

## 第2章

# 治療アルゴリズム

## ● はじめに

本ガイドラインで最も多く引用され、臨床的に汎用されてきたのが「エビデンスに基づく治療アルゴリズム」である。2005年版（初版）で肝障害度、腫瘍数、腫瘍径の3因子を基に設定され、最新のエビデンスを採用し治療方法が決められてきた。幕内雅敏初代班長の統括の下、治療法は最大2個までの方針が示され、本邦における肝癌治療の実情に即したものが採択された。初版の基となったエビデンスはわずか3篇（Ariiらの肝切除と経皮的局所療法、Llovetらの経肝動脈塞栓療法、Mazzaferroらの肝移植）の論文であったが、版を重ねるごとに追加され、2013年版（第3版）では10篇が採用された。アルゴリズムの内容では2009年版（第2版）で脈管侵襲、肝外転移がある場合の治療方法が付記され、第3版で治療順位を加えるというマイナーチェンジが行われたが、基本的治療方針に大きな変更はみえていない。

一方、本邦の専門家の意見を基にして作成されたアルゴリズムとして「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」が2007年に発表され、特に多くの内科医に支持されてきた。肝外病変、肝予備能、脈管侵襲、個数、腫瘍径の5因子によって推奨治療が決定されたが、エビデンスの乏しい治療法であっても先行して採用し、2015年版（第3版）までリバイスが加えられた。欧米で発表されたBCLCステージングシステムの治療アルゴリズムにならい、1つのカテゴリーに多数の治療法が盛り込まれ、2015年版では同一の条件で5種の治療法が併記推奨されている。

今回の改訂では、日本肝臓学会主導により「エビデンスに基づくアルゴリズム」と「コンセンサスに基づくアルゴリズム」を1本化する方針となった。論文ベースのエビデンス、実臨床で得られたコンセンサスおよびGRADEシステムを加えて新規の治療アルゴリズムを作成することとなった。最大変更点はアルゴリズムの基礎となるCQを設定したことである。CQ11～16において腫瘍条件、肝機能条件を規定し、過去にさかのぼり文献検索を行った。キーワードを用いた一次選択では各CQに168～578篇と大量の文献が候補として挙げられ、最終的に4～19篇へ絞り込む作業が行われた。

2017年版アルゴリズムは肝予備能、肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径の5因子に基づいて推奨治療が選択されている。本治療アルゴリズムが多くの臨床家に使用され、よりよい形にブラッシュアップされていくことが今後の課題である。

## 肝細胞癌治療アルゴリズムの解説

### 【推 奨】

肝細胞癌の病態に応じた治療法の選択基準として肝癌診療ガイドライン治療アルゴリズムが推奨される。

### 【解 説】

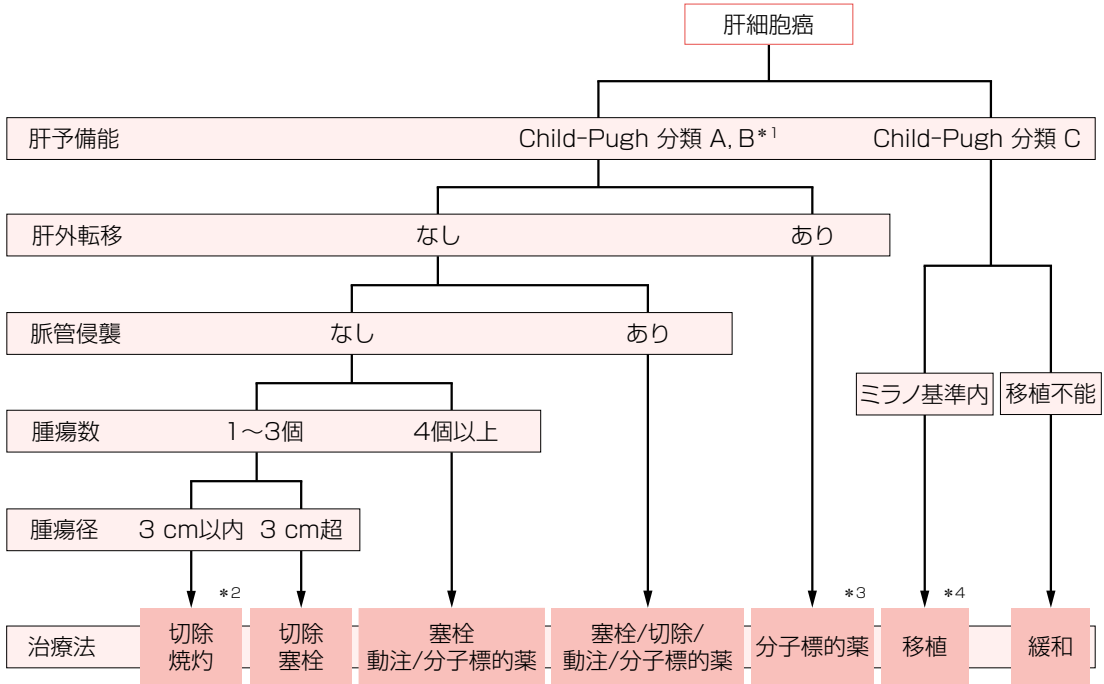
肝細胞癌の治療に関するアルゴリズムを、肝予備能・肝外転移・脈管侵襲・腫瘍数・腫瘍径の5因子を基に設定した。肝予備能評価はChild-Pugh分類に基づいて行い、肝切除を考慮する場合はICG検査を含む肝障害度を用いる。肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径は治療前画像診断に基づいて判定する。

Child-Pugh分類AまたはBの症例においては、肝外転移および脈管侵襲を認めない場合は以下の①～③に示す治療が推奨される。①腫瘍数1～3個、腫瘍径3cm以内ならば肝切除またはラジオ波焼灼療法（RFA）が選択される。個数が1個ならば腫瘍径にかかわらず第一選択として肝切除が推奨される（CQ11参照）。②腫瘍数1～3個で腫瘍径が3cm超ならば第一選択として肝切除、第二選択として肝動脈塞栓療法（TACE/TAE）が推奨される（CQ11, 12参照）。③腫瘍数が4個以上ならば第一選択としてTACE、第二選択として肝動注化学療法または分子標的治療薬が推奨される（CQ13参照）。

次に、Child-Pugh分類Aで肝外転移がある場合は分子標的治療薬が推奨される（CQ15-2参照）。肝外転移がなく脈管侵襲を伴う場合は肝機能、腫瘍条件、脈管侵襲の程度に応じて、個別に治療戦略が立てられているのが現状である。現在報告されている治療法のなかからエビデンスレベルが高く、本邦で扱いやすいものを採用するのが妥当と考えられ、塞栓療法、肝切除、肝動注化学療法、分子標的治療薬が推奨される（CQ16参照）。

Child-Pugh分類Cの症例においては、ミラノ基準内（腫瘍数が3個以下で腫瘍径が3cm以内および腫瘍が1個ならば腫瘍径が5cm以内）で、患者年齢が65歳以下ならば肝移植が推奨される（CQ14参照）。一方、Child-Pugh分類Cで移植不能ならば緩和ケアが推奨される。なお、移植不能とは腫瘍条件や肝機能条件が不適當だけでなく、適切なドナーが得られず移植が実施できない場合も含める。また、移植以外の治療については、症例と治療方法は慎重に選択する必要があるが、治療が有効な場合があるという報告もある。現状では移植以外の積極的な治療を推奨するまでには至らないと考えられる。

## 治療アルゴリズム



\*1：肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨

\*2：腫瘍数1個なら①切除，②焼灼

\*3：Child-Pugh 分類 A のみ

\*4：患者年齢は65歳以下

CQ  
11

## 単発肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

第一選択として肝切除が推奨される。腫瘍径 3 cm 以内では、第二選択として焼灼療法も推奨される。(強い推奨)

## ■ 背景

いくつかのアルゴリズムで単発肝細胞癌に対する推奨治療が示されている。これまでのエビデンスを基にどのような治療法が有効であるか検討した。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

1982年1月から2016年6月までに報告された論文について、肝切除、外科切除、RFA、単発、腫瘍数、腫瘍径、Child-Pugh分類、肝障害度をキーワードとして検索し、単発肝細胞癌に対する治療成績を含む論文227篇のなかから15篇を一次選択した。これらのなかから結論が明確でないものを11篇除外し、検索ワードに該当しないが本邦の実情に即するものを6篇ハンドサーチで追加した10篇を採用した。

肝機能が良好で遠隔転移、脈管侵襲を伴っていない肝細胞癌であれば根治的治療の適応となる。肝機能不良例は移植または緩和ケアの適応となる。

これまで本ガイドラインでは肝機能評価として肝障害度AおよびBの一部症例では肝切除、RFAが施行可能と推奨してきた。一方、欧米ではChild-Pugh分類のB、Cおよび門脈圧亢進症を伴った症例では肝切除を除外<sup>1)</sup>、BCLCシステムでも肝切除以外の治療を推奨している<sup>2)</sup>。本邦のIshizawaらは門脈圧亢進症を伴った肝細胞癌に対しては小領域肝切除術により安全に施行できることを報告している<sup>3)</sup>。

腫瘍個数については単発と多発との治療成績を比較した報告では単発における肝切除の有用性が報告されている<sup>4)</sup>。Ariiらは日本肝癌研究会データを用いて検討し、肝障害度A、B症例における肝切除とエタノール注入療法の成績を比較検討し肝切除の有用性を報告している<sup>5)</sup>。さらにHasegawaらも同様に日本肝癌研究会データを用いて単発症例における肝切除とRFAとを比較検討し3cm以内ならば有意に肝切除後の予後が良好であることを報告している。したがって単発症例に対する治療選択として、第一選択として肝切除、第二選択としてRFAも選択されると報告している<sup>6)</sup>。

肝切除とRFAを比較したランダム化比較試験(RCT)論文は4篇報告されており<sup>7-10)</sup>、2篇では肝切除が有意に予後良好であったが、2篇では両群に有意差を認めなかった。いずれも研究デザインや背景因子に問題があり、本邦の実情と乖離している。

## ■ 解説

肝細胞癌の治療方針を選択するにあたり肝予備能評価はChild-Pugh分類に基づいて行い、肝切除を考慮する場合はICG検査を含む肝障害度を用いる。肝機能良好ならば肝切除を推奨している。しかし、本邦と欧米では門脈圧亢進症例(食道静脈瘤の存

在または血小板数 10 万/ $\mu$ L 以下) に対する治療方針が異なっている。すなわち、欧米の BCLC システムでは門脈圧亢進症例の肝切除を避け、移植や RFA を選択するよう推奨している<sup>2)</sup>。本邦では術前の内視鏡的食道静脈瘤治療や系統的亜区域切除などを組み合わせることで安全に肝切除が施行されている。

Hasegawa らは肝切除 5,361 例, RFA 5,548 例, エタノール注入 2,059 例を後ろ向きに検討し前述の推奨を報告している<sup>6)</sup>。しかし、手術と手術以外の治療法のどちらが有用かについては、いまだ明確な前向きな検討によるエビデンスは得られていない。このことから、単発肝細胞癌に対して第一選択として肝切除, 3 cm 以下のものに関しては第二選択として焼灼療法という推奨とした。また、上記 Hasegawa らの報告は日本肝癌研究会データに基づく大規模解析でありエビデンスレベルも高いことから、推奨度は「強い推奨」とした。一方、既報の RCT は本邦の実情にそぐわず、肝切除と RFA の有効性に関する RCT である SURF 試験\* (UMIN000001795) の結果に期待が寄せられている。

#### ■ 参考文献

- 1) Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22. PMID: 8831597
- 2) Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2. PMID: 21374666
- 3) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 4) Ho MC, Huang GT, Tsang YM, et al. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 848-55. PMID: 19159983
- 5) Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-9. PMID: 11093728
- 6) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724-9. PMID: 23178708
- 7) Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-12. PMID: 21107100
- 8) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8. PMID: 16495695
- 9) Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794-802. PMID: 22634125
- 10) Liu H, Wang ZG, Fu SY, et al. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2016; 103: 348-56. PMID: 26780107

\*SURF 試験 : Efficacy of Surgery vs. Radio-frequency ablation on primary hepatocellular carcinoma trial

CQ  
12

## 2, 3 個肝細胞癌に対し, 推奨できる治療法は何か?

## 推奨

腫瘍径 3 cm 以内では肝切除または焼灼療法が推奨される。3 cm 超では第一選択として肝切除, 第二選択として塞栓療法が推奨される。 **(強い推奨)**

## ■ 背景

いくつかのアルゴリズムで 2 個および 3 個の肝細胞癌に対する推奨治療が示されている。これまでのエビデンスを基にどのような治療法が有効であるか検討した。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

1982 年 1 月から 2016 年 6 月までに報告された論文を対象に肝切除, 外科切除, RFA, 治療アルゴリズム, 腫瘍数, 腫瘍径, Child-Pugh 分類, 肝障害度をキーワードとして検索, 2 個および 3 個の肝細胞癌に対する治療成績を含む論文 532 篇のなかから 13 篇を一次選択した。これらのなかから結論が明確でないものを 8 篇除外し, 検索ワードに該当しないが本邦の実情に即するものを 4 篇ハンドサーチで追加した 9 篇を採用した。

CQ11 と同様に Child-Pugh 分類 A (および一部 B) で脈管侵襲, 肝外転移のない症例が根治的治療の対象となる。

腫瘍径 10 cm 以上の肝細胞癌に対する肝切除では 5 年生存率は 20~30% と報告され, 腫瘍の大きさによる手術適応の制限はないものと考えられる<sup>1-3)</sup>。腫瘍数 2 個以上の症例に対する肝切除と単発症例に対する肝切除を比較した検討では, 単発の長期成績が良好であるが複数個に対する切除禁忌となる要素は認められない<sup>4)</sup>。

一方, RFA の治療適応は 3 cm 以下, 3 個以下とする報告が多い。すなわち Murakami らは 3 cm 以下, 3 個以下あるいは 5 cm 以下単発の肝細胞癌患者に対して RFA あるいは肝動脈化学塞栓療法 (TACE) で治療された症例について局所再発率は RFA が有意に優れていた<sup>5)</sup>。この結果をもとに 3 cm 以下, 3 個以下を RFA の適応としている。Hasegawa らは 2, 3 個の肝癌を 2 cm 未満と 2~3 cm に分類し肝障害度 A, B 別の 8 群間で予後を比較した。肝障害度 A, 2~3 cm 群のみにおいて肝切除の無再発生存率が有意に良好であったが, 他の群では差を認めなかった<sup>6)</sup>。以上の根拠に基づいて 2~3 cm, 3 cm 以内では肝切除または RFA が推奨治療である。

Huang らはミラノ基準内の肝細胞癌について肝切除と RFA の成績を RCT により検討しており, 肝切除が有意に予後良好であった<sup>7)</sup>。さらに 3 cm 以上でも 2~3 個の肝機能良好な症例は肝切除の適応であり, 第一選択となる。一方, Llovet らは Child-Pugh 分類 A, B 症例の多発肝細胞癌に対して TACE を用いた RCT を実施し有効性を示している<sup>8)</sup>。したがって, 肝切除困難な症例では TACE が推奨される。



### ■ 解説

3個以内の肝細胞癌に対して最も局所コントロールに優れる方法は肝切除であり肝機能が許す範囲内で第一選択となる。一方、3 cm以下の小型肝細胞癌の場合はRFAも局所コントロールに優れており、現時点では肝切除とRFAとの間に長期成績の明確な有意差は認められない。肝切除とRFAに関するメタアナリシスでは肝切除後の生存率が有意に良好であったが<sup>9)</sup>、本邦の患者背景や医療現状とそぐわない内容であり、さらに検討が必要と考えられる。現在、初発肝細胞癌に対する治療選択の根拠となるエビデンスを確立することを目的とし、肝機能良好（Child-Pughスコア7点以下）かつ3 cm以下、3個以下の腫瘍条件を満たす初発症例を対象として、肝切除とRFAとのRCTが実施されている（SURF試験）。2015年8月に308例の登録が終了し症例の追跡中である。

以上より、現時点で得られるエビデンスを基に腫瘍径3 cm以内では肝切除またはRFAを推奨し、3 cm超では第一選択として肝切除、第二選択として塞栓療法を推奨する。いずれも大規模データに基づいており臨床的にも普及していることから、強い推奨とした。

### ■ 参考文献

- 1) Lee NH, Chau GY, Lui WY, King KL, Tsay SH, Wu CW. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter. *Br J Surg* 1998; 85: 1654-7. PMID: 9876069
- 2) Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 592-602. PMID: 12022599
- 3) Liao KH, Ruo L, Shia J, et al. Outcome of partial hepatectomy for large (>10 cm) hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1948-55. PMID: 16196045
- 4) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 5) Murakami T, Ishimaru H, Sakamoto I, et al. Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: rate and risk factors for local recurrence. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 696-704. PMID: 17497071
- 6) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724-9. PMID: 23178708
- 7) Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-12. PMID: 21107100
- 8) Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9. PMID: 12049862
- 9) Ni JY, Xu LF, Sun HL, Zhou JX, Chen YT, Luo JH. Percutaneous ablation therapy versus surgical resection in the treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 21,494 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 2021-33. PMID: 24072235



CQ  
13

## 4 個以上肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

第一選択として塞栓療法が推奨される。第二選択として肝動注化学療法または分子標的治療薬が推奨される。(強い推奨)

## ■ 背景

いくつかのアルゴリズムで多発肝細胞癌に対する推奨治療が示されており、本ガイドライン2013年版発行後に新たな知見も散見される。これまでのエビデンスを基にどのような治療法が有効であるか検討した。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

1982年1月から2016年6月までに報告された論文のなかからTAE, TACE, TAI, ソラフェニブ, 治療アルゴリズム, treatment allocation をキーワードとして検索, 多発肝細胞癌に対する治療成績を含む論文497篇のなかから10篇を一次選択した。これらのなかから結論が明確でないものを7篇除外し, 検索ワードに該当しないが本邦の実情に即するものを2篇ハンドサーチで追加した5篇を採用した。

腫瘍数と肝切除後の成績とを検討した報告では複数個切除で長期成績は低下するが, 肝予備能と切除範囲を適切に判断することで安全に肝切除を施行できる<sup>1)</sup>。しかし, 腫瘍数に基づく切除限界に関する明確なエビデンスは見当たらず, 一般的に局所治療で推奨されている3個以下を肝切除適応としている。したがって4個以上の場合は肝切除, RFA 以外の治療法が推奨される。

LlovetらはChild-Pugh分類Cを除く多発肝細胞癌112例を肝動脈塞栓療法(TAE)37例, TACE40例, 対症療法35例に群分けし予後を比較したところ, TACE群は有意に予後良好であった<sup>2)</sup>。TakayasuらはTACEを施行された4,966例の肝細胞癌患者を腫瘍数, 腫瘍径, 肝機能で層別化し比較したところ, 本ガイドライン第3版の適応は妥当であると報告している<sup>3)</sup>。一方, Nouseらは進行肝細胞癌に対して5-FUとシスプラチンを用いた肝動注化学療法の有効性を検討し, プロペンシティスコアでマッチさせた比較で, 肝動注化学療法群は未治療群に比較して有意に良好な生存が得られたと報告している<sup>4)</sup>。また, Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) 試験では切除不能およびTACE不応進行症例についてソラフェニブ投与群とプラセボ投与群の二重盲検ランダム化比較試験が行われ, ソラフェニブ投与群の有効性が示された<sup>5)</sup>。これらの結果から4個以上の症例には第一選択としてTACE/TAEが推奨され, TACE/TAE不応の場合は第二選択として肝動注化学療法または分子標的治療薬が有効であると考えられる。

## ■ 解説

多発肝細胞癌に対して肝切除, 化学療法併用肝切除, TACEなどが有効という報告

は散見されるがいずれも少数のケースレポートであったり対照群の設定が不明確であったりする。腫瘍数に基づいた治療限界に関するエビデンスレベルの高い報告はいまだ見当たらない。一般的に肝切除やRFAでは3個以下が妥当な治療限界と認識されている。多数症例を層別化した比較試験により腫瘍数が4個以上ならばTACE/TAEを第一選択とするのが妥当と考えられる。また、TACE/TAE不応の症例では肝動注化学療法や分子標的治療薬を採用するのが適当である。以上のエビデンスに基づいて、4個以上肝細胞癌に対しては第一選択としてTACE/TAEを推奨し、第二選択として肝動注化学療法または分子標的治療薬を推奨した。いずれの治療法も臨床的に汎用され十分なコンセンサスが得られており強い推奨とした。一方、肝外転移を有する場合や門脈腫瘍栓を有する場合には、これらの治療法は妥当とはいえず、他CQを参照されたい。

#### ■ 参考文献

- 1) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 2) Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9. PMID: 12049862
- 3) Takayasu K, Arii S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012; 56: 886-92. PMID: 22173160
- 4) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013; 109: 1904-7. PMID: 24008659
- 5) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90. PMID: 18650514

**CQ**  
**14**
**肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？**
**推奨**

肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌は、ミラノ基準内であれば肝移植が推奨される。(強い推奨)

**■ 背景**

肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝硬変は、予後不良の末期肝臓病であり、各種治療への忍容性も低い。このため、肝細胞癌合併のいかんによらず、肝移植のみが予後に貢献できる治療とされている。しかし、実際の臨床現場では、近年著しく進歩した低侵襲な治療が、肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対して行われている場合も少なくない。そのため、肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対して推奨できる治療について検討した。

**■ サイエнтиフィックステートメント**

1982 年 1 月から 2016 年 6 月までに報告された肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) または末期肝硬変に合併した肝細胞癌の治療成績を含む論文 409 篇のなかから 47 篇を一次選択した。このうち症例数の少ない報告を除外し、治療の対象と選択基準が明確な 4 篇を採用した。

Mazzaferro らはミラノ基準内（脈管侵襲と肝外転移なし、単発では腫瘍径 5 cm 以下、多発では腫瘍数 3 個以下で腫瘍径が 3 cm 以下）の肝細胞癌を対象に肝移植を行い、Child-Pugh 分類 C 15 例の移植後生存率が 1 年：93%、3 年：93%、4 年：80%、また無再発生存率が 1 年：93%、3 年：86%、4 年：86%と、Child-Pugh 分類 A/B の移植成績と同等であったことを報告している<sup>1)</sup>。また、本邦の多施設での肝細胞癌に対する生体肝移植施行例をまとめた報告では、Child-Pugh 分類 C 156 例の移植後生存率が 1 年：75.1%、3 年：68.7%、再発率が 1 年：9.9%、3 年：16.1%であり、Child-Pugh 分類 A/B と同等の成績が示されている<sup>2)</sup>。一方、ミラノ基準内の肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入 (PEI) と肝移植の成績を多施設共同で後ろ向きに調査した報告では、Child-Pugh 分類 C では、平均生存期間が肝移植群 95.3 カ月に対して PEI 群 31.5 カ月、無再発期間が肝移植群 139.0 カ月に対して PEI 群 34.8 カ月であり、PEI に比べて肝移植の成績が優れていた<sup>3)</sup>。また、塞栓療法に関する 443 例の肝細胞癌に対する後ろ向きの検討では、Child-Pugh 分類 C では塞栓療法後 6 週以内の死亡および緊急肝移植の危険性が Child-Pugh 分類 A の 5.4 倍、不可逆的な肝障害が出現する危険性が 59 倍であったと報告されている<sup>4)</sup>。

**■ 解説**

肝細胞癌に対する肝移植は、腫瘍進行度がミラノ基準内であれば良好な予後が期待できる。欧米での肝細胞癌に対する移植は、背景肝の状態を問わないため、代償期肝

硬変の患者が一定数含まれた報告である。しかし、非代償性肝硬変に合併した肝細胞癌に対する本邦の移植成績も欧米からの報告と同様に良好であり、肝障害度C(Child-Pugh 分類C)の肝細胞癌は、ミラノ基準内であれば肝移植が推奨されると結論した。

その他の既存の治療については、肝障害度C(Child-Pugh 分類C)の肝細胞癌に対して安全に行い得るかどうか、また予後に貢献できるかが問題となる。肝障害度C(Child-Pugh 分類C)の肝細胞癌に対する肝切除は、まとまった報告がなく、一般に適応外として取り扱われていると考えられる。局所療法のなかでPEIに関しては、治療後短期の生存曲線は肝移植を若干上回るものの、最終的な予後は肝移植と比較して不良であった。この結果からは、短期的な治療安全性は問題ないものの、長期的な治療効果には乏しいと判断した。近年局所療法の主体となっている焼灼療法に関するまとまった報告は、今回の検索範囲では認められなかった。塞栓療法の長期生存に関する報告はなかったが、今回検索した論文の結果から、肝障害度C(Child-Pugh 分類C)の肝細胞癌に対する施行は合併症の危険性が高いと判断した。分子標的治療薬に関する報告は限られたものしか認められなかった。以上から、肝移植以外の治療を肝障害度C(Child-Pugh 分類C)の肝細胞癌に推奨するだけの根拠は得られなかった。また、無治療と比較して、肝移植以外の何らかの治療を行った場合に予後改善効果を認めたとする報告も少数認められ、これらを根拠にChild-Pugh 分類Cにおいて、肝移植以外の治療選択肢をガイドラインとして示すべきという意見もあった。改訂委員会内で慎重に検討したところ、ほとんどが患者選択バイアスを否定できない報告であり、治療による肝不全や合併症のリスクを考慮すると、移植以外の積極的な治療を推奨するまでには至らないと判断した。Child-Pugh 分類Cの移植以外の治療については、症例と治療方法を慎重に選択する必要がある。

#### ■ 参考文献

- 1) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 14; 334: 693-9. PMID: 8594428
- 2) Todo S, Furukawa H; Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451-9. PMID: 15319716
- 3) Andriulli A, de Sio I, Solmi L, et al. Survival of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection or liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1355-63. PMID: 15497162
- 4) Garwood ER, Fidelman N, Hoch SE, Kerlan RK Jr, Yao FY. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transpl* 2013; 19: 164-73. PMID: 23008091

## CQ 15-1

### 肝細胞癌の骨転移・脳転移に対して放射線治療は有効か？

#### 推奨

骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うよう推奨される。 **(強い推奨)**  
 脳転移に対しては全脳照射と定位照射の両方あるいは一方を用いて治療を行うよう推奨される。 **(強い推奨)**

#### ■ 背景

転移性脳腫瘍および転移性骨腫瘍に関しては、原発臓器を限定しないで行われたRCTが多数報告されており、放射線治療が標準的に行われている。固形癌に関する限り一般的には、原発臓器や病理組織型によって放射線治療の方針を変えることのエビデンスは確立していない。骨転移・脳転移に対する放射線治療の有効性および意義について、肝細胞癌に限定した特定の治療方針の必要性を検討した。

#### ■ サイエнтиフィックステートメント

第3版のCQ51を引き継いで本CQは作成された。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて2012年から2016年6月の文献を検索したところ、168篇の文献が該当した。これらのなかからタイトルおよび抄録に基づいて52篇を一次選択し、その後、一次選択した文献の本文の内容を検討した。肝細胞癌の骨転移もしくは脳転移に対する放射線治療成績に関する文献を後ろ向き研究を含めて選択し、また、原発臓器を限定しない骨転移もしくは脳転移を対象としたRCT、システマティックレビューおよびメタアナリシスを選択した結果、12篇が二次選択され、前版で採択された7篇と合わせて合計19篇を採用した。

肝細胞癌のみの骨転移を対象としたエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていないが、他臓器原発の癌からの骨転移患者を対象にしたRCTおよびそれらの研究を対象としたメタアナリシスから、骨転移による疼痛緩和に対する放射線治療の有効性は一貫して示されている<sup>1-3)</sup>。しかし、これらのRCTに肝細胞癌症例が含まれているものはほとんどない。肝細胞癌の骨転移症例に放射線治療を行った後ろ向き解析でも、疼痛緩和の効果は報告されているものの<sup>4-7)</sup>、他臓器の癌からの骨転移に対する放射線治療と比較して、治療効果が低い傾向や高線量投与での有効性を指摘する報告も複数あり<sup>8-11)</sup>、一般的な骨転移とは異なる線量分割法での放射線治療が望ましい可能性も示唆されている。

転移性脳腫瘍についても、肝細胞癌のみを対象としたエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていない。他臓器原発の癌からの脳転移患者を対象にしたRCTおよびメタアナリシスに基づき、全脳照射および定位放射線治療を適切に組み合わせた治療が標準治療として確立している<sup>12-16)</sup>。肝細胞癌の脳転移症例を対象にした文献は後ろ向き解析のみしかみられないものの、放射線治療を行うことによって無治療の場合よ

りも生存期間が延長するとの報告が複数みられる<sup>17-19)</sup>。

### ■ 解説

遠隔転移に対する治療に際して重要な点は、腫瘍による症状の緩和および予防である。特に、脳転移例では腫瘍制御が生存に直結することとなるため、適切な治療方針の選択は極めて重要である。原発臓器を限定することなく骨転移・脳転移を組み込んだ放射線治療についてのRCTは多数行われており、それらの結果はほぼ一貫している。一般には放射線治療の適応や線量分割法を、原発臓器や病理組織型によって調整することのエビデンスは乏しく、その点では治療方針に関してのエビデンスは十分に確立していると考えられる。ただしサイエンティフィックステートメントにも示したとおり、肝細胞癌の遠隔転移例を組み込んで行われているエビデンスレベルの高い研究はほとんどなく、肝細胞癌の遠隔転移に対してこれらの記載が当てはまるか否かはわからない。

肝細胞癌のみの骨転移もしくは脳転移を対象とした報告は後ろ向き研究がいくつかみられるのみで、エビデンスは限られているが、放射線治療の意義を否定する文献はみられず、他の臓器の癌の骨転移・脳転移と同様の基準で適応を決めてかまわないと考えられる。ただし、ほかの原発臓器の癌を対象とした放射線治療よりもその成績が低い傾向を示し、治療強度を上げることが提唱する文献が複数みられる。しかし、特定の線量分割法が優れるとする報告も認められない。

これらのことから、骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うよう推奨される、脳転移に対しては全脳照射と定位照射の両方あるいは一方を用いて治療を行うよう推奨されるとした。これらの推奨度は、肝癌診療ガイドライン改訂委員会の推奨決定会議にて、高いエビデンスはないものの、臨床的な妥当性やメリットを考慮され全員一致で、「強い推奨」となった。

### ■ 参考文献

- 1) Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 112-24. PMID: 22130630
- 2) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001793. PMID: 10796822
- 3) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605. PMID: 12573746
- 4) Choi C, Seong J. Predictive factors of palliative radiotherapy response and survival in patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015; 9: 94-102. PMID: 25071067
- 5) Habermehl D, Haase K, Rieken S, Debus J, Combs SE. Defining the role of palliative radiotherapy in bone metastasis from primary liver cancer: an analysis of survival and treatment efficacy. *Tumori* 2011; 97: 609-13. PMID: 22158492
- 6) Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. External beam radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma: multiple fractions compared with an 8-Gy single fraction. *Nagoya J Med Sci* 2014; 76: 91-9. PMID: 25129995



- 7) Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N, Fukushima S, Saito T. Radiation therapy and palliative care prolongs the survival of hepatocellular carcinoma patients with bone metastases. *Intern Med* 2016; 55: 1077-83. PMID: 27150858
- 8) Choi SH, Chang JS, Jeong YH, Lee Y, Yun M, Seong J. FDG-PET predicts outcomes of treated bone metastasis following palliative radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 1118-25. PMID: 24528941
- 9) Choi Y, Kim J, Lee I, Seong J. Dose escalation using helical tomotherapy improves local control in spine metastases from primary hepatic malignancies. *Liver Int* 2014; 34: 462-8. PMID: 23859251
- 10) Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, et al. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2167-71. PMID: 9820391
- 11) Nakamura N, Igaki H, Yamashita H, et al. A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma (HCC). *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 38-43. PMID: 17142252
- 12) Chang UK, Kim MS, Han CJ, Lee DH. Clinical result of stereotactic radiosurgery for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: comparison with conventional radiation therapy. *J Neurooncol* 2014; 119: 141-8. PMID: 24803002
- 13) Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111: 334-6. PMID: 5541678
- 14) Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD006121. PMID: 20556764
- 15) Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 710-7. PMID: 25752382
- 16) Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012; 118: 2486-93. PMID: 21887683
- 17) Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009; 91: 307-13. PMID: 18949445
- 18) Park TY, Na YC, Lee WH, et al. Treatment options of metastatic brain tumors from hepatocellular carcinoma: surgical resection vs. gamma knife radiosurgery vs. whole brain radiation therapy. *Brain Tumor Res Treat* 2013; 1: 78-84. PMID: 24904896
- 19) Yamakawa Y, Moriguchi M, Aramaki T, et al. Brain metastasis from hepatocellular carcinoma: The impact of radiotherapy on control of intracranial hemorrhage. *Hepatol Res* 2015; 45: 1071-5. PMID: 25470452



## CQ 15-2 肝細胞癌の肝外転移（肺転移，副腎転移，リンパ節転移，播種）に対する有効な治療法は何か？

### 推奨

肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する標準治療は分子標的治療薬である。

(強い推奨)

肝内病変がない，もしくは良好にコントロールされている場合には，肺転移，副腎転移，リンパ節転移，播種病変に対して局所療法（切除を含む）が選択されることがある。

(弱い推奨)

### ■ 背景

肝外転移を伴う肝細胞癌は一般には肝内病変も進行していることが多い。このような進行肝細胞癌に対する治療方針はCQ43で検討されているが，肝内病変が制御可能かつ肝外転移に局所治療を検討しうような状況もしばしば認められる。本CQでは主にこのような場合における局所治療を念頭に肝外転移（肺転移，副腎転移，リンパ節転移，播種）に対する有効な治療方針を検討した。

### ■ サイエнтиフィックステートメント

1982年1月1日より2016年6月30日の間に発表された肝細胞癌の肝外転移，肺転移，リンパ節転移，副腎転移，播種についての英文論文のうち，治療に関するもので，放射線治療ないしIVR（interventional radiology），化学療法，切除，塞栓療法，TACE，RFA，凍結融解療法，HIFU（high-intensity focused ultrasound）を主題とする論文473篇を検索，そのうち症例報告ならびに症例数5例以下の論文，システマティックレビューではないレビューを除く68篇を一次選択として抽出し内容を検討した。二次選択として，肺転移，リンパ節転移，播種の切除についての論文については症例数30例以上，副腎転移については比較的症例数が少ないため20例以上のものを選択し，ガイドラインで扱うのに十分なデータであるかを検討し，肝外病変を有する進行肝細胞癌に対する全身化学療法に関する文献，ならびに肝外病変の治療が明確に述べられていない文献を除き，最終的に17篇を採用した。

肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する標準治療は，CQ43で検討されているとおり分子標的治療薬であり，本CQは肝外転移に対する局所療法に焦点をあてて検討した。

肺転移の切除治療については比較的多く報告されており，症例数30例以上の報告が7篇あり，肝移植後の肺転移治療を除くと，切除後の5年生存率は27.5から66.9%と報告されている<sup>1-6)</sup>。肝移植後の肺転移切除も報告されており，切除後の2年生存率30.6%と悪いが，非切除は2年生存率0%であり，切除で長期予後が得られる可能性が述べられている<sup>7)</sup>。また，肺切除と異なり一般的な治療ではないが，32例の肝細胞癌肺転移患者にRFAを施行し生存期間中央値37.7カ月，気胸など合併症率25%との報告もあった<sup>8)</sup>。

副腎転移の治療に関しては少数だが肝内病変がコントロールされていれば切除の方が他治療より予後良好であるとの報告<sup>9)</sup>、肝移植後の再発も含めた異時性の副腎転移 26 例に対して副腎摘出を行い、長期予後を得る可能性があるとの報告がある<sup>10)</sup>。

リンパ節転移に関しては、非切除と比べ切除が<sup>11)</sup>、ないしは肝内病変のみに対して TACE を行った群に比べリンパ節転移に対しても TACE を行った群の方が予後良好である<sup>12)</sup>と報告されている。日本肝癌研究会の全国調査における 112 例のリンパ節転移切除症例では、5 年生存率が 29.5%であったと報告されている<sup>13)</sup>。

播種の治療については、2 篇の論文が採択され、肝機能が保たれている場合には播種切除が非切除と比べ予後が良好であること<sup>14)</sup>、播種切除後 39%の 5 年生存率を得られ、肝内病変がない、もしくは良好にコントロールされている場合は播種切除の意義があると報告されている<sup>15)</sup>。

その他の局所療法としては、多発肺転移および副腎・リンパ節転移に対する強度変調放射線治療のひとつである helical tomotherapy の緩和治療効果が報告されている<sup>16)</sup>。

これらの肝外転移の局所療法の報告には、肝内病変のコントロールが重要であることを述べた報告が多く<sup>3,9,15)</sup>、また、肝外転移を有する肝細胞癌 342 例の報告でも、予後を規定するのは performance status (PS) と肝内病変の脈管侵襲であるとされている<sup>17)</sup>。

## ■ 解説

本 CQ は、肝細胞癌の肝外病変の治療に焦点をあてて文献が検討されたが、この分野においては対象が非常に限られてしまうため、RCT やメタアナリシスはなく、検索・検討されたのは後ろ向き研究の結果のみであり、エビデンスレベルの高い論文はない。進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬の生存期間延長効果のエビデンスを示した論文における肝外転移を有する症例のサブグループ解析では生存期間延長効果が統計学的有意差をもたなかった<sup>18,19)</sup>が、研究の主目的ではないサブグループ解析の結果のもつ意義は少なく、症例数が増えれば有意に生存期間を延長する結果を得たであろうとの解釈のもと、CQ43 に準じ PS 良好かつ肝機能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例において、肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する標準治療は分子標的治療薬であると強く推奨された。

ただし、肝内病変が良好にコントロールされている場合に限り、肝細胞癌肝外転移（肺転移、副腎転移、リンパ節転移、播種）治療の一つの選択肢として、複数の後ろ向き研究の結果をもとに、肝内病変の治療とともに肝外転移に対する局所療法（切除を含む）が選択されることもあると弱く推奨された。

## ■ 参考文献

- 1) Kuo SW, Chang YL, Huang PM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 992-7. PMID: 17151787
- 2) Han KN, Kim YT, Yoon JH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung Cancer* 2010; 70: 295-300. PMID: 20353879
- 3) Lee CY, Bae MK, Park IK, et al. Surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular

- carcinoma: analysis of prognosis in relation to primary control. *J Surg Oncol* 2010; 101: 239-43. PMID: 20127898
- 4) Yoon YS, Kim HK, Kim J, et al. Long-term survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2795-801. PMID: 20517683
  - 5) Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 376-82. PMID: 21727012
  - 6) Kow AW, Kwon CH, Song S, Kim JM, Joh JW. Clinicopathological factors and long-term outcome comparing between lung and peritoneal metastasectomy after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a tertiary institution. *Surgery* 2015; 157: 645-53. PMID: 25794626
  - 7) Hwang S, Kim YH, Kim DK, et al. Resection of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *World J Surg* 2012; 36: 1592-602. PMID: 22411088
  - 8) Hiraki T, Yamakado K, Ikeda O, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 741-8. PMID: 21531575
  - 9) Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al. What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? *J Surg Oncol* 2007; 96: 32-6. PMID: 17345596
  - 10) Ha TY, Hwang S, Ahn CS, et al. Resection of metachronous adrenal metastasis after liver resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2014; 31: 428-35. PMID: 25573138
  - 11) Tomimaru Y, Wada H, Eguchi H, et al. Clinical significance of surgical resection of metastatic lymph nodes from hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2015; 45: 1112-20. PMID: 25205550
  - 12) Wu H, Liu S, Zheng J, Ji G, Han J, Xie Y. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2015; 112: 372-76. PMID: 26368066
  - 13) Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, et al. Impact of histologically confirmed lymph node metastases on patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Ann Surg* 2014; 259: 166-70. PMID: 23532111
  - 14) Lin CC, Liang HP, Lee HS, et al. Clinical manifestations and survival of hepatocellular carcinoma patients with peritoneal metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 815-20. PMID: 19655437
  - 15) Takemura N, Hasegawa K, Aoki T, et al. Surgical resection of peritoneal or thoracoabdominal wall implants from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2014; 101: 1017-22. PMID: 24828028
  - 16) Jang JW, Kay CS, You CR, et al. Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 412-8. PMID: 18963538
  - 17) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-83. PMID: 21437884
  - 18) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90. PMID: 18650514
  - 19) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, 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* 2009; 10: 25-34. PMID: 19095497

CQ  
16

## 脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する有効な治療は何か？

## 推奨

塞栓療法, 肝切除, 肝動注化学療法または分子標的治療薬が推奨される。(強い推奨)  
ただし, 各症例の条件を考慮して選択する (以下詳述)。

## ■ 背景

本ガイドラインでは脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して, 限定的な CQ は記載されていなかった。今回の改訂において新たな CQ として脈管侵襲陽性肝細胞癌を設定し, 特に門脈腫瘍栓陽性例について有効な治療法を検討した。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

1982 年 1 月から 2016 年 6 月までに報告された論文のなかから門脈腫瘍栓, 外科切除, 化学療法, 治療アルゴリズム, treatment allocation をキーワードとして検索, 脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する治療に関する 578 編のなかから 35 編を一次選択した。これらのなかから結論が明確でないもの 26 篇を除外し, 検索ワードに該当しないが本邦の実情に即するもの 3 篇をハンドサーチで追加した 12 編を採用した。

前向き試験 (nonrandomized) による脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する TACE (84 例) と対症療法 (80 例) の長期成績比較では, 1 年生存率は 30.9% vs. 9.2% と TACE の有効性が報告されている<sup>1)</sup>。

門脈腫瘍栓を伴った症例に対する肝切除の 5 年生存率は 10~38% と報告され, 外科治療により一定の延命効果が得られている<sup>2,3)</sup>。Kokudo らは門脈腫瘍栓合併肝細胞癌患者の肝切除群 (2,093 例) と他治療群 (4,381 例) を解析, 背景がマッチした 1,058 例について比較した。Child-Pugh 分類 A で肝切除群は有意に予後良好であり, 腫瘍栓が門脈一次分枝に限局していれば肝切除は効果的であると報告している<sup>4)</sup>。また, Ku らは肝切除にドキシソルビシンを用いた肝灌流療法を組み合わせた治療の報告を行っているが, 効果は限定的であった<sup>5)</sup>。

Nouso らは進行肝細胞癌の門脈腫瘍栓症例に対する肝動注化学療法の有用性を検討している。背景をマッチさせた門脈腫瘍栓を伴う群で 5-FU とシスプラチンを用いた肝動注化学療法により延命効果 (動注群 vs. 未治療, 生存期間中央値 7.9 カ月 vs. 3.1 カ月) があることを報告している<sup>6)</sup>。

分子標的治療薬に関しては, SHARP 試験のサブグループ解析が行われている。脈管侵襲を伴った肝細胞癌 231 例についてソラフェニブ群 (108 例) とプラセボ群 (123 例) の累積生存を比較すると, ソラフェニブ群で 3.2 カ月の延命効果が得られた<sup>7)</sup>。

肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌について, 日本肝癌研究会の全国データを用いた大規模コホート研究の結果が本ガイドライン公聴会後に公表されたが, それによると, Child-Pugh 分類 A の肝機能で下大静脈腫瘍栓合併例を除く肝静脈腫瘍栓合併肝細胞

癌 1,021 例で、切除群 (540 例) と非切除群 (481 例) の生存期間を比較すると、中央値で 4.47 年/1.58 年と前者が有意に良好で、背景をそろえた解析でも有意な差がみられた<sup>8)</sup>。

### ■ 解説

進行肝細胞癌では門脈内へ進展しやすく門脈腫瘍栓は最も重要な予後規定因子である。術前画像診断可能な門脈腫瘍栓は一般に V<sub>p2</sub>, V<sub>p3</sub>, V<sub>p4</sub> であり、そのような肝細胞癌に対する効果的治療法に関する高エビデンスレベルの報告は乏しく少数の経験から試験的治療まで多岐にわたり散見される。すなわち肝機能、腫瘍条件、脈管侵襲の程度に応じて、個別に治療戦略が立てられているのが現状である。『原発性肝癌取扱い規約第 6 版』では V<sub>p3</sub>, V<sub>p4</sub> の大脈管に腫瘍栓がある場合は肉眼的にすべて切除されても根治度 C として扱うと規定されている。したがって、現在報告されている治療法のなかからエビデンスレベルが高く、本邦で扱いやすいものを採用するのが妥当と考えられる。

推奨で示した 4 種の治療法についてどれを強く推奨するかというデータはなく、V<sub>p</sub> の状況によっては禁忌といえる場合もある。たとえば推奨する治療選択の一つに挙げてはいるが、V<sub>p3</sub>, V<sub>p4</sub> に対する塞栓療法は肝梗塞や肝膿瘍のリスクがあり、慎重に行うべきである。V<sub>p2</sub> に限局した単発肝癌は良い手術適応であり、V<sub>p3</sub> でも比較的肝機能が保たれていて (Child-Pugh 分類 A)、肉眼的に切除できれば、他治療法では得がたい良好な成績が報告されており、肝切除を第一に考慮してもよい。多発例で広範囲に脈管侵襲が存在するなど、TACE や切除の適応外となる場合は文献 6 と 7 のデータを根拠に肝動注化学療法や分子標的治療薬も推奨される。

一方、海外では <sup>90</sup>Yttrium を用いた放射線治療の有効性<sup>9)</sup>、3 次元原体照射法による延命効果<sup>10)</sup>、<sup>90</sup>Yttrium Resin Microspheres による塞栓療法の有効性<sup>11)</sup> など放射線治療に関する報告も散見されるが、効果が不確実であり、本邦で施行できないという現実的な問題がある。また全身化学療法の報告もみられるがいまだ一定の効果が得られていない<sup>12)</sup>。

また、一般的に脈管侵襲とは門脈腫瘍栓のことを意味し、肝静脈腫瘍栓や胆管腫瘍栓に限定した治療成績に関するまとまった報告は皆無だった。しかし、文献 8 を根拠に肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌については、門脈腫瘍栓同様、比較的肝機能が保たれ、かつ肉眼的に切除可能であれば、肝切除の適応を考慮してよい。他治療に関する十分なエビデンスを有する報告はなく、肝静脈腫瘍栓に特化した推奨には至らない。

推奨決定会議では本 CQ の推奨に関しては意見が分かれ、他の CQ に比して長時間を割き、徹底的に議論がなされた。その結果、期待される治療効果を鑑み、塞栓療法/肝切除を第一選択、肝動注化学療法/分子標的治療薬を第二選択として推奨することになり、いったん公聴会およびパブリックコメントにて供覧された。しかし、V<sub>p3</sub>, V<sub>p4</sub> に対する TACE のリスクからこれを第一選択と扱うことに対する慎重意見や、本邦における肝動注化学療法や分子標的治療薬の実施頻度からこれらを第二選択とすることによる日常臨床との解離の懸念が複数の専門医から示された。そこで、あらためて改訂委員会でも検討したが、本 CQ の推奨の根拠として取り上げた論文は、いずれも



ある選択基準によって症例を絞って検討されており、脈管侵襲症例全般をカバーする十分なエビデンスとはいえないという反論もあり、意見の一致は得られなかった。4つの治療選択肢に対し、現時点で普遍的に順位をつけることは困難と考え、委員長判断として、あえて順位をつけずに4選択肢を並列に推奨することに決定した。今後、本CQに答えるエビデンスレベルの高いデータが報告され、より具体的で明確な推奨を示せるようになることを期待したい。

以上より、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対しては、塞栓療法、肝切除、肝動注化学療法、分子標的治療薬を推奨する。腫瘍・肝機能を含めた諸条件を総合的に考慮し、個々の症例で慎重に治療法を選択するのが望ましい。

### ■ 参考文献

- 1) Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 413-20. PMID: 20839057
- 2) Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005; 137: 403-10. PMID: 15800485
- 3) Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013; 257: 929-37. PMID: 23426336
- 4) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016; 65: 938-43. PMID: 27266618
- 5) Ku Y, Iwasaki T, Tominaga M, et al. Reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for multiple advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 53-60. PMID: 14685100
- 6) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013; 109: 1904-7. PMID: 24008659
- 7) Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-9. PMID: 22727733
- 8) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017; 66: 510-7. PMID: 28437844
- 9) Kokabi N, Camacho JC, Xing M, et al. Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer* 2015; 121: 2164-74. PMID: 25847227
- 10) Nakazawa T, Adachi S, Kitano M, et al. Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. *Oncology* 2007; 73: 90-7. PMID: 18337620
- 11) Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011; 54: 868-78. PMID: 21618574
- 12) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; 106: 1990-7. PMID: 16565970