



金沢大学

Kanazawa University origin 1862



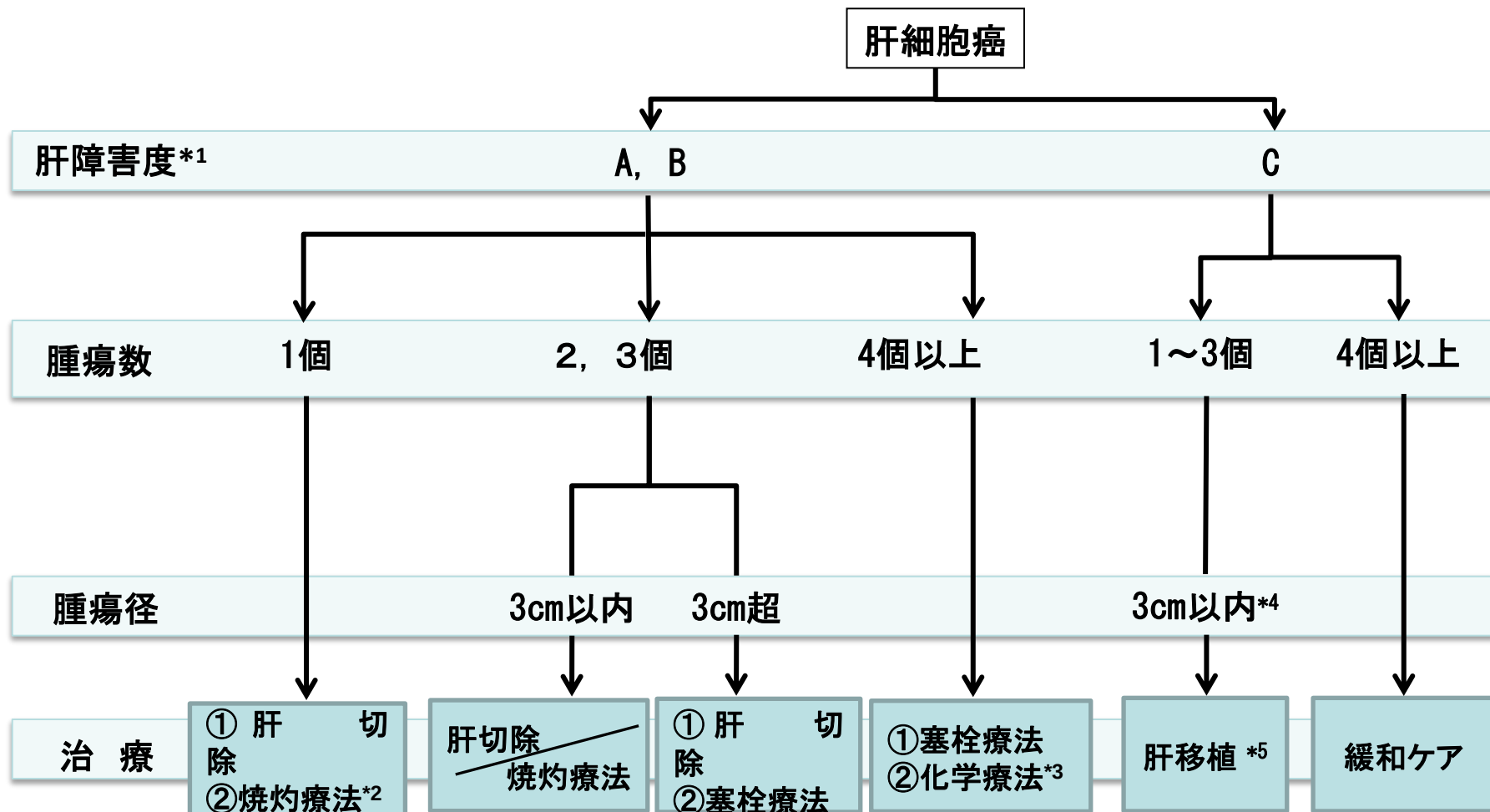
肝細胞癌の内科的治療に関する最新情報

1. 肝がんはどのように生じるか？
 2. 肝がんの個別化
 3. 肝がんの新しい治療法
- ゲノム時代の考え方と肝がんの予防法
分子標的薬の現実
分子標的薬の開発と新たな展開

金沢大学大学院 恒常性制御学
附属病院 消化器内科
金子 周一



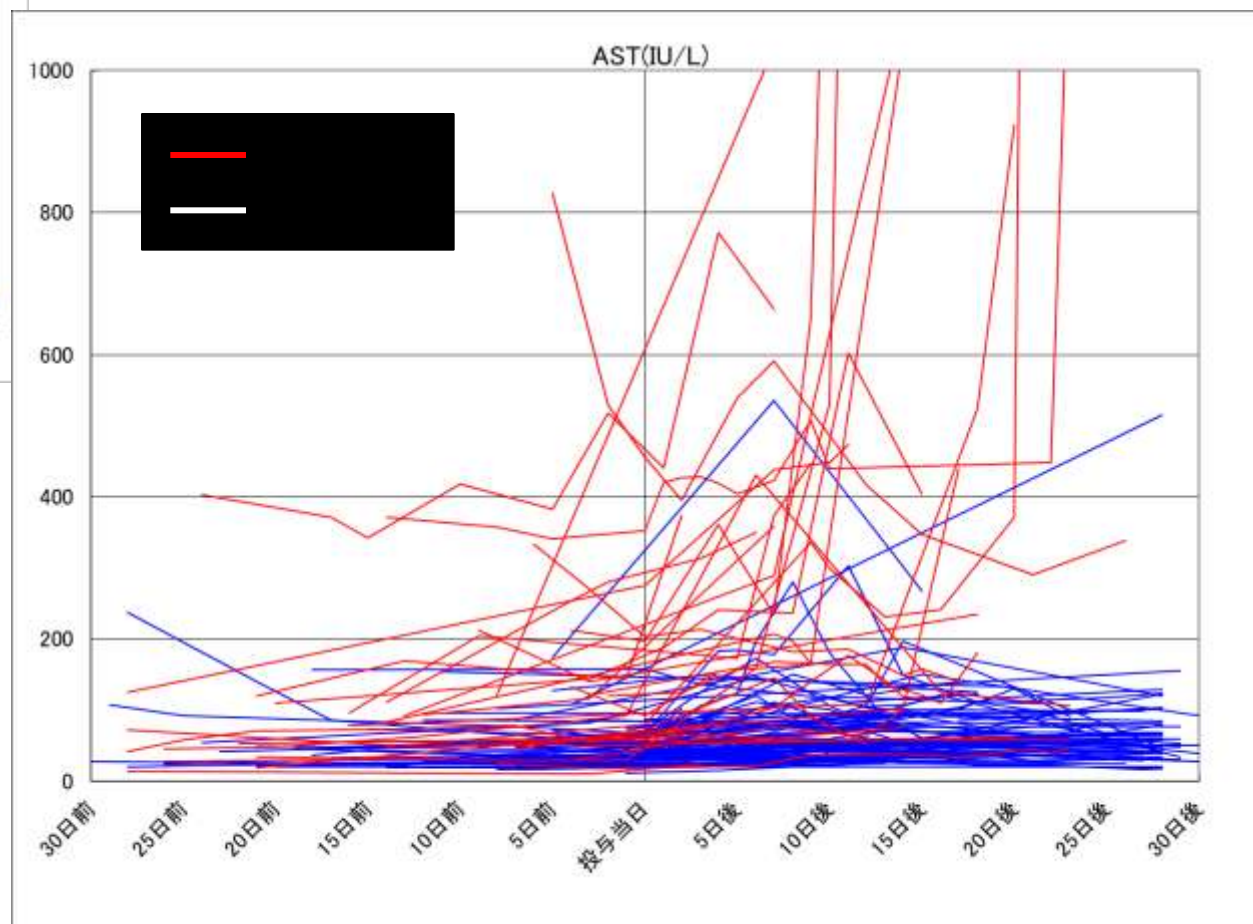
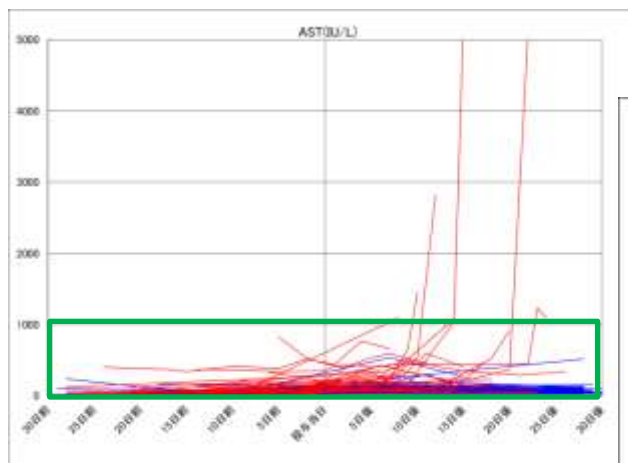
エビデンスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム



- ・ 脈管侵襲を有する肝障害度Aの症例では肝切除・化学療法・塞栓療法が選択される場合がある。
- ・ 肝外転移を有するChild-Pugh分類 Aの症例では化学療法が推奨される。

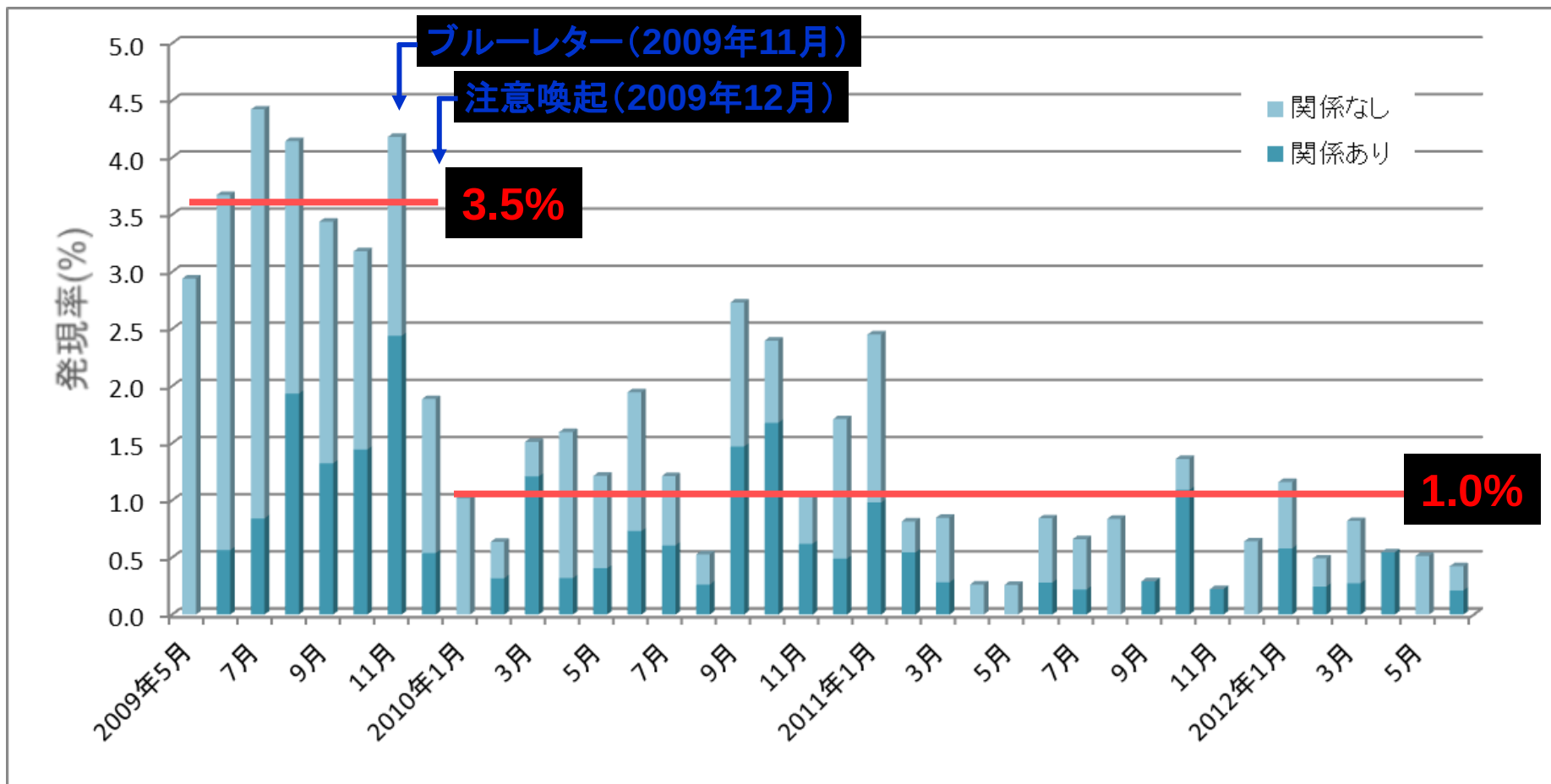
(注) *1 内科的治療を考慮する時はChild-Pugh分類の使用も可, *2 腫瘍径3cm以内では選択可, *3 経口投与や肝動注などがある,
*4 腫瘍が1個では5cm以内, *5 患者年齢は65歳以下

肝機能検査値比較: AST(推移)



早期死亡群で投与後3週間以内に急激な増加が多数認められた。
対照生存群の一部でも一時的な増加が認められた。

ソラフェニブHCC／投与開始30日以内の死亡例 発現率*の推移



2012年6月現在、早期死亡例の再増加を認めず

投 与



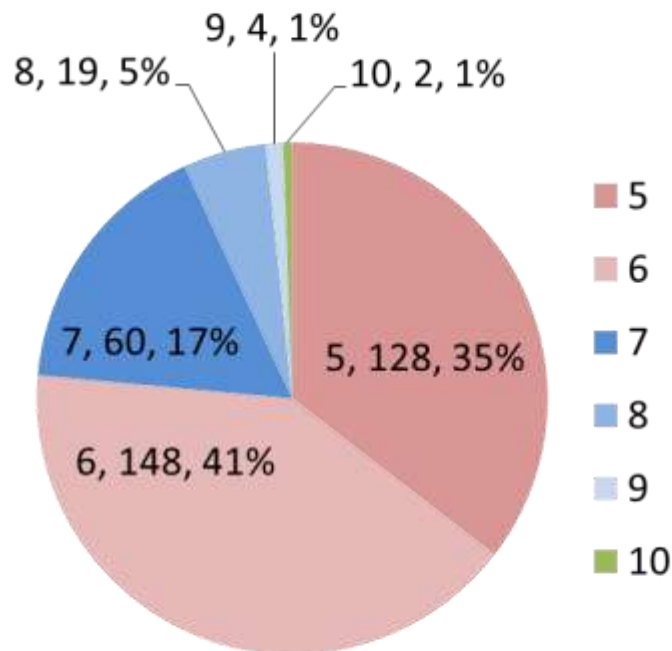
肝予備能がChild-Pugh分類 B 症例に 投与してよいか?

Recommendation

- Child-Pugh 分類 B 症例に対する安全性と有効性は証明されていないため、現時点で投与は推奨できない。

班研究 Child-Pugh分類 腫瘍制御率

臨床背景 Child-Pugh score



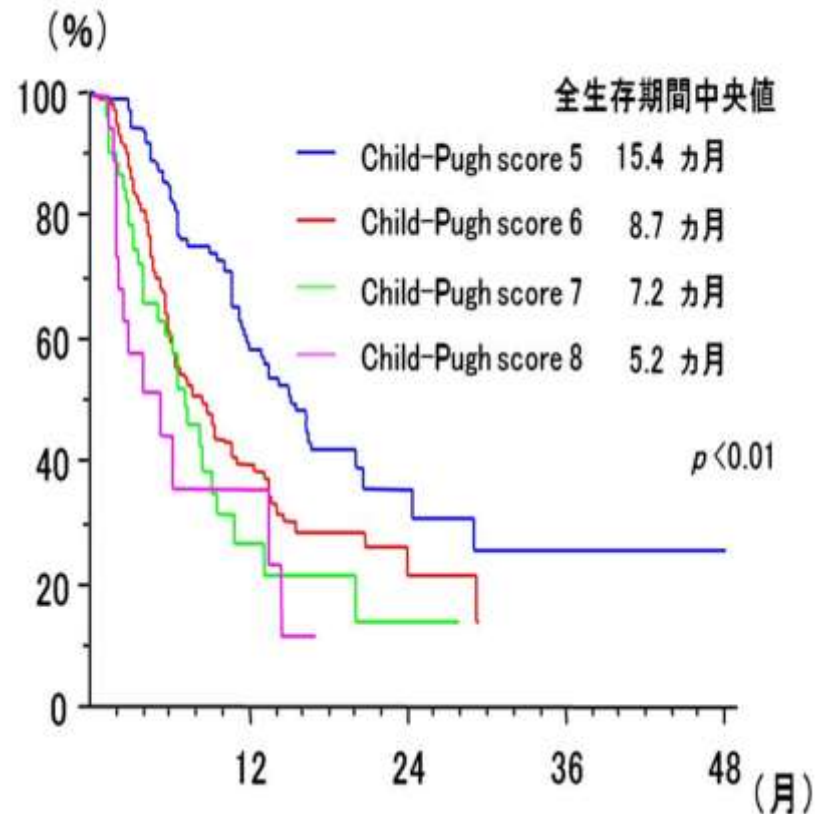
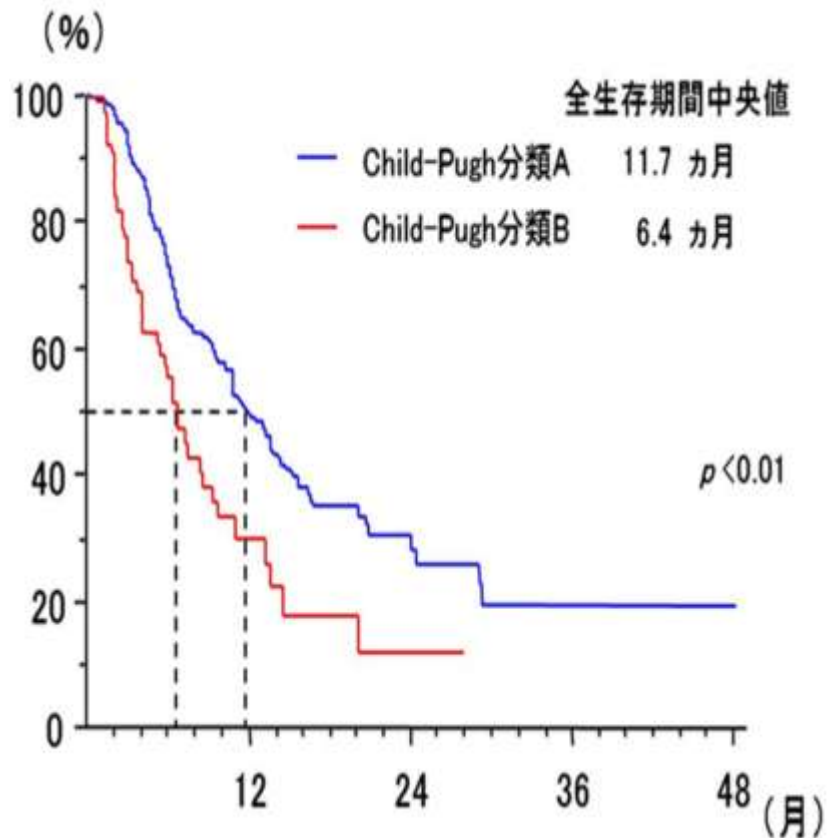
RECIST1.0	班調査 (n=369) (%)	開始時Child-Pugh	
		A (n=267) (%)	B (n=79) (%)
CR	0.3	0.4	0
PR	7	7	6
SD	41	41	37
PD	40	42	42
RR	7	7	6
TCR	49	48	43

- RR 7% vs. 6%
- TCR 48% vs. 43% p=0.058

腫瘍制御率は変わらない

- 76% Child-Pugh class A
- 23% Child-Pugh class B (72% 7 points)
- 93% Child-Pugh points ≤ 7

班研究 Child-Pugh分類 生存率



生存期間はChild-Pugh分類Bで短い
Child-Pugh scoreで層別化

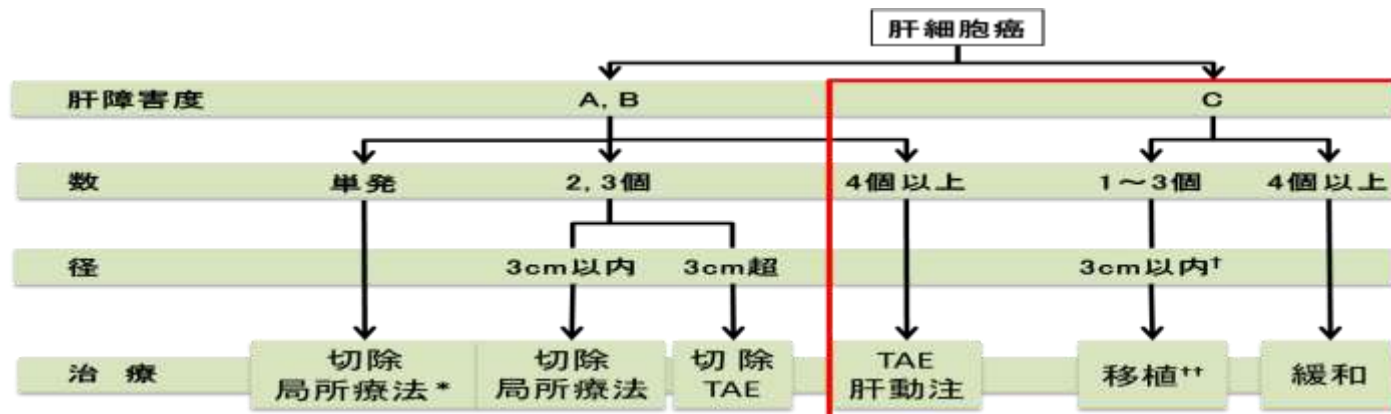


投与対象例はどのような肝細胞癌症例か？

Recommendation

- 外科的切除や局所療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が適応とならない、Performance Status (PS) が良好な Child-Pugh 分類 A の症例である。
- 現時点で、外科的切除や局所療法、TACE 後や肝移植前の補助化学療法としての治療は推奨されない。

進行肝がんの効果があるのであれば、より進行していない肝がんにも効く？



班研究：ソラフェニブの治療効果予測

	n	治療成功期間 (月)	p値*
年齢			
75歳以上	119	2.3	0.67
75歳未満	250	1.9	
性別			
男性	291	2.1	0.21
女性	77	2.1	
ECOG-PS			
0	320	2.1	<0.01
1-3	46	1.2	
Child-Pugh分類			
A	267	2.1	0.043
B	74	1.4	
前治療			
あり	335	2.1	0.49
なし	34	2.2	
HBs抗原			
陽性	80	2.1	0.45
陰性	289	1.9	
HCV抗体			
陽性	215	1.9	0.31
陰性	154	2.3	
肝内病変			
あり	338	1.9	0.06
なし	29	3.5	
肝内結節数			
5個以上	210	1.9	0.11
5個未満	157	2.2	

	n	治療成功期間 (月)	p値*
最大腫瘍径			
30mm以上	193	1.6	<0.01
30mm未満	170	2.5	
高度脈管浸潤			
あり	81	2.2	0.61
なし	256	1.9	
肝外病変			
あり	179	1.9	0.95
なし	188	2.1	
Stage (肝癌取り扱い規約)			
I - II	43	3	0.063
III	103	1.8	
IVA	78	2.1	
IVB	140	1.8	
開始量			
通常量	257	2.2	0.90
減量	112	1.9	
治療前Alb値 (g/dL)			
3.5以上	193	2.5	<0.01
3.5未満	172	1.6	
治療前AFP値 (ng/mL)			
100以上	191	1.7	0.016
100未満	148	2.3	
治療前PIVKA II値 (mAU/mL)			
400以上	188	1.7	0.099
400未満	147	2.6	

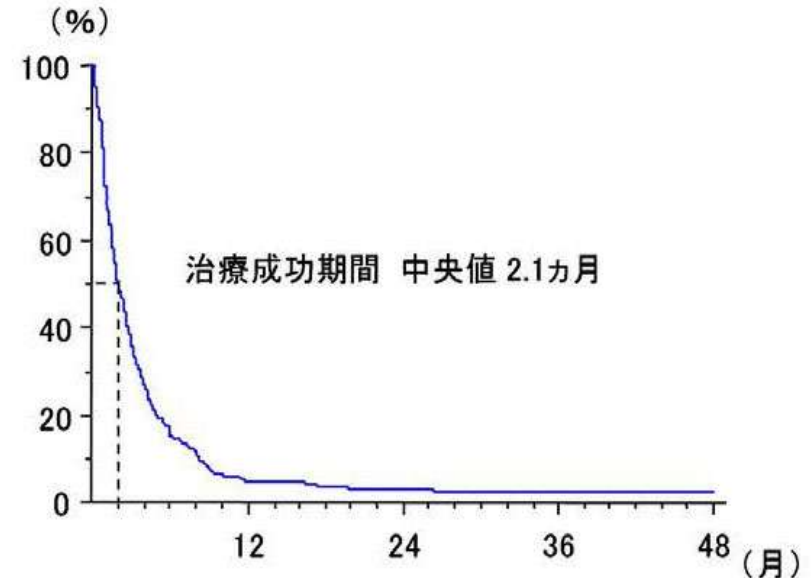
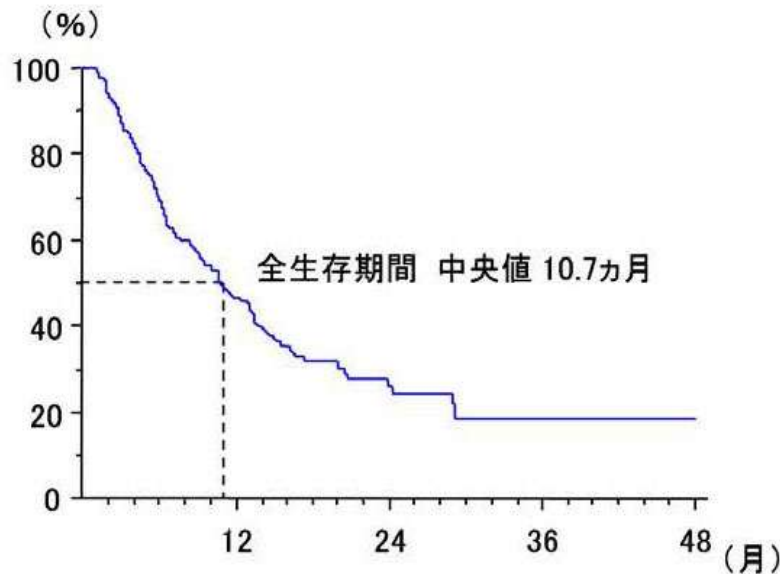
治療効果に関わる因子を見ると、
PSが良く、Childが良く、アルブミンが保たれ
腫瘍径が小さく、AFPが低い

背景が良くて進行していないので効果がよくみえるだけ？

班研究：ソラフェニブが及ぼすOSへの効果

ソラフェニブでOS 10.7ヶ月というものの、プラセボ比較ではない
治療成功期間(服薬を続けており、かつ、PDになるまでの期間)
はわずか2.1ヶ月

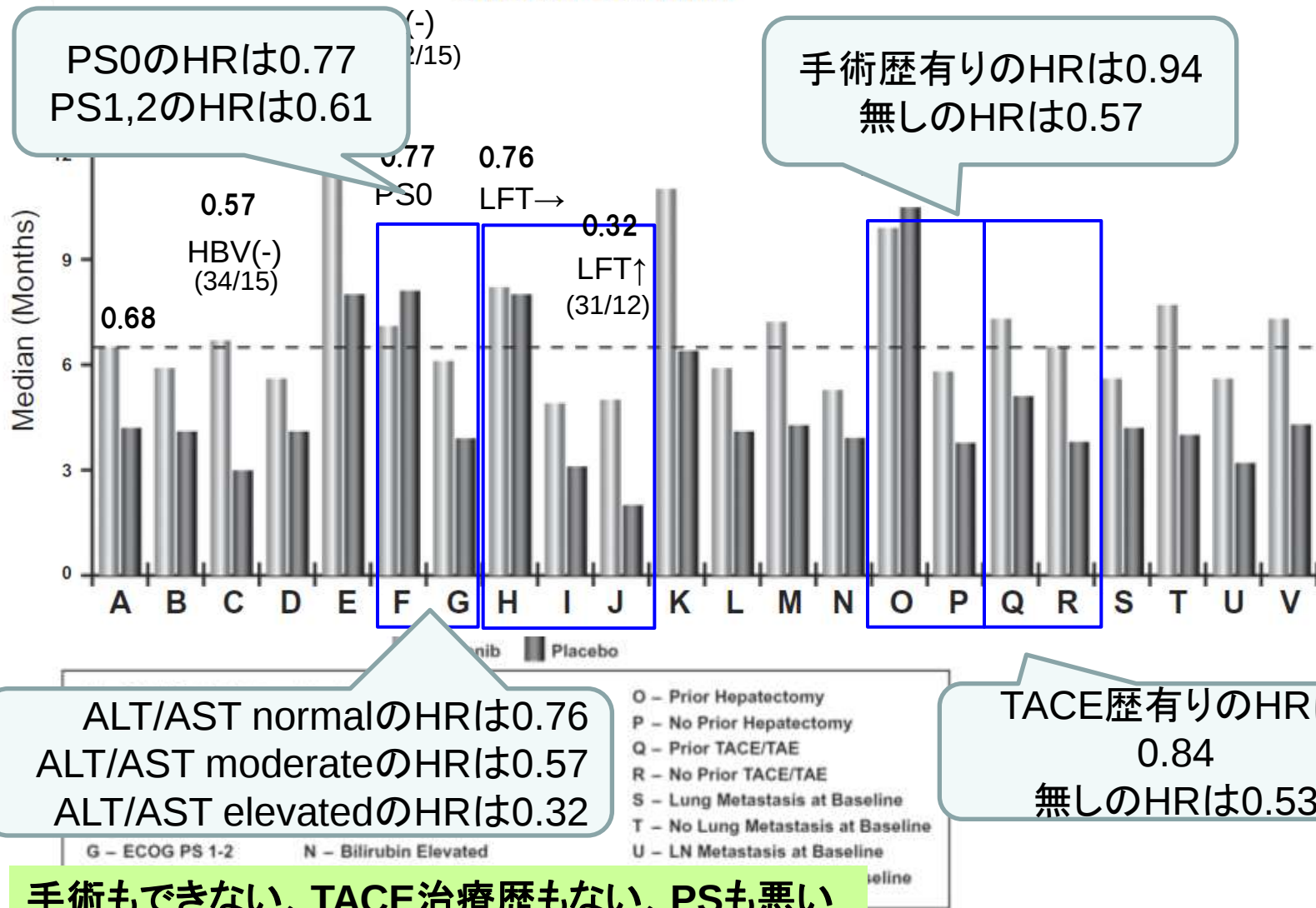
ちなみにSharp試験では 平均5.3ヶ月
かつ、76%の患者が80%以上の投与を受けた結果



解析と解釈上の注意：ソラフェニブ投与群内で比較する問題
ソラフェニブが効いているのか、自然歴なのか

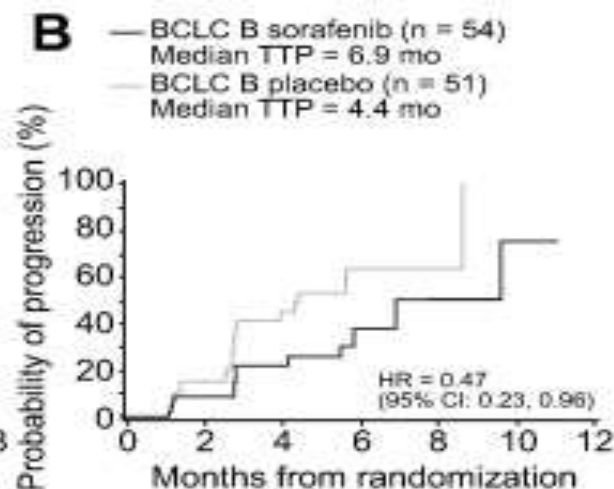
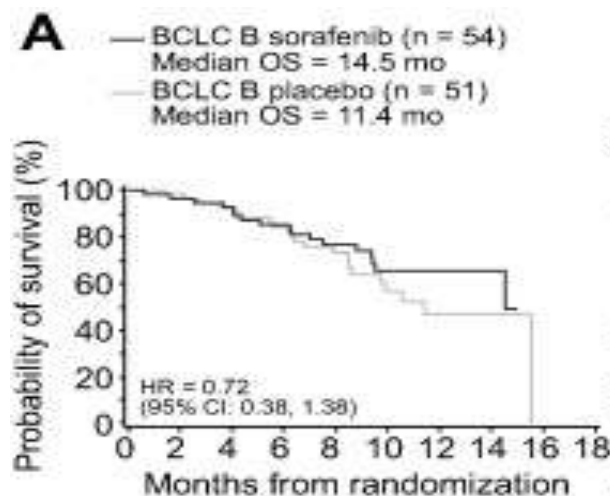
A-P study subset analysis

Overall Survival

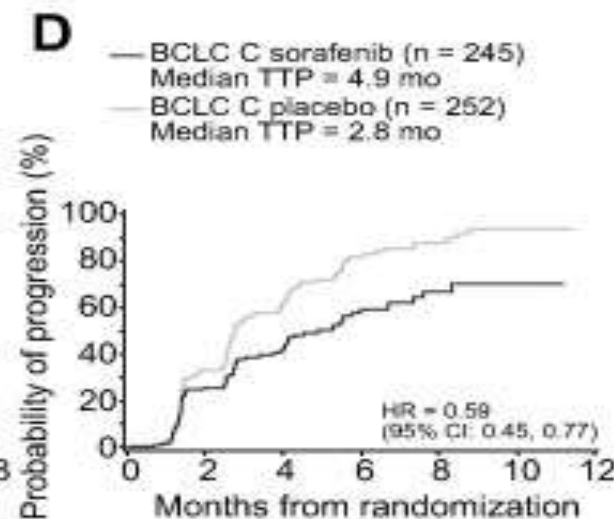
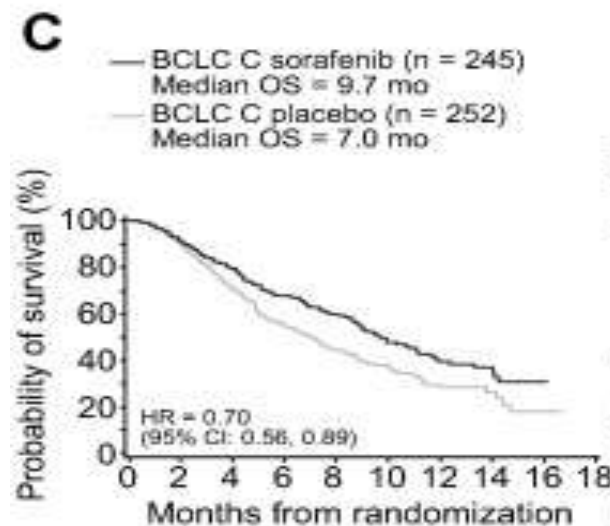


手術もできない、TACE治療歴もない、PSも悪い
より進行している症例に効果があり

Sharp study subset analysis



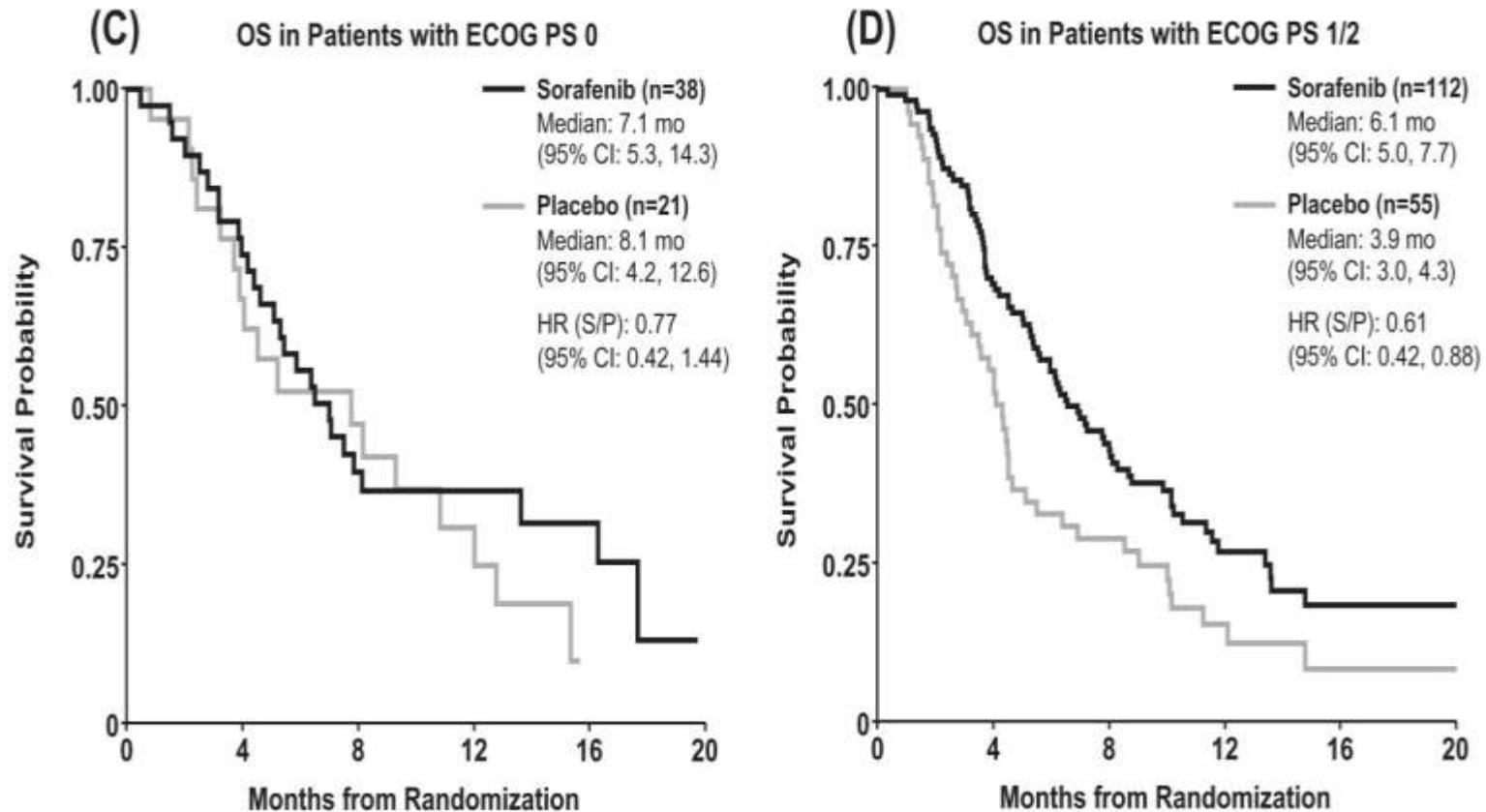
Intermediate stage (B)
多発, PS 0
TACEの適応



Advance stage (C)
門脈侵襲
リンパ節転移
遠隔転移
PS 1-2

Sorafenibは進行している症例に効果
TACEの症例には微妙

実際にソラフェニブが及ぼすOSの効果：プラセボとの比較



プラセボと比較してソラフェニブが及ぼすOSの効果をみないとわからない

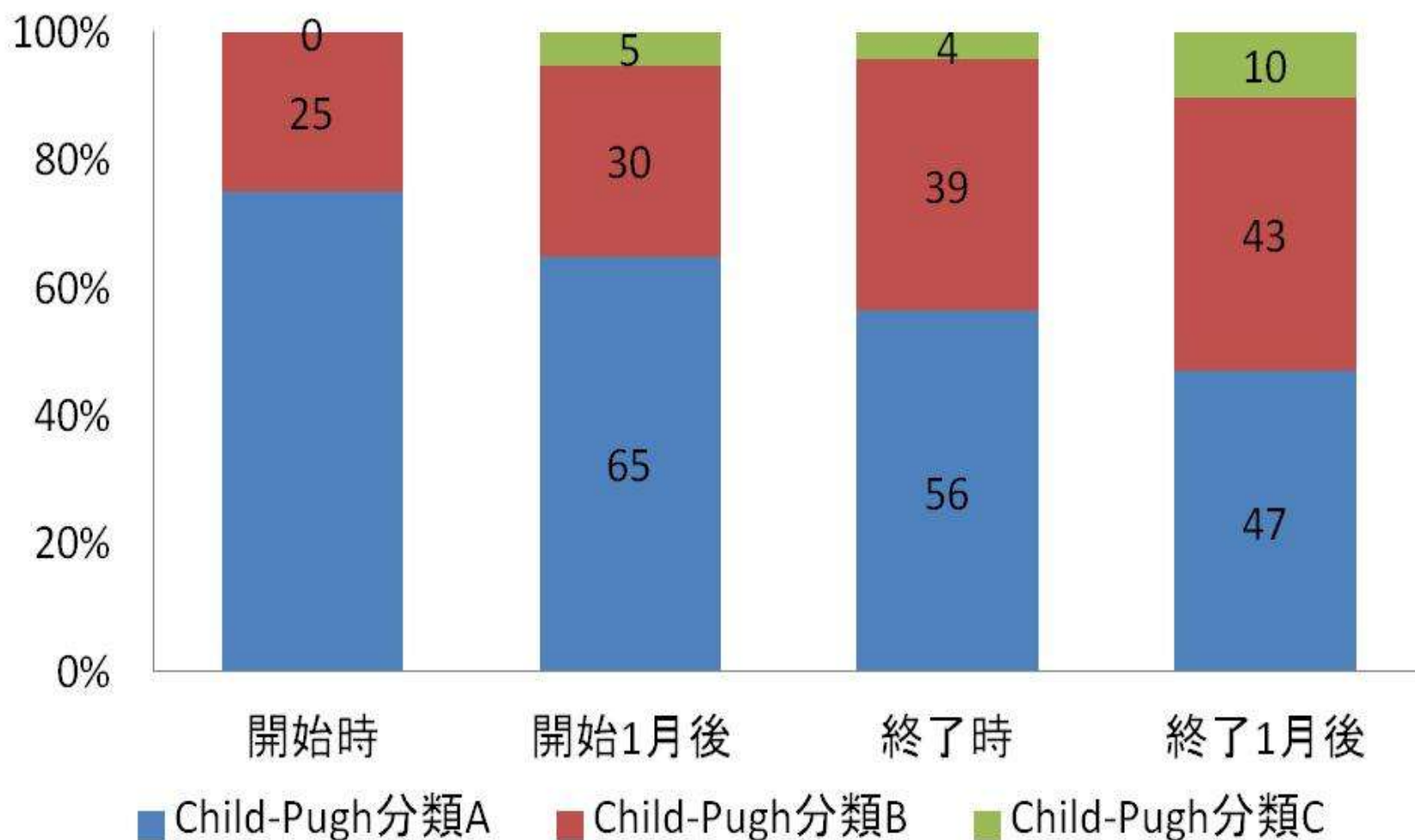


ソラフェニブは肝予備能を低下させるか？

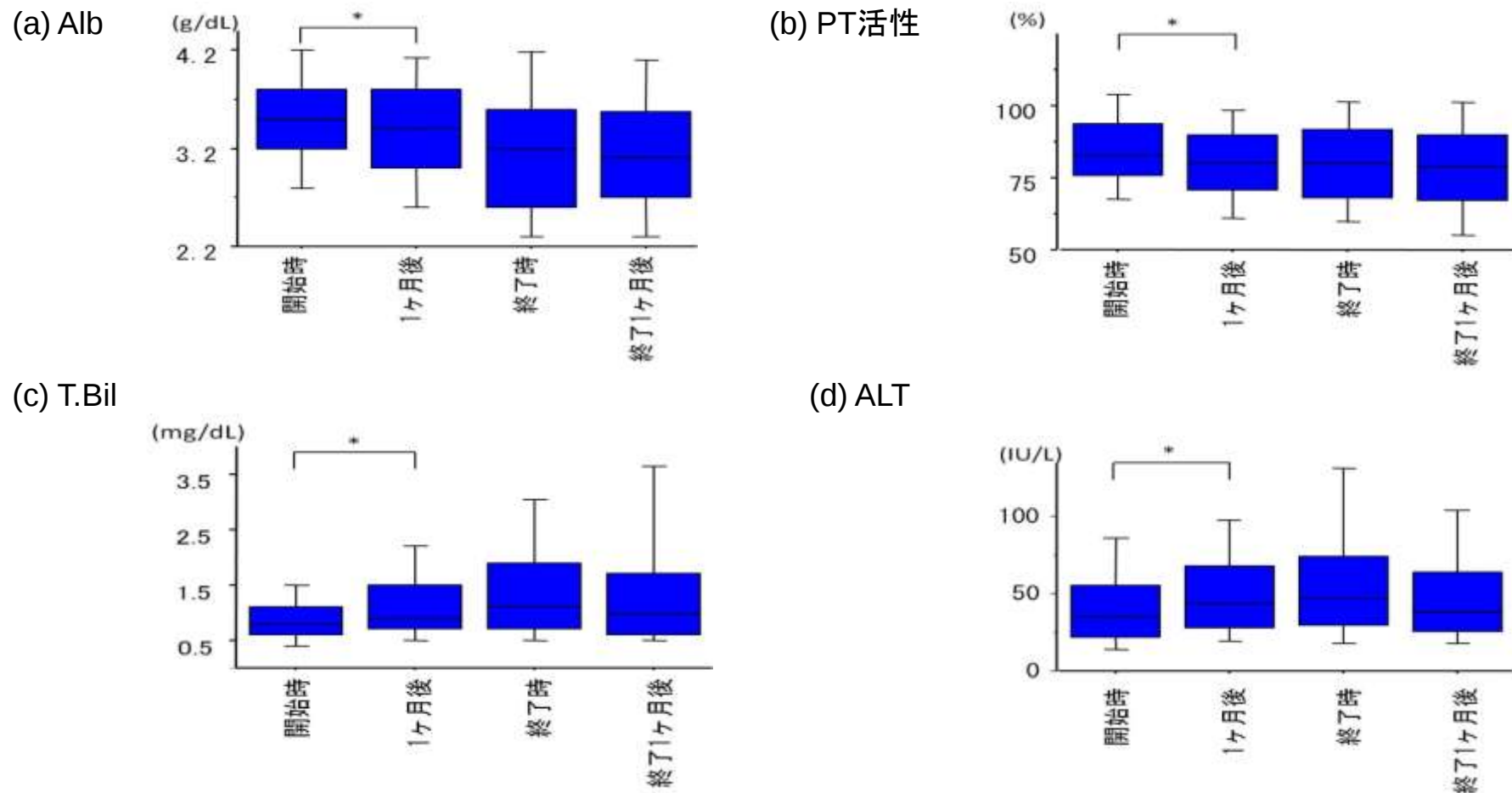
Recommendation

- 肝予備能を低下させる可能性がある。

班研究：治療開始後肝機能推移 Child-Pugh分類の推移



治療開始後肝機能推移 肝機能検査値の変動



治療中に悪化し、治療中止後は悪化がない：
腫瘍進展による悪化というよりもソラフェニブは肝機能を悪化させる

PPS : Post-progression survival



PFS : Progression free survival

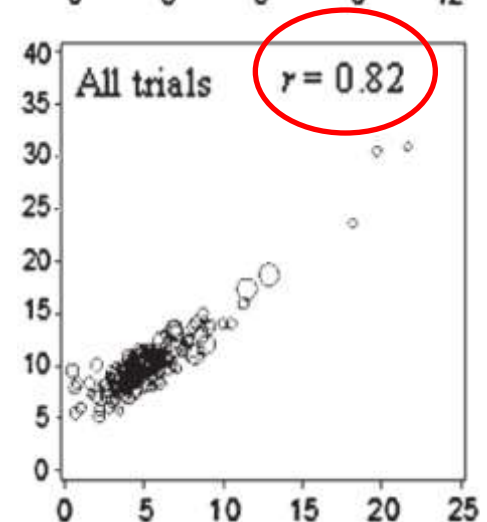
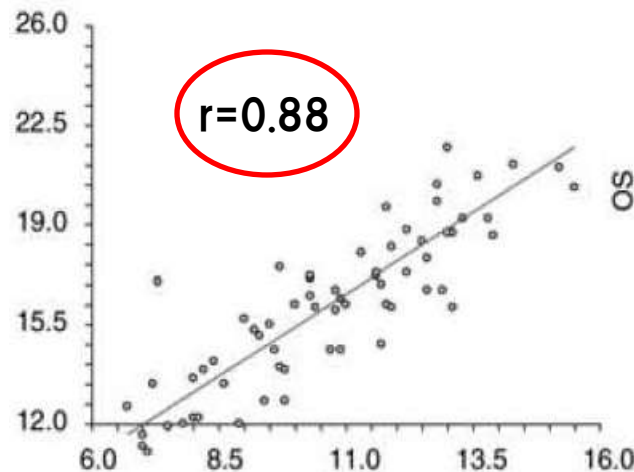
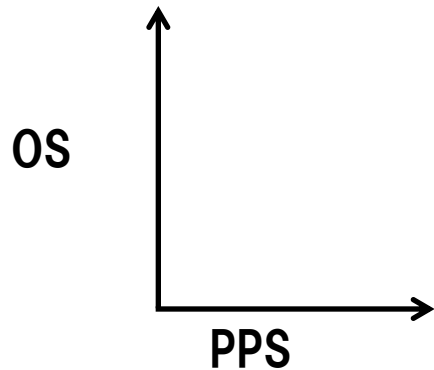
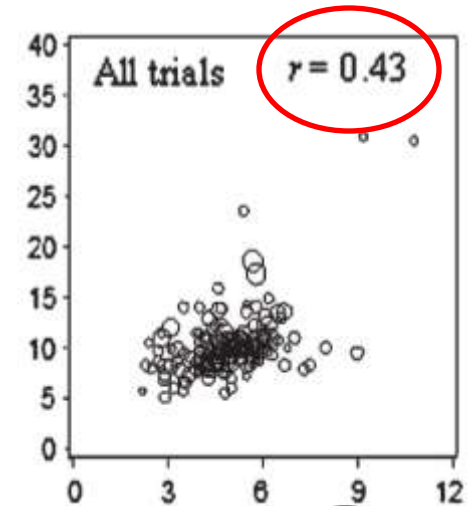
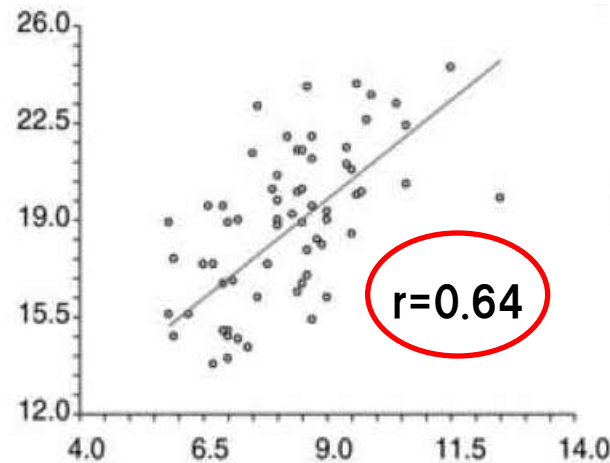
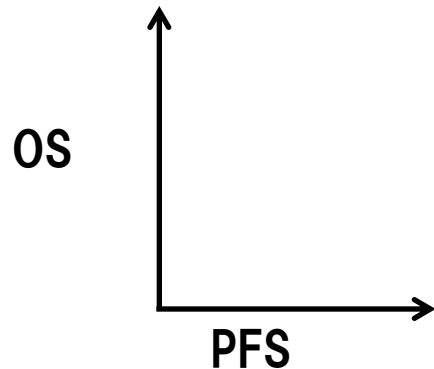
TTP : Time to progression

$$\text{PFS} + \text{PPS} = \text{OS} \quad \Rightarrow \quad \underline{\text{PPS} = \text{OS} - \text{PFS}}$$

PFSとOS, PPSとOSとの相関

大腸がん

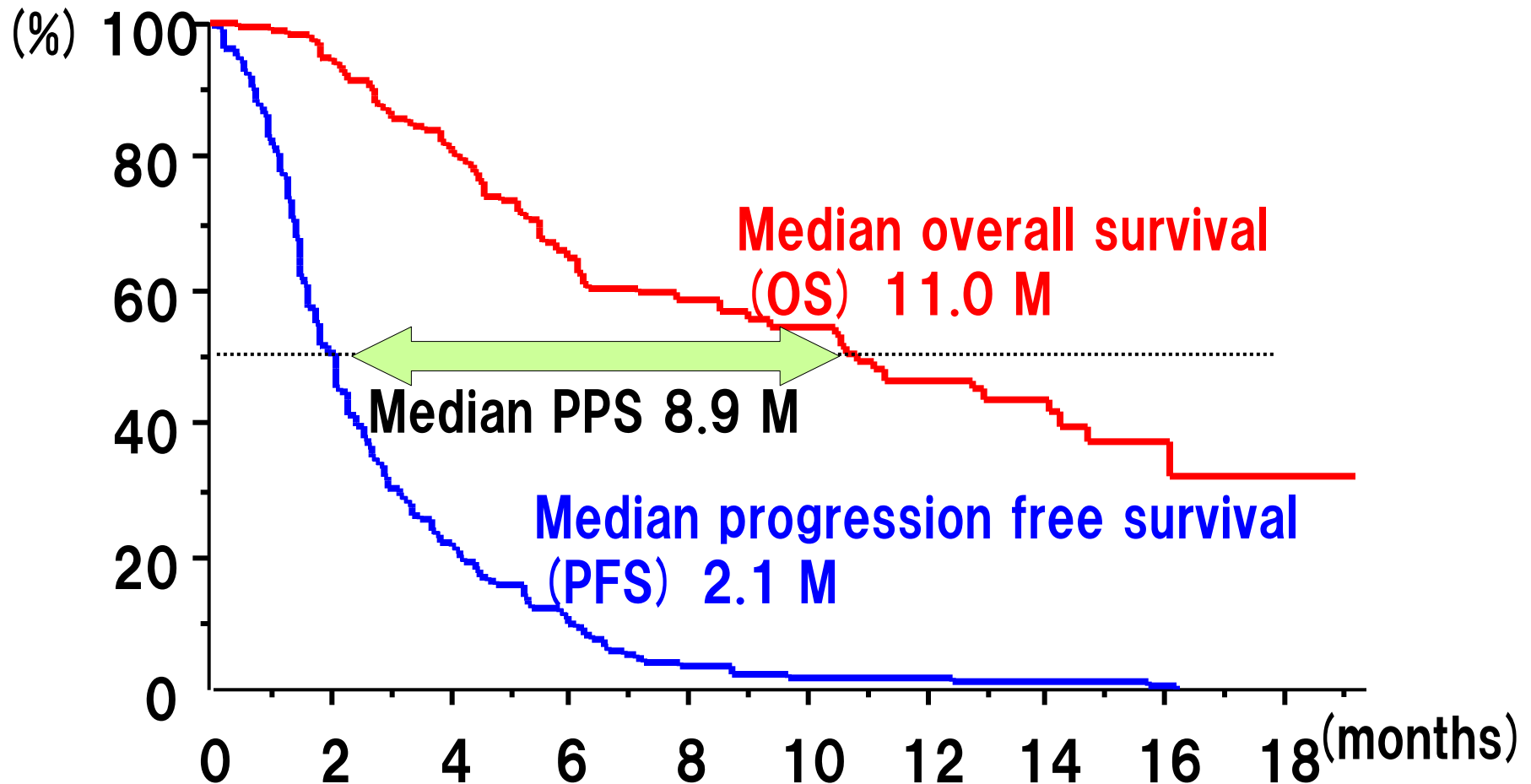
非小細胞肺がん



Annals of Oncology [Epub ahead of print] 2012.

Annals of Oncology 23: 1537-1541,

研究班：Sorafenib療法治療成績



SorafenibでもPost PDが大切

生物学的悪性度評価を 加味した肝細胞癌治療戦略

生物学的悪性度評価を 加味した肝細胞癌治療戦略

腫瘍

個数
サイズ
血管侵襲
肝外転移

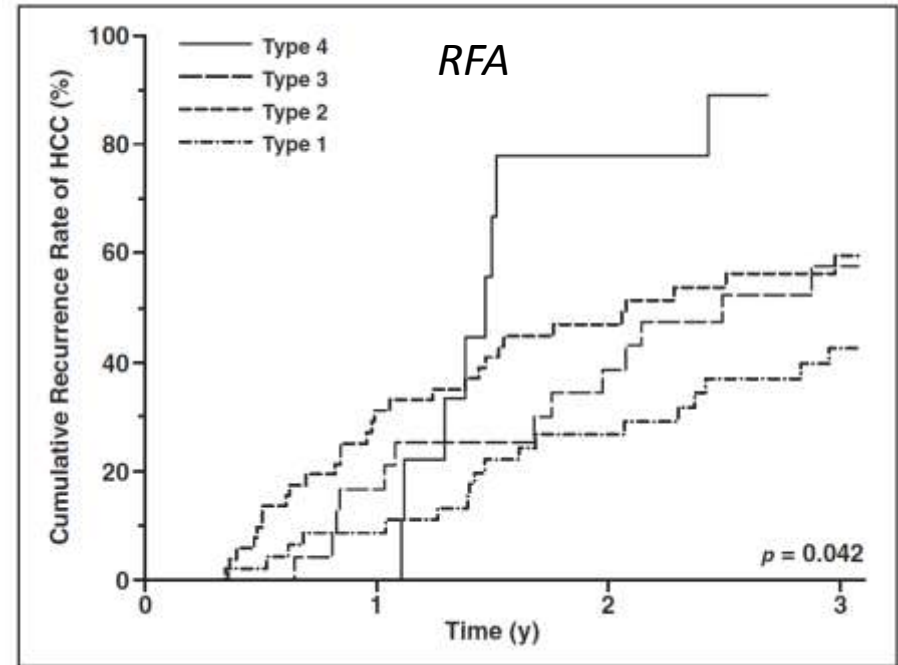
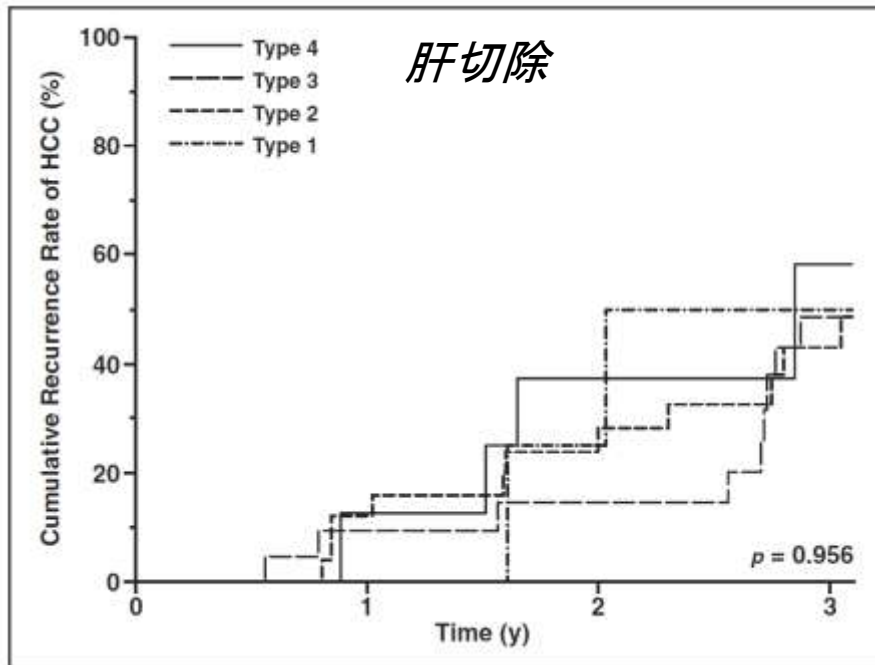
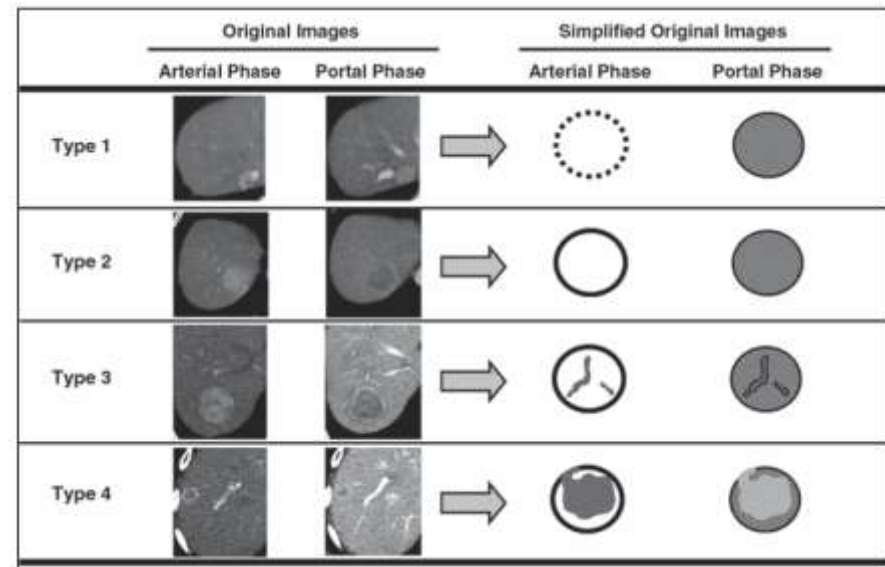
日常診療に使用できる

標準化された
画像で評価できる

しかし、専門医は単純に個数、サイズ、血管侵襲の有無、肝外転移の有無によって治療法を選んでいるのではない

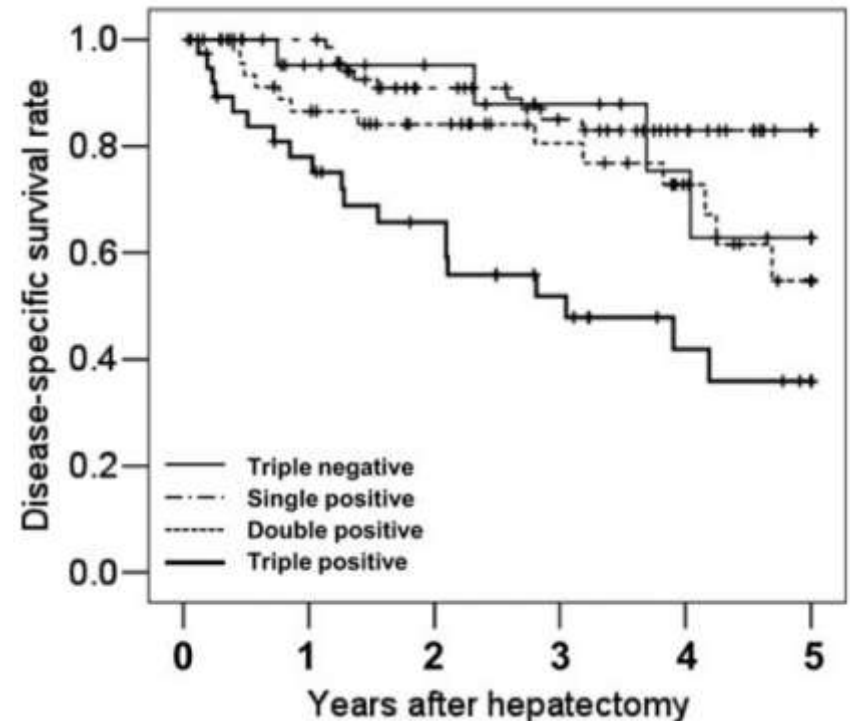
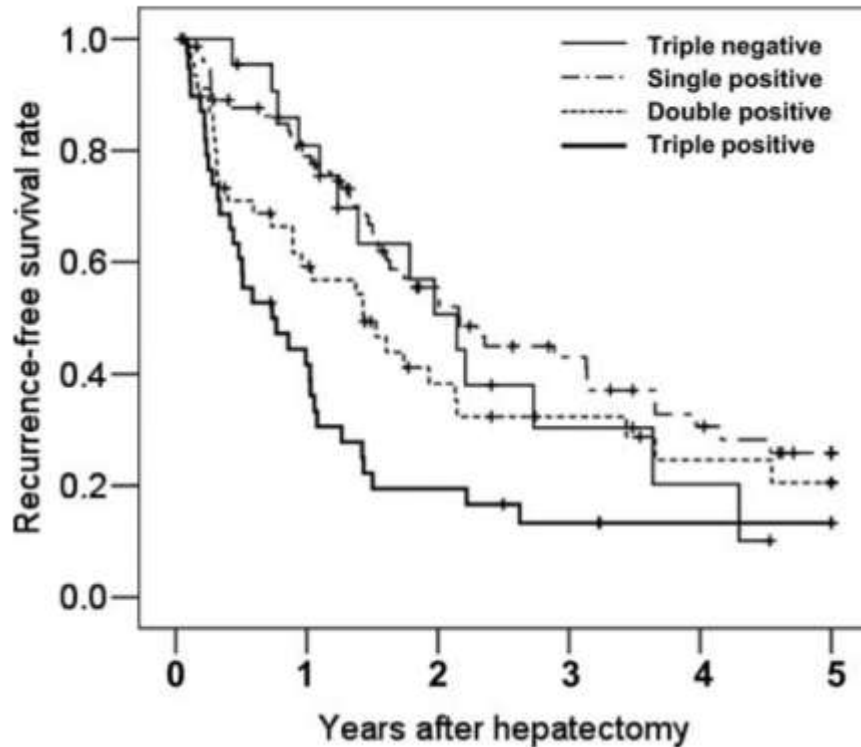
CT、MRI、造影超音波

サイズ、個数に加えて
 詳細な腫瘍の侵襲、皮膜の有無
 血行動態、分布の違いを導入



腫瘍マーカーと病理組織学的因子の関連

AFP・AFP-L3・PIVKA-IIの3因子陽性例は脈管浸潤が多く予後不良



腫瘍マーカーを用いた生物学的悪性度の試み

施設によって、治療法、切除・焼灼範囲、塞栓の方法などを変更
標準化の困難さ、症例の少なさなどから臨床試験を組むことが
むずかしい。論文になりにくいが我が国はこうして治療を行っている。