、「チームネクサパール」というソラフェニブによる

副作用を管理する医療チームを立ち上げ、十分な副作用対策を施し、最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すことを目標として、日々の診療に取り組んでいる<sup>6)</sup>。このように、コメディカルと医師がチーム医療を形成することで、患者のアドヒアランスや副作用管理が向上し、よりよい診療を施すことが可能となった。

## 今後の課題

進行肝細胞癌に対して標準治療として位置づけられたソラフェニブであるが、その治療効果は十分とはいえない。さらなる治療効果やより副作用の少ない治療法を期待して、様々な分子標的治療薬の臨床試験が行われている(表4)。現在、ソラフェニブでは、切除やラジオ波焼灼術後の補助療法、TACEの併用療法、進行癌に対して他の抗癌剤との併用療法の開発が進んでいる。また、ソラフェニブ以外の分子標的治療薬や細胞傷害性の抗癌剤でも、TACEの併用療法、進行癌の一次治療、ソラフェニブ不応の二次治療としての開発が世界的に行われており、さらなる延命効果が得られることが期待されている。

## おわりに

ソラフェニブは、進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられ、肝細胞癌の治療も局所療法だけを駆使して行ってきた時代から全身化学療法を考えなければならぬ時代に変化してきた。これからは、ソラフェニブの適応や副作用の管理に関して、十分に理解したうえで、最小限の副作用で最大限の治療効果を引き出すことを目標に、肝細胞癌の治療に取り組むことが必要である。

## 文献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 378-390.
- 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 ; **10** : 25-34.
- 3) Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al : Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with

advanced hepatocellular carcinoma : a randomized trial. JAMA 2010 ; 304 : 2154-2160.

- 4) Cheng A, Kang Y., Lin D, et al : Phase III trial of sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011 ; 29 (suppl ; abstr 4000)
- 5) 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 : 4293-4300.

- 6) Team Nexavar編 : 肝細胞癌に対するソラフェニブ—国立がんセンター東病院のチーム医療—。メディカルレビュー 2010年1月

*Key Points and Issues of Regarding Molecularly Targeted Agents in Clinical Practice for Hepatocellular Carcinoma*

Masafumi Ikeda, MD.\*

\*Division of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East

Because two pivotal randomized controlled trials of sorafenib versus placebo demonstrated significantly improved time-to-progression and overall survival in the sorafenib-treated group, the orally administered-molecularly targeted agent sorafenib has come to be recognized as a standard treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Since the eligible patients in both trials were HCC patients with portal vein invasion, who had extrahepatic metastasis and/or whose disease was refractory to transarterial chemoembolization, such patients are regarded as having good indications for treatment with sorafenib. Sorafenib has several troublesome toxicities, including hand-foot skin reactions, hypertension, and liver dysfunction. The incidence of these toxicities seem to be higher in Japan than in Western countries. Managing its toxicities is essential to maximizing the efficacy of sorafenib. A medical team composed of medical oncologists, pharmacists, nurses and clinical trial coordinators was found to be useful for improving patients' adherence and patients' management for sorafenib, and such a team can provide high-quality, sophisticated treatment to patients with advanced HCC.

# A case of long-term survival of metastatic desmoplastic small round cell tumor treated with multimodal therapy

TSUBASA WATANABE<sup>1</sup>, SHIN'ICHI MIYAMOTO<sup>1</sup>, KOJI KITAGORI<sup>1</sup>,  
TAKAHIRO HORIMATSU<sup>1</sup>, SHUKO MORITA<sup>1</sup>, YOKO MASHIMO<sup>1</sup>,  
YASUMASA EZOE<sup>2</sup>, MANABU MUTO<sup>1</sup> and TSUTOMU CHIBA<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology and Hepatology, and <sup>2</sup>Multidisciplinary Cancer Treatment,  
Graduate School of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Received June 8, 2011; Accepted October 12, 2011

DOI: 10.3892/ol.2011.457

**Abstract.** Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare, aggressive and malignant tumor that predominantly affects young males. No standard therapy is currently available for patients with DSRCT and the prognosis remains extremely poor. In this study, we report a thought-provoking DSRCT case. A 24-year-old male was admitted to our hospital with a chief complaint of hematemesis. Computed tomography revealed a retrovesical mass with a splenic hilar tumor, multiple lung and liver tumors and marked lymph node swellings. The source of hematemesis was gastric varices caused by the compression of the splenic vein by a splenic hilar tumor. The patient was provided with a histological diagnosis of DSRCT based on needle biopsy from the liver tumors and the pelvic mass was thought to be the primary lesion. This is a long-term survival case of metastatic DSRCT treated with multimodal therapy including 15 courses of multiagent chemotherapy, radiation therapy for the hepatic portal region using 42.5 Gy, and four instances of therapeutic endoscopy. The prolonged progression-free survival period (15 months) obtained following chemotherapy suggests the chemosensitive feature of the disease. We used a modified P6 regimen (cyclophosphamide, pirarubicin, vincristine, ifosfamide and etoposide) and a modified PAVEP regimen (cyclophosphamide, pirarubicin, etoposide and cisplatin) to decrease severe adverse events and to improve the completion rate of chemotherapy. DSRCT is an aggressive but chemo-sensitive disease, and continuous chemotherapy using an appropriate regimen with possible supportive care is essential for long-term survival. This case report may represent a treatment option for this rare disease.

## Introduction

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare, aggressive, malignant tumor that predominantly affects young males at a median age of 19 years (range 7-58) and with a male-to-female ratio ranging from 5:1 to 10:1 (1,2). DSRCT is a member of the small round blue cell tumor family, which includes small-cell carcinoma, Merkel cell carcinoma, synovial sarcoma, Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor, neuroblastoma, lymphoma, rhabdomyosarcoma and DSRCT (3). No standard therapy is currently available for patients with DSRCT and the prognosis of DSRCT remains extremely poor (2). In this study, we report a case of long-term survival of metastatic DSRCT treated with multimodal therapy, including multiagent chemotherapy, radiation therapy and therapeutic endoscopy.

## Case history

A 24-year-old male was admitted to our hospital with a chief complaint of hematemesis. The patient had neither significant medical history nor family history. Physical examination revealed only that the patient was anemic. Laboratory examination was as follows: hemoglobin, 11.4 g/dl (normal range 13.5-16.7 g/dl); white blood cell count, 6,200/dl (normal range 2,900-8,900/dl); platelet count,  $13.2 \times 10^{10}/dl$  (normal range,  $15.9-38.9 \times 10^{10}/dl$ ); C-reactive protein, 0.1 mg/dl (normal value  $\leq 0.2$  mg/dl); aspartate aminotransferase, 52 IU/l (normal range 13-33 IU/l); alanine aminotransferase, 99 IU/l (normal range 8-42 IU/l); alkaline phosphatase, 588 IU/l (normal range 115-359 IU/l);  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, 380 IU/l (normal range 9-54 IU/l); and total bilirubin, 0.7 mg/dl (normal range 0.3-1.3 mg/dl). Renal function tests were normal.

Endoscopy showed oozing bleeding from varicose veins located on the greater curvature of the upper gastric body (Fig. 1A). Spontaneous hemostasis was obtained. Computed tomography (CT) demonstrated that compression of the splenic vein by the splenic hilar tumor appeared to cause the gastric varices (Fig. 1B). CT revealed the presence of a well-enhanced, bulky and lobulated mass on the pelvic floor (Fig. 1C) with a splenic hilar tumor, multiple liver and lung tumors, and marked lymph node swellings (particularly in

---

*Correspondence to:* Dr Shin'ichi Miyamoto, Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

E-mail: shmiyamo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

**Key words:** desmoplastic small round cell tumor, multimodal therapy, P6 regimen, PAVEP regimen

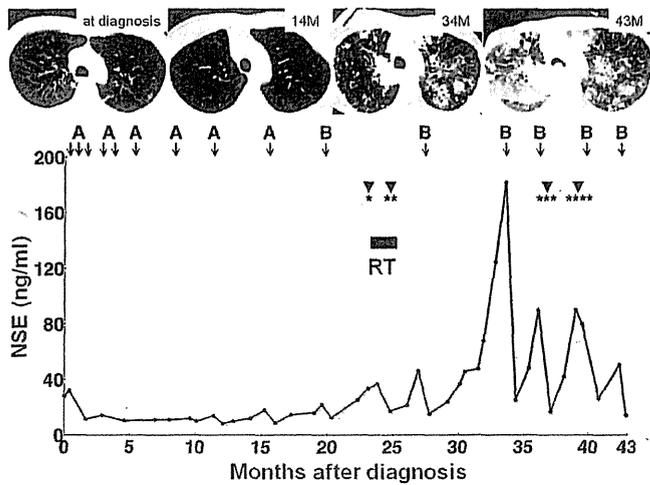


Figure 3: Clinical course of this case. Serum NSE level correlated well with clinical response. The patient received (A) nine courses of a modified P6 regimen and (B) six courses of a modified PAVEP regimen. Obstructive jaundice caused by portal lymphadenopathy was treated successfully by repeated endoscopic biliary drainage and radiation therapy (RT) to the hepatic portal region using 42.5 Gy, at 1.8 Gy per fraction. Massive hematemesis caused by active bleeding from the varicose vein was treated successfully by endoscopic hemostasis. The patient succumbed to acute pulmonary failure caused by progressive pulmonary metastases 43 months following diagnosis. Time-series CT images of pulmonary metastases are shown in parallel in the upper column (M, months after diagnosis). \*Endoscopic biliary drainage using a plastic stent; \*\*endoscopic biliary drainage using a metal stent; \*\*\*endoscopic hemostasis using metal clips for the active bleeding from a varicose vein; \*\*\*\*the metal stent obstruction caused by tumor ingrowth was relieved by inserting a plastic stent into the prior metal stent. NSE, neuron-specific enolase.

the hepatic portal region).  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography showed multiple accumulation of a glucose analog in the same lesions detected using CT (Fig. 1D).

A needle biopsy specimen from the liver tumor revealed the presence of a poorly differentiated tumor with a variable size and shape, composed of nests of small round cells surrounded by a prominent desmoplastic stroma (Fig. 2A). Immunohistochemically, tumor cells coexpressed an epithelial marker (cytokeratin, Fig. 2B), a mesenchymal marker (desmin, Fig. 2C) and the Wilms' tumor 1 protein (Fig. 2D). Chromogranin, cluster of differentiation antigen (CD) 99 and CD56 were negative. From these findings, the patient was provided with a definite diagnosis of pelvic cavity-origin DSRCT with multiple-organ metastases (4,5).

The clinical course of this case is shown in Fig. 3. The patient was initially treated with multiagent chemotherapy using cyclophosphamide, pirarubicin, vincristine, ifosfamide and etoposide, according to the Ewing's sarcoma protocol, which is a modified protocol of the P6 regimen using pirarubicin instead of doxorubicin (modified P6 regimen) (2,6). During each course of this chemotherapy, the patient suffered from severe nausea and vomiting. The patient required frequent blood transfusions and continuous use of granulocyte colony-stimulating factor due to severe bone marrow suppression. The multiple pulmonary metastases were almost eradicated following four courses of the modified P6 regimen and the patient reached 15 months of progression-free survival after the application of this modified P6 regimen (Fig. 3). After

Table I. Chemotherapy regimens reported previously and used in this case.

	Dose	Day
<b>P6 (6)</b>		
Courses 1, 2, 3 and 6		
Cyclophosphamide	2.1 g/m <sup>2</sup>	1-2
Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	1-3
Vincristine	0.67 mg/m <sup>2</sup>	1-3
Courses 4, 5 and 7		
Ifosfamide	1.8 g/m <sup>2</sup>	1-5
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	1-5
<b>PAVEP (7)</b>		
Doxorubicin	40 mg/m <sup>2</sup>	1
Cyclophosphamide	300 mg/m <sup>2</sup>	1-3
Etoposide	75 mg/m <sup>2</sup>	1-3
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	4
<b>Modified P6</b>		
Courses 1, 3, 5 and 7		
Cyclophosphamide	2 g/m <sup>2</sup>	1-2
Pirarubicin	20 mg/m <sup>2</sup>	1-3
Vincristine	2 mg/m <sup>2</sup>	1
Courses 2, 4 and 6		
Ifosfamide	2.5 g/m <sup>2</sup>	1-5
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	1-5
<b>Modified PAVEP</b>		
Pirarubicin	40 mg/m <sup>2</sup>	2
Cyclophosphamide	450 mg/m <sup>2</sup>	1-2
Etoposide	110 mg/m <sup>2</sup>	1-2
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	1

Courses started after confirmation that the neutrophil count reached 500/ $\mu\text{l}$  and that the platelet count was  $>10,000/\mu\text{l}$ .

the nine courses of treatment, second-line chemotherapy based on the PAVEP regimen (doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin) (7) was introduced due to disease progression. To reduce adverse events, we modified the PAVEP regimen by using pirarubicin instead of doxorubicin and shortening the period of the regimen from five to two days (modified PAVEP regimen). The P6, modified P6, PAVEP and modified PAVEP regimens are shown in Table I.

Obstructive jaundice caused by portal lymphadenopathy developed 23 months following diagnosis. Endoscopic biliary drainage using a plastic stent was successfully performed. However, stent obstruction occurred two months after the initial placement of the plastic stent. Subsequently, we removed the stent and inserted a metal stent, which was followed by irradiation of the hepatic portal region using a total dose of 42.5 Gy, at 1.8 Gy per fraction. The patient had massive hematemesis 37 months following diagnosis caused by the active bleeding from a known varicose vein and endoscopic hemostasis using

15. Thijs AM, van der Graaf WT and van Herpen CM: Temsirolimus for metastatic desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Blood Cancer* 55: 1431-1432, 2010.
16. Fine RL, Shah SS, Moulton TA, *et al*: Androgen and c-Kit receptors in desmoplastic small round cell tumors resistant to chemotherapy: novel targets for therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 59: 429-437, 2007.
17. Sankhala KK and Chawla SP: Review: desmoplastic small round cell tumor: current treatment approach and role of targeted therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 7: 476-478, 2009.
18. Zhai L, Guo C, Cao Y, *et al*: Long-term results of pirarubicin versus doxorubicin in combination chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: single center, 15-year experience. *Int J Hematol* 91: 78-86, 2010.