

● 症 例 ●

Bevacizumab 動注を併用した DEM-TACE により寛解した
肝細胞癌門脈腫瘍塞栓の2例堀 篤史^{*1} 植田 昇太^{*2} 堀 信一^{*1} 出嶋 育朗^{*1} 中村 達也^{*1}
剣木 憲文^{*3} 藤榮 博史^{*4} 園村 哲郎^{*2}

[Jpn J Cancer Chemother 48(11): 1389-1392, November, 2021]

Microsphere TACE with Arterial Infusion of Bevacizumab for Portal Vein Tumor Thrombus by Hepatocellular Carcinoma: Atsushi Hori^{*1}, Shota Ueda^{*2}, Shinichi Hori^{*1}, Ikuko Dejima^{*1}, Tatsuya Nakamura^{*1}, Norifumi Kennoki^{*3}, Hiroshi Toei^{*4} and Tetsuo Sonomura^{*2} (^{*1}Institute for Image Guided Therapy, ^{*2}Dept. of Radiology, Wakayama Medical University, ^{*3}Ginza Hikari Clinic, ^{*4}Dept. of Radiology, Juntendo University)

Summary

The successful treatment of 2 cases of portal vein tumor thrombus caused by hepatocellular carcinoma was reported. It is difficult to manage portal vein tumor thrombi by conventional transarterial chemoembolization (c-TACE) using lipiodol and a gelatin sponge. On the other hand, drug-eluting-microsphere TACE (DEM-TACE) can preserve hepatic function by maintaining the capillary circulation of sinusoids and the peribiliary arterial plexus. Even in cases of portal vein tumor thrombus, DEM-TACE could be safely performed without hepatic infarction. Bevacizumab, anti-VEGF monoclonal antibody, was injected into hepatic arteries with anti-neoplastic agents, followed by the epirubicin-loaded superabsorbent polymer microsphere (HepaSphere). The tumor thrombi in 2 cases were successfully eliminated after treatment for more than 2 years without deterioration of the hepatic function. **Key words:** Bevacizumab, Hepatocellular carcinoma, Portal vein tumor thrombus, Transarterial chemoembolization, Microsphere (Received Mar. 11, 2021/Accepted Jun. 18, 2021)

要旨 門脈腫瘍塞栓は肝細胞癌の最も深刻な病態で長期予後は期待できない。われわれは、通常の動注抗がん剤に bevacizumab を併用し球状塞栓物質を用いて塞栓術を行うことにより、肝機能の低下を来さず門脈腫瘍塞栓の縮小を認め、2年以上の生存を得た2例を経験したので報告する。

はじめに

門脈浸潤を来した肝細胞癌は予後が悪く、従来のリビオドールとゼラチンスポンジ細片を用いた肝動脈動注塞栓術 (conventional TACE: c-TACE) は肝梗塞を来す危険がある。放射線治療¹⁾も行われるが、常に良好な治療効果は期待しにくい²⁾。一方、薬剤放出性の球状塞栓物質を用いた TACE (DEM-TACE) は、類洞毛細血管の血流を保つことができ肝梗塞が生じる危険は少ない^{3,4)}。このことは門脈腫瘍塞栓症例に対して DEM-TACE が適応できる根拠となる。われわれはこれを前提に、治療

効果を高める可能性のある bevacizumab (BV) の動注を併用した DEM-TACE を行い、その結果、門脈腫瘍塞栓の縮小を得ることができ、治療後2年以上の生存を得た進行肝細胞癌の2例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例 1: 患者は66歳、男性。慢性B型肝炎 (肝硬変)。

64歳時、肝硬変症の経過観察中に肝細胞癌を指摘された。肝細胞癌に対して c-TACE 施行、2年後再発、右葉内にびまん性の腫瘍を認め、門脈本幹に腫瘍塞栓を認めた (Fig. 1a)。高度の肝機能障害を伴い CP score 8 点で

^{*1} IGT クリニック

^{*2} 和歌山県立医科大学・放射線科

^{*3} 銀座ヒカリクリニック

^{*4} 順天堂大学医学部・放射線科

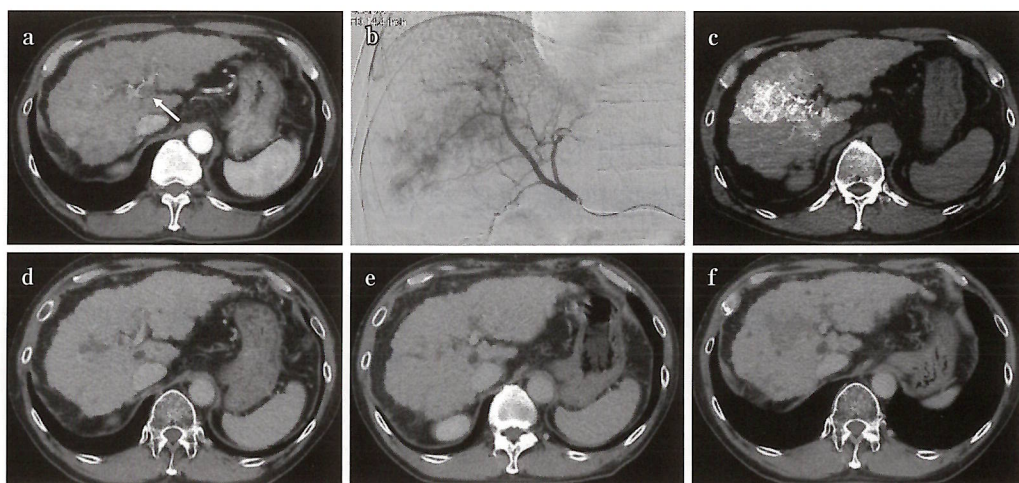


Fig. 1 66-year-old male, non-capsulated HCC in segment 5 with right portal vein tumor thrombus.
 a: Dynamic CT in arterial phase. Tumor thrombus was shown as a filling defect in the portal vein trunk.
 b: Right anterior segmental arteriography. Tumor staining corresponding to the portal vein thrombus was not evident.
 c: Angio-CT of the right anterior segment. The right anterior segment and tumor thrombus were enhanced.
 d: Contrast CT in 6 months after treatment. Portal vein thrombus has disappeared and portal vein was patent.
 e: Contrast CT in 14 months after treatment. No interval change was found.
 f: Contrast CT in 21 months after treatment. Recurrent tumor was found in the right anterior segment, but portal vein was still patent.

Table 1 Blood tests

	Before treatment	3 months (after 2nd treatment)	11 months
Alb (mg/dL)	3.5	3.5	2.9
T-Bil (mg/dL)	1.7	2.2	2.5
ALP (U/L)	326	371	396
AST (U/L)	43	47	65
ALT (U/L)	34	33	51
LD (U/L)	303	387	488
γ -GT (U/L)	88	91	84
WBC ($\times 100$)	33	31	46
Hb (mg/dL)	13.2	12.5	11.1
Plt ($\times 10^4$)	8.6	8.1	7.6
PT (%)	81	83	84
PIVKA-II (mAU/mL)	17	11	53
AFP (ng/mL)	144.2	76.4	11.6

あった (Table 1)。左肝動脈中心に epirubicin 10 mg, 5-FU 250 mg, CDDP (IA-C) 20 mg, BV 100 mg を動注し, epirubicin 20 mg を吸着させた球状塞栓物質の一つである HepaSphere™ (50-100 μ m) 5 mg を用いて塞栓術を行った。術後副作用なく経過し, 2 か月後同様の治療を行った。AFP は低下し, CP score 6 点に低下した。2 回の治療後, 門脈腫瘍塞栓は消失し (Fig. 1d), その後の経過観察で門脈腫瘍塞栓の再発はなく, 再発治療から 2 年 2 か月後, 肝内病変の再発があり, 肝機能障害で死亡した。

症例 2: 患者は 84 歳, 男性。ウイルス性肝炎の既往なし。

健診の CT 検査で肝細胞癌の診断, 治療目的で当院を受診した。ダイナミック CT で S5 にびまん性 (浸潤型) の肝細胞癌を認め右前区域門脈の完全閉塞, 右門脈の不完全閉塞を認めた (Fig. 2a, b)。肝機能検査に異常はなかったが, PIVKA-II 2,219 mAU/mL と高値を示し, AFP は 4.5 ng/mL と正常であった (Table 2)。血管造影検査では, 淡い腫瘍染を肝右葉に認めた (Fig. 2c)。右肝動脈 (前区域枝) を中心に, epirubicin 20 mg, 5-FU 500 mg, CDDP (IA-C) 20 mg, BV 100 mg を動注し, epirubicin 20 mg を吸着させた HepaSphere™ (50-100 μ m) 8 mg を用いて塞栓術を行った。塞栓終了の目安は血流の停止ではなく, 血流が緩徐になった時点で終了した。特に合併症なく, 治療翌日 1 か月後の肝機能低下はなかった。2 か月後, 門脈腫瘍塞栓の消失を認め, 2 回目の治療を同様の薬剤で行った。16 か月後, PIVKA-II 12,330 mAU/mL に急上昇し, S5 に 45 mm の被膜化腫瘍と右葉内に多発肝内転移を認めたが, 門脈腫瘍塞栓は消失していた (Fig. 2e)。3 回目の治療を初回治療と同様に行い, BV は 200 mg に増量した。術後の合併症はなく, 治療開始後, 2 年 2 か月後の時点で肝機能障害もなく, 腫瘍の再発, 門脈腫瘍塞栓の再発もない。

II. 考 察

近年, 切除不能肝細胞癌の治療として atezolizumab と

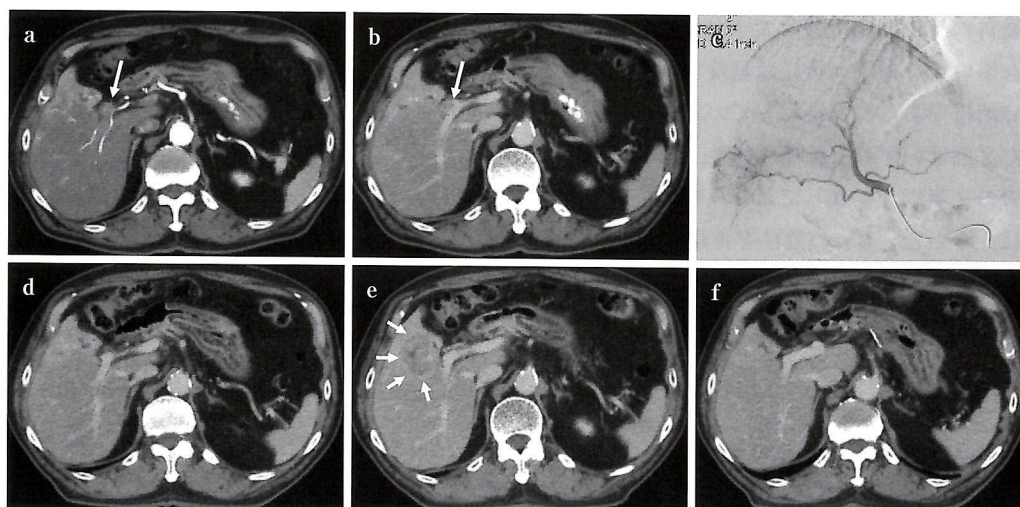


Fig. 2 84-year-old male, non-capsulated HCC in segment 5 with right portal vein tumor thrombus.
a: Dynamic CT in arterial phase. Tumor thrombus (arrow) located in the bifurcation of anterior and posterior portal vein was enhanced.
b: Dynamic CT in portal venous phase. Tumor thrombus (arrow) caused stenosis of the right portal vein.
c: Right anterior segmental arteriography. Tumor staining corresponding to the portal vein thrombus was not evident.
d: Contrast CT in one month after treatment. Portal vein thrombus has disappeared and portal vein was patent.
e: Contrast CT in 15 months after treatment. A capsulated tumor (arrows) was found in segment 5.
f: Contrast CT in 26 months after treatment. Complete tumor necrosis in S5 was obtained after the third treatment.

Table 2 Blood tests

	Before treatment	2 months (after 2nd treatment)	26 months (after 3rd treatment)
Alb (mg/dL)	4.6	4.3	4.2
T-Bil (mg/dL)	1.0	0.8	0.9
ALP (U/L)	181	153	139
AST (U/L)	35	34	21
ALT (U/L)	23	21	16
LD (U/L)	199	219	187
WBC ($\times 100$)	53	48	61
Hb (mg/dL)	14.9	14.1	13.8
Plt ($\times 10^4$)	21.4	22.3	25.3
PT (%)	94	97	100
PIVKA-II (mAU/mL)	2,219	991	15
AFP (ng/mL)	4.5	4.6	4.0

BVを併用した全身化学療法^{5,6)}が注目され、日本でも保険適応となり肝細胞癌の治療成績向上が期待されている。腫瘍免疫の賦活とともに腫瘍の血管新生の抑制が腫瘍の縮小に寄与していると考えられる。われわれは、BVの血管新生阻害作用を期待して門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌に経動脈的に投与し、抗腫瘍効果を認めた2例を経験した。BVの動脈投与に関しては、動物実験で有用性が確認され⁷⁾、他の癌腫においても動脈注入の報告⁸⁾があり、安全性に問題はない。今回経験した症例でも特に問題となる副作用は認められなかった。肝細胞癌の塞栓術

後、Hif-1 α とVEGFが腫瘍内で増加することが知られており⁹⁾、腫瘍内にBVを投与したことによりVEGFの増加を抑制し腫瘍の血管再生を阻害することができたと考えている。病変局所に注入したため用いたBVの量は、100~200 mgと全身投与に比し少量であったが、良好な治療効果を上げることができ、副作用の軽減に役立ったと考えられる。BVが腫瘍塞栓に特異的に働いたとは判定できないものの、動注抗がん剤を併用したBV局所投与の有用性を示唆していると考えている。今回われわれが用いた球状塞栓物質は、高吸水性ポリマーを原材料としたHepaSphere（日本化薬株式会社）である。この塞栓物質の直径は50-100 μ mで吸水膨潤し、サイズが大きくなる性質がある。この大きさでは類洞および細胆管周囲毛細血管の塞栓は起こらないため⁴⁾、DEM-TACE後の肝梗塞は起こり難く肝機能障害は軽微³⁾にとどまる。今回経験した症例1はCP score 8点であったがTACE後に肝機能の悪化はなく、球状塞栓物質では肝機能障害を来しにくいと考えてよい。今回、2例とも術後の肝機能悪化がなかったため継続治療を行うことができ、良好な経過につながったものと考えられる。今回の2例では、治療後にAST、ALTの上昇はなく、CT画像からも門脈腫瘍塞栓領域の肝梗塞像は認められなかった。われわれの塞栓の終了目安は、治療中に透視像で肝動脈の流速が明らかに緩徐になった時点とした。このことも、肝機能障害を来さなかった理由の一つと考えている。術後、疼痛、

発熱は軽微で通常の NSAIDs の投与で十分制御できた。術後は抗生剤も用いず、術翌々日には退院できたことも副作用は少ない治療であることを示している。

今回経験した 2 例はいずれも治療開始後、追加治療を行っているものの 2 年以上生存しており、経過中門脈腫瘍塞栓の再発はなかった。BV の動注を併用した DEM-TACE は、門脈腫瘍塞栓症例や高度肝機能障害を伴う肝細胞癌の新たな治療手段となり得ると考える。

文 献

- 1) Yu JI and Park HC: Radiotherapy as valid modality for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* **22**(30): 6851-6863, 2016.
- 2) Bai T, Chen J, Xie ZB, *et al*: The efficacy and safety of postoperative adjuvant transarterial embolization and radiotherapy in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. *Onco Targets Ther* **9**: 3841-3848, 2016.
- 3) Bishay VL, Maglione K, Khanna R, *et al*: Chemoembolization with drug-eluting microspheres (DEM-TACE) for hepatocellular carcinoma: single-center review of safety and efficacy. *J Hepatocell Carcinoma* **1**: 187-193, 2014.
- 4) Malagari K, Pomoni A, Filippiadis D, *et al*: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere™. *Hepat Oncol* **2**(2), <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/hep.15.2> (accessed Feb 20, 2021).
- 5) Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al*: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **382**(20): 1894-1905, 2020.
- 6) Kudo M: A new era in systemic therapy for hepatocellular carcinoma: atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Liver Cancer* **9**(2): 119-137, 2020.
- 7) Sperling J, Schäfer T, Ziemann C, *et al*: Hepatic arterial infusion of bevacizumab in combination with oxaliplatin reduces tumor growth in a rat model of colorectal liver metastases. *Clin Exp Metastasis* **29**(2): 91-99, 2012.
- 8) Jeon JY, Kovanlikaya I, Boockvar JA, *et al*: Metabolic response of glioblastoma to superselective intra-arterial cerebral infusion of bevacizumab: a proton MR spectroscopic imaging study. *Am J Neuroradiol* **33**(11): 2095-2102, 2012.
- 9) Lin ZH, Jiang JR, Ma XK, *et al*: Prognostic value of serum HIF-1 α change following transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Med* **21**(1): 109-120, 2021.