

第 5 章

穿刺局所療法

● はじめに

肝細胞癌の局所療法は、1970年代よりさまざまな治療法が本邦より開発・報告されてきた。当時は、CT/MRIや超音波検査はまだ臨床現場に登場しておらず、もっぱら触診・アルファフェトプロテイン（AFP）値・肝シンチグラム・腹部血管造影検査で肝細胞癌が診断されていた。そういった状況のなかで血管造影手技の治療への応用が試みられた。1979年に山田ら¹⁾によって報告された肝動脈塞栓療法（transcatheter arterial embolization；TAE）は、肝細胞癌の局所療法の有効性が明らかにされた最初の治療法といえる。

その後は、超音波診断装置の普及と進歩によって発見される最小肝癌の大きさが5 cmから2 cmへと診断精度が向上した時期であり、超音波を駆使した診断と治療法の開発が行われた。1983年に杉浦ら²⁾は経皮経肝門脈造影での食道静脈瘤治療から着想を得て、純エタノールを腫瘍内に注入する治療法（percutaneous ethanol injection；PEI）を報告した。PEIはその後に登場する超音波ガイドによる穿刺治療の原点といえる治療法である。また、手技が比較的簡便で局注針やエタノールも安価であったため、本邦のみならず世界中に瞬く間に広まり、高い評価を受ける治療法となった。しかし、隔壁が存在する肝細胞癌では、腫瘍内にエタノールが均一に拡散せずに腫瘍残存や局所再発を来す問題点があった。

こうしたPEIの欠点を克服するべく、穿刺した電極針から通電により腫瘍を熱凝固させる治療法が開発された。当時、外科領域で使用されていたマイクロ波を経皮的に応用したマイクロ波凝固療法（microwave coagulation therapy；MCT）を1994年にSekiら³⁾が発表した。ただMCTによって均一な凝固壊死が得られるようになったものの、獲得しうる壊死範囲が小さいことや胆管損傷などの合併症も多かったことがMCTの難点であった。

1995年にRossiら⁴⁾が小肝細胞癌に対してラジオ波焼灼療法（radiofrequency ablation；RFA）を行い、良好な治療成績を報告した。本邦では1999年以降にRFAが導入され、1回焼灼あたりの壊死範囲が大きいこと、MCTに比べて合併症が少ないことから多くの施設に急速に広まった。2004年4月からはRFAも保険適用となり、現在ではRFAが穿刺局所療法の標準的治療とされるに至っている。

また、医療機器や造影剤などの画像技術の進歩はRFAの治療効果の向上に大きく貢献している。造影超音波検査については、1999年にレボビスト[®]、2007年にソナゾイド[®]が超音波造影剤として認可され、超音波ガイド下で行われるRFAにおいて病変の視認性の向上がもたらされた。Fusion imagingについては、2003年に日立メディコ（現・日立製作所）から市販されたReal-time Virtual Sonography（RVS）[®]が先駆けのイメージング・テクノロジーである。それまで別々の画像情報であった超音波とCT/MRIのvolume dataの情報が双方向性のsynchronized imageとして臨床応用可能となり、穿刺局所治療の支援画像としてなくてはならない技術となっている。また、マイクロカテーテルとガイドワイヤーの進歩によって、腫瘍の栄養血管のみを超選択的に塞栓するsuperselective TACEが可能となり、RFAとの併用療法でさらなる相乗

効果と少ない合併症が達成されるようになった。今回の改訂では、TACEと穿刺局所療法の組み合わせにより、大型肝癌の予後が改善することも最新のエビデンスとして追加された。

穿刺局所療法は治療デバイスの開発とガイドとなる画像技術の進歩などと相まって日々進歩を遂げている。今後も穿刺局所療法における新知見の登場が期待される。

■ 参考文献

- 1) 山田龍作, 中塚春樹, 中村建治, 他. 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy—15例の経験—. 肝臓 1979; 20: 595-602.
- 2) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他. 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 1983; 24: 920.
- 3) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 1994; 74: 817-25. PMID: 8039109
- 4) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. Cancer J Sci Am 1995; 1: 73-81. PMID: 9166457

CQ
31

穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？

推奨

穿刺局所療法の適応は Child-Pugh 分類 A あるいは B の症例で、腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍数 3 個以下である。 (強い推奨)

■ 背景

肝切除、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) のいずれもが施行可能な患者が存在した場合、治療アルゴリズムでは原則として、肝切除、穿刺局所療法、TACE の順に推奨されている。セカンドラインとしての穿刺局所療法の位置づけは、ファーストラインである肝切除、サードラインである TACE との推定される予後の差によって決定されるが、その予後の差は肝機能と腫瘍条件によって変化することが推定される。穿刺局所療法の適応を他治療との比較から設定可能か検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

本 CQ は 2013 年版 (第 3 版) の CQ32 の引き継ぎであるため、第 3 版と同じ検索式を用いて 2012 年 1 月から 2016 年 6 月までに発表された論文を追加検索した。636 篇の論文から 85 篇を一次選択として抽出した。次に「他治療 [切除, TACE, best supportive care (BSC)] との比較試験 [ランダム化比較試験 (RCT), non-RCT] を採用する」との判断基準から 27 篇を二次選択で抽出し、第 3 版の 12 篇と合わせて計 39 篇を採用した。この 39 篇のなかから、さらに「高いエビデンスレベル」「症例数の多さ」という基準から最終的に 12 篇を採択した¹⁻¹²⁾。

RFA と外科切除の治療比較を行った RCT 4 篇¹⁻⁴⁾ を表に示す。腫瘍条件が論文によって異なるものの、3 篇の論文では生存に関して有意差を認めないとする一方で、Huang²⁾らの検討では外科切除の方が生存率が有意に良好であった。

2012 年以降における RFA と外科切除に対するメタアナリシスについて 4 篇^{5,10-12)} の論文が抽出された。その代表的な論文として Qi ら⁵⁾による 3 件の RCT の解析では外科切除が生存率において有意に良好であった [ハザード比: 1.41, 95% 信頼区間 (CI): 1.06~1.89, $p=0.02$]。しかし、腫瘍径を 3 cm 未満と 3~5 cm にサブグループ解析をしていないことが結果に影響した可能性が指摘されている。

肝切除と穿刺局所療法を比較した non-RCT について、Zhang ら⁶⁾は単発 3 cm 以下の肝細胞癌に対して経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT) と外科切除 (PMCT: $n=68$, 外科切除: $n=122$) を比較し、全生存率は同等であったが、外科切除では無再発生存が有意に良好であった ($p=0.006$) と報告している。また、日本人を対象とした Hasegawa らのコホート研究において Child-Pugh 分類 A・B, 3 cm 以下, 3 個以下の肝細胞癌 (RFA: $n=5,548$, 外科切除: $n=5,361$) を対象としたところ、生存率は外科切除で有意に良好であった⁷⁾。

表 肝細胞癌に対する RFA と肝切除の生存率の比較

著者	出版年	研究デザイン	症例数 (RFA/肝切除)	条件	生存率 (%) (RFA/肝切除)	p 値
Chen ¹⁾	2006	RCT	90/90	5 cm 以下 単発	67.9 vs. 64.0 (4年)	NS
Huang ²⁾	2010	RCT	115/115	ミラノ基準	54.78 vs. 75.65	0.001
Feng ³⁾	2012	RCT	84/84	2 個以下 4 cm 以下	74.8 vs. 67.2	NS
Fang ⁴⁾	2014	RCT	60/60	3 cm 以下 3 個以下	82.5 vs. 77.5	NS

RFA と TACE の比較について、Murakami ら⁸⁾が単発 5 cm 以下あるいは 3 cm 以下・3 個以下の肝細胞癌 (RFA : n = 105, TACE : n = 133) を対象に局所再発率の検討をしたところ、RFA が有意に優れていた (p = 0.013)。また、Kim ら⁹⁾は単発・2 cm 以下の肝細胞癌 (RFA : n = 165, TACE : n = 122) について検討したところ、全生存率について有意差は示されなかった (p = 0.079) が、無再発生存率については RFA で有意に良好であった (p = 0.034)。

■ 解説

第 3 版のガイドラインにおいて、「Child-Pugh 分類 A あるいは B の肝機能の症例で、腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍数 3 個以下」が穿刺局所療法の適応であった。

3 cm を超える腫瘍に対する適応に関して、長年にわたり穿刺局所療法の中心的治療法であった PEI では治療対象の多くが「3 cm 以下・3 個以下」であった。また、3 cm を超える場合では PEI の局所再発率は高くなると報告された。一方で熱凝固療法である RFA については穿刺回数を増やすことで理論上は焼灼範囲の拡大が可能であるが、穿刺回数増加や広範な焼灼は合併症のリスクになる。また、多くの RFA 電極針の焼灼範囲が 3 cm 程度とされていることを考慮して、RFA も含めた穿刺局所療法の適応について引き続き「3 cm 以下、3 個以下」を踏襲することとした。

外科切除と RFA の治療目的は「局所コントロールを得る」という意味で同じである。しかし、穿刺局所療法は腫瘍径が大きくなると焼灼マージンを十分確保することが難しくなることから、腫瘍条件、症例背景、術者自身の技量を鑑みて RFA の適応を考慮すべきである。そのうえで、「穿刺局所療法が肝切除に代わって第一選択の治療となり得るか？」との問いかけについて、(症例条件が異なるが) 4 篇の RCT の結論は一致していない。さらに、2012 年以降における RFA と外科切除に対する 4 篇のメタアナリシスについて、3 篇は外科切除が有意に良好な治療効果が得られ、1 篇は治療効果について有意差がなかった。いくつかの報告では、Child-Pugh 分類 A、単発の 2 cm 以下と条件を限定すると治療成績は良好 (5 年生存率 : 60~74%) であるとされる^{6,7)}。しかし、肝予備能が良好で早期の肝細胞癌を対象とした場合でも、穿刺局所療法が肝切除に代わって第一選択の治療となり得るかとの問いの結論は出ていない。

第 3 版でも採用した Murakami ら⁸⁾の研究以降で、ミラノ基準内における RFA 単独

と TACE 単独の生存率を比較したエビデンスレベルの高い論文は検出されなかった。そのため、第3版と同様に「3 cm 以下・3 個以下の切除不能肝細胞癌の治療法として TACE 単独と比べて RFA が望ましい」と判断する。これらのことから、推奨決定会議では、特に反対意見はなく「強い推奨」と決定した。

初発肝細胞癌に対する治療法選択の根拠となるエビデンス確立の必要性から、本邦で多施設共同による SURF 試験*が実施されている。SURF 試験とは肝機能良好 (Child-Pugh スコア 7 点以下) かつ 3 cm, 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 の有効性を検証する RCT である。2009 年 4 月から開始された SURF 試験は現時点では症例登録を終え観察期間中である。これまでの研究はいずれも海外のデータであることから本邦の実臨床を反映したものではないため、本邦発のエビデンスとして SURF 試験の結果がまたれる。

■ 参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Fang Y, Chen W, Liang X, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 193-200. PMID: 24224779
- 5) Qi X, Tang Y, An D, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 450-7. PMID: 24172183
- 6) Zhang EL, Yang F, Wu ZB, et al. Therapeutic efficacy of percutaneous microwave coagulation versus liver resection for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm with Child-Pugh A cirrhosis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 690-7. PMID: 26995115
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Kim JW, Kim JH, Sung KB, et al. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1234-40. PMID: 24935276
- 10) Xu G, Qi FZ, Zhang JH, Cheng GF, Cai Y, Miao Y. Meta-analysis of surgical resection and radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 163. PMID: 22897815
- 11) 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,

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

- 494 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 2021-33. PMID: 24072235
- 12) Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e84484. PMID: 24404166

CQ
32

各穿刺療法の選択は、どのように行うのが適切か？

推奨

穿刺局所療法として RFA が推奨される。

(強い推奨)

消化管穿孔が危惧される場合には人工腹水下 RFA や PEI は選択の一つである。

(弱い推奨)

■ 背景

穿刺局所療法は 1980 年代の PEI から始まり経皮的酢酸注入 (PAI) や PMCT を経て、現在では RFA がその代表的治療と位置づけられている。今回これら穿刺治療の選択について検討した。また、穿刺局所療法の新しい潮流として、治療機器の進歩によるデバイスの多様性 [バイポーラー RFA (CelonPOWER[®]), 可変型電極針 (VIVA RF system[®], 次世代 MCT) や凍結融解壊死療法 (Cryoablation), 不可逆電気穿孔法 (irreversible electroporation ; IRE)] が挙げられる。

■ サイエнтиフィックステートメント

本 CQ は第 3 版の CQ33 の引き継ぎであるため、第 3 版の検索に 2012 年 1 月から 2016 年 6 月までに発表された論文を検索し追加した。検索式については第 3 版と同一のものをを用い、636 篇の論文から 10 篇を一次選択として抽出し、統計手法を用いてデータ比較を行っている 5 篇を二次選択で採用し、第 3 版の 14 篇と合わせて計 19 篇を採用した¹⁻¹⁹⁾。

● RFA と PEI の治療比較

メタアナリシスを行った論文 2 篇¹²⁾ を新たに採用した。Shen ら¹⁾ は生存と局所再発ともに RFA で優れていたと報告している。また、Yang ら²⁾ の検討では European study 3 件, Asian study 4 件, African study 1 件に分けてメタアナリシスにて検討したところ、RFA の生存と局所再発の両方について有意性が示されたのは Asian Study であった。

● RFA と MCT の治療比較

Facciorusso ら³⁾ のメタアナリシスによる検討では、完全焼灼率について有意差は認めなかった (オッズ比 : 1.12, 95%CI : 0.67~1.88, p=0.67)。局所再発率についても有意差はなかった (オッズ比 : 1.01, 95%CI : 0.53~1.87, p=0.98) もの、比較的大きな結節の場合では MCT が RFA より優れていた (ハザード比 : 0.46, 95%CI : 0.24~0.89, p=0.02)。3 年生存率でも有意差はない (オッズ比 : 0.95, 95%CI : 0.58~1.57, p=0.85) が、RFA で高い傾向であった。また、合併症については、有意でないが MCT でやや多かった (オッズ比 : 1.63, 95%CI : 0.88~3.03, p=0.12)。

● RFA と Cryoablation の治療比較

全生存期間について、Huang らのメタアナリシス⁴⁾ と Wang らの RCT⁵⁾ によると両

治療間で有意差は認めなかった。しかし、局所再発に関して、Huang ら⁴⁾では RFA で有意に少なかったが、Wang ら⁵⁾は RFA で有意に高かったと報告している。

● 合併症について

Bertot ら⁶⁾によるメタアナリシスでは、穿刺局所療法全体の死亡率は 0.16% (95% CI: 0.10~0.24) であり、治療法別では RFA, MCT および PEI について、それぞれ 0.16% (0.10~0.24), 0.15% (0.08~0.23), 0.23% (0.0~0.58) であった。重篤な合併症の発生は全体で 3.29% (2.43~4.28) であり、治療法別での重篤な合併症の頻度は RFA 4.1% (3.3~5.1), MCT 4.6% (0.7~11.8), PEI 2.7% (0.28~7.4) であった。また、Germani ら⁷⁾のメタアナリシスでは、RFA と PEI の合併症の頻度に差はない(オッズ比: 1.21, 95%CI: 0.89~1.63, $p=0.22$)。一方、Shen ら¹⁾によると PEI と比較し有意差はないが、RFA で合併症が多い傾向であった(ハザード比: 2.04, 95%CI: 0.81~5.15, $p=0.059$)。

■ 解説

PEI に関して腫瘍内の線維性隔壁や被膜がエタノールの拡散を障害することはよく知られており、そのため腫瘍径が大きくなるに従って PEI の根治性が低下する傾向にある。一方で MCT や RFA では衛星結節が存在する腫瘍周囲を含めて壊死を誘導できることは大きな利点である。RFA と PEI と治療比較したところ、局所再発および生存に関して RFA の優位性を強く示唆する論文⁵⁻¹⁰⁾が多く抽出される。さらにサブグループ解析では 2 cm 以上の腫瘍径で治療成績の差が大きい傾向であった^{1,7)}。また、RFA と MCT のメタアナリシスでは同等の治療効果であったと報告³⁾しているが、採用された RCT が 1 篇のみであることと出版が 2002 年と古いことがこの論文の難点である。そのため、MCT が RFA を凌駕する治療法と結論づけるには根拠に乏しいと判断する。また、本邦では肝細胞癌への治療として保険収載されていない Cryoablation や IRE に関しては、いずれもまだ新しい治療法であり引き続きエビデンスの蓄積が必要と考える。さらに、今回の検索では RFA のデバイス間での治療成績を比較した研究は抽出されておらず、この件に関しても今後の検討課題であろう。これらのことから、穿刺治療として RFA を推奨し十分なエビデンスがあるために強い推奨とした。

合併症については、第 3 版 CQ での検討に加え Germani ら⁷⁾と Shen ら¹⁾の報告でも各穿刺治療 (RFA, MCT, PEI) 間において合併症全体の発生に差を認めなかった。しかし、肝門部近傍や肝外臓器と接するような部位は一般的に合併症が起りやすく⁹⁾、特に、消化管穿孔は PEI と比べて RFA に多く報告されており⁶⁾、術後の癒着が存在する症例では消化管穿孔の危険性が高い⁹⁾。そのため、本邦から報告される多くの後ろ向き試験^{8,10,11)}では、このような条件において人工腹水下 RFA や PEI を行うことで良好な治療成績を挙げている。そのため消化管穿孔が危惧される部位に対しては人工腹水と PEI を推奨するとし、エビデンスは高くないために弱い推奨とした。

■ 参考文献

- 1) Shen A, Zhang H, Tang C, et al. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. J Gastroenterol Hepatol

- 2013; 28: 793-800. PMID: 23432154
- 2) Yang B, Zan RY, Wang SY, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 96. PMID: 25889181
 - 3) Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016; 32: 339-44. PMID: 26794414
 - 4) Huang YZ, Zhou SC, Zhou H, Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1131-5. PMID: 23321123
 - 5) Wang C, Wang H, Yang W, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 61: 1579-90. PMID: 25284802
 - 6) Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011; 21: 2584-96. PMID: 21858539
 - 7) Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 380-8. PMID: 20149473
 - 8) Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006; 43: 1101-8. PMID: 16628706
 - 9) Meloni MF, Goldberg SN, Moser V, Piazza G, Livraghi T. Colonic perforation and abscess following radiofrequency ablation treatment of hepatoma. *Eur J Ultrasound* 2002; 15: 73-6. PMID: 12044857
 - 10) Kondo Y, Yoshida H, Shiina S, Tateishi R, Teratani T, Omata M. Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 2006; 93: 1277-82. PMID: 16783759
 - 11) Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 759-64. PMID: 21054516
 - 12) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-40. PMID: 12759473
 - 13) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-23. PMID: 15578509
 - 14) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-30. PMID: 16012942
 - 15) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-6. PMID: 16009687
 - 16) Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727-35. PMID: 18569991
 - 17) Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 31. PMID: 19432967
 - 18) Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-9.

PMID: 19065676

- 19) Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 514-24. PMID: 19174803

CQ
33

穿刺局所療法に TACE を併用することで予後を改善できるか？

推奨

比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には、TACE との併用で予後改善が期待できる。(弱い推奨)

■ 背景

焼灼療法の施行前に TACE を行うことは、血流による cooling effect を減弱させ、焼灼範囲を拡大することができる。焼灼療法に TACE を併用することが肝細胞癌患者の予後を改善するかについて検討した。

■ サイエнтиフィックステートメント

本 CQ は第3版の CQ34 の引き継ぎであるため、第3版の検索に2012年1月から2016年6月までに発表された論文を検索し追加した。検索式については第3版と同一のものを用い、636篇の論文から17篇を一次選択として抽出し、統計手法を用いてデータ比較を行っている11篇を二次選択で採用し、第3版の5篇と合わせて計16篇を採用した¹⁻¹⁶⁾。

● 焼灼範囲について

Kitamoto らの報告¹⁾では、TACE+RFA 群が RFA 単独群と比べて有意に大きな壊死がみられた (TACE+RFA 群, RFA 単独群の焼灼範囲の長径と短径平均値: 39.9 mm, 32.3 mm vs. 34.6 mm, 26.0 mm; $p<0.05$)。

Morimoto ら²⁾によれば、TACE+RFA 群および RFA 単独群で焼灼範囲の長径と短径の平均値がそれぞれ 50 mm, 41 mm と 58 mm, 50 mm ($p=0.012$) と TACE+RFA 群で RFA 単独群に比較して有意に焼灼範囲の増大がみられた。

● 生存について

2012年以降 TACE+RFA 治療と RFA 治療単独を比較した研究³⁻⁶⁾を表に示す。患者背景が異なるものの、TACE+RFA 治療が RFA 単独治療と比べて有意に生存率が良好であったとする報告が3篇と良好なものとの差を認めなかったとする報告が1篇であった。また、7篇のメタアナリシス論文⁷⁻¹³⁾のすべてにおいて TACE+RFA 群で有意に良好な生存であったと報告されている。

■ 解説

先行する TACE の施行時期については同日から2カ月以内とさまざまであるが、本邦からの報告では1カ月以内とするものが多い。

RFA に TACE を先行することで焼灼範囲の拡大がもたらされることは各報告の一致した見解であり、その焼灼域の拡大によって治療回数や局所再発の減少に寄与すると期待される。特に Morimoto ら²⁾の報告によると、治療セッション数 (TACE+RFA vs. RFA: 1.1 vs. 1.4, $p<0.01$) と局所再発 (TACE+RFA vs. RFA: 6% vs. 39%,

表 肝細胞癌に対する TACE+RFA 治療と RFA 単独治療の比較 (2012 年以降)

著者/発行年	研究デザイン	症例数 (TACE+RFA/RFA)	腫瘍条件	生存率 3 年 (%)	5 年 (%)	p 値
Kim ³⁾ /2012	NRCT	82/213	腫瘍径 2~3 cm	72 vs. 73	63 vs. 53	0.545
Peng ⁴⁾ /2012	RCT	69/70	・ TACE 後再発 ・ 腫瘍径 5 cm 以下	69 vs. 47	46 vs. 36	0.037
Peng ⁵⁾ /2013	RCT	94/95	腫瘍径 7 cm 未満	66.6 vs. 59	61.8 vs. 45 (4 年)	0.002
Song ⁶⁾ /2016	NRCT	87/43	ミラノ基準以内	77 vs. 30	66 vs. 18	0.041

NRCT : non-RCT

p=0.012) が有意に少なかった。

第 3 版の推奨として「先行する TACE によって RFA の予後向上に寄与するかについては十分なエビデンスはない」としていたが、今回の検索では TACE+RFA が生存に寄与することを支持する論文が明らかに増えている。Jiang ら¹¹⁾のメタアナリシス (RCT 8 件と後ろ向きコホート 11 件) を例に挙げると、1 年生存率に対するオッズ比が 2.14 (95%CI : 1.57~2.91, p<0.001), 3 年生存率のオッズ比が 1.98 (95%CI : 1.28~3.07, p=0.001), 5 年生存率のオッズ比が 2.70 (95%CI : 1.42~5.14, p<0.001) と TACE+RFA 治療に対する強い優位性があることが報告された。また、サブグループ解析では腫瘍径の大きい条件でより生存に寄与するとの報告もあることから、推奨を「比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には、TACE との併用で予後改善が期待できる」とした。また、採用論文には 2 篇の RCT が含まれるものの、症例数が 100 例未満と少ないことから「弱い推奨」とした。

■ 参考文献

- 1) Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 997-1003. PMID: 14500217
- 2) Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-60. PMID: 20672352
- 3) Kim JW, Kim JH, Won HJ, et al. Hepatocellular carcinomas 2-3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone. *Eur J Radiol* 2012; 81: e189-93. PMID: 21353417
- 4) Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Chen MS. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012; 262: 689-700. PMID: 22157201
- 5) Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426-32. PMID: 23269991
- 6) Song MJ, Bae SH, Lee JS, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 242-52. PMID: 26874512
- 7) Yan S, Xu D, Sun B. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2107-13. PMID:

23361576

- 8) Lu Z, Wen F, Guo Q, Liang H, Mao X, Sun H. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 187-94. PMID: 23134976
- 9) Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3872-82. PMID: 23840128
- 10) Gu L, Liu H, Fan L, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 199-210. PMID: 24077865
- 11) Jiang G, Xu X, Ren S, Wang L. Combining transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 3405-8. PMID: 24277379
- 12) Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7407-13. PMID: 24777334
- 13) Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: A time-to-event meta-analysis. *Korean J Radiol* 2016; 17: 93-102. PMID: 26798221
- 14) Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009; 252: 905-13. PMID: 19567647
- 15) Peng ZW, Chen MS, Liang HH, et al. A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 257-63. PMID: 19643561
- 16) Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2010; 30: 741-9. PMID: 20331507

CQ
34

造影超音波や fusion imaging は局所治療の治療ガイドとして有用か？

推奨

造影超音波や fusion imaging は B モードで描出が困難な肝細胞癌に対する治療ガイドとして有用である。 (弱い推奨)

■ 背景

腫瘍の境界を正しく把握することは、RFA 治療での焼灼マージンを設定するうえで必要不可欠である。そのため、超音波ガイドで行われる穿刺局所療法では、超音波で肝細胞癌を明瞭に描出できることが治療成功を左右する。しかしながら、①不十分な被膜形成などにより腫瘍自体の境界が不明瞭、②複数の大きな再生結節に小肝癌が紛れている、③局所再発が前回治療による壊死領域と同様のエコーパターンを呈する、などの条件では超音波 B モードによる肝癌結節の描出が困難となり得る。このような B モードで描出不良な肝細胞癌に対する穿刺局所療法の工夫として、造影超音波ガイドや fusion imaging ガイドがなされている。これらの治療ガイドの有用性について検討した。

■ サイエнтиフィックステートメント

本 CQ は第 3 版の CQ35 の引き継ぎであるため、第 3 版の検索に 2012 年 1 月から 2016 年 6 月までに発表された論文を検索し追加した。検索式については第 3 版と同一のものをを用い、636 篇の論文から 152 篇を一次選択として抽出し、造影超音波ガイドもしくは fusion imaging ガイド治療についてデータ比較を行っている 3 篇を二次選択で採用した。また、ハンドサーチとして造影超音波と fusion imaging を組み合わせて治療ガイドを行った 2 篇の論文も採用し、第 3 版の 7 篇と合わせて計 12 篇を採用した¹⁻¹²⁾。

● 造影超音波ガイド

Minami ら¹⁾は、B モードで描出不良な肝癌 108 結節について、ソナゾイド[®] 造影超音波ガイドにて RFA を行ったところ、平均治療セッションは 1.1 ± 0.3 であったと報告している。

Masuzaki ら²⁾は、ソナゾイド[®] 造影超音波ガイドで RFA を行った 291 例について類似対照群 2,261 例と比較し、治療セッションが有意に少なかった (1.33 vs. 1.49 , $p = 0.0019$) と報告している。

● Fusion imaging ガイド

Minami ら³⁾は、B モードで描出不良な肝細胞癌について、Real-time Virtual Sonography (RVS)[®] ガイドでの RFA が B モードガイドと比べてより効果的に治療できたと報告している (平均治療セッション: 1.1 vs. 1.3 , $p = 0.021$)。

Lee ら⁴⁾は、B モードと fusion imaging での病変指摘における陽性的中率を比較したところ、B モードが 78.8% で fusion imaging が 90.5% ($p = 0.0003$) であったと報告

している。

● 造影超音波と fusion imaging の組み合わせ

Min ら⁵⁾は、Bモードで不明瞭な肝細胞癌について造影超音波と fusion imaging の組み合わせで治療を行ったところ手技成功率 92.0%であったと報告している。

Minami ら⁶⁾は造影超音波ガイドや fusion imaging ガイドと組み合わせガイドで3年局所再発率を比較したところ、それぞれ 4.9%、7.2%、5.9%で有意差を認めなかったと報告している。

■ 解説

超音波造影剤ペルフルブタンマイクロバブル (ソナゾイド[®]) により、①どの時相でも連続観察ができるため安定的な病変の描出、②post vascular phase での欠損像をターゲットにすることで病変の視認性の向上、③Defect Re-perfusion imaging によってBモードで描出不良な肝細胞癌の局在および質的診断、などがもたらされた。そのため、ガラクトース・パルミチン酸 (レボピスト[®]) 使用では煩雑であった造影超音波ガイドの RFA 手技がより簡便に改善された。しかし、深部病変や硬変肝の進行した症例では病変の描出が難しい場合があるので注意が必要である。

Fusion imaging とは、あらかじめ取得された CT や MRI のボリュームデータについて磁気センサーを装着した超音波プローブと位置情報を同期することで、Bモード画像と近似の multi planar reconstruction (MPR) 画像をリアルタイムに表示する画像技術である。特に、造影超音波では描出が難しい条件でも参照画像を表示できることは fusion imaging のメリットの一つである。さらに、機器の進歩 (位置センサーの追加やアクティブ・トラッカー[®] など) により画像調整の精度の向上と手間の軽減が図られている。ただし、肝臓のねじれや呼吸性移動などにより fusion imaging も必ずしも実像に完全一致するわけではないことは念頭に置かなければならない。

両ガイドを併用した治療報告に関して、Minami ら⁶⁾によると、「Bモードで不明瞭に加えて、造影超音波もしくは fusion imaging で同定困難」と他群と比べて条件が厳しいにも関わらず組み合わせガイドの局所再発率に差がなかった。造影超音波と fusion imaging は競合するものでなく、状況に合わせて選択もしくは併用することで局所コントロールを目指すことが治療において肝心と思われる。

推奨は第3版と同様に「造影超音波と fusion imaging とともに治療ガイドとして有用」と判断する。ただし、採用論文はいずれも後ろ向きの調査研究であるため「弱い推奨」とした。

■ 参考文献

- 1) Minami Y, Kudo M, Hatanaka K, et al. Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for hepatic malignancies: an initial experience. *Liver Int* 2010; 30: 759-64. PMID: 20456042
- 2) Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 759-64. PMID: 21054516
- 3) Minami Y, Chung H, Kudo M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: value of virtual CT sonography with magnetic navigation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: W335-41.

PMID: 18492875

- 4) Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kim YJ, Lim HK. Planning US for percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas (1–3 cm): value of fusion imaging with conventional US and CT/MR images. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 958–65. PMID: 23796082
- 5) Min JH, Lim HK, Lim S, et al. Radiofrequency ablation of very-early-stage hepatocellular carcinoma inconspicuous on fusion imaging with B-mode US: value of fusion imaging with contrast-enhanced US. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 61–70. PMID: 24757660
- 6) Minami T, Minami Y, Chishina H, et al. Combination guidance of contrast-enhanced US and fusion imaging in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma with poor conspicuity on contrast-enhanced US/fusion imaging. *Oncology* 2014; 87 (Suppl 1): 55–62. PMID: 25427734
- 7) Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, Chung H, Ogawa C, Shiozaki H. Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous radiofrequency ablation: usefulness of contrast harmonic sonography for lesions poorly defined with B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 153–6. PMID: 15208130
- 8) Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, et al. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. *Liver Int* 2009; 29: 708–14. PMID: 18803588
- 9) Minami Y, Kudo M, Chung H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of sonographically unidentifiable liver tumors. Feasibility and usefulness of a novel guiding technique with an integrated system of computed tomography and sonographic images. *Oncology* 2007; 72 (Suppl 1): 111–6. PMID: 18087191
- 10) Hirooka M, Iuchi H, Kumagi T, et al. Virtual sonographic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma visualized on CT but not on conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186 (5 Suppl): S255–60. PMID: 16632685
- 11) Makino Y, Imai Y, Ohama H, et al. Ultrasonography fusion imaging system increases the chance of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma with poor conspicuity on conventional ultrasonography. *Oncology* 2013; 84 (Suppl 1): 44–50. PMID: 23428858
- 12) Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kim YJ, Lim HK. Planning US for percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas (1–3 cm): value of fusion imaging with conventional US and CT/MR images. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 958–65. PMID: 23796082

穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？

推奨

穿刺局所療法の効果判定には、dynamic CT/MRI を推奨する。

(強い推奨)

■ 背景

固形癌の治療効果判定基準として RECIST¹⁾ が広く用いられている。しかし、肝細胞癌に対する穿刺局所療法においては根治的治療後も病変部が残存することから治療効果を RECIST で正しく判定することは難しい。そのため、肝細胞癌治療の効果判定については腫瘍の壊死効果を評価に取り入れた mRECIST^{2,3)} が欧米で提唱された。また、本邦では『原発性肝癌取扱い規約第5版』に合わせて肝癌治療効果判定基準(2015年改訂版)⁴⁾ が RECICL⁵⁾ として発表されている。今回穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断に関して検討した。

■ サイエнтиフィックステートメント

本 CQ は第3版の CQ36 の引き継ぎであるため、第3版の検索に2012年1月から2016年6月までに発表された論文を検索し追加した。検索式については第3版と同一のものを用い、636篇の論文から141篇を一次選択として抽出し、穿刺局所療法の治療効果判定について比較を行っている2篇を二次選択で採用し、第3版の7篇と合わせて計9篇を採用した。

● 単純 MRI

Koda らの報告⁶⁾ では、86%の結節において RFA 後に ablative margin が T1WI で高信号 rim として描出された。また、単純 MRI と dynamic CT を比較したところ、ablative margin 評価について良好な相関を認めた (κ 係数 = 0.716)。

● Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI)

Granata ら⁷⁾ は、病理学的に証明された RFA 後の残存病変 (n = 42) 評価について EOB-MRI と dynamic CT を比較したところ、EOB-MRI (RFA 後1カ月) では感度 92%、特異度 97%、陽性的中率 92%、陰性的中率 97% であり、EOB-MRI が有意に dynamic CT と比べて良好であった ($p < 0.05$)。

● 造影超音波

Kudo らの報告⁸⁾ によると Defect Re-perfusion imaging の手技を用いれば癌遺残部の指摘が容易であり、造影 CT で指摘できなかった小結節についても肝細胞癌との診断ができた。

Zhou らによる RFA 後の B モード像における腫瘍境界の経時的変化の研究⁹⁾ では、RFA 翌日、3日後、4日後、5日後の腫瘍境界の描出率はそれぞれ 65.2%、54.3%、43.5%、39.1% であった。

■ 解説

焼灼療法後の治療効果判定では焼灼マージンを含む画像評価における客観性や複数の結節を判定する必要性から dynamic CT/MRI を基本的検査として推奨する。また、推奨度はエビデンスの大きな内容変更がないため、旧版と同様に「強い推奨」である。多くの研究では dynamic CT がゴールドスタンダードとして用いられていることや本邦での検査機器の普及状況から dynamic CT が標準検査として位置づけられるが、Granata ら⁷⁾によって遺残病変の検出には dynamic CT より EOB-MRI が優れていることが示された。ただし、検討した件数が少ないことからさらなるエビデンスの集積は必要である。

焼灼療法後の治療効果判定には造影所見が非常に重要である。しかし、ヨードアレルギーや喘息などのアレルギー疾患の既往、腎機能障害のある症例では CT/MRI での造影検査を回避しなければならない。特に、腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis: NFS) は MRI のガドリニウム造影剤に起因する重篤な遅発性合併症である。腎機能障害が危険因子であり、GFR (糸球体濾過量) 30 未満では原則として造影検査は禁忌とされる。上記のように造影検査が難しい条件での代替検査として、単純 MRI や造影超音波は考慮される。単純 MRI では組織性状のコントラスト分解能から腫瘍と焼灼域がそれぞれ明瞭に描出される場合も多い。また、造影超音波では造影剤における合併症リスクが少なく、優れた空間・コントラスト・時間分解能を有している。そのため、CT/MRI では partial volume effect によって指摘できない小病変を造影超音波では検出できたとする報告が多い。ただし、Zhou らが報告⁹⁾するように RFA で焼灼された腫瘍は B モード像で経時的に不明瞭になる傾向がある。RFA 後翌日では腫瘍境界が 1/3 の結節で不明瞭であり、造影超音波を組み合わせたとしても焼灼マージンの評価という点では制限がある。

■ 参考文献

- 1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47. PMID: 19097774
- 2) Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711. PMID: 18477802
- 3) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60. PMID: 20175033
- 4) 工藤正俊, 久保正二, 高安賢一, 他. 肝癌治療効果判定基準 (2015 年改訂版). *肝臓* 2015; 56: 116-21.
- 5) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). *Hepatology Res* 2010; 40: 686-92. PMID: 20633194
- 6) Koda M, Tokunaga S, Miyoshi K, et al. Assessment of ablative margin by unenhanced magnetic resonance imaging after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2730-6. PMID: 22137612
- 7) Granata V, Petrillo M, Fusco R, et al. Surveillance of HCC patients after liver RFA: role of MRI with hepatospecific contrast versus three-phase CT scan—experience of high volume oncologic institute. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 469097. PMID: 24324487
- 8) Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfu-

sion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010; 78 (Suppl 1): 40-5. PMID: 20616583

- 9) Zhou P, Kudo M, Minami Y, et al. What is the best time to evaluate treatment response after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced sonography? *Oncology* 2007; 72 (Suppl 1): 92-7. PMID: 18087188

CQ
36

穿刺局所療法の治療効果予測因子は何か？

推奨

腫瘍径, 腫瘍マーカー値, 焼灼マージンが穿刺局所療法の治療効果予測因子である。
(推奨なし)

■ 背景

穿刺局所療法の短期成績は治療部位周囲の局所再発が規定する。局所再発を予測する因子について検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

本CQは新設であることから新たに検索式を設定し、過去10年間について検索したところ612篇が抽出され、一次選択で103篇、治療効果因子について統計手法を用いてデータ解析が行われている40篇の論文を二次選択として抽出した。この40篇から、さらに各因子について症例数が比較的多い論文の10篇を選択した¹⁻¹⁰⁾。そのうち、エビデンスとして採用する8篇を示す¹⁻⁸⁾。

Murakami¹⁾の検討では、RFAで治療した肝細胞癌(n=109)について、局所再発が優位に少ない因子は「腫瘍径2cm以下」であった(p<0.01)。

Kim²⁾はRFAで治療した4cm以下の肝細胞癌(n=62)について検討し、多変量解析から腫瘍径3cm超、不十分な焼灼マージンが局所再発に関連する有意な因子であったと報告している。また、AFP高値について肝内他部位再発と有意な関連性も認めた(p<0.05)。

Nouso³⁾はRFAを施行した肝細胞癌(n=621)について検討し、局所再発について腫瘍径3cm超(リスク比:2.80, 95%CI:1.77~4.45, p<0.0001)、腫瘍個数(リスク比:1.74, 95%CI:1.23~2.47, p=0.002)、AFP値100ng/mL超(リスク比:1.62, 95%CI:1.09~2.41, p=0.014)が有意に関連する因子であった。

Suh⁴⁾の報告では、RFAを施行した肝細胞癌(n=201)についてAFP値×PIVKA値>1600がRFA後の早期再発に関連していた(p=0.008)。

Tamura⁵⁾の報告では、RFAを施行した肝細胞癌(n=138)についてAFP-L3≥15%が無再発生存と関連していた(p=0.006)。

Zytoon⁶⁾はRFAを施行した肝細胞癌(n=48)について多変量解析したところ、腫瘍径2.3cm以上、不十分な焼灼マージン、多発(p<0.05)が局所再発に関連する因子であったと報告した。

Chuma⁷⁾は、RFAおよび肝切除が施行されたB型肝炎関連肝細胞癌(n=103)について抗ウイルス薬によって治療時点のHBV-DNAがより少ない群で再発が抑制されたと報告し、多変量解析からHBV-DNA高値(ハザード比:2.67, 95%CI:1.31~5.47, p=0.007)および未治療(ハザード比:2.57, 95%CI:1.34~4.94, p=0.005)

が再発の独立危険因子であった。

Hosaka ら⁸⁾は、RFA および肝切除が施行された B 型肝炎関連肝細胞癌 (n=55) について、HBcr 抗原量高値 (ハザード比: 8.96, 95% CI: 1.94 ~ 41.4) が再発の独立危険因子であったと報告した。

■ 解説

二次選択で抽出した論文を横断的に見比べると、局所再発に関する治療効果関連因子として「腫瘍径」「不十分な焼灼マージン」「腫瘍マーカー高値」を挙げた論文が多い (75%: 30/40)。ちなみに、腫瘍マーカーについては AFP を扱っている論文が多かったが、PIVKA-II, AFP レクチン分画 (AFP-L3 分画) に関する研究もあった。また、B 型肝炎に起因する肝癌では、ウイルス量や HBcr 抗原量 (B 型肝炎ウイルスコア関連抗原) との相関も示された^{7,8)}。

その他の因子として、Hosokawa ら⁹⁾の検討では、糖尿病コントロール不良例での 1, 2, 3 年の再発率がそれぞれ 50.6%, 83.5%, 93.8% であり、血糖コントロール不良が初回再発に関連する因子 (オッズ比: 1.97, 95% CI: 1.33~2.91, p=0.0007) であった。また、Chen ら¹⁰⁾は糖尿病治療によって血糖が改善した群では改善しなかった群と比べて RFA 後の生存より良好であったと報告している。ただし、RFA の治療効果と糖尿病 (血糖コントロール不良) との関連性についてエビデンスはまだ少なく、引き続き検討が必要である。

同様にエビデンスが不足しているとの判断から採用を見送った因子は、「組織分化度・肉眼分類」「腫瘍占拠部位」「腫瘍濃染パターン」「血清アルブミン値」「血清 VEGF 値」「APRI (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index)」「NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio)」「PLR (platelet-to-lymphocyte ratio)」である。なお、インターフェロンやビタミン K 製剤、分岐鎖アミノ酸製剤の投与における「再発抑制効果」を検証した研究については、それらが治療効果予測因子とは異なると判断したため採択しなかった。

■ 参考文献

- 1) 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
- 2) Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006; 59: 432-41. PMID: 16690240
- 3) Nouse K, Matsumoto E, Kobayashi Y, et al. Risk factors for local and distant recurrence of hepatocellular carcinomas after local ablation therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 453-8. PMID: 17725599
- 4) Suh SW, Lee KW, Lee JM, et al. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-24. PMID: 24548529
- 5) Tamura Y, Igarashi M, Suda T, et al. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2095-101. PMID: 19731025
- 6) Zytoun AA, Ishii H, Murakami K, et al. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *Jpn J*

- Clin Oncol 2007; 37: 658-72. PMID: 17766723
- 7) Chuma M, Hige S, Kamiyama T, et al. The influence of hepatitis B DNA level and antiviral therapy on recurrence after initial curative treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 991-9. PMID: 19554391
 - 8) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver Int* 2010; 30: 1461-70. PMID: 20840396
 - 9) Hosokawa T, Kurosaki M, Tsuchiya K, et al. Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 249-57. PMID: 23345948
 - 10) Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 858-65. PMID: 21251068