

多剤大量化学療法と手術によるハイリスク肝芽腫患者の治療法 :SIOPEL-3HR 研究の最終報告について

■ 当論文の目的

今回の研究の目的は、ハイリスク肝芽腫の小児患者における治癒率を向上させる為に新しく設計された術前化学療法の処方の効果を見極めることにある。

■ 患者と手法

ハイリスクとは、初診時に以下のような疾患の肝芽腫と定義づける。:

1. すべての4セクションに腫瘍がある (Pretext-4)
2. 門脈に侵潤がある (P+)
3. 3本の肝静脈すべてに侵潤がある (V+)
4. 腹部内で、肝外進展がある (E+)
5. 遠隔転移がある (M+)
6. AFP が 100ng/ml 未満である

患者は、①シスプラチンと②カルボプラチン+ドキシソルビシンを交互に、処方され(手術前7回、術後3回)、手術により腫瘍を切除する。

■ 結果

151 人の患者(150 人が治療の評価対象)のうち、118 人(78.7%)が、化学療法に対して、Partial Response(部分的な腫瘍縮小反応)となった。

115 人の患者において、肝切除手術(55.6%)か、肝移植手術が(20.6%)のどちらかにより、肝臓の腫瘍を完全に切除できた(76.2%)。

106 名の小児(70.2%)において、すべての腫瘍の完全切除(転移を含む)が達成された。

肺転移が初診時から見られた患者のうち、52.2%の患者において、化学療法のみで、肺転移巣が完全緩解となった。

所見時に Pretext-4 のみで他にハイリスクの特徴のない患者の半数において、肝移植でなく、肝切除にて、完全切除が達成された。

ハイリスク患者全員を分母とした 3 年無病生存率、3 年生存率は、それぞれ 65%、69%と推計された。

転移有り患者の 3 年無病生存率、3 年生存率は、56%、62%となった。

■ 結論

今回、適用された治療法により、従来の結果と比較し、より巨大腫瘍の切除が可能となり、結果として、ハイリスク患者における生存率の改善につながった。

■ はじめに

最初の SIOPEL の研究において、用いられた術前化学療法 (PLADO: シスプラチン+ドキシソルビシン) と、その後に切除を行うケースでは、75% の 5 年生存率と 66% の 5 年無病生存率であった。

しかし、Pretext-4 や転移有りの患者は、低い生存率のままであった (5 年無病生存率は、それぞれ 46%、28%)。

これらの患者の生存率を改善する為に、SIOPEL は、続く研究で、更に強化した化学療法を行うことを決定した。シスプラチンと異なる作用を持つが同じ白金錯化合物であるカルボプラチンを PLADO 治療法へ加えることにした。

新しいスキームでは、シスプラチンとカルボプラチン+ドキシソルビシンを 14 日毎に交互に投与する。(PLADO は 21 日毎に投与)

加えて、化学療法後に腫瘍切除が不可能な患者においては、肝臓の移植を伴う全摘出が推奨された。

新しい治療法の可能性の研究が SIOPEL-2HR にて行われた。その次の段階として、SIOPEL-3HR 治験が、国際的に複数施設において、開始された。

■ 患者と治療法

患者

16 歳以下で、治療を未実施のハイリスク肝芽腫患者が対象。ハイリスクとは次のように定義 (翻訳は、先述につき、省略)。

6 月未満、3 歳以上、AFP が正常値レベルの小児肝腫瘍においては生検が必須。肝臓の腫瘍は、CT か MRI にて、胸部の疾患は、X-ray と CT の両方において測定される。腫瘍は、Pretexts ステージシステムにて、評価される。

放射線医師によって、X-ray、CTscan で映し出されたすべての胸部疾患は、肺転移と見なした (意図が不明瞭なので、誤訳かも?)

放射線医師による中央診断は、通常の業務フローとしては実施されなかったが、RRR と呼ばれる簡易の疾患に関するレビューは可能で、判断の難しいケースでは推薦された。病理の中央診断用のスライドには、生検と肝切除からの細胞からの作成が要求される。

当治験に参加する為には、施設の倫理委員会と両親もしくは患者からのインフォームドコンセプトが必要である。

治療法

患者は、まず図1の通り、シスプラチンとカルボプラチン+ドキシソルビシンを交互に投与される。化学療法の詳細、修正等は、オンライン上で確認。

7 サイクルの投与後、腫瘍の切除可能性は、判定される。もし可能のようであれば、完全切除手術

が実施され、その後に、残った3サイクルの化学療法が実施される。もし、切除不能と判定されれば、更に3サイクルの化学療法が投与され、その後に切除手術を試みる。

もし、それでも切除不能であれば、肝移植がこの時点で検討される。手術のタイミングにかかわらず、化学療法は、最大 10 回までにとどめるべきで顕微鏡的微小腫瘍残存に対しては、追加での化学療法は推奨されない。

転移の有る患者の化学療法後の残存病巣に対しては、可能な限り、外科的に取り除くべきである。G-CSF(好中球の減少時に投与)や dexrazoxane(ドキシソルビシンの副作用低減)は、治験中の投与が許可される。

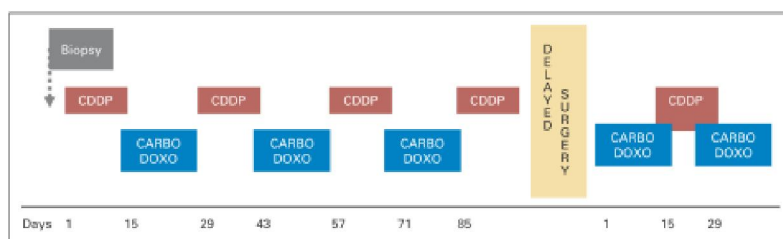


Fig 1. Treatment strategy of the International Childhood Liver Tumours Strategy Group 3HR trial. CDDP, cisplatin 80 mg/m² intravenously (IV) over 24 hours; CARBO, carboplatin 500 mg/m² IV over 1 hour; DOXD, doxorubicin 60 mg/m² IV over 48 hours.

反応の評価

反応は、毎週の AFP、2,4,7 サイクル後の画像診断により評価される。正式な化学療法の評価は、7 サイクル後の AFP と CT か MRI による画像診断により行われる。

評価には、次の定義がつかわれる。

CR(Complete response) は、疾患の証拠が何もなく、AFP も正常値。

PR(Partial Response)は、腫瘍のサイズが縮小し、AFP が初診時の 1/10 以下になっている。

SD(Stable Disease)は、腫瘍の大きさに変化がなく、AFP も変化がないか、1/10 以下の下落にとどまる。

PD(Progressive Disease)は、腫瘍サイズが少しでも拡大しているか、AFP が上昇することである(3 週連続の測定にて)。

患者の反応の総合評価は、肝腫瘍か転移巣の中で最も悪いものをもって行う。切除の可能性は、7 サイクル後(切除不能の場合は、更に 10 サイクル後)に画像診断にて行われる。

治療の副作用

省略

統計的手法

省略

結果の定義

反応の分析は、術前化学療法を受けた患者のみで行われた。外科的完全腫瘍切除とは、外科的に見つかったすべての腫瘍を切除することとする。切除率に関しては、化学療法を受けたかどうか

にかかわらず、また手術を受けたかどうかに関わらずすべての患者を分母に含まれる。

完全緩解とは、画像診断上、証拠がなく、また AFP 値も正常な状態をいう。生存期間とは、治療開始時から(理由の如何に関わらず)死亡した日までか、最後にコンタクトをした日までの期間をいい、無病生存期間とは、初診の日から再発、死亡、病気の進行、最後のコンタクトをした日までの期間をいう。

■ 結果

患者

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 151 Patients at Presentation

Characteristic	Patients	
	No.	%
Age, years		
Median		21 months
Range		1 day-15.4 years
0 to < 1	35	23.2
1 to < 3	80	53.0
≥ 3	36	23.8
Sex		
Female	61	40.4
Male	90	59.6
AFP, ng/mL		
Median		183,960
Range		1-10,260,000
< 100	12	8.0
PRETEXT category		
I	1	0.7
II	21	13.9
III	55	36.4
IV	74	49.0
Vascular invasion or intra-abdominal extra-hepatic disease (V+ and/or P+ and/or E+)	70	46.4
Presence of distant metastasis (M+)	70	46.4
Tumor rupture at diagnosis	0	0

Abbreviations: AFP, α-fetoprotein; PRETEXT, Pretreatment Extension; V+, P+, vascular invasion (three hepatic veins or portal vein, respectively); E+, intra-abdominal extrahepatic extension; M+, distant metastasis.

1998年から2004年までに22ヶ国から164名の申請が行われた。

3人はリスクの見方が誤っていた(n=2)か、インフォームドコンセプトが取れなかった(N=1)為不適であった。

10名(2名が書類不備、2名が一期的切除手術、6名がプロトコルを逸脱した)が更に除かれた。

表1が残った151名の特性である。RRRは12名に実施された。生検は113名で実施。中央病理検査は、79名で行われ、78例において、肝芽腫が確認された。1例は、悪性ラブドイド腫が明らかになった(分析には含まれた。)

生検による合併症で、1名が化学療法の前に死亡した。肺転移の有る患者のうち、46.6%の患者において、CTでのみ病巣が

確認できた(MRIでは確認できなかったということか?)。

150名の患者が術前化学療法を受けた。投与の減量を行ったのは、全体の18.7%で、サイクルのうちの5%を占める。主な理由は、骨髄抑制後の血液の回復の遅れ等。103名の患者が(平均3サイクル)術後化学療法を受けた。肝移植を受けた患者のうち23名が(1-4サイクル、平均2サイクル)術後化学療法を受けた。

化学療法に対する反応

118名の患者(78.7%)がPartial Response以上の反応であった。10名の患者がStable Disease、1名が緊急手術の為、正確に分析できなかった。13名の患者が病状の進行を経験した。8名は、分析不能であった(6名が治療中に死亡、2名が不十分なデータ)。

初診時に肺転移があり、術前化学療法がおこなわれた患者69名のうち、化学療法のみでの肺病巣の治療効果は、36名(52.2%)がCR、13名がPR、2名がSDであった。7名は、術前化学療法中

に転移が進行した。11名の反応が評価不能(not evaluable)であった。

外科手術の結果

115名の患者が肝切除手術(n=84)か肝移植(n=31)によって、肝腫瘍の完全切除に成功している。その結果として、腫瘍の完全切除率は76.2%となった。これには、肝臓に顕微鏡的残存病巣を残した患者11名が含まれる。

6名の患者は、肉眼的に不完全切除に終わった。2名の疾患が切除不能のままであった。20名の患者が病状の進行か、術前化学療法中の死亡の為、手術を受けられなかった。4名の患者が手術の合併症により死亡した(1名が肝移植)。4名の切除が書類の必要項目が不十分であった。

(肺転移を含む)すべての病巣の完全切除ができた患者は106名(70.2%)になった。肝切除手術は、4-10サイクル後(肝移植は5-10サイクル)に実施された(平均7回)

肺転移巣の不完全な縮小(PR+SD)であった患者15名のうち、12名の患者において、肝腫瘍の完全切除に成功した(文章からは、肝臓のみ切除できたが肺転移巣は残ったままというニュアンスに読めます)。3名は、肺の腫瘍も完全に切除された。

74名の初診時に Pretext-4 の患者のうち、肝切除手術で31名の患者が腫瘍切除に成功した。26名が肝移植を行い、Pretext-4 全体では、77%の完全切除率となった。

11名の顕微鏡的残存腫瘍を認めた患者において、手術は4-10サイクル後に行われた(平均7サイクル)。うち、10名の患者に2-4サイクルの術後化学療法が実施された(平均3サイクル)。

生存率

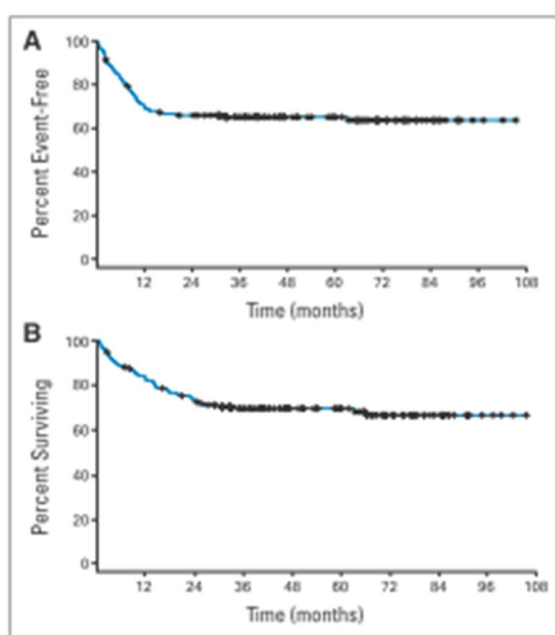


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of (A) event-free survival and (B) overall survival.

追跡調査による生存患者の平均生存期間(median follow-up)なので、正確には中央値)は54ヵ月であった。最後の追跡調査では、53名の患者に、病状進行、再発、死亡等の何らかのイベントがあった。術前化学療法中の病状進行(N=13)、術前化学療法後の病状進行(n=17)、再発(n=15)、再発以外の理由による死亡(n=8)。

47名の患者が死亡した。26名が腫瘍の進行による死亡、13名が再発による死亡、8名がそれ以外の理由により死亡(手術合併症4、腫瘍破裂2、化学療法の副作用1、生検の合併症1)

イベントがあった患者のうち6名(進行、再発がそれぞれ3)は最後のコンタクト時点で生存していた。5名は、無病生存していた。

Table 2. Survival Results of the SIOPEL-3HR Study Compared With the Results of Recent Cooperative Group Studies

Cooperative Study by Patient Group	Stage Included	No. of Patients	Follow-Up (years)	EFS/PFS			OS			
				Time (years)	%	SD	95% CI	Time (years)	%	SD
Patients with distant metastasis at diagnosis										
SIOPEL-3HR	M+	70	4.5	3	56		44 to 68	3	62	50 to 73
SIOPEL-1 ¹	M+	31	5.0	5	28		12 to 44	5	57	39 to 75
SIOPEL-2HR ¹⁶	M+	25	3.0	—	—		—	3	44	—
INT-0098 ²	IV	40	5.7	5	25	7	—	5	37	8
POG-9045 ¹⁰	IV	11	6.2	5	27	16	—	5	27	16
HB94 ³	IV	14	—	—	—	—	—	—	—	—
HB99 ²³	IIHR (n = 3), IV (n = 6)	9	—	—	—	—	—	—	—	—
JPLT-1 ²⁴	IV	20	6.3	3	38.6	—	—	6	32.4	—
Patients with PRETEXT-IV tumor at diagnosis										
SIOPEL-3HR	P IV (includes M+)	74	4.5	3	68		57 to 78	3	69	59 to 80
SIOPEL-3HR	P IV (no M+)	52	4.5	3	75		64 to 85	3	75	64 to 88
SIOPEL-1 ¹	P IV (includes M+)	39	5.0	5	46		31 to 62	5	57	41 to 73
SIOPEL-2HR ¹⁶	P IV (no M+)	21	3.0	—	—		—	3	61	—

Abbreviations: EFS, event-free survival; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; SD, standard deviation; SIOPEL, International Childhood Liver Tumours Strategy Group; M+, distant metastasis; P IV, PRETEXT-IV tumor; NED, no evidence of disease; IIHR, stage II high risk; WED, with evidence of disease.

1名は病状が更に進行していた。

Kaplan-Meier法によるグループ全体の3年無病生存率と3年生存率は、それぞれ65%と69%であった(図2)。完全切除できた患者の同じ生存率はそれぞれ83%と87%であった。表2には、Pretext-4と肺転移のあった患者の生存率を示す。

36名の肺転移を化学療法にてCRとなった患者のうち、31名が肝切除(n=26)か肝移植(n=5)にて完全切除できた。26名の肝切除を実施した患者のうち、2名で肺に再発したが、生存していた。5名の肝移植患者のうち、4名が肺に再発し、死亡した。

15名の肺転移巣のPR患者の結果は以下の通り。3名が、肺、肝臓とも完全切除でき、無病生存している。肺切除手術を行ったが不完全切除であった患者9名のうち、4名が肺に再発し、3名が死亡した。メインの腫瘍ができなかった3名の患者は、死亡した。

更に、異なったリスクの特性ごとにどのように生存率にインパクトを及ぼすか評価する為に、4つのサブカテゴリーに分類して、再計算した。①Pretext-4の腫瘍のみの患者、②血管侵潤や腹部内で

Table 3. Outcome of Patients According to High-Risk Features

High-Risk Feature	No. of Patients	Overall Response		Complete Resection				3-Year EFS (%)	3-Year OS (%)
		No.	%	PH		OLT			
		No.	%	No.	%	No.	%		
PRETEXT-IV only*	49	46	94	24	49	19	39	75	77
Distant metastasis†	66	46	70	30	45	6	9	57	63
V+ or P+ or E+ only‡	24	20	83	17	71	5	21	83	92
AFP < 100 ng/mL§	12	6	50	4	33	1	8	33	33
Total	151	118	78	75	50	31	21	65	69
95% CI			71 to 85		41 to 58		14 to 28	57 to 73	62 to 77

NOTE. One patient who died as a result of biopsy complications was excluded from response rate calculation.
Abbreviations: EFS, event-free survival; OS, overall survival; PH, complete resection by partial hepatectomy ± resection of lung metastases; OLT, orthotopic liver transplantation ± resection of lung metastases; PRETEXT, Pretreatment Extension; V+, vascular invasion into three hepatic veins; P+, vascular invasion into portal vein; E+, intra-abdominal extrahepatic extension; AFP, α-fetoprotein.
*Patients with metastasis or AFP < 100 ng/mL were excluded.
†Patients with low serum AFP were excluded.
‡Patients with PRETEXT-IV tumor or metastasis or AFP < 100 ng/mL were excluded.
§All patients with AFP < 100 ng/mL regardless of tumor extension.

肝外進展がある患者、③Pretextに関わらず転移の有る患者、④low AFPの患者(図3)。

31名の肝移植を行った患者のうち、8名が再発により死亡した。移植患者の3年無病生存率、3年生存率は、それぞれ75%、74%であった。23名の移植手術後化学療法を行った患者のうち、5名が再発で死亡した。(合計151名の患者のうち)2名の顕微鏡的残存腫瘍を認める患者が再発し、死亡した。

副作用

省略

■ Discussion

この治療の効果を高めるために、カルボプラチン等の新しい抗がん剤を加え、交互により短いサイクルでの投与を行った。SIOPEL-1(PLADO)と比較して、全体の投与量は、若干減らしつつも、白金誘導体のサイクルを短縮した(21日に対し、14日)。SIOPEL-2HR治療では、SIOPEL3-HRと同様のサイクルで投与されたが、実務的な理由で、異なった手順になった。

全体に関して、この治療で達成された(抗がん剤の)反応率と全体の完全切除率は、SIOPEL-2HRの良好な研究結果を再確認する結果となった。生存率は、前回の治療と比較して改善していた、シスプラチンが肝芽腫にとってキードラッグという前提に立ち、シスプラチンの総投与量がSIOPEL-3HRでは、増加していた点が異なる。

転移患者においても、適用された治療戦略の高い効果が証明された。患者の半数において肺転移巣が、化学療法単体で消え去り、20%の患者が部分的に肺転移巣が縮小し、以前の治療と比較して、より良好な無病生存率を導き出せた(図2)。

SIOPEL-1に関しては、(無病生存率が28%→56%へ)改善したのは、化学療法において投与量の増加が関連していると思われる。画損診断技術の進歩により、肺転移が小さいうちに発見されることも一因であるかもしれないが、CTでのみ(46.1%)で発見された転移の割合はSIOPEL-1(41.9%)の頃とあまり変わっていないため、議論にはならないだろう。

化学療法のみで、肺転移のCR達成し、肝腫瘍を部分肝切除にて完全切除することが、良好な生存率を保証してくれそうだ(26名中、2名のみが再発したが、死亡例はなし。)対照的に、化学療法で、肺転移のCRを達成した後に、肝移植を行った患者は、肺の再発の高いリスクを伴う(5名中、4名が再発し死亡)。これらの患者においては、術後化学療法は再発リスクを軽減するには至っていないようである(再発した患者4名のうち、3名がプロトコル通りに術後化学療法を行っていた)。

この点は、初診時に肺転移のある患者に関しては、肝移植は個々に注意深く判定する必要性を示唆している。転移患者に対して、肝移植の有り方の更なる研究が求められる。

今回、提示されたデータは、術前化学療法後の肺の残存巣の外科的切除の役割を強調している。肺転移巣と肝腫瘍の完全切除ができた患者全3名とも治癒した一方、肝腫瘍は完全切除できたが、肺転移巣が切除できなかった患者9名のうち、4名が肺の再発を経験した(3名が死亡した)。我々の研究では、再発した4名としなかった患者の間に、診断上、病理検査上の明確な差はなく、再発

の予想は不可能と思われる。

初診時、Pretext-4 の患者も新しい治療法からベネフィットを受けるようだ。彼らの半数において、肝腫瘍が化学療法により切除可能となり、部分肝切除手術により、切除できた。それ以外の多く患者において、肝移植が効果的な治療手法であると証明された(3年無病生存率、3年生存率はそれぞれ74%、75%)。

我々のデータは、肝腫瘍切除後の顕微鏡的残存病巣は、予後を悪くする要因にはならないという従来の見解をサポートした(3年生存率82%)。

AFPが100未満の患者の予後は極めて悪いままである。これは、今回の例証された3名の患者(全体で12名)のように、組織型が、身分化型の組織であることが関係しているのかもしれない。12名の患者のうち残りの9名に関しては、診断上、また病理診断上悪い予後を説明する特徴は一切みつからなかった。

表3の結果は、リスク特性ごとに、治療結果に異なって作用し、Low APFの3年生存率33%から、血管浸潤や腹部肝外進展のみの生存率92%まで、サブカテゴリー毎に予後が非常に異なることを示唆している。これは、サブグループ毎の生物学的、診断上の差を反映していることがありえる。また、ハイリスクグループの患者の治療法に関して、より個々人に合わせて考える必要があることを強調したい。

ステージシステムが研究グループ毎にことなる為、国際間の信頼性のある比較は難しいが、転移有りの患者の比較のみは可能である。異なった治療法のアプローチにも関わらず、現在に至る迄、各国の生存率の結果は低いままである(表2)。

北米での二つの治験(INT-0098/POG-9345)において、5年生存率は25%である。ドイツのHB-94の研究において、14名中、3名(21%)が分析時点で生存していた。HB99の予備研究結果では、生存率の改善が見られなかった。日本でのCCDP+テラルピシンの化学療法は、38.6%の3年生存率であった。

最近の国際的な臨床研究(INT-9645)では、カルボプラチンとシスプラチンのStage3と4の肝芽腫患者へ交互投与にした結果、スタンダードな治療法に対して、1年生存率が低下するリスクがあることを示した(1年生存率37%vs 57%)。これは、白金化合物による強化療法は、進行した肝芽腫の治療には、非効果的と結論付けた。

しかしながら、我々の結論は、ドキソルビシンと二つの白金錯誘導体のコンビネーションの交互投与は切除不可能/転移有肝芽腫の治療に有効であると、示せた。INT-9645とSIOPEL-3HRの主な違いは、SIOPEL治験におけるドキソルビシンの使用であり、これが高い効果を出しているの可能性がある。

今回の治療法の毒性は、許容できる範囲であり、従来のSIOPELの治験とも比較可能である。今回の治験による長期生存者のQOLへの毒性の正確な評価には、更に長い追跡調査が必要であろう。しかし、シスプラチンとドキソルビシンの総投与量は、従来の治療法と比較して、少ない為、その毒性は、従来より低減していると考えてもよいだろう。

この治験結果は、進行性のハイリスクの肝芽腫患者の治療率改善を示せた。我々は、大量化学療

法と(移植を含めた)積極的な切除手術で、より良い結果をに貢献していると信じている。現在、SIOPEL 研究グループは、ハイリスク患者への大容量のシスプラチン投与、および、再発患者へのイリノテカンの投与の調査を行っている。これらは、進行性の肝芽腫への将来的な戦略の一端となるかもしれない。