

## 第 6 章

# 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E

## ● はじめに

肝癌診療ガイドライン 2017年版の肝動脈化学塞栓療法 (TACE) は、2009年版 (第2版)、2013年版 (第3版) から少しずつ CQ が変わってきている。第2版の CQ には、「CQ41: どのような症例が TACE/TAE のよい適応か?」「CQ42: TACE/TAE に使用する塞栓物質は何を用いるべきか?」「CQ43: TACE/TAE で (化学) 塞栓すべき脈管は?」「CQ44: 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) にイオダイズドオイル (リピオドール) と抗癌剤のエマルジョン注入は必要か?」「CQ45: リピオドールと抗癌剤の混合液 (リピオドールエマルジョン) に使用する抗癌剤は何が選択されるべきか?」「CQ46: 再 TACE/TAE の時期の選択は?」「CQ47: TACE/TAE と他治療法の併用療法は有効か?」の7つが採用されていた。2013年の改訂では、第2版の CQ41 は「CQ37: どのような症例が TACE/TAE のよい適応か?」としてそのまま残り、第2版の CQ42 から CQ45 は1つの CQ 「CQ38: TACE/TAE において塞栓物質や抗癌剤は何を用いるべきか?」に統一された。第2版の CQ46 は「CQ39: 再 TACE/TAE の時期の選択は?」となり、第2版の「CQ47: TACE/TAE と他治療法 [ラジオ波焼灼療法 (RFA), 手術, 動注] の併用療法は有効か?」は他の治療法の章に吸収させることで第5章からは削除された。第3版には新たに「CQ40: TACE の効果判定に有用な画像診断は何か?」が新設された。

今回の改訂では、第3版の CQ37 から CQ40 の表現は少し変わったが、「CQ37: TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か?」「CQ38: TACE/TAE において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か?」「CQ39: 再塞栓療法の時期を決定する因子は何か?」「CQ40: TACE の効果判定に有用な画像診断は何か?」として残り、新たに「CQ41: 塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か?」「CQ42: どのような場合に TACE 不応と考えるか?」が新設された。

今版の CQ37 の内容は第2版、第3版とほぼ同じではあるが、世界的に利用されている BCLC Stage を引用している点が新しい。CQ38 では、第3版ではまだデータが少なくあまり触れられていなかった DEB-TACE やミリプラチンについての言及がなされている。CQ39 の内容は第3版とほぼ同じではあるが、「腫瘍マーカー上昇」のみは再塞栓療法の時期決定の因子から外された。CQ40 も第3版と内容は同じであるが、必須検査法である dynamic MRI の造影剤には Gd-EOB-DTPA も含まれている点に留意していただきたい。CQ41, 42 は前述のように新設された CQ である。これらは、第3版までには触れられていなかった分子標的治療薬が臨床応用可能となったために、その使用法や使用タイミングを示したものである。

今回のガイドラインはエビデンスのみでなく、専門家のコンセンサスも反映されているが、門脈腫瘍栓症例に対する治療法、TACE に用いる抗癌剤、TACE と分子標的治療薬との併用、分子標的治療薬使用開始の時期を決定する TACE 不応の概念など、まだエビデンス、コンセンサスともに十分でないものがあり、それらの推奨度は依然として弱い。今後、レベルの高い前向き研究によるデータの蓄積によって、それらも解決されていくと思われる。

CQ  
37

## TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

腫瘍個数 4 個以上, Child-Pugh 分類の A~B, PS 0 の BCLC Stage B (intermediate stage) の手術不能かつ穿刺局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌に対する治療法として推奨される。 (強い推奨)

門脈腫瘍栓を有する BCLC Stage C (advanced stage) の手術不能である多血性肝細胞癌に対する治療法として考慮されうる。 (弱い推奨)

## ■ 背景

本 CQ は第 3 版の CQ37 の文言を軽微に改変したものである。今回の改訂に際し、前版と同様の検索式を用いて、2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し、254 篇が抽出された。そのなかから「TACE/肝動脈塞栓療法 (TAE) の適応について議論した論文を採用する」という方針の下に一次選択で 37 篇、「エビデンスレベルの高い論文を採用する」という方針の下に二次選択で 6 篇の論文を新たに採用し、第 3 版で採用した 21 篇からは、今回エビデンスレベルの高い 10 篇のみを採用し、合わせて 16 篇を採用した。

TACE/TAE は手術療法, RFA とともに有効な治療選択肢の一つである。一般に TACE/TAE の治療対象となるのは肝動脈造影で腫瘍濃染像を有する、いわゆる古典的肝細胞癌 (中分化型, 低分化型肝細胞癌) もしくは一部の早期肝細胞癌であるが、腫瘍因子のみでなく患者因子を含めたステージングシステムに沿った治療選択を行うべきである。現状での TACE/TAE の治療選択について検討する。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

TACE/TAE の治療対象となる肝細胞癌は肝動脈造影で腫瘍濃染像を有する、いわゆる古典的肝細胞癌 (中分化型, 低分化型肝細胞癌) もしくは一部の早期肝細胞癌である<sup>1-3)</sup>。海外で広く使われる BCLC ステージングシステムでは TACE/TAE の適応は、腫瘍数 4 個以上, Child-Pugh 分類の A~B, performance status (PS) 0 の Stage B (intermediate stage) のみとされた<sup>4)</sup>。本邦での第 3 版のガイドラインでは、肝障害度 A もしくは B (Child-Pugh 分類に対応) で 3 cm を超えた 2~3 個の肝細胞癌および 4 個以上 (大きさを問わない) の多発肝細胞癌が適応とされた。

## ■ 解説

手術不能かつ穿刺局所療法の対象とならない進行肝細胞癌, 特に肝動脈造影で腫瘍濃染像を有する、いわゆる多血性肝細胞癌に対する TACE/TAE は必要不可欠で、欧米を含め標準的な治療法となっている<sup>1,2)</sup>。

2000 年代に入り、進行肝細胞癌に対する TACE/TAE は予後向上に寄与するとの RCT が 2 篇報告された<sup>5,6)</sup>。いずれも Okuda 分類 III, Child-Pugh 分類 C は対象外と

した論文であり，これらのRCTは選択的カテーテル挿入下に，非癌部肝組織の障害の少ない化学塞栓が施行されている点で本邦でのTACE/TAEの方法と変わらないと思われる。Cammàらの18篇のメタアナリシス<sup>7)</sup>でも，全体の2年死亡率は無治療群と比べ有意にTACE/TAE群の方が少ない(オッズ比：0.54，95%信頼区間：0.33，0.89， $p=0.015$ )と報告されている。さらにCammàらは，RCTにおいては可能な範囲でTACE/TAEの方法(定期的か否か，カテーテルの選択性，使用薬剤)や腫瘍進展度(腫瘍数と腫瘍径など)を統一して行うべきであるとも述べている<sup>7)</sup>。

2005年以降も均質な対象症例に対して行われた適応基準に関するエビデンスレベルの高い論文は出ていないため，前述の進行肝細胞癌に対するTACE/TAEは予後向上に寄与するとのRCTの除外基準からも，Okuda分類III，Child-Pugh分類Cといった肝機能不良例や非選択的TACE/TAEは避けることが推奨される。

2008年の切除不能進行肝細胞癌を対象とした大規模なSHARP試験<sup>8)</sup>の結果を受け，ソラフェニブが進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられたため，Society of Interventional Radiology (SIR)のガイドラインや改訂されたBCLC groupによる米国肝臓病学会(AASLD)のガイドラインにおいてTACE/TAEの適応は，腫瘍数4個以上，Child-Pugh分類A～B，PS 0のStage B (intermediate stage)のみとされた<sup>4)</sup>。これは本邦の第3版のガイドラインにおける肝障害度AもしくはB(Child-Pugh分類に対応)で3 cmを超えた2～3個の肝細胞癌および4個以上(大きさを問わない)の多発肝細胞癌とほぼ同様であった<sup>2)</sup>。

Takayasuらにより，肝切除不能肝細胞癌に対するLip-TACE(リピオドールエマルジョンとゼラチンスポンジ使用)の予後向上に寄与する因子に関する，日本肝癌研究会全国集計の極めて大規模な前向きコホート研究が2篇報告されている<sup>9,10)</sup>。1994～2001年の8,510症例の検討が行われた論文では，①本法は切除不能肝細胞癌に対する安全な治療法であり，5年生存率は25%である，②同治療法による独立した予後因子は，i)肝障害度，ii)Stage分類，iii)アルファフェトプロテイン(AFP)値(401 ng/mL以上or未満)であることが判明した。最も新しい2000～2005年の4,966症例の検討が行われた論文では，①5年生存率は34%と上昇した，②同治療法による独立した予後因子は肝障害度，Stage分類，AFP値に加え，PIVKA-IIが加わった。この報告では，2005年版(初版)の治療選択肢におけるTACEの治療成績が明らかとなり，TACE群と非TACE群(外科切除や局所療法)で有意な治療成績の差を認め，ガイドラインのTACE推奨が妥当な治療アルゴリズムであることが示された。よって強い推奨とした。

一方，BCLC Stage B (intermediate stage)は腫瘍因子，肝予備能とも病態は広い範囲を含む。ゆえにより具体的なTACE/TAEの適応を決定するため，いくつかのサブグループ化の試みが報告されてきているが，エビデンスレベルの高い検証研究はまだない<sup>11,12)</sup>。

脈管内腫瘍栓(特に門脈腫瘍栓)を有する症例は禁忌とする報告が多い<sup>2)</sup>ものの，肝機能障害が軽度の高度進行症例(脈管内腫瘍栓を有する症例や10 cm以上の巨大肝

細胞癌症例)でも TACE/TAE を中心とした他治療法との併用療法で長期生存可能症例も存在する<sup>13)</sup>。また、前述の進行肝細胞癌に対する TACE/TAE は予後向上に寄与するとしたメタアナリシスが数篇存在し<sup>14-16)</sup>、Stage C (advanced stage) でも肝外転移のない脈管内腫瘍栓 (特に門脈腫瘍栓) 症例に対する TACE/TAE の有用性は否定できない。しかしながら、海外で広く標準的治療とされるソラフェニブとの比較でエビデンスレベルの高い論文は存在せず、現状では脈管内腫瘍栓に対する TACE/TAE の有用性は十分な科学的根拠がないので、現時点では弱い推奨にとどめた。

進行肝細胞癌に対する TACE/TAE の今後の課題としては、前述したように、BCLC ステージングにおける Stage B のサブグループ化の検証、および Stage C (advanced stage) でも肝外転移のない脈管内腫瘍栓 (特に門脈腫瘍栓) 症例に対する TACE/TAE の有用性の検討とソラフェニブを中心とした分子標的治療薬との併用療法の有用性の検討が必要である。

### ■ 参考文献

- 1) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79-83. PMID: 8390073
- 2) Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S179-88. PMID: 15508083
- 3) Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (2 Pt 1): 225-32. PMID: 16517768
- 4) Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2. PMID: 21374666
- 5) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71. PMID: 11981766
- 6) 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
- 7) Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47-54. PMID: 12091661
- 8) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90. PMID: 18650514
- 9) Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-9. PMID: 16890600
- 10) Takayasu K, Arai 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
- 11) Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348-59. PMID: 23397536
- 12) Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, et al. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. *Jpn J Radiol* 2014; 32: 260-5. PMID: 24615165

- 13) Jang JW, Bae SH, Choi JY, et al. A combination therapy with transarterial chemo-lipiodolization and systemic chemo-infusion for large extensive hepatocellular carcinoma invading portal vein in comparison with conservative management. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 9-15. PMID: 16614848
- 14) Pinter M, Hucke F, Graziadei I, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology* 2012; 263: 590-9. PMID: 22438359
- 15) Xue TC, Xie XY, Zhang L, Yin X, Zhang BH, Ren ZG. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 60. PMID: 23566041
- 16) Leng JJ, Xu YZ, Dong JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2016; 86: 816-20. PMID: 25088384

CQ  
38

## TACE/TAE において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か？

## 推奨

TACE/TAE においては、リピオドール<sup>®</sup>と多孔性ゼラチン粒(本邦ではジェルパート<sup>®</sup>)を使用した conventional TACE (cTACE) あるいは、薬剤溶出性の球状塞栓物質を用いた TACE (DEB-TACE) が推奨される。 (強い推奨)

抗癌剤を併用する場合は、推奨される特定の抗癌剤はない。 (弱い推奨)

## ■ 背景

本ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて、TACE/TAE は切除不能肝細胞癌に対して行われる治療である。本治療法は比較的長い期間に複数回にわたって行われることが多く、肝細胞癌患者の経過中において選択される頻度の高い治療法である。使用可能な塞栓物質や抗癌剤も複数あり、それらの組み合わせはさらに多様となる。このように多種の治療選択肢があるなかで、塞栓物質や抗癌剤の選択をどのように行うのがよいか検討する。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

本 CQ は第 3 版の CQ38 の文言を軽微に変更したものの、内容的には同意の CQ である。したがって今回の改訂に際し、第 3 版と同様の検索式を用いて、2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し、143 篇が抽出された。そのなかから「異なる塞栓物質あるいは抗癌剤使用の有無における治療成績の比較を行っている論文や、使用した抗癌剤の違いによる治療効果の比較を行っている論文を採用する」という方針の下に一次選択で 15 篇の論文を採択した。さらに、二次選択で症例研究や症例数が 30 例以下の前向き試験を除いて 10 篇を採択し、最終的には第 3 版の 37 篇と合わせて 47 篇を採択した。

イオダイズドオイル(リピオドール<sup>®</sup>)は、腫瘍血管および類洞にトラップされ停滞するため、抗癌剤を混合したリピオドールエマルジョンはドラッグデリバリーシステムにおける担体の役目を果たしている<sup>1,2)</sup>。一方で、球状塞栓物質のうち塞栓物質内に薬剤を含浸することができるものは、薬剤溶出性球状塞栓物質 (drug-eluting beads: DEB) とよばれ、同様に担体としての役割を果たしている。

2008 年に発表された本邦におけるアンケート結果報告では、リピオドール<sup>®</sup>は TACE 例の 90% 以上で使用されており、本邦では TACE 時にリピオドール<sup>®</sup>を使用するのが一般的といえる<sup>3)</sup>が、第 3 版の刊行時点では、まだ球状塞栓物質は本邦に導入されていなかった。その後、本邦でも特定保険医療材料として球状塞栓物質が保険適用となり、欧米同様、DEB を用いた TACE (DEB-TACE) あるいは球状塞栓物質のみでの TAE (bland TAE) が可能となった。

DEB-TACE と bland TACE 比較試験では、有効性と有害事象発現の比較において

明らかな有意差は見出せなかったとの報告<sup>4)</sup>もあるが、bland TAEと比較してDEB-TACEでは有意に腫瘍壊死率が高いとの報告があり<sup>5)</sup>球状塞栓物質を用いたTACEにおいてはDEB-TACEの方が一般的である。また、cTACEとDEB-TACEの比較試験では明らかな有効性の違いは見出せていない<sup>6-9)</sup>ものの、cTACEの方が血中に放出される抗癌剤が多いとされ<sup>10)</sup>、有害事象はcTACEにおいてより高度である<sup>7,8)</sup>とされている。欧州におけるコスト面の比較では、明らかな差はみられていない<sup>11)</sup>。

さらにDEB-TACEについては、当初販売されていた製品よりも一回り小さいサイズの球状塞栓物質が追加された。ディーシービーズ<sup>®</sup>におけるサイズの違いによる比較試験では、100~300  $\mu\text{m}$ と300~500  $\mu\text{m}$ の比較において奏効率に差はないものの、小径の100~300  $\mu\text{m}$ で塞栓後症候群が少なかった<sup>12)</sup>と報告されている。しかしながら、さらに小径の75~150  $\mu\text{m}$ と100~300  $\mu\text{m}$ の比較では、奏効率に差はないものの、より小径の粒子で胆道系の合併症が多くみられたと報告<sup>13)</sup>されている。一方、ヘパスフィア<sup>®</sup>についてはcTACEに比べると血中への抗癌剤の漏出は少ないが、従来品である50~100  $\mu\text{m}$ とより小径の30~60  $\mu\text{m}$ の粒子間の比較はなされていない<sup>10)</sup>。

薬剤の比較においてはcTACEに際し、リピオドールエマルジョンとして使用される抗癌剤はエピルピシン、ドキソルピシン、マイトマイシンC、シスプラチン、ネオカルチノスタチンなどの使用が報告されている<sup>2,14-19)</sup>。

2種類の異なる抗癌剤(エピルピシン vs. ドキソルピシン)を使用したリピオドールエマルジョン注入後、ゼラチンスポンジ細片で塞栓療法を行った生存率のランダム化比較試験(RCT)では<sup>20)</sup>、両者間に副作用の差は認めず、低リスク群では後者の生存率が良好であった( $p=0.018$ )が全体では両者間に差は認めていない。Low dose シスプラチンとドキソルピシンを用いたりピオドールエマルジョン注入後、塞栓(ゼラチンスポンジ細片使用、前者31%、後者50%)した症例での生存率比較では、前者が後者に比して有意に良好であった( $p<0.05$ )<sup>21)</sup>との報告や、切除不能進行肝細胞癌に対するシスプラチン製剤(アイエーコール<sup>®</sup>)を用いたシスプラチン・リピオドールサスペンションの肝動注化学療法の有用性に関する報告<sup>22,23)</sup>も多いが、いずれもエビデンスレベルの高いものはない。

シスプラチン・リピオドールサスペンションに多孔性ゼラチン粒などゼラチンスポンジによる塞栓を追加したTACEでは、塞栓なしの肝動注化学療法の場合に比べて治療効果が優れるという報告がある<sup>24)</sup>。また、シスプラチン・リピオドールサスペンションによるTACEとドキソルピシン・リピオドールサスペンションによるTACEの比較では、シスプラチンの治療効果が有意に高いとする報告<sup>25,26)</sup>と有意差はないとする報告<sup>27)</sup>がある。

親油性でリピオドール<sup>®</sup>に懸濁しやすいプラチナ製剤であるミリプラチン(ミリプラ<sup>®</sup>)の有用性に関する報告<sup>28,29)</sup>もみられるが、いまだエビデンスレベルの高い臨床試験の報告はみられない。

リピオドール<sup>®</sup>とゼラチンスポンジ細片を併用したcTACEと、リピオドール<sup>®</sup>を用いるがゼラチンスポンジ細片を使用しない肝動注化学療法の比較では、cTACEが



生存率を有意に向上させるという報告<sup>30)</sup>，生存率を向上させないという報告<sup>31)</sup>があり意見が分かれる。

本邦では，肝細胞癌ではなく転移性肝癌治療において使用できる微小デンプン球を用いた肝細胞癌に対する TACE と cTACE の比較では有効性，安全性は同等であった<sup>32)</sup>。

本邦では未承認のため使用できないが，ベータ線放出核種であるイットリウム 90 (Y-90) を利用した球状塞栓物質による塞栓療法と cTACE との比較においては，有効性は同等であったものの，治療回数や有害事象発現率に優れており，入院日数も少なかったと報告<sup>33)</sup>されている。

## ■ 解説

近年のカテーテル，ガイドワイヤーシステムや血管造影下 CT などの撮影機器の進歩により，腫瘍を栄養する動脈枝の同定支援および超選択的カテーテル挿入が可能となった。その結果，超選択的に大量の化学塞栓物質を肝動脈のみならず腫瘍周囲の門脈枝へも注入することが可能となった<sup>1,34)</sup>。これらのカテーテル挿入技術の進歩は腫瘍部への高濃度の抗癌剤の注入と動脈・門脈の両方の阻血により，カテーテルアブレーションともいべき局所効果が期待できる状況となっている。その結果，抗腫瘍効果の向上と，非癌部肝組織の機能温存をもたらし，TACE/TAE による予後向上は著しいものがある<sup>1,18,35,36)</sup>。しかしながら，肝区域間や肝表面に位置する肝細胞癌では，肝外からの側副血行路を含めた複数の栄養血管が存在し，局所再発する頻度も高い<sup>34,37)</sup>。超選択的カテーテル挿入下 TACE/TAE の生存率は良好な成績が多数報告されているが，エビデンスレベルの高い論文はいまだ認められていない<sup>38,39)</sup>。

肝機能の良い進行肝細胞癌や小型肝細胞癌症例での cTACE 施行後の予後は良好で，同法施行後切除標本の病理学的検討では抗腫瘍効果も高い<sup>40,41)</sup>。Cox's proportional hazard model を用いた生存率では，cTACE と TAE 間に有意差を認めている ( $p < 0.01$ )<sup>41)</sup>。メタアナリシスでは，進行肝細胞癌に対する TACE が TAE に比して生存率が良好であるとの成績は得られていない<sup>29)</sup>。その原因として，RCT の cTACE は，ほぼ全肝に施行されており，非癌部肝組織の障害が生存率低下の一大原因となっている可能性があり，そのような技術的側面が関与している点が示唆される<sup>42)</sup>。

従来より本邦で行われている，肝細胞癌に対する TACE/TAE に使用されてきた塞栓物質はゼラチンスポンジ細片であった<sup>43)</sup>。2006 年には，無菌で，ある程度規格化された球形の塞栓物質である多孔性ゼラチン粒(粒子径 1 mm と 2 mm: ジェルパート<sup>®</sup>) が保険適用となり，ゼラチンスポンジ (スポンゼル<sup>®</sup>，ゼルフォーム<sup>®</sup>) の血管内投与は同年 10 月に禁忌とされた。なお，多孔性ゼラチン粒は肝細胞癌に対する TACE/TAE には使用してよいが，他臓器や肝細胞癌以外の他疾患に対する TACE/TAE は適応となっていない<sup>44,45)</sup>。この多孔性ゼラチン粒の治療効果や副作用の発現率はかつて使用されてきたゼラチンスポンジ細片を用いた TACE/TAE と大差がないという短期間での成績が報告されている<sup>45)</sup>したがって，現時点での本邦における cTACE とは，抗癌剤を混合したりピオドールエマルジョンと多孔性ゼラチン粒を使用した TACE

を意味する。

球状塞栓物質においては、海外を中心にアクリル、ポリビニルアルコール、ゼラチンなど、各種の素材からなるものが多種類開発されている<sup>20,46,47)</sup>。本邦では、球状塞栓物質が2014年初頭より特定保険医療材料として保険適用となり、3種類の球状塞栓物質が使用可能となっている。薬剤溶出能をもたないものは bland beads, 薬剤溶出能をもつものは DEB と呼称されることが多く、薬剤溶出性球状塞栓物質は血管を塞栓するだけでなく、塞栓物質に薬剤をあらかじめ含浸し、塞栓後に周囲に徐放する性質をもっている。DEB はロードされた抗癌剤が腫瘍内に高濃度に残り、末梢血に流出しないことが薬物動態学的にも証明されている。したがって、抗癌剤による全身性の副作用が少なく治療効果の高い治療法であるとの短期成績が出ている<sup>47)</sup>。肝細胞癌に対する肝移植後の摘出標本による両者の比較検討では、bland TAE よりも DEB-TACE で有意に腫瘍壊死率が高く<sup>5)</sup>、欧米においては DEB-TACE の方がより標準的に行われている。

本邦で使用可能な薬剤溶出性球状塞栓物質はディーシービーズ<sup>®</sup> とヘパスフィア<sup>®</sup> の2種類であり、これらは粒子径の調整された球状の永久塞栓物質で、そのサイズにより数規格導入されており、小径の製品が使用される頻度が高い。欧米では、同種のさらに小径の製品も販売されているものの、その有用性については明確には示されていない。技術的な側面から、本邦では欧米よりもより少ない量の抗癌剤を使用し、超選択的な TACE を行うことが一般的であるが、このような塞栓方法を行った DEB-TACE と cTACE の有効性の比較においては、いまだそれぞれの優劣は明らかとはなっていない。

また、本邦には導入されていないものの、放射性核種である Y-90 を利用した球状塞栓物質による塞栓療法は放射線塞栓療法 (transarterial radioembolization ; TARE) とよばれ、塞栓効果と腫瘍内からの放射線照射を組み合わせた新たな塞栓療法<sup>33)</sup>として主に欧米で確立しつつある。cTACE との比較では、有効性は同等であったものの、より多血性の性質が少ない腫瘍や脈管侵襲を伴った進行例での治療効果が期待される。

現時点でも本邦では cTACE が主であり、欧米は DEB-TACE が主であるが、それぞれの有効性に明らかな違いは見出せていないので、肝動脈塞栓療法については両者の優劣がない状況として、両者のいずれかでの治療を行うことを強い推奨とした。

リピオドールエマルジョンとして使用される抗癌剤はエピルビシン、ドキシソルビシン、マイトマイシン C、シスプラチン、ネオカルチノスタチン<sup>2,14-19)</sup> など、さまざまな薬剤が使用されている。さらに本邦では水溶性を高めた動注用シスプラチン製剤であるアイエーコール<sup>®</sup> が2004年から、親リピオドール<sup>®</sup> に懸濁しやすいプラチナ製剤であるミリプラチンが2010年より使用されているが、それらの違いによる有効性や安全性についてはエビデンスの高い報告がなされておらず、推奨される特定の抗癌剤はないとし、弱い推奨とした。

## 参考文献

- 1) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79–83. PMID: 8390073
- 2) Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97: 965–71. PMID: 2550311
- 3) Satake M, Uchida H, Arai Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE study group of Japan. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 756–61. PMID: 18389187
- 4) Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2046–53. PMID: 26834067
- 5) Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, et al. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–32. PMID: 20097098
- 6) Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52. PMID: 19908093
- 7) Sacco R, Bargellini I, Bertini M, et al. Conventional versus Doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1545–52. PMID: 21849247
- 8) Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 255–64. PMID: 24937669
- 9) Duan F, Wang EQ, Lam MG, et al. Superselective chemoembolization of HCC: comparison of short-term safety and efficacy between drug-eluting LC Beads, QuadraSpheres, and conventional ethiodized oil emulsion. *Radiology* 2016; 278: 612–21. PMID: 26334787
- 10) Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30–60  $\mu\text{m}$ . Safety and efficacy study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 165–75. PMID: 24263774
- 11) Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, et al. Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads versus conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 798–805. PMID: 27263056
- 12) Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small-versus medium-size particles. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 301–6. PMID: 23380737
- 13) Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, Zhu AX, Goyal L, Ganguli S. Safety and efficacy of 70–150  $\mu\text{m}$  and 100–300  $\mu\text{m}$  drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 516–22. PMID: 25704226
- 14) Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al. Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 (Suppl): S60–8. PMID: 7511069
- 15) Kawai S, Tani M, Okamura J, et al. Prospective and randomized trial of lipiodol-transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6–38–S6–45. PMID: 9151915
- 16) Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74: 16–24. PMID: 7516263
- 17) Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987; 60: 1194–203. PMID:

2441837

- 18) Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, et al. Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 681-8. PMID: 11222205
- 19) Sahara S, Kawai N, Sato M, et al. Prospective evaluation of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with multiple anti-cancer drugs(epirubicin, cisplatin, mitomycin c, 5-fluorouracil)compared with TACE with epirubicin for treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1363-71. PMID: 22358993
- 20) Osuga K, Hori S, Hiraishi K, et al. Bland embolization of hepatocellular carcinoma using super-absorbent polymer microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 1108-16. PMID: 18543028
- 21) Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 847-54. PMID: 11435541
- 22) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, et al. Transarterial infusion chemotherapy using cisplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 687-94. PMID: 19444503
- 23) Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, et al. Transcatheter arterial infusion chemotherapy with a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 770-5. PMID: 21459893
- 24) Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, et al. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011; 46: 359-66. PMID: 20737175
- 25) Kasai K, Ushio A, Sawara K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with a fine-powder formulation of cisplatin for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3437-44. PMID: 20632449
- 26) Yodono H, Matsuo K, Shinohara A. A retrospective comparative study of epirubicin-lipiodol emulsion and cisplatin-lipiodol suspension for use with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 277-82. PMID: 21360850
- 27) Sahara S, Kawai N, Sato M, et al. Prospective comparison of transcatheter arterial chemoembolization with Lipiodol-epirubicin and Lipiodol-cisplatin for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010; 28: 362-8. PMID: 20585924
- 28) Okabe K, Beppu T, Haraoka K, et al. Safety and short-term therapeutic effects of miriplatin-lipiodol suspension in transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 2983-8. PMID: 21868548
- 29) Imai N, Ikeda K, Seko Y, et al. Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011; 80: 188-94. PMID: 21709428
- 30) Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al; Liver Cancer Study Group of Japan. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 830-7. PMID: 20173167
- 31) Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, et al. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Hepatol* 2009; 51: 1030-6. PMID: 19864035
- 32) Niessen C, Unterpaintner E, Goessmann H, et al. Degradable starch microspheres versus ethiodol and doxorubicin in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J*

- Vasc Interv Radiol 2014; 25: 240-7. PMID: 24291001
- 33) El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? Liver Int 2015; 35: 627-35. PMID: 25040497
  - 34) Miyayama S, Matsui O, Taki K, et al. Extrahepatic blood supply to hepatocellular carcinoma: angiographic demonstration and transcatheter arterial chemoembolization. Cardiovasc Interv Radiol 2006; 29: 39-48. PMID: 16328697
  - 35) Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. Hepatology 2011; 53: 1580-9. PMID: 21351114
  - 36) Bouvier A, Ozenne V, Aube C, et al. Transarterial chemoembolisation: effect of selectivity on tolerance, tumour response and survival. Eur Radiol 2011; 21: 1719-26. PMID: 21479978
  - 37) Cho YK, Chung JW, Ahn YS, et al. Risk factors for local tumor recurrence after segmental transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: the importance of tumor located in the segmental border zone. Korean J Radiol 2006; 7: 267-74. PMID: 17143030
  - 38) Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. J Vasc Interv Radiol 2006; 17 (2 Pt 1): 225-32. PMID: 16517768
  - 39) Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127 (5 Suppl 1): S179-88. PMID: 15508083
  - 40) Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1990; 11: 181-4. PMID: 2174933
  - 41) Nakao N, Uchida H, Kamino K, et al. Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. Cardiovasc Interv Radiol 1994; 17: 76-80. PMID: 8013027
  - 42) Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002; 224: 47-54. PMID: 12091661
  - 43) Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. Gastroenterology 1988; 94: 453-6. PMID: 2826285
  - 44) アステラス製薬株式会社, 日本化薬株式会社. ジェルパート添付文書, 2005.
  - 45) 山田龍作, 澤田 敏, 打田日出夫, 他. 肝動脈塞栓療法における多孔性ゼラチン粒(YM670)の臨床試験. 癌と化学療法 2005; 32: 1431-6.
  - 46) Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2008; 19: 862-9. PMID: 18503900
  - 47) van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Onkologie 2011; 34: 368-76. PMID: 21734423

CQ  
39

## 再塞栓療法の時期を決定する因子は何か？

## 推奨

多血性の局所再発の出現、他部位の新たな多血性肝細胞癌の出現が再塞栓療法の時期を決定する因子である。 (強い推奨)

## ■ 背景

かつては繰り返し塞栓療法の有用性が注目されたが、使用するデバイスや塞栓物質が現在とは異なることもあるため、再塞栓療法を行う際、定期的な繰り返し塞栓療法を行うべきか、あるいは腫瘍増大時に on-demand で再塞栓療法を行うべきか明らかにする必要がある。そこで定期的再塞栓療法と on-demand に行う再塞栓療法の治療成績の比較を行い、再塞栓療法の時期を決定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 は第 3 版の CQ39 の文言を軽微に改変したものである。今回の改訂に際し、前版と同様の検索式を用いて、2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し、234 篇が抽出された。そのなかから「再塞栓療法の時期を決定する因子について議論した論文、および scheduled TACE と on-demand TACE の成績の比較を行っている論文を採用する」という方針の下に一次選択で 28 篇、二次選択で 1 篇の論文を新たに採用し、前版の 17 篇と合わせて計 18 篇を採用した。

1991 年、3 カ月に 1 回の定期的塞栓療法が有効で、繰り返し塞栓療法を続行することで完全壊死症例が出現することを Ikeda らが報告した<sup>1)</sup>。その後、海外で進行肝細胞癌に対する 2~3 カ月毎の定期的再塞栓療法と対症療法の RCT がなされたが、抗腫瘍効果は認めるも、生命予後の向上には寄与しないという結論であった<sup>2-6)</sup>。

一方、腫瘍増大時に on-demand で超選択的に再塞栓療法を行った場合、3 年生存率 78%、77.1% という報告がある<sup>7,8)</sup>。根治治療後の再発腫瘍に対しての検討でも繰り返し塞栓療法が生存期間延長をもたらすとされている<sup>9)</sup>。また、肝予備能が保たれた門脈腫瘍栓例に対する放射線併用繰り返し塞栓療法が生存期間延長をもたらすという報告もある<sup>10)</sup>。

一方、腫瘍増大もしくは腫瘍マーカー上昇時に on-demand で再塞栓療法を施行した施設の生存率が良好な報告が多い<sup>11,12)</sup>。しかしながら、2~3 カ月毎の短期間での定期的再塞栓療法と腫瘍増大時に on-demand で行う再塞栓療法間の成績を比較した RCT はなされていない<sup>13)</sup>。

Ernst らは、2 カ月に 1 回、少なくとも 3 回の定期的再塞栓療法と腫瘍が増大した時点での on-demand で行う再塞栓療法を後ろ向きに比較検討し、定期的再塞栓療法は on-demand で行う再塞栓療法と比較して合併症が多く ( $p < 0.001$ )、累積生存率が悪い ( $p < 0.001$ ) との成績を得ており、できるだけ腫瘍増大時に on-demand で超選択的

に再塞栓療法を施行することが重要であると述べている<sup>11)</sup>。2002年以降のレビュー論文でも、腫瘍増大時の on-demand な再塞栓療法を推奨する意見が多かった<sup>12-16)</sup>。なお、繰り返し塞栓療法時の危険因子から予後推定スコアリングシステムを作成し、繰り返し塞栓療法の可否を判断する試みもある<sup>17)</sup>。

最近の論文では、初回治療として塞栓療法を行った連続症例に対して on-demand で塞栓療法を追加した場合の完全奏効率は初回塞栓療法 48%、2 回目塞栓療法 52%、3 回目塞栓療法 55%であり、6 カ月後の再発率は初回塞栓療法 37%、2 回目塞栓療法 40%と報告されている。また、全生存期間は 32 カ月であり、追加塞栓療法を on-demand で行った場合、2 回目の塞栓療法後の完全奏効率、再発率は初回塞栓療法後と同程度であることが示されている<sup>18)</sup>。

### ■ 解説

定期的再塞栓療法と腫瘍増大時に on-demand で行う再塞栓療法間の治療成績を比較した RCT はなされていないが、後方視的な検討結果や近年のレビュー論文の趨勢からは、再塞栓療法は画像診断で多血性の肝細胞癌の局所再発あるいは他部位での新規発症が確認された時点で背景肝の状態などを考慮したうえで施行の可否を決定されるべきといえる。

なお、第 3 版までは腫瘍マーカー上昇も再塞栓時期決定の因子として含まれていたが、腫瘍マーカー上昇だけで再塞栓療法を行うことはほとんどなく、通常は画像で再発の確証を得たうえで治療を開始することから、推奨決定会議で議論のうえ今版では腫瘍マーカーの上昇という文言は推奨文から除外し、多血性の局所再発の出現、他部位の新たな多血性肝細胞癌の出現を再塞栓療法の時期を決定する因子として、強い推奨とした。

### ■ 参考文献

- 1) Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, Arase Y, Chayama K. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. An analysis by the Cox proportional hazard model. *Cancer* 1991; 68: 2150-4. PMID: 1655202
- 2) Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-83. PMID: 9620330
- 3) Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998; 29: 129-34. PMID: 9696501
- 4) Madden MV, Krige JE, Bailey S, et al. Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut* 1993; 34: 1598-600. PMID: 8244149
- 5) Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181-4. PMID: 2174933
- 6) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-61. PMID: 7708069
- 7) Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, et al. Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *Am J Roentgenol* 2001; 176:

- 681-8. PMID: 11222205
- 8) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79-83. PMID: 8390073
  - 9) Shim JH, Kim KM, Lee YJ, et al. Complete necrosis after transarterial chemoembolization could predict prolonged survival in patients with recurrent intrahepatic hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 869-77. PMID: 20033326
  - 10) Kim KM, Kim JH, Park IS, et al. Reappraisal of repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 806-14. PMID: 19207681
  - 11) Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 59-64. PMID: 9888740
  - 12) Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (2 Pt 1): 225-32. PMID: 16517768
  - 13) Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 225-35. PMID: 15830281
  - 14) Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25. PMID: 17103105
  - 15) Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S179-88. PMID: 15508083
  - 16) Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 212-20. PMID: 20724077
  - 17) Hiraoka A, Horiike N, Yamashita Y, et al. Risk factors for death in 224 cases of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 213-7. PMID: 19453060
  - 18) Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand". *J Hepatol* 2012; 57: 1258-67. PMID: 22871502



## TACE の効果判定に有用な画像診断は何か？

## 推奨

Dynamic CT もしくは dynamic MRI が推奨される。

(強い推奨)

## ■ 背景

TACE の効果判定にさまざまなモダリティが用いられており、高いエビデンスレベルで推奨される画像診断の検討が必要である。TACE の効果判定に有用な画像診断について検討した。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、247篇が抽出された。そのなかから「TACE の効果判定について適切な手法により検討されているものを採用する」という方針の下に一次選択で35篇、二次選択で9篇の論文を新たに採用し、第3版の11篇と合わせて計20篇を採用した。

CT が TACE の効果判定の第一選択であることは、広く一般的な見解である。リピオドール CT において病変に完全にリピオドール<sup>®</sup> が集積した場合は病変の98%、集積が不完全な場合は病変の64%に壊死がみられ、集積パターンにより治療効果判定が可能とされている<sup>1)</sup>。腫瘍内のリピオドール<sup>®</sup> 集積が不完全であると、造影剤による濃染と不均一なリピオドール<sup>®</sup> 集積の区別が困難になり、さらにリピオドール<sup>®</sup> 集積が病変部の血流動態に影響を与えると腫瘍濃染の判定が難しくなるが<sup>2)</sup>、dual-energy CT を用いたヨードマップによりリピオドール<sup>®</sup> の集積を有する症例における再発を描出する試みが第3版の発刊以降に報告されている<sup>3)</sup>。

造影超音波による TACE 治療効果判定の報告では、残存腫瘍の診断能の検討において造影 CT よりも優れており<sup>4)</sup>、TACE 施行翌日の造影超音波が TACE 施行1カ月の造影 CT よりも残存病変の検出において高い感度を示したとされている<sup>5)</sup>。

TACE 手技中に施行するコーンビーム CT についての報告では、腫瘍の辺縁にそってみられる造影剤貯留が TACE 治療効果と関連があること<sup>6)</sup>、コーンビーム CT による灌流画像により残存病変の評価が可能であること<sup>7)</sup>などが報告されているが、現時点では TACE 治療効果判定についてのまとまった報告はまだない。

Dynamic MRI の TACE 後治療効果判定における有用性については1990年代より報告されている<sup>8,9)</sup>。Dynamic CT と dynamic MRI の比較において、残存病変を過小評価する傾向が CT にみられ<sup>10)</sup>、移植肝を用いた検討では MRI は CT よりも高い感度および特異度を示したとされている<sup>11)</sup>。リピオドール CT、パワードプラー超音波、dynamic MRI の比較においては MRI が感度、特異度、正診率において優れていたとされている<sup>12)</sup>。TACE 施行1カ月後の dynamic MRI においてみられる腫瘍濃染が

TACE施行6カ月後の再発巣と高い一致を示し、再発予測の可能性も示されている<sup>13)</sup>。

MRIの拡散強調像による報告では、肝移植での検討で病変部の完全な壊死の評価においてdynamic MRIの方が優れており<sup>14)</sup>、TACE後の再発予測の検討ではリピオドールCTと有意差はみられなかったとされている<sup>15)</sup>。Dynamic MRIに拡散強調像を付加することによりTACE施行後の再発病変の検索において感度は上昇するが、特異度は低下して正診率は変わらないとされており<sup>16)</sup>、拡散強調像の顕著な有用性は示されていない。拡散強調像で得られるパラメータであるapparent diffusion coefficient (ADC)によるTACE治療効果判定を検討する報告がいくつかある。TACE治療後早期のADCがTACEの治療効果判定に有用であり<sup>17)</sup>、またTACE治療前後においてADCが低い症例ではTACE治療効果が不良であったとされている<sup>18)</sup>。

FDG-PETを用いたTACE治療効果判定が前版以降にあり、TACE治療後早期でのFDG-PETによる治療効果判定が生存期間と関連がみられたとされており<sup>19)</sup>、リピオドール<sup>®</sup>が高度に集積している症例においてCTよりもTACE後の残存病変の判定に有用であったとされている<sup>20)</sup>。

### ■ 解 説

TACEの治療効果判定は、病変の治療効果評価のみならず、治療方針の決定にも関わる。血中AFPは肝細胞癌のマーカーであるが、TACE後の再発において異常値とならない症例もしばしばあり、画像が治療効果判定において重要である。TACEの治療効果判定としてdynamic CTが一般的に用いられているが、リピオドール<sup>®</sup>集積そのものの高い吸収値やビームハードニング効果などにより局所再発の評価が困難な場合がある。リピオドール<sup>®</sup>集積に対するdual-energy CTの有用性について検討が今後続けられると考えられる。MRIにおいてリピオドール<sup>®</sup>による病変描出の妨げはなく、造影剤を用いることにより残存病変を濃染像として描出することが可能である。また、高速3D dynamic撮影法によりCTにも匹敵する薄いスライスでの撮影が可能になり、部分容積効果の影響を受けることなく、微小な濃染を捉えることが可能である。電離放射線被曝がないことも利点の一つである。ADCの利用も含め検討が進められると考えられる。コーンビームCT、FDG-PET、造影超音波による検討も出てきており、補助的な運用が想定される。TACE直後の評価により最終的な治療効果判定を予測する方向もあり、今後のTACE治療後判定の方向性の一つと考える。

検査費用や検査時間の観点より、すべての症例の治療効果判定にMRIを利用することは現実的ではなく、またCTを用いた治療効果判定も臨床的には十分な有用性がある。よって、dynamic CTとdynamic MRIの双方を本ガイドラインでは強く推奨する。

### ■ 参考文献

- 1) Choi BI, Kim HC, Han JK, et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology* 1992; 182: 709-13. PMID: 1311116
- 2) Kim HC, Kim AY, Han JK, et al. Hepatic arterial and portal venous phase helical CT in patients treated with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: added

- value of unenhanced images. *Radiology* 2002; 225: 773-80. PMID: 12461260
- 3) Lee JA, Jeong WK, Kim Y, et al. Dual-energy CT to detect recurrent HCC after TACE: initial experience of color-coded iodine CT imaging. *Eur J Radiol* 2013; 82: 569-76. PMID: 23238365
  - 4) Liu M, Lin MX, Lu MD, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in evaluating the treatment response to transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma using modified RECIST. *Eur Radiol* 2015; 25: 2502-11. PMID: 25702094
  - 5) Takizawa K, Numata K, Morimoto M, et al. Use of contrast-enhanced ultrasonography with a perflubutane-based contrast agent performed one day after transarterial chemoembolization for the early assessment of residual viable hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1471-80. PMID: 23769188
  - 6) Suk Oh J, Jong Chun H, Gil Choi B, Gyu Lee H. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular carcinoma: usefulness of contrast saturation features on cone-beam computed tomography imaging for predicting short-term tumor response. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 483-9. PMID: 23452553
  - 7) Syha R, Grozinger G, Grosse U, et al. Parenchymal blood volume assessed by C-arm-based computed tomography in immediate posttreatment evaluation of Drug-eluting bead transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Invest Radiol* 2016; 51: 121-6. PMID: 26488373
  - 8) Ito K, Honjo K, Fujita T, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: MRI and pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 198-203. PMID: 7890841
  - 9) Castrucci M, Sironi S, De Cobelli F, Salvioni M, Del Maschio A. Plain and gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Abdom Imaging* 1996; 21: 488-94. PMID: 8875869
  - 10) Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S, Oberholzer K, Dueber C, Pitton MB. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 532-40. PMID: 19847482
  - 11) Hunt SJ, Yu W, Weintraub J, Prince MR, Kothary N. Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 30-8. PMID: 19028117
  - 12) Kubota K, Hisa N, Nishikawa T, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging* 2001; 26: 184-90. PMID: 11178697
  - 13) Kalb B, Chamsuddin A, Nazzal L, Sharma P, Martin DR. Chemoembolization follow-up of hepatocellular carcinoma with MR imaging: usefulness of evaluating enhancement features on one-month posttherapy MR imaging for predicting residual disease. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 1396-404. PMID: 20688534
  - 14) Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Clark TW, Taouli B. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1044-52. PMID: 19770328
  - 15) Kubota K, Yamanishi T, Itoh S, et al. Role of diffusion-weighted imaging in evaluating therapeutic efficacy after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24: 727-32. PMID: 20664980
  - 16) Yu JS, Kim JH, Chung JJ, Kim KW. Added value of diffusion-weighted imaging in the MRI assessment of perilesional tumor recurrence after chemoembolization of hepatocellular carcinomas. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 153-60. PMID: 19557734
  - 17) Bonekamp S, Jolepalem P, Lazo M, Gulsun MA, Kiraly AP, Kamel IR. Hepatocellular carcinoma: response to TACE assessed with semiautomated volumetric and functional analysis of diffu-

- sion-weighted and contrast-enhanced MR imaging data. *Radiology* 2011; 260: 752-61. PMID: 21771960
- 18) Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Taouli B. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 2013; 82: 577-82. PMID: 23246330
  - 19) Ma W, Jia J, Wang S, et al. The prognostic value of 18F-FDG PET/CT for hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization (TACE). *Theranostics* 2014; 4: 736-44. PMID: 24883123
  - 20) Song HJ, Cheng JY, Hu SL, Zhang GY, Fu Y, Zhang YJ. Value of 18F-FDG PET/CT in detecting viable tumour and predicting prognosis of hepatocellular carcinoma after TACE. *Clin Radiol* 2015; 70: 128-37. PMID: 25459673

CQ  
41

## 塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？

## 推奨

塞栓療法と分子標的治療の併用は、生存期間延長の効果を示す十分な科学的根拠がないので推奨しない。(弱い推奨)

## ■ 背景

本 CQ は、分子標的治療薬であるソラフェニブが広く用いられるようになり、局所療法との併用療法の成績も報告されてきたなかで、今版で新規に設定された CQ である。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

論文選択として、1982 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し、105 篇が抽出された。そのなかから「分子標的治療薬として肝細胞癌に保険適用となっているソラフェニブと塞栓療法の併用療法の論文を採用する」という方針の下に一次選択で 45 篇、二次選択で 15 篇の論文を採用した。

TACE とソラフェニブの併用療法の成績は近年数多く報告されている。前向き研究では、第 II 相試験として切除不能例に対する DEB-TACE とソラフェニブの併用療法が 2011 年に報告されており、安全性には問題がなく、忍容性があるという結果であったが、症例数が少ない<sup>1)</sup>。また Chao らが多施設共同第 II 相試験として、切除不能例に対する cTACE とソラフェニブの併用療法を報告しており、3 年生存率は 86.1% であった<sup>2)</sup>。他にも DEB-TACE/cTACE との併用療法の第 II 相試験が複数報告されており、概ね安全に施行可能であり、有効性が期待される結果であった<sup>3-5)</sup>。

RCT としては、Lencioni らの BCLC Stage B (intermediate stage) に対する DEB-TACE とソラフェニブ (プラセボ対照) 併用療法の第 II 相試験である Sorafenib or Placebo in Combination with TACE for Intermediate Stage HCC (SPACE) 試験が報告されているが、無増悪期間において臨床的に意味のあるソラフェニブの上乗せ効果は証明できなかった<sup>6)</sup>。他にも同様の対象で cTACE とソラフェニブ (プラセボ対照) 併用療法の単一施設での試験が実施されており、ソラフェニブ併用群で無増悪期間の有意な延長が得られたと報告された<sup>7)</sup>。また日韓で行われた cTACE 後のソラフェニブ (プラセボ対照) 併用の第 III 相試験では、無増悪期間の有意な延長を得ることができなかったが、TACE 後のソラフェニブ開始時期など試験デザインが影響した可能性がある<sup>8)</sup>。

大規模レジストリー観察研究である Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) では、TACE とソラフェニブの併用療法は有効な可能性がある<sup>9)</sup>と報告しているが、ソラフェニブ単独群とは患者背景が異なり十分な根拠とは言い難い<sup>9)</sup>。本来のソラフェニブの

適応とされる BCLC Stage C (advanced stage) に対しての TACE とソラフェニブの併用療法の有効性を示唆する報告もあるが、ほとんどが後ろ向きコホート研究であり、RCT の報告はない<sup>10-13)</sup>。メタアナリシスも報告されているが、採用された文献のうち RCT のものは限られており、エビデンスレベルは決して高くない<sup>14,15)</sup>。

### ■ 解説

塞栓療法とソラフェニブの併用療法は、安全性については問題がなく忍容性があり、有効性が期待されるという報告が多いが、多くは後ろ向きコホート研究か単一アームの第 II 相試験相当であり、大規模な第 III 相試験でのソラフェニブ単独療法に対する併用療法の有効性を示した報告はない。したがって、塞栓療法と分子標的治療の併用は、生存期間延長の効果を示す十分な科学的根拠がないので、現時点では推奨はできない。ただし、今後有効性を示唆する報告が新たに出てくる可能性もあり、推奨度は「弱い推奨」とした。

### ■ 参考文献

- 1) Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3960-7. PMID 21911714
- 2) Chao Y, Chung YH, Han G, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial. *Int J Cancer* 2015; 136: 1458-67. PMID 25099027
- 3) Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 947-54. PMID 25173458
- 4) Park JW, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 1336-42. PMID 22314421
- 5) Cosgrove DP, Reyes DK, Pawlik TM, Feng AL, Kamel IR, Geschwind JF. Open-label single-arm phase II trial of sorafenib therapy with drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: clinical results. *Radiology* 2015; 277: 594-603. PMID 26069923
- 6) Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64: 1090-8. PMID 26809111
- 7) Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Contedua V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012; 17: 359-66. PMID 22334456
- 8) Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2117-27. PMID 21664811
- 9) Geschwind JF, Kudo M, Marrero JA, et al. TACE treatment in patients with sorafenib-treated unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: final analysis of GIDEON. *Radiology* 2016; 279: 630-40. PMID 26744927
- 10) Hu H, Duan Z, Long X, et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization versus transarterial chemoembolization alone for advanced-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *PLoS One* 2014; 9: e96620. PMID 24817002
- 11) Choi GH, Shim JH, Kim MJ, et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial

- chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses. *Radiology* 2013; 269: 603–11. PMID 23864102
- 12) Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib—a retrospective controlled study. *Radiology* 2014; 272: 284–93. PMID 24708192
  - 13) Zhang Y, Fan W, Wang Y, et al. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis. *Oncologist* 2015; 20: 1417–24. PMID 26446238
  - 14) Wang G, Liu Y, Zhou SF, et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Hepatol Int* 2016; 10: 501–10. PMID 26856326
  - 15) Zhang L, Hu P, Chen X, Bie P. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e100305. PMID 24945380

CQ  
42

## どのような場合に TACE 不応と考えるか？

## 推奨

暫定的に以下の3条件のいずれかを満たした場合を TACE 不応とみなしてもよい。

- ①2回の TACE を行っても標的病変の治療効果が不十分か、新たな肝内病変の出現
- ②脈管侵襲，肝外転移の出現
- ③腫瘍マーカーの持続的な上昇

(弱い推奨)

## ■ 背景

肝機能が Child-Pugh 分類 A または B で、脈管侵襲がなく、肝内に多発肝細胞癌を認め、そのうち1病変は3 cm を超える病変であるか、4個以上の病変が認められる場合に TACE が推奨される。TACE は有効な治療法で肝細胞癌患者の予後に貢献する。しかし、再発病変に対して治療を重ねていくうちに腫瘍制御が困難となったり、肝機能の悪化を招くこともしばしば経験する。2009年から分子標的治療薬が導入された。TACE 不応となった症例に対し、TACE を繰り返すよりも分子標的治療に切り替えた方が患者予後延長に貢献するといった報告もみられる。したがって、適切な時期にセカンドラインの治療に切り替えるうえで、TACE 不応を定義することは重要である。この CQ は今回第4版で新たに設定されたものである。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

「hepatocellular carcinoma」, 「TACE・embolization」, 「refractory・failure」をキーワードとして、1982年1月1日から2016年6月30日に発表された論文を検索し、113篇が抽出された。そのなかから「TACE 不応の定義について言及している論文、TACE 不応後の治療や予後、TACE 不応の予測因子について議論している論文を採択する」方針の下に一次選択で43篇、二次選択で11篇の論文を採用した。

2012年に本邦から以下の TACE 不応の定義が専門家のコンセンサスとして提唱された<sup>1)</sup>。①TACE を適正に施行したにもかかわらず直後の治療効果判定 CT にて標的病変のリピオドール沈着が不良(50%以下)の場合、あるいは肝内新病変が多数出現する場合は2回以上続く、②脈管侵襲の出現、③遠隔転移の出現、④TACE 施行直後にもかかわらず、腫瘍マーカーの一過性の低下のみで上昇傾向が続く。2014年には、球状塞栓物質の導入や判定時期も考慮され、①の肝内病変に対する記載が次のように改定された<sup>2)</sup>。「①薬剤変更や選択血管の再検討を考慮した TACE 施行1~3ヵ月後の治療効果判定の CT/MRI にて、治療結節の造影効果(50%以上)が残存する場合は2回以上続くか、あるいは肝内腫瘍個数が増加している場合は2回以上続く」。2回の TACE の根拠として、栄養動脈が異なる場合や薬剤変更によって効果が異なることが想定されている。

TACE 不応の判断時期に関する明確な科学的根拠はないが、1回の TACE で治療効



果が得られなくても2回目のTACEで良好な治療効果が得られれば予後が延長するという報告から、2回以上の治療後にTACE不応を判断することは適当であると考えられる<sup>3)</sup>。上記定義によりTACE不応と判定された後もTACEを続けた場合の予後は、11.5カ月から15.3カ月と報告されている<sup>4-6)</sup>。後ろ向き研究ではあるが、TACE不応後、TACEを繰り返すよりもソラフェニブ投与を行った方が予後の延長が得られるという報告や<sup>4,5)</sup>、TACE単独よりTACEとソラフェニブ投与の併用療法を行った方が良好な予後が得られるといった報告も散見され<sup>6)</sup>、TACE不応後も適切なセカンドラインの治療へ移行することにより患者の予後延長が得られる可能性が示されている。TACE不応後にソラフェニブ治療に移行した症例では、24.7カ月から25.4カ月の生存期間中央値が報告されている<sup>4,5)</sup>。ソラフェニブ治療の他にも、TACEに用いる薬剤をエピルピシンからプラチナ製剤へ変更したり<sup>7)</sup>、塞栓物質を球状塞栓物質に変更したりすることで<sup>8)</sup>良好な奏効率が得られるとの報告もある。

TACE不応にはHIF-1 $\alpha$ やVEGF、C-Metが関与するとの研究も進んでいる<sup>9,10)</sup>。また、IL-8などのバイオマーカーを術前に測定することでTACE不応を予測するといった試みも始まっている<sup>11)</sup>。

## ■ 解説

現在使われているTACE不応の定義は専門家のコンセンサスから暫定的に決定されたものである。いくつかの検証で一定の妥当性は認められており、TACE不応後にセカンドラインの治療へ移行する際の一助となることが示されているが、科学的根拠がいまだ十分であるとはいえない。

推奨決定会議においては、現在用いられているTACE不応の定義は一定の妥当性は認められるものの、これまでこの定義を検証した報告は後ろ向き研究のみであるとの討議がなされた。このため、推奨は弱い推奨と決定された。

## ■ 参考文献

- 1) Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, et al. Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: case study and discussion-voting system. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (Suppl 2): 37-51. PMID: 22873626
- 2) Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3: 458-68. PMID: 26280007
- 3) Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N, et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? *Radiology* 2012; 265: 115-23. PMID: 22891361
- 4) Arizumi T, Ueshima K, Chishina H, et al. Validation of the criteria of transcatheter arterial chemoembolization failure or refractoriness in patients with advanced hepatocellular carcinoma proposed by the LCSGJ. *Oncology* 2014; 87 (Suppl 1): 32-6. PMID: 25427731
- 5) Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al. Effectiveness of sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2015; 4: 253-62. PMID: 26734579
- 6) Ohki T, Sato K, Yamagami M, et al. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization followed by sorafenib for intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in patients in Japan: a retrospective analysis. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 751-9. PMID: 26446004

- 7) Seki A, Hori S. Switching the loaded agent from epirubicin to cisplatin: salvage transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 555-62. PMID: 21562932
- 8) Song DS, Choi JY, Yoo SH, et al. DC bead transarterial chemoembolization is effective in hepatocellular carcinoma refractory to conventional transarterial chemoembolization: a pilot study. *Gut Liver* 2013; 7: 89-95. PMID: 23424047
- 9) Liu K, Min XL, Peng J, Yang K, Yang L, Zhang XM. The changes of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Med Res* 2016; 8: 297-302. PMID: 26985249
- 10) Kajihara J, Tomimaru Y, Eguchi H, et al. The clinical impact of transcatheter arterial chemoembolization (TACE)-Induced c-Met upregulation on TACE refractoriness in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1572-81. PMID: 26725068
- 11) Kim SS, Cho HJ, Won JH, et al. Interleukin-8 level as a prognostic marker in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Cytokine* 2015; 76: 449-57. PMID: 26163999