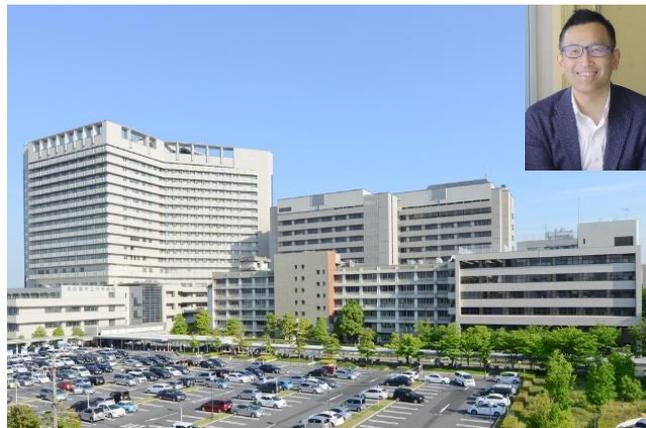




肝細胞癌の診断と治療



名古屋市立大学病院 肝・膵臓内科 肝疾患センター
松浦健太郎

COI 開示

演題発表に関連し、発表者に開示すべき
COI 関係にある企業等はありません。

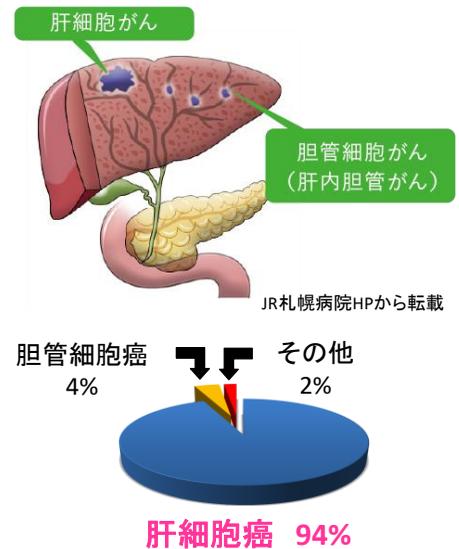
本日の内容

1. 肝癌の分類・疫学
2. 肝癌の診断
3. 肝癌に対する治療
4. 肝癌に対する薬物治療の進歩

原発性肝癌の分類

- I : **肝細胞癌** ⇒慢性肝疾患を背景に発症する
- II : 肝内胆管癌(胆管細胞癌)
- III : 細胆管細胞癌(細胆管癌)
- IV : 粘液嚢胞性癌(粘液嚢胞性腫瘍)
- V : 混合型肝癌(肝細胞癌と肝内胆管癌の混合型)
- VI : 肝芽腫
- VII : 未分化癌
- VIII : その他

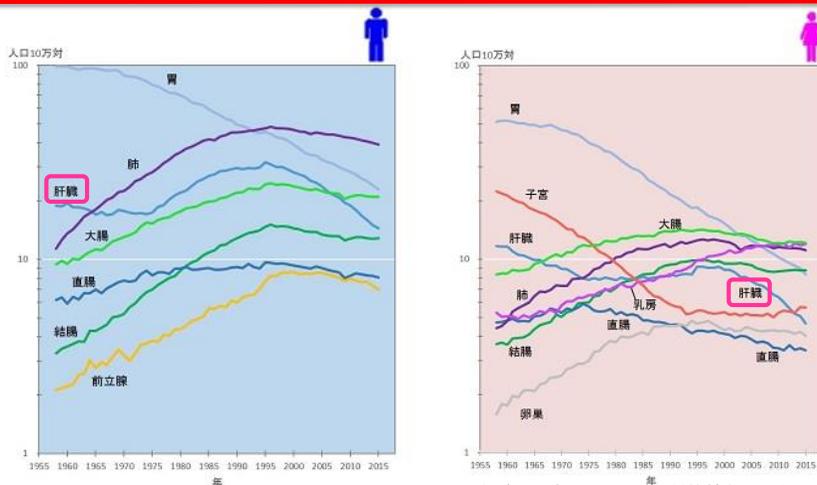
原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版



JR札幌病院HPから転載

第19回全国原発性肝癌追跡調査報告

本邦の部位別癌死亡率



国立がん研究センターがん対策情報センターHP

近年、肝臓の死亡率は減少している。
⇒HBV・HCV新規感染者の減少, 治療法の進歩

本邦の部位別罹患・死亡数予測

がん罹患数予測(2021年)

がん死亡数予測(2021年)

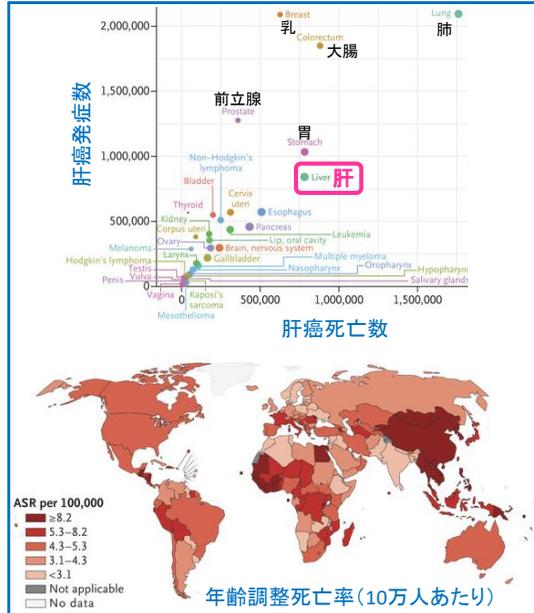
男女計		男性		女性	
部位	罹患数	部位	罹患数	部位	罹患数
全がん	1,009,800	全がん	577,900	全がん	431,900
大腸	156,700	前立腺	95,400	乳房	94,400
胃	130,500	胃	90,000	大腸	68,000
肺	127,400	大腸	88,800	肺	42,100
前立腺	95,400	肝臓	85,300	胃	40,500
乳房	95,000	肝臓	27,100	子宮	28,600
膵臓	44,000	膵臓	22,300	膵臓	21,600
肝臓	39,800	食道	21,900	悪性リンパ腫	17,100
悪性リンパ腫	36,800	腎・尿路(膀胱除く)	20,700	甲状腺	13,800
腎・尿路(膀胱除く)	30,600	悪性リンパ腫	19,700	卵巣	13,100
子宮	28,600	膀胱	18,400	肝臓	12,700

男女計		男性		女性	
部位	死亡数	部位	死亡数	部位	死亡数
全がん	378,500	全がん	218,900	全がん	159,700
肺	75,000	肺	52,600	大腸	25,400
大腸	53,800	大腸	28,500	肺	22,300
胃	42,000	胃	27,200	膵臓	19,000
膵臓	37,600	膵臓	18,600	乳房	15,700
肝臓	23,900	肝臓	15,600	胃	14,800
胆のう・胆管	18,100	前立腺	12,900	胆のう・胆管	8,700
乳房(女性)	15,700	胆のう・胆管	9,400	肝臓	8,200
悪性リンパ腫	13,400	食道	9,000	子宮	7,100
前立腺	12,900	悪性リンパ腫	7,400	悪性リンパ腫	5,900
食道	11,100	膀胱	6,600	卵巣	4,700

国立がん研究センターがん対策情報センターHP

依然として、肝臓の罹患・死亡数は上位に位置する。

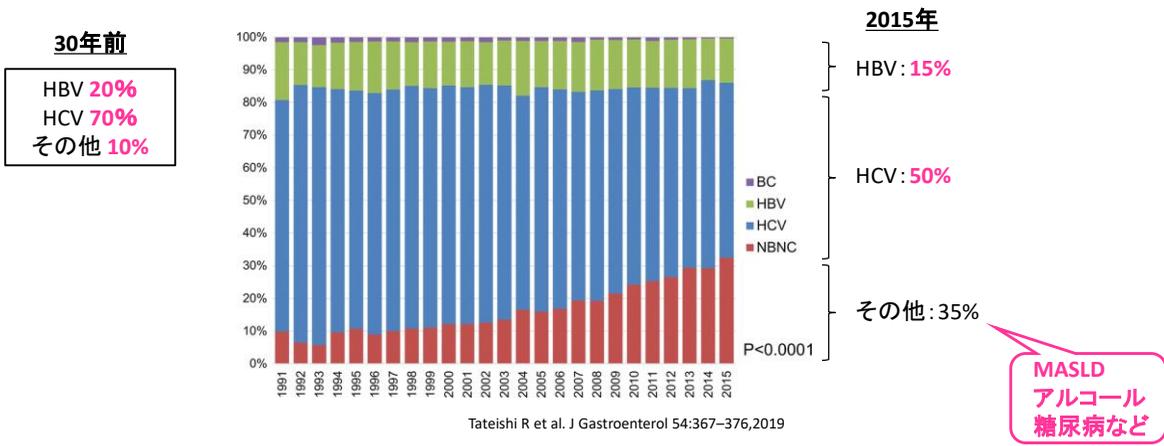
世界における肝癌の疫学 (2018年)



- 癌の臓器別
発症数: 6位
死亡数: 4位
- アジア, アフリカで死亡率が高い
⇒ 肝炎ウイルス(特にHBV)感染率と一致した分布

A Villanueva. N Engl J Med 2019;380:1450-1462.

本邦の新規肝癌患者の背景疾患

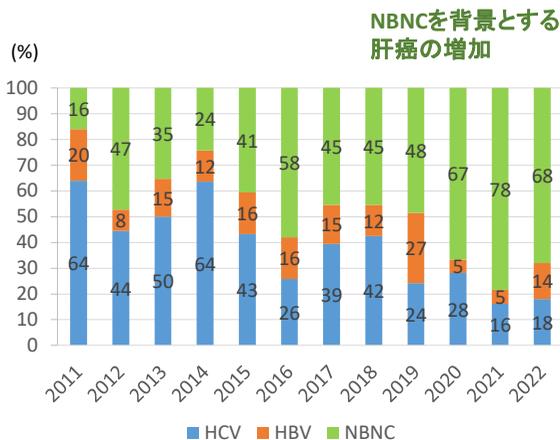
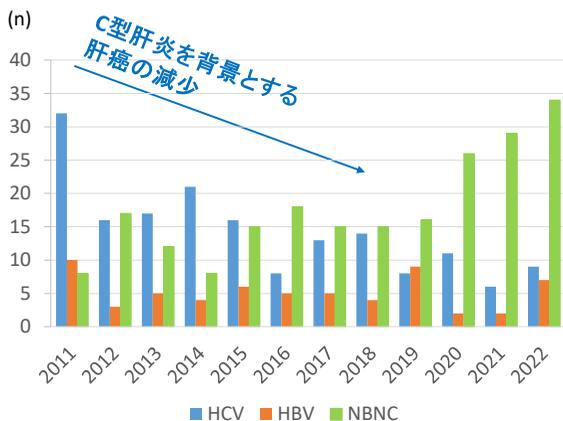


- ✓ 肝癌の原因の半数(以上)はB型・C型肝炎
- ✓ 近年は非ウイルス性肝炎以外の要因(アルコール・MASLD)の割合が増加



新規肝癌患者の背景疾患

名古屋市立大学病院 2011-2022年



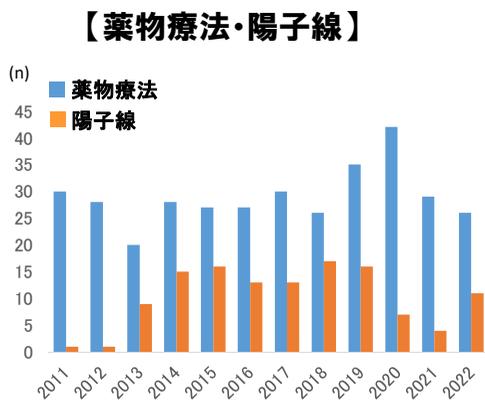
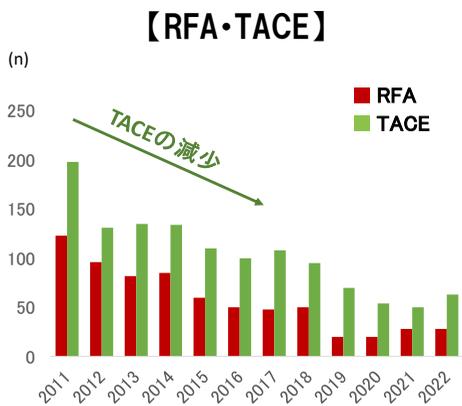
- C型肝炎由来の肝癌は減少
- B型肝炎由来の肝癌は一定数あり
- NBNC(MASLD, アルコール他)の割合が増加中

発表者作成



肝癌治療症例数

名古屋市立大学病院: 2011-2022年



- ↑ 2009 SOR
- ↑ 2013 西部で陽子線治療開始
- ↑ 2017 REG
- ↑ 2018 LEN
- ↑ 2019 RAM
- ↑ 2020 Atezo+Bev
- ↑ 2020 CA1B
- ↑ 2022 Dur+Tie

発表者作成

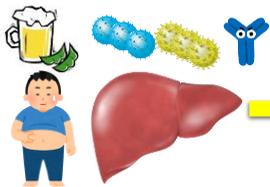
本日の内容

1. 肝癌の分類・疫学
2. 肝癌の診断
3. 肝癌に対する治療
4. 肝癌に対する薬物治療の進歩

肝癌を予防・早期発見するには

適切な治療

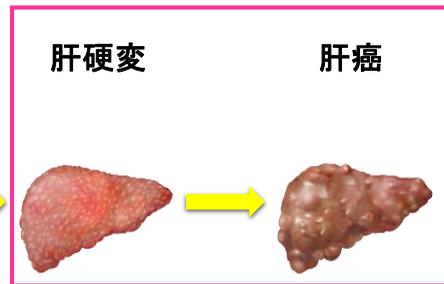
HBV・HCV感染
アルコール
MASLD
自己免疫性肝疾患



慢性肝炎

肝硬変

肝癌



発表者作成

- ✓ 原因疾患に対する適切な治療
- ✓ 肝発癌リスクにもとづいた経過観察

肝発癌リスク因子に関するまとめ

HCV (post SVR)

肝線維化進展
高齡
DM
M2BPGi高値
AFP高値

HBV (NA治療中)

肝線維化進展
高齡
M2BPGi高値
FIB-4高値

MASLD

肝線維化進展
高齡
DM
FIB-4高値

いずれの病因においても
肝線維化進展例、高齡者
には、十分な肝発癌サー
ベイランスが必要

発表者作成

リスクに基づく肝癌サーベイランス

肝細胞癌 サーベイランスの 対象	超高危険群 (B型・C型肝炎)	高危険群 (B型・C型慢性肝炎, 非ウイルス性肝硬変)
検査の頻度・項目	<ul style="list-style-type: none"> 3～4カ月毎の超音波検査+ 3～4カ月後毎の腫瘍マーカー測定 6～12カ月毎のダイナミックCT/MRI検査(オプション) 	<ul style="list-style-type: none"> 6カ月毎の超音波検査+ 6か月後毎の腫瘍マーカー測定

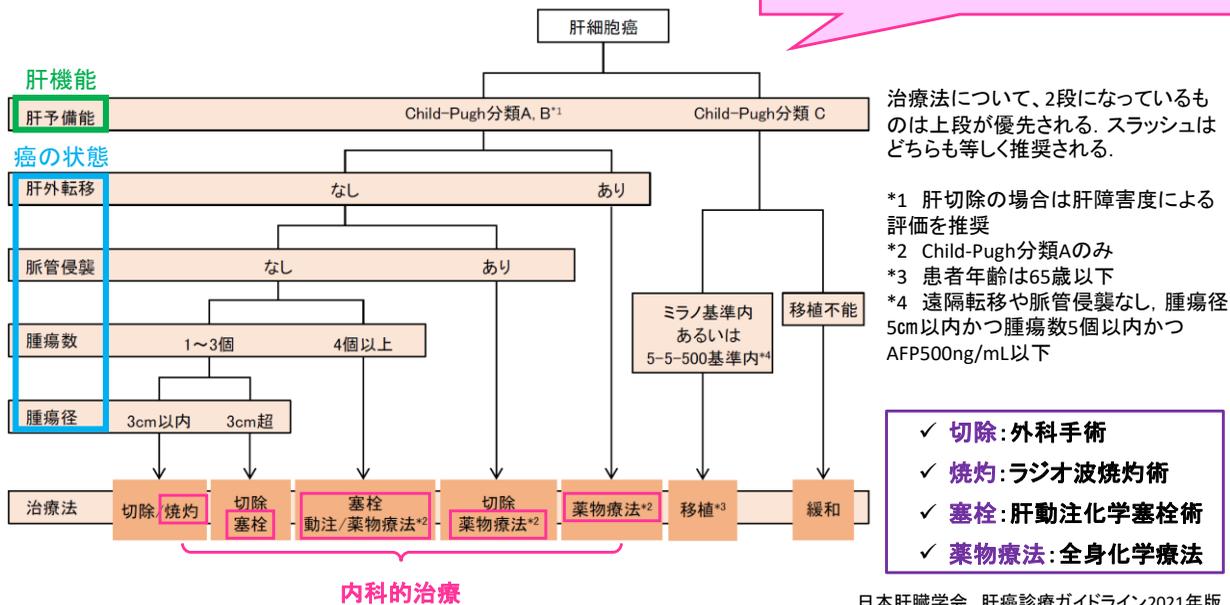
日本肝臓学会 肝癌診療ガイドライン2021年版

本日の内容

1. 肝癌の分類・疫学
2. 肝癌の診断
3. 肝癌に対する治療
4. 肝癌に対する薬物治療の進歩

肝癌治療アルゴリズム

肝臓の機能, 癌の状態, 年齢, 既往歴, 併存疾患などを考慮し治療方針を決定

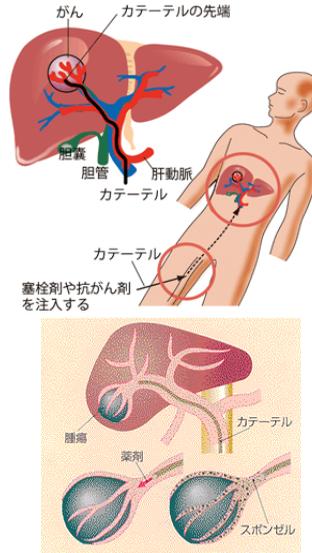


肝動脈化学塞栓療法

(TACE: Transcatheter Arterial Chemo Embolization)

大腿つけねの動脈からカテーテルを大動脈を経て肝動脈まで挿入し、そこから造影剤を用いて血管造影という検査をすると同時に、ゼラチンスポンジやリピオドールといった塞栓物質や抗癌剤を用いて腫瘍を壊死させる方法。

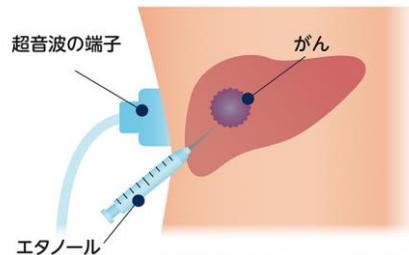
TACE後にラジオ波焼灼術(RFA)と併用したり、手術不能でかつRFA、経皮的エタノール注入療法(PEIT)の適応にならない肝癌に行ないます。



経皮的エタノール注入療法

(PEIT: Percutaneous Ethanol Injection Therapy)

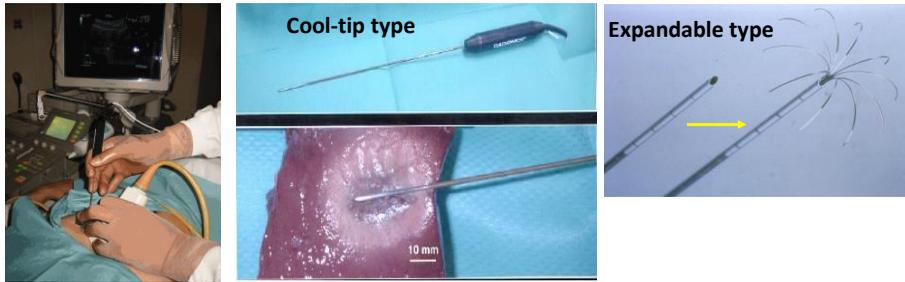
エタノールを注入することによって腫瘍を壊死させる方法です。1個の腫瘍に対して数回の注入が必要で、腫瘍の数、大きさによっては限界があります。



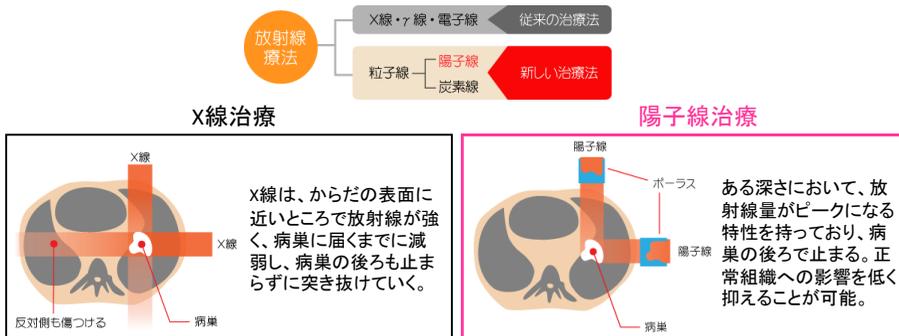
現在は、RFA困難例(隣接臓器損傷のリスク例、肝表面など)に施行している。

ラジオ波焼灼療法 (RFA: Radiofrequency ablation)

肝癌に刺した針の先端からラジオ波を出し誘電加熱することにより、癌を壊死させる治療法です。経皮的エタノール注入療法 (PEIT) などの今までの方法では、3cmの肝癌を完全に消失させるためには4～5回に分けた穿刺が必要で、1回の焼灼で約3cm強までの範囲を確実に壊死させることが可能。



陽子線治療 (先進医療: 288万3,000円)



名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 名古屋陽子線治療センターHP

2022/4から「**切除不能の大型(≥4 cm)の肝細胞癌**」に対して保険適応
⇒低侵襲な局所治療の選択の一つとして、期待される。



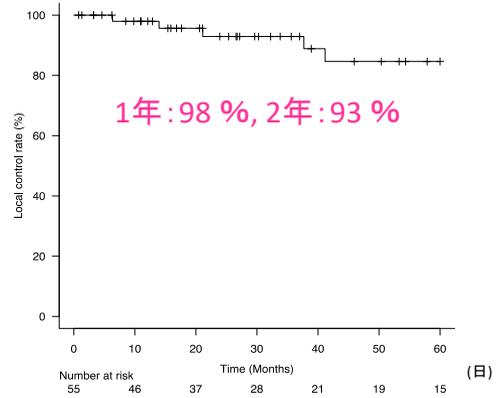
当院の初発肝癌患者における陽子線治療

2013年以降、初発の肝癌に対して陽子線治療を受けた患者 (n=55)

症例数	N=55
観察期間, 月	32 (15-66)
年齢	74 (65-79)
男/女	37 / 18
Child-Pugh score : 5/6/7	44 / 5 / 6
Stage : I/II/III/IVa	12/ 7 / 13 / 1
腫瘍長径, mm	38 (20-55)
AFP, ng/ml	9.3 (4.7-54)
PIVKA-II, mAU/ml	56 (23-739)

median (IQR)

局所制御率



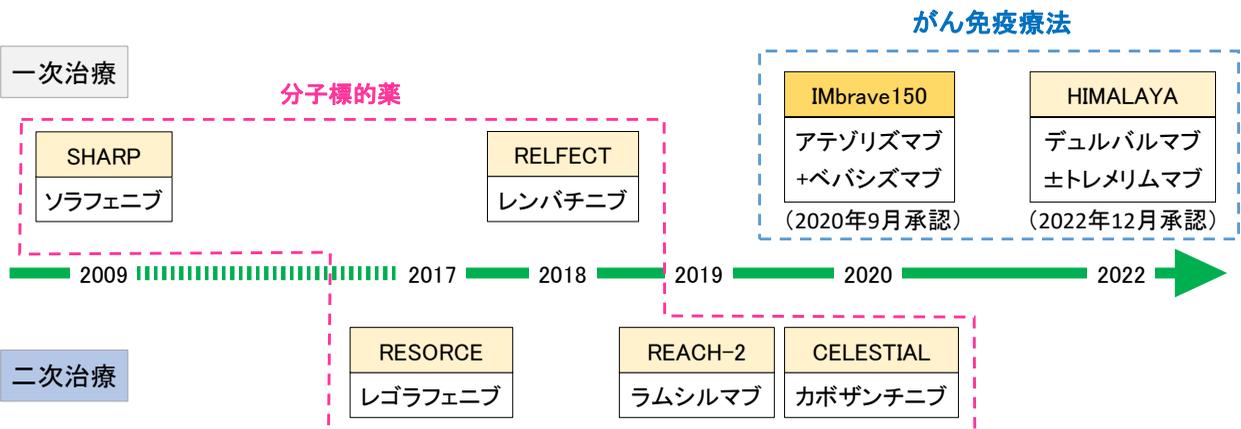
良好な局所制御率

発表者作成

本日の内容

1. 肝癌の分類・疫学
2. 肝癌の診断
3. 肝癌に対する治療
4. 肝癌に対する薬物治療の進歩

切除不能肝細胞癌に対する薬物治療の進歩

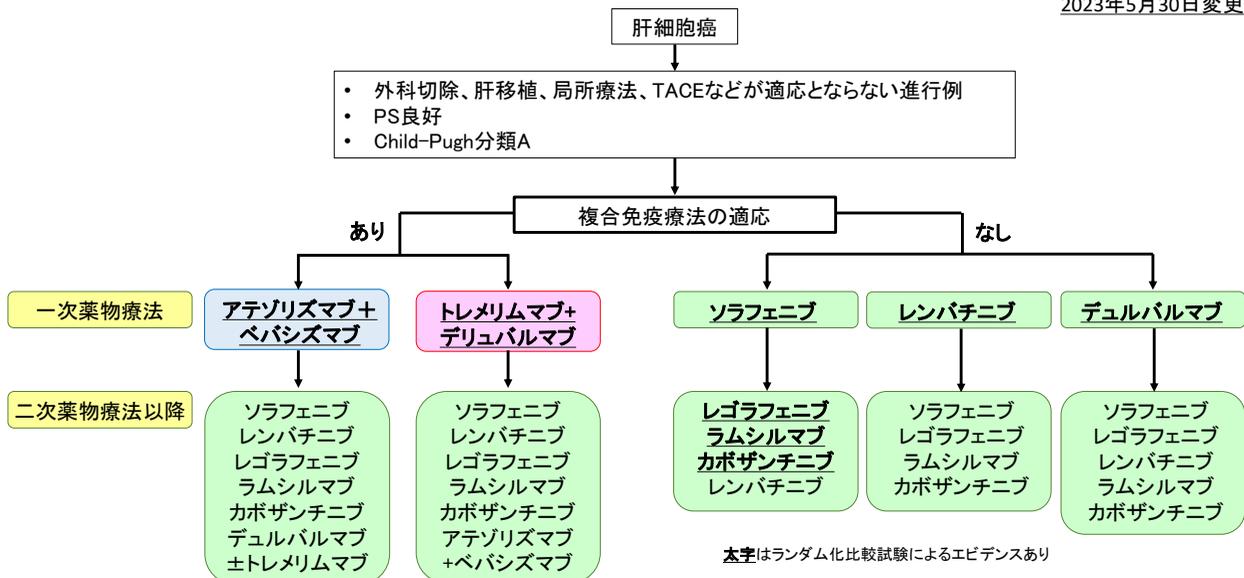


**ソラフェニブ1剤から
8治療レジメンの時代に！**

発表者作成

肝癌診療ガイドライン 2021年版 薬物療法アルゴリズム

2023年5月30日変更



太字はランダム化比較試験によるエビデンスあり

日本肝臓学会 編「肝癌診療ガイドライン2021年版(第5版)」, 2023年5月追記

分子標的薬の作用機序

肝癌に対する分子標的薬

1次治療

ソラフェニブ
(2009年5月～)

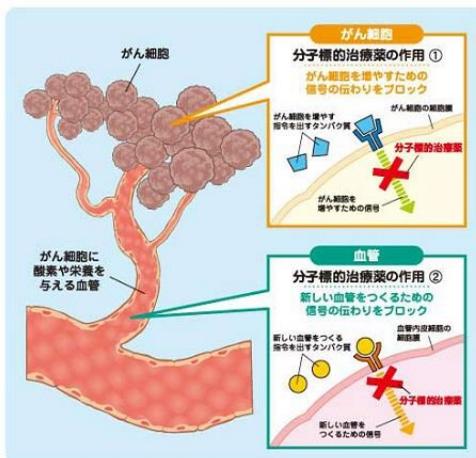
レンパチニブ
(2018年3月～)

2次治療以降

レゴラフェニブ
(2017年6月～)
ソラフェニブ無効例

ラムシムマブ
(2019年6月～)
AFP≥400ng/mL

カボザンチニブ
(2020年11月～)

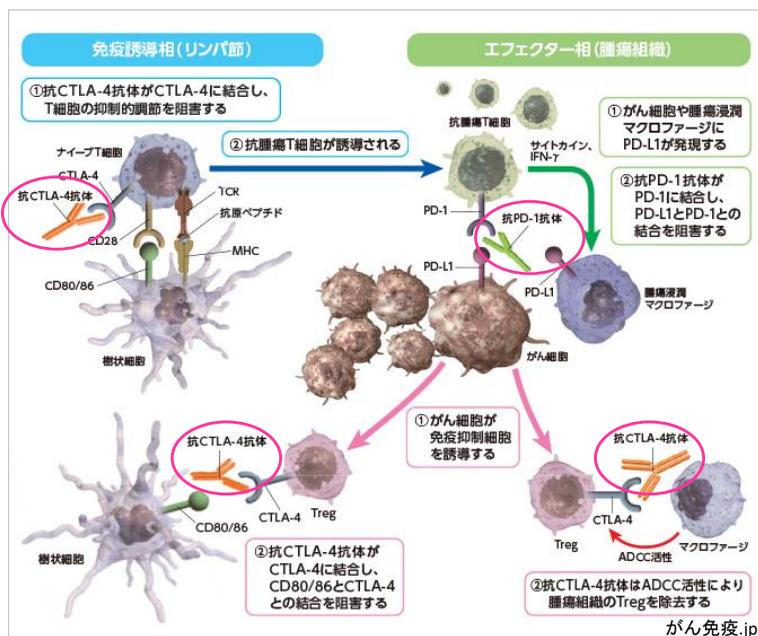


参考 従来の抗がん剤と分子標的薬の違い

従来の抗がん剤	分子標的薬
<ul style="list-style-type: none"> がん細胞のみならず、正常細胞にも作用し、細胞にダメージを与える 長期投与は困難 副作用は重篤なものが多い 	<ul style="list-style-type: none"> 主にがん細胞に特異的に作用し、増殖をおさえる 長期投与は可能なことが多い 副作用は多彩であり、あらわれ方には個人差がある

パイエル薬品株式会社HP

免疫チェックポイント阻害剤の作用機序



肝細胞癌に対するがん免疫療法

アテゾリズマブ (抗PD-L1抗体)
ベバシズマブ (抗VEGF抗体)

デュルバルマブ (抗PD-L1抗体)
トレメリムマブ (抗CTLA-4抗体)

Sakurayama Liver Study Group (SLSG)



施設
名古屋市立大学病院
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
名古屋市立大学医学部附属東部医療センター
日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第二病院
中京病院
豊川市民病院
春日井市民病院
旭ろうさい病院
岐阜県立多治見病院

抗PD-L1抗体＋抗VEGF抗体

アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の効果予測因子の検討

－名古屋市立大学関連多施設共同研究－

初回治療効果判定

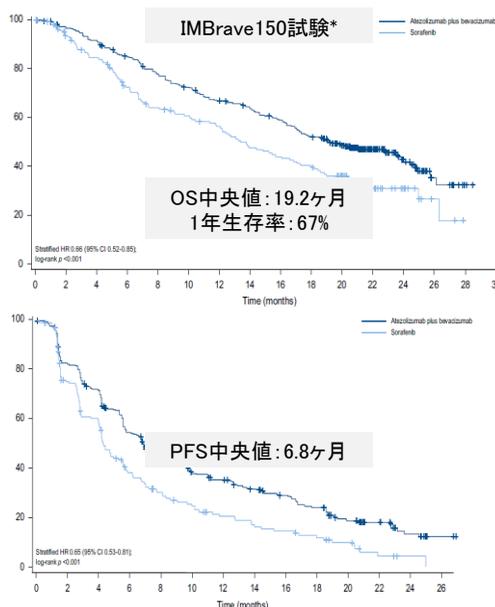
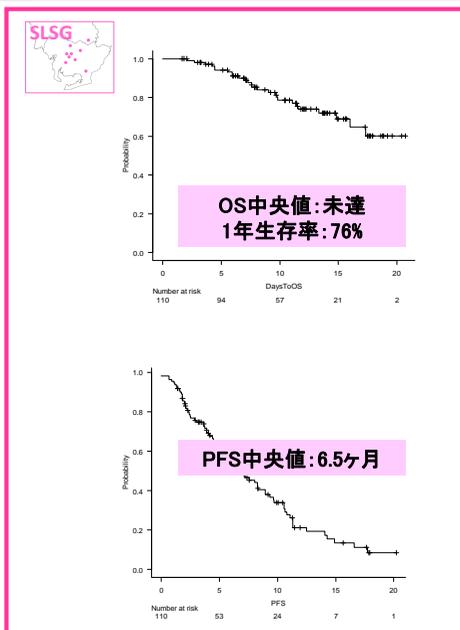
(RECIST v1.1で評価)

	初回効果判定 (n = 110)	最良効果判定 (n = 110)	IMbrave150試験* 最良効果判定 (n = 326)
奏効率 (ORR), % (n)	22%(24)	26%(29)	30%(97)
CR+PR			
病勢制御率 (DCR), % (n)	78%(86)	78%(86)	74%(241)
CR+PR+SD			
CR	2%(2)	3%(3)	8%(25)
PR	20%(22)	24%(26)	22%(72)
SD	56%(62)	52%(57)	44%(144)
PD	22%(24)	22%(24)	19%(63)

* Ann-Li Cheng, et al., J Hepatol. 2022 Apr;76(4):862-873.

発表者作成

全生存期間, 無増悪生存期間



*Ann-Li Cheng, et al., J Hepatol. 2022 Apr;76(4):862-873.

発表者作成

有害事象



2件以上発現,n (%)	本研究(n = 110)		IMbrave150試験* (n = 329)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
尿蛋白	24(22%)	4(4%)	95(29%)	13(4%)
高血圧	17(15%)	6(5%)	93(28%)	39(12%)
ALT増加	9(8%)	1(1%)	40(12%)	8(2%)
甲状腺機能低下	6(5%)	0	33(10%)	0
食欲不振	6(5%)	0	38(12%)	3(1%)
口腔粘膜炎	5(5%)	0	-	-
発熱	5(5%)	0	-	-
腹水	4(4%)	2(2%)	-	-
倦怠感	3(3%)	1(1%)	12(4%)	0
肺炎	3(3%)	1(1%)	5(2%)	0
気管支肺出血	2(2%)	2(2%)	-	-
皮疹	2(2%)	0	32(10%)	0
神経根炎(椎体浸潤)	2(2%)	0	-	-

肝予備能低下 (n = 2)

重篤な有害事象(n = 1): 腸炎, 心不全, 十二指腸穿孔, 副腎機能不全, 十二指腸出血, 1型糖尿病

*Ann-Lii Cheng, et al., J Hepatol. 2022 Apr;76(4):862-873.

発表者作成

OS最終解析時

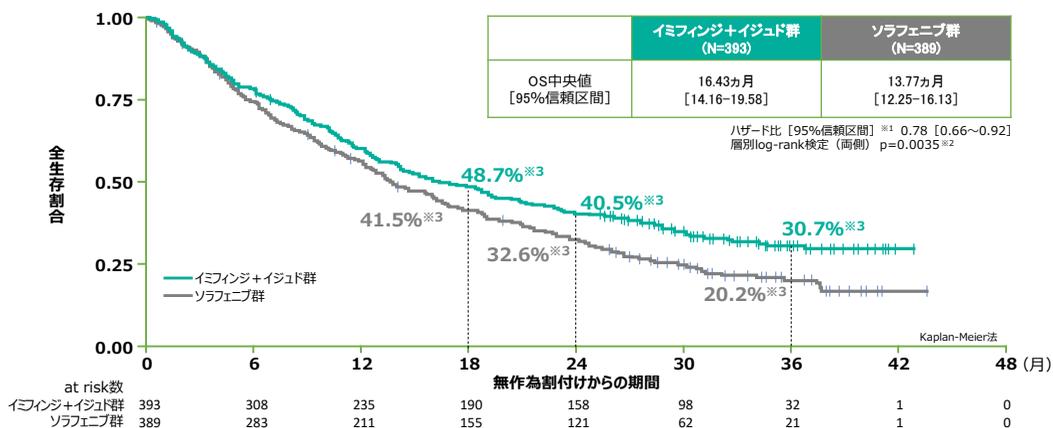
抗PD-L1抗体+抗CTLA-4抗体

HIMALAYA試験: 国際共同第三相無作為化非盲検比較試験

[主要評価項目]全生存期間

- ・ イミフィンジ+イジユド群はソラフェニブ群に比べて全生存期間を有意に延長し、優越性が検証された。

■全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線 (最大解析対象集団)



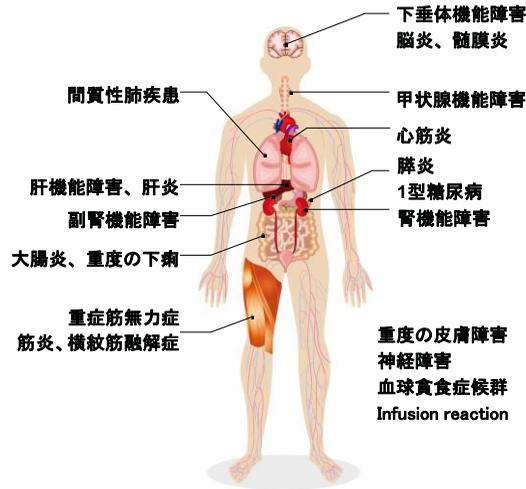
※1: 肝疾患の病因 (B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス, その他の病因)、ECOG PS (0, 1)、および尿管侵襲 (あり, なし) で調整した層別ハザード比
※2: 上記要因で調整した層別log-rank検定 (両側)、検定には両側有意水準3.98%を用いた
※3: 18, 24, 36ヵ月時の全生存率はその他の副次評価項目

(2021年8月27日データカットオフ、OS追跡期間中央値 イミフィンジ+イジユド群: 33.18ヵ月時 [範囲: 31.74~34.53ヵ月]、ソラフェニブ群: 32.23ヵ月時 [範囲: 30.42~33.71ヵ月])

承認時評価資料: Imfinzi/Imjudo社内資料 (切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第三相試験 [HIMALAYA試験]、2021) Abou-Alfa, GK., et al.: NEJM Evid., 1(8), 1-12, 2022 本試験はアストラゼネカ株式会社の支援により行われた。

免疫反応による主な有害事象

アテゾリズマブのT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態(免疫関連有害事象:irAE)があらわれることがあります。



注意深い観察と早期の診断・治療が重要

テセントリク+アバスチン併用療法における副作用のマネジメント 切除不能な肝細胞癌 (監修: テセントリク・アバスチン肝細胞癌適正使用検討委員会)

まとめ ～肝癌に対する治療～

内科的治療

- ✓ 局所治療 ⇒ 肝動脈化学塞栓療法、ラジオ波焼灼術
- ✓ 陽子線治療(先進医療) ⇒ 2022/4から条件付きで保険適応
- ✓ 切除不能進行肝癌 ⇒ 複数の**分子標的薬**, **がん免疫療法**



これらの治療を組み合わせた**集学的治療**, **逐次治療**により肝がん患者さんの生存期間は向上しています。

発表者作成

ご清聴ありがとうございました.

