

# 1 章

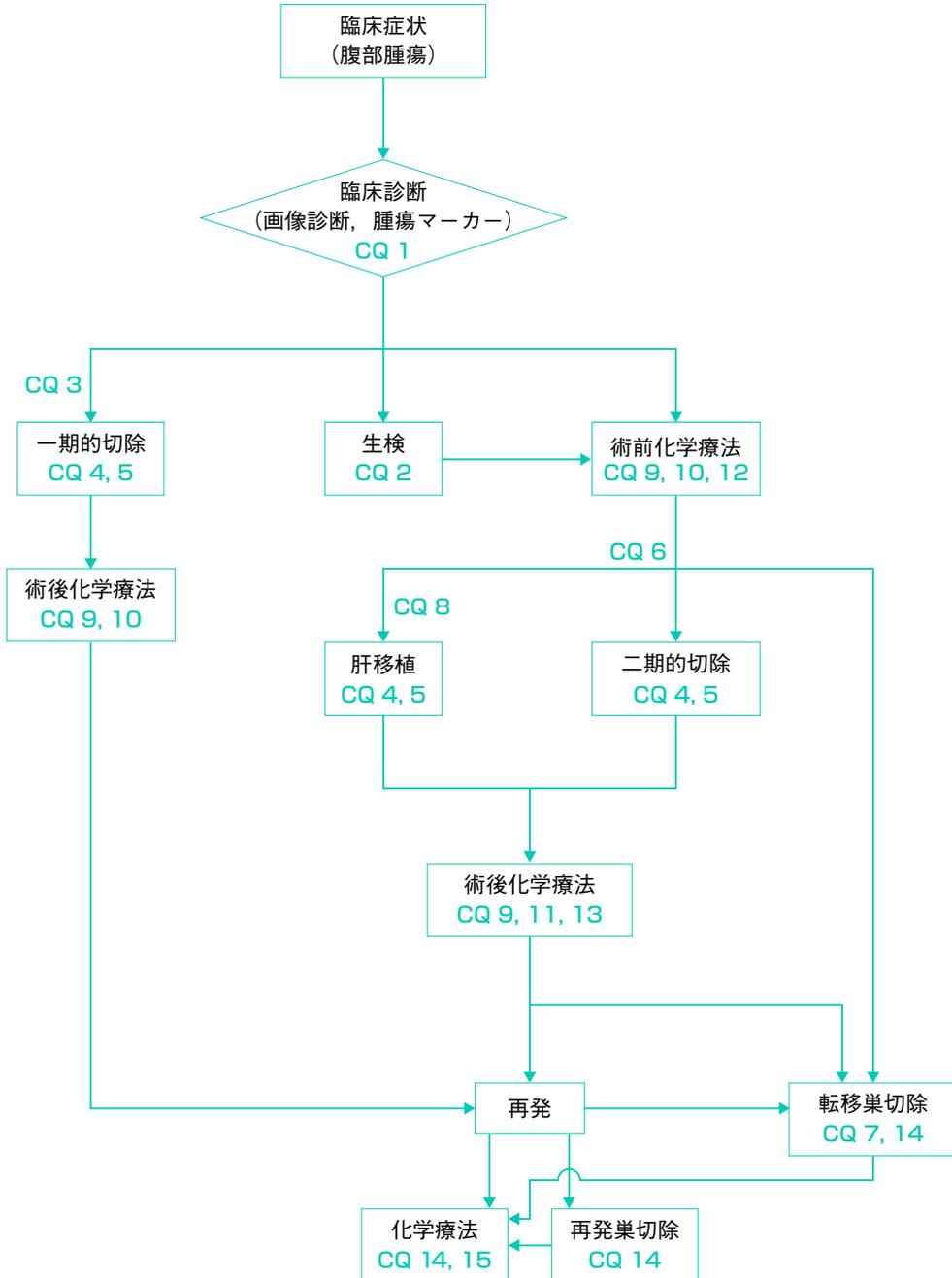
## 小児肝がん

### クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 小児肝がんの治療方針の決定に必要な分類と検査は
- ▶ CQ2 腫瘍生検は必要か
- ▶ CQ3 初診時（化学療法前）に切除可能であれば切除した方がよいか
- ▶ CQ4 肝芽腫に対する腫瘍の完全切除の意義は
- ▶ CQ5 肝細胞癌に対する腫瘍の完全切除の意義は
- ▶ CQ6 肝腫瘍切除の前に血管造影は必要か
- ▶ CQ7 肺転移巣に対する外科療法の役割は
- ▶ CQ8 小児肝がんに対する肝移植の適応は
- ▶ CQ9 肝芽腫に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ10 肝細胞癌に対する化学療法の適応は
- ▶ CQ11 小児肝がんに対する大量化学療法の適応は
- ▶ CQ12 静注化学療法と比較した動注化学療法（塞栓術を含めて）の意義は
- ▶ CQ13 肝芽腫に対する放射線治療は有効か
- ▶ CQ14 再発腫瘍に対する治療方針は
- ▶ CQ15 難治性小児肝がんに対する新規治療薬は
- ▶ CQ16 小児肝がん治療における合併症とその対応は

# I アルゴリズム

## 小児肝がん



CQ は対応する臨床的質問の番号を示す。

## II はじめに

小児期に発症する原発性肝悪性腫瘍のうち、主に上皮性成分からなるものが小児肝がんと総称される。これらには小児に特有な腫瘍としての肝芽腫と、成人にみられる肝細胞癌に相当する成人型肝がんに分けられる。最も発生数の多い肝芽腫は胎児性腫瘍の性格を示し、その発生頻度は、15歳未満の小児100万人あたり0.7~1人であるとされる。欧米では全小児がんの1%未満を占めるにすぎないとされるが、わが国では日本小児血液・がん学会の疾患登録に年間50~60例の登録があり、小児悪性固形腫瘍の中では神経芽腫、腎芽腫に次いで3番目に多い。一方、肝細胞癌の発生頻度は極めて低く、成人肝細胞癌とくらべて肝炎関連発癌が少ないのが特徴である。

肝芽腫は一般に化学療法感受性が非常に高い腫瘍であり、シスプラチンを含む化学療法が標準治療となっている。完全切除の可否が患者の予後を大きく左右するが、切除困難例・不能例に対しても術前化学療法を施行することにより切除可能となることはまれではなく、その治療成績は化学療法の発達とともに飛躍的に向上した。また化学療法後も切除不能である症例には全肝摘出・肝移植が有効である場合がある。一方、肝細胞癌は一般に化学療法感受性が肝芽腫にくらべて低く切除不能例の予後は極めて不良である。

### Ⅲ クリニカルクエスチョン

#### CQ1

## 小児肝がんの治療方針の決定に必要な分類と検査は

#### 背景

小児肝がんの治療方針の決定には2つのステップが必要である。一つ目は診断、二つ目はリスク分類の決定である。現在の標準的診断法およびリスク分類について文献的な検討を行った。

#### 推奨

小児肝がんの治療方針決定には、精度の高い画像診断・血清 AFP に加え、病期分類が必要である。

■ 推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1C

#### 解説

小児肝腫瘍の診断に用いる画像診断の優劣を統計学的に検討した研究は文献上なく、画像診断の指針のほとんどが小児放射線科医によるレビューである。Roebuck のレビューによると<sup>1)</sup>、小児肝腫瘍の診断において有用な画像検査は腹部超音波検査と MRI である。悪性腫瘍が疑われる場合は CT による肺病変の評価は必須である。超音波は腫瘍と血管との関係を観察するのに理想的であり、CT や MRI 画像を参照の上で再度超音波検査を施行することや、カラードプラ超音波を併用することが有用であるとしている。

小児肝がんの腫瘍マーカーとして  $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP) は特異性が高く、診断価値が高いことは普遍的に知られている。さらに、診断の補助のみならず、肝芽腫においては予後予測因子としても重要である。最近の報告では AFP100 ng/mL 未満あるいは 1,200,000 ng/mL 以上の症例の予後が不良であることが国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ (SIOPEL) の臨床試験に参加した 541 例の肝芽腫の後方視的解析で示され、AFP は予後を予測する重要な因子の一つと位置づけられている<sup>2)</sup>。

肝芽腫の臨床病期分類は SIOPEL の用いる術前病期分類 PRETEXT (pretreatment extent of disease system) と、米国小児がんグループ (COG) の用いる術前病期分類が混在する。各研究グループ間の治療成績の比較を目的に、さらには将来的な国際共同臨床試験の開始を見越して、現在は世界的に客観的な分類が可能である PRETEXT 分類がすべての主要な研究グループで使用されている。PRETEXT 分類は腫瘍が占拠する区域の数ならびに肝外病変や血管浸潤等の付記因子を、精度の高い画像所見を元に判定するものである<sup>3)</sup>。SIOPEL および日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) の現行の臨床試験は、PRETEXT に基づくリスク分けを行い、それぞれのリスクに応じた強度

の治療が行われている<sup>4-8)</sup>。一方、COGの病期分類では初発時に一次的切除ができるか否かで病期が決定される。すなわち、一次的切除が可能であったものがstage I、一次的切除を行った結果、顕微鏡的残存があるものがstage II、切除不能または肉眼的残存・腹腔内リンパ節浸潤がstage III、遠隔転移のある症例がstage IVである。

なお、肝芽腫の病理組織分類については現時点で治療方針の決定に用いられるのはCOGのstage Iで純胎児型 (pure fetal type) であるものだけである。このグループの患者は予後が極めて良好であり、一次的切除後に化学療法が施行されない<sup>9)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- |  |         |
|--|---------|
| 1. "hepatoblastoma" OR "childhood liver tumor" | 2,017 件 |
| 2. 1 × diagnosis                               | 1,372 件 |
| 3. 2 × risk                                    | 241 件   |

この中から本テーマに関連する9文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japanを参考とした。

## 文献

- 1) Roebuck DJ. Assessment of malignant liver tumors in children. *Cancer Imaging* 2009 ; 9 : S98-103.
- 2) Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma : the SIOPEL experience. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 1543-9.
- 3) Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT : a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007 ; 37 : 123-32.
- 4) Perilongo G, Shafford E, Maibach R, 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* 2004 ; 40 : 411-21.
- 5) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1662-70.
- 6) Zsiros J, Maibach R, Shafford E, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery : final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2584-90.
- 7) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-42.
- 8) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2 : report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 2011 ; 27 : 1-8.
- 9) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3301-6.

## CQ2

## 腫瘍生検は必要か

## 背景

小児肝腫瘍の多くは年齢と画像診断、腫瘍マーカーにより診断の絞り込みが可能であるが、国際的多施設共同研究の多くが肝腫瘍の組織学的確定診断を推奨している。その意義と必要性・方法について文献的な検討を行った。

## 推奨

腫瘍生検は6カ月未満の乳児と3歳以上の年長児において必須であり、その他の年齢でも推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

## 解説

生検の有用性に焦点をあてて検討した臨床試験は過去になく、生検の必要性を示す根拠はない。乳幼児において $\alpha$ -フェトプロテイン（AFP）の生理的な上昇があること、FNH（focal nodular hyperplasia）<sup>1)</sup>、infantile hemangi endothelioma <sup>2)</sup>でAFPの異常高値を呈するものがあること、また年長児ではhepatocellular carcinomaの可能性があることから、各国際臨床研究グループではAFPの上昇がみられたとしても組織学的な診断が必要であるという立場をとっている。国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）は過去の臨床試験（SIOPEL-1~3）では生後6カ月未満と3歳以上の患者についてのみ生検を必須としており、それ以外の年齢についてはAFPの上昇があれば肝芽腫とみなし治療の開始を許容していた<sup>3)</sup>。しかし、最近の臨床試験（SIOPEL-4以降）では年齢やAFP値に関わらず全患者の生検を必須としている<sup>3)</sup>。Small cell undifferentiated subtypeの予後が不良であることがSIOPEL、米國小児がんグループ（COG）双方の大規模なコホートの後方視的解析で示されており<sup>4,5)</sup>、今後肝芽腫の組織型がリスク分類に反映される可能性も低くはない。世界の趨勢を鑑みても、AFPの上昇が認められていても、年齢に関わらず全身状態が不良で速やかに治療を開始する必要がある場合を除き生検を行うことが推奨され、特に生後6カ月未満および3歳以上の患児については生検が強く推奨される。生検に伴うリスクの懸念があるが、SIOPEL-1での合併症の発症率は7%でいずれも軽微なものであったとしている<sup>5)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. "hepatoblastoma" OR "childhood liver tumor" 2017件

2. 1 × biopsy 904 件  
この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。  
また, PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japan を参考とした。

## 文献

- 1) Mneimneh W, Farges O, Bedossa P, et al. High serum level of alpha-fetoprotein in focal nodular hyperplasia of the liver. *Pathol Int* 2011 ; 61 : 491-4.
- 2) Sari N, Yalçın B, Akyüz C, et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma with elevated serum alpha-fetoprotein. *Pediatr Hematol Oncol* 2006 ; 23 : 639-47.
- 3) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-842.
- 4) Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma : the SIOPEL experience. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 1543-9.
- 5) Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 1016-22.

## CQ3

## 初診時（化学療法前）に切除可能であれば切除した方がよいか

## 背景

小児肝がんの中には占拠部位や腫瘍の大きさにより、初診時に切除可能な例が存在する。これらの症例で、初診時に肝切除をした方が術前化学療法後に肝切除をする場合よりも治療成績が良いかどうかを検討した。

## 推奨 1

肝芽腫予後良好例の治療では一期的切除により化学療法を軽減できる。しかし、術前化学療法により切除範囲や手術合併症を減少させる可能性があり、総合的な判断の下に一期的切除を行うことを考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

## 推奨 2

肝細胞癌では初診時に一期的切除が可能であれば切除したほうがよい。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

## 解説

従来、小児肝がんの治療においては、肝の原発腫瘍を全摘することができなければその予後は著しく不良であるとされてきた。しかし近年、小児肝芽腫では術前化学療法が有効であり<sup>1-3)</sup>、術前化学療法により完全切除率が上昇することが報告されてきた<sup>3)</sup>。また、診断時に切除可能な症例でも、術前化学療法を行ってから肝切除を行うことにより切除時の手術合併症の発生を抑える可能性がある<sup>1,4)</sup>。その結果、国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）ではPRETEXT I期例では初めに肝切除を行ってから術後化学療法を行っていたが<sup>1)</sup>、現在はドイツの研究グループと同様に一期的切除をしないように推奨している。しかし、SIOPELの登録例にも腫瘍破裂や出血に対する緊急手術、有茎性腫瘍、小さな腫瘍などで一期的切除を受けた症例も含まれている<sup>4,5)</sup>。

これに対して、CCG/POG〔現、米国小児がんグループ（COG）〕の研究では初回手術でstage I、IIの肝芽腫症例は一期的に切除され、stage Iの予後良好組織型（favorable histology：FH）では9例全例が無病生存しており、stage Iの予後不良組織型（unfavorable histology：UH）とstage IIはそれぞれ91%、100%の生存率を示している<sup>2)</sup>。組織型が純胎児型（pure fetal type）の腫瘍は予後良好とされており<sup>6)</sup>、腫瘍が完全切除できれば化学療法は不要とされるため一期的切除の利点と考えられる<sup>7)</sup>。将来的

な化学療法の軽減を意図する試みにおいては、術後化学療法の軽減だけではなく術前化学療法の軽減も含まれ、今後の臨床研究の展開が期待される。一次的切除の絶対的適応は、術前も術後も化学療法を必要としない症例であり、病理組織所見などの予後因子の解析からこのような症例を抽出していく必要があると思われる。しかし、一次的切除においても手術の技術が標準化されていなければ手術の難易度が施設によって異なり、肝臓手術に精通した施設での一次的切除の判断を基準にすることも重要である<sup>8)</sup>。

肝細胞癌については術前化学療法の効果は現状では乏しく、SIOPELの研究でもシスプラチン (CDDP) + ドキソルビシン (DXR) の術前化学療法により完全切除が可能となったのは37例中で14例 (2例の全肝切除と肝移植例を含む) であり、そのうちの生存例は8例のみであった<sup>9)</sup>。一方、CCG/POGの研究ではstage Iの一次的切除例8例中8例が完全切除され、そのうち7例が生存している<sup>10)</sup>。また、ドイツの研究でも肝細胞癌で一次的切除が可能なものでは一次的切除を行った方が良い治療成績が示されており<sup>11)</sup>、今後肝細胞癌に対する有効な化学療法が開発されるまでは、初診時に一次的切除が可能であれば切除したほうが良い。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- |                          |         |
|--------------------------|---------|
| 1. hepatoblastoma        | 2,461 件 |
| 2. 1 × primary resection | 124 件   |
| 3. 1 × delayed surgery   | 27 件    |

この中から本テーマに関連する11文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japanを参考とした。

## 文献

- 1) Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma : a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3819-28.
- 2) Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, 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* 2000 ; 18 : 2665-75.
- 3) Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94 : The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg* 2002 ; 12 : 255-61.
- 4) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma : results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002 ; 94 : 1111-20.
- 5) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) : Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-42.
- 6) Haas JE, Muczynski KA, Krailo M, et al. Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma. *Cancer* 1989 ; 64 : 1082-95.
- 7) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for

- children with hepatoblastoma with pure fetal histology : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3301-6.
- 8) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL) : Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1031-6.
  - 9) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular carcinoma in children : results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2798-804.
  - 10) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents : results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2789-97.
  - 11) von Schweinitz D, Bürger D, Mildemberger H. Is laparotomy the first step in treatment of childhood liver tumors?--The experience from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *Eur J Pediatr Surg* 1994 ; 4 : 82-6.

## CQ4

## 肝芽腫に対する腫瘍の完全切除の意義は

## 背景

肝芽腫では肝切除による腫瘍摘除と化学療法を組み合わせた治療が行われており、肝切除の意義はあくまでも化学療法との組み合わせにおいて論じられる。これまでの臨床研究（試験）の報告から肝芽腫治療における肝切除の意義を文献的に検討した。

## 推奨

肝芽腫では腫瘍の完全切除率と生存率が相関する。また定型的肝切除は非定型的肝切除に比し腫瘍切除率が高く、局所再発率が低い。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

## 解説

肝芽腫では腫瘍の完全切除率と生存率が相関することから、肝芽腫治療の原則は原発腫瘍の完全切除とされる。ドイツにおける German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94 によれば、切除後の stage I（完全切除）、II（組織学的残存）、III（肉眼的残存）、IV（遠隔転移あり）のそれぞれの無病生存率（DFS）は96%、100%、76%、36%であり、外科的根治性が重要な予後因子である<sup>1)</sup>。また切除不可能な肝両葉への浸潤例や遠隔転移例においても、化学療法後の腫瘍切除の可否がDFSと相関し<sup>2,3)</sup>、わが国の日本小児肝癌スタディグループ（JPLT）<sup>4,5)</sup> や国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）<sup>6,7)</sup> においても腫瘍切除と生存率の相関を示す同様の結果が得られている。

また術式については、肝区域（外側・内側・前・後区域）に準拠した定型的肝切除が非定型的肝切除に比し腫瘍切除率が高く、局所再発率が低い<sup>8)</sup>ため、定型的肝切除を選択すべきである<sup>8)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed  
 検索期間：1995年1月1日～2014年7月31日  
 検索式：  
 1. hepatoblastoma 1,978件  
 2. 1 × surgery 647件  
 この中から本テーマに関連する8文献を選択した。  
 また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japan を参考とした。

## 文献

- 1) Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al. Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology : Pre-treatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma : a report

- from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer* 2002 ; 95 : 172-82.
- 2) von Schweinitz D, Hecker H, Harms D, et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg* 1995 ; 30 : 845-52.
  - 3) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-42.
  - 4) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1 : A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg* 2002 ; 37 : 851-6.
  - 5) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2 : report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 2011 ; 27 : 1-8.
  - 6) Perilongo G, Shafford E, Maibach R, 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* 2004 ; 40 : 411-21.
  - 7) Zsiros J, Maibach R, Shafford E, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery : final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2584-90.
  - 8) Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver Tumor Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg* 2002 ; 12 : 255-61.

## 肝細胞癌に対する腫瘍の完全切除の意義は

## 背景

小児の肝細胞癌は肝芽腫に比べて頻度が低く、これを対象とした臨床試験の報告は極めて少ない。わが国において行われている日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) の臨床試験にも肝細胞癌の症例が含まれるが、まとまった治療成績は報告されていない。これまでのわずかな臨床試験の報告から肝細胞癌に対する腫瘍の完全切除の意義を文献的に検討した。

## 推奨

肝細胞癌において腫瘍の完全切除の可否は予後に大きく関与する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

## 解説

CCG/POG [現, 米國小児がんグループ (COG)] の共同研究によると, 肝細胞癌の診断時病期ごとの5年生存率はI, III, IV (CQ1 参照) がそれぞれ88%, 23%, 10%であり5年無イベント生存率 (EFS) は88%, 8%, 0%と報告されている<sup>1)</sup>。すなわち, 治療開始時に完全切除し得ないと術後の化学療法の効果は期待し難く, 治療成績は極めて不良であることが示唆される。一方, 国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ (SIOPEL) のSIOPEL-1によるとシスプラチン (CDDP) とドキソルビシン (DXR) を用いた術前化学療法により49%の症例で部分寛解が得られ, 腫瘍の完全切除率は36%, 5年生存率と5年EFSはそれぞれ28%, 17%であり, 腫瘍を完全切除できたものだけが生存している<sup>2)</sup>。そして, 生存率に関与する因子はPRETEXT (pretreatment extent of disease system) による術前病期分類と遠隔転移であり, 少なくとも遠隔転移のない症例では腫瘍の進展度, すなわち腫瘍の完全切除の可能性が予後に関与する。以上の結果から肝細胞癌においては外科的完全切除の可否が予後を大きく左右する。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド: PubMed  
 検索期間: 2000年1月1日～2014年7月31日  
 検索式:  
 1. hepatocellular carcinoma 41,905件  
 2. 1 × surgery 13,199件  
 3. 2 × children 1,201件  
 この中から本テーマに関連する2文献を選択した。  
 また, PDQ® Cancer Information Japan を参考とした。

文献

- 1) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents : results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 2789-97.
- 2) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology : Hepatocellular carcinoma in children : results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 2798-804.

## 肝腫瘍切除の前に血管造影は必要か

## 背景

肝臓の手術では腫瘍と肝内の脈管（肝動脈，門脈，肝静脈）との関係を解剖学的に把握しておくことが，手術の安全性や腫瘍の切除可能性の予測に関わる重要な術前情報となる。そこで，外科医にとって肝腫瘍を切除する前の術前検査として血管造影が必要かどうかを検討した。

## 推奨

超音波，CT，MRI 検査により小児肝がんの切除可能性は評価可能であり，術前の画像検査として必ずしも肝血管造影を行う必要はない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

## 解説

定型的な肝切除は肝区域レベルの切除で行われ，腫瘍の局在により1～3区域の切除区域が決定される。この腫瘍占拠部位と主要血管との位置関係，主要血管への腫瘍の浸潤を術前に把握するための画像検査として，直接造影としての肝血管造影検査を行うことがある。しかし，画像診断技術が著しく進歩している今日でも，肝血管造影は術前検査として必要な検査であろうか？

現在，肝腫瘍の切除可能性を評価する方法として，肝血管造影以外に超音波<sup>1)</sup>，CT<sup>2,3)</sup>，MRI<sup>3)</sup>などの検査法があり，それぞれ画像検査としての特徴は異なるものの診断精度は今も向上しており，極めて有用な手段となっている。国際小児がん学会+上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）は術前病期分類 PRETEXT（pretreatment extent of disease system）が予後を反映すると報告し<sup>4)</sup>，その術前病期を決定するために超音波，CT，MRI や肝血管造影の所見を中央診断している<sup>5)</sup>。しかし，そのガイドラインでも肝血管造影は必須ではなく，切除可能性を評価する手段としてヘリカル CT による CT アンギオグラフィーや造影 MRI，ドプラ超音波検査などによる画像診断法が示されている<sup>6,7)</sup>。初診時に肝の4区域を占める PRETEXT-IV や大血管へ浸潤した高リスク症例を対象とした最近の SIOPEL 研究でも，術前化学療法中の切除可能性の評価に超音波や CT，MRI を用いている<sup>8)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed  
検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日  
検索式：  
1. hepatoblastoma 2,461件

2. 1 × resectability 51 件

3. 1 × angiography 24 件

この中から本テーマに関連する 9 文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup> Cancer Information Japan を参考とした。

## 文献

- 1) de Campo M, de Campo JF. Ultrasound of primary hepatic tumours in childhood. *Pediatr Radiol* 1988 ; 19 : 19-24.
- 2) King SJ, Babyn PS, Greenberg ML, et al. Value of CT in determining the resectability of hepatoblastoma before and after chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 1993 ; 160 : 793-8.
- 3) Boechat MI, Kangaroo H, Ortega J, et al. Primary liver tumors in children : comparison of CT and MR imaging. *Radiology* 1988 ; 169 : 727-32.
- 4) Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma : results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1245-52.
- 5) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma : results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002 ; 94 : 1111-20.
- 6) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1031-6.
- 7) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1662-70.
- 8) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-42.
- 9) Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver Tumor Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg* 2002 ; 12 : 255-61.

## 肺転移巣に対する外科療法の役割は

## 背景

小児肝がんの肺転移巣に対する外科療法がどのような意義を有するかについて検討した。

## 推奨

化学療法後も残存する切除可能な肺転移巣に対しては外科療法が推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

## 解説

初発時に肺転移を有する肝芽腫は全体の約20%を占め、肺転移のない症例にくらべ予後が不良である。肺転移に対する第一選択の治療法は化学療法であり、化学療法後に残存する転移巣が切除の対象となる。肝芽腫の肺転移切除に関する前方視的研究はこれまでになく、その有用性について根拠が十分であるとはいえない。しかし、肺転移切除後に長期生存を得るものは少なくない<sup>1,2)</sup>。Meyersらは初発時からある肺転移巣に対し切除を行った9例中8例が長期生存を得たのに対し、肺転移再発を来し切除を行った13例では13例中8例で寛解となったものの、長期生存は3例だったと報告している<sup>2)</sup>。

至適な肺転移切除の時期についても明確に推奨する根拠に乏しい。最新の国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）臨床試験（SIOPEL-4）では、39例の肺転移症例が高用量シスプラチン（CDDP）を軸とする強力な化学療法により治療され、肝原発巣切除の時点で肺転移が消失した完全寛解（CR）症例は約半数の20例、部分寛解（PR）と判定されたものが18例であった<sup>3)</sup>。この18例のうち、原発巣切除後の化学療法で肺転移が消失したものが6例あり、計26例、すなわち全体の2/3の症例は化学療法のみで肺転移が消失したという結果であった。化学療法のみで肺転移が消失した症例がSIOPEL-1〔PLADO：CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>，ドキソルビシン（DXR）60 mg/m<sup>2</sup>〕では31例中12例<sup>1)</sup>，SIOPEL-3HRでは69例中36例<sup>4)</sup>であったという結果をみるかぎり、化学療法の強度が増すにつれ、化学療法のみで肺転移巣が消失する可能性も高いことが示唆される。現時点では化学療法の効果がみられている間はそれを継続し、効果のなくなった時点で残存肺病変の切除を考慮するのが妥当であると考えられる。

ただし、CQ8に述べるように、原発巣が肝移植の適応となる場合は、その条件として肝外の病変がコントロールされている必要がある。このため、肺病変が切除可能であれば肝移植の前に切除を行いCRの状態にする必要がある。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. "hepatoblastoma" OR "childhood liver tumor" 2,017件
2. 1 × metastatectomy or metastasis 127件

この中から本テーマに関連する4文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japanを参考とした。

## 文献

- 1) Perilongo G, Brown J, Shafford E, et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases : treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. *Cancer* 2000 ; 89 : 1845-53.
- 2) Meyers RL, Katzenstein HM, Krailo M, et al. Surgical resection of pulmonary metastatic lesions in children with hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42 : 2050-6.
- 3) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) : Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-42.
- 4) Zsiros J, Maibach R, Shafford E, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery:final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2584-90.

## CQ8

## 小児肝がんに対する肝移植の適応は

## 背景

近年、肝移植は小児肝がんに対する有効な治療戦略の一つとして選択され、部分肝切除による全摘が不可能な症例に対する唯一の有効な治療法と考えられている。わが国でも保険適用となっている。そこで、現在の小児肝がんに対する肝移植の適応について検討した。

## 推奨

肝芽腫のうち化学療法後も切除不能でかつ、肝外病変がなく化学療法に反応したもの、または完全摘出後に肝内に再発したものや不完全摘出に終わったもので肝外病変がないものが、肝移植の適応となる。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

## 解説

肝芽腫に対する全肝摘出・肝移植は、現在、わが国でも保険収載され標準的な治療法の一つとなっている。米国で1988～2010年の期間に肝移植を受けた肝芽腫の5年生存率は73%であった<sup>1)</sup>。その他小規模コホートにおける肝移植の治療成績は60～90%とばらつきはあるものの概ね同等の成績である<sup>2)</sup>。わが国では圧倒的に生体ドナーからの移植が多く、Sakamotoらはその成績について全国調査の結果を報告している<sup>3)</sup>。39例の集計を行い、5年生存率は77.3%と治療成績は良好であった。このように肝移植が切除不能肝芽腫に対する有効な手段であるという事実は広く受け入れられているが、どの症例に肝移植が必要かについては未だ議論が絶えず、科学的根拠に基づくコンセンサスは得られていない。国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）の外科療法ガイドラインでは、肝移植が必要となりうる症例を以下のように挙げ、早期の移植可能施設へのコンサルテーションを推奨している<sup>4)</sup>。

- ・肝内多発性のPRETEXT（pretreatment extent of disease system）IV肝芽腫
- ・大きな単発性のPRETEXT IV肝芽腫。最新の画像検査をもって4区域全てを占めていることが確認されているもの。術前化学療法によって明らかなdown stagingが起こらない限りは移植が最適である。
- ・肝門部を占拠する単発性の腫瘍で、化学療法が奏効したとしても門脈・主要静脈が腫瘍からfreeになる見込みのないもの（すなわち、部分肝切除での全摘が不可能と思われるもの）。

多発性のPRETEXT IVについては術前化学療法によりたとえ1区域がfreeになったとしても、肝移植を積極的に考慮すべきであるとしている。これは全肝摘出した標本の

組織学的検討により画像上腫瘍が消失したと思われた部位に顕微鏡的に腫瘍が残存しているケースがあることを根拠としている<sup>5)</sup>。

上記のガイドラインには、特に一次的切除において肝移植を推奨する主旨で記載されているが、これは初回手術としての肝移植（primary transplantation）が部分肝切除後の肝移植（rescue transplantation）より有意に治療成績が良いとする Otte らの報告に基づいている<sup>6)</sup>。しかし、この研究はあくまで後方視的な疫学研究であり、患者背景や治療内容は様々な上、移植の適応も施設により異なる。また、条件の良い症例が一次的肝移植群に多く含まれている可能性が高く、このデータを用いて一概に primary transplantation の優位性を示すことは困難である。

わが国では脳死肝移植の頻度は極めて低く、生体ドナーに頼らざるを得ない。このため、肝切除で治療できる可能性のある症例については極力肝移植を回避する考えが一般的であり、肝移植の適応を欧米諸国と全く相違ない形にすることは現実的に不可能である。Sakamoto らによると、わが国で肝移植を施行された 39 例の解析では、3 年無病生存率（DFS）は primary transplantation 62.2%，rescue transplantation 78.0% であり、統計学的有意差はなかった<sup>3)</sup>。この結果のみからは切除の難易度の高い症例であっても部分肝切除の可能性を模索することの正当性はあると思われる。ただし、こうした症例では多くの場合、切除の可否を画像所見のみで判定することは難しく、症例によっては術中超音波を含めた術中の判断で切除可否を決定せざるを得ないことも想定される。このため、切除困難が予想される症例については早期から肝移植の可能な施設へのコンサルト、さらには必要に応じて移植施設での手術を検討することが推奨される。

切除不能な小児肝細胞癌に対する肝移植に関しては、それが有効な手段であるという施設単位の報告は散見されるものの、小児肝細胞癌に対する肝移植の適応についての科学的な根拠となるエビデンスはなく、本ガイドラインへの記述は控える。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

- |   |         |
|---|---------|
| 1. "hepatoblastoma" OR "childhood hepatocellular carcinoma" | 1,798 件 |
| 2. 1 × liver transplantation                                | 240 件   |

この中から本テーマに関連する 6 文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japan を参考とした。

## 文献

- 1) Cruz RJ Jr, Ranganathan S, Mazariegos G, et al. Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma : new trends and future opportunities. *Surgery* 2013 ; 153 : 150-9.
- 2) Faraj W, Dar F, Marangoni G, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 1614-9.
- 3) Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K, et al. Japanese Liver Transplantation Society. Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan. *Liver Transpl* 2014 ; 20 : 333-46.
- 4) Czuderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in

- the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1031-6.
- 5) Dall'Igna P, Cecchetto G, Toffolutti T, et al. Multifocal hepatoblastoma : is there a place for partial hepatectomy? *Med Pediatr Oncol* 2003 ; 40 : 113-6.
  - 6) Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. International Society of Pediatric Oncology (SIOP). 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* 2004 ; 42 : 74-83.

## CQ9

## 肝芽腫に対する標準的化学療法は

## 背景

肝芽腫に対する標準的化学療法としては、欧米やわが国の多施設共同研究により、シスプラチン（CDDP）を含む化学療法が確立されてきた。さらに、標準リスク群に対しては治療の軽減が、高リスク群に対しては治療強度を上げる試みがなされてきており、従来の標準的化学療法から、リスクに応じたレジメンの選択がなされるようになってきている。

## 推奨

肝芽腫には化学療法が有効であり、CDDP を含む化学療法が強く推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

## 解説

米国小児がんグループ（POG）は、肝芽腫症例に対して、シスプラチン／ビンクリスチン／フルオロウラシル（CDDP/VCR/5-FU）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%を超えた<sup>1)</sup>。その後、CCG/POG〔現、米国小児がんグループ（COG）〕の共同研究 INT-0098 では、CDDP/VCR/5-FU とシスプラチン／ドキシソルピシン（CDDP/DXR）がランダム化され、5年無イベント生存率（EFS）、全生存率（OS）は2群間で有意差は認めなかったが、毒性が CDDP/DXR の方が多かったため、北米では CDDP/VCR/5-FU が標準治療となった<sup>2)</sup>。

国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）による最初の多施設共同試験である SIOPEL-1 において、すべての肝芽腫症例に対し、CDDP と DXR を用いた術前化学療法（PLADO：CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>、DXR 60 mg/m<sup>2</sup>）を行った後に切除を行う戦略がとられ、3年 OS は79%、EFS は67%と良好な結果が得られた<sup>3)</sup>。SIOPEL では、PRETEXT（pretreatment extent of disease system）という病期分類が導入され、SIOPEL-1 において、この PRETEXT が有意な予後因子であることが示された。この結果から、肝芽腫は、標準リスク群（PRETEXT I, II, III で転移、肝外病変、血管浸潤のいずれをも伴わず、 $\alpha$ -フェトプロテイン（AFP）>100 ng/mL）、高リスク群（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）にリスク分類され、以後 SIOPEL の臨床試験では、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。

SIOPEL-3 では、標準リスク肝芽腫に対し CDDP 単独療法と CDDP/DXR 併用のランダム化非劣性比較試験が行われ、3年 EFS、OS 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<sup>4)</sup>。米國小児がんグループ (COG) による P9645 では、stage I で、病理所見が pure fetal type 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<sup>5)</sup>。

高リスク群肝芽腫に対しては、プラチナ系薬剤の dose intensity (単位時間あたりの薬剤投与量) を高めることで、予後改善が図られてきた。SIOPEL-3HR では、CDDP/DXR とカルボプラチン (CBDCA) を 14 日ごとに交替で使用することで、治療の強化が図られ、高リスク群全体の 3 年 OS は 69%、EFS は 65% と、予後の改善が認められた<sup>6)</sup>。SIOPEL-4 では、さらに、1 週ごとに CDDP を投与する weekly CDDP と DXR の併用を術前に 3 ブロック行う強化された治療が導入され、治療終了時に CR が 79% となり、3 年 OS が 83%、3 年 EFS が 76% と著明な生存率の向上を報告している。転移例についても 3 年 OS が 79%、3 年 EFS が 77% と以前の治療成績に比べ飛躍的に治療成績が向上した<sup>7)</sup>。米国では COG と POG の Intergroup Liver Tumor Study Group では、stage III, IV の肝芽腫に対して、CBDCA と CDDP を 14 日ごとに交替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)。アミフォスチンにより毒性軽減が可能であるかも検討されたが、毒性軽減効果は認められず、結局 CBDCA/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<sup>8)</sup>。

現在 SIOPEL のガイドラインでは、PRETEXT I-III で転移など他の予後不良因子がない標準リスク群は CDDP 単独療法、転移を伴うあるいは AFP100 mg/mL 未満の超高リスク群には SIOPEL-4 の weekly CDDP/DXR、それ以外の高リスク群には SIOPEL-3HR が推奨されている<sup>9)</sup>。

わが国の日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) においては、CITA を第一選択として用いる治療が標準的化学療法として確立され、反応不良例に ITEC (IFM, THP, ETP, CBDCA)、転移例に大量化学療法を用いる JPLT-2 プロトコルが行われた。JPLT-2 では標準リスク群については欧米の臨床研究の結果とほぼ同等の成績が得られたが、肝移植が正式に導入されておらず、また転移例の予後は依然不良であった<sup>10)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644 件

2. 1 × chemotherapy 553 件

この中から本テーマに関連する 10 文献を参考にし、Childhood Liver Tumors Study Group-SIOPEL を引用した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japan を参考とした。

## 文献

- 1) Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for

- hepatoblastoma : a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 96-9.
- 2) Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, 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* 2000 ; 18 : 2665-75.
  - 3) Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma : a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3819-28.
  - 4) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1662-70.
  - 5) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3301-6.
  - 6) Zsiros J, Maibach R, Shafford E, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery : final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2584-90.
  - 7) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) : Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-42.
  - 8) Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2879-84.
  - 9) International Childhood Liver Tumours Strategy Group : SIOPEL website.
  - 10) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al : Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2 : report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 2011 ; 27 : 1-8.

## CQ10

## 肝細胞癌に対する化学療法の適応は

## 背景

小児の肝細胞癌の治療においては原発腫瘍が完全摘出できるかどうか治療の成否を決定し、術前および術後の化学療法について有効性が明らかな化学療法レジメンは未だ確立されていない。ここでは、肝細胞癌における化学療法の意義について検証した。

## 推奨

小児の肝細胞癌は化学療法の感受性が低く、シスプラチン（CDDP）を用いた化学療法が行われるが、有効性は明らかではない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

## 解説

小児の肝細胞癌に対する術後化学療法の意義について、明らかな有効性を示した報告はない。CCG/POG〔現、米国小児がんグループ（COG）〕のINT-0098（1989～1992年）では46例中stage Iの8例で一期的に原発腫瘍の完全摘出が行われ、CDDPを含む術後化学療法後に7例が無病生存であった<sup>1)</sup>。原発腫瘍の完全摘出のみによる治療成績が30%前後であることより<sup>2)</sup>、完全摘出例における術後化学療法の有効性を示唆する結果ではあるが、結論づけるには術後化学療法の有無によるランダム化比較試験が必要と考察している。

術前化学療法の意義については、さらに限定的である。INT-0098において、一期的腫瘍切除が行えず術前化学療法を行ったstage III 25例とstage IV 13例では、それぞれ1例のみで待機的な原発腫瘍の完全切除が可能であった<sup>1)</sup>。一方、1990～1994年に行われた国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）のSIOPEL-1では全例にシスプラチン/ドキシソルビシン（CDDP/DXR）を用いた術前化学療法が施行され、39例中14例（36%）で原発腫瘍を完全摘出したと報告している<sup>3)</sup>。しかしながら、SIOPEL-1を含めて全体の5年生存率は30%以下であり<sup>1,3-5)</sup>、術前化学療法が治療成績の向上に寄与したとする根拠は明らかでない。

成人の肝細胞癌では分子標的薬ソラフェニブの有効性が示されているが、小児の肝細胞癌におけるソラフェニブの意義については未だ確立していない。Schmidらは、ソラフェニブとPLADO（CDDP/DXR）の併用療法を行った小児肝細胞癌12例の後方視的解析を報告している。12例中6例（内2例は局所再発後肝移植）が、フォローアップ期間中央値20カ月で寛解であった。7例の切除不能例で、PLADO/ソラフェニブは部分寛解（PR）4例、不変（SD）2例、増悪（PD）1例であった<sup>6)</sup>。PLADO/ソラフェニブは小児の肝細胞癌において有望な治療と考えられるが、その検証には前方視的臨床試

験が必要である。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatocellular carcinoma 46,636 件

2. 1 × chemotherapy 9,983 件

3. 2 × “childhood” OR “children” 765 件

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japanを参考とした。

## 文献

- 1) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents : results from the Pediatric Oncology Group and the Children’s Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2789-97.
- 2) Chen JH, Chen CC, Chen WJ, et al. Hepatocellular carcinoma in children : clinical review and comparison with adult cases. *J Pediatr Surg* 1998 ; 33 : 1350-4.
- 3) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular carcinoma in children : results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2798-804.
- 4) Yu SB, Kim HY, Eo H, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Sug* 2006 ; 30 : 43-50.
- 5) Pham TH, Iqbal CW, Grams JM, et al. Outcomes of primary liver cancer in children : an appraisal of experience *J Pediatr Sug* 2007 ; 42 : 834-9.
- 6) Schmid I, Häberle B, Albert MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58 : 539-44.

## CQ11

## 小児肝がんに対する大量化学療法の適応は

## 背景

抗がん剤に感受性のある固形腫瘍において、治療強度の強化のために自家造血細胞移植救済療法を併用した大量化学療法が試みられている。ここでは、小児肝がんにおける大量化学療法の意義について検証する。

## 推奨

小児肝がんにおいて、大量化学療法を行う十分な科学的根拠はない。

■推奨グレード(推奨度:エビデンスレベル):なし

## 解説

肝芽腫において、ランダム化比較試験で自家造血細胞移植の救済を伴う大量化学療法の有効性を検討した報告はない。自家造血細胞移植の救済を必要としない大量化学療法としては、CCG/POG〔現、米國小児がんグループ(COG)〕がプラチナ製剤の用量強化の有効性をシスプラチン/カルボプラチン(CDDP/CBDCA)療法で検討している<sup>1)</sup>。中間解析の結果、CDDP/CBDCA群の無イベント生存率(EFS)は対象群であるシスプラチン/フルオロウラシル/ビンクリスチン(CDDP/VCR/5-FU)群に比べ不良であり、有害事象も有意に増加したためプラチナ製剤による強化は有効でないと結論された。また国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ(SIOPEL)では、自家造血細胞移植の救済を必要としないシクロホスファミド(CPA)の大量化学療法の第Ⅱ相試験を行ったが<sup>2)</sup>、重篤な有害事象は認めないものの部分奏効が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CPA投与は無効と結論している。

一方でドイツのGerman Cooperative Pediatric Liver Tumor Studyでは、HB89/HB94に登録された141例のうち進行期症例2例と再発症例12例に対して、第一選択レジメンであるIPA療法〔イホスファミド+シスプラチン+ドキソルビシン(IFM+CDDP+DXR)〕に薬剤耐性ありとの仮定にたち全例にカルボプラチン+エトポシド(CBDCA+ETP)療法を施行し、半数の7症例が無病生存中と報告している<sup>3)</sup>。また、この結果を受けてHB99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細胞移植を伴う大量CBDCA+ETP療法の有効性を前方視的に検討したが<sup>4)</sup>、有意な予後改善は認められなかった<sup>5)</sup>。日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)によるJPLT-2の解析でも大量化学療法の有効性は明らかとなっていない<sup>6)</sup>。その他にも症例報告は散見され<sup>6)</sup>、わが国からも、大量化学療法の有効性を示唆する結果は報告されている<sup>7,8)</sup>。しかしながら、いずれも少数例での検討であり、肝芽腫における大量化学療法の意義は不明である。

肝細胞癌においては、化学療法の適応の項でも記載しているように、元来が化学療法に抵抗性であるため<sup>9,10)</sup>、難治例に対する大量化学療法の意義はない。

### 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- |                               |         |
|-------------------------------|---------|
| 1. hepatoblastoma             | 1,644 件 |
| 2. 1 × high dose chemotherapy | 36 件    |

- |                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| 1. hepatocellular carcinoma      | 46,636 件 |
| 2. 1 × chemotherapy              | 9,983 件  |
| 3. 2 × “childhood” OR “children” | 765 件    |

この中から本テーマに関連する 10 文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup> Cancer Information Japan を参考とした。

### 文献

- 1) Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2879-84.
- 2) Cacciavillano WD, Brugières L, Childs M, 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* 2004 ; 40 : 2274-9.
- 3) Fucks J, Bode U, von Schweinitz D, 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* 1999 ; 211 : 305-9.
- 4) Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma : an oncological review. *Pediatr Radiol* 2006 ; 36 : 183-6.
- 5) Häberle B, Bode U, von Schweinitz D. Differentiated treatment protocols for high- and standard-risk hepatoblastoma--an interim report of the German Liver Tumor Study HB99. *Klin Padiatr* 2003 ; 215 : 159-65.
- 6) Katzenstein HM, Rigsby C, Shaw PH, et al. Novel therapeutic approaches in the treatment of children with hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 ; 24 : 751-5.
- 7) Nishimura S, Sato T, Fujita N, et al. High-dose chemotherapy in children with metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Int* 2002 ; 44 : 300-5.
- 8) Niwa A, Umeda K, Awaya T, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with a double-conditioning regimen for recurrent hepatoblastoma after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009 ; 13 : 259-62.
- 9) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents : results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2789-97.
- 10) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children : results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2798-804.

## 静注化学療法と比較した動注化学療法（塞栓術を含めて）の意義は

### 背景

肝芽腫において腫瘍摘除前に動注化学療法または動注化学塞栓療法が用いられることがある。肝芽腫における動注化学療法、動注化学塞栓療法の意義を文献的に検討した。

### 推奨

小児肝がんに対する動注化学塞栓療法を行う十分な科学的根拠はない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

### 解説

塞栓術を伴わない動注化学療法と静注化学療法の比較を試みた臨床試験はわが国の日本小児肝癌スタディグループ（JPLT）による JPLT-1 のみである<sup>1)</sup>。肝の2区域までに限局した未治療症例を対象に術前1回のみシスプラチン（CDDP）とピラルピシン（THP）を動注してから切除を行い、術後5コースの静注化学療法を行う「動注群」と、一次的切除後に6コースの静注化学療法を行う「静注群」の比較が行われ、両者の間に腫瘍摘除率および生存率に差がなかったと報告されている。一方、3区域以上の症例に対しては動注を繰り返す動注群と静注を繰り返す静注群での比較が行われたが、両者の無病生存率（DFS）には統計学的な有意差はなく、むしろ静注群の治療成績が良い傾向がみられた。

一方、動注化学塞栓療法の検討はいずれも切除不能例を対象とした少数例の観察研究で、その多くは静注化学療法抵抗性の症例である。Malogolowkin らは6例の肝芽腫と3例の肝細胞癌の切除不能肝腫瘍を対象に複数回の動注化学塞栓療法を施行し、全例において部分奏効を認め、うち5例では腫瘍の完全摘出または部分摘出（組織学的残存あり）が可能であり、3例が腫瘍なしで生存していると報告した<sup>2)</sup>。副作用はトランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇、発熱、腹痛、悪心、嘔吐、一過性の凝固障害で、動注化学塞栓療法は腫瘍の切除可能性を高めるのに有効であることを示唆した。これを追試した試験ではやはり少数例の観察ながら同様の結果が得られており、動注化学塞栓療法は切除不能で静注化学療法に抵抗性の肝腫瘍に対し治療の選択肢となり得ると示唆されている<sup>3,4)</sup>。

### 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644 件

2. 1 × “chemoembolization” OR “embolization” 33 件

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japan を参考とした。

## 文献

- 1) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al . Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1 : A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. J Pediatr Surg 2002 ; 37 : 851-6.
- 2) Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 1279-84.
- 3) Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, et al. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. Pediatr Blood Cancer 2006 ; 46 : 825-8.
- 4) Xuewu J, Jianhong L, Xianliang H, et al. Combined treatment of hepatoblastoma with transcatheter arterial chemoembolization and surgery. Pediatr Hematol Oncol 2006 ; 23 : 1-9.

## CQ13

## 肝芽腫に対する放射線治療は有効か

## 背景

肝芽腫に対する補助療法は化学療法であり、標準治療として放射線治療を併用することはない。肝芽腫における放射線治療の意義について検討した。

## 推奨

肝芽腫に対して放射線治療を初期の補助療法として明らかな治療効果を示した報告はなく、その意義については不明である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

## 解説

肝芽腫が不完全切除の場合に放射線治療が有効である可能性について、米国小児がんグループ（POG）より73例の登録例中放射線治療を受けた5例についての報告がある<sup>1)</sup>。それによると、5例中3例が放射線治療により完全奏効を示し、そのうち1例は切除後の残存腫瘍が放射線治療後消失し、他の2例は放射線治療後切除可能となったことが報告されている。また、Habrandらも小児肝がんに対する放射線治療の成績を報告し、肝芽腫不完全摘出7例に術後照射を行い6例が生存し、切除不能であった巨大腫瘍の1例では術前照射により切除可能となり、1例は肝再発病巣に照射し生存していると述べている<sup>2)</sup>。この報告の中では肝細胞癌について放射線治療は無効であった。

小児肝がんに関する初期治療としての放射線治療の有効性については、明らかな治療効果を示した臨床研究は見当たらない。国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）によるSIOPEL-1でも例外的な局所治療として報告されている<sup>3)</sup>。肝芽腫は放射線に感受性があることが示唆され、切除が不能な残存腫瘍に対する代替的な局所治療として実施を検討してもよいが、科学的根拠は不十分である。

## 検索式・参考とした二次資料

検索フィールド：PubMed

“hepatoblastoma” “radiation” “hepatic tumor” “childhood” のKey wordを使用して検索し、本テーマに関連する3文献を選択した。

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644件
2. 1 × radiation 40件

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japan を参考とした。

文献

- 1) Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma : a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 96-9.
- 2) Habrand JL, Nehme D, Kalifa C, et al. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 525-31.
- 3) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma : results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002 ; 94 : 1111-20.

## CQ14

## 再発腫瘍に対する治療方針は

## 背景

小児肝がんにおいても再発後の予後は、再発部位、再発時期、前治療、患児の状態などに影響される。ここでは、再発性小児肝がんの治療方針における外科療法および化学療法の役割について検討する。

## 推奨

化学療法も行われるが、可能な限り再発部位の完全摘出を考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

## 解説

小児肝がんの再発は局所再発と遠隔転移に分けられるが、一般にその予後は不良である。Blackらは、肺転移による再発5例に対して、積極的な転移巣切除を行い4例の長期生存例を報告した<sup>1)</sup>。肺転移切除が有効な因子としては、1) 初発時の原発巣の完全切除、2) 原発巣の完全切除後6カ月以降の再発、3) 初発時に薬剤感受性を有すること、4) 化学療法に反応しなくなったと判断されたあとの早い時期の切除、5) 最大限の化学療法中に出現してきた全ての肉眼的病巣の切除、があげられている。米国小児がんグループ（CCG）の報告では、初診時にstage Iの肝芽腫33例中10例が再発し、うち6例で肺転移を伴っていたが、再発部位が肺単独かつ切除可能であった3例のみが長期生存している<sup>2)</sup>。Robertsonらは肝移植後に肺転移と脳転移で再発した症例に対して、積極的な転移巣切除と化学療法および放射線治療を併用し、長期生存したと報告している<sup>3)</sup>。以上は、肝芽腫においては再発であっても積極的に腫瘍摘出を行うことで、長期生存が望める可能性を示唆している。

再発後の化学療法に関しては、確立されたレジメンは存在しない。The German Co-operative Pediatric Liver Tumor StudyのHB94では進行期症例を対象に、再発時の化学療法レジメンとしてのカルボプラチン+エトポシド（CBDCA+ETP）の有効性を検討し、IPA療法〔イホスファミド+シスプラチン+ドキソルビシン（IFM+CDDP+DXR）〕に反応不良であった18例中12例において肺転移の消失を含む効果を認めている<sup>4)</sup>。国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）では再発あるいは治療抵抗性肝芽腫に対してイリノテカン（CPT-11）単剤の第II相試験が行われた。CPT-11は20 mg/m<sup>2</sup>をday 1~5, day 8~12に21日ごとに投与された。再発11例、治療抵抗性13例の合計24例が登録され、23例の評価可能症例では、部分寛解（PR）6例、不変（SD）11例、増悪（PD）6例であり、4例が早期PDであった（RR：26%，EPR：17%）。残存腫瘍が完全切除できた8例では7例で腫瘍が消失した。最終フォ

ローアップで、12例が生存し、うち6例が無病生存しており、1年無増悪生存（PFS）は24%であった。再発症例の方が、治療抵抗性症例より、RRが高かった（46% vs. 8%）。肺転移のみの例の方が、他の病変部位の例より奏効率がよかった（50% vs. 13%）。主な grade 3~4 毒性は下痢と好中球減少で、半数にみられた。この結果から、肝芽腫再発例に対し、CPT-11 は有効で、毒性も許容範囲内であり、再発時の治療として考慮すべき薬剤と結論されている<sup>5)</sup>。また、初発時の治療がCDDP単剤であった場合、再発時にはDXRの効果が期待できる<sup>6)</sup>。以上より、肝芽腫再発時に用いる薬剤としては、ETP, CDDP, CPT-11, 初発時未使用であればDXRが考慮される。

肝細胞癌の再発後の予後はさらに不良である。小児肝細胞癌再発例におけるソラフェニブの意義については確立していない。動注化学塞栓療法などにより腫瘍の縮小を図り、できるだけ完全摘出を行う<sup>7)</sup>。

### 検索式・参考とした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- |                   |         |
|-------------------|---------|
| 1. hepatoblastoma | 1,644 件 |
| 2. 1 × relapse    | 154 件   |

- |                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| 1. hepatocellular carcinoma      | 46,636 件 |
| 2. 1 × chemotherapy              | 9,983 件  |
| 3. 2 × "childhood" OR "children" | 765 件    |

この中から本テーマに関連する7文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japanを参考とした。

### 文献

- Black CT, Luck SR, Musemeche CA, et al. Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 : 1082-5.
- Feusner JH, Krailo MD, Haas JE, et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1993 ; 71 : 859-64.
- Robertson PL, Muraszko KM, Axtell RA. Hepatoblastoma metastatic to brain : prolonged survival after multiple surgical resections of a solitary brain lesion. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 ; 19 : 168-71.
- Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, 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* 1999 ; 211 : 305-9.
- Zsiros J, Brugières L, Brock P, et al. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma—a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL) . *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 3456-64.
- Trobaugh-Lotrario AD, Feusner JH : Relapsed hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 813-7.
- Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1279-84.

## CQ15

## 難治性小児肝がんに対する新規治療薬は

## 背景

再発、治療抵抗性肝芽腫の予後は不良であり、新規治療薬の開発が治療成績改善には必要である。本項では小児肝がんに対する新規治療について文献的に検討した。

## 推奨

治療抵抗性肝芽腫に対してイリノテカン（CPT-11）の有効性が示されているが、新規分子標的薬は未だ開発中である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

## 解説

肝芽腫再発例、治療抵抗例に対して、CPT-11 が有効であった症例の報告がなされ、米国小児がんグループ（COG）の第Ⅱ相臨床試験では50 mg/m<sup>2</sup>を5日間、3週ごとに投与され、1例であるが肝芽腫症例が寛解に入った<sup>1)</sup>。CQ14 で述べたようにCPT-11 は再発・治療抵抗性に効果を示したため、初発の高リスク群で試されることとなった。COG-AHEP0731 では、転移のある肝芽腫初発例において、CPT-11 とビンクリスチン（VCR）の併用療法を先行投与して効果を評価している<sup>2)</sup>。

肝芽腫では、insulin-like growth factor, phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mTOR, VEGF, HGF-cMet といった分子や経路が治療標的になる可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。しかし、候補薬剤を一つ一つ評価していくのは、まれな腫瘍である肝芽腫においては現実的に不可能と考えられる。今後の治療開発には、さらなる分子レベルでの病態の理解と、国際共同研究が必要である。

肝細胞癌に対しては、前述の様に成人で有効性が示されているソラフェニブが、小児肝細胞癌でも有望視されている。PLADO/ソラフェニブ併用療法の後方視的解析が報告されており<sup>4)</sup>、一定の効果が得られているが、小児肝細胞癌治療における意義の確立には前方視的臨床試験が必要である。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed  
 検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日  
 検索式：

1. hepatoblastoma	1,644 件
2. 1 × refractory	27 件
1. hepatocellular carcinoma	46,636 件
2. 1 × chemotherapy	9,983 件

3. 2 × “childhood” OR “children” 765 件  
この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。  
また、PDQ<sup>®</sup> Cancer Information Japan を参考とした。

## 文献

- 1) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors : a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4622-7.
- 2) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Krailo M, et al. Treatment of hepatoblastoma : the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed)* 4 : 2012 ; 1717-23.
- 3) Venkatramani R, Furman WL, Fuchs J, et al. Current and future management strategies for relapsed or progressive hepatoblastoma. *Paediatr Drugs* 2012 ; 14 : 221-32.
- 4) Schmid I, Haberle B, Albert MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58 : 539-44.

## CQ16

## 小児肝がん治療における合併症とその対応は

## 背景

小児肝がんの治療に伴う合併症には治療中にみられる合併症と治療後の長期的な視野からみた合併症があり、その内容により対応が異なるが、小児がんの中でも小児肝がん治療に伴う特有の合併症とその対応について検討した。

## 推奨 1

小児肝がん治療の外科的合併症は一般的な肝臓手術に伴うものであり、その対応は肝臓手術のそれに準ずる。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

## 推奨 2

小児肝がん治療の化学療法に伴う合併症はキードラッグであるシスプラチン（CDDP）によるものが主体であり、その対策が必要である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

## 解説

小児肝がんの基本的治療はCDDPを中心とした化学療法と腫瘍の外科療法によって行われている<sup>1)</sup>。したがって、小児肝がんの主な合併症は手術と化学療法に伴うものであり、その対応が必要とされる。

手術に伴う合併症には術後出血、胆管狭窄や胆管炎、横隔膜損傷、血管損傷などがあり、米国小児がんグループ（COG）のINT-0098では178例中35例で手術合併症が認められており、その中で8例は手術合併症が死亡原因につながった可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。国際小児がん学会-上皮性肝がん研究グループ（SIOPEL）では手術による合併症を防ぐために肝臓手術に精通した外科医が最新の設備を有する施設で手術を行うべきという指針を出しており<sup>3)</sup>、高リスク症例を対象としたSIOPEL-3の最終報告では151例の登録症例中5例のみが腫瘍生検を含めた外科療法に伴う合併症で死亡したとされている<sup>4)</sup>。

次に化学療法に伴う主な合併症として、小児肝がんに対するキードラッグであるCDDPによる主な有害事象である腎障害と聴力障害があげられる。CDDPによる腎障害では糸球体濾過量低下と尿細管障害による低マグネシウム血症がみられるが、治療終了後には改善が見込まれる<sup>5)</sup>。標準リスク症例を対象としたSIOPEL-3では、CDDPの術前術後化学療法で治療され腎機能が評価された80例の糸球体濾過量は、3例（3.7%）

が60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以下であり、19例(23.7%)が60~79 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>と全体の27.5%で腎機能の低下を認めている<sup>1)</sup>。COGはプラチナ製剤を含む、腎毒性を有する抗がん剤の、種類別の晩期腎合併症に対するスクリーニング検査のガイドラインを示しているが<sup>5)</sup>、CDDPにより治療された小児肝がんの患児では長期的な腎機能の評価が必要である。

聴力障害については、小児はプラチナ製剤による耳毒性への感受性が成人より高く<sup>6,7)</sup>、CDDPの累積投与量が400 mg/m<sup>2</sup>を超えると音声周波数帯域(500~2,000 Hz)に影響して深刻な難聴の危険性が生じる<sup>6,8)</sup>。標準リスク症例を対象としたSIOPEL-3ではCDDPが最低量で400 mg/m<sup>2</sup>投与され、Brockらの基準<sup>9)</sup>を用いた評価では168例中53例(32%)がgrade 1以上の聴力障害を指摘され、12例(7%)はgrade 3以上であった<sup>1)</sup>。また、高リスク症例を対象としたSIOPEL-4では、術前に少なくとも430 mg/m<sup>2</sup>のCDDPが投与された症例の中で、聴力障害の評価が可能であった61例中36例(59%)がgrade 1以上の聴力障害を認め、16例(26%)はgrade 3以上であった<sup>10)</sup>。このCDDPの耳毒性に対していくつかの耳保護剤の臨床試験が行われているが、今のところ有効な薬剤は開発されていない<sup>8)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,556件

2. 1 × outcome 256件

この中から本テーマに関連する10文献を選択した。

また、PDQ<sup>®</sup>Cancer Information Japanを参考とした。

## 文献

- 1) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1662-70.
- 2) Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 1016-22.
- 3) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era-Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 1031-6.
- 4) Zsíros J, Maibach R, Shafford E, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery : final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2584-90.
- 5) Jones DP, Spunt SL, Green D, et al. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 724-31.
- 6) McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, et al. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J Pediatr* 1983 ; 102 : 314-7.
- 7) Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al. Auditory late effects of childhood cancer therapy : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2010 ; 125 : e938-50.
- 8) Kushner BH, Budnick A, Kramer K, et al. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006 ; 107 : 417-22.

- 9) Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, et al. Cisplatin ototoxicity in children : a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991 ; 19 : 295-300.
- 10) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4) : a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 834-42.