

ミニ・レビュー —小西賞受賞者—

体組成評価は進行肝細胞癌治療における
予後予測の新規バイオマーカーとなる

佐伯一成

山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学分野 (第一内科) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 体組成, 肝細胞癌, ソラフェニブ, 肝動注化学療法, 薬物療法

和文抄録

はじめに

近年, 進行肝細胞癌 (進行肝癌) に対する治療法の開発により多くの選択肢が登場し, 予後向上のためには逐次的に多数の治療薬を使用していくことが推奨されている。しかしながら, 各治療法に対する有効なバイオマーカーは存在せず, 予後・効果予測が可能なバイオマーカーが望まれる。そのような背景から, 我々は体組成に注目し予後予測バイオマーカーの可能性を検討した。体組成は肝癌の治療前CTにより後ろ向きに評価可能なことから, 追加検査の必要がなく簡便に評価が可能である。我々は, 分子標的薬ソラフェニブ治療を行った進行肝癌を対象に, 体組成 (骨格筋面積と内臓脂肪面積) を測定し, 予後予測因子を解析した。その結果, 非骨格筋萎縮と内臓脂肪蓄積が独立した予後良好因子であることを見出した。一方, ソラフェニブと同様に進行肝癌治療の一つである肝動注化学療法 (HAIC) では体組成は予後との関連は認めず, 体組成評価により進行肝癌治療でのソラフェニブとHAICとの治療の棲み分けが可能となると考えた。さらに, 多施設共同研究において骨格筋量がソラフェニブ治療増悪後の予後延長に重要な役割を担っていることを明らかにした。以上より, 骨格筋量は肝癌に対する逐次治療の遂行における重要な因子のひとつと考える。

我が国の年齢調整死亡率は悪性新生物が第一位となっている¹⁾。肝細胞癌 (肝癌) は, 抗ウイルス薬の開発によるウイルス性肝炎関連肝癌の減少に伴い, 悪性新生物の中で第五位となっているが¹⁾, 非ウイルス性肝癌は相対的・絶対的に増加傾向にある²⁾。さらに, 非ウイルス性肝癌のスクリーニングシステムは存在しないため進行癌で発見されることが多く³⁾, 依然として解決すべき課題の多い癌腫である。また海外に目を向けると肝癌は増加傾向にあり, 世界的には三番目の死亡率となっている⁴⁾。

近年の進行肝癌に対する薬物療法の進歩は目覚ましく, 2007年のソラフェニブを皮切りに5つの分子標的治療薬が使用可能となった⁵⁻⁹⁾。2020年には, 10年以上にわたり第一選択薬として使用されてきたソラフェニブに対してアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の優越性が示され¹⁰⁾, 肝癌にも複合免疫療法時代が到来した。現在では, 6種類の全身薬物療法と肝動注化学療法 (HAIC: Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy) が承認されている (図1)。そのため, これら治療を逐次的に選択していくことが重要であるが¹¹⁾, どのような基準で治療を組み立てていけばよいか, 明確なバイオマーカーが存在しないのが課題である。

一方, 骨格筋や内臓脂肪などの体組成は様々な疾患の予後因子であることが報告されている¹²⁾。特に, サルコペニアは肝癌を含め消化器悪性腫瘍の独立予後規定因子であるとされる¹³⁻¹⁷⁾。サルコペニアはギ

リシャ語でsarx（筋肉）とpenia（喪失）から派生した造語であり，1989年にRosenbergにより加齢による筋肉萎縮として報告された^{18, 19)}。加齢以外にも肝硬変などの慢性炎症や悪性腫瘍による二次性サルコペニアが重要視されており²⁰⁾，2016年に日本肝臓学会（JSH：Japan Society of Hepatology）から『慢性肝疾患患者におけるサルコペニア判定基準（第一版）』が提唱された²¹⁾。そこで骨格筋量を中心とした体組成の進行肝臓治療におけるインパクトを概説し，体組成をもとにした進行肝臓の治療選択についても考察する。

慢性肝疾患における体組成評価

サルコペニアの評価にはヨーロッパワーキンググループ（EWGSOP：European Working Group on Sarcopenia in Older People）とアジアワーキンググループ（AWGS：Asian Working Group for Sarcopenia）の定義が頻用され，握力もしくは歩行速度のどちらかが基準値未満となり，加えて骨格筋量が基準値未満であればサルコペニアと判定される^{20, 22)}。JSHの判定基準では，握力低下と筋肉量低下が採用され，生体電気インピーダンス分析（BIA：Bioelectrical Impedance Analysis）法またはCT法により筋肉量

が測定される。慢性肝疾患では肝臓サーベイランスのために定期的に腹部CT検査を撮像する汎用性を考慮し，第3腰椎（L3）レベルの筋肉量を身長の高さの2乗で除した骨格筋係数（L3-SMI：L3-skeletal muscle index）が採用された。骨格筋萎縮の定義として，BIA法ではAWGSに準拠した男性 SMI <7.0 kg/m²，女性 <5.7 kg/m²を，L3-SMIは男性 <42 cm²/m²，女性 <38 cm²/m²を採用している。

進行肝細胞癌に対する薬物療法

我が国の肝臓診療ガイドラインでは進行癌（一部の中程度進行肝臓も含む）に対して薬物療法が推奨されている（2021年改訂予定）²³⁾。2008年にソラフェニブの有用性が報告され⁸⁾，全身薬物療法時代が到来した。現在では全身状態と肝予備能が保たれた症例にはアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法¹⁰⁾が第一選択とされ，その後は分子標的治療薬であるソラフェニブ，レンバチニブが第二選択薬，レゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブが第三選択薬とされている¹¹⁾。しかしながら，治療には多くの組み合わせがあり，特にレンバチニブ以降の治療法についてはエビデンスレベルが低いため今後の検討課題である。

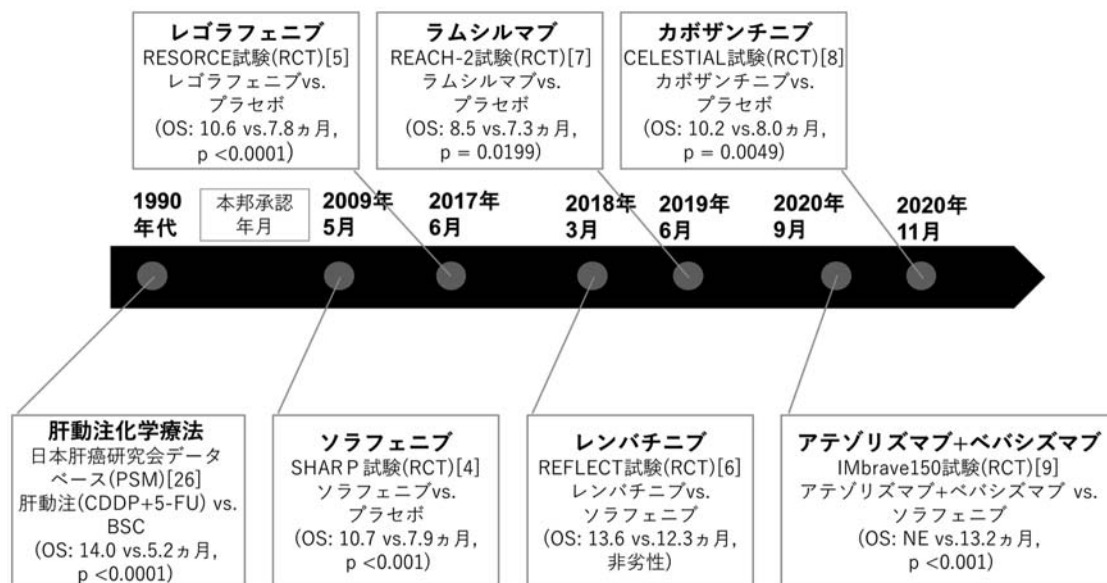


図1 進行肝臓に対する薬物療法の開発

RCT；randomized controlled trial，OS；overall survival，NE；not evaluated，PSM；propensity score matching，CDDP；シスプラチン，5-FU；5-フルオロウラシル，BSC；best supportive care

一方、本邦で1990年代から始まったHAICは日本を含むアジア地域で汎用されてきた。高濃度の殺細胞性抗腫瘍薬を肝癌に直接投与可能であり、全身への副作用を低く抑えるというコンセプトのもと確立されてきた。大規模ランダム化比較試験での高い科学的根拠はないものの、実臨床における後ろ向き研究の結果²⁴⁻²⁶)をもって、初版(2005年度版)の肝癌診療ガイドラインから2021年改訂版予定の治療アルゴリズムにまで記載されている。

進行肝臓治療には、現時点では6種類の全身薬物療法とHAICの計7パターンの治療法(図1)を選択していくことになる。基本的に、6種類の全身薬物療法は肝予備能が維持されたChild-Pugh Aが適応であるのに対して、HAICはChild-Pugh Bまでと適応範囲が広いことが特徴である。さらに高度脈管浸潤例にはソラフェニブよりHAICが優れているとの報告もある^{27, 28)}。アテゾリズマブ+ベバシズマブの複合免疫療法は、高度脈管浸潤に対しても有用であることがサブ解析で示されているが³⁰⁾、HAICとの比較試験はなく今後の検討課題である。最近の総説で全身薬物療法とHAICとの治療ストラテジーについての我々の考え方を示しており(図2)²⁹⁾、JSH Consensus Statement and Recommendations 2021 Updateの方針と合致している¹¹⁾。

ソラフェニブ治療における体組成のインパクト

ソラフェニブは肝癌に対して初めて効果が示された分子標的治療薬である⁸⁾。生存期間と腫瘍進行抑制効果は示されているものの、奏効率は低く不応例の見極めに難渋する症例も多い。骨格筋とソラフェニブ治療の関係についてはこれまで多くの研究がなされており、骨格筋量の評価法には若干の違いはあるが、いずれも骨格筋萎縮は独立した予後規定因子であることが報告されている³⁰⁻³²⁾。

我々は骨格筋量とともに体幹の主要な構成組織である内臓脂肪面積(VFA: visceral fat area)の体組成とソラフェニブ治療の関係を検討した³³⁾。ソラフェニブを投与した進行肝臓症例100例を対象とし、治療導入前のCTをもとにL3-SMIとVFAを評価した。L3-SMIはJSH基準²¹⁾をカットオフ値とし、VFAは日本肥満学会の肥満診療ガイドラインに準じ、臍レベルでのCTにおいて100cm²をカットオフ値とし³⁴⁾、VFA≥100cm²を内臓脂肪蓄積と定義した。その結果、骨格筋萎縮症例は非萎縮症例と比して有意に予後が不良であり(MST [median survival time], 10.9 vs. 13.4ヵ月, p = 0.015)、同様に内臓脂肪非蓄積症例は蓄積症例と比して有意に予後が不良であった(MST, 10.2 vs.14.2ヵ月, p = 0.015)。この二つの因子は多変量解析にて腫瘍数・遠隔転移とともにソ

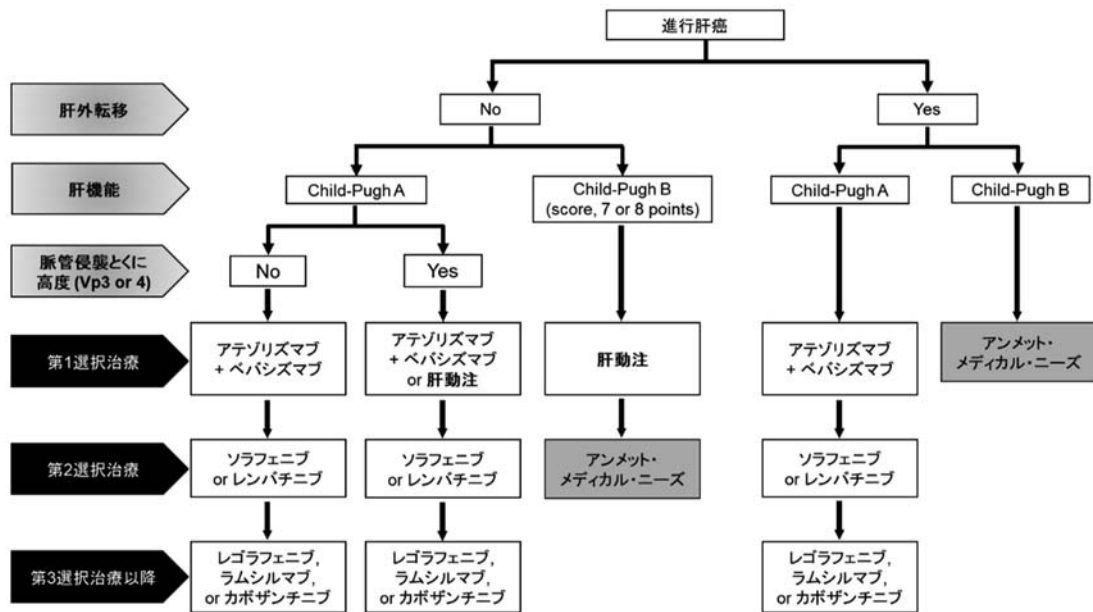


図2 進行肝臓の治療ストラテジー (私案) (文献29, 一部改変)

ラフェニブ治療における独立した予後規定因子であった。個々の症例はこれら二つの因子により4群に分類され、各群の予後を比較したところ、「内臓脂肪蓄積かつ非骨格筋萎縮症例」が予後良好であった ($p = 0.010$)。一般的に、内臓脂肪蓄積は癌を含めた様々な疾患で病状の進行や不良な予後と関連しているといわれている。肝癌においても主にラジオ波焼灼療法を施行した症例の検討で内臓脂肪蓄積が骨格筋萎縮とともに予後不良因子であることが報告されている¹⁷⁾。この報告では進行癌は4.8%と少なく、多くは早期癌での解析であった。これらのことから、進行癌と早期癌では内臓脂肪の予後に対するインパクトが異なることが想定され、進行癌では栄養状態を反映しているのではないかと考えている。

動注化学療法における体組成のインパクト

HAICは我が国のガイドラインでは「肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では行ってもよい」と弱い推奨、エビデンスの強さBとなっている²³⁾。HAICに用いられる本邦の主なレジメンとして低用量シスプラチン (CDDP) + 5-フルオロウラシル (5-FU) (low-dose FP)^{26, 35, 36)}、5FU+インターフェロン^{25, 37)} およびCDDP one shot動注³⁸⁻⁴⁰⁾ の3種類が存在し、概ね奏効率20-40%と報告されている。HAICにおいても予後への寄与因子について体組成を含めて検討したところ⁴¹⁾、骨格筋萎縮や内臓脂肪蓄積は予後と相関は認めず、「HAICへの奏効」と「ソラフェニブ治療への移行」の2因子が予後規定因子として抽出された。

体組成評価によるソラフェニブと動注化学療法の棲み分け

体組成を含めた予後因子解析ではソラフェニブとHAICでは抽出された因子が異なっていた(表1)⁴¹⁾。ソラフェニブでは腫瘍数や遠隔転移といった腫瘍因子に加えて「骨格筋萎縮なし」と「内臓脂肪蓄積あり」が予後良好因子であった。一方で、HAICでは治療奏効とソラフェニブへの移行が予後良好因子となり、骨格筋萎縮や内臓脂肪蓄積は予後因子としては残らなかった。またL3-SMIをソラフェニブおよびHAIC開始後3カ月の時点で再度評価し、変化率を計算するとそれぞれ7.2%、2.7%減少しており、HAICはソラフェニブに比し、変化量が少なかった ($p = 0.095$)。肝癌非合併の肝硬変患者において、年単位での骨格筋量減少率はChild-Pugh A, BおよびCで、それぞれ1.3%、3.5%、6.1%と報告されており⁴²⁾、ソラフェニブ治療においては、治療3カ月でもChild-Pugh C肝硬変の年率骨格筋量減少に匹敵する減少率であることがわかる。通常、肝硬変の進展や肝癌の進行により肝臓へのグリコーゲン貯蔵が減少すると骨格筋の分解によりグルコースが供給されることになり筋肉量が減少する。ソラフェニブ治療中は骨格筋量の減少率が高いため、エネルギーとして脂肪も必要であることが想定され、内臓脂肪蓄積がソラフェニブ治療における予後良好因子となっていると考察する。以上のことから、骨格筋萎縮がなく内臓脂肪蓄積を伴う症例はソラフェニブの恩恵が得られることが示唆された。さらに、骨格筋萎縮症例には分枝鎖アミノ酸製剤等の栄養療法および運動療法の介入が予後改善に寄与する可能性がある⁴³⁾と

表1 ソラフェニブおよび肝動注化学療法における体組成のインパクト (文献41より作成)

治療法	予後良好因子	骨格筋		内臓脂肪	
		萎縮の有無による予後	Δ L3-SMI/3か月	蓄積の有無による予後	Δ VFA/3か月
ソラフェニブ	腫瘍数<7個 遠隔転移なし 骨格筋萎縮なし 内臓脂肪蓄積あり	骨格筋萎縮なし>あり (MST: 13.4 vs. 11.0 か月, $p = 0.010$)	-7.2%	内臓脂肪蓄積あり>なし (MST: 15.0 vs. 8.4 か月, $p = 0.004$)	不変
肝動注化学療法	治療奏効 ソラフェニブへの移行	骨格筋萎縮なし・あり の予後同等 (MST: 10.3 vs. 15.8 か月, $p = 0.121$)	-2.7%	内臓脂肪蓄積あり・なしの 予後同等 (MST: 10.3 vs. 13.2 か月, $p = 0.371$)	不変

同時に、非萎縮例に対しても筋肉量を低下させないような指導を行うことが重要といえる。また、体組成の如何にかかわらず、HAICは奏効が得られれば予後が良好であることは当然であるが、HAIC不応となった症例にも速やかにソラフェニブに移行することで予後の延長が期待できることを意味している。一方、ソラフェニブ後の治療については各種分子標的薬の有用性が大規模ランダム化比較試験で証明されており^{5, 7, 9)}、肝予備能が維持されたChild-Pugh Aであれば次治療へ移行することで予後の延長が期待できる。しかし、Child-Pugh Bであればこれら分子標的治療薬の効果は検証されておらずHAICへの移行も選択肢の一つである(図2)。最近我々は、ソラフェニブにおける骨格筋萎縮の予後へのインパクトを多施設共同研究にて検証した⁴⁾。当施設を含む国内3施設のソラフェニブ投与356症例を解析したところ骨格筋萎縮例は非萎縮例と比して有意に予後(OS: overall survival)が不良であった(MST, 9.5 vs. 12.8ヵ月, $p = 0.005$)。ソラフェニブ治療における生存期間を詳しく見てみると、骨格筋萎縮は治療無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)との関係は乏しく、治療増悪後生存期間(PPS: post-progression survival)と関連していた。すなわち、骨格筋はソラフェニブ治療を受けた肝癌患者においてPPSを延長するためのエネルギー貯蔵庫としての役割を担っていることが想定される。前述した様に進行肝癌治療は、肝動注化学療法を含む多くの薬物療法を逐次的に治療することで予後改善が望める^{5, 41, 44, 45)}ことから、治療増悪後にも骨格筋量が十分に保たれていることが、逐次治療を可能とする必要十分条件であるかもしれない。今回はソラフェニブ治療での検討ゆえ、今後さらなる検証が必要である。

結 論

体組成と肝細胞癌治療(ソラフェニブとHAIC)との関連性について自験例をもとに総説した。肝癌治療において骨格筋萎縮が予後不良因子であることは多く報告されているが、治療選択に注目した報告はない。近年、進行肝癌に対する薬物療法は選択肢が豊富となり、第一選択とされる複合免疫療法に続いて、不応例に対して分子標的治療薬が推奨されてい

る。今後、ソラフェニブ以外の治療薬においても体組成を検証することで、骨格筋量をバイオマーカーとした治療法の棲み分けがさらに細分化されることが期待される。

謝 辞

本研究を当初よりご指導・ご鞭撻をいただきました坂井田功先生(前山口大学大学院医学系研究科消化器内科学教授、山口大学名誉教授)、高見太郎先生(山口大学大学院医学系研究科消化器内科学教授)、ならびに山崎隆弘先生(山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学教授)に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 人口動態調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html> (参照2021-7-24)
- 2) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019; **54**: 367-376.
- 3) Kokudo N, Takemura N, Kanto T, Tateishi R, Igari T, Hasegawa K. Hepatocellular carcinoma with non-B and non-C hepatitis origin: epidemiology in Japan and surgical outcome. *Glob Health Med* 2019; **1**: 23-29.
- 4) World Health Organization. Global health observatory data. 2020. Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/home> (参照2021-7-24)
- 5) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, 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.
- 6) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, 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.
- 7) Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Kudo M. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2 : the true value of α -fetoprotein. *Lancet Oncol* 2019 ; **20** : e191.
 - 8) Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 378-390.
 - 9) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; **379** : 54-63.
 - 10) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020 ; **382** : 1894-1905.
 - 11) Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan : JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer* 2021 ; **10** : 181-223.
 - 12) Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity : clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc* 2016 ; **75** : 188-198.
 - 13) Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts : a population-based study. *Lancet Oncol* 2008 ; **9** : 629-635.
 - 14) Choi Y, Oh DY, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0139749.
 - 15) Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, Ohuchi M, Tokunaga R, Kurashige J, et al. Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 ; **22** : 2663-2668.
 - 16) Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013 ; **47** : 861-870.
 - 17) Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015 ; **63** : 131-140.
 - 18) Rosenberg IH. Summary comments : epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989 ; **50** : 3.
 - 19) Rosenberg IH. Sarcopenia : origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997 ; **127** : 990S-991S.
 - 20) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia : revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 ; **48** : 16-31.
 - 21) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition) : Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016 ; **46** : 951-963.
 - 22) Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia : 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020 ; **21** : 300-307.e302.
 - 23) 日本肝臓学会. 肝臓診療ガイドライン 2017年度 補訂版 : 金原出版株式会社 ; 2020.
 - 24) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein

- thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000 ; **88** : 1986-1991.
- 25) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006 ; **106** : 1990-1997.
- 26) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013 ; **109** : 1904-1907.
- 27) Ueshima K, Ogasawara S, Ikeda M, Yasui Y, Terashima T, Yamashita T, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2020 ; **9** : 583-595.
- 28) Liu M, Shi J, Mou T, Wang Y, Wu Z, Shen A. Systematic review of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020 ; **35** : 1277-1287.
- 29) Yamasaki T, Saeki I, Kotoh-Yamauchi Y, Sasaki R, Tanabe N, Oono T, et al. Clinical benefits of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Applied Sciences* 2021 ; **11**.
- 30) Hiraoka A, Hirooka M, Koizumi Y, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Muscle volume loss as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res* 2017 ; **47** : 558-565.
- 31) Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Kochi T, et al. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Int J Mol Sci* 2015 ; **16** : 9612-9624.
- 32) Nishikawa H, Nishijima N, Enomoto H, Sakamoto A, Nasu A, Komekado H, et al. Prognostic significance of sarcopenia in patients with hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib therapy. *Oncol Lett* 2017 ; **14** : 1637-1647.
- 33) Saeki I, Yamasaki T, Maeda M, Kawano R, Hisanaga T, Iwamoto T, et al. No Muscle Depletion with High Visceral Fat as a Novel Beneficial Biomarker of Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018 ; **7** : 359-371.
- 34) Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, Ishizaka Y, Oka R, Okada M, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med* 2012 ; **44** : 82-92.
- 35) Saeki I, Yamasaki T, Tanabe N, Iwamoto T, Matsumoto T, Urata Y, et al. A new therapeutic assessment score for advanced hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0126649.
- 36) Ueshima K, Kudo M, Takita M, Nagai T, Tatsumi C, Ueda T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010 ; **78 Suppl 1** : 148-153.
- 37) Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, et al. Long-term outcome of combined interferon- α and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology* 2011 ; **80** : 63-69.
- 38) Ikeda M, Okusaka T, Furuse J, Mitsunaga S, Ueno H, Yamaura H, et al. A multi-institutional phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer Chemother*

Pharmacol 2013 ; 72 : 463-470.

- 39) Kim BK, Park JY, Choi HJ, Kim dY, Ahn SH, Kim JK, et al. Long-term clinical outcomes of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin with or without 5-fluorouracil in locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011 ; 137 : 659-667.
- 40) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, Ichida T, Nakamura H. Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2008 ; 38 : 474-483.
- 41) Saeki I, Yamasaki T, Maeda M, Hisanaga T, Iwamoto T, Matsumoto T, et al. Effect of body composition on survival benefit of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma : A comparison with sorafenib therapy. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0218136.
- 42) Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2016 ; 46 : 743-751.
- 43) Marasco G, Serenari M, Renzulli M, Alemanni LV, Rossini B, Pettinari I, et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing treatments. *J Gastroenterol* 2020 ; 55 : 927-943.
- 44) Saeki I, Yamasaki T, Yamauchi Y, Takami T, Kawaoka T, Uchikawa S, et al. Skeletal Muscle Volume Is an Independent Predictor of Survival after Sorafenib Treatment Failure for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13.
- 45) Alsina A, Kudo M, Vogel A, Cheng AL, Tak WY, Ryoo B-Y, et al. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First-Line Lenvatinib : A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2020 ; 9 : 93-104.

Body Composition as a Novel Prognostic Biomarker for the Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma

Issei SAEKI

Department of Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Several systemic therapeutic options have been developed for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in recent years. The sequential use of adequate key drugs is recommended to prolong survival. As there has been no established predictive biomarker of individual drug efficacy, a simple biomarker to predict drug efficacy and prognosis is required. In this study, we investigated the impact of body composition, i.e., skeletal muscle and visceral fat content, on the prognosis of advanced HCC patients treated with sorafenib. We identified 'no muscle depletion with high visceral fat area' as a novel predictive biomarker. In contrast, the body composition was not found to be a prognostic factor in patients treated with hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), which is also treatment option for advanced HCC, but could be a useful biomarker when selecting between sorafenib and HAIC. Furthermore, in a multicenter study, we demonstrated that skeletal muscle volume was an independent predictor of survival after sorafenib treatment failure in HCC patients. In conclusion, skeletal muscle volume may prove to be one of the crucial factors in selecting sequential therapies in advanced HCC patients.