

肝癌 内科診療のトピックス

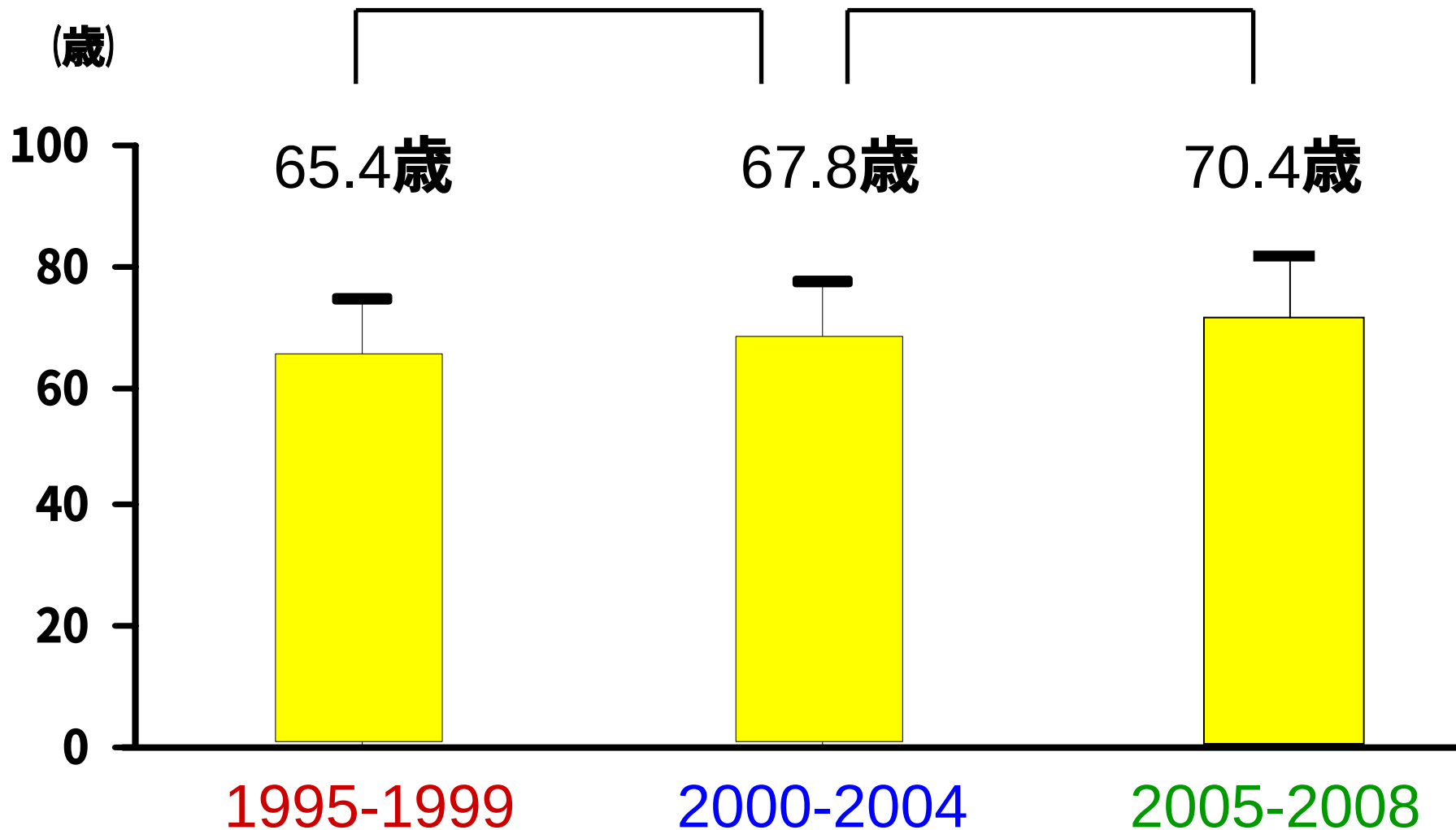
広島市立広島市民病院 内科
植松 周二

当科における治療成績の推移

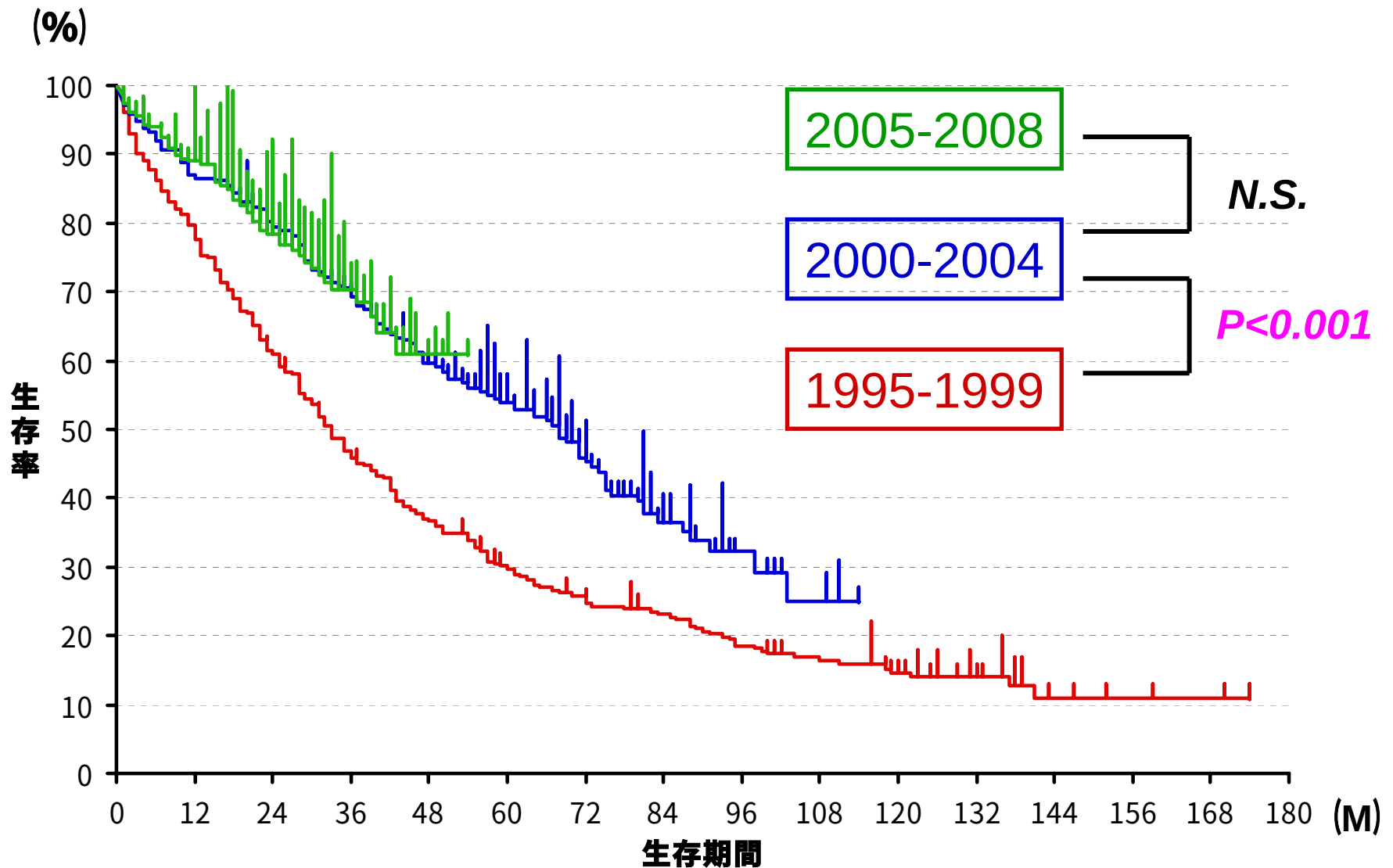
HCC治療開始時年齡

NS

$P < 0.001$



HCC患者の生存率



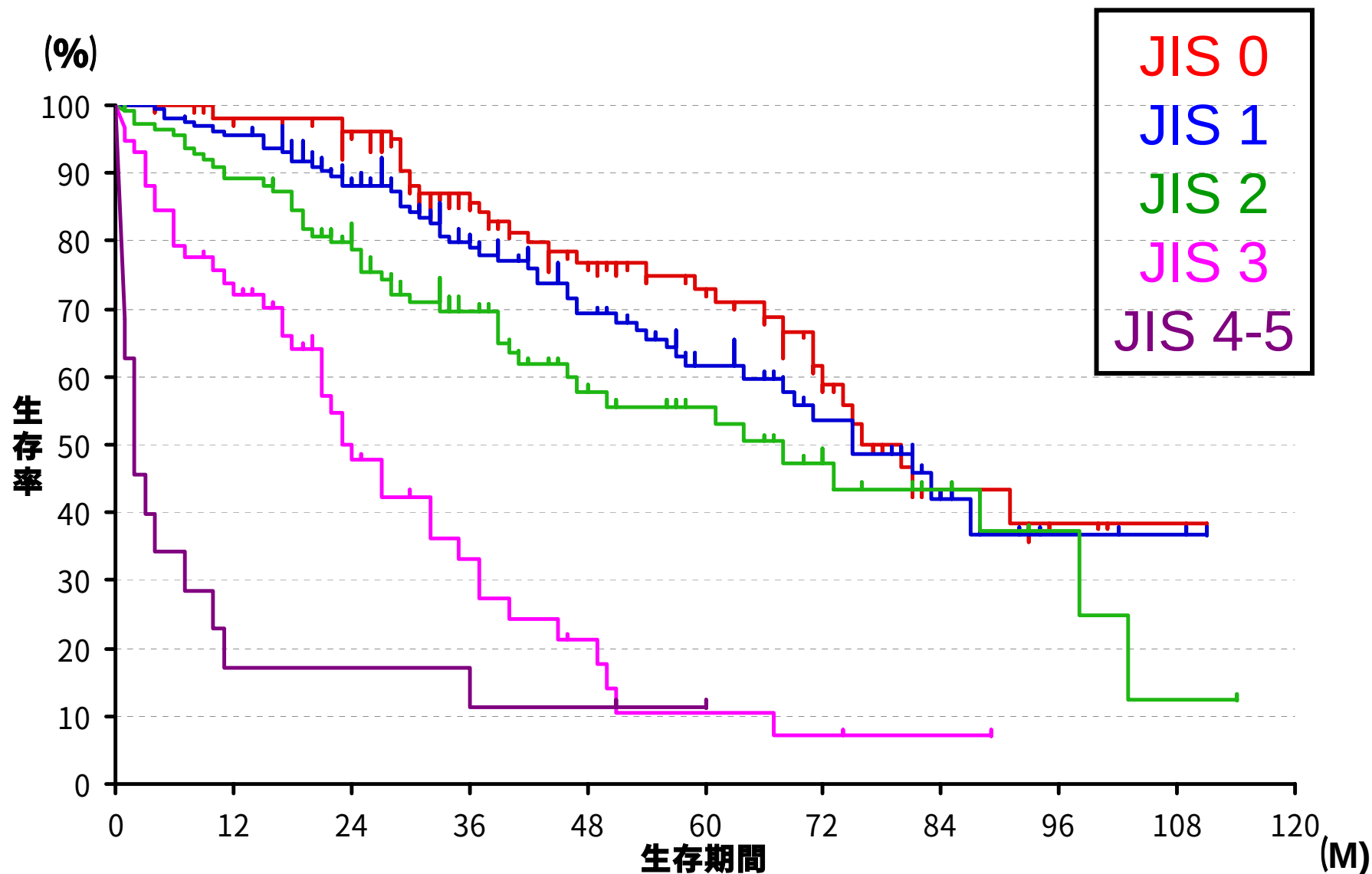
JIS score

Clinical stage

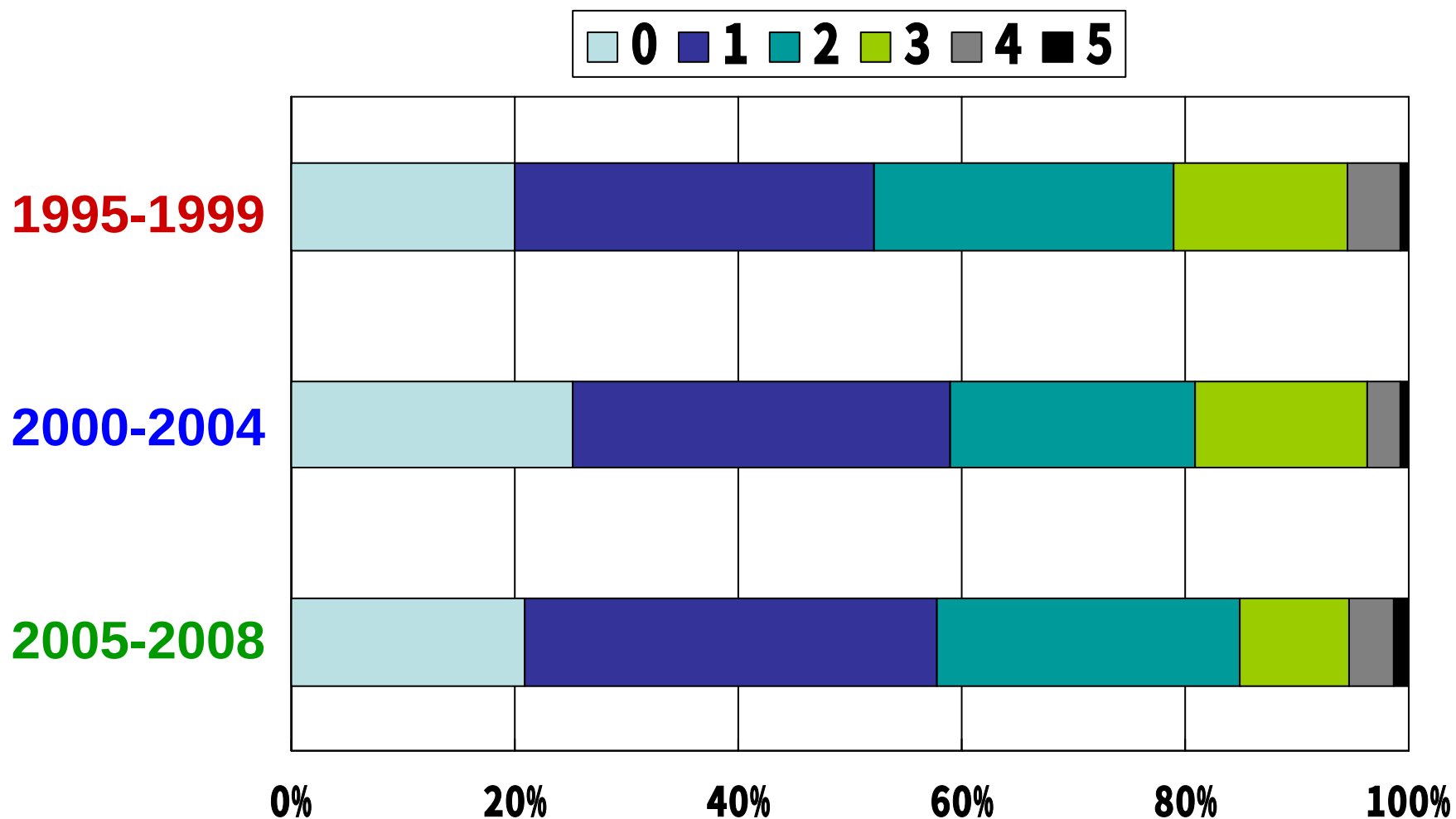
Child-Pugh		I	II	III	IV
	A	0	1	2	3
	B	1	2	3	4
	C	2	3	4	5

HCC JIS score別生存率

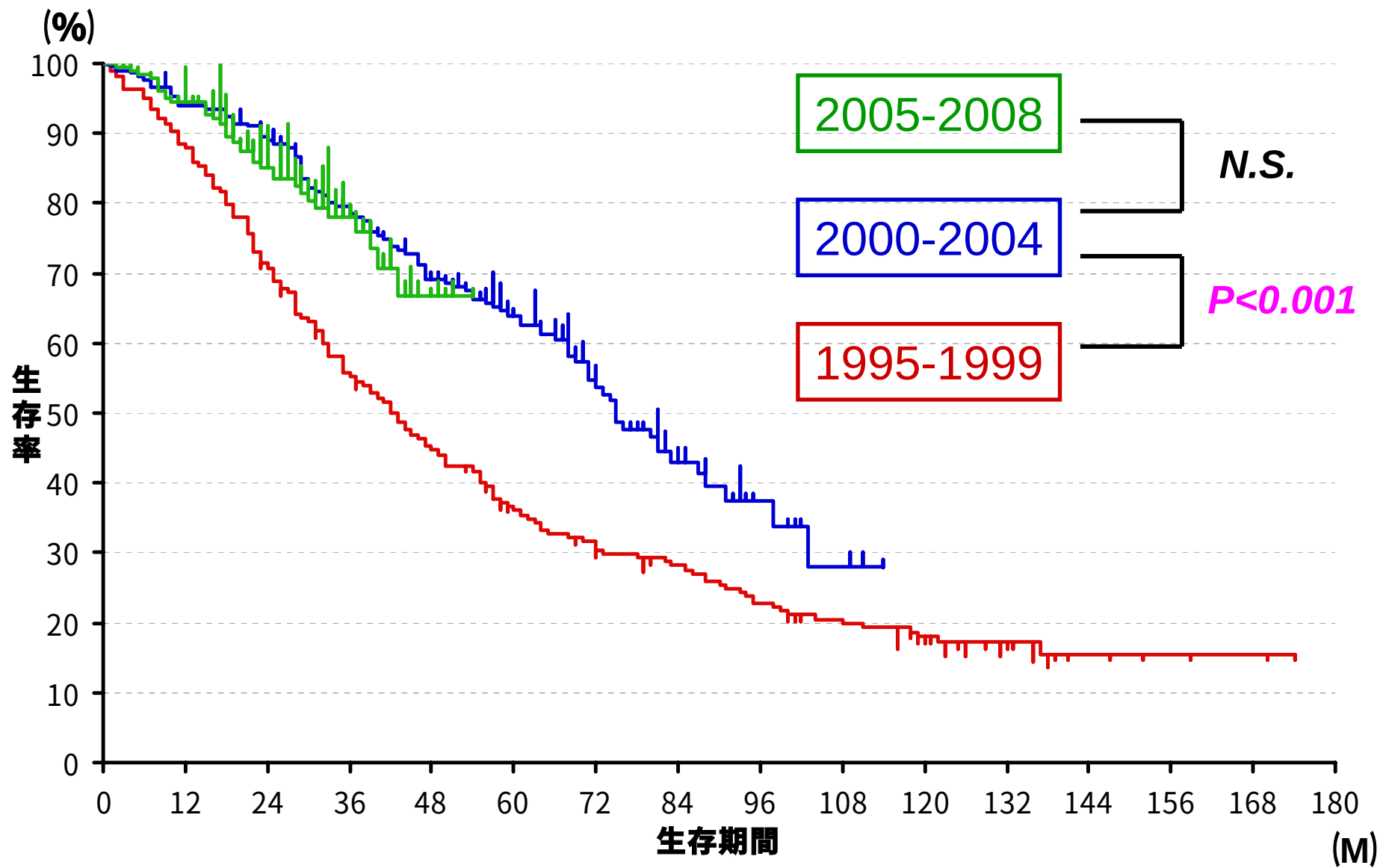
2000-2007



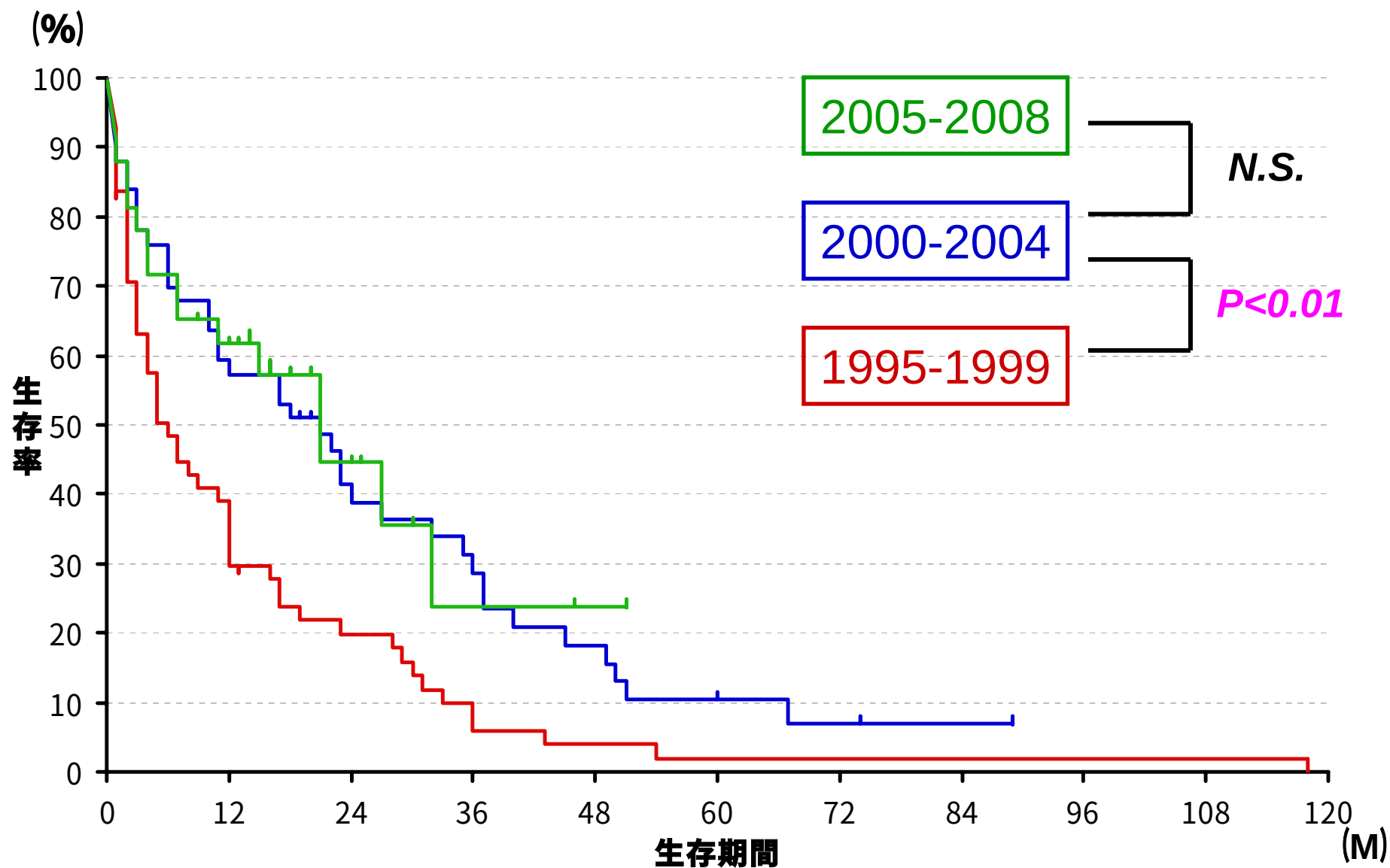
HCC初回治療時のJIS score



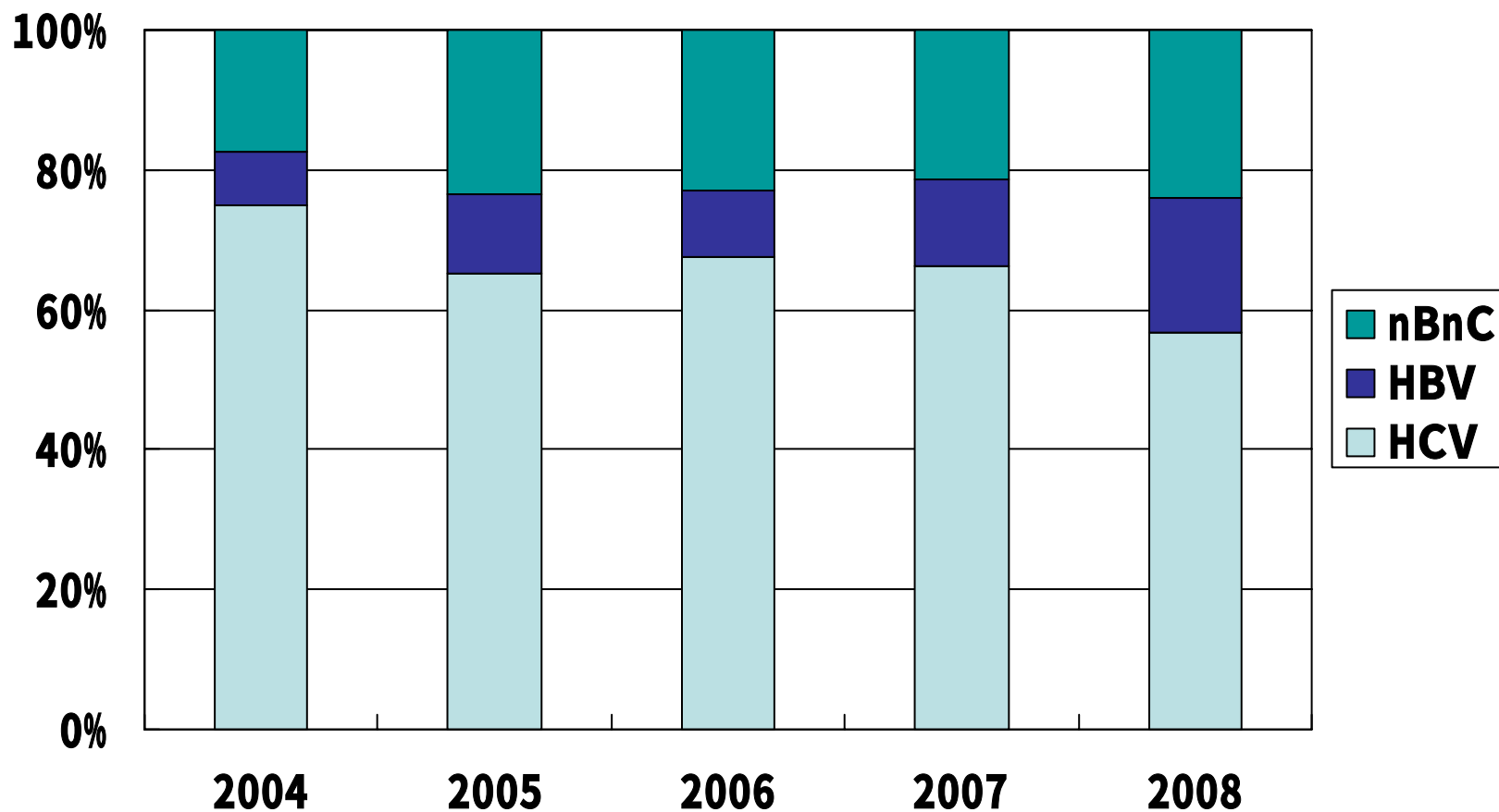
HCC患者JIS 0-2 生存率



HCC患者JIS 3-5 生存率



新規HCC患者の背景肝



nBnC型肝癌の割合が増加傾向

当科のnBnC型肝炎の特徴

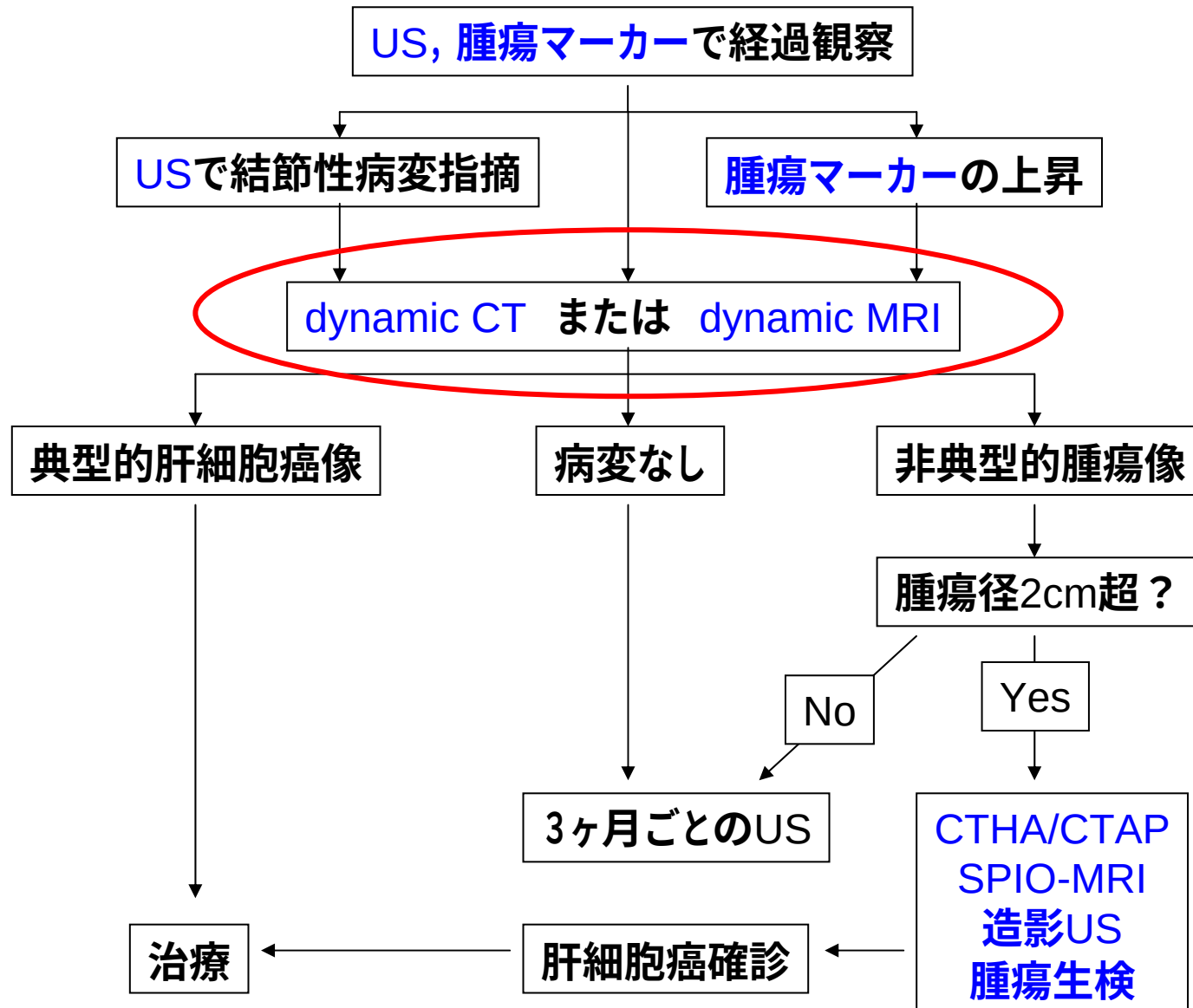
- B, C型肝炎に比べ**大酒家**の割合が高い (43%)
- B, C型肝炎に比べ**糖尿病**罹患率が高い (49%)
- 飲酒歴のない患者は約7割が女性であり,
BMIが高値 (平均25.0)
- アルコール飲酒の有無にかかわらず, 40%以上の患者は**肝機能異常**で経過観察を受けていた

**肝炎ウイルス陰性でも，
糖尿病患者や肝機能異常のある患者は，
年1回は腹部超音波検査を！**

診 断

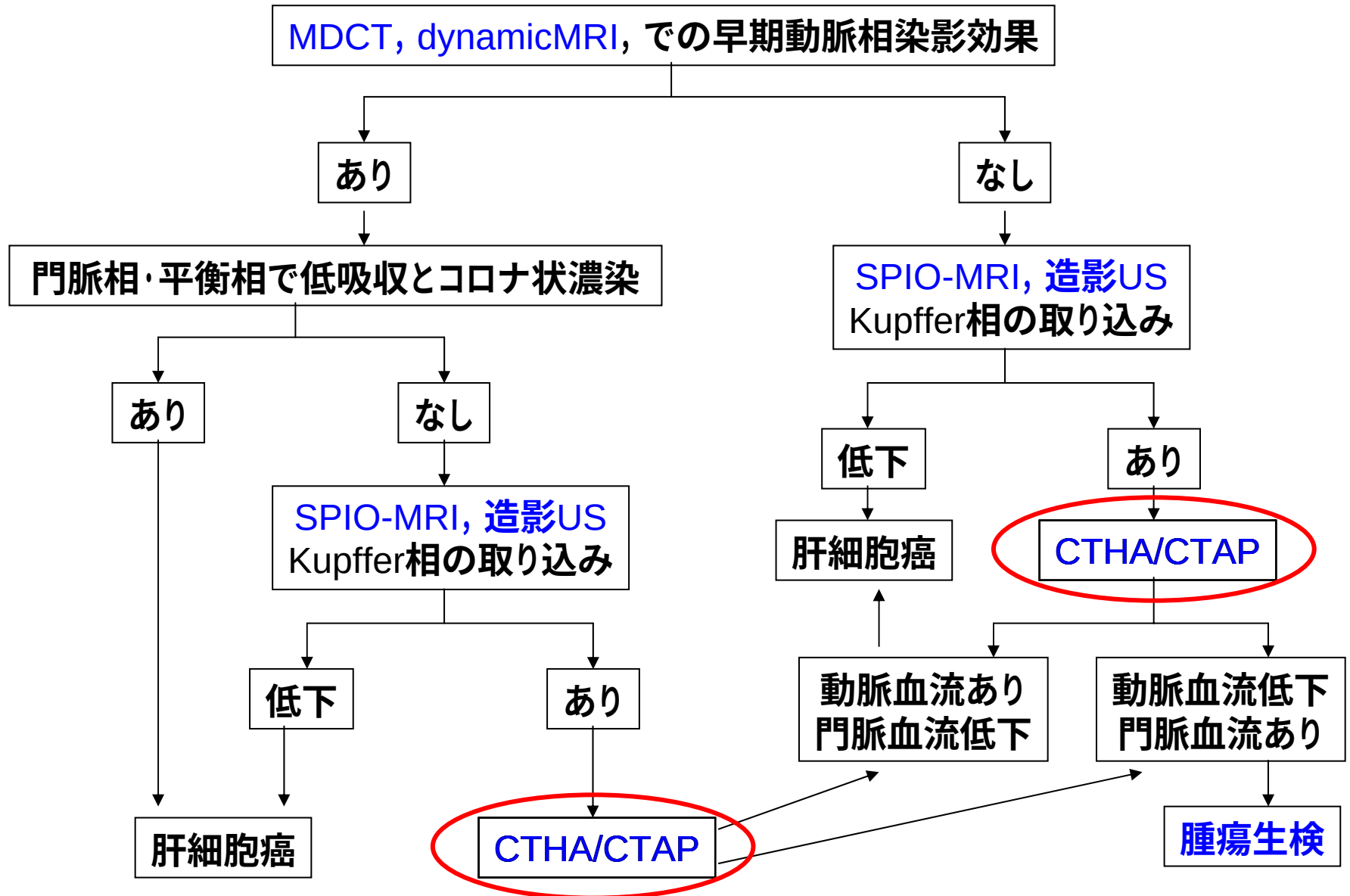
肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズム

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2005年版より改変

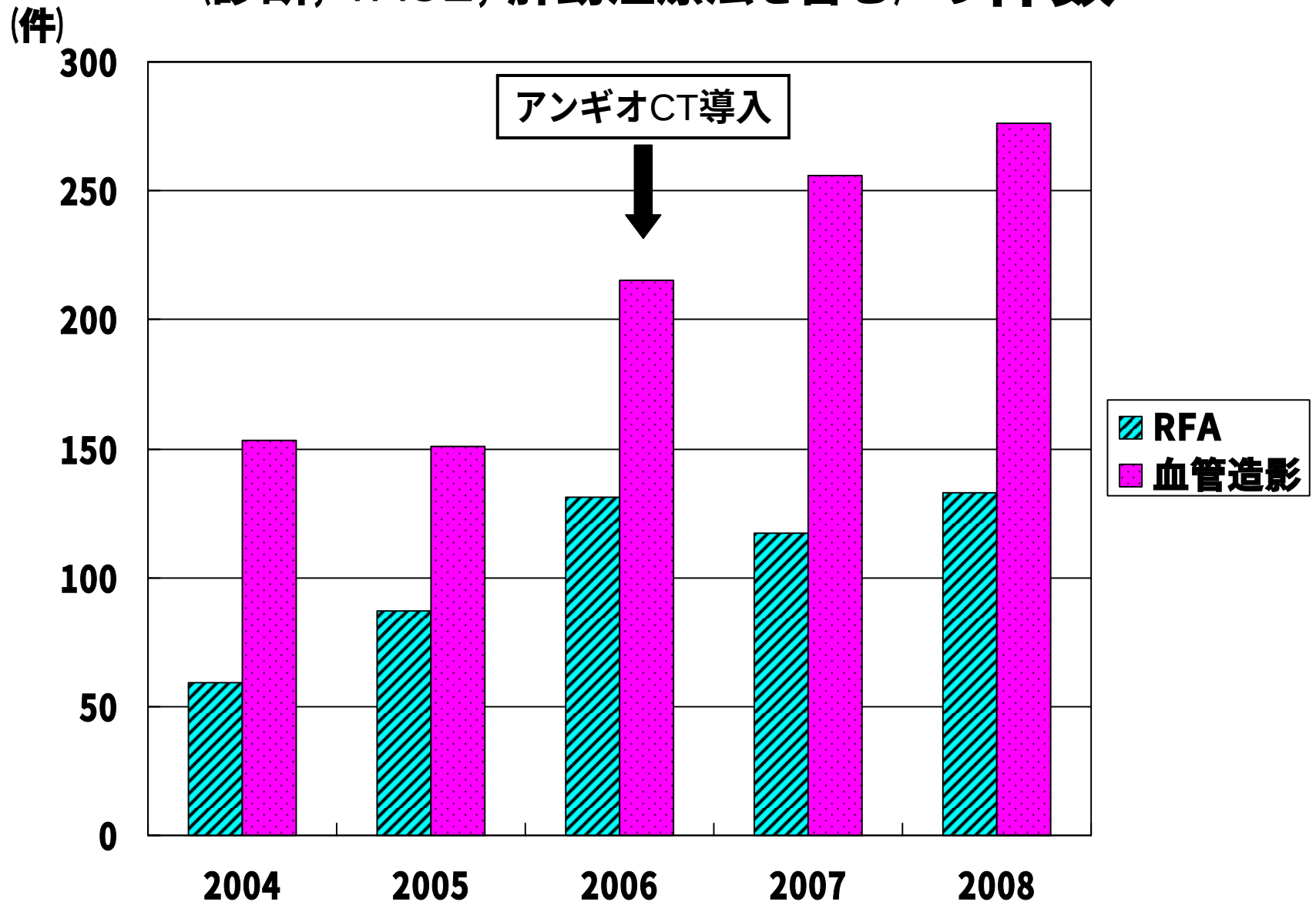


肝細胞癌の診断アルゴリズム

日本肝臓学会編：肝臓診療マニュアル2007より改変

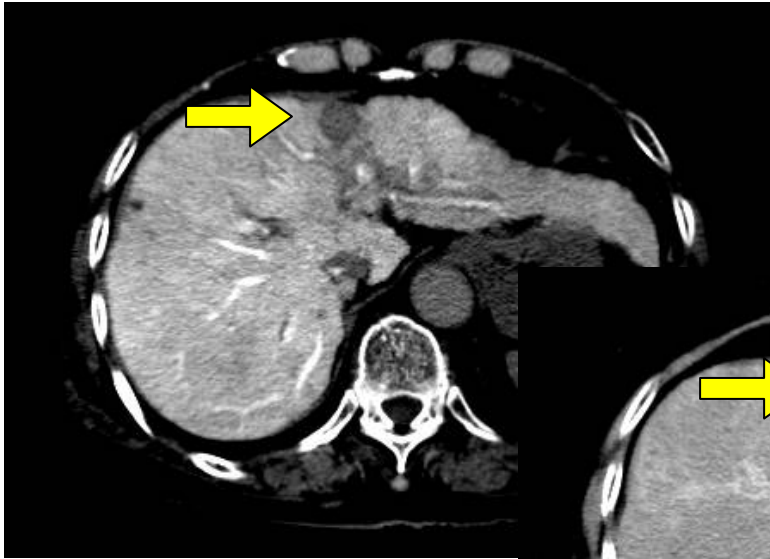


当科におけるRFAと腹部血管造影検査 (診断, TACE, 肝動注療法を含む) の件数

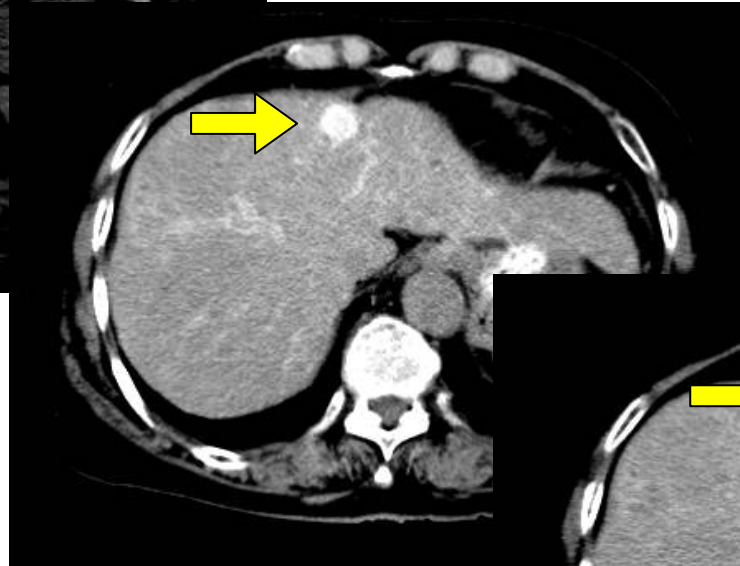


中分化型HCCのアンギオCT

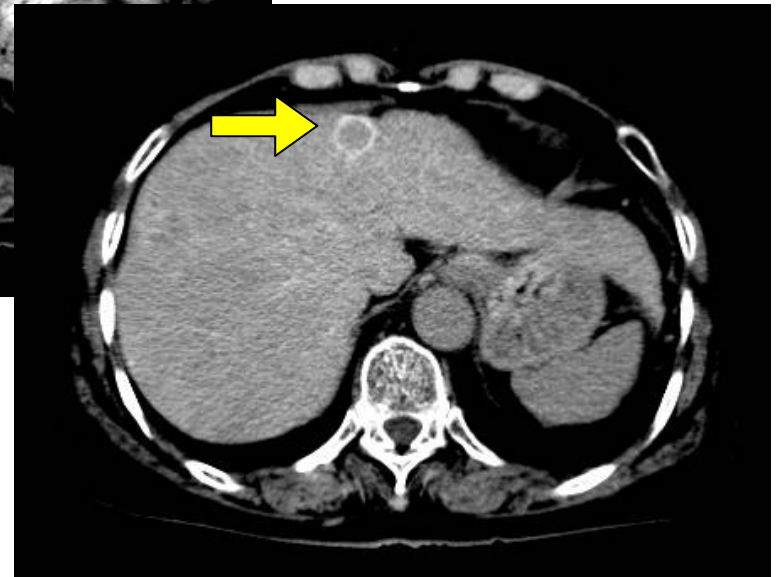
CTAP



CTHA第1相



CTHA第2相
コ罗纳濃染



肝細胞癌の新しい画像診断

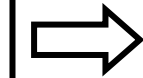
- ソナゾイド (perfluorobutane) **造影超音波検査**
- プリモビスト (Gd-EOB-DTPA) **造影MRI検査**

ソナゾイド造影超音波検査

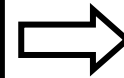
- 血流動態イメージとKupffer相をリアルタイムに観察できる。
- 造影剤の副作用がほとんどない。
- 体表より深部の観察は苦手

ソナゾイド造影超音波検査の protocol

Early arterial phase



Late vascular phase



Liver parenchymal phase

(vascular phase)

(Post-vascular phase)
(**Kupffer image**)

注入後 10~25 sec.

25 sec.~1 min.

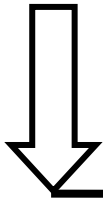
about 10min.~

Continuous observation

~2min.
MFI occasionally

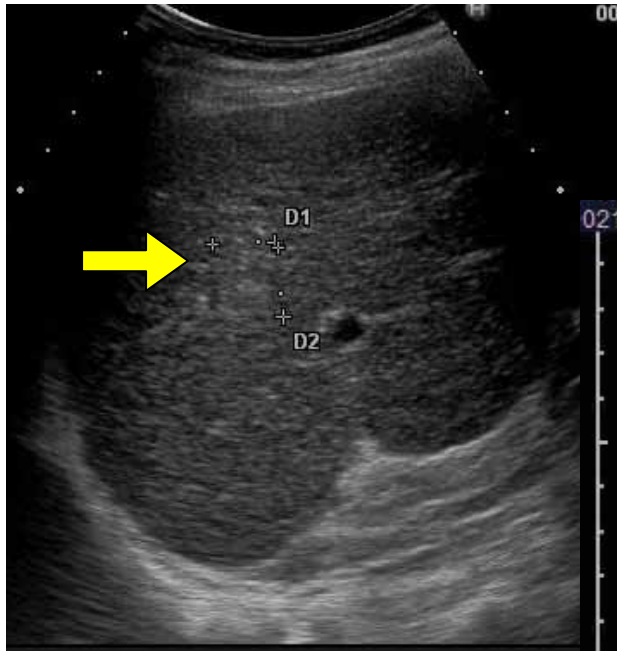
pause for 10 min.
after injection

defect re-perfusion
occasionally

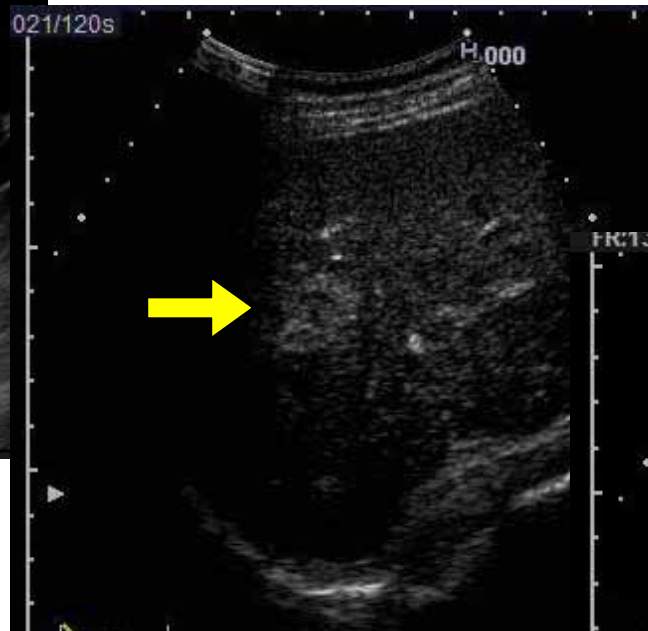


高分化型HCCのソナゾイド造影

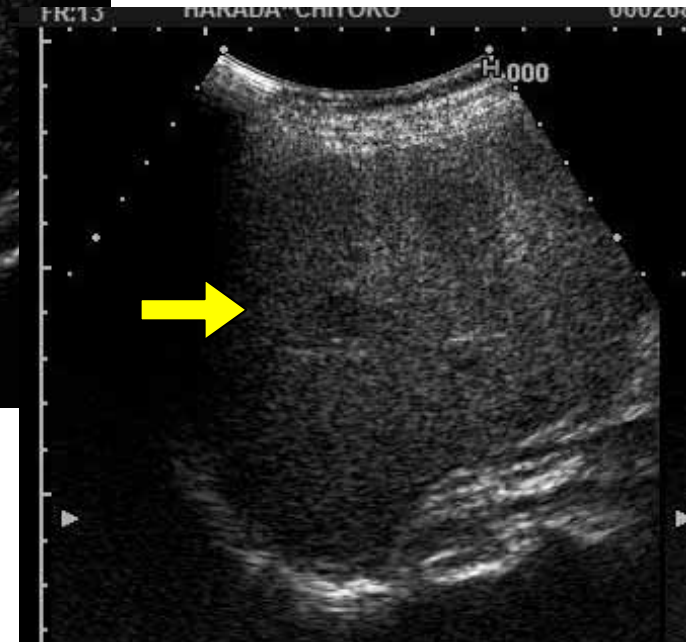
通常B-mode



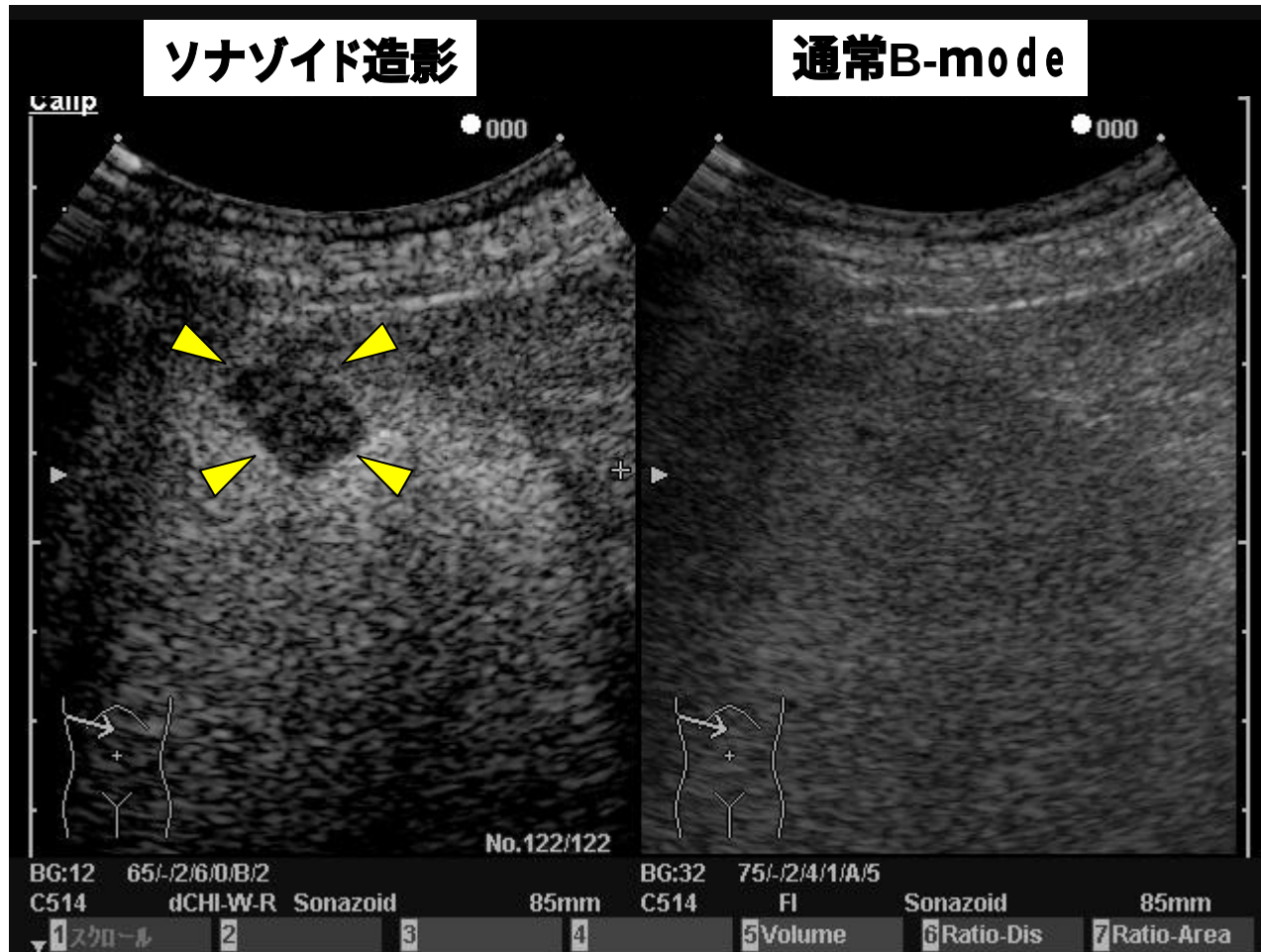
early vascular phase



Kupffer phase



肝内胆管癌のソナゾイド造影 (Kupffer相)



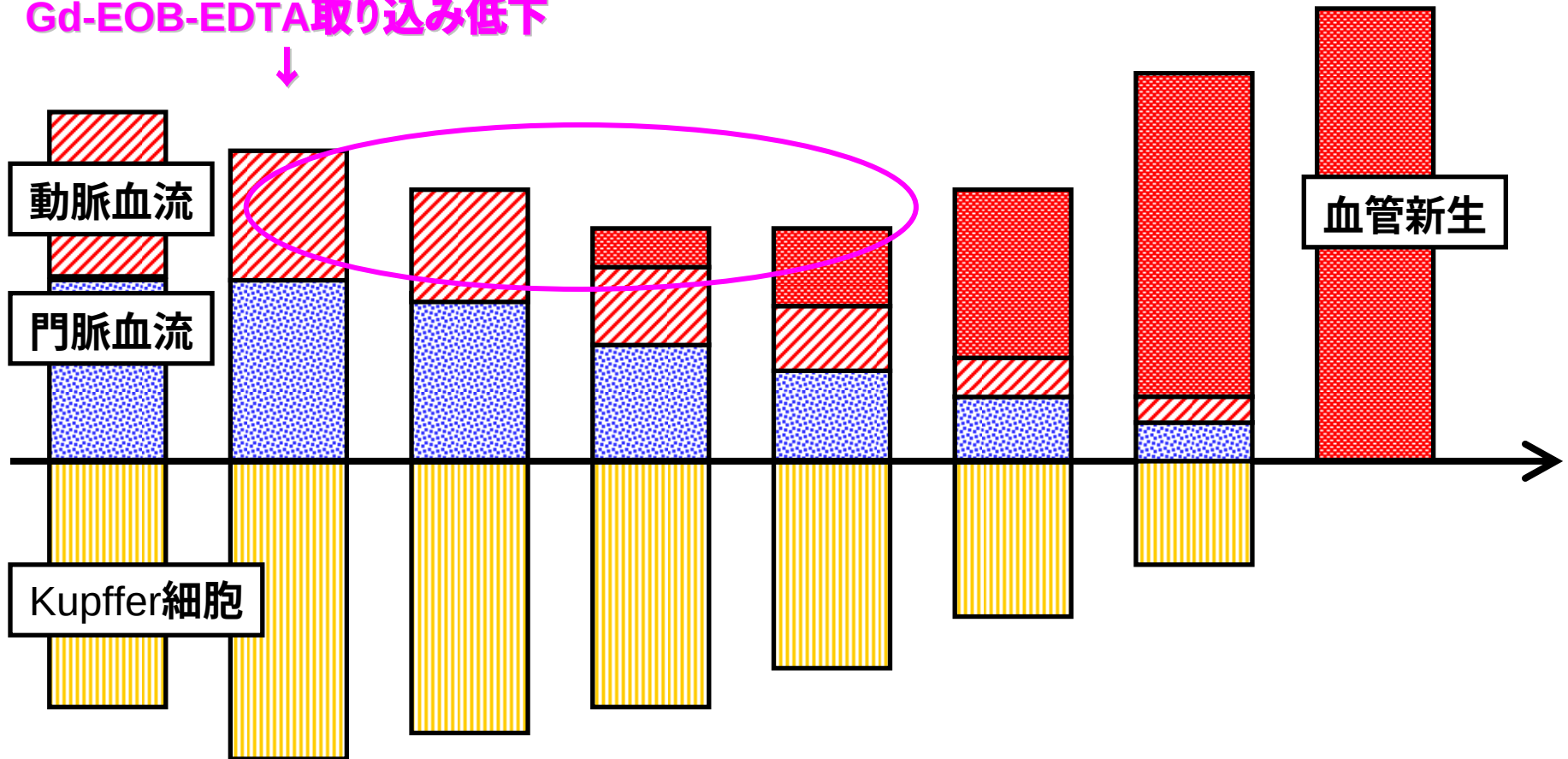
プリモビスト造影MRI検査

- 血流動態イメージと**肝細胞相**を評価できる。
- 典型的肝細胞癌では、肝細胞相で欠損像となるが、ときに造影剤を取り込むHCC（ほとんどが中分化型）あり。
OATP1B3トランスポーターの発現が関与？
- 肝細胞相での早期肝細胞癌の検出感度が高い。
- 肝機能不良例では評価困難な場合あり。

発癌における 血行動態とKupffer細胞量の変化

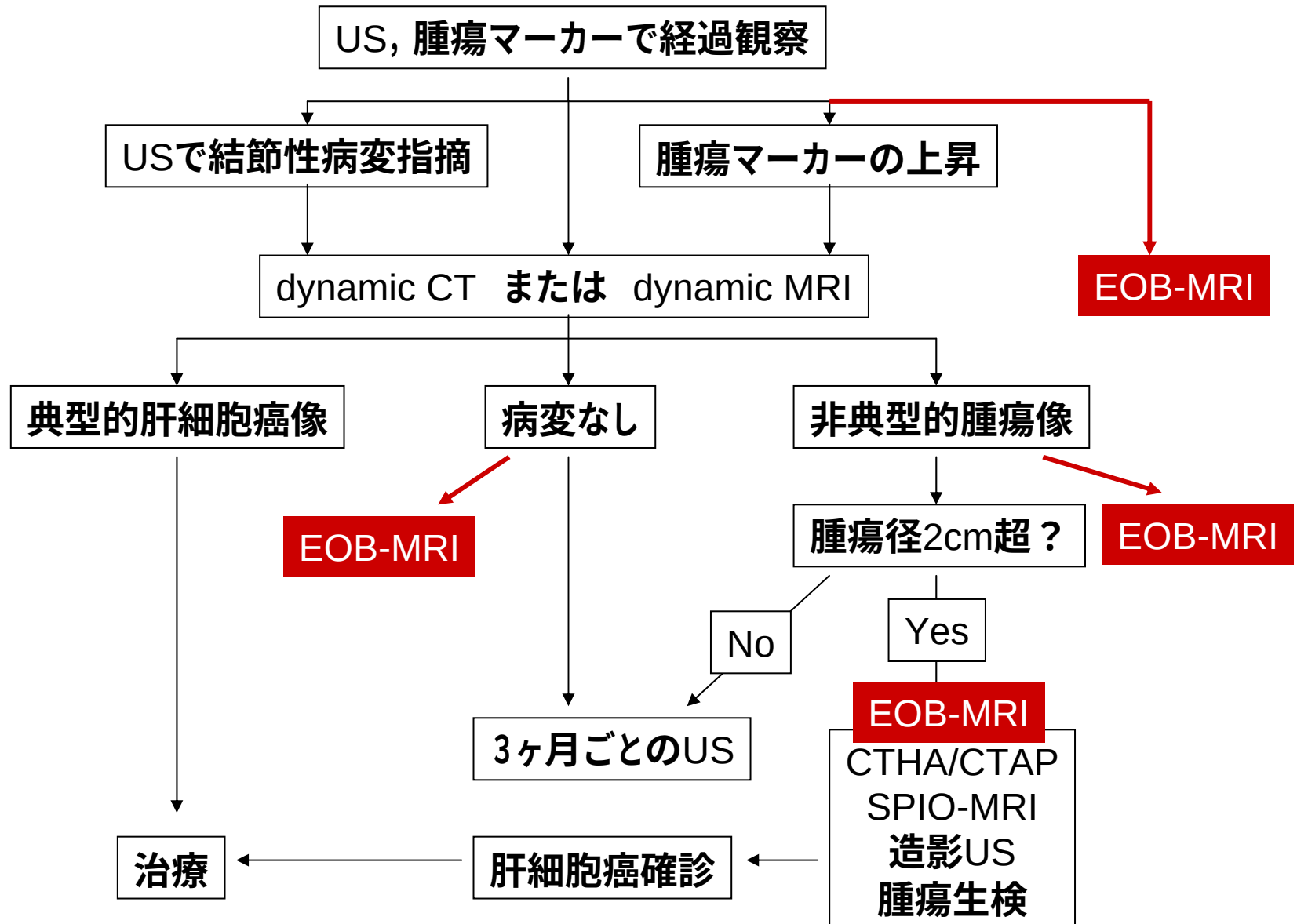
再生結節 ⇒⇒⇒ 異型結節 ⇒⇒⇒ 早期HCC ⇒ 高分化型HCC ⇒ 中分化型HCC

Gd-EOB-EDTA取り込み低下



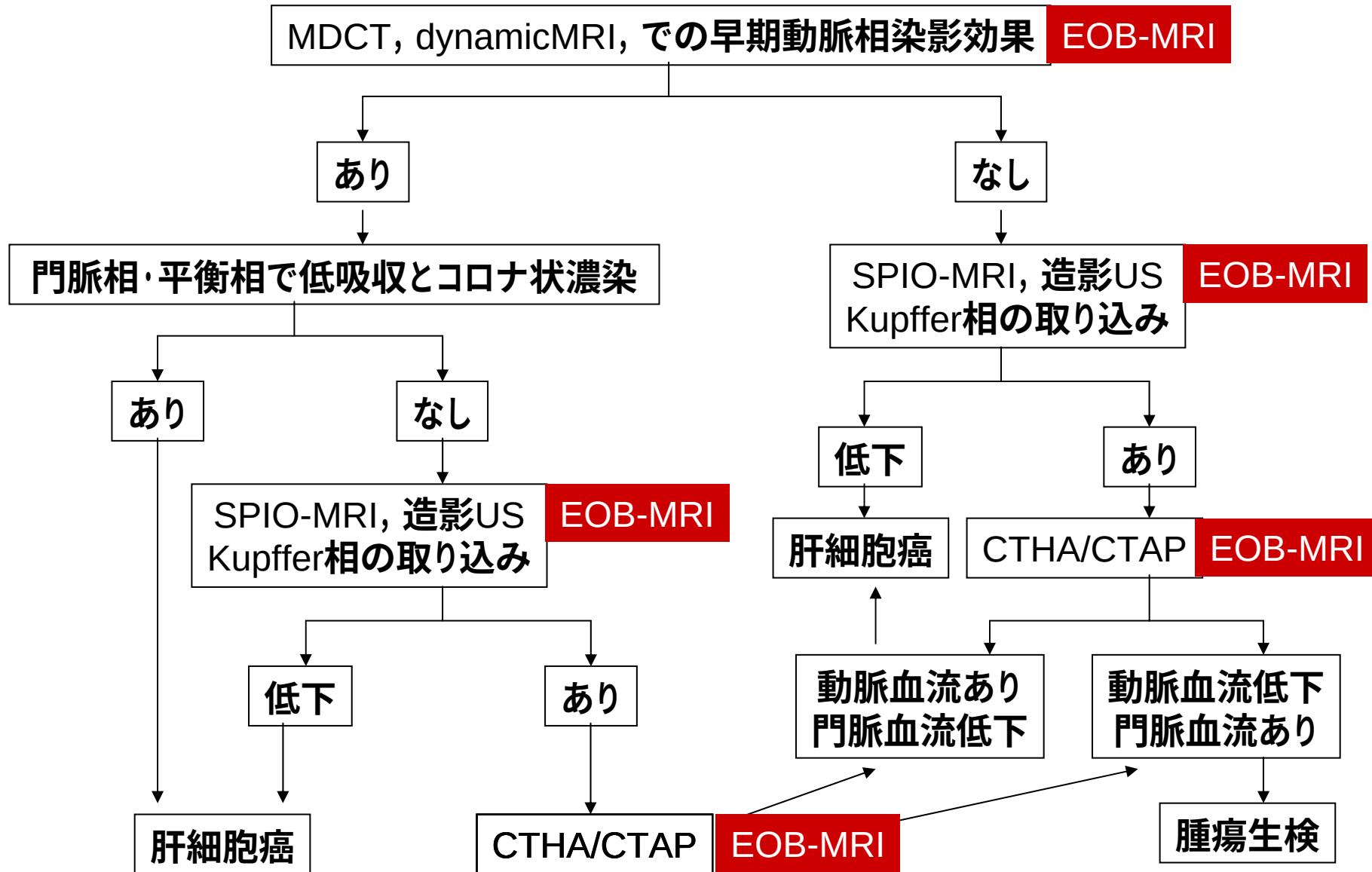
肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズム

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2005年版より改変



肝細胞癌の診断アルゴリズム

日本肝臓学会編：肝臓診療マニュアル2007より改変



**病理組織所見とEOB-MRI所見は
必ずしも合致せず、今後の課題あり**

今のところは

**EOB-MRIにより、
マークする病変をピックアップ！**

**ただし、
検査時間が長いのが難点**

腫瘍マーカー

- AFP (15ng/mL ≤ 陽性率64%)

良性肝疾患でも上昇あり。

HCVコア蛋白による細胞回転の増加に伴って上昇？

10ng/mL以上が持続する症例は将来、発癌の可能性が高く、IFN治療によるAFPの低下が発癌抑制につながる。

- DCP (PIVKA- II) (40mAU/mL ≤ 陽性率59%)

腫瘍径が大きいと陽性率高い。

脈管侵襲と関連あり。

ビタミンK欠乏・阻害で異常高値, ビタミンK投与で著明に低下。

- AFP-L3 ($10\% \leq$ **陽性率**35%)

肝細胞癌に特異性高い。

肝内転移の有無と関連あり。

治療後も陽性であれば、癌の残存あり。

- **高感度AFP-L3 (LBA-EATA法)**

AFP > 2ng/mlで測定可能

従来法で陽性率5%の母集団で、40%陽性とのデータあり

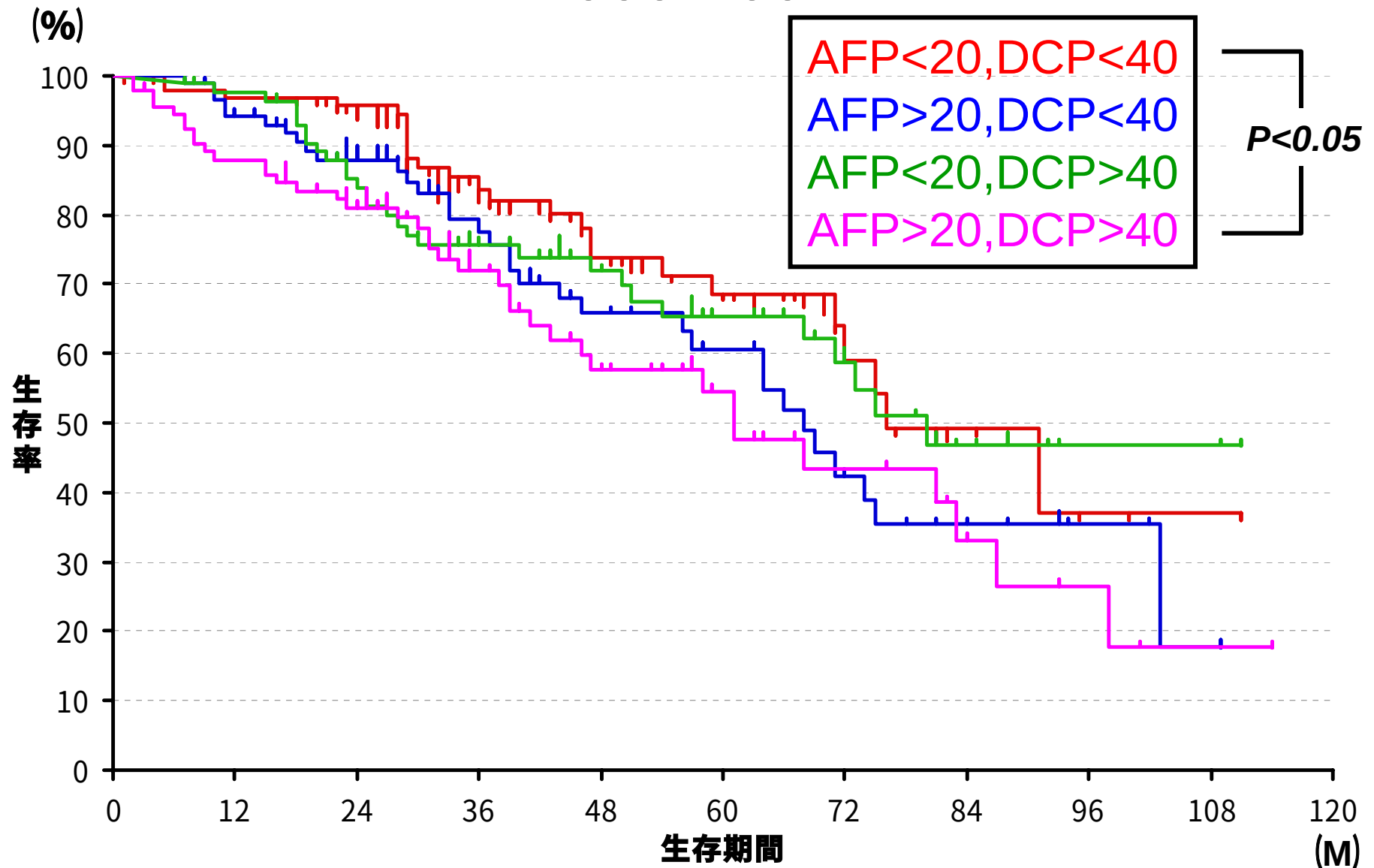
AFP正常の慢性肝疾患でも陽性率15%

→ L3が陽性でも、癌があるといえなくなる。

%ではなく、絶対値での評価が必要となるかも。

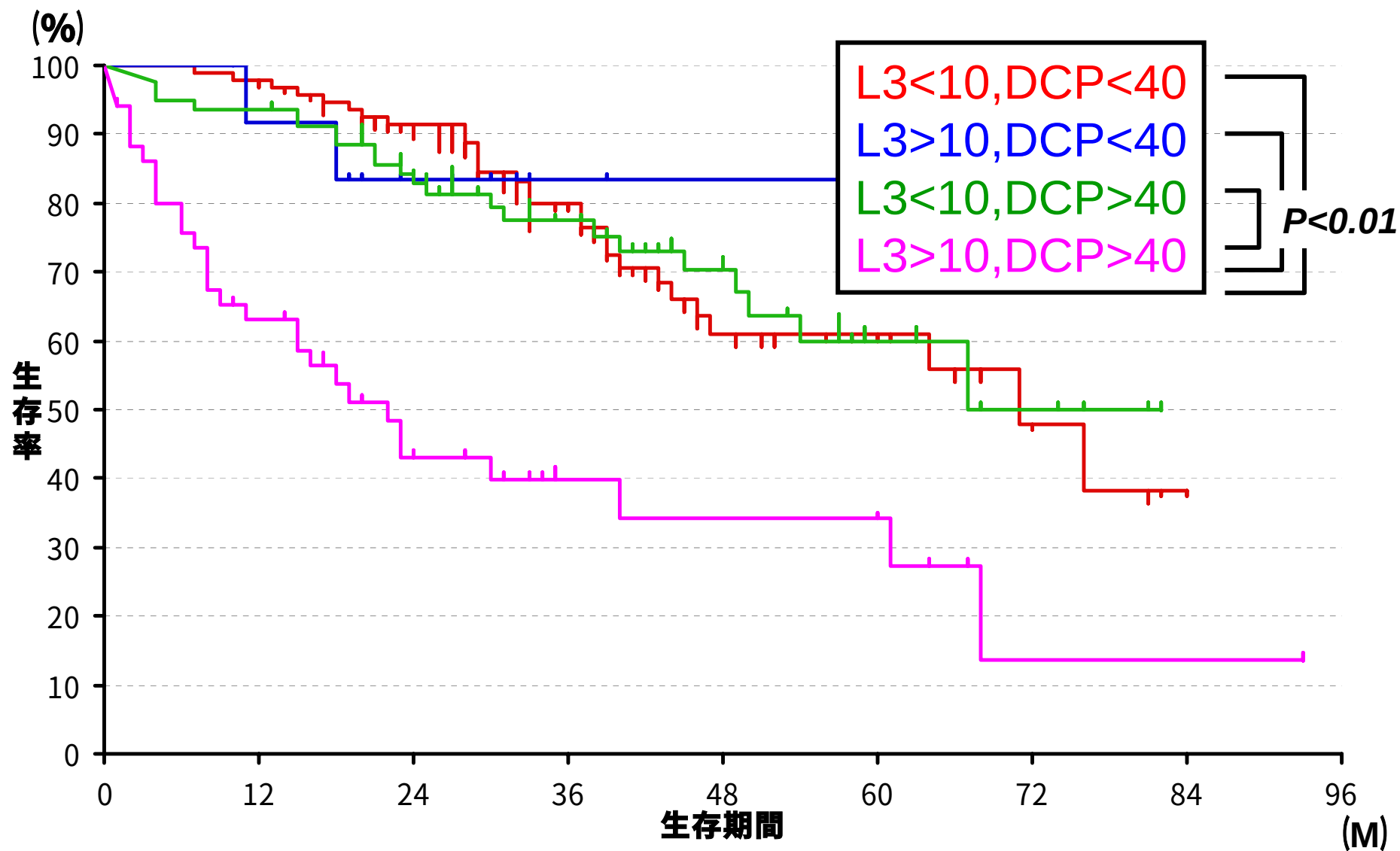
HCC JIS 0-2 AFP,DCP高低別生存率

2000-2007



HCC JIS 0-2 AFP-L3,DCP高低別生存率

2000-2007



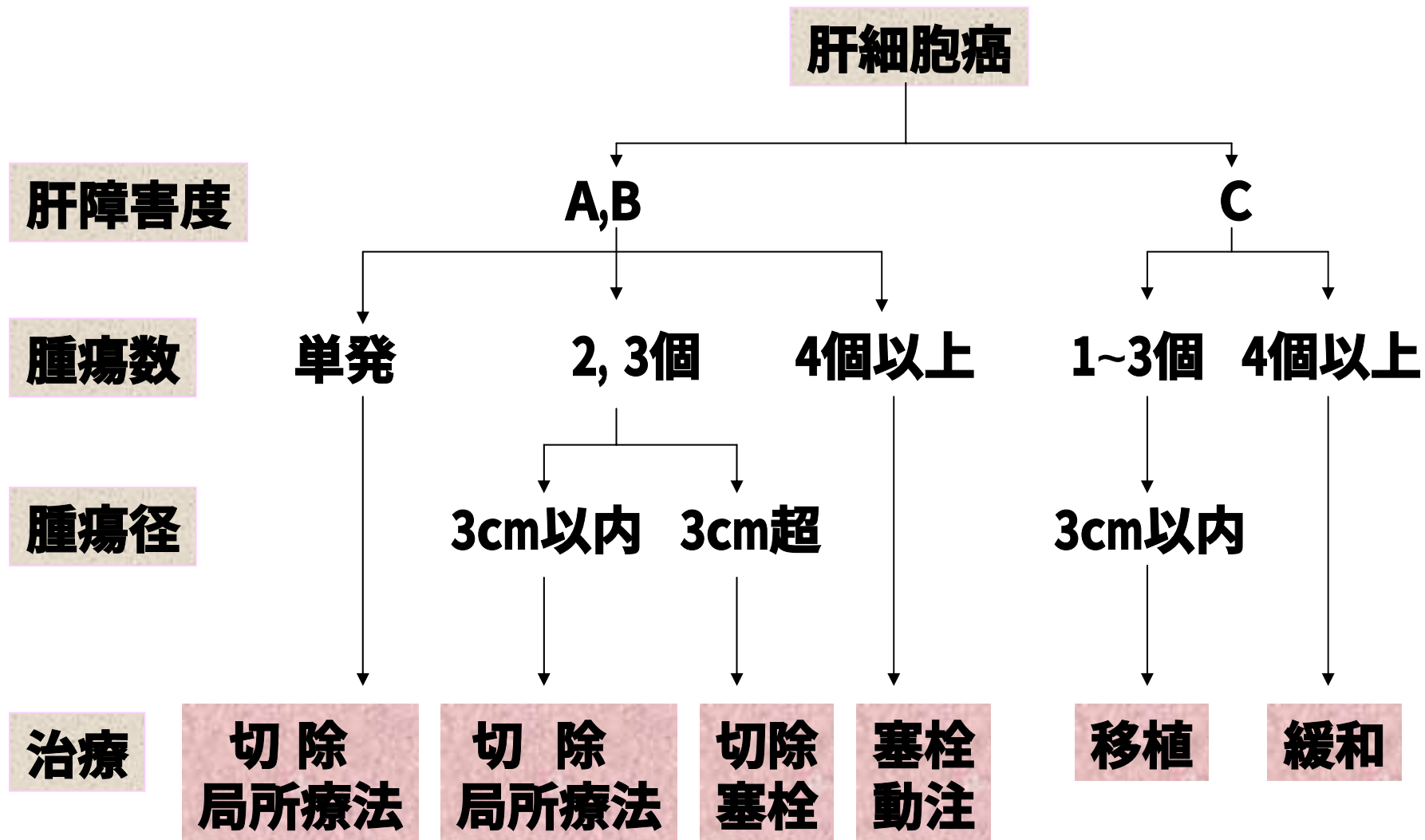
治 療

肝細胞癌の治療

- 外科的切除
- ラジオ波焼灼療法 (RFA)
- 肝動脈化学塞栓術 (TACE)
- 化学療法
- 放射線療法

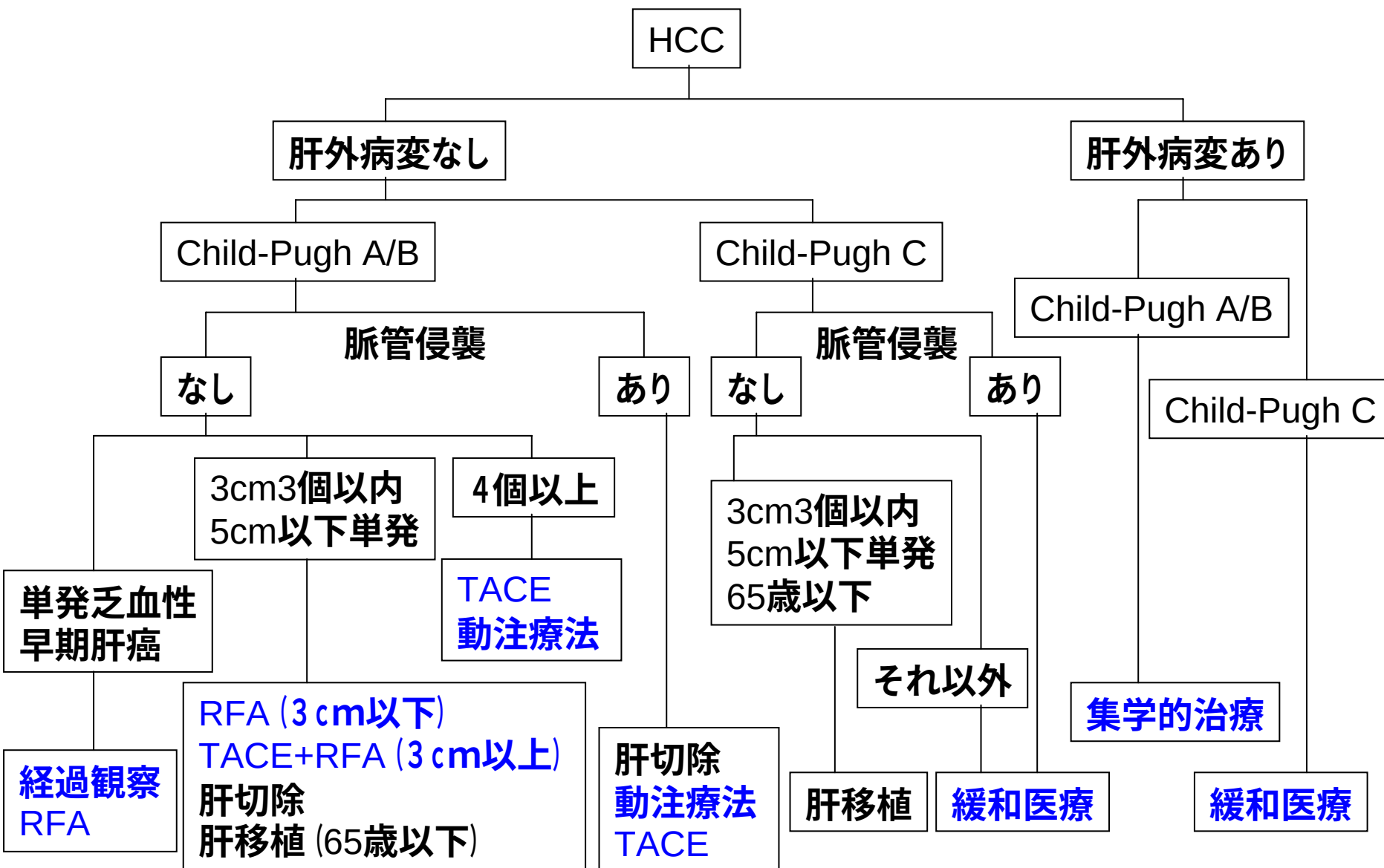
肝細胞癌治療のアルゴリズム

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班 2005



コンセンサスに基づく肝細胞癌治療のアルゴリズム

日本肝臓学会編：肝癌診療マニュアル2007より改変

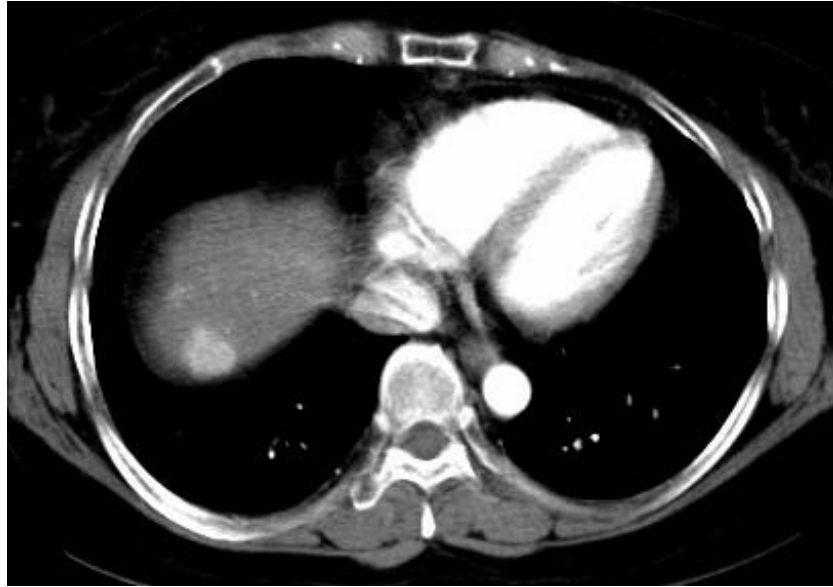


ラジオ波焼灼療法 (RFA)

RFAの工夫

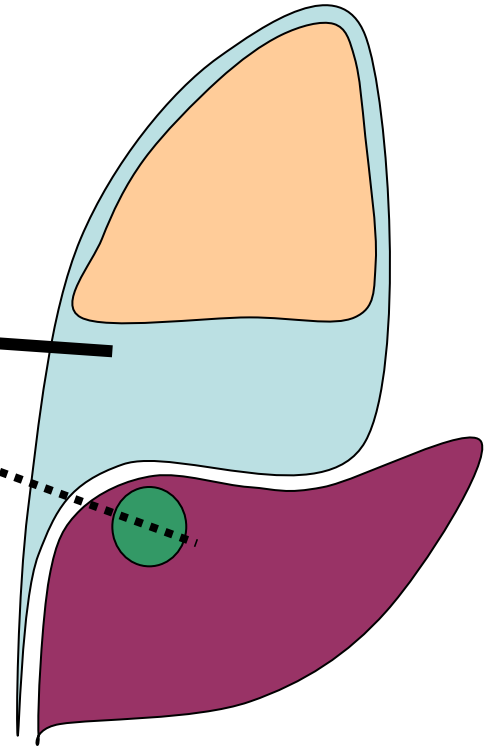
- 人工胸・腹水
- ENBD併用
- RVSの利用
- ソナゾイド造影

人工胸水下RFA

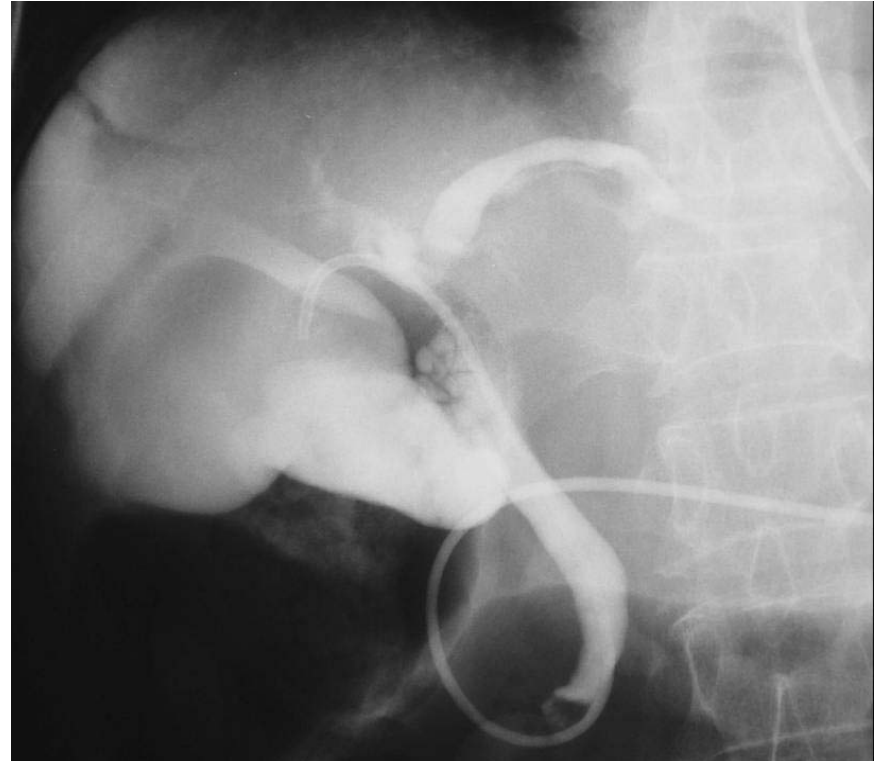
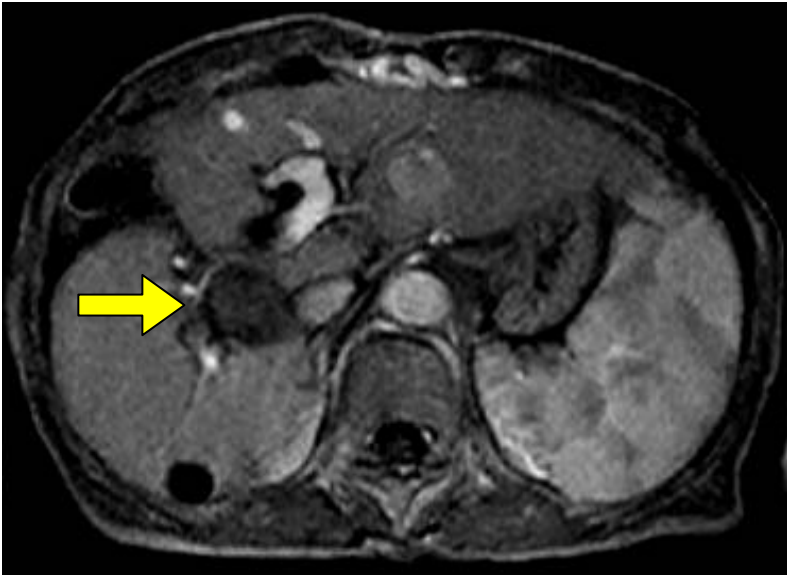
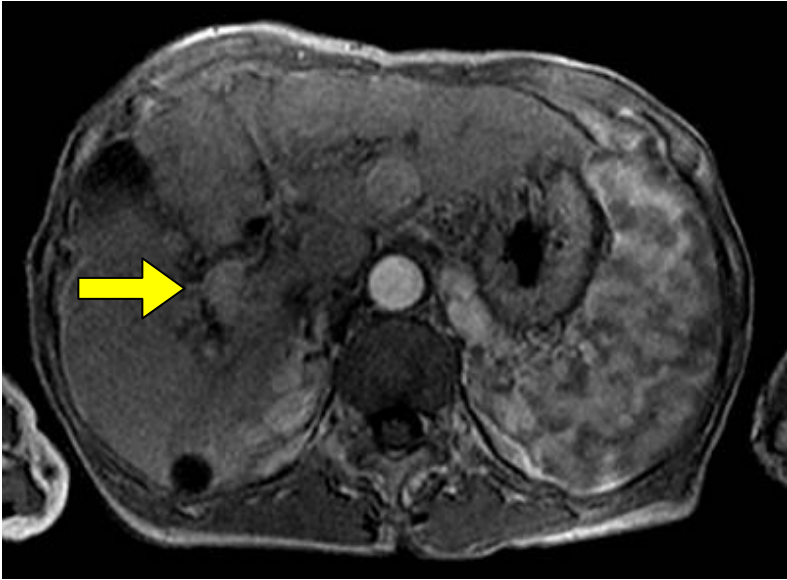


5%ブドウ糖500ml

RFAの穿刺ルート



ENBD RFA

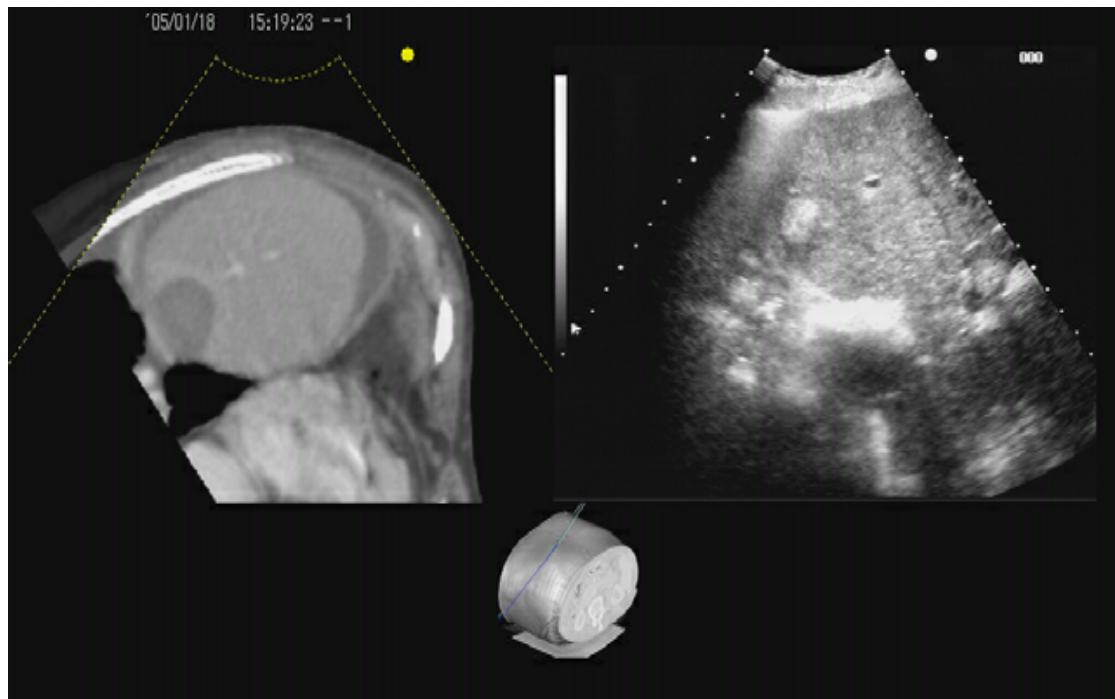


Realtime Virtual Sonography



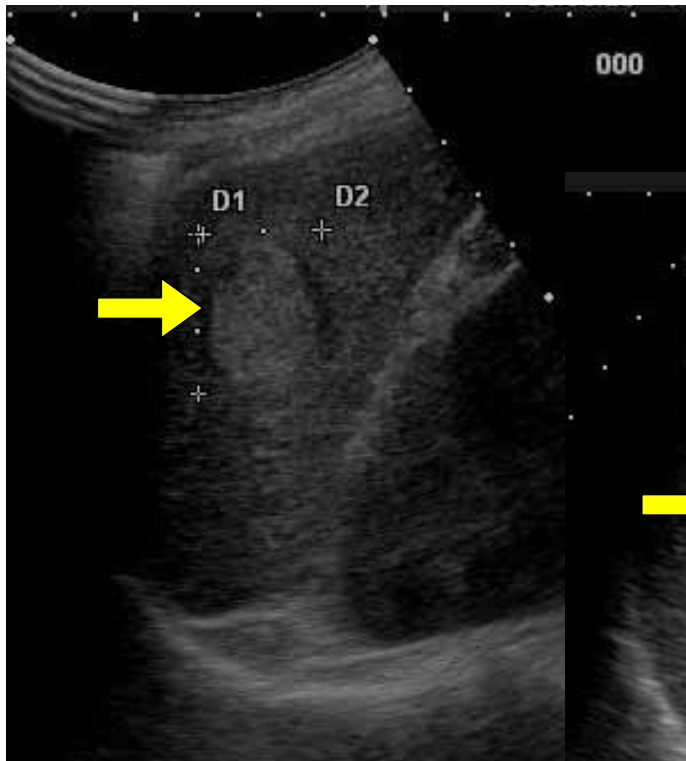
RVSの手順

- 1) CT撮影 (MD-CT, 3mm スライス)
- 2) 画像情報の超音波装置に移行
- 3) 超音波画像とCT画像の位置情報を同期
- 4) 検査開始

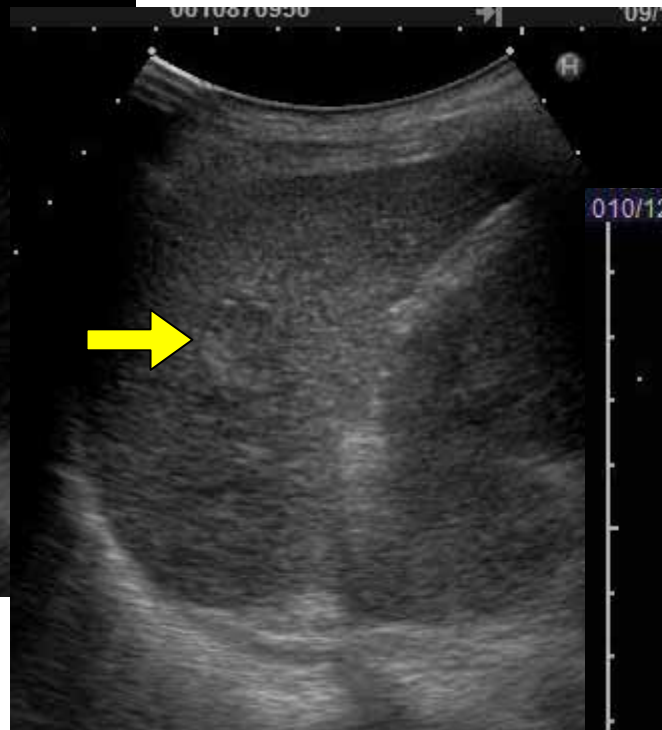


ソナゾイド造影下RFA

治療前



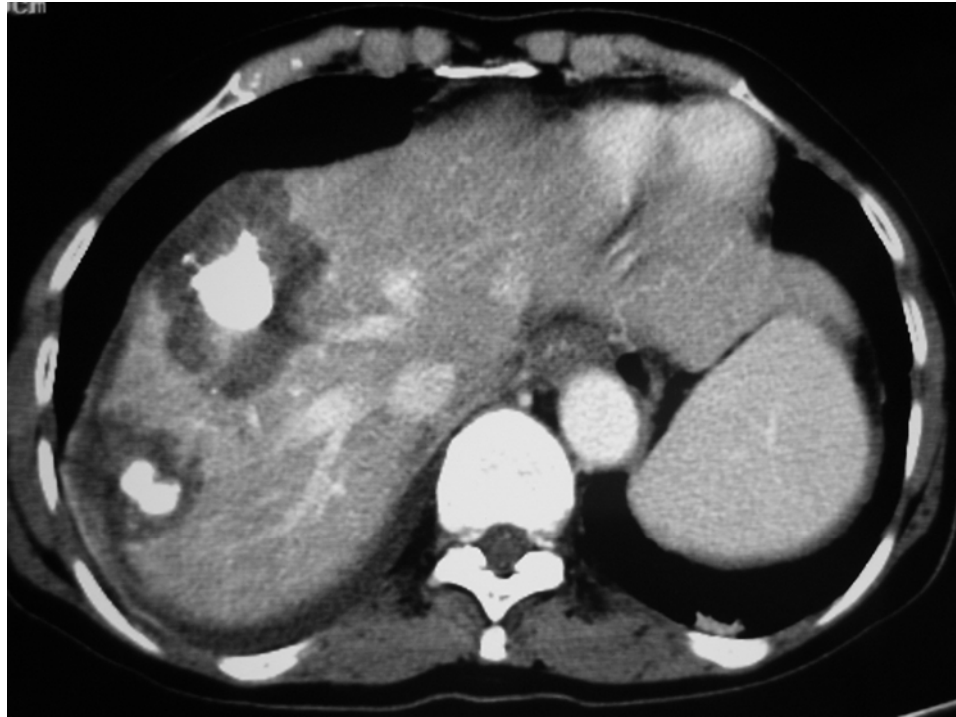
TACE後



ソナゾイド造影
Kupffer相



当科では多血性HCCには TACE + RFA

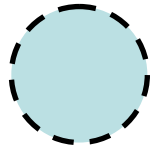


- リピオドールがmerkmaleになる。
- TACE後, 1週間後にRFA → 焼灼範囲を広く取れる。
- TACE後, 1ヵ月後にRFA → 腫瘍が縮小し焼灼範囲が狭くてすむ。

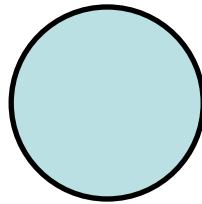
RFAの適応は3 cm、3個以下といわれているが、腫瘍の形状に要注意

肝細胞癌の肉眼分類

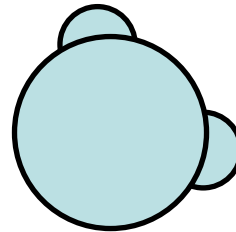
- 小結節境界不明瞭型＝早期肝細胞癌



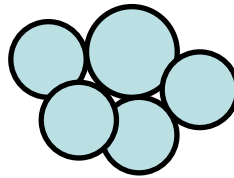
- 単純結節型



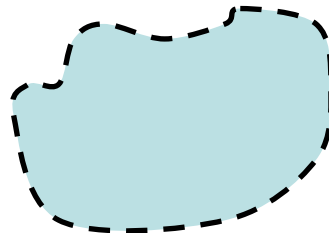
- 単純結節周囲増殖型



- 多結節癒合型

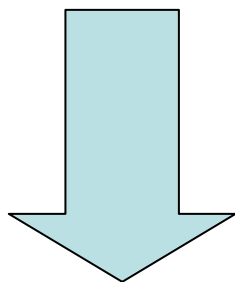


- 浸潤型



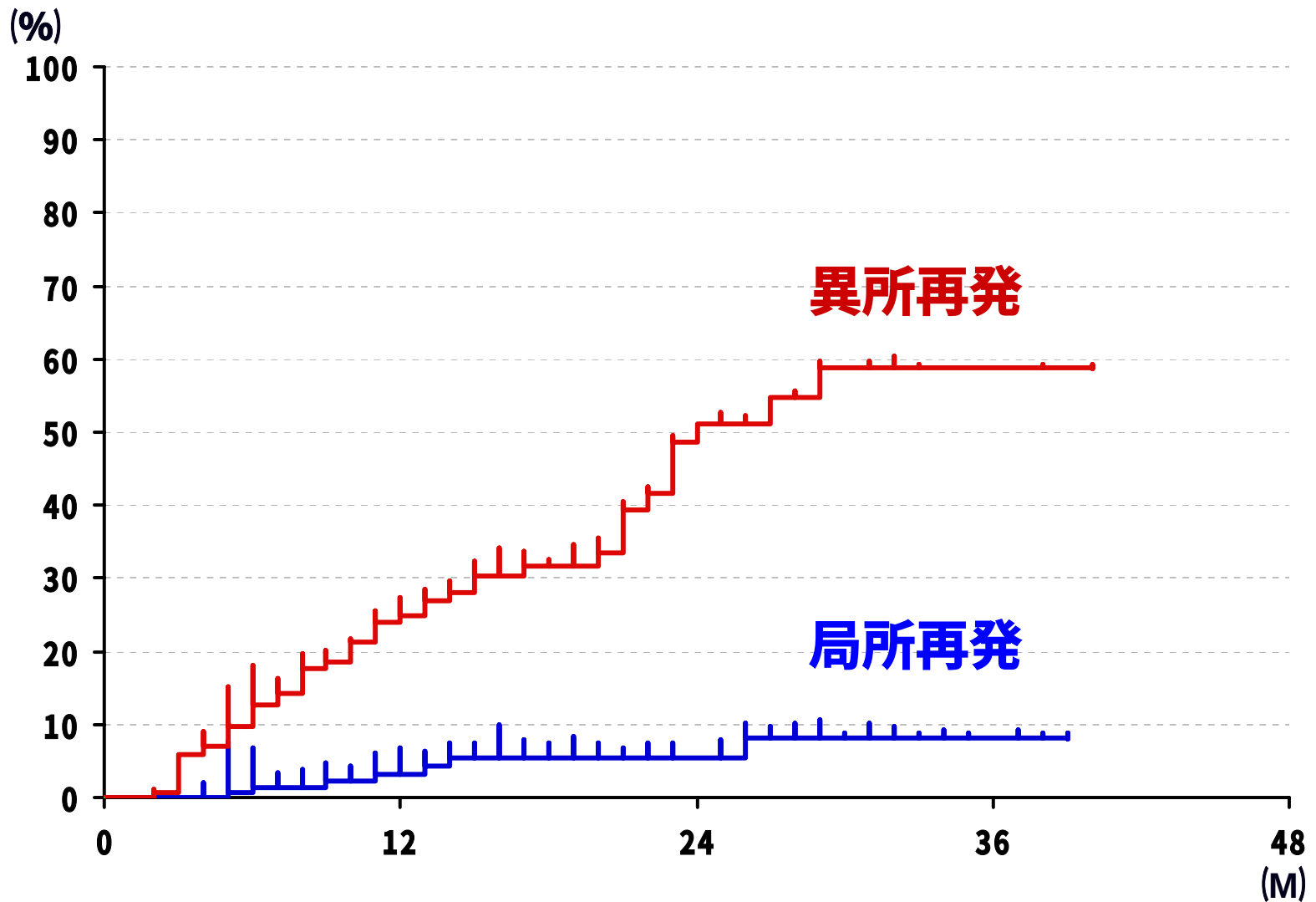
進行癌

**多結節癒合型，浸潤型は，
TACEによるリピオドール貯留が不十分
RFA後の局所再発が多い**



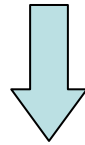
**RFAが可能でも
切除を検討**

RFA後の再発率



肝細胞癌の再発抑制

- HCV症例に対するIFN療法
- HBV症例に対する核酸アナログ療法



**治療後の再発抑制効果，
予後延長効果に期待**

- 非環式レチノイド (ビタミンA誘導体)
…… 治験中にて，今秋，キーオープン

転移性肝癌に対する RFA

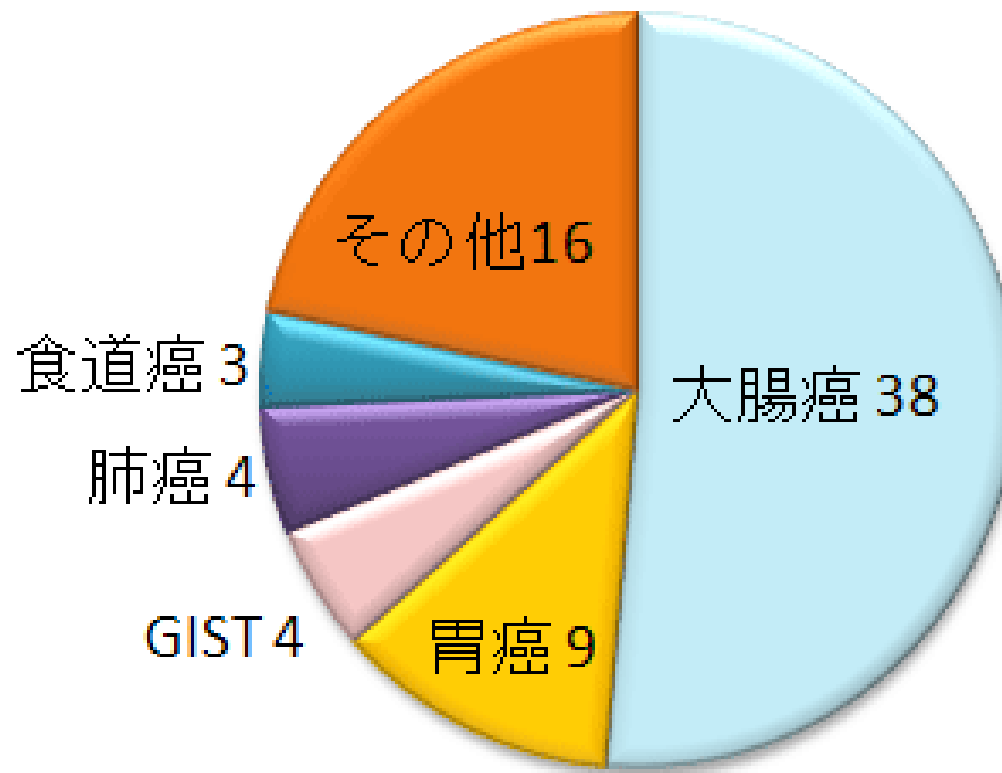
転移性肝がんRFA患者背景 (n=74)

岡山大学肝癌グループ2008年

年齢 (中央値, 歳)	63.0 (range, 33-85)
男/女	46/28
腫瘍数 単発/多発	38/36
最大腫瘍径 (中央値, mm)	22 (range, 8-47)
平均観察期間 (日)	585

転移性肝癌RFA症例の原発巣

全RFA症例 (n=74)



腫瘍因子 vs 再発形態

腫瘍数

腫瘍径

単発 2cm

NS

P=0.09

P=0.07

多発 (n=19)

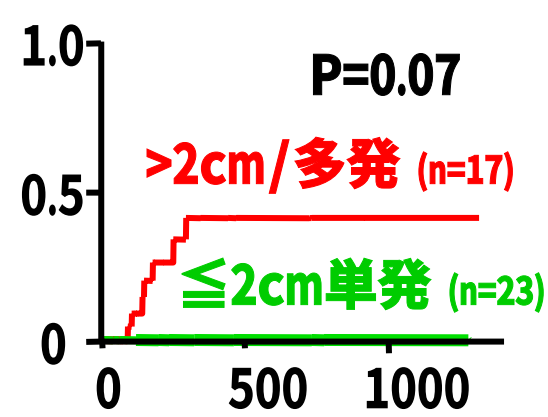
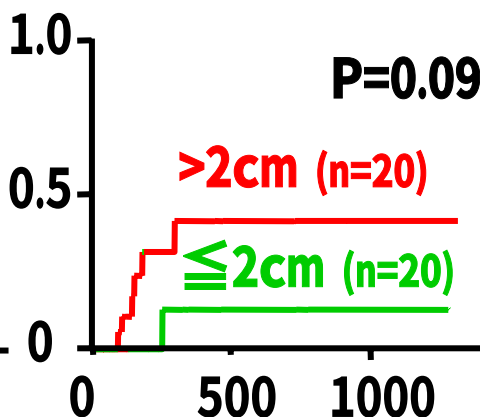
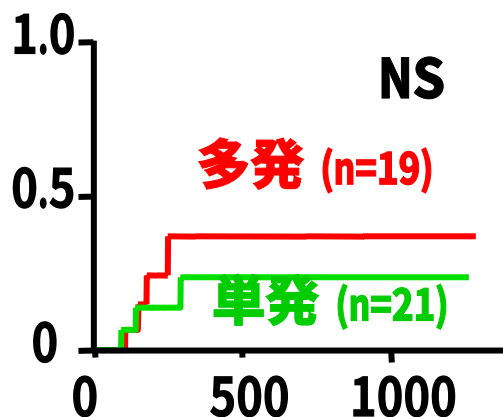
>2cm (n=20)

>2cm/多発 (n=17)

単発 (n=21)

≤2cm (n=20)

≤2cm単発 (n=23)



多発

NS

≤2cm

NS

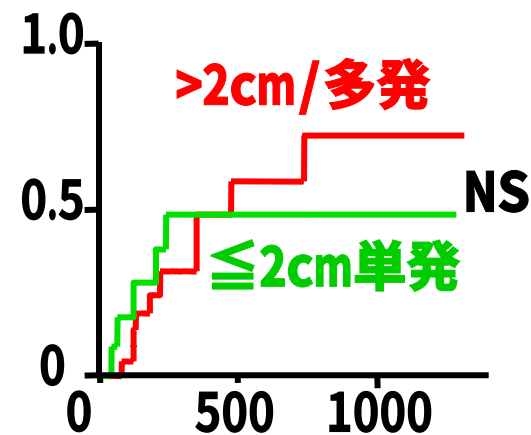
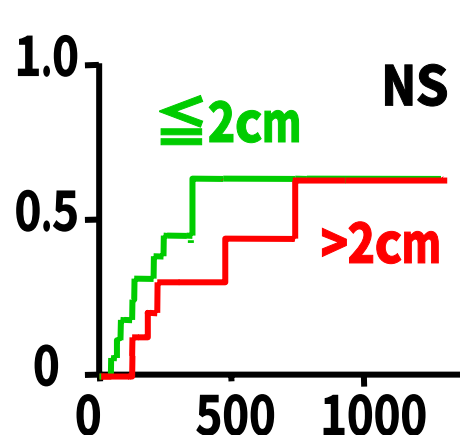
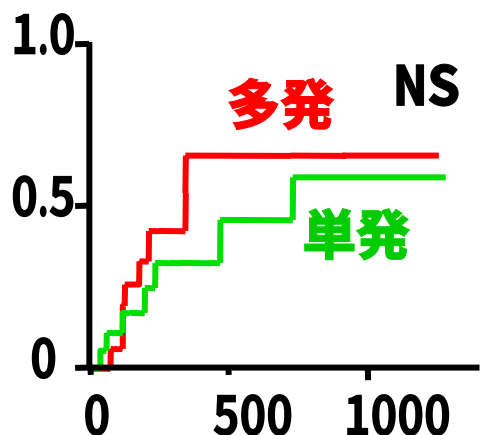
>2cm/多発

単発

>2cm

≤2cm単発

NS



RFA後日数

RFA後日数

RFA後日数

局所再発

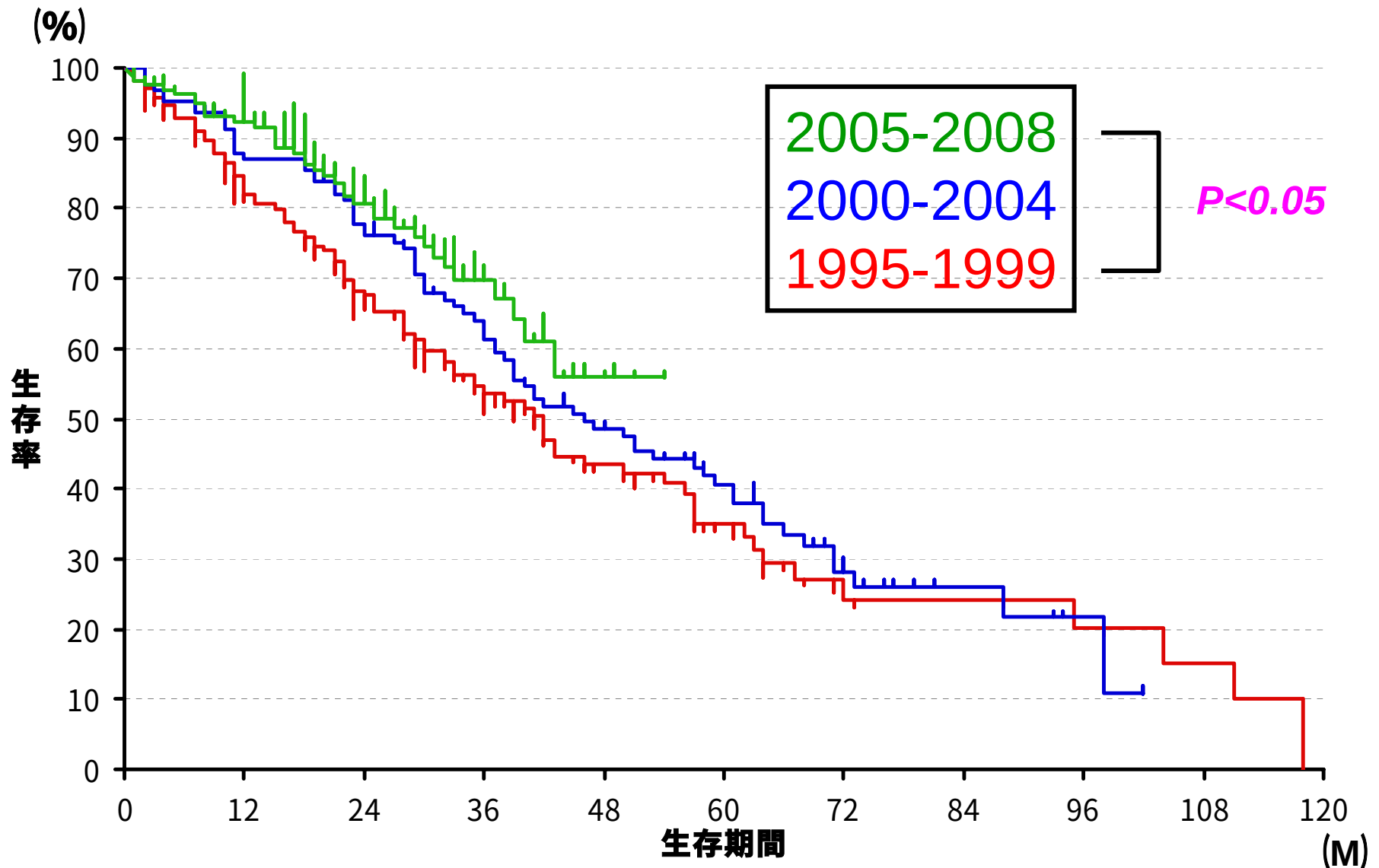
異所再発

転移性肝癌に対するRFAでは,

- 2cm以下の腫瘍の局所コントロールは良好**
- 肝内異所性再発が問題**

肝動脈化学塞栓術 (TACE)

初回治療TACE症例の生存率



TACEに頻用する抗癌剤

- **エピルビシン (ファルモルビシン)**
- **アイエーコール**

2剤の有効性を比較検討するRCTが進行中

塞栓物質

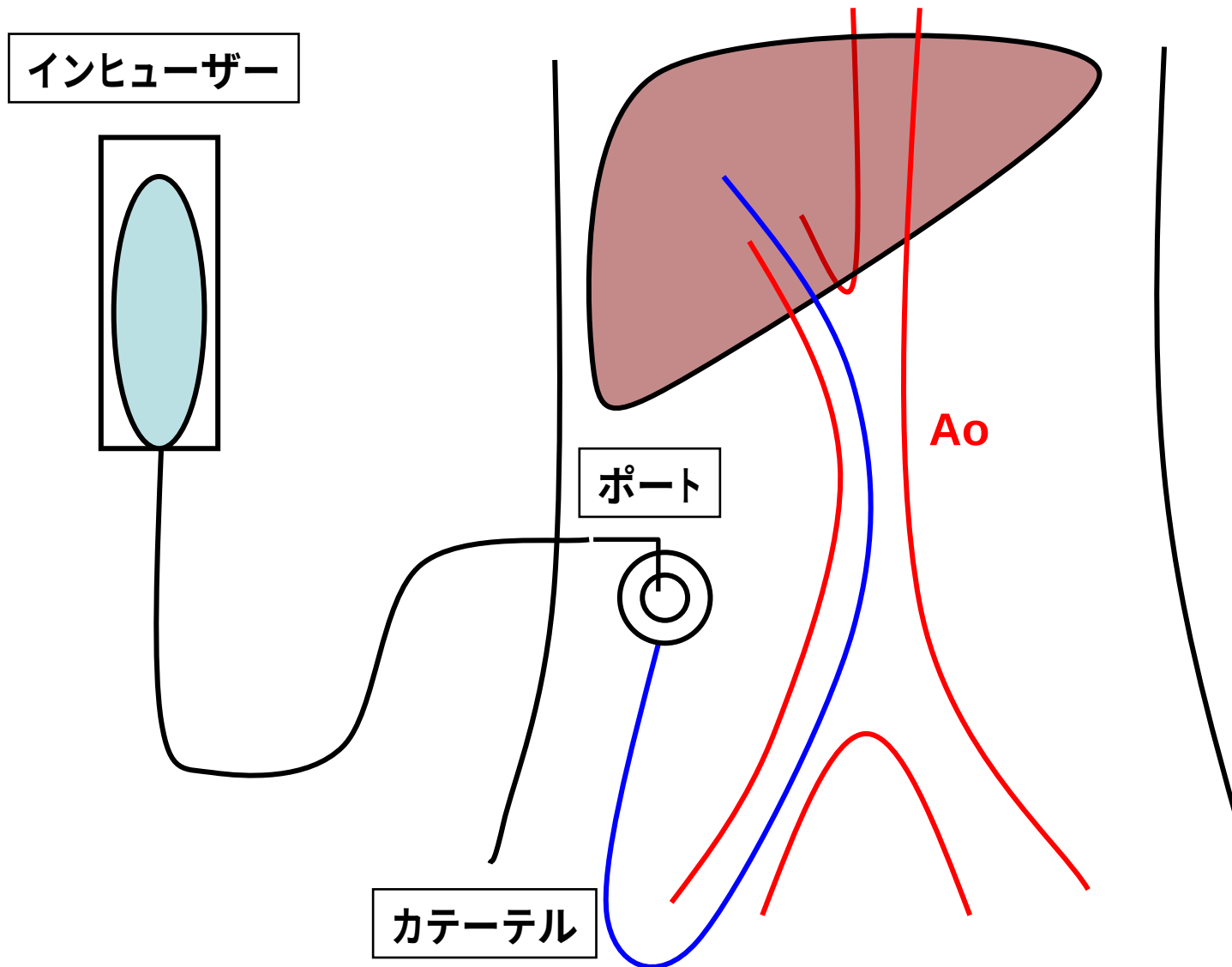
- **ジェルパート (多孔性ゼラチン球)**
従来のスポンゼル細片と同程度の塞栓効果。
- **スフレックス (微小でんぷん球:DSM)**
抗癌剤と混合して使用する。
血中アミラーゼの作用で, 数十分で溶解する。
- **球状塞栓物質 (beads)**
抗癌剤を含有するものとししないものがある。
1年以内に使用可能となる予定。
通常のTACEと有効性の比較検討が必要。

化学療法

当科で主に施行している化学療法

- **肝動注療法 (T A C E 無効例, 不能例に試行)**
CDDP + リピオドールのワンショット動注後,
5-FUの5時間持続動注
- **リザーバー動注療法 (V p 3 ~ 4 症例に試行)**
low dose FP + Peg-IFN皮下注
- **ティーエスワン内服 + Peg-IFN皮下注**
- **ネクサバール内服**

リザーバー動注療法



対 象

2006～2008年に当科にて
low dose FP + peg-IFN + RT併用療法
を施行した門脈腫瘍塞栓 (Vp3-4) を伴う
進行肝細胞癌10例

方 法

5-FU 250mg + CDDP 10mg / body / day

1~5

8~12



1クール (2W投1W休)



1



8

Peg-IFN α -2b 50 μ g / body / day

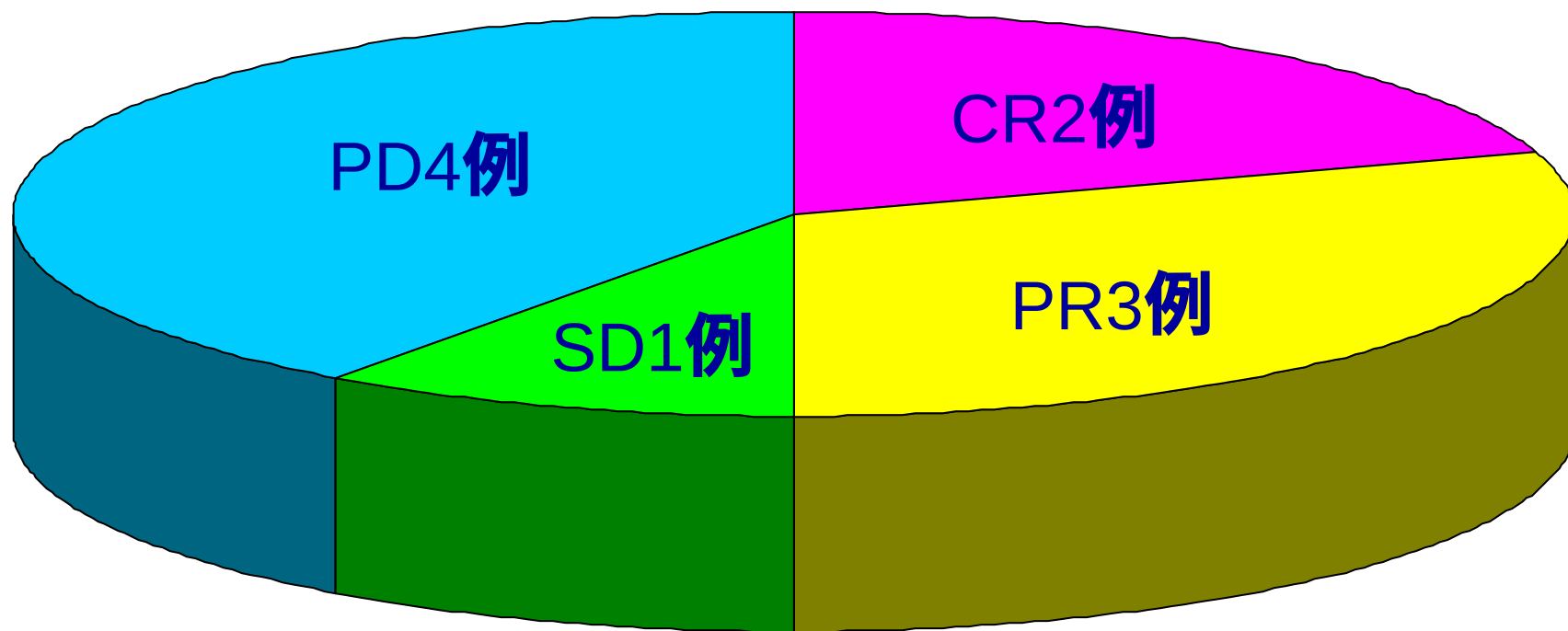
*Vp3~4の症例は初回治療時に腫瘍塞栓部にtotal 40~50Gyの放射線照射を並行して施行した。

症 例

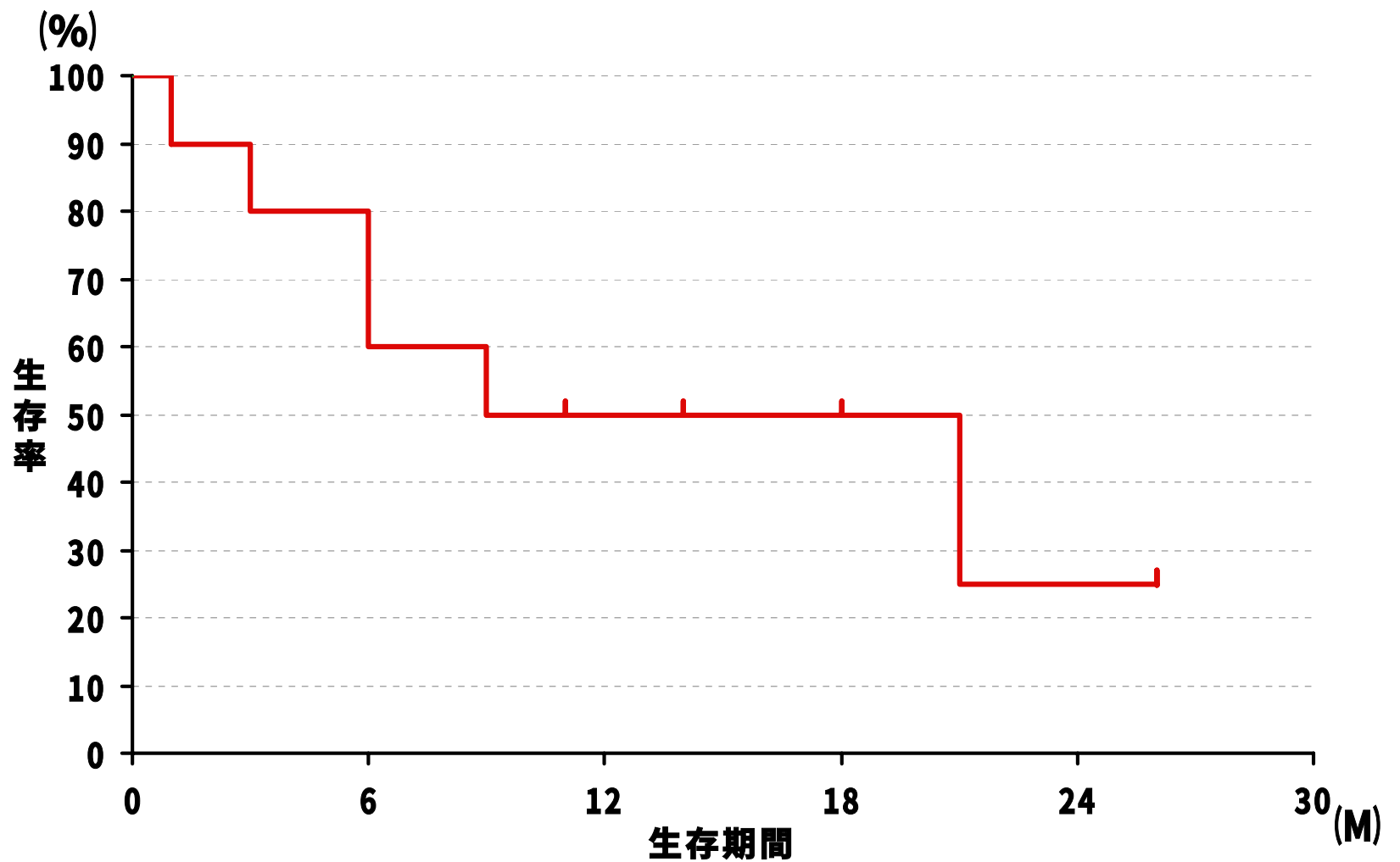
	性	年齢	背景肝	PS	Stage	Vp	Child-Pugh
1	F	51	HBV	0	IVA	3	B
2	M	61	HCV	0	IVA	4	A
3	M	58	HBV	0	IVA	4	A
4	M	69	HCV	0	IVA	3	A
5	M	66	HCV	0	IVA	3	A
6	F	61	HBV	1	IVA	3	A
7	M	59	HBV	0	IVA	4	A
8	M	65	HCV	0	IVA	3	A
9	M	65	HBV	0	IVA	3	A
10	M	66	アルコール	0	IVA	4	B

	性	年齢	背景肝	AFP (ng/ml)	L3(%)	DCP(mAU/ml)
1	F	51	HBV	2900	7.8	574
2	M	61	HCV	66840	59.6	151000
3	M	58	HBV	13866	5.7	120000
4	M	69	HCV	112	54.7	6390
5	M	66	HCV	13399	23.7	945
6	F	61	HBV	1775	82.7	561
7	M	59	HBV	2.3	0	14800
8	M	65	HCV	973	26.7	10100
9	M	65	HBV	584	44.0	895
10	M	66	アルコール	4520	23.1	394000

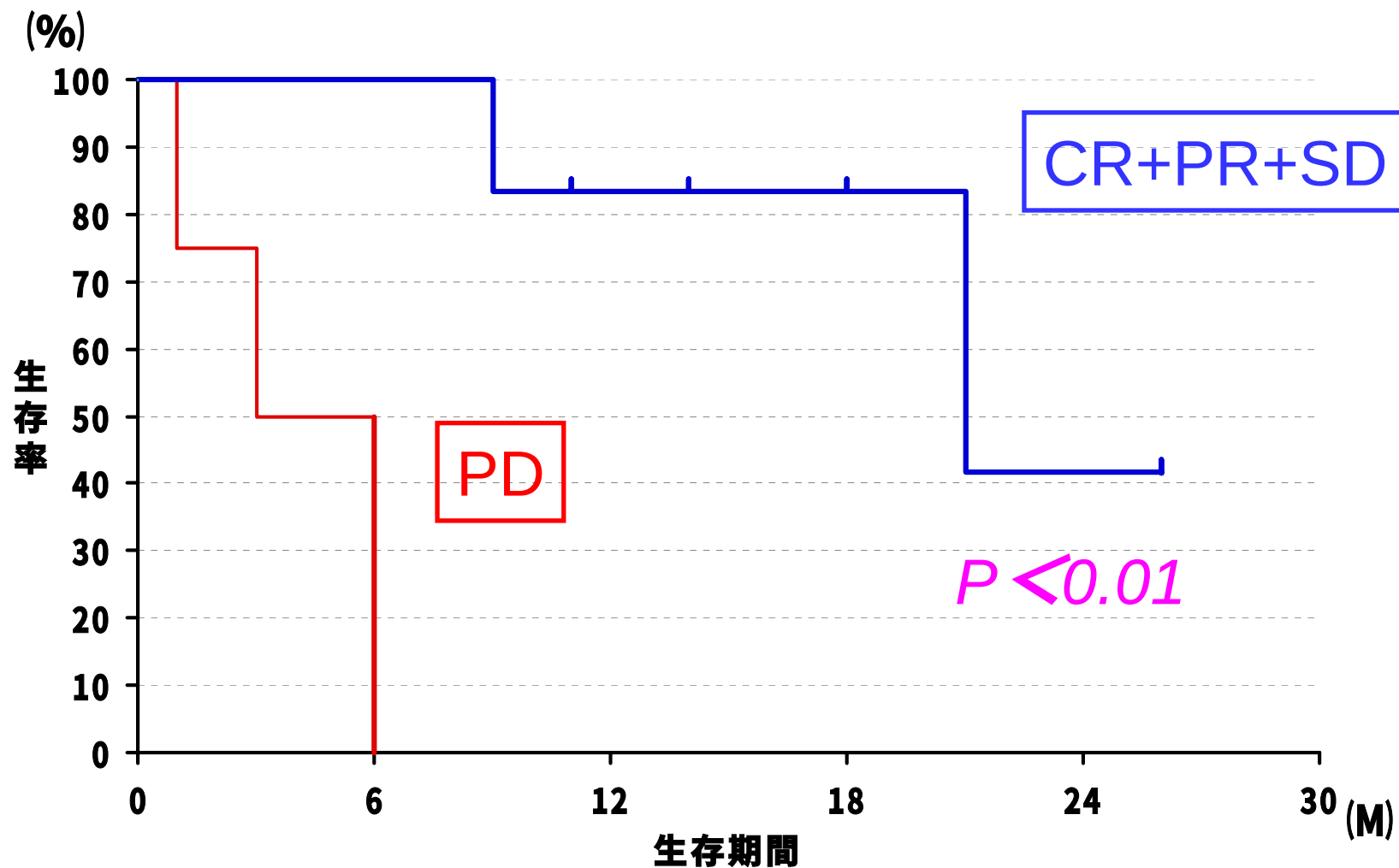
病勢コントロール率 CR+PR+SD
60%



生存率

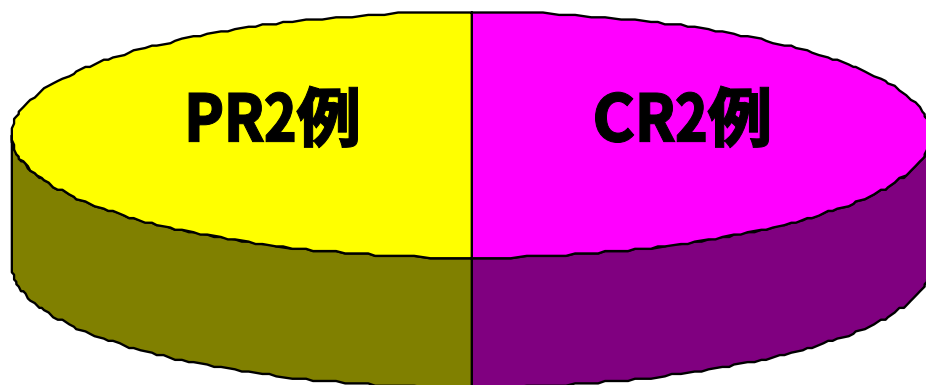


治療効果別生存率

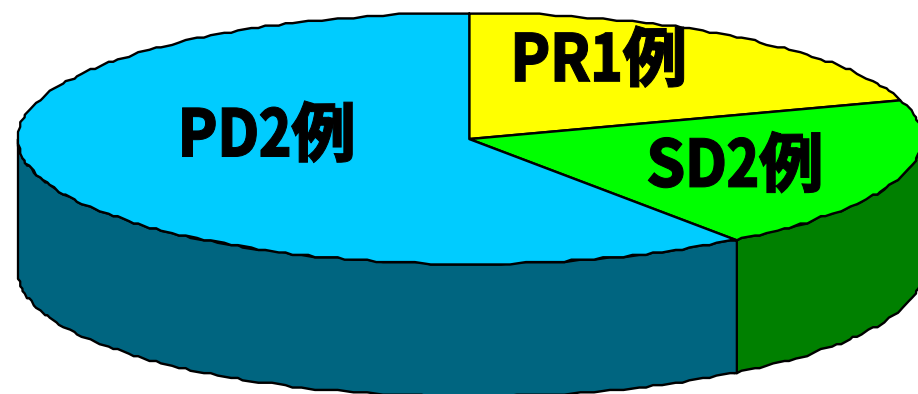


背景ウイルス別の奏効率

HCV (+) 症例
奏効率100%



HBV (+) 症例
奏効率20%



HBV (+) 症例には効きにくい？

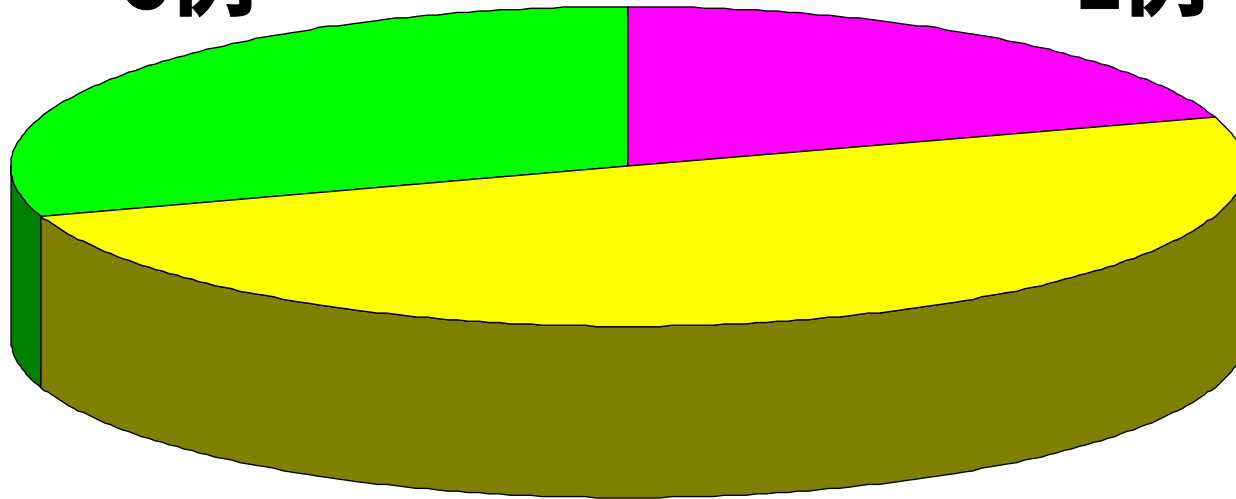
有害事象

- **食欲不振**
- **白血球減少**
- **血小板減少**

食欲不振

Grade3 (補液を要す)
3例

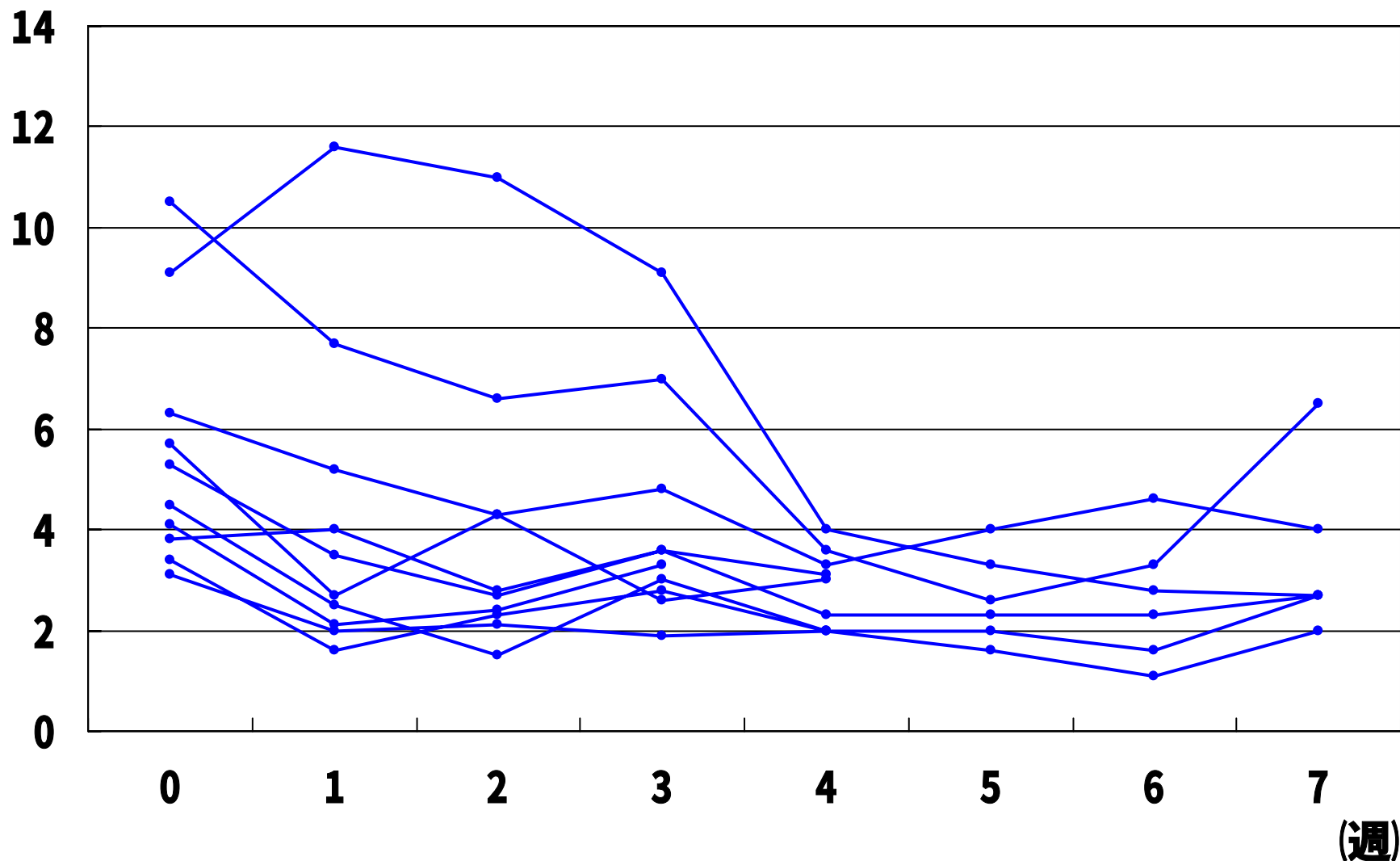
Grade1(食事量不変)
2例



Grade2 (食事量減少)
5例

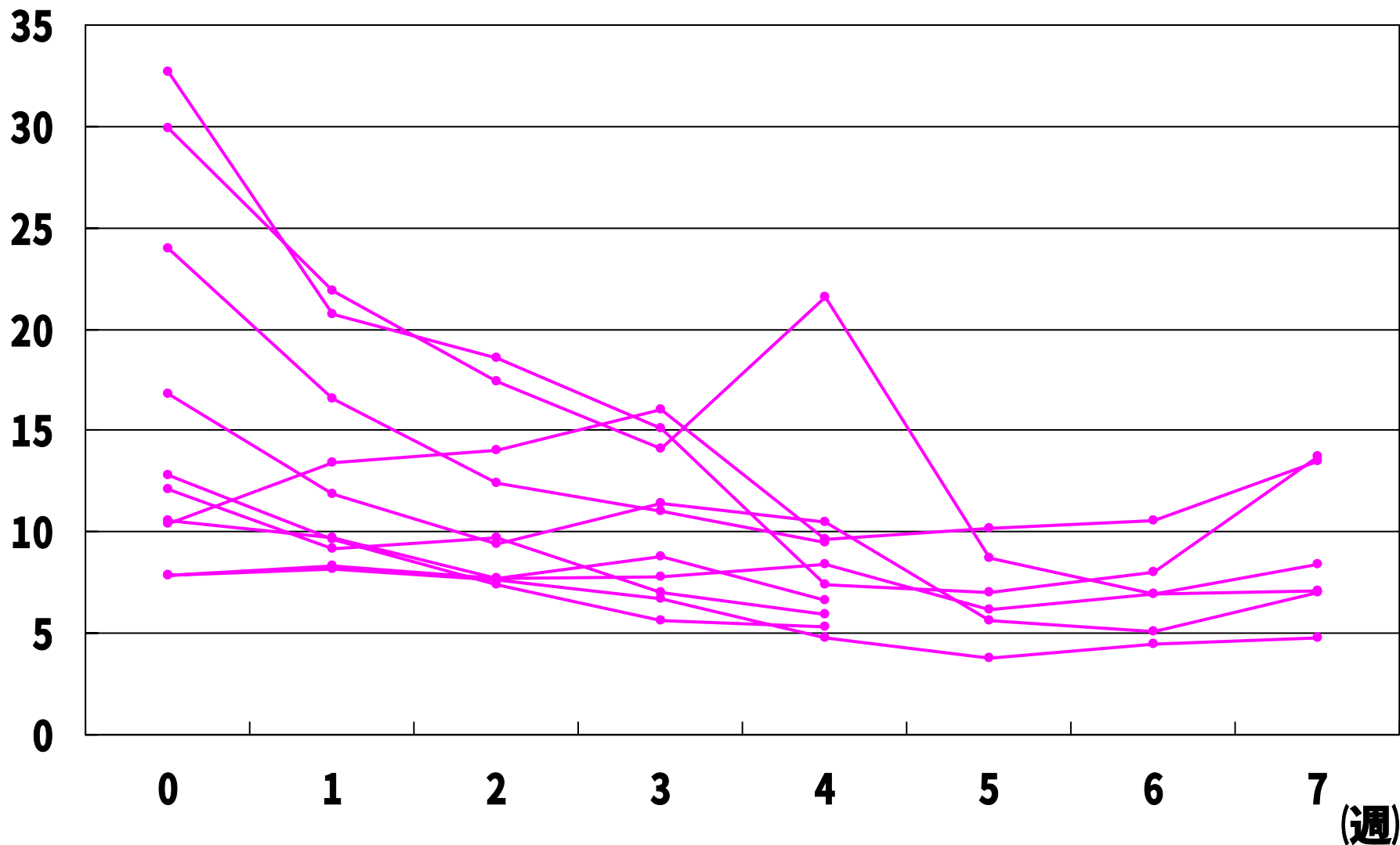
治療中の白血球数の推移

WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)



治療中の血小板数の推移

Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)



Low dose FP+peg-IFN+RT 奏效症例

Pre

Post



- **当科のLow dose FP + Peg-IFN α -2bおよびRT併用療法は、安全に施行できた。**
- **奏効例では長期生存が期待できた。**
- **HCV (+) 症例で奏効しやすく, HBV (+) 症例に奏効しにくい傾向があるかもしれない。**

新しい抗癌剤 (分子標的薬) ネクサバール (ソラフェニブ)

国内患者選択基準

1. 局所療法の適応とならない肝細胞癌
2. Child-Pugh A
3. PS 0～1
4. ヘモグロビン 8.5 g/dL 以上
5. 好中球 1500 / μ L より大
6. 血小板 7.5万 / μ L より大
7. 総ビリルビン 2.0 mg/dL 未満
8. AST,ALT 基準値上限の5倍未満

除外基準

1. **高血圧なし**
2. **血栓塞栓症，虚血性心疾患の既往なし**
3. **人工透析なし**
4. **脳転移なし**
5. **全身化学療法併用のなし**
6. **妊娠なし**

ネクサバールの副作用

海外第III相試験

発現率79.5%

- 下痢 (39.1%)
- 全身倦怠 (21.5%)
- 手足症候群 (21.2%)
- 発疹 (15.8%)
- 脱毛 (13.8%)

国内第I相試験

発現率96.3%

- リパーゼ上昇 (88.9%)
- アミラーゼ上昇 (59.3%)
- 発疹 (55.6%)
- 下痢 (55.6%)
- 手足症候群 (44.4%)

特に注意を要する副作用

- 出血
- 肝機能障害
- 間質性肺疾患
- 高血圧
- 手足症候群
- 皮膚症状 (Stevens-Johnson症候群など)
- 心筋虚血
- 腓酵素の上昇
- リンパ球, 血小板減少

ネクサバールによる手足症候群



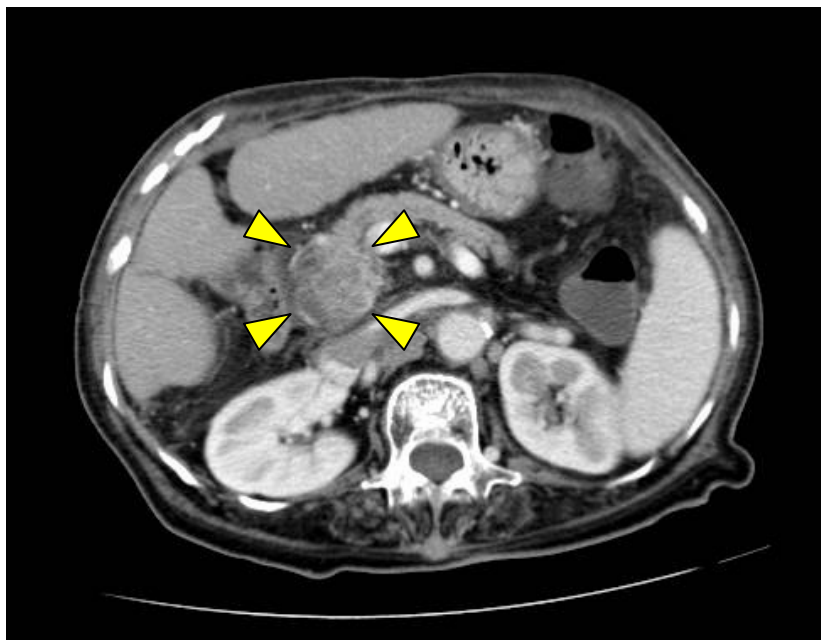
- 投与前に角質肥厚の処理
- 皮膚軟化剤 (尿素剤) の使用
- ステロイド系消炎外用剤の使用

当科におけるネクサバル投与例

	症例	Child-Pugh	投与理由	副作用 (Grade)	転帰
1	39F	A	肺転移	1	PD
2	74F	A	リンパ節転移	1	PR
3	69M	A	リンパ節転移	3 (肝障害)	SD
4	56M	A	骨転移	3 (手足症候群)	SD
5	66M	A	骨転移	1	SD
6	67F	A	肺転移	3 (皮膚症状)	判定未
7	83M	A	TACE困難	3 (手足症候群)	中止

ネクサバール 奏効症例

Pre



Post



ネクサバールはSDを期待した治療

従来の全身化学療法、リザーバー動注療法と
どちらを選択すべきか？

私見

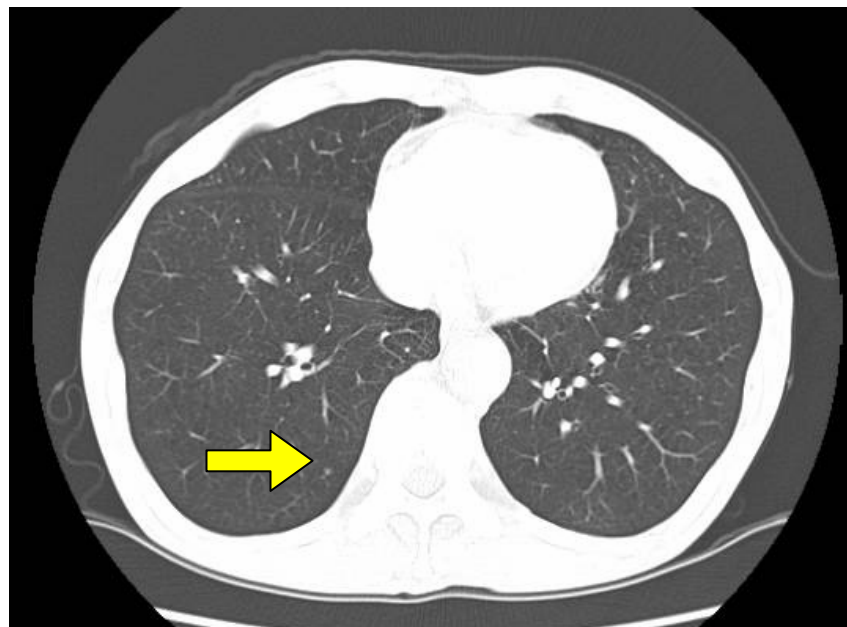
**肝外転移症例にはネクサバール
肝内限局症例には動注療法**

ティーエスワン+IFN 奏効症例

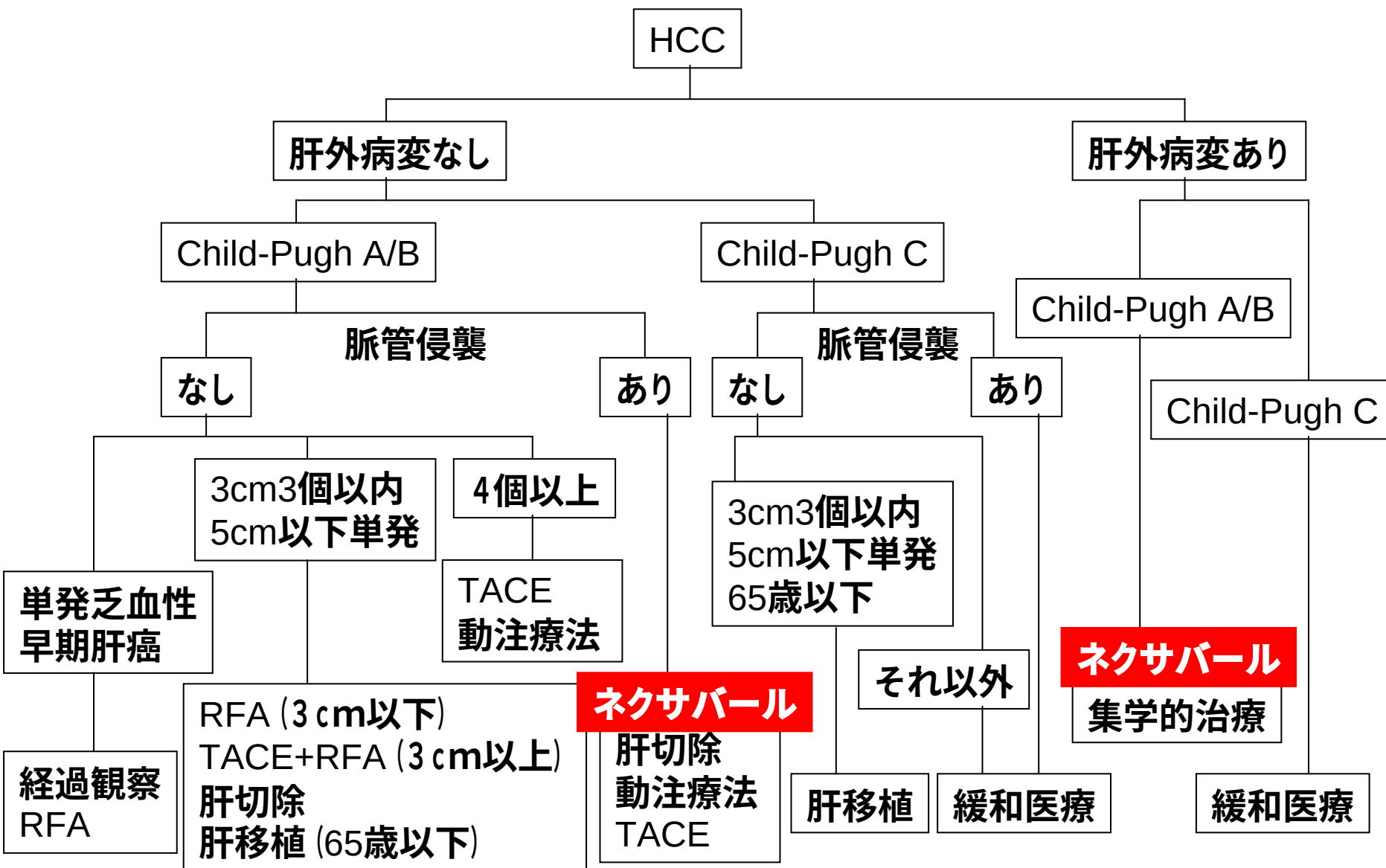
Pre



Post



肝細胞癌治療のアルゴリズム



今後の課題

- 動注療法とどちらが有効か？
- TACEとの併用効果は？
- 局所療法 (RFA, 手術) 後のアジュバント効果は？
- 他の全身化学療法との併用効果は？
- 他の分子標的薬との併用効果は？

肝癌治療は新しいステージへ！