

CQ
10

単発肝細胞癌に対し、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を推奨する。3 cm 超では第一選択として肝切除を推奨する。(強い推奨, エビデンスの強さ A)

■ 背景

単発肝細胞癌に対する推奨治療について、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

第4版の検索後の2016年7月1日から2020年1月31日の間に発表された肝細胞癌に関する報告において、肝切除、焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）、放射線治療、腫瘍数、腫瘍径、予後をキーワードとして論文1,149篇を抽出、49篇を一次選択して内容を検討した。肝細胞癌の治療に関する報告は非常に多いため、ランダム化比較試験（RCT）やメタアナリシスなどエビデンスレベルの高い論文を中心に多施設共同研究やそれぞれの治療において重要な意味をもつ論文も加えて選択し、10篇を二次選択として採用した。

また、第4版で採用された10篇のうち、4篇を非採用とし、情報が更新されたものを1篇追加、検索ワードで検索されなかった、ないしは2020年1月31日以降の発表であるが重要な報告をハンドサーチで5篇追加し、計22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。肝機能について、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し¹⁾、BCLCステージングシステムでも肝切除以外の治療を推奨しているが²⁾、本邦のIshizawaらは門脈圧亢進症を伴った肝細胞癌に対しても小領域肝切除術が安全に施行できることを報告している³⁾。

肝細胞癌の治療において、肝切除とラジオ波焼灼療法（RFA）を比較したRCTはこれまでに8篇報告されている⁴⁻¹²⁾。過去の報告は研究デザインや背景因子に問題があり、第4版まではエビデンスとして採用されなかったが、今回追加された香港のRCT、ならびに本邦のRCTであるSURF試験において、肝切除とRFAの間で治療後の予後に差がないことが報告された。Ngらはミラノ基準内の肝細胞癌に対して、RFAの肝切除に対する優越性を示す研究デザインでRCTを行い、切除（109例）とRFA（109例）の予後を比較した。その結果は、全生存（ $p=0.531$ ）、無再発生存（ $p=0.072$ ）とも予後に統計学的な有意差を認めず、RFAの切除に対する優越性は示さ

れなかった⁹⁾。一方で本邦の Izumi, Kudo らは3 cm 以内3 個以下の肝細胞癌に対し、切除の RFA に対する優越性を示す研究デザインで RCT を行い、切除 (150 例) と RFA (152 例) の予後を比較したが、全生存 ($p=0.838$), 無再発生存 ($p=0.793$) とともに予後に統計学的な有意差を認めず、切除の RFA に対する優越性は示されなかった^{11,12)}。

今回新たに放射線治療についての論文も採用となった。Bush らは陽子線治療 (33 例) と TACE (36 例) の予後を比較した RCT の中間解析で陽子線治療と TACE の短期の生存期間に差はないが局所再発や有害事象は低率であることを¹³⁾、Kim らは陽子線治療 (72 例) と RFA (72 例) の予後を比較した RCT を行い陽子線治療の RFA に対する非劣性を報告した¹⁴⁾。また、体幹部定位放射線治療 (SBRT) と RFA を、肝機能を因子に含めた傾向スコアマッチングにて比較した報告が2 篇あり、予後に差はなく局所制御率は SBRT が勝ると報告されている^{15,16)}。

■ 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/ μL 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 ステージング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¹⁷⁾。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。

肝切除と RFA を比較した RCT が8 編⁴⁻¹²⁾、RCT のメタアナリシスが1 篇採用され¹⁸⁾、内容につき検討された。第4 版で検討された過去の報告は、研究デザインや背景因子に問題があり、本邦の実情にそぐわないことからエビデンスとして採用されなかった。今回採用された Yu らの RCT のメタアナリシスの結果では、長期の無再発生存は切除の方が良いと報告されているが、解析された文献の多くが第4 版の検討で採用されなかった論文であり、推奨に反映されなかった¹⁸⁾。2016 年以降の論文で新たに採用となった3 篇の RCT のうち1 篇で、Lee らは無再発生存が切除の方が良いと報告したが、登録症例数が68 例と目標症例数の217 例に遠く及ばず、治療推奨のエビデンスとしては採用されなかった¹⁰⁾。香港の Ng らはミラノ基準内の肝細胞癌に対し RFA の3 年無再発生存率における20% の優越性を示す試験デザインで RCT を行い、切除、RFA とも109 例の症例で検討したが、3 年無再発生存率は切除50.9%、RFA 46.6% ($p=0.072$) と両群に統計学的な有意差を認めなかった⁹⁾。また、本邦発の切除と RFA の RCT である SURF 試験の結果が2019 年に Izumi らによって¹¹⁾、続いて2021 年に Kudo らによって¹²⁾ 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表された。SURF 試験は全生存率、無再発生存率いずれも RFA に対する切除の10% の優越性を示すことを研究デザインとして行われたが、3 年無再発生存率は切除49.8%、RFA 47.7% ($p=0.793$)、5 年全生存率は切除74.6%、RFA 70.4% ($p=0.838$) と有意差を認めず、これらの結果を基に本 CQ では切除と RFA は同等に有効であると結論づけられた。一方で肝切除

例は全身麻酔を必要とし、入院期間が長く、合併症も多いため、RFA の非侵襲性を考え第一選択を RFA とするべきかどうか議論されたが、あくまでもエビデンスとしては 2 つの治療に差がないこと、SURF 試験は本邦からの重要な RCT ではあるが、目標症例数 600 例の半数程度にしか達していないことから、第 4 版の切除を第一選択、焼灼療法を第二選択とする推奨を覆すまでのエビデンスではないと判断され、切除と焼灼療法は同等に有効であると推奨するに至った。

切除と RFA の比較を含む RCT 以外の論文では、韓国のレジストリー研究において Lee らは単発 3~5 cm の肝細胞癌に対し背景をマッチさせて解析を行い、RFA は TACE より予後良好であり切除に匹敵することを報告した¹⁹⁾。また Cucchetti らは平均治療効果という手法を用いた観察研究で、切除が RFA や TACE より予後良好な可能性を示唆した。しかし 2 cm 以下では切除と RFA の差は少なくなる²⁰⁾。Takayasu らは日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告のデータを後ろ向きに検討し、背景をマッチさせた単発、2 cm 以下の乏血性の肝細胞癌に対する治療において、切除と RFA、エタノール注入療法の間で全生存率に差を認めず、無再発生存率は切除が他 2 群より良好であったと報告した²¹⁾。いずれの研究もエビデンスレベルにおいて RCT に及ばず、推奨文作成のエビデンスとしては取り入れられなかった。

今回新たに放射線治療についても検討された。放射線治療は外来通院での短期間治療が可能な低侵襲的治療であり、局所療法で穿刺困難な部位の腫瘍や外科治療困難な状態の患者にも適応可能なことが多い。Hara ら¹⁵⁾、Kim ら¹⁶⁾の背景をマッチさせた報告では、SBRT は RFA と比べ同等の予後と高い局所制御率が報告されている。Shiba らは重粒子（炭素イオン）線治療と TACE の背景をマッチさせた報告で、重粒子線治療の方が生存率、局所制御率ともに優れていたと報告した²²⁾。また、Bush らは陽子線治療（33 例）と TACE（36 例）の予後を比較した RCT を行い、陽子線治療と TACE の短期の生存期間に差がなく、局所再発や有害事象が低率であることを中間解析の結果として報告した¹³⁾。また、Kim らは陽子線治療（72 例）と RFA（72 例）の予後を比較した RCT を行い、陽子線治療の RFA に対する非劣性を示した¹⁴⁾。しかし、切除や RFA と比べ他治療と直接比較した高いエビデンスの論文が少ないこと、~~粒子線治療は本邦では保険収載治療でないこと~~などから、放射線治療を推奨文に記載するには至らないと判断された。しかし放射線治療は他の局所治療の適応が困難な場合の一つの選択肢となりうる。

投票結果

- 推奨文「腫瘍径 3 cm 以内では、肝切除または焼灼療法を推奨する。3 cm 超では第一選択として肝切除を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (18 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：18 名 (COI にて棄権：4 名)

■ 参考文献

- 1) Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, 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, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 4) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, 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
- 5) Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, 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
- 6) Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, 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
- 7) Liu H, Wang ZG, Fu SY, Li AJ, Pan ZY, Zhou WP, 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
- 8) Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, 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
- 9) Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1775-84. PMID: 29091283
- 10) Lee HW, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Park JW, Park SJ, et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94: 74-82. PMID: 29441336
- 11) Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, Takayama T, Yamanaka N, Kudo M, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): abstr 4002.
- 12) Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, Takayama T, Izumi N, Yamanaka N, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): abstr 4033.
- 13) Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 477-82. PMID: 27084661
- 14) Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol* 2021; 74: 603-12. PMID: 33031846
- 15) Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis. *Hepatology* 2019; 69: 2533-45. PMID: 30805950
- 16) Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J, Shih YL, Huang WY, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73: 121-9. PMID: 32165253

- 17) Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference. *Hepatology* 2021; 73: 158–91. PMID: 32430997
- 18) Yu C, Wu S, Zhao J, Lu J, Zhao T, Wei Y, et al. Evaluation of efficacy, safety and treatment-related outcomes of percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small primary liver cancer meeting the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 718–32. PMID: 31959566
- 19) Lee SH, Jin YJ, Lee JW. Survival benefit of radiofrequency ablation for solitary (3–5 cm) hepatocellular carcinoma: An analysis for nationwide cancer registry. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8486. PMID: 29095307
- 20) Cucchetti A, Mazzaferro V, Pinna AD, Sposito C, Golfieri R, Serra C, et al. Average treatment effect of hepatic resection versus locoregional therapies for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1704–12. PMID: 28745399
- 21) Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Kaneko S, et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int* 2018; 38: 484–93. PMID: 29266722
- 22) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, et al. A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *Radiat Oncol* 2019; 14: 137. PMID: 31375120