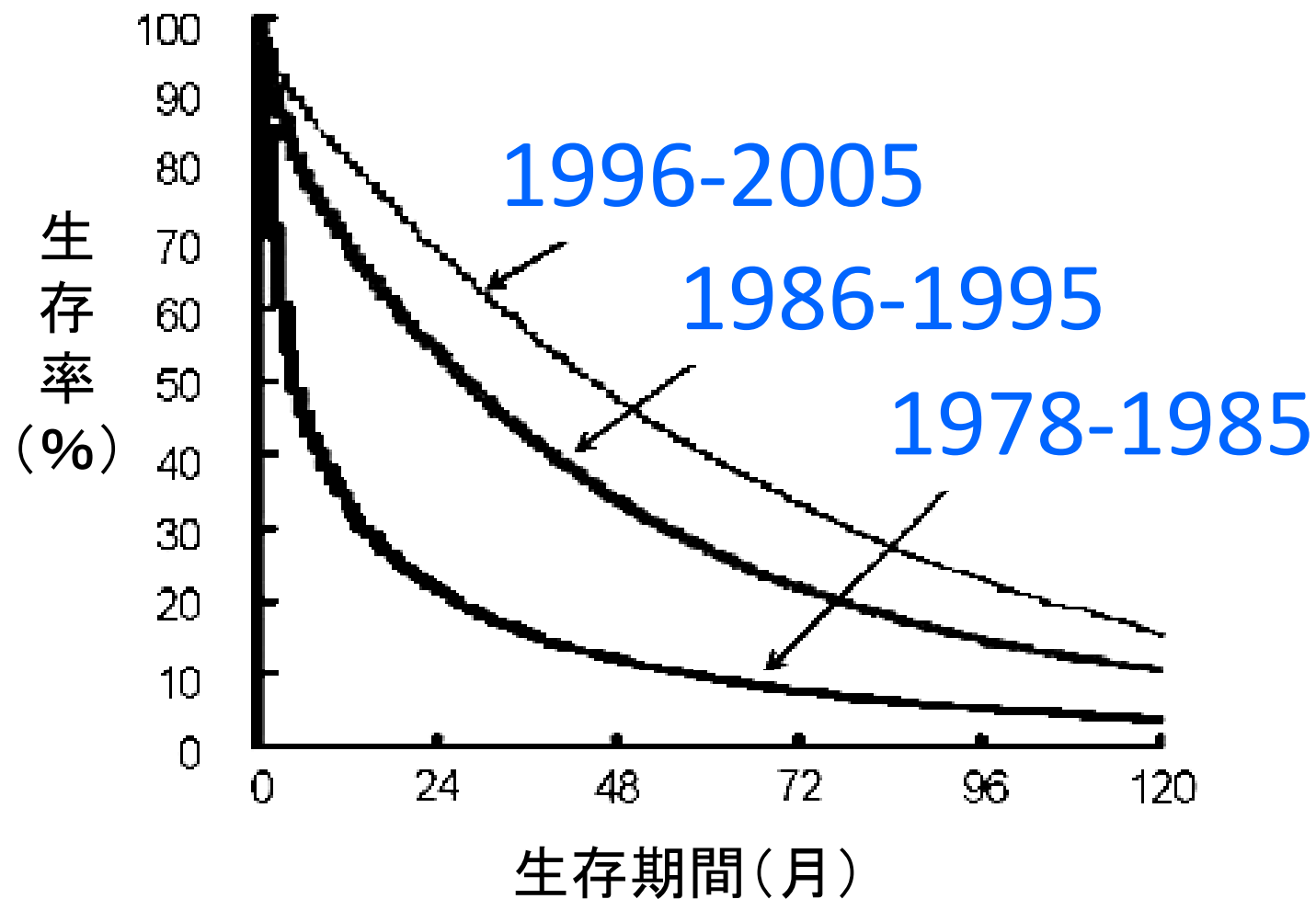


これからのがん診療 内科治療篇

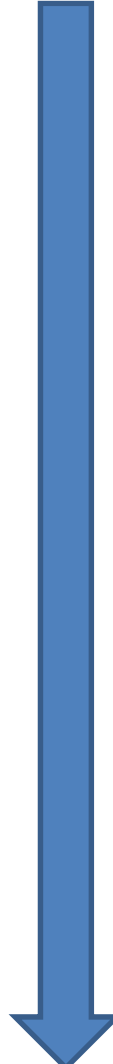
広島市立広島市民病院 内科
植松周二

肝細胞癌患者の生存率

第19回全国原発性肝癌追跡調査報告より



肝細胞癌内科的治療の歴史



1970年代 肝癌に有効な治療はなかった・・・

1985年頃 肝動脈化学塞栓療法(TACE)

1990年頃 経皮的エタノール注入療法(PEIT)

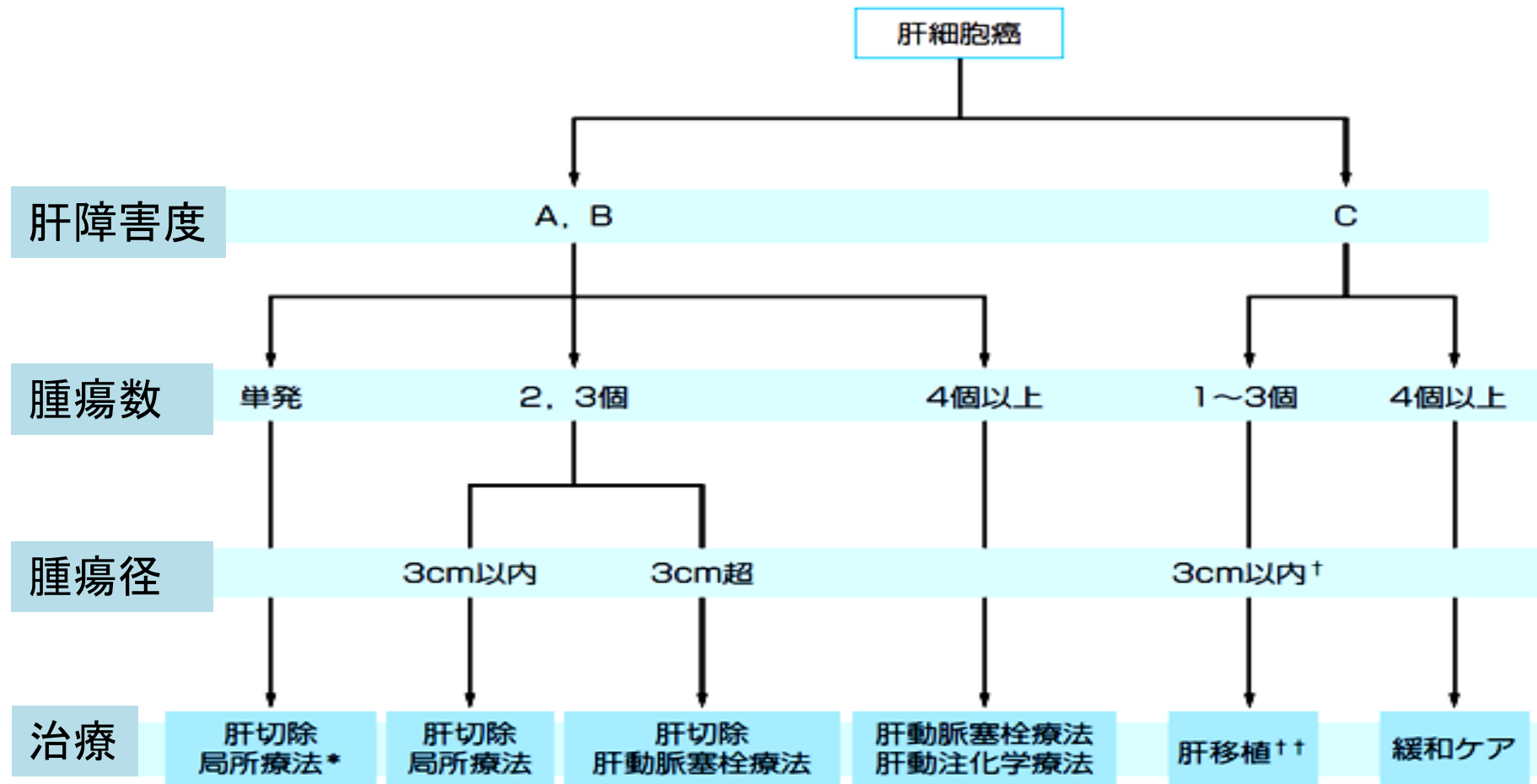
1995年頃 リザーバー肝動注化学療法(HAIC)

2000年頃 ラジオ波焼灼療法(RFA)

2009年 ソラフェニブ

科学的根拠に基づく治療アルゴリズム

肝癌診療ガイドライン2009年版より



* 肝障害度B, 腫瘍径2cm以内では選択

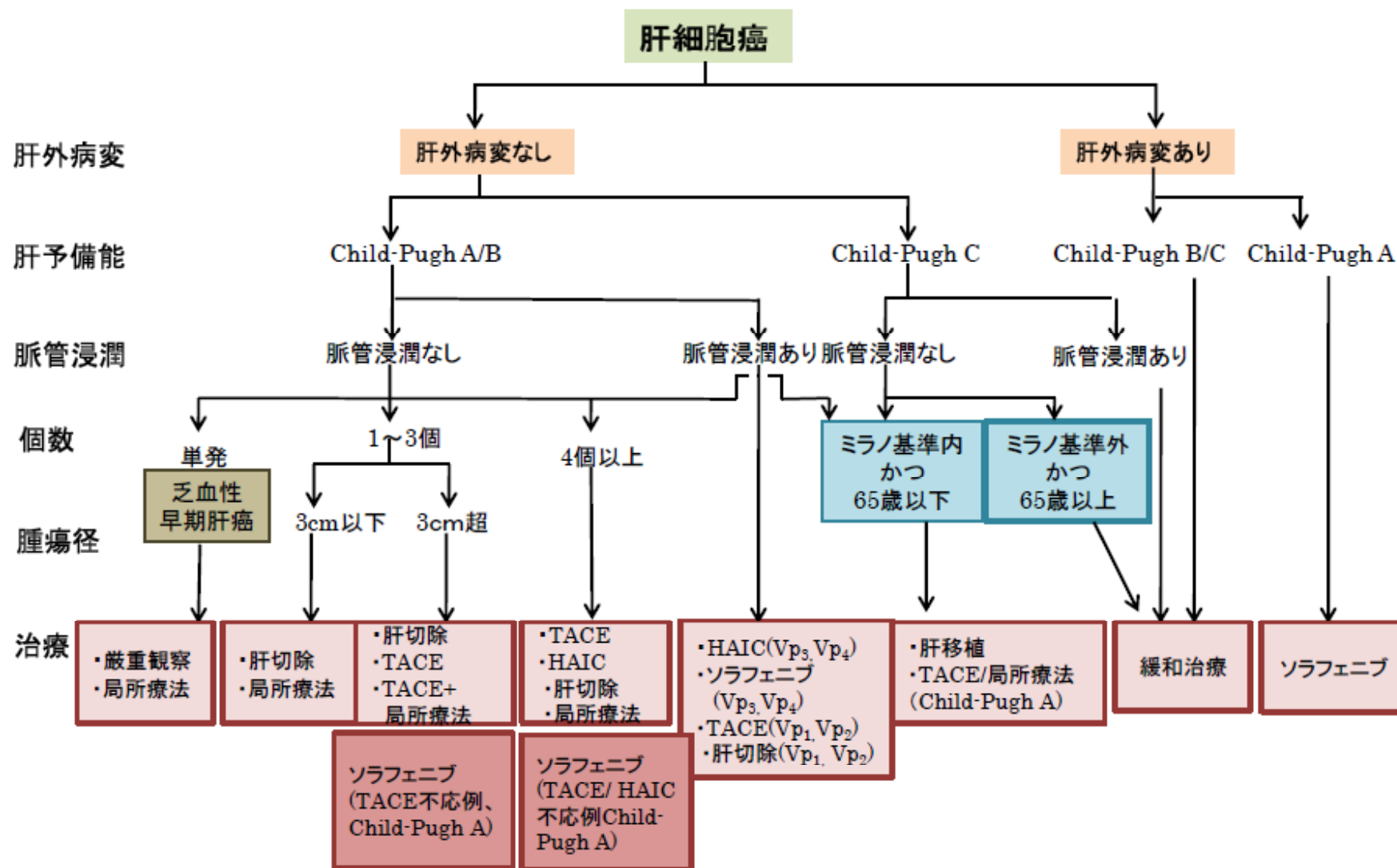
† 腫瘍が単発では腫瘍径5cm以内

†† 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。

コンセンサスに基づく治療アルゴリズム

肝臓診療マニュアル2010年版より



世界のHCCに対する治療

GIDEON試験中間解析より

	全体 (n=1571)	米国 (n=313)	欧州 (n=588)	ラテン アメリカ (n=59)	アジア パシフィック (n=450)	日本 (n=161)
手術,n (%)	294 (19)	34 (11)	83 (14)	4 (7)	108 (24)	65 (40)
局所療法,n (%)	871 (55)	152 (49)	257 (44)	17 (29)	310 (69)	135 (84)
TACE	722 (46)	116 (37)	186 (32)	9 (15)	289 (64)	122 (76)
RFA	242 (15)	31 (10)	86 (15)	9 (15)	55 (12)	61 (38)
Number of TACE treatments,n (%)						
TACEが行われた例数,n (%)	722	116	186	9	289	122
1	289 (40)	69 (59)	87 (47)	7 (78)	103 (36)	23 (19)
2	152 (21)	31 (27)	43 (23)	1 (11)	59 (20)	18 (15)
3-5	192 (27)	15 (13)	46 (25)	1 (11)	77 (27)	53 (43)
≥6	89 (12)	1 (1)	10 (5)	0	50 (17)	28 (23)
n	1323	268	500	51	382	122
HCCと初めて診断されてから ソラフェニブ投与開始までの 期間中央値 (月)	4	3	3	1	3	30
n	266	33	75	4	99	55
手術からソラフェニブ投与開始 までの期間中央値 (月)	14	10	18	3	11	32

Kudo M et al. AASLD (2011)

**早く見つけて治療を始めれば
生存期間が長くなるのは当然**

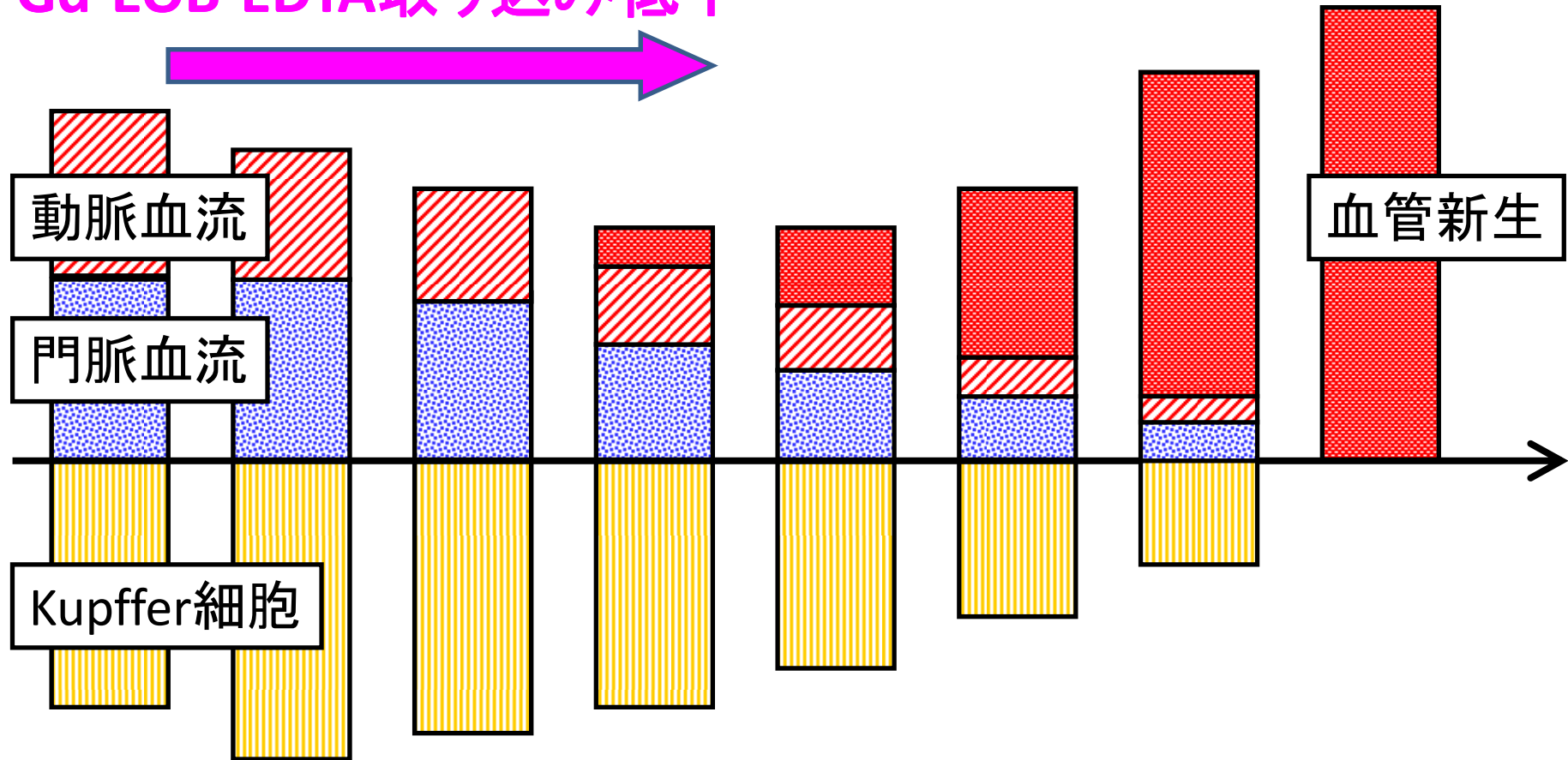
***Lead-time bias
VS
survival benefit***

**E0Bフリモビスト-MRIの登場で
超音波やCTで評価困難な
乏血性結節が多数発見!!**

発癌過程における変化

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



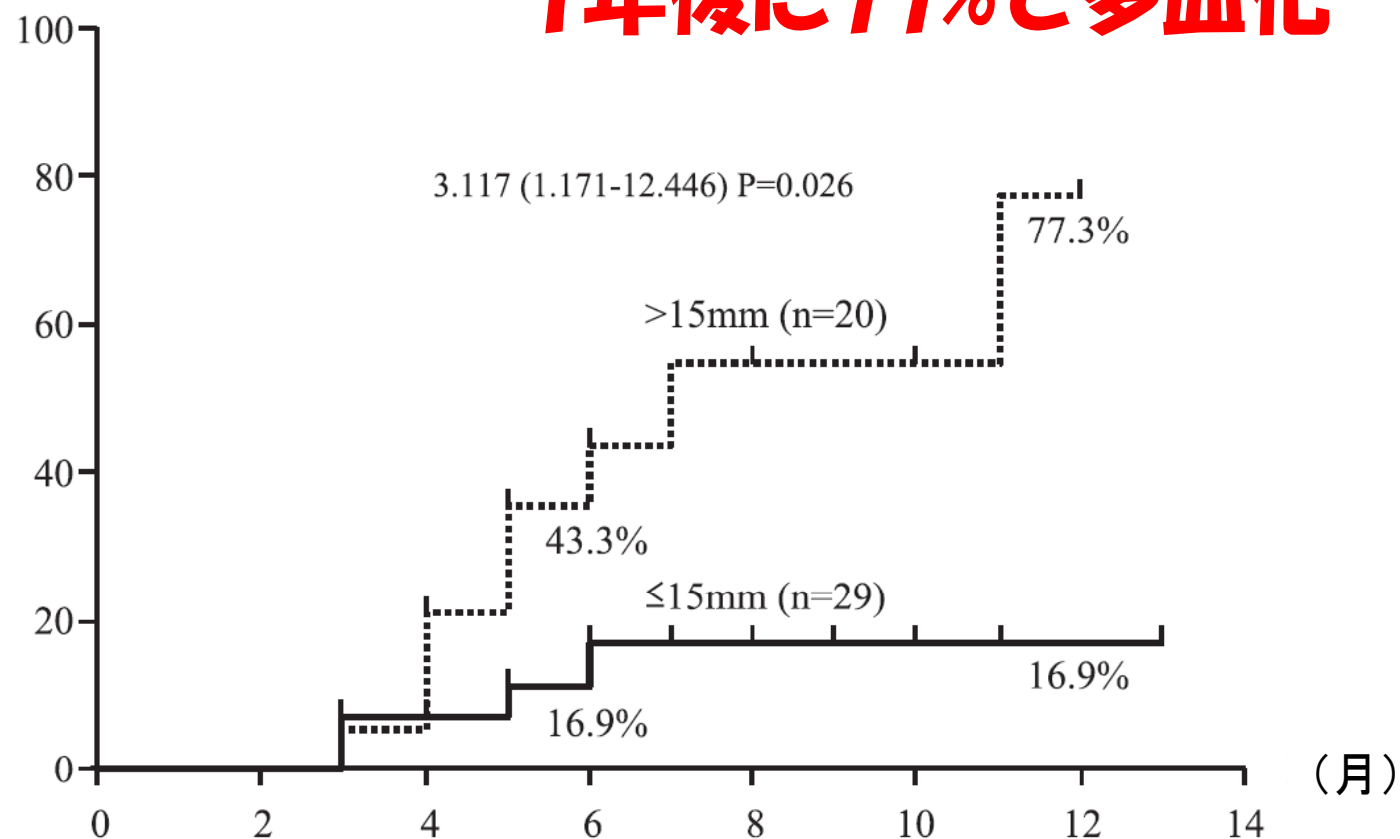
いつ治療を始めるのが妥当か？

**組織診断では
異型結節～早期肝細胞癌の診断は
限界あい**

EOB-MRIで指摘された 乏血性結節の多血化率

乏血性結節の多血化率
(%)

**15mm以上の結節は
1年後に77%で多血化**



慢性肝疾患に出現した乏血性結節

臨床的には、

- 15mm以上のとき
 - 結節内に多血部分が出現したとき
 - 増大傾向が確認されたとき
- に治療を検討

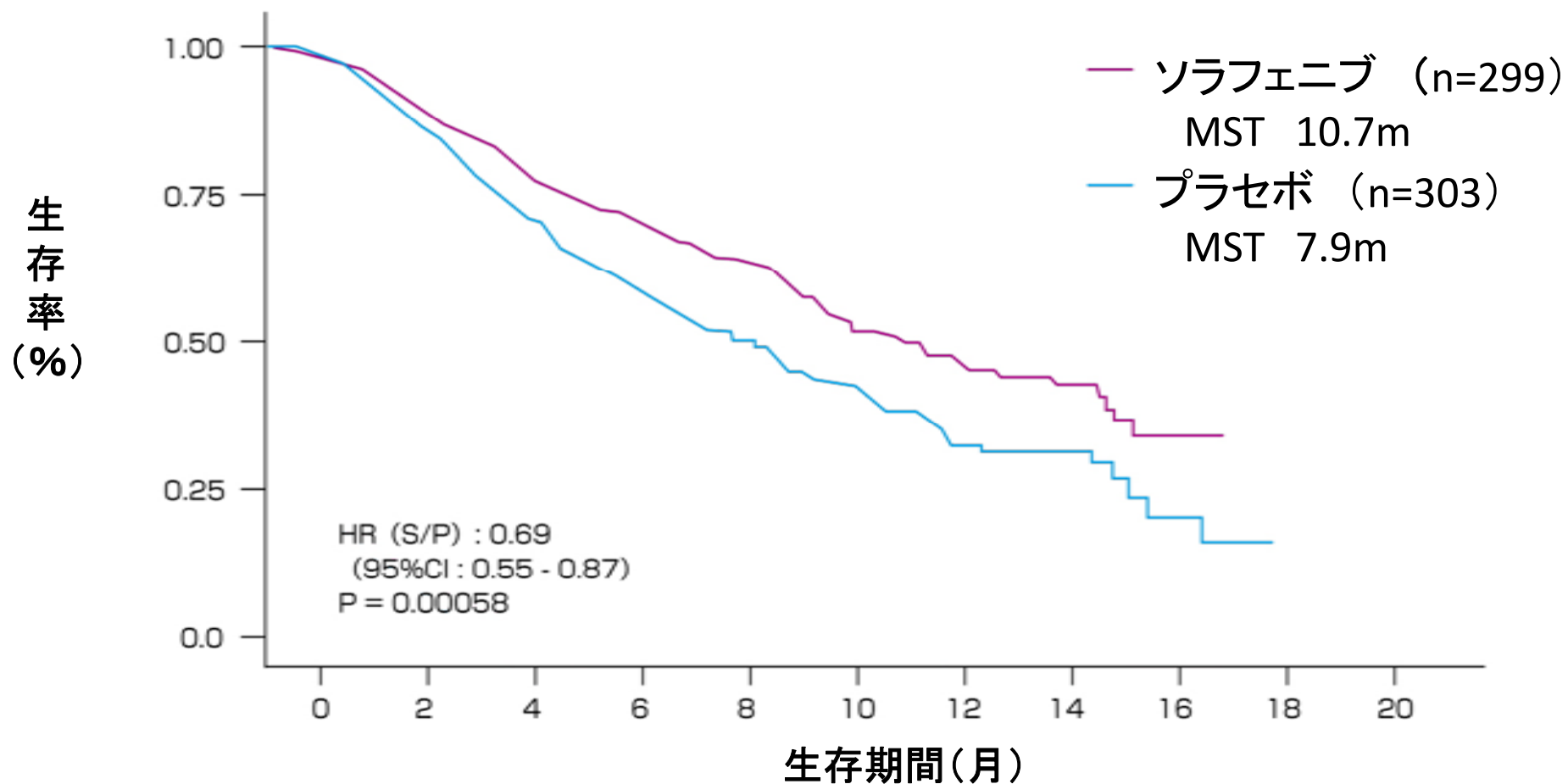
ソラフェニブ(ネクサバル®)

- 2009年に肝細胞癌に保険適応となった分子標的薬
- 腫瘍細胞増殖と血管新生を抑制

適応・・・切除不能な肝細胞癌

ソラフェニブのエビデンス

SHARP試験(欧・米・豪)



ソラフェニブの抗腫瘍効果

SHARP試験(欧・米・豪)

	抗腫瘍効果(%)
CR(完全奏功)	0
PR(部分奏功)	2
SD(安定)	71
PD(進行)	27

起こしやすいイソラフェニブの副作用

ネクスバール錠服用ハンドブックより
(内服開始後1週間～8週間に多い)

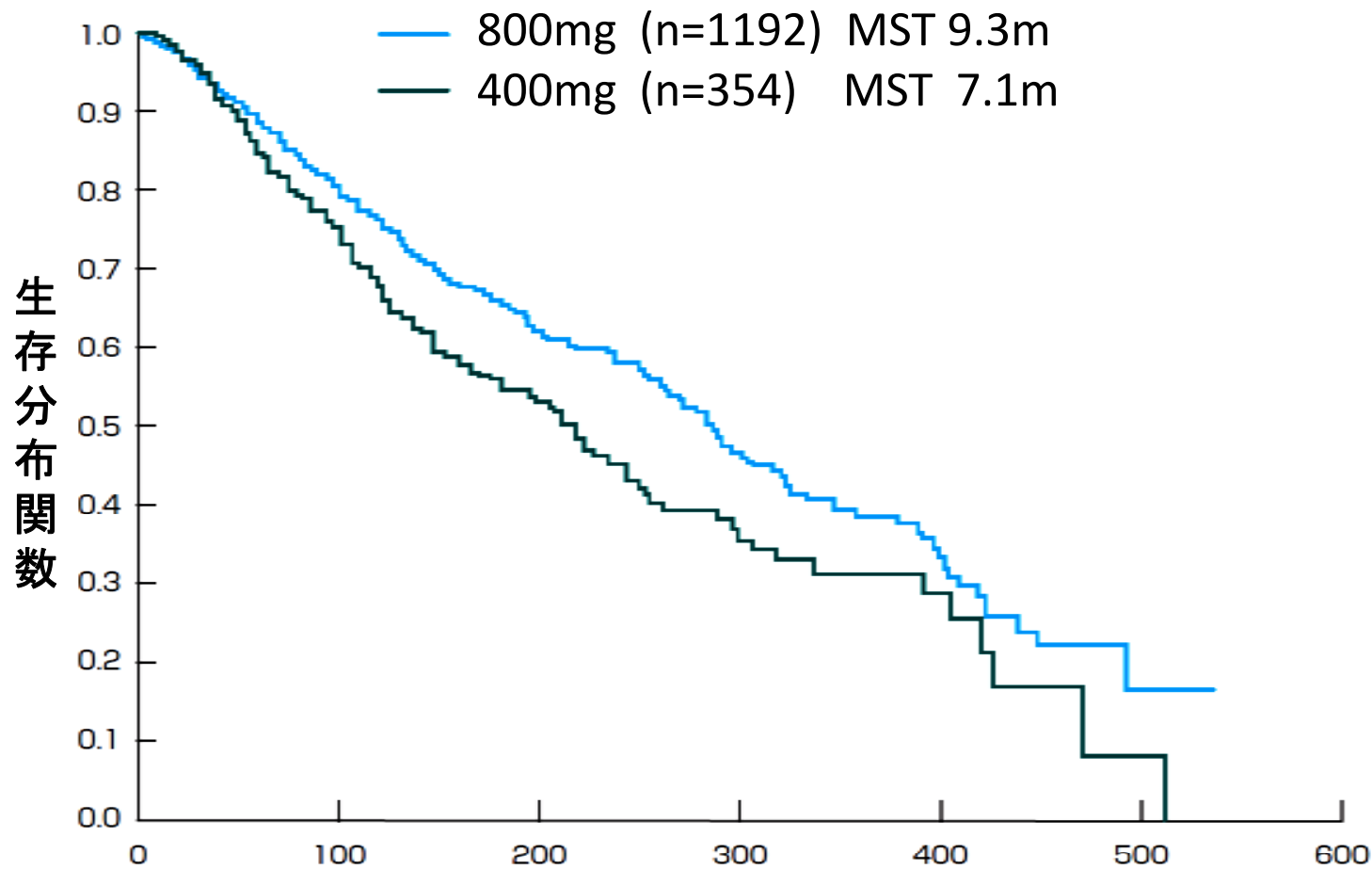
- | | |
|----------|-----|
| • 手足皮膚反応 | 55% |
| • 下痢 | 35% |
| • 脱毛 | 36% |
| • 高血圧 | 27% |

重大な副作用

Stevens-Johnson 症候群, 間質性肺炎, 消化管出血
心筋梗塞, 肝不全など

ソラフェニブ 800mg vs 400mg

GIDEON試験中間解析より



治療開始からの時間(日)

Marrero et al. AASLD (2011)

**ソラフェニブは1錠 5000円
標準量4錠で1日2万円、
1か月60万円**

**肝細胞癌患者みんなが
飲むわけにはいかない**

ソラフェニブ投与を考えるとき

肝機能が良いことが前提

1. 肝外転移（肺，骨，リンパ節，副腎）
2. TACEが不能または不応

TACE不応とは？

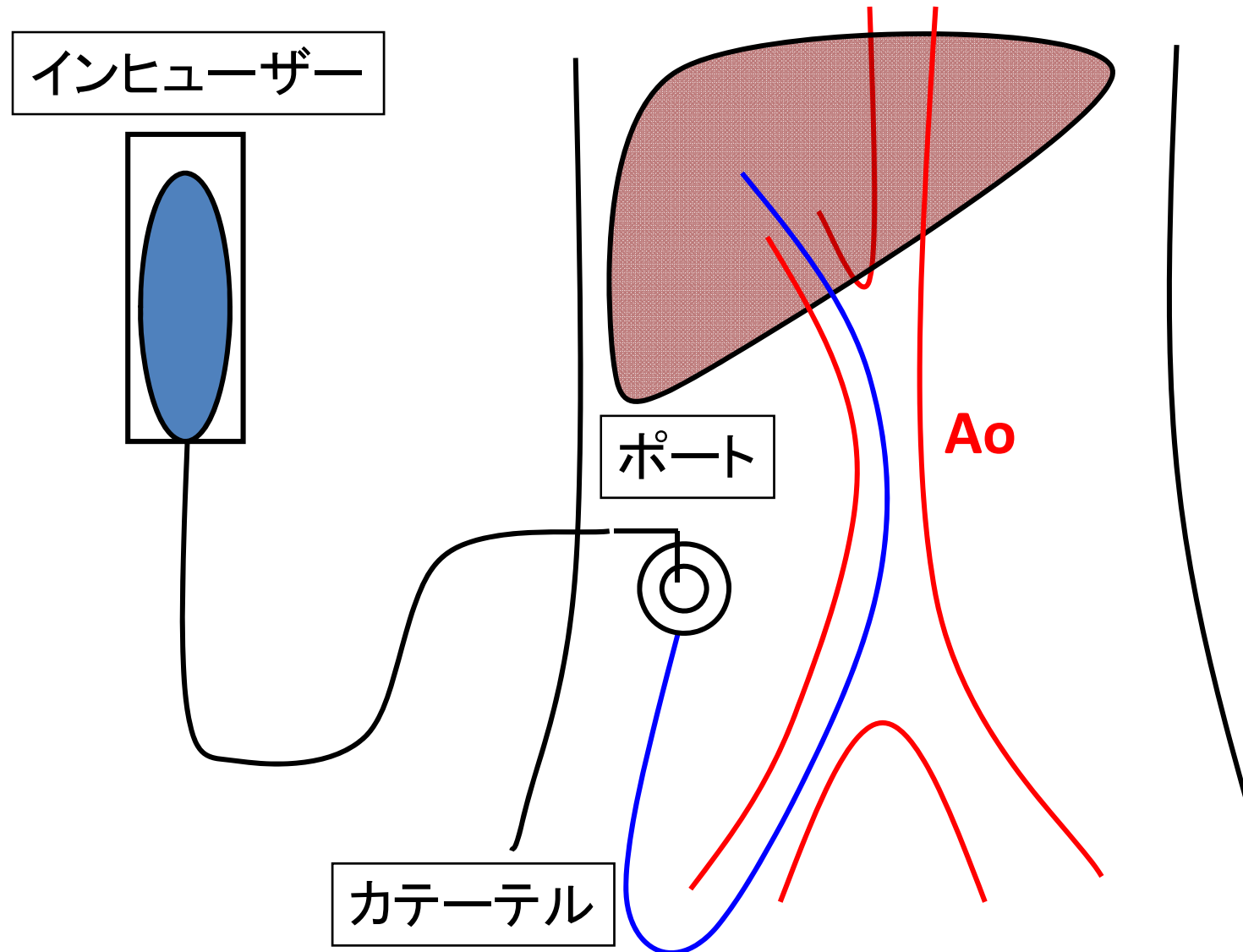
TACE不能

1. 腫瘍の栄養血管にカテーテル挿入困難
2. 門脈腫瘍塞栓Vp3～4
3. 脈管侵襲による巨大APシャントやAVシャント

TACE不応

1. TACE後のCTで、リピオドールの沈着が50%以下の場合や、新病変の多発が2回以上続く
2. TACE後に脈管侵襲や肝外転移が出現
3. TACE後の腫瘍マーカーの低下が一過性で、すぐに再上昇する

リザーバー肝動注化学療法



SILIUS試験

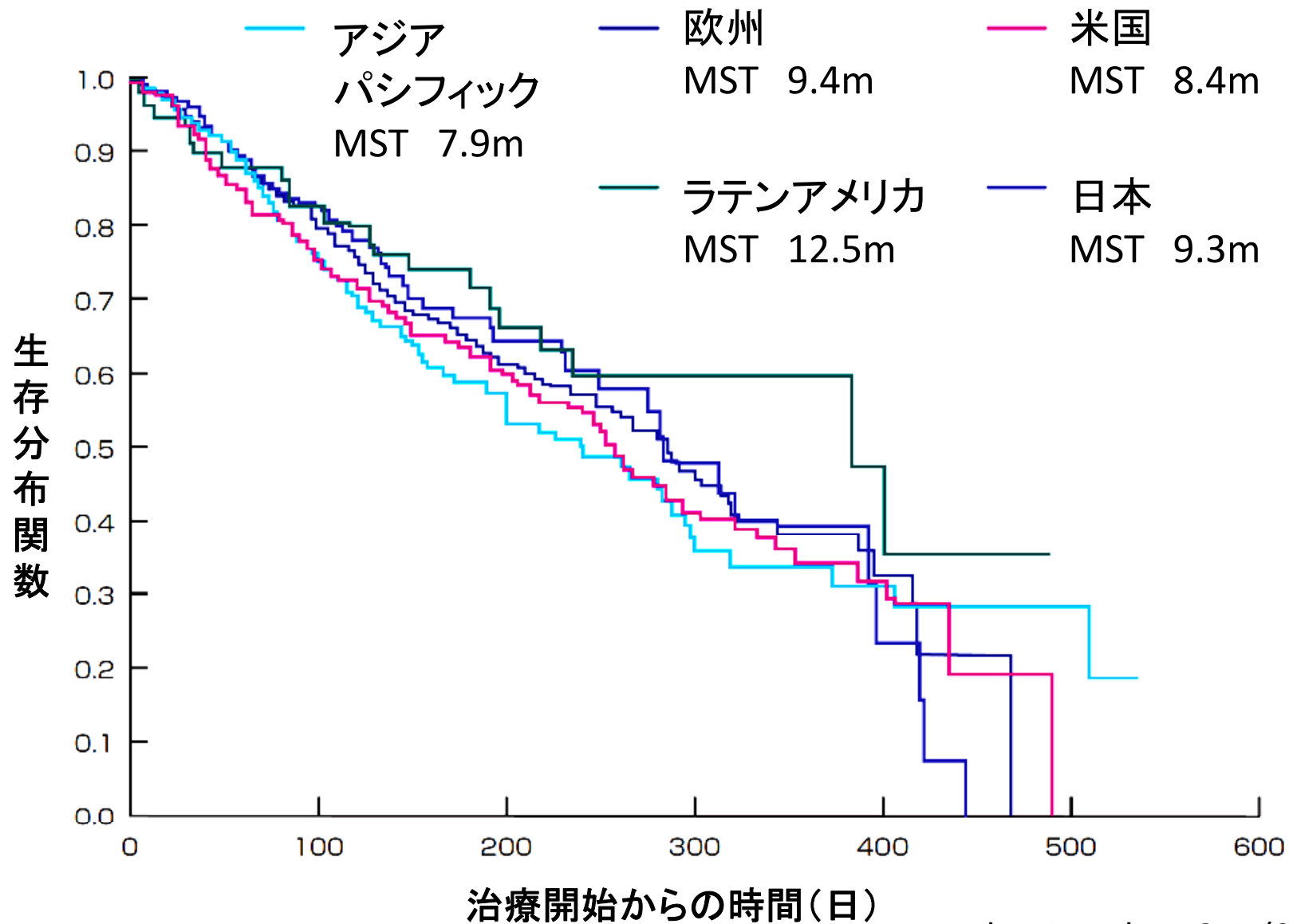
ソラフェニブ

VS

ソラフェニブ
+
肝動注化学療法
(Low dose FP)

ソラフェニブ開始からの生存率

GIDEON試験中間解析より



Kudo M et al. AASLD (2011)

従来治療とソラフェニブの コラボレーション (進行中の代表的な臨床試験)

- 手術, RFA後に **ソラフェニブ** vs **プラセボ**
- **ソラフェニブ** vs **ソラフェニブ+TACE**
- **ソラフェニブ** vs **ソラフェニブ+アイエーコール**

ソラフェニフの今後の課題

- いつ始めるか
- どう続けるか
- どう効果判定するか
- いつやめるか