<短 報>

BCLC stage B2 または B3 の肝細胞癌に対するレンバチニブの
多施設共同前向き観察研究の中間報告

小林 智^{1)*} 森本 学¹⁾ 沼田 和司²⁾ 守屋 聡²⁾
加川 建弘³⁾ 魚嶋 晴紀⁴⁾ 日高 央⁴⁾ 松永光太郎⁵⁾
鈴木 通博⁵⁾ 田中 克明⁶⁾
神奈川リバースタディグループ

はじめに：レンバチニブ (LEN) は進行肝細胞癌に対する標準治療の一つとして高い奏効が示された薬剤である。一方で、Child-Pugh A の肝予備能が保たれている患者に適応が限られるため、繰り返される肝動脈化学塞栓療法 (TACE) によって肝予備能が低下する前に LEN を使用する戦略が考えられるが、その臨床的有効性は未だ明らかでない。我々は TACE より先に LEN 療法を行う症例を前向きに登録して観察研究を行っている。今回はその中間解析結果を報告する。

対象と方法：2018 年 5 月から、神奈川県下 5 施設 (神奈川県立がんセンター、北里大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、東海大学医学部付属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター) において、局所療法が不適当であるなどの理由により担当医が LEN 療法の適応と判断した臨床病期が Barcelona Liver Study Group (BCLC) stage B2 または B3 の肝細胞癌患者を本人の文書同意を得たうえで前向きに登録した。主な適格規準は、未治療の肝細胞癌であること、骨髄機能・腎機能などの主要臓器機能が保たれていることとした。レンバチニブ療法の用法・用量は、添付文書に準拠することを基本とした。主要評価項目は全生存期間であり、BCLC stage B における TACE の既報を基に、B2 期お

よび B3 期の LEN 先行による 1 年生存割合の閾値を 60% および 40%、期待値を 75% および 60% と設定した¹⁾²⁾。奏効割合は RECIST と modified RECIST (mRECIST) を用いて評価した。2019 年 8 月時点での、副次評価項目である奏効割合および重篤な有害事象について報告する。

結果：20 人の登録患者のうち、データが利用可能であったのは 15 人であり、患者背景は年齢中央値 78 歳、全例が男性かつ PS 0、Child-Pugh score 5/6/7 が 10/3/2 人、体重 60 kg 以上/未満が 11 人/4 人、BCLC stage B2/B3 が 13 人/2 人であった。観察期間中央値 4.9 カ月において、2 人が不応により中止 (LEN 開始後 70 日および 120 日)、BCLC stage B2 の 1 人が倦怠感 Grade 3 のため不耐中止 (同、26 日) となっているが、12 人は治療継続中であり、無増悪生存期間は中央値未達である。RECIST および mRECIST による奏効割合は 13% および 67% であった (Table 1)。重篤な有害事象は Grade 3 の倦怠感、皮疹、AST 上昇をそれぞれ 1 例ずつ認めた。LEN を中止した 3 人はいずれも次治療として TACE または SOR 療法が実施されていた。

考察：近年、SOR 不応例に対するセカンドラインとしてレゴラフェニブ (REG) が使用可能となり、これらの逐次治療では、SOR 開始からの生存期間中央値が 26.0 カ月と報告されている³⁾。これは、両薬剤が使用可能であった肝予備能が良好である患者であるという limitation があるものの、使用可能な薬剤を使いきれば、全身化学療法のみで TACE と同等の治療成績が期待できることを示唆している。TACE は、繰り返しの治療により肝予備能が低下して全身化学療法の適応外に至る可能性がある一方、Child-Pugh B であっても適応可能

1) 神奈川県立がんセンター消化器内科・肝胆膵

2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター

3) 東海大学医学部消化器内科

4) 北里大学医学部消化器内科学

5) 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科

6) 秦野赤十字病院消化器内科

*Corresponding author: kobayashis@kcch.jp

<受付日2019年9月25日><採択日2019年12月2日>

Table 1 Objective response according to RECIST v1.1 and mRECIST

	RECIST version 1.1 n (%)	mRECIST n (%)
CR	0	0
PR	2 (13.3)	10 (66.7)
SD	11 (73.3)	3 (20.0)
PD	1 (13.3)	1 (13.3)
NE	1 (6.7)	1 (6.7)
CR + PR	2 (13.3)	10 (66.7)
CR + PR + SD	13 (86.7)	13 (86.7)

RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumor version 1.1; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor

であるため、肝予備能が良いうちに全身化学療法を行い、これに不応となった場合に TACE を行う戦略をとれば、使用可能な治療モダリティをすべて使い切ることができ、生存期間の延長が期待できる。

LEN は SOR とのランダム化比較第 III 相試験 (RE-FLECT 試験) において全生存期間における非劣性を示し、無増悪生存期間および奏効割合は有意に良好であったことから⁴⁾、BCLC stage B2 または B3 の肝細胞癌患者に対する治療として SOR より有望と考えた。本報告では未だ登録数は十分でなく観察期間も短いため主要評価項目である全生存期間の評価はできていない。しかしながら、短期治療成績として modified RECIST では 67% もの奏効割合が認められている。LEN による奏効は生存期間と相関するとの報告があり⁵⁾本研究の治療戦略は肝細胞癌患者の予後延長に寄与する可能性が期待される。

結語：BCLC stage B2 または B3 の肝細胞癌に対する LEN 先行治療の多施設共同前向き観察研究の中間解析では、良好な腫瘍制御が得られ、毒性も忍容可能であった。今後は更なる症例の蓄積および観察期間の延長による生存期間の評価を行いたい。

索引用語：intermediate stage, 亜分類, TACE

文献：1) Wang JH, Kee KM, Lin CY, et al. Journal of gastroenterology and hepatology 2015; 30: 358—363 2) Biolato M, Gallusi G, Iavarone M, et al. Ann Hepatol 2017; 17: 110—118 3) Finn RS,

Merle P, Granito A, et al. J Hepatol 2018; 69: 353—358 4) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lancet 2018; 391: 1163—1173 5) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37 (4_suppl): 186—186

本論文内容に関連する著者の利益相反：
加川建弘（奨学寄付：エーザイ）

英文要旨

Lenvatinib for patients with BCLC stage B2/B3 hepatocellular carcinoma: interim analysis of a multicentre prospective observational study

Satoshi Kobayashi^{1)*}, Manabu Morimoto¹⁾, Kazushi Numata²⁾, Satoshi Moriya²⁾,
Takehiro Kagawa³⁾, Haruki Uojima⁴⁾, Hisashi Hidaka⁴⁾,
Kotaro Matsunaga⁵⁾,
Michihiro Suzuki⁵⁾, Katsuaki Tanaka⁶⁾, Kanagawa Liver
Study Group

Lenvatinib (LEN) is a standard of care for patients with advanced hepatocellular carcinoma that has a high objective response rate (ORR). However, LEN is indicated only for patients with reserved liver function. We, therefore, posited that using LEN in **** (BCLC) stage B2 or B3 may be beneficial and conducted a prospective observational study in this context. In this paper, we report the results of that study in 15 initial patients. Three patients terminated LEN at 4.9 months of the median observation period, two because of disease progression and one because of an adverse event. The objective response rate (ORR) was 13% and 67% in response evaluation criteria in solid tumors (RESCT) v 1.1 and modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST), respectively. We wish to continue the study to confirm survival benefits.

Key words: intermediate stage, subclassification, transarterial chemoembolization

Kanzo 2020; 61: 273—275

- 1) Department of Gastroenterology, Hepatobiliary and Pancreatic Medical Oncology Division, Kanagawa Cancer Center
- 2) Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center
- 3) Department of Gastroenterology, Tokai University
- 4) Department of Gastroenterology, Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine
- 5) Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology St. Marianna University School of Medicine
- 6) Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Hadano Hospital

*Corresponding author: kobayashis@kcch.jp