

小児肝がんの化学療法

Chemotherapy for childhood liver cancer

渡邊健一郎

はじめに

小児肝がんは、乳幼児に好発する肝芽腫と、年長児に多く稀な肝細胞癌に大別される。肝芽腫においては、化学療法導入後、治療成績は著明に改善してきたが、高リスク症例、再発例の予後の明らかな改善はみられていない。切除不能例に対しては、肝移植が有効であり、本邦でも昨年度より保険適応となった。本稿では、肝芽腫に対する化学療法について、主に欧米の多施設臨床研究を概説し、肝移植と化学療法、大量化学療法について触れる。肝細胞癌については、新規分子標的薬についても述べる。

I 肝芽腫に対する化学療法

1 肝芽腫における化学療法の意義

肝芽腫は、一般に化学療法に対する反応性が良好な腫瘍であるが、治癒には外科的切除が必要であると考えられている。しかし、初診時半数以上が切除不能であり、また、完全切除されても、手術のみでは約30%が再発する¹⁾。1980年代にシスプラチンを含む化学療法が導入された後、肝芽腫の予後は改善したが、これは、1) 術前化学療法により、切除不能例を切除可能にし、切除率を上昇させる、2) 安全な切除を可能にし、外科的合併症を減少させる、3) 術後化学療法により再発を予防する、4) 遠隔転移や肝外病変に抗腫瘍効果を発揮する、ことが寄与していると考えられる。

2 肝芽腫における化学療法の導入

小児肝がんについては、北米では、Children's Cancer Group (CCG)/Pediatric Oncology Group (POG)/Children's Oncology Group (COG)、ヨーロッパでは、International Society of Paediatric Oncology (SIOP) の International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL) の2大グループを中心に、多施設共同研究が進められてきた。1980年代後半に、北米のCCSGが、シスプラチン (CDDP) とドキソルビシン (DOX) を、小児肝腫瘍患者に対して用い、2年生存率は67%となった²⁾。POGは、肝芽腫症例に対して、CDDP/VCR/5FUを用いたpilot studyを行い (POG 8697)、これによりStage I, IIの5年生存率は、90%を越えた³⁾。その後、CCGとPOGの共同研究INT 0098では、CDDP/VCR/5FUとCDDP/DOXがランダム化され、5年EFS、OSは2群間で有意差は認めなかったが、毒性がCDDP/DOXの方に多かったため、北米ではCDDP/VCR/5FUが標準治療となった⁴⁾。

化学療法により、腫瘍が縮小し、切除率が上がることから、1990年代に入り、SIOPELによる最初の多施設共同試験であるSIOPEL1において、すべての肝芽腫症例に対し、CDDPとDOXを用いた術前化学療法 (PLADO) を行った後に切除を行う戦略がとられ、3年OS 79%、EFS 67%と良好な結果が得られた⁵⁾。SIOPELでは、診断時に、肝臓の4セクターの内、いくつが腫瘍に侵されているかで病期を決定する、PRETEXT (PRETreatment EXTent of disease) というシステムが導入された。SIOPEL1において、このPRETEXTが有意な予後因子であることが示さ

れ、この結果から、肝芽腫は、標準リスク群と高リスク群の2つのグループに分けられた。即ち、標準リスク群は、PRETEXT I, II, IIIで転移、肝外病変、血管浸潤のいずれも伴わなわず、 α -fetoprotein (AFP) >100 ng/ml のもの、高リスク群は、PRETEXT IV 及び、遠隔転移、肝外病変、血管浸潤のいずれかを伴うか、AFP <100 ng/ml の群である。以後 SIOPEL の臨床試験では、このリスク分類に基づいて、標準リスク群に対しては、治療毒性の軽減を目指し、高リスク群に対しては治療を強化して予後を改善しようとする戦略がとられることとなった。SIOPEL1 では、この他、肺転移症例に対する化学療法と転移巣の外科的摘出の有効性、切除不能例に対する肝移植の有効性が示され^{5),6)}、現在の肝芽腫治療戦略の基礎となる知見が得られた。

3 標準リスク群肝芽腫(切除可能例)に対する化学療法

SIOPEL の標準リスク群、北米の分類で stage I, II は予後良好であり、治療成績を落とさずに、毒性を軽減する方向で、臨床試験が進んでいる。1994 年から 1998 年にかけて行われた SIOPEL2 では既に、標準リスク群に対して DOX による心毒性を減少させる目的で、CDDP 単独療法が導入された⁷⁾。SIOPEL3 では、さらに CDDP 単独療法と CDDP/DOX 併用のランダム化非劣性比較試験が行われ、3 年無イベント生存率、粗生存率とも両群間で有意差はなく、CDDP 単独療法が PLADO と同等に有効であると報告された⁸⁾。ただ、注意が必要なのは、CDDP の投与量は同じであるが、PLADO が 21 日毎であったのに対し、CDDP 単独は 14 日毎に投与する計画になっている点である。現在進行中の SIOPEL6 では、CDDP 単独療法に、チオ硫酸ナトリウムを併用する群としない群にランダム化され、聴神経毒性が軽減されるかどうか、比較試験が行われている。

COG による P9645 研究では、stage I で、病理所見が pure fetal histology であった 11 例において、切除のみで化学療法を行わなかったが、再発はなかった⁹⁾。COG AHEP0731 では、stage I

を組織型で 2 群にわけ、favorable histology のものを低リスク、unfavorable histology (small cell undifferentiated) を stage II, III と共に中間リスクに分類し、pure fetal histology は切除のみ、中間リスク群については C5V に DOX を加えた治療と、C5V とのランダム化比較試験を行うとしている。

4 高リスク群肝芽腫(切除不能、転移例)に対する化学療法

高リスク群肝芽腫に対しては、プラチナ系薬剤の dose intensity を高めることで、予後改善が図られてきた。SIOPEL2 では、CDDP/DOX と CARBO を 14 日毎に交替で使用することで、治療の強化が図られたが、高リスク群全体の 3 年 OS は 53%, event-free survival (EFS) は 48% と、SIOPEL1 に比べて予後の改善は認められなかった⁷⁾。SIOPEL4 では、さらに、1 週毎に CDDP を投与する Weekly CDDP が導入されている。

ドイツでの共同研究 HB94 では、IFO/CDDP/DOX (IPA) で開始し、最初の 2 コースで反応しなかったもの、転移症例は CARBO/ETOP に変更となる。85% が IPA に反応し、18 例が、CARBO/ETOP を使用された。この内、12 例が CARBO/ETOP に反応し、不応であった 6 例は全例死亡した。Stage III, stage IV の Disease free survival (DFS) はそれぞれ、76%, 21% であった¹⁰⁾。

一方、北米では、POG9345 研究において、切除不能または転移症例に対して、CARBO, CARBO/VCR/5-FU を行い、CARBO/VCR/5-FU に不応あるいは 4 コース後に切除不能であった例に対し high dose CDDP/Etoposide (HDDP/ETOP) を行う sequential treatment の有効性、毒性を検討した¹¹⁾。HDDP/ETOP が使用された 12 例の内、9 例で反応がみられ、外科療法と併せて 5 例が寛解となり、5 年以上生存した。切除不能と転移例を合わせた 5 年 OS は $57 \pm 9\%$ 、EFS は $48 \pm 9\%$ であり、前述の SIOPEL2 での高リスク群の成績とほぼ同等であった。COG と POG の Intergroup liver tumor study group では、stage

Ⅲ、Ⅳの肝芽腫に対して、CARBO と CDDP を 14 日ごとに交代で投与するレジメンと、従来の CDDP/5-FU/VCR を比較するランダム化臨床試験が実施された (P9645)。Amifostine により毒性軽減が可能かも検討されたが、毒性軽減効果は認められず、結局 CARBO/CDDP 交替療法により治療成績が向上する可能性が統計学的に否定されたため、3 年間でランダム化は中止され、以後は CDDP/5-FU/VCR のみとなった¹²⁾。このように高リスク群に対しては、プラチナ系薬剤を強化する試みが行われたが、予後改善が認められず、COG AHEP0731 において、stage Ⅳに対して、イリノテカン (CPT-11)/VCR の window study が導入されている。

5 肝芽腫に対する生体肝移植と化学療法

肝芽腫に対する肝移植後の化学療法については、その必要性も含め、確立された見解がないのが現状である。世界の主な移植施設で肝芽腫に対して施行された肝移植をまとめた報告では、肝移植後化学療法を行った 65 例と、行わなかった 82 例では、OS がそれぞれ 77% と 70% で、有意な差は認められなかった⁶⁾。

使用薬剤については、CDDP, CARBO, ETOP, サイクロフォスファミド (CPM), 5-FU 等、従来肝芽腫に用いられる抗癌剤が使用される。最近、イリノテカンが、有効であった肝芽腫再発症例が報告された^{13), 14), 15)}。また、20 mg/m²を 5 日間投与し 2 日休薬する方法で投与すると比較的毒性も少なくすむことから、我々の施設では、6 例にイリノテカンを肝移植後化学療法として使用した。化学療法開始は、グラフトが安定する移植後約 1 か月後からとした。6 例中 4 例が再発なく生存し、再発した 2 例の内、1 例は死亡、もう 1 例は肺転移再発を来したが切除後、大量化学療法を行い、無病生存している。副作用としては、骨髄抑制、消化管毒性の他、特に 6 例中 5 例にサイトメガロウイルスの抗原血症が認められた¹⁵⁾。少数例の経験の段階で因果関係は不明であるが、肝芽腫に対する生体肝移植後に、イリノテカンを使用する場合には、サイトメガロウ

イルスの再活性化に留意する必要があると考えられた。

6 肝芽腫に対する大量化学療法

肝芽腫に対する自家造血細胞移植を併用した大量化学療法については、症例報告や数例をまとめた報告がほとんどで、多数例で検討されたものは少数である。SIOPEL では、自家造血幹細胞移植の救済を伴わない CPM の大量化学療法の第二相試験を行ったが、重篤な有害事象は認めないものの PR が 17 例中 1 例であり、最終的には全例が死亡したことから単独の大量 CPM 投与は無効と報告した¹⁷⁾。ドイツでは、HB89/HB94 研究の結果を受けて HB99 研究では多発性または血管浸潤を有する stage Ⅲ と stage Ⅳ の肝芽腫症例に対して自家造血幹細胞移植の救済を伴う大量 CARBO/ETOP 療法の有効性を前方視的に検討している。2008 年の国際小児がん学会では、3 年粗生存率が 55%、無イベント生存率が 52% と、予後の有意な改善は認められず、大量 CARBO/ETOP 療法の有効性はないと報告された¹⁸⁾。今後はドイツのグループも高リスクに関しては SIOPEL の臨床試験に参加していくようである。

本邦では、転移例や再発例に対し、Hi-MEC (CARBO/ETOP/L-PAM)、あるいは Hi-MT (Thiotepa/L-PAM) を用いた大量化学療法がよく用いられている^{19), 20), 21)}。生存例は、大量化学療法施行時に、寛解あるいは微小残存病変の場合に多く、化学療法や手術で寛解に持ち込み、大量化学療法を行うことが、難治例に対する一つの治療戦略として考えられている。

7 イリノテカン (CPT-11)

肝芽腫再発例に対して、イリノテカンが有効であった症例の報告がなされ、難治例に対する薬剤の候補として有望視されている^{13), 14)}。著効する例も認められ、COG の第 2 相臨床試験では、1 例であるがイリノテカンにより寛解に入った¹⁵⁾。投与方法は報告により異なっているが、治療抵抗性例に考慮すべき薬剤と言えよう。前述のように、

今後、高リスク症例に対し、初発の段階で使用する臨床試験も考えられている。

8 アセトアミノフェン大量療法

Kobriniski 等は、30 g/m²という大量のアセトアミノフェンを投与し、その解毒剤である N-acetylcysteine による救援を行う、アセトアミノフェン大量療法を、シスプラチンと併用して行い、CDDP/DOX に不応の切除不能例が切除可能となった例を報告した²²⁾。本邦では、佐藤等が、同様の方法で、切除が可能になった症例を報告している²³⁾。

II 肝細胞癌の化学療法

肝細胞癌は、化学療法に対する感受性が低く、切除不能例の予後は不良である。POG と CCG の INT-0098 共同研究では、8 例が stage I 症例で、シスプラチンを含んだ術後化学療法を行い、7 例が無病生存した。化学療法導入以前は、完全切除できた 33 例の内 12 例しか生存できなかったことから、完全切除例では、術後化学療法が有用である可能性が示唆された。一方、切除不能であった stage III 25 例と stage IV 13 例では、術前化学療法が行われたが、それぞれ 1 例ずつしか切除可能とはならなかった²⁴⁾。

SIOPEL では、転移例、肝外進展例を含む肝細胞癌 39 例の内、37 例に対して、PLADO の術前化学療法を行い、14 例で完全切除が可能であった。しかし、全体として 5 年 OS は 28%，EFS は 17% であった²⁵⁾。

最近、新規分子標的薬である Sorafenib の肝細胞癌に対する有効性が示され、成人領域で大規模な臨床試験が行われている。Sorafenib は vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, Raf-1 といった血管新生、細胞増殖に関わるキナーゼを抑制することで効果を発揮すると考えられている。2008 年に発表された SHARP study では切除不能、局所療法後進行例に対し、Sorafenib 単剤を用いた第 3 相ランダム化二重盲検試験が行われ、Sorafenib 群では、10.7 か月と、プラセボ群 7.9 か月に対し生存期

間の延長が認められた²⁶⁾。小児肝細胞癌に対しても、GPOH/SIOPEL で、従来の PLADO に Sorafenib を併用する臨床試験が計画されている。

おわりに

小児肝がんに対する化学療法について、欧米の臨床研究を中心に、概説した。いずれも症例数が少ないため、国際共同研究が重要である。小児肝がんでは、発症機序や分子レベルの予後因子がまだ十分明らかにされておらず、今後基礎研究が進み、より病態にあった治療選択、新規治療の開発が行われることが期待される。

謝 辞：本稿は、第 24 回日本小児がん学会にて行った教育講演の内容を加筆、修正したものである。このような機会を与えて下さいました、日本小児がん学会理事長 檜山英三先生、第 24 回日本小児がん学会会長 細谷亮太先生、日本小児がん学会機関誌委員会 田口智章先生、齋藤正博先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Exelby PR, et al: Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatric Surgical Section Survey-1974. J Pediatr Surg, 10 : 329-337, 1975
- 2) Ortega JA, et al: Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol, 9 : 2167-76, 1991
- 3) Douglass EC, et al: Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol, 11 : 96-99, 1993
- 4) Ortega JA, et al: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol, 18 : 2665-2675, 2000
- 5) Brown J, et al: Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma--results from the

- International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer*, 36 : 1418-1425, 2000
- 6) Otte JB, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*, 42 : 74-83, 2004
- 7) Perilongo G, et al: Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer*, 40 : 411-421, 2004
- 8) Perilongo G, et al: Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med*, 361 : 1662-70, 2009
- 9) Schweinitz D: Management of liver tumors in childhood. *Semin in Pediatr Surg*, 15 : 17-24, 2006
- 10) Fuchs J, et al: Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin Padiatr*, 211 : 305-309, 1999
- 11) Katzenstein HM, et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol*, 20 : 3438-3444, 2002
- 12) Malogolowkin MH, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol*, 24 : 2879-84, 2006
- 13) Palmer RD, Williams DM. Dramatic response of multiply relapsed hepatoblastoma to irinotecan (CPT-11). *Med Pediatr Oncol*, 41 : 78-80, 2003
- 14) Ijichi O, et al. Response of heavily treated and relapsed hepatoblastoma in the transplanted liver to single-agent therapy with irinotecan. *Pediatr Transplant*, 10 : 635-638, 2006
- 15) Bomgaars LR, et al: Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 25 : 4622-4627, 2007
- 16) Watanabe K, et al: Protracted low-dose irinotecan after liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *SIOP 2007 (abstract)*
- 17) Cacciavillano WD, et al: Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer*, 40 : 2274-2279, 2004
- 18) Haeberle B, et al: High dose chemotherapy does not improve the overall survival of children with hepatoblastoma. *SIOP abstract book*, 53, 2008
- 19) Nishimura S, et al: High-dose chemotherapy in children with metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Int*, 44 : 300-305, 2002
- 20) 草深竹志, 他: PRETEXT-IV, 両肺転移を伴う進行肝芽腫に対し集学的治療を施しCRを得た1治療例. *小児がん*, 39 : 51-56, 2002
- 21) 大杉タ子, 他: 肝芽腫に対する melphalan, thio-TEPA による double conditioning regimen を用いた大量化学療法. *小児がん*, 36 : 45-48, 1999
- 22) Kobrinsky NL, et al: Successful treatment of doxorubicin and cisplatin resistant hepatoblastoma in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome with high dose acetaminophen and N-acetylcysteine rescue. *Pediatr Blood Cancer*, 45 : 222-225, 2005
- 23) 佐藤貴, 他: シスプラチン抵抗性肝芽腫にアセトアミノフェン大量療法を併用し治癒切除可能となった1例. *広島医学*, 61 : 476, 2008
- 24) Katzenstein HM, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study, 20 : 2789-2797, 2002
- 25) Czauderna P, et al: Hepatocellular carcinoma in children: Results of the First Study of the International Society of Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol*, 20 : 2798-2804, 2002
- 26) Llovet JM, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359 : 378-390, 2008