

(原著論文)

## 切除不能大型肝細胞癌に対するレンバチニブの治療成績と効果予測

吉岡 奈穂子<sup>1)</sup>, 富山 恭行<sup>1)</sup>, 大海 宏暢<sup>1, 2)</sup>, 佐々木 恭<sup>1, 3)</sup>  
原 裕一<sup>1)</sup>, 仁科 惣治<sup>1)</sup>, 薮下 和久<sup>2)</sup>, 日野 啓輔<sup>1)</sup>

1) 川崎医科大学肝胆膵内科学

2) 福山市民病院内科

3) カンザス大学メディカルセンター内科

抄録 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の適応とされてきた肝細胞癌の一部 (最大腫瘍径 (cm) と腫瘍個数の和が7を超える [up-to-seven out]) は TACE 不応であることが明らかにされている。そこで最大腫瘍径 > 6cm の切除不能大型肝細胞癌に対するレンバチニブ (チロシンキナーゼ阻害薬) の治療成績を検討し, 治療奏効予測因子を解析した。対象は2018年4月から2020年10月までの間にレンバチニブを導入した122例の肝細胞癌症例のうち, 治療効果判定が可能で最大腫瘍径 > 6cm であった45例である。mRECIST による最良治療効果は CR/PR/SD/PD が0/23/13/9例で, 奏効率は51.1%, 腫瘍制御率は80%であった。奏効群 (23例) は治療開始早期 (1か月以内) の  $\Delta$ CRP (治療開始後最大 CRP 値-治療前 CRP 値) が非奏効群 (22例) にくらべて有意に大きく ( $P < 0.001$ ), 独立した治療効果予測因子であった (オッズ比: 1.39, 95% CI: 1.08-1.78,  $P = 0.01$ )。一方, 全生存期間中央値は12.3か月, 無増悪生存期間中央値は4.9か月であり, 生存期間予測因子は総ビリルビン値 (ハザード比:2.74, 95% CI:1.35-5.55,  $P = 0.005$ ), 腫瘍制御率 (ハザード比:0.33, 95% CI:0.12-0.94,  $P = 0.038$ ), 後治療有り (ハザード比:0.33, 95% CI:0.13-0.70,  $P = 0.013$ ) が有意な因子として抽出された。G3以上の有害事象では, ALT・AST 上昇が8例 (17.8%) と最も高頻度であった。以上より, 腫瘍径 > 6cm の切除不能大型肝細胞癌に対するレンバチニブの治療成績は良好で, レンバチニブ治療開始早期の  $\Delta$ CRP は治療奏効の予測因子であるとともに, レンバチニブ中断後も可能な限り後治療を行うことが生存期間を延ばすうえで重要であると考えられた。

doi:10.11482/KMJ-J202147103 (令和3年5月28日受理)

キーワード: 肝細胞癌, レンバチニブ, BCLC staging, C 反応性タンパク質 (CRP)

## 緒言

肝細胞癌は世界的にみてもがん発症率 (4.7%) では第7位, 死亡率 (8.2%) では肺癌に続く第2位を占める重要な癌腫である<sup>1)</sup>。Early stage の肝細胞癌は外科的切除術やラジオ波焼灼術による根治的治療の適応となりその予

後は良好であるが, 最新の日本の肝臓がんの5年相対生存率 (2010-2012年診断症例) は38.1%, 10年相対生存率 (2004-2007年診断例) は16.1%であり<sup>2)</sup>, 肝臓がん全体の予後は依然不良である。その主要な要因は肝細胞癌の高率な再発率と治療の繰り返しに伴う肝機能の低下

別刷請求先

吉岡 奈穂子

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学肝胆膵内科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (464) 1196

Eメール: naoyoshi@med.kawasaki-m.ac.jp

に起因する。したがって、肝細胞癌の予後を改善するためには切除不能進行肝細胞癌に対する有効な治療法の確立が喫緊の課題である。

2007年欧米において分子標的薬ソラフェニブ<sup>3, 4)</sup>が切除不能進行肝細胞癌に対する治療として承認されて以降、今日に至るまでレゴラフェニブ<sup>5)</sup>、レンバチニブ<sup>6)</sup>、ラムシルマブ<sup>7)</sup>、カボザンチニブ<sup>8)</sup>、アテゾリズマブ/ベバシズマブ<sup>9)</sup>の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の有効性が確認され日本においても承認されている。これらの薬剤は Modified Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC) staging system の advanced stage に対して推奨されており<sup>10, 11)</sup>、今後臨床現場での効果の検証が必要である。一方、根治的治療は困難であるが遠隔転移や主要脈管浸潤を伴わない intermediate stage の肝細胞癌には肝動脈化学塞栓療法 (Transcatheter Arterial Chemo-Embolization, TACE) が推奨されている。しかし、intermediate stage の肝細胞癌はその腫瘍数や大きさが多岐にわたり治療効果にばらつきが認められる。近年、最大腫瘍径 (cm) と腫瘍個数の和が7を超える (up-to-seven out) intermediate stage の肝細胞癌は TACE による根治治療が困難で TACE 不適の概念が提唱され<sup>12)</sup>、実際に up-to-seven out の intermediate stage 肝細胞癌に対してはレンバチニブが TACE より有効であることが明らかにされた (proof of concept)<sup>13)</sup>。

一方、レンバチニブは modified response evaluation criteria in solid tumor (mRECIST)<sup>14)</sup> で肝細胞癌の顕著な血管新生阻害作用を認めるが、RECIST v1.1での腫瘍縮小効果と解離を認める場合も多く<sup>15, 16)</sup>、治療早期に治療効果を予測できるバイオマーカーの必要性が唱えられている。そこで今回われわれは切除不能大型肝細胞癌として腫瘍径が6 cmを超える intermediate stage (up-to-seven out) と advanced stage の肝細胞癌に対するレンバチニブの治療効果を後ろ向きに評価するとともに、治療効果予測因子について解析した。

## 対象と方法

当院ならびに関連施設において2018年4月から2020年10月までの間にレンバチニブを導入した122例の肝細胞癌症例のうち、治療早期に転医等で追跡不能となった4例を除いた118例について解析を行い、このうち最大腫瘍径 > 6 cm の肝細胞癌患者45例を対象とした。検討対象45例の患者背景を表1に示す。平均年齢は73歳、男性/女性が31/14例、病因はC型肝炎ウイルス/B型肝炎ウイルス/アルコール/非B非C非アルコールが13/8/7/17例であった。背景肝機能は Child Pugh score の5/6/7点が24/12/9例、Albumin-Bilirubin (ALBI) grade 1/2a/2b/3が10/13/18/4例で、肝細胞癌の病期は modified BCLC stage の intermediate/advanced stage が5/40例で、advanced stage が89%を占めた。平均最大腫瘍径は9.2cmで、単発は16例 (35.6%)、門脈浸潤を28例 (62.2%)、肝外転移を22例 (48.9%) に認めた。レンバチニブ導入以前に治療歴がある症例は34例 (75.6%) であり、TACE 治療歴を26例 (57.8%) に、レンバチニブ以外の分子標的薬治療歴を9例 (20%) に認めた。ソラフェニブに対するレンバチニブの非劣性を証明した国際共同第III相試験 (REFLECT 試験)<sup>6)</sup> の適格基準から逸脱した症例は26例 (57.8%) で、内訳 (重複あり) は化学療法歴9例、胆管浸潤2例、門脈浸潤7例、ECOG-PS2 1例、Child-Pugh class B 4例、腫瘍占拠  $\geq 50\%$  5例、であった。

レンバチニブ導入後、6~8週間ごとに血液生化学検査ならびにCTもしくはMRIによる画像検査を行い、治療効果、有害事象を評価した。画像検査の治療効果は mRECIST と RECIST v1.1の両方を用いて評価した。有害事象は common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0で評価した。連続変数は mean  $\pm$  SD で表示した。治療効果別 (complete response [CR] + partial response [PR] vs. stable disease [SD] + progressive disease [PD]) にみた患者背景ならびに治療前後の CRP, LDH, AST 値の変化比較は Mann-Whitney *U* test およ

表1 患者背景

背景因子	n = 45
年齢 (歳)	73 ± 11
性別 (男性 / 女性)	31 / 14
病因 (HCV/HBV / アルコール / 非B非C非アルコール)	13 / 8 / 7 / 17
Child-Pugh score (5/6/7)	24 / 12 / 9
ALBI grade (1/2a/2b/3)	10 / 13 / 18 / 4
ALBI score	-2.22 ± 0.55
FIB-4 index	6.04 ± 4.05
血小板数 (10 <sup>4</sup> /μl)	14.9 ± 6.8
プロトロンビン活性 (%)	87.6 ± 21.3
総ビリルビン値 (mg/dl)	0.9 ± 0.5
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5 ± 0.6
AST (U/l)	64 ± 40
ALT (U/l)	44 ± 43
LDH (U/l)	250 ± 109
CRP (mg/dl)	2.1 ± 3.9
AFP (ng/ml)	6453 ± 20954
AFP-L 3 分画 (%)	31.6 ± 30.6
DCP (mAU/ml)	1416 ± 32853
TNM 分類 (日本肝癌研究会) (2/3/4A/4B)	3/8/17/17
Modified BCLC stage (B/C)	5/40
腫瘍数 (1/2-3/≥4)	16/4/25
平均腫瘍径 (cm)	9.2 ± 3.1
脈管浸潤 (+) (%)	28 (62.2)
肝外転移 (+) (%)	22 (48.9)
REFLECT 試験基準外 (%)	26 (57.8)
前治療歴 (+) (%)	34 (75.6)
レンバチニブ以外の分子標的治療歴 (+) (%)	9 (20.0)
TACE 歴 (+) (%)	26 (57.8)

HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; ALBI, albumin-bilirubin; CRP, C reactive protein; AFP, alpha fetoprotein; DCP, des-γ-carboxy prothrombin; TNM, tumor lymph node metastasis; BCLC Barcelona clinical liver cancer; TACE, transcatheter arterial chemo embolization

びχ<sup>2</sup>検定を用いた。生存期間と無増悪生存期間はKaplan-Meier法を用いて作成し、治療効果に寄与する因子の多変量解析はロジスティック回帰分析、生存率に寄与する因子の解析はCox比例ハザードモデルを用いて解析した。有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計学的解析は、IBM SPSS version 25を用いた。

本研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を受けて行われた(承認番号:5036)。

## 結果

### 治療効果

レンバチニブの治療効果を表2に示す。mRECISTで判定した最良治療効果はCR/PR/SD/PDがそれぞれ0/23/13/9例、奏効率(CR+PR)が51.1%、腫瘍制御率(CR+PR+SD)

表2 Modified RECISTとRECISTv1.1別にみた最良治療効果

治療効果	症例数 (%) n = 45	
	mRECIST	RECISTv1.1
CR	0 (0)	0 (0)
PR	23 (51.1)	11 (24.4)
SD	13 (28.9)	25 (55.6)
PD	9 (20.0)	9 (20.0)
奏効率 (CR + PR)	23 (51.1)	11 (24.4)
腫瘍制御率 (CR + PR + SD)	36 (80.0)	36 (80.0)

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive diseases; mRECIST, modified response evaluation criteria in solid tumor

が80%であった。また、RECIST v1.1で判定した最良治療効果はCR/PR/SD/PDがそれぞれ0/11/25/9例、奏効率(CR+PR)が24.4%、腫瘍制御率(CR+PR+SD)が80%であった。mRECISTにおける奏効率の高さはレンバチニブの肝細胞癌に対する強力な血管新生阻害作用

の影響と考えられた。mRECISTによるレンバチニブ奏効例のなかには治療早期に肝細胞癌の血管新生抑制による阻血性変化あるいは腫瘍壊死を反映するかのようなCRP, LDH, ASTの上昇を認める症例が存在したので、これらの因子について治療開始早期（1か月以内）の変化（ $\Delta$ CRP,  $\Delta$ LDH,  $\Delta$ AST）をmRECISTによる治療奏効群（23例）と治療非奏効群（22例）で比較検討したところ $\Delta$ CRPは奏効群で有意に大きかった（ $P < 0.001$ , 図1）。そこで表1の患者背景因子に上記 $\Delta$ CRP,  $\Delta$ LDH,  $\Delta$ ASTを加えてレンバチニブの治療奏効に寄与する因子を解析したところ、 $\Delta$ CRPのみが有意な

治療効果予測因子であった（オッズ比：1.39, 95% CI:1.08-1.78,  $P = 0.01$ , 表3）。すなわち、表1に示す全ての背景因子（年齢からTACE歴有りに至るまで）と $\Delta$ LDH,  $\Delta$ ASTは両群間で差を認めなかった。非奏効群にはレンバチニブ治療開始前に他の分子標的治療薬が投与されている症例が多い傾向にあったが有意差は認めなかった（表3）。

レンバチニブで治療を行った腫瘍径が6 cmを超えるintermediate stage (up-to-seven out) とadvanced stageの肝細胞癌患者の生存期間中央値は12.3か月、無増悪生存期間中央値は4.9か月であった（図2）。治療奏効因子の解析に用いた因子に加えて奏効率、腫瘍制御率ならびにレンバチニブ後の後治療の有無を加えて生存期間に寄与する因子を解析したところ、総ビリルビン値（ハザード比：2.74, 95% CI：1.35-5.55,  $P = 0.005$ ）、腫瘍制御率（ハザード比：0.33, 95% CI:0.12-0.94,  $P = 0.038$ ）、後治療有り（ハザード比：0.33, 95% CI:0.13-0.70,  $P = 0.013$ ）が有意な因子として抽出された（表4）。その他の背景因子、すなわち病因や背景肝機能（表1の治療前因子、 $\Delta$ CRP,  $\Delta$ LDH,  $\Delta$ AST）などは生存期間に寄与しなかった。後治療は19例で行われており、その内訳（重複あり）はラムシルマブ投与が8例、ソラフェニブ投与が7例、レゴラフェニブ投与が4例、肝動注化学療法が4例、TACEが2例、重粒子線治療が1例であった。治療奏功により外科的切除術やラジオ波焼灼術などの根治を目指した治療に至った症例は認めなかった。

### 有害事象

レンバチニブ投与による有害事象を表5に示す。手足症候群、食欲低下、倦怠感、高血圧、

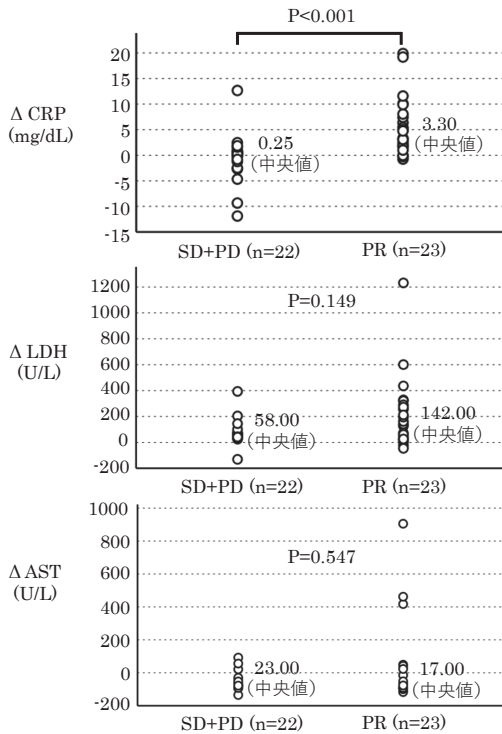


図1 レンバチニブ投与前と投与1か月以内のCRP, LDH, ASTの変化（ $\Delta$ CRP,  $\Delta$ LDH,  $\Delta$ AST）～投与1か月以内の最高値－前値の比較～

表3 レンバチニブの治療効果に寄与する因子（ロジスティック回帰分析）

効果予測因子	単変量解析		多変量解析	
	P値	オッズ比	95% CI	P値
レンバチニブ以外の分子標的治療歴有	0.058	0.25	0.03-2.10	0.202
$\Delta$ CRP	<0.001	1.39	1.08-1.78	0.010

$\Delta$ CRP = 治療開始早期（1か月以内）のCRP値－治療開始前のCRP値

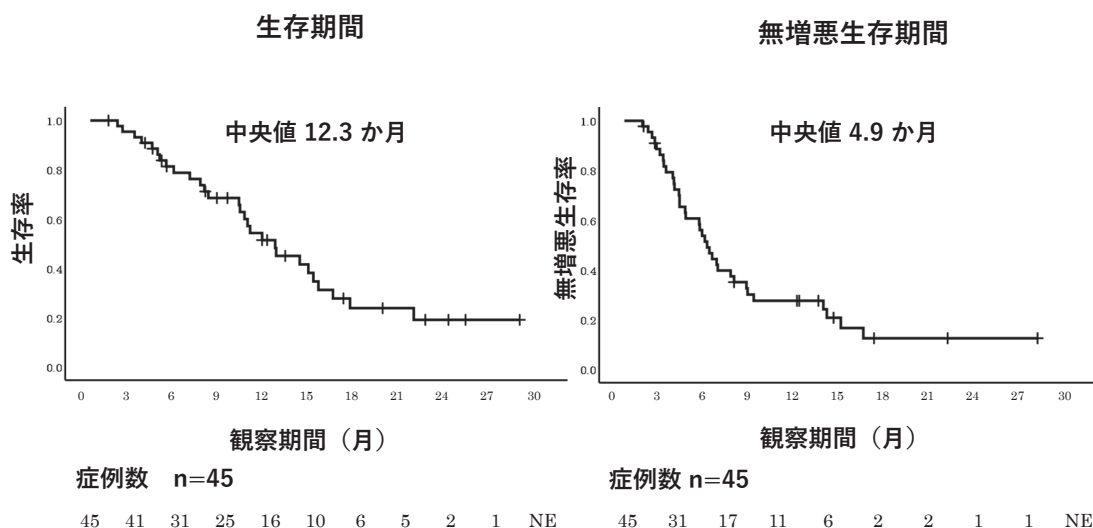


図2 レンバチニブで治療を行った腫瘍径が6 cmを超える intermediate stage (up-to-seven out) と advanced stage の肝細胞癌患者の生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線

表4 レンバチニブ治療後生存寄与因子の解析 (Cox 比例ハザードモデル)

生存寄与因子	単変量解析		多変量解析	
	P 値	ハザード比	95% CI	P 値
総ビリルビン値	0.017	2.74	1.35-5.55	0.005
腫瘍制御率 (CR + PR + SD)	0.001	0.33	0.12-0.94	0.038
後治療有	0.002	0.33	0.13-0.70	0.013

表5 レンバチニブ治療による有害事象

有害事象	症例数 (%)	
	Any grade	Grade $\geq$ 3
手足症候群	20 (44.5)	0 (0)
下痢	10 (22.2)	2 (4.4)
食欲不振	28 (62.3)	7 (15.6)
体重減少	12 (26.7)	1 (2.2)
倦怠感	22 (48.9)	1 (2.2)
高血圧	19 (42.2)	5 (11.1)
甲状腺機能低下	23 (51.1)	0 (0)
嘔声	9 (20.0)	0 (0)
タンパク尿	11 (24.4)	4 (8.9)
血小板減少	10 (22.2)	3 (6.7)
ALT 上昇	16 (35.6)	8 (17.8)
AST 上昇	16 (35.6)	8 (17.8)

甲状腺機能低下といった有害事象を認めたが、Grade 3以上では ALT・AST 上昇が 8 例 (17.8%) と最も高頻度であった。いずれも保存的に軽快した。

## 考 察

レンバチニブは主に ret during transfection (RET), proto-oncogene protein c-Kit (KIT), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1-3, fibroblast growth factor receptor (FGFR) などの受容体シグナルを阻害する受容体型チロシンキナーゼ阻害薬であり<sup>17)</sup>、先述した REFLECT 試験でソラフェニブに対する非劣性が証明され、日本では2018年3月に肝細胞癌に対する適応拡大が承認された薬剤である。ソラフェニブと異なり FGFR 阻害作用を有することから肝細胞癌に対して高い抗腫瘍効果を発揮し、REFLECT 試験でのレンバチニブの無増悪生存期間中央値 (7.4か月) はソラフェニブ (3.7か月) より有意に長期であることが明らかにされている。本研究での無増悪生存期

間中央値（4.9か月）は REFLECT 試験のレンバチニブ群とくらべて短かったが、これは主に本研究の対象患者の57.8%が REFLECT 試験の適格基準から逸脱し、より肝機能の低下した症例や巨大腫瘍の症例が多く含まれていたことに起因すると考えられる。Real world データとして本邦でのレンバチニブ承認後の多施設データでは、REFLECT 試験基準外として Child A で肝内病変基準外症例が27例（18%）、Child B 症例が20例（13%）含まれており、レンバチニブ初回治療あるいは2回目以降の治療症例の無増悪生存期間中央値はそれぞれ5.2か月、4.8か月で<sup>18)</sup>、本研究の無増悪生存期間中央値とほぼ同等であった。しかし、その一方で全生存期間中央値は本研究（12.3か月）と REFLECT 試験（13.6か月）と大きな差を認めなかったのは、本研究ではレンバチニブ治療中断後もラムシルマブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブの投与、肝動注化学療法、TACE、重粒子線治療への変更といった様々な工夫で後治療を行われたためと考えられる。実際に後治療を行うことが全生存期間延長に寄与する有意な因子として抽出された点はこの考察を支持するものである。

アメリカ肝臓病学会コンセンサス会議が提唱する modified BCLC staging system に基づく治療アルゴリズム<sup>10)</sup>では intermediate stage の一部と advanced stage は全身化学療法が推奨され、1st line の治療薬はソラフェニブに対する優位性が証明されたアテゾリズマブ/ベバシズマブ併用療法<sup>9)</sup>であり、レンバチニブはソラフェニブとともに2nd line の治療薬として位置づけられている。しかし、最近の基礎的、臨床的研究ではアテゾリズマブ/ベバシズマブ併用療法は非ウイルス型肝細胞癌、とくに nonalcoholic steatohepatitis (NASH) を背景肝とする肝細胞癌には有効性が低いことが報告されている<sup>19-21)</sup>。レンバチニブは高い抗腫瘍効果に加え、早期に抗腫瘍効果が現れやすいことや NASH を背景とする肝細胞癌に対しても有効性が低下しない点から、今後も臨床現場では広く使用される可能性が高い。BCLC staging intermediate

stage の up-to-seven out 症例が TACE に不応であることが多いことは先述したが、このような症例に対してレンバチニブを先行して投与し、それに引き続いて TACE を行うことが推奨されている<sup>22)</sup>。レンバチニブは血管新生を強力に阻害するため TACE 後の阻血による VEGF のリバンドを抑えるという点からも理にかなった治療法と考えられる。

レンバチニブに限らず肝細胞癌に対する分子標的治療薬の効果を予測するバイオマーカーは unmet needs であるが、残念ながら未だ臨床応用が可能なバイオマーカーは確立していない。レンバチニブの特性の一つは治療効果の出現が早いことであるが、休業等では肝細胞癌の腫瘍血管が速やかに再出現することもよく知られている。さらに mRECIST と RECIST v1.1 では効果判定が異なる場合も多く、治療早期の mRECIST による腫瘍血管の消失がそのまま治療効果に繋がるか否かは更なる検討が必要である。こうした状況において今回われわれはレンバチニブ開始早期の  $\Delta$ CRP（治療後 CRP 値 - 治療前 CRP 値）がレンバチニブの治療奏効率を予測する独立因子であることを明らかにした。CRP は日常臨床で頻繁に測定される炎症マーカーであるが、癌と炎症は密接な関係にある<sup>23)</sup>。また、受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の治療を受けた転移性腎癌<sup>24)</sup>、肺腺癌<sup>25)</sup>、肝細胞癌<sup>26)</sup>などの患者において治療前の CRP 高値は予後不良因子であることが報告されている。今回の研究で  $\Delta$ CRP はレンバチニブの奏効率予測因子であったが全生存率の予測因子とはならず、CRP と予後不良の関係を示したこれらの研究結果と矛盾するものではない。しかし、今回の研究は mRECIST に基づく奏効群と非奏効群で  $\Delta$ CRP を比較検討したものであり、 $\Delta$ CRP が腫瘍の細胞死を反映した結果か否かについては今後 RECIST v1.1 に基づく奏効率との関係を明らかにしていく必要があると考えられた。

以上より、腫瘍径 > 6 cm の切除不能大型肝細胞癌に対するレンバチニブの治療成績は良好

で、レンバチニブ治療開始早期の $\Delta$ CRPは治療奏功の予測因子であることが明らかとなった。本研究では奏効率を予測しうる治療前の臨床的パラメータを同定することができなかったため、現時点で腫瘍径 $> 6$  cmの切除不能大型肝細胞癌に対して治療前にどのような症例が奏効しやすいかを予測することは難しいが、それ故治療開始後1か月以内という治療早期にCRPを測定し効果を予測することは臨床的にも有用と考えられる。また、レンバチニブ中断後も可能な限り後治療を行うことが生存期間を延ばすうえで重要であり、レンバチニブで強い治療効果が得られた場合には、より根治性の高い治療に転換することで更なる予後改善も期待できると考えられた。

## 引用文献

- 1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- 2) <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2012.html> (2021.05.10)
- 3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.*: SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857.
- 4) 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. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- 5) Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.*: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- 6) Kudo M, Finn RS, Qin S, *et al.*: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018; 391: 1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- 7) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, *et al.*: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 282-296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
- 8) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, *et al.*: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379: 54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.
- 9) Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.*: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. IMbrave150 Investigators. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- 10) Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, *et al.*: Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology.* 2021; 73: 158-191. doi: 10.1002/hep.31327.
- 11) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69: 182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- 12) Kudo M, Matsui O, Izumi N, *et al.*: Liver Cancer Study Group of Japan: Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology.* 2014; 87: 22-31. doi: 10.1159/000368142.
- 13) Kudo M, Ueshima K, Chan S, *et al.*: Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers (Basel).* 2019; 11: 1084. doi: 10.3390/cancers11081084.
- 14) Lencioni R, Llovet JM. : Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010; 30: 52-60. doi: 10.1055/s-0030-1247132.
- 15) 川村梨那子, 関寿人, 池田耕造, 他: ソラフェニブ投与にて肝細胞癌の腫瘍濃染像の消失を認め、減量・休薬により濃染像が再出現した1症例. *肝臓.* 2011; 52: 50-55. doi: 10.2957/kanzo.52.50.
- 16) 竹田治彦, 大崎往夫, 犬塚義, 他: 肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定における modified RECIST の妥当性と問題点~当院での経験より. *肝臓.* 2012; 53: 147-154. doi: 10.2957/kanzo.53.147.
- 17) Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Anja J, Konstanze von K, Funahashi Y, Matsushima T, Tsuruoka A, Inoue A, Matsui J: Distinct binding mode of multikinase inhibitor

- lenvatinib revealed by biochemical characterization. *ACS Med Chem Lett.* 2014; 6: 89-94. doi: 10.1021/ml500394m.
- 18) Maruta S, Ogasawara S, Ooka Y, *et al.*: Potential of lenvatinib for an expanded indication from the REFLECT trial in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2020; 9: 382-396. doi: 10.1159/000507022.
- 19) Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, *et al.*: NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature.* 2021; 592: 450-456. doi: 10.1038/s41586-021-03362-0.
- 20) Heinrich B, Brown ZJ, Diggs LP, *et al.*: Steatohepatitis Impairs T-cell-Directed Immunotherapies Against Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology.* 2021; 160: 331-345. e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.031.
- 21) Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, *et al.*: NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature.* 2016; 531: 253-7. doi: 10.1038/nature16969.
- 22) Kudo M: A New Treatment Option for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma with High Tumor Burden: Initial Lenvatinib Therapy with Subsequent Selective TACE. *Liver Cancer.* 2019; 8: 299-311. doi: 10.1159/000502905.
- 23) Coussens LM, Werb Z.: Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420: 860-7. doi: 10.1038/nature01322.
- 24) Teishima J, Kobatake K, Shinmei S, *et al.*: The effect of kinetics of C-reactive protein in the prediction of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor. *Urol Oncol.* 2017; 35: 662. e1-662. e7. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.008.
- 25) Hotta T, Nakashima K, Hata K, Tsubata Y, Isobe T : High serum C-reactive protein levels predict survival in patients with treated advanced lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 2021; 13: 1476-1484. doi: 10.21037/jtd-20-3123.
- 26) Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, *et al.*: Novel Pretreatment Scoring Incorporating C-reactive Protein to Predict Overall Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma with Sorafenib Treatment. *Liver Cancer.* 2016; 5: 257-268. doi: 10.1159/000449337.



〈Regular Article〉

## Therapeutic effect of lenvatinib and predictive factor of objective response in patients with unresectable large hepatocellular carcinoma

Naoko YOSHIOKA<sup>1)</sup>, Yasuyuki TOMIYAMA<sup>1)</sup>, Hironobu Ooumi<sup>1, 2)</sup>, Kyo SASAKI<sup>1, 3)</sup>  
Yuichi HARA<sup>1)</sup>, Sohji NISHINA<sup>1)</sup>, Kazuhisa YABUSHITA<sup>2)</sup>, Keisuke HINO<sup>1)</sup>

1) Department of Hepatology and Pancreatology, Kawasaki Medical School

2) Department of Internal Medicine, Fukuyama City Hospital

3) Department of Internal Medicine University of Kansas Medical Center

**ABSTRACT** Recently, some of hepatocellular carcinoma (HCC) in the intermediate stage of modified Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC) staging (maximum tumor diameter [cm] + number of tumors are beyond 7 [up-to-seven out]) have been shown to be refractory to transcatheter arterial chemoembolization therapy. Therefore, we retrospectively assessed the effect of lenvatinib and investigated predictive factor of its objective response in 45 patients with intermediate staged- (up-to-seven out) or advance staged-HCC, of which maximum tumor diameter was more than 6cm. The best response to lenvatinib assessed by modified response evaluation criteria in solid tumor (mRECIST) was partial response (PR) in 23 patients, stable disease (SD) in 13 patients, and progressive disease (PD) in 9 patients, respectively. The objective response rate and the disease control rate was 51.1% and 80.0%, respectively.  $\Delta$  C reactive protein ( $\Delta$ CRP) defined as a maximum increase in CRP value within 1 months after commencement of treatment was significantly greater in responders (PR) than in nonresponders (SD + PD) ( $P < 0.001$ ), and was an independent predictive factor for objective response of lenvatinib (odds ratio: 1.39, 95%CI: 1.08-1.78,  $P = 0.01$ ). The median overall survival and the progression free survival was 12.3 months and 4.9 months, respectively. The prognostic factors for lenvatinib-treated patients were pretreatment total bilirubin value (hazard ratio: 2.74, 95%CI: 1.35-5.55,  $P = 0.005$ ), disease control rate of lenvatinib (hazard ratio: 0.33, 95%CI: 0.12-0.94,  $P = 0.038$ ), and posttreatment after cessation of lenvatinib administration (hazard ratio: 0.33, 95%CI: 0.13-0.70,  $P = 0.013$ ). Adverse effects  $\geq$  grade 3 in common terminology criteria for adverse events version 4 were AST elevation in 8 patients (17.8%) and ALT elevation in 8 patients (17.8%), respectively. Thus, lenvatinib provided favorable outcome in terms of treatment response and tolerability in patients with intermediate staged- (up-to-seven out) or advance staged-hepatocellular carcinoma (HCC), of which maximum diameter was more than 6cm.  $\Delta$ CRP was useful in predicting the objective response of lenvatinib, and posttreatment after cessation of lenvatinib administration was important to prolong the overall survival.

(Accepted on May 28, 2021)

Key words : Hepatocellular carcinoma, Lenvatinib, BCLC staging, C-reactive protein (CRP)

Corresponding author

Naoko Yoshioka

Department of Hepatology and Pancreatology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1196

E-mail : naoyoshi@med.kawasaki-m.ac.jp