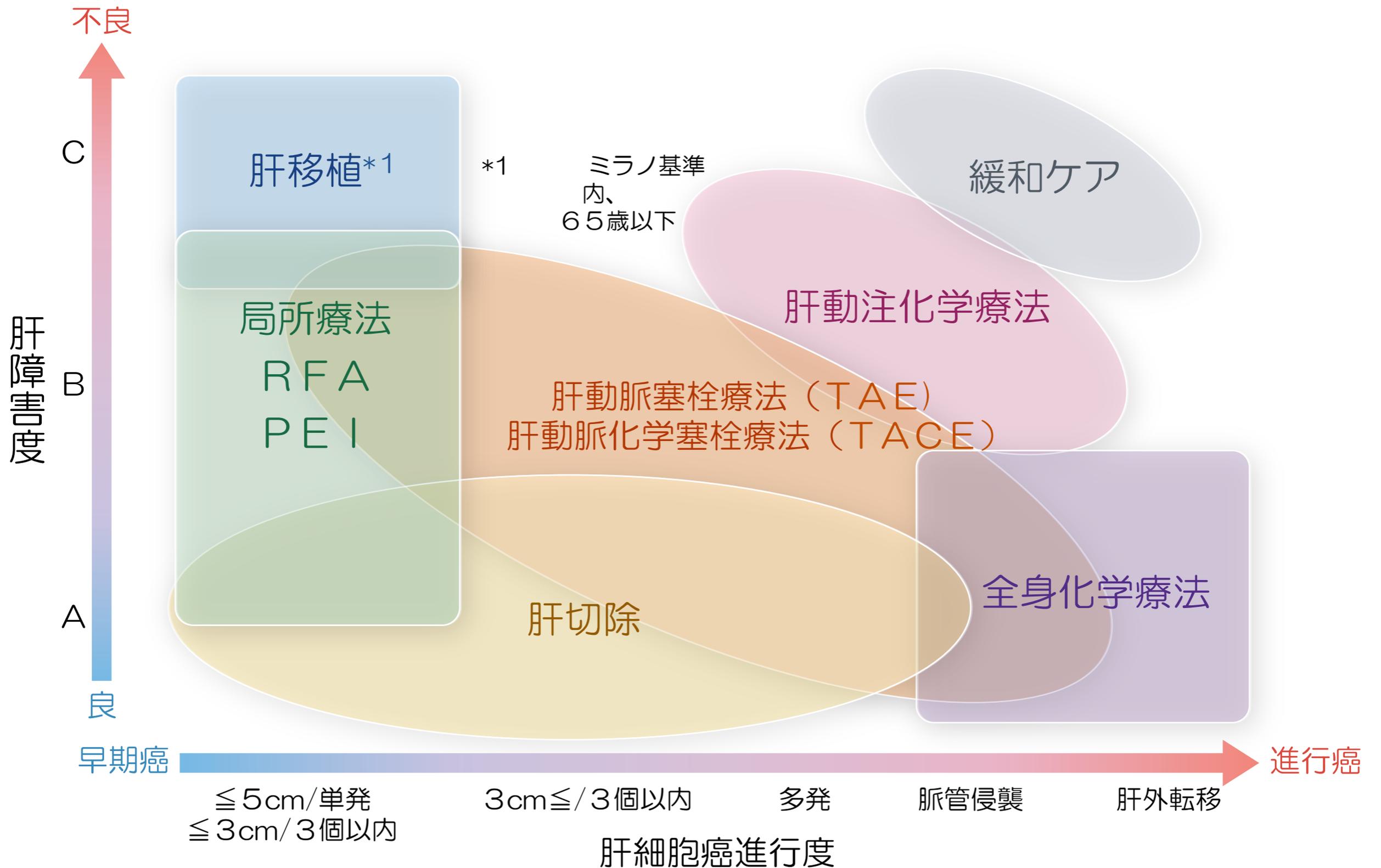


肝細胞癌治療 最新のエビデンス

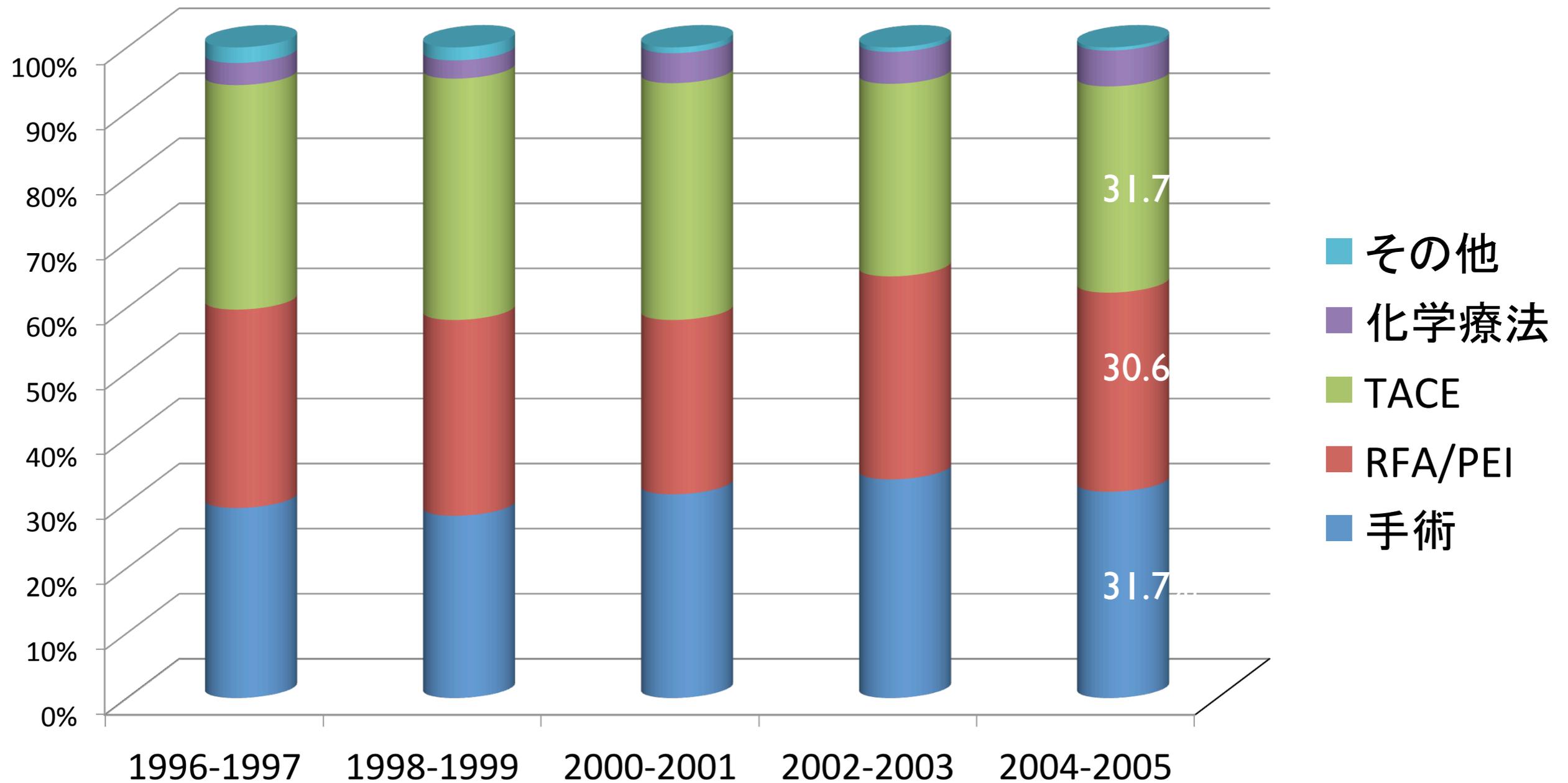
東京大学肝胆膵外科
人工臓器移植外科
國土典宏

2012.7.13

進行度と肝障害度の組み合わせから推奨される治療法



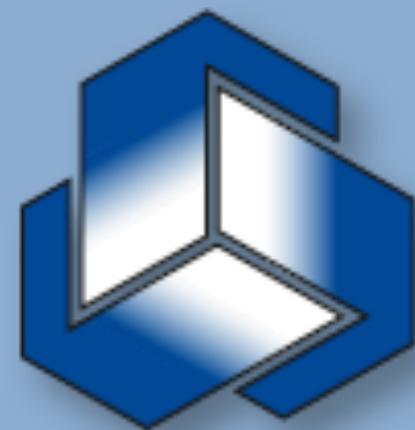
わが国における肝細胞癌に対する 治療法選択の年次推移



日本肝癌研究会全国原発性肝癌追跡調査より

世界の肝癌診療ガイドライン

Area	Series of standards	Publishing
Europe	BSG Guidelines	British Society of Gastroenterology
	<u>EASL Guidelines</u>	European Association for the Study of the Liver
America	ASCO Consensus	American Society of Clinical Oncology
	<u>AASLD Guidelines</u>	American Association for the Study of Liver Disease
Asia	Korean Guidelines	Korean Liver Cancer Study Group and the National Cancer Center
	<u>J-HCC Guidelines</u>	Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare
	<u>APASL Guidelines</u>	Asian-Pacific Association for the Study of the Liver
	Chinese Consensus	Chinese Anti-Cancer Association Society of Liver Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Society of Hepatology Liver Cancer Study Group



***TREATMENT ALGORITHM
FOR HEPATOCELLULAR
CARCINOMA***

Michel Ducreux, MD, PhD
Paul Brousse University Hospital
Gustave Roussy Institute
Villejuif, FRANCE

**E
O
R
T
C**

HCC guidelines/recommendations (2001 to present day)

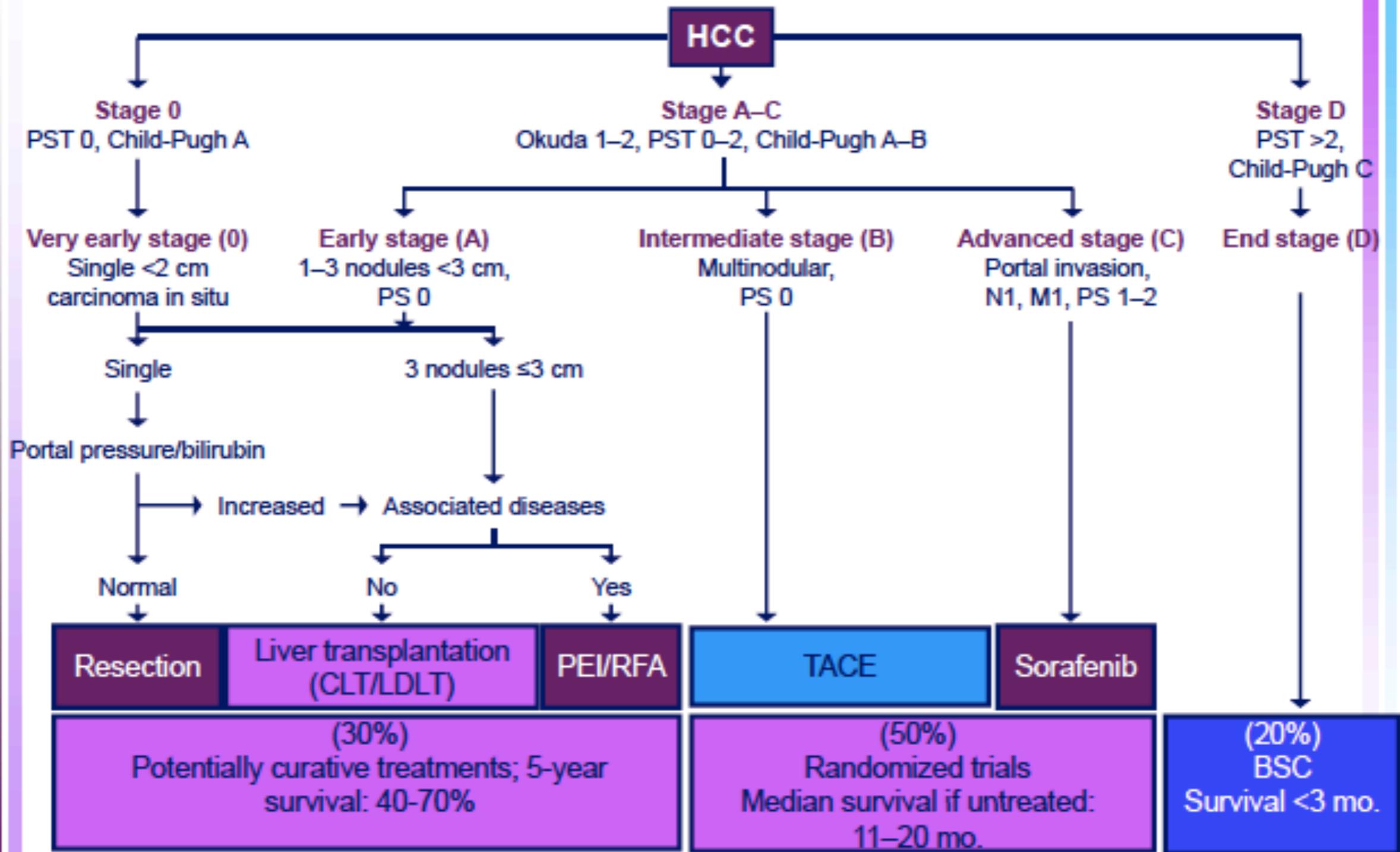
Organisation	Country	Year	Evidence base
NCCN ¹	US	2009	Mainly level 2A evidence (phase II, cohort/case studies & experience)
HUG ²	UK	2009	All study types*
Spanish consensus ³	Spain	2009	All study types*
Austrian consensus ⁴	Austria	2008	All study types* & expert opinion/experience
AFEF Prodiges ⁵	France	2008	Expert opinion/experience
J-HCC ⁶	Japan	2008	All study types [†]
AASLD ⁷	US	2005	All study types* & expert opinion/experience, Update in development
BASL ⁷	UK	2004	<i>Superseded by HUG guidelines (2009)</i>
BSG ⁹	UK	2003 [†]	All study types* & expert opinion/experience
EASL ¹⁰	EU	2001	All study types*, Update in development together with EORTC
Italian guidelines ¹¹	Italy	2001	-

*Data from randomized controlled trials, controlled trials without randomization, cohort/case studies, uncontrolled retrospective studies, meta-analysis; † Data from randomized controlled trials, controlled trials without randomization, cohort/case studies, controlled retrospective studies, meta-analysis

Abbreviations: AASLD, American association for the study of liver diseases; BASL, British association for study of the liver; BSG, British society of gastroenterology; EASL, European association for the study of the liver; EORTC, European organization of Research on cancer Treatment; NCCN, National comprehensive cancer network

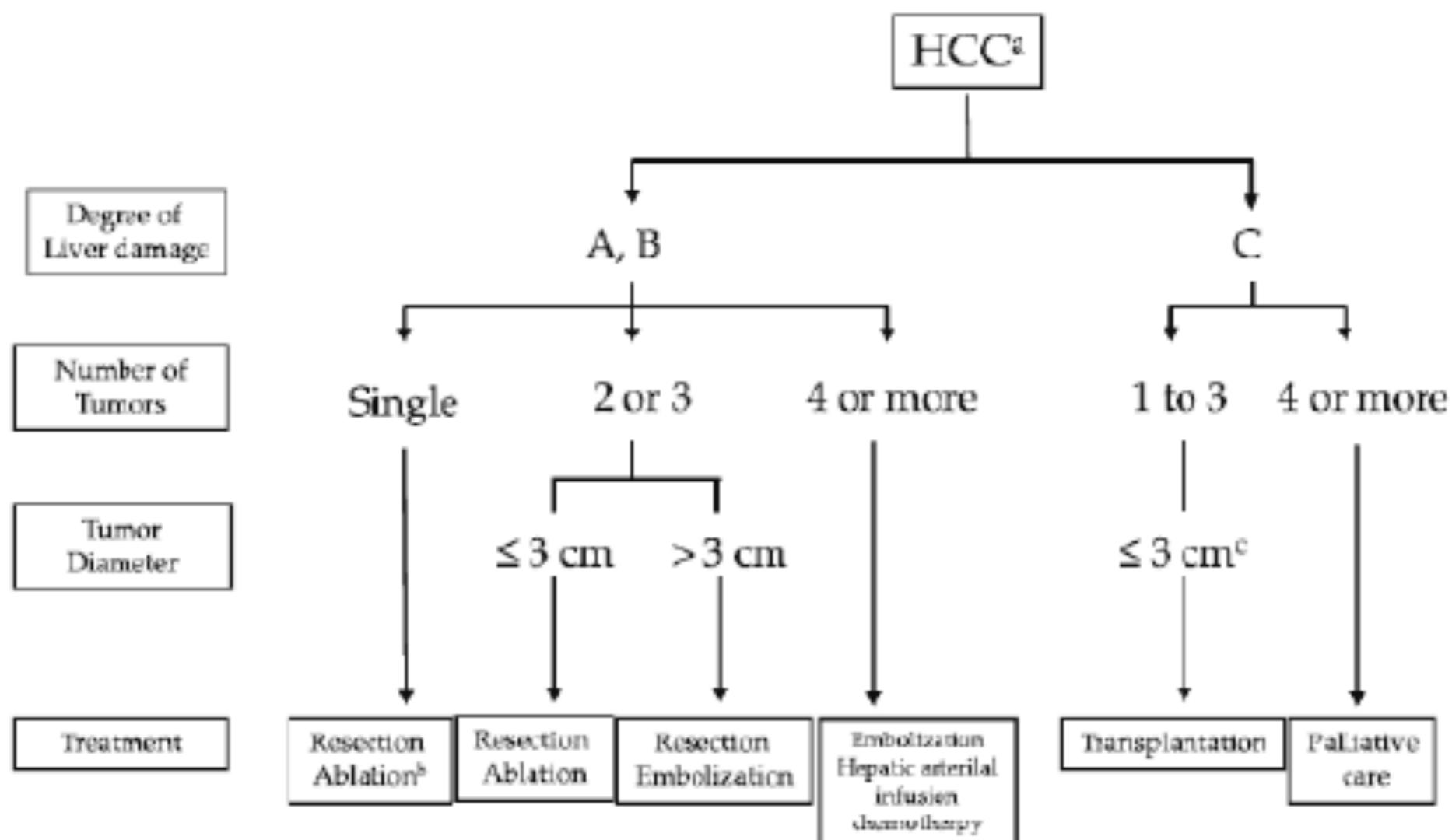
1. NCCN practice guidelines version 2 2009 2. Ryder S, 2nd HUG meeting 2009 <http://www.medicalnewstoday.com/articles/143445.php>. 3. Gómez Benent S, Med Clin (Barc) 2007;132:272-87. 4. Wien et al. MPR, et al. 5. Boige V, Gastroenterologie Clinique et Biologique 2008; 32: 3-7 6. Bruix J, et al. Hepatol 2005;42:1208-36. 7. Van Vlierberghe H, et al. Acta Gastroenterol Belg. 2004;67:14-25. 8. Ryder SD. Gut 2003;52:III1-III8. 9. Bruix J, Sherman M, et al. J Hepatol 2001;35:421-30. 10. Livraghi T, et al. Eur J Ultrasound. 2001;13:167-76.

Treatment algorithm according to BCLC staging



RFA = radiofrequency ablation; PEI = percutaneous ethanol injection.;
TACE = transarterial chemoembolisation

Japanese guidelines

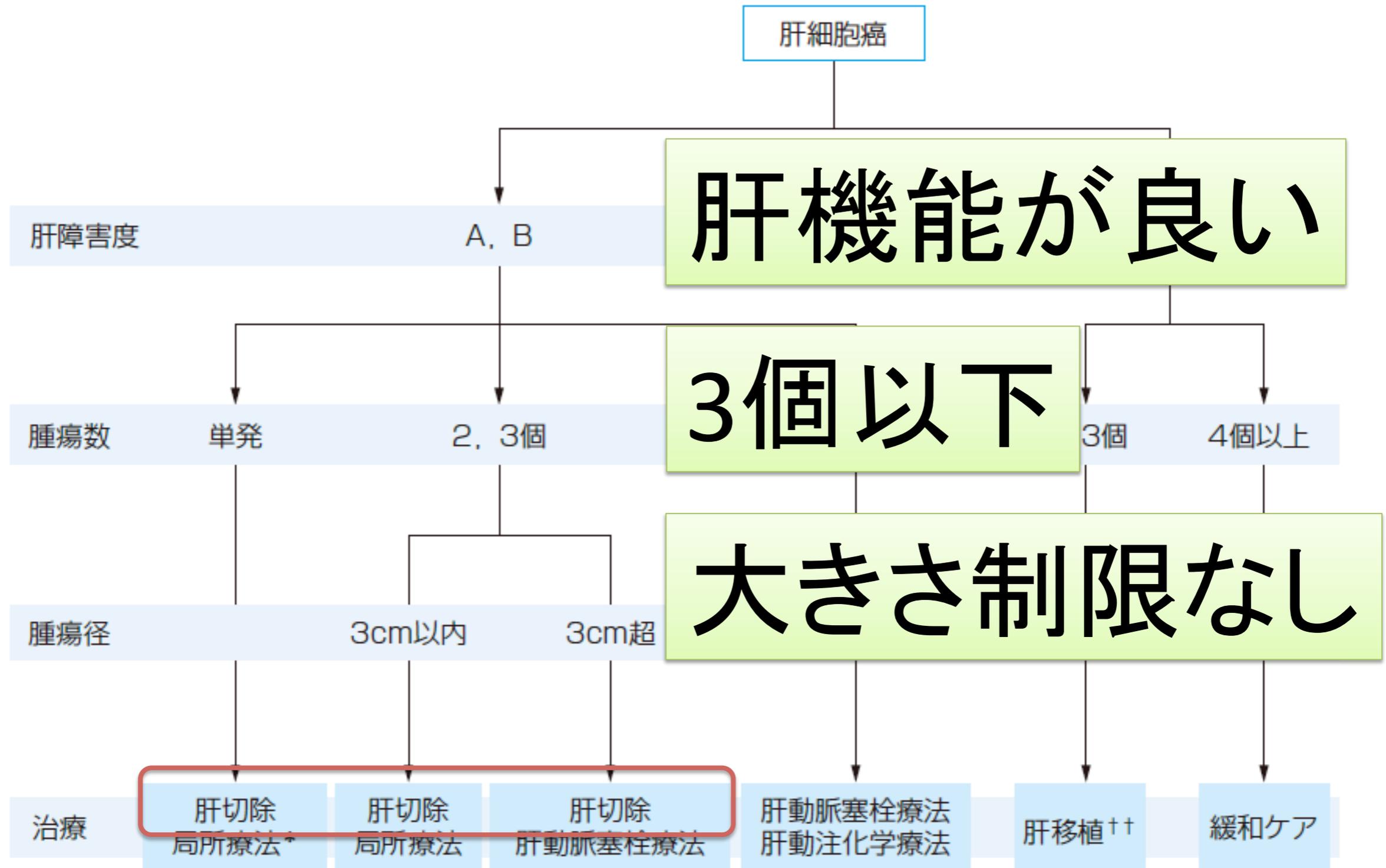


- a. Presence of vascular invasion or extrahepatic metastasis to be indicated separately
- b. Selected when the severity of liver damage is Child-Pugh class B and the tumour diameter is ≤ 2 cm
- c. Tumour diameter ≤ 5 cm, when there is only one tumour

どのような場合に
肝切除を行うか？

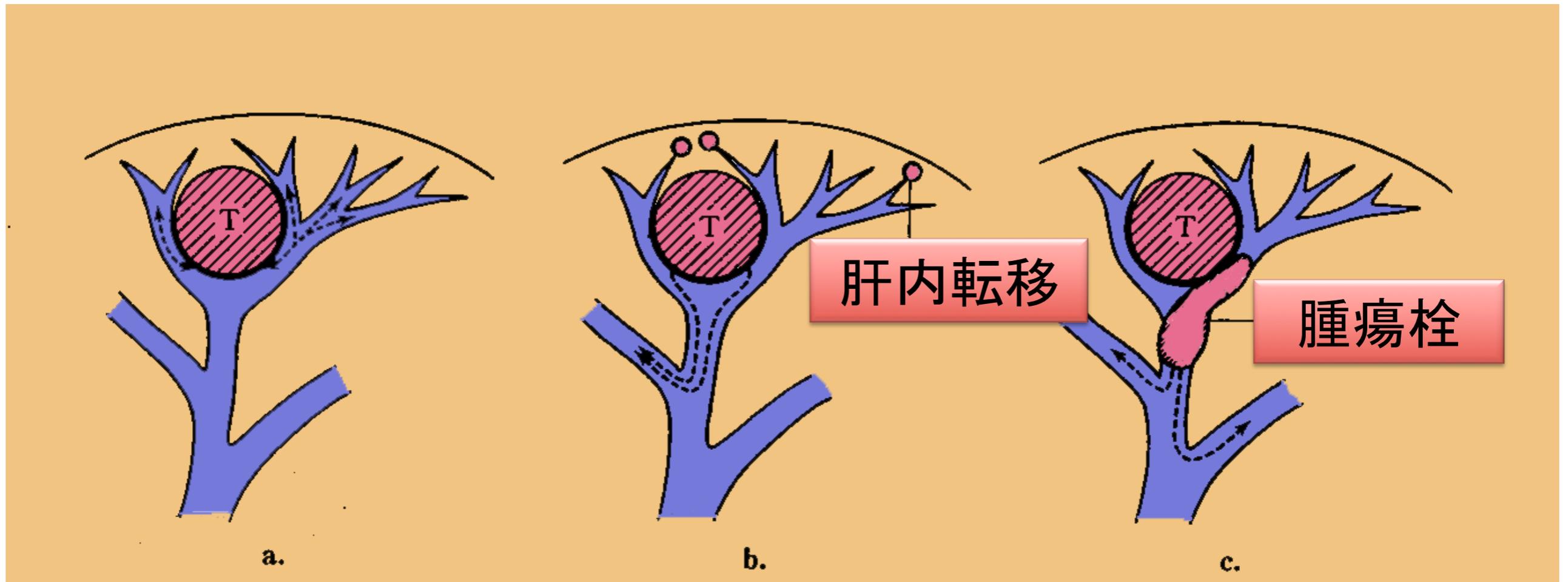


肝癌治療アルゴリズム2009

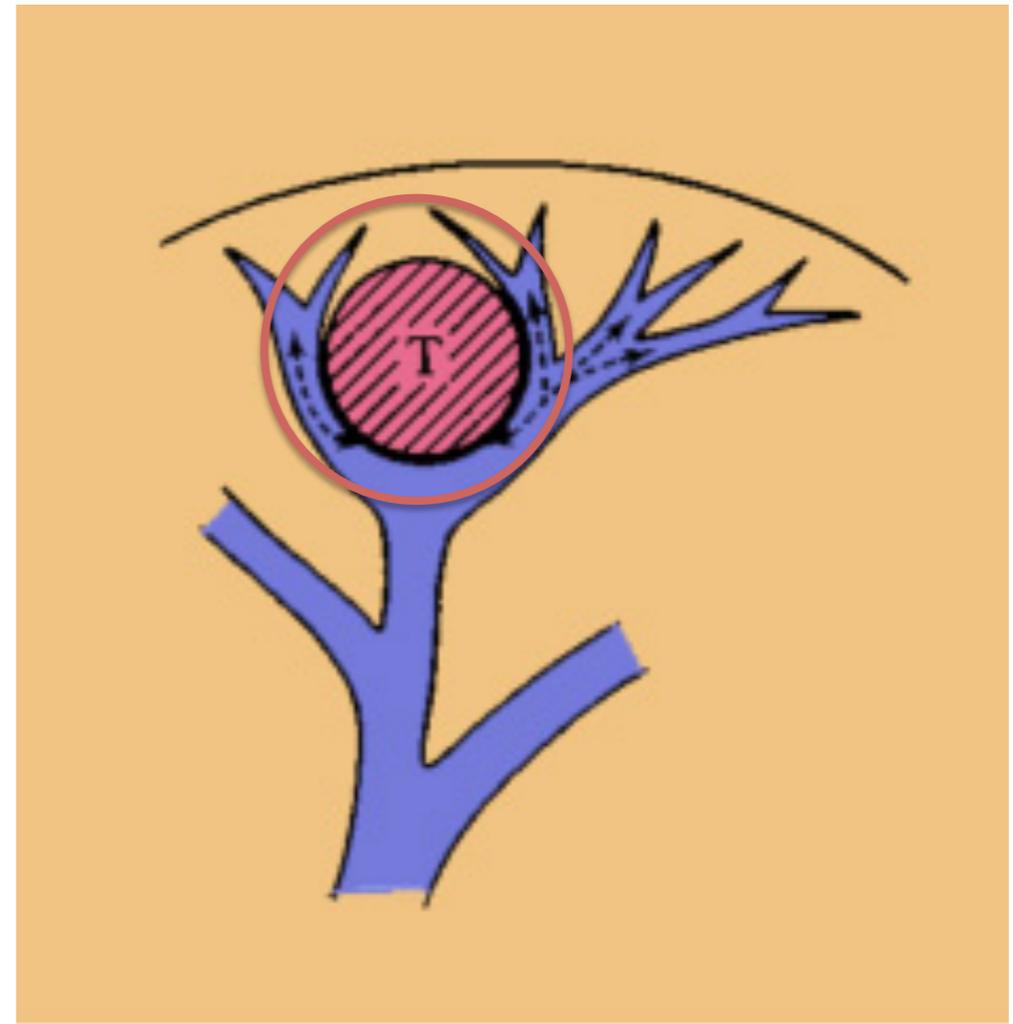
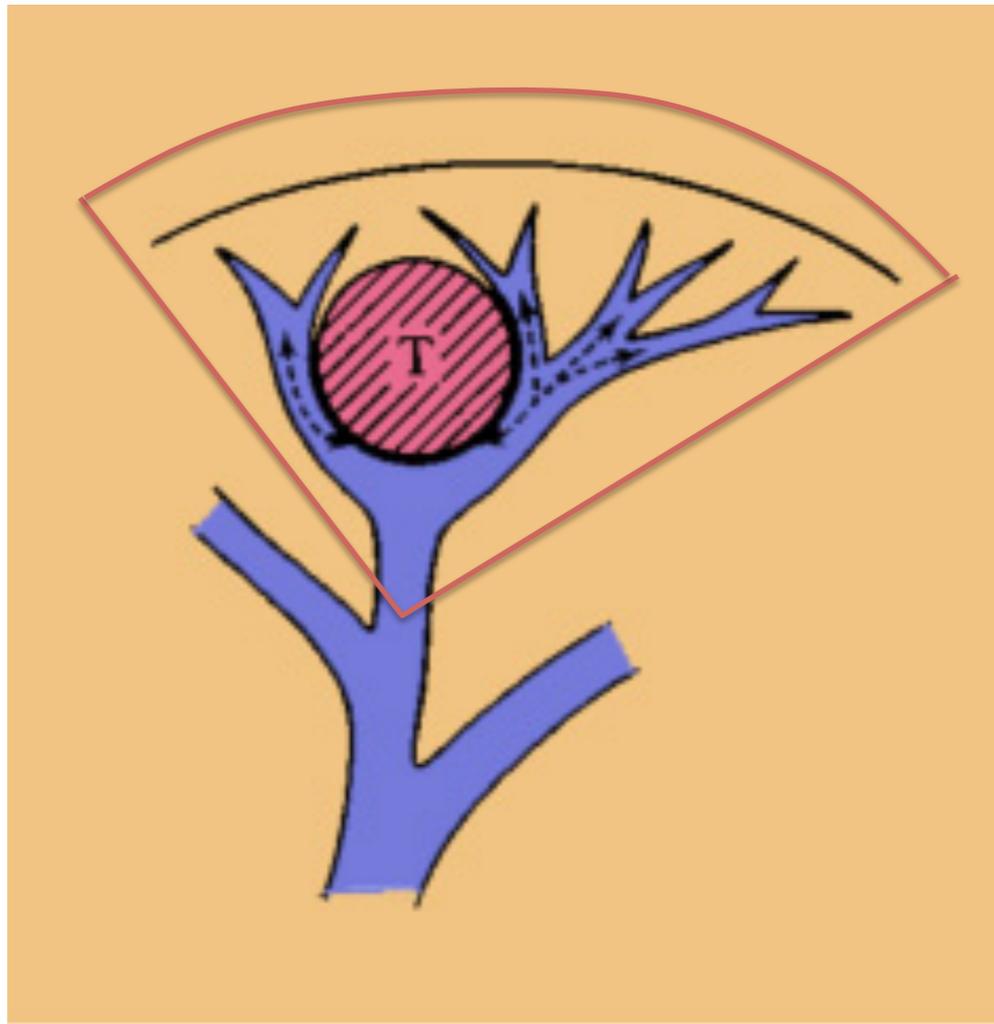


理想の肝切除とは？

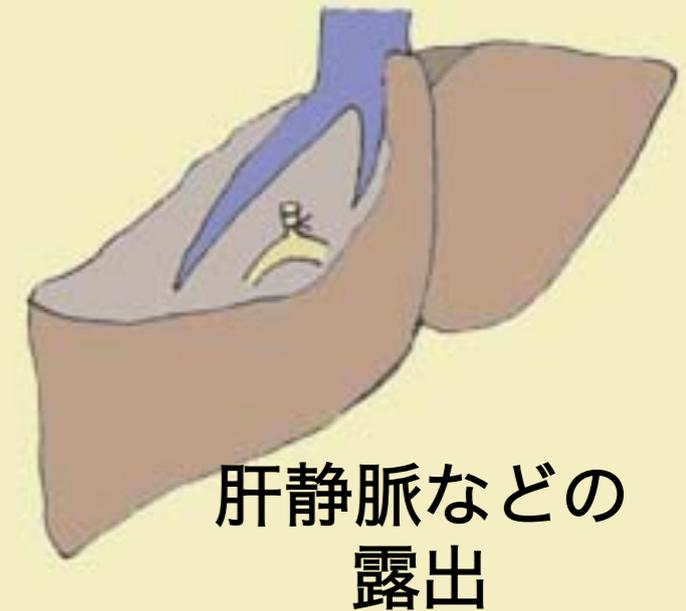
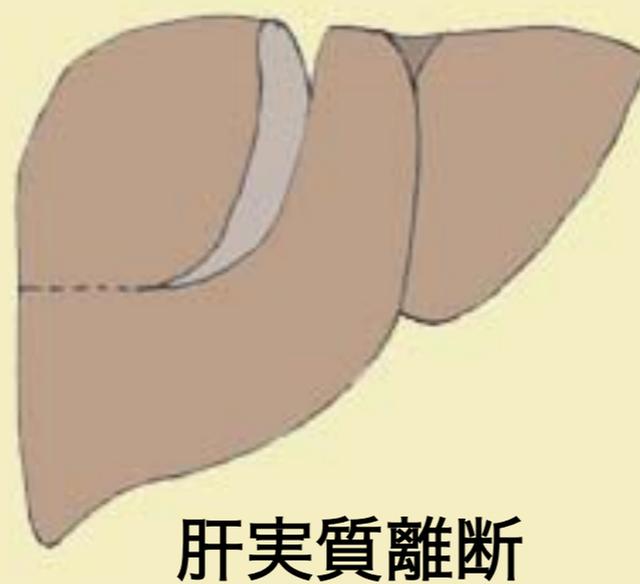
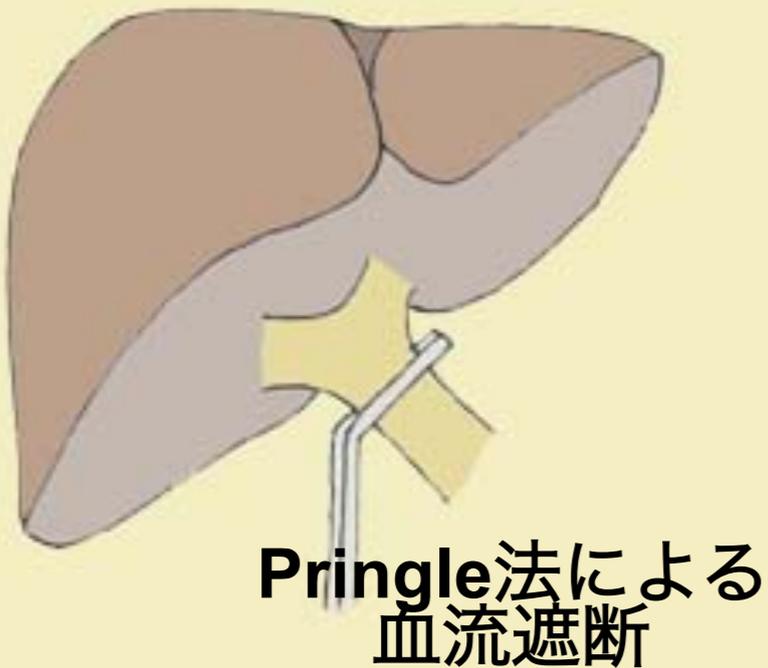
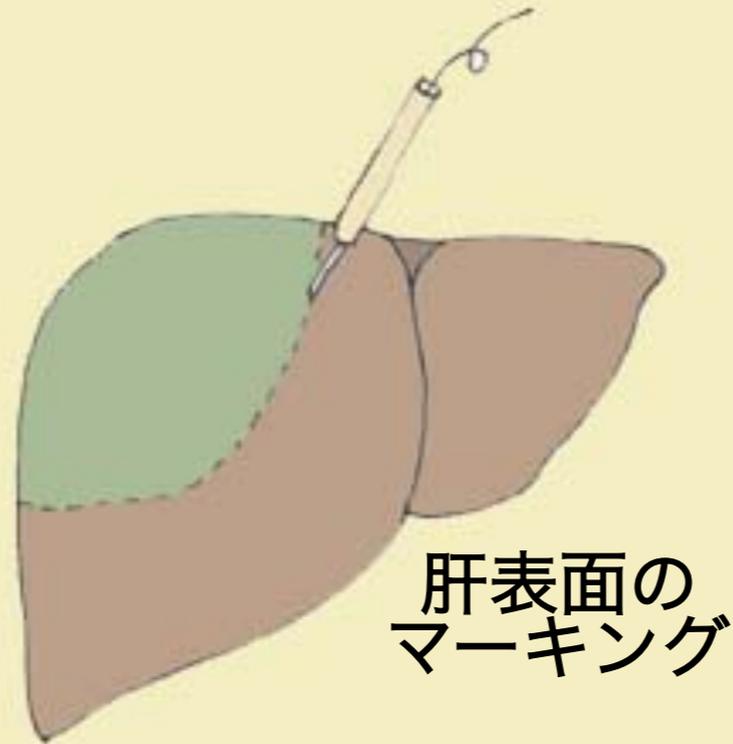
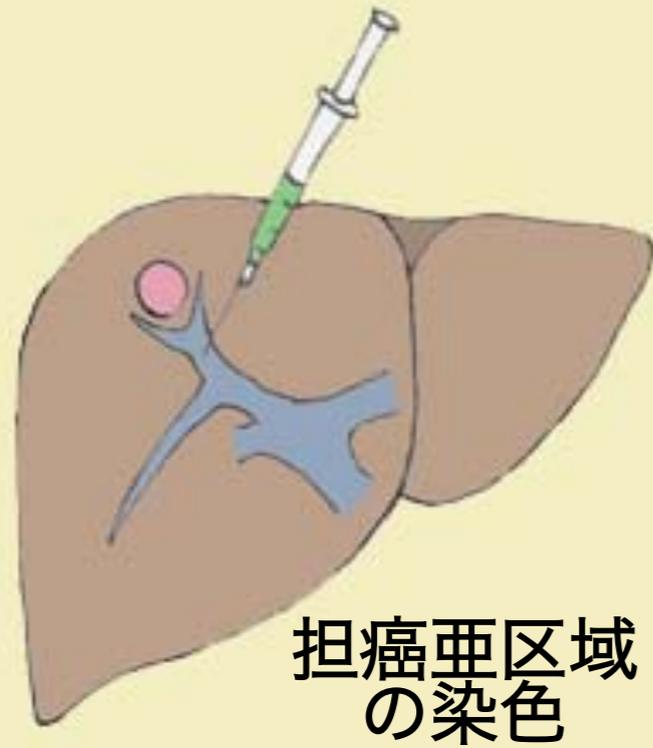
肝細胞癌は肝臓内で門脈に沿って広がる



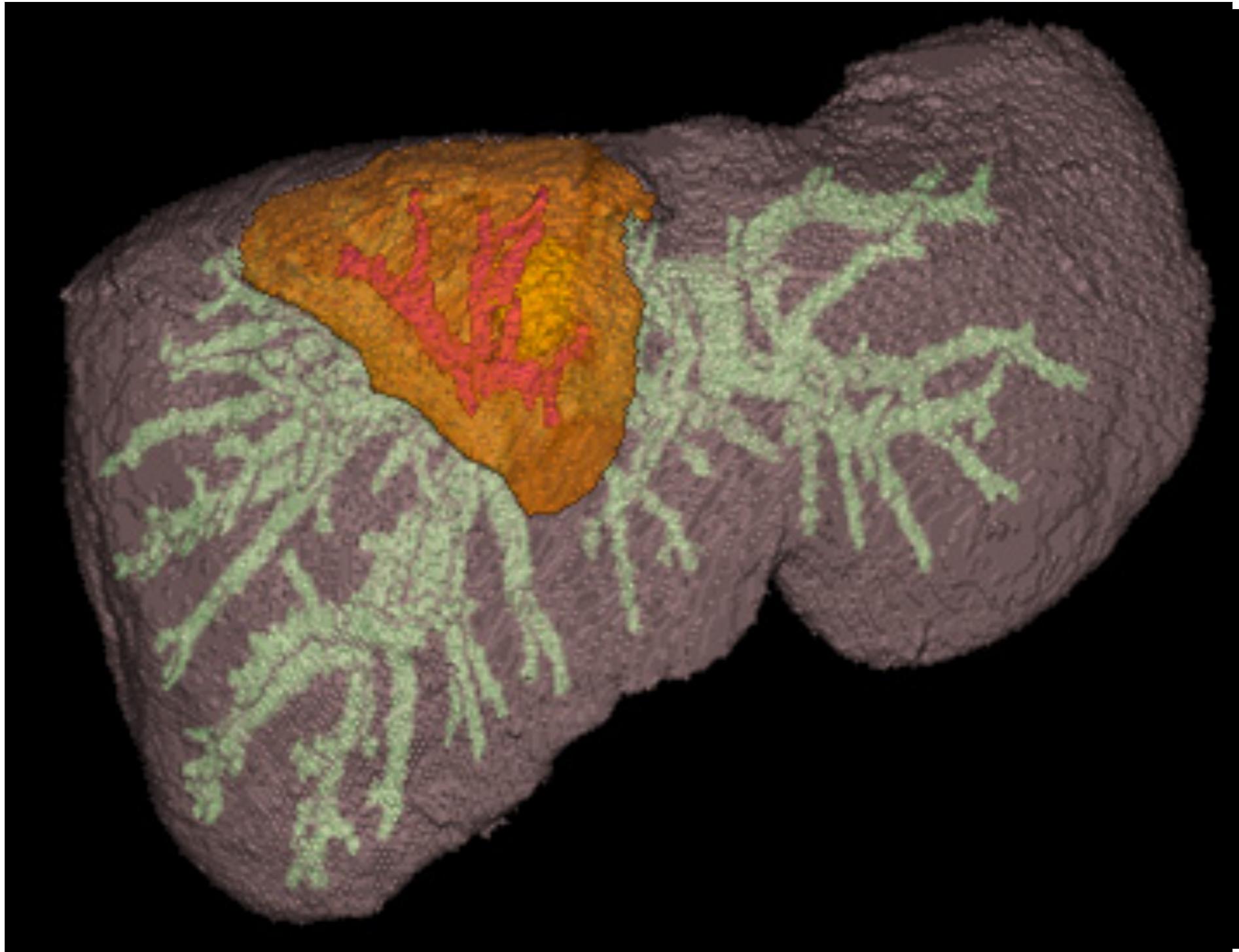
扇型（系統的）に切り取った方が再発が少ない



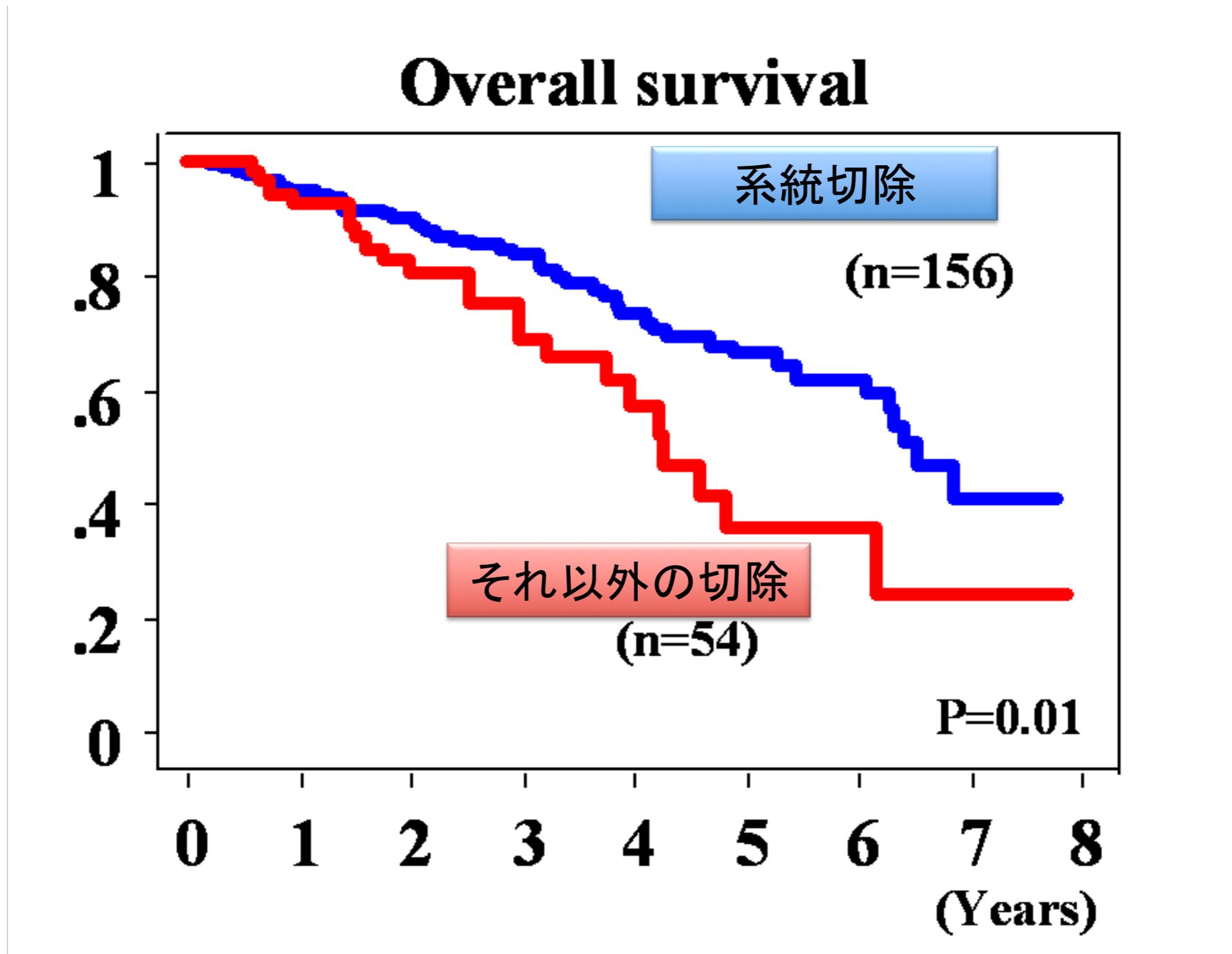
系統的亜区域切除の手技



最新の術前シミュレーション

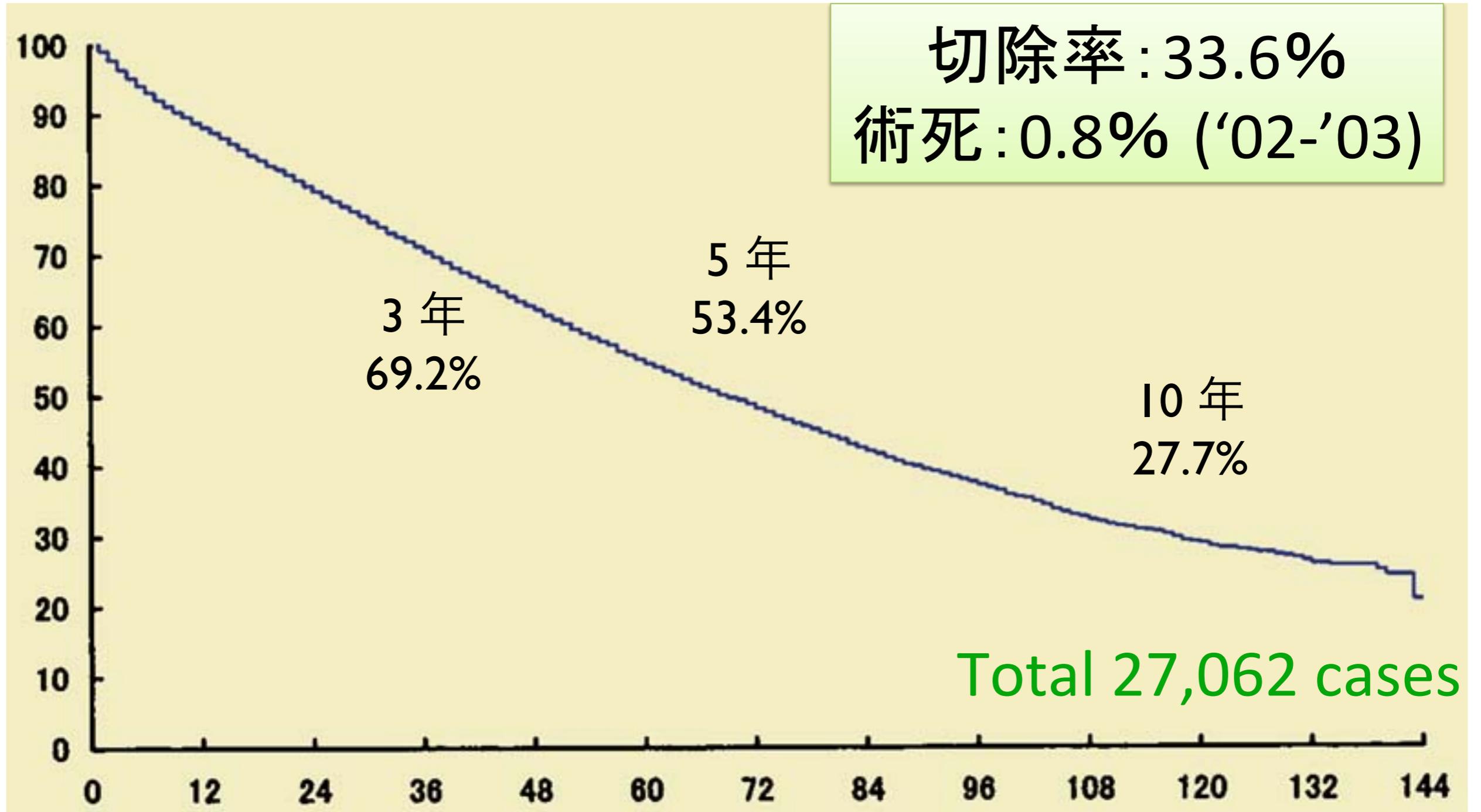


系統的肝切除は生存率を向上させる



最新の手術成績

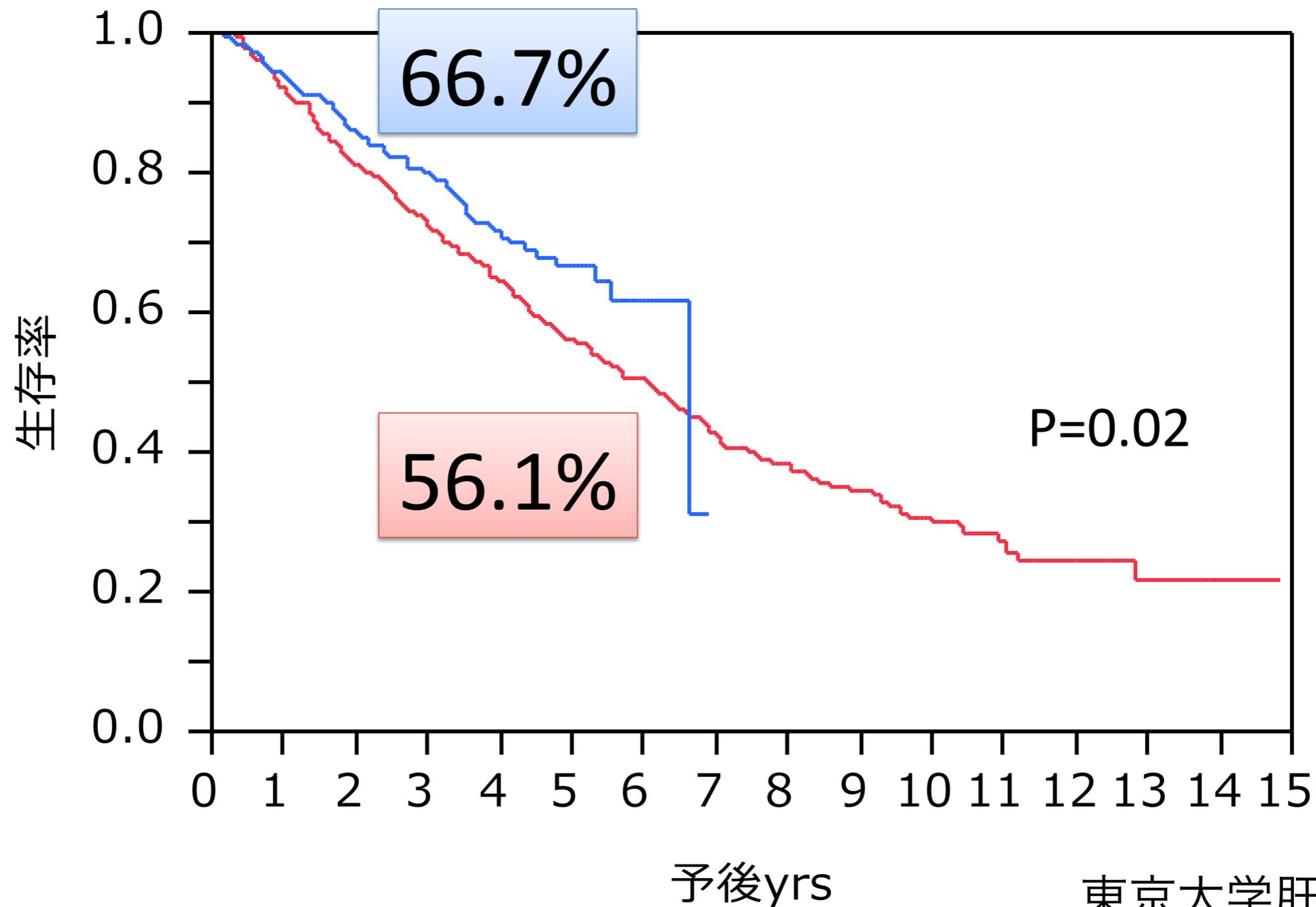
肝細胞がんに対する肝切除の長期成績



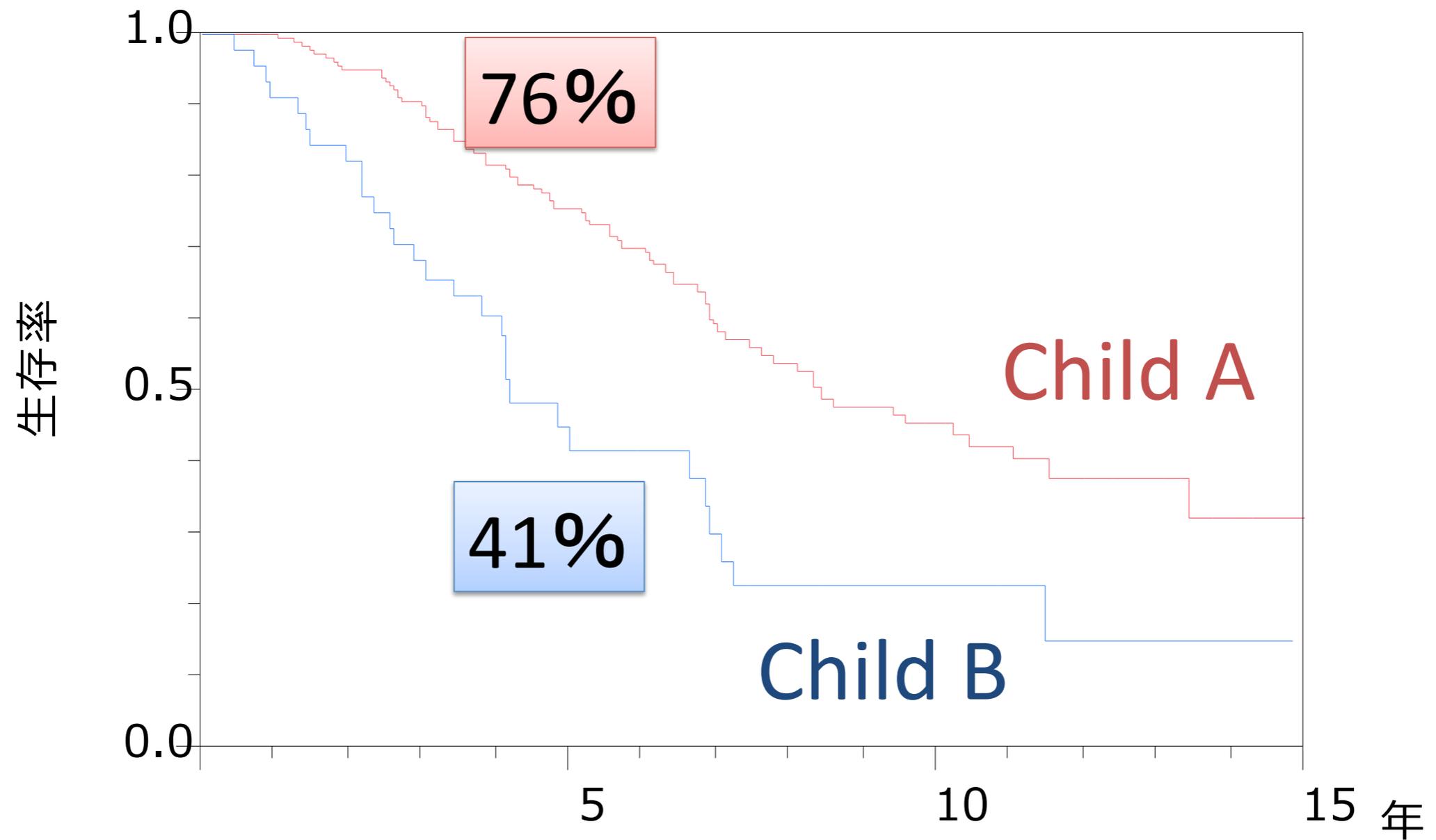
日本肝癌研究会第17回全国調査より (2006)

最近の成績はさらに向上している！

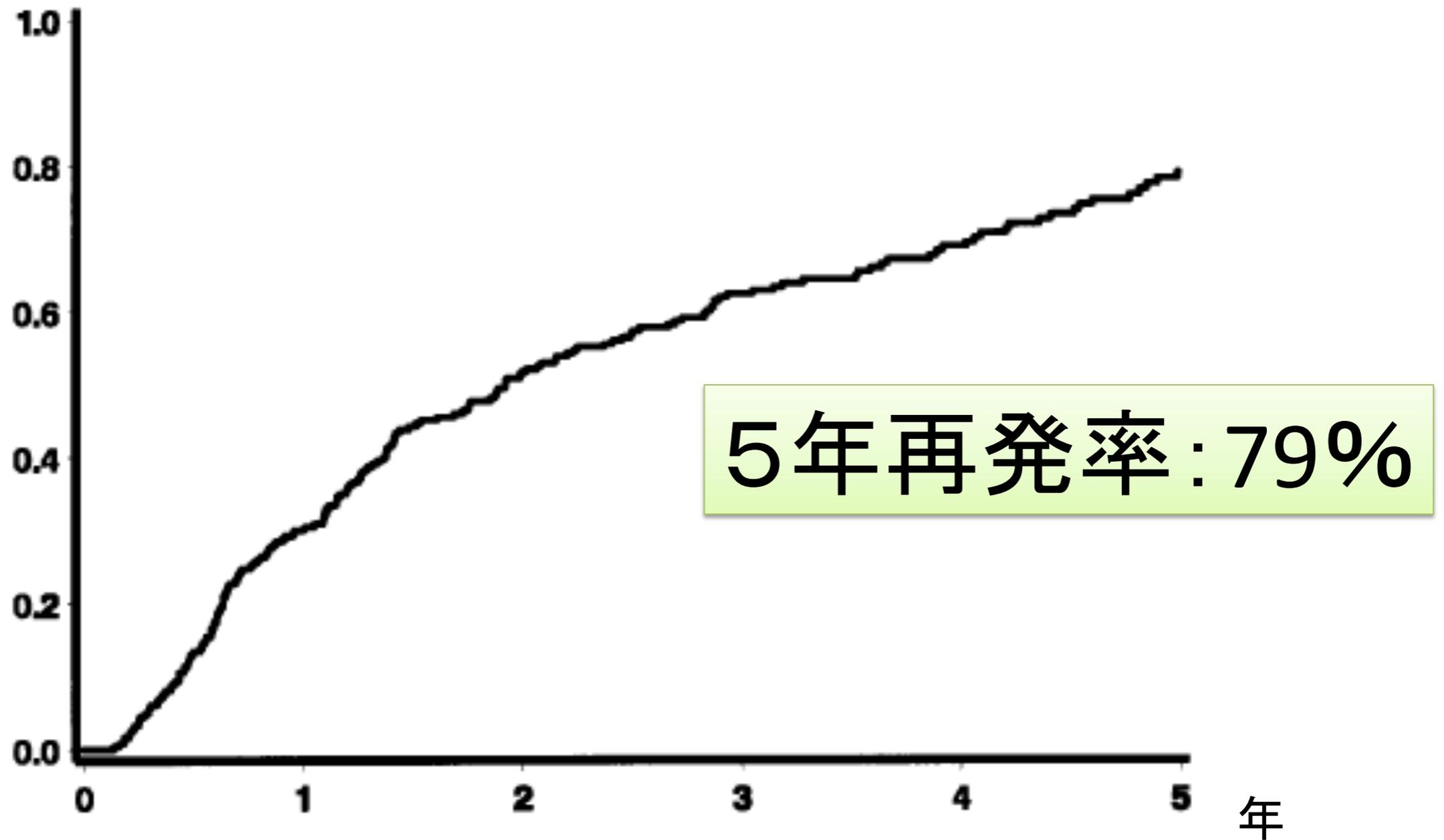
前期'94-'02 (390例) vs. 後期'03-'08 (389例)



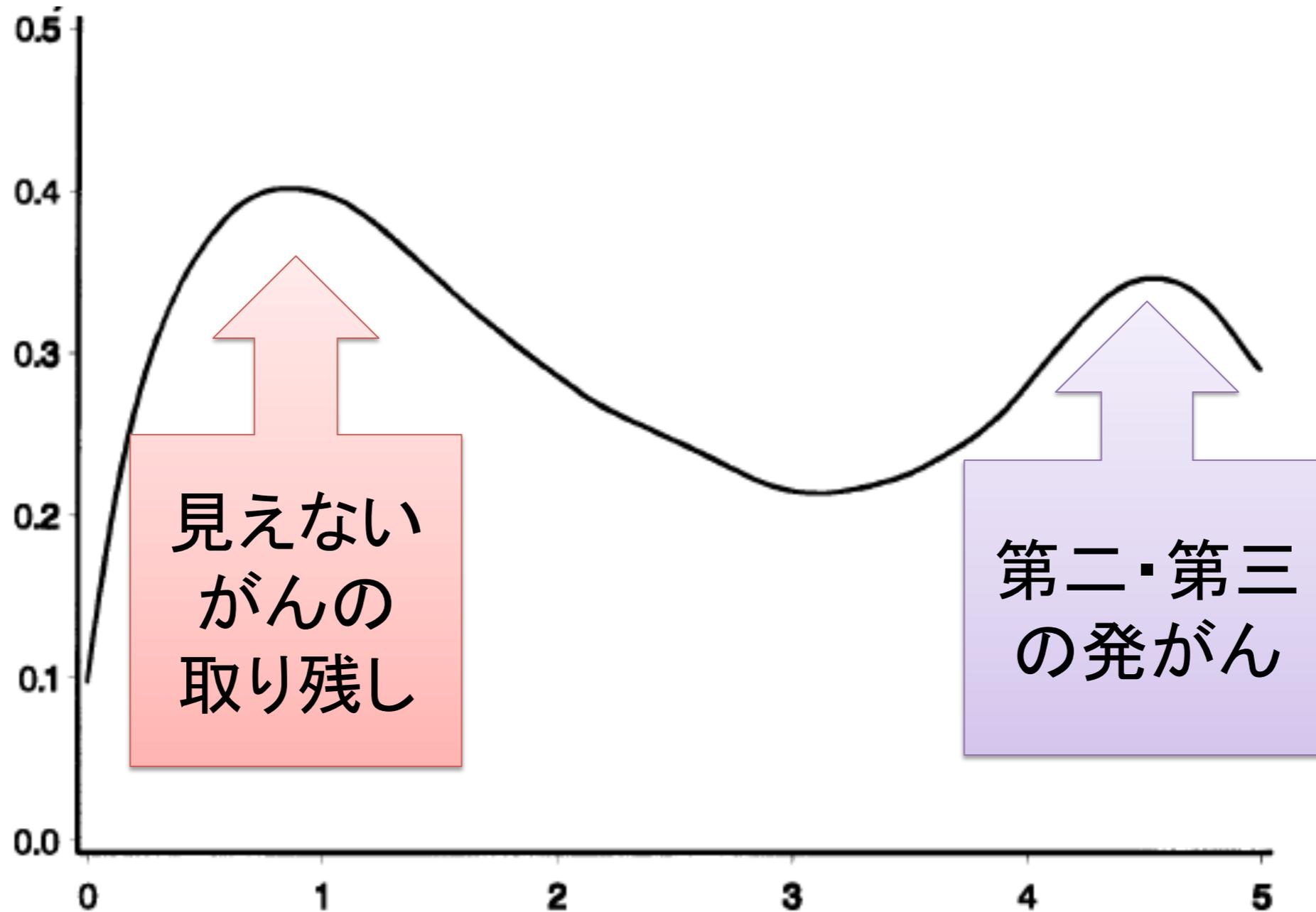
3cm、3個以下の切除後の生存率



肝切除後の再発率



いつ再発が多いか？



HCC根治治療後の再発率は
5年で70～80%

治らないがんではない！

再発を繰り返しても適切な再治療で
通常の世界生活が充分可能



ガイドライン2009でエビデンスが不十分であるとされた補助療法

- 全身化学療法
- 動注化学療法
- インターフェロン α 療法
- 養子免疫療法
- 非環式レチノイド療法
- ^{131}I -lipiodolの肝動脈内投与
- 分枝鎖アミノ酸長期投与



ガイドライン2009でエビデンスが不十分であるとされた補助療法

- 全身化学療法 → 肝機能不良例ではむしろ予後不良
- 動注化学療法 → メタアナリシスでは有効？
標準レジメンなし
- インターフェロン α 療法
- 養子免疫療法 → 再発は抑制するが
生存は改善していない
- 非環式レチノイド療法
- ^{131}I -lipiodol → 長期予後不明、わが国では使用制限
- 分枝鎖アミノ酸 → 生存率の改善なし



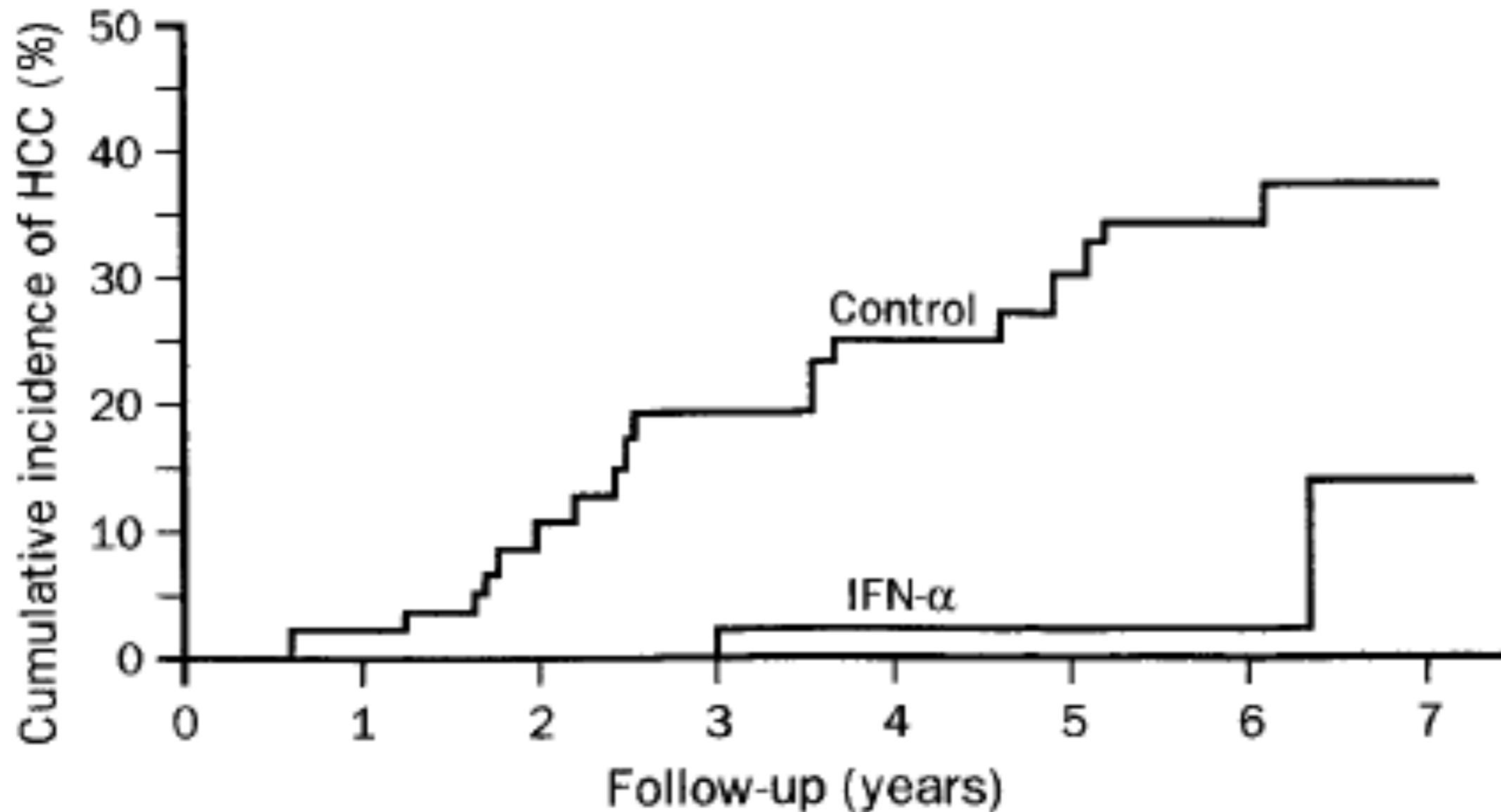
ガイドライン2009でエビデンスが不十分であるとされた補助療法

- 全身化学療法
- 動注化学療法
- インターフェロン α 療法
- 養子免疫療法
- 非環式レチノイド療法
- ^{131}I -lipiodolの肝動脈内投与
- 分枝鎖アミノ酸長期投与

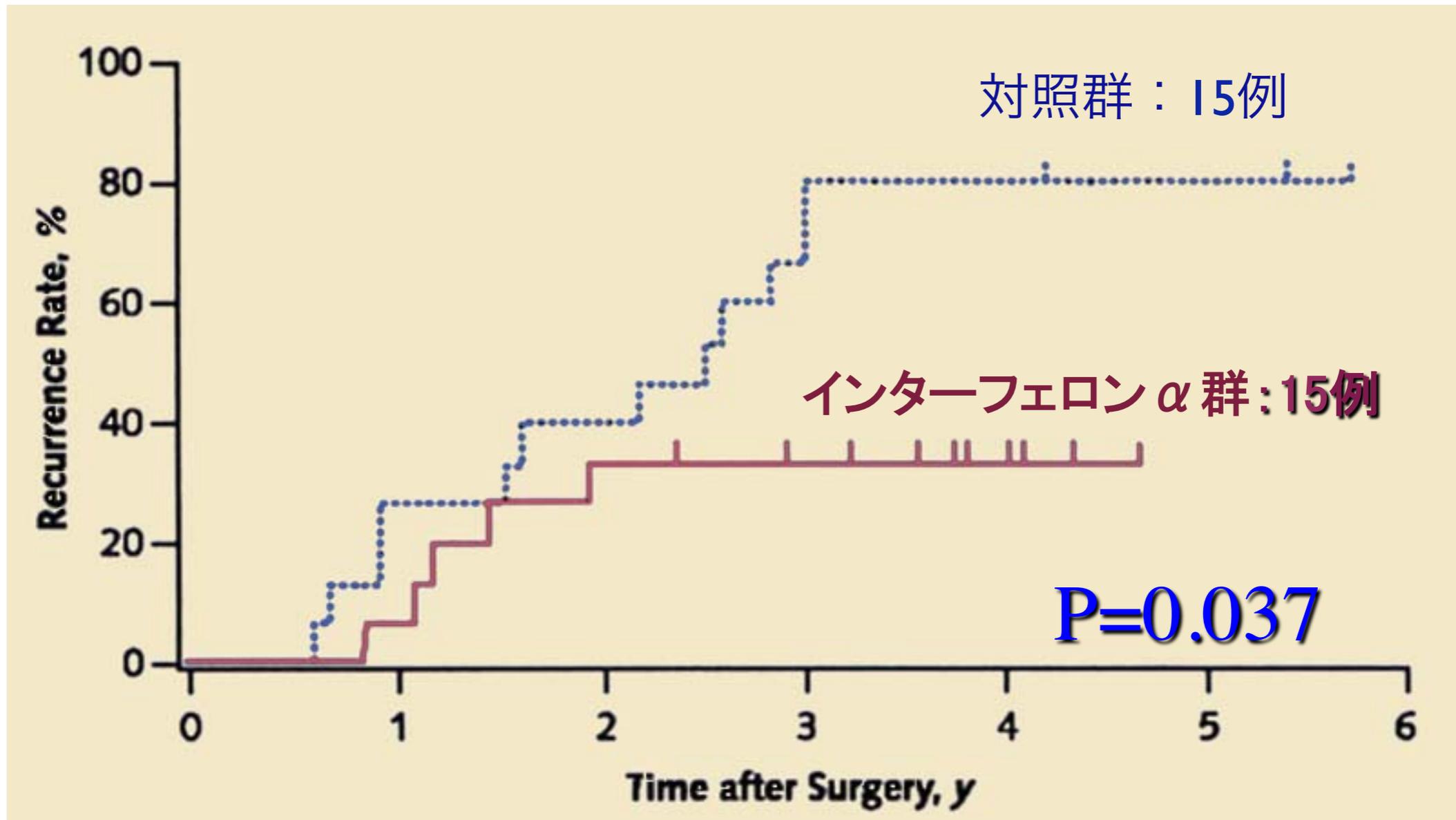
これから期待される補助療法

- インターフェロン α 療法
- 非環式レチノイド療法
- **Sorafenib**

インターフェロン投与はC型肝炎患者におけるHCC発生を低下させる



インターフェロン投与は 肝切除の予後を改善するか？



HCC治療後IFN補助療法の報告

報告者	症例数	プロトコール	結果
Ikeda('00)	10/10	肝切除/PEI後/IFN β (36月)vs.非投与	再発抑制
Kubo('02)	15/15	肝切除後/IFN α (105週)vs.非投与	再発抑制
Shiratori ('03)	49/25	PEI後/IFN α (48週)vs.非投与	再発抑制(初回再発は有意差なし)
Lin * ('04)	11/9/10	TAEまたは酢酸注入後/IFN α -2b(24月)vs.非投与	再発抑制
Mazzaferro * ('06)	76/74	肝切除/IFN α -2b(48週)vs.非投与	全体で差なし HCV関連で有意差
Sun * ('06)	118/118	肝切除後/IFN α -1b(72週)vs.非投与	生存に有意差 再発では差なし
Lo * ('07)	40/40/6	肝切除/IFN α -2b(16週)vs.非投与	全体で差なし 進行HCCで有意差
Ikeda('10)	77/379	切除後orRFA後/IFN α (24月以上)vs.非投与	再発抑制

*HBV関連HCCを対象または一部含む

2011. 1. 25

ペレチノインの肝細胞癌再発抑制効果はChild-Pugh分類Aかつ腫瘍径20mm未満で高い【ASCO GI 2011】

横山勇生

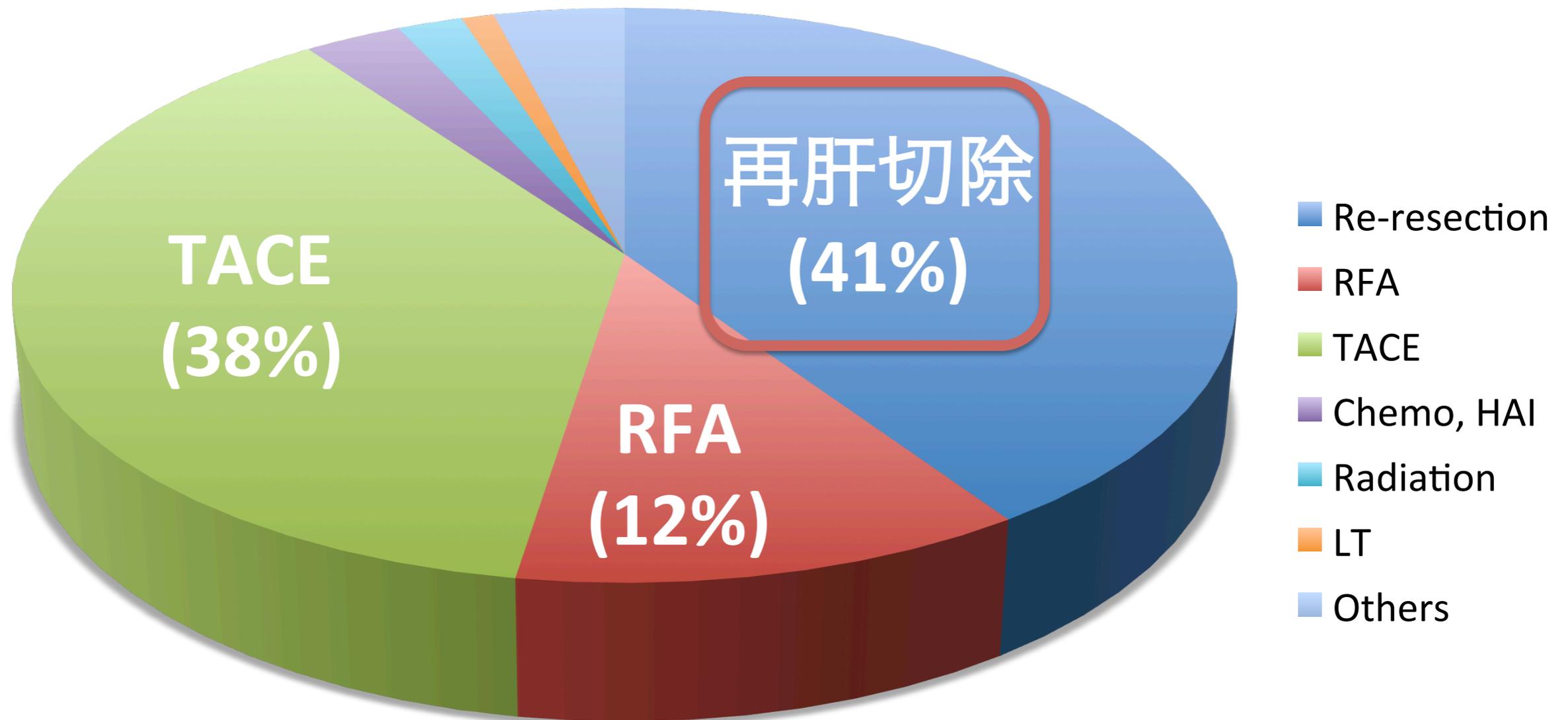


Child-Pugh分類がAの場合、ペレチノイン600mg群の1年無再発生存率は77.4%、2年無再発生存率は52.6%、3年無再発生存率は47.4%、一方のプラセボ群の1年無再発生存率は64.2%、2年無再発生存率は38.2%、3年無再発生存率は28.8%となり、ハザード比0.60（95%信頼区間：0.41-0.89、 $p=0.01$ ）で有意にペレチノイン600mg群の再発抑制効果が確認された。さらにChild-Pugh分類がAかつ腫瘍径が20mm未満の場合には、ペレチノイン600mg群の1年無再発生存率は88.4%、2年無再発生存率は64.5%、3年無再発生存率は60.9%、プラセボ群の1年無再発生存率は69.7%、2年無再発生存率は35.6%、3年無再発生存率は25.7%となり、ハザード比0.38（95%信頼区間：0.20-0.71、 $p=0.0021$ ）でより有意にペレチノイン600mg群で再発抑制効果が確認された。

再肝切除について

肝切除後再発に対する治療法の選択

肝切除700例のうち482例 (69%)に再発



再肝切除後の予後

Overall
Survival

100

50

0

3yrs survival: 78.5%
5yrs survival: 58.0%

5

10

15

yrs

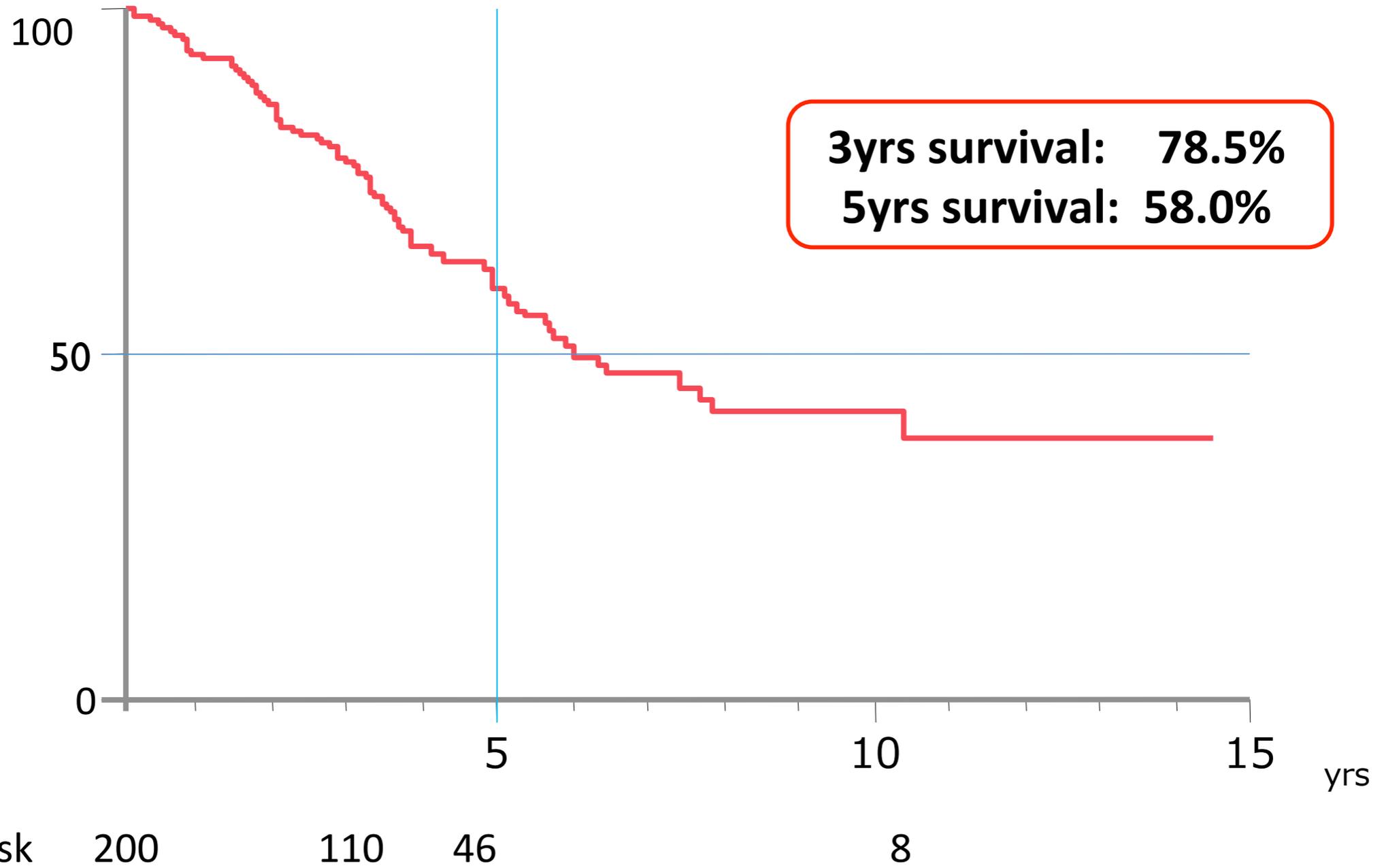
Pts. at risk

200

110

46

8

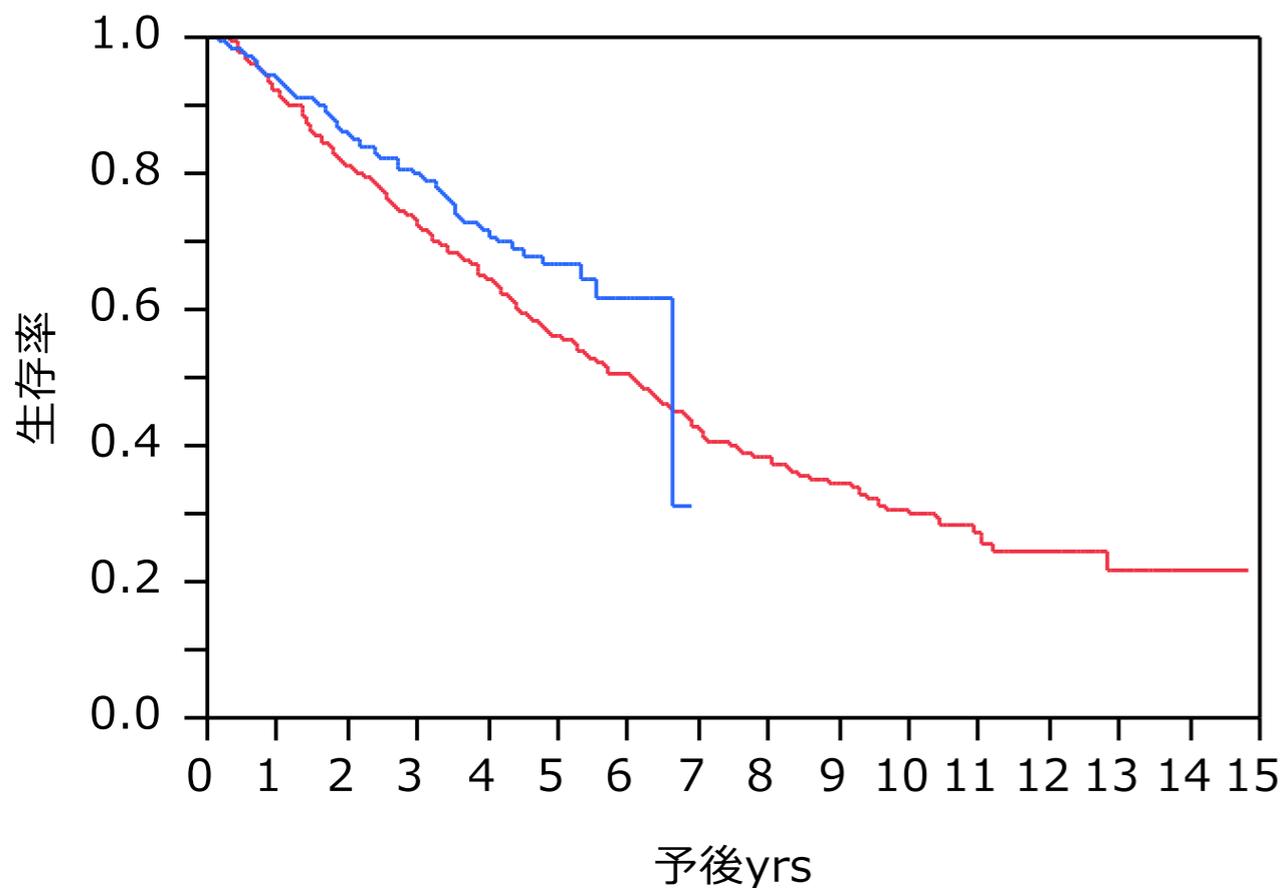


初回肝切除 vs. 再肝切除

	初回肝切除 (n=722)	再肝切除 (n=200)	P-value
手術時間(min)	357 (77-1035)*	350 (140-780)	0.350
出血量(ml)	673 (0-6700)	645 (0-3600)	0.0432
輸血(yes/no)	38/684	19/181	0.310
術後在院日数 (days)	17 (7-395)	15 (6-191)	<0.001
手術死亡	2/720	0/200	0.430
R0-1/R2	700/22	195/5	0.770

前期'94-'02_(n=390) vs. 後期'03-'08_(n=389))

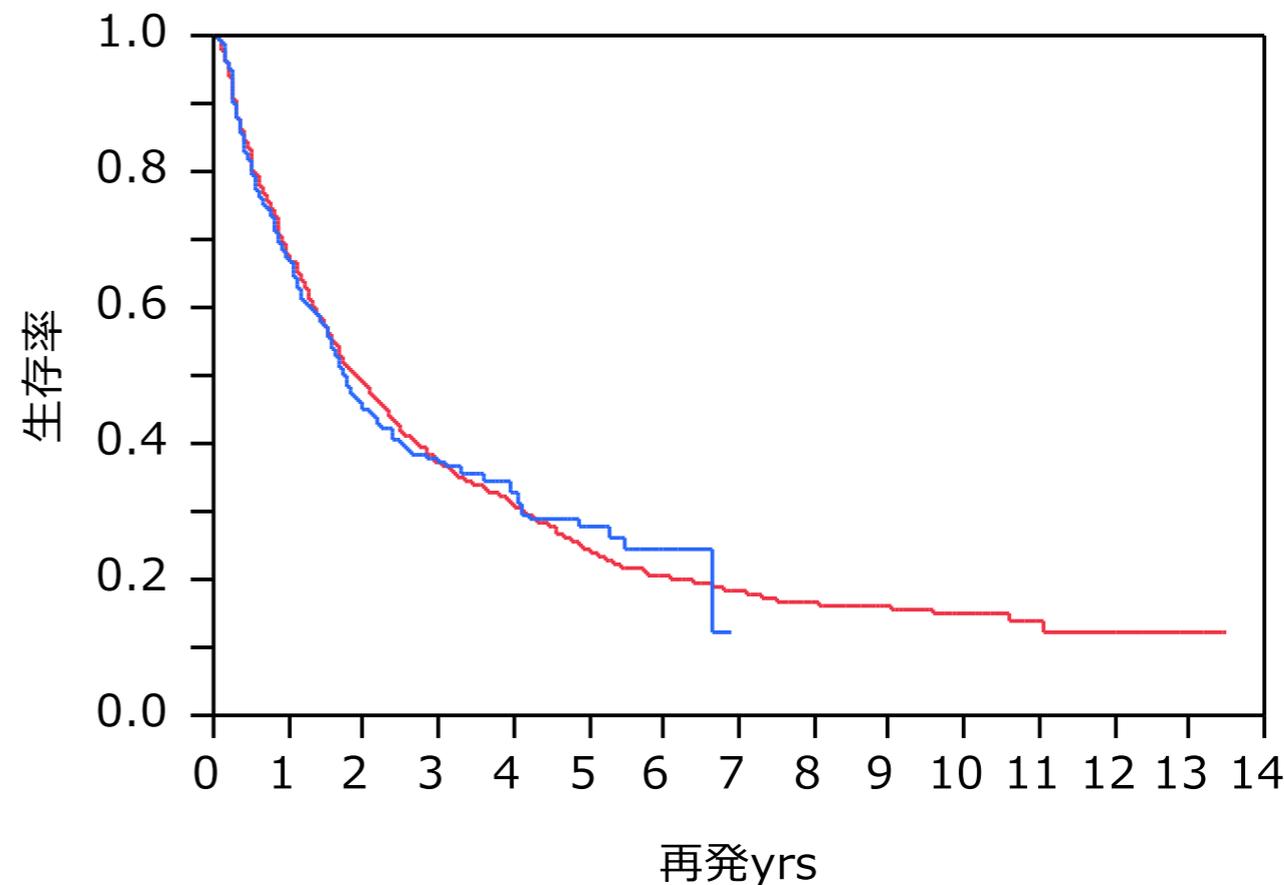
OS



3yr:72.4%, 5yr:56.1%, 10yr 30.1%, Median survival:6.0yr

3yr:80.2%, 5yr:66.7%, , Median survival:6.5yr

RFS



3yr37.2%, 5yr24.5%, 10yr 15.1%, Median survival:1.9yr

3yr37.1%, 5yr:27.7%, , Median survival:1.8yr

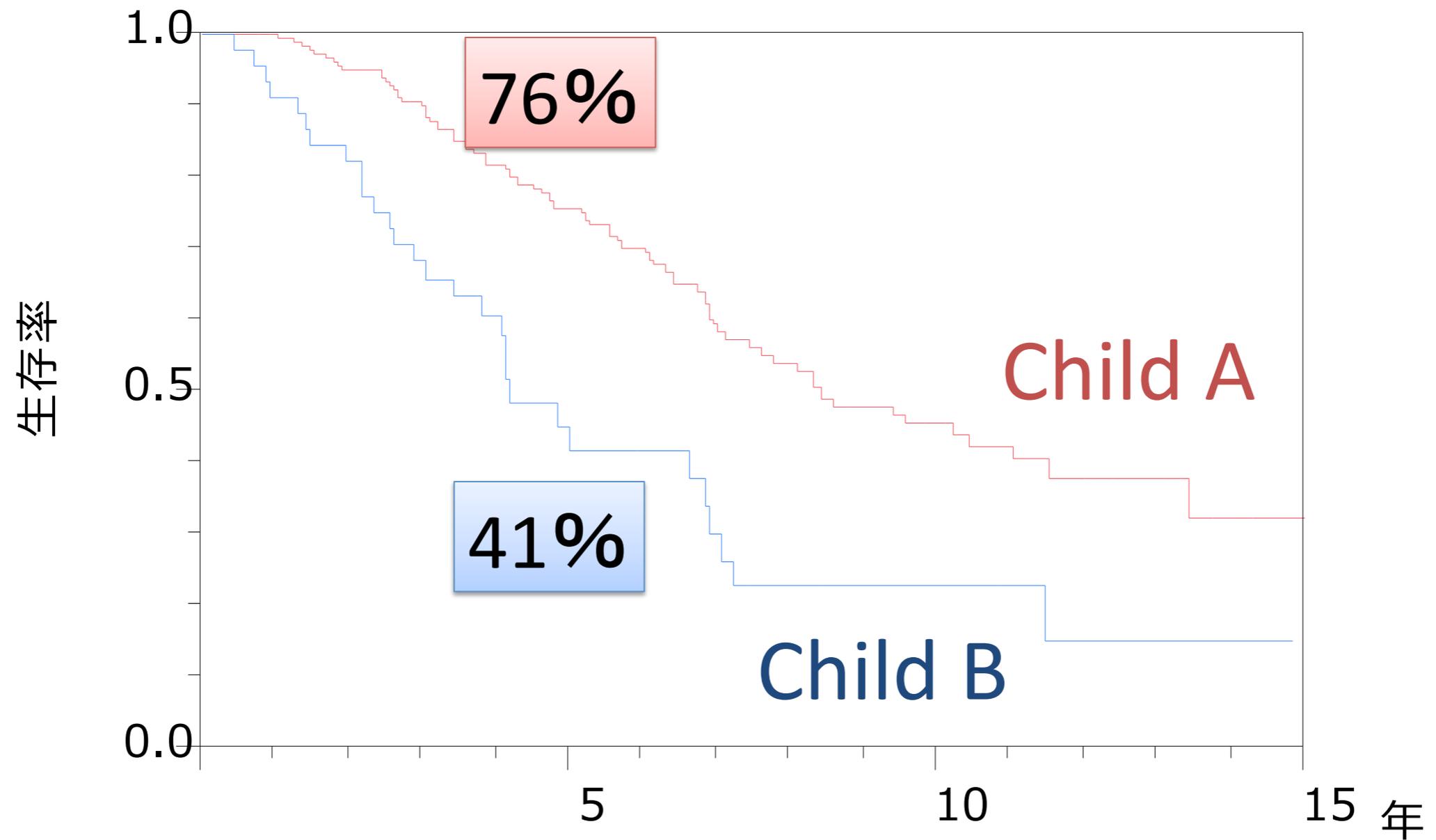
HCC切除後の長期生命予後が 向上しているという実感

再発治療の向上も
大きく寄与しているに違いない！

再治療の効果を評価するための統計学的手法は
確立していない！

予後良好群の 肝切除成績

3cm、3個以下の切除後の生存率

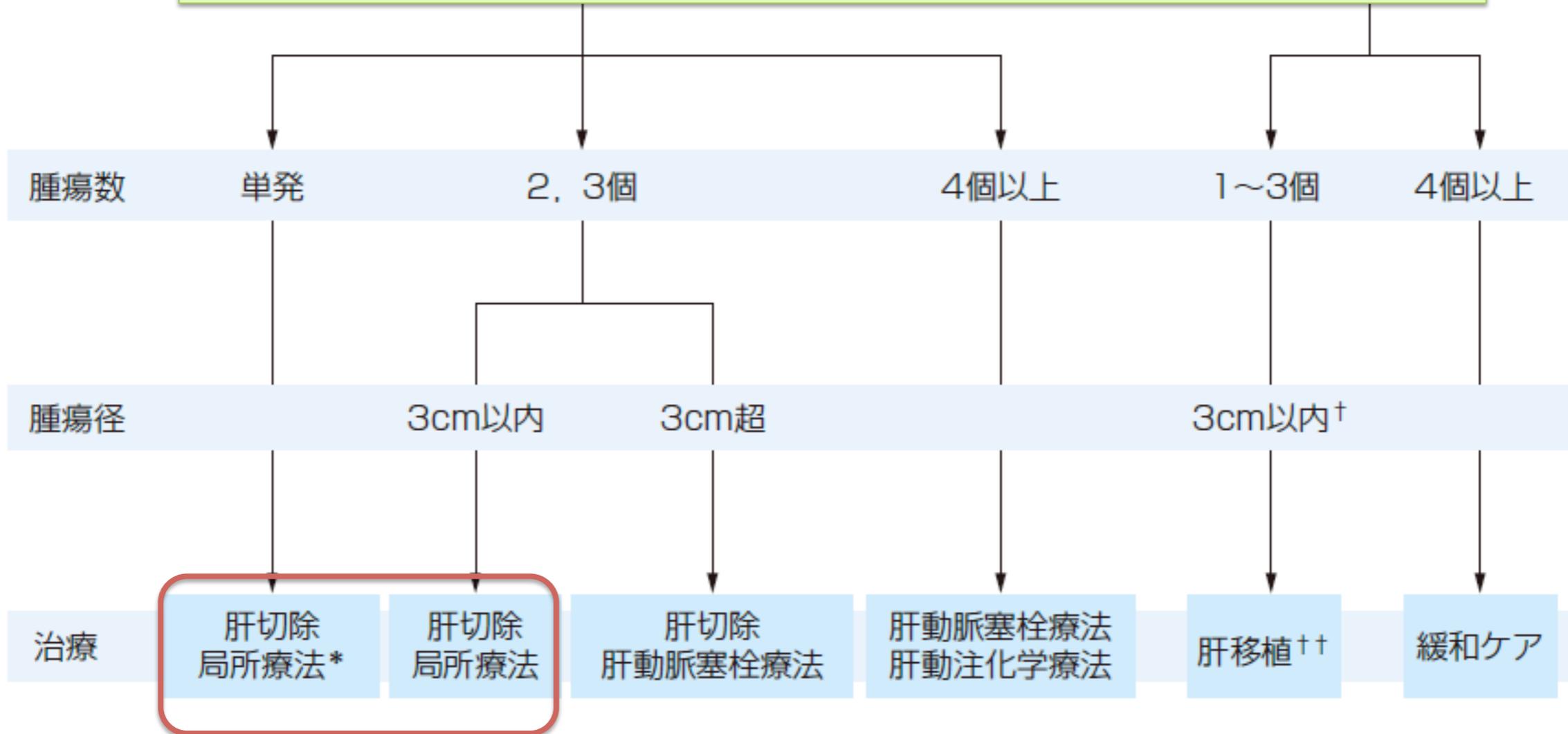


SURF trial について

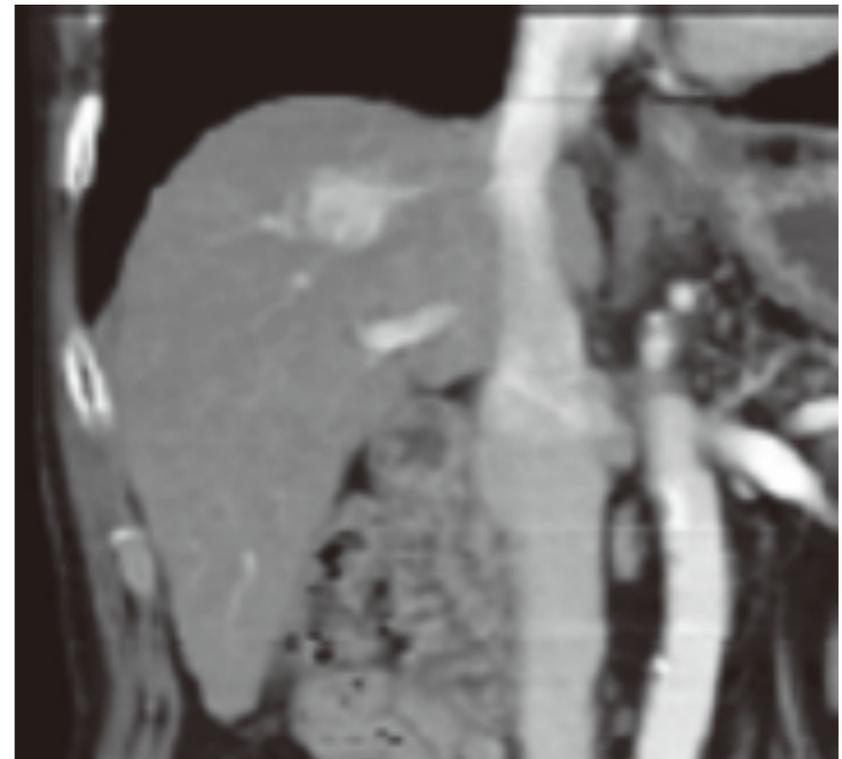
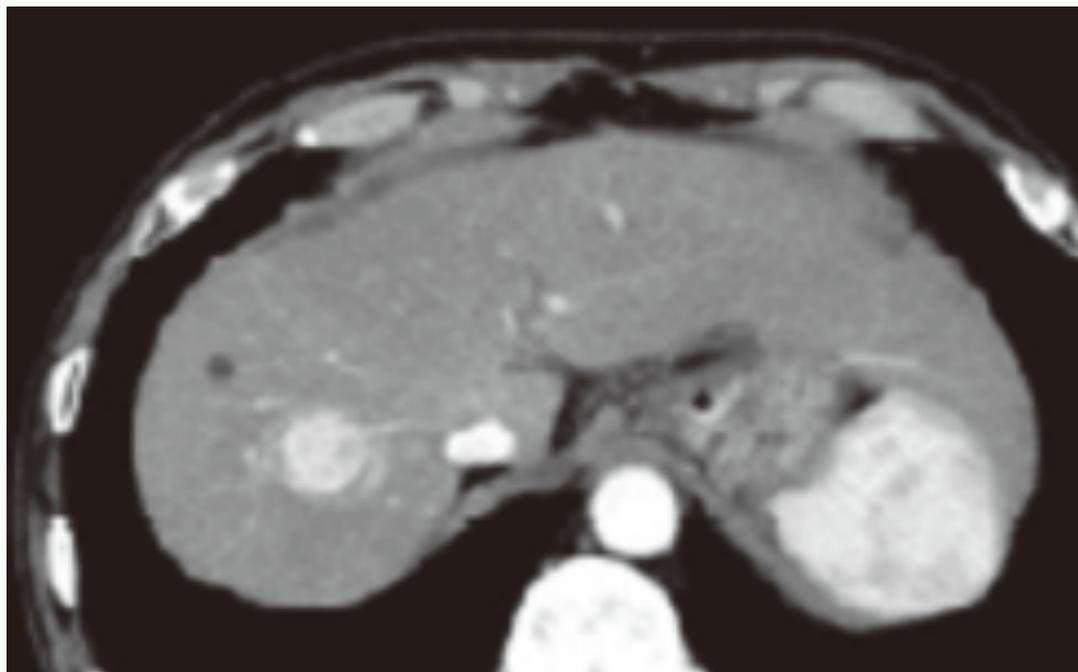
肝癌治療アルゴリズム2009

肝切除とラジオ波 どちらもできる場合は？

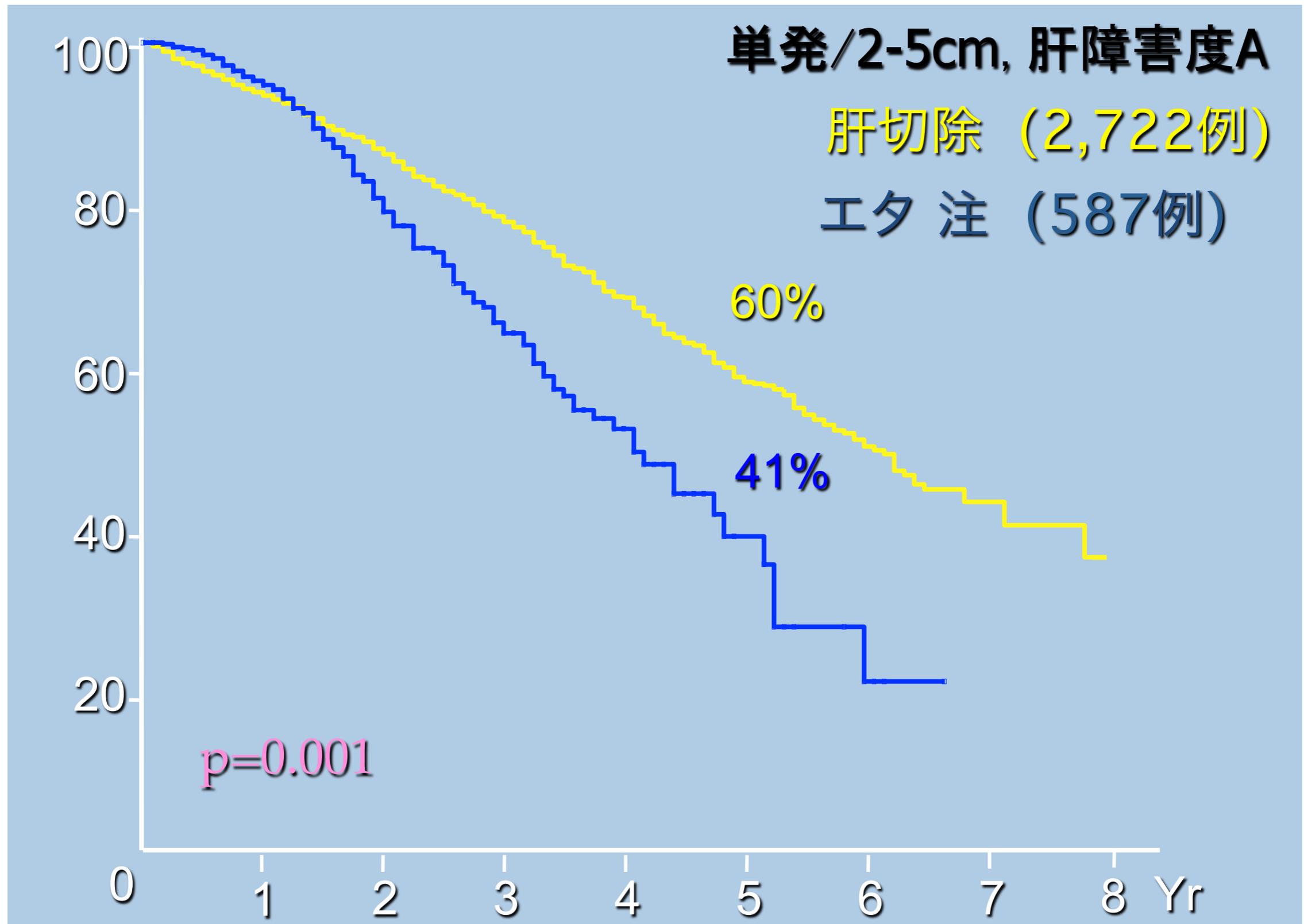
肝障害度



**肝切除とラジオ波焼灼療法
どちらも可能な小型肝細胞癌に
最も推奨される治療法は？**



レベリIIaのエビデンス



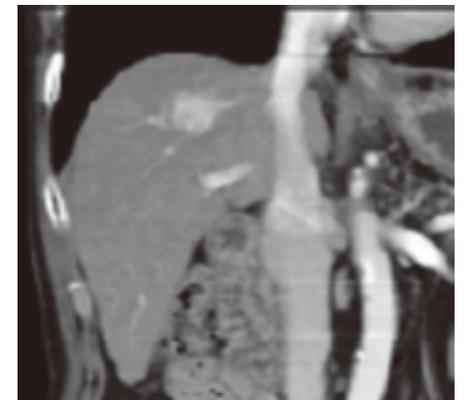
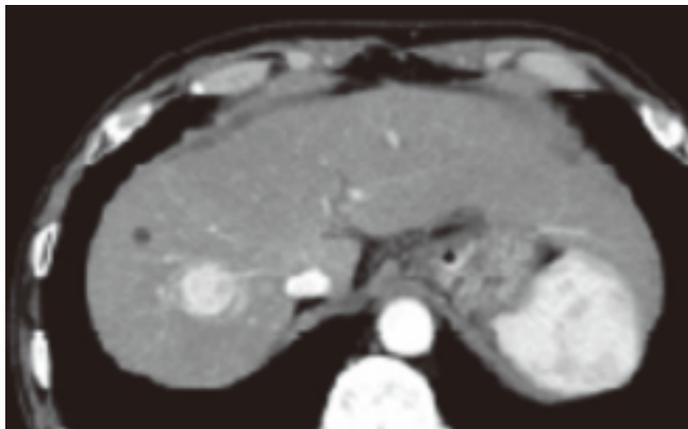
目的

3個以下, 3 cm以内

で肝機能の良い肝細胞癌患者を対象とし,

肝切除とラジオ波焼灼療法

有効性について評価する

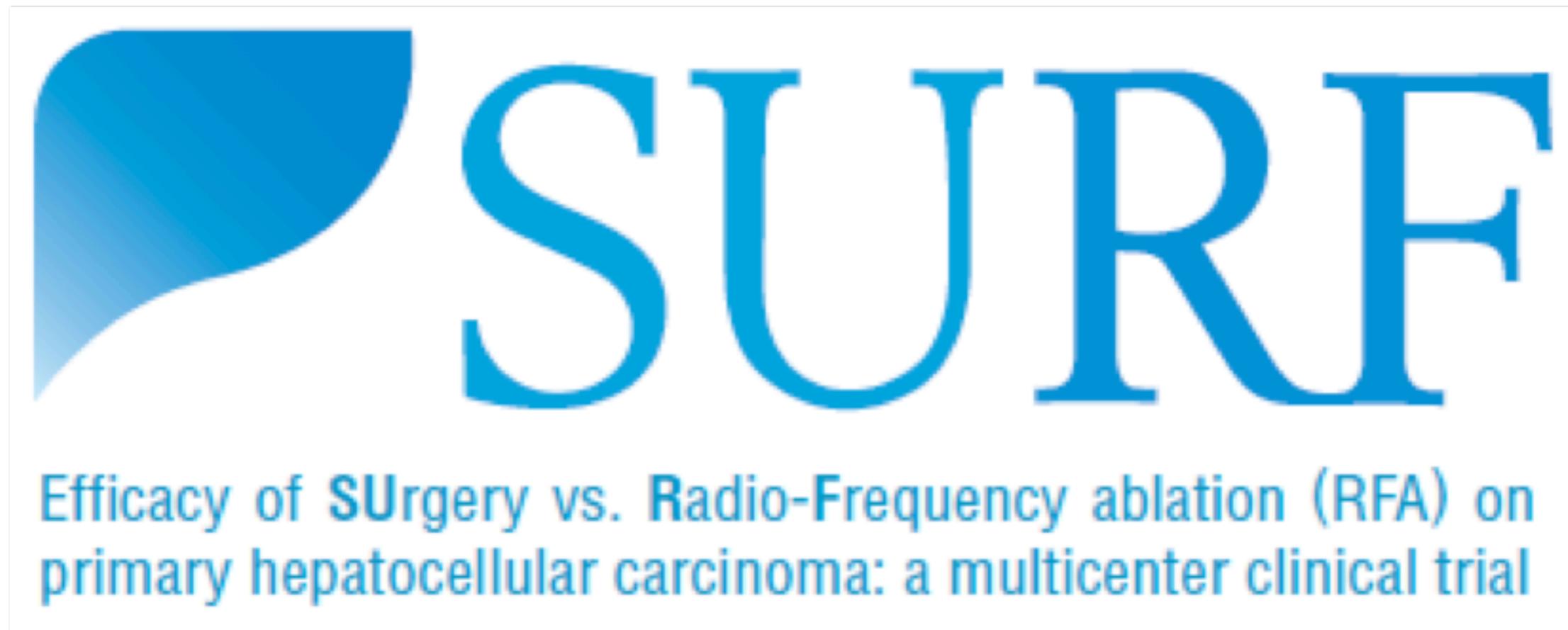


Head to Head RCT

- Child-Pugh A, 3cm, 3個以下の肝癌の治療で肝切除とRFAのどちらがすぐれているか？
- 全生存と無再発生存のdouble primary endpoint
- 一群300例、総数600例（10%の生存率の差を検出）

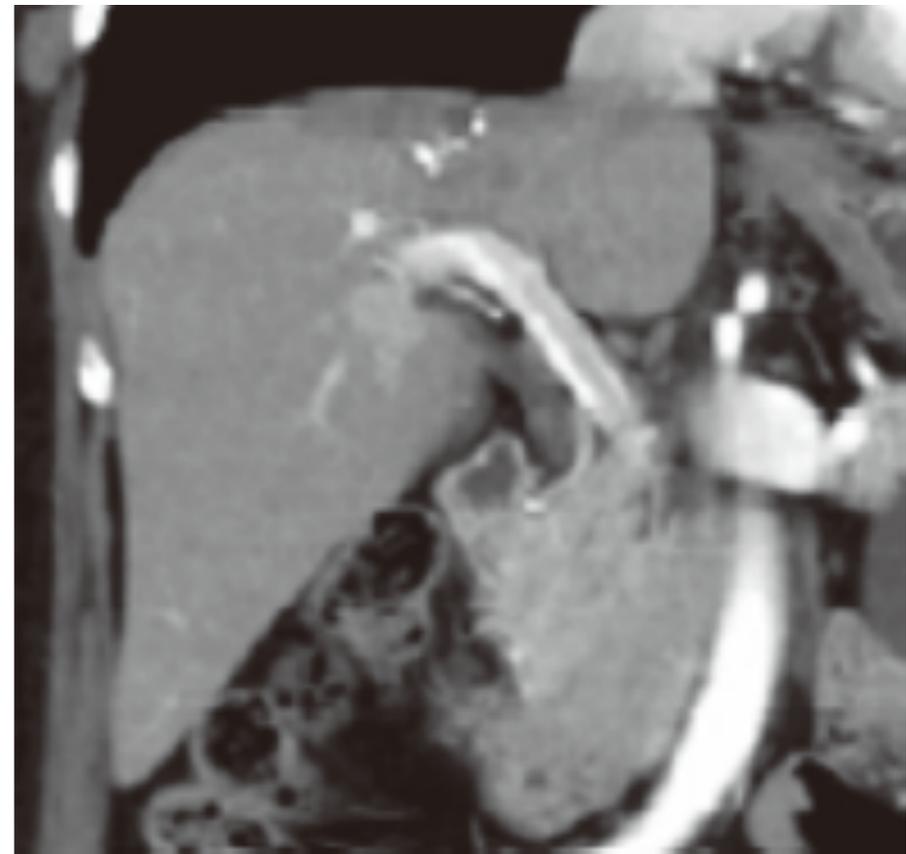
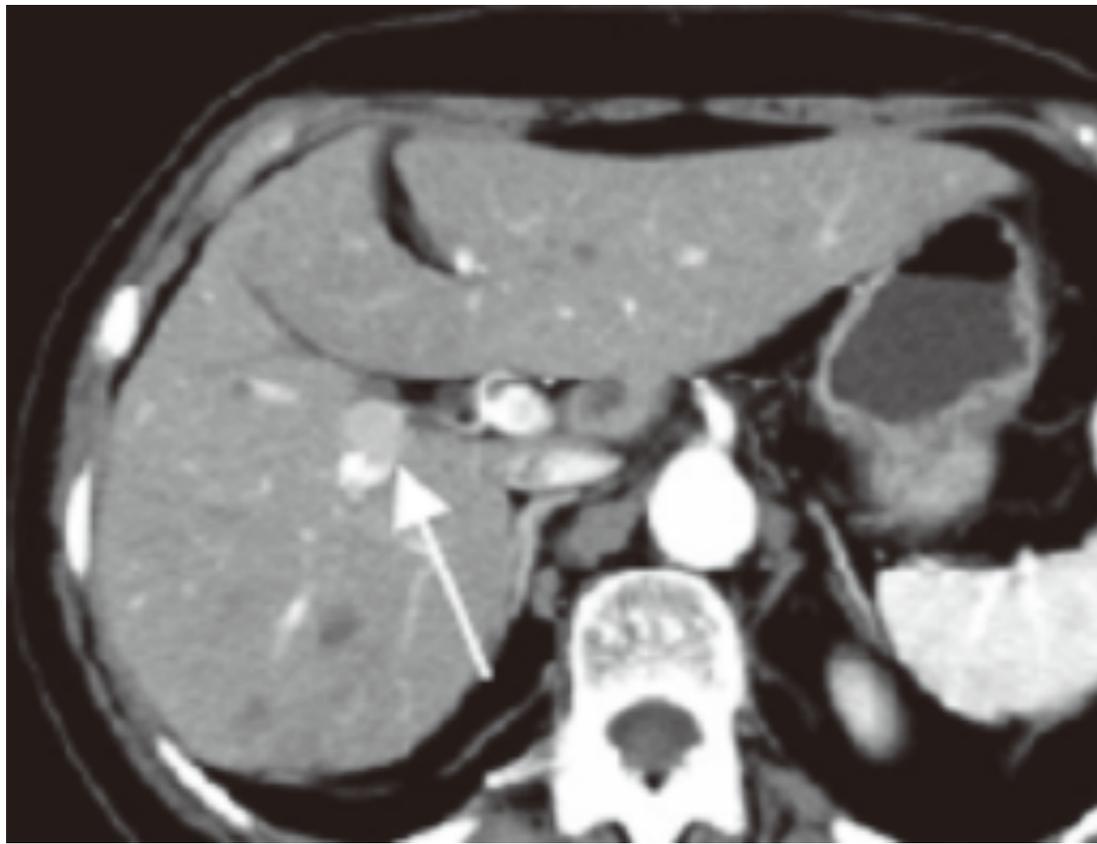
再発時の治療は自由に選択してよい

Surgery vs. RFA



厚生労働科学研究費（H21-がん臨床-一般-015）
日本外科学会、日本肝臓学会、日本肝癌研究会推薦

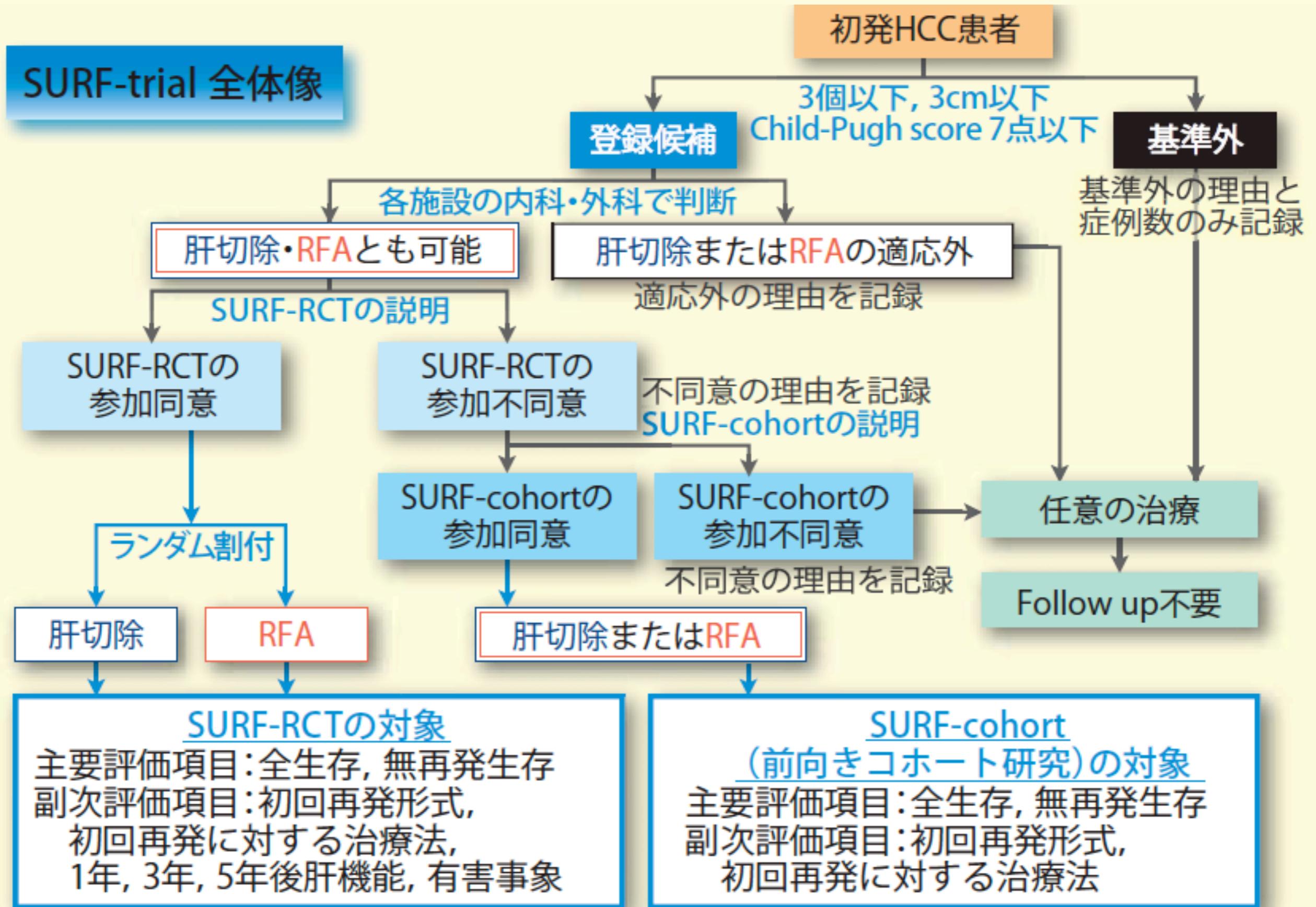
3 cm以下、3個以下だが・・・



切除は可能だがRFAは危険

RCT割り付け前に内科と外科が相談して除外

SURF-trial 全体像



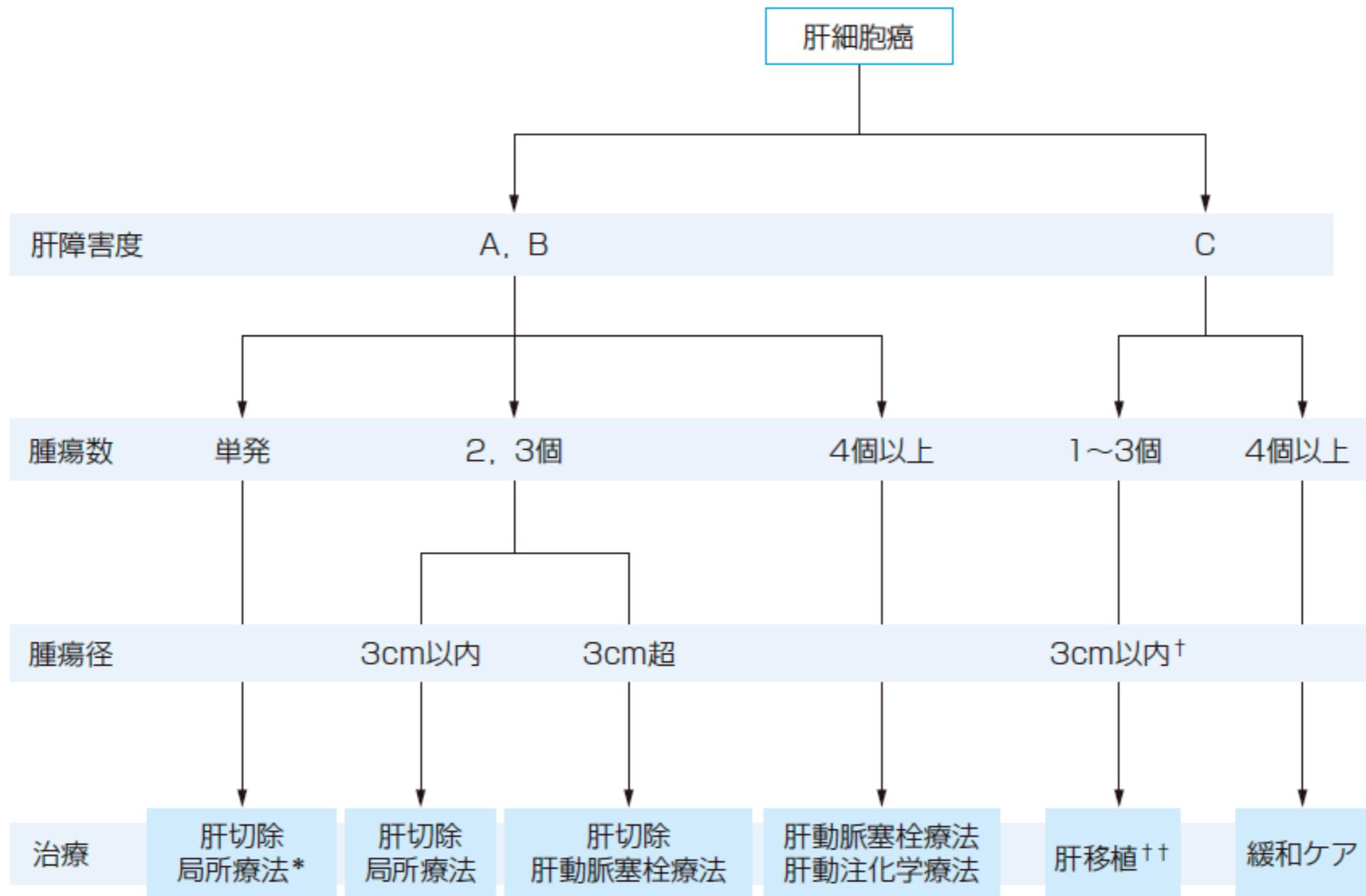
東京大学医学部附属病院	東邦大学医療センター大森病院	東京女子医科大学
日本赤十字社医療センター	防衛医科大学校病院	福岡大学病院
日本大学医学部附属板橋病院	千曲中央病院	愛知医科大学
医)明和病院	信州大学附属病院	横須賀共済病院
岩手医科大学	神奈川県立がんセンター	京都大学
大分大学	大阪けいさつ病院	国立国際医療研究センター病院
大阪市立大学医学部附属病院	旭中央病院	国立病院機構大阪医療センター
鹿児島大学	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	名古屋市立大学病院
北里大学東病院	大阪大学医学部附属病院	大阪市立十三市民病院
九州大学	茨城県立中央病院	久留米大学病院
久留米大学医療センター	昭和大学病院	長崎大学
高知大学医学部附属病院	宮崎大学医学部	慶應義塾大学
徳島大学	聖路加国際病院	東北大学
兵庫医科大学	新潟県立新発田病院	癌研究会附属有明病院
山口大学	関西医科大学附属滝井病院	関西労災病院
和歌山県立医科大学	日本医科大学附属病院	姫路赤十字病院
岐阜大学医学部附属病院	東京医科歯科大学医学部附属病院	九州がんセンター
近畿大学医学部 附属病院	武蔵野赤十字病院	山梨県立中央病院
札幌医科大学附属病院	愛媛大学	香川県立中央病院
札幌厚生病院	筑波大学附属病院	高知医療センター
自治医科大学附属病院	金沢大学	関西医科大学枚方病院
聖マリアンナ医科大学	東海大学医学部附属病院	八尾市立病院
大阪府立成人病センター		
帝京大学医学部附属病院		
東京医科大学		ンター
山梨大学医学部附属病院		
国立病院機構 がん医療センター		
産業医科大学		
岐阜市民病院		
名古屋大学医学部附属病院	大分医療センター	旭川医科大学
春日部市立病院	三重大学医学部附属病院	京都府立医科大学
福岡市民病院	昭和大学藤が丘病院	安曇野赤十字病院
松阪市民病院	富山大学附属病院	藤田保健衛生大学
熊本大学	大阪赤十字病院	

2011.6.19現在
188人の患者さんが登録

進行肝細胞癌 門脈腫瘍栓への挑戦



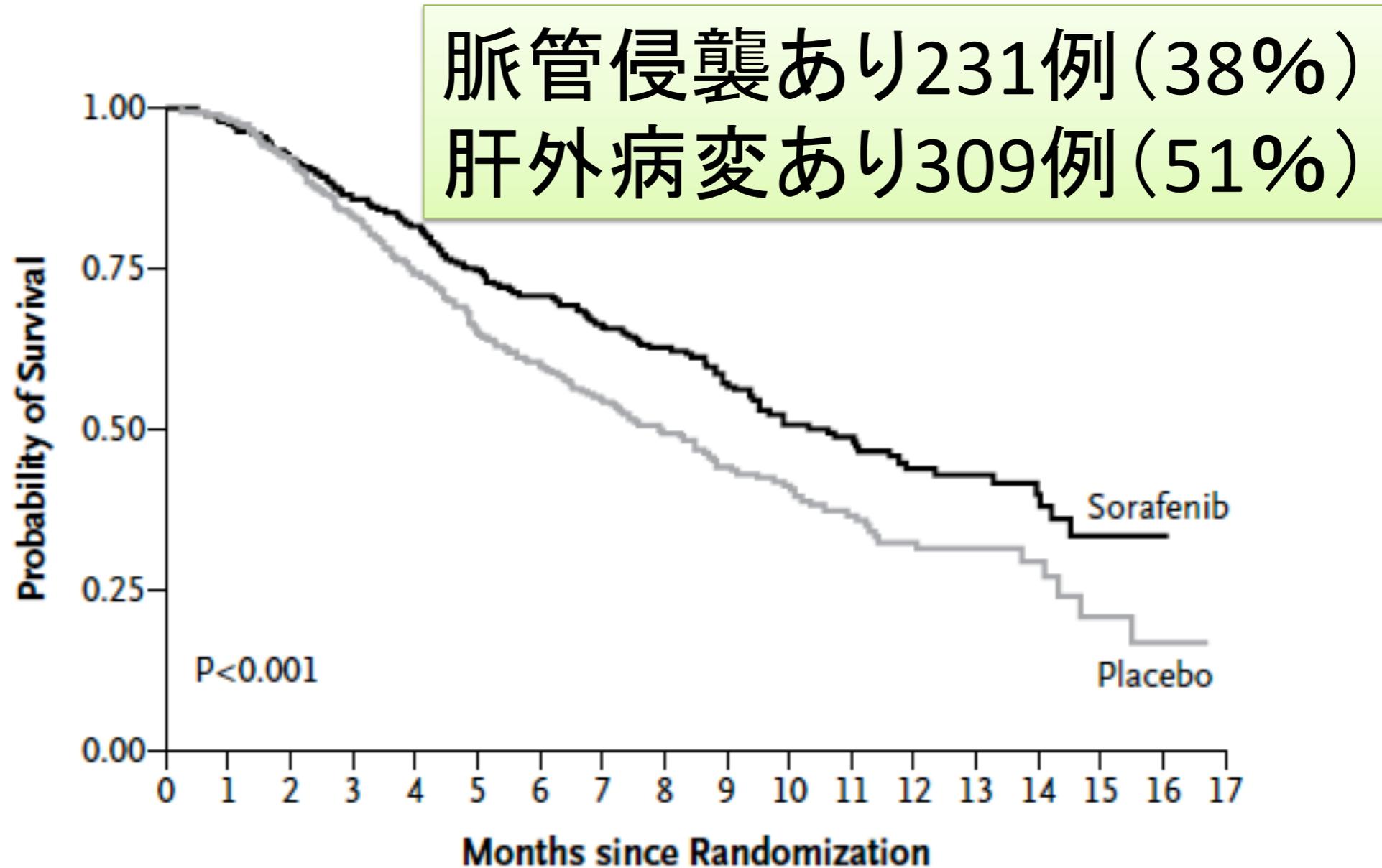
肝癌治療アルゴリズム2009



* 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

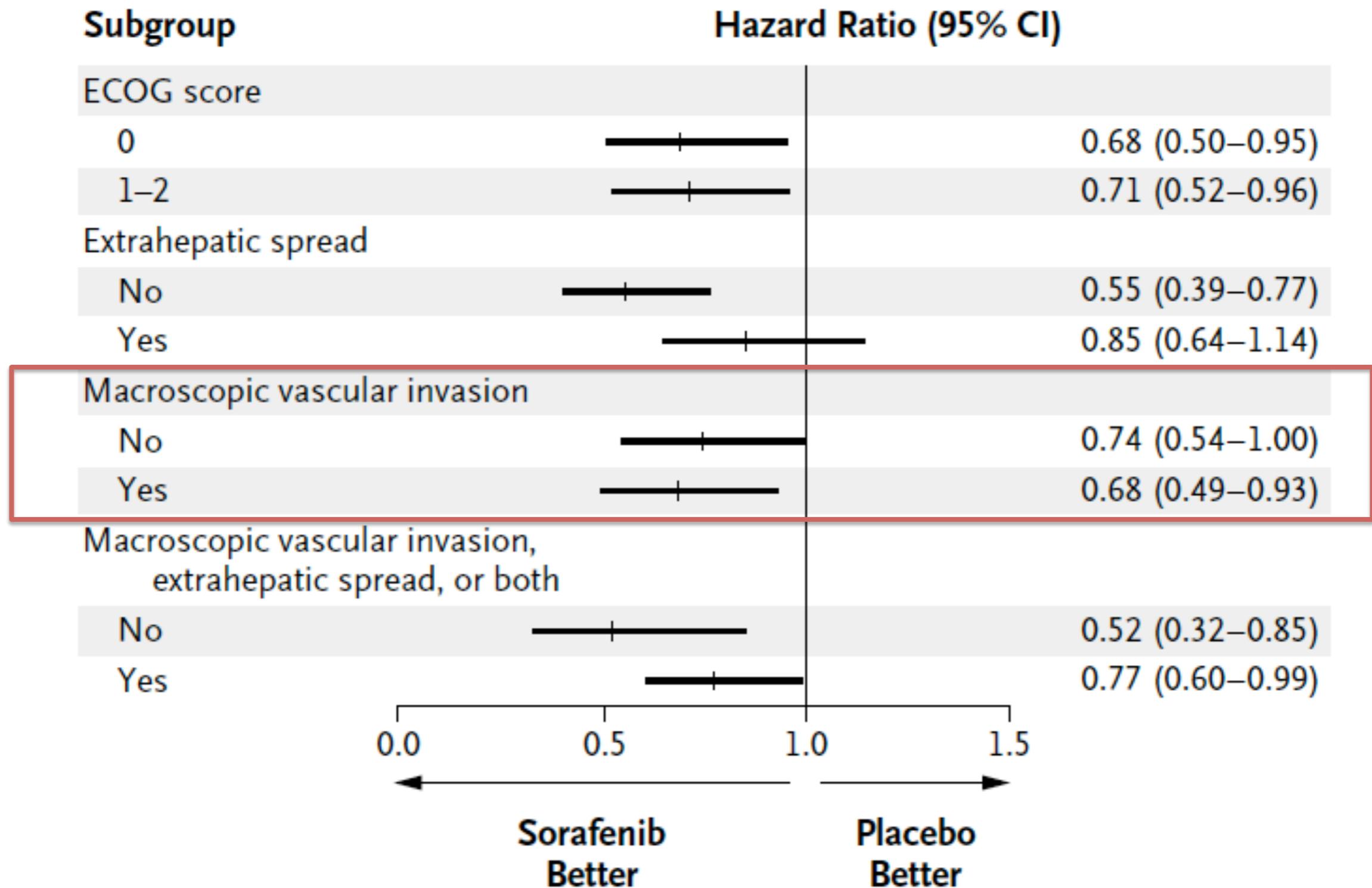
脈管侵襲を有する肝障害度Aの症例では肝切除・肝動脈塞栓療法・肝動注化学療法が, 肝外転移を有する症例では化学療法が選択される場合がある。

SHARP trial

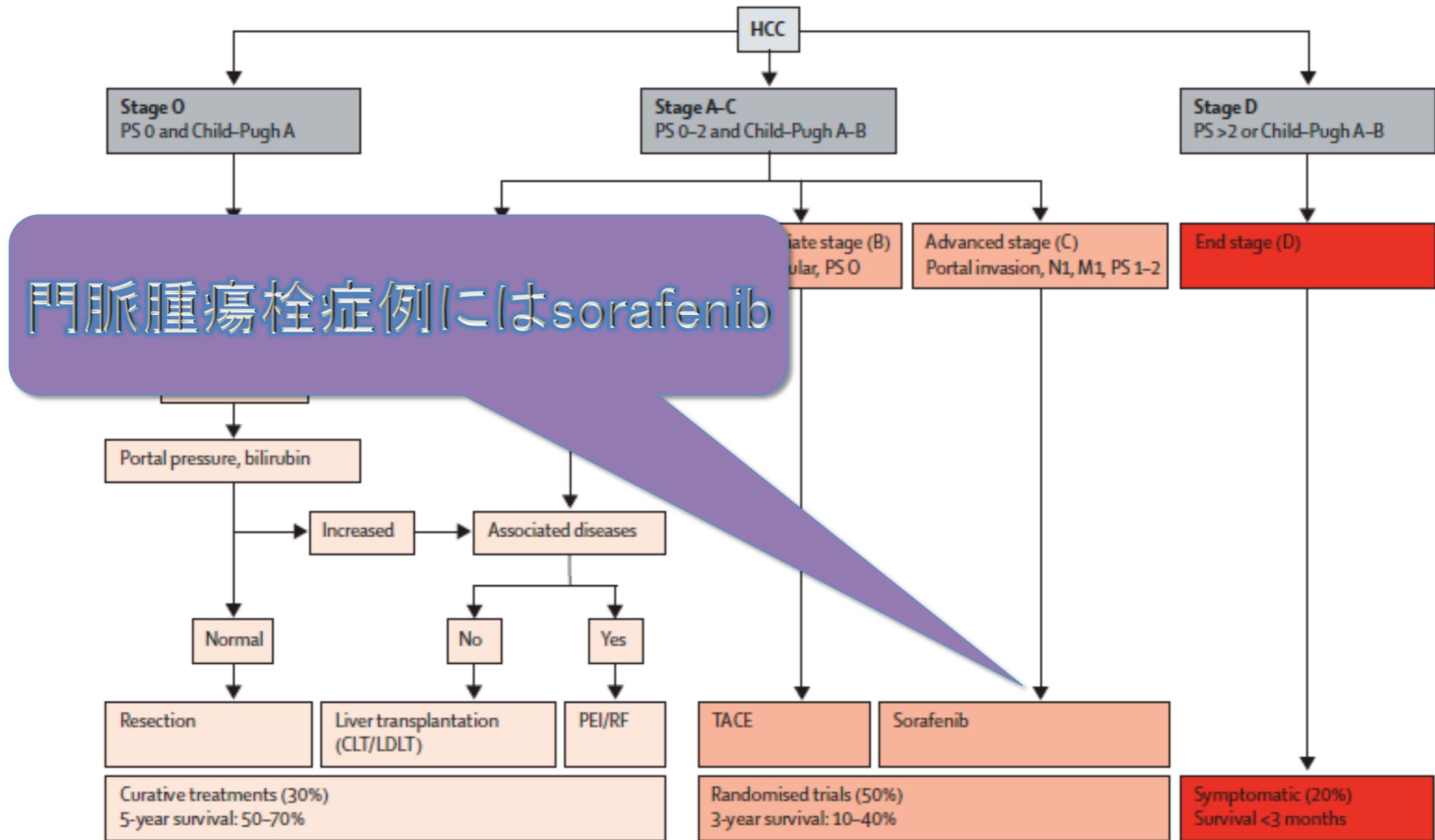


- MSTの延長は高々2.8ヶ月(10.7 mo. Vs. 7.9 mo.)
- Sorafenib群のPRは2%、CRは0%

SHARP trial: subgroup analysis



BCLC Staging & Treatment Approach



Combined Intraarterial 5-Fluorouracil and Subcutaneous Interferon- α Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombi in the Major Portal Branches

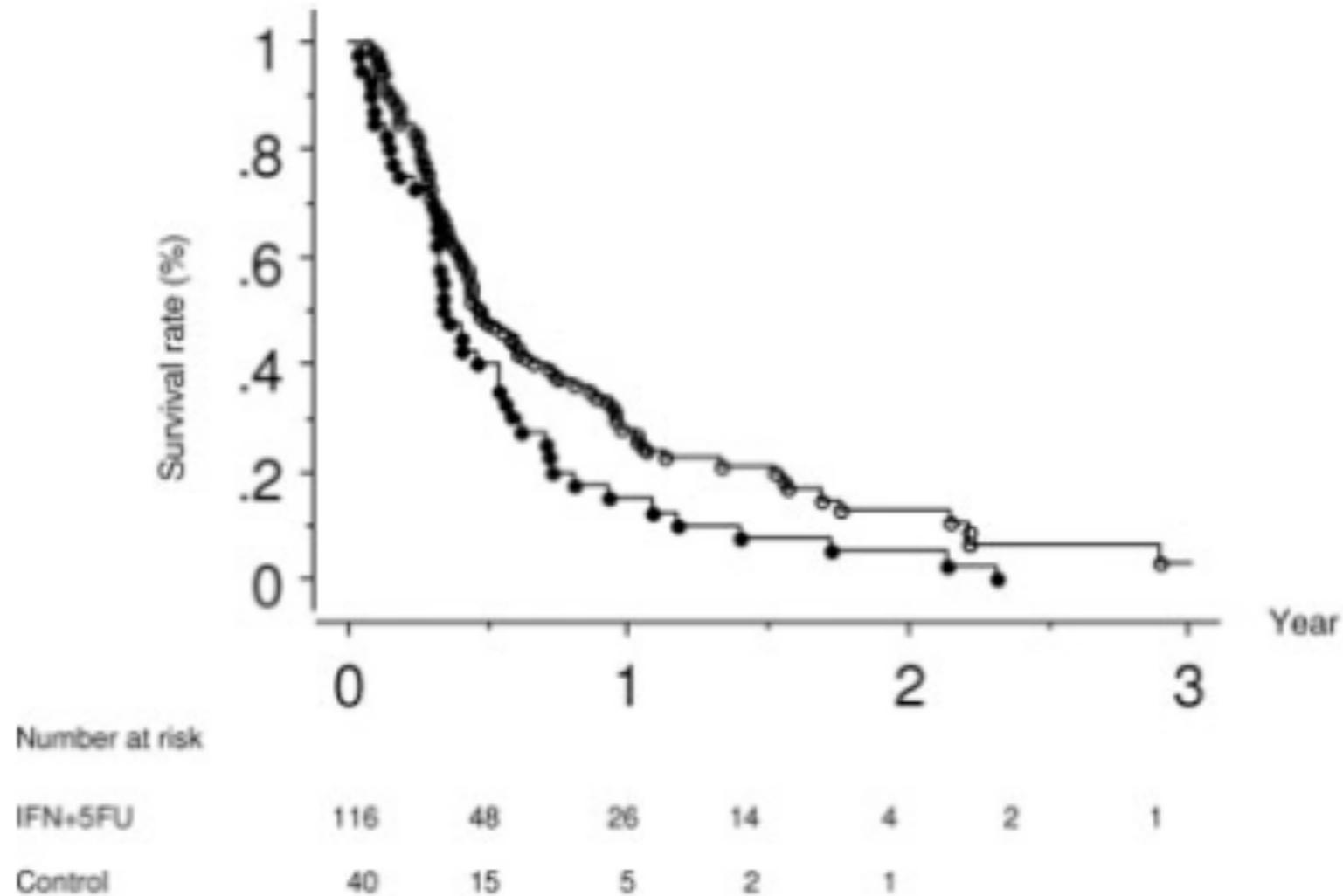
Masato Sakon, M.D.¹
Hiroaki Nagano, M.D.¹
Keizo Dono, M.D.¹
Shoji Nakamori, M.D.¹
Koji Umeshita, M.D.¹
Akira Yamada, M.D.²
Sumio Kawata, M.D.²
Yasuharu Imai, M.D.³
Shohei Iijima, M.D.⁴
Morito Monden, M.D.¹

BACKGROUND. The prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) invading into the major branches of the portal vein (Vp3) is extremely poor.

METHODS. Eleven consecutive patients with HCC and Vp3 were treated with 2–6 cycles of a “basic” combination therapy consisting of continuous arterial infusion of 5-fluorouracil (450–500 mg/day, for the initial 2 weeks) and subcutaneous injection of interferon- α (5 million international units, 3 times/week, 4 weeks). In the first 3 patients, methotrexate (90 mg/day 1 of every week), cisplatin (10 mg/day), and leucovorin (30 mg/days 2 and 3 of every week) also were administered for the initial 2 weeks (“full” regimen).

RESULTS. In 8 (73%) of 11 patients, an objective response (complete response [CR] or partial response [PR]) was observed with marked regression of tumor and

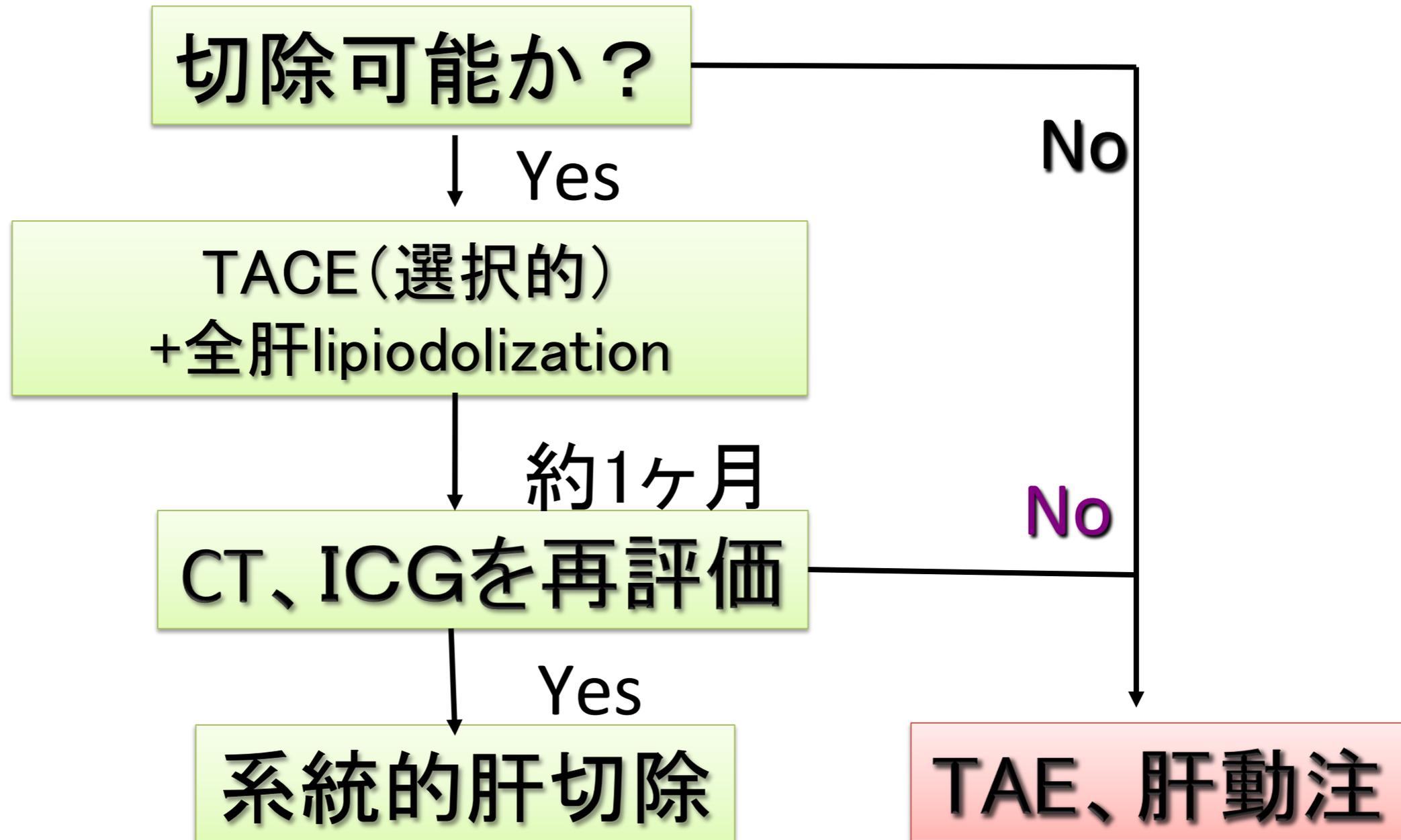
インターフェロン併用5-FU 肝動注化学療法



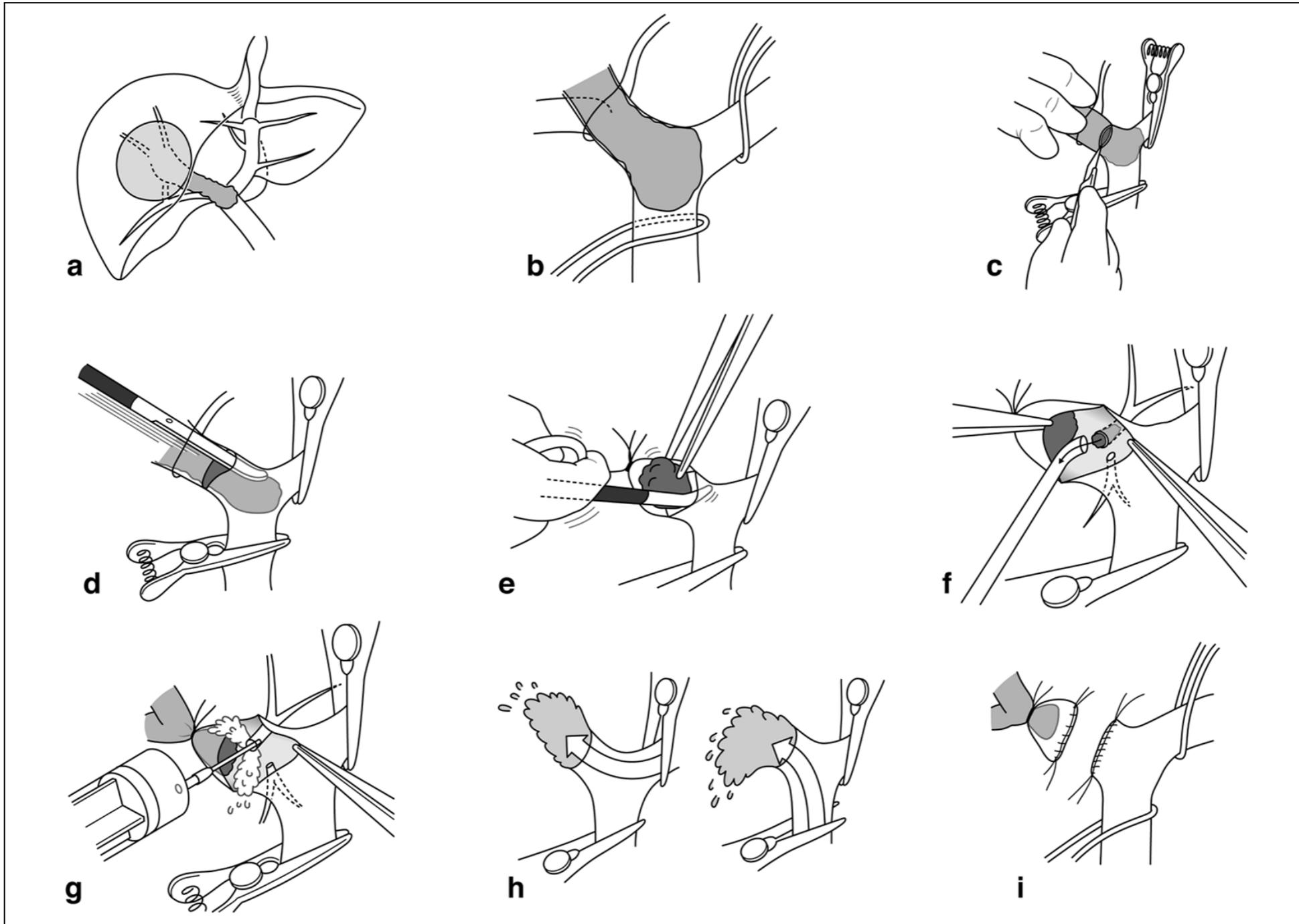
- エビデンスレベル2b
- 過去の無治療のコントロールに比べて生存率の改善

Vp2-4症例の治療戦略

東京大学肝胆膵外科



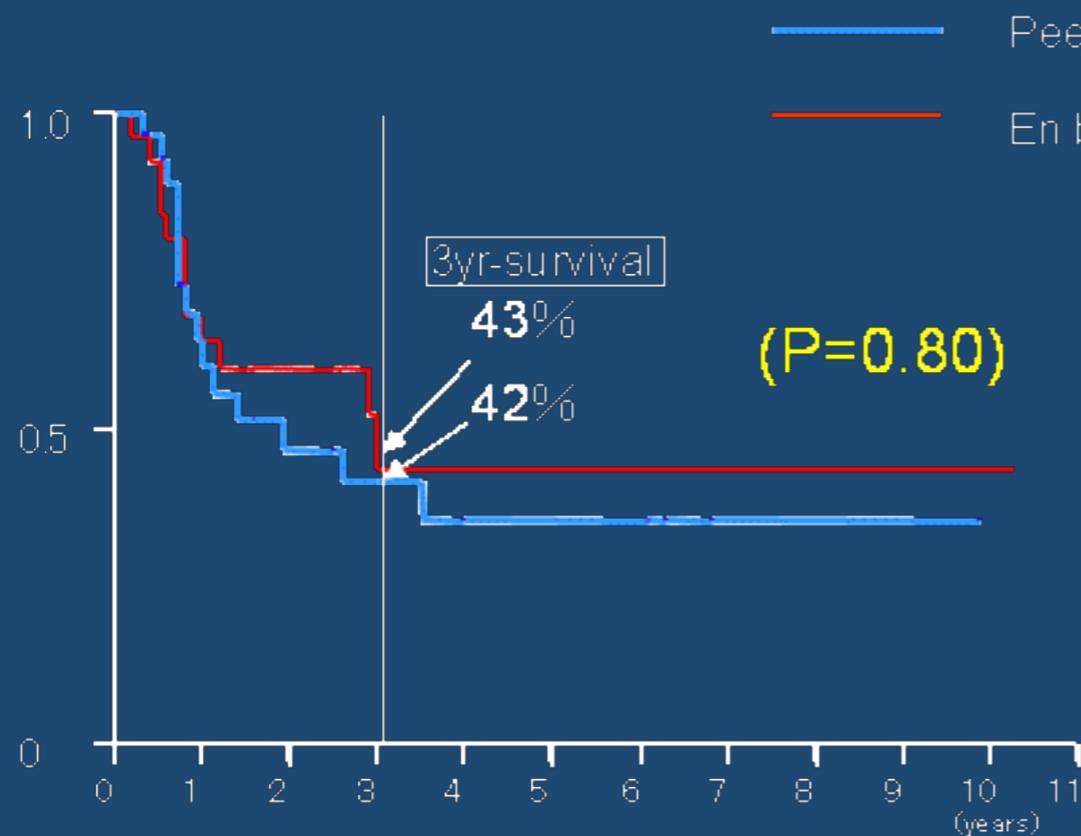
PEELING OFF TECHNIQUE



Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery*. 2009 Jan;145(1):9-19.

PVTT掻きだし法(Peeling off)の成績

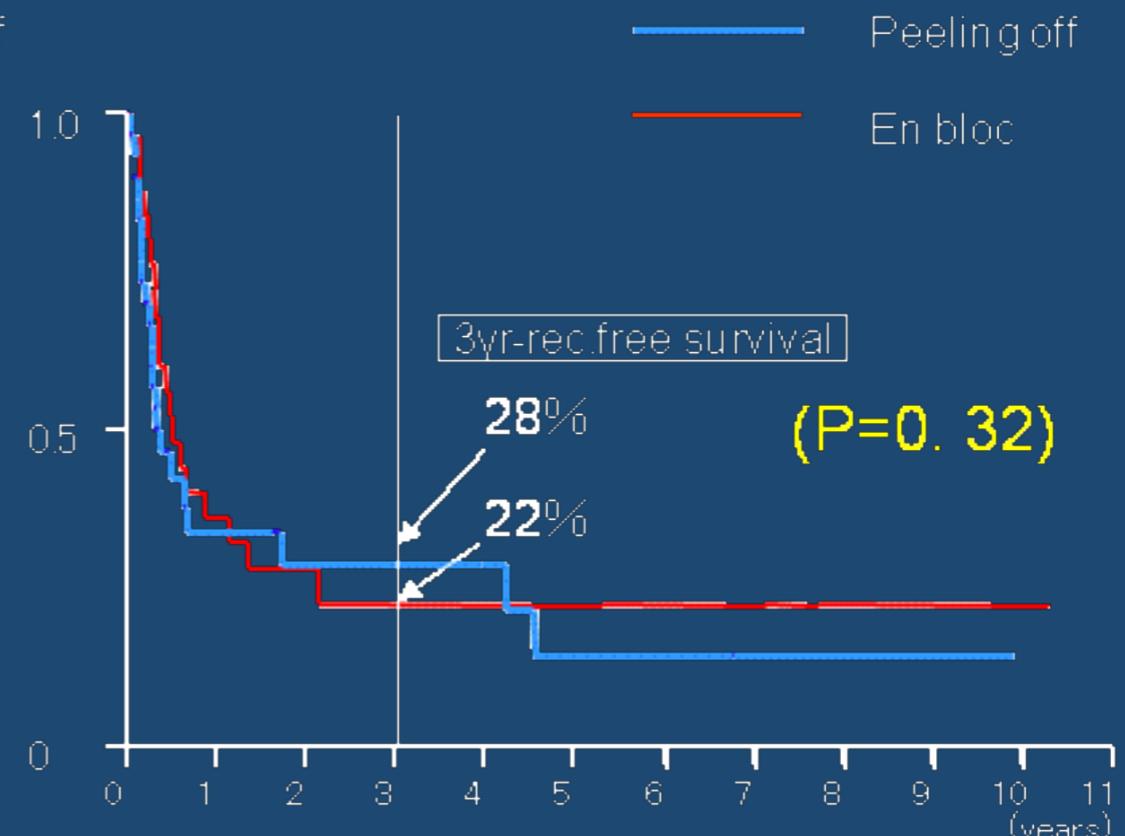
Overall survival



Peeling off	25	20	12	8	6	6	4	4	2	2	2
En bloc	30	16	11	9	7	6	6	3	3	3	1

(Patients at risk)

Recurrence-free survival



Peeling off	25	10	6	5	5	5	4	4	2	2	2
En bloc	30	9	7	7	5	3	3	2	2	2	1

(Patients at risk)

分子標的薬に外科医が期待すること

- 肝切除・移植適応の拡大
- 術後の再発予防
- 術後の再発治療

高度TT症例に対する維持療法(2011/5~)

Open-labeled, interventional, single-arm, single-center, prospective study

Surgical treatment for PVTT

Surgery for HCC with tumor thrombosis in portal vein, hepatic vein, biliary tract

If macroscopic residue

Yes

TAE

No

- CP \leq 7
- PS 0-1
- Adequate organ function
- w/o EHS

For Child Pugh A(N=6)
400 mg bid

For Child Pugh 7(N=6)
400 mg od \rightarrow 400mg bid

Sorafenib treatment until PD/at least 1yr

•Primary endpoint:
Safety (for 3 months)
•Secondary endpoint:
Safety (long term)
Preliminary efficacy info.

4 to 8 wks

2-4 wks

- Primary endpoint

- Incidence of intolerable Drug-Related AEs for 1 months after initiation of Sorafenib

- Secondary endpoint

- Incidence of intolerable DRAEs for 12 months after initiation of Sorafenib
- Laboratory test including hepatic function (T-Bil, ALT, AST, T-Chol, ICGR-15)
- Tumor evaluation in order to obtain preliminary efficacy information (e.g., PFS, TTP, OS)

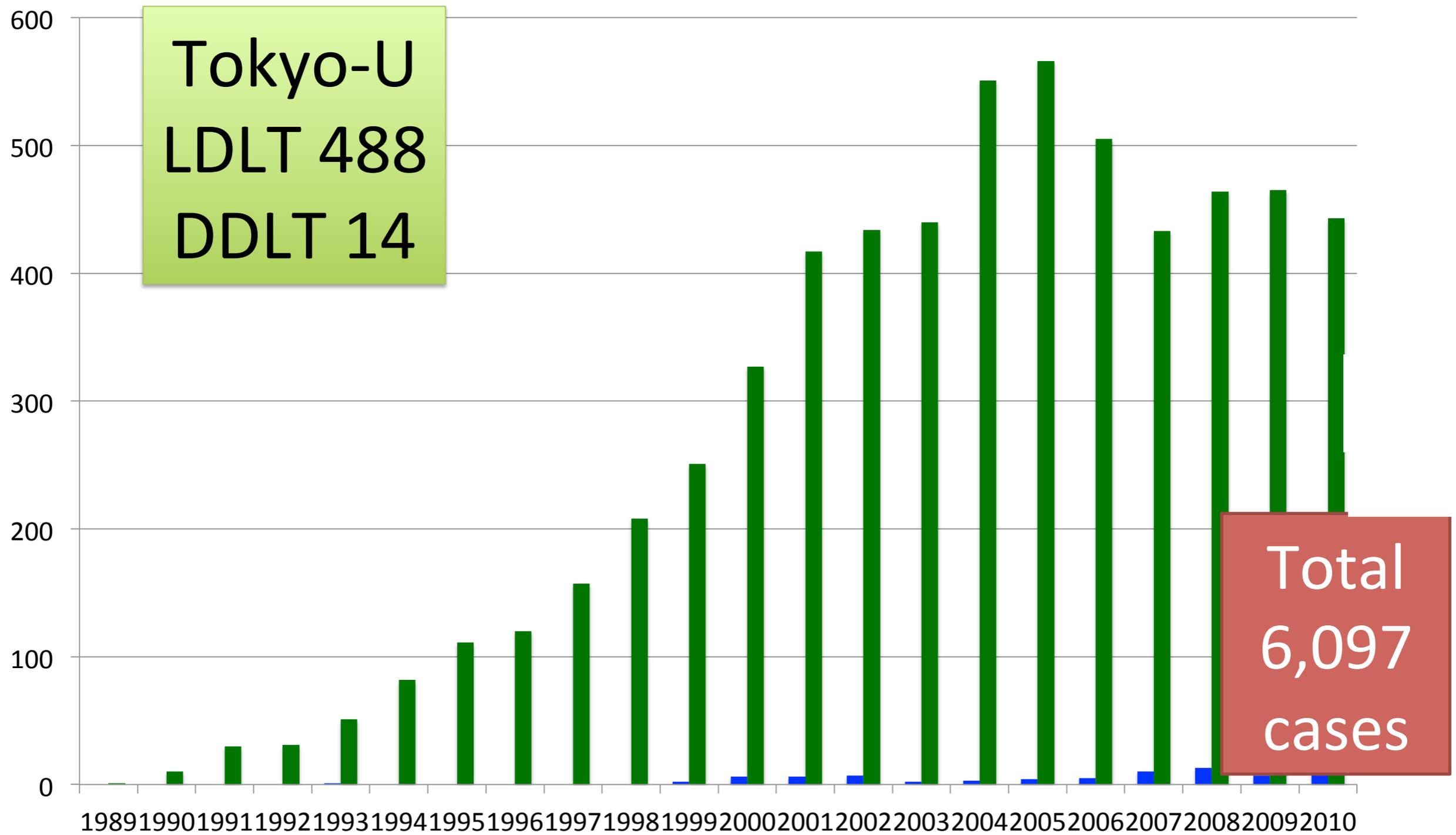
肝移植について

EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines

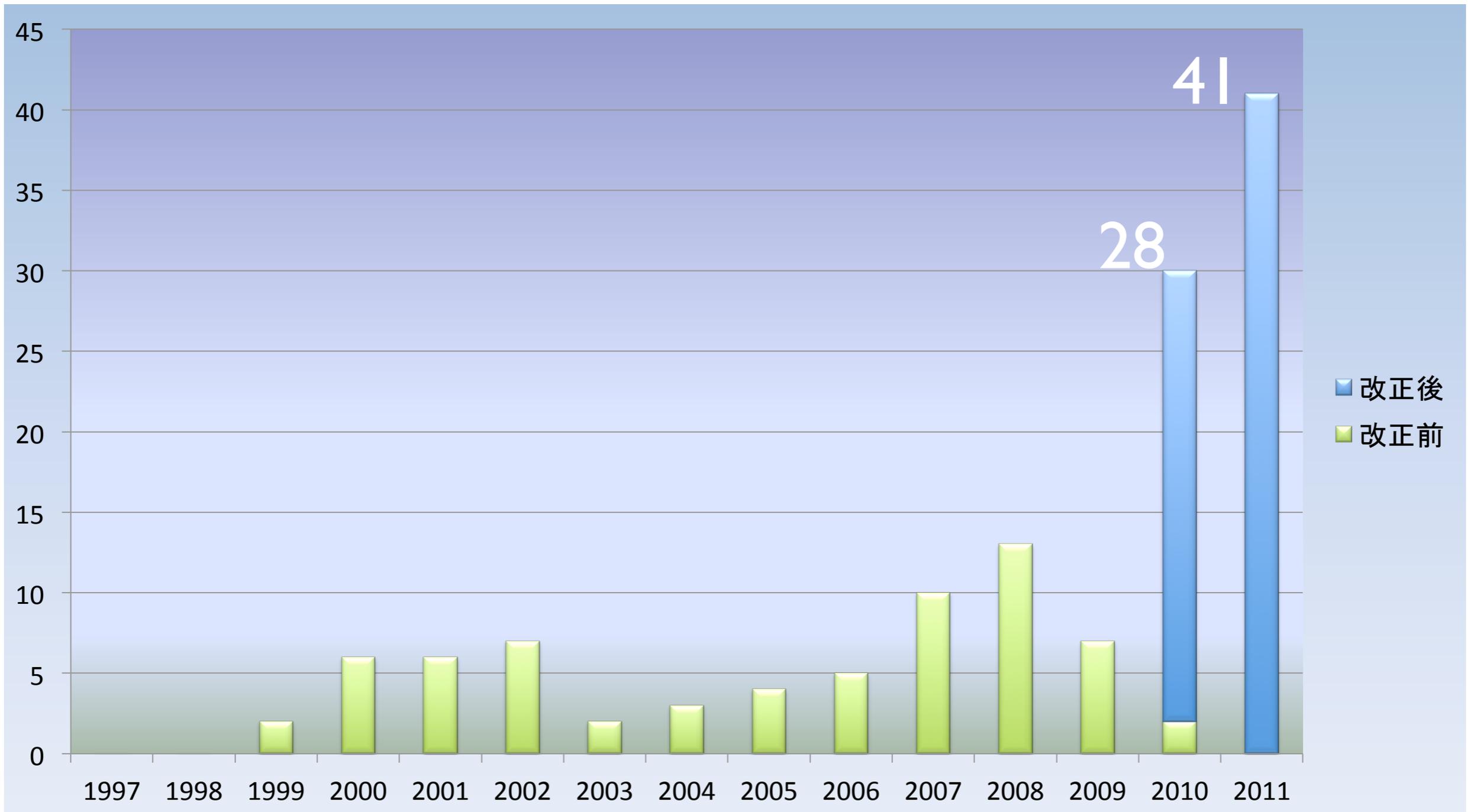
肝移植についての注目すべき記述

- 切除不能でミラノ基準内症例には肝移植が第一選択である。
- ミラノ基準の拡大は確立していない。Up-to-seven criteriaを検証する必要がある。
- ミラノ基準外症例のdown stagingは推奨できない。
- LDLTは移植待期期間が6-7ヶ月を超える場合に考慮する。

Number of LDLT in Japan



脳死下肝移植件数

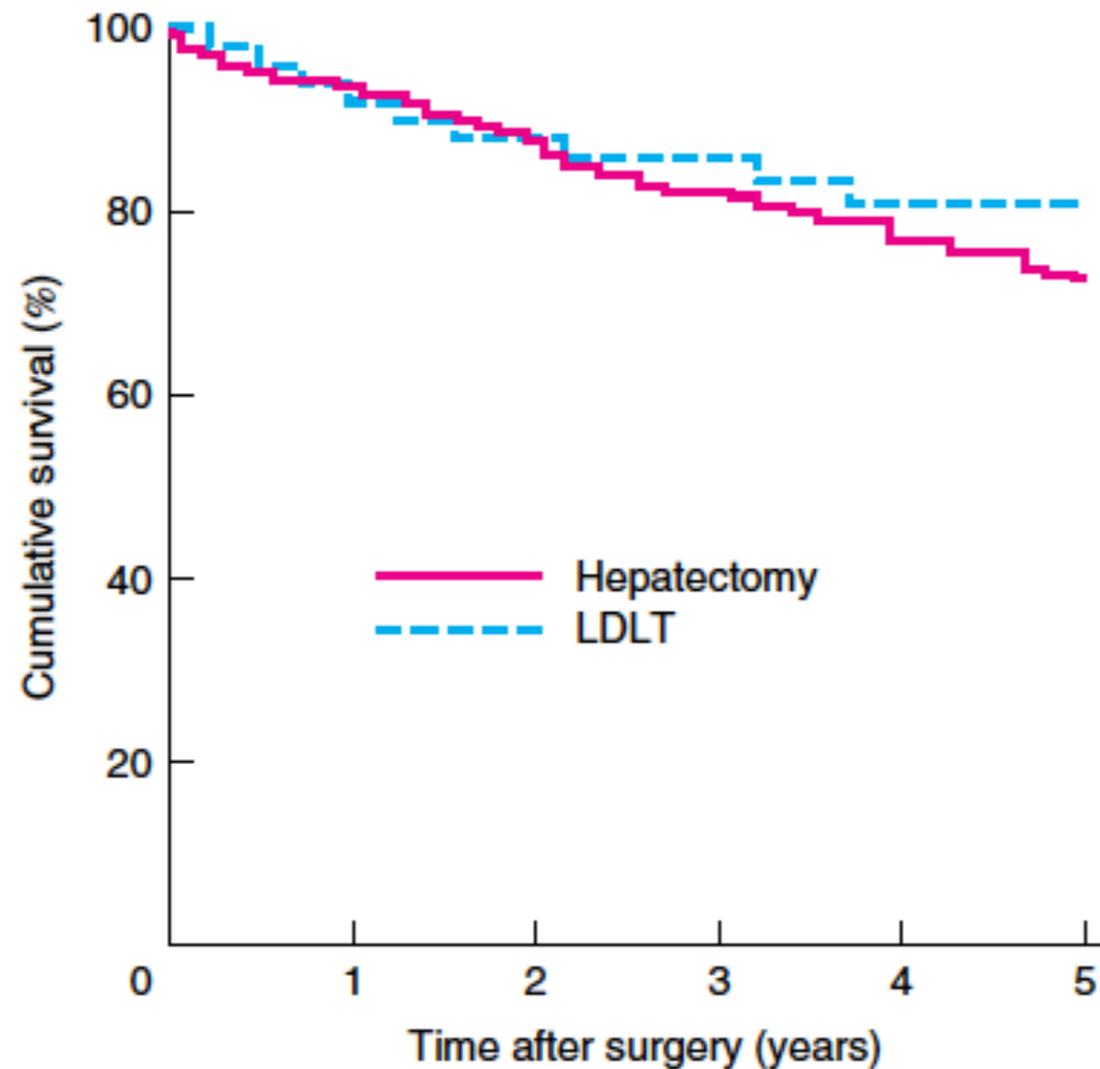


Which is better,
resection or transplantation?

≤ 3 nodules, ≤ 3 cm

Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within the Milan criteria

S. T. Fan, R. T. P. Poon, C. Yeung, C. M. Lam, C. M. Lo, W. K. Yuen, K. K. C. Ng, C. L. Liu and S. C. Chan



患者年齢若い
単発が多い
R0 hepatectomy

No. at risk

Hepatectomy	287	264	230	193	169	140
LDLT	50	46	42	36	28	26

Patients

1996~2007 in Univ. of Tokyo

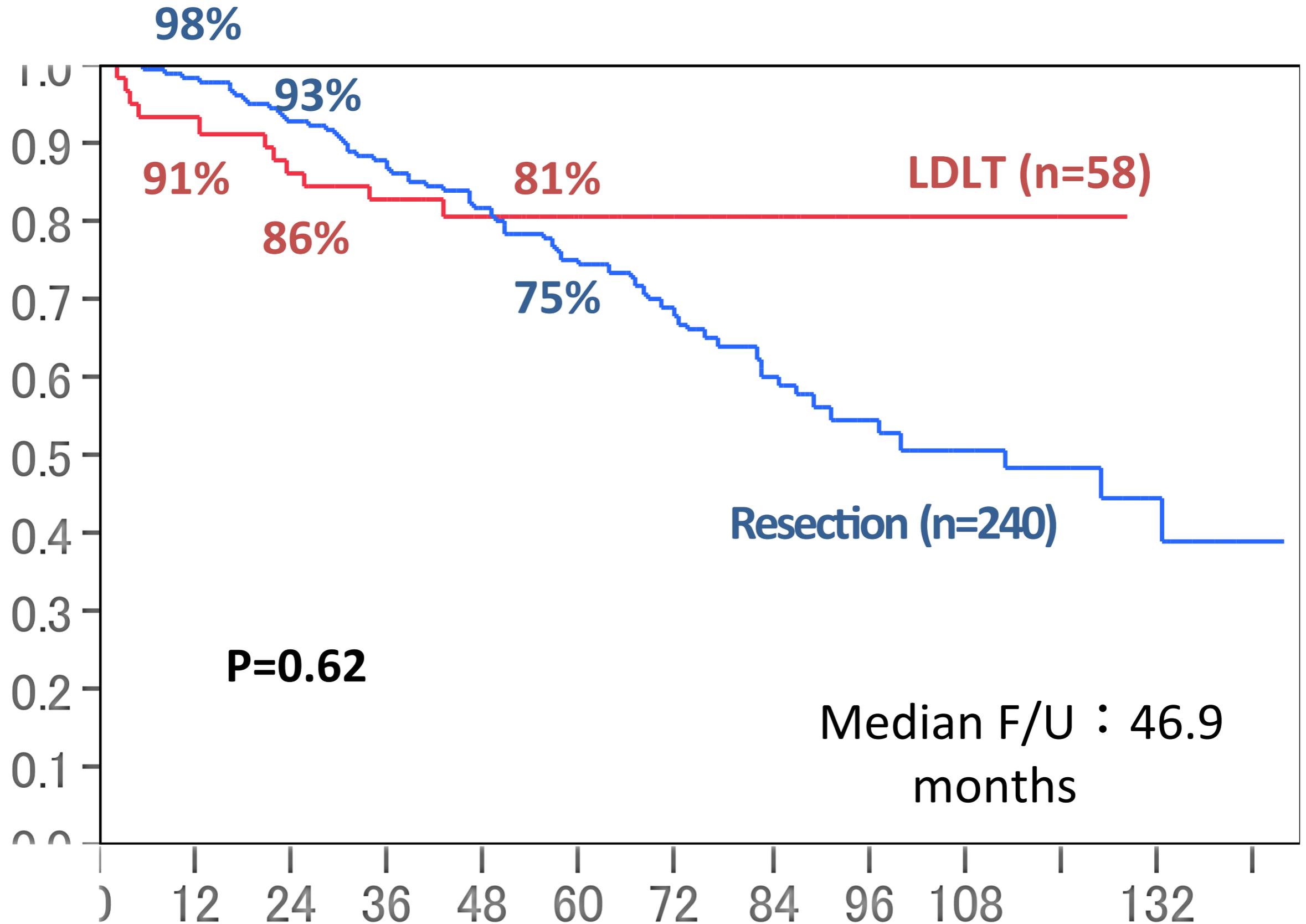
- Primary curative resection : 607 cases
- LDLT for HCC : 84 cases



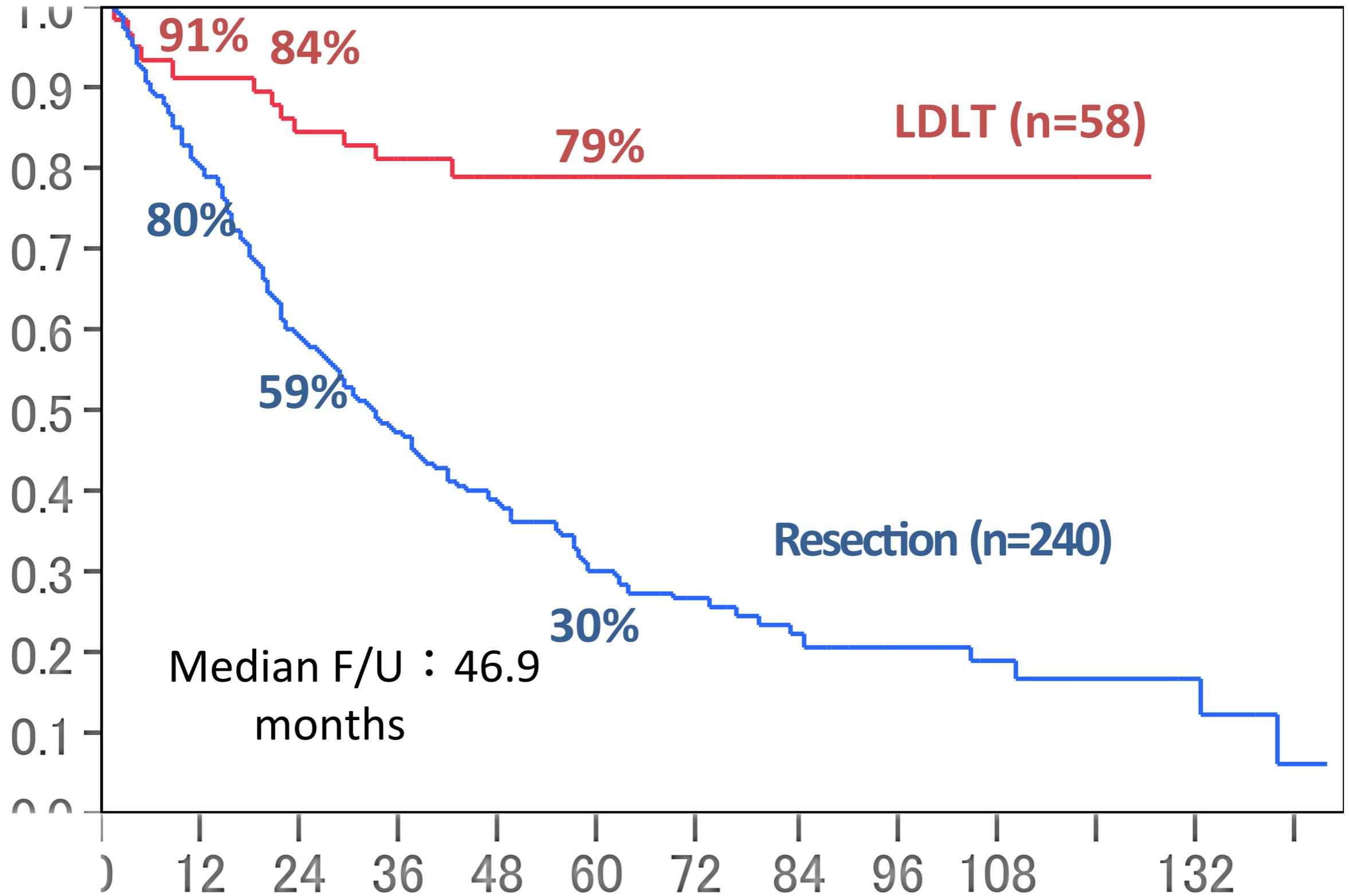
***Tumor number ≤ 3**
***Tumor size ≤ 3 cm**

- **Primary curative resection : 240 cases**
- **LDLT : 58 cases**

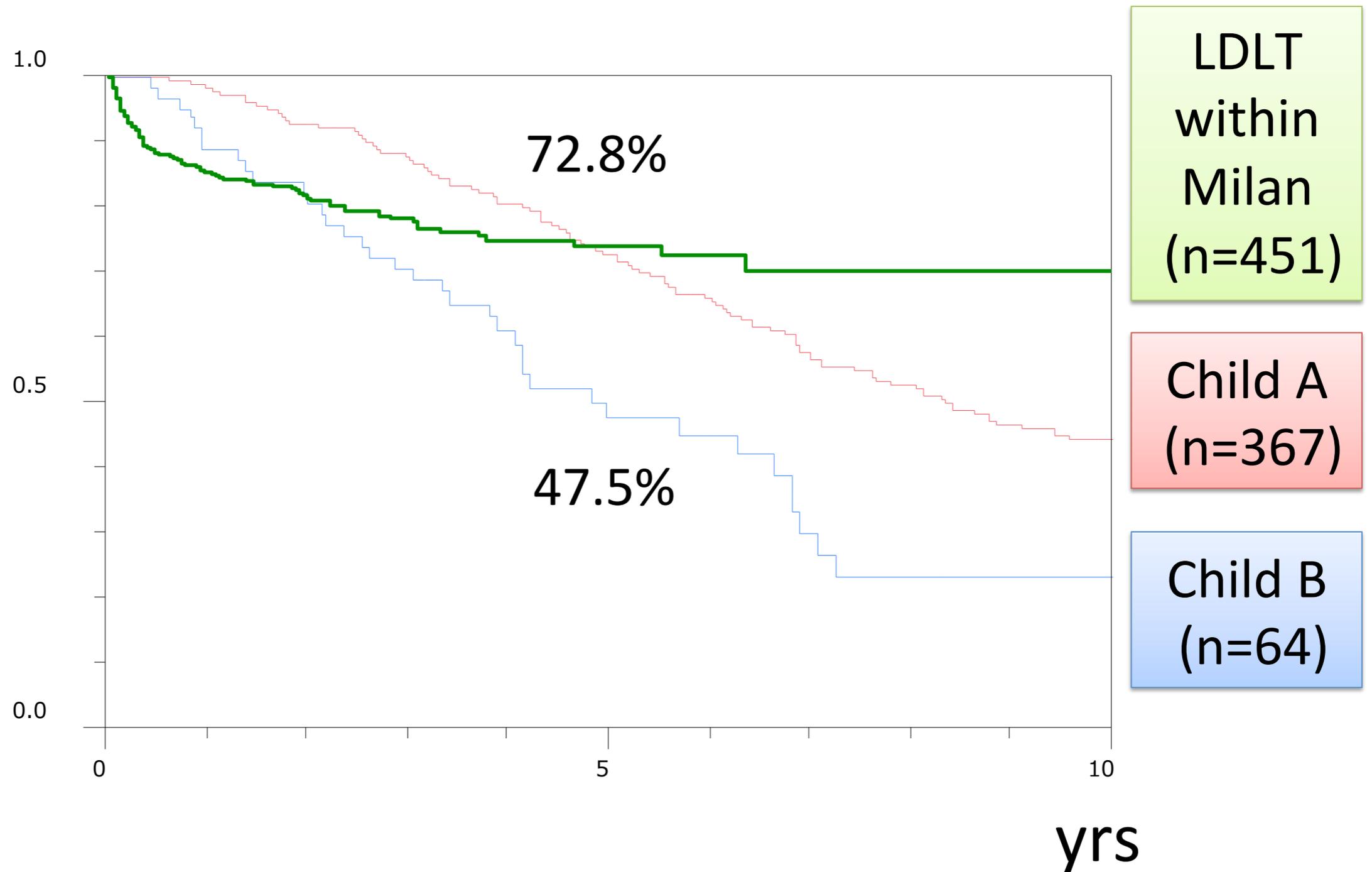
Overall Survival



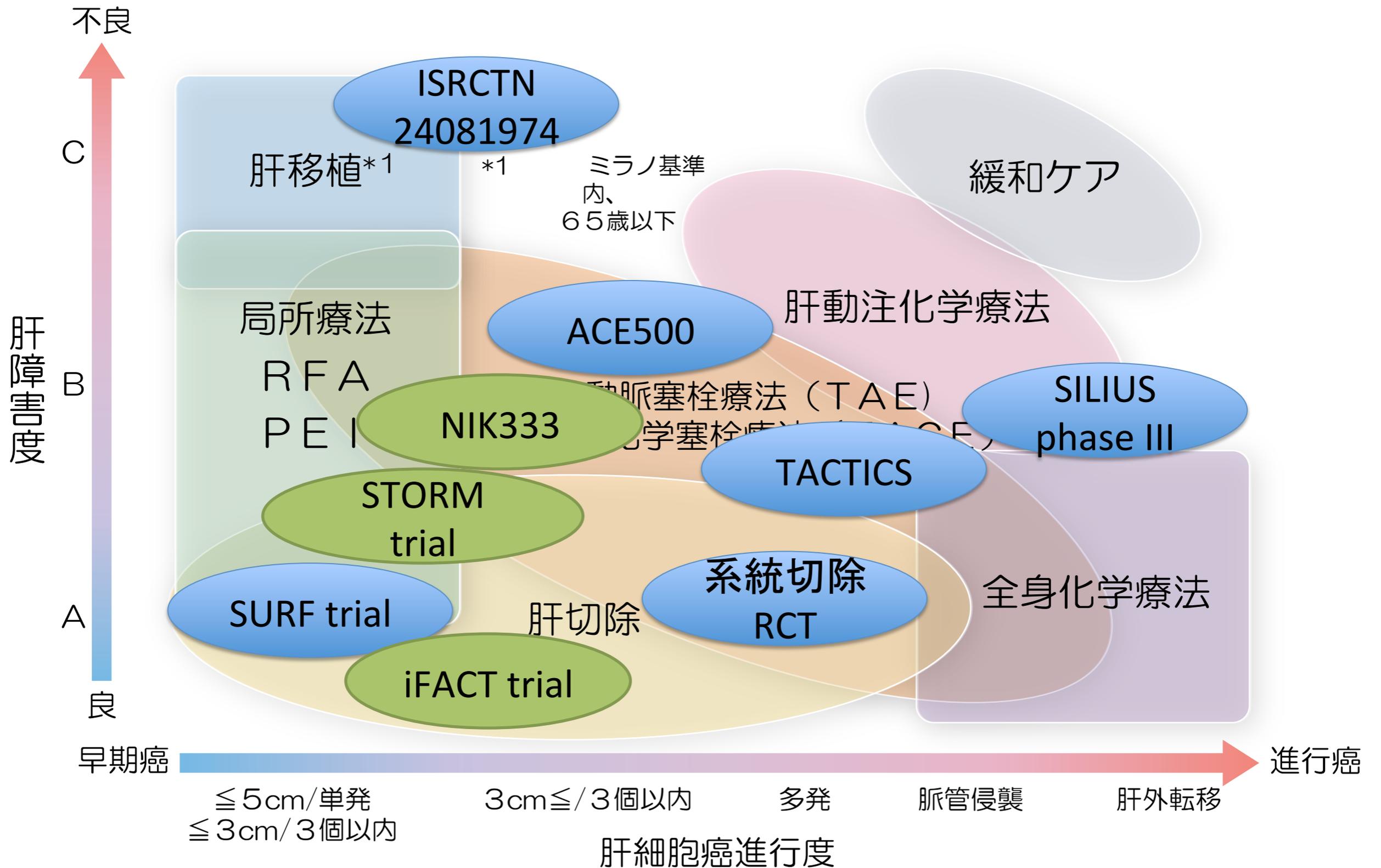
Disease-free Survival



OS after liver resection: within Milan



進行度と肝障害度の組み合わせから推奨される治療法



委員長	國土 典宏	東京大学病院
統括補佐	長谷川 潔	東京大学病院
特別委員	幕内 雅敏	日本赤十字社医療センター
特別委員	有井 滋樹	東京医科歯科大学
特別委員	岡崎 正敏	品川外科病院 長崎県壱岐市
委員	川崎 誠治	順天堂大学
専門委員	今村 宏	順天堂大学
委員	高山 忠利	日本大学
専門委員	中山 壽之	日本大学
委員	具 英成	神戸大学
専門委員	福本 巧	神戸大学
委員	久保 正二	大阪市立大学
専門委員	金沢 景繁	大阪市立総合医療センター
委員	上本 伸二	京都大学
専門委員	海道 利美	京都大学
委員	市田 隆文	順天堂大学静岡病院
専門委員	玄田 拓哉	順天堂大学静岡病院
委員	泉 並木	武蔵野赤十字病院
委員	金子 周一	金沢大学
専門委員	山下 竜也	金沢大学
専門委員	荒井 邦明	金沢大学
委員	工藤 正俊	近畿大学
専門委員	南 康範	近畿大学
専門委員	上嶋 一臣	近畿大学
委員	建石 良介	東京大学
委員	村上 卓道	近畿大学
委員	松井 修	金沢大学
委員	赤羽 正章	東京大学病院
委員	井垣 浩	東京大学病院
専門委員	櫻井 英幸	筑波大学
委員	松山 裕	東京大学
委員	福田 敬	東京大学

肝癌診療 ガイドライン 第3版 改訂委員会

ガイドライン試案完成
2013.5月頃

第49回日本肝臓学会総会
2013.6.6-7東京

ガイドライン出版
2013.9月頃



HCC治療の今後の展望

- 新しい技術の導入
術中診断、手術器械、腹腔鏡手術
- 再発予防の問題
- RFAとの役割分担？（SURF trial以後）
- 進行癌に対する集学的治療
- 脳死肝移植数の増加
- 肝臓外科医・移植外科・内科医の増加