

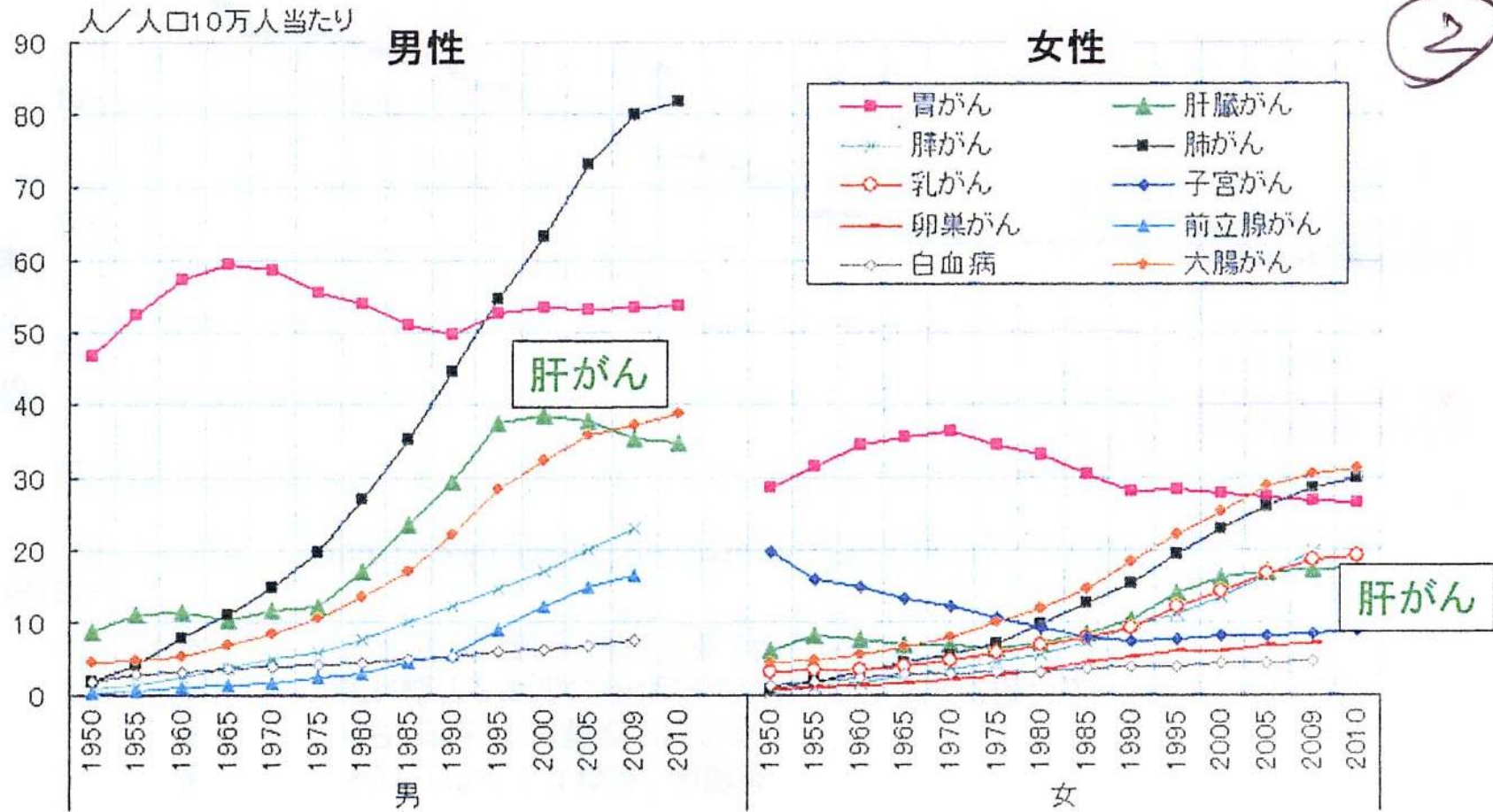
広島北キヤンサーネットがん研修会 2012.9.27



肝がんの診断と治療  
～長期予後改善のために～

広島大学病院 消化器・代謝内科  
相方 浩

# がん腫別粗死亡率の推移 (厚労省人口動態統計)



2011年肝癌による死亡者は**31867人**，全癌死の**8.9%**

男性 … 肺癌・胃癌・大腸癌・**肝癌**

女性 … 大腸癌・肺癌・胃癌・乳癌・**肝癌**



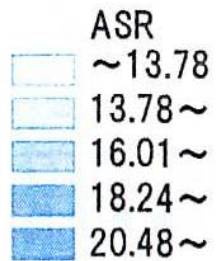
# 都道府県別の肝がん死亡率の推移

(75歳未満がん年齢調整死亡率, 人口10万対)

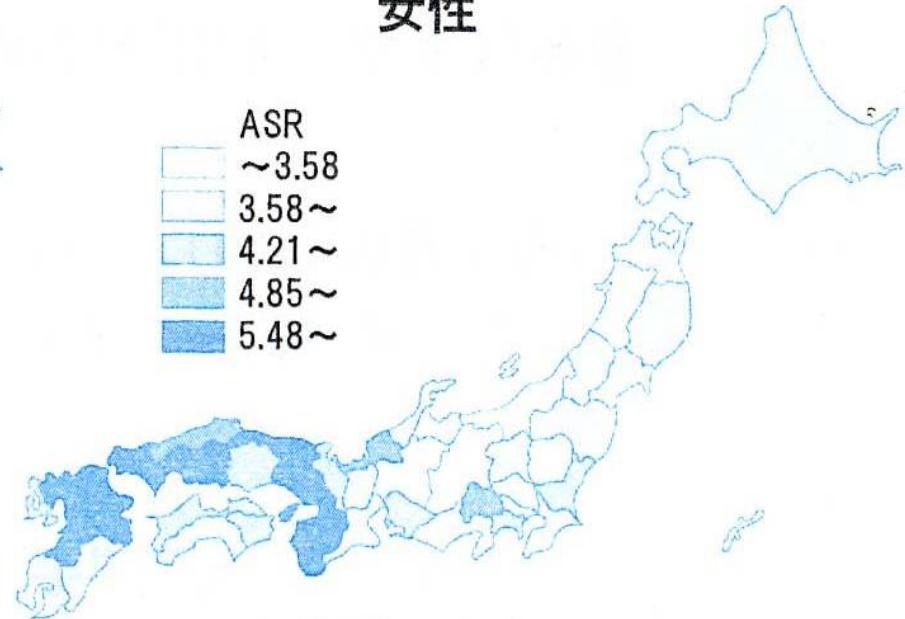
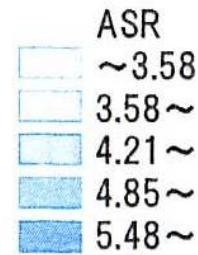
	H17 (2005)	H18 (2006)	H19 (2007)	H20 (2008)	H21 (2009)	H22 (2010)
1位	佐賀県 (16.7)	福岡県 (15.5)	佐賀県 (15.5)	佐賀県 (14.3)	佐賀県 (12.9)	鳥取県 (11.6)
2位	福岡県 (16.6)	佐賀県 (14.9)	福岡県 (14.0)	福岡県 (13.1)	愛媛県 (11.1)	愛媛県 (10.8)
3位	山梨県 (14.9)	広島県 (14.2)	鳥取県 (13.3)	広島県 (11.2)	高知県 (11.0)	広島県 (10.7)
4位	広島県 (14.7)	徳島県 (14.2)	広島県 (13.2)	大阪府 (11.1)	福岡県 (11.0)	福岡県 (10.6)
5位	島根県 (14.2)	大阪府 (13.0)	和歌山県 (13.0)	愛媛県 (11.1)	長崎県 (10.3)	佐賀県 (10.3)
6位	大阪府 (13.9)	愛媛県 (12.3)	愛媛県 (12.8)	長崎県 (10.8)	広島県 (10.1)	和歌山県 (10.0)
7位	山口県 (13.9)	熊本県 (12.2)	大阪府 (12.1)	宮崎県 (10.7)	大阪府 (10.0)	大分県 (9.7)

# 肝がんの地域別死亡率 (人口10万対)

男性



女性



ASR:年齢調整死亡率

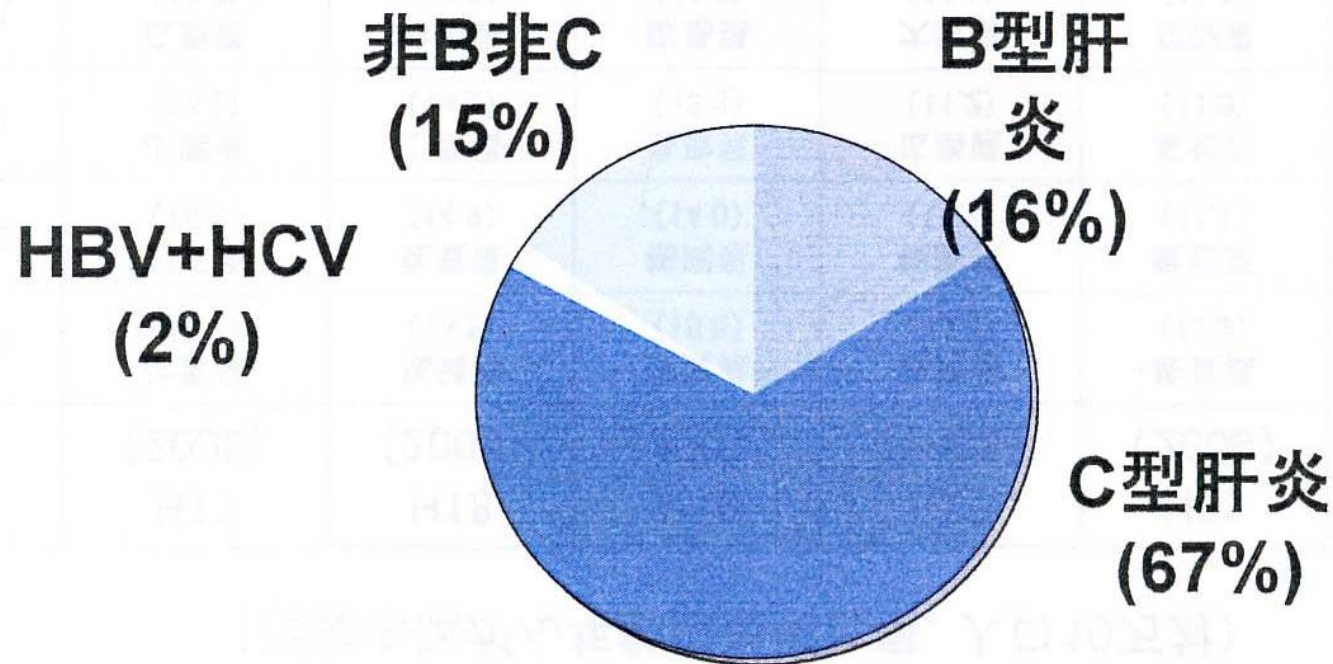
肝がんによる死亡者数は西高東低を示す



5

## 肝がんと肝炎ウイルス

広島大学病院消化器・代謝内科で治療した肝がん1359例  
(1995年～2009年)



80%以上は, HBVまたはHCV陽性

3



## がん診療の基本

### ～肝がんの場合～

予防

HBV, HCV感染予防と肝炎治療



早期発見

肝がんハイリスクグループの設定と  
定期的スクリーニング(画像診断と腫瘍マーカー)



治療

内科・外科・放射線科による集学的治療

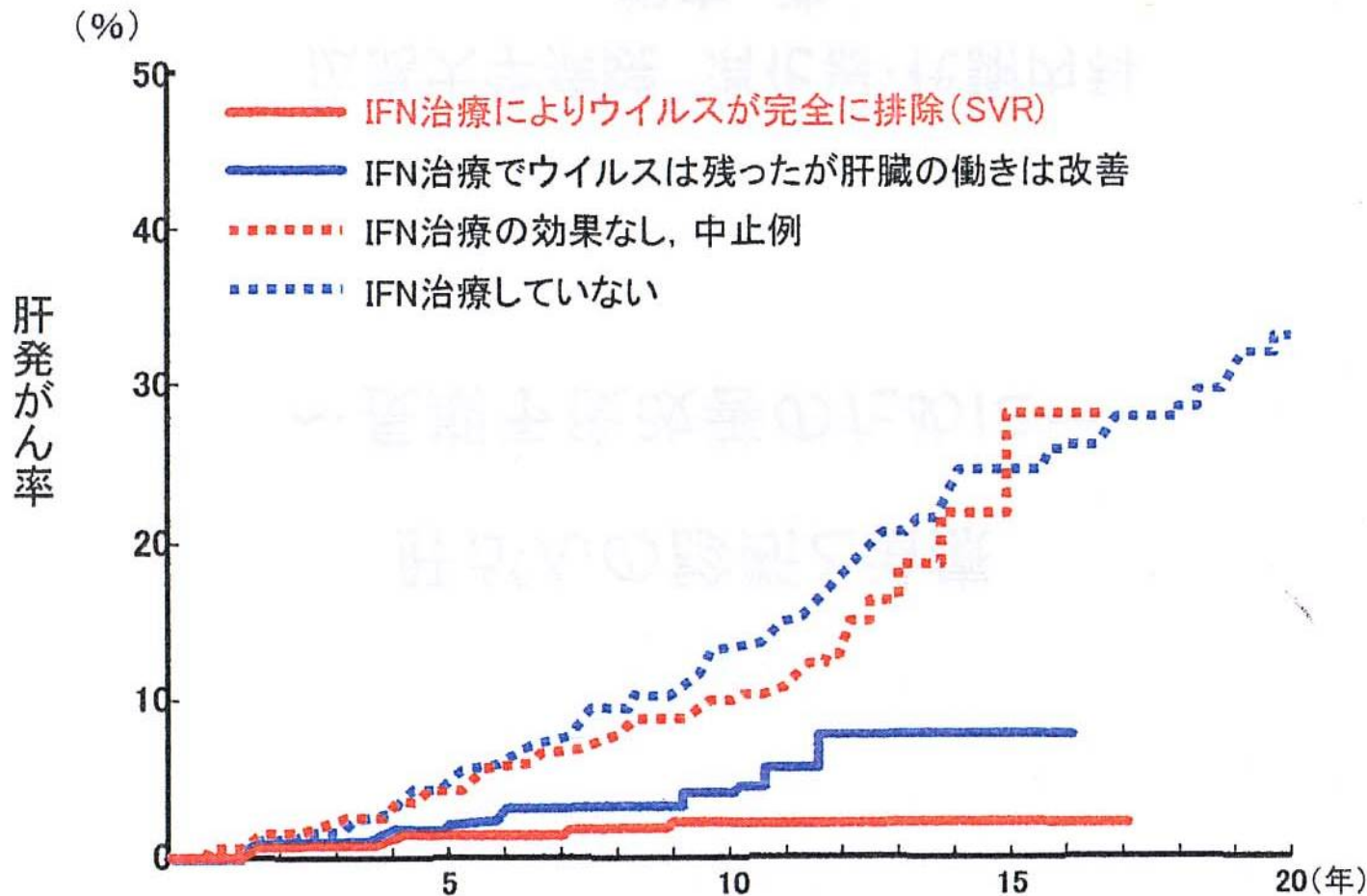


再発予防

肝炎治療・肝硬変マネージメント  
再発癌に対するスクリーニング



# HCVに対するIFN治療の効果別にみた肝発がん率



ログランクテスト:  $p < 0.0001$

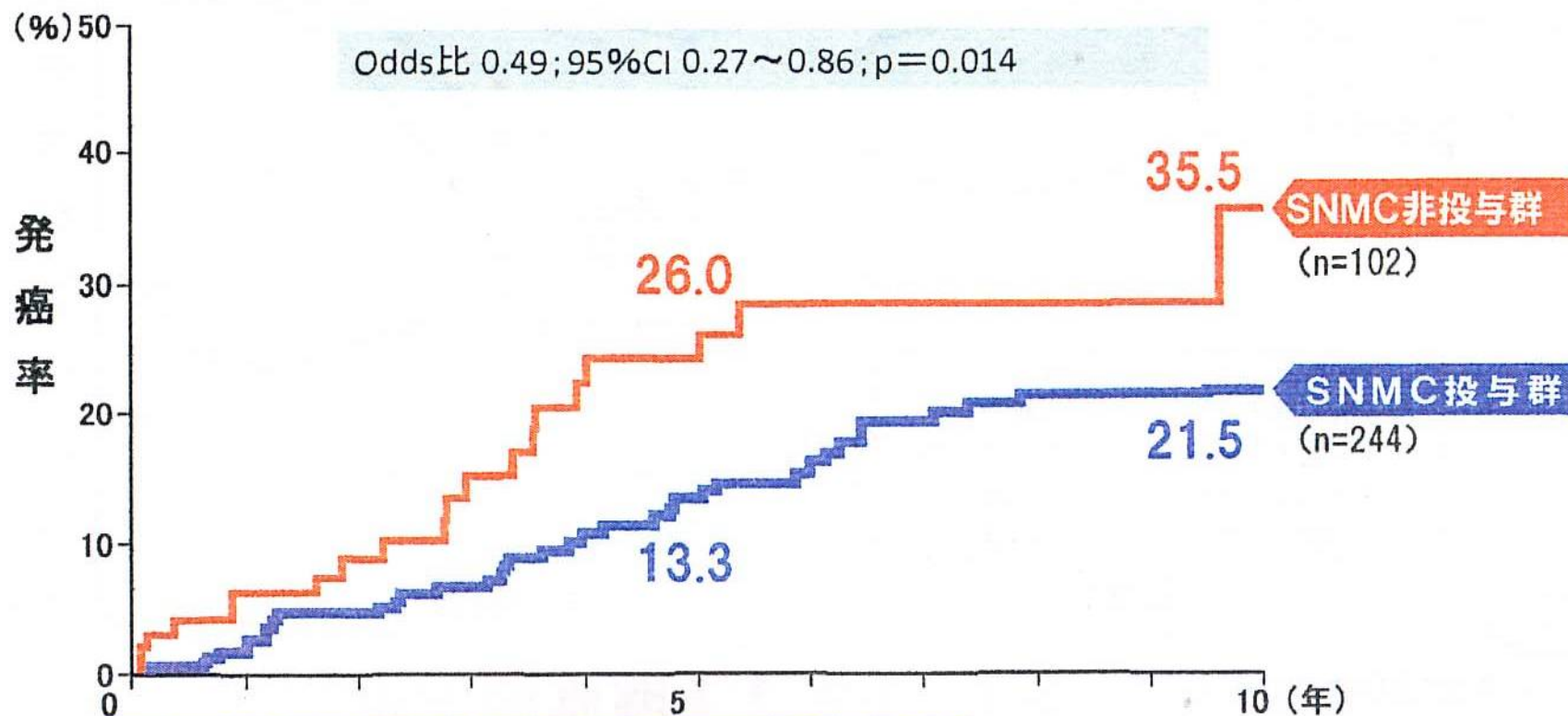
**ウイルスが消失すると肝発がんのリスクが減る**

Ikeda K, et al. Intervirology 2006

# C型慢性肝炎に対するIFN治療無効例における SNMC(グリチルリチン)長期投与と肝発癌抑制



- SVR(ウイルス排除)例除外
- BR(生化学的著効)例除外
- IFN終了2年間の平均ALTが正常上限の2倍以上
- SNMC治療をIFN終了後2年以内に開始

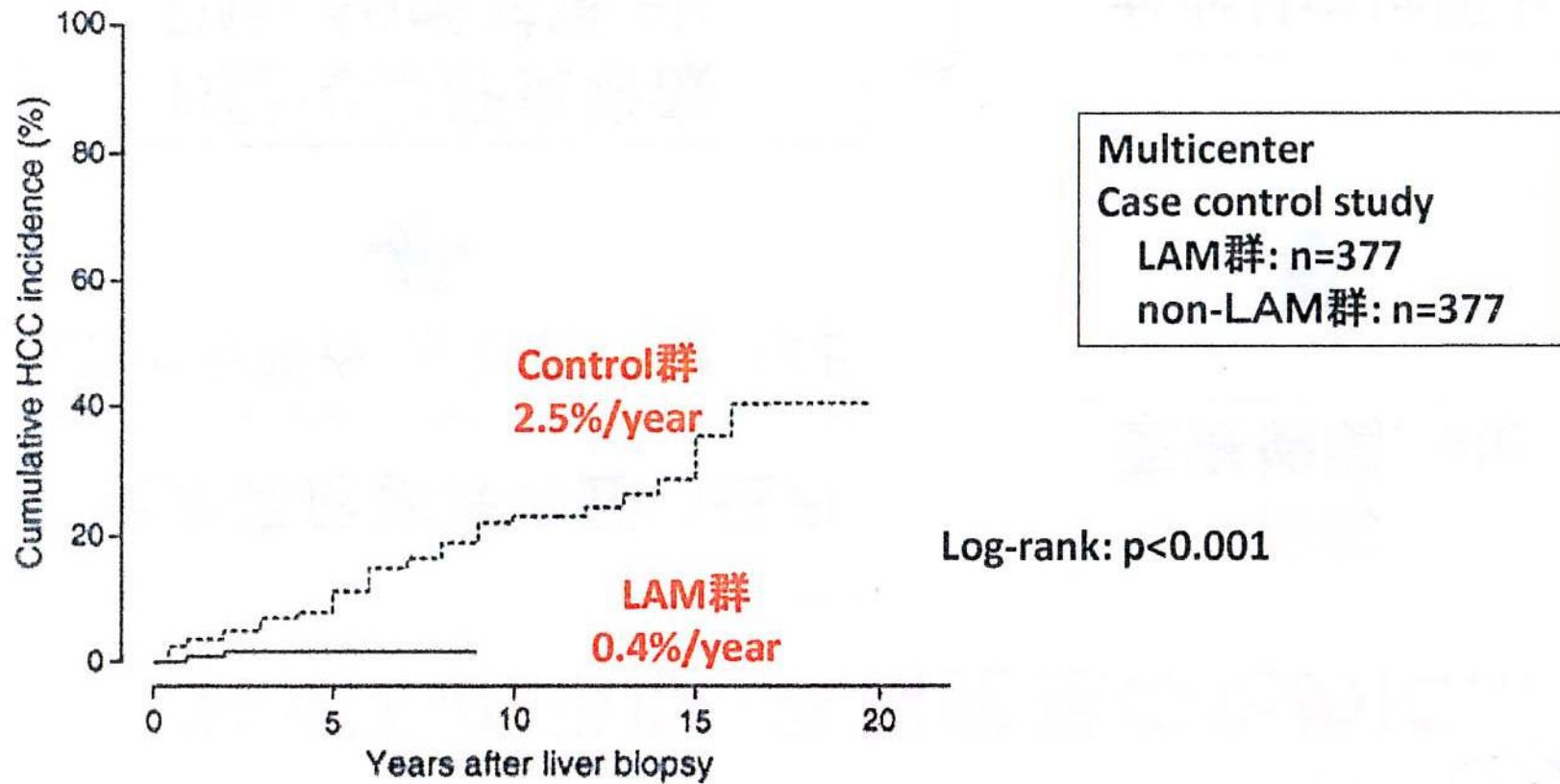


肝炎沈静化 → 肝発癌抑制



# B型肝炎に対する核酸アナログ製剤(LAM)の 肝発癌予防効果(全国多施設共同試験)

9



第1章 予防

10

CQ1. インターフェロン療法は、肝細胞癌の発癌予防に有効か？

➡ C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の発癌予防には、インターフェロンを中心としたウイルス駆除療法が推奨される

CQ2. 肝庇護療法は肝細胞癌の発癌予防に有効か？

➡ C型慢性肝炎患者に対する発癌予防としてグリチルリチン製剤静脈内投与が推奨される。

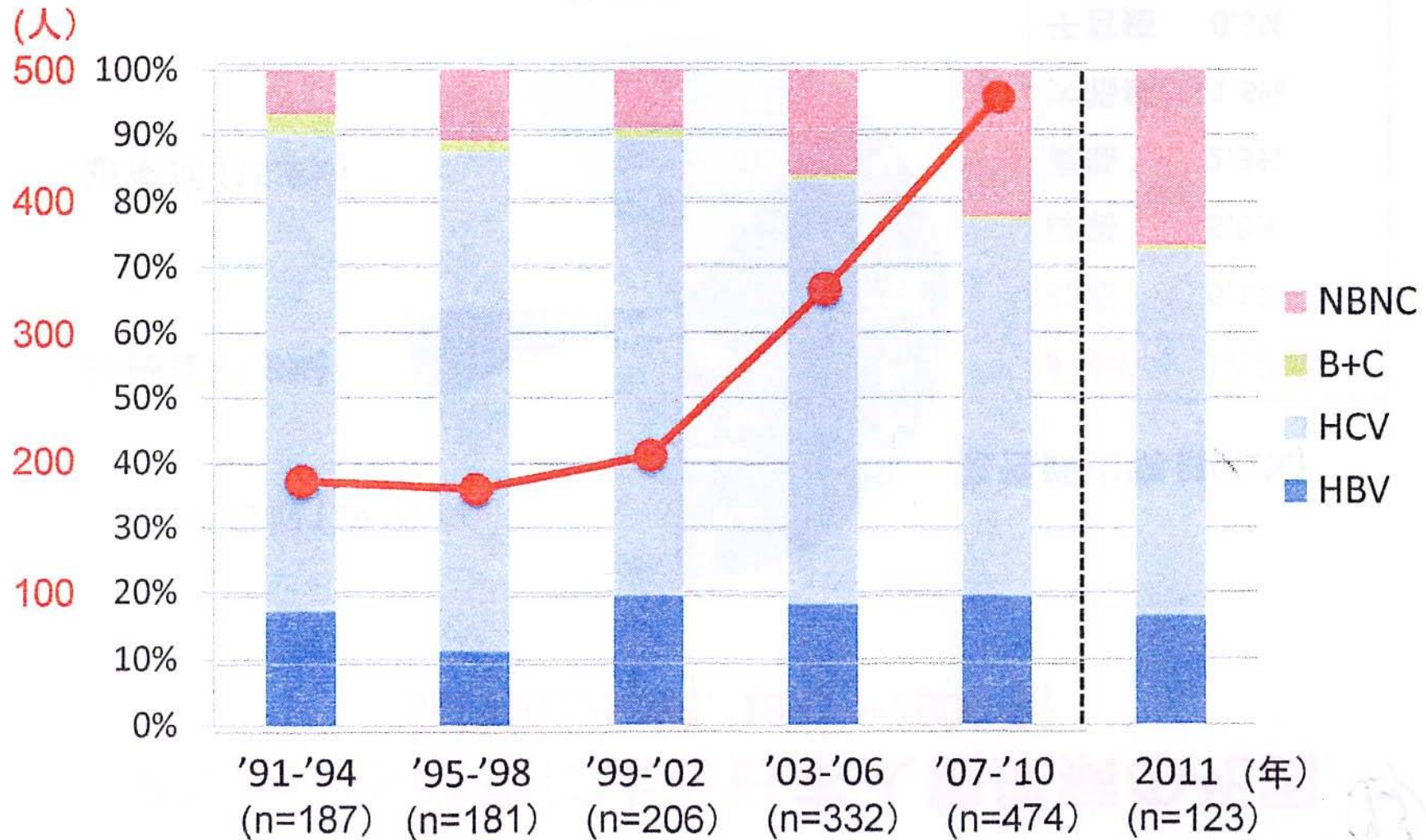
CQ3. B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤投与は肝細胞癌の発癌予防に有効か？

➡ B型慢性肝炎患者に対する発癌予防として核酸アナログ製剤が推奨される。



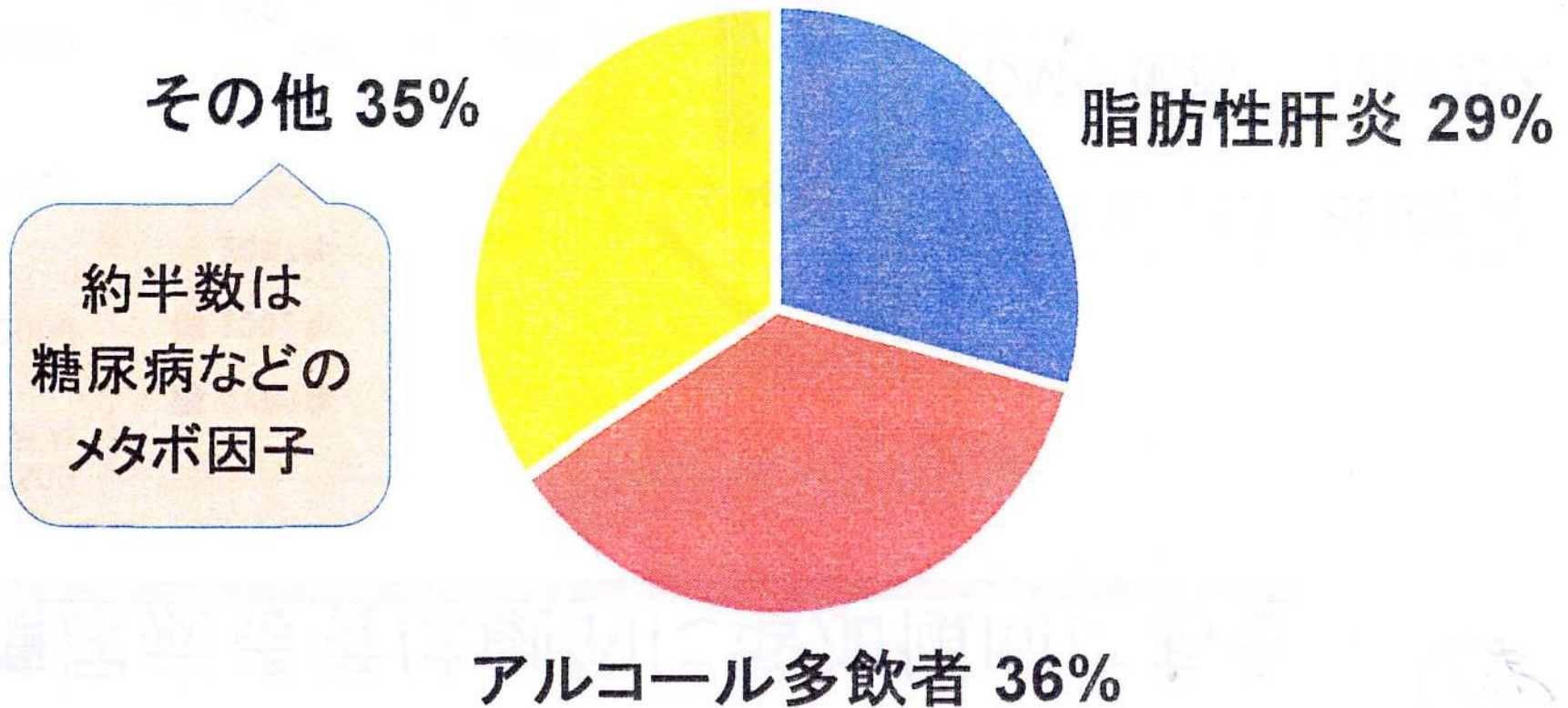
# 初発肝癌患者におけるHBV, HCV陽性率の推移

(広島大学病院消化器・代謝内科, n=1503)



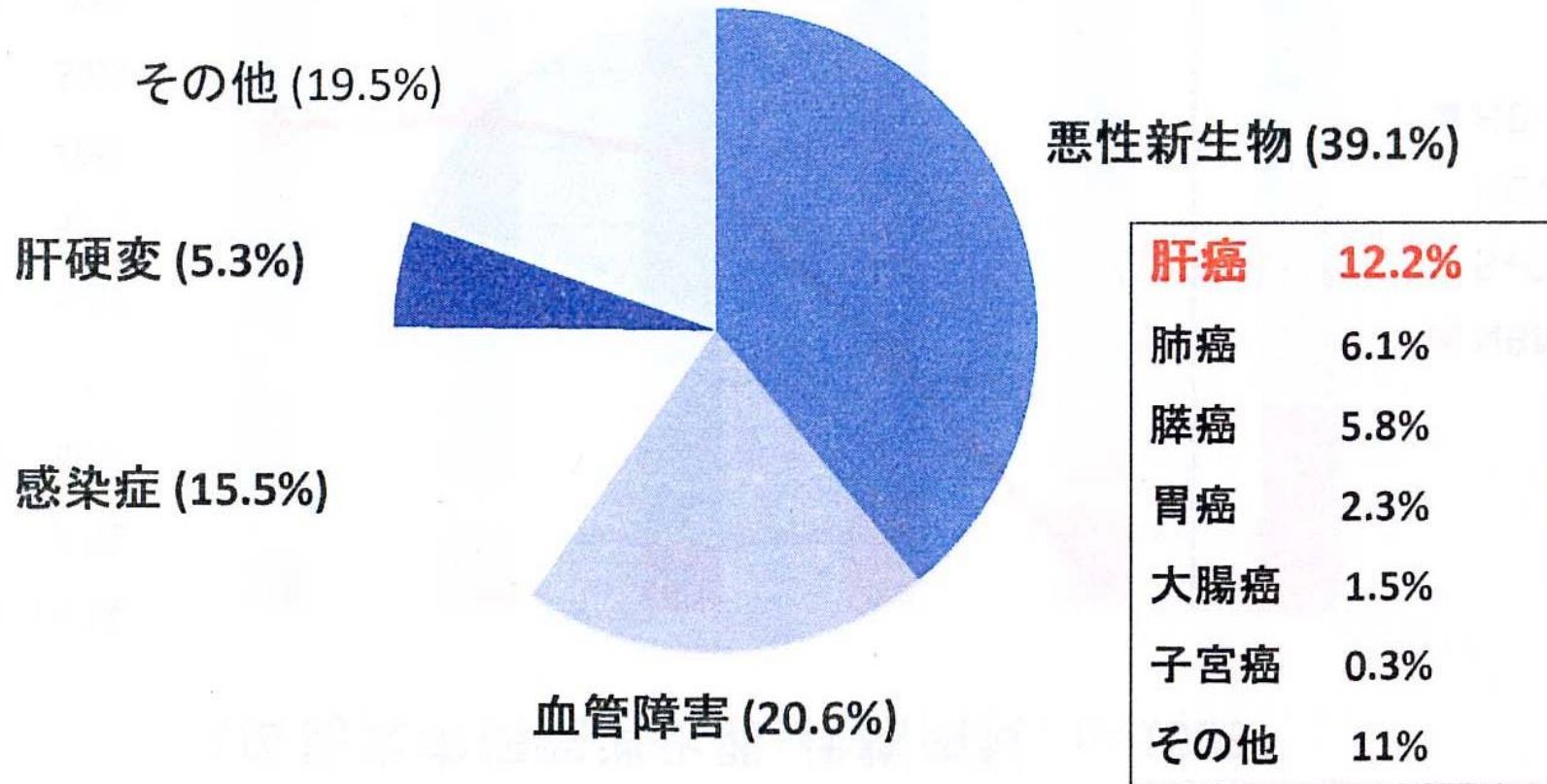
# 非B非C肝がんの背景肝

肝切除58例の検討



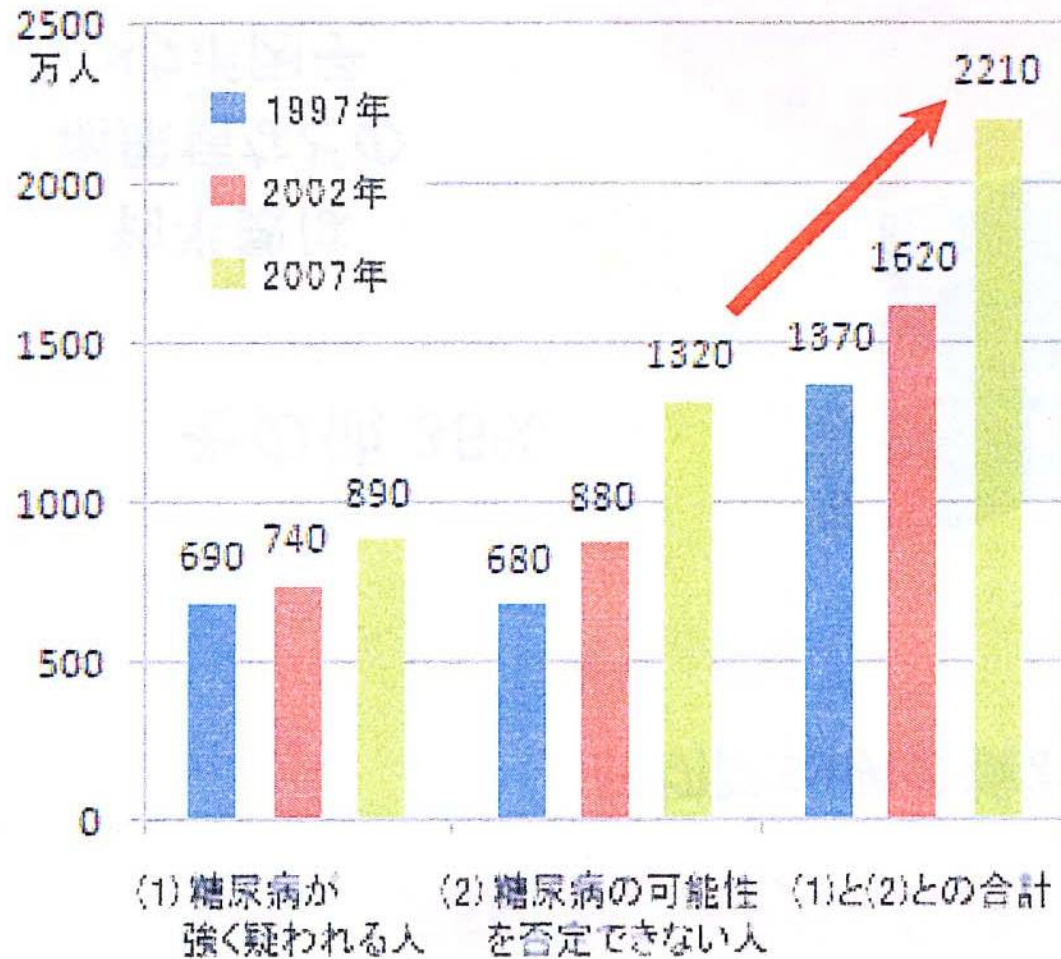


# アンケート調査による日本人糖尿病の死因 (剖検例1750例, 1991~2000年)



# 糖尿病患者は劇的に増加傾向にある

14



HbA1c $\geq$ 6.1 890万人

DM予備群 1320万人

2007年国民健康・栄養調査



15

# 肝がんの予防・早期発見のために...

肝発癌高危険群の囲い込み

B型・C型肝炎, 脂肪肝, DM, など



B型・C型肝炎治療  
DM・メタボ対策, etc



定期的肝癌スクリーニング

検診  
医療機関, etc



かかりつけ医と  
肝疾患専門医  
の連携



16

## 肝がん治療の特殊性

肝がん患者の長期予後改善のために...

肝がんの  
制御

背景肝治療

肝がん死を防ぐ + 肝不全死を防ぐ



# 一般的な癌と肝がんの 治療の考え方の違い

17

## 一般的な癌治療

手術

薬物療法

放射線治療

18

# 一般的な癌と肝がんの 治療の考え方の違い

1A

## 肝癌治療における集学的治療

手術

薬物療法

放射線治療

+

IVR

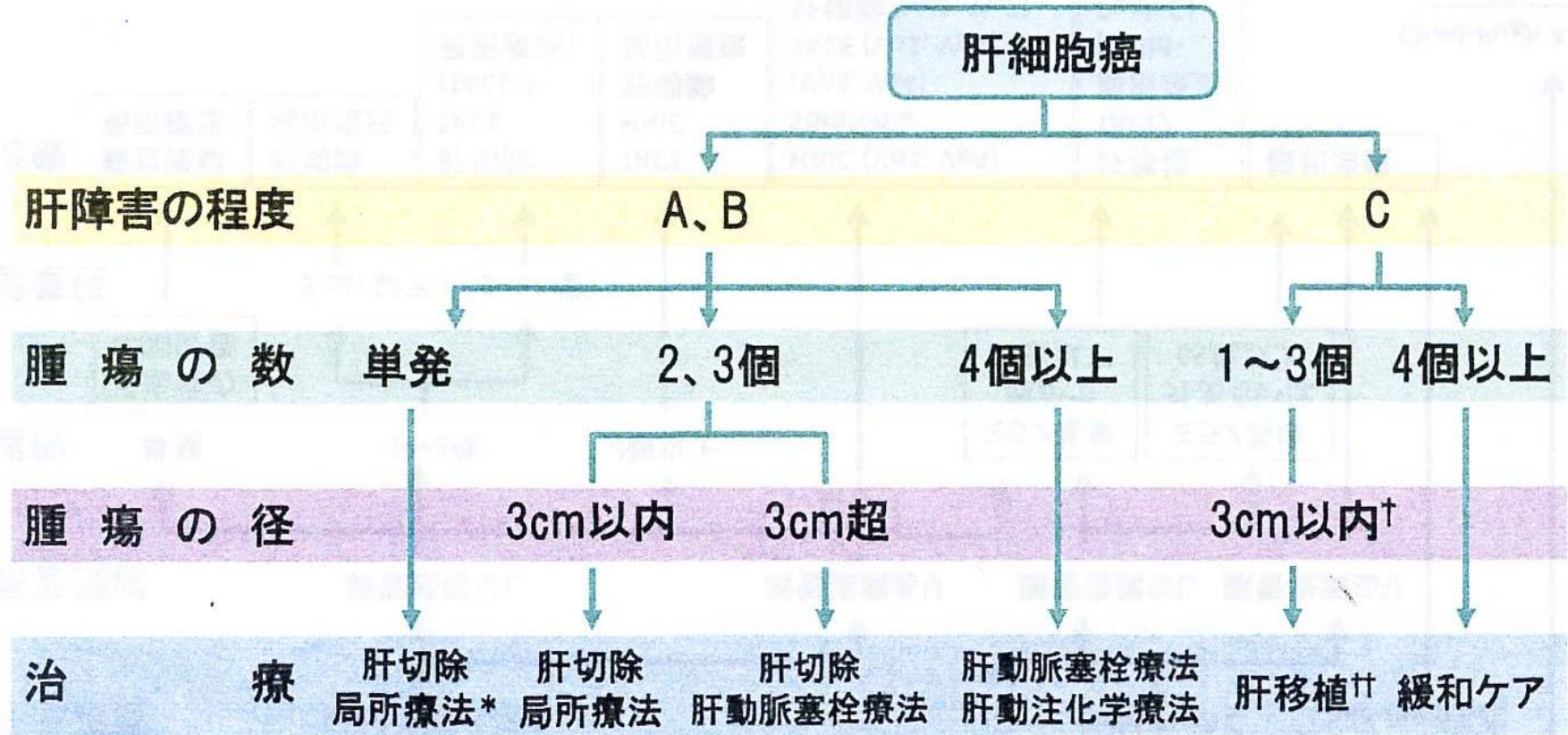
- ・局所壊死療法
- ・経カテーテル治療

背景肝治療



# 肝細胞癌治療のアルゴリズム

19



\*: 肝障害度B、腫瘍径2cm以内では選択  
 †: 腫瘍が単発では腫瘍径5cm以内  
 ††: 患者年齢は65歳以下

脈管侵襲を有する肝障害度Aの症例では肝切除・肝動脈塞栓療法・肝動注化学療法が、肝外転移を有する症例では化学療法が選択される場合がある。

# 肝がんの主な治療法

- ・ 手術（肝切除）
  - ・ ラジオ波焼灼療法（RFA）
  - ・ 放射線治療
  - ・ カテーテル療法
    - 肝動脈化学塞栓術（TACE）
    - リザーバー肝動注化学療法
  - ・ 制がん剤の全身投与
- 限局した肝がん
- 進行した肝がん

・ 肝移植 ————— 肝がんは限局しているが、肝機能が悪く治療困難



# 肝細胞癌治療アルゴリズム (JSH2010)

## HCC

21

肝外病変

肝外病変なし

肝外病変あり

肝予備能

Child-Pugh A/B

Child-Pugh C

Child-Pugh B/C

脈管浸潤

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

個数

単発

1~3個

4個以上

ミラノ基準  
内かつ  
65歳以下

ミラノ基準  
外あるいは  
65歳以上

腫瘍径

乏血性の  
早期肝癌

3 cm 以下

3 cm 超

治療

厳重観察  
局所療法

肝切除  
局所療法

肝切除  
TACE  
(TACE+  
局所療法)

TACE  
HAIC  
肝切除  
局所療法

HAIC (Vp3, Vp4)  
Sorafenib  
(Vp3, Vp4)  
TACE (Vp1, Vp2)  
肝切除 (Vp1, Vp2)

肝移植  
TACE/  
局所療法  
(Child-  
Pugh C)

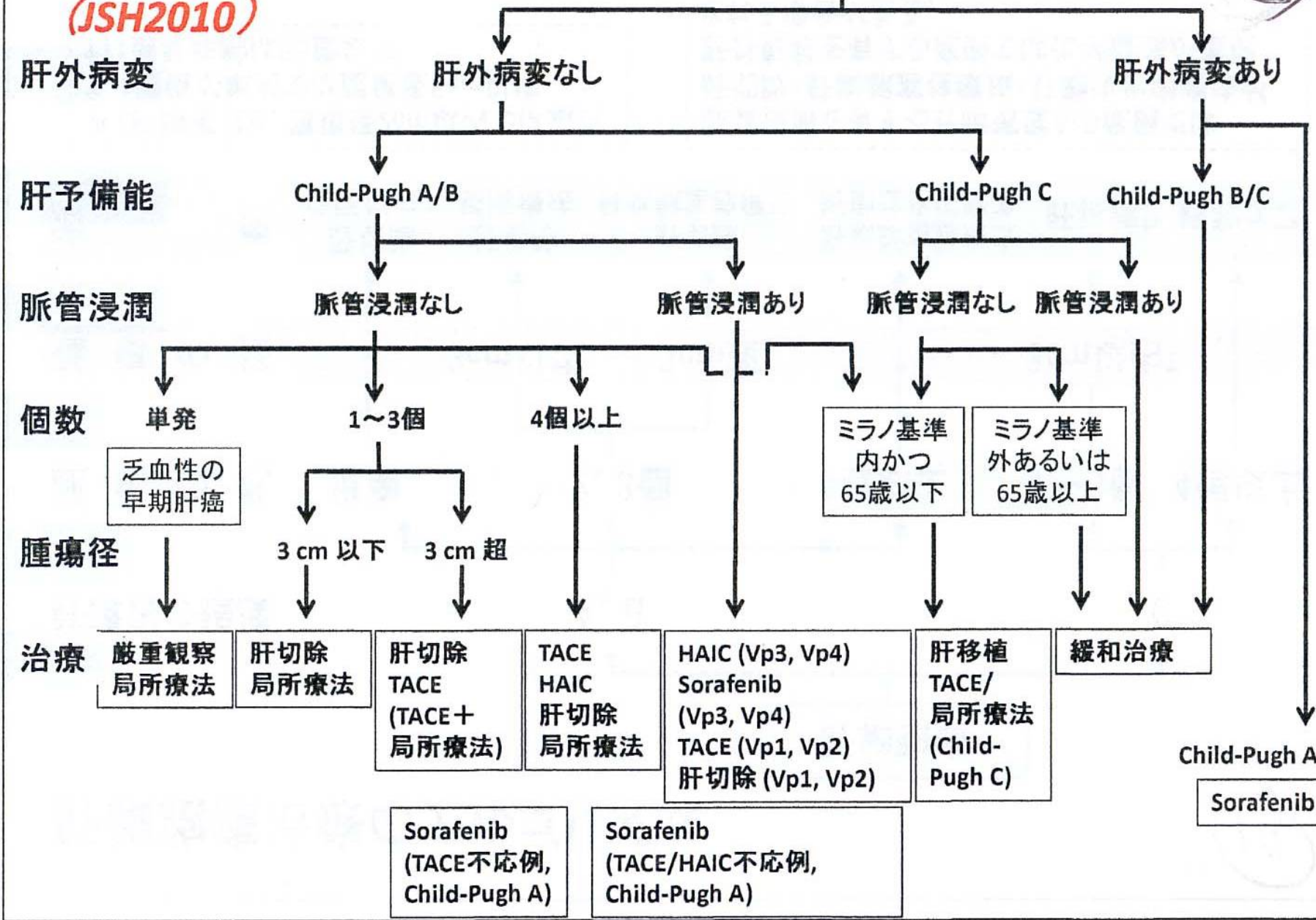
緩和治療

Child-Pugh A

Sorafenib

Sorafenib  
(TACE不応例,  
Child-Pugh A)

Sorafenib  
(TACE/HAIC不応例,  
Child-Pugh A)



# 肝細胞癌治療アルゴリズム (JSH2010)

HCC

22

肝外病変

肝外病変なし

肝外病変あり

肝予備能

Child-Pugh A/B

Child-Pugh C

Child-Pugh B/C

脈管浸潤

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

個数

単発

1~3個

4個以上

ミラノ基準  
内かつ

ミラノ基準  
外あるいは  
上

腫瘍径

3 cm 以下

3 cm 超

3cm以下, 3個以内は,  
ラジオ波治療か?  
肝切除か?

治療

嚴重観察  
局所療法

肝切除  
局所療法

肝切除  
TACE  
(TACE+  
局所療法)

局所療法

TACE (vp1, vp2)  
肝切除 (Vp1, Vp2)

(Child-  
Pugh C)

緩和治療

Child-Pugh A

Sorafenib

Sorafenib  
(TACE不応例,  
Child-Pugh A)

Sorafenib  
(TACE/HAIC不応例,  
Child-Pugh A)



# 肝細胞癌治療アルゴリズム (JSH2010)

HCC

23

肝外病変

肝外病変なし

肝外病変あり

肝予備能

Child-Pugh A/B

Child-Pugh C

Child-Pugh B/C

脈管浸潤

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

個数

単発

1~3個

乏血性の  
早期肝癌

腫瘍径

3 cm 以下

3 cm 超

TACEにおける抗癌剤は？

治療

嚴重観察  
局所療法

肝切除  
局所療法

肝切除  
TACE  
(TACE+  
局所療法)

TACE  
HAIC  
肝切除  
局所療法

HAIC (Vp3, Vp4)  
Sorafenib  
(Vp3, Vp4)  
TACE (Vp1, Vp2)  
肝切除 (Vp1, Vp2)

肝移植  
TACE/  
局所療法  
(Child-  
Pugh C)

緩和治療

Child-Pugh A  
Sorafenib

Sorafenib  
(TACE不応例,  
Child-Pugh A)

Sorafenib  
(TACE/HAIC不応例,  
Child-Pugh A)

# 肝細胞癌治療アルゴリズム (JSH2010)

HCC

24

肝外病変

肝外病変なし

肝外病変あり

肝予備能

Child-Pugh A/B

Child-Pugh C

Child-Pugh B/C

脈管浸潤

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

個  
腫

脈管侵襲, TACE不応は,  
ソラフェニブか?  
肝動注療法か?

ミラノ基準  
内かつ  
65歳以下

ミラノ基準  
外あるいは  
65歳以上

治療

厳重観察  
局所療法

肝切除  
局所療法

肝切除  
TACE  
(TACE+  
局所療法)

TACE  
HAIC  
肝切除  
局所療法

**HAIC (Vp3, Vp4)  
Sorafenib  
(Vp3, Vp4)  
TACE (Vp1, Vp2)  
肝切除 (Vp1, Vp2)**

肝移植  
TACE/  
局所療法  
Child-  
Pugh C)

緩和治療

Child-Pugh A

**Sorafenib**

**Sorafenib**  
(TACE不応例,  
Child-Pugh A)

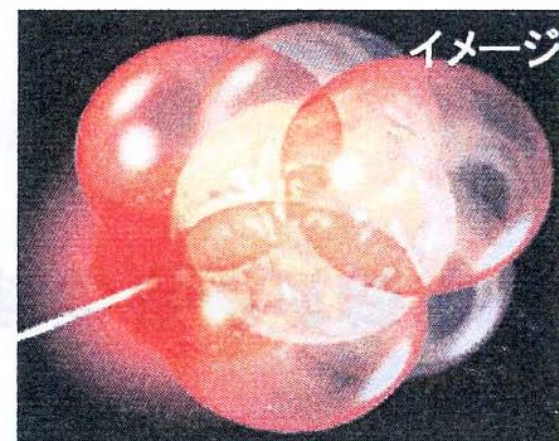
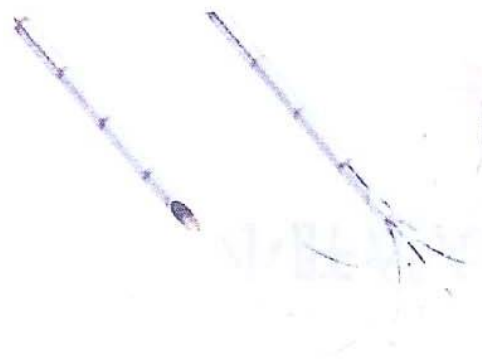
**Sorafenib**  
(TACE/HAIC不応例,  
Child-Pugh A)



# 内科的局所壊死療法

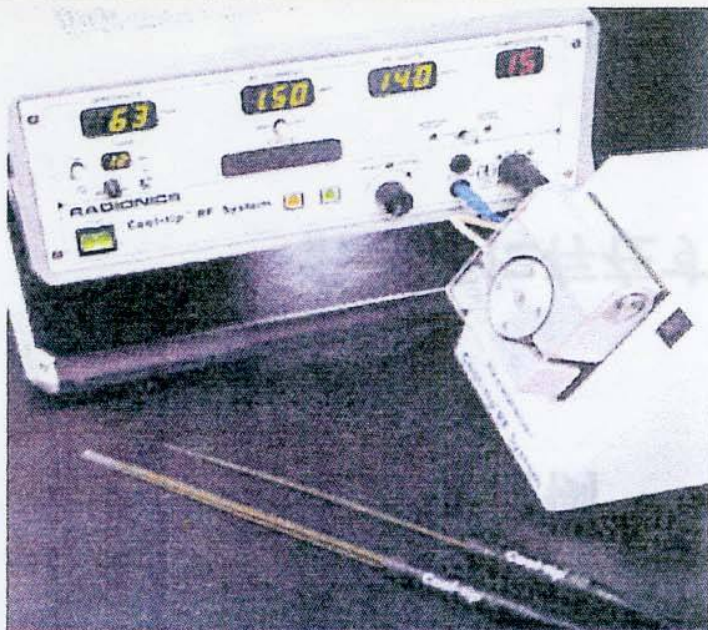
25

## 小肝癌に対するラジオ波治療





# ラジオ波の針と装置



# ラジオ波治療の実際

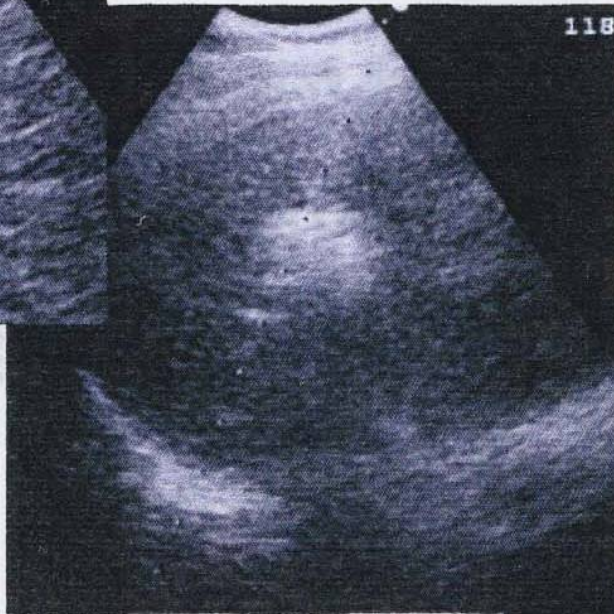




# エコーガイド下ラジオ波治療の実際



S8 肝がん



穿刺ラインに沿って  
RFA針を穿刺, 焼灼

焼灼熱により  
microbubbleが発生

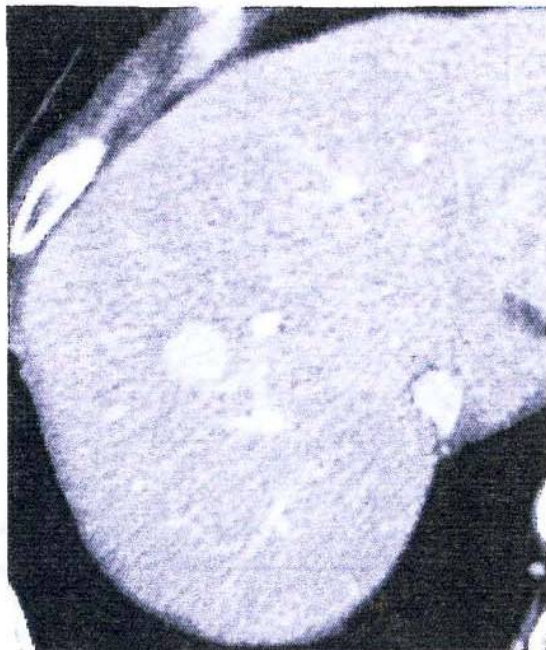




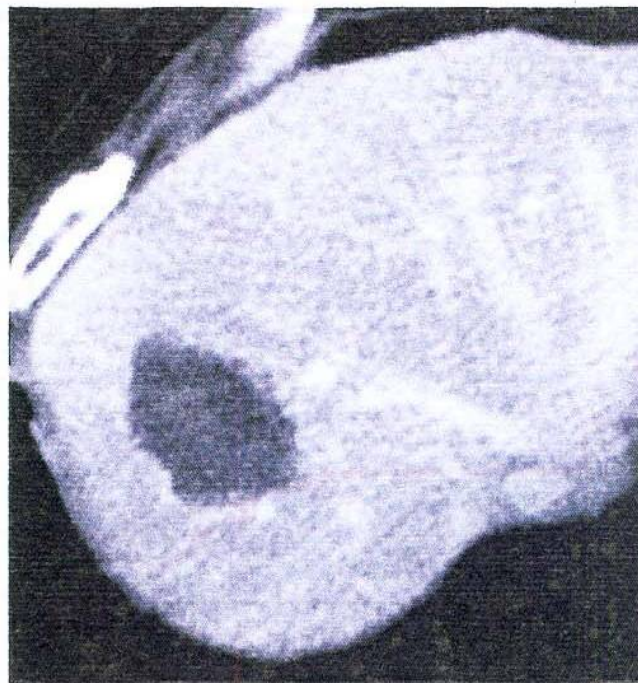
2A

# CTによるラジオ波治療の効果判定

治療前CT



治療後CT



1 sessionで, 2~3 cmの壊死範囲が得られる

30

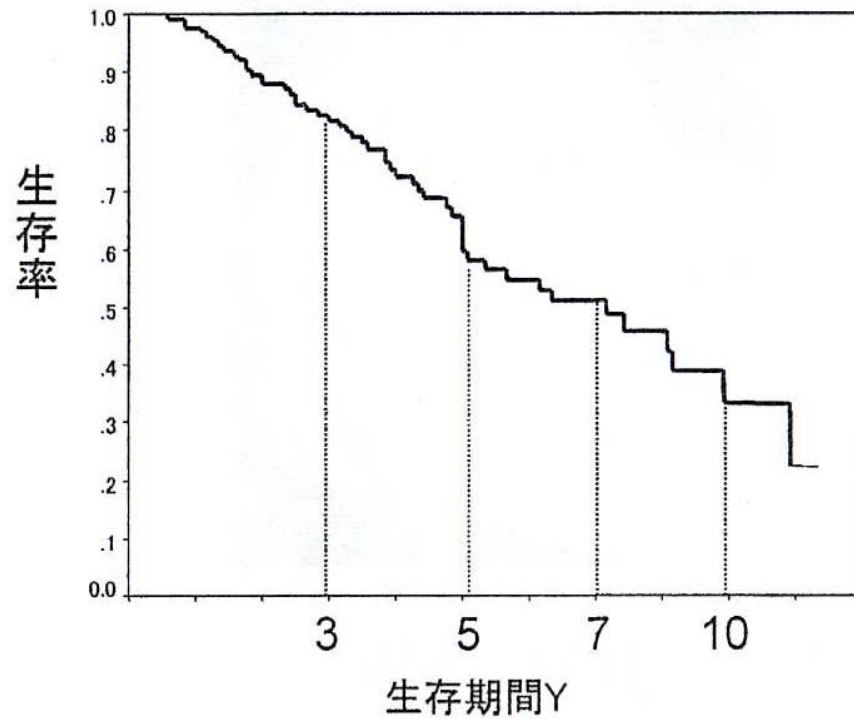


## ラジオ波治療の利点

- ・局所麻酔下の治療
- ・治療時間は、約10～15分程度
- ・肝機能への負担が比較的少ない
- ・再発癌に対する反復治療が容易
- ・入院期間が、短い

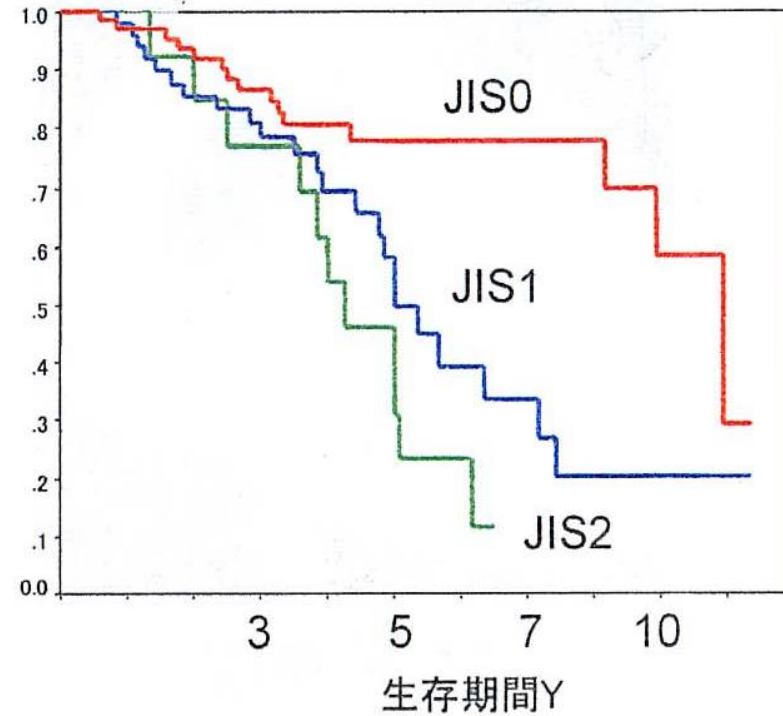
初発HCC(3cm以下3個以内ChildA/B)に対するRFAの成績 30

全生存率



	3年	5年	7年	10年
OS	81%	60%	51%	33%
(n=138)				

JIS別生存率



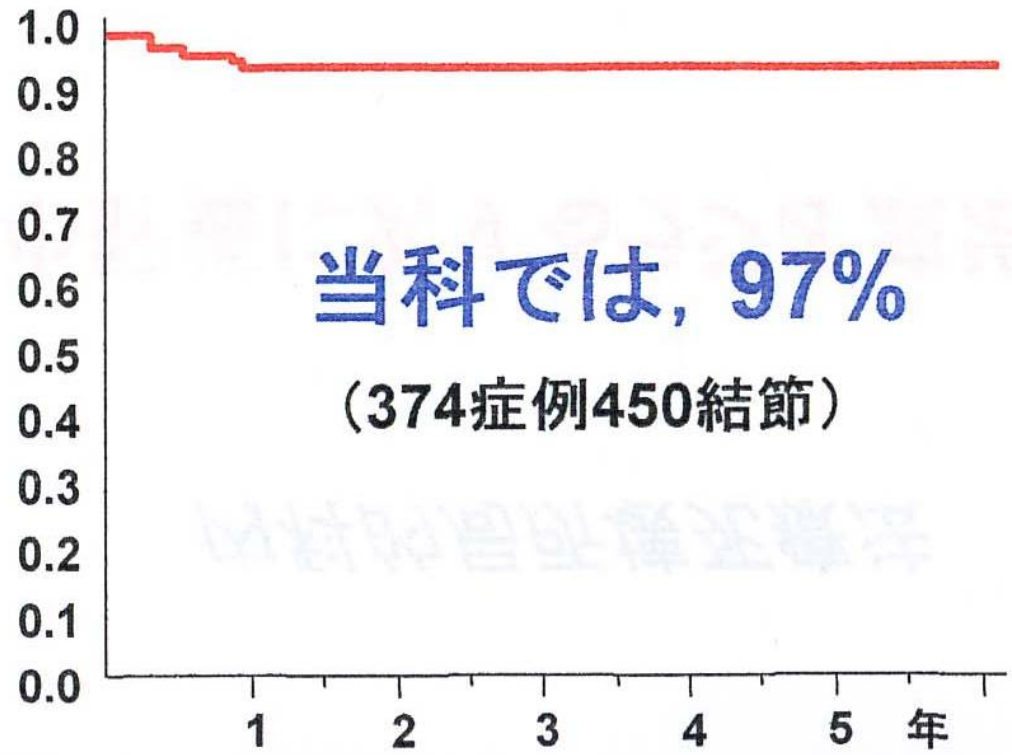
JIS	3年	5年	7年
0 (n=69)	86%	78%	78%
1 (n=51)	78%	50%	34%
2 (n=16)	77%	31%	11%



31

# 小肝がんに対するラジオ波の当科の治療成績

ラジオ波で根治できた症例の割合  
(局所制御率)



当科では, 97%  
(374症例450結節)

52

## 局所再発した理由

---

- ・効果判定でのマージンの評価が不十分
- ・脈管近接例 → 血流によるクーリング効果  
マージン確保できない
- ・肝表面に存在する例 → 出血・播種のリスク  
マージン確保できない



## 当科のラジオ波治療における工夫

33

### ・治療前の画像診断と治療計画

→ 局在診断, 悪性度の評価

### ・穿刺における工夫

→ 造影US, 人工腹水の併用

→ overlapping ablation, 焼灼時間の設定

### ・局所壊死効果向上の工夫

→ TACE, PEIの併用

### ・効果判定における工夫

→ MPR image, fusion imageによる評価

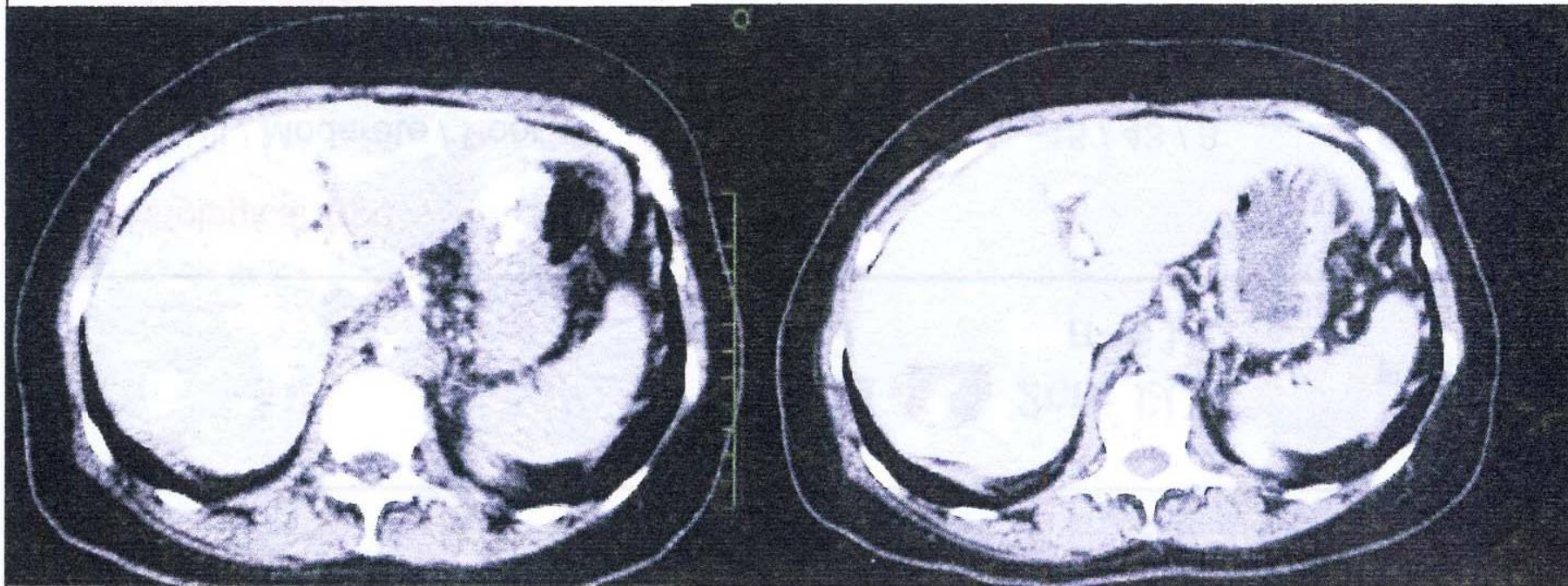


## RFA前後の効果判定

34

治療前CTHA

TACE先行RFA後評価CT

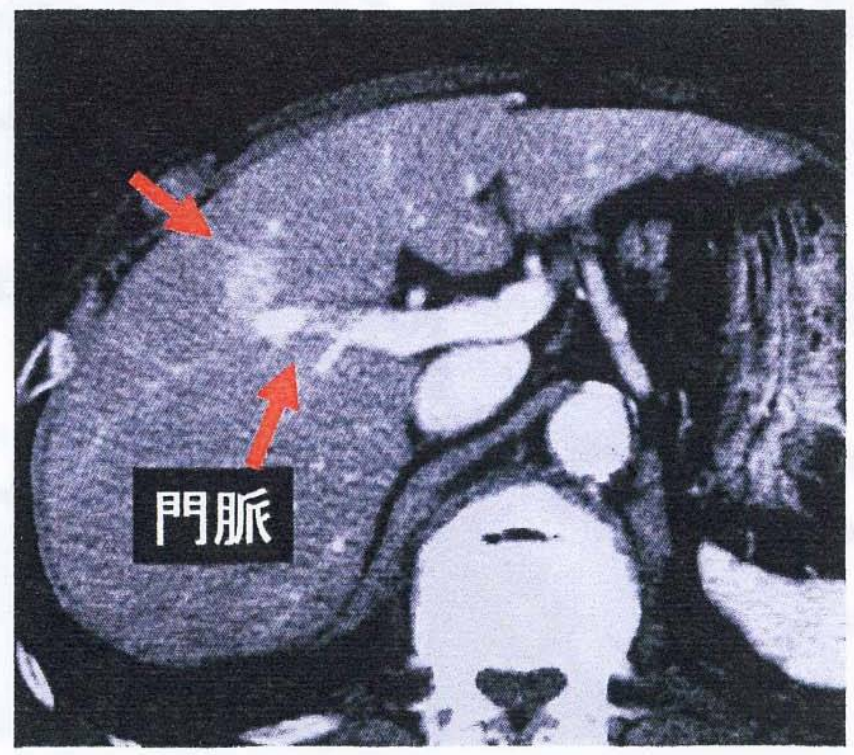
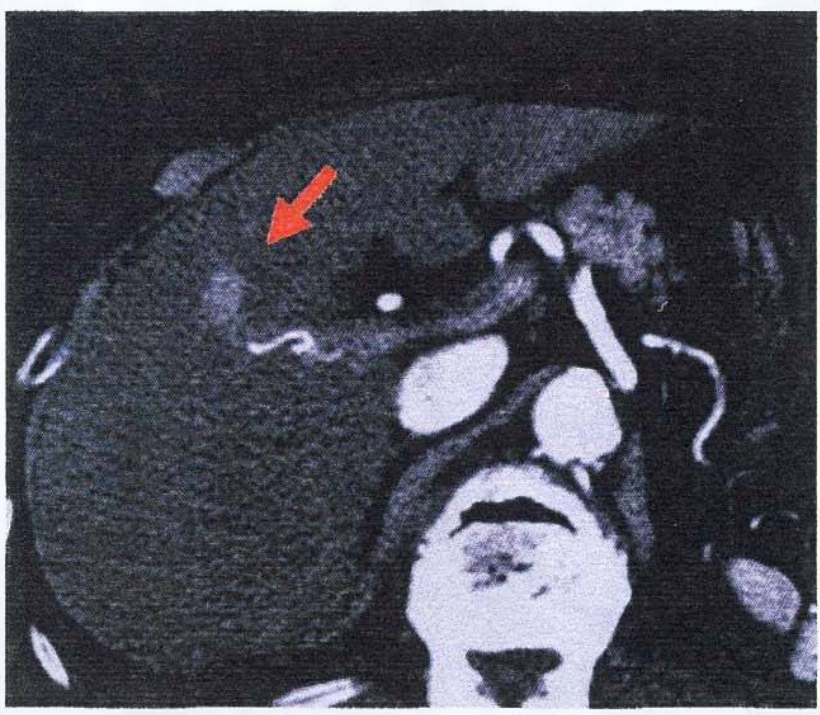


TACEの先行により、腫瘍部にLPDが集積  
その周囲に、マージンを持った焼灼域が得られている



35

## 脈管に近接した肝がん

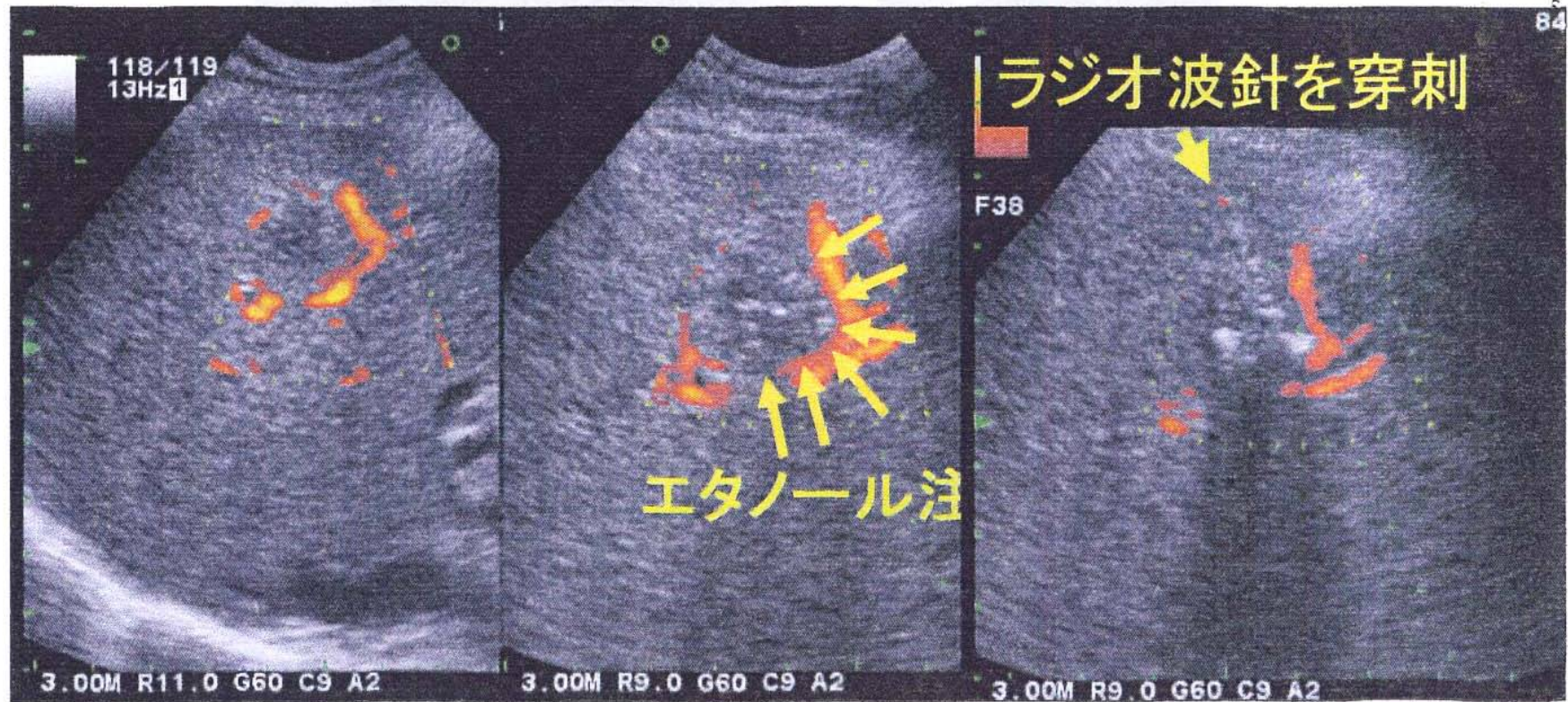


- ・背側にグリソン近接しており、マージン確保できない
- ・血流によるクーリング効果で、焼灼不十分となる可能性有り



# 脈管に近接した肝がん

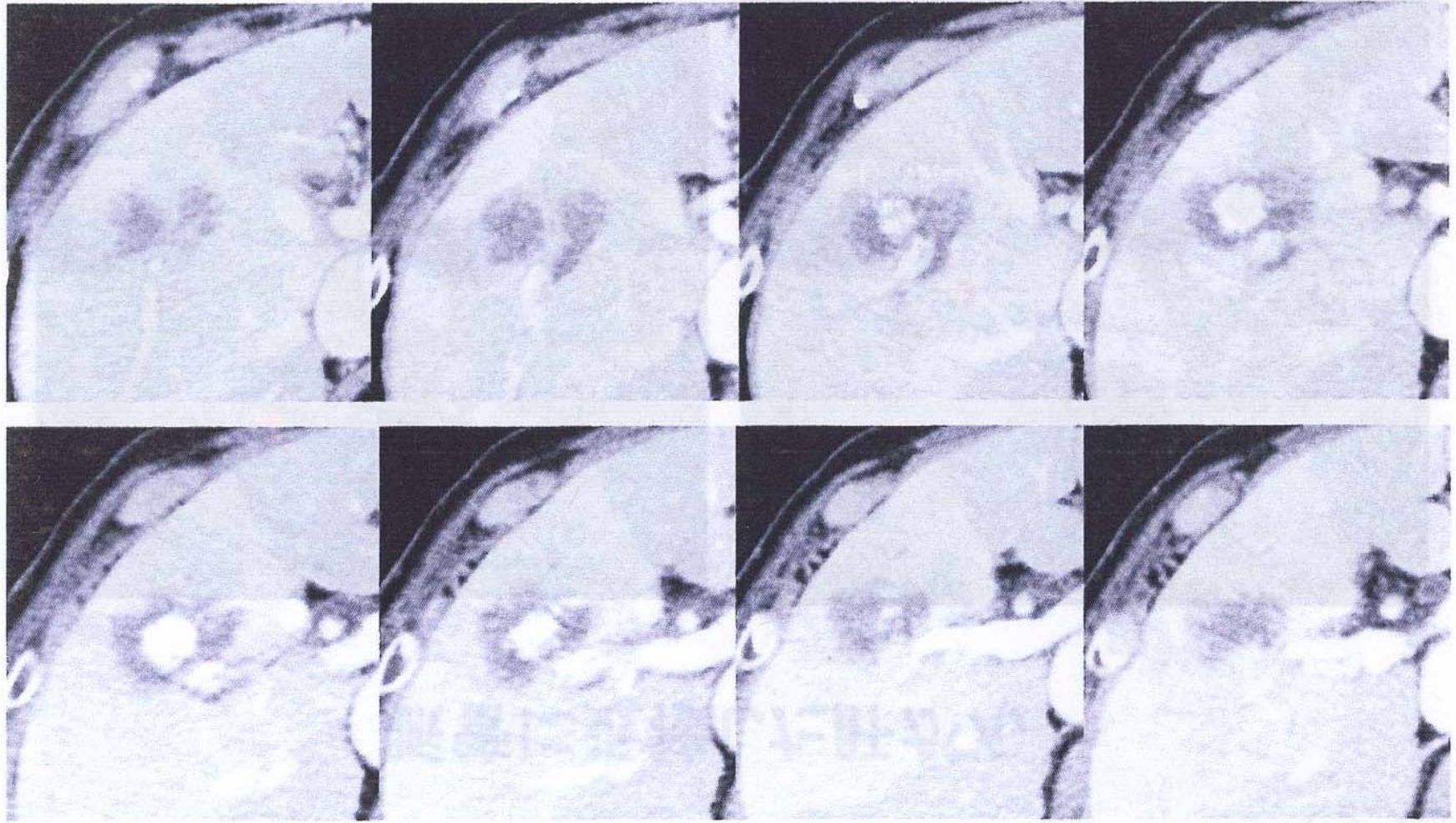
## ラジオ波治療とエタノール注入療法を併用する工夫





37

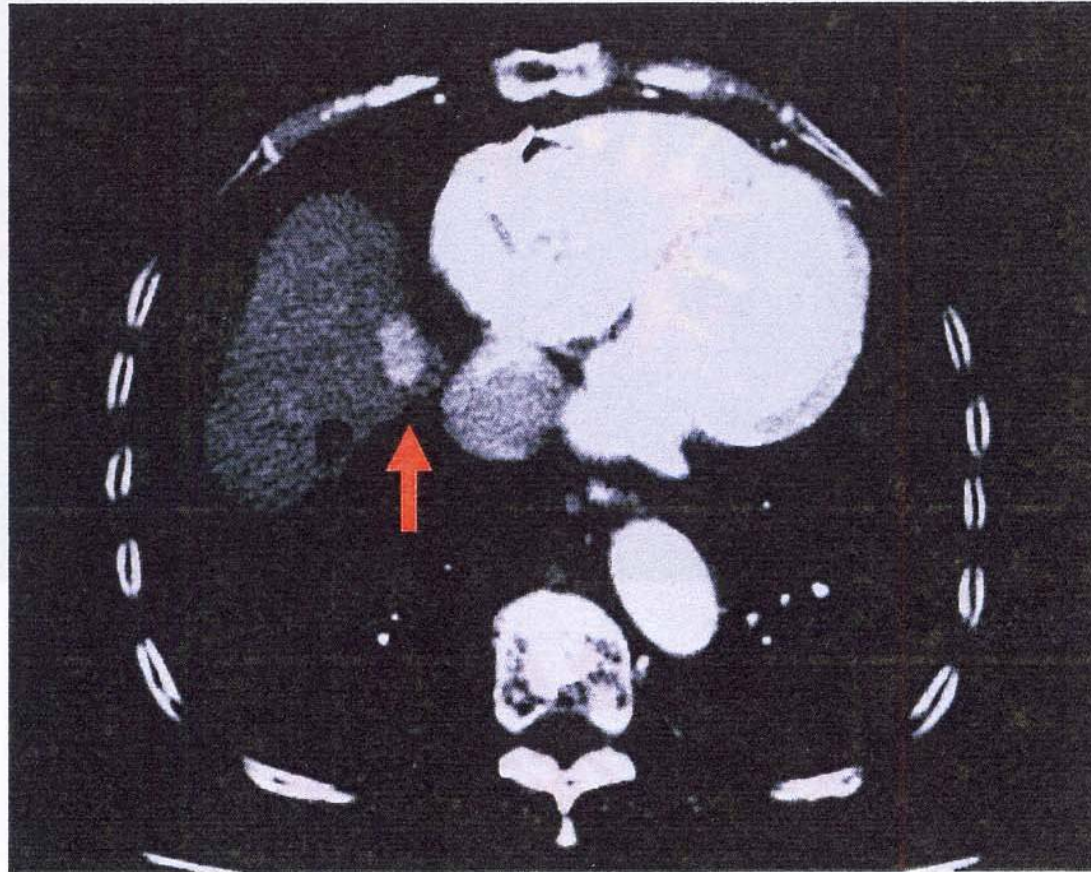
治療後CT



38



# 肝表面に存在する肝がん



3A  
→  
呼吸  
良好

他臓器への傷害や播種の危険性有り

39



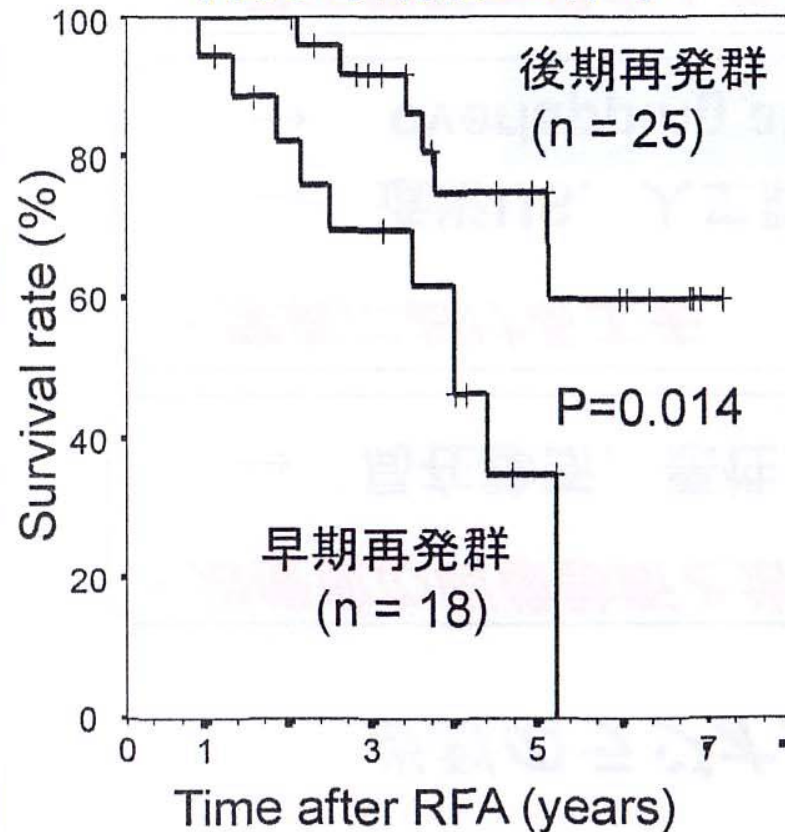
# 腫瘍径が大きくなると(2cm超)

39

## RFA後の早期再発(1年以内)症例が多い

(ラシオニ)

### 初発癌RFA後 再発時期別生存率



### 初発癌RFA後 早期再発に寄与する因子

因子	Risk ratio (95% CI)	P value
腫瘍径 20mm 超	4.629 (1.241-17.241)	0.023

年齢, 性別, 腫瘍径, 腫瘍数, AFP, L3, DCP, ウイルス, TB, alb, PT (%), Plt, ICG-R15, TACE併用の有無

# HCC肝切除例における病理学的検討

40

	2cm 超 n=79	2cm 以下 n=61	P value
<b>Histological type</b>			
Well / Moderate / Poor	8 / 64 / 7	15 / 43 / 3	0.042
<b>Regional cancer spread</b>			
Microvascular invasion	17 (22%)	3 (4.3%)	0.012
Intrahepatic micrometastasis	16 (20.3%)	5 (8.3%)	0.049

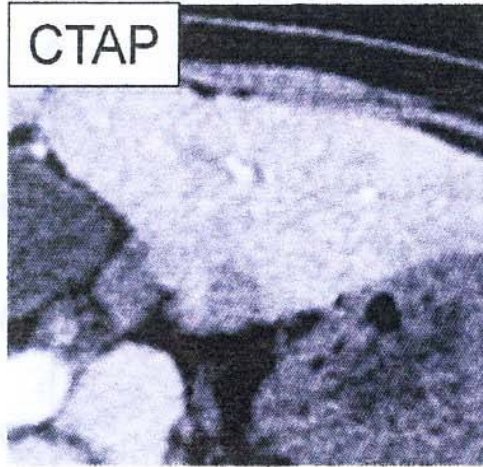


# 血管造影下CTによる 早期再発ハイリスク症例の評価

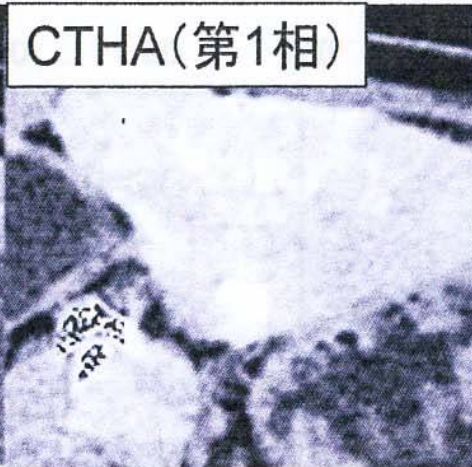
Type A: 類円形, 被膜を有し境界明瞭, 比較的內部均一な造影効果

41

CTAP



CTHA(第1相)

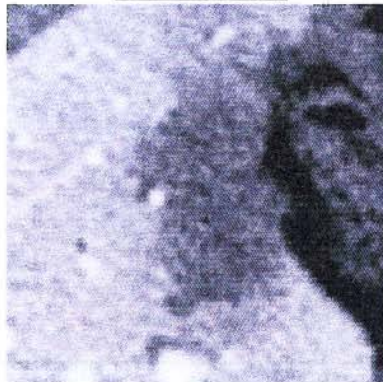


CTHA(第2相)



Type B: 不整形, 境界不明瞭, 内部不均一な造影効果(脈管侵襲, 被膜外浸潤S/O)

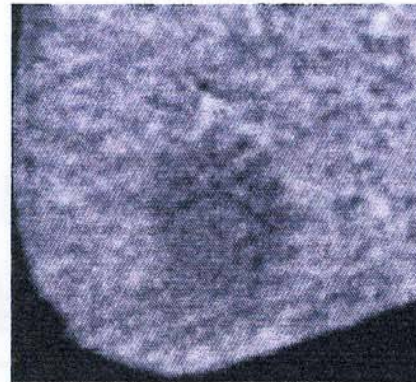
CTAP



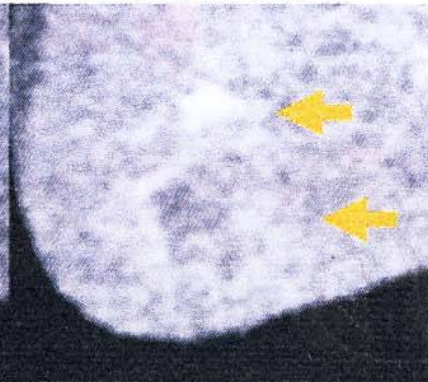
CTHA



CTAP



CTHA

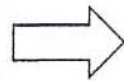
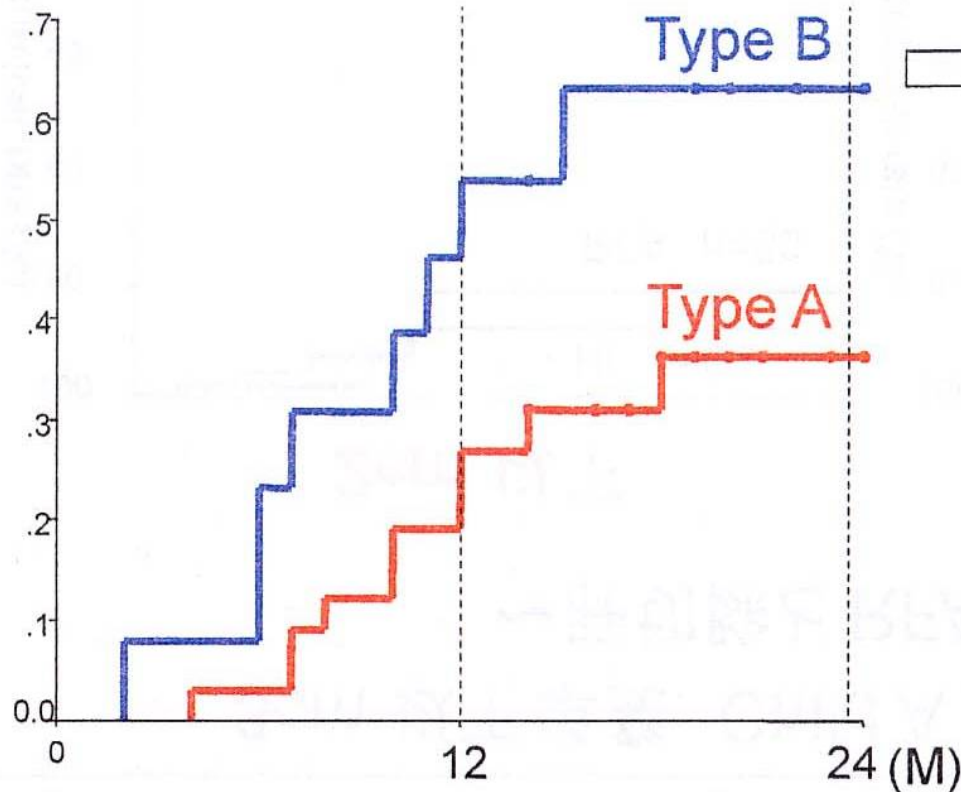




# 血管造影下CTによる 早期再発ハイリスク症例の評価

42

## 画像形態と再発率 ～ type A vs type B ～



中低分化型,  
脈管侵襲陽性多い

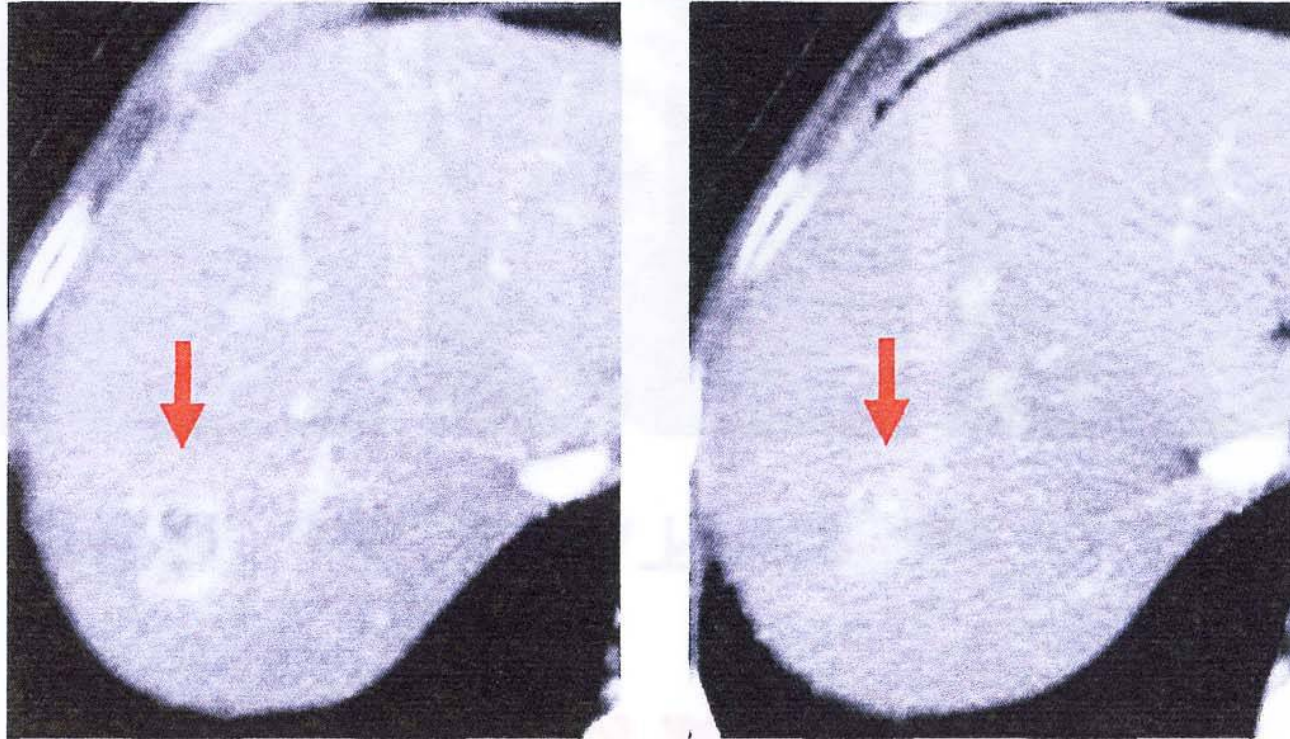
	1 y	2 y
Type A (n=14)	20%	49%
Type B (n=39)	54%	63%

P=0.04



## 腫瘍マーカーと再発リスクの評価

43



大きさ 18 mm, 1個, なのに  
腫瘍マーカーが高い (AFP 478 ng/ml)  
AFP-L3, PIVKAも陽性  
腫瘍内濃染も不均一

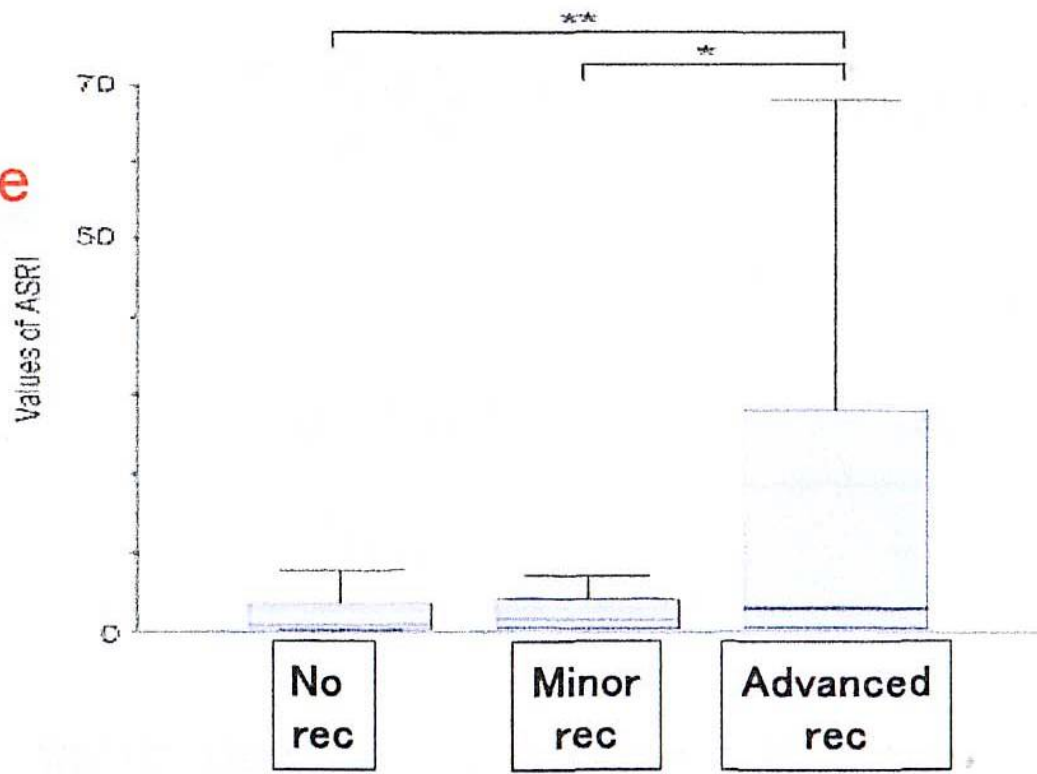
43

### 3cm以下肝がん根治術後の再発形式とAFP

腫瘍サイズあたりのAFP値が高いと, advanced rec (脈管侵襲, 多発, 肝外転移再発)が多くなる

再発

AFP/size



Mod, Poorly vp, im 多い!



# 高悪性度が疑われる肝がんに対するRFA

45

担癌亜区域にTACEを先行して、  
ラジオ波焼灼

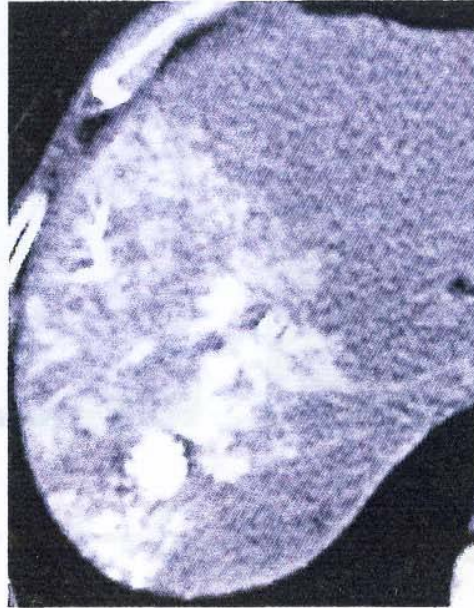
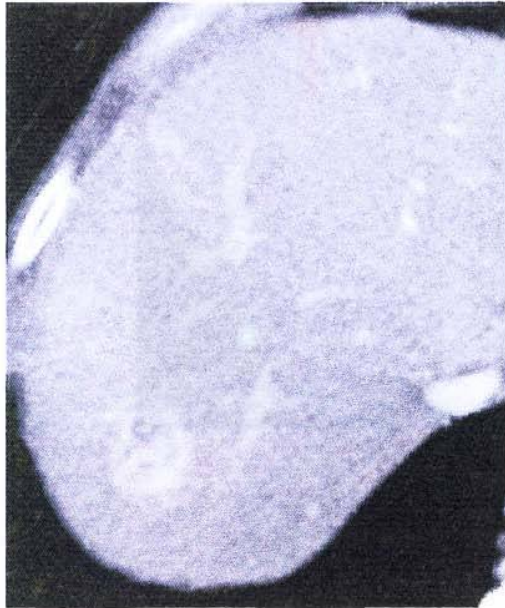
治療前



CTHA下TACE



ラジオ波後



3

# ラジオ波治療と肝切除の比較(3cm以下)

40

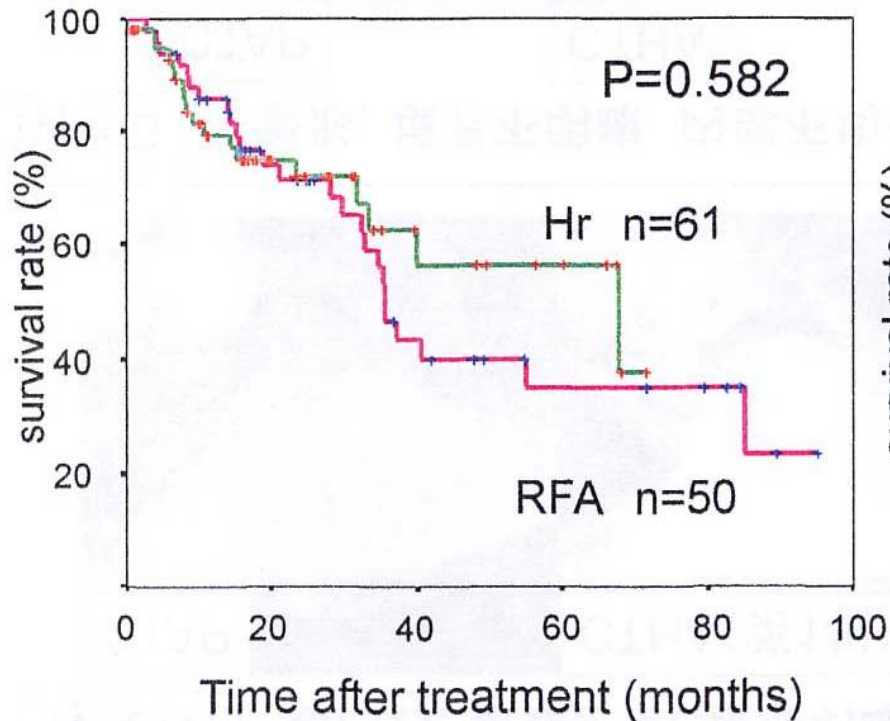
	ラジオ波	肝切除
approach	局麻・画像診断下	全麻・直視下
侵襲性・ 反復治療	低・易	大・難
局在	肝表面で 出血・播種のリスク↑	肝深部で侵襲性↑
治療範囲	癌部(マージン含む)	担癌区域, 亜区域
局所根治性	数%の局所遺残	ほぼ100%
他部位再発	2cm超でやや上昇	3cmまでなら差無し
効果判定	画像診断	病理診断



# 3cm 以下単発, Child A 肝がんの無再発生存率 ～肝切除と RFA の比較～

47

2cm 以下

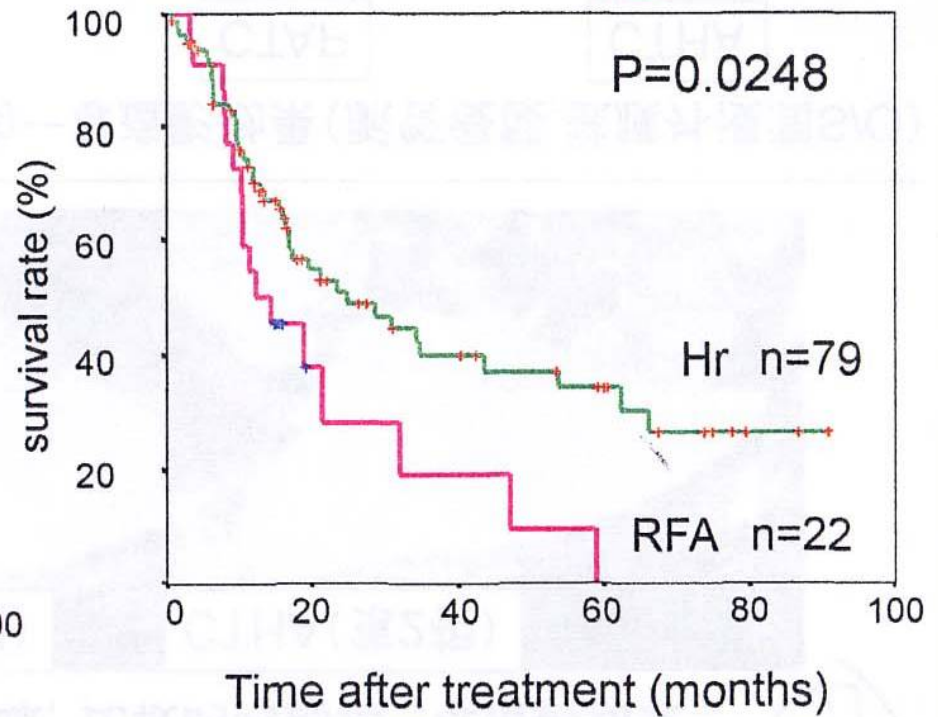


5年無再発生存率

Hr群: 56%

RFA群: 35%

2cm 超



5年無再発生存率

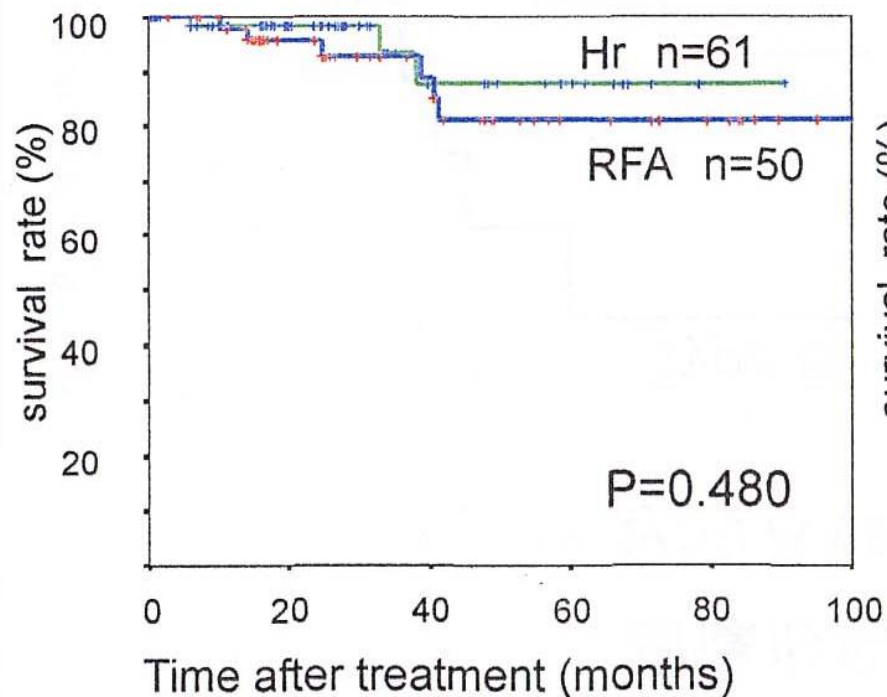
Hr群: 34.2%

RFA群: 0%

# 3cm 以下単発, Child A 肝がんの全生存率 ～肝切除と RFAの比較～

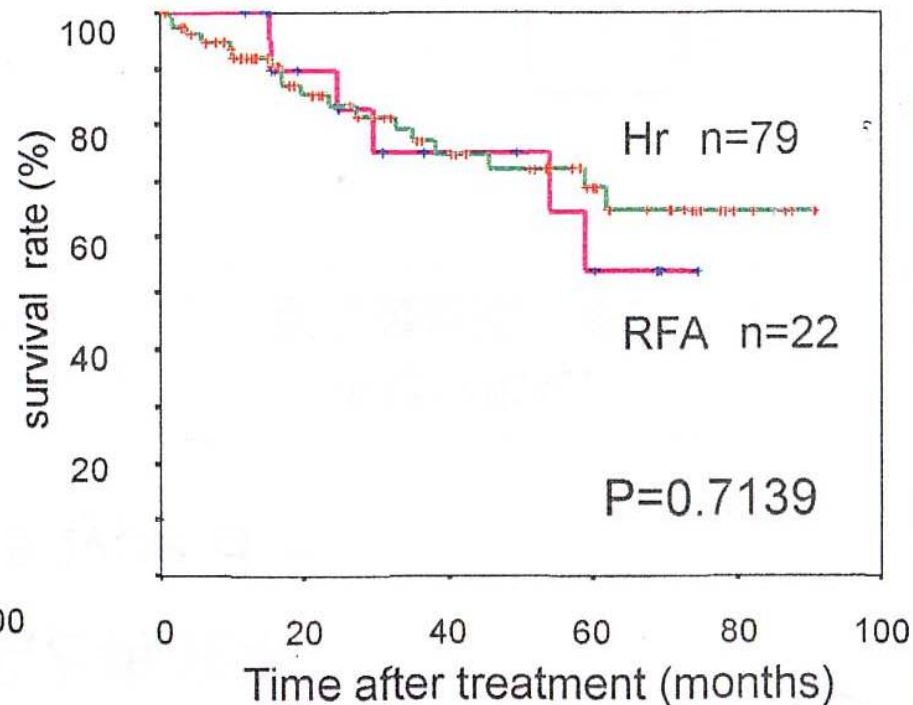
48

2cm 以下



5年生存率  
Hr群: 87%  
RFA群: 81%

2cm 超



5年生存率  
Hr群: 69%  
RFA群: 54%



## 小さな肝がんに対して ラジオ波か？手術か？

49

- ・がん結節の存在場所(血管近傍, 肝臓表面...)
- ・悪性度の評価は？

- ・大きさは？ → 2cmまでならラジオ波, 2cm超えると手術?
- ・多発例は？

- ・肝臓の予備力は？

現在、ラジオ波と手術の成績を比較する  
臨床試験が、全国で進行中

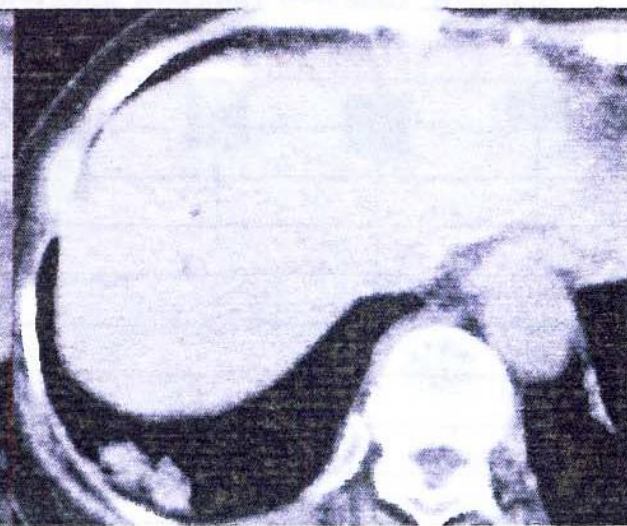
20

76歳, 男性  
HCC  
2 cm, 単発, 多血  
S4肝表面  
HCV, Child A  
糖尿病性腎症透析中  
OMI, PCI後  
抗血小板剤内服中

CTAP



CTHA



TACE後LPDCT



合併症, PS, 局在  
出血リスク等から,  
RFA, 手術が困難な例

50

50



51

肝切除, RFA困難症例に対する  
肝動脈化学塞栓術(TACE)と定位放射線照射(SBRT)併用療法の  
有効性, 安全性に関する前向き臨床研究

放射線治療科との共同研究

inclusion criteria

- ・手術, RFA治療困難または希望しない症例
- ・3cm以下3個以内の多血性肝癌
- ・肝外転移, 脈管侵襲無し
- ・Child-Pugh grade AまたはB(7点以下)
- ・腹水の制御可能
- ・消化管近接例は除外

52

## 定位放射線照射 (SBRT)

- TACE1-2ヶ月後に, SBRTを施行.
- 放射線治療装置; 6-10MVのX線発生装置を使用し, 呼気静止下に照射.
- GTV; LPD集積部+早期濃染部分.
- PTV; GTV+8-10mmのmargin.
- 照射線量; 48Gy/4frを基本.  
但し, 肝門部, 大血管近接部は60Gy/8fr.



## TACE/SBRT症例 (84例中6ヶ月以上経過した53例解析)

年齢 (歳, 中央値) *	70 (49-90)	③
性別 (男性, 女性)	34/19	
背景肝 (B/C/B+C/nonBnonC) #	10/40/1/2	
総ビリルビン(mg/dl) *	0.8 (0.2-2.3)	
アルブミン (g/dl) *	4.0 (2.9-5.0)	
血小板( $\times 10^4 /\mu\text{l}$ ) *	9.9 (2.8-22.3)	
PT(%) *	87 (50-114)	
ICG-R (%) *	17.2 (6.6-61.5)	
腹水 (有/無)	18/35	
Child-Pugh (A/B)	45/8	
腫瘍数(単発/多発)	37/16	
腫瘍径(mm) *	17 (10-30)	
AFP (ng/ml) *	6.3 (5-4470)	
AFP-L3 (%) *	0.5 (0.5-45.1)	
DCP (mAU/ml) *	36 (12-22972)	

\* 中央値 (範囲)

# TACE/SBRT併用療法

54

## 選択理由

(現在まで施行した84例中, 53例解析)

### RFAを選択しない理由

#### 局在

肝表面	14
大血管近傍	7
エコーでの視認性不良	10
出血傾向	6
患者希望	12

### 手術を選択しない理由

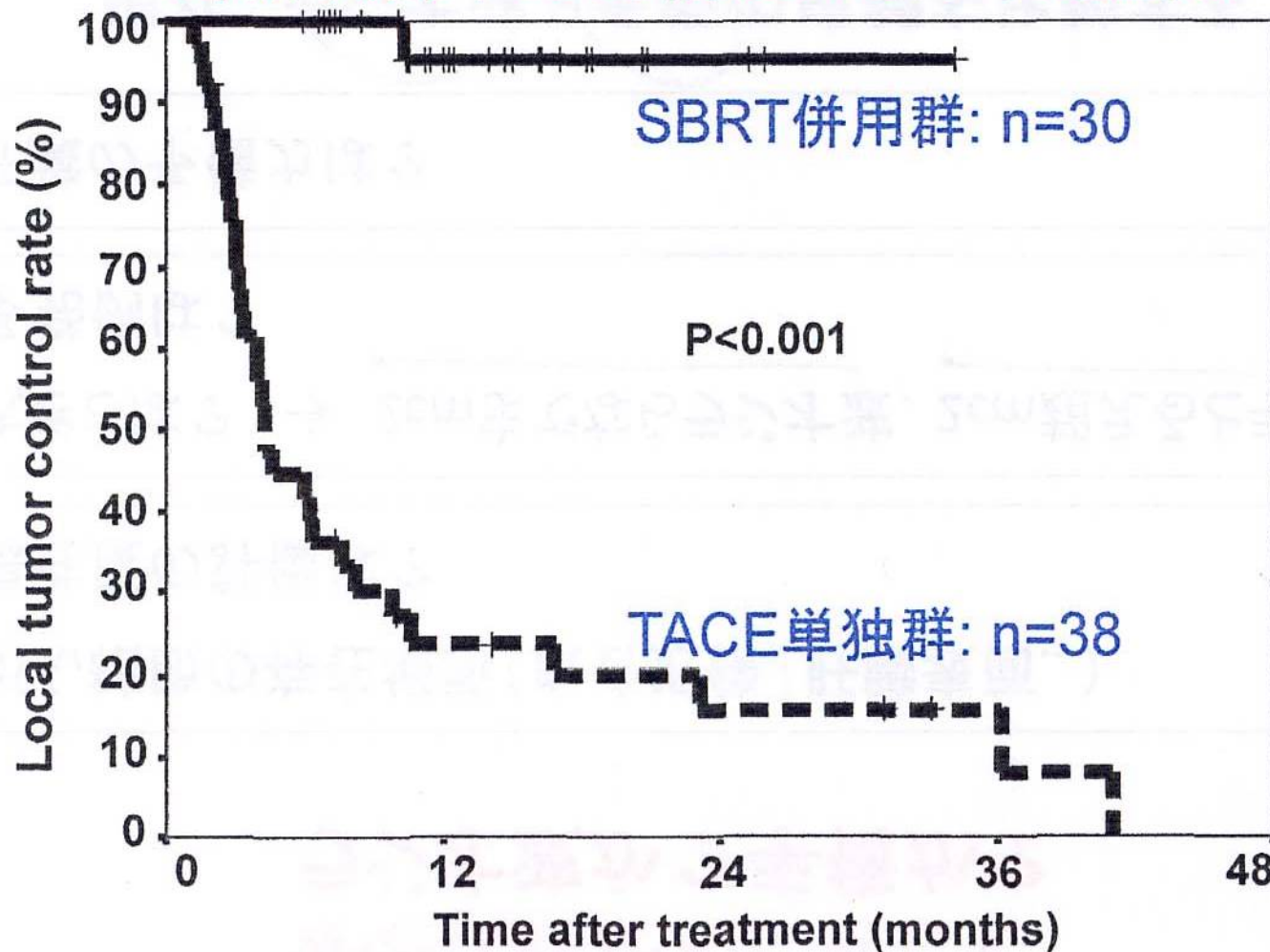
合併疾患	15
患者希望	14

\* 重複あり



55

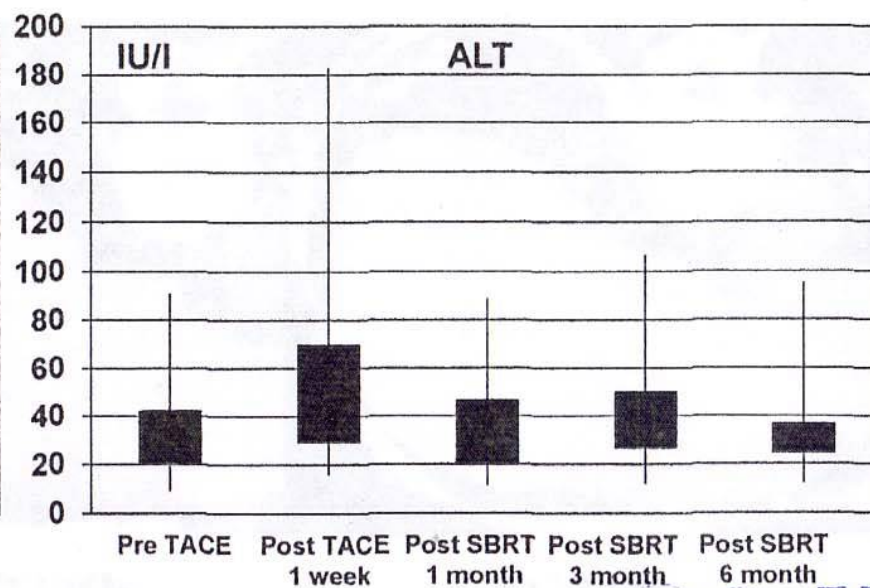
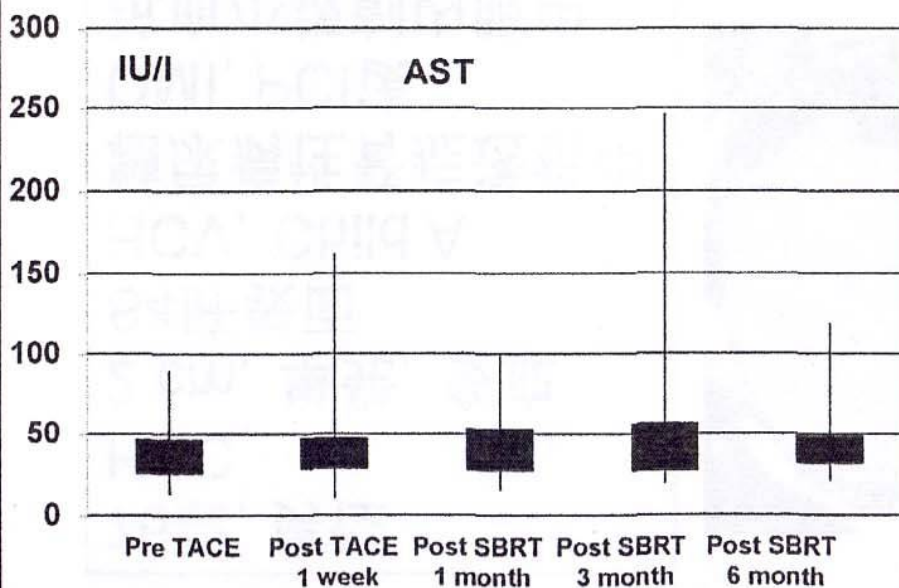
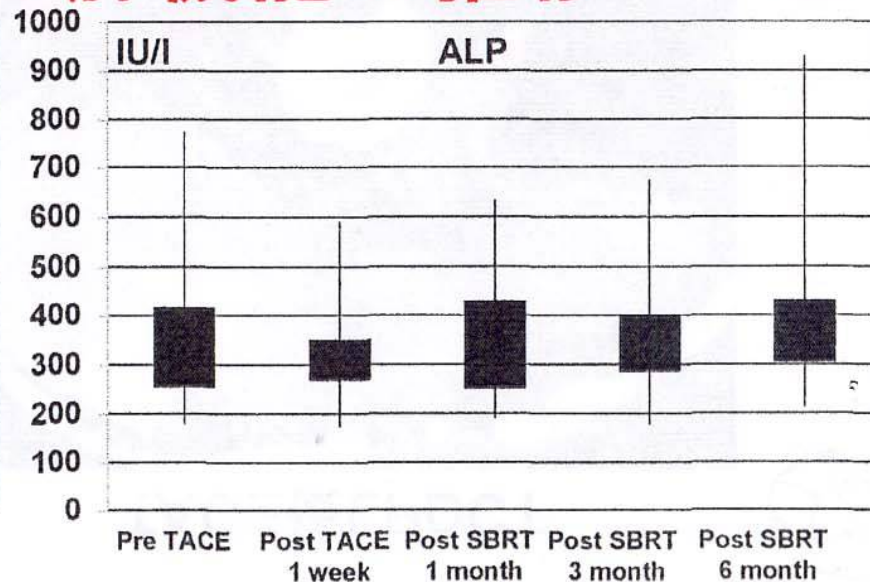
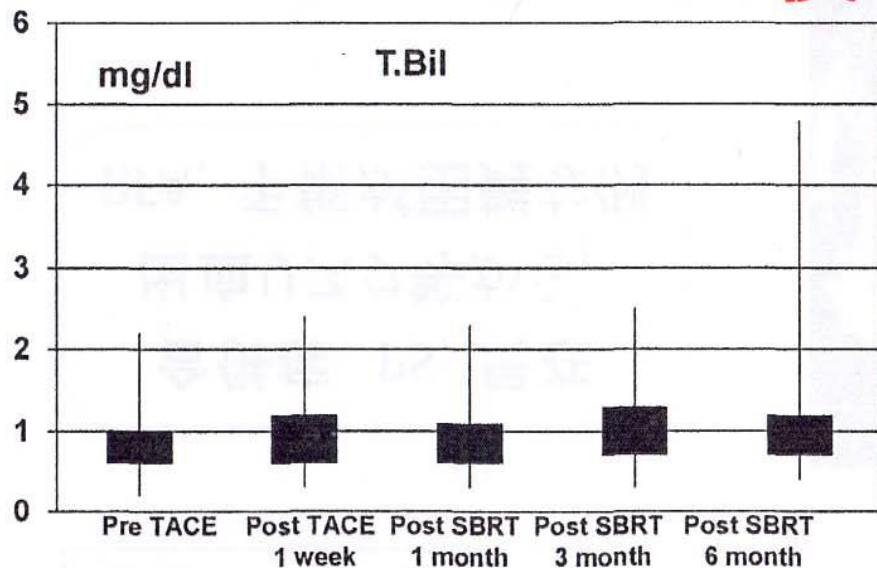
# TACE/SBRTとTACE単独療法の 局所制御率の比較(3cm以下単発症例)



No. at Risk	TACE単独群	7	4	2
	SBRT併用群	16	3	0

# TACE/SBRT後の肝機能の推移

50





57

## 肝動脈化学塞栓術と 定位放射線照射併用療法

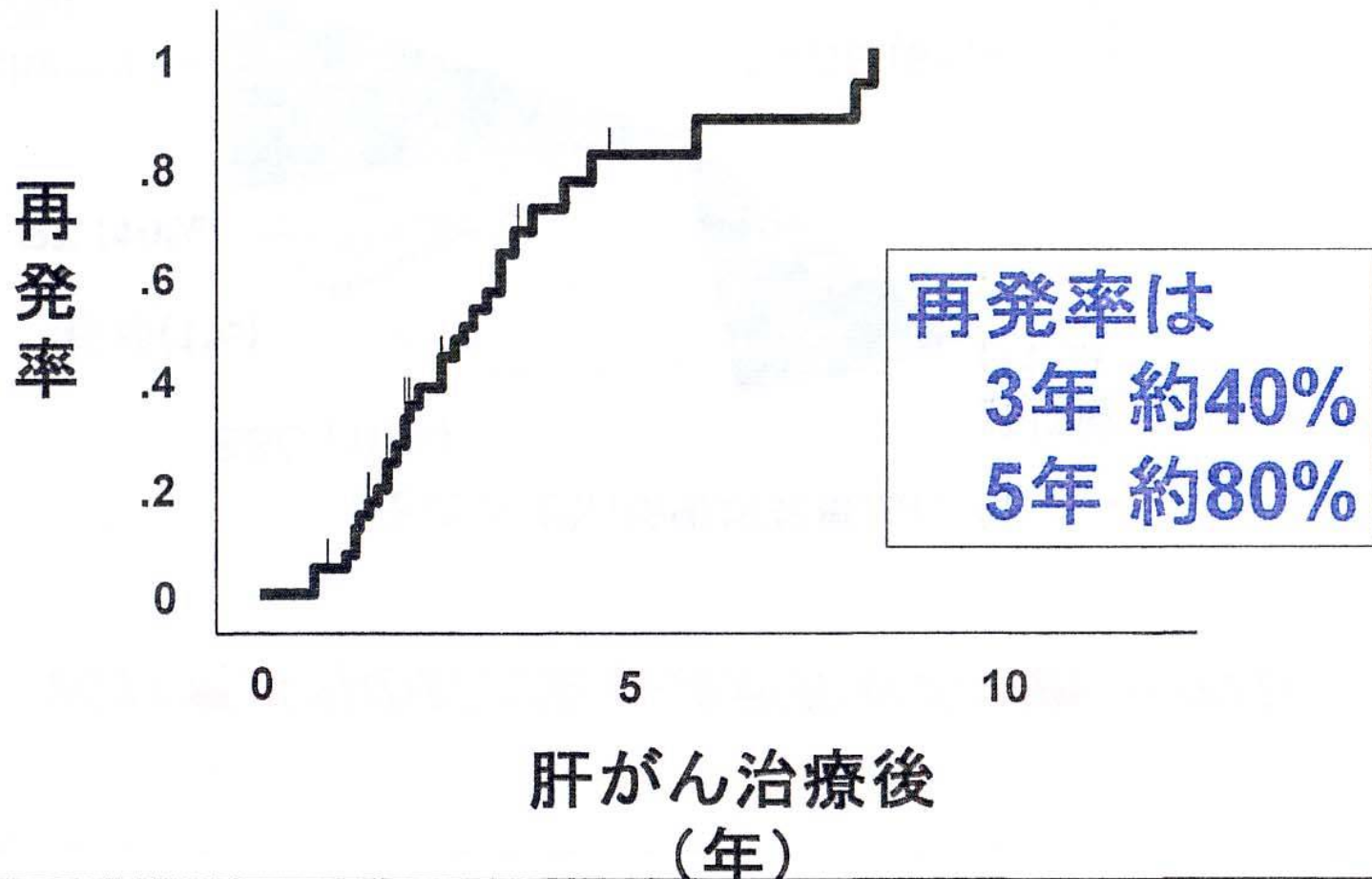
---

- ・現在のところ, 局所再発なし
- ・重篤な有害事象無し

局所療法の治療選択肢の一つとなる可能性

---

# 肝がん治療後の 再発率は高い

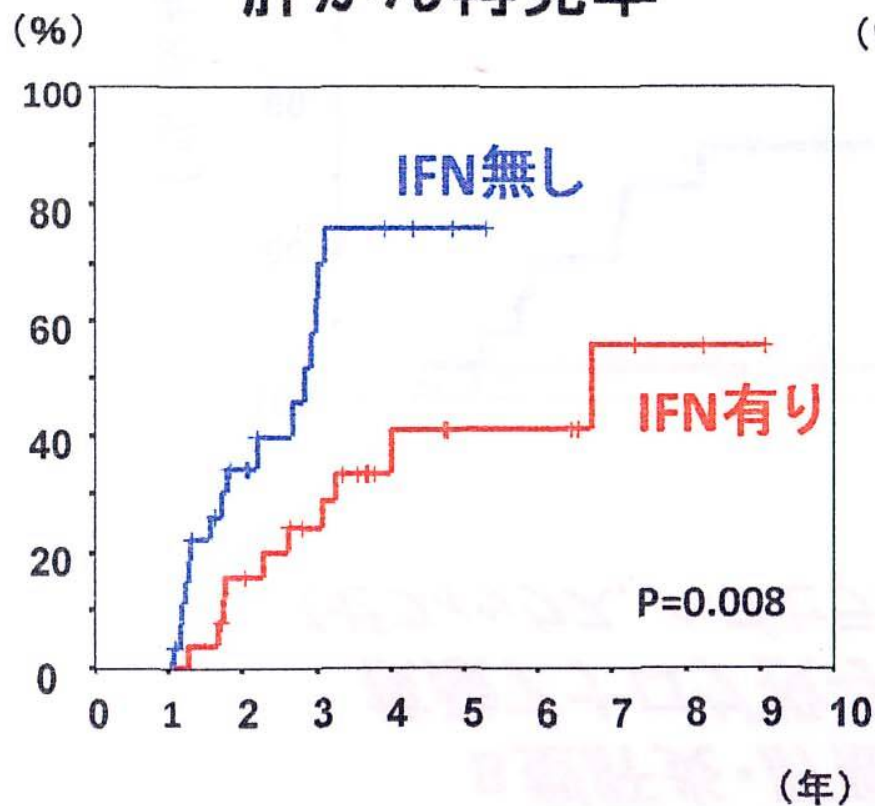




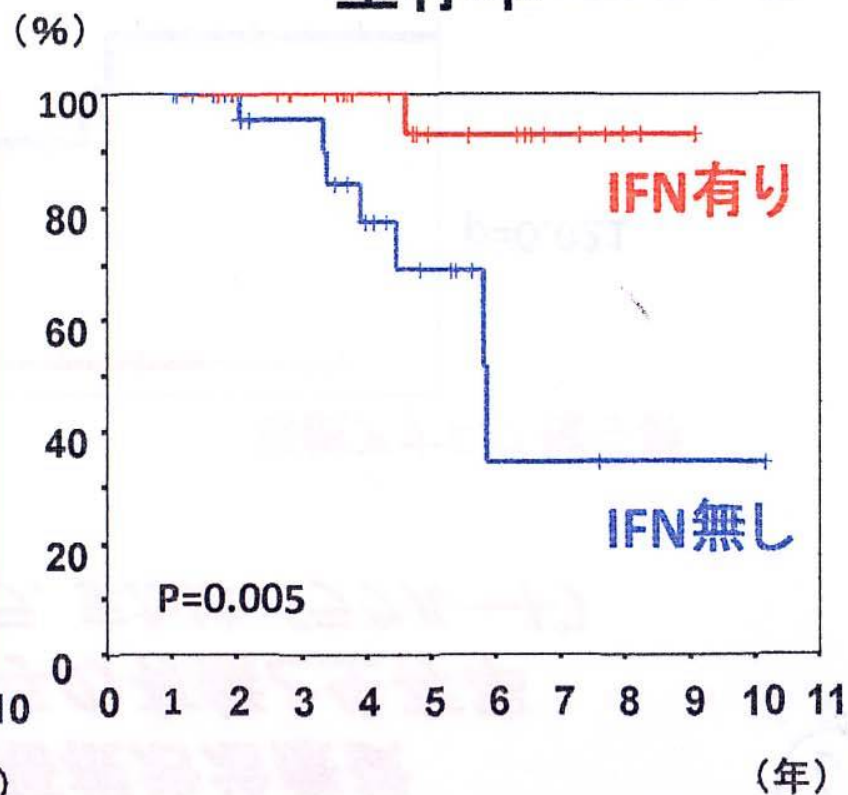


# C型肝炎, 肝がん治療後の IFN投与の有無と肝がん再発率, 生存率

## 肝がん再発率



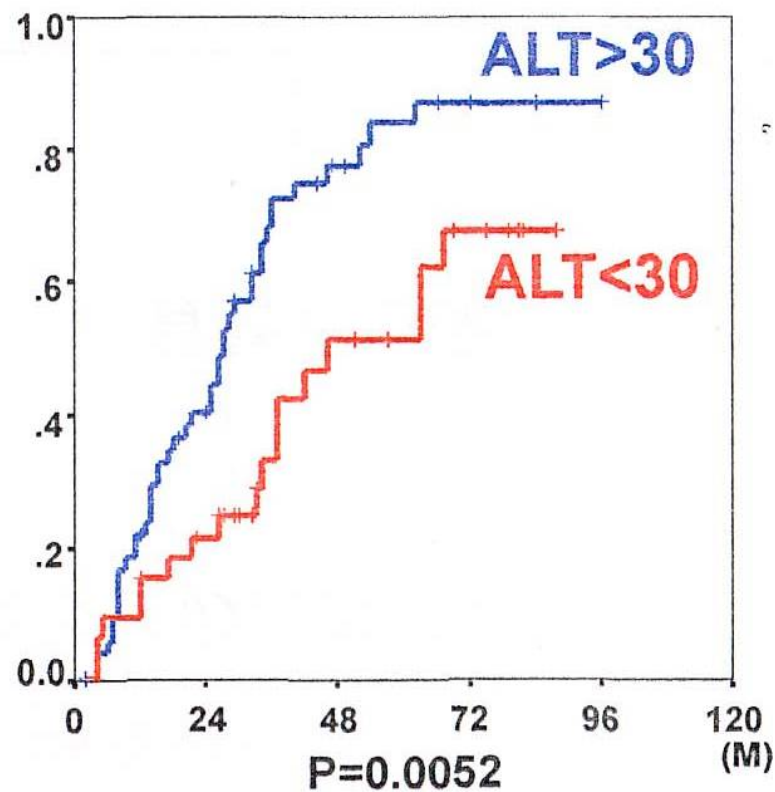
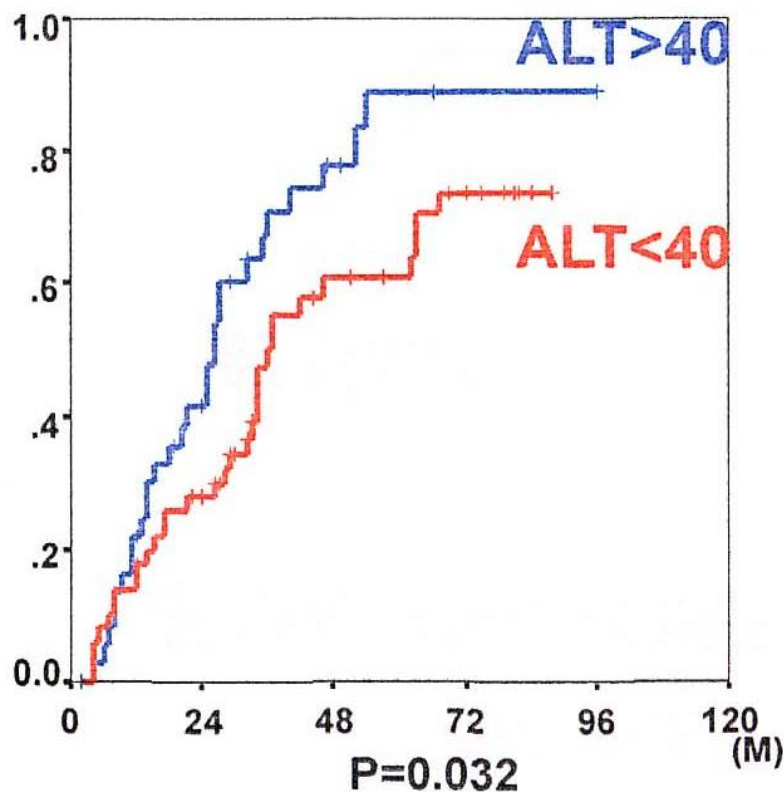
## 生存率



# C型肝炎, 肝がん治療後IFN投与しなかった症例

60

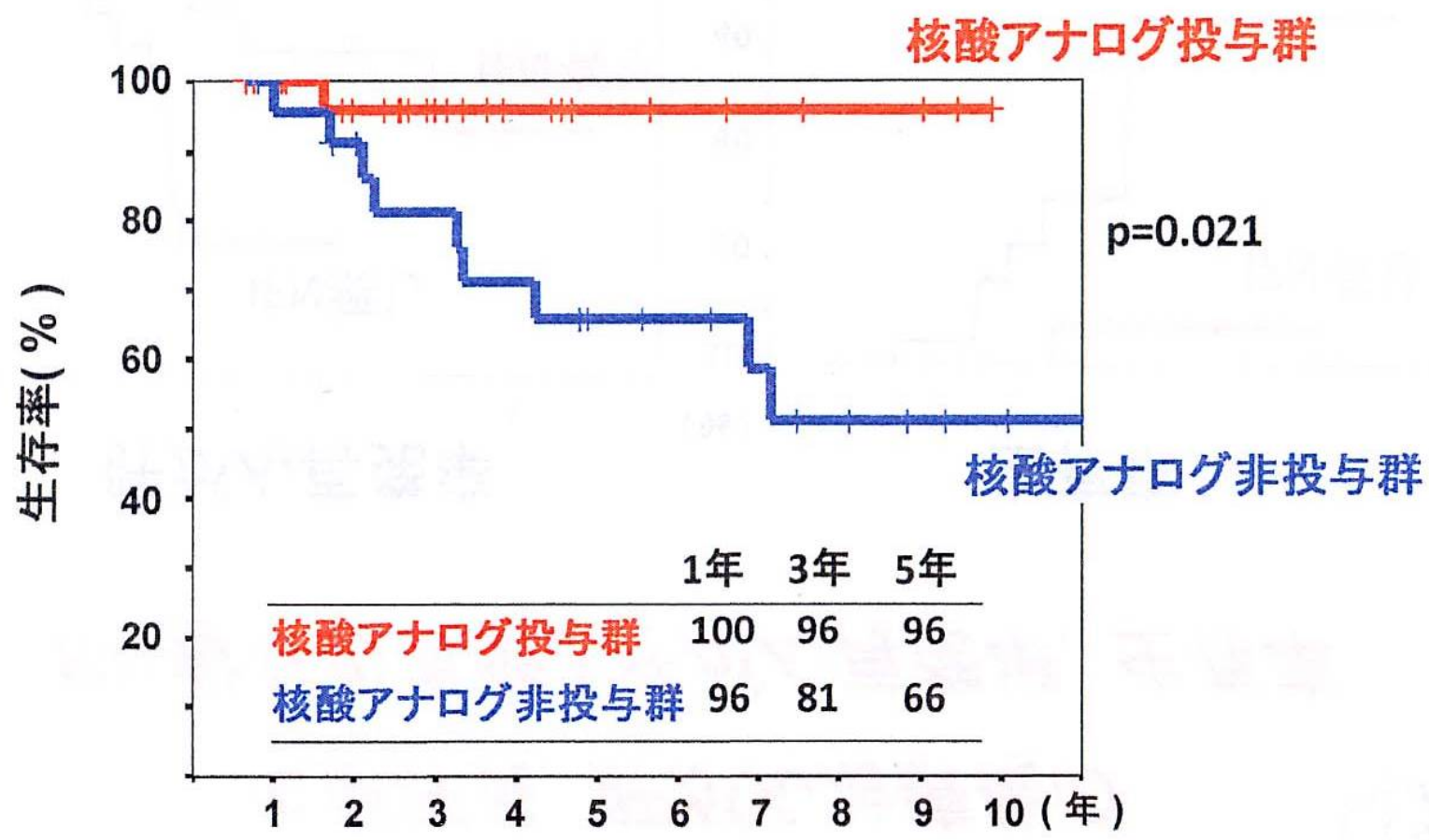
## ALT値の推移と肝がん再発率



強ミノ, ウルソ, しゃ血などでALT値下げる



# B型肝炎・肝癌根治治療後 核酸アナログ投与の有無と生存率 (ゼフィックス, ヘプセラ, またはバラクルード)

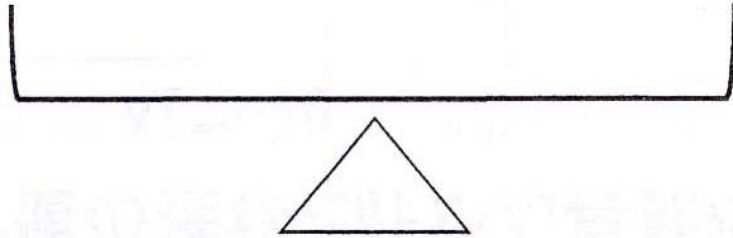


## 肝がん治療の特殊性

肝がん患者の長期予後改善のために...

肝がんの  
制御

背景肝治療



肝がん死を防ぐ + 肝不全死を防ぐ



# 肝細胞癌治療アルゴリズム (JSH2010)

HCC

63

肝外病変

肝外病変なし

肝外病変あり

肝予備能

Child-Pugh A/B

Child-Pugh C

Child-Pugh B/C

脈管浸潤

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

脈管浸潤なし

脈管浸潤あり

個数

単発

1~3個

4個以上

乏血性の  
早期肝癌

TACEにおける抗癌剤は？

腫瘍径

3 cm 以下

3 cm 以上

治療

厳重観察  
局所療法

肝切除  
局所療法

肝切除  
TACE  
(TACE+  
局所療法)

TACE  
HAIC  
肝切除  
局所療法

HAIC (Vp3, Vp4)  
Sorafenib  
(Vp3, Vp4)  
TACE (Vp1, Vp2)  
肝切除 (Vp1, Vp2)

肝移植  
TACE/  
局所療法  
(Child-  
Pugh C)

緩和治療

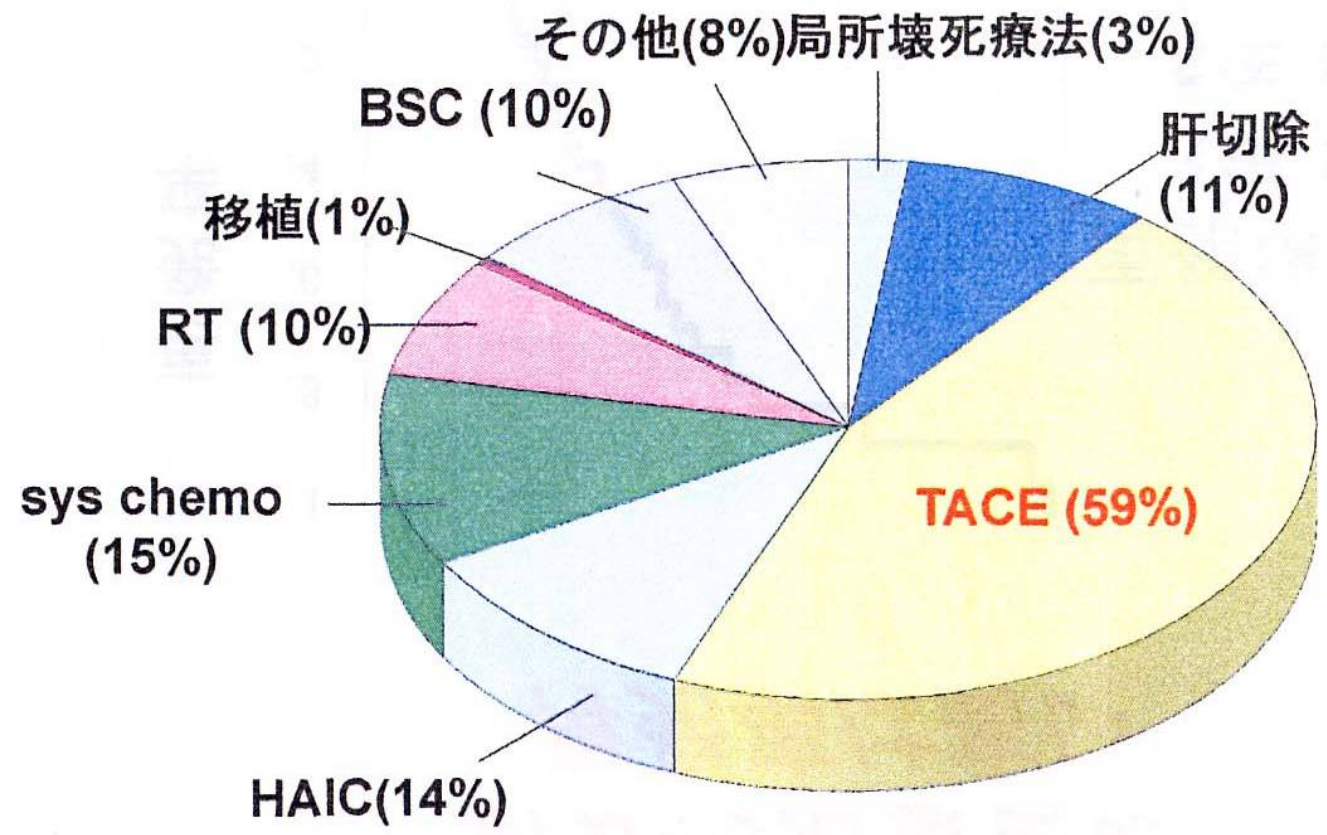
Child-Pugh A

Sorafenib

Sorafenib  
(TACE不応例,  
Child-Pugh A)

Sorafenib  
(TACE/HAIC不応例,  
Child-Pugh A)

### 2011年当科の肝細胞癌治療件数の内訳 (n=772)





# 肝細胞癌に対するTACEにおける 肝動注抗癌剤

(65)

発売年	製品名	
1989年	ファルモルビシン (エピルビシン) アドリアマイシン	水溶性
1993年	スマンクス (ジノスタチン スチマラマー)	脂溶性
2004年	アイエーコール (シスプラチン)	水溶性白金製剤
2010年	ミリプラ (ミリプラチン)	脂溶性白金製剤

(11)

## 当科でのCDDP-LPD 懸濁液

従来の作成法(1986~2004)

シスプラチン水溶液製剤を、凍結乾燥、NaClを濾過分離後結晶化し、CDDP100mgにリピオドール10mlの割合で懸濁

現在の微粉末状CDDP製剤(アイエーコール)を用いた作成法

アイエーコール100mgのバイアルに、直接、リピオドール10mlを注入し、作成



用手攪拌



60



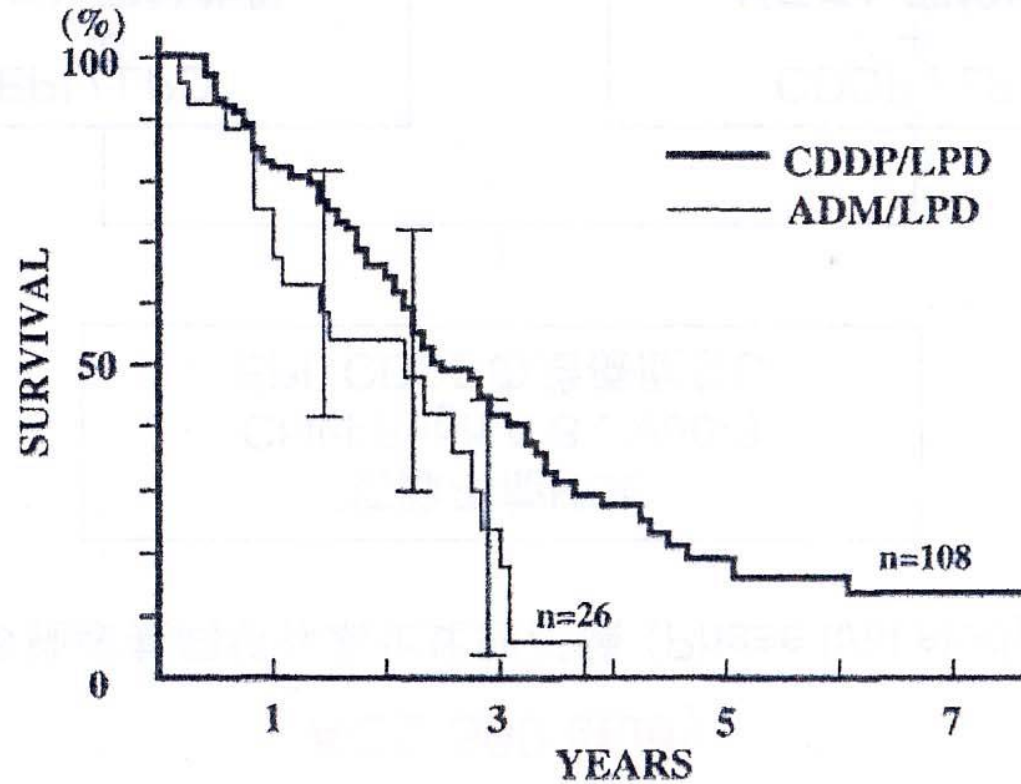
# CDDP/LPD vs その他抗癌剤の報告

67

Author	Year	Drug	Method	n	0.5yrs (%)	1yrs (%)	2yrs (%)	3yrs (%)	5yrs (%)
Shibata	2001	CDDP	Lip-TACE	67	77	55	-	-	-
		SMANCS		60	-	-	-	-	-
Kamada (自験例)	2001	CDDP	Lip-TACE	108	-	81	41	-	19
		ADR		26	-	67	18	-	0
Ono	2000	CDDP	Lip-TACE	38	-	-	49	-	19
		ADR		46	-	-	31	-	6
Kasai	2010	CDDP	Lip-TACE	76	92	81	76	67	-
		ADR		88	87	68	46	37	-
Yodono	2011	CDDP	Lip-TACE	96	-	88.5	71.8	62.4	-
		EPI		106	-	83	57.9	36.5	-

6A

# TACE反復症例のOverall Survival CDDP/LPD vs ADM/LPD



	1y	3y	5y
CDDP/LPD	81 %	41 %	19 %
ADM/LPD	67 %	18 %	0 %



69

## Epi-TACE耐性例でのCDDP/LPD TACE報告例

Author	Year	Drug	Method	n	RR (%)	1yrs (%)	2yrs (%)	3yrs (%)
Seki	2009	CDDP	Lip-TACE	14	64.3			
			HAI	73	22	33.6	15.4	5.6
Kawamura	2009	CDDP or CBDCA	Lip-TAI	20	20	55.0	24.0	18.0
			Lip-TACE	59	34	60.8	40.0	21.7
Maeda	2011	CDDP	Lip-TACE	29	31.0	69.1	53.3	17.8
			TACE	22	22.7	51.5	41.2	41.2

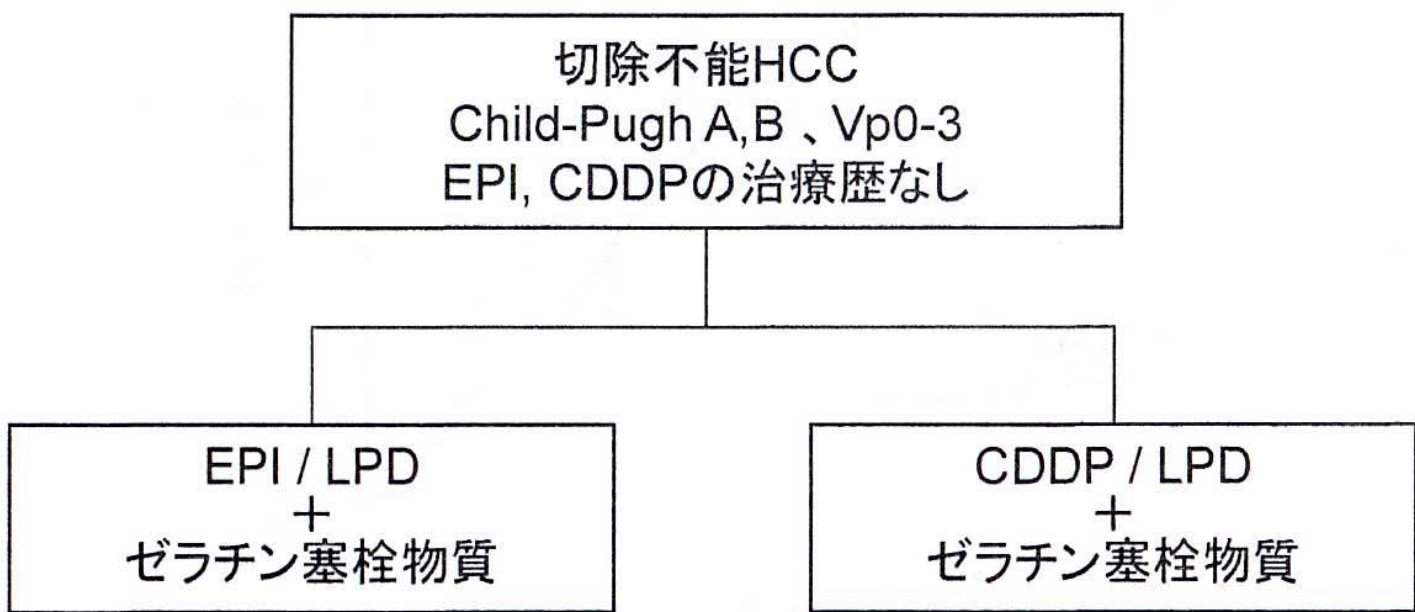
11

70

# 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法の 無作為化比較試験

## ACE 500 study

多施設共同無作為化比較試験 (Phase II/III study)



予定症例数: 450例

Primary endpoint:  
Phase II DCR  
Phase III Overall survival



2010年1月, 肝細胞癌に対する経カテーテル治療における  
抗がん剤として, 脂溶性の白金製剤である**ミリプラチン**が保険収載

## ミリプラチンの化学構造式



# 白金製剤の種類

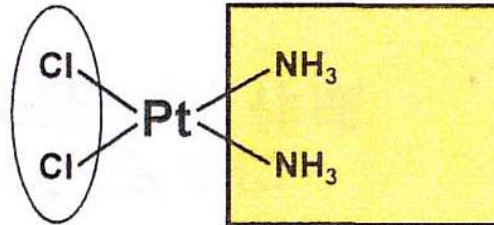
72

脱離基 (leaving group)

担体配位子 (carrier ligand)

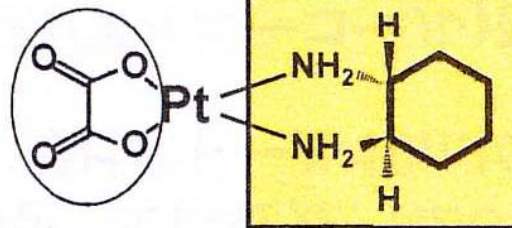
DNAへ結合する部位

Diammine-platinum



シスプラチン

DACH-platinum  
(diaminocyclohexane)



オキサリプラチン



ミリプラチン



# CDDP/LPD

# ミリプラチン

173



CDDP  
粉末の沈殿

CDDPとリピオドールを  
振り混ぜた状態。

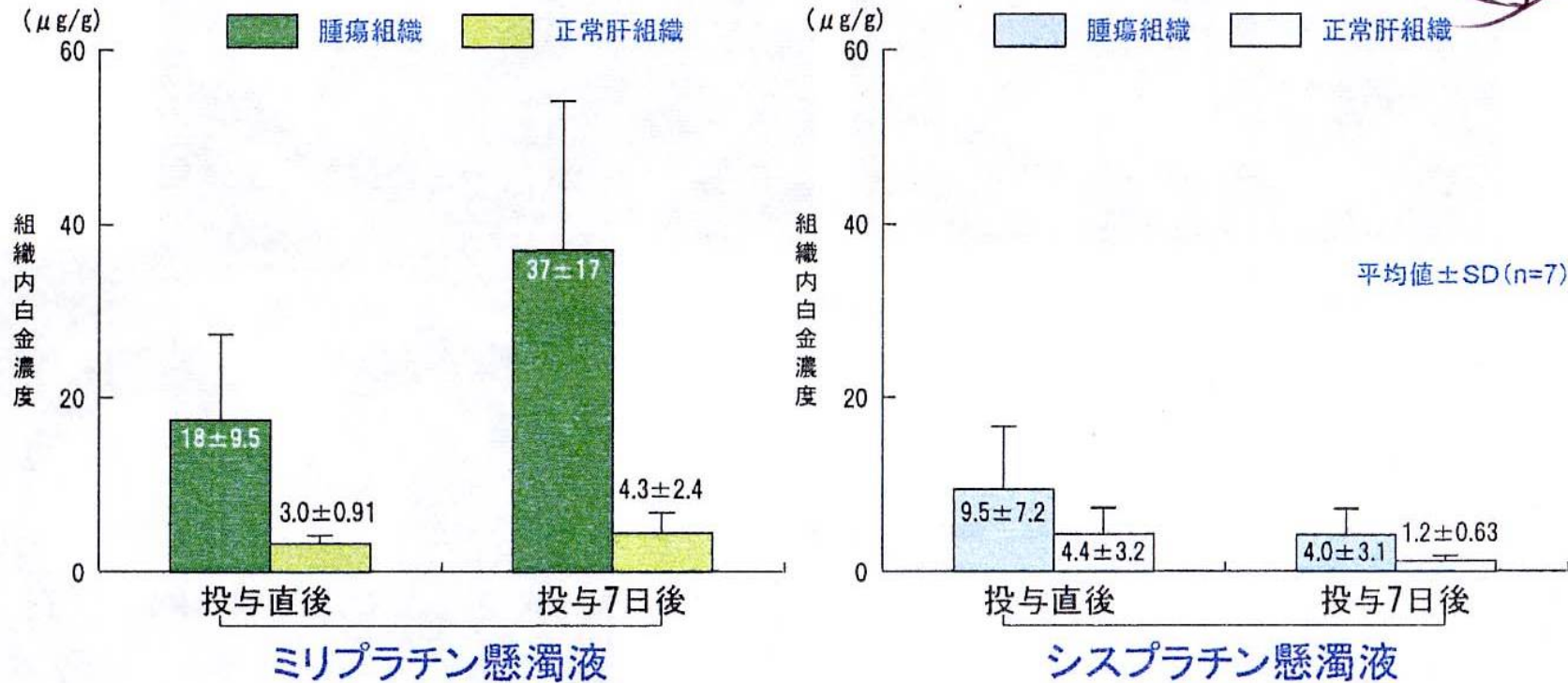


リピオドール

ミリプラチンにリピオドールを加え、  
手で約20秒振り混ぜた状態。

# ミリプラチンとCDDP/LPDの腫瘍滞留性の比較

## ◆組織内白金濃度の推移(薬剤分布)



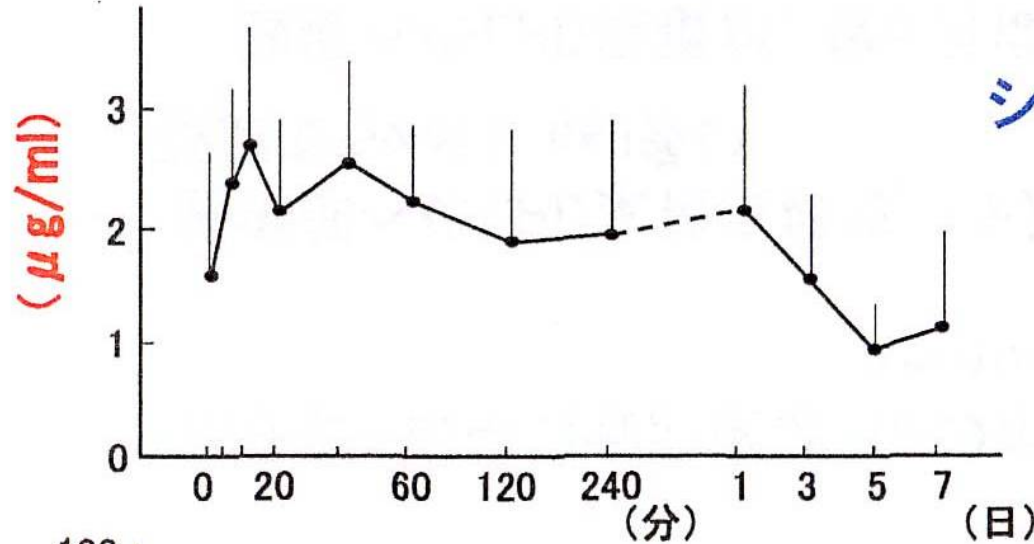
### [方法]

ラット肝癌株AH109Aをラット肝臓に移植した3週間後に開腹下で、20 μLのミリプラチン懸濁液(20mg/mL、白金換算では5.1mg/mL)とシスプラチン懸濁液(20mg/mL、白金換算では13mg/mL)を肝動脈内に単回投与した。投与直後および7日後に腫瘍を含む肝臓左葉を採取し(n=7)、腫瘍組織内および正常肝組織内の白金量を原子吸光光度計で測定した。



25

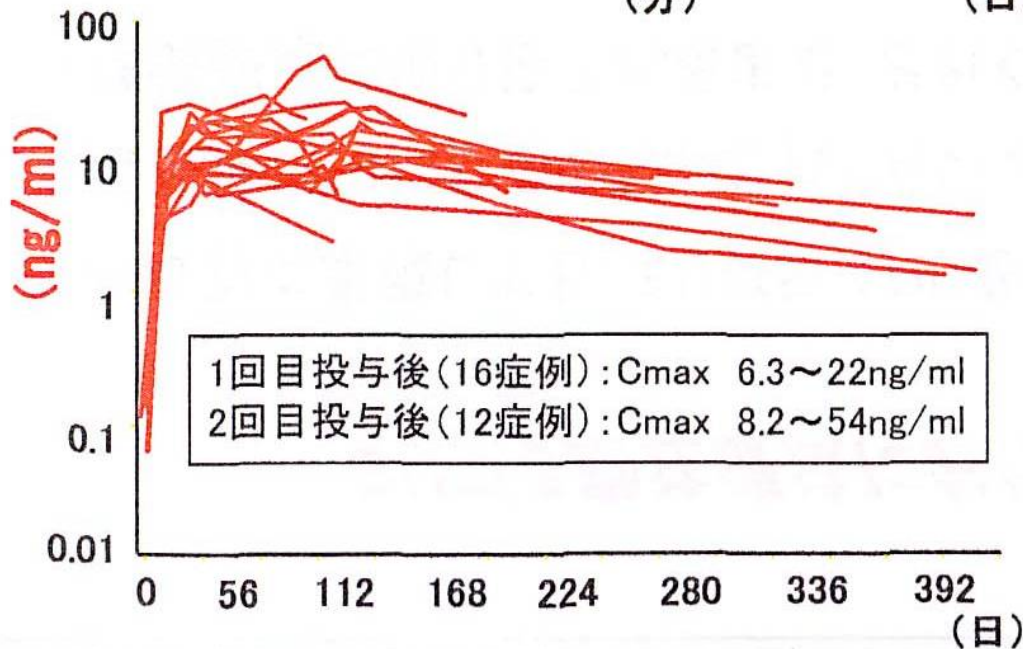
# 血漿中総白金濃度の比較



## シスプラチン懸濁液肝動注

投与量:  
CDDP 40~100mg/body

Cancer 64:1586-1594,1989



## ミリプラチン懸濁液肝動注

投与量:  
ミリプラチン 20~120mg/body

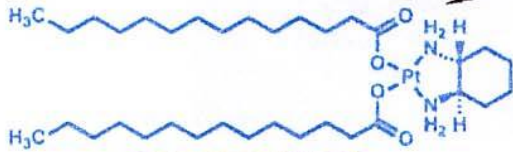
Invest New Drugs 22:169-176,2004

# ミリプラチンの作用機序

【LPD懸濁液相】

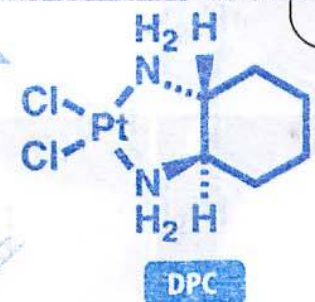
1 リピオ  
体のま

LPD懸濁液から、どれぐらいの  
活性体DPCが生成される？



ミリプラチン

徐々に移行する。



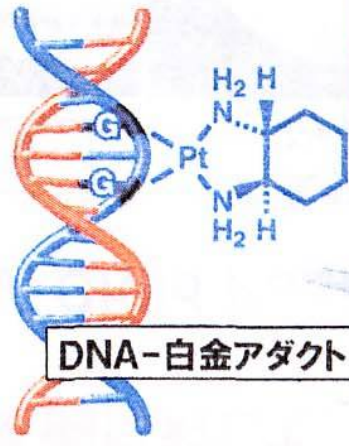
活性体DPC

【腫瘍血洞】

DPC

活性体DPCとなって、  
腫瘍細胞内へ移行するまで  
どれぐらいかかる？

【腫瘍細胞】



DNA-白金アダクト

アポトーシス  
(細胞死)

DPC: Dichloro [(1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine-N,N'] platinum



77

## ミリプラ動注療法における注意点

腫瘍血洞に集積しても、ミリプラ-LPD懸濁液から、

- ・活性体DPCになるのは、どれぐらいの量なのか？
- ・腫瘍細胞に取り込まれるまで、どれぐらい時間がかかるのか？

→ 動注後、血中白金濃度は、ngのオーダー  
2～4ヶ月頃までピーク持続

→ 腫瘍部へのLPD集積良好で、1ヶ月後の腫瘍部Pt濃度  
高値でもviable cell多い

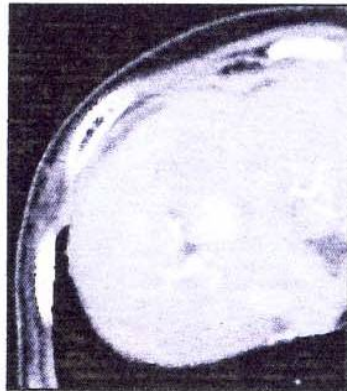
腫瘍へのLPD集積が、数ヶ月は得られなければ  
白金製剤としての抗腫瘍効果は期待できない？

肝予備能, 腎機能不良例に対して, ミリプラ動注反復中の症例

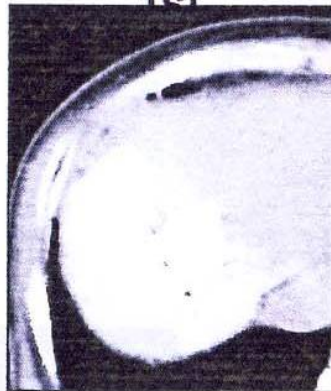
78

HCC stage III, HCV, Child Pugh B 8点, Crn1.6

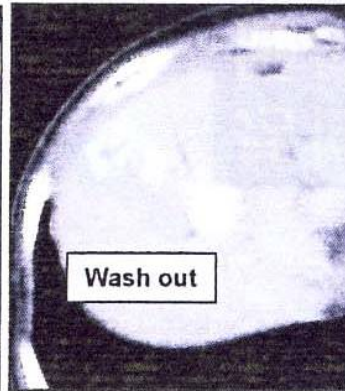
治療前CT



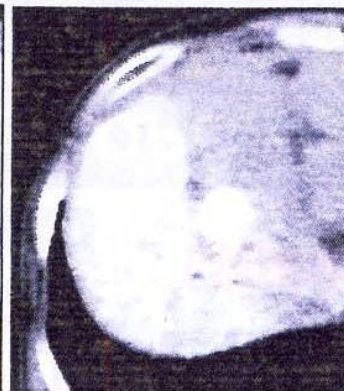
ミリプラ  
1st



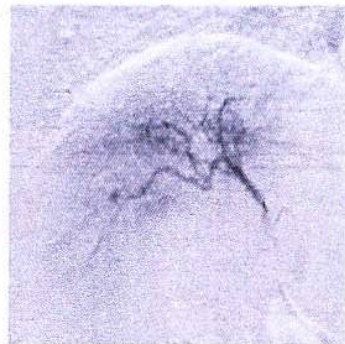
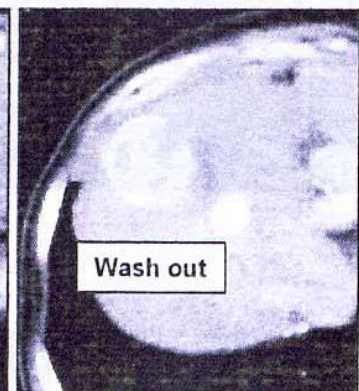
効果判定CT  
2ヶ月後



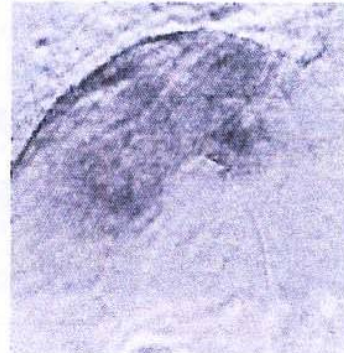
ミリプラ2nd  
3ヶ月後



効果判定CT  
5ヶ月後



A8を中心とした前区域枝から  
ミリプラチン 70mg



A8を中心とした前区域枝から  
ミリプラチン 90mg



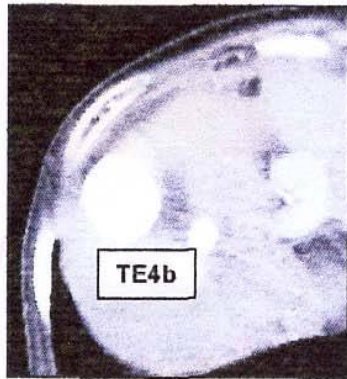
肝予備能, 腎機能不良例に対して, ミリプラ動注反復中の症例

79

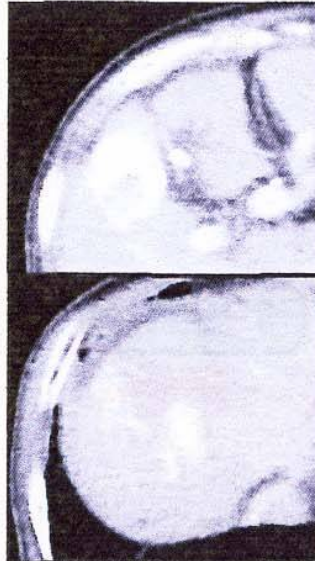
ミリプラ3rd  
6ヶ月後



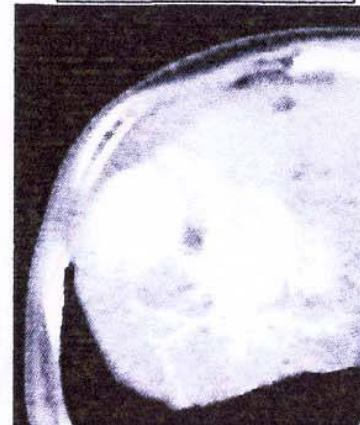
効果判定CT  
8ヶ月後



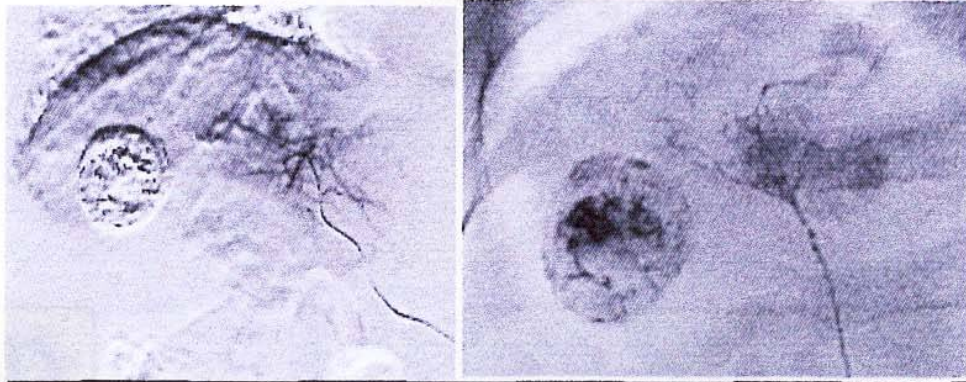
Follow up CT  
1年後



ミリプラ4th  
1年2ヶ月後



Child Pugh B 8点維持  
腎不全進行無し

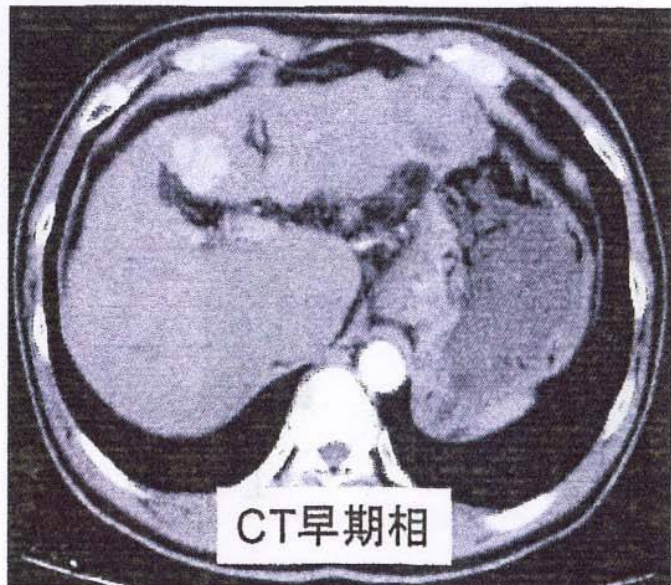


A4より、ミリプラチン16mg, A8よりミリプラチン34mg

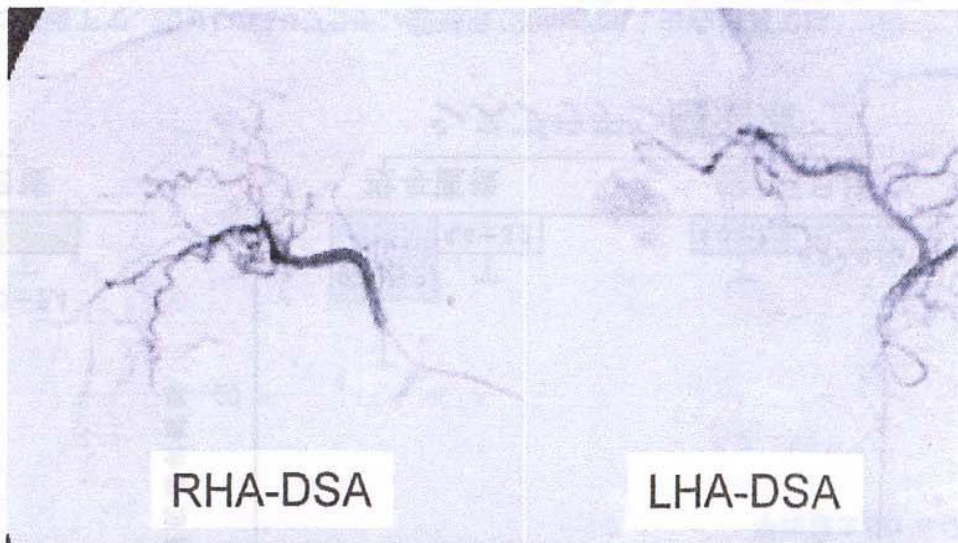


# TACEにおける血管造影下CTの重要性

80

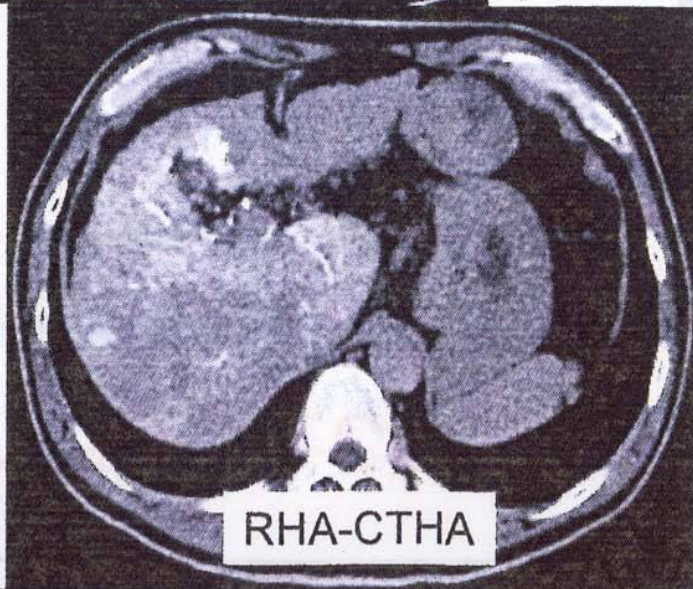


CT早期相

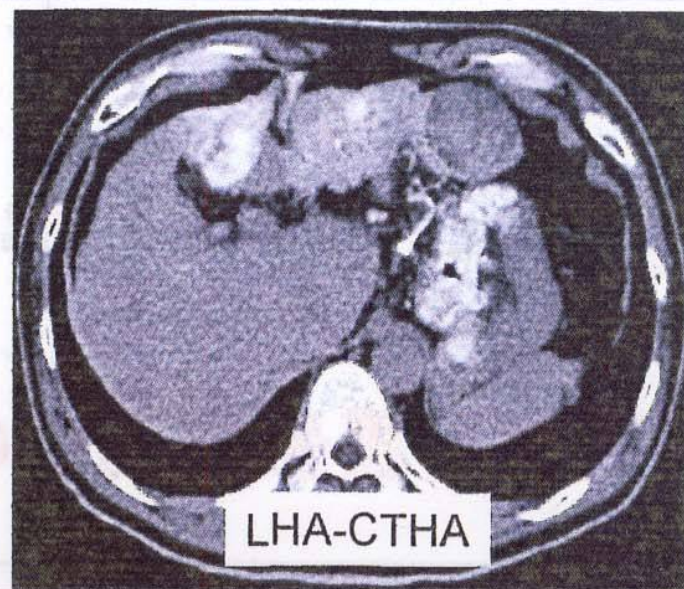


RHA-DSA

LHA-DSA

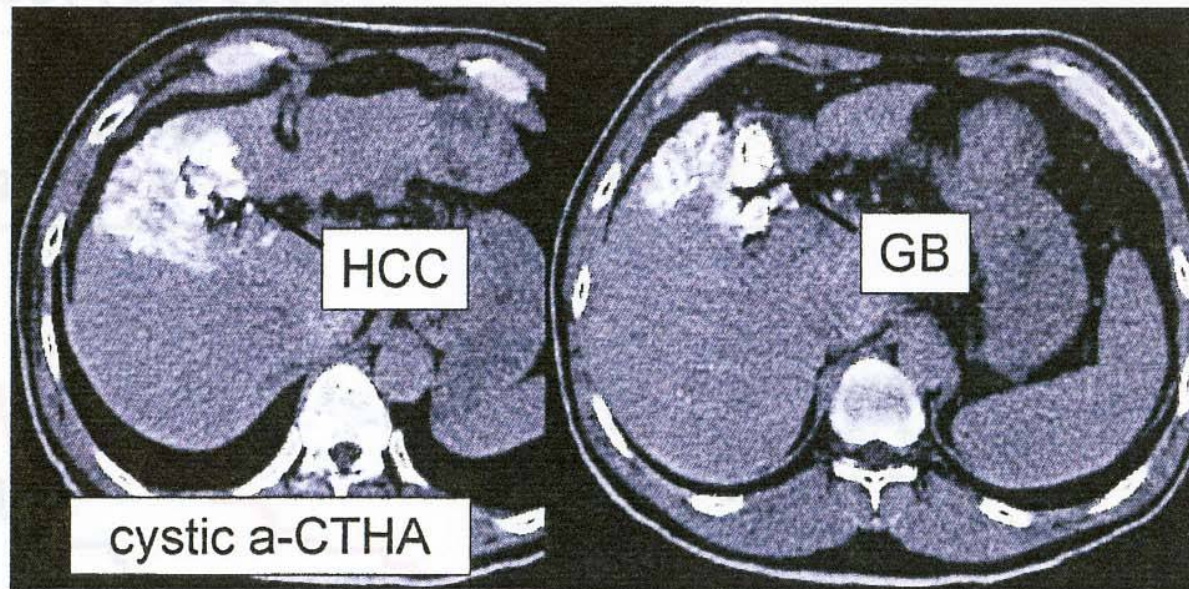
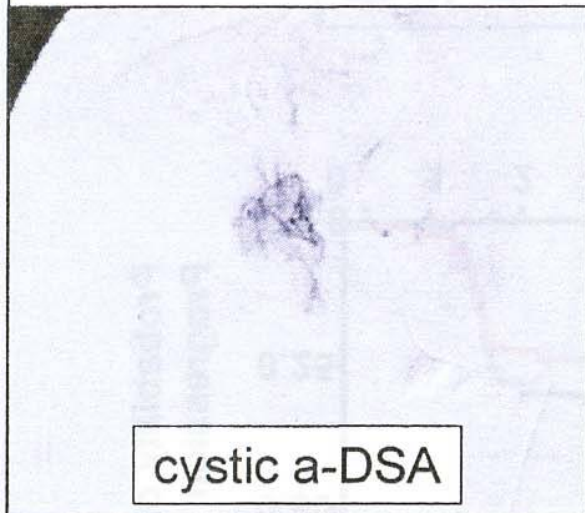


RHA-CTHA



LHA-CTHA





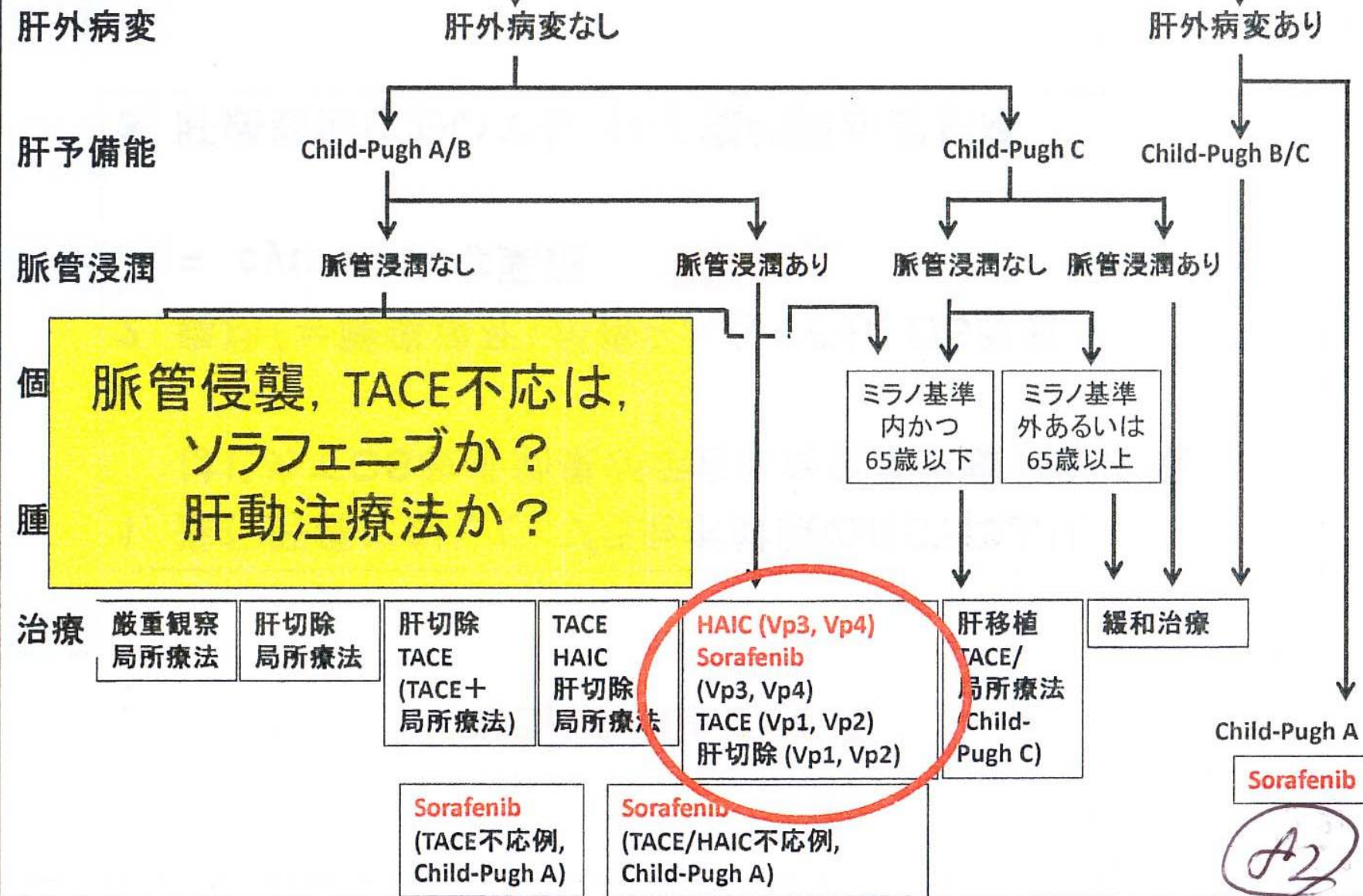
A1

TACEにおける効果と安全性向上には  
血管造影下CTによる至適動注部位の評価と  
realtimeな効果判定が、必須！



# 肝細胞癌治療アルゴリズム (JSH2010)

## HCC



個腫  
**脈管侵襲, TACE不応は,  
 ソラフェニブか?  
 肝動注療法か?**

ミラノ基準  
 内かつ  
 65歳以下

ミラノ基準  
 外あるいは  
 65歳以上

**HAIC (Vp3, Vp4)  
 Sorafenib  
 (Vp3, Vp4)  
 TACE (Vp1, Vp2)  
 肝切除 (Vp1, Vp2)**

**Sorafenib**  
 (TACE不応例,  
 Child-Pugh A)

**Sorafenib**  
 (TACE/HAIC不応例,  
 Child-Pugh A)

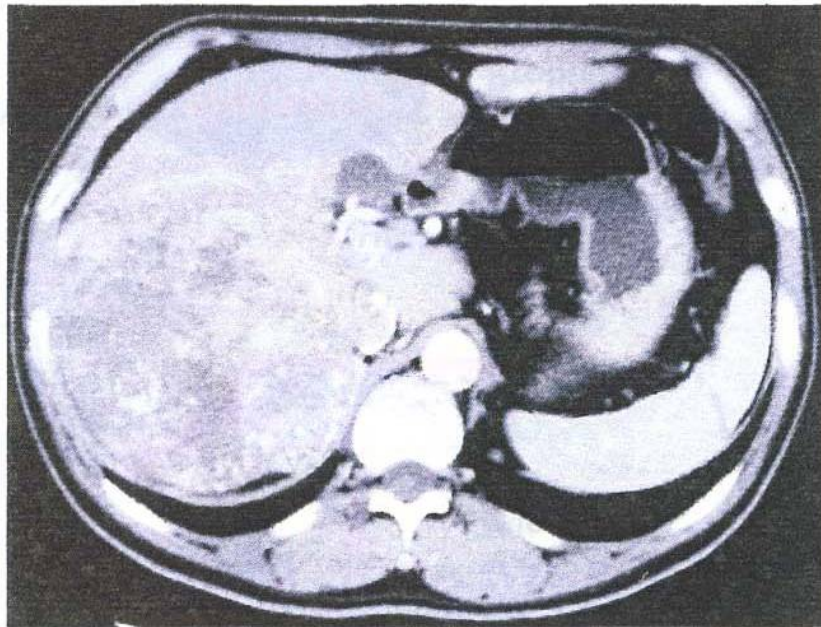
緩和治療

Child-Pugh A  
**Sorafenib**

A2

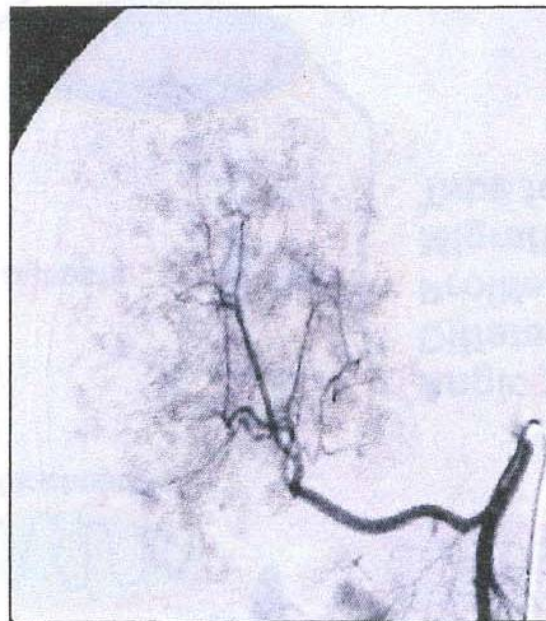


塊状型



びまん型

(A3)



脈管侵襲



肝外転移



AG

**切除不能進行肝癌に対する分子標的治療薬  
(Sorafenib, ネクサバル)が、  
本邦では、09.5月保険承認**

切除不能進行肝細胞癌を対象とした

SHARP study (欧米でのglobal Phase III)

Asia-Pacific study (アジアでのglobal Phase III)

Placeboに比し、いずれも明らかな予後改善効果を示した

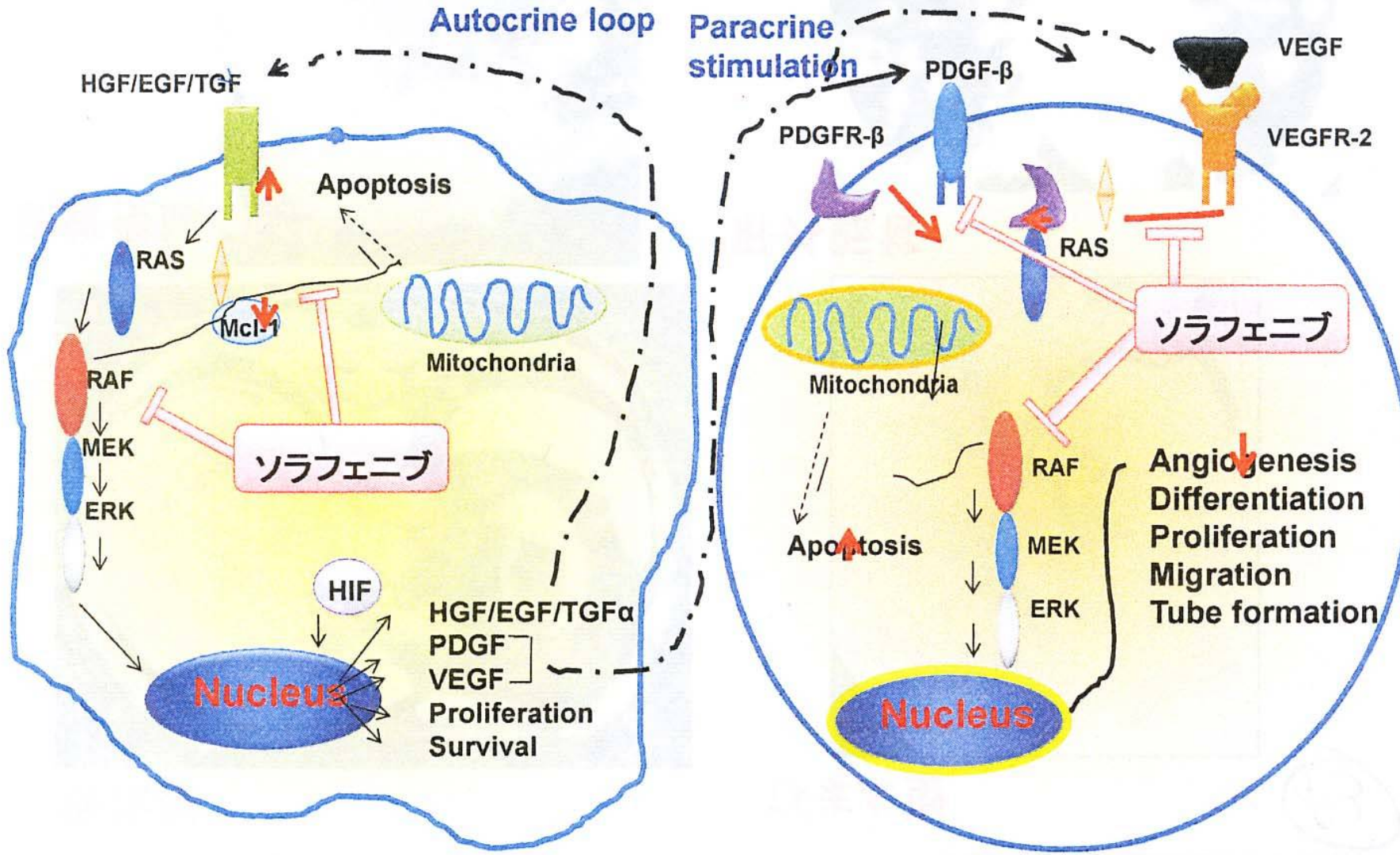


AT

# ソラフェニブの作用機序

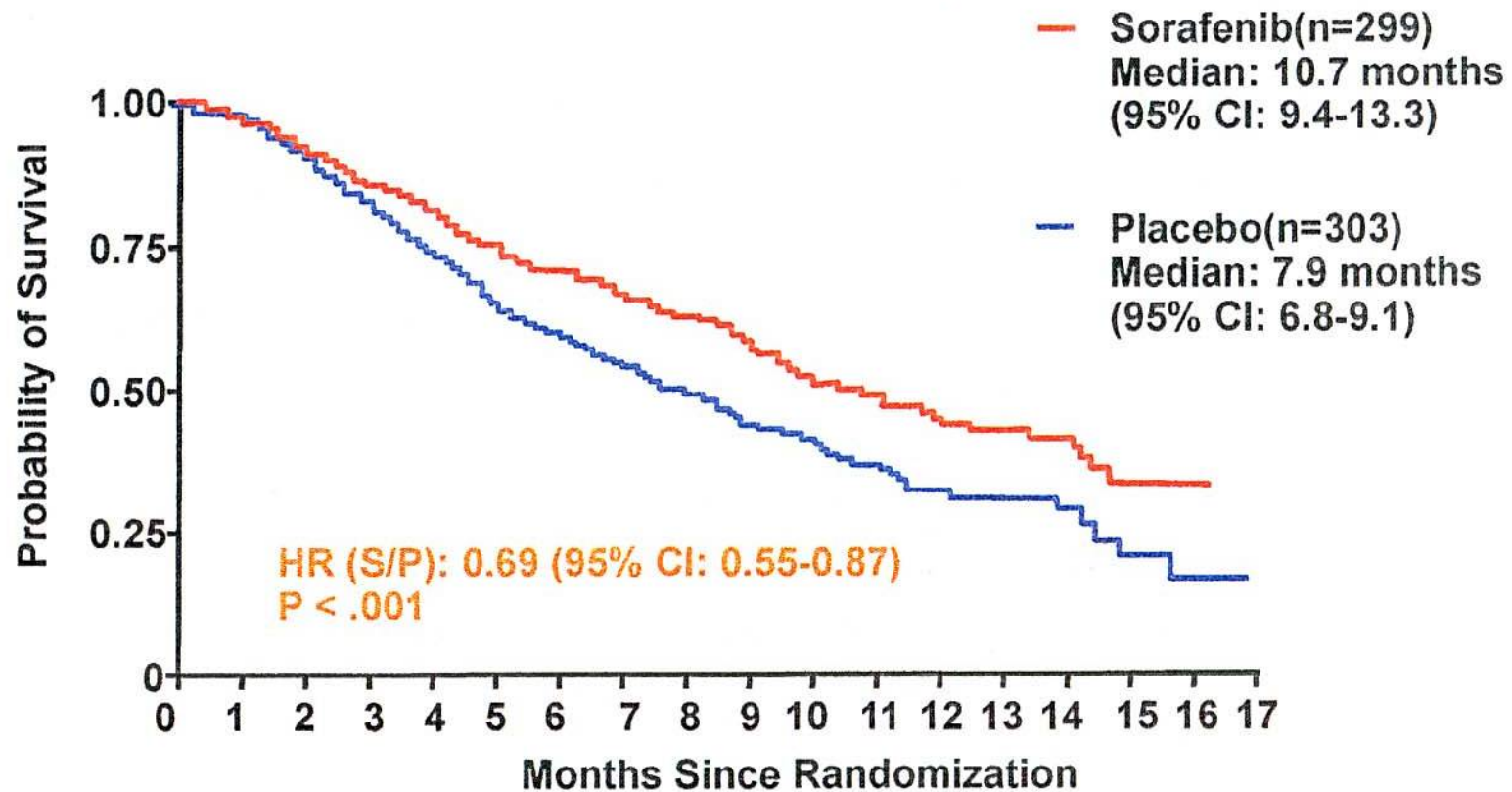
tumor cell

pericyte





# SHARP Study : Overall survival



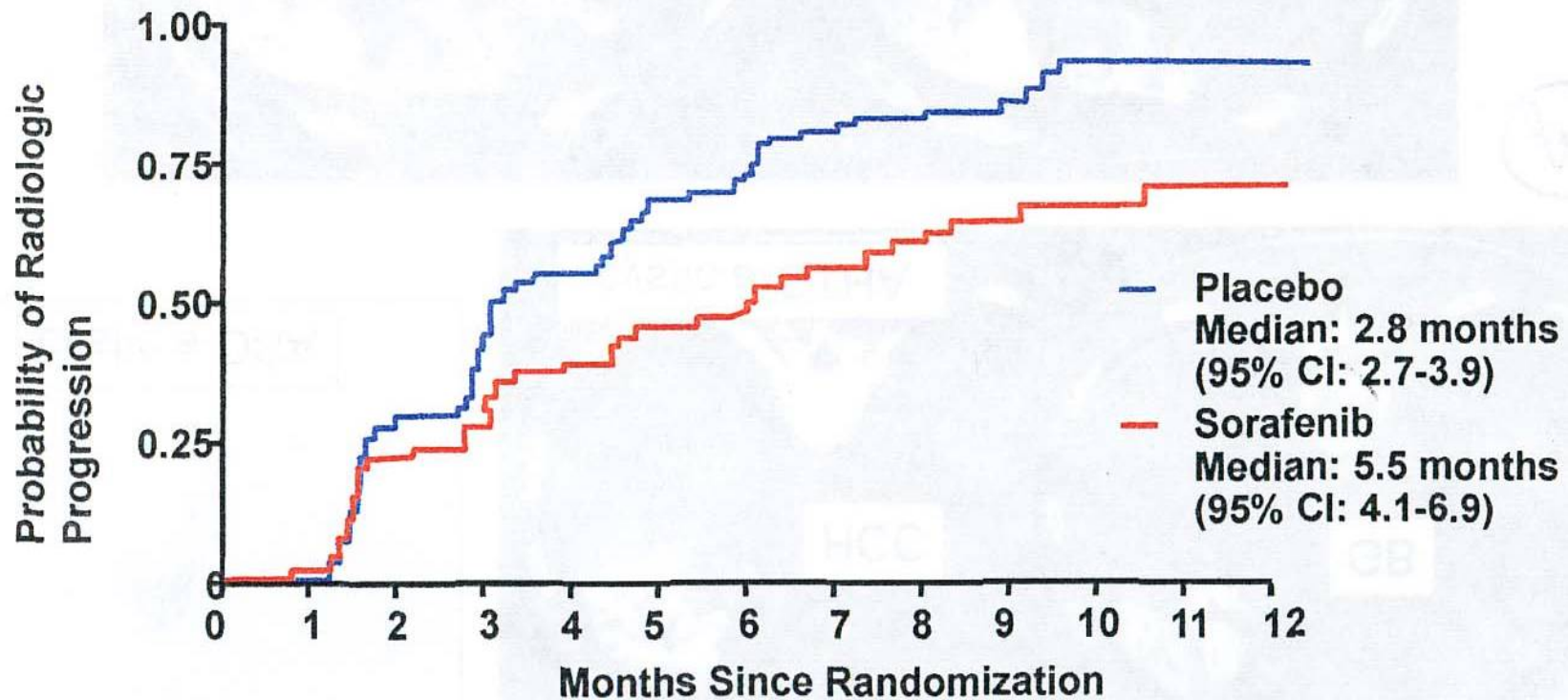
Llovet JM, et al. N Engl J Med.



87

# SHARP Study : Time to progression

HR (S/P): 0.58 (95% CI: 0.45-0.74) P < .001



奏功率2.3%(CR0%)

Llovet JM, et al. N Engl J Med.

## Sorafenibの意義

1. 進行肝臓癌に対して、プラセボ対照のRCTにより、はじめてOS改善効果が示された全身治療制がん剤
2. 奏功(=腫瘍壊死)が得られなくても、OS改善  
= cytostaticな薬剤
3. 肝臓癌診療においても、分子標的薬が選択肢



# ソラフェニブ投与例の肝内病変の経過

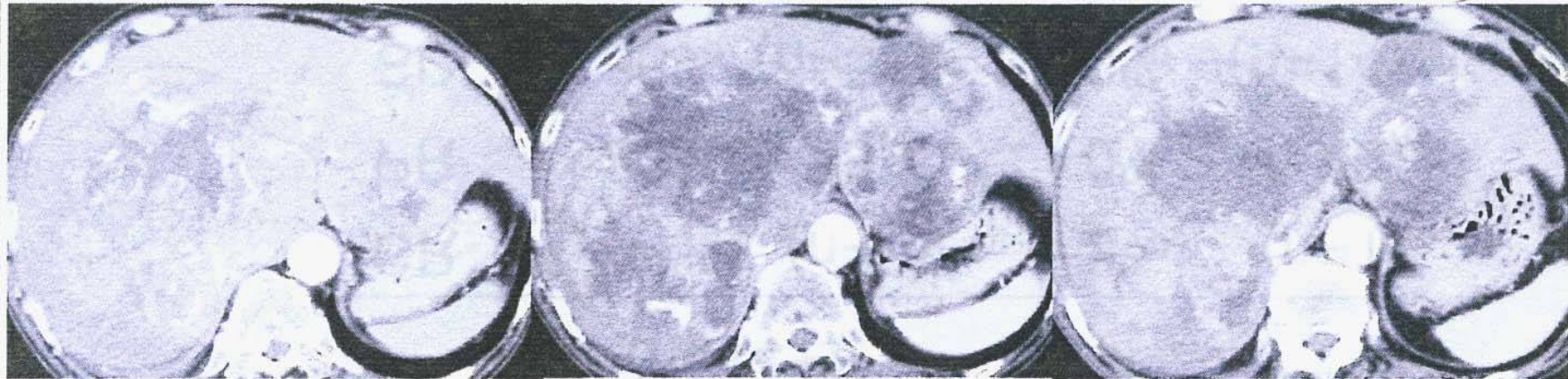
ソラフェニブ800mg開始

治療前

3M

6M

A9



早期相



後期相

サイズ変化無いが、濃染低下

## 当科の進行肝癌治療方針

### 5FU系薬剤をbaseとした肝動注・全身化学療法

30

脈管侵襲陽性, TACE不応  
(肝外転移あっても, 予後因子が  
肝病変の症例を含む)



#### HAIC

- ・IFN/5FU
- ・low dose FP

肝外転移合併例  
(原則として, 肝内病変が  
制御された症例)



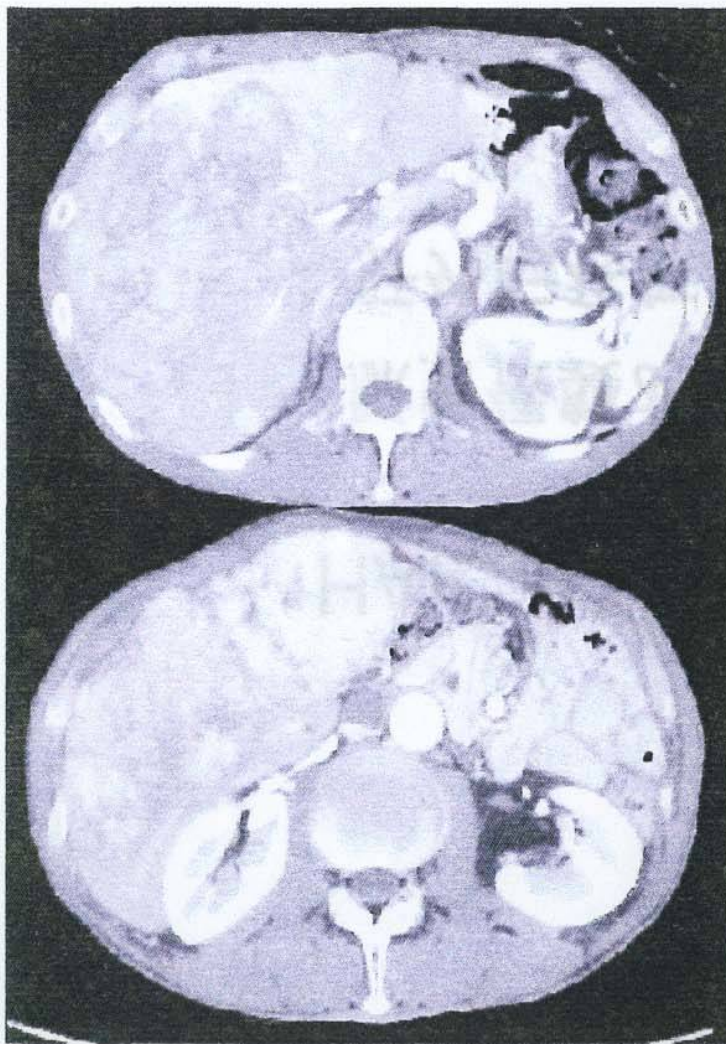
#### S1 based chemo

- ・S1/IFN
- ・S1/CDDP

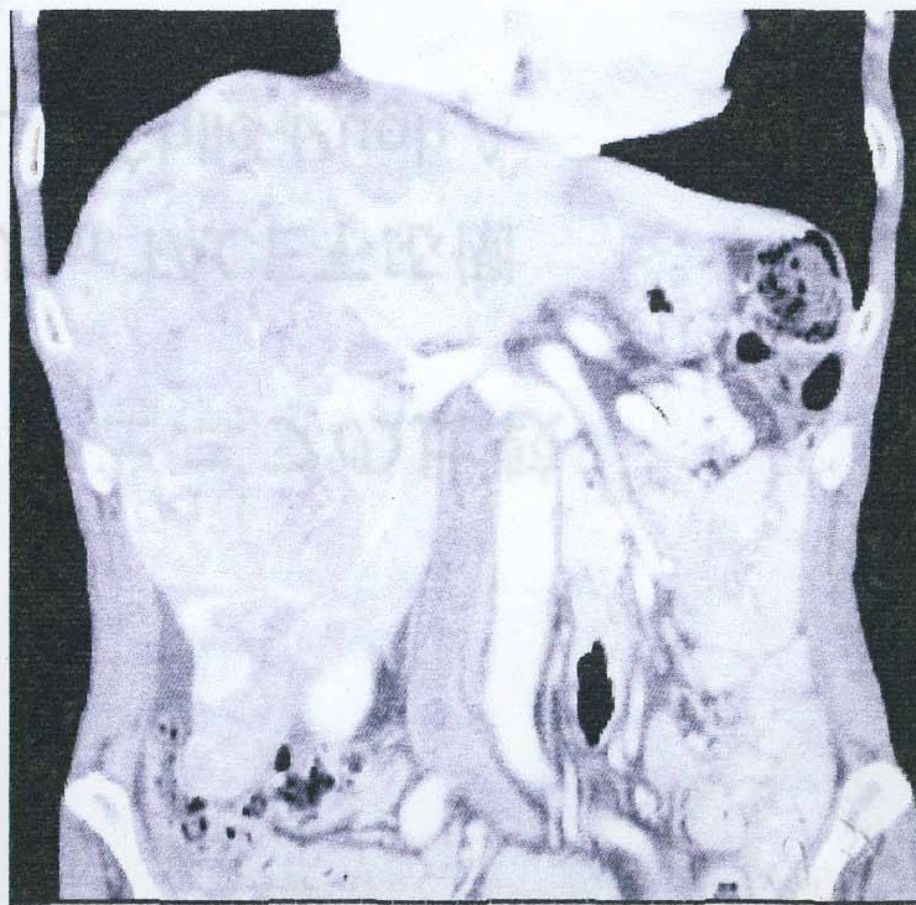


65歲 男性 HCV陽性 Child Pugh A 進行癌 Vp3

91



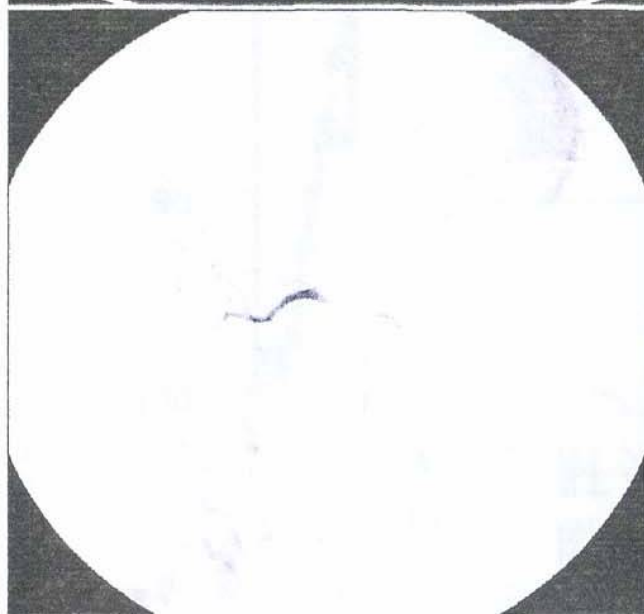
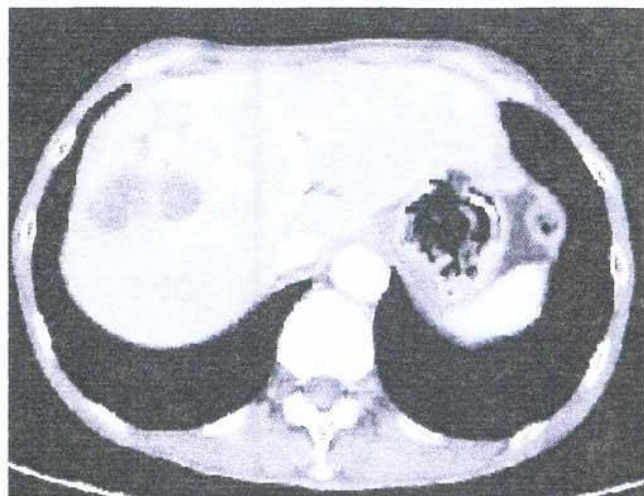
治療前CT





IFN/5FU 3コース後 評価CT

92



CR判定





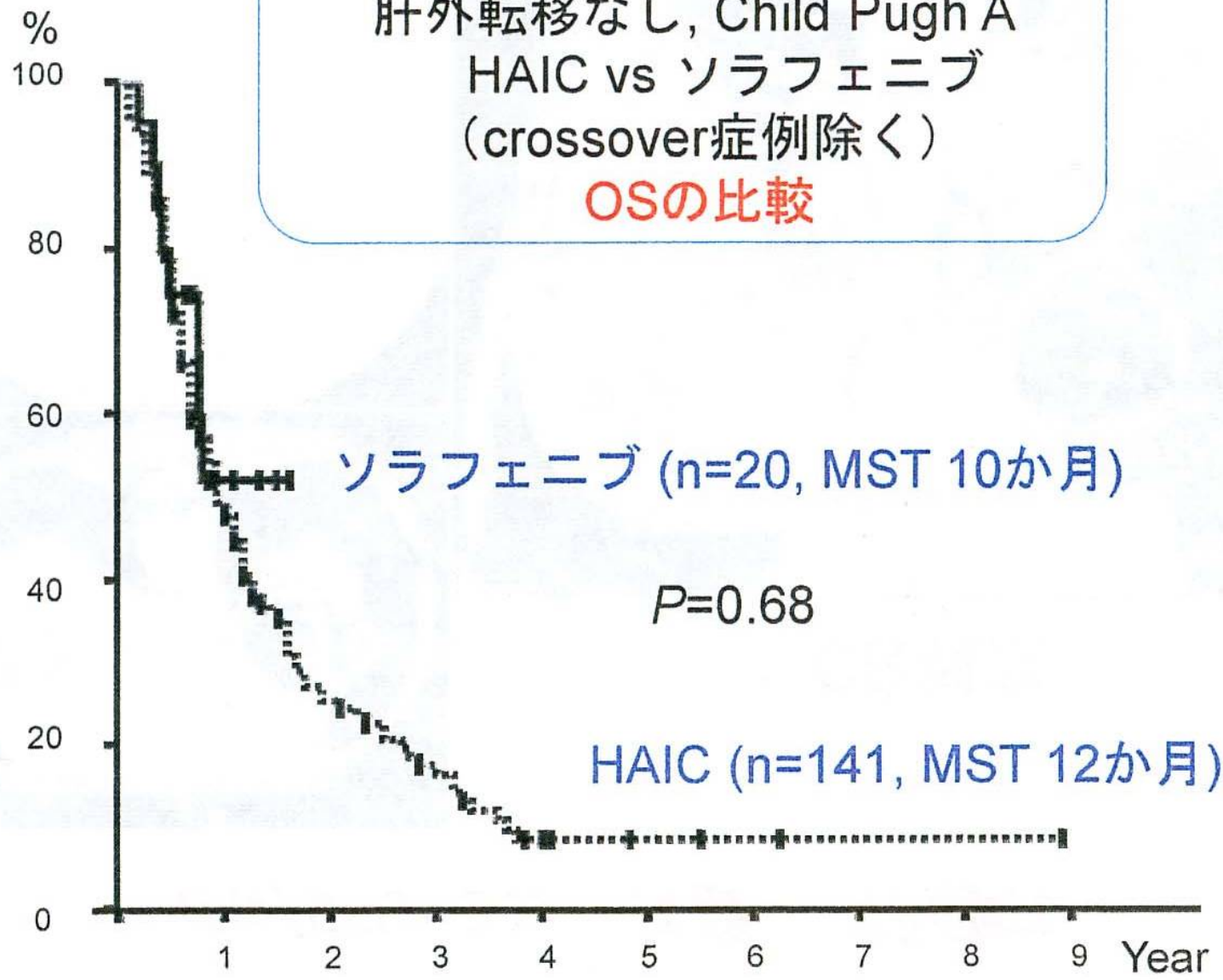
93

## HAICとソラフェニブの比較

脈管侵襲あり or TACE不応例

肝外転移無し, Child-Pugh A

脈管侵襲あり, TACE不応例  
肝外転移なし, Child Pugh A  
HAIC vs ソラフェニブ  
(crossover症例除く)  
**OSの比較**





95

脈管侵襲あり, TACE不応例  
肝外転移なし, Child Pugh A

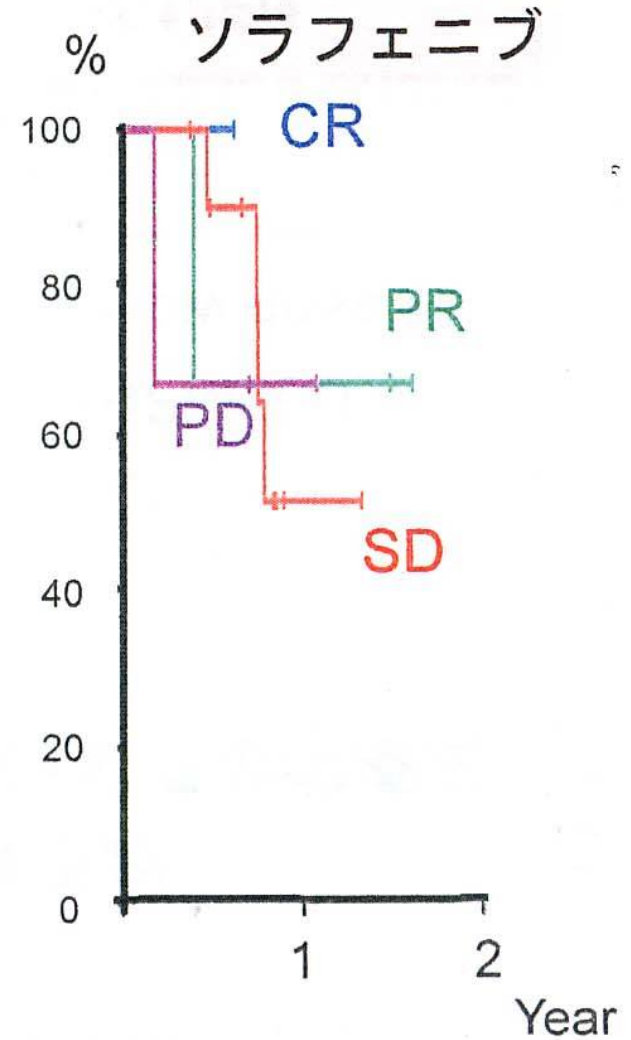
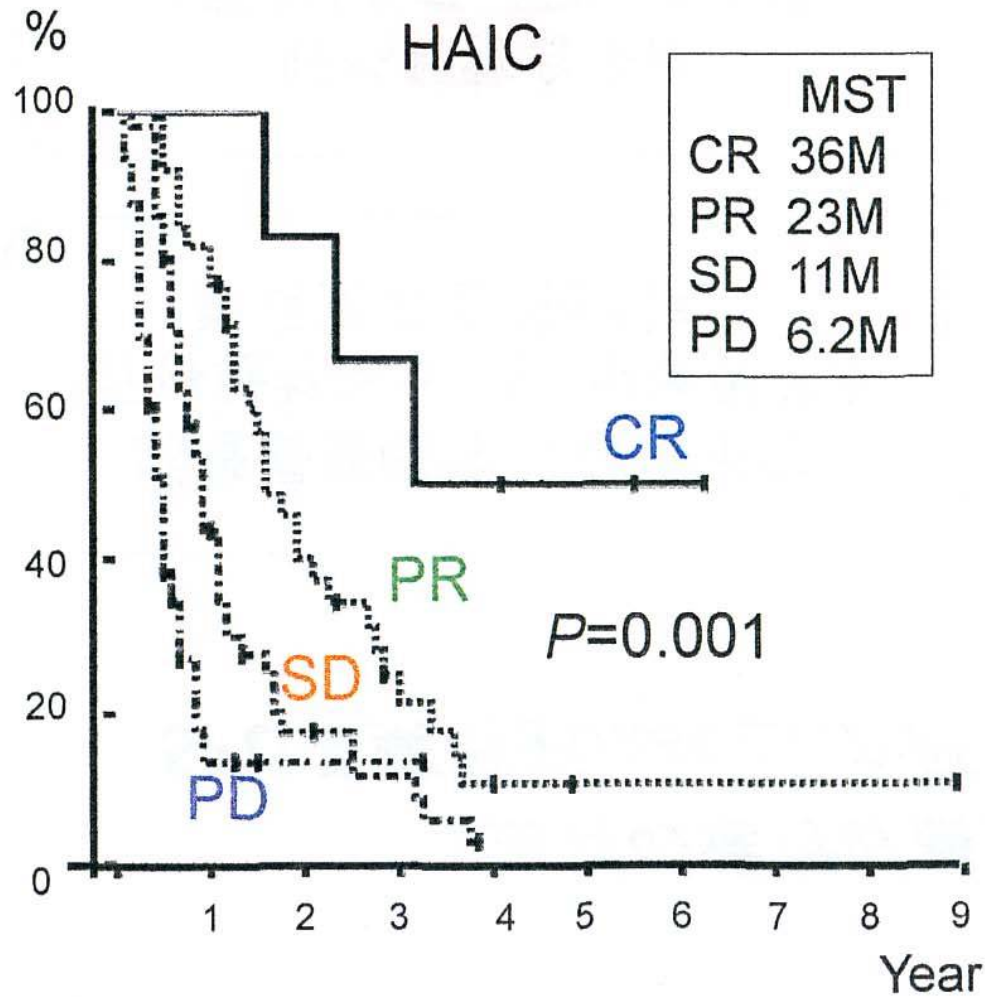
HAIC vs ソラフェニブ

Response (RECIST)

	HAIC (n=141)	ソラフェニブ (n=20)
CR	4% (n=6)	5% (n=1)
PR	28% (n=39)	0% (n=0)
SD	36% (n=51)	70% (n=14)
PD	25% (n=35)	15% (n=3)
NE	7% (n=10)	10% (n=2)
奏功率	32%	5%

肝外転移なし, Child Pugh A  
 脈管侵襲あり, TACE不応例  
 HAIC vs ソラフェニブ  
 奏功別OS

96





# 肝動注療法とソラフェニブの比較

97

## 肝動注療法

## ソラフェニブ

目標

奏功(CR,PR)  
(1-2コースで評価可能)

long SD

長期予後

奏功例は極めて良好

不明

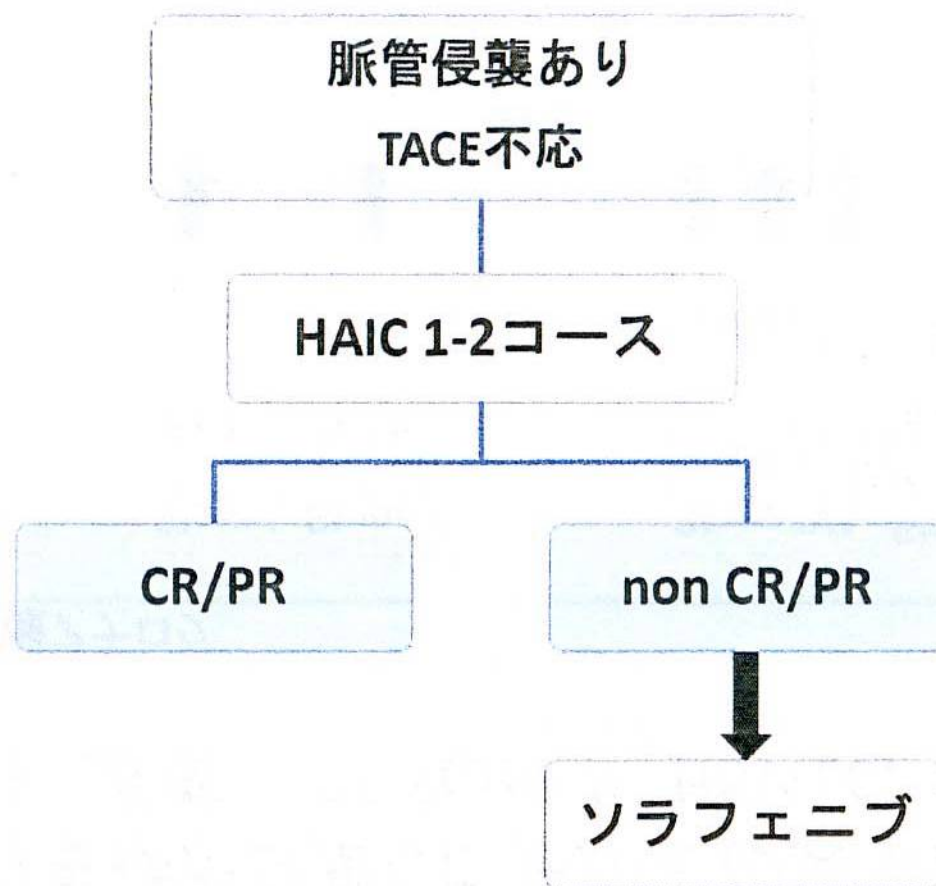
欠点

Evidenceが乏しい  
侵襲性

長期内服継続  
副作用管理  
医療経済

脈管侵襲陽性, TACE不応の進行肝癌  
当科の方針

HAIC先行, 不応例に対しソラフェニブへ切り替え



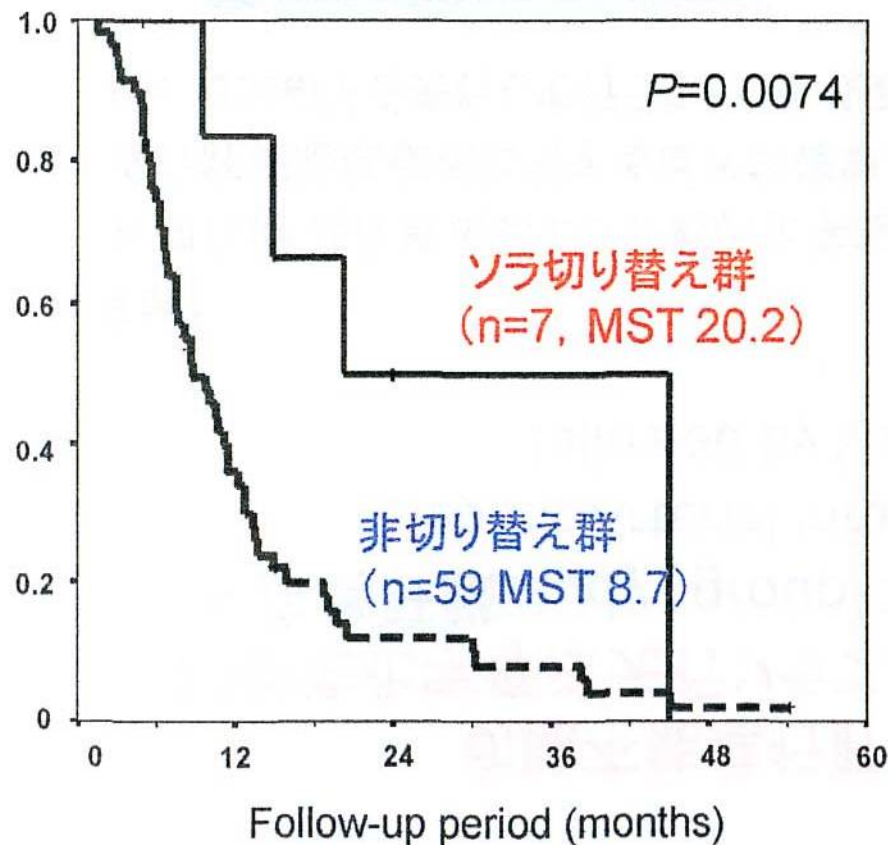
EA



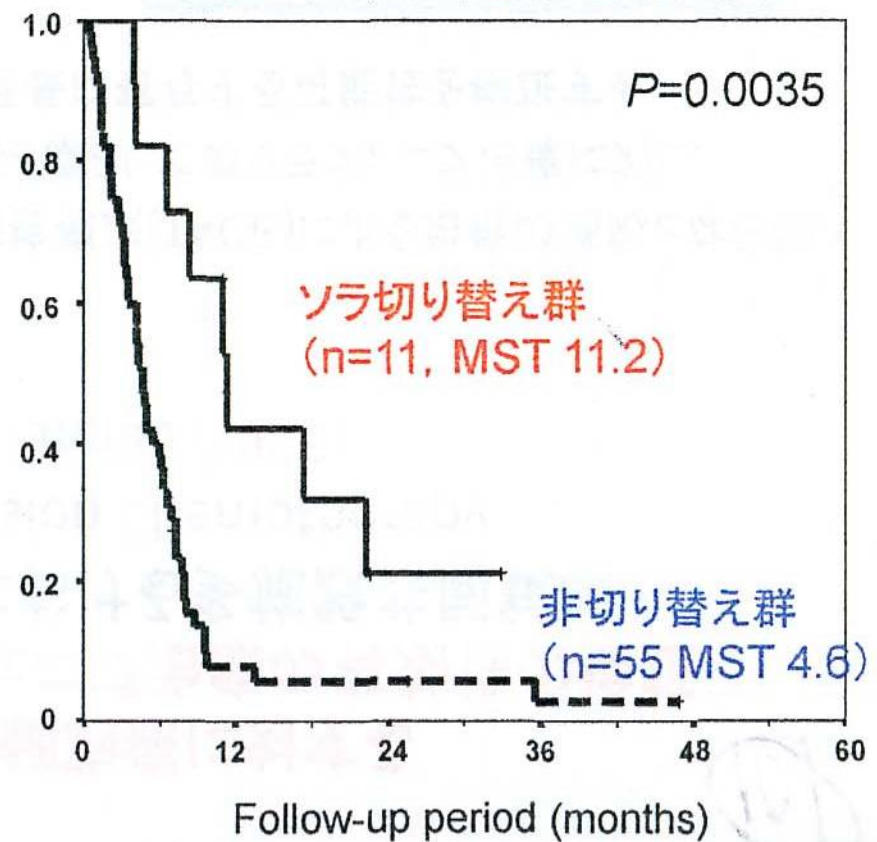
HAIC導入不応後 (Child Pugh 5,6,7, 肝外転移なし189例) 99  
ソラフェニブ切り替え群と非切り替え群の比較

HAIC導入後のbest response別overall survival

HAIC SD症例での比較



HAIC PD,DO症例での比較

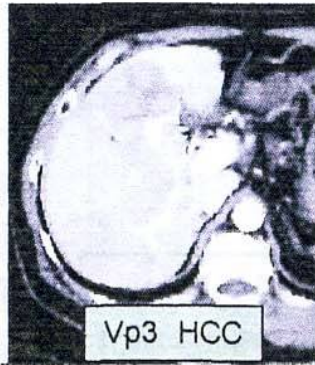


# HAIC PD判定後ソラフェニブ変更 long SD症例

## 63歳男性 塊状型, Vp3, HBV

100

初診時



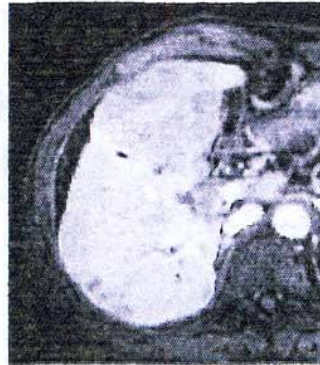
HAIC後PD判定



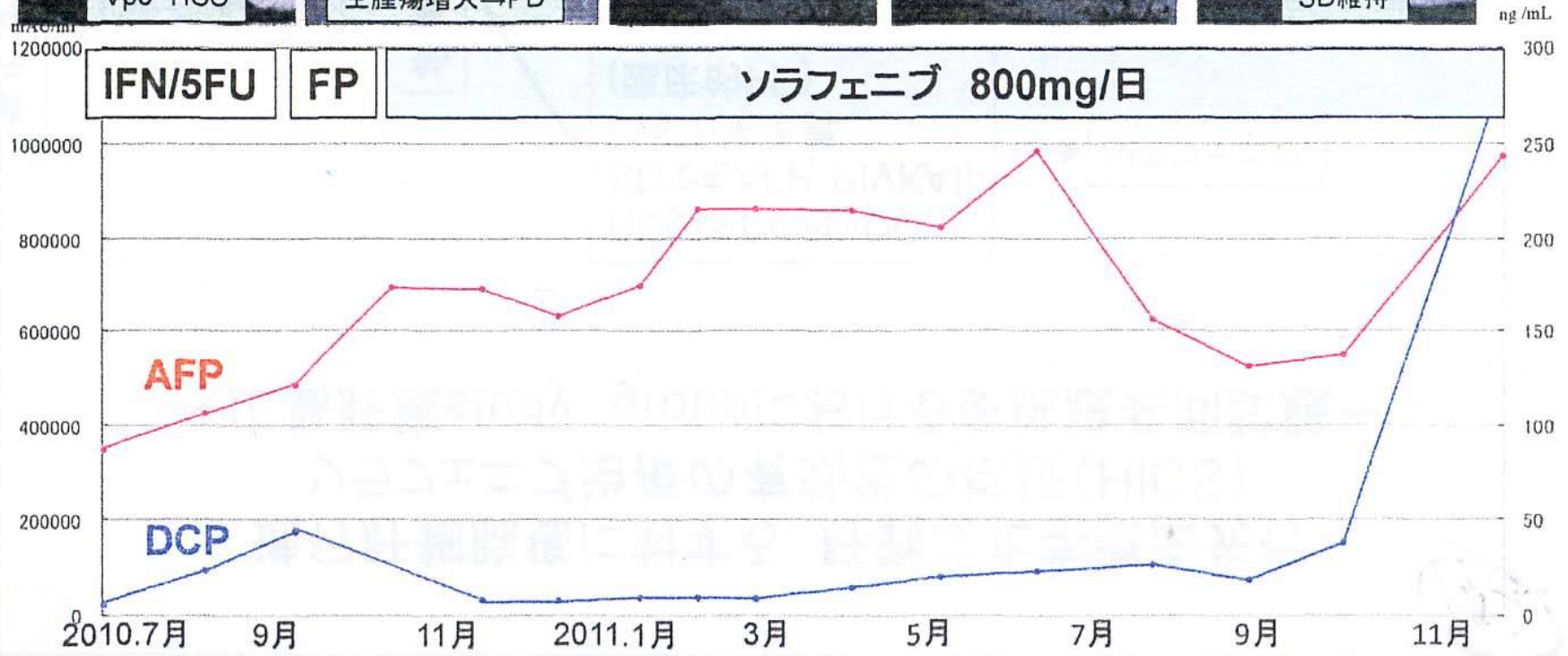
ソラフェニブ  
3ヶ月後



ソラフェニブ  
6ヶ月後



ソラフェニブ  
12ヶ月後





10/

切除不能進行肝細胞癌に対する  
肝動注化学療法先行ソラフェニブ治療の有効性の検証  
～広島肝臓study groupにおける多施設共同試験～  
Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy  
followed by Sorafenib (HICS)

【目的】

肝切除術,局所療法および肝動脈化学塞栓療法(TACE)による治療の適応とならない進行肝細胞癌症例に対する世界的標準治療としてのソラフェニブ治療に対し, low dose FPを先行して行うことが予後延長に寄与する可能性を検証する.

【エンドポイント】

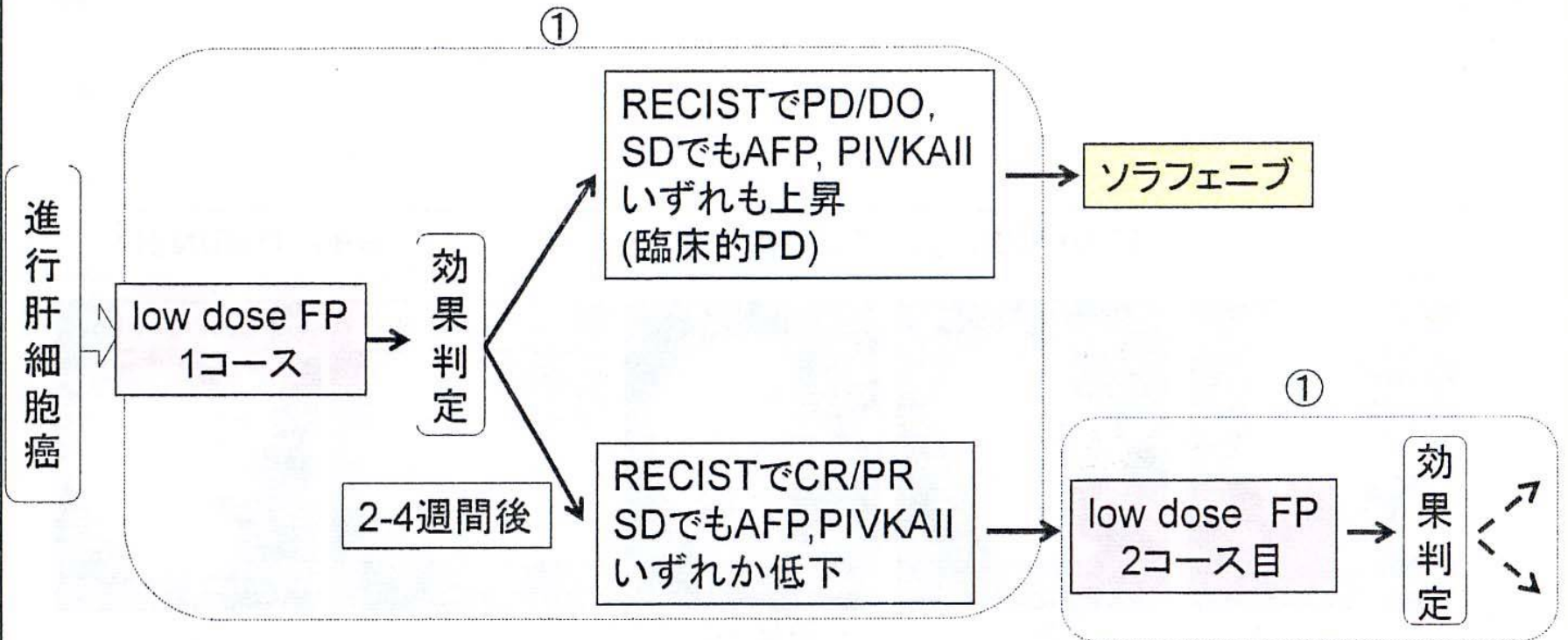
Primary endpoint: 1年生存率

Secondary endpoint: 2年生存率,全生存期間(OS),

low-dose FPの奏効率,奏功別の生存率,切り替えまでの期間,  
ソラフェニブの奏効率,奏功別の生存率,  
有害事象の評価,肝機能の推移の評価.

102

# 進行肝細胞癌に対する、肝動注化学療法先行 ソラフェニブ治療の有効性の検証(HICS) ～広島肝臓study groupにおける多施設共同試験～



効果判定でPDと判定されるまで ①を繰り返す。

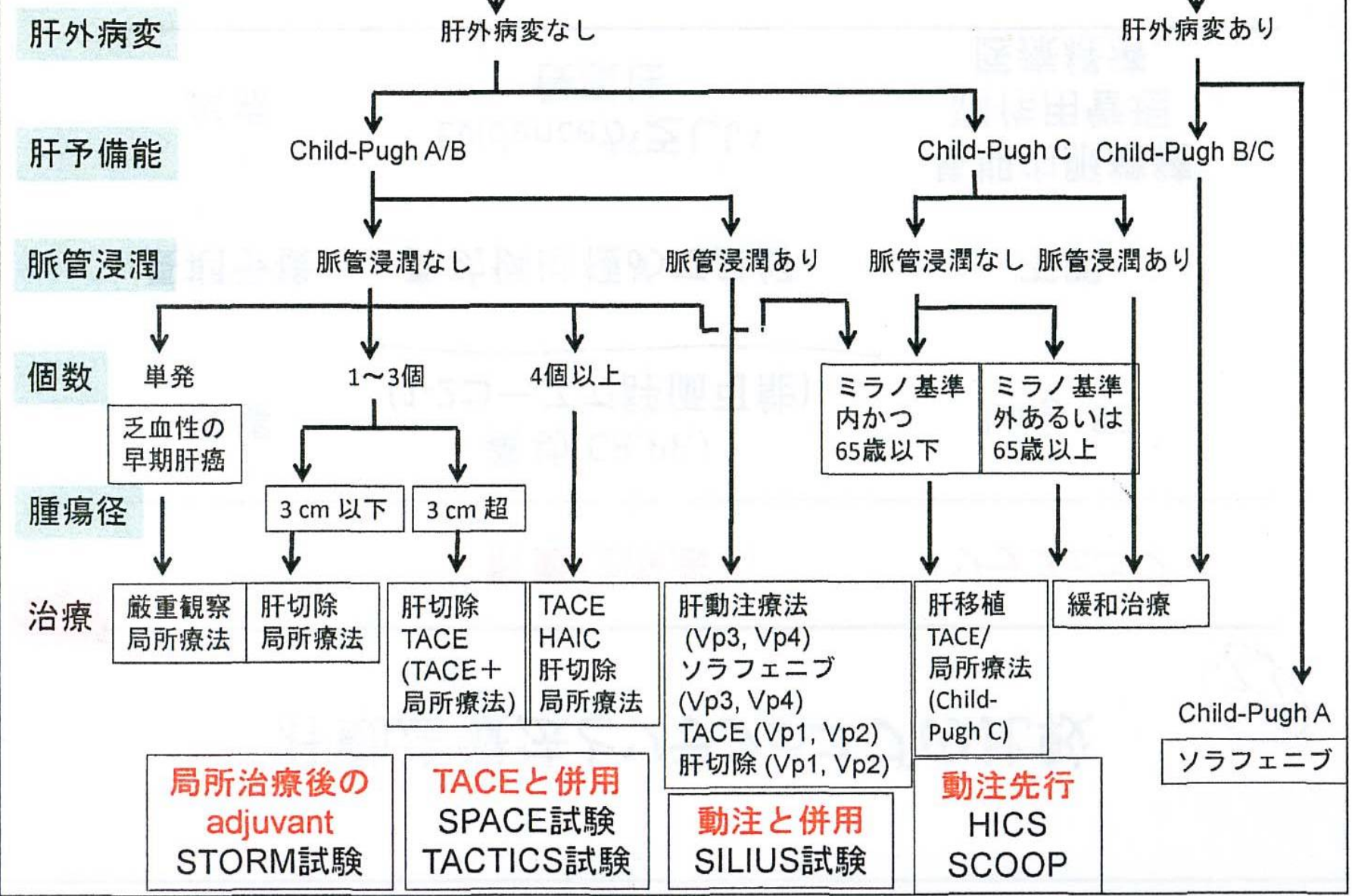
※HAICの繰返しを中心に必要時には、  
TACE、RFA、切除、RTなど集学的治療を行う。



**肝細胞癌治療アルゴリズム 2010**  
(コンセンサスに基づく)

HCC

103

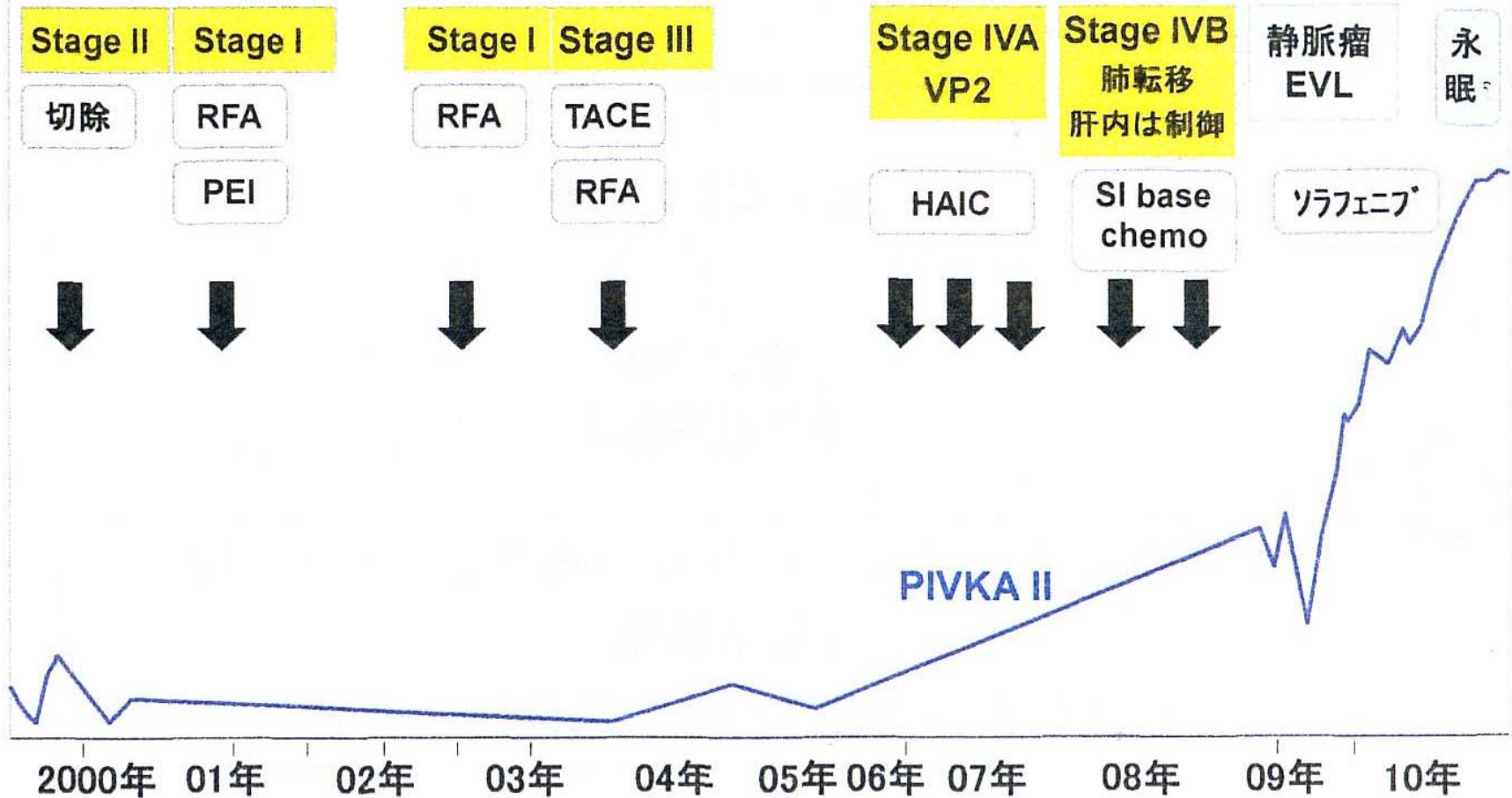


# 長期生存を目指した肝がんの集学的治療

50才男性 HCC Stage II, HBV-LC, ChildA

104

## HBVに対する核酸アナログ





# 肝がん診療における内科・外科・放科の連携と総合力

