

表題 肝細胞癌肝外転移症例の特徴と予後

論文の区分 博士課程

著者名 前田 浩史

担当指導教員氏名 三浦 光一准教授

所属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 消化器疾患学
専攻科 消化器内科学

2022年1月7日申請の学位論文

目次

略語一覧

1. はじめに	1
2. 方法	2
2.1. 症例および研究デザイン	
2.2. HCC と肝外転移の診断	
2.3. 肝癌組織の免疫染色	
2.4. 治療内容と効果	
2.5. 統計学的解析	
3. 結果	4
3.1. 肝外転移に関する HCC の組織学的特徴	
3.2. HCC 肝外転移患者の特徴	
3.3. 肝外転移患者の予後	
3.4. TKI 症例の予後	
3.5. TKI+従来治療を受けた患者の予後	
3.6. 肝外転移患者に対するソラフェニブとレンバチニブの効果	
3.7. 肝外転移に対する TKI の効果	
4. 考察	23
5. 結論	25

参考文献

略語一覽

Akt, Protein Kinase B; CR, complete response; EMT, epithelial-mesenchymal transition; EpCAM, Epithelial cell adhesion molecule; HCC, Hepatocellular carcinoma; ICI, immune checkpoint inhibitor; PD, progressive disease; PR, partial response; PTEN, Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome10; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; TAI, transhepatic arterial infusion; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis; VEGF, vascular endothelial growth factor

1. はじめに

肝細胞癌 (HCC) は、全世界で 6 番目に多く、癌による死因では 3 番目に多い癌である。最近のレポートでも全世界では、年間 905,677 人が新規に HCC を発症し、830,160 人の死亡が報告され¹、世界保健機関は HCC 患者数を減らす取り組みを行なっている。HCC は多病巣性であり、外科的切除やラジオ波焼灼療法などの根治治療を行っても、再発することが多い。また再発に伴い、大血管浸潤や肝外転移する進行肝癌となり、治療に難渋する。肝外転移する肝癌の分子メカニズムとして epithelial-mesenchymal transition (EMT) や肝癌幹細胞マーカー発現などが挙げられている^{2,3}。しかし、それらは初発時から発現するのか、あるいは転移直前に形質転換が起きるためかは不明である。また EMT や幹細胞には多数のマーカーがあるため、どれが肝癌に適しているかは一定の見解が得られていない。

肝外転移を含む進行肝癌の治療法は、2020 年 12 月からアテゾリズマブ (免疫チェックポイント阻害剤, ICI) とベバシズマブ (血管内皮増殖因子 VEGF に対するモノクローナル抗体) の併用が標準療法となった。自己免疫性疾患などで ICI 適応外となる患者はチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるソラフェニブまたはレンバチニブが第一選択である。また肝外転移を有する HCC 患者は、個々で臨床像が大きく異なるため、いわゆる従来治療とされる肝動注化学療法^{4,5}、外科切除^{6,7,8}、放射線療法⁹が併用されることがある。いずれの治療が選択されても、十分な生存期間が得られているわけではない。

進行肝癌における TKI の大規模臨床試験ではそれぞれの参加基準が異なるため、予後の単純比較はできないが、ソラフェニブ (SHARP 試験) で生存期間中央値が 10.7 ヶ月¹⁰、レンバチニブ (REFLECT 試験) で生存期間中央値が 13.6 カ月であった¹¹。それら臨床試験においてソラフェニブは肝外転移に対して血管浸潤よりも生存期間が短い傾向であり^{10,12}、レンバチニブもソラフェニブと同様であった。進行肝癌のうち、肝外転移症例に焦点を絞ると、TKI 登場前は従来治療を行なっても肝外転移患者の生存期間中央値は 4.9-7.0 カ月^{13,14}、TKI 単剤で 10.3 ヶ月と予後が延長している報告がある¹⁵。実臨床では TKI に従来療法を組み合わせたことがたびたびあるが、肝外転移症例に対する TKI に従来療法の組み合わせた治療成績は不明である。

このような背景の元、本研究では肝外転移を有する HCC 患者において下記の(1)~(6)を明らかにすることを目的とした。(1) HCC の肝外転移を来しやすい分子の同定、(2) HCC の肝外転移を来しやすい臨床背景の同定、(3) TKI と従来治療の予後比較、(4) TKI 単剤と TKI に従来治療を加えた群での予後比較、(5) ソラフェニブとレンバチニブの予後比較、(6) 肝外病変に対する TKI の有効性。

2. 方法

2.1. 症例および研究デザイン

2009年5月1日から2019年12月31日までに自治医科大学附属病院で診療したHCC患者825名を対象に後ろ向きに調査した(Figure1)。研究期間中、肝外転移を認めた症例は127例であった。127人のうち肝外転移後から何らかの治療した群は96人、治療介入しなかった群は31人であった。さらに治療介入群96人のうち転移前にTKI投与した4人、ICI、VEGF阻害剤投与した2人は除外し、TKI群65人とNon-TKI群25人で比較した。さらにTKI群をTKI単独群29人、TKI+従来治療群36人に関して検討した(Figure.1)。肝外転移を認めた日から何らかの原因で死亡するまでの全生存期間(OS)、1年および3年生存率を評価した。パフォーマンスステータスはEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)スコアに従って決定された。本研究は自治医科大学倫理委員会(A19-154)により承認され、1964年のヘルシンキ宣言およびその後の改正に示された倫理基準に従って実施された。

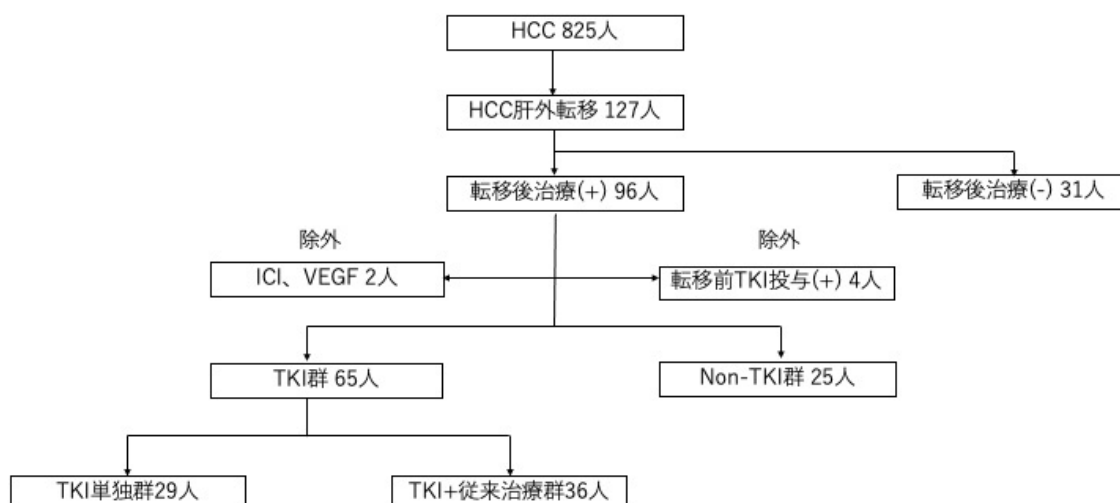


Figure 1. 解析症例のフォローチャート

2.2. HCC と肝外転移の診断

HCCは肝臓専門医と放射線科医が血管造影CTや磁気共鳴画像(MRI)を使って診断した。組織学的に証明されたHCCも対象とした。さらに、肝外転移の診断には、ポジトロン(positron emission tomography; PET)CT、骨シンチグラフィー、X線検査が用いられた。血管浸潤は、CT検査で門脈(≧Vp1)、肝静脈(≧Vv1)、下大静脈に浸潤しているものと定義した。

2.3 肝癌組織の免疫染色

検体は骨転移症例 5~10 例、非転移症例 5~10 例で手術検体を用いてそれぞれ 2 切片ずつ癌部、非癌部に分けてそれぞれ免疫染色をおこなった。パラフィン包離された切片を 4 μ m に薄切した。次に 100%キシレンにて脱パラフィンを行い、100%エタノールにて脱キシレン、95%エタノール、80%エタノール、70%エタノール、50%エタノールにて親水化を施行後、流水洗浄した。抗原賦活化は、10 mM クエン酸緩衝液(pH 6.0)を用いオートクレーブにて 120°C、20 分間で処理し、30 分間室温にて冷却した。その後蒸留水、Phosphate-buffered saline(PBS)にて洗浄し、0.3%過酸化水素加メタノールに 30 分間浸して不活化した後、蒸留水にて洗浄、その後トリトン加 PBS、PBS に 4 分間ずつ浸した。次に X0909 (Dako)を数滴ずつ滴下し、室温にて 20 分間ブロッキングした。一次抗体、PTEN (D4.3)XP®Rabbit mAb (Cell Signaling)、Akt(pan)(C67E7)XP®Rabbit mAb (Cell Signaling)、Phospho-Akt(Ser473)(D9E)XP®Rabbit mAb (Cell Signaling)をそれぞれ使用し、室温で Signal Stain®Antibody Diluent(Cell Signaling)に 100 倍に希釈した。また、一次抗体 Nanog antibody (abcam, ab80892)、EpCAM antibody (abcam, ab71916)は PBS に 100 倍希釈としたものを使用し、湿潤箱にて 4°Cで 24 時間反応させた。その後 PBS で洗浄し、トリトン加 PBS、PBS に 4 分間ずつ浸した。Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10(PTEN)、Protein Kinase B(Akt)、Phospho-Akt には 2 次抗体に SignalStain®Boost IHC Detection Reagent (HRP, Rabbit) を使用し、Nanog、Epithelial cell adhesion molecule(EpCAM)には、EnVision+System-HRP Labelled Polymer Anti-Rabbit (Dako)を使用し、湿潤箱にて 30 分間反応させた。その後 PBS で洗浄し、トリトン加 PBS、PBS に 4 分間ずつ浸した。発色は 3-diamino-benzidine tetrahydro-chloride で行い、顕微鏡下で確認しながら室温で 10 分間反応させた。流水洗浄 3 分後、さらに蒸留水で洗浄し、ヘマトキシリンにて核染色を行い、50%エタノール、70%エタノール、80%エタノール、90%エタノール、100%エタノールにて脱水、100%キシレンにて透徹、封入した。

免疫染色陽性細胞の判定は 5%以上の細胞が染色(弱陽性も含む)をされたものを陽性とし、染色陽性細胞を次の基準で分類した(0:陽性< 5%、1:陽性 5% ~ 20%、2:陽性 20% ~ 50%、3:陽性 50%<)。また、複数のスライドがあるものは染色の強い方を採用した。

2.4. 治療内容と効果

本研究では、67 名の患者がソラフェニブおよびレンバチニブを含む TKI が投与された。ペムブロリズマブまたはラムシルマブを投与された 2 名の患者はサブ解析から除外した。従来治療には、肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; TACE)、シスプラチンベースの肝動脈化学療法 (transhepatic arterial infusion; TAI)、放射線照射、外科切除、経口テガフル、ウラシル(UFT)などであった。TACE では、塩酸エピルピシン、ミリプラチン水和物、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (リピオドール®) が使用された。治療法の決定は各担当医師が行った。TKI を投与された患者は、グレード 2 以上の有

害事象 (CTGAE、バージョン 5.0 基準)、固形がんに対する効果判定基準 (RECIST) に基づく進行 (PD)、または死亡まで治療を継続した。治療反応は、RECIST version 1.1 に基づき、完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、安定 (SD)、PD で評価した¹⁶。病勢コントロール率 (DCR) は、CR、PR、SD の合計とした。画像検査は必ずしも定期的に行われているわけではないが、肝外病変の診断後最初の画像検査を効果判定に使用した。肝外転移の評価については、RECIST version 1.1 に従って、最大腫瘍径を評価した。

2.5. 統計学的解析

症例の背景は、カイ 2 乗検定、t 検定、およびマンホイットニー検定を使用して分析した。累積生存率は Kaplan-Meier 生存曲線を使用して評価し、差異はログランク検定を使用した。統計分析は、Stata / IC 15.1 (STATA Corporation, College Station, USA) を使用し、p 値 < 0.05 は統計的に有意とした。

3. 結果

3.1 肝外転移に関する HCC の組織学的特徴

肝癌組織で免疫染色を行った症例と各分子の免疫染色結果を Table 1 に示す。20 例のうち肝外転移を有する症例 13 人と肝外転移を有しない症例 7 人であった。骨転移を有する症例は 10 人、骨転移を有しない症例は 10 人であった。骨転移と他部位転移を共に有する症例は 6 人、骨転移のみを有する症例は 4 人、他部位のみ転移を有する症例は 3 人であった。成因としては、HCV 15 人(75%)、HBV 3 人(15%)、NASH 1 人(5%)、nonB, nonC 1 人(5%)の順であった。はじめに PTEN と Akt 染色を全例で行った。PTEN は癌部で (11/20, 55%) で染色性が低下したが、非癌部では (19/20, 95%) は陽性となった。肝外転移の有無とは関係を認めなかった (Table 2)。一方、Akt は転移を有しない癌部および非癌部でそれぞれ (13/20, 65%)、(8/20, 40%) で陽性となり、転移を有しない症例で有意に染色を認めた。Phospho-Akt は染色を行った 10 例すべてで陰性であった。次に、癌幹細胞マーカーである EpCAM と Nanog について検討した。EpCAM は癌部および非癌部ともに染色された。一方、Nanog は癌部で (3/10, 30%)、非癌部で (3/10, 30%) 陽性であった。肝外転移症例との関連性は認めなかった。次に本研究で肝外転移として最も多かった骨転移と各分子の関連をみるため、骨転移のある症例 (n=10) vs 骨転移のない症例 (n=10)、肝外転移症例 13 人のうち、骨転移あり (n=10) vs 骨転移なし (n=3)、骨転移のみ (n=4) vs 他臓器転移 (n=3) で比較検討したが、Akt は骨転移のない方に有意染色陽性を認めたが、他の分子は有意な差は認めなかった (Table 3-6)。

Table 1. Results of immunostaining for each case

patient	etiology	meta	bone meta	other meta	PTEN (tumor/ non-tumor)	Akt (tumor/ non-tumor)	Phospho- Akt (tumor/ non-tumor)	EpCAM (tumor/ non-tumor)	Nanog (tumor/ non-tumor)
1	HCV	Yes	Yes	Yes	1/1	0/0	0/0	3/2	0/0
2	HCV	Yes	Yes	Yes	1/1	0/0	0/0	2/0	0/0
3	HBV	Yes	Yes	Yes	0/1	0/0	0/0	2/2	1/1
4	HCV	Yes	Yes	Yes	2/0	0/0	0/0	2/2	0/0
5	HCV	Yes	Yes	Yes	0/2	0/0	N.E.	N.E.	N.E.
6	HCV	Yes	Yes	Yes	1/3	2/1	N.E.	N.E.	N.E.
7	NASH	Yes	Yes	No	1/1	0/0	0/0	2/2	0/0
8	HBV	Yes	Yes	No	0/2	0/0	N.E.	N.E.	N.E.
9	HCV	Yes	Yes	No	0/2	1/0	N.E.	N.E.	N.E.
10	HCV	Yes	Yes	No	0/2	2/0	N.E.	N.E.	N.E.
11	HBV	Yes	No	Yes	1/2	1/0	N.E.	N.E.	N.E.
12	HCV	Yes	No	Yes	1/2	1/1	0/0	2/1	1/1
13	nonB,C	Yes	No	Yes	2/2	1/1	0/0	3/2	0/0
14	HCV	No	No	No	0/1	1/1	0/0	2/2	0/0
15	HCV	No	No	No	1/2	1/1	0/0	2/1	0/0
16	HCV	No	No	No	1/1	1/1	0/0	3/2	1/1
17	HCV	No	No	No	2/2	1/0	N.E.	N.E.	N.E.
18	HCV	No	No	No	0/2	2/0	N.E.	N.E.	N.E.
19	HCV	No	No	No	0/2	2/1	N.E.	N.E.	N.E.
20	HCV	No	No	No	0/2	2/1	N.E.	N.E.	N.E.

Table 2. Extrahepatic metastasis (+) vs extrahepatic metastasis (-)

	tumor			non-tumor		
	metastasis(+)	metastasis(-)	<i>p</i> -	metastasis(+)	metastasis(-)	<i>p</i> -
	n = 7-13	n = 3-7	Value	n = 7-13	n = 3-7	Value
PTEN	8/13	3/7	0.423	12/13	7/7	0.452
Akt	6/13	7/7	0.016	3/13	5/7	0.035
p-Akt	0/13	0/7	-	0/13	0/7	-
EpCAM	7/7	3/3	-	6/7	3/3	0.490
Nanog	2/7	1/3	0.880	2/7	1/3	0.880

Table 3. Bone metastasis (+) vs bone metastasis (-) Both groups include other metastases

	tumor			non-tumor		
	bone metastasis(+)	bone metastasis(-)	<i>P</i> - Value	bone metastasis(+)	bone metastasis(-)	<i>P</i> - Value
	n = 5-10	n = 5-10		n = 5-10	n = 5-10	
PTEN	5/10	6/10	0.653	9/10	10/10	0.305
Akt	3/10	10/10	0.001	1/10	7/10	0.006
p-Akt	0/5	0/5	-	0/5	0/5	-
EpCAM	5/5	5/5	-	4/5	5/5	0.292
Nanog	1/5	2/5	0.490	1/5	2/5	0.490

Table 4. Bone metastasis (+) vs other metastasis (+)

	tumor			non-tumor		
	bone metastasis(+)	other metastasis(+)	<i>P</i> - Value	bone metastasis(+)	other metastasis(+)	<i>P</i> - Value
	n = 5-10	n = 2-3		n = 5-10	n = 2-3	
PTEN	5/10	3/3	0.118	9/10	3/3	0.569
Akt	3/10	3/3	0.033	1/10	2/3	0.041
p-Akt	0/5	0/3	-	0/5	0/3	-
EpCAM	5/5	2/2	-	4/5	2/2	0.495
Nanog	1/5	1/2	0.427	1/5	1/2	0.427

Table 5. Bone metastasis alone vs non metastasis

	tumor			non-tumor		
	bone metastasis(+)	metastasis(-)	<i>P</i> - Value	bone metastasis(+)	metastasis(-)	<i>P</i> - Value
	n = 1-4	n = 3-7		n = 1-4	n = 3-7	
PTEN	1/4	3/7	0.554	4/4	7/7	-
Akt	2/4	7/7	0.039	0/4	5/7	0.022
p-Akt	0/1	0/7	-	0/1	0/7	-
EpCAM	1/1	3/3	-	1/1	3/3	-
Nanog	0/1	1/3	0.505	0/1	1/3	0.505

Table 6. Bone metastasis alone vs other metastasis alone

	tumor		<i>P</i> -Value	Non-tumor		<i>P</i> -Value
	bone metastasis(+)	other metastasis(+)		bone metastasis(+)	other metastasis(+)	
	n = 1-4	n = 2-3		n = 1-4	n = 2-3	
PTEN	1/4	3/3	0.312	4/4	3/3	-
Akt	2/4	3/3	0.280	0/4	2/3	0.006
p-Akt	0/1	0/3	-	0/1	0/3	-
EpCAM	1/1	2/2	-	1/1	2/2	0.540
Nanog	0/1	1/2	0.439	0/1	1/2	0.439

3.2. HCC 肝外転移患者の特徴

HCC 患者 825 人のうち、127 人 (15.4%) が肝外転移を認めた (Table 7)。肝外転移患者の年齢中央値は 69.4 歳で、80.3% が男性であった。成因は HCV が最も多く、次いで HBV、アルコールの順であった。転移の有無で成因に有意差は認めなかった (data not shown)。研究期間中、肝外転移部位の総病変は 167 であり、最も多い臓器は骨 (56 部位、44.1%)、次いでリンパ節 (50 部位、39.4%)、肺 (47 部位、37.0%)、副腎 (7 部位、5.5%) の順であった。転移しやすい臨床背景として腫瘍マーカー高値や脈管侵襲有りなどで既報と一致した (data not shown)。

Table 7. Characteristics of patients with hepatocellular carcinoma upon diagnosis of metastases

Number	127
Age (years old)	69.4 (25.4–87.0)
Men	102 (80.3%)
HBV/HCV/HBV + HCV	19 (15.0%)/69 (54.3%)/3 (2.4%)
Alcoholic/NASH/Others	15 (11.8%)/12 (9.4%)/9 (7.1%)
FIB4-index	5.07 (0.48–39.5)
Child-Pugh score	6 (5–13)
ALBI score	-2.15 (-3.26 to -0.62)
AFP (ng/mL)	155 (1–671940)
DCP (mAU/mL)	575 (10–1084600)
Frequency of multiple intrahepatic HCC	95 (74.8%)
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	44 (0–154)
Vascular invasion	80 (63.0%)
Hepatic TNM	4 (0–4)
Performance status	0 (0–4)
Number of metastatic sites	167
Bone/lymph node/Lung/Adrenal	56 (33.5%)/50 (30.0%)/47 (28.1%)
grands/Peritoneum/Others	7 (4.2%)/4 (2.4%)/3 (1.8%)

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; TNM, tumor-node-metastasis.

3.3. 肝外転移患者の予後

次に、肝外転移を有する 127 人の患者の生存期間を調査した。研究期間中に、103 人の患者が死亡、19 人が生存、5 人は生存不明であった。肝外転移を有するすべての患者の生存期間中央値は 7.0 ヶ月であり、1 年および 3 年の生存率はそれぞれ 36.4% および 7.9% であった (Figure 2)。

肝外転移を有する 127 人の患者のうち、96 人は TKI 単独または TKI に従来の治療を加えた治療を受けたが、31 人は無治療であった。無治療群は、治療群よりも OS が有意に短かった ($p < 0.001$)。治療群と無治療群の OS 中央値は、それぞれ 8.4 か月と 2.8 か月であった。これは、無治療群では、肝予備能の低下や HCC ステージの進行を認めた症例が多い事が原因の一部であった。(Table 8)。

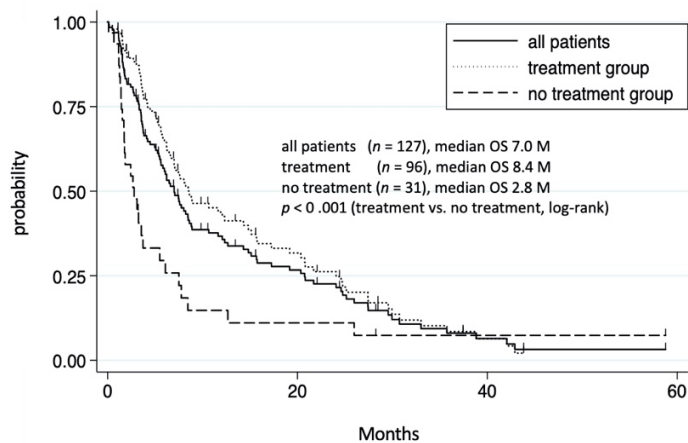


Figure 2. Cumulative survival rate of 127 HCC patients with extrahepatic metastases.

肝外転移を有する HCC 患者 127 名の生存期間中央値は 7.0 ヶ月であり、1 年および 3 年生存率は、それぞれ 36.4% および 7.9% であった。治療群では、1 年および 3 年の生存率は、それぞれ 43.5% および 8.6% であった。非治療群では、1 年および 3 年の生存率は、それぞれ 15.5% および 7.8% であった。

Table 8. Background data of patients in the treatment and no treatment groups.

	Treatment group	No treatment group	p-Value
Number	96	31	
Age (years old)	69.6 (25.4–87.0)	73.0 (40.4–86.7)	0.189
Men	78 (81.3%)	24 (77.4%)	0.641
HBV	14 (14.6%)	5 (16.1%)	0.834
HCV	52 (54.2%)	17 (54.8%)	0.948
HBV+HCV	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0.319
Alcoholic	13 (13.5%)	2 (6.5%)	0.288
NASH	8 (8.3%)	4 (12.9%)	0.449
Others	6 (6.3%)	3 (9.7%)	0.518
FIB-4 index	4.85 (0.48–27.8)	7.73 (1.44–39.5)	0.145
Child–Pugh score	5.5 (5 – 11)	8 (5 –13)	<0.001
ALBI score	–2.35 (–3.26 to –0.81)	–1.59 (–2.87 to –0.62)	<0.001
AFP (ng/mL)	107 (1–671940)	204 (1–245405)	0.818
DCP (mAU/mL)	506 (10–1084600)	1261 (22–562056)	0.040
Frequency of multiple intrahepatic HCC	70 (72.9%)	25 (80.6%)	0.389
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	38 (0–154)	58 (0–140)	0.003
Vascular invasion	55 (57.3%)	25 (80.6%)	0.019
Hepatic TNM	3 (0–4)	4 (0–4)	0.013
Performance status	0 (0–4)	0 (0–2)	0.665
Bone metastasis alone	32 (33.3%)	4 (12.9%)	0.028
Lung metastasis alone	13 (13.5%)	12 (38.7%)	0.002
Lymph node metastasis alone	16 (16.7%)	13 (41.9%)	0.004
another organ metastasis	5 (5.2%)	0 (0.0%)	0.195
Multiple metastases	30 (31.3%)	2 (6.5%)	0.006

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus ; NASH, nonalcoholic steatohepatitis ; TNM, tumor-node-metastasis.

3.4. TKI 症例の予後

次に肝外転移症例の治療効果について検討した。治療を受けた 96 人の症例は TKI 群(TKI 単独群、TKI に従来治療を加えた群)、非 TKI 群(従来治療群)に分類した。ペムブロリズマブまたはラムシルマブを投与された 2 名の患者は TKI 群から除外した。さらに、肝外転移発症前に TKI 投与を受けた 4 人の患者は非 TKI 群から除外した。従って TKI 群 65 人と非 TKI 群 25 人の OS を比較した。従来治療の詳細は Table 9 に示した。TKI 群と非 TKI 群の OS は 12.1 ヶ月と 4.1 ヶ月であり、統計学的に有意差を認めた(Figure 3a)。TKI 群は、非 TKI 群と比較し、統計学的に有意に予後の延長を認めた。しかし TKI 群は肝予備能良好例が多く含まれていたため(Table 10)、患者背景を合わせるため、肝予備能を Child-Pugh grade A、Child-Pugh grade B 別に比較検討した (Figure 3b, 3c, Table 11)。患者背景を揃えても TKI 群は非 TKI 群より有意に予後の延長を認めた。また、転移後に TKI を投与された症例で比較しても、TKI 群は非 TKI 群より有意に OS は延長し (Figure 3d)、患者背景を Child-Pugh grade A、Child-Pugh grade B 群それぞれ分けて解析しても、TKI 群は非 TKI 群より OS は著明に延長した(Figure 3e, 2f, Table 12, and 13)。

Table 9. Conventional therapies.

	TKI group			Non-TKI group		<i>p</i> -Value
	TKI alone	TKI plus conventional therapies	Use of pembrolizumab or ramucirumab	Conventional therapies	TKI use before extrahepatic metastases	
n	29	36	2 (excluded)	25	4 (excluded)	
SOR	24	17	1	0	4	0.003 ^{a)}
LEN	4	12	0	0	0	0.069 ^{a)}
		7				
Multiple TKIs	1 SOR+LEN (1)	SOR+REG (1) SOR+LEN (5)	1 SOR+REG (1)	0	0	0.051 ^{a)}
		SOR+REG+LEN (1)				
TACE/TAI		11		11		0.282 ^{b)}
RT		12		7		0.658 ^{b)}
TACE/TAI +RT		9		2		0.089 ^{b)}
other		4		5		0.336 ^{b)}

RT, radiation therapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; TAI, transhepatic arterial infusion; other, surgical resection and oral UFT (tegafur/uracil); TKI, Tyrosine kinase inhibitor.

Table 10. Background data of patients in TKI and non-TKI groups.

	TKI group	Non-TKI group	<i>p</i>-Value
Number	65	25	
Age (years old)	70.3 (25.4–85.9)	69.7 (49.6–87.0)	0.961
Men	54 (83.1%)	19 (76.0%)	0.442
FIB4-index	4.77 (0.48–27.8)	4.97 (1.74–25.7)	0.121
Child–Pugh score	5 (5 – 11)	6 (5 –10)	0.021
ALBI score	–2.41 (–3.25 to –0.90)	–2.03 (–3.26 to –0.81)	0.016
AFP (ng/mL)	63 (1–128650)	403 (2–671940)	0.140
DCP (mAU/mL)	395 (10–1084600)	1932 (16–562056)	0.077
Frequency of multiple intrahepatic HCC	45 (69.2%)	20 (80.0%)	0.307
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	35 (0–154)	41 (0–138)	0.114
Vascular invasion	30 (46.2%)	19 (76.0%)	0.011
Hepatic TNM	3 (0–4)	4 (0–4)	0.008
Performance status	0 (0–3)	0 (0–4)	0.250

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; TKI, Tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis.

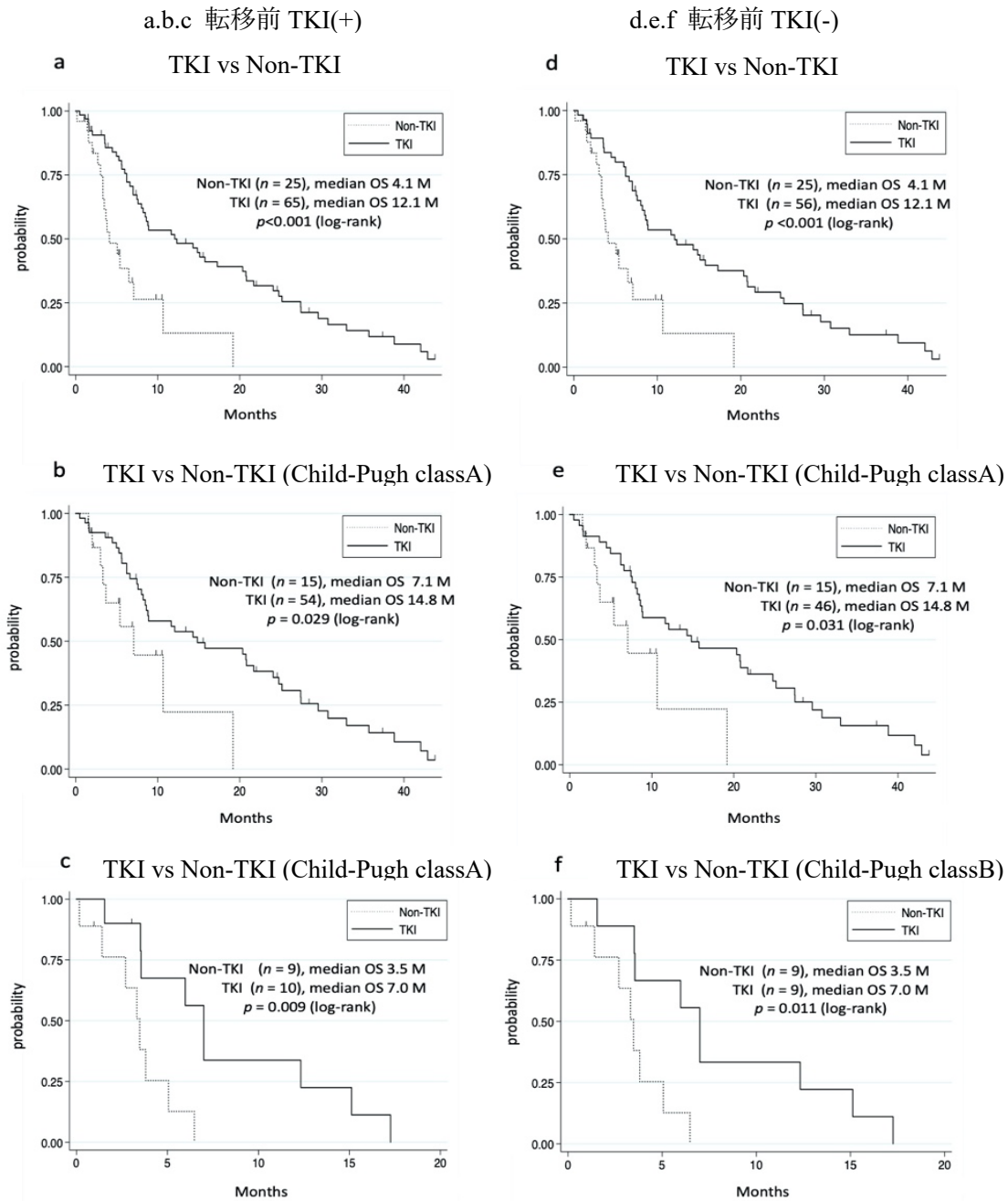


Figure 3.

(a) Cumulative survival rate of the non-TKI and TKI groups.

TKI 群では、1年および3年の生存率は、それぞれ51.5%および11.7%であった。非TKI群では、1年および3年の生存率はそれぞれ13.1%および0%であった。

(b) Cumulative survival rate of the non-TKI and TKI groups with a Child-Pugh grade of A.

TKI 群では、1年および3年の生存率はそれぞれ55.9%および14.2%であった。非TKI群では、1年生存率は22.4%、3年生存率は0%であった。

(c) Cumulative survival rate of the non-TKI and TKI groups with a Child-Pugh grade of B.

TKI 群では、1年および3年の生存率はそれぞれ33.8%および0%であった。非TKI群で

は、1年生存率は0%であった。

(d) Cumulative survival rate of the TKI group in patients who started TKI after being diagnosed with metastases.

TKI群の1年生存率は51.4%、3年生存率は12.6%であった。

(e) Cumulative survival rate of the non-TKI and TKI groups with a Child-Pugh grade of A.

TKI群では、1年および3年における生存率はそれぞれ56.5%および15.7%であった。

(f) Cumulative survival rate of the non-TKI and TKI groups with a Child-Pugh grade of B.

TKI群では、1年および3年における生存率はそれぞれ33.3%および0%であった。

Table 11. Background data of patients in the TKI and non-TKI groups

	Child-Pugh A			Child-Pugh B		
	TKI	Non-TKI	<i>P</i> Value	TKI	Non-TKI	<i>P</i> Value
Number	54	15		10	9	
Age (years old)	69.6 (25.4–85.9)	75.5 (61.8–83.4)	0.163	72.5 (51.9–83.4)	63.7 (49.6–87.0)	0.270
Men	44 (81.5%)	11 (73.3%)	0.548	9 (90.0%)	7 (77.8%)	0.466
FIB-4 index	3.94 (0.48–27.8)	4.43 (1.74–14.3)	0.490	6.42 (3.75–17.2)	12.3 (3.58–25.7)	0.125
ALBI score	-2.49 (-3.25 to -1.50)	-2.38 (-3.26 to -1.65)	0.258	-1.87 (-2.21 to -1.19)	-1.77 (-2.44 to -0.90)	0.606
AFP (ng/mL)	52 (1–128650)	155 (4–369127)	0.230	796 (2–123578)	577 (2–671940)	0.838
DCP (mAU/mL)	246 (10–1084600)	166 (16–562056)	0.436	1066 (23–82003)	5952 (24–45363)	0.744
Frequency of multiple intrahepatic HCC	37 (68.5%)	10 (66.7%)	0.918	7 (70.0%)	9 (100%)	0.073
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	27 (0–154)	41 (0–125)	0.301	52 (0–127)	53 (24–138)	0.803
Vascular invasion	22 (40.7%)	10 (66.7%)	0.088	7 (70.0%)	8 (88.9%)	0.313
Hepatic TNM	3 (0–4)	3 (0–4)	0.162	3 (0–4)	4 (3–4)	0.030
Performance status	0 (0–3)	0 (0–4)	0.675	0 (0–2)	0 (0–3)	0.206

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; TKI, Tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis.

Table 12. Background data of patients who started TKI after diagnosis of metastases.

	TKI group	Non-TKI group	<i>p</i> -Value
Number	56	25	
Age (years old)	70.0 (45.9–85.9)	69.7 (49.6–87.0)	0.862
Men	46 (82.1%)	19 (76.0%)	0.521
FIB-4 index	4.19 (0.48–18.0)	4.97 (1.74–25.7)	0.076
Child–Pugh score	5 (5–11)	6 (5–10)	0.035
ALBI score	–2.42 (–3.25 to –0.90)	–2.03 (–3.26 to –0.81)	0.016
AFP (ng/mL)	84 (1–128650)	403 (2–671940)	0.142
DCP (mAU/mL)	442 (10–1084600)	1932 (16–562056)	0.125
Frequency of multiple intrahepatic HCC	38 (67.9%)	20 (80.0%)	0.263
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	35 (0–154)	41 (0–138)	0.123
Vascular invasion	26 (46.4%)	19 (76.0%)	0.013
Hepatic TNM	3 (0–4)	4 (0–4)	0.009
Performance status	0 (0–3)	0 (0–4)	0.214

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; TKI, Tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis.

Table 13. Background data of Child-Pugh A and B patients who started TKI after diagnosis of metastases.

	Child-Pugh A			Child-Pugh B		
	TKI	Non-TKI	<i>P</i> -Value	TKI	Non-TKI	<i>P</i> -Value
Number	46	15		9	9	
Age (years old)	69.6 (45.9–85.9)	75.5 (61.8–83.4)	0.115	73.9 (51.9–83.4)	63.7 (49.6–87.0)	0.301
Men	37 (80.4%)	11 (73.3%)	0.560	8 (88.9%)	7 (77.8%)	0.527
FIB-4 index	3.75 (0.48–18.0)	4.43 (1.74–14.3)	0.303	6.95 (3.75–17.2)	12.3 (3.58–25.7)	0.174
ALBI score	-2.49 (-3.25 to -1.83)	-2.38 (-3.26 to -1.65)	0.182	-1.92 (-2.21 to -1.19)	-1.77 (-2.44 to -0.90)	0.640
AFP (ng/mL)	57 (1–128650)	155 (4–369127)	0.248	504 (2–123578)	577 (2–671940)	0.659
DCP (mAU/mL)	352 (10–1084600)	166 (16–562056)	0.541	575 (23–82003)	5952 (24–45363)	0.825
Frequency of multiple intrahepatic HCC	30 (65.2%)	10 (66.7%)	0.918	7 (77.8%)	9 (100%)	0.134
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	26 (0–154)	41 (0–125)	0.322	52 (0–127)	53 (24–138)	0.750
Vascular invasion	19 (41.3%)	10 (66.7%)	0.088	6 (66.7%)	8 (88.9%)	0.257
Hepatic TNM	3 (0–4)	3 (0–4)	0.144	3 (0–4)	4 (3–4)	0.048
Performance status	0 (0–3)	0 (0–4)	0.736	0 (0–0)	0 (0–3)	0.066

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; TKI, Tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis.

3.5. TKI+従来治療を受けた患者の予後

TKI 群 65 人の患者のうち、29 人が TKI 単独、36 人が TKI+従来治療を受けた。TKI+従来治療群は OS が長い傾向であったが、有意差は認めなかった (Figure 4a, Table 14)。また従来治療には複数の治療が含まれていることを考慮して、TACE / TAI と放射線療法を別々に評価した。しかし TKI+TACE / TAI の群は、TKI 単独群とほぼ同じ OS であった (Figure 4b)。さらに TKI+放射線療法の群も TKI 単独群とほぼ同じ OS であった (Figure

4c)。TKI 単独と TKI+複数の従来治療法は、患者の背景を調整すると OS に有意差はなかった(data not shown)。TKI と TACE / TAI 群および TKI と放射線療法群の患者の大多数は、それぞれ肺転移または骨転移症例であったが、肺転移と骨転移患者の間で予後に有意差は認めなかった (Figure 4d、Table 15)。

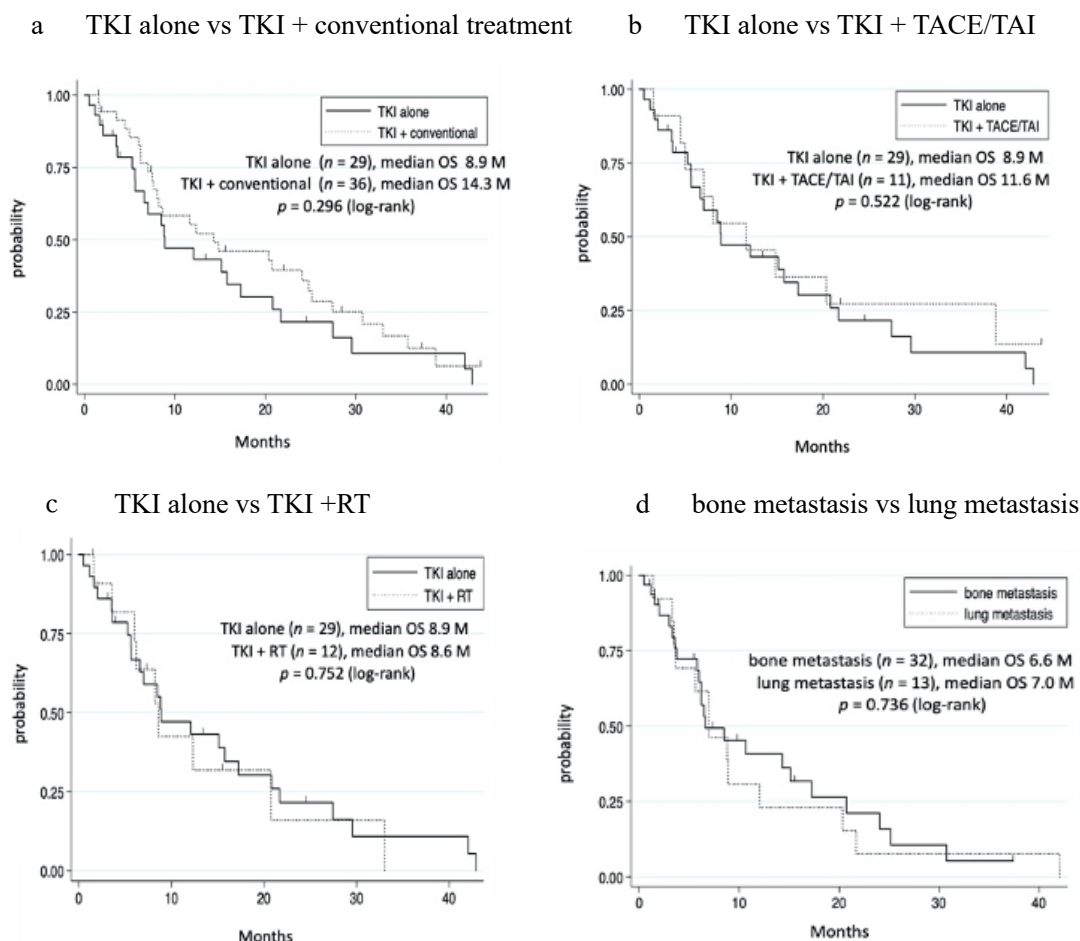


Figure 4.

(a) Cumulative survival rate of the TKI alone and TKI plus conventional therapies groups.

TKI 単独群では、1 年および 3 年の生存率は、それぞれ 46.7% および 10.7% であった。TKI + 従来治療群では、1 年および 3 年の生存率は、それぞれ 55.0% および 12.6% であった。

(b) Cumulative survival rate in the TKI alone and TKI plus TACE/TAI groups.

TKI + TACE/TAI 群では、1 年および 3 年の生存率はそれぞれ 45.3% および 27.3% であった。

(c) Cumulative survival rate of the TKI plus radiation.

TKI + 放射線照射群の 1 年生存率は 42.4%、3 年生存率は 0% であった。

(d) Cumulative survival rate of patients with lung and bone metastases.

肺転移群では、1年生存率は30.6%、3年生存率は7.5%であった。骨転移群では、1年生存率が40.7%、3年生存率が5.1%であり、骨転移群では、1年生存率が40.7%、3年生存率が5.1%であった。

Table 14. Background data of patients who received TKI alone and TKI plus conventional therapies

	TKI alone	TKI plus conventional therapies	p-value
Number	29	36	
Age (years old)	71.1 (25.9–85.9)	69.1 (49.9–85.1)	0.843
Men	25 (86.2%)	29 (80.6%)	0.546
FIB-4 index	5.88 (0.95–18.0)	3.93 (0.48–27.8)	0.240
Child–Pugh score	6 (5–11)	5 (5–8)	0.293
ALBI score	–2.32 (–3.20 to –0.90)	–2.43 (–3.25 to –1.19)	0.165
AFP (ng/mL)	169 (1–128650)	21 (11–23578)	0.083
DCP (mAU/mL)	395 (10–1084600)	394 (15–63989)	0.932
Frequency of multiple intrahepatic HCC	21 (72.4%)	24 (66.7%)	0.618
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	47 (0–154)	24 (0–120)	0.030
Vascular invasion	17 (58.6%)	13 (36.1%)	0.070
Hepatic TNM	3 (0–4)	2 (0–4)	0.046
Performance status	0 (0–3)	0 (0–2)	0.260

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; TKI, Tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis.

Table 15. Background data of patients with lung or bone metastases.

	Bone metastasis alone	Lung metastasis alone	p-value
Number	32	13	
Age (years old)	69.7 (56.3–85.9)	67.1 (25.4–83.7)	0.582
Men	27 (84.4%)	11 (84.6%)	0.984
FIB-4 index	5.84 (0.95–27.8)	5.30 (1.56–25.6)	1.000
Child–Pugh score	6 (5–9)	6 (5–7)	0.925
ALBI score	–2.26 (–3.25 to –1.09)	–2.47 (–3.20 to –1.45)	0.903
AFP (ng/mL)	128 (1–36917)	247 (3–671940)	0.367
DCP (mAU/mL)	1545 (21–1084600)	4059 (10–43699)	0.802
Frequency of multiple intrahepatic HCC	24 (75.0%)	11 (84.6%)	0.482
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	43 (0–154)	41 (0–138)	0.573
Vascular invasion	20 (62.5%)	8 (61.5%)	0.952
Hepatic TNM	4 (0–4)	4 (0–4)	0.674
Performance status	0 (0–4)	0 (0–2)	0.428
TKI use	23 (71.9%)	10 (76.9%)	0.729

AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; TKI, Tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis.

3.6. 肝外転移患者に対するソラフェニブとレンバチニブの効果

TKI 群の 65 人の患者のうち、41 人はソラフェニブ単剤、15 人はレンバチニブ単剤を投与され、残りの 9 人は 2 剤または 3 剤の TKI を投与された (Table 16)。最初に、ソラフェニブ群とレンバチニブ群の予後を比較した。両群とも従来治療法が含まれており、ソラフェニブ群とレンバチニブ群の間に予後に有意差は認めなかった (Figure 5)。さらに、ソラフェニブと従来治療群 (n = 17) とレンバチニブと従来治療群 (n = 12) の間の比較でも、OS に有意差は認めなかった (data not shown)。TKI、ソラフェニブ、およびレンバチニブを投与された患者の治療期間の中央値は、それぞれ 4.1、4.4、および 1.4 か月であった。治療中止の最多の原因は、ソラフェニブで PD、レンバチニブで有害事象であった (Table 14)。また、TKI 1 剤と TKI 2 剤以上の OS も検討し、TKI 2 剤以上の群で、OS が長くなる傾向であったが、患者背景を調整すると、有意差は認めなかった (data not shown)。

Table 16. Background data of patients who received sorafenib or lenvatinib

	Sorafenib group	Lenvatinib group	<i>p</i> -Value
Number	41	16	
Starting dose (mg)			
Sorafenib 200/400/600/800	8/21/2/10		
Lenvatinib 4/8/12		6/4/6	
Discontinuation dose			
Sorafenib 200/400/600/800	9/16/8/8		
Lenvatinib 4/8/12		8/5/3	
Age (years old)	71.1 (25.4–85.9)	67.8 (56.3–85.1)	0.638
Men	35 (85.4%)	12 (75.0%)	0.355
HBV	5 (12.2%)	3 (18.8%)	0.522
HCV	22 (53.7%)	11 (68.8%)	0.300
HBV+HCV	2 (4.9%)	0 (0.0%)	0.368
Alcoholic	6 (14.6%)	0 (0.0%)	0.106
NASH	2 (4.9%)	1 (6.2%)	0.835
Others	4 (9.7%)	1 (6.2%)	0.674
FIB-4 index	5.09 (1.56–18.0)	3.63 (0.48–14.7)	0.192
Child–Pugh score	5.5 (5–11)	5 (5–7)	0.341
ALBI score	–2.42 (–3.25 to –0.90)	–2.43 (–2.96 to –1.19)	0.986
AFP (ng/mL)	102 (1–128650)	62 (1–123578)	0.379
DCP (mAU/mL)	488 (10–1084600)	213 (18–63989)	0.965
Frequency of multiple intrahepatic HCC	30 (73.2%)	10 (62.5%)	0.429
Maximum size of intrahepatic HCC (mm)	45 (0–154)	35 (0–137)	0.449
Vascular invasion	21 (51.2%)	6 (37.5%)	0.351
Hepatic TNM	3 (0–4)	3 (0–4)	0.394
Performance status	0 (0–3)	0 (0–2)	0.334
TKI period	4.4 (0.2–40.9)	1.4 (0.2–26.9)	0.061
Reason of discontinuation			
PD/AE	14/24	2/14	0.074

AE, adverse event; AFP, α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; PD, progressive disease; TKI, Tyrosine kinase inhibitor; TNM, tumor-node-metastasis.

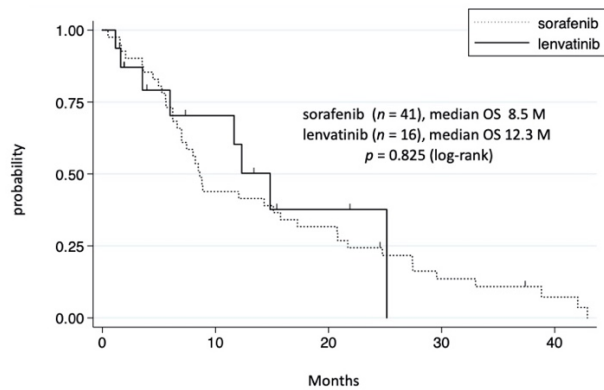


Figure 5. Cumulative survival rate of the sorafenib and lenvatinib groups.

ソラフェニブ群では、1年および3年の生存率は、それぞれ44.0%および11.0%であった。レンバチニブ群では、1年および3年の生存率は、それぞれ60.3%および0%であった。

3.7. 肝外転移に対する TKI の効果

TKI 単独群の 25 人の患者のうち、23 人は肝内および肝外病変の画像評価が可能であった。肝内病変と肝外病変の DCR はそれぞれ 54%と 44%であり、(Figure 6) 肝内病変と肝外病変で有意差は認めなかった ($p = 0.376$)。

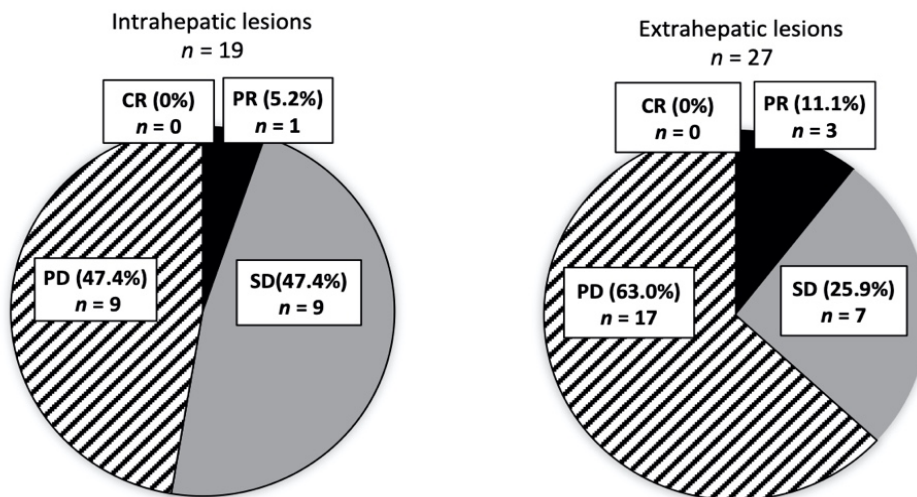


Figure 6. Response to TKI.

肝内病変 (n=23) と肝外病変 (n=23) に対する TKI の有効性を別々に評価した。DCR は、肝内病変と肝外病変で同程度であった ($p=0.376$)。

4. 考察

本研究では、はじめに手術検体による肝外転移しやすい分子の同定を試みたが、関与する分子の同定には至らなかった。また予後に関しては、TKI 治療が従来治療に比べて OS を延長することが示された。しかし、TKI と従来治療の併用は、TKI 単独群と比較して予後延長を認めなかった。ソラフェニブ群とレンバチニブ群間で OS に有意差は認めなかった。TKI は肝外転移に対しても、肝内病変と同等に効果があった。

肝癌が転移を来しやすくなるメカニズムとして EMT や癌幹細胞マーカーの発現が挙げられる^{2,3}。Akt の活性化は EMT や癌幹細胞マーカーを発現させ、癌の転移に関与することが報告されている^{17,18,19}。特に PTEN 欠損は Akt を活性化する^{20,21,22,23}。PTEN の発現低下は既報に一致し、癌部で染色性の低下が認められた。一方、Akt 活性化は非転移症例の大半で癌部および非癌部で陽性となった。また PTEN 染色性低下と Akt 陽性は必ずしも一致しなかった。原因として、手術検体での Akt の免疫染色は評価が難しいことが報告されている。切除後にホルマリンに漬けるまでの時間が影響していると考えられる^{24,25}。また EpCAM も癌部非癌部問わず多くの症例で陽性となり、非特異的染色が示唆された。Nanog に関しては転移に有意な関連はなく、癌部のみならず非癌部にも認めた。これらのことから骨転移を含む転移に関する分子の同定には至らなかった。

本研究では肝外転移をきたす症例の予後について詳細に検討した。肝外転移症例の予後は二極化していることが判明した。まず TKI 非投与の肝外転移患者の予後は依然として不良であった。本研究の肝外転移患者の全体生存期間中央値は 7.0 カ月であり、TKI 以前の時代とほぼ同等であった^{13,26,27}。これは、肝外転移患者の 24% が、転移時にすでに肝予備能やパフォーマンスステータスの低下のため、HCC に対する治療を受けられなかった。さらに患者の 20% は TKI 以前の従来治療を受けていた。実際、無治療群と非 TKI 群の患者の生存期間中央値は、それぞれ 2.8 カ月と 4.1 カ月だった。よって約半数の患者が TKI 以前の時代と同様の状況であった。私たちの施設では、ソラフェニブの認可直後は、患者の要望に応じて従来治療を使用することが多かったが、我々のデータでは非 TKI 群（従来療法群）は TKI 群に比べ有意に予後不良であることが示され、今後の治療方針を決める上で大きな参考となった。

本研究では、TKI 登場以前の報告と比較して^{13,26}、肝外転移患者の 1 年および 3 年生存率が高いことが示された。本研究では約半数が TKI を服用しており、TKI 群の 1 年および 3 年生存率がそれぞれ 51.5% と 11.7% であり、また TKI 群の生存期間中央値は 12.1 カ月であった。これらのデータは進行肝癌に対するソラフェニブの生存期間中央値が 10.3~11 カ月であった過去の報告と一致している^{15,28}。TKI が肝外転移症例に対して予後延長を認めた理由として TKI 単独投与でも、肝外病変の DCR は肝内病変と同等であったことが挙げられる。切除不能な HCC 患者が対象となった TACTICS 試験では²⁹、TACE 単独に比べソラフェニブと TACE の併用は無増悪生存期間を有意に延長した。TACTICS 試験には肝外転移例は含まれていなかったが、TKI は HCC の進行を遅らせることで、HCC の予後を延長

させることができることが示唆された。

我々のデータでは、TKI 単独に比べ、TKI に従来治療を加えても予後に差がなかった。肝外転移例でも肝内腫瘍ステージが予後因子であることから、TACE/TAI は肝内病変の制御に用いられてきた¹³。既報の後ろ向き研究ではシスプラチンベースの化学療法が進行肝癌患者の予後を延長することが報告されている^{4,5}。一方、前向き研究では、ソラフェニブ+シスプラチンベースの化学療法は、ソラフェニブ単独の治療と比較して、進行肝癌患者の予後を改善しなかった³⁰。転移病巣が複数の部位に認められることを考慮し、TKI+TACE/TAI、TKI+放射線療法、TKI+複数の従来療法のそれぞれの OS について検討したが、従来治療の追加は肝外転移例において、予後改善効果が得られなかった。

現在、肝外転移例における TKI を比較したデータは限られている。既報の多くがソラフェニブでの検討であったことから、本研究ではレンバチニブとソラフェニブを比較検討した。しかし、ソラフェニブ群とレンバチニブ群では、1 年および 3 年の生存期間中央値は同等であった。レンバチニブは無増悪生存期間を延長することが報告されているが、進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブとレンバチニブの OS はほぼ同等であった^{31,32}。我々のデータでも、ソラフェニブまたはレンバチニブの優越性は認めなかった。しかし、TKI 投与群の大多数がソラフェニブであり（73%、49 例）、レンバチニブの治療期間は非常に短かった。今後この点についてさらなる研究が必要である。

本研究では肝外転移の最も多い部位は骨であった。既報での最多部位は肺であった^{26,27,33}。これは、本院には骨転移患者が放射線治療のために紹介されることに一部起因している可能性がある。骨転移は他の転移部位と比較して予後が良好であるという報告もあるが^{34,35}、転移部位間の予後については様々なデータが報告され、一定の見解を得ていない³⁶。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は後ろ向き研究であり、従来治療法には、複数の治療法が含まれ、それらの併用や治療回数の違いがある症例も含まれる。臨床現場では、複数の転移部位を有する巨大 HCC に対して、肝細胞癌の破裂予防に TACE、骨転移の疼痛緩和のため放射線治療、さらには TKI が併用されるケースがある。よって単一の従来治療と TKI との比較は困難であった。本研究では、従来治療法の有効性を示すことができなかったが、従来療法の使用を否定するものではない。例えば、QOL 悪化防止のため、一つの選択肢として重要であると考えている。

最近行われた IMbrave150 試験にて、肝外転移を含む進行肝癌患者において ICI+VEGF 阻害剤がソラフェニブよりも優れていることが示された。肝外転移を有する患者では、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は、ソラフェニブと比較し、生存期間中央値 17.8 ヶ月、10.4 ヶ月であり、生存期間の延長を認めた³⁸。このように、ICI と VEGF 阻害剤を併用した治療は、近年、肝外転移患者に対する標準治療となっている。後ろ向き研究において、ICI、TKI、TACE の 3 剤併用療法は、ICI、TKI の 2 剤併用療法に比べて予後良好を示した³⁹。現在、ICI をベースとした複数の臨床試験が、切除不能な HCC に対して行われており、TACE などの従来療法を含むものも含まれている (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>,

accessed on January 17, 2022)。我々の研究は、ICI 療法時代における従来療法の位置づけを強調するものかもしれない。それでも、肝外転移を有する HCC 患者に対する最良の治療法を決定するためには、さらなる研究が必要である。

5. 結論

肝癌の肝外転移に関する分子の同定には至らず、臨床背景も既報と同じ結果であった。肝外転移症を有する肝癌においては、TKI は従来治療法と比較して、予後を改善した。一方、TKI に従来治療法を追加しても、予後は改善できなかった。

参考文献

1. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **71**, 209–249 (2021).
2. Tian, W., Li, J., Wang, Z., Zhang, T. & Han, Y. HYD-PEP06 suppresses hepatocellular carcinoma metastasis, epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell-like properties by inhibiting PI3K / AKT and WNT / β -catenin signaling activation. *Acta Pharm. Sin. B* **11**, 1592–1606 (2021).
3. Afify, S. M. *et al.* Metastasis of Cancer Stem Cells Developed in the Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma. 1–19 (2019).
4. Kondo, M., Morimoto, M., Ishii, T., Nozaki, A. & Fukuda, H. Original article Hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and sorafenib in hepatocellular carcinoma patients unresponsive to transarterial chemoembolization: A propensity score-based weighting. 143–151 (2015). doi:10.1111/1751-2980.12221
5. Kawaoka, T. *et al.* Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Dig. Dis.* **16**, 505–512 (2015).
6. Berger, Y. *et al.* Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. *J. Surg. Oncol.* **114**, 469–474 (2016).
7. Lam, C. M., Lo, C. M., Yuen, W. K., Liu, C. L. & Fan, S. T. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* **85**, 1198–1200 (1998).
8. Joon, S. P. *et al.* What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? *J. Surg. Oncol.* **96**, 32–36 (2007).
9. Hu, C. *et al.* Diagnostic and prognostic nomograms for bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* **20**, 1–11 (2020).
10. Llovet, J. M. *et al.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.*

- 359**, 378–390 (2008).
11. Kudo, M. *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* **391**, 1163–1173 (2018).
 12. Cheng, A. L. *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* **10**, 25–34 (2009).
 13. Uka, K. *et al.* Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **13**, 414–420 (2007).
 14. AINO, H. *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Mol. Clin. Oncol.* **2**, 393–398 (2014).
 15. Nakano, M. *et al.* Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study. *Cancer Med.* **4**, 1836–1843 (2015).
 16. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **45**, 228–247 (2009).
 17. Jiang, X., Yu, X., Liu, T., Zhu, H. & Shi, X. Biomedicine & Pharmacotherapy microRNA-19a-3p promotes tumor metastasis and chemoresistance through the PTEN / Akt pathway in hepatocellular carcinoma. **105**, 1147–1154 (2018).
 18. Feng, X. *et al.* High-metastatic cancer cells derived exosomal miR92a-3p promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of low-metastatic cancer cells by regulating PTEN / Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 6529–6543 (2020). doi:10.1038/s41388-020-01450-5
 19. Chen, B. *et al.* The expressions of Hedgehog and PI3K-AKT pathway components correlate with invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. **12**, 2381–2388 (2019).
 20. Papa, A. The PTEN – PI3K Axis in Cancer. **3**, 1–11 (2019).
 21. Carracedo, A. & Pandolfi, P. P. The PTEN – PI3K pathway : of feedbacks and cross-talks. 5527–5541 (2008). doi:10.1038/onc.2008.247
 22. Tong, Z. *et al.* Pancreas-specific pten deficiency causes partial resistance to diabetes and elevated hepatic AKT signaling. *Cell Res.* **19**, 710–719 (2009).
 23. Guigon, C. J., Zhao, L., Willingham, M. C. & Cheng, S. Y. PTEN deficiency accelerates tumour progression in a mouse model of thyroid cancer. *Oncogene* **28**, 509–517 (2009).
 24. Shao, Y. Y. *et al.* Dissimilar immunohistochemical expression of ERK and AKT between paired biopsy and hepatectomy tissues of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* **32**, 4865–4870 (2012).

25. Baker, A. F. *et al.* Stability of phosphoprotein as a biological marker of tumor signaling. *Clin. Cancer Res.* **11**, 4338–4340 (2005).
26. Natsuizaka, M. *et al.* Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **20**, 1781–1787 (2005).
27. Uchino, K. *et al.* Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: Clinical features and prognostic factors. *Cancer* **117**, 4475–4483 (2011).
28. Kawaoka, T. *et al.* Clinical outcome and prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis treated with sorafenib. *Hepatol. Res.* **44**, 1320–1328 (2014).
29. Kudo, M. *et al.* Randomised , multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma : TACTICS trial. 1492–1501 (2020). doi:10.1136/gutjnl-2019-318934
30. Kudo, M. *et al.* Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **3**, 424–432 (2018).
31. Tomonari, T. *et al.* Comparison of therapeutic outcomes of sorafenib and lenvatinib as primary treatments for hepatocellular carcinoma with a focus on molecular-targeted agent sequential therapy: A propensity score-matched analysis. *Hepatol. Res.* **51**, 472–481 (2021).
32. Kim, S., Kim, K. H., Kim, B. K. & Kim, S. U. Lenvatinib is independently associated with the reduced risk of progressive disease when compared with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **36**, 1317–1325 (2021).
33. Kanda, M. *et al.* Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: Incidence and risk factors. *Liver Int.* **28**, 1256–1263 (2008).
34. Chen, J. The prognostic analysis of different metastatic patterns in advanced liver cancer patients: A population based analysis. *PLoS One* **13**, e0200909 (2018).
35. Zhan, H., Zhao, X., Lu, Z., Yao, Y. & Zhang, X. Correlation and Survival Analysis of Distant Metastasis Site and Prognosis in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Front. Oncol.* **11**, 1–12 (2021).
36. Tsuchiya, K. *et al.* The Real-World Data in Japanese Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib from a Nationwide Multicenter Study. (2021).
37. Finn, R. S. *et al.* Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1894–1905 (2020).

38. Cheng, A.-L. *et al.* Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* (2021). doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030
39. Dai, L. *et al.* Therapeutic effectiveness and safety of sintilimab-dominated triple therapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *Sci. Rep.* **11**, 1–12 (2021).