

知っておくべき肝癌の診断と治療 内科的立場から第1部

広島市民病院内科 詫間義隆
K-net 2017年1月19日

診断

肝細胞癌で用いられる画像検査

- ① 腹部超音波検査 造影超音波
- ② 腹部CT検査
- ③ 腹部MRI検査 EOB-MRI
- ④ 腹部血管造影 Angio CT

肝癌における造影超音波と観察のポイント

①動脈優位相 (Early arterial phase)

feeding artery の同定

腫瘍染色の有無

(hypervascular or hypovascular)

② 門脈優位相 (Late vascular phase)

染色の持続時間

腫瘍辺縁の染色効果

③後血管相 (Post –vascular phase, Kupffer phase)

perfusion defectの有無

= 腫瘍の存在診断

Kupffer細胞の多寡

肝癌における造影超音波の役割

1) 腫瘍性病変の存在診断

動脈優位相＝多血性、乏血性

後血管相＝肝細胞癌の分化度

2) 腫瘍性病変の血流診断

動脈優位相～門脈優位相

3) 腫瘍性病変の質的診断

動脈優位相＝血管の形態

⇒MFI(Micro Flow Imaging)

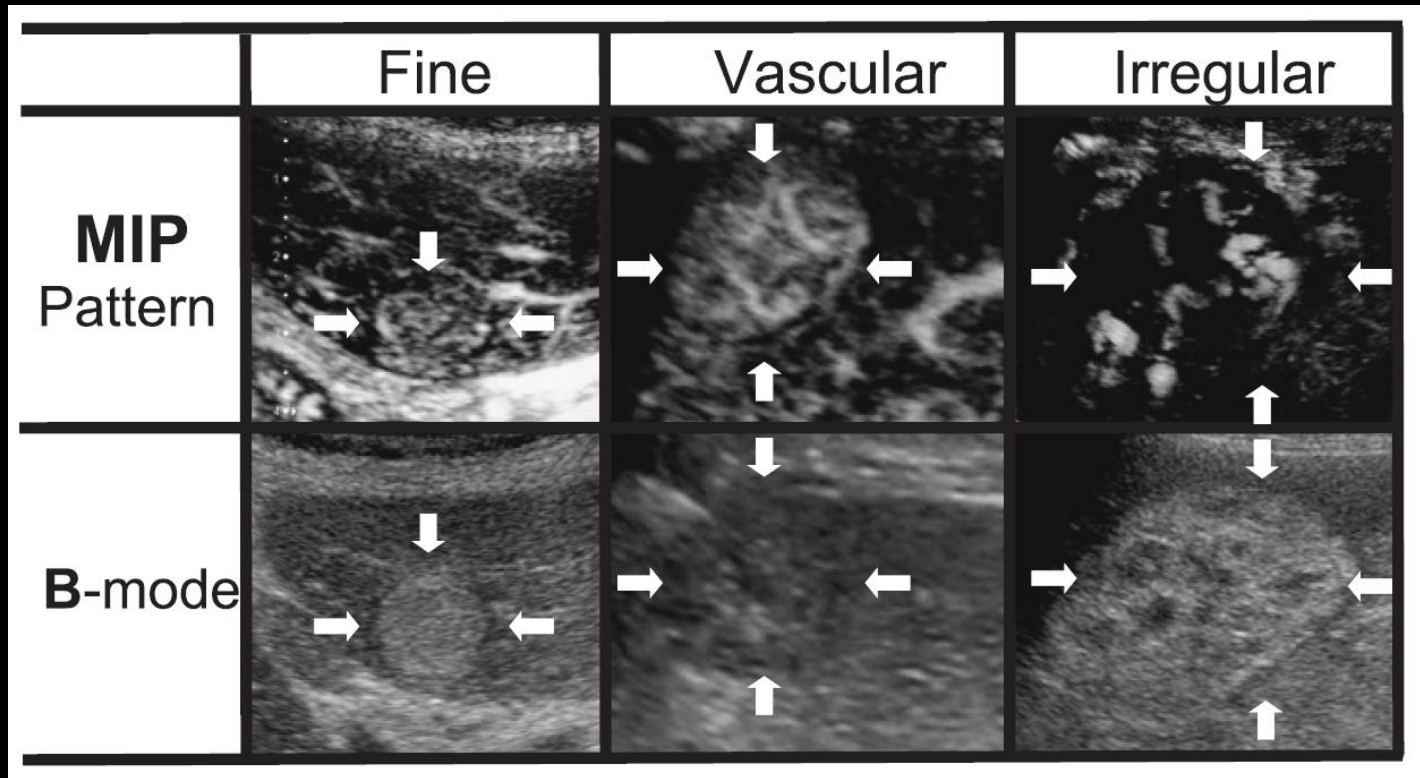
SMI(Superb Microflow Imaging)

後血管相＝Kupffer細胞の多寡

4) 肝細胞癌の治療・効果判定・再発診断

(RFA, PEIT, TAE)

MFIによる肝細胞癌悪性度診断



MFIなどのMIP 所見により

腫瘍内の血管構築を、微細均一な脈管のみ“Fine”

腫瘍血管を認識できる“Vascular”

太い腫瘍血管を含み不規則な形態を呈す“Irregular”に分類

→**Kupffer相のhypo + Vascular, Irregular で中分化以上の肝細胞癌であった**

SMI (Superb Microflow Imaging)

高分解能のドプラ技術・Advanced Dynamic Flow™(ADF)による微細な血流の描出の技術をベースに開発。

TOSHIBA Aplioシリーズに搭載されている
High Density BeamformingとReal-time Application platform
によって、さらに**低速の血流検出を高フレームレートで描出可能。**

SMIのテクノロジー

従来のフィルタ

従来フィルタは、臨床上有効な低流速微小血流モーションアーティファクトを区別できず、両者とも消されていた。

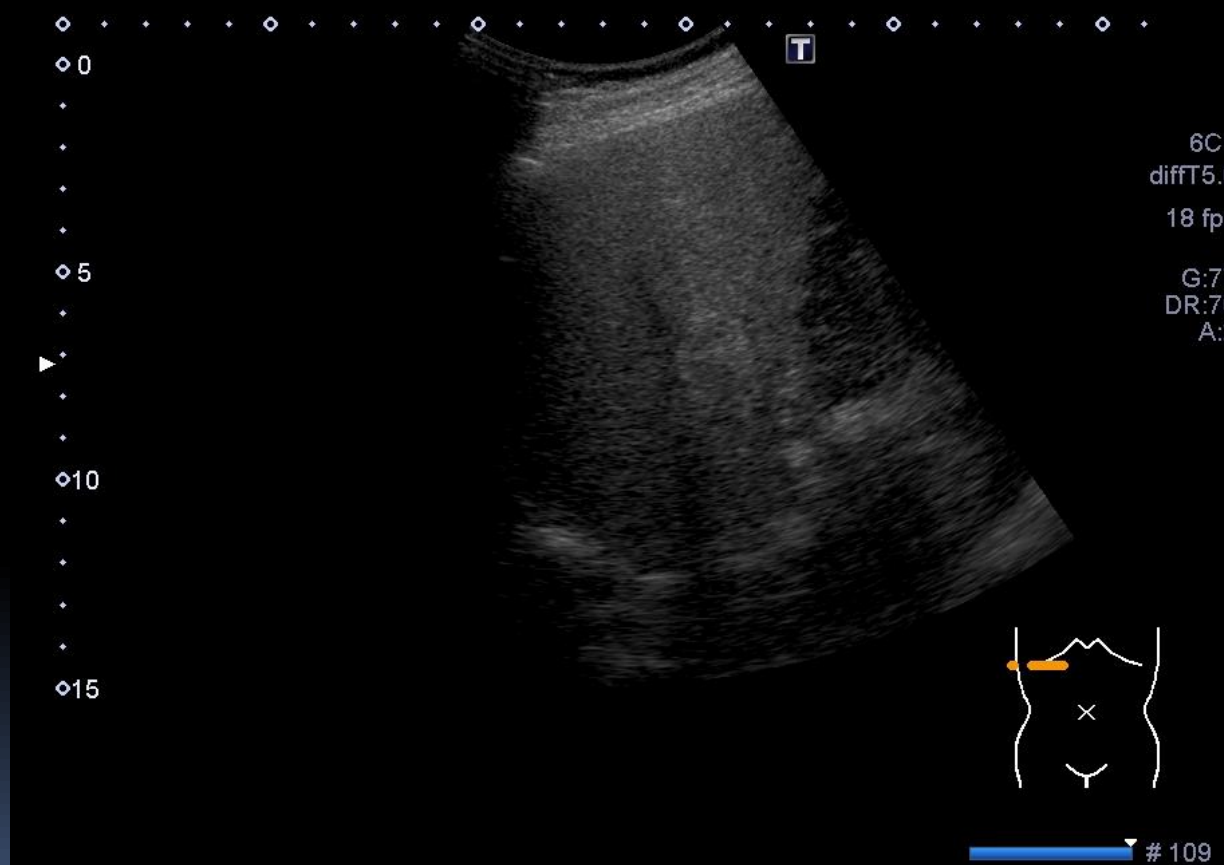


SMI技術

SMIでは、モーションアーティファクトの特徴を分析し、臨床上有用な信号をそのままにモーションアーティファクトを削除することができます。

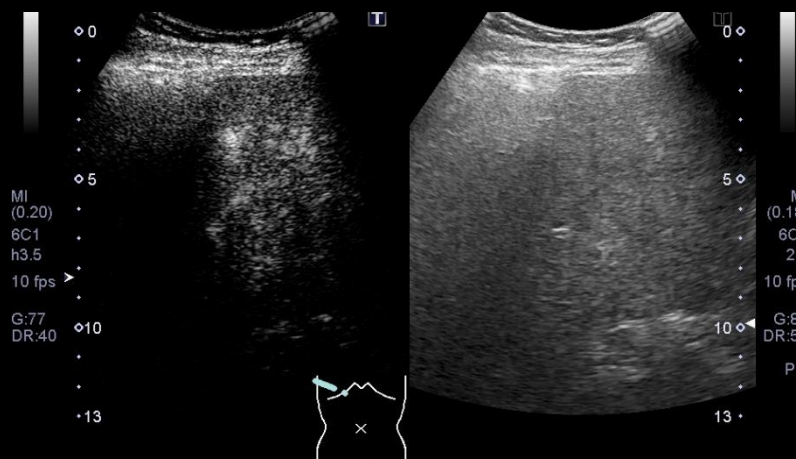


84歳 男性 高分化肝細胞癌 B-mode

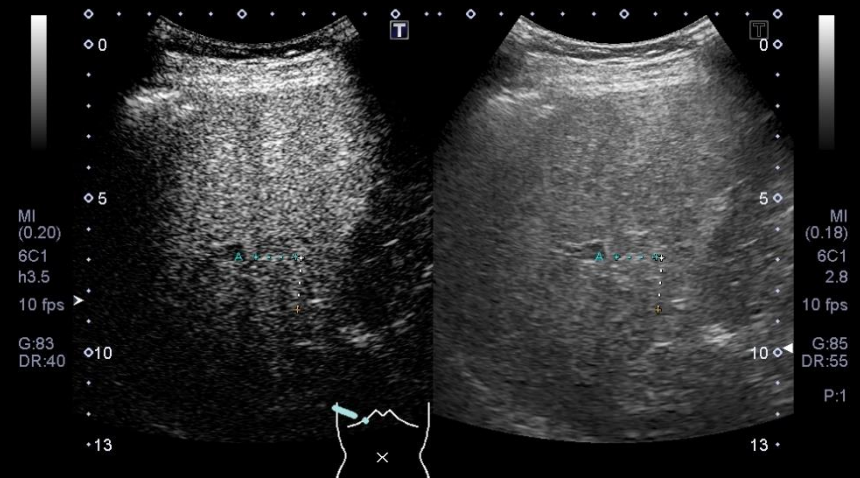


造影超音波

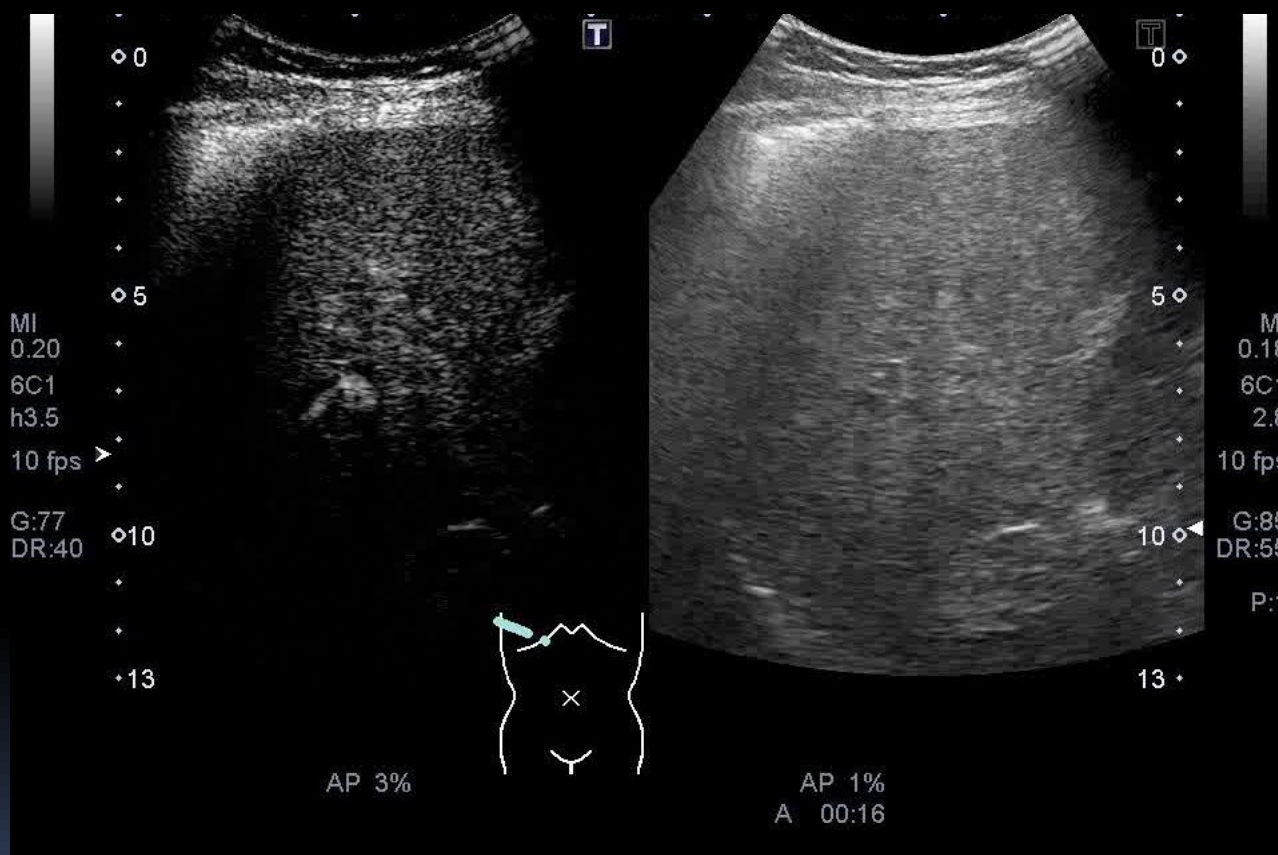
動脈優位相



後血管相



動脈優位相



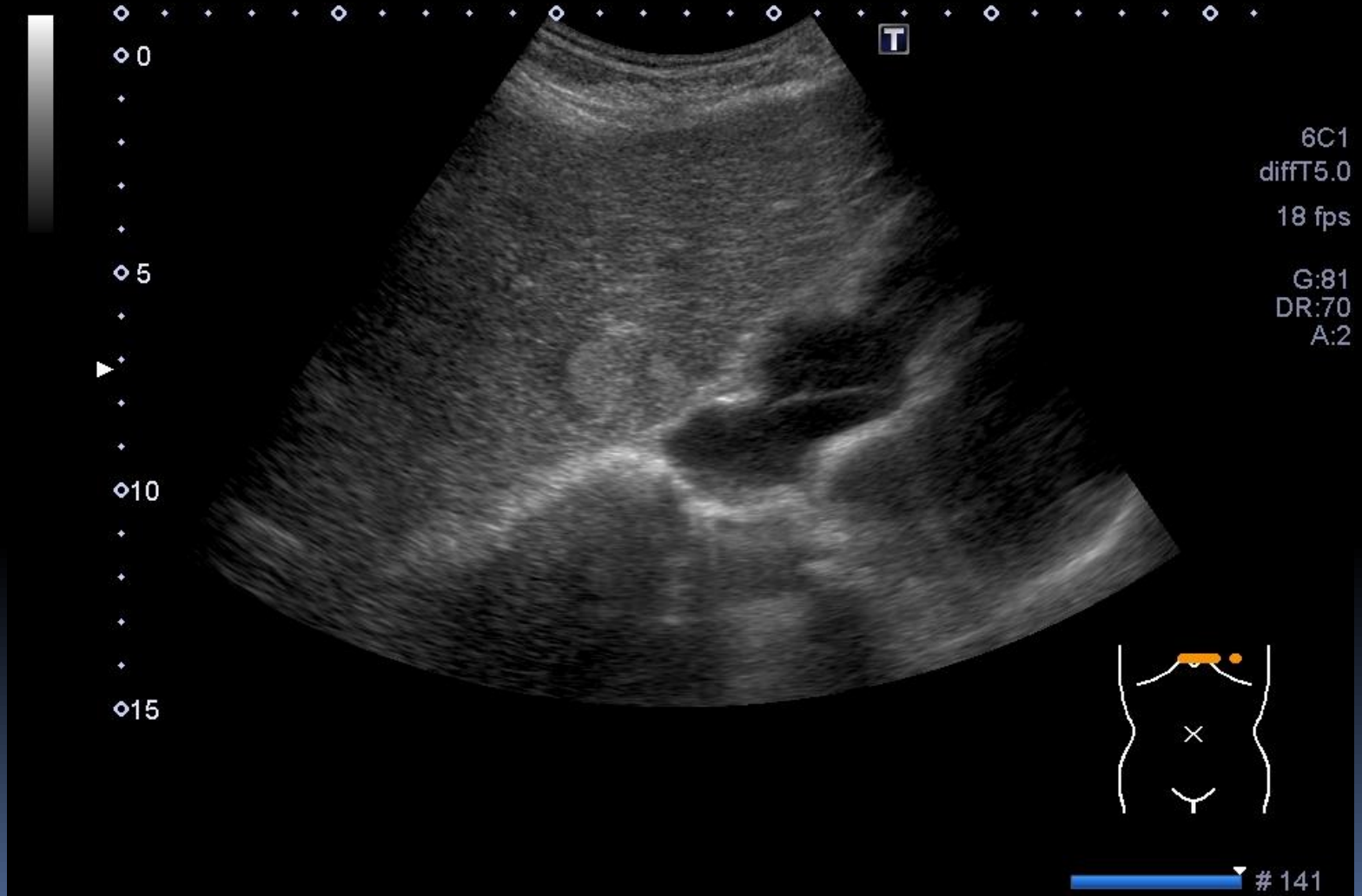
後血管相



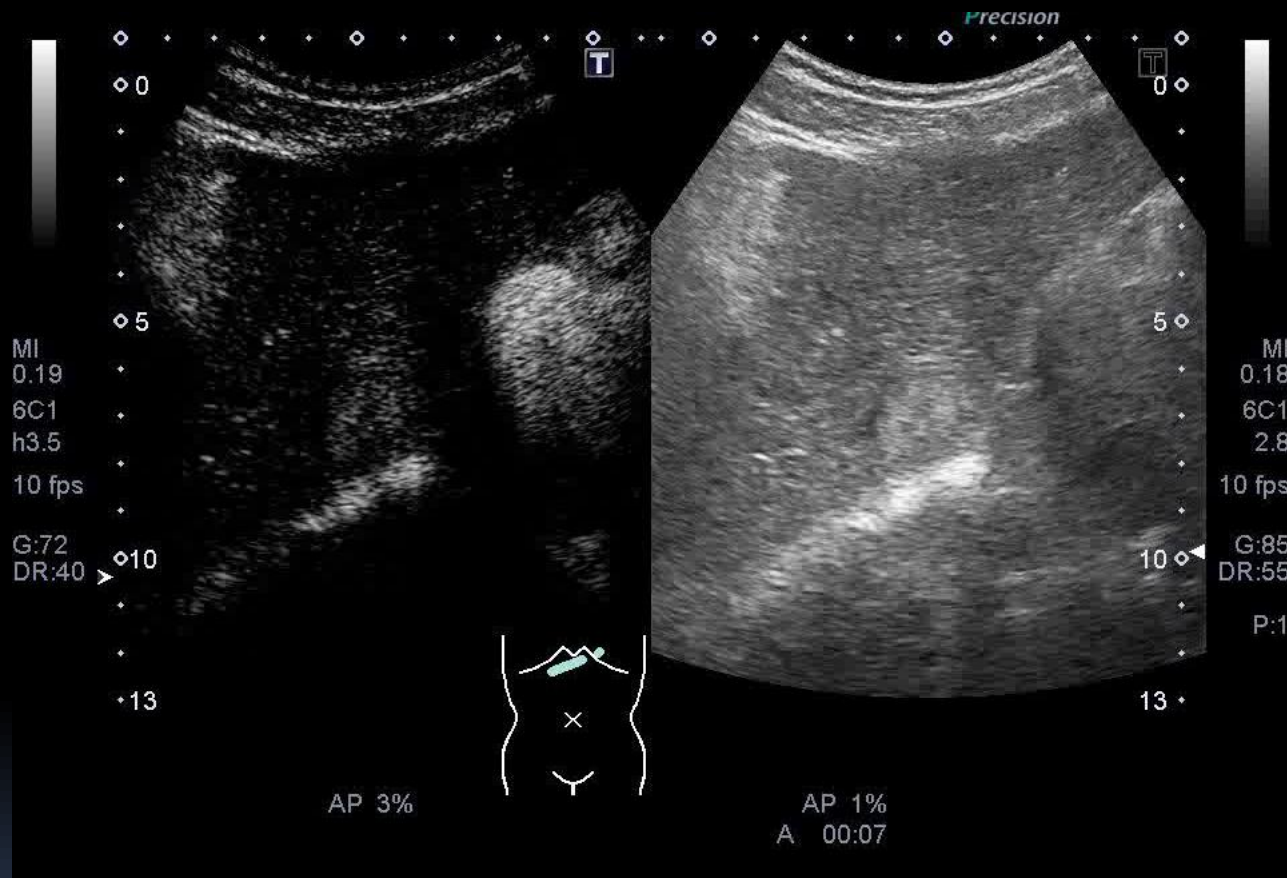
造影SMI



67歲 男性 中分化肝細胞癌 B-mode

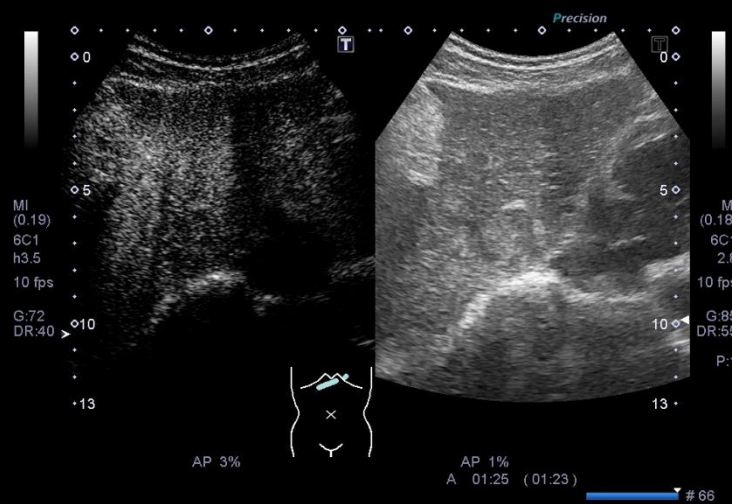


造影超音波 動脈優位相

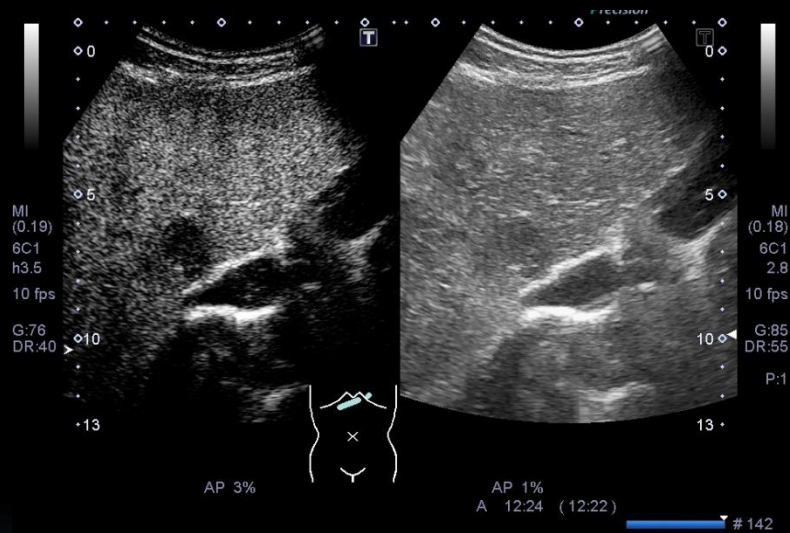


造影超音波

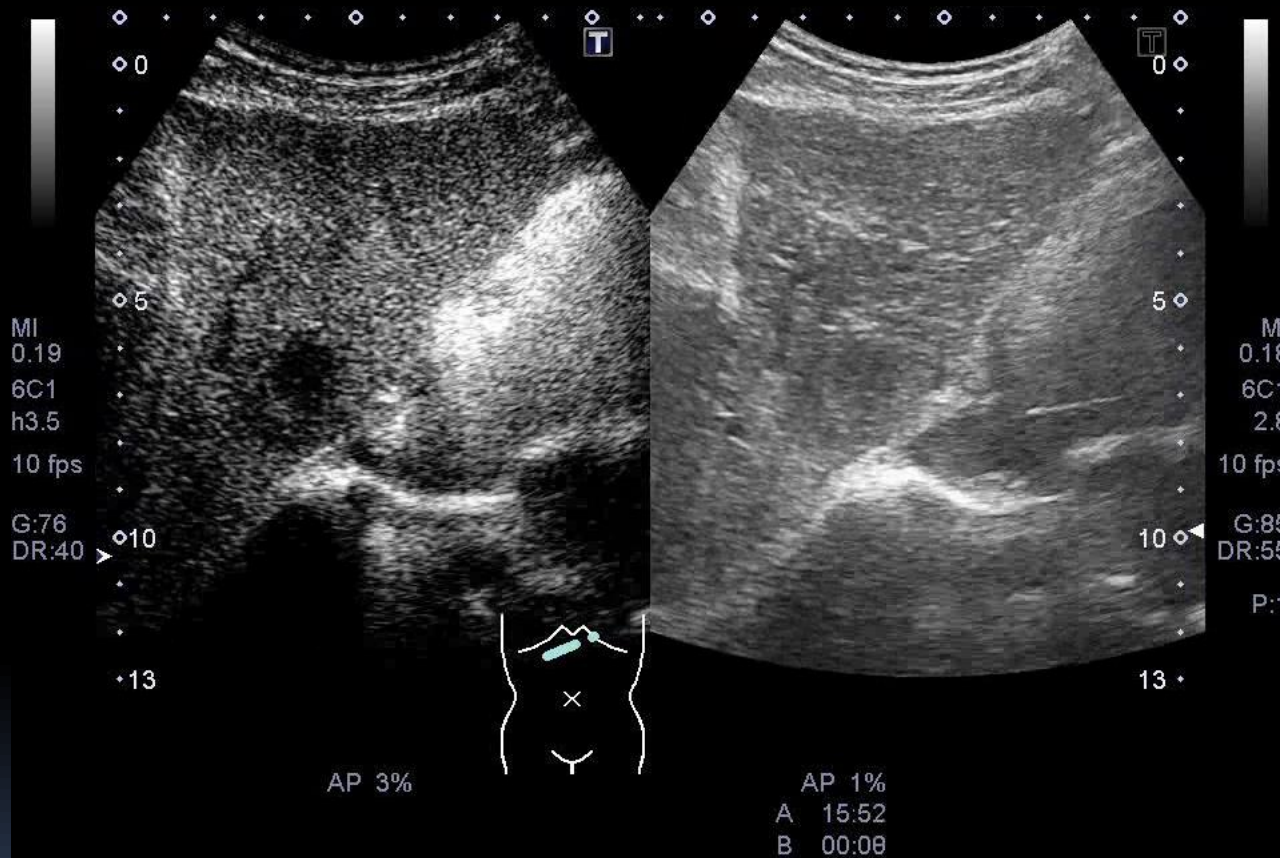
門脈優位相



後血管相



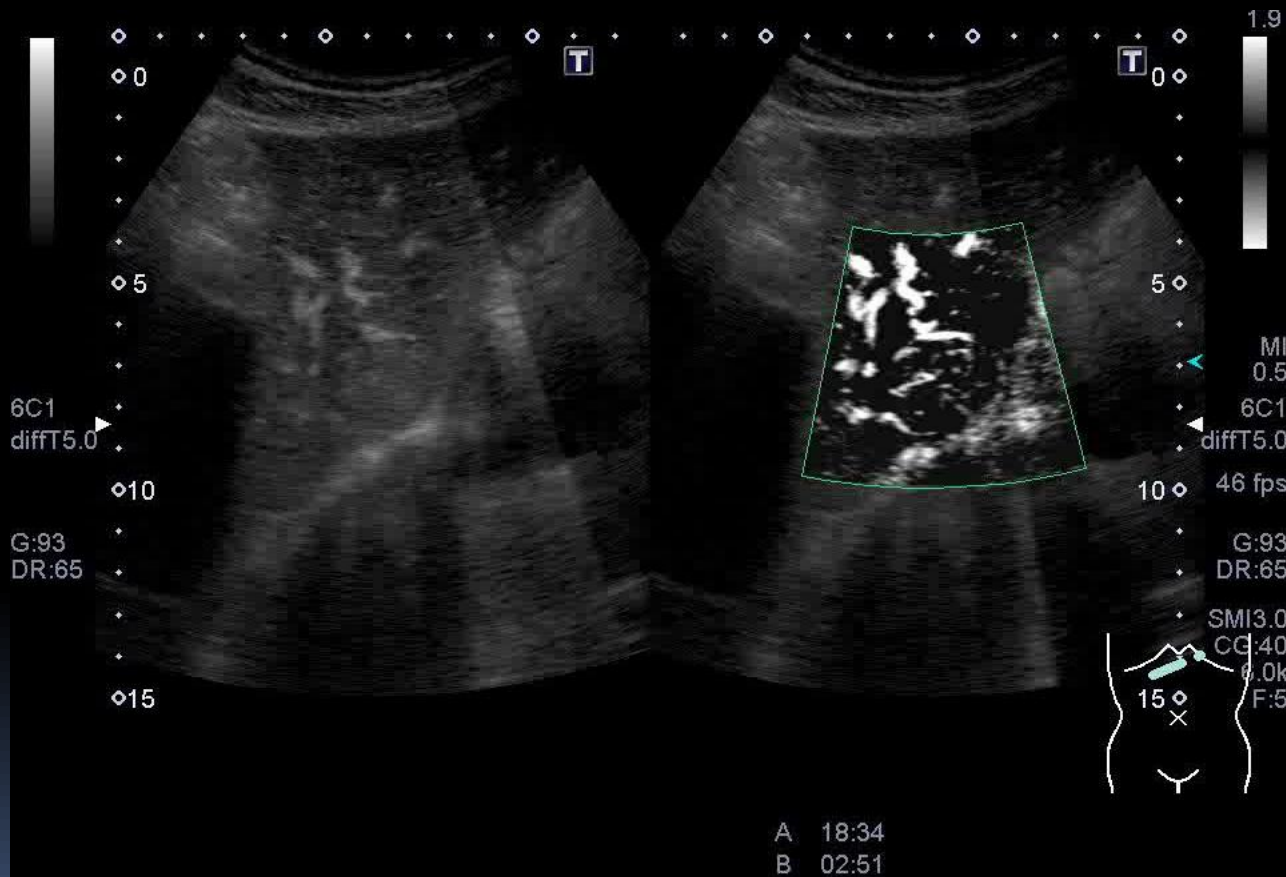
造影超音波 defect-reperfusion



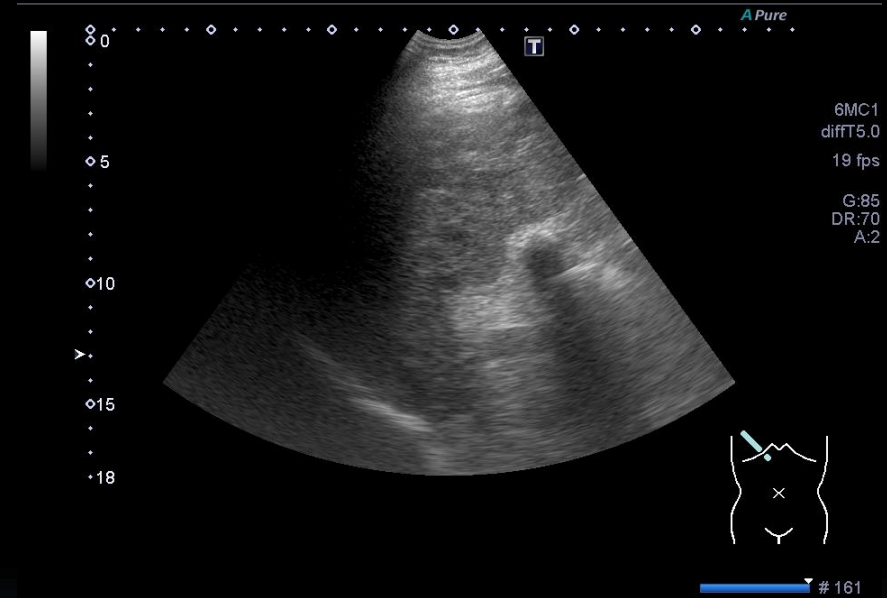
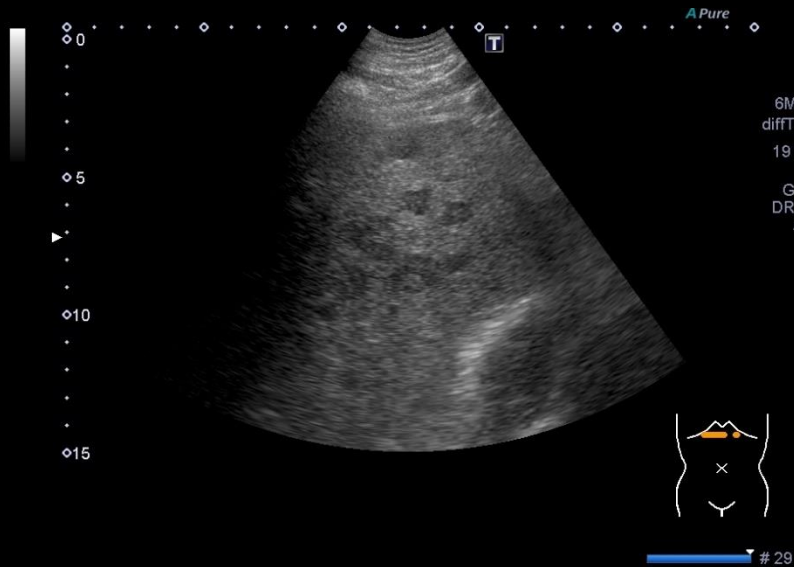
造影超音波 MFI(Micro Flow Imaging)



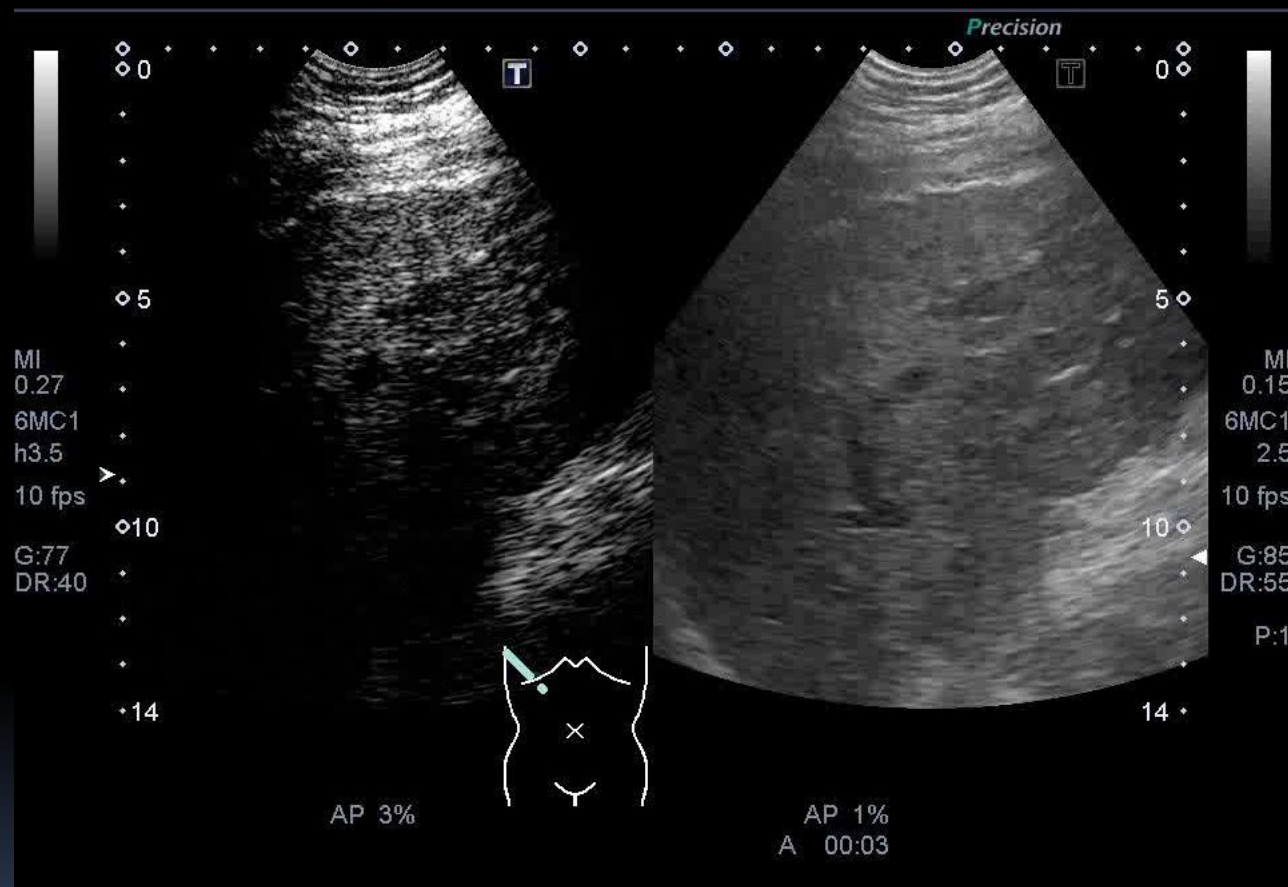
造影SMI



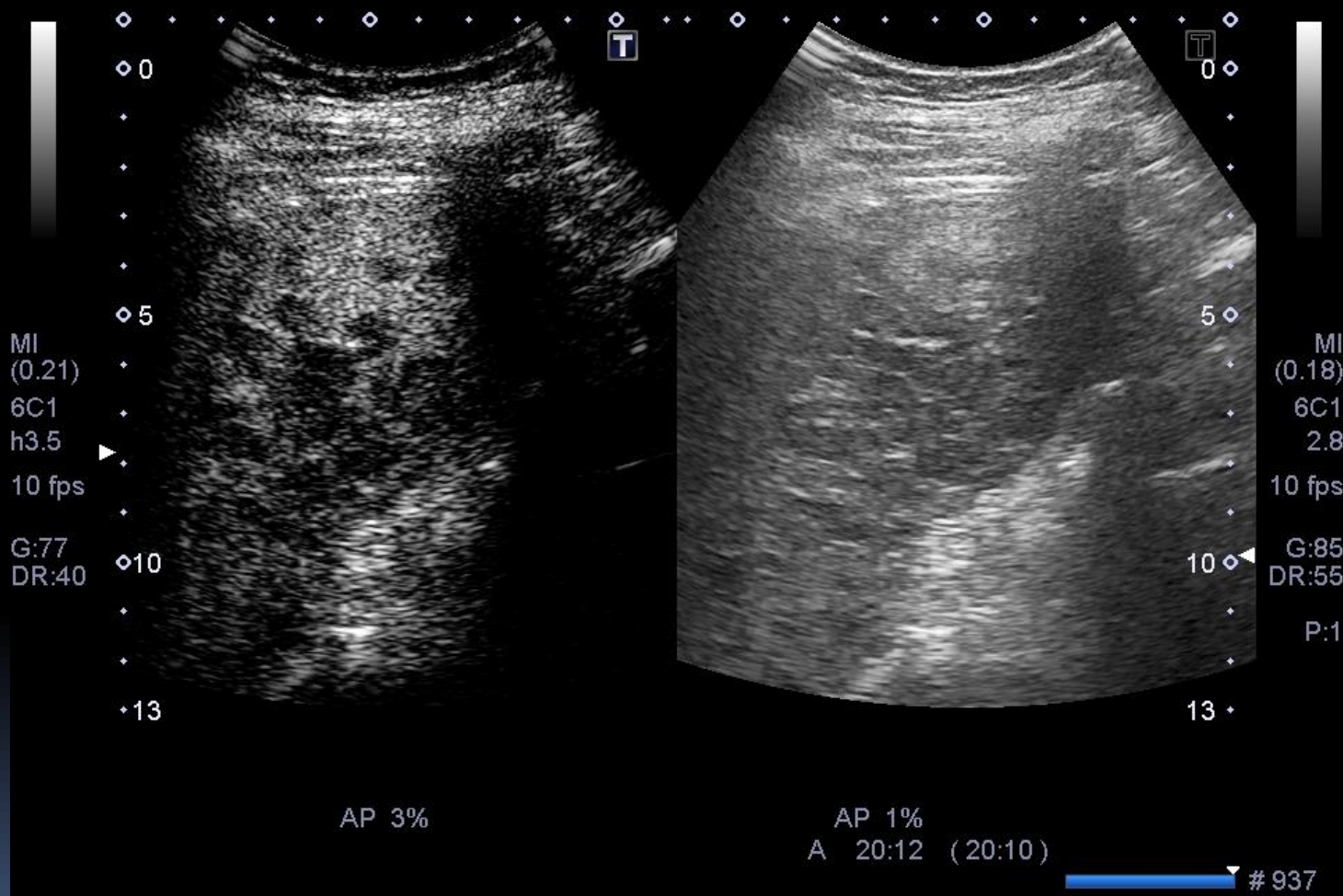
44歳 男性 低分化肝細胞癌 B-mode



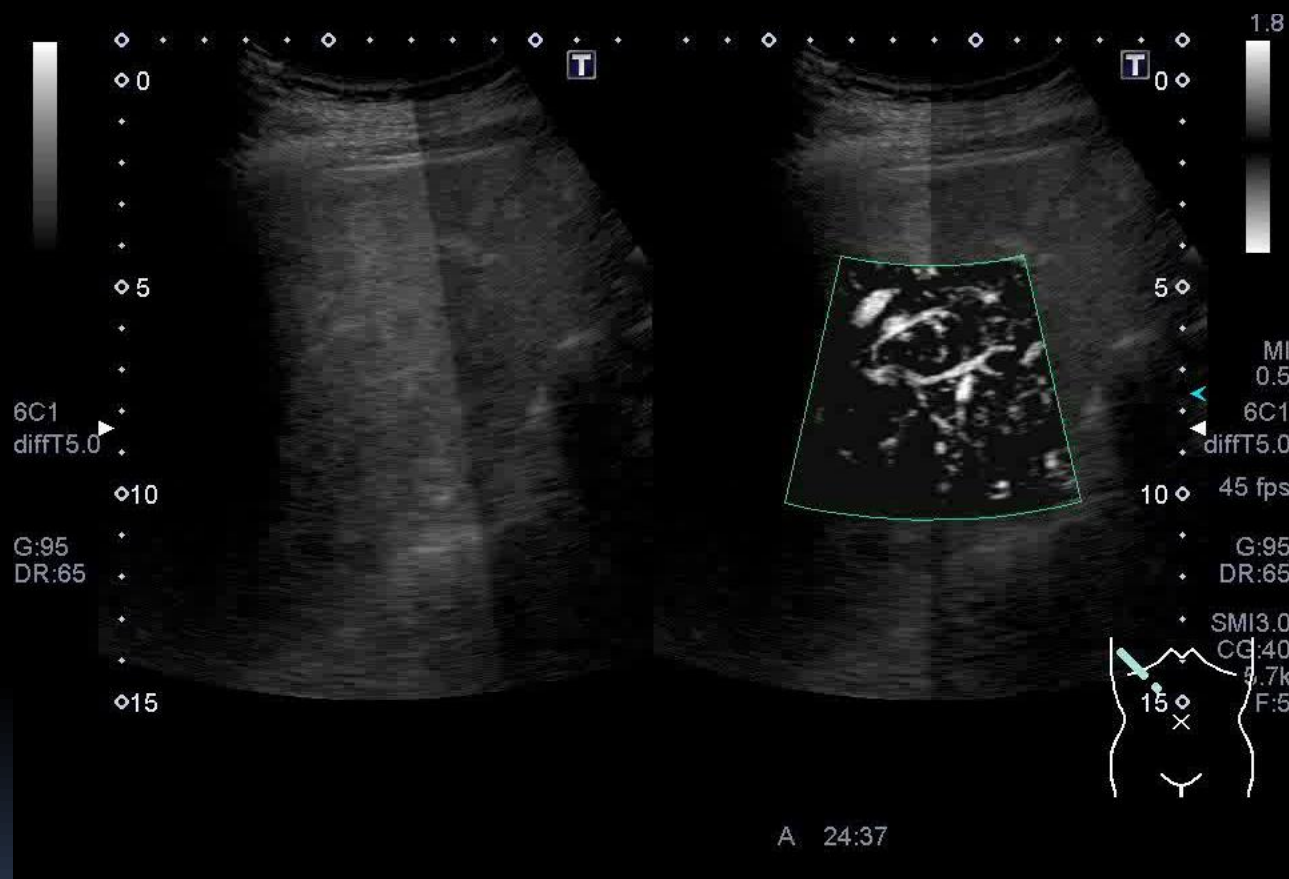
造影超音波 動脈優位相

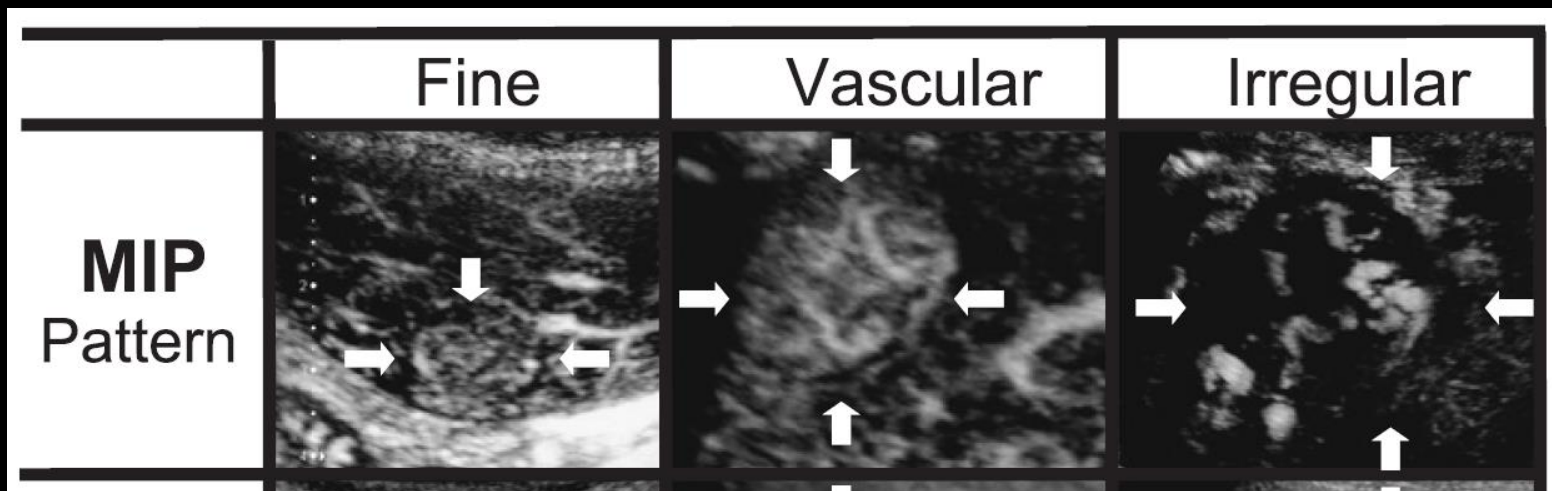


後血管相



造影SMI





SMI Pattern

Fine

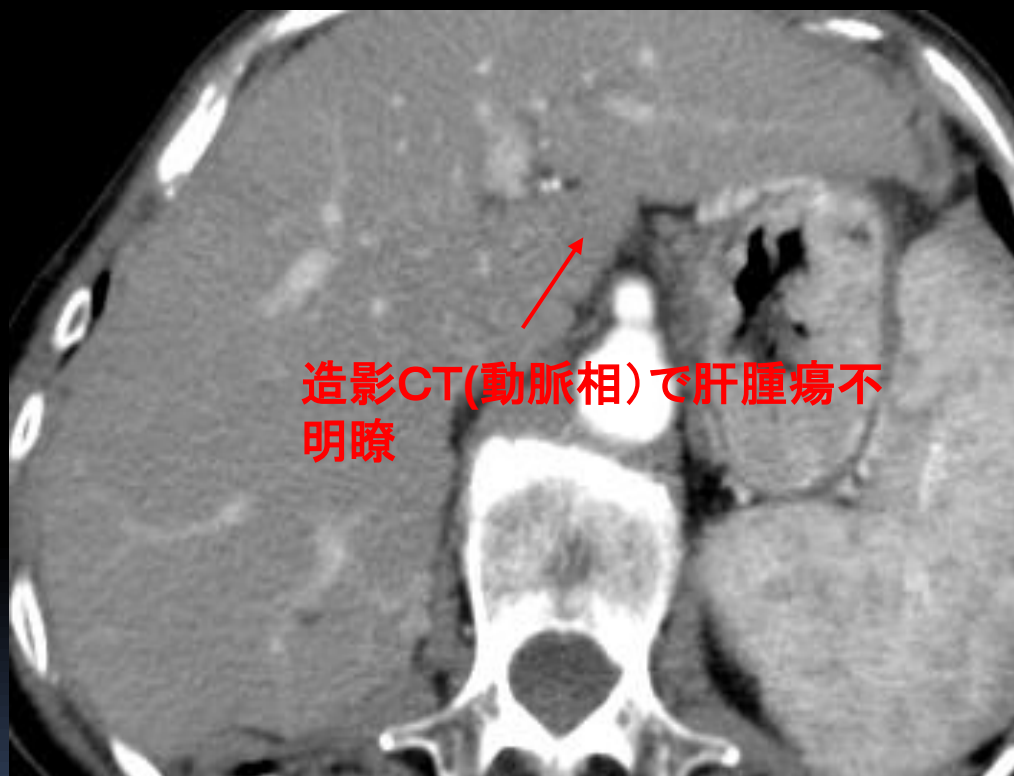
Vascular

Irregular



プロモビスト(EOB)造影剤 によるMRI検査の有用性

プロモビスト(EOB)造影剤によるMRI検査



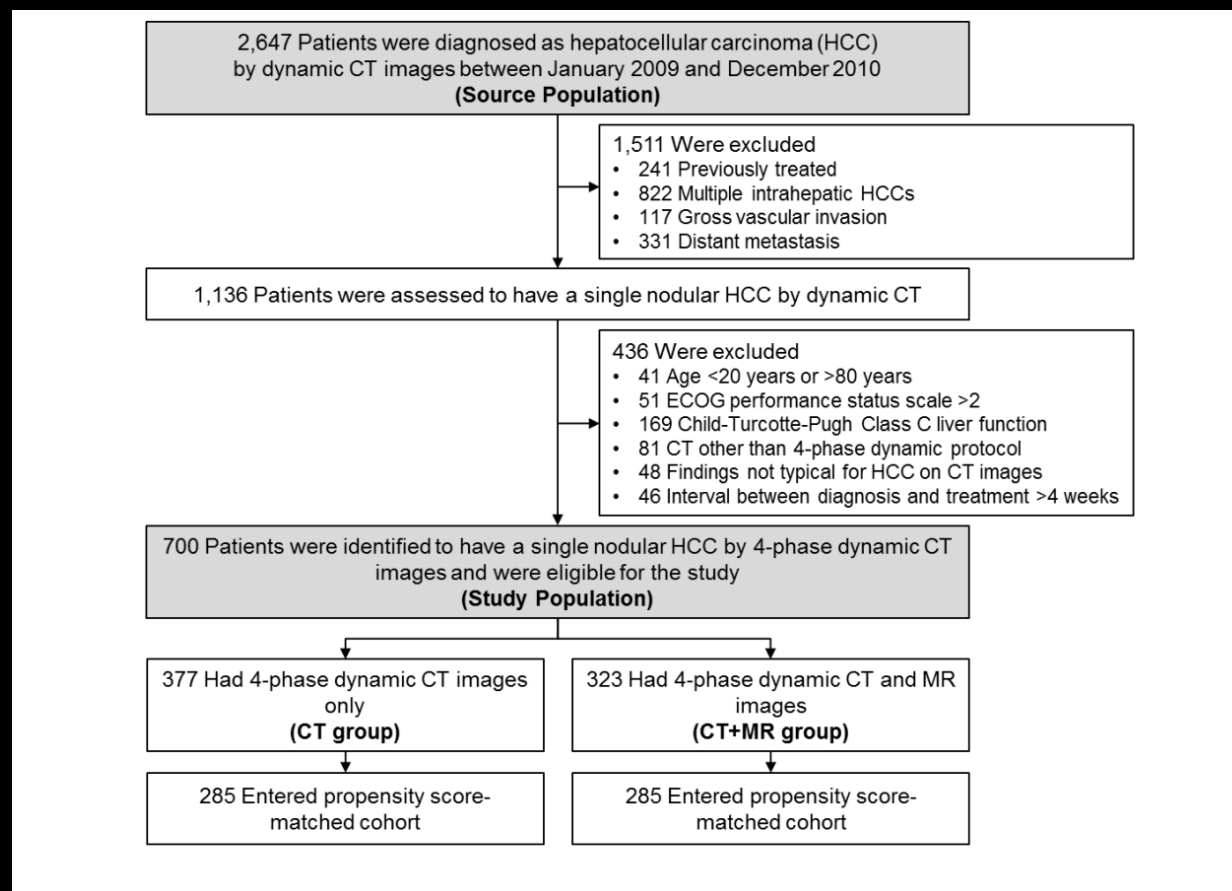
造影CT(動脈相)



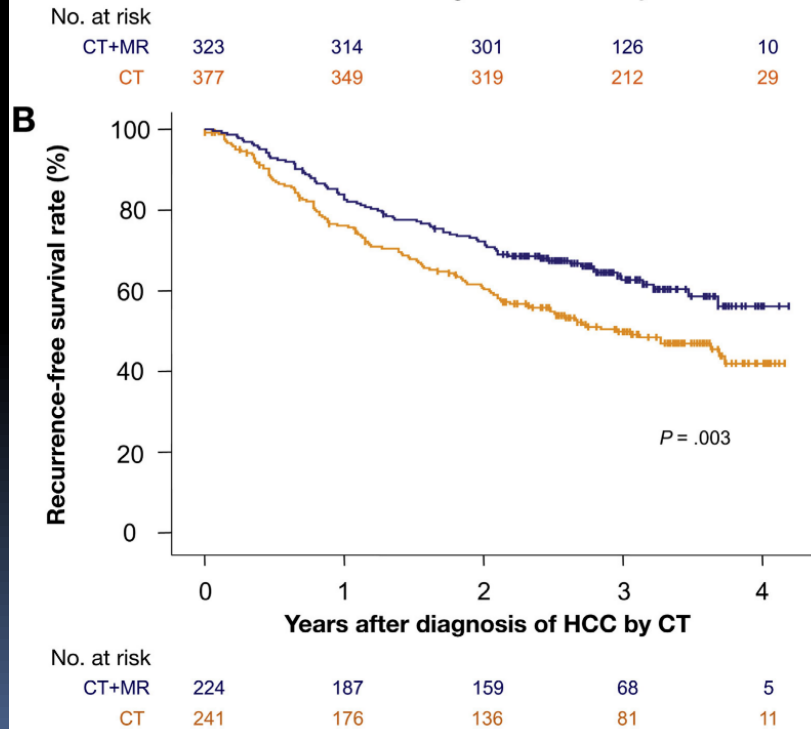
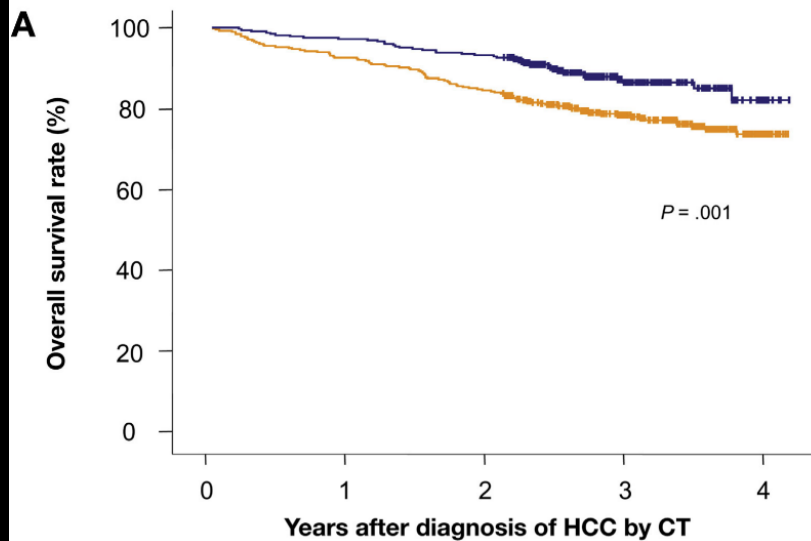
プロモビストMRI(肝細胞造影相)

Evaluation of Early-stage Hepatocellular
Carcinoma by Magnetic Resonance Imaging with
Gadoxetic Acid Detects Additional Lesions
and Increases Overall Survival
(EOB-MRIによる早期肝臓における併存病変の検出
は予後延長につながる)

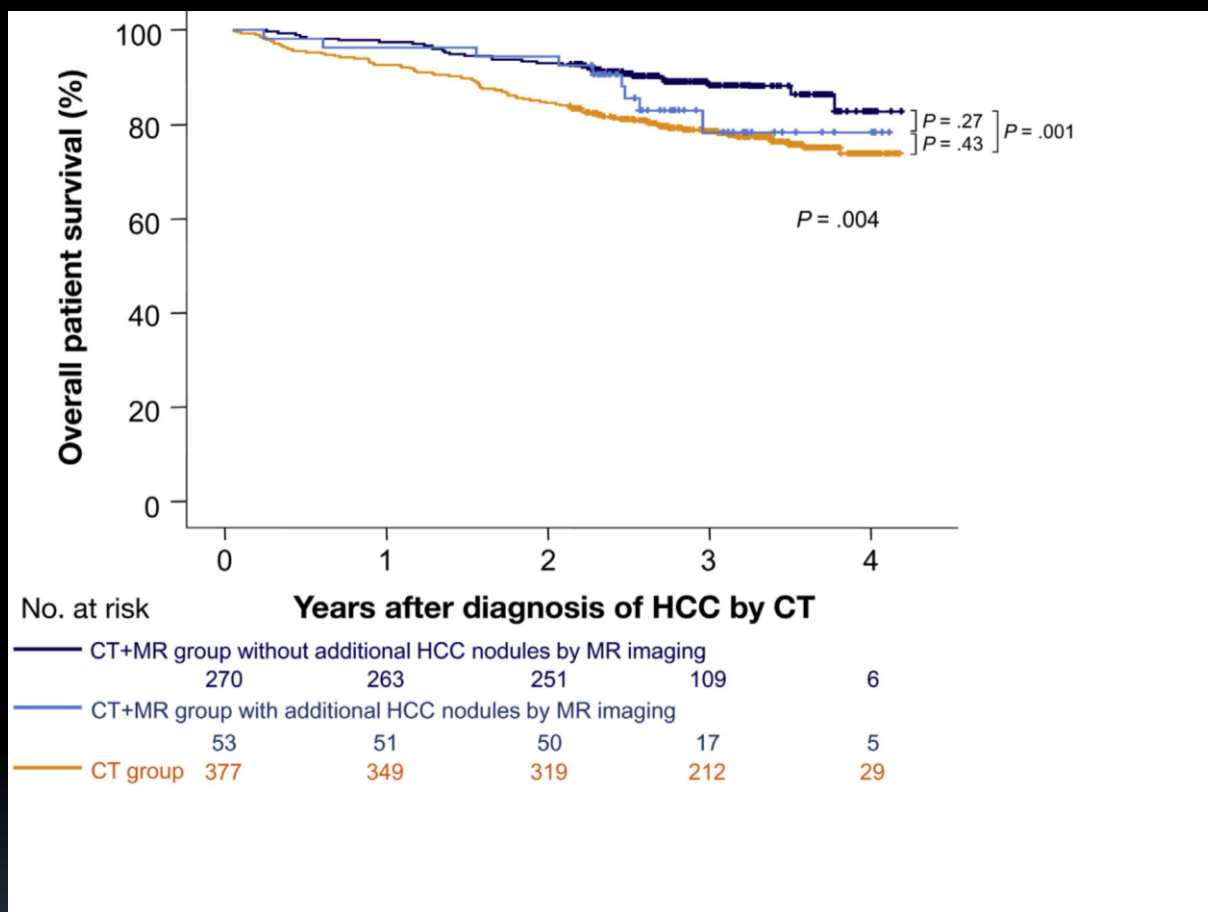
Kim et al. Gastroenterology 2015



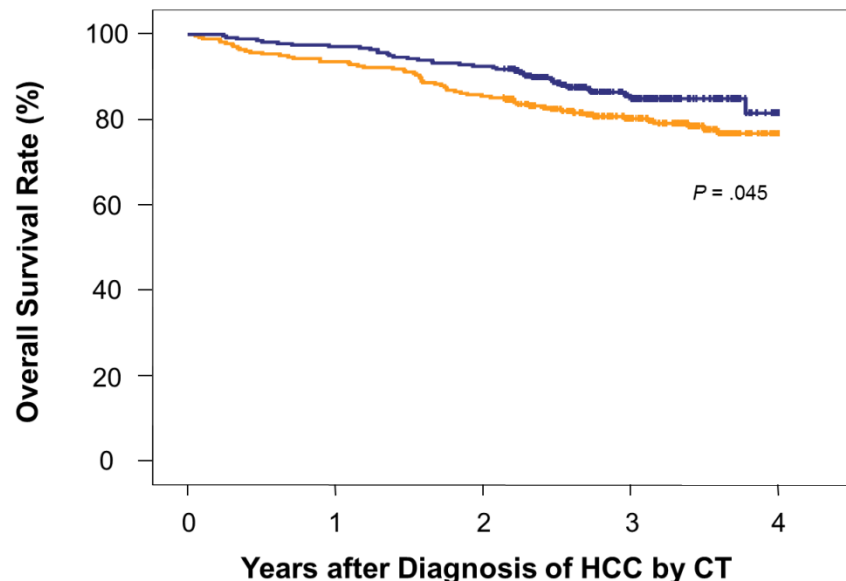
韓国の峨山病院で2009年6月から2010年12月までにHCCと診断された2947人の患者のうち適格基準を満たした早期肝癌（単発あるいは3cm 未満3個まで）700人をdynamic CTだけの377例とdynamic CTとEOB-MRIを行った323例を患者背景をマッチングさせた285例同士で比較検討。



全生存率(A)も
無再発生存率(B)もCT+MRI群
がCT群に比べ
良好であった。



CT後MRIで他のHCC病変が見つからなかった群はCTのみの群に比べ有意に全生存率良好であった。



No. at Risk					
CT+MR	285	277	264	113	10
CT	285	267	244	161	23

背景因子をプロペンシテイスコアでマッチングしたのちも全生存率はCT+MRI群がCT群に比べ良好であった。

結論

underwent dynamic CT analysis of a single-nodular HCC, additional evaluation by MR imaging with gadoxetic acid led to the detection of additional HCC nodules in 16% of patients, reduced the risk of disease recurrence, and decreased overall.

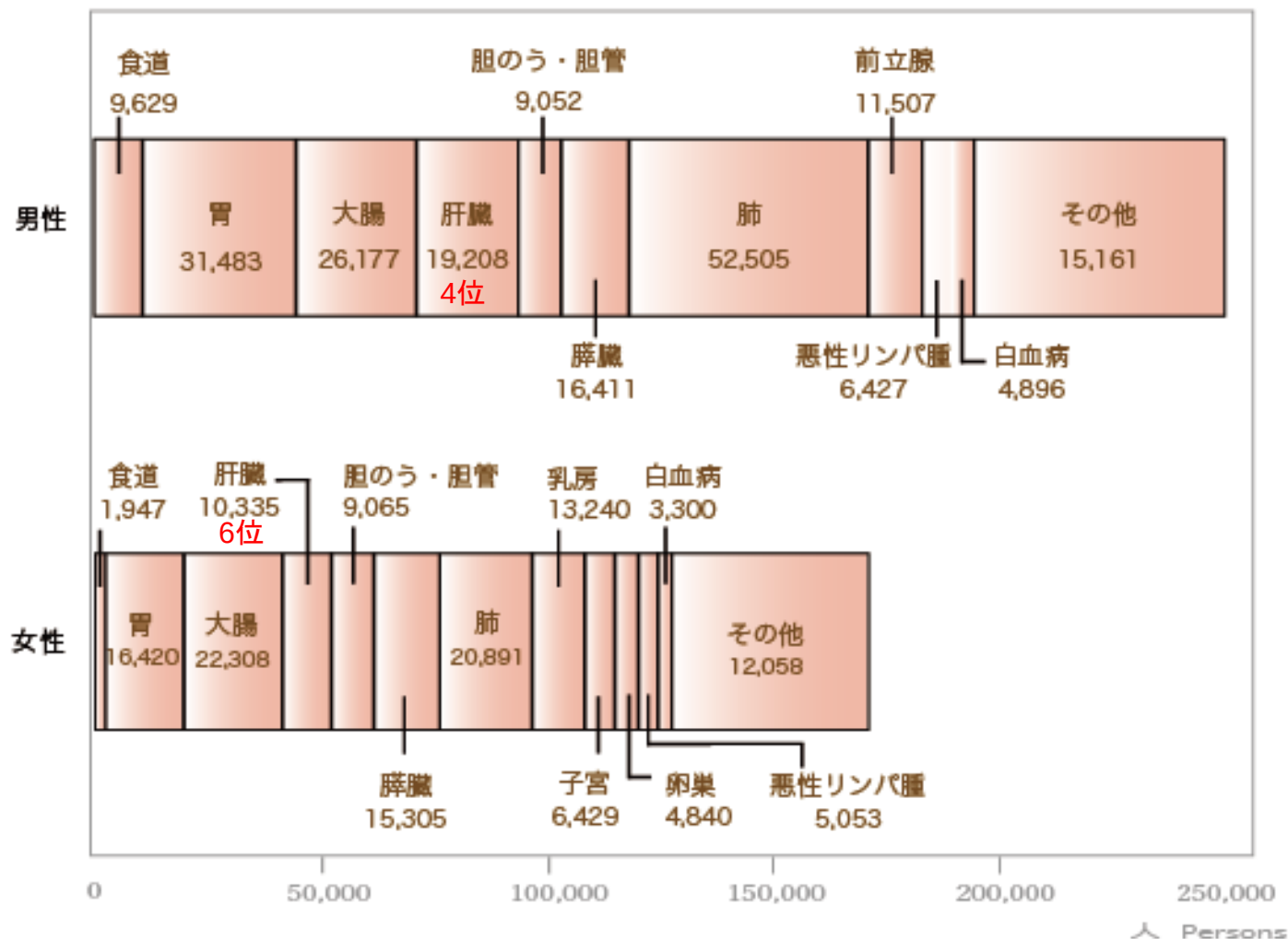
Dynamiv CTで単発と診断した肝細胞癌のうちの16%にEOB-MRIで他の病変がみつきりそれらを含め治療することにより再発率を減らし予後を改善する.



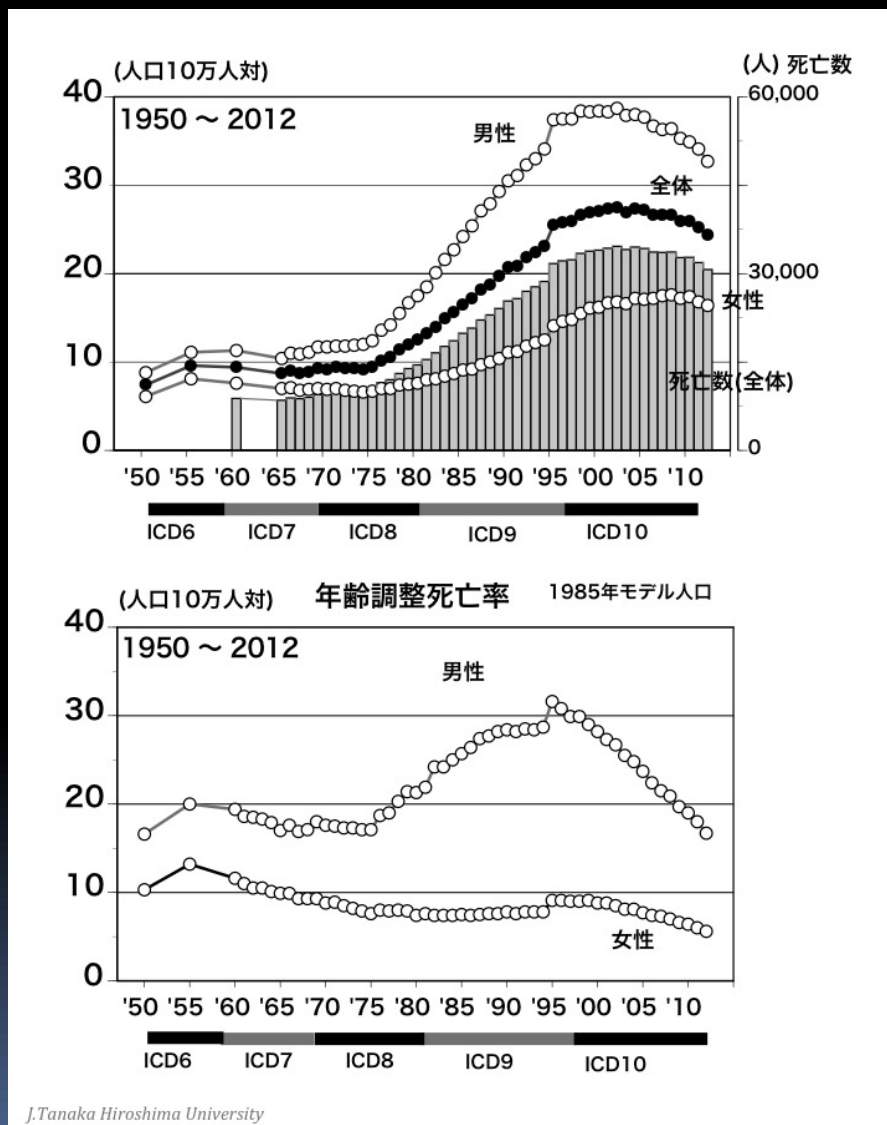
—肝臓がん治療の最近の動向— 局所再発制御に関して



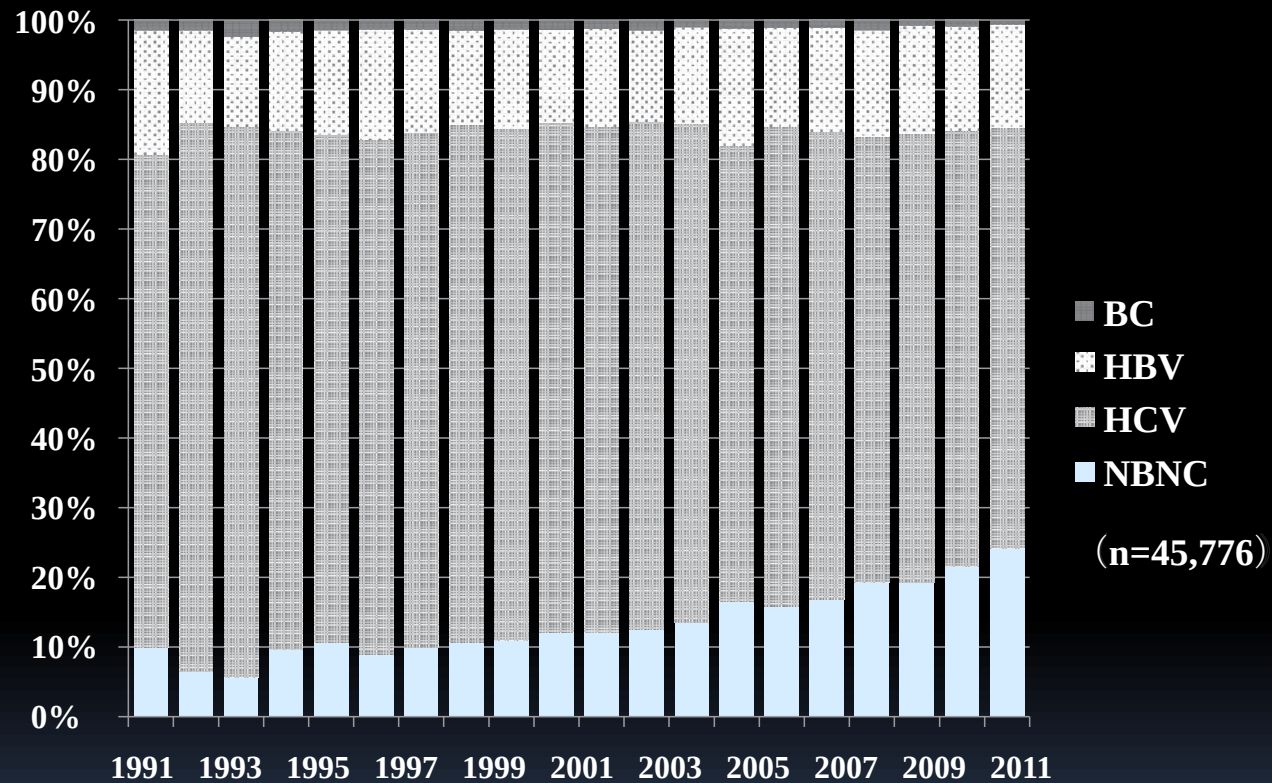
癌種別死亡率



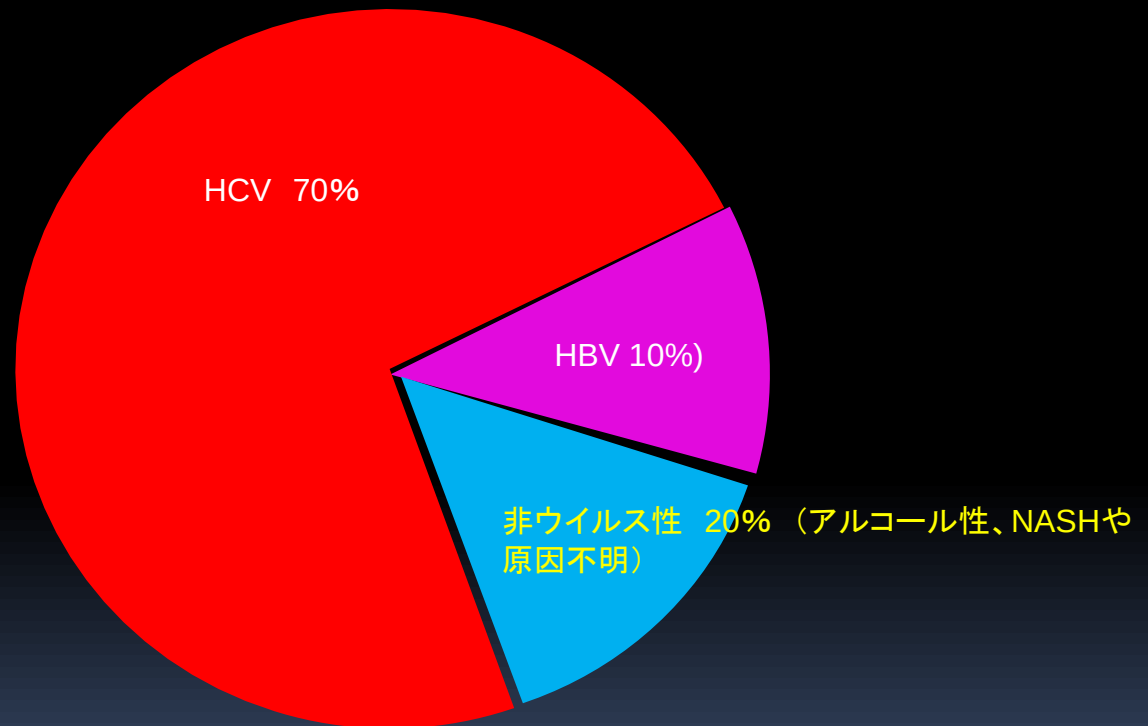
我が国における肝臓による死亡の推移



わが国における肝がんの推移

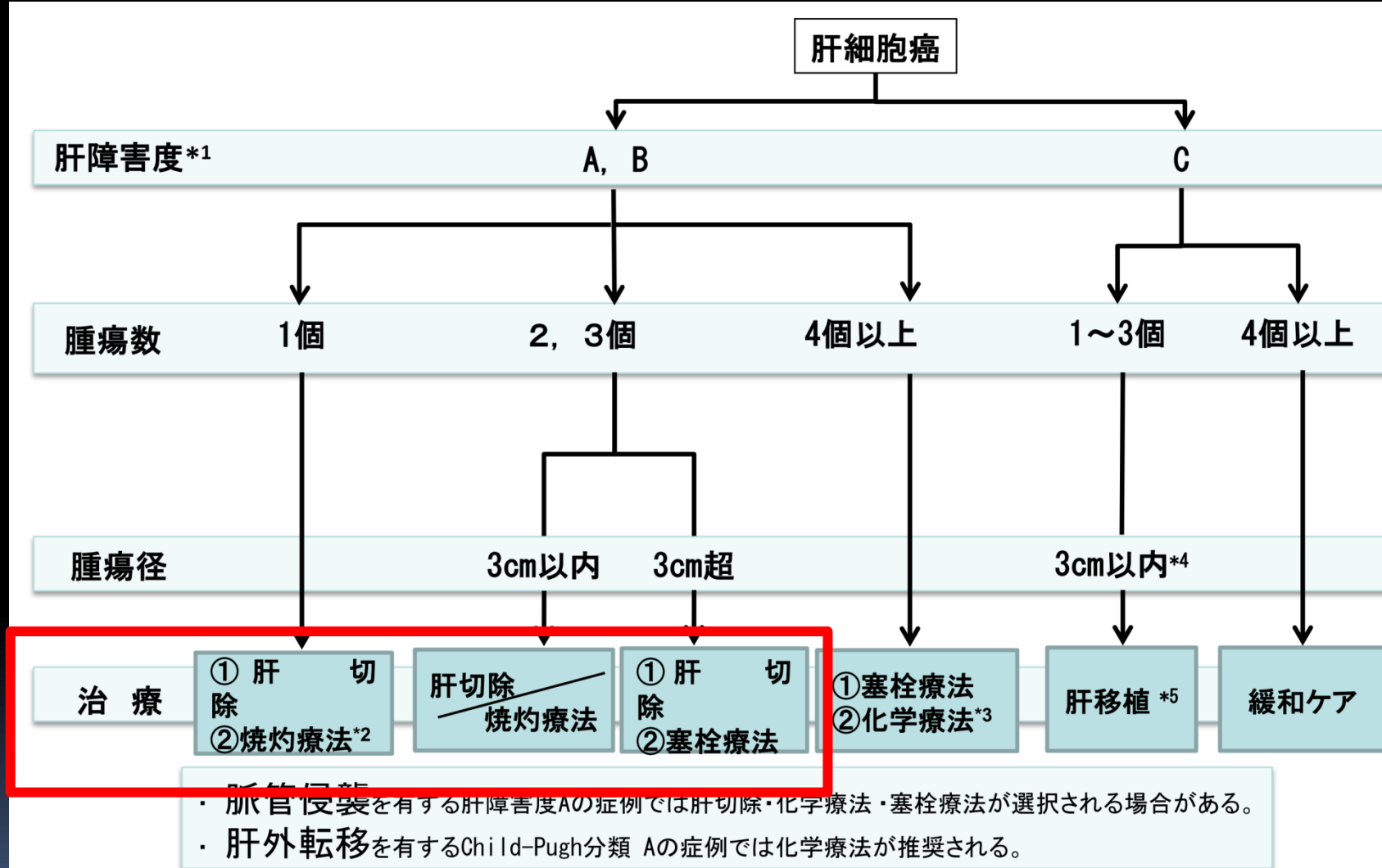


当院における肝細胞癌の成因(n=1734)



HCVおよびHBV肝癌の再発 に対する課題

肝細胞癌治療アルゴリズム



(注) *1 内科的治療を考慮する時はChild-Pugh分類の使用も可, *2 腫瘍径3cm以内では選択可, *3 経口投与や肝動注などがある,

*4 腫瘍が1個では5cm以内, *5 患者年齢は65歳以下



当院におけるHCC根治患者における HCCの再発および予後について



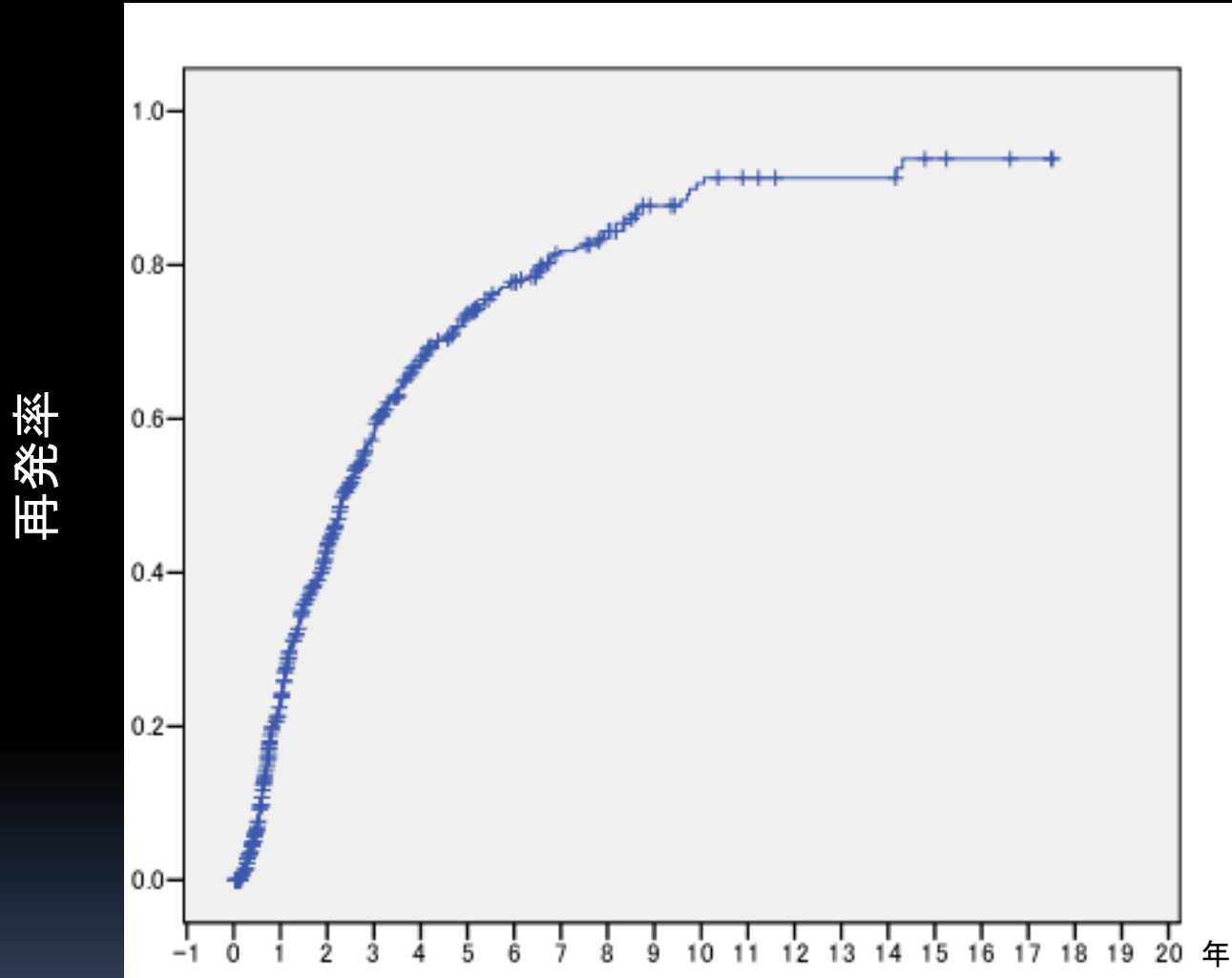


【対 象】

1990－2015年に当院において診断され加療されたHCC患者1734例中, ラジオ波焼灼療法(RFA)または外科的切除(OPE)にてHCCを初回根治しえた700例(RFA363例,OPE337例).



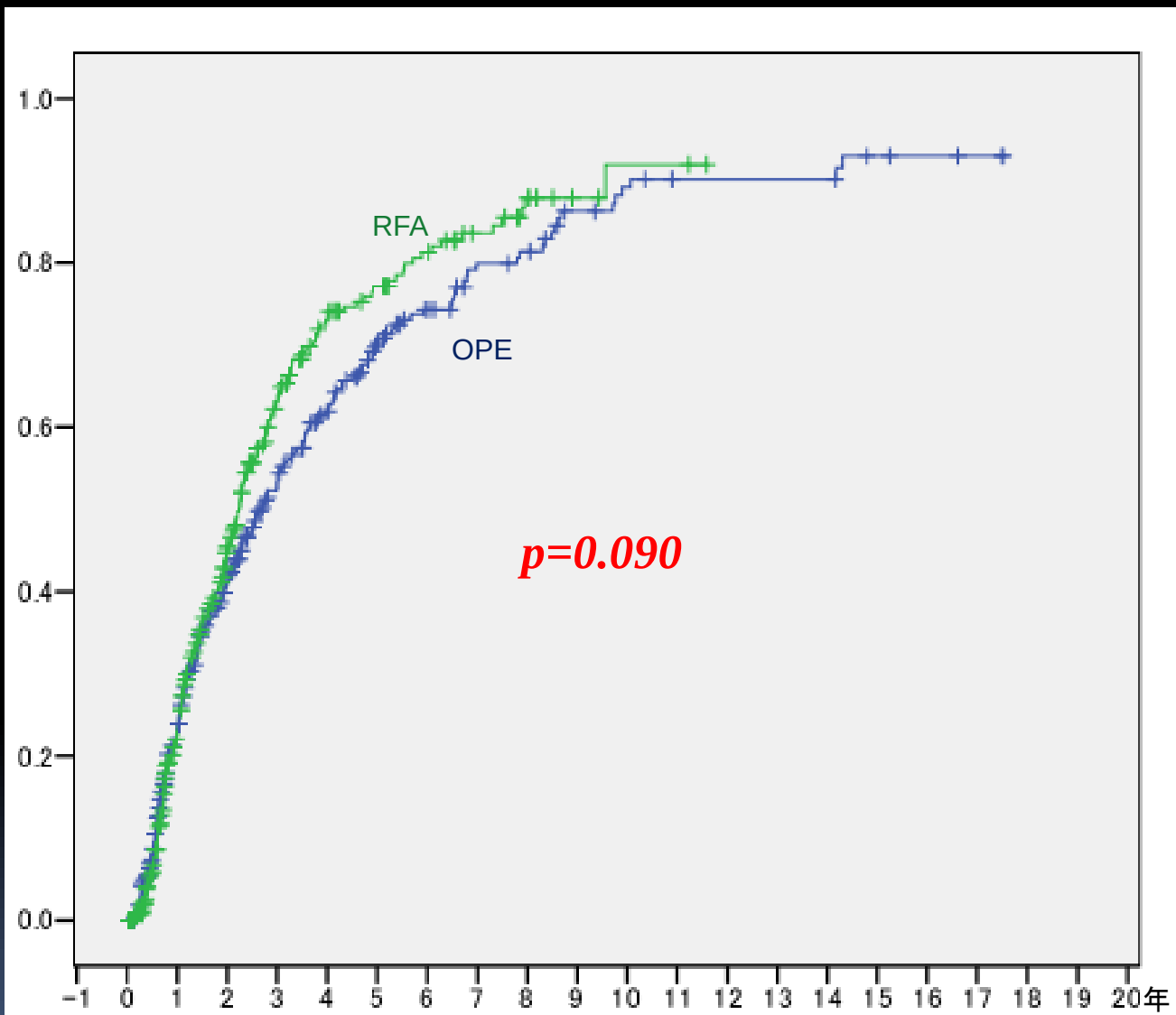
HCC初回再発率 (n=700)



1年, 3年, 5年, 7年, 10年再発率は22.9%, 58.1%, 73.7%, 81.8%, 89.2%

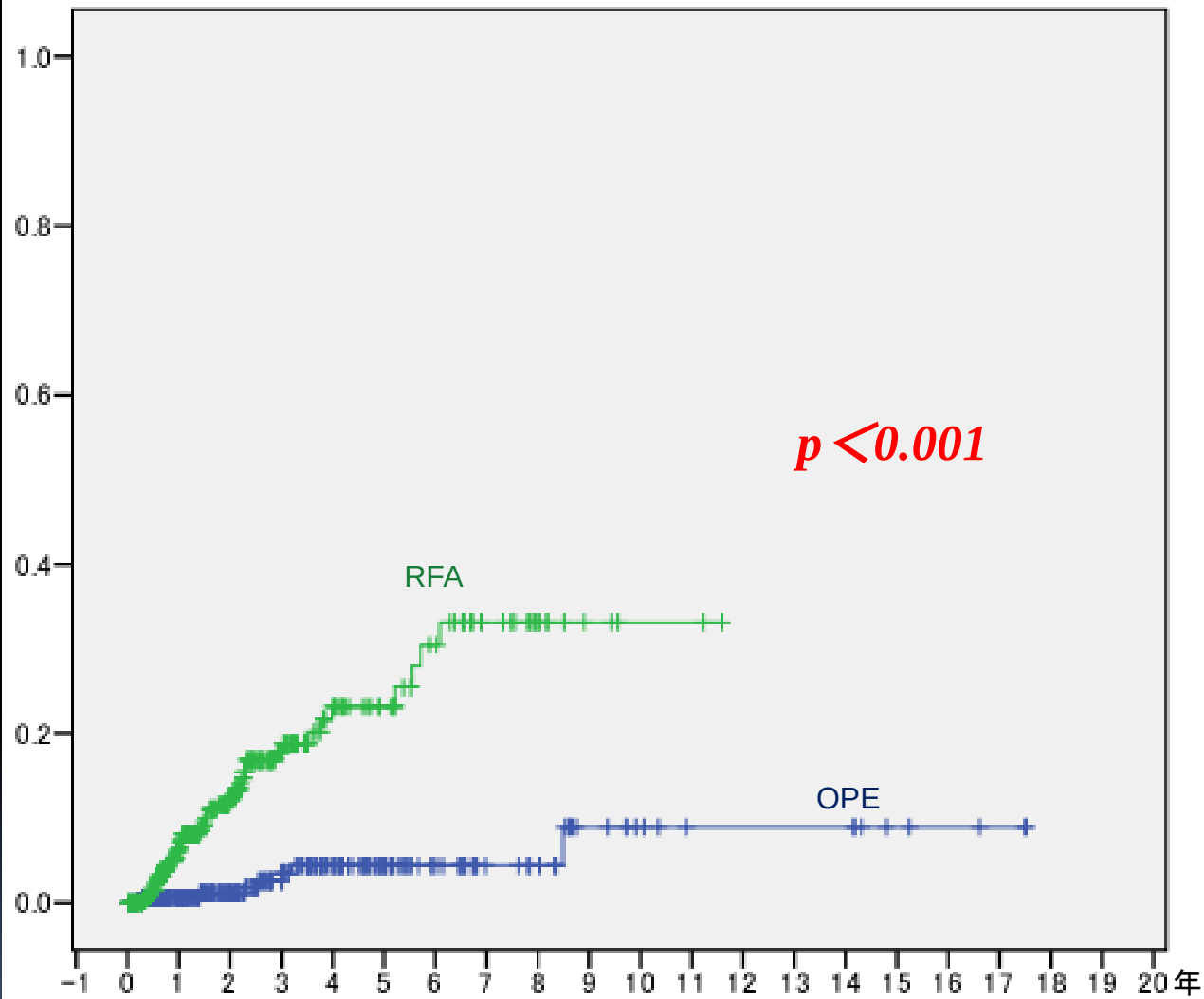
HCC再発率 (RFA363,OPE337)

再発率



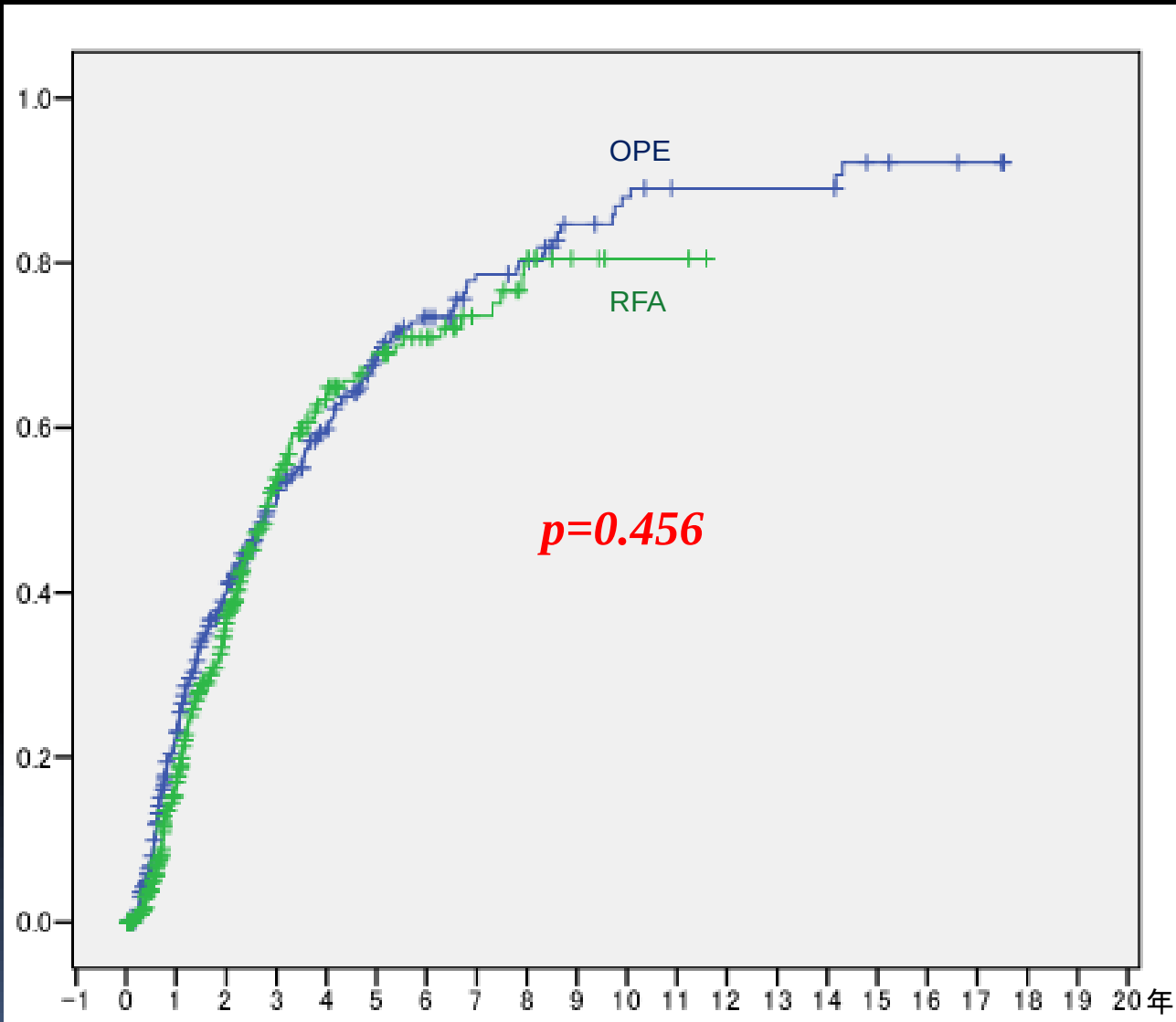
HCC局所再発率 (RFA363,OPE337)

局所再発率

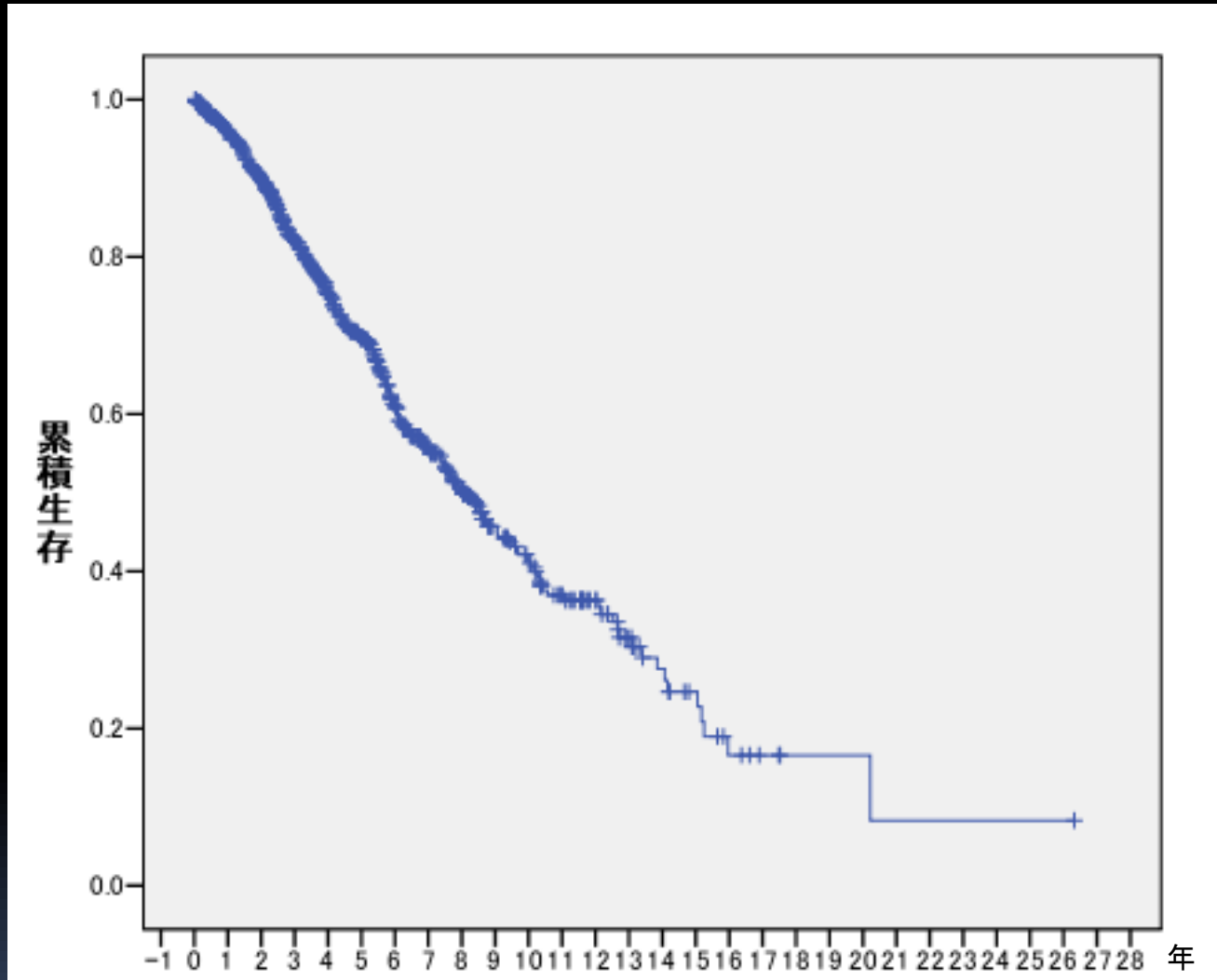


HCC異所性再発率 (RFA363,OPE337)

異所性再発率

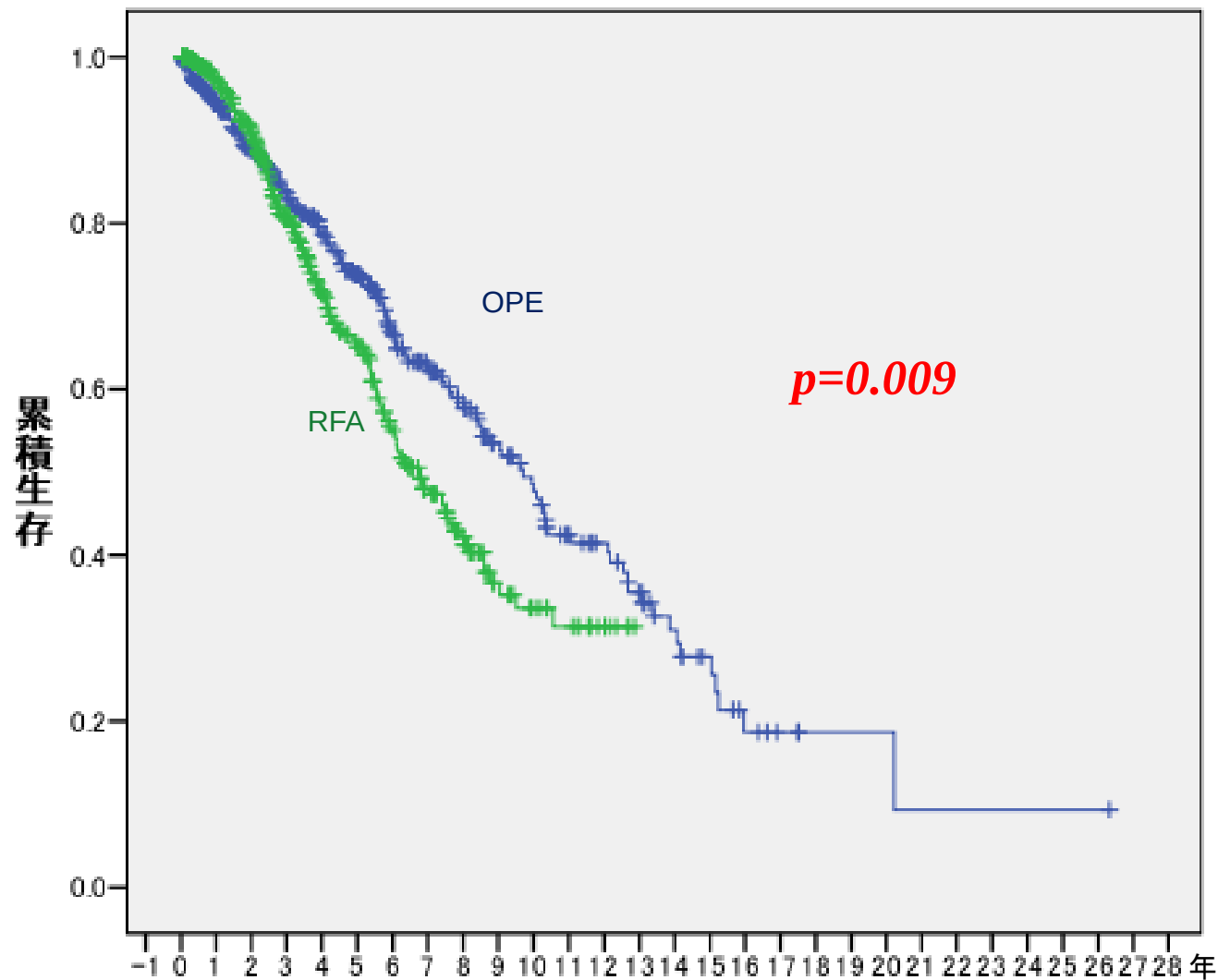


累積生存率 (n=700)



3年, 5年, 7年, 10年, 15年, 20年累積生存率82. 2%, 69. 6%, 55. 6%, 42. 1%, 24. 7%, 8. 3%

累積生存率 (RFA363,OPE337)

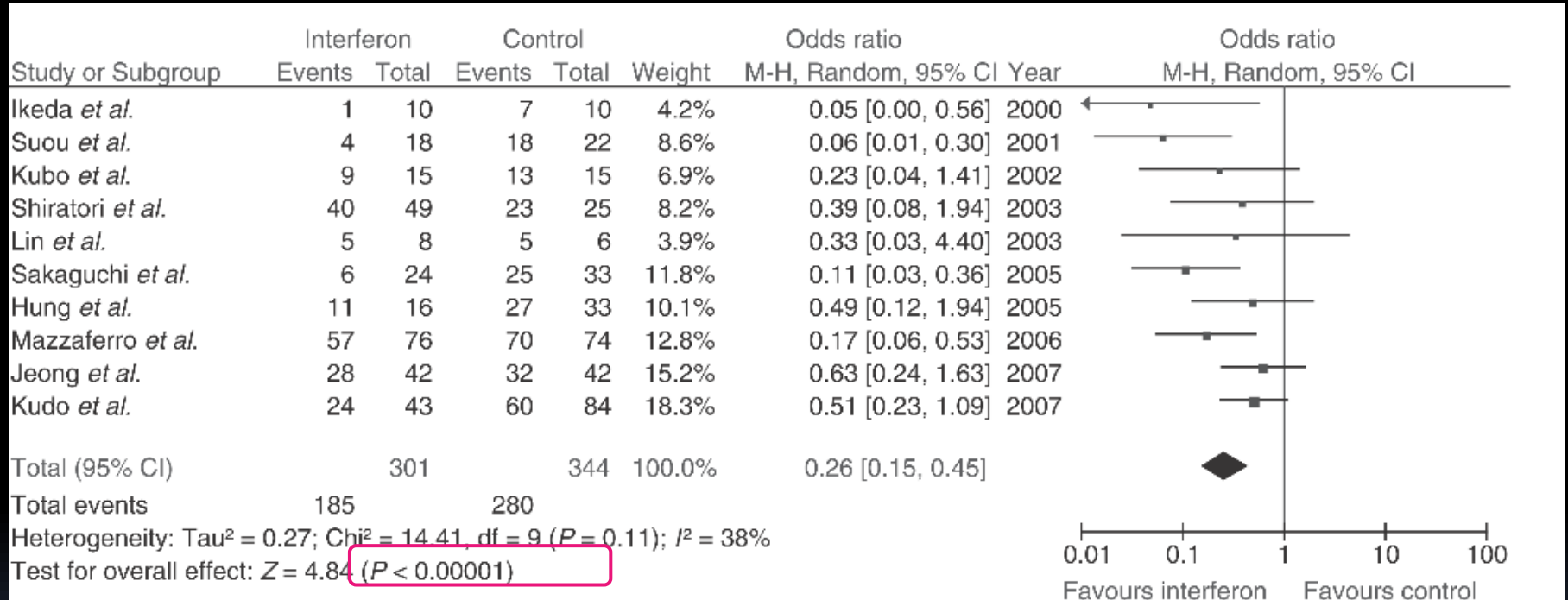


HCC根治患者において、HCC再発抑制（特に異所性再発）が予後に影響すると思われ今後再発をいかに制御し肝予備能を温存するかが課題である.

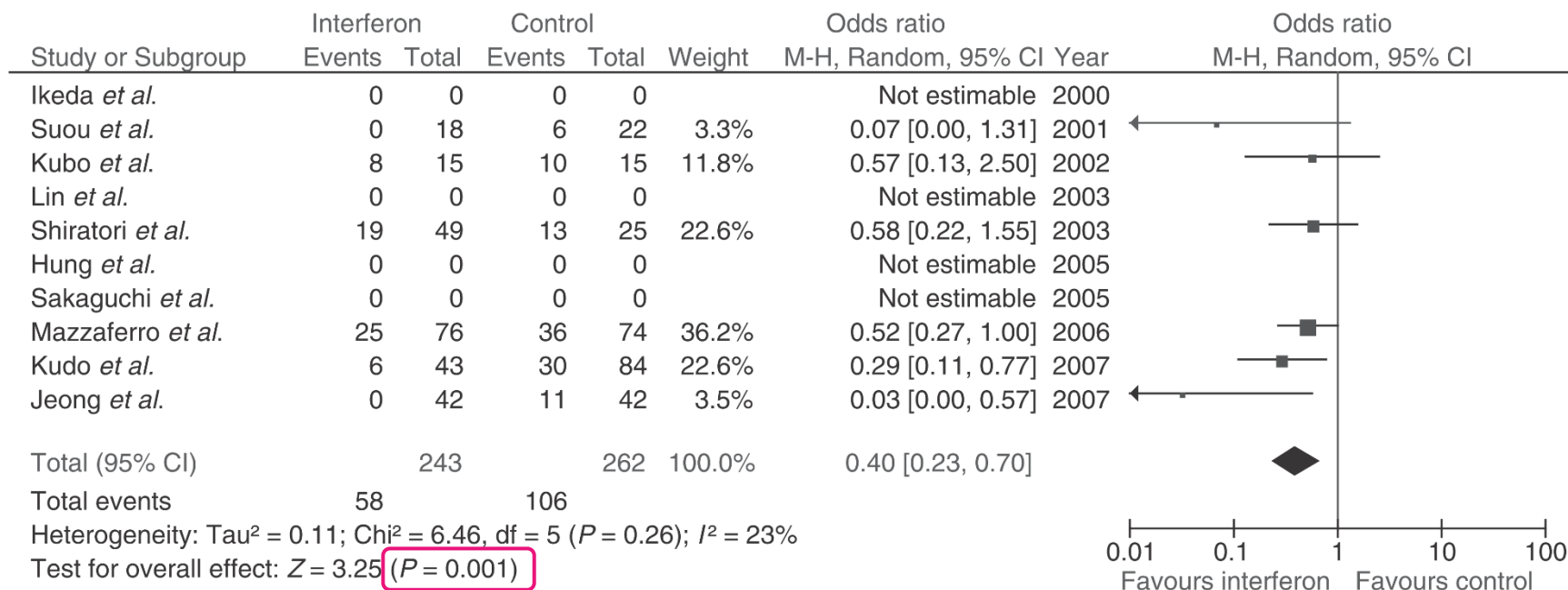
肝癌再発にどう対応するか

- ◆ 抗ウイルス療法による2次発がん抑制
- ◆ EOB-MRIや造影USによる2次発がんの早期発見

IFNによるHCC根治後のHCV-HCC再発抑制効果 meta-analysis



IFNによるHCC根治後のHCV-HCC予後延長効果 meta-analysis



C型肝炎治療ガイドライン（第5版）

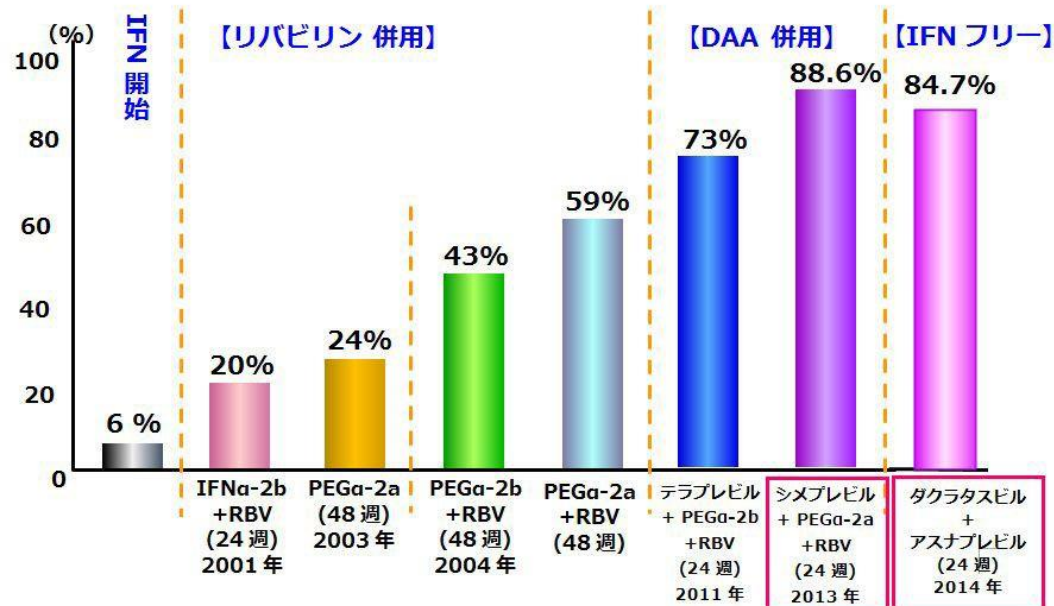
肝発癌後症例【Recommendation】

- 肝細胞癌を発症した症例であっても、局所根治が得られCancer freeの状態であればウイルス排除を目指した抗ウイルス治療が可能である（エビデンスレベル2b、グレードA）。
- 肝細胞癌根治後のIFN-based抗ウイルス療法は、肝細胞癌の再発を抑制し、生命予後を改善する（エビデンスレベル1a、グレードA）。
- IFNフリーDAA治療ではより多くの症例でHCV排除が可能となり、さらなる再発抑制や予後改善につながると期待されるが、現時点では成績が報告されていない。肝発癌後のIFNフリーDAA治療の妥当性は今後検証される必要がある（エビデンスレベル6、グレードC1）。

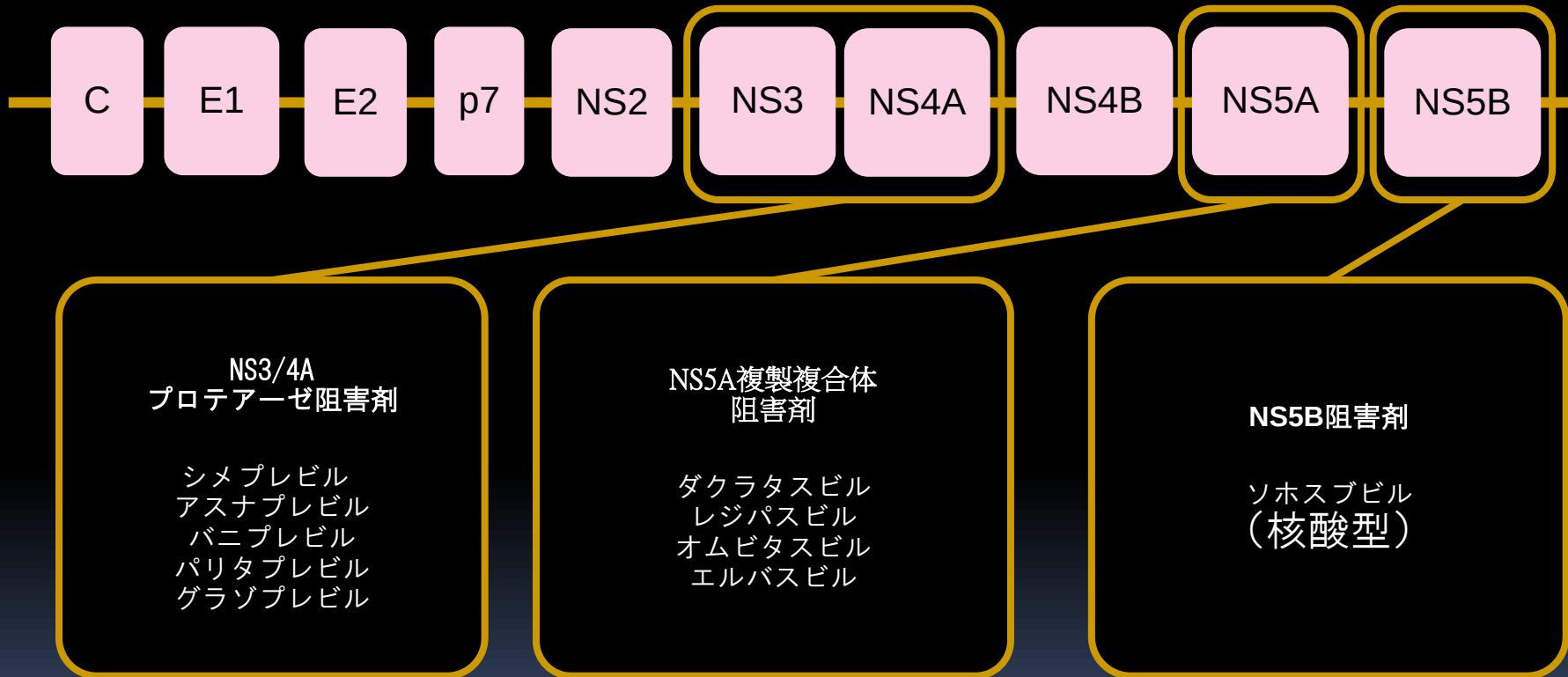
C型慢性肝炎に対する治療の進歩 (ゲノタイプ1b 高ウイルス量)

IFN 治療の進歩と有効率 (SVR 率) の向上

遺伝子型 1b・高ウイルス量 初回治療例における SVR 率



HCVに対するDAA (direct acting antivirals : 直接作用型抗ウイルス剤) について



日本で承認されたIFNフリー治療

C型肝炎治療薬	承認月（日本）
ダクラタスビル+アスナプレビル（DCV+ASV） ^a	2014年7月
ソホスブビル（SOF） ^b	2015年3月
レジパスビル/ソホスブビル（LDV/SOF） ^a	2015年7月
オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル（OBV/PTV/r） ^c	2015年9月
エルバスビル+グラゾプレビル（EBR+GZR） ^a	2016年9月

a【効能・効果】セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

b【効能・効果】セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 ※

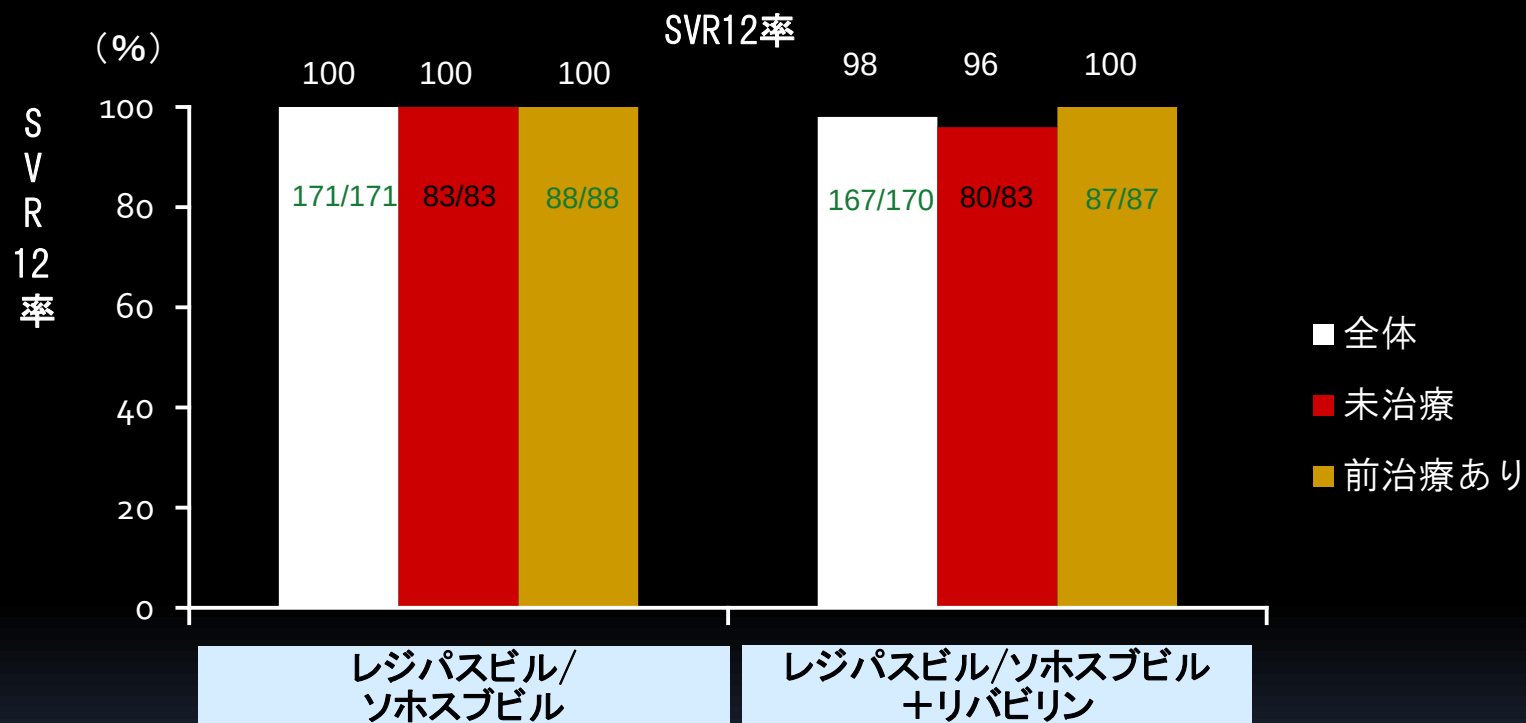
c【効能・効果】1. セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

2. セログループ2（ジェノタイプ2）のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 ※

※リバビリンとの併用

日本人のジェノタイプ 1 c型慢性肝炎患者に対する レジパスビル/ソホスブビル療法 -国内第3相臨床試験

[主要評価項目]

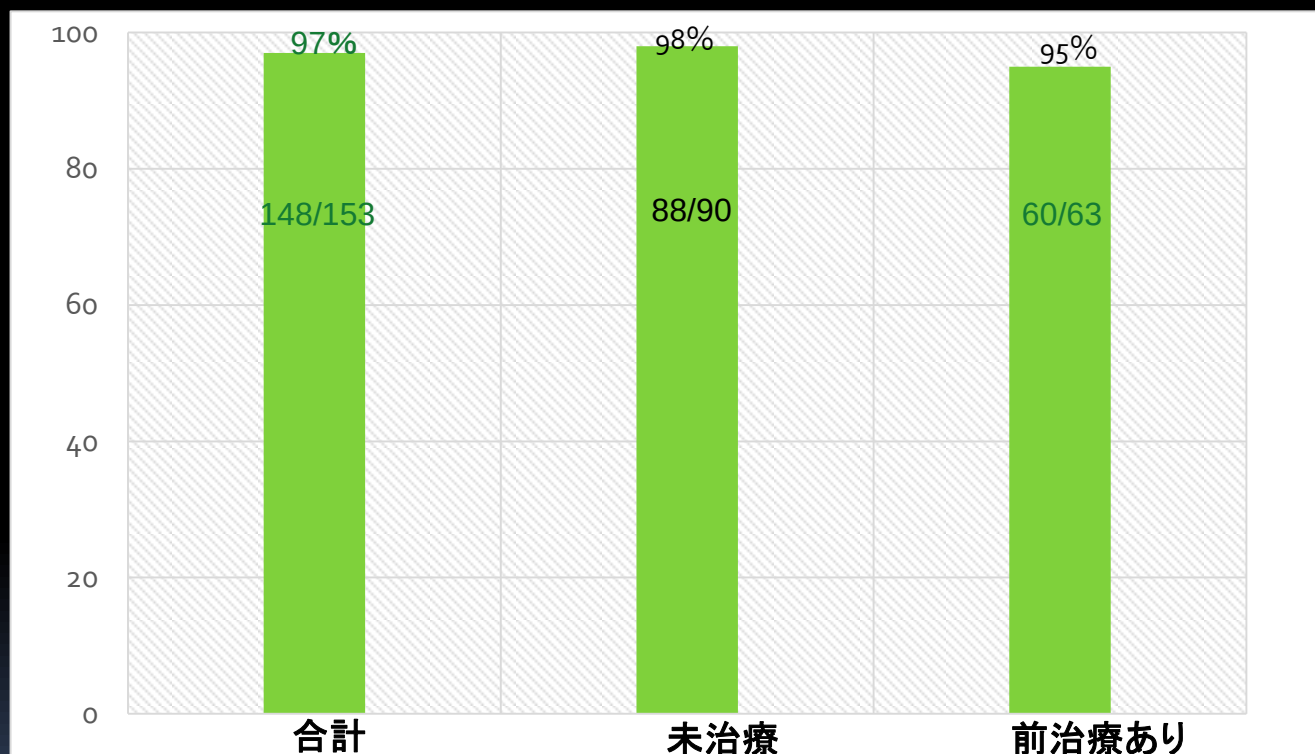


日本人のジェノタイプ 2 C型慢性肝炎患者に対する ソホスブビル+リバビリン療法 ー国内第3相臨床試験

[主要評価項目] (%)

SVR12率

SVR12率



D A A 後の肝癌発生について

Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy

(IFN-Freeを治療したHCV-HCC患者の予期せぬ早期再発)

Reig M et al. Journal of Hepatology 2016

対象

肝切除あるいはRFAあるいはTACEで根治治療58 例

HCC根治後ガイドラインの沿って画像フォローアップ

- 年齢 66.3才 (45-83)
- 肝硬変 無/有 3/55
- BCLC

(Barcelona Clinic Liver Cancer)

0 stage 16人

A stage 42人

Virological response 解析時 (n=58)

- DAA投与終了12週以上の患者40人
内訳

39人 SVR12

1人治療失敗。

- DAA投与終了12週未満の患者18人
内訳

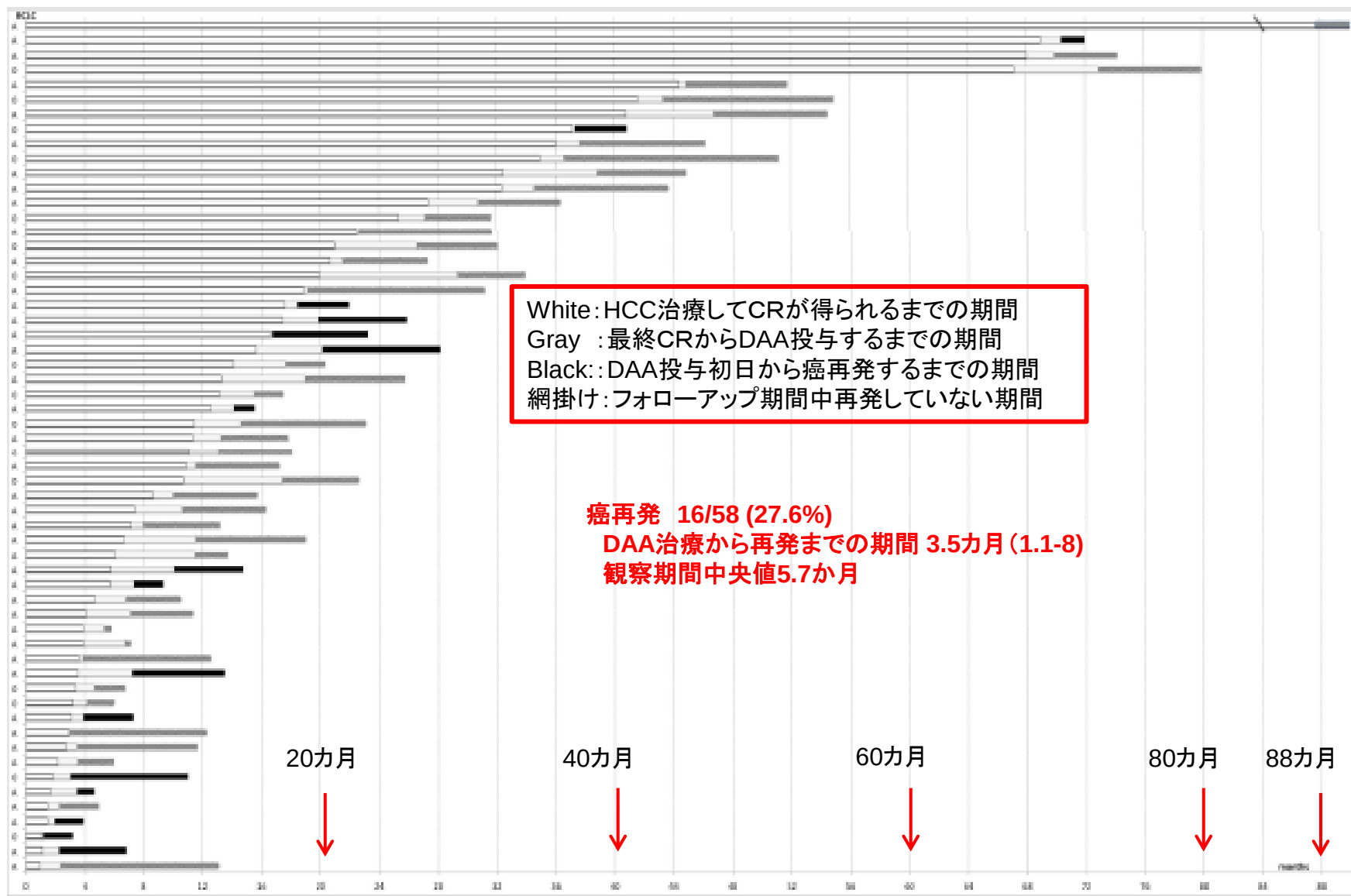
3人 DAA治療中

11人 HCV-RNA感度検出以下

3人 SVR4

1人 肝臓オペ後死亡したため20週で投与中止

期間中の患者の状態 (n=58)



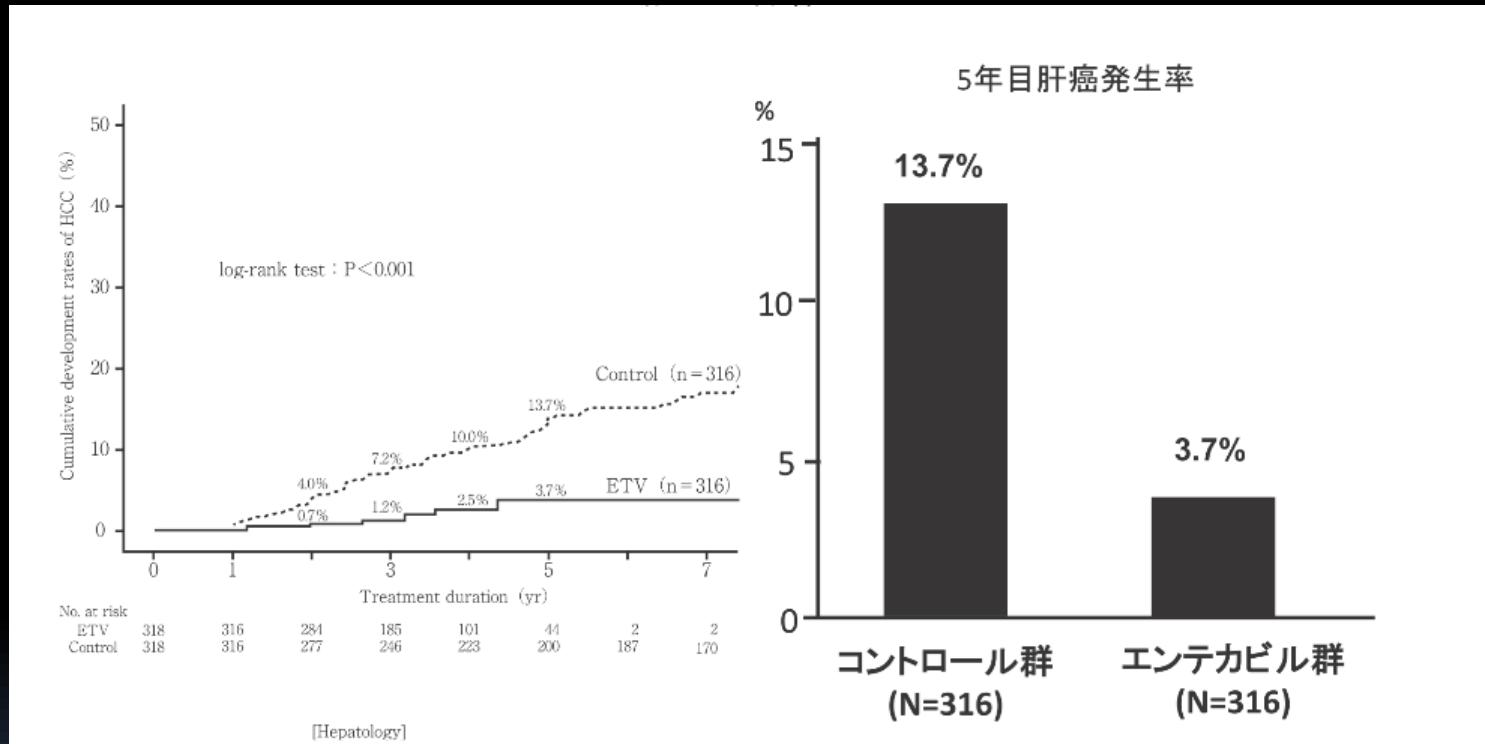
Hepatocellular carcinoma evolution after starting DAA(n=58)

- DAA後のフォロー期間 5.7カ月 (0.4-14.6カ月)
- 生存55人 死亡3人
- 癌再発 16人 (27.6%)
DAA治療から再発までの期間 3.5カ月 (1.1-8)
- 癌再発無 42人 (うち18人は最近もフォロー中)
- HCC治療後DAA投与を始めるまでの期間
11.2カ月 (3.6-23.2)

Discussion

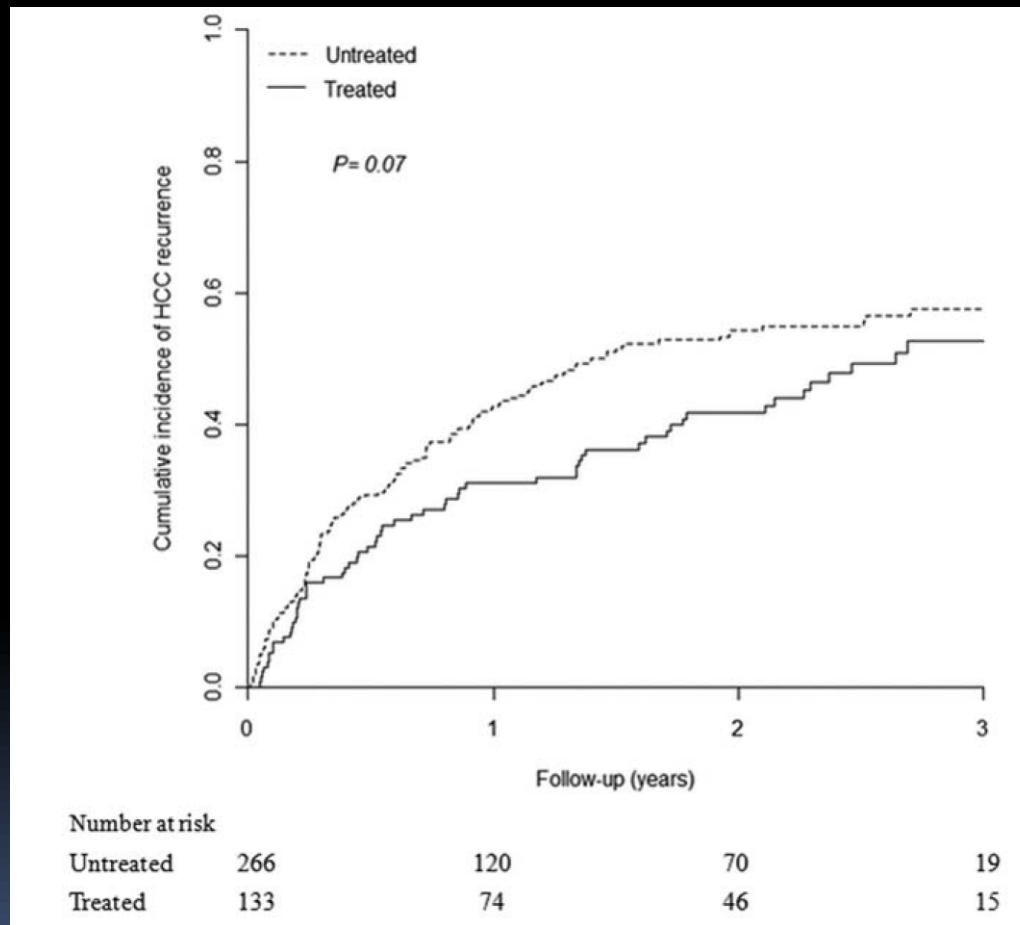
- 肝癌治療後の患者でDAAを治療した後の高い癌再発率
- 免疫系の弱体化がHCC再発を容易にするかもしれない

B型慢性肝炎に対する治療の進歩 (抗ウイルス薬エンテカビルによるHCC抑制効果)



Hepatology 2013より引用

核酸アナログ製剤によるHBV肝癌RFA 後再発に対する再発抑制効果



核酸アナログ製剤によるHCC根治後のHBV-HCC再発抑制効果と予後延長効果 meta-analysis

