

論文内容要旨

Usefulness of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma

(肝癌に対する肝動注化学療法の有用性)

①Assessment of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma by the Combination of RECIST and Tumor Markers

(進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法における RECIST と腫瘍マーカーの組み合わせによる治療効果予測の検討)

Hiroshima Journal of Medical Sciences, 65(2):25-33 2016.

②Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization

(TACE 不応肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブ治療成績の比較)

ANTICANCER RESEARCH, 36(7):3523-3590, 2016.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田妻 進 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

副指導教員：伊藤 公訓 准教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

鳩岡 正浩

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

要約

分子標的薬ソラフェニブは、脈管侵襲や肝外転移を合併した進行肝細胞癌（肝癌）や、経カテーテル的肝動脈化学塞栓術（TACE）不応肝癌に対する標準治療薬と位置づけられている。一方で、これまで本邦を中心として進行肝癌に対する肝動注化学療法（HAIC）の有効性が報告されているが、現在、ソラフェニブとHAICの位置づけや使い分けについて明確な見解は得られていないため、以下の2つの検討を行った。

① 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法におけるRECISTと腫瘍マーカーの組み合わせによる治療効果予測の検討

これまでHAIC奏効例では予後は良好であり、HAIC不応例においてソラフェニブに切り替えた症例では予後は良好であることを報告してきた。しかしHAICからソラフェニブに切り替える基準は定まっていないため以下の検討を行った。

対象は、当院で2000年6月から2015年3月の間にHAICを行ったChild-Pugh分類A、肝外転移非合併の進行肝癌症例364症例のうち、PS \geq 3、Child-Pugh score \geq 7、ソラフェニブ治療歴のある症例を除いた156例とした。HAICのレジメンは、リザーバーカテーテルシステムを用いた5FU based regimen (CDDP/5FU または IFN/5FU) とし、画像効果判定はRECIST (version 1.1) を用いて治療1ヶ月後に造影CTで行った。HAIC1コース後の効果判定は、CR1例(0.6%)、PR29例(18.8%)、SD80例(51.9%)、PD44例(28.6%)であった。Median survival time (MST) は、PR 32.1ヶ月、SD 13.3ヶ月、PD 6.9ヶ月であり、画像効果判定別に予後は層別化された。次にHAIC1コース後の効果判定SDの62症例について、2コース後PDとなるAFP ratio、DCP ratio (各々1コース後の値を1コース前の値で除したものの)のcut off 値をROC解析を用いて決定した。ROC解析の結果、AFP ratio 1.3 (AUC 0.743, 感度 81.8%, 特異度 58.8%), DCP ratio 1.0 (AUC 0.695, 感度 63.6%, 特異度 58.8%) と決定した。AFP ratio $>$ 1.3 かつ DCP ratio $>$ 1.0 の群とそれ以外の群のMSTは、前者 7.5ヶ月、後者 13.3ヶ月であり、AFP ratio $>$ 1.3 かつ DCP ratio $>$ 1.0 の群は有意に予後不良であった。HAIC1コース後SD症例の予後に寄与する因子として、AFP ratio $>$ 1.3 かつ DCP ratio $>$ 1.0 が独立した予後不良因子として抽出された。HAIC1コース後の画像効果判定がSDの症例であっても、AFP ratio $>$ 1.3 かつ DCP ratio $>$ 1.0 の症例ではHAIC奏効の限界が示唆され、次治療(ソラフェニブ)への切り替えが推奨される。

② TACE不応肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブ治療の比較検討

これまで筆者らは、進行肝臓癌に対する HAIC において、TACE 不応が予後不良因子であることを報告してきた。一方 TACE 不応肝臓癌に対する HAIC とソラフェニブの治療成績の比較は不明であるため、以下の検討を行った。

対象は当院および関連病院で HAIC 治療を行った 325 例とソラフェニブ治療を行った 391 例のうち、Child-Pugh 分類 A、肝外転移非合併、TACE 不応症例の 123 例 (HAIC 群 65 例、ソラフェニブ群 58 例) とした。Match case-control study を行い両群 48 例を抽出し、両群の奏効率、Overall survival (OS)、Time to progression (TTP)、Time to treatment failure (TTTF) の比較を行った。

奏効率は HAIC 群 12%、ソラフェニブ群 6% で差は無かった ($p=0.4$)。OS はソラフェニブ群 MST 15 ヶ月/HAIC 群 8 ヶ月 ($p=0.021$)、TTTF 中央値はソラフェニブ群 12.2 ヶ月/HAIC 群 4.4 ヶ月 ($p=0.002$) と、いずれもソラフェニブ群で有意に良好であった。TTP はソラフェニブ群 median 2.8 ヶ月/HAIC 群 4 ヶ月で有意差を認めなかった ($p=0.5$)。

結語：進行肝臓癌に対する HAIC 奏効例の予後は良好である一方、非奏効例の予後は不良である。HAIC 症例に対する画像評価と腫瘍マーカーを組み合わせた効果判定は、HAIC の奏効と予後の評価に有用である。また、TACE 不応例肝臓癌に対するソラフェニブは、HAIC に比べ有効であることが示された。今回の検討は、進行肝臓癌に対する HAIC とソラフェニブの使い分けと位置づけを考察するうえで示唆に富む結果と考えられた。