章番号	CQ番号	CQ文	備考	前回CQ
1	1 (GPS)	サーベイランスは、どの様な方法で行うか？		1
	2 (GPS)	肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か?		2
	3	腫瘍マーカーの測定は，肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？		3
	4	肝細胞癌のサーベイランスにおいて、背景肝疾患により腫瘍マーカーのカットオフ値を変更することは有用か？		4
	5	肝細胞癌の高危険群において，典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い画像検査は何か？		5
	6	慢性肝疾患患者において、多血性を示すがwashoutがみられない病変にどの様に対応するか?		6
	7	慢性肝疾患患者において、非多血性の病変に対してどの様に対応するか?		7
	7-1	慢性肝疾患患者において、非多血性の病変の診断においてGd-EOB-DTPA造影MRIは推奨されるか?		〃
	7-2	慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において，EOB-MRIによる定期的な経過観察は推奨されるか?		〃
	8 (GPS)	腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断に推奨できる検査法は何か?		8
	9	肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィー， FDG—PET は必要か？		9
	9-1	肝細胞癌の病期診断に胸部CTは推奨されるか？	CQ参照	
	9-2	肝細胞癌の骨転移診断に推奨される画像検査は何か？	CQ参照	
	10	画像診断で鑑別が困難な肝腫瘍に対して、腫瘍生検は推奨されるか？		新
2	1	単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		
	1-1	3cm以内の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-1と合同	10
	1-2(GPS)	切除・アブレーション不能の3cm以内の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-2と合同	新
	1-3	切除不能な3cm以内の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-3と合同	新
	1-4	切除・アブレーション不能な3cm以内の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-4と合同	新
	1-5(GPS)	3cm超の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-5と合同	新
	1-6(GPS)	切除不能な3cm超の単発肝細胞癌に対して、TACEは推奨されるか？	2-6と合同	新
	1-7	切除不能な3cm超の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-7と合同	新
	2	2,3個の肝細胞癌に対して推奨される治療法は何か？		
	2-1	3cm以内2,3個の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-1と合同	11
	2-2(GPS)	切除・アブレーション不能な3cm以内の2,3個肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-2と合同	新
	2-3	切除不能な3cm以内の2,3個肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-3と合同	新
	2-4	切除・アブレーション不能な3cm以内の2,3個肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-4と合同	新
	2-5(GPS)	2,3個3cm超の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-5と合同	新
	2-6(GPS)	切除不能な2,3個3cm超の肝細胞癌に対して、TACEは推奨されるか？	2-6と合同	新
	2-7	切除不能な2,3個3cm超の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	2-7と合同	新
	3	4個以上の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		12
	3-1(GPS)	4個以上の肝細胞癌に対して、TACEは推奨されるか？		〃
	3-2	4個以上の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		〃
	4	脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		15
	5	肝外転移陽性の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		14
	6	Child-Pugh分類Cの肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		13
	6-1(GPS)	肝移植適応基準内のChild-Pugh分類Cの肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		〃
	6-2	肝移植適応基準外のChild-Pugh分類Cの肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？		〃
	7	Child-Pugh分類Bの肝細胞癌に対して、肝移植は推奨されるか？		新
3	1	B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として核酸アナログは推奨されるか？		16
	2 (GPS)	C型慢性肝疾患からの肝発癌予防としてDAA治療は推奨されるか？		17
	3	肝発癌予防に有効な生活習慣は何か?		新
	3-1	肝発癌予防にコーヒー摂取は推奨されるか？		〃
	3-2	肝発癌予防に禁酒は推奨されるか？		〃
	4	肝線維化が進行したMASLD患者に対するスタチン、メトホルミン投与は肝発癌予防に有用か？		新
4	1 (GPS)	肝切除はどのような患者に行うのが適切か？		19
	2 (GPS)	肝切除前肝機能の適切な評価法は？		20
	3	系統的肝切除は推奨されるか？		21
	4	低侵襲(腹腔鏡下/ロボット)肝切除は、推奨されるか？		22
	5 (GPS)	肝切除を安全に行うための術中手技は何か？		23
	6	肝切除の周術期管理としてERASは有用か？		24
	7	肝切除の術前治療として推奨されるものは何か？		25
	8	ダウンステージングされた肝細胞癌に肝移植は推奨されるか？		27
	9	全病変に治療介入可能な肝外転移陽性肝細胞癌に対し、切除は推奨されるか?		新
	10 (FRQ)	Child-Pugh B肝細胞癌に肝切除は推奨されるか？		新
5	1(GPS)	アブレーションはどのような患者に行うのが適切か？		28
	2	アブレーションで推奨される治療法は何か？		29
	3	アブレーション前のTACE併用は推奨されるか？		30
	4	アブレーションの治療ガイドとして造影超音波、fusion imagingは推奨されるか？		31
	4-1	アブレーションの治療ガイドとして造影超音波は推奨されるか?		ー

	4-2	アブレーションの治療ガイドとしてfusion imagingは推奨されるか？		ー
	5 (GPS)	アブレーションの効果判定に推奨される画像診断は何か？		32
	6	肝外転移に対するアブレーションは推奨されるか？		新
6	1 (GPS)	TACE/TAEはどのような患者に行うのが適切か？		33
	2 (GPS)	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？		34
	3 (GPS)	TACE/TAEの効果判定に有用な画像診断は何か？		35
	4	TACEの適応となる肝細胞癌患者に対して術前または術後の薬物療法併用は推奨されるか？		36
	5	TACE施行後の再発に対して再TACEは推奨されるか？		37
7	1 (GPS)	薬物療法は、どの様な患者に行うのが適切か？		38
	2	切除不能進行肝細胞癌に対する一次薬物療法として推奨される治療法は何か？		39
	2-1	Atezo/Bev vs Dur/Tre	CQ表参照	ー
	2-2	LEN vs Sor	CQ表参照	ー
	3	切除不能進行肝細胞癌に対する二次薬物療法として推奨される治療法は何か？		40
	4 (FRQ)	切除不能進行肝細胞癌に対する三次以降の薬物療法として推奨される治療法は何か？		新
	5 (FRQ)	切除不能進行肝細胞癌に対して、がん遺伝子パネル検査は有用か？		新
	6	切除不能進行肝細胞癌に対して、全身薬物療法に局所療法の追加は推奨されるか？		新
	7	切除不能進行肝癌に対する免疫療法に局所療法の併用は推奨されるか？		新
8	1 (GPS)	体幹部定位放射線治療と粒子線治療(陽子線治療，重粒子治療)はどのような患者に行うのが適切か？		43
	2	肝細胞癌患者に対する他の局所治療後の局所再発に対して放射線治療(体幹部定位放射線治療，粒子線治療(陽子線治療，重粒子線治療))は推奨されるか？		新
	3 (GPS)	肝細胞癌の骨転移・脳転移に対して、症状緩和目的の放射線治療は推奨されるか？		45
	4 (GPS)	放射線治療後の治療効果判定はどのように行うか？		46
	5	肝外転移に対する放射線治療は推奨されるか？		新
9	1	肝切除後・アブレーション後、どのようにフォローアップするか？		47
	2	肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？		48
	2-1	肝切除後・アブレーション後のアジュバント治療は推奨されるか？		〃
	2-2	ウイルス肝炎合併肝細胞癌の治療後に抗ウイルス療法は推奨されるか？		〃
	3	肝切除後・アブレーション後の再発病変に対し、推奨される治療法は何か？		49
	4 (GPS)	肝移植後、どの様にフォローアップするか？		50
	5	肝移植後の肝細胞癌患者に対して、有効な再発予防法は何か？		51
	6	肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？		52

注意　　前回CQは、製本されたガイドラインのCQ番号に準拠した。第5版の検索式では、廃止されたCQがあったので、番号がずれている。

一覧へ

CQ1-3　CQ文　腫瘍マーカーの測定は，肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？　ヒット数

検索実行日	2024/5/6		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA]	146,161
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB]	
	5	Ethanol Injection[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency"[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	6	TACE[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]))	
	7	TARE[TIAB] OR "radioembolization"[TIAB] OR yttrium-90[TIAB] OR "internal radiation therapy"[TIAB] OR "SIRT"[TIAB]	
	8	Molecular Targeted Therapy[MH] OR "molecular targeted therapy"[MH] OR "TKI"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB]	
	9	liver transplantation[MH] OR "liver transplantation"[TIAB] OR "liver transplantations"[TIAB] OR "liver transplant"[TIAB] OR "liver transplants"[TIAB]	
	10	biomarker[TIAB] OR "tumor marker"[TIAB] OR "biomarkers"[TIAB] OR "tumor markers"[TIAB] OR "biomarkers, Tumor"[MH]	
	11	#1 AND #2 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND #10	1,296
	12	recurrence[MH] OR "recurrence"[TIAB] OR "recurrent"[TIAB] OR "neoplasm recurrence, local"[MH] OR response[TIAB]	
	13	#11 AND #12	717
	14	effectiveness[TIAB] OR "efficacy"[TIAB] OR "response"[TIAB]	
	15	#11 AND #14	220
	16	alpha-fetoprotein[TIAB] OR alphafetoprotein[TIAB] OR AFP[TIAB] OR αFP[TIAB] OR PIVKA[TIAB] OR "protein induced by vitamin K absence or antagonist II"[TIAB] OR "des-gamma-carboxy prothrombin"[TIAB] OR DCP[TIAB] OR acarboxyprothrombin[Supplementary Concept] OR "lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein"[TIAB] OR "core-fucosylated alpha fetoprotein"[TIAB] OR "AFP-L3"[TIAB] OR "glypican-3"[TIAB] OR GPC3[TIAB] OR GP3[TIAB]	
	17	#1 AND #2 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND #10 AND #14 AND #16	141
選択基準	治療効果判定に腫瘍マーカーを使用しているもののみを採用。		

一覧へ

CQ1-4	CQ文	肝細胞癌のサーベイランスにおいて、背景肝疾患により腫瘍マーカーのカットオフ値を変更することは有用か？	ヒット数
検索実行日	2024/5/6		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,161
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	alpha-fetoprotein[TIAB] OR alphafetoprotein[TIAB] OR AFP[TIAB] OR αFP[TIAB]	28,702
	5	sensitivity and specificity[MH]	
	6	sensitivity[TIAB] AND "specificity"[TIAB]	
	7	hepatitis B, chronic[MH] OR "chronic hepatitis B"[TIAB]	
	8	nucleosides[MH] OR nucleotides[MH] OR analog[TIAB] OR analogs[TIAB] OR analogue[TIAB] OR analogues[TIAB] OR "lamivudine"[MH] OR "lamivudine"[TIAB] OR "adefovir dipivoxil" [Supplementary Concept] OR adefovir[TIAB] OR "tenofovir"[MH] OR "tenofovir"[TIAB] OR "entecavir" [Supplementary Concept] OR entecavir[TIAB] OR 3TC[TIAB] OR emtricitabine [Supplementary Concept] OR emtricitabine[TIAB]	
	9	hepatitis C, chronic[MH] OR "chronic hepatitis C"[TIAB]	
	10	interferons[MH] OR interferon[TIAB] OR peginterferon[TIAB] OR "pegylated interferon"[TIAB]	
	11	direct-acting antiviral[TIAB] OR "direct-acting antivirals"[TIAB] OR "DAA"[TIAB] OR "DAAs" [TIAB]	
	12	sustained virologic response[MH] OR "suppression"[TIAB] OR "SVR"[TIAB] OR eradication[TIAB]	
	13	#1 #3 #4 #6	
	14	#1 #3 #4 #6 AND (#7 OR #9)	45
	15	#1 #3 #4 #6 AND ((#7 AND #8) OR (#9 AND #12))	
	16	surveillance[TI] OR screening[TI]	
	17	alpha-fetoprotein[TIAB] OR alphafetoprotein[TIAB] OR AFP[TIAB] OR αFP[TIAB] OR PIVKA[TIAB] OR "protein induced by vitamin K absence or antagonist II"[TIAB] OR "des-gamma-carboxy prothrombin"[TIAB] OR DCP[TIAB] OR acarboxyprothrombin[Supplementary Concept] OR "lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein"[TIAB] OR "core-fucosylated alpha fetoprotein"[TIAB] OR "AFP-L3"[TIAB] OR "glypican-3"[TIAB] OR GPC3[TIAB] OR GP3[TIAB]	
	18	#1 #2 #16 #17 AND (#7 OR #9)	20
選択基準	B型肝炎の核酸アナログ投与下あるいはC型肝炎のSVRにおけるAFPの感度特異度を論じた論文		

一覧へ

CQ1-5	CQ文	肝細胞癌の高危険群において，典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い画像検査は何か？	ヒット数
検索実行日	2024/6/16		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Diagnostic Imaging"[MH] OR "Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "computed tomography"[TIAB] OR "CT"[TIAB] OR "Magnetic Resonance Imaging"[MH] OR "MRI"[TIAB] OR "imaging"[TIAB] OR "ultrasonography"[TIAB] OR "ultrasonography"[MH] OR "scintigraphy"[TIAB] OR "scintigram"[TIAB] OR "Positron-Emission Tomography"[MH] OR "Positron-Emission Tomography"[TIAB] OR "PET"[TIAB] OR "Liver Imaging Reporting and Data System"[TIAB] OR "LI-RADS"[TIAB] OR "LIRADS"[TIAB]	
	4	"sensitivity and specificity"[MH] OR (sensitivity[TIAB] AND specificity[TIAB])	
	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	993
選択基準	病理診断をgold standardとしており、感度特異度の数値を明らかにしているもの		

一覧へ

CQ1-6　CQ文　慢性肝疾患患者において、多血性を示すがwashoutがみられない病変にどの様に対応するか?　ヒット数

検索実行日	2024/6/16		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	147,246
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,602,838
	3	"Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "CT"[TIAB] OR "Magnetic Resonance Imaging"[MH] OR "imaging"[TIAB] OR "ultrasonography"[TIAB] OR "ultrasonography"[MH] OR "Positron-Emission Tomography"[MH] OR "PET"[TIAB] OR LI-RADS[TIAB]	2,343,390
	4	"vascularity"[TIAB] OR "arterial"[TIAB] OR "hypervasc*"[TIAB] OR "early enhanc*"[TIAB]	450,731
	5	"LI-RADS"[TIAB]	798
	6	"sensitivity and specificity"[MH] OR (sensitivity[TIAB] AND specificity[TIAB])	825,710
	7	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5) AND #6	464
選択基準	画像上の多血性(LI-RADSによる判定を含む)を入り口とした結節の病理診断あるいは経過による診断を論じ、感度特異度を算出しているもの		

一覧へ

CQ1-7　CQ文　慢性肝疾患患者において、非多血性の病変に対してどの様に対応するか?

7-1　慢性肝疾患患者において、非多血性の病変の診断においてGd-EOB-DTPA造影MRIは推奨されるか?　ヒット数

7-2　慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において，EOB-MRIによる定期的な経過観察は推奨されるか?

検索実行日	2024/6/16		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	147,246
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,602,838
	3	"EOB"[TIAB] OR "ethoxybenzyl"[TIAB] OR "gadoxetate"[TIAB] OR "gadoxetic"[TIAB]	2,248
	4	"dysplas*"[TIAB] OR "regenerati*"[TIAB] OR "hyperplas*"[TIAB] OR "early"[TIAB] OR "well different*"[TIAB] OR "hypovasc*"[TIAB]	2,367,506
	5	"LI-RADS"[TIAB] OR "Liver Imaging Reporting and Data System"[TIAB] OR "LIRADS"[TIAB]	898
	6	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5)	195
選択基準	画像上の非多血性(LI-RADSによる判定を含む)を入り口とした結節の病理診断あるいは経過による診断を論じているもの		
	1-7-1	初回の診断の感度・特異度について論じているもの	
	1-7-2	経過観察での多血化・悪性化について論じているもの	

一覧へ

CQ1-9-1	CQ文	肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィー， FDG―PET は必要か？	ヒット数
検索実行日	2024/6/16	1-9-1は肺転移の診断	
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	148,684
	2	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "CT"[TIAB] OR "computed tomography"[TIAB]	868,721
	4	"Neoplasm Metastasis"[MH] OR "extrahepatic"[TIAB] OR "metastasis"[TIAB] OR "metastases"[TIAB] OR "metastatic"[TIAB] OR "distant"[TIAB] OR "remote"[TIAB]	900,578
	5	"lung"[TIAB] OR "pulmonary"[TIAB]	1,249,526
	7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	105
選択基準	ダイレクトに答えられる文献は非常に少ないと予測されるので、治療前肺転移の画像診断を扱った論文は積極的に拾う		

一覧へ

CQ1-9-2　CQ文　肝細胞癌の骨転移診断に推奨される画像監査は何か？　ヒット数

検索実行日	2024/6/16	1-9-2は骨転移の診断	
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Diagnostic Imaging"[MH] OR "Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "computed tomography"[TIAB] OR "CT"[TIAB] OR "Magnetic Resonance Imaging"[MH] OR "MRI"[TIAB] OR "imaging"[TIAB] OR "ultrasonography"[TIAB] OR "ultrasonography"[MH] OR "scintigraphy"[TIAB] OR "scintigram"[TIAB] OR "Positron-Emission Tomography"[MH] OR "Positron-Emission Tomography"[TIAB] OR "PET"[TIAB] OR "Liver Imaging Reporting and Data System"[TIAB] OR "LI-RADS"[TIAB] OR "LIRADS"[TIAB]	
	4	"Neoplasm Metastasis"[MH] OR "extrahepatic"[TIAB] OR "metastasis"[TIAB] OR "metastases"[TIAB] OR "metastatic"[TIAB] OR "distant"[TIAB] OR "remote"[TIAB]	
	5	bone[TIAB] OR "osseous"[TIAB] OR "osteo*"[TIAB]	
	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	80
選択基準	ダイレクトに答えられる文献は非常に少ないと予測されるので、治療前骨転移の画像診断を扱った論文は積極的に拾う		

一覧へ

CQ1-10　CQ文　画像診断で鑑別が困難な肝腫瘍に対して、腫瘍生検は推奨されるか？　ヒット数

検索実行日	2024/7/20		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	biopsy[TI] OR biopsy[MH]	
	4	"Diagnostic Imaging"[MH] OR "Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "computed tomography"[TIAB] OR "CT"[TIAB] OR "Magnetic Resonance Imaging"[MH] OR "MRI"[TIAB] OR "imaging"[TIAB] OR "ultrasonography"[TIAB] OR "ultrasonography"[MH] OR "scintigraphy"[TIAB] OR "scintigram"[TIAB] OR "Positron-Emission Tomography"[MH] OR "Positron-Emission Tomography"[TIAB] OR "PET"[TIAB] OR "Liver Imaging Reporting and Data System"[TIAB] OR "LI-RADS"[TIAB] OR "LIRADS"[TIAB]	
	5	"complication"[TIAB] OR "complications"[TIAB] OR "adverse effect"[TIAB] OR "adverse effects"[TIAB] OR "adverse reaction"[TIAB] OR "adverse event"[TIAB] OR "adverse events"[TIAB] OR "safety"[TIAB] OR "risk assessment"[TIAB] OR "risk-benefit"[TIAB] OR "toxicity"[TIAB]	
	6	"seeding"[TIAB] OR "dissemination"[TIAB] OR "implantation"[TIAB]	
	7	"sensitivity and specificity"[MH] OR (sensitivity[TIAB] AND specificity[TIAB])	
	8	#1 #2 #3 (#4 OR radiological[TIAB] OR radiographic[TIAB] OR ultrasonic[TIAB])	590
	9	#7 #8	206
	10	#1 #3 (#5 OR #6)	277
選択基準	診断能と有害事象を分けてレビュー		
	診断能に関しては、切除検体・移植検体を参照基準として採用してある論文で感度特異度を示している論文		
	有害事象は、有害事象の種類と頻度を示している論文		

一覧へ

CQ2-1-3
CQ2-2-3

CQ文　切除不能な3cm以内の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH] OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR "Microwaves"[Mesh]	
	4	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] OR radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	
	5	Radiosurgery[MH] OR "Stereotactic Body Radiotherapy"[TIAB] OR "Stereotactic Body Radiotherapies"[TIAB] OR "CyberKnife Radiosurgery"[TIAB] OR "Stereotactic Radiosurgery"[TIAB] OR "Stereotactic Radiosurgeries"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation"[TIAB] OR "Stereotactic Radiations"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation Therapy"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation Therapies"[TIAB] OR "SRT"[TIAB] OR "SBRT"[TIAB] OR "SABR"[TIAB]	
	6	Heavy Ion Radiotherapy[MH] OR "Proton Beam Radiation Therapy"[TIAB] OR "Proton Beam Therapy"[TIAB] OR "Proton Beam Therapies"[TIAB] OR "Heavy Ion Radiation Therapy"[TIAB] OR "Heavy Ion Therapy"[TIAB] OR "Heavy Ion Therapies"[TIAB] OR "Carbon Ion Radiotherapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Radiation Therapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Therapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Therapies"[TIAB] OR "particle therapy"[TIAB] OR "particle therapies"[TIAB]	
	7	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	8	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	9	unresectable[tTIAB]	
	10	#1 #2 #3 (#4 OR #5 OR #6) (#7 OR #8)	289
選択基準	比較研究のみ		
	アブレーションと放射線治療と比較。		

一覧へ

CQ2-1-4
CQ2-2-4

CQ文　切除・アブレーション不能な3cm以内の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？
切除不能な3cm以内の2,3個肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？

ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB]) AND eng[LA]	
	2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Chemoembolization, Therapeutic"[MH] OR "TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]))	
	4	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] OR radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	
	5	Radiosurgery[MH] OR "Stereotactic Body Radiotherapy"[TIAB] OR "Stereotactic Body Radiotherapies"[TIAB] OR "CyberKnife Radiosurgery"[TIAB] OR "Stereotactic Radiosurgery"[TIAB] OR "Stereotactic Radiosurgeries"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation"[TIAB] OR "Stereotactic Radiations"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation Therapy"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation Therapies"[TIAB] OR "SRT"[TIAB] OR "SBRT"[TIAB] OR "SABR"[TIAB]	
	6	Heavy Ion Radiotherapy[MH] OR "Proton Beam Radiation Therapy"[TIAB] OR "Proton Beam Therapy"[TIAB] OR "Proton Beam Therapies"[TIAB] OR "Heavy Ion Radiation Therapy"[TIAB] OR "Heavy Ion Therapy"[TIAB] OR "Heavy Ion Therapies"[TIAB] OR "Carbon Ion Radiotherapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Radiation Therapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Therapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Therapies"[TIAB] OR "particle therapy"[TIAB] OR "particle therapies"[TIAB]	
	7	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	8	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB] OR "control*"[TIAB]	
	9	#1 #2 #3 #4 (#7 OR #8)	512
	10	#1 #2 #3 (#5 OR #6) (#7 OR #8)	138
選択基準	比較研究のみ		
	TACEと放射線治療と比較。		

一覧へ

CQ2-1-5
CQ2-2-5

CQ文	3cm超の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？ 2,3個3cm超の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？	ヒット数
検索実行日		
1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
3	"Chemoembolization, Therapeutic"[MH] OR "TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]))	
4	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB]	
5	#1 #2 #3 #4	2,333
6	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
7	#5 #6	252
8	"Nat Rev Gastroenterol Hepatol"[ta] OR "lancet Gastroenterol Hepatol"[ta] OR "J Hepatol"[ta] OR GUT[ta] OR "Gastroenterology"[ta] OR "Clin Mol Hepatol"[ta] OR "Hepatology"[ta] OR "Liver Cancer"[ta] OR "Clin Gastroenterol Hepatol"[ta] OR "N Engl J Med"[ta] OR "Lancet"[ta] OR "JAMA"[ta] OR "BMJ"[ta] OR "Ann Intern Med"[ta] OR "JAMA intern Med"[ta] OR "JAMA Netw Open"[ta] OR "Plos Med"[ta] OR "Nat Rev Clin Oncol"[ta] OR "Nat Rev Cancer"[ta] OR "Ann Oncol"[ta] OR "Lancet Oncol"[ta] OR "J Clin Oncol"[ta] OR "JAMA Oncol"[ta] OR "J Natl Cancer Inst"[ta] OR Radiology[TI] OR "JAMA Surg"[ta] OR "Int J Surg"[ta] OR "Endoscopy"[ta] OR "AJR Am J Roentgenol"[ta] OR "J Vasc Interv Radiol"[ta] OR "Cardiovasc Intervent Radiol"[ta]	
9	#5 #8	180
10	#5 NOT unresectable[TIAB]	2,042
11	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
12	#5 #11	981
13	#5 #8	180
選択基準	3cm超 1-3個を含む研究	
	TACEと切除を比較。	

一覧へ

CQ2-1-6 切除不能な3cm超の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？
CQ2-2-6 切除不能な3cm超2-3個肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？

	CQ文		ヒット数
検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB]) AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	148,134
	2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]) OR "embolisation"[TIAB] OR "chemoembolisation"[TIAB])	26,087
	4	unresectable[TIAB]	6,958
	5	#1 #2 #3 #4	1,233
	6	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	7	#5 #6	203
選択基準	3cm趙1-3個を含む研究		
	切除不能例を対象		
	TACEとBSCを比較。		

一覧へ

CQ2-1-7
CQ2-2-7

CQ文　切除不能な3cm超の単発肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？
切除不能な2,3個3cm超の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？

ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Chemoembolization, Therapeutic"[MH] OR "TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]))	
	4	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	5	"TARE"[TIAB] OR "radioembolization"[TIAB] OR yttrium-90[TIAB] OR "internal radiation therapy"[TIAB] OR "SIRT"[TIAB]	
	6	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB] OR "donafenib"[TIAB] OR apatinib[TIAB] OR rivoceranib[TIAB]	
	7	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] ORradiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	
	8	intraarter*[TIAB] AND (infus*[TIAB] OR inject*[TIAB]) AND chemotherap*[TIAB]	
	9	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	
	10	#1 #2 #3 (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	3,409
	11	#10 AND (unresectable[TIAB] OR unsuitable[TIAB])	695
	12	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	13	comparison[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	14	#11 (#12 OR #13)	358

一覧へ

CQ2-3-2　　CQ文　4個以上の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Chemoembolization, Therapeutic"[MH] OR "TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]))	
	4	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency"[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	5	"TARE"[TIAB] OR "radioembolization"[TIAB] OR yttrium-90[TIAB] OR "internal radiation therapy"[TIAB] OR "SIRT"[TIAB]	
	6	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB] OR "donafenib"[TIAB] OR apatinib[TIAB] OR rivoceranib[TIAB]	
	7	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] ORradiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	
	8	intraarter*[TIAB] AND (infus*[TIAB] OR inject*[TIAB]) AND chemotherap*[TIAB]	
	9	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	
	10	#1 #2 #3 (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	3,409
	11	#10 AND (unresectable[TIAB] OR unsuitable[TIAB])	695
	12	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	13	comparison[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB] OR "control*"[TIAB]	
	14	#11 (#12 OR #13)	451

一覧へ

CQ2-4　　CQ文　脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	**(infiltrat*[TIAB] OR invas*[TIAB]) AND (vessel[TIAB] OR vascular[TIAB] OR macrovascular[TIAB] OR portal[TIAB] OR bile duct[TIAB] OR vein[TIAB])**	
	4	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB]	
	5	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	6	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]))	
	7	"TARE"[TIAB] OR "radioembolization"[TIAB] OR yttrium-90[TIAB] OR "internal radiation therapy"[TIAB] OR "SIRT"[TIAB]	
	8	"Radiology, Interventional"[Mesh]	
	9	"Molecular Targeted Therapy"[MH] OR "molecular targeted therapy"[MH] OR "TKI"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB]	
	10	intraarter*[TIAB] AND (infus*[TIAB] OR inject*[TIAB]) AND chemotherap*[TIAB]	
	11	"immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR atezolizumab[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB]	
	12	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] ORradiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	
	13	**#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12**	
	14	#1 #2 #3 #13	528
	15	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
	16	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	17	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	18	#1 #2 #3 #14 #15 (#16 OR #17)	177
選択基準	脈管侵襲ある肝癌に対して切除、アブレーション、TACE、TARE、インターベンション、分子標的、動注、免疫療法、放射線による治療介入、予後記載のある論文		

一覧へ

CQ2-5　　CQ文　肝外転移陽性の肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	"Neoplasm Metastasis"[MH] OR "extrahepatic"[TIAB] OR "metastasis"[TIAB] OR "metastases"[TIAB] OR "metastatic"[TIAB] OR "distant"[TIAB] OR "remote"[TIAB] OR unresectable[TIAB]	
	4	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB]	
	5	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	6	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB]))	
	7	"TARE"[TIAB] OR "radioembolization"[TIAB] OR yttrium-90[TIAB] OR "internal radiation therapy"[TIAB] OR "SIRT"[TIAB]	
	8	"Radiology, Interventional"[Mesh]	
	9	"Molecular Targeted Therapy"[MH] OR "molecular targeted therapy"[MH] OR "TKI"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB]	
	10	intraarter*[TIAB] AND (infus*[TIAB] OR inject*[TIAB]) AND chemotherap*[TIAB]	
	11	"immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR atezolizumab[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB]	
	12	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] ORradiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	
	13	**#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12**	
	14	#1 #2 #3 #13	2361
	15	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
	16	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	17	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	18	#1 #2 #3 #14 #15 #16	206
選択基準	脈管侵襲ある肝癌に対して切除、アブレーション、TACE、TARE、インターベンション、分子標的、動注、免疫療法、放射線による治療介入、予後記載のある論文		

一覧へ

CQ2-6-2　　CQ文　肝移植適応基準外のChild-Pugh分類Cの肝細胞癌に対して、推奨される治療法は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	"End Stage Liver Disease" [MH] OR end stage liver disease[TIAB] OR "decompensation"[TIAB] OR decompensated[TIAB] OR "Child-Pugh C"[TIAB] OR "Child-Pugh Class C"[TIAB]	
	4	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
	5	#1 #2 #3 #4	803
	6	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	7	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH] OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR "Microwaves"[Mesh]	
	8	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB] OR "embolisation"[TIAB] OR "chemoembolisation"[TIAB]))	
	9	"TARE"[TIAB] OR "radioembolization"[TIAB] OR yttrium-90[TIAB] OR "internal radiation therapy"[TIAB] OR "SIRT"[TIAB]	
	10	"liver transplantation"[MH] OR "liver transplantation"[TIAB] OR "liver transplantations"[TIAB] OR "liver transplant"[TIAB] OR "liver transplants"[TIAB]	
	11	#5 (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	422
	12	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	13	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
選択基準	コントロールアームがある研究		

一覧へ

CQ2-7　　Child-Pugh分類Bの肝細胞癌に対して、肝移植は推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB]) AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	3	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency"[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH] OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR "Microwaves"[Mesh]	
	4	liver transplantation[MH] OR "liver transplantation"[TIAB] OR "liver transplantations"[TIAB] OR "liver transplant"[TIAB] OR "liver transplants"[TIAB]	
	5	"Child-Pugh B"[tiab] OR "Child B"[tiab] OR "Child-Pugh Class B"[tiab] OR "Child Class B"[TIAB] OR "Child-Turcotte-Pugh class B"[tiab] OR "Child-Turcotte-Pugh B"[tiab]	
		#1 #2 (#3 OR #4) #5	96
		#1 #4 #5	99
選択基準	後ろ向き試験 であればLarge cohort, Multi center study以上、それ以外は 前向き試験以上に限る		

一覧へ

CQ3-1　CQ文　B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として核酸アナログは推奨されるか？　ヒット数

検索実行日	2024/5/7		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,192
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	hepatitis B, chronic[MH] OR "chronic hepatitis B"[TIAB]	
	5	nucleosides[MH] OR nucleotides[MH] OR analog[TIAB] OR analogs[TIAB] OR analogue[TIAB] OR analogues[TIAB] OR "lamivudine"[MH] OR "lamivudine"[TIAB] OR "adefovir dipivoxil" [Supplementary Concept] OR adefovir[TIAB] OR "tenofovir"[MH] OR "tenofovir"[TIAB] OR "entecavir" [Supplementary Concept] OR entecavir[TIAB] OR 3TC[TIAB] OR emtricitabine [Supplementary Concept] OR emtricitabine[TIAB]	
	6	#1 #2 #4 #5	417
	7	risk[TI] OR "prevention"[TI]	
	8	#6 #7	93
選択基準	RCTか対照のあるコホートスタディまで。対照のないシングルアームは落とす。		

一覧へ

CQ3-2　CQ文　C型慢性肝疾患からの肝発癌予防としてDAA治療は推奨されるか？　ヒット数

検索実行日	2024/5/7		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,192
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	hepatitis C, chronic[MH] OR "chronic hepatitis C"[TIAB]	
	5	interferons[MH] OR interferon[TIAB] OR peginterferon[TIAB] OR "pegylated interferon"[TIAB]	
	6	direct-acting antiviral[TIAB] OR "direct-acting antivirals"[TIAB] OR "DAA"[TIAB] OR "DAAs"[TIAB]	
	7	telaprevir[TIAB] OR boceprevir[TIAB] OR simeprevir[TIAB] OR sofosbuvir[TIAB] OR asunaprevir[TIAB] OR daclatasvir[TIAB] OR ombitasvir[TIAB] OR paritaprevir[TIAB] OR ledipasvir[TIAB] OR elbasvir[TIAB] OR grazoprevir[TIAB] OR beclabuvir[TIAB] OR glecaprevir[TIAB] OR pibrentasvir[TIAB] OR velpatasvir[TIAB]	
	8	#1 #2 #4 (#5 OR #6 OR #7)	560
	9	risk[TI] OR "prevention"[TI]	
	10	#8 #9	70
選択基準	コホートスタディかつコントロールアームあり		

一覧へ　CQ文　肝発癌予防に有効な生活習慣は何か?

3-3-1　肝発癌予防にコーヒー摂取は推奨されるか？　ヒット数

3-3-2　肝発癌予防に禁酒は推奨されるか？

検索実行日	2024/5/20		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,504
	2	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	"coffee"[TIAB]	
	4	beverage[TIAB] OR "alcohol"[TIAB] OR alcoholic[TIAB] OR "abstinence"[TIAB]	
	5	"Primary Prevention"[MH] OR "prevention"[TI] OR "modifiable risk"[tiab: ~3] OR "reduce*"[TI] OR "reduction"[TI]	
	6	("Protective Factors"[MeSH] OR "Risk Assessment"[MeSH] OR "Risk Factors"[MeSH] OR "Risk" [MeSH] OR "Risk Reduction Behavior" [MeSH])	
	7	2000/1/1:2024/4/30[dp]	
		#1 #2 #3 #5	16
		#1 #7 #3 #6	80
		#1 #2 #4 #5	143
選択基準	RCTかコントロール群の存在するコホートスタディまで。シングルアームは採用しない		

一覧へ

CQ3-4	CQ文	肝線維化が進行したMASLD(日本語訳が決定したら記載)患者に対するスタチン、メトホルミン、アスピリン投与は肝発癌予防に有用か？	ヒット数
検索実行日	2024/5/20		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,504
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2004/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	Carcinoma, Hepatocellular/prevention and control[MH]	
	5	"statin"[TIAB] OR "statins"[TIAB] OR "metformin"[TIAB] OR "aspirin"[TIAB]	
	6	risk[TI] OR "prevention"[TI] OR "reduce*"[TI] OR "reduction"[TI]	
	7	#1 #3 #5	638
	8	#1 #3 #4 #5	74
	9	#1 #3 #5 #6	124
	10	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	11	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	12	#1 #3 #5	833
	13	#1 #3 #5 (#10 OR #11)	314
選択基準	RCTかコントロール群の存在するコホートスタディまで。シングルアームは採用しない		

一覧へ

CQ4-2　　CQ文　肝切除前肝機能の適切な評価法は？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2016/07/01:2020/1/31[DP]	
	3	2020/02/01:2024/4/30[DP]	
	4	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	5	preoperative*[TIAB] OR presurg*[TIAB] OR "before"[TIAB] OR "prior"[TIAB] OR predict*[TIAB]	
	6	"Liver"[TIAB] OR "hepatic"[TIAB]	
	7	"test"[TIAB] OR "function"[TIAB] OR "status"[TIAB] OR "efficacy"[TIAB] OR assess* [TIAB] OR estimat* [TIAB] OR effective* [TIAB] OR evaluat* [TIAB]	
	8	"ICG"[TIAB] OR "ALBI"[TIAB] OR "ALICE"[TIAB] OR "MELD"[TIAB] OR "platelet" [TIAB]	
	9	complication*[TIAB] OR prognos*[TIAB] OR outcome*[TIAB] OR survival*[TIAB] OR consequence*[TIAB]	
	10	1 3 4 5 8 9	255
選択基準	Child-Pughとの比較 に限る		

一覧へ

CQ4-3　　CQ文　系統的肝切除は推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/02/01:2024/4/30[DP]	
	3	systematic hepatectomy[TIAB] OR systematic resection[TIAB] OR "systematic subsegmentectomy"[TIAB] OR systematic segmentectomy[TIAB] OR anatomical[TIAB] OR anatomic[TIAB]	
	4	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	5	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	6	#1 #2 #3 (#4 OR #5)	147
選択基準	系統切除と非系統切除を比較。		

一覧へ

CQ4-4　　CQ文　低侵襲(腹腔鏡下/ロボット)肝切除は、推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2016/07/01:2020/1/31[DP]	
	3	2020/02/01:2024/4/30[DP]	
	4	"liver resection" [TIAB] OR "surgical resection"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	5	laparoscopy[TIAB] OR laparoscopic[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	6	complication*[TIAB] OR prognos*[TIAB] OR outcome*[TIAB] OR survival*[TIAB] OR consequence*[TIAB] OR recurrence*[TIAB] OR relapse*[TIAB] OR reoccurrence*[TIAB]	
	7	1 3 4 5 6	483
選択基準	アウトカムとして、合併症率、死亡(術死)率を採用してあるものに限る		

一覧へ

CQ4-5　　CQ文　肝切除を安全に行うための術中手技は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	"liver surgery" [TIAB] OR "liver resection" [TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2016/07/01:2020/1/31[DP]	
	3	2020/02/01:2024/4/30[DP]	
	4	"CVP"[TIAB] OR "central venous pressure"[TIAB] OR "pringle"[TIAB] OR "pringle's"[TIAB] OR "trendelenburg"[TIAB] OR "TVE"[TIAB] OR "total vascular exclusion"[TIAB] OR "IVC clamp"[TIAB] OR "IVC clamping"[TIAB] OR "inferior vena cava clamp"[TIAB] OR "inferior vena cava clamping"[TIAB] OR "hanging maneuver"[TIAB] OR "sealing device"[TIAB] OR "hepatic vein clamp*"[TIAB] OR "simulation"[TIAB] OR "navigation"[TIAB]	
	5	complication*[TIAB] OR prognos*[TIAB] OR outcome*[TIAB] OR survival*[TIAB] OR consequence*[TIAB] OR recurrence*[TIAB] OR relapse*[TIAB] OR reoccurrence*[TIAB] OR mortality[TIAB] OR morbidity[TIAB]	
	6	1 3 4 5	269
選択基準	アウトカムとして、合併症率、死亡(術死)率を採用してあるものに限る		

一覧へ

CQ4-6　　CQ文　肝切除の周術期管理としてERASは有用か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	"liver surgery" [TIAB] OR "liver resection" [TIAB] OR "hepatectomy" [TIAB] OR "hepatectomy" [MH] AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports” [PT]	
	2	2016/07/01:2020/1/31[DP]	
	3	2020/02/01:2024/4/30[DP]	
	4	preoperative*[TIAB] OR postoperative*[TIAB] OR perioperative*[TIAB] OR "Perioperative Care"[MH] OR "Postoperative Care"[MH] OR "Preoperative Care"[MH]	
	5	"Postoperative Complications"[MH] OR complication*[TIAB] OR prognos*[TIAB] OR outcome*[TIAB] OR survival*[TIAB] OR consequence*[TIAB] OR recurrence*[TIAB] OR relapse*[TIAB] OR reoccurrence*[TIAB] OR mortality[TIAB] OR morbidity[TIAB]	
	6	"Enhanced Recovery After Surgery" [TIAB] OR "ERAS"[TIAB]	
	7	1 3 4 5 6	81
選択基準	アウトカムとして、合併症率、死亡(術死)率を採用してあるものに限る		
	前回検索式にERASは含まれている		

一覧へ

CQ4-7　　CQ文　肝切除の術前治療として推奨されるものは何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB]) AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	4	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB] OR "donafenib"[TIAB] OR apatinib[TIAB] OR rivoceranib[TIAB]	
	5	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	
	6	preoperative*[TIAB] OR presurg*[TIAB] OR neoadjuvant*[TIAB]OR neo-adjuvant*[TIAB]	
	7	#1 #2 #3 (#4 OR #5) #6	95
選択基準		比較研究	

一覧へ

CQ4-8　　CQ文　ダウンステージングされた肝細胞癌に肝移植は推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	"liver transplantation"[MH] OR "liver transplantation"[TIAB] OR "liver transplantations"[TIAB] OR "liver transplant"[TIAB] OR "liver transplants"[TIAB]	
	4	preoperative*[TIAB] OR presurg*[TIAB] OR "before"[TIAB] OR "prior"[TIAB] OR neoadjuvant*[TIAB] OR neo-adjuvant*[TIAB] OR "downstag*"[TIAB] OR "down stag*"[TIAB] OR "bridge"[TIAB] OR "bridging"[TIAB] OR "pretransplant"[TIAB]	
	5	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
		#1 #2 #3 #4 #5	372
選択基準			

一覧へ

CQ4-9　　CQ文　　全病変に治療介入可能な肝外転移陽性肝細胞癌に対し、切除は推奨されるか?　　ヒット数

検索実行日			
	1	"hepatocellular carcinoma"[TI] OR HCC[TI]	
	2	metastasis[TI] OR metastases[TI] OR extrahepatic[TI]	
	3	resection[TIAB] OR metastasectomy[MH] OR metastasectomy[TIAB] OR Pulmonary Surgical Procedures[MH] OR pneumonectomy[TIAB] OR pulmonectomy[TIAB] OR pulmonary resection[TIAB] OR pneumoresection[TIAB] OR lymphoidectomy[TIAB] OR lymphadenectomy[TIAB] OR "lymph node excision"[TIAB]	
	4	eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	5	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
		#1 #2 #3 #4 #5	233
選択基準		転移を有する肝癌に対して切除によるcurativeな治療介入、予後記載のある論文	

一覧へ

CQ4-10　　CQ文　Child-Pugh B肝細胞癌に肝切除は推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TI] OR "hepatoma"[TI] OR "liver cancer"[TI] OR HCC[TI])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2016/07/01:2020/1/31[DP]	
	3	2014/1/1:2024/4/30[DP]	
	4	"liver resection" [TIAB] OR "surgical resection"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	5	"Child-Pugh class B" [TIAB] OR "Child B"[TIAB] OR "Child-Pugh B"[TIAB] OR "Child-Pugh Grade B"[TIAB] OR "Child's Grade B"[TIAB] OR "Child's B"[TIAB] OR "Child-Pugh score B"[TIAB] OR "decompensated"[TIAB] OR "decompensation"[tiab:	
	6	prognos*[TIAB] OR outcome*[TIAB] OR survival*[TIAB] OR consequence*[TIAB] OR recurrence*[TIAB] OR relapse*[TIAB] OR reoccurrence*[TIAB] OR mortality[TIAB]	
	7	1 3 4 5 6	143
選択基準	アウトカムとして、合併症率、死亡(術死)率を採用してあるものに限る		
	新CQのため2014/1/1:2024/4/30[DP]		

一覧へ

CQ5-2　CQ文　アブレーションで推奨される治療法は何か？　ヒット数

検索実行日	2024/5/7		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	("radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH]) AND "microwave"[TIAB]	
	3	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	4	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
		#1 #2 #3 #4	229
選択基準	肝細胞癌患者を対象にラジオ波とマイクロ波を比較した論文で、RCTか観察研究		

一覧へ

CQ5-3　　CQ文　　アブレーション前のTACE併用は推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,192
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	Ethanol Injection[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency"[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	5	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB] OR "embolisation"[TIAB]) OR "chemoembolisation"[TIAB])	
	6	#1 #2 #4 #5	525
	7	combination[TIAB] OR "combined"[TIAB] OR "sequential"[TIAB] OR "plus"[TIAB] OR "subsequent"[TIAB]	
	8	#6 #7	282
	9	combination[TI] OR "combined"[TI] OR "sequential"[TI] OR "plus"[TI] OR "subsequent"[TI]	
	10	#6 #9	137
選択基準	併用療法の比較試験(RCT, non-RCT)を採用。エンドポイントは、再発と生存に分けて検討する。デザインについて”局所療法 vs TACE+局所療法”を採用　“TACE vs TACE+局所療法”は、落とす		

一覧へ

CQ5-4	CQ文	アブレーションの治療ガイドとして造影超音波、fusion imagingは推奨されるか？	ヒット数
検索実行日	2024/5/7		146,203
	5-4-1	アブレーションの治療ガイドとして造影超音波は推奨されるか？	
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	Ethanol Injection[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	4	sonazoid[TIAB] OR “contrast-enhanced ultrasonography”[TIAB] OR “contrast-enhanced ultrasound”[TIAB] OR “CEUS”[TIAB]	
	5	#1 #2 #4 #5	60
選択基準	アブレーションのガイドとして造影超音波を扱っている論文のみ採用。造影超音波のありなしの比較が必要。		
	5-4-2	アブレーションの治療ガイドとしてfusion imagingは推奨されるか？	
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	Ethanol Injection[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	4	"fusion"[TIAB] OR "virtual sonography"[TIAB] OR "RVS"[TIAB] OR "V-Navi"[TIAB]	
		#1 #2 #4 #5	53
選択基準	アブレーションのガイドとしてfusion imagingを扱っている論文のみ採用。fusion imagingのありなしの比較が必要。		

一覧へ

CQ5-6	CQ文	肝外転移に対するアブレーションは推奨されるか？	ヒット数
検索実行日	2024/5/20		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,504
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	Ethanol Injection[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency"[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	5	metastasis[TI] OR "oligometastasis"[TI] "metastases"[TIAB] OR "oligometastases"[TIAB] OR "adrenal"[TI] OR "lymph"[TI] OR "bone"[TI] OR "lung"[TI] OR "brain"[TI] OR "extrahepatic"[TI]	
	7	#1 #4 #5	103
選択基準			

一覧へ

CQ6-3	CQ文	TACE/TAEの効果判定に有用な画像診断は何か？	ヒット数
検索実行日	2024/6/29	GPS	
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	147,656
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,610,535
	3	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB] OR "embolisation"[TIAB] OR "chemoembolisation"[TIAB]))	70,461
	4	"effect"[TIAB] OR "response"[TIAB] OR "efficacy"[TIAB] OR "assess*"[TIAB] OR "evaluat*"[TIAB] OR "RECIST"[TIAB] OR "mRECIST"[TIAB] OR "RECICL"[TIAB] OR "EASL"[TIAB] OR "qEASL"[TIAB] OR evaluation[TIAB] OR assessment[TIAB]	12,282,380
	5	"Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "CT"[TIAB] OR "Magnetic Resonance Imaging"[MH] OR "imaging"[TIAB] OR "ultrasonography"[TIAB] OR "ultrasonography"[MH] OR "Positron Emission Tomography"[MH] OR "PET"[TIAB]	2,348,427
	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	460
選択基準	TACEの効果判定の方法自体を検討している文献を優先する。TACE自体の治療効果を検討した大規模前向き試験も、その試験で用いられている効果判定法を参考にするため選択して良い。		

一覧へ

CQ6-4	CQ文	TACEの適応となる肝細胞癌患者に対して術前または術後の薬物療法併用は推奨されるか？	ヒット数
検索実行日	2024/6/29		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	147,656
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,610,535
	3	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB] OR "embolisation"[TIAB] OR "chemoembolisation"[TIAB]))	70,461
	4	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB]	106,548
	5	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	201,434
	6	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5)	699
選択基準	TACEと薬物療法の併用と非併用、複数の薬物療法+TACEの治療効果比較を行っているoriginal studyを選択する。本邦で実行可能な治療法を優先する。		

一覧へ

CQ6-5	CQ文	TACE施行後の再発に対して再TACEは推奨されるか？	ヒット数
検索実行日	2024/6/29		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	147,656
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,610,535
	3	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB] OR "embolisation"[TIAB] OR "chemoembolisation"[TIAB]))	20,582
	4	"recurren*"[TIAB] OR "repeat*"[TIAB] OR "refractory"[TIAB] OR "failure"[TIAB] OR "salvage"[TIAB]	2,322,127
	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	715
	6	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	7	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	8	#5 (#6 OR #7)	389
	9	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB] OR "donafenib"[TIAB] OR apatinib[TIAB] OR rivoceranib[TIAB]	
	10	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	
		#1 #2 #3 #4 (#9 OR #10)	195
選択基準	再TACEの適応について言及している文献。TACEの適応自体に含まれているもの、TACE不応の判断について言及しているものから選択する		

一覧へ

CQ7-2　　CQ文　切除不能進行肝細胞癌に対する一次薬物療法として推奨される治療法は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/2/01:2024/8/30[DP]	
	3	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB] OR "donafenib"[TIAB] OR apatinib[TIAB] OR rivoceranib[TIAB]	
	4	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	
	5	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
	6	"complication"[TIAB] OR "complications"[TIAB] OR "adverse effect"[TIAB] OR "adverse effects"[TIAB] OR "adverse reaction"[TIAB] OR "adverse event"[TIAB] OR "adverse events"[TIAB] OR "safety"[TIAB] OR "risk assessment"[TIAB] OR "risk-benefit"[TIAB] OR "toxicity"[TIAB]	
	7	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
		#1 #2 (#3 OR #4) (#5 OR #6) #7	362
選択基準			

一覧へ

CQ7-3　　CQ文　切除不能進行肝細胞癌に対する二次薬物療法として推奨される治療法は何か？　　ヒット数

選択基準	二次薬物療法を検討した論文を選択

7-2と検索式は同じなので、Guideline Manager上では、7-3は作成しないで対応

一覧へ

CQ7-4　　CQ文　切除不能進行肝細胞癌に対する三次以降の薬物療法として推奨される治療法は何か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2014/2/01:2024/8/30[DP]	
	3	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB] OR "donafenib"[TIAB] OR apatinib[TIAB] OR rivoceranib[TIAB]	
	4	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	
	5	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
	6	"complication"[TIAB] OR "complications"[TIAB] OR "adverse effect"[TIAB] OR "adverse effects"[TIAB] OR "adverse reaction"[TIAB] OR "adverse event"[TIAB] OR "adverse events"[TIAB] OR "safety"[TIAB] OR "risk assessment"[TIAB] OR "risk-benefit"[TIAB] OR "toxicity"[TIAB]	
	7	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	8	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	9	"third line"[TIAB] OR "3rd line"[TIAB]	
		#1 #2 (#3 OR #4) (#5 OR #6) (#7 OR #8) #9	17
選択基準			

一覧へ

CQ7-5　　CQ文　切除不能進行肝細胞癌に対して、がん遺伝子パネル検査は有用か？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
		#1 AND #2	43,180
	4	(advanced[Title/Abstract]) OR unresect*[Title/Abstract]	
	5	(Phase 3[Title/Abstract]) OR Phase III[Title/Abstract]	
	6	(((((Treatment outcome) OR mortality) OR survival) OR recurrence) OR relapse)	
	7	((("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields]) NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR animal[All Fields]))	
	8	((advanced[Title/Abstract]) OR unresect*[Title/Abstract]) OR progres*[Title/Abstract]	
	9	("comprehensibility"[All Fields] OR "comprehensible"[All Fields] OR "comprehension"[MeSH Terms] OR "comprehension"[All Fields] OR "comprehensions"[All Fields] OR "comprehensive"[All Fields] OR "comprehensively"[All Fields] OR "comprehensiveness"[All Fields]) AND ("genes"[MeSH Terms] OR "genes"[All Fields] OR "gene"[All Fields]) AND ("profile"[All Fields] OR "profiled"[All Fields] OR "profiler"[All Fields] OR "profilers"[All Fields] OR "profiles"[All Fields] OR "profiling"[All Fields] OR "profilings"[All Fields])	28,268
	10	("genes"[MeSH Terms] OR "genes"[All Fields] OR "gene"[All Fields]) AND ("profile"[All Fields] OR "profiled"[All Fields] OR "profiler"[All Fields] OR "profilers"[All Fields] OR "profiles"[All Fields] OR "profiling"[All Fields] OR "profilings"[All Fields]) Sort by: Most Recent	360,225
		#1 AND #3 AND #5 AND #6 AND #8 AND #9	0
		#1 AND #3 AND #6 AND #8 AND #9	23
		#1 AND #3 AND #5 AND #6 AND #8 AND #10	**4**
		#1 AND #3 AND #6 AND #8 AND #10	754
		#1 AND #3 AND #6 AND #7 AND #8 AND #10	476
	11	"High-Throughput Nucleotide Sequencing"[MH] OR "High-Throughput Sequencing"[TIAB] OR "Next-Generation Sequencing"[TIAB] OR "targeted sequencing"[tiab:~2] OR "DNA sequencing"[TIAB] OR "RNA sequencing"[TIAB] OR "Massively Parallel Sequencing"[TIAB] OR "Deep Sequencing"[TIAB] OR "DNA-seq"[TIAB] OR "RNA-seq"[TIAB] OR "MSK impact"[TIAB] OR "oncopanel"[TIAB]	
	12	"targeted sequencing"[tiab:~2] OR "DNA sequencing"[TIAB] OR "MSK impact"[TIAB] OR "oncopanel"[TIAB] OR "cancer panel"[tiab:~2] OR liquid biopsy[TIAB]	
	13	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
		#1 #3 #11 #13	746
		#1 #3 #12 #13	156
		"genetic testing"[MH]	
		"cancer genomic"[MH]	
選択基準	がん遺伝子パネル検査に基づいた薬物療法と基づかない薬物療法の比較の論文		

一覧へ

CQ7-6　　CQ文　切除不能進行肝細胞癌に対して、全身薬物療法に局所療法の追加は推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	105,398
	2	2014/2/01:2024/8/30[DP]	
	3	"molecular targeted therapy"[MH] OR "molecular targeted"[TIAB] OR "tyrosine kinase inhibitor"[TIAB] OR "TKI"[TIAB] OR "MTA"[TIAB] OR "sorafenib"[TIAB] OR "lenvatinib"[TIAB] OR "regorafenib"[TIAB] OR "ramucirumab"[TIAB] OR "cabozantinib"[TIAB] OR "bevacizumab"[TIAB] OR "donafenib"[TIAB] OR apatinib[TIAB] OR rivoceranib[TIAB]	
	4	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "immune checkpoint"[TIAB] OR "programmed death"[TIAB] OR "PD-1"[TIAB] OR "PD-L1"[TIAB] OR "T-lymphocyte-associated protein 4"[TIAB] OR "CTLA-4"[TIAB] OR "CTLA4"[TIAB] OR "immunotherapy"[TIAB] OR "immune therapy"[TIAB] OR nivolumab[TIAB] OR pembrolizumab[TIAB] OR "durvalumab"[TIAB] OR tremelimumab[TIAB] OR "atezolizumab"[TIAB] OR "ipilimumab"[TIAB] OR "camrelizumab"[TIAB] OR "sintilimab"[TIAB] OR tislelizumab[TIAB]	
	5	"survival analysis"[MH] OR "surival"[TIAB] OR "disease-free survival"[TIAB] OR "progression-free survival"[TIAB] OR "outcome*"[TIAB] OR "endpoint*"[TIAB] OR "death*"[TIAB]	
	6	"complication"[TIAB] OR "complications"[TIAB] OR "adverse effect"[TIAB] OR "adverse effects"[TIAB] OR "adverse reaction"[TIAB] OR "adverse event"[TIAB] OR "adverse events"[TIAB] OR "safety"[TIAB] OR "risk assessment"[TIAB] OR "risk-benefit"[TIAB] OR "toxicity"[TIAB]	
	7	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	
	8	"comparison"[TIAB] OR comparative[TIAB] OR "compare*"[TIAB] OR propensity[TIAB] OR "inverse probability"[TIAB] OR "matching"[TIAB] OR "matched"[TIAB]	
	9	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	10	"Ethanol Injection"[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency"[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH] OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR "Microwaves"[Mesh]	
	11	"TACE"[TIAB] OR "TAE"[TIAB] OR (("transarterial"[TIAB] OR "transcatheter"[TIAB]) AND ("embolization"[TIAB] OR "chemoembolization"[TIAB] OR "embolisation"[TIAB] OR "chemoembolisation"[TIAB]))	
	12	"TARE"[TIAB] OR "radioembolization"[TIAB] OR yttrium-90[TIAB] OR "internal radiation therapy"[TIAB] OR "SIRT"[TIAB]	
		#1 #2 (#3 OR #4) #5 (#7 OR #8) (#9 #10 #11 #12)	11
		#1 #2 (#3 OR #4) (#7 OR #8) (#9 #10 #11 #12)	19
		#1 #2 (#3 OR #4) (#9 #10 #11 #12)	57

一覧へ

CQ7-7　　CQ文　切除不能進行肝癌に対する免疫療法に局所療法の併用は推奨されるか？　　ヒット数

検索実行日			
選択基準	7-6と検索式が同一なので、選択後に分ける		

一覧へ

CQ8-1	CQ文	体幹部定位放射線治療と粒子線治療(陽子線治療，重粒子治療)はどのような患者に行うのが適切か？	ヒット数
検索実行日	2024/7/15	(GPS)	
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	148,106
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,616,443
	3	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] OR radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	338,080
	4	"stereotactic"[TIAB] OR "SRT"[TIAB] OR "SBRT"[TIAB] OR "cyber*"[TIAB] OR "SABR"[TIAB]	51,601
	5	"proton"[TIAB] OR "heavy ion"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB]	132,908
	6	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5)	582
	7	"Nat Rev Gastroenterol Hepatol"[ta] OR "lancet Gastroenterol Hepatol"[ta] OR "J Hepatol"[ta] OR GUT[ta] OR "Gastroenterology"[ta] OR "Clin Mol Hepatol"[ta] OR "Hepatology"[ta] OR "Liver Cancer"[ta] OR "Clin Gastroenterol Hepatol"[ta] OR "N Engl J Med"[ta] OR "Lancet"[ta] OR "JAMA"[ta] OR "BMJ"[ta] OR "Ann Intern Med"[ta] OR "JAMA intern Med"[ta] OR "JAMA Netw Open"[ta] OR "Plos Med"[ta] OR "Nat Rev Clin Oncol"[ta] OR "Nat Rev Cancer"[ta] OR "Ann Oncol"[ta] OR "Lancet Oncol"[ta] OR "J Clin Oncol"[ta] OR "JAMA Oncol"[ta] OR "J Natl Cancer Inst"[ta] OR Radiology[TI] OR "JAMA Surg"[ta] OR "Int J Surg"[ta] OR "Endoscopy"[ta] OR Clin Nucl Med[ta] OR J Nucl Med[ta] OR Eur J Nucl Med Mol Imaging[ta] OR Int J Radiat Oncol Biol Phys[ta]	49
選択基準	GPSなので参考文献		

一覧へ

CQ8-2	CQ文	肝細胞癌患者に対する他の局所治療後の局所再発に対して放射線治療(体幹部定位放射線治療，粒子線治療(陽子線治療，重粒子線治療))は推奨されるか？	ヒット数
検索実行日	2024/7/15		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	
	2	2000/01/01:2024/4/30[DP]	
	3	Radiosurgery[MH] OR "Stereotactic Body Radiotherapy"[TIAB] OR "Stereotactic Body Radiotherapies"[TIAB] OR "CyberKnife Radiosurgery"[TIAB] OR "Stereotactic Radiosurgery"[TIAB] OR "Stereotactic Radiosurgeries"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation"[TIAB] OR "Stereotactic Radiations"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation Therapy"[TIAB] OR "Stereotactic Radiation Therapies"[TIAB] OR "SRT"[TIAB] OR "SBRT"[TIAB] OR "SABR"[TIAB]	
	4	"Heavy Ion Radiotherapy"[MH] OR "Proton Beam Radiation Therapy"[TIAB] OR "Proton Beam Therapy"[TIAB] OR "Proton Beam Therapies"[TIAB] OR "Heavy Ion Radiation Therapy"[TIAB] OR "Heavy Ion Therapy"[TIAB] OR "Heavy Ion Therapies"[TIAB] OR "Carbon Ion Radiotherapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Radiation Therapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Therapy"[TIAB] OR "Carbon Ion Therapies"[TIAB] OR "particle therapy"[TIAB] OR "particle therapies"[TIAB]	
	5	"recurrence"[MH] OR "recurrence"[TIAB] OR "recurrent"[TIAB] OR "neoplasm recurrence, local"[MH] OR salvage[TIAB] OR rescue[TIAB]	
	6	#1 #2 (#3 OR #4) #5	141
選択基準		再発肝細胞癌に対して体幹部定位放射線治療または粒子線治療の成績について検討しているoriginal studyないしmeta-analysisを選択する。	

一覧へ

CQ8-3　CQ文　肝細胞癌の骨転移・脳転移に対して、症状緩和目的の放射線治療は推奨されるか？　ヒット数

検索実行日	2024/7/15	(GPS)	
	1	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,616,443
	2	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] OR radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	338,080
	3	"metasta*"[TIAB] OR "oligometasta*"[TIAB]	663,929
	4	"bone"[TIAB] OR "bony"[TIAB] OR "skeletal"[TIAB] OR "osseous"[TIAB] OR "brain"[TIAB] OR "CNS"[TIAB] OR "nervous"[TIAB] OR "cerebral"[TIAB] OR "cerebellar"[TIAB]	2,905,433
	5	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB]) AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	175,908
	6	#1 #2 #3 #4 #5	44
	7	randomized[TIAB] OR randomization[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "randomised"[TIAB] OR "randomisation"[TIAB] OR "randomized controlled trial"[PT]	434
	8	#1 #2 #3 #4 #7	527
	9	#6 OR #8	434
選択基準	1) 肝細胞癌に限らず骨転移または脳転移の放射線治療に関するRCT/メタアナリシスでエビデンスレベルの高いものを選択する 2) 骨転移または脳転移の放射線治療に関する文献で肝細胞癌症例がある程度多く言及する価値がありそうなものがあれば選択する		

一覧へ

CQ8-4	CQ文	放射線治療後の治療効果判定はどのように行うか？	ヒット数
検索実行日	2024/7/15	(GPS)	
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	148,106
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,616,443
	3	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] ORradiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	338,080
	4	"effect"[TIAB] OR "response"[TIAB] OR "efficacy"[TIAB] OR "assess*"[TIAB] OR "evaluat*"[TIAB] or "prognosis"[TIAB]	12,604,821
	5	"Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "CT"[TIAB] OR "Magnetic Resonance Imaging"[MH] OR "MRI"[TIAB] OR "imaging"[TIAB] OR "ultrasonography"[TIAB] OR "ultrasonography"[MH] OR "Positron-Emission Tomography"[MH] OR "PET"[TIAB] OR LI-RADS[TIAB]	2,353,803
	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	133
選択基準	放射線治療後の効果判定について検討している論文を選択する		

一覧へ

CQ8-5	CQ文	肝外転移に対する放射線治療は推奨されるか？	ヒット数
検索実行日	2024/7/15		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	148,106
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	6,616,443
	3	radiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "proton"[TIAB] ORradiotherap*[TIAB] OR ((radiat*[TIAB] OR irradiat*[TIAB] "X-ray"[TIAB]) AND therap*[TIAB]) OR radiotherapy[MH] OR "heavy iron"[TIAB] OR "carbon ion"[TIAB] OR "proton"[TIAB]	338,080
	4	"metasta*"[TIAB] OR "oligometasta*"[TIAB]	664,020
	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	87
選択基準	肝細胞癌肝外転移に対する放射線治療の成績を検討している論文を選択する		

一覧へ

CQ9-2-1　CQ文　肝切除後・アブレーション後のアジュバント治療は推奨されるか？　ヒット数

検索実行日	2024/5/9		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,235
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB] OR "robotic"[TIAB] OR "robot"[TIAB]	
	4	Ethanol Injection[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency"[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	5	recurrence[TIAB] OR "recurrent"[TIAB]	
	6	prevent[TI] OR "prevention"[TI] OR "preventing"[TI] OR "adjuvant"[TI]	
	7	#1 #2 (#3 OR #4) #5 #6	132
	8	prevent[TIAB] OR "prevention"[TIAB] OR "preventing"[TIAB] OR "adjuvant"[TIAB]	
		#1 #2 (#3 OR #4) #5 #8	346
選択基準			

一覧へ

CQ9-2-2　CQ文　肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？　ヒット数

検索実行日	2024/5/9		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,235
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	resection[TIAB] OR "surgery"[TIAB] OR "surgical"[TIAB] OR "hepatectomy"[TIAB] OR "hepatectomy"[MH] OR "segmentectomy"[TIAB] OR "lobectomy"[TIAB] OR "laparotomy"[TIAB] OR "laparoscopic"[TIAB]	
	5	Ethanol Injection[TIAB] OR "Ablation"[TIAB] OR "Ablative"[TIAB] OR "radiofrequency”[TIAB] OR "RFA"[TIAB] OR “RFTA”[TIAB] OR "PEI"[TIAB] OR "PEIT"[TIAB] OR "Ethanol/administration and dosage"[MH] OR "Injections, Intralesional"[MH] OR "microwave"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[MH] OR "catheter ablation"[MH]	
	6	recurrence[TIAB] OR "recurrent"[TIAB]	
	7	interferons[MH] OR interferon[TIAB] OR "prevent"[TIAB] OR "prevention"[TIAB] OR "preventing"[TIAB] OR "adjuvant"[TIAB]	
	8	direct-acting antiviral[TIAB] OR "direct-acting antivirals"[TIAB] OR "DAA"[TIAB] OR "DAAs" [TIAB]	
	9	nucleosides[MH] OR nucleotides[MH] OR analog[TIAB] OR analogs[TIAB] OR analogue[TIAB] OR analogues[TIAB] OR "lamivudine"[MH] OR "lamivudine"[TIAB] OR "adefovir dipivoxil" [Supplementary Concept] OR adefovir[TIAB] OR "tenofovir"[MH] OR "tenofovir"[TIAB] OR "entecavir" [Supplementary Concept] OR entecavir[TIAB] OR 3TC[TIAB] OR emtricitabine [Supplementary Concept] OR emtricitabine[TIAB]	
	10	#1 #2 (#4 OR #5) #6 (#7 OR #8 OR #9)	396
	11	interferons[MH] OR interferon[TIAB]	
	12	prevent[TI] OR "prevention"[TI] OR "preventing"[TI] OR "adjuvant"[TI]	
	13	#1 #2 (#4 OR #5) #6 (#8 OR #9 OR #11 OR #12)	194
選択基準	インターフェロンに関しては、RCTのみ。核酸アナログとDAAについては、コントロールのあるコホート研究のみ採用		

一覧へ

CQ9-4　CQ文　肝移植後、どの様にフォローアップするか？

CQ9-5　CQ文　肝移植後の肝細胞癌患者に対して、有効な再発予防法は何か？

CQ9-6　CQ文　肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？

			ヒット数
検索実行日	2024/5/9		
	1	("carcinoma, hepatocellular"[MH] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatoma"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB])AND eng[LA] AND hasabstract[TEXT] NOT “case reports”[PT]	146,235
	2	2020/2/01:2024/4/30[DP]	
	3	2014/01/01:2024/4/30[DP]	
	4	liver transplantation[MH] OR "liver transplantation"[TIAB] OR "liver transplantations"[TIAB] OR "liver transplant"[TIAB] OR "liver transplants"[TIAB]	
	5	recurrence[MH] OR "recurrence"[TIAB] OR "recurrent"[TIAB] OR "neoplasm recurrence, local"[MH]	
	6	post[TI] OR "after"[TI] OR "following"[TI]	
	7	liver transplantation[TI] OR "liver transplantations"[TI] OR "liver transplant"[TI] OR "liver transplants"[TI]	
	8	#1 #2 #5 #6 #7	260
選択基準	CQ9-4	フォローアップの画像診断の方法について述べたものを採用。対照群があれば望ましいが、なければ、単アームのコホート研究も可	
	CQ9-5	移植後の再発について、無再発生存率(再発率)か全生存率について解析したものに限る。対照群がないものは採用しない。	
	CQ9-6	移植後の再発に対して、各種治療を行ったもの。全生存率について解析してあるものに限る。治療のfeasibilityについて述べただけのものは採用しない。	

肝細胞癌診療ガイドライン2025年版　利益相反の開示（委員）

〈利益相反事項開示項目〉該当する金額区分ごとに，具体的な企業名/団体名および年度（2021～2024年）を記載し，該当しない場合は「該当なし」と記載する。

■利益相反自己申告項目（日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に準拠）

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より会議の出席（発表，助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬
　基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
　基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など）
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②1, 000 万円≦，③ 2,000 万円≦
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
8. 企業などが提供する寄附講座
　企業などからの寄附講座に所属し，寄付金が実際に割り当てられた100 万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）
　基準額：5 万円/企業/年　　金額区分：①5 万円≦，②20 万円≦，③ 50 万円≦

氏名（所属）		開示項目1（役員報酬） 開示項目6（研究費）	開示項目2（株式保有） 開示項目7（奨学寄付金）	開示項目3（特許料） 開示項目8（寄付講座）	開示項目4（講演料） 開示項目9（その他）	開示項目5（原稿料）
委員長	長谷川潔 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	①エーザイ(2024,2023,2022,2021), 中外製薬(2023,2022,2021)	該当なし
		①島津製作所(2024), 富士フイルムヘルスケア(2023), 持田製薬(2024,2023,2022,2021)	①大鵬薬品工業(2021)	該当なし	該当なし	
副委員長	建石良介 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	①アストラゼネカ(2024,2023,2022)	
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
外科系委員	江口晋 （長崎大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①エーザイ(2024,2023,2022,2021), 大鵬薬品工業(2024,2023), ツムラ(2024,2023,2022,2021), SCREENホールディングス(2021)	①エーザイ(2021), 大鵬薬品工業(2023,2022,2021), 中外製薬(2022,2021)	該当なし	該当なし	
	海堀昌樹 （関西医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①日本触媒(2021),DC-BIOTECH(2024), Helix Japan(2022,2021), MTG(2024,2023,2022), StateArt(2022,2021)	該当なし	ニプロ(2022,2021)	該当なし	
	島田光生 （徳島大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①大鵬薬品工業(2024,2023,2022),中外製薬(2022,2021),ツムラ(2024,2023),ロート製薬(2022)	①大鵬薬品工業(2022,2021),中外製薬(2022,2021)	該当なし	該当なし	
	竹村信行 （埼玉医科大学総合医療センター ）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	永野浩昭 （山口大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①サイトリミック(2021), 東洋鋼鈑(2024,2023,2022,2021)	①大鵬薬品工業(2024,2023,2022,2021)	該当なし	該当なし	
	波多野悦朗 （京都大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②アストラゼネカ(2023),エーザイ(2023,2022,2021）,中外製薬(2024),ツムラ(2023),MSD(2024) ①アストラゼネカ(2024),インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン(2023),エーザイ(2024),大鵬薬品工業(2021),中外製薬(2023,2022,2021)	該当なし
		①ツムラ(2021), パナソニックi-proセンシングソリューションズ(2021)	①エーザイ(2022,2021),大鵬薬品工業(2021),中外製薬(2023,2022,2021)	該当なし	該当なし	
	上嶋一臣 （近畿大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ(2024,2023,2022,2021),中外製薬(2024,2023) ②中外製薬(2022,2021) ①アストラゼネカ(2024),武田薬品工業(2021),日本イーライリリー(2021)	該当なし
		①中外製薬(2024,2023)	該当なし	該当なし	該当なし	
	大川和良 （大阪国際がんセンター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

	加藤　直也 （千葉大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③アストラゼネカ(2024,2023),アッヴィ(2023,2022,2021),ギリアド・サイエンシズ(2024,2023,2022),中外製薬(2023,2022,2021) ②アストラゼネカ(2022),アッヴィ(2024),ギリアド・サイエンシズ(2021),武田薬品工業(2022,2021) ①エーザイ(2021),大塚製薬(2021),武田薬品工業(2023),中外製薬(2024),日本イーライリリー(2022),バイエル薬品(2021)	該当なし
		③エーザイ(2022),中外製薬(2024,2023,2022) ②バイエル薬品(2021) ①アストラゼネカ(2022),エーザイ(2022,2021),中外製薬(2021),バイエル薬品(2022,2021),BMS(2022,2021),MSD(2022,2021)	②アッヴィ(2024,2023) ①エーザイ(2022,2021),大塚製薬(2023,2022,2021),塩野義製薬(2022),住友ファーマ(2022),バイエル薬品(2021)	該当なし	該当なし	
	小笠原　定久 （千葉大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②アストラゼネカ(2024,2023),エーザイ(2023),中外製薬(2023,2022,2021),日本イーライリリー(2021) ①アストラゼネカ(2022),中外製薬(2024),日本イーライリリー(2022),バイエル薬品(2021)	該当なし
		③アストラゼネカ(2023,2021) ①中外製薬(2024),日本イーライリリー(2022,2021)	②ギリアド・サイエンシズ肝疾患領域助成金(2022,2021)	該当なし	該当なし	
肝臓内科系委員	工藤正俊 （近畿大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③アストラゼネカ(2024,2023),エーザイ(2023,2022,2021),中外製薬(2024,2023,2022,2021) ②武田薬品工業(2021),日本イーライリリー(2021) ①アストラゼネカ(2022),エーザイ(2024),日本イーライリリー(2022),バイエル薬品(2021)	該当なし
		該当なし	①アッヴィ(2021),エーザイ(2022),大塚製薬(2023,2022,2021),大鵬薬品工業(2022,2021),中外製薬(2023,2022,2021),GEヘルスケアファーマ(2022,2021)	該当なし	該当なし	
	玄田拓哉 （順天堂大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②アッヴィ(2022,2021) ①アッヴィ(2024,2023),ギリアド・サイエンシズ(2023)	該当なし
			①アッヴィ(2023,2021),エーザイ(2021)	該当なし	該当なし	
	高見太郎 （山口大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②アッヴィ(2023),ギリアド・サイエンシズ(2024,2023) ①アッヴィ(2024),アストラゼネカ(2024),大塚製薬(2023),中外製薬(2023)	該当なし
		②澁谷工業(2024,2023) ①味の素(2022,2021),栄研化学(2024),澁谷工業(2022,2021),セントラル硝子(2024,2022),ニコン(2022,2021)	①アッヴィ(2021),エーザイ(2021),大塚製薬(2023,2022,2021),ツムラ(2021)	該当なし	該当なし	
	土谷薫 （武蔵野赤十字病院）	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ(2022),中外製薬(2023) ②エーザイ(2024,2023,2021),武田薬品工業(2022),中外製薬(2024,2022,2021) ①アストラゼネカ(2024,2023),武田薬品工業(2024,2023,2021),日本イーライリリー(2022,2021)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	能祖一裕 （岡山市立市民病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①デンカ(2022)	該当なし	該当なし	該当なし	
	山下竜也 （公立松任石川中央病院）	該当なし	該当なし	該当なし	③中外製薬(2023) ②アストラゼネカ(2024,2023),エーザイ(2022,2021),中外製薬(2024,2022,2021), ①エーザイ(2024,2023),日本イーライリリー(2022,2021)	該当なし
		①小野薬品工業(2022,2021), ブリストル・マイヤーズスクイブ(2022,2021),MSD(2022,2021)	該当なし	該当なし	該当なし	
		該当なし	該当なし	該当なし	①アストラゼネカ(2024,2023,2022),インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン(2022),エーザイ(2021),大鵬薬品工業(2023),武田薬品工業(2021),中外製薬(2024,2023,2022,2021),帝人ファーマ(2023),日本セルヴィエ(2024,2023),ノバルティスファーマ(2024,2023,2021),MSD(2024,2023,2021)	該当なし

腫瘍内科委員	池田公史（国立がん研究センター東病院）	②アストラゼネカ(2024),エーザイ(2021),ノバルティスファーマ(2023) ①アストラゼネカ(2021),アッヴィ(2024),エーザイ(2024,2023,2022),小野薬品工業(2021),カイオム・バイオサイエンス(2022,2021),サイネオス・ヘルス・クリニカル(2022),ジェイファーマ(2021),中外製薬(2024,2023,2022,2021),日本イーライリリー(2022,2021),日本セルヴィエ(2022,2021),ノバルティスファーマ(2024,2022),バイエル薬品(2021),パレクセルインターナショナル(2024),ブリストル・マイヤーズスクイブ(2024,2023,2022,2021),メルクバイオファーマ(2021),楽天メディカル(2024,2023),Delta-Fly Pharma(2021),INVITAE(2024,2023,2022),MSD(2023,2022,2021),Merus N.V.(2023,2022,2021),Servier(2023)	該当なし	該当なし	該当なし	
	古瀬純司（神奈川県立がんセンター）	該当なし	該当なし	該当なし	③小野薬品工業(2021) ②アストラゼネカ(2023),インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン(2021),中外製薬(2021) ①アストラゼネカ(2024,2021),エーザイ(2024,2021),MSD(2024),小野薬品工業(2022),日本イーライリリー(2021),富士フイルム(2021),ヤクルト本社(2021)	該当なし
		①ジェイファーマ(2021),Delta-Fly Pharma(2021),MSD(2021)	①エーザイ(2021),大鵬薬品工業(2021)	該当なし	該当なし	
	赤羽正章（国際医療福祉大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	小林聡（金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	櫻井英幸（筑波大学）	①ビードットメディカル(2024,2023)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		③日立製作所ヘルスケアビジネスユニット(2024,2023,2022,2021) ①庄内クリエート工業(2022,2021)	該当なし	該当なし	該当なし	
放射線科委員	武田篤也（慶應義塾大学）	①Accuray Japan(2023,2022,2021)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①VARIAN(2024,2023)	該当なし	該当なし	該当なし	
	藤永康成（信州大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	村上卓道（神戸大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		②キヤノンメディカルシステムズ(2024,2023,2022,2021),GEヘルスケア・ジャパン(2024,2023,2022,2021) ①フィリップス・ジャパン(2022,2021),HACARUS(2021)	②シーメンスヘルスケア(2024,2023,2022,2021) ①ゲルベ・ジャパン(2023,2022,2021),日本メジフィジックス(2021)	該当なし	該当なし	
	渡谷岳行（国立国際医療センター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
病理委員	尾島英知（栃木県立がんセンター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		②ジェイファーマ（2024）	該当なし	該当なし	該当なし	
医療統計委員	松山裕（東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①ファイザー(2023,2021)	③iTMS(2024) ①EPSホールディングス(2024,2022,2021)	該当なし	該当なし	
医療経済委員	田倉智之（日本大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		③富士フイルムRIファーマ(2022,2021),メジフィジックス(2022,2021) ②アビオメド(2022,2021) ①ロシュ・ダイアグノスティックス(2022,2021)	③メジフィジックス(2022,2021) ①中外製薬(2022,2021)	中外製薬(2021),メジフィジックス(2021)	該当なし	
看護師委員	入澤裕子（東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
一般市民委員	松浦千恵子（株式会社EPLink）	該当なし	該当なし	該当なし	②EPLink(2024,2023,2022,2021)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

肝細胞癌診療ガイドライン2025年版　利益相反の開示（専門委員）

〈利益相反事項開示項目〉該当する金額区分ごとに，具体的な企業名/団体名および年度（2021～2024年）を記載し，該当しない場合は「該当なし」と記載する。

■利益相反自己申告項目（日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に準拠）

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より会議の出席（発表，助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬
   基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
   基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など）
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②1, 000 万円≦，③ 2,000 万円≦
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
8. 企業などが提供する寄附講座
   企業などからの寄附講座に所属し，寄付金が実際に割り当てられた100 万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）
   基準額：5 万円/企業/年　　金額区分：①5 万円≦，②20 万円≦，③ 50 万円≦

氏名（所属）		開示項目1（役員報酬）	開示項目2（株式保有）	開示項目3（特許料）	開示項目4（講演料）	開示項目5（原稿料）
		開示項目6（研究費）	開示項目7（奨学寄付金）	開示項目8（寄付講座）	開示項目9（その他）	
外科系専門委員	稲垣　冬樹（国立国際医療研究センター病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	内田洋一朗（京都大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	河口義邦（東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	曽山明彦（長崎大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	SCREENホールディングス(2024,2023,2022)	該当なし	
	徳光幸生（山口大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	松井康輔（関西医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	森根裕二（徳島大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①ツムラ(2022,2021)	該当なし	該当なし	該当なし	
	淺岡良成（帝京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ(2024,2023,2022,2021)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	大西秀樹（岡山大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	叶川直哉（千葉大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	佐伯一成（山口大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③アストラゼネカ(2024) ①アストラゼネカ(2023)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	佐藤俊輔（順天堂大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
肝臓内科系専門委員	寺島健志（金沢医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②アストラゼネカ(2024) ①アストラゼネカ(2023,2022),エーザイ(2024),中外製薬(2023)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	中堀輔（大阪国際がんセンター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

	平岡淳 （愛媛県立中央病院）	該当なし	該当なし	該当なし	②アストラゼネカ(2024),中外製薬(2022,2021),日本イーライリリー(2022,2021) ①アストラゼネカ(2023,2022),中外製薬(2024,2023),バイエル薬品(2021)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	南康範 （近畿大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	安井豊 （武蔵野赤十字病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
腫瘍内科 専門委員	上野誠 （神奈川県立がんセンター）	該当なし	該当なし	該当なし	②大鵬薬品工業(2022),日本セルヴィエ(2024),MSD(2024) ①アストラゼネカ(2024,2023,2022),インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン(2023,2022),エーザイ(2024),小野薬品工業(2024),大鵬薬品工業(2024,2023),中外製薬(2024,2023,2022),日本セルヴィエ(2023,2021),ヤクルト(2022,2021)	該当なし
		①アステラス製薬(2024,2022,2021),アストラゼネカ(2024,2023,2022,2021),アムジェン(2024),小野薬品工業(2024,2023,2022,2021),大鵬薬品工業(2024,2023,2022),中外製薬(2024,2023,2021),日本セルヴィエ(2024,2023),日本PPD(2024,2022,2021),ノバルティスファーマ(2023,2022),ノボキュア(2022),ベーリンガーインゲルハイム(2023,2022),メルクバイオファーマ(2021),MSD(2023,2021)	該当なし	該当なし	該当なし	
	佐竹智行 （国立がん研究センター東病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①日本セルヴィエ(2024,2023)	該当なし	該当なし	該当なし	
放射線科 専門委員	井垣浩 （国立がん研究センター中央病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		②アストラゼネカ(2022) ①エレクタ(2023,2021),ヘカバイオ(2021),CICS(2024,2023,2022,2021)	該当なし	該当なし	該当なし	
	木村智樹 （高知大学）	該当なし	該当なし	該当なし	①アストラゼネカ(2022,2021)	該当なし
		該当なし	①日立製作所(2021)	該当なし	該当なし	
	祖父江慶太郎 （神戸大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	平川雅和 （九州大学病院別府病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	古田寿宏 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	水本斉志 （筑波大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	南哲弥 （金沢医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	山田哲 （信州大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①MIRAIBAR(2024)	①PSP(2024)	PSP(2024)	該当なし	
医療統計 専門委員	萩原康博 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
看護師 専門委員	植竹夏子 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

肝細胞癌診療ガイドライン2025年版　利益相反の開示（査読委員）

〈利益相反事項開示項目〉該当する金額区分ごとに，具体的な企業名/団体名および年度（2021～2024年）を記載し，該当しない場合は「該当なし」と記載する。

■利益相反自己申告項目（日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に準拠）

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より会議の出席（発表，助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬
   基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
   基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など）
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②1, 000 万円≦，③ 2,000 万円≦
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
8. 企業などが提供する寄附講座
   企業などからの寄附講座に所属し，寄付金が実際に割り当てられた100 万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）
   基準額：5 万円/企業/年　　金額区分：①5 万円≦，②20 万円≦，③ 50 万円≦

氏名（所属）		開示項目1（役員報酬）	開示項目2（株式保有）	開示項目3（特許料）	開示項目4（講演料）	開示項目5（原稿料）
		開示項目6（研究費）	開示項目7（奨学寄付金）	開示項目8（寄付講座）	開示項目9（その他）	
外科	伊藤橋司 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	中村勇貴 （旭中央病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	西尾太宏 （京都大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	濵田隆志 （長崎大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	楊知明 （京都大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	吉崎雄飛 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	青木智子 （近畿大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	荒井邦明 （金沢赤十字病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	井上将法 （千葉大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	井上祐真 （阪和記念病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	岩本英希 （久留米大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②エーザイ(2024,2023) ①中外製薬(2024)	該当なし
		①エーザイ(2024,2023)	該当なし	該当なし	該当なし	
	宇野女慎二 （岐阜大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	岡本武士 （がん研有明病院）	③アフィア(2024,2023) ①アフィア(2022)	③アフィア(2024,2023,2022,2021)	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	木戸秀典 （金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

内科	高田昇 （金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	田北雅弘 （近畿大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	竹内康人 （岡山大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	田島邦彦 （山口県立総合医療センター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	田所智子 （香川大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	田邉規和 （山口大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	爲田雅彦 （三重大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	中塚拓馬 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	乘田美沙 （佐賀大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	南達也 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	横山晋也 （名古屋大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	石川雅基 （広島市立北部医療センター安佐市民病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	扇尚弘 （金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	奥村健一朗 （金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	尾崎公美 （浜松医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	角谷嘉亮 （金沢医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	木部優一 （JR東京総合病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	小坂一斗 （金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	佐藤洋造 （愛知県がんセンター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
放射線科	渋谷圭 （群馬大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	下平政史 （愛知医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	①テルモ(2024),ボストン・サイエンティフィック・ジャパン(2023)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	白田剛 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	高田優 （札幌禎心会病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

	帖佐啓吾 （広島大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	土井歓子 （県立広島病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	牧島弘和 （QST病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	三谷英範 （広島大学病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

肝細胞癌診療ガイドライン2025年版　利益相反の開示（外部評価委員）

〈利益相反事項開示項目〉該当する金額区分ごとに，具体的な企業名/団体名および年度（2022～2024年）を記載し，該当しない場合は「該当なし」と記載する。

■利益相反自己申告項目（日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に準拠）

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より会議の出席（発表，助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬
   基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
   基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③ 200 万円≦
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など）
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②1, 000 万円≦，③ 2,000 万円≦
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
   基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③ 1,000 万円≦
8. 企業などが提供する寄附講座
   企業などからの寄附講座に所属し，寄付金が実際に割り当てられた100 万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）
   基準額：5 万円/企業/年　　金額区分：①5 万円≦，②20 万円≦，③ 50 万円≦

氏名（所属）		開示項目1（役員報酬）	開示項目2（株式保有）	開示項目3（特許料）	開示項目4（講演料）	開示項目5（原稿料）
		開示項目6（研究費）	開示項目7（奨学寄付金）	開示項目8（寄付講座）	開示項目9（その他）	
外部評価委員長	佐野圭二（帝京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
外部評価委員	伊佐山 浩通（順天堂大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②アストラゼネカ(2024),MSD(2024) ①アストラゼネカ(2023),センチュリーメディカル(2023,2022),富士フイルム(2022),ボストン・サイエンティフィック・ジャパン(2022),SBカワスミ(2024,2023,2022)	該当なし
		①エーザイ(2022),小野薬品工業(2024,2023),ギリアド・サイエンシズ(2023,2022),富士フイルム(2023,2022),富士フイルムヘルスケア(2023,2022),ボストン・サイエンティフィック・ジャパン(2022),理研ジェネシス(2024)	①センチュリーメディカル(2024,2023),大鵬薬品工業(2022),ボストン・サイエンティフィック・ジャパン(2024,2023,2022)	該当なし	該当なし	
	國分茂博（新百合ヶ丘総合病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	坂巻顕太郎（順天堂大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	杉原健一（東京科学大学/光仁会第一病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	原留弘樹（北里大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

推奨決定会議における投票の棄権

CQ番号	CQ 推奨	経済的COIによる棄権	学術的COIによる棄権
1-1	**サーベイランスは，どのような方法で行うか？**		
	1. C型慢性肝疾患患者，B型慢性肝疾患患者，および非ウイルス性肝硬変患者は，肝細胞癌に対するサーベイランスの対象となる。（GPS）		建石良介
1-3	**腫瘍マーカーの測定は，肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？**		
	治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において，治療後にその腫瘍マーカーを測定することは治療効果判定の指標として有用である。		建石良介，能祖一裕
1-4	**肝細胞癌のサーベイランスにおいて， 背景肝疾患の活動性により腫瘍マーカーのカットオフ値を変更することは有用か？**		
	肝炎ウイルス制御下において，肝細胞癌の検査感度上昇を目的として，AFPのカットオフ値を従来よりも下げることを提案する。		建石良介
1-10	**画像診断で鑑別が困難な肝腫瘍に対して，腫瘍生検は推奨されるか？**		
	画像診断で鑑別が困難な肝腫瘍に対して，腫瘍生検を提案する。		建石良介
2-1	**単発肝細胞癌に対して，推奨される治療法は何か？**		
	1. 腫瘍径3cm以内では，肝切除またはアブレーションを推奨する。		工藤正俊，建石良介，長谷川潔
	3. 切除不能な3cm以内の単発肝細胞癌に対してはアブレーションを推奨するが，放射線治療を考慮してもよい。	櫻井英幸，武田篤也	櫻井英幸，建石良介
	6. 腫瘍径3cm超で切除不能な場合，TACEを推奨する。（GPS）		池田公史，工藤正俊
	7. 切除不能な3～5cmの単発肝細胞癌に対して，アブレーションを考慮してもよい。		能祖一裕
	8. 切除不能な3cm超の単発肝細胞癌に対して，TACEとともに放射線治療を考慮してもよい。	櫻井英幸，武田篤也	
2-2	**2，3個肝細胞癌に対して推奨される治療法は何か？**		
	1. 腫瘍径3 cm以内の2，3個肝細胞癌には，肝切除またはアブレーションを推奨する。		工藤正俊，長谷川潔，建石良介
	3. 切除不能な3 cm 以内の2，3 個肝細胞癌に対しては，アブレーションを推奨するが，放射線治療を検討してもよい。	櫻井英幸，武田篤也	櫻井英幸，建石良介
	4. 切除・アブレーション不能な3 cm 以内の2，3 個肝細胞癌に対して，放射線治療もしくはTACE を行ってもよい。	櫻井英幸，武田篤也	
	5. 腫瘍径3cm超では，肝切除を推奨する。		江口晋，海堀昌樹，島田光生，竹村信行，永野浩昭，長谷川潔，波多野悦朗
	6. 切除不能な腫瘍径3 cm 超の2，3 個肝細胞癌の場合，TACE を推奨する。（GPS）		池田公史，工藤正俊
	7. 切除不能な3～5 cm の2，3 個肝細胞癌に対してアブレーションを考慮してもよい。		能祖一裕
	8. 切除不能な3 cm 超の2，3 個肝細胞癌に対して，TACE とともに放射線治療を検討してもよい。	櫻井英幸，武田篤也	
2-3	**4個以上の肝細胞癌に対して，推奨される治療法は何か？**		
	1. 4個以上の肝細胞癌に対して，TACEを推奨する。（GPS）	田倉智之	池田公史，上嶋一臣，工藤正俊，長谷川潔
	2. TACE不適の4個以上の肝細胞癌に対しては薬物療法を推奨する。	上嶋一臣，工藤正俊，高見太郎，建石良介，土谷薫，古瀬純司，山下竜也	池田公史，上嶋一臣，工藤正俊，能祖一裕
	3. 4個以上の肝細胞癌に対しては肝動注化学療法を行ってもよい。	上嶋一臣，工藤正俊，古瀬純司	能祖一裕
	4. 4，5個3cm以下の肝細胞癌に対して，アブレーションを考慮してもよい。		工藤正俊，能祖一裕
	5. 4個以上の肝細胞癌に対して，肝切除を行ってもよい。		工藤正俊，長谷川潔

2-4	**脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して，推奨される治療法は何か？**		
	1. 切除可能症例では肝切除を推奨する。		池田公史，小笠原定久，工藤正俊，能祖一裕，長谷川潔
	2. 切除不能例では全身薬物療法を推奨する。	池田公史，小笠原定久，工藤正俊，高見太郎，土谷薫，古瀬純司，山下竜也	能祖一裕
	3. 切除，全身薬物療法が適応とならない場合には肝動注化学療法，塞栓療法，放射線治療を考慮する。	田倉智之	池田公史，上嶋一臣，小笠原定久，能祖一裕，山下竜也
2-5	**肝外転移陽性の肝細胞癌に対して，推奨される治療法は何か？**		
	肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対しては全身薬物療法を推奨する。	池田公史，上嶋一臣，工藤正俊，島田光生，建石良介，土谷薫，古瀬純司，山下竜也	池田公史，工藤正俊，能祖一裕
2-6	**肝移植適応基準内のChild-Pugh分類Cの肝細胞癌に対して，推奨される治療法は何か？**		
	Child-Pugh分類Cの肝細胞癌では，ミラノ基準内あるいは5-5-500基準内であれば肝移植を推奨する。(GPS)		長谷川潔
2-7	**Child-Pugh分類Bの肝細胞癌に対して，肝移植は推奨されるか？**		
	移植基準を満たす症例においては，肝移植を推奨する。		長谷川潔
3-1	**B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として核酸アナログ製剤は推奨されるか？**		
	HBV-DNA陽性B型肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤を推奨する。	高見太郎，田倉智之	
3-2	**C型慢性肝疾患からの肝発癌予防としてDAA治療は推奨されるか？**		
	C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌予防にDAA治療を推奨する。(GPS)	高見太郎	
4-1	**肝切除はどのような患者に行うのが適切か？**		
	1. 肝切除が行われるべき患者は，肝臓に腫瘍が限局しており，腫瘍径にかかわらず個数が3個以下である場合が望ましい。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい。(GPS)		海堀昌樹，工藤正俊，長谷川潔，波多野悦朗
	2. 高齢は肝切除の制限因子とはならない。(GPS)		海堀昌樹，工藤正俊，長谷川潔，波多野悦朗
	3. 急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる。(GPS)		海堀昌樹，工藤正俊，長谷川潔，波多野悦朗
4-2	**肝切除前肝機能の適切な評価法は？**		
	一般肝機能検査に加えICG 15分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は，これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である。(GPS)		島田光生，田倉智之，長谷川潔
4-3	**系統的肝切除は推奨されるか？**		
	小型の肝細胞癌(5 cm以下)に対しては，小範囲の系統的切除，あるいは縮小手術としての部分切除(特に肝機能不良例)が選択される。大型の肝細胞癌に対しては2区域以上の拡大切除(片肝切除を含む)を推奨する。		海堀昌樹，永野浩昭，長谷川潔
4-4	**低侵襲(腹腔鏡下/ロボット)肝切除は，推奨されるか？**		
	1. 低・中難度症例(difficulty score 6以下)が良い適応である。		江口晋，海堀昌樹，永野浩昭
	2. 高難度症例(difficulty score 7以上)への適応は，施設の経験症例数や熟練度などを考慮して導入する。		江口晋，海堀昌樹，永野浩昭
4-5	**肝切除を安全に行うための手術手技は何か？**		
	1. 肝流入血流遮断は肝切離中出血量減少に有効である。(GPS)		長谷川潔
	2. 中心静脈圧(CVP)低下は肝切離中出血量減少に有効である。(GPS)		長谷川潔
	3. 開腹下片肝切除においてhanging maneuverは肝切離中出血量減少に有効である。(GPS)		長谷川潔
4-9	**全病変に治療介入可能な肝外転移陽性肝細胞癌に対し，切除は推奨されるか？**		
	全病変に治療介入可能な少数個の肝細胞癌肺転移・リンパ節転移・副腎転移・腹膜播種に対し，転移巣切除を行ってもよい。		長谷川潔
5-1	**アブレーションはどのような患者に行うのが適切か？**		
	アブレーションは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個以下の場合に推奨する。(GPS)		建石良介，長谷川潔

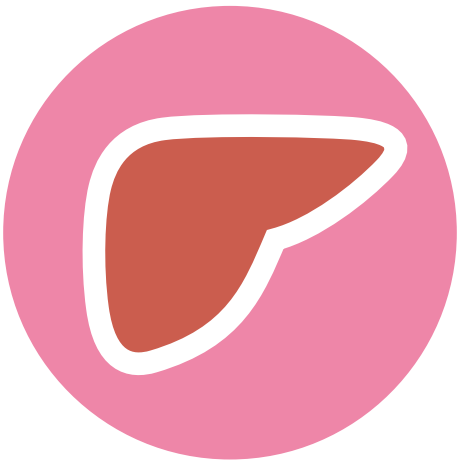
5-4	**アブレーションの治療ガイドとして造影超音波，fusion imagingは推奨されるか？**		
	1. 造影超音波はBモードで描出が困難な肝細胞癌に対する治療ガイドとして有用である。		上嶋一臣，工藤正俊
	2. fusion imagingはBモードで描出が困難な肝細胞癌に対する治療ガイドとして有用である。		上嶋一臣，工藤正俊
5-5	**アブレーションの効果判定に推奨される画像診断は何か？**		
	アブレーションの効果判定には，dynamic CT/MRIを推奨する。（GPS）	田倉智之	上嶋一臣，工藤正俊
6-1	**TACE/TAEはどのような患者に行うのが適切か？**		
	1. 腫瘍個数4個以上もしくは1～3個で腫瘍径が3 cm超，Child-Pugh分類A～Bで，手術不能かつアブレーション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する。（GPS）		池田公史
6-2	**TACEにおいて塞栓物質や抗癌剤はどのように用いるのが適切か？**		
	塞栓療法においては，抗癌剤を混合したリピオドール®（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）と多孔性ゼラチン粒を使用した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）を推奨する。（GPS）	田倉智之	池田公史，工藤正俊
6-4	**TACEの適応となる肝細胞癌患者に対して術前または術後の薬物療法併用は推奨されるか？**		
	TACEの術前または術後の薬物療法は，行うことを考慮してもよい。	上嶋一臣，田倉智之，建石良介，土谷薫，波多野悦朗，山下竜也	上嶋一臣，能祖一裕
6-5	**TACE施行後の再発において，TACE不応やTACE不適と判断される場合，TACE単独の継続は推奨されるか？**		
	TACE不応やTACE不適と判断される場合，TACE単独の継続は推奨しない。	池田公史，工藤正俊，島田光生，土谷薫，山下竜也	
7-1	**薬物療法はどのような患者に行うのが適切か？**		
	薬物療法は，切除やアブレーションなどの局所療法が適応とならない，またはTACE不適の進行肝細胞癌で，PS良好かつ肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例に行うことを推奨する。（GPS）	池田公史，上嶋一臣，小笠原定久，工藤正俊，高見太郎，建石良介，土谷薫，古瀬純司，山下竜也	
7-2	**切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法として推奨される治療法は何か？**		
	1. 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法，トレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法またはニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を推奨する。	池田公史，上嶋一臣，小笠原定久，工藤正俊，高見太郎，建石良介，土谷薫，古瀬純司，山下竜也	
	2. 複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブ，レンバチニブまたはデュルバルマブによる治療を推奨する。	池田公史，上嶋一臣，小笠原定久，工藤正俊，島田光男，高見太郎，土谷薫，古瀬純司，山下竜也	
7-3	**切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法として推奨される治療法は何か？**		
	1. 複合免疫療法後の二次薬物療法として，分子標的治療薬または作用機序の異なる複合免疫療法を提案する。	池田公史，小笠原定久，工藤正俊，高見太郎，建石良介，土谷薫，山下竜也	
	2. ソラフェニブ，レンバチニブ，デュルバルマブ後の二次薬物療法として，一次薬物療法で使用していない分子標的治療薬を提案する。	池田公史，上嶋一臣，小笠原定久，工藤正俊，高見太郎，建石良介，土谷薫，山下竜也	能祖一裕
7-6	**切除不能進行肝細胞癌に対する全身薬物療法に局所治療の追加は推奨されるか？**		
	全身薬物療法に局所治療を追加することで治療成績が向上する可能性があるので，TACEやアブレーションの追加を考慮してもよい。	池田公史，上嶋一臣，小笠原定久，工藤正俊，高見太郎，建石良介，土谷薫，古瀬純司，山下竜也	
8-1	**体幹部定位放射線治療と粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？**		
	1～3個の肝細胞癌において，脈管侵襲の有無にかかわらず，肝切除・アブレーションが施行困難な場合，体幹部定位放射線治療および粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）の適応となる。（GPS）	櫻井英幸，田倉智之，武田篤也	

8-2	**肝細胞癌患者に対する他の局所治療後の局所再発に対して放射線治療〔体幹部定位放射線治療，粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）〕は推奨されるか？**		
	肝細胞癌患者に対する他の局所治療後の局所再発に対して放射線治療〔体幹部定位放射線治療，粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）〕を行うことを提案する。	櫻井英幸，田倉智之，武田篤也	
8-3	**肝細胞癌の骨転移・脳転移の症状緩和目的に放射線治療は推奨されるか？**		
	1. 骨転移に対して症状緩和目的の放射線治療を行うことを推奨する。（GPS）		櫻井英幸
	2. 脳転移に対して放射線治療を行うことを推奨する。（GPS）		櫻井英幸
8-4	**放射線治療後の治療効果判定はどのようにするか？**		
	放射線治療後の治療効果判定は，dynamic CT/MRIを用い，6カ月以上治療病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御とする。（GPS）	櫻井英幸，武田篤也	
8-5	**肝外転移に対する放射線治療は推奨されるか？**		
	肝外転移に対する生命予後改善のみを目的としての放射線治療は行わないか，臨床研究として行うことを提案する。	櫻井英幸	
9-1	**肝切除後・アブレーション後，どのようにフォローアップするか？**		
	初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用によるフォローアップを推奨する。（GPS）		建石良介
9-2	**肝切除後・アブレーション後の有効な再発予防法は何か？**		
	1. 肝切除・アブレーション後のアジュバント治療は行わないことが妥当と考えられる。	池田公史，上嶋一臣，工藤正俊，高見太郎，建石良介，土谷薫，波多野悦朗，山下竜也	海堀昌樹，工藤正俊，能祖一裕，長谷川潔
	2. ウイルス肝炎合併肝細胞癌の治療後に抗ウイルス療法を推奨する。	高見太郎	建石良介
9-6	**肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？**		
	2. 切除不能であれば薬物療法を提案する。	上嶋一臣，高見太郎，山下竜也	

肝癌
診療ガイドライン 2021年版

JSH HCC Guidelines 2021

一般社団法人 日本肝臓学会 編
The Japan Society of Hepatology



金原出版株式会社

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧

本ガイドラインについて

第１章　診断およびサーベイランス

第２章　治療アルゴリズム

第３章　予　防

第４章　手　術

第５章　穿刺局所療法

第６章　肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E

第７章　薬物療法

第８章　放射線治療

第９章　治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝癌
診療ガイドライン 2021年版

JSH HCC Guidelines 2021

一般社団法人 日本肝臓学会 編
The Japan Society of Hepatology

金原出版株式会社

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● ガイドライン統括委員会

委員長	四柳　宏	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野　教授〔理事〕
委　員	榎本　信幸	山梨大学医学部第一内科　教授〔常務理事〕
	玄田　拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科　教授
	竹原　徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学　教授〔理事長〕
	平松　直樹	大阪労災病院　副院長 兼 消化器内科部長
	持田　智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科　教授〔副理事長〕
	米田　政志	愛知医科大学内科学講座(肝胆膵内科)　教授
オブザーバー	黒崎　雅之	武蔵野赤十字病院消化器科　副院長〔理事・B 型肝炎/C 型肝炎担当オブザーバー〕
	徳重　克年	東京女子医科大学消化器内科　教授〔非アルコール性脂肪肝炎担当オブザーバー〕
	長谷川　潔	東京大学大学院肝胆膵外科学　教授〔肝癌担当オブザーバー〕
	吉治　仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科　教授〔理事・肝硬変担当オブザーバー〕

● 肝癌診療ガイドライン改訂委員会

委員長	長谷川　潔	東京大学大学院肝胆膵外科学　教授
副委員長	建石　良介	東京大学大学院消化器内科学　講師
外科系委員	海堀　昌樹	関西医科大学肝臓外科　教授
	久保　正二	大阪市立大学大学院肝胆膵外科学　病院教授
	島田　光生	徳島大学大学院消化器・移植外科　教授
	竹村　信行	国立国際医療研究センター病院肝胆膵外科　診療科長
	永野　浩昭	山口大学大学院消化器・腫瘍外科学　教授
	波多野悦朗	京都大学肝胆膵・移植外科　教授
肝臓内科系委員	相方　浩	広島大学大学院消化器・代謝内科学　准教授
	飯島　尋子	兵庫医科大学消化器内科学(肝胆膵内科)　教授
	上嶋　一臣	近畿大学医学部消化器内科　講師
	大川　和良	大阪国際がんセンター肝胆膵内科　主任部長
	工藤　正俊	近畿大学医学部消化器内科学　教授
	玄田　拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科　教授
	土谷　薫	武蔵野赤十字病院消化器科　部長
	鳥村　拓司	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門　教授
	山下　竜也	金沢大学先進予防医学研究センター　准教授
腫瘍内科委員	池田　公史	国立がん研究センター東病院肝胆膵内科　科長

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

	古瀬　純司	杏林大学医学部腫瘍内科学　教授
放射線科委員	赤羽　正章	国際医療福祉大学医学部放射線医学　教授
	小林　　聡	金沢大学量子医療技術学講座　教授
	櫻井　英幸	筑波大学医学医療系放射線腫瘍学　教授
	武田　篤也	大船中央病院放射線治療センター　センター長
	村上　卓道	神戸大学大学院医学研究科放射線診断学分野　教授
	本杉宇太郎	甲府共立病院放射線診断科
	渡谷　岳行	東京大学医学部附属病院放射線科　准教授
医療統計委員 （アドバイザー）	松山　　裕	東京大学大学院生物統計学　教授
外科系専門委員	伊藤　橋司	国立国際医療研究センター病院肝胆膵外科
	居村　　暁	高松市立みんなの病院外科　医長
	國土　貴嗣	東京大学大学院肝胆膵外科学　助教
	田中　肖吾	大阪市立大学大学院肝胆膵外科学　講師
	德光　幸生	山口大学大学院消化器・腫瘍外科学　助教
	中村　育夫	兵庫医科大学肝胆膵外科　講師
	松井　康輔	関西医科大学肝臓外科　講師
肝臓内科系専門委員	淺岡　良成	帝京大学医学部内科学講座　准教授
	荒井　邦明	金沢大学附属病院消化器内科　講師
	岡本　　渉	広島大学病院がん治療センター　准教授
	阪森亮太郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学　講師
	廿樂　裕德	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科　助教
	中野　聖士	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門　助教
	西村　貴士	兵庫医科大学消化器内科学（肝胆膵内科）　講師
	平岡　　淳	愛媛県立中央病院消化器内科　主任部長
	南　　康範	近畿大学医学部消化器内科　講師
	安井　　豊	武蔵野赤十字病院消化器科　副部長
放射線科専門委員	井垣　　浩	国立がん研究センター中央病院放射線治療科　科長
	祖父江慶太郎	神戸大学医学部放射線診断・IVR 科　講師
	平川　雅和	九州大学病院別府病院放射線科　准教授
	古田　寿宏	東京大学医科学研究所附属病院放射線科　講師
	水本　斉志	筑波大学医学医療系放射線腫瘍学　准教授
	南　　哲弥	金沢医科大学放射線医学　教授

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● 実務協力者

外科系	河口　義邦	東京大学大学院肝胆膵外科学　助教
	新藤芳太郎	山口大学大学院消化器・腫瘍外科学　助教
肝臓内科系	青木　智子	近畿大学医学部消化器内科　助教
	内野　康志	日本赤十字社医療センター消化器内科
	多田　俊史	姫路赤十字病院肝臓内科　部長
	寺島　健志	金沢大学先進予防医学研究センター　特任准教授
	中塚　拓馬	東京大学医学部附属病院消化器内科　助教
	南　　達也	東京大学医学部附属病院消化器内科　助教
放射線科	稲葉　浩二	国立がん研究センター中央病院放射線治療科
	江里口貴久	大船中央病院放射線治療センター
	木部　優一	関東労災病院放射線治療科　医員
	桐生　　茂	国際医療福祉大学医学部放射線医学　主任教授
	小坂　一斗	金沢大学附属病院放射線部　准教授
	佐藤　洋造	がん研究会有明病院超音波診断・IVR 部　副部長
	佐貫　直子	市立四日市病院放射線科　副部長
	渋谷　　圭	群馬大学医学部附属病院放射線科　講師
	下平　政史	名古屋市立大学大学院医学研究科放射線医学分野　准教授
	竹中　亮介	東京大学医学部附属病院放射線科　助教
	鶴﨑　正勝	近畿大学医学部放射線診断学部門　教授
	森阪　裕之	山梨大学医学部放射線医学講座　講師
	山門亨一郎	兵庫医科大学放射線医学講座　主任教授
	山田　　哲	信州大学医学部画像医学教室　准教授

● 肝癌診療ガイドライン外部評価委員会

委員長	佐野　圭二	帝京大学医学部外科学講座　教授
委　員	伊佐山浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学　教授
	國分　茂博	新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター　センター長
	坂巻顕太郎	横浜市立大学データサイエンス推進センター　特任准教授
	杉原　健一	東京医科歯科大学　名誉教授
	原留　弘樹	北里大学放射線診断科　教授

（50 音順，敬称略）

「肝癌診療ガイドライン」事務局
〒 113-0033　東京都文京区本郷 3-28-10 柏屋 2 ビル 5 階
一般社団法人　日本肝臓学会

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

2021年版　前文

肝癌診療ガイドラインは初版が2005年に発刊されて以来，今回で第5版になる。ほぼ4年に1度，大改訂を行ってきた。ただし，2020年2月に第4版補訂版が発刊されている。2019年8月に肝細胞癌に対する脳死肝移植のグラフト配分基準が変更され，治療アルゴリズムも修正されたことと，ほぼ同時期に新たに2薬剤が保険収載されたことを受けたものである。この時点で大改訂のほうも進行中だったが，それから1年8カ月の作業を経て，2021年版（第5版）の発刊に至った。

今回の改訂ではいくつか大幅な変更・修正がなされた。ご存知の通り，最近の肝細胞癌に対する薬物療法の進歩は目覚ましく，第4版発刊時（2017年10月）には2剤しか保険収載されていなかったが，現時点で一次治療，二次治療でそれぞれ3レジメンずつ合計6レジメンが保険収載されている。それをふまえ，従来の治療アルゴリズムを補完する形で新たに「肝細胞癌薬物療法のアルゴリズム」が作成された。有効な薬剤がなかった，あるいはせいぜい1剤しかなかった時代を知る者からみれば，隔世の感がある。まだまだ他の悪性腫瘍の薬物療法アルゴリズムに比すると，簡素にみえるかもしれないが，現在進行中の複数の臨床試験の結果によってはさらに有効な選択肢が増え，「肝細胞癌薬物療法のアルゴリズム」を改訂せざるを得なくなることをむしろ期待したい。

「治療アルゴリズム」の骨格には大きな変更はないが，今回は推奨治療に必ず優先順位をつけ，第2位まで（同率の場合は併記）アルゴリズムに載せることにした。現場の要請と各治療の進歩を反映し，複雑化する傾向の治療アルゴリズムだったが，「シンプルでわかりやすい」という初版以来の理念に少し立ち戻った格好である。また，早期肝細胞癌に対する切除とラジオ波焼灼療法（RFA）を比較するランダム化比較試験（RCT）（SURF trial）の結果を踏まえ，腫瘍数3個以下，腫瘍径3cm以内の条件では切除とRFAが等しく推奨，と変更された。長年の論争に一つの決着がついたことになるだろう。

「サーベイランス・診断アルゴリズム」については，今回から日本医学放射線学会による「画像診断ガイドライン2021年版」と齟齬が生じないよう，配慮した。「画像診断ガイドライン2021年版」の肝臓担当委員に当方の改訂委員会にもご参画いただき，十分議論した。議論を尽くしたうえで両学会の意見が食い違って，多少異なるアルゴリズムになっても，やむをえないと当初は考えていたが，結果的に同じ内容で両ガイドラインに掲載されることになった。異なる学会の共同作業がうまくまとまったという点で画期的であり，現場の混乱を回避できたという点でも良かったと考えている。また，著作権などやや複雑な問題も生じたが，日本肝臓学会と日本医学放射線学会で前向きに検討され，とくに混乱なく合意に至れた。両学会の執行部には深く感謝申し上げたい。

今回の改訂も第2版から第4版同様，日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行なった。さらにコロナ禍のため，会議のほとんど（全22回のうち19回）をWeb開催とせざるをえなかった。1〜2週に1度のペースで1時間程度の会議を積み重ねたが，今までにないやり方であり，まさに手探りであった。ただ，比較的出席率は良く，経費節減につながったので，メリットも十分あったと考えている。今後の評価を待ちたい。日常診療でお忙しい中，文字通りボランティ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

アで膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員，専門委員，実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また，本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会竹原徹郎理事長，四柳宏ガイドライン統括委員長はじめ各理事の皆様，中北雄司事務局長に深謝いたします。最後に膨大な編集・校正作業にご尽力いただいた金原出版 須之内和也氏に篤く御礼申し上げます。

2021 年 10 月

肝癌診療ガイドライン 2021 年版（第 5 版）改訂委員会 委員長
東京大学大学院肝胆膵外科学
長谷川　潔

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

2017年版補訂版　前 文

本ガイドラインは2005年の初版刊行以来，ほぼ4年に一度の大改訂が行われており，直近では2017年10月に第4版として改訂された。ただ，昨今の肝癌診療，とくに薬物療法の進歩は著しく，4年に1度の改訂では日常診療の変化にガイドラインのほうがついていけない様相を呈している。そこで日本肝臓学会ガイドライン統括委員会の主導のもと，重要な知見が報告された折にはリアルタイムに改訂を行う方針に改められ，本改訂委員会も常設の新たな組織として，2019年6月に立ち上げられた次第である。

最初に検討対象となったのは，2019年8月1日より肝細胞癌に対する脳死肝移植のレシピエント選択基準に追加された5-5-500基準，および最近保険収載された分子標的治療薬の取り扱いであった（CQ14, 29, 43）。内容の詳細は本書をご覧いただくとして，とくに前者に関する検討の結果，ガイドラインの骨子というべき治療アルゴリズムでも修正が必要ということになった。

第5版の改訂作業は既に始まっているが，完成にはまだ時間を要する状況で，日本肝臓学会ホームページ上での部分改訂で対応するのが通常ではあるが，アルゴリズムの修正を含む比較的重要性の高い改訂という点を鑑み，冊子体としても補訂版を刊行すべきと判断した。今後の診療の参考になれば幸いである。

2020年2月

肝癌診療ガイドライン改訂委員会 委員長
東京大学大学院肝胆膵外科学
長谷川　潔

2017年版　前 文

肝癌診療ガイドラインは初版（2005年版）が厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された後，日本肝臓学会に改訂作業が引き継がれ第2版（2009年版），第3版（2013年版）と4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂されてきた。Evidence based medicine（EBM）の手法を原則として作成された本診療ガイドラインは，わが国の肝癌診療の現場で広く使われ普及している。第3版改訂から4年を経て最新のエビデンスを取り入れて第4版（2017年版）としてここに刊行する次第である。

本ガイドラインは肝癌（主に肝細胞癌）の診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての医師を対象とし，エビデンスとコンセンサスに基づき肝細胞癌のわが国における標準的診断法と治療法を提示するものである。日本肝臓学会企画広報委員会に設置された肝癌診療ガイドライン統括委員会によって改訂方針が決定され，2015年10月に改訂作業が開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家が中心となり，外科医7名，内科医7名，放射線科医5名，臨床統計学者1名で構成された。さらに，委員を補佐する専門委員を20名，さらに実際の作業を分担していただく実務協力者16名に協力を仰いだ。

ガイドライン作成の原則は初版，第2版，第3版同様にEBMの方法論を尊重するものの，エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために新たに一部GRADEシステムを導入して理論的かつシスティマティックに推奨を決定した。エビデンス集作成のための基礎となる文献は2016年6月までのMEDLINE，PubMedからEpubを含めて系統的に検索し，検索総論文数はのべ17,699篇であり，一次選択で2,548篇に絞り込まれ，エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には553篇が採用された。2016年7月以降に発表された重要なエビデンスについては個別に評価し，日常臨床へのインパクトが大きい場合のみ例外的に採用した。

本ガイドラインの中心である「治療アルゴリズム」は厳密にエビデンスに基づいて作成され，簡潔で使い易さを旨とした優れたものであるが，一方で内科的治療の実情をより反映した所謂「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」が2007年に発表され，さらに2010年，2015年に改訂され，最新版は日本肝臓学会編集の『肝癌診療マニュアル第3版』に本ガイドラインの治療アルゴリズム（所謂「エビデンスに基づく治療アルゴリズム」として）とともに掲載されている。日本肝臓学会から2つの治療アルゴリズムが発信される状態となり，海外からもわかりにくいとの批判をあびて来た。今回，本学会企画広報委員会にお

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

いてダブルスタンダードの状態を解消するよう本改訂委員会に指示があり，エビデンスとコンセンサスに基づく新たな治療アルゴリズムが作成された。

2017 年 7 月 7 日までに 4 回の改訂委員会，4 回の推奨決定会議が開催され，同月に草稿が完成した。同年 7 月 21 日までの期間，日本肝臓学会会員に Web 上で内容を公開して，パブリックコメントを求め，並行して第 53 回日本肝癌研究会（東京都開催）で公聴会を開催した。パブリックコメントや公聴会でいただいたご意見をもとに修正を加え，最終稿が確定した。外部評価委員会による第三者評価を加え，2017 年版ガイドラインの完成を見たわけである。今後，英訳作業を予定している。そして，第 5 版に向けた次の改訂作業も 2〜3 年以内に開始され，2016 年 7 月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂も第 2 版，第 3 版同様日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行なった。日常診療でお忙しい中，文字通りボランティアで膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員，専門委員，実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また，本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会小池和彦理事長，持田智企画広報委員長はじめ各理事の皆様，箱守春樹前事務局長（現顧問），三上隆美事務局長に深謝いたします。最後に論文検索など実務作業の一部をサポートいただいた（一財）国際医学情報センター EBM 研究センター加治美紗子氏，米谷有佳氏，逸見麻理子氏，参考文献の収集・管理にご協力いただいた東京大学肝胆膵外科秘書の伊藤まゆみ氏，膨大な編集・校正作業にご尽力いただいた金原出版 須之内和也氏，森 崇氏，吉田真美子氏の各氏に篤く御礼申し上げます。

2017 年 10 月

肝癌診療ガイドライン 2017 年版（第 4 版）改訂委員会 委員長
国立国際医療研究センター
國土　典宏
肝癌診療ガイドライン 2017 年版（第 4 版）改訂委員会 委員長補佐
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科・人工臓器移植外科
長谷川　潔

2013 年版　前 文

肝癌診療ガイドライン初版（2005 年版）は，厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された。わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け，肝癌診療の現場で広く利用された。そして，その改訂作業は日本肝臓学会の事業として行われ，第 2 版（2009 年版）が刊行され，引き続き多くの利用者を得てきた。

Evidence based medicine（EBM）の手法を用いて作成された診療ガイドラインは，一般に 3〜4 年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂される必要があるといわれている。第 3 版（2013 年版）の改訂作業も日本肝臓学会の事業として 2011 年 9 月に開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家が中心となり，外科医 7 名，内科医 5 名，放射線科医 4 名，臨床統計学者 1 名，医療経済学者 1 名で構成された。初版，第 2 版に比べて作業量も増加したため，委員を補佐する専門委員を 15 名，さらに実際の作業を分担していただく実務協力者 17 名に協力を仰いだ。

検討領域は，肝細胞癌の予防，診断およびサーベイランス，手術，穿刺局所療法，肝動脈化学塞栓療法（TACE），化学療法，放射線治療に加え，治療後のサーベイランス，再発予防，再発治療の章が新たに加わった。第 2 版のクリニカルクエスチョン（CQ）51 を再検討し，廃止・統合・新設などの作業を行い，第 3 版では 57 の CQ とした。改訂のなかった CQ は 17 件で，21 件の改訂が行われ，19 の CQ が新設された。各改訂委員，専門委員と実務協力者はそれぞれの専門領域を分担した。

ガイドライン作成の原則は，初版，第 2 版同様に EBM の方法論を尊重し，「専門家の個人的な意見」をできるだけ排除してエビデンスに基づいたコンセンサスを得るよう努めた。エビデンス集作成のための基礎となる文献は引き続き MEDLINE，PubMed が中心となった。第 2 版の検索範囲が 2007 年 6 月までであったため，今回はそれ以降とし 2011 年 12 月までのエビデンスを追加した。近年は，出版前にオンラインで公開が前倒しになることがほとんどであるため，2011 年 12 月までに Epub となった論文も検討対象

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

とした。検索総論文数は 6,750，一次選択で 1,648 に絞り込まれ，エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には 596 論文が採用された。このうち初版・第 2 版と同じ論文が 245，新規採用が 351 論文となった。したがって，第 3 版においても論文検索の系統性と再現性が担保された形となり，検索式も掲載されている。また，初版と第 2 版で附属 CD-ROM に記録されていたアブストラクトテーブルは今回は日本肝臓学会ホームページにて公開することとし，附属 CD-ROM を省略して軽量化した。

診断（サーベイランス）と治療のアルゴリズムはガイドラインの中心となる部分であり，改訂版のアンケート調査でも実際に最もよく利用されていることが明らかになっている。第 2 版発刊以降に寄せられた改訂についての意見を参考にしながら，新たなエビデンスを加えて活発な議論が交わされ，簡便さや使いやすさを重視しながら改訂が行われた。

2013 年 4 月までに合計 8 回の改訂委員会が開催され，同月に草稿が完成した。5〜6 月の期間，日本肝臓学会会員に Web 上で内容が公開され，パブリックコメントを求めて修正が行われた。並行して第 49 回日本肝臓学会総会（東京都開催）で公聴会が開催され，討議された後に内容が確定した。今後，英訳作業や外部評価委員会による独立した評価も予定されている。そして，第 4 版に向けた次の改訂作業も 2〜3 年以内に開始され，2012 年 1 月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂も前回同様，日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行った。日常診療でお忙しい中，文字通り「手弁当」で膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員，専門委員，実務協力者の皆様に心より感謝いたします。特別委員としてご指導いただきました，有井滋樹先生，岡崎正敏先生，幕内雅敏先生には大変お世話になりました。また，本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会 小池和彦理事長をはじめ各理事の皆様，箱守春樹事務局長に深謝いたします。最後に論文検索をはじめ実務作業のすべてをサポートいただいた（一財）国際医学情報センター EBM 研究センター渡辺論史氏，杉本京子氏，森実まゆみ氏，金原出版 森 崇氏，吉田真美子氏に御礼申し上げます。

2013 年 9 月

東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科
國土典宏，長谷川　潔

2009 年版　前 文

肝癌診療ガイドライン初版（2005 年版）は平成 14〜15 年度厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け研究班（班長 幕内雅敏）が組織され，2004 年 6 月に草稿が完成した。日本肝癌研究会で公開後，2005 年 2 月に刊行された。わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け，肝癌診療の現場で広く利用されている。

Evidence based medicine（EBM）の手法を用いて作成された診療ガイドラインは一般に 3〜4 年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂される必要があるといわれている。本ガイドライン改訂作業は日本肝臓学会の事業として 2006 年 11 月に開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家が中心となり，外科医 6 名，内科医 4 名，放射線科医 4 名，臨床統計学者 1 名で，15 名中 11 名が初版からの留任となった。新たにコメディカル 2 名（看護師 1 名，放射線技師 1 名）も委員に加わった。このほかに実務担当者として 7 名の専門委員の協力を仰いだ。

検討領域は肝細胞癌の予防，診断およびサーベイランス，手術，化学療法，肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法に加え，放射線療法が新たに加わった。初版のリサーチクエスチョン（RQ）58 を再検討し，廃止・統合・新設などの作業を行い，改訂版では 51 のクリニカルクエスチョン（CQ：読み替え）とした。改訂のなかった CQ は 2 件のみで，42 件の改訂が行われ，7 つの CQ が新設された。各改訂委員と専門委員はそれぞれの専門領域を分担した。コメディカル委員には改訂作業全般を通覧いただき，委員会においてそれぞれの立場からの意見を述べていただいた。

ガイドライン作成の原則は初版同様に EBM の方法論を尊重し，「専門家の個人的な意見」をできるだけ排除してエビデンスに基づいたコンセンサスを得るよう努めた。エビデンス集作成のための基礎となる文献は改訂版においても MEDLINE が中心となった。初版の検索範囲が 2002 年 11 月までであったため，今

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

回はそれ以降で 2007 年 6 月までのエビデンスを追加した。しかし，新設された CQ については 2002 年以前までさかのぼる必要があった。初版では領域別に検索式をたてて一次論文選択を行い，二次選択の段階で RQ を組み上げていくという作業を行ったが，改訂版では CQ をまず確定してから CQ ごとの論文検索を行った。検索総論文数は 2,950，一次選択で 576 に絞り込まれ，エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には 532 論文が採用された。このうち初版と同じ論文が 282，新規採用が 250 論文となった。初版とは検索方法が異なるものの，論文検索の系統性と再現性は担保された形となっている。このため，検索範囲に入らなかった 2007 年 7 月以降の論文（エビデンス）は，いかに重要であっても推奨には含めず，解説などの附記にとどめることにした。

診断（サーベイランス）と治療のアルゴリズムはガイドラインの中心となる部分であり，アンケート調査でも実際に最もよく利用されていることが明らかになっている。初版発刊以降に学会などで発表された改訂についての意見を参考にしながら，新たなエビデンスを加えて活発な議論が交わされ，簡便さや使いやすさを重視しながら改訂が行われた。

2009 年 3 月までに合計 8 回の改訂委員会が開催され，同 4 月に草稿が完成した。5〜6 月の期間，日本肝臓学会会員に Web 上で内容が公開され，パブリックコメントを求めて修正が行われた。さらに第 45 回日本肝臓学会（神戸市開催）で報告・討議された後に内容が確定した。現在英訳作業が進行中で，2010 年初頭に日本肝臓学会機関誌『Hepatology Research』に英語版ガイドラインが掲載される予定である。また外部評価委員会によるガイドライン改訂版の独立した評価も進行中である。さらに，第 3 版に向けた次の改訂作業も 2〜3 年以内に開始され，2007 年 7 月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂では初版作成時のような厚生労働科学研究費の支援が得られず，日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金補助で作業を行なった。日常診療でお忙しい中，文字通り「手弁当」で膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員，専門委員，実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また，本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会 井廻道夫理事長，林紀夫前理事長をはじめ各理事の皆様，箱守春樹事務局長に深謝いたします。最後に論文検索をはじめ実務作業のすべてをサポートいただいた（財）国際医学情報センター岡部三輪子氏，秦 卓子氏，平石敦子氏，鈴木博道氏，金原出版森 崇氏，吉田真美子氏，藤田和香子氏に御礼申し上げます。

2009 年 8 月

日本赤十字社医療センター
幕内雅敏
東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科
國土典宏

2005 年版　前 文

平成 14〜15 年度の厚生労働省診療ガイドライン支援事業により「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班（班長　幕内雅敏）」が組織され，ガイドラインがまとめられた。

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで，適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」である。肝細胞癌の治療においては手術療法，局所療法，塞栓療法など複数の有力な治療法の中から，癌の進行度だけでなく肝障害度を考慮して個々の患者にとって最善の治療を提供しなければならない。これを支援するために国際標準である Evidence Based Medicine（EBM）の手法にのっとりわが国で初めて作成されたのが本ガイドラインである。

本事業では原発性肝癌のうち肝細胞癌を対象とし，予防，画像診断，腫瘍マーカー，手術療法，経皮的局所療法，化学療法の各分野を網羅するために，日本肝癌研究会の常任幹事を中心として研究班が組織された。各分担研究者は，それぞれの専門領域を担当し，エビデンス集作成のための文献検索，論文の評価を行った。基礎となる文献は主として MEDLINE（1966-2002）から検索し評価対象とした。機械的に選択された 7,118 編の論文から一次選択を行うにあたっては，エビデンスレベルの評価法が最も重要である。EBM の基本であるエビデンスレベルの評価法を，肝細胞癌領域において確立し，作業を進める研究者が

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

共通の理解のもとに一定の基準で行う必要があることが，作業を進める中で再認識された。そのために，臨床疫学の専門家である京都大学（現東京大学）松山裕助教授をアドバイザーとして招き，氏の指導のもとに，肝癌ガイドライン研究班独自のエビデンスレベルの評価法（基準）を確立した（表 1-a）[註]。この基準では診断・検査に関する論文の評価が困難なため，さらに別の基準を作成した（表 1-b）[註]。

次に，このエビデンススケールを用いて各論文のエビデンスレベルを評価しながら各分野それぞれ約 100 編程度までの絞り込み（二次選択）を行った。この作業にあたっても論文の評価法についての疑問点を各分担研究者が出し合いながら，できるだけ一定の方法で論文選択ができるよう配慮した。肝細胞癌の領域ではエビデンスレベル 1a または 1b に相当するランダム化比較試験は少なく，エビデンスレベル 2 に相当する「ランダム割付を伴わない同時または過去のコントロールを伴うコホート研究」や，エビデンスレベル 4 に相当する「処置前後の比較などの前後比較，対照群を伴わない研究」が圧倒的に多い。これらのレベルの中でさらに論文の優劣をつけて取捨選択をする必要が生じた。このため，各論文の対象症例数，追跡期間，脱落率を調べてそれによるランク付け（エビデンスレベルの亜分類）を行い，二次選択の採択基準とした（表 1-c）[註]。この作業のためには論文の抄録だけではなく，本文を詳細に調査する必要があり，膨大な仕事量となった。また，論文の二次選択の段階では，診療における疑問点（research question；リサーチクエスチョン）を念頭におく必要がある。各分担研究者の専門知識を動員して，いわば肝細胞癌診療についての総説を作成するつもりでリサーチクエスチョンを設定し論文の二次選択を行った。最終的には各分野それぞれ約 100 編程度までの論文が絞り込まれ，エビデンス集（アブストラクトフォーム）が作成された。

さらに，各リサーチクエスチョンに対応するエビデンスを scientific statement（サイエンティフィックステートメント）としてまとめ，どのような診断・治療を行うべきかという「推奨」を作成した。推奨についても肝細胞癌独自のグレードを作成した（表 2-a）[註]。また，サイエンティフィックステートメントから導かれる結論が「推奨」という言葉になじまない「科学的事実」である場合には，その「根拠の強さ」のグレードを作成し対応させることにした（表 2-b）[註]。各分担研究者が設定したリサーチクエスチョン，サイエンティフィックステートメントのリストを出し合い，その内容についてお互いに評価・批判し合いながら「推奨」をまとめていく作業を行った。

本ガイドラインの完成直後にガイドライン評価委員会を組織し，本ガイドラインの内容の妥当性や普及・利用可能性についての評価を行っていただき，その評価結果を巻末に掲載した。今後は日本肝臓学会，日本肝癌研究会などで多くの専門家による評価がなされ，本ガイドラインが広く普及することを期待する。本ガイドラインが今後の肝細胞癌の診療に大いに役立つものと信じるが，臨床の現場での判断を強制するものではないし，医師の経験を否定するものでもない。本ガイドラインを参考にした上で，医師の裁量を尊重し，患者の意向を考慮して個々の患者に最も妥当な治療法を選択することが望ましい。

本ガイドラインは今後3〜4年ごとに日本肝臓学会において改訂がなされる予定である。最後に肝癌診療で多忙な中，本ガイドライン作成のために膨大な作業をこなし，熱心にご討議いただいた分担研究者，研究協力者の方々，そして，評価委員会の委員の方々に心より感謝いたします。

2005 年 2 月

東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科　幕内雅敏

註：表 1-a, b, c および表 2-a, b は今回の改訂では使用しなかったため，2021 年版には掲載しなかった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝癌診療ガイドライン 2021 年版　利益相反の開示

＜利益相反事項開示項目＞　該当する金額区分ごとに，具体的な企業名/団体名および年度（2018－2020 年）を記載し，該当しない場合は「該当なし」と記載する。

■利益相反自己申告項目（日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に準拠）

1．企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
2．株の保有と，その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益）
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
3．企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
4．1 つの企業や営利を目的とした団体より会議の出席（発表，助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬
　基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③200 万円≦
5．1 つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
　基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③200 万円≦
6．1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など）
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②1,000 万円≦，③2,000 万円≦
7．1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
　基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
8．企業などが提供する寄附講座
　企業などからの寄附講座に所属し，寄付金が実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載
9．その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など）
　基準額：5 万円/企業/年　　金額区分：①5 万円≦，②20 万円≦，③50 万円≦

氏名（所属）		開示項目 1（役員報酬）	開示項目 2（株式保有）	開示項目 3（特許料）	開示項目 4（講演料）	開示項目 5（原稿料）
		開示項目 6（研究費）	開示項目 7（奨学寄付金）	開示項目 8（寄付講座）	開示項目 9（その他）	
委員長	長谷川 潔 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	①中外製薬（2020）， バイエル薬品（2018），MSD（2019）	該当なし
		②ニプロ（2020）	①大鵬薬品工業（2020,2019,2018）	該当なし	該当なし	
副委員長	建石 良介 （東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
外科系委員	海堀 昌樹 （関西医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①日本触媒（2020,2019），ヘリックスジャパン（2020）	該当なし	ニプロ（2020,2019,2018）	該当なし	
	久保 正二 （大阪市立大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	島田 光生 （徳島大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①小野薬品工業（2019,2018），大鵬薬品工業（2020,2019,2018），ツムラ（2020,2019,2018）	①アステラス製薬（2019,2018），大鵬薬品工業（2020,2019,2018），中外製薬（2020,2019,2018），ノバルティスファーマ（2019），MSD（2018）	該当なし	該当なし	
	竹村 信行 （国立国際医療研究センター病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	永野 浩昭 （山口大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		③サイトリミック（2020,2019,2018），東洋鋼鈑（2020,2019），日本電気（2019,2018） ①東洋鋼鈑（2018），日本電気（2020）	①大鵬薬品工業（2020,2019,2018），日本イーライリリー（2019），MSD（2019,2018）	該当なし	該当なし	
	波多野 悦朗 （京都大学）	該当なし	該当なし	該当なし	①エーザイ（2020,2019），メルク（2018）	該当なし
		①ツムラ（2020,2019），パナソニック（2020,2019）	①エーザイ（2020,2019）	該当なし	該当なし	
肝臓内科系委員	相方 浩 （広島大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ（2020） ②エーザイ（2019,2018），バイエル薬品（2018） ①日本イーライリリー（2020），バイエル薬品（2019）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	飯島 尋子 （兵庫医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①キヤノンメディカルシステムズ（2020,2019），GE ヘルスケア・ジャパン（2020）	①アッヴィ（2020,2019），大塚製薬（2020,2019,2018），大日本住友製薬（2019），EA ファーマ（2019）	該当なし	該当なし	
	上嶋 一臣 （近畿大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ（2020,2019,2018） ②日本イーライリリー（2020），バイエル薬品（2018） ①日本イーライリリー（2019）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	大川 和良 （大阪国際がんセンター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①東和薬品（2020）	該当なし	該当なし	該当なし	

（続く）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

	氏名（所属）	開示項目１（役員報酬） 開示項目６（研究費）	開示項目２（株式保有） 開示項目７（奨学寄付金）	開示項目３（特許料） 開示項目８（寄付講座）	開示項目４（講演料） 開示項目９（その他）	開示項目５（原稿料）
肝臓内科系委員	工藤 正俊 （近畿大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ（2020,2019,2018） ②中外製薬（2020），日本イーライリリー（2020,2019），バイエル薬品（2019,2018） ①EA ファーマ（2018），MSD（2019,2018）	該当なし
		②小野薬品工業（2018）	②エーザイ（2019） ①アッヴィ（2020,2019），エーザイ（2020,2018），大塚製薬（2020,2019,2018），ギリアド・サイエンシズ（2019,2018），大日本住友製薬（2019），大鵬薬品工業（2020,2019,2018），武田薬品工業（2019,2018），中外製薬（2020），EA ファーマ（2020,2019,2018）	該当なし	該当なし	
	玄田 拓哉 （順天堂大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②アッヴィ（2018） ①アッヴィ（2019），ギリアド・サイエンシズ（2019）	該当なし
		該当なし	①アッヴィ（2020,2019,2018），大塚製薬（2018），田辺三菱製薬（2018），JIMRO（2020,2019,2018）	該当なし	該当なし	
	土谷 薫 （武蔵野赤十字病院）	該当なし	該当なし	該当なし	①エーザイ（2020,2019,2018），中外製薬（2020），日本イーライリリー（2020），バイエル薬品（2020,2019,2018）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	鳥村 拓司 （久留米大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①ギリアド・サイエンシズ（2018），興和（2018），ブリストル・マイヤーズスクイブ（2019）	①アッヴィ（2020,2019,2018），エーザイ（2020,2019），ギリアド・サイエンシズ（2018），武田薬品工業（2018），EA ファーマ（2020,2019）	該当なし	該当なし	
	山下 竜也 （金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	②エーザイ（2019,2018），日本イーライリリー（2020） ①エーザイ（2020），中外製薬（2020），日本イーライリリー（2019），バイエル薬品（2019,2018），MSD（2019）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
腫瘍内科委員	池田 公史 （国立がん研究センター東病院）	該当なし	該当なし	該当なし	①エーザイ（2019），中外製薬（2020），日本イーライリリー（2020,2019），ノバルティス ファーマ（2019,2018），バイエル薬品（2019,2018）	該当なし
		③アストラゼネカ（2020），小野薬品工業［受託研究］（2018），小野薬品工業［治験］（2019），ジェイファーマ（2020），メルクバイオファーマ（2020），Merus.N.V.（2020） ②エーザイ（2018），ジェイファーマ（2019），シミック（2018），中外製薬（2020），ブリストル・マイヤーズ スクイブ（2019），MSD（2020,2019） ①アストラゼネカ（2019,2018），エーザイ（2020,2019），小野薬品工業［受託研究］（2020,2019），小野薬品工業［治験］（2020,2018），カイオム・バイオサイエンス（2020），ジェイファーマ（2018），シミック（2019），武田薬品工業（2019），中外製薬（2019,2018），日本イーライリリー（2020），ノバルティス ファーマ（2018），バイエル薬品（2019,2018），ファイザー（2019），ブリストル・マイヤーズ スクイブ（2020,2018），メルクセローノ（2018），メルクバイオファーマ（2019），ヤクルト本社（2019,2018），ASLAN Pharmaceuticals（2018），Delta-Fly Pharma（2020），EP クルーズ（2020）	該当なし	該当なし	該当なし	

（続く）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

氏名（所属）		開示項目１（役員報酬）	開示項目２（株式保有）	開示項目３（特許料）	開示項目４（講演料）	開示項目５（原稿料）
		開示項目６（研究費）	開示項目７（奨学寄付金）	開示項目８（寄付講座）	開示項目９（その他）	
腫瘍内科委員	古瀬 純司（杏林大学）	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ（2018） ②エーザイ（2019），小野薬品工業（2019），大鵬薬品工業（2018），バイエル薬品（2019,2018） ①エーザイ（2020），小野薬品工業（2020,2018），帝人ファーマ（2018），日本イーライリリー（2019），ノバルティス ファーマ（2018），バイエル薬品（2020），富士フイルム（2019,2018），ヤクルト本社（2020,2018），MSD（2019）	該当なし
		①アステラス製薬（2020），アストラゼネカ（2020,2018），小野薬品工業（2020,2019,2018），ジェイファーマ（2020,2019），大日本住友製薬（2018），大鵬薬品工業（2020），メルクバイオファーマ（2020,2019），ヤクルト本社（2018），MSD（2020,2019,2018）	①エーザイ（2019），小野薬品工業（2020），第一三共（2018），大鵬薬品工業（2020,2019）	該当なし	該当なし	
放射線科委員	赤羽 正章（国際医療福祉大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	小林 聡（金沢大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	櫻井 英幸（筑波大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		③日立製作所ヘルスケアビジネスユニット（2020,2019,2018） ①庄内クリエート工業（2020），立山マシン（2019,2018），ハーモナイズ（2019,2018）	該当なし	該当なし	該当なし	
	武田 篤也（大船中央病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	①バリアンメディカルシステムズ（2020,2019,2018）	該当なし	該当なし	
	村上 卓道（神戸大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		②キヤノンメディカルシステムズ（2020），GE ヘルスケア・ジャパン（2020,2019） ①フィリップス・ジャパン（2020），HACARUS（2020）	②シーメンスヘルスケア（2020,2018） ①エーザイ（2018），ゲルベ・ジャパン（2020,2019,2018），田中電業商会（2020），テルモ（2019），日本メジフィジックス（2020,2019），富士製薬工業（2018），富士フイルム富山化学（2020），富士フイルムメディカル（2019），富士フイルム RI ファーマ（2018）	該当なし	該当なし	
	本杉 宇太郎（甲府共立病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	渡谷 岳行（東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
医療統計委員	松山 裕（東京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	①医療法人社団 善仁会（2019），EPS ホールディングス（2019,2018）	該当なし	該当なし	
外部評価委員長	佐野 圭二（帝京大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
外部評価委員	伊佐山 浩通（順天堂大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		③味の素（2019,2018），サーモフィッシャーダイアグノスティックス（2018） ①味の素（2020），日立製作所（2020），ポストン・サイエンティフィックジャパン（2020）	①ガデリウス・メディカル（2020,2019），大鵬薬品工業（2020,2019,2018），ボストン・サイエンティフィックジャパン（2020,2019），ヤクルト本社（2018）	該当なし	該当なし	
	國分 茂博（新百合ヶ丘総合病院）	該当なし	該当なし	該当なし	①日本製薬（2018）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	坂巻 顕太郎（横浜市立大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	杉原 健一（東京医科歯科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	①大鵬薬品工業（2020,2019）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	原留 弘樹（北里大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

目　次

肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧 …… 1

本ガイドラインについて …… 11
総　論 …… 12
改訂作業の実際（各論） …… 15

第 1 章 ■ 診断およびサーベイランス …… 23
はじめに …… 24
肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズムの解説 …… 25
CQ1　サーベイランスは，どのような方法で行うか？ …… 30
CQ2　肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？ …… 34
CQ3　腫瘍マーカーの測定は，肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？ …… 40
CQ4　背景肝疾患の状態に応じて，AFP のカットオフ値を変える必要があるか？ …… 43
CQ5　肝細胞癌の高危険群において，典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？ …… 46
CQ6　慢性肝疾患患者において，造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変にどのように対応するか？ …… 51
CQ7　慢性肝疾患患者の非多血性病変にどのように対応するか？ …… 56
CQ7a　慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨されるか？
CQ7b　慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？
CQ8　腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には，どの検査法が有用か？ …… 63
CQ9　肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィー，FDG-PET は必要か？ …… 67

第 2 章 ■ 治療アルゴリズム …… 73
はじめに …… 74
肝細胞癌治療アルゴリズムの解説 …… 75
CQ10　単発肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？ …… 77
CQ11　2, 3 個肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？ …… 82
CQ12　4 個以上肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？ …… 86
CQ13　肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？ …… 89
CQ14　肝細胞癌の肝外転移に対し，推奨できる治療法は何か？ …… 92
CQ15　脈管侵襲陽性肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？ …… 97

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第 3 章 ■ 予　防 …… 103
はじめに …… 104
CQ16　B 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？ …… 105
CQ17　C 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？ …… 111
CQ18　ウイルス性・非ウイルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌予防法として推奨できるのは何か？ …… 115

第 4 章 ■ 手　術 …… 119
はじめに …… 120
CQ19　肝切除はどのような患者に行うのが適切か？ …… 121
CQ20　肝切除前肝機能の適切な評価法は？ …… 127
CQ21　安全で合理的な手術術式とは？ …… 131
CQ22　腹腔鏡下肝切除の手術適応は？ …… 135
CQ23　肝切離を安全に行うための手術手技は何か？ …… 139
CQ24　肝切除の周術期管理として有用なものは何か？ …… 143
CQ25　肝切除の術前療法は有用か？ …… 147
CQ26　肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？ …… 150
CQ27　肝移植前の治療は移植後の予後を改善するか？ …… 154

第 5 章 ■ 穿刺局所療法 …… 157
はじめに …… 158
CQ28　穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？ …… 159
CQ29　各穿刺局所療法の選択は，どのように行うのが適切か？ …… 162
CQ30　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？ …… 166
CQ31　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？ …… 169
CQ32　穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？ …… 173

第 6 章 ■ 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E …… 177
はじめに …… 178
CQ33　TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か？ …… 180
CQ34　塞栓療法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？ …… 184
CQ35　TACE の効果判定に有用な画像診断は何か？ …… 191
CQ36　塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？ …… 196
CQ37　どのような場合に TACE 不応と考えるか？ …… 200

第 7 章 ■ 薬物療法 …… 205
はじめに …… 206
肝細胞癌薬物療法アルゴリズムの解説 …… 208
CQ38　薬物療法は，どのような患者に行うのが適切か？ …… 210
CQ39　切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？ …… 213
CQ40　切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？ …… 217

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ41　切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？……222
CQ42　薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？……226

第 8 章 ■ 放射線治療……229
はじめに……230
CQ43　体幹部定位放射線治療はどのような患者に行うのが適切か？……232
CQ44　粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？……238
CQ45　肝細胞癌の骨転移・脳転移の症状緩和目的に放射線治療は推奨されるか？……244
CQ46　放射線治療後の治療効果判定はどのようにするか？……250

第 9 章 ■ 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療……255
はじめに……256
CQ47　肝切除後・穿刺局所療法後，どのように経過観察するか？……258
CQ48　肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？……262
CQ49　肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する有効な治療法は何か？……268
CQ50　肝移植後，どのように経過観察するか？……275
CQ51　肝移植後の有効な再発予防法は何か？……279
CQ52　肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？……283

肝癌診療ガイドライン 2021 年版の外部評価……286
資　料 ■ 略語一覧……293
索　引……295

検索式・Abstract Table（日本肝臓学会ホームページに掲載　https://www.jsh.or.jp/medical/）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝癌診療ガイドライン
Clinical Question・推奨一覧

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧

章	CQ No.	Clinical Question
第 1 章 診断およびサーベイランス	1	サーベイランスは，どのような方法で行うか？
	2	肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？
	3	腫瘍マーカーの測定は，肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？
	4	背景肝疾患の状態に応じて，AFP のカットオフ値を変える必要があるか？
	5	肝細胞癌の高危険群において，典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？
	6	慢性肝疾患患者において，造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変にどのように対応するか？
	7	慢性肝疾患患者の非多血性病変にどのように対応するか？ a. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨されるか？ b. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？
	8	腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には，どの検査法が有用か？
	9	肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィー，FDG-PET は必要か？
第 2 章 治療アルゴリズム	10	単発肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？
	11	2, 3 個肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？
	12	4 個以上肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？
	13	肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？
	14	肝細胞癌の肝外転移に対し，推奨できる治療法は何か？

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

推　奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
1. C 型慢性肝疾患患者，B 型慢性肝疾患患者，および非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である。	強い推奨	B	30
2. 3〜6 カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし，腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群では Gd-EOB-DTPA を使用した MRI または dynamic CT の併用も考慮する。	強い推奨	B	
1. 肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして，AFP，PIVKA-II，AFP-L3 分画を推奨する。	強い推奨	A	34
2. 小肝細胞癌の診断においては 2 種以上の腫瘍マーカーを測定することを推奨する。	強い推奨	A	
治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において，治療後にその腫瘍マーカーを測定することは，治療効果判定の指標として有用である。	強い推奨	B	40
肝炎制御下において，AFP のカットオフ値を従来よりも下げることにより，検査感度は上昇する。	弱い推奨	C	43
典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT, dynamic MRI，造影超音波検査のいずれかが勧められる。ただしいずれも施行可能であるなら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を推奨する。	強い推奨	A	46
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。	弱い推奨	B	51
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。	強い推奨	B	56
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI（または dynamic CT）を用いた経過観察を推奨する。	強い推奨	B	
1. 腎機能低下患者における造影 CT や造影 MRI は，eGFR が 30〜60 mL/min/1.73 m^2では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI，30 mL/min/1.73 m^2未満では SPIO 造影 MRI，透析患者では SPIO 造影 MRI や dynamic CT の施行を考慮する。	弱い推奨	B	63
2. 腎機能が低下し造影 CT や造影 MRI が施行できない患者において，拡散強調像を含めた非造影 MRI やペルフルブタンマイクロバブル造影を含めた超音波は，安全に施行でき，有用である。	強い推奨	B	
1. 肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して胸部 CT，FDG-PET を施行することを推奨する。	弱い推奨	C	67
2. 骨シンチグラフィーの施行は FDG-PET が施行できない状況であれば考慮してもよい。	弱い推奨	C	
3. 神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して，脳転移検索目的に頭部 CT または MRI を考慮してもよい。	弱い推奨	C	
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	A	77
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，第二選択として塞栓療法を推奨する。	強い推奨	A	82
第一選択として塞栓療法を推奨する。第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法を推奨する。	強い推奨	B	86
肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌は，ミラノ基準内あるいは 5-5-500 基準内*であれば肝移植を推奨する。 * 遠隔転移や脈管侵襲なし，腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下	強い推奨	B	89
肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対しては薬物療法を推奨する。	強い推奨	A	92

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

章	CQ No.	Clinical Question
第 2 章 治療アルゴリズム	15	脈管侵襲陽性肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？
第 3 章 予防	16	B 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？
	17	C 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？
	18	ウイルス性・非ウイルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌予防法として推奨できるのは何か？
第 4 章 手術	19	肝切除はどのような患者に行うのが適切か？
	20	肝切除前肝機能の適切な評価法は？
	21	安全で合理的な手術術式とは？
	22	腹腔鏡下肝切除の手術適応は？
	23	肝切離を安全に行うための手術手技は何か？
	24	肝切除の周術期管理として有用なものは何か？
	25	肝切除の術前療法は有用か？
	26	肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？
	27	肝移植前の治療は移植後の予後を改善するか？
第 5 章 穿刺局所療法	28	穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？
	29	各穿刺局所療法の選択は，どのように行うのが適切か？
	30	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？
	31	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？
	32	穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

推　奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
1. 切除可能例では肝切除を推奨する。	強い推奨	B	97
2. 切除不能例では全身薬物療法を推奨する。	強い推奨	B	
3. 肝切除，全身薬物療法が適応とならない場合には肝動注化学療法，塞栓療法を考慮する。	弱い推奨	B	
HBV-DNA 陽性 B 型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤を推奨する。	強い推奨	B	105
C 型慢性肝炎・代償性 C 型肝硬変患者の肝発癌予防に HCV 排除を目的とした抗ウイルス療法を推奨する。	強い推奨	B	111
コーヒー摂取は，肝発癌リスクを減少させる可能性がある。	弱い推奨	C	115
1. 肝切除が行われるべき患者は，肝臓に腫瘍が限局しており，腫瘍径にかかわらず個数が 3 個以下である場合が望ましい。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい。	強い推奨	B	121
2. 高齢は肝切除の制限因子とはならない。	強い推奨	B	
3. 急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる。	弱い推奨	B	
一般肝機能検査に加え ICG 15 分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は，これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である。	強い推奨	B	127
小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては，小範囲の系統的切除，あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては 2 区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される。	強い推奨	B	131
1. 肝部分切除や肝外側区域切除が可能な肝前下領域（S2，3，4，5，6）の末梢に存在する 5 cm 以下の単発腫瘍が良い適応である。	強い推奨	B	135
2. 高難度症例への適応は手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定する。	強い推奨	B	
1. 肝流入血流遮断は肝切離中出血量減少に有効である。	強い推奨	B	139
2. 中心静脈圧（CVP）低下は肝切離中出血量減少に有効である。	強い推奨	A	
3. 開腹下片肝切除において hanging maneuver は肝切離中出血量減少に有効である。	弱い推奨	A	
1. 待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は，出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定する。	強い推奨	A	143
2. 肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後 24 時間までを推奨する。	強い推奨	A	
肝細胞癌の予後改善を目的とした術前療法は推奨しない。	弱い推奨	C	147
非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下（5-5-500 基準）の肝細胞癌に対し肝移植を考慮する。	強い推奨	B	150
肝移植が予定されている肝細胞癌に対する治療は推奨しない。	弱い推奨	C	154
穿刺局所療法は 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 個以下の場合に推奨する。	強い推奨	A	159
穿刺局所療法として RFA を推奨する。	強い推奨	A	162
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	B	166
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	B	169
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	B	173

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

章	CQ No.	Clinical Question
第 6 章 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E	33	TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か？
	34	塞栓療法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？
	35	TACE の効果判定に有用な画像診断は何か？
	36	塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？
	37	どのような場合に TACE 不応と考えるか？
第 7 章 薬物療法	38	薬物療法は，どのような患者に行うのが適切か？
	39	切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？
	40	切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？
	41	切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？
	42	薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？
第 8 章 放射線治療	43	体幹部定位放射線治療はどのような患者に行うのが適切か？
	44	粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？
	45	肝細胞癌の骨転移・脳転移の症状緩和目的に放射線治療は推奨されるか？
	46	放射線治療後の治療効果判定はどのようにするか？
第 9 章 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療	47	肝切除後・穿刺局所療法後，どのように経過観察するか？
	48	肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？
	49	肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する有効な治療法は何か？

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

推　奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
1. 腫瘍個数 4 個以上もしくは 1〜3 個で腫瘍径が 3 cm 超，Child-Pugh 分類 A〜B で，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する。	強い推奨	A	180
2. 門脈腫瘍栓を有する多血性肝細胞癌のうち，手術不能症例に対する治療法として考慮してよい。	弱い推奨	C	
塞栓療法においては，抗癌剤を混合したリピオドール®（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）と多孔性ゼラチン粒を使用した 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）を推奨する。	強い推奨	B	184
Dynamic CT もしくは dynamic MRI を推奨する。	強い推奨	A	191
塞栓療法と分子標的治療薬の併用は，行うことを考慮してもよい。	弱い推奨	B	196
以下の 3 条件のいずれかを満たした場合を TACE 不応と考える。 ①2 回の適切な 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	C	200
薬物療法は，外科切除や肝移植，穿刺局所療法，TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で，PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行うことを推奨する。	強い推奨	A	210
1. 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を推奨する。	強い推奨	A	213
2. 自己免疫性疾患などの併存疾患のためこの治療が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する。	強い推奨	A	
二次薬物療法として，ソラフェニブ治療後画像進行を認め，Child-Pugh 分類 A でソラフェニブに忍容性を示した症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。また，ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した，Child-Pugh 分類 A で AFP 400 ng/mL 以上の症例にラムシルマブによる治療を推奨する。ソラフェニブによる治療歴を有し，全身薬物療法後に増悪した Child-Pugh 分類 A の症例にカボザンチニブによる治療を推奨する。	強い推奨	A	217
外科切除，肝移植，穿刺局所療法，TACE の適応とならない肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では，肝動注化学療法を行ってよい。	弱い推奨	B	222
薬物療法の治療効果判定においては，RECIST または modified RECIST を用いることを推奨する。	強い推奨	A	226
1〜3 個の肝細胞癌において，脈管侵襲の有無にかかわらず，切除・穿刺局所療法が施行困難な，Child-Pugh 分類 A〜B 7 点，腫瘍径が 5 cm 以下の場合，体幹部定位放射線治療を行ってよい。	弱い推奨	B	232
肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して，粒子線治療〔陽子線治療，重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい。	弱い推奨	B	238
1. 骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うことを推奨する。	強い推奨	A	244
2. 脳転移に対して放射線治療を行うことを推奨する。	強い推奨	A	
放射線治療後の治療効果判定は，dynamic CT/MRI を用い，6 カ月以上治療病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御とする。	強い推奨	B	250
初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する。	強い推奨	C	258
ウイルス肝炎に起因する肝細胞癌において，肝切除後や穿刺局所療法後の抗ウイルス療法は，再発抑制や生存率の向上に寄与する可能性がある。	弱い推奨	B	262
肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する治療は，初回治療時の治療アルゴリズムに準ずることを推奨する。	強い推奨	C	268

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

章	CQ No.	Clinical Question
第 9 章 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療	50	肝移植後，どのように経過観察するか？
	51	肝移植後の有効な再発予防法は何か？
	52	肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

	推　奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
	肝切除後・穿刺局所療法後と同様，初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する。	強い推奨	C	275
	肝移植後の mTOR 阻害薬による管理は肝細胞癌の再発を抑制する。	弱い推奨	C	279
	1．肝移植後の再発に対しては可能であれば再発病巣の切除を，不可能であれば薬物療法を考慮する。	弱い推奨	C	283
	2．mTOR 阻害薬非使用例においては投与を考慮する。	弱い推奨	C	

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本ガイドラインについて

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

総　論

1. 目　的

肝癌診療ガイドライン 2021 年版（第 5 版）（以下，本ガイドラインまたは第 5 版と記す）の主たる目的は，本邦における肝癌の診療レベルを地域や施設による格差を解消しつつ（均てん化），全体として向上させることであり，ひいては肝癌患者の生存期間の延長と生活の質の改善を目指している。本ガイドラインはエビデンスとコンセンサスに基づき，肝癌の本邦における標準的サーベイランス法，診断法と治療法を提示する。なお，本邦の原発性肝癌の 90％以上は肝細胞癌であるため，本ガイドラインで用いる「肝癌」は肝細胞癌のことを意味する。本邦の原発性肝癌で 2 番目に多い肝内胆管癌については別途策定された肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版（日本肝癌研究会編）を参照されたい。

2. 使用法

本ガイドラインは系統的文献検索で得られたエビデンスを尊重するとともに，本邦の医療保険制度や診療現場の実情にも配慮した肝癌診療専門家のコンセンサスに基づいて作成されており，診療現場において肝細胞癌の治療を実践する際のツールとして利用することができる。具体的には個々の症例のサーベイランス，診断，治療方針を立てるための参考となり，患者・家族へのインフォームド・コンセントの場でも活用できる。ただし，本ガイドラインは肝癌に対する診療方針を立てるための一つの目安を示すものであり，記載されている以外の診療方針や治療法を規制したり，医師の裁量権を制限したりするものではない。患者，施設・地域に特有の条件・事情により，診断，治療方針が変わりうることもできるだけ勘案した推奨を掲げているので，その点を考慮して，推奨内容を参照していただきたい。

また，本ガイドラインは医療訴訟などでの参考資料となることを想定していない。本ガイドラインの記述内容については日本肝臓学会が責任を負うものとするが，個々の治療結果についての責任は直接の治療担当医に帰属すべきもので，日本肝臓学会および肝癌診療ガイドライン改訂委員会（以下，改訂委員会と記す）は責任を負わない。

3. 対　象

原則として，肝癌の診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての臨床医を対象とする。

4. 今後の改訂

日本肝臓学会が設置したガイドライン統括委員会の方針に基づき，常設の改訂委員会が組織され，原則的に 4 年ごとに大改訂を行う。ただし，日常診療に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合は，改訂委員会の判断で随時マイナーな改訂を行うこととする。

5. 公　開

本ガイドラインが日本全国の肝癌診療現場で広く活用されるために書籍として出版し，さ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

表 1　診療ガイドライン策定参加者の COI 自己申告項目の開示基準額と金額区分

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額 基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益） 基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
4. 1 つの企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表，助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬 基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③200 万円≦
5. 1 つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料 基準額：50 万円/企業/年　　金額区分：①50 万円≦，②100 万円≦，③200 万円≦
6. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など） 基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②1,000 万円≦，③2,000 万円≦
7. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 基準額：100 万円/企業/年　　金額区分：①100 万円≦，②500 万円≦，③1,000 万円≦
8. 企業などが提供する寄附講座 企業などからの寄附講座に所属し，寄附金が実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など） 基準額：5 万円/企業/年　　金額区分：①5 万円≦，②20 万円≦，③50 万円≦

〔日本医学会．診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス．2017[1)]より引用〕

らに日本肝臓学会などのホームページで公開する。

6. 一般向けの解説

旧版の一般向け解説は日本医療機能評価機構医療情報サービス（Minds）に公開されている（https://minds.jcqhc.or.jp/n/pub/2/pub0018/G0000118）。

7. 資　金

本ガイドラインの作成に要した資金は日本肝臓学会の支援によるものであり，その他の組織や企業からの支援は一切受けていない。

8. 利益相反（COI）

第 1 回委員会（2019 年 7 月 5 日）の後，すべての委員・専門委員から利益相反（COI）を日本肝臓学会事務局に提出していただき，ガイドライン統括委員会で審議され，正式に委員・専門委員が選任された。本ガイドライン発刊前（2021 年 4 月）に改めて COI を提出していただき，これを公表することにした（p. xiv 参照）。なお，COI と議決権，および公表範囲については，ガイドライン統括委員会の審議の結果，以下の通りに決定された。

①日本医学会の COI 規定（**表 1**）[1)]において，各項目の金額区分③に該当する委員は経済的 COI ありとみなし，関連する clinical question（CQ）での議決権を放棄する。

②学術的 COI も考慮する。定義については，各 CQ で参考文献として引用されている論文の著者（共著者含む）は全員学術的 COI ありとみなす。

③COI の公表範囲について，第 5 版からは各委員ごとに COI を記載することになった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

9. 出版後のガイドラインのモニタリング

肝癌診療ガイドライン 2005 年版（初版）に含まれる一部の推奨については，quality indicator と第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告（日本肝癌研究会）を用いて，ガイドラインの普及度が評価された[2]。また，National Clinical Database に登録されている施設を対象としたアンケート調査により，ガイドラインの遵守度が肝細胞癌に対する肝切除後 mortality に与える影響も評価された[3]。

本ガイドライン発刊後も全国原発性肝癌追跡調査報告（日本肝癌研究会）のデータを用いて，本ガイドラインの普及度や診療内容の変化，予後改善へのインパクトなどを評価したい。

■ 参考文献

1）日本医学会．診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス．
https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf

2）Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, et al. Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. Hepatol Res 2011; 41: 1208–15. PMID: 21978019

3）Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, Hasegawa K, Miyata H, Toh Y, et al. Impact of board certification system and adherence to the clinical practice guidelines for liver cancer on post-hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: a questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021（Epub ahead of print）. PMID：34043880

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

改訂作業の実際（各論）

1. 作成法

① 統括委員会：肝癌診療ガイドラインは 2005 年版（初版）が厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された後，日本肝臓学会に改訂作業が引き継がれ，2009 年版（第 2 版），2013 年版（第 3 版）と 4 年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂されてきた。2017 年版（第 4 版）では改訂委員会の上部組織たる肝癌診療ガイドライン統括委員会が日本肝臓学会企画広報委員会内に初めて設置されたが，第 5 版では日本肝臓学会によるすべてのガイドラインを統括するガイドライン統括委員会（p. iii 参照）が新たに組織され，改訂委員会の委員と改訂方針が決定された。

② 作成の基本方針：初版から第 4 版までと同様，evidence based medicine（EBM）の基本理念に基づき，客観性と再現性を担保する基本方針は踏襲する。ただし，第 4 版よりエビデンス一辺倒ではなく，患者の益と害のバランスや社会条件なども考慮するよう，新たに一部 GRADE システムの概念を導入したが，この第 5 版も第 4 版の方針に従った。

③ 2019 年 7 月，暫定的メンバーによる第 1 回改訂委員会により，改訂作業が開始された。新たに保険収載された薬物療法に関する随時改訂作業と並行し，2021 年発刊を目指した第 5 版の大改訂を進めていく方針となった。2019 年 8 月 30 日に開催されたガイドライン統括委員会（p. iii 参照）により，委員，委員長，副委員長の就任要件が定められ，改訂委員会の構成が確定した。日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家が中心となり，外科医 7 名，内科医 10 名，放射線科医 7 名，臨床統計学者 1 名に加え，この第 5 版より腫瘍内科医 2 名に新たに加わっていただき，合計 27 名で構成された（p. iii～iv 参照）。さらに，委員を補佐する専門委員を 23 名，実際の作業を分担していただく実務協力者 22 名に協力を仰いだ（p. iv～v 参照）。

④ 作成の原則：第 2 回改訂委員会において，第 5 版改訂の手順や細部の方針，各章の分担などを検討した。第 4 版同様，EBM の方法論を尊重するものの，エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために新たに一部 GRADE システムを導入し，システィマティクに推奨を決定するという基本方針は踏襲することになった。

⑤ CQ の吟味：第 3 回改訂委員会より，第 4 版の CQ をベースに第 5 版で扱う CQ を決めていった。第 4 版まで取り上げられていた各章における予後予測因子についての CQ は，どの章でもエビデンスレベルの高い予後予測因子が存在しないことから，第 5 版ではすべて削除する方針となった。また，performance status（PS）や年齢によるサーベイランス，治療選択の違いをガイドラインに記載するかどうかにつき検討したが，PS 不良や高齢であっても治療効果があるという論文が出版されやすく（いわゆる選択バイアスや出版バイアス），既報に基づいて PS や年齢に関する CQ や推奨文の作成を行うと，PS や年齢にかかわらず治療を推奨するという結論になってしまう可能性があるということで，第 5 版では PS や年齢に関する CQ は扱わないことにした。最終的に第 4 版の CQ55 件から廃止・統合・新設などの作業を経て，第 5 版では合計 52 件の CQ とした。改訂のなかった，あるいは微修正にとどまった CQ は 41 件，6 件の改訂が行われ，5 件の CQ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

が新設された。

⑥ 記載方法：第 4 版と同様，サーベイランス・診断と治療アルゴリズム，続いて肝細胞癌の予防，手術，穿刺局所療法，肝動脈化学塞栓療法，薬物療法，放射線治療，治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療という 9 つの章立てとした。

⑦ Web-based Guideline 作成システム：第 5 版改訂では従来の外部委託は行わず，平成 31 年度（令和元年度）厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）「肝癌・重度肝硬変の治療に係わるガイドラインの作成等に資する研究」（研究代表者：小池和彦）の研究費を用いて構築されたガイドライン作成システムを利用することになった。本システムは，1）ガイドライン作成において最も時間のかかる論文選択を効率的に行える，2）複数の査読者による選択論文の不一致解消をリアルタイムに行える，3）二次選択における論文 PDF ファイルの配布を事務局が代行できる，などの利点があり，さらに外部委託費の節約にもつながった。

⑧ エビデンスレベル，推奨の強さ：ガイドライン作成の原則は第 4 版までと同様に EBM の方法論を尊重したが，個々の文献のエビデンスレベルの評価は行わず，各 CQ に関するエビデンス総体につき，そのレベルを委員会の合議により決定した（**図 1**）[1]。エビデンスレベルの評価基準については**参考**[2]（p. 20 参照）に示した。また，エビデンスとコンセンサスの間をつなぐため，第 4 版と同様，一部 GRADE システムを導入して推奨を決定することとしたが，第 5 版では Delphi 法による無記名投票を実施する方針とした。その方法（議決権の定義，COI に応じた議決権行使の制限，投票の手順など）は改訂委員会内で素案を作成し，ガイドライン統括委員会に諮り，承認を得た（下記に詳述）。また，推奨決定に至るまでの委員会での議論はできるだけ各 CQ の解説に記載することにした。

第 1 回委員会：2019 年 7 月 5 日（ホテル椿山荘東京）
第 2 回委員会：2019 年 10 月 15 日（日本外科学会事務局）
第 3 回委員会：2020 年 1 月 14 日（日本外科学会事務局）
第 4 回～第 22 回委員会（すべて Web 開催）：2020 年 6 月 5 日，7 月 30 日，9 月 1 日，10 月 15 日，12 月 10 日，2021 年 1 月 7 日，1 月 21 日，2 月 4 日，2 月 17 日，3 月 3 日，3 月 11 日，3 月 18 日，3 月 24 日，4 月 1 日，4 月 8 日，4 月 14 日，4 月 22 日，4 月 28 日，5 月 28 日

2. 文献検索と選択の方法

① まず，各 CQ について，主副の 2 名の担当者を決めた。主担当がその CQ に関する責任をもつが，副担当の目を通すことで，客観性を保ちつつ，漏れや見落としを防ぐ目的がある。

② 数個のキーワードを選定し，委員および専門委員により検索式を策定した。主副担当は独自に必須文献をあらかじめ選定しておき，検索式による文献検索により，その文献が含まれるかをチェックした。すべて含まれていれば，検索式の妥当性が確認されたと解

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

1. CQ

2. 推奨草案

3. 作成グループにおける，推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に，一連の価値観を想定する）

4. CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強）　B（中）　C（弱）　D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど，推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	はい いいえ	
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど，推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど，有害事象が大きいほど，益の確実性が減じられ，推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	はい いいえ	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み，負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定に当てはまる場合「はい」とし，それ以外は，どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

図 1　エビデンス評価 Table
〔小島原典子, 他 編．Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017[1]より引用〕

積し，含まれなかった場合は，検索式の修正を行った。

③ 系統的文献検索は 2021 年 1 月末の ePub 公表分まで行い，それ以降に発表された重要なエビデンスについては個別に評価し，日常臨床へのインパクトが大きい場合のみ例外的に採用した。論文のみならず，米国臨床腫瘍学会（ASCO）などの重要学会で発表された抄録も対象に含めることにした。海外で有効性が認められているが，日本で現実的には実施不能な治療については，推奨の形はとらないが，本文中で解説を加えることにした（第 4 版と同様）。

④ 検索式により抽出された文献のなかから主副担当が実務担当者のサポート下で，独立して一次選択を行った。お互いの判断を突き合わせ，過不足を調整し，最終的な一次選択文献を決定した。

⑤ 一次選択文献を入手し，その内容をチェックし，主副担当が独立して，二次選択を行っ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

た。お互いの判断を突き合わせ，過不足を調整し，最終的な二次選択文献を決定した。

⑥ 二次選択文献を主副担当が独立して読み込み，改訂委員会で定めた Abstract Table（**図 2**）を作成した。Abstract Table では最終的にガイドラインの推奨や解説に載せる文献の採否も記載し，主副担当の意見を突き合わせ，合議により，最終採否を決定した。

3. 推奨の決定

① Abstract Table の完成した CQ につき，推奨草案を主副担当の合意の下，作成した。

② 審議対象となる CQ とそれに対する推奨文は会議前に回覧し，問題点はメール審議である程度解決しておく。

③ COI により議決権放棄となる委員は委員長と副委員長の合議により，事前に決めておく。ただし，放棄した委員も議決前の議論には加わっていただく。

④ まず，CQ 担当委員から提案した推奨草案に至った経緯を説明していただく。

⑤ さらにエビデンス評価 Table にあるエビデンス総体の総括，推奨の強さを決定するための評価項目につき，委員会としての統一見解を投票の前に決めておく。

⑥ 上記見解を踏まえ，また Delphi 法に準拠し，投票前には推奨度をどう考えるべきかを十分に議論する。ガイドラインの基本方針として，「推奨なし」も 1 つの選択肢ではあるが，できるだけ避ける，という点を全委員に周知する。

⑦ 第 1 回目投票（Google フォームによる無記名投票，委員長・副委員長も参加）を行う。推奨の程度を示す，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，のうち 1 つを選択してもらい，有効投票（議決権放棄者を除く）の 70%の同意集約をもって，全体の意見とする。70%に至らなかった場合，投票結果（各項目の投票数と割合）を公表したうえで，再投票に向かう。

⑧ 再度，問題点を絞って，十分議論したうえで，第 2 回目投票（無記名，委員長・副委員長も参加）を行う。70%に至らなかった場合，投票結果を公表したうえで，再投票に向かう。

⑨ 再々度，問題点を絞って，十分議論したうえで，第 3 回目の投票（無記名，委員長・副委員長も参加）を行う。これでも 70%に至らなかった場合，「推奨なし」とする。

⑩ 議決権については基本的にガイドライン統括委員会から承認された委員のみが有することとし，経済的 COI のみならず，学術的 COI（各 CQ で引用された参考文献の著者はすべて学術的 COI に該当すると定義）も勘案し，該当者は自主的に議決権を放棄した。委員が欠席する際，その委員が指名する専門委員が当該委員の意向を受けて，議決権を代行行使することは許容した。専門委員も自身の COI を提出するが，議決権の代行行使に際しては当該委員の COI が代理専門委員に適用されることにした。

⑪ 委員と専門委員で構成される改訂委員会にて Abstract Table（**図 2**）がまず提示され，エビデンス総体のレベルと益と害のバランスにつき，評価した（**図 1**）。次に推奨草案について，必要に応じて文言を修正したのち，推奨の程度が上記の手順に沿って，決定された。

⑫ 治療アルゴリズムの治療選択肢の取扱い：第 5 版ではこれまでと異なり，治療アルゴリ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ（番号）：　　CQ 名：
主担当者名：　　副担当者名：　　他協力者名：
推奨文：

採否	落選理由（簡単で可）	著者	出版年	doi	PMID	研究デザイン	目的	対象	症例数	介入	対照	アウトカム	結論	コメント	書誌事項がない場合，掲載情報
採用															
非採用															

図 2　Abstract Table

ズムの治療選択肢の決定法を事前に規定した。各治療法の有効性についてはそれに関する CQ で上記 4 つのカテゴリーの推奨度により評価することとし，治療アルゴリズムに掲載する治療選択肢については，それぞれの腫瘍条件・肝機能条件のなかでエビデンスに加え，それ以外の社会的・経済的な要素も勘案し，推奨度の強い上位 2 位までに絞ることにした。同率1位もしくは同率2位と考えられる場合はスラッシュにより表現した。

4. 本文執筆

① 推奨決定会議の議論の内容は議事録に残し，できるだけ解説文に盛り込むこととし，主副担当で分担して対処した。

② 項目立てを統一し，記載内容を以下のように定義した。

・背景：CQ の狙いのようなものを簡単に示す。

・サイエンティフィックステートメント：文献検索の過程から一次選択，二次選択の基準と結果，採用した論文の内容を簡単にまとめる。基本的に内容をそのまま記載し，解釈は加えない。事実のみを客観的に述べる。

・解説：担当委員の解釈を加える。採用した論文でも推奨に生かすとは限らないので，どのような趣旨で生かしたのか，あるいは生かさなかったのかをできるだけ記載する。推奨決定会議の議論はここに反映させる。意見が分かれたなら，それも記載してよい。採用されなかった参考文献の引用も可能とした。推奨決定会議の投票結果も解説の末尾に記載することにした。

5. 公聴会

2021 年 6 月 18 日，第 57 回日本肝臓学会総会にて公聴会を開催した〔座長：徳重克年 東京女子医科大学消化器内科教授，平松直樹 大阪労災病院副院長兼消化器内科部長，吉治仁志 奈良県立医科大学消化器・代謝内科教授，長谷川潔 東京大学大学院肝胆膵外科学教授（改訂委員長）〕。

6. パブリックコメント

2021 年 6 月 7 日～7 月 5 日の期間，日本肝臓学会ホームページに本稿および各アルゴリズム，各 CQ とそれに対する推奨・本文を掲載し，パブリックコメントを公募した。その情報は日本肝臓学会と日本肝癌研究会のホームページに掲載するとともに，日本肝臓学会理事・

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

評議員と日本肝癌研究会常任幹事・幹事に対し，それぞれの事務局からメールで周知した。

7. 外部評価

佐野圭二帝京大学医学部外科学講座教授を委員長とした外部評価委員会（p. v 参照）を設置し，外部評価を実施していただいた。

■ 参考：エビデンスレベルの定義[2)]

●生存・再発・発癌に関するエビデンス

・ランダム化比較試験（RCT）は B，非ランダム化比較試験（NRS）は C からスタート。対照のないコホート研究は D。

・第 III 相治験に代表される多施設かつ十分なサンプルサイズを備えている RCT は A にランクアップ。

・質の高い複数の RCT があり，合計サンプルサイズが十分であり，その結果が一貫している場合は，A にランクアップ。

・交絡が適切に調整されている複数の NRS があり，合計サンプルサイズが十分であり，その結果が一貫している場合は，B にランクアップ。

・交絡が適切に調整されている NRS で，十分なサンプルサイズがあり，効果が大きい場合は 1 ランクアップ。

・生存が望ましいアウトカムである場合に，再発のみが利用可能なアウトカムである場合など，アウトカムが非直接的な場合は，1 ランクダウン。

A：強いエビデンスの例

1. 十分な規模と質を備えた第 III 相 RCT の結果がある。
2. 1 の基準は満たさないが（第 II 相試験や症例計算がされていないような試験），複数の RCT があり，合計サンプルサイズが十分で，一貫した結果が示されている。

B：中等度のエビデンスの例

1. RCT のメタアナリシスで有意な効果が示されているが，一貫性に乏しい。
2. 非直接的なアウトカムに関して，RCT のメタアナリシスで一貫した有意な効果が示されている。
3. バイアスを適切に調整した NRS が複数報告されており，一貫した結果がある。

C：弱いエビデンスの例

1. 質の高くない RCT が 1 報のみ報告されており，有意な結果を示している。
2. 非直接的なアウトカムに関して，RCT のメタアナリシスで有意な結果が示されているが，一貫性に乏しい。
3. バイアスが適切に調整されていない NRS が複数報告されており，一貫した結果がある。

D：非常に弱いエビデンスの例

A から C を満たさないもの。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

●診断に関するエビデンス

・適切な患者群が設定されており，妥当な参照基準（reference standard）に基づいて，指標検査（＝検討対象となる検査，index test）の感度・特異度が報告されている場合にAからスタート。
・参照検査がすべての患者に一律に適応されていない場合，1ランクダウン。
・参照基準が，理想的なものではなく他の代替指標である場合，1ランクダウン。
・対象集団が，CQで想定された集団と異なる場合に1ランクダウン。
・真陽性だった場合に患者にとって重要なアウトカムに与える影響が少ない（早期癌の診断の生存に与える影響など）場合，1ランクダウン。

A：強いエビデンスの例

1. 適切に選択されたすべての対象者に対して，指標検査および参照検査が行われており，感度，特異度が報告されている。
2. 上記基準を満たす複数の研究があり，研究結果が一貫している。

B：中等度のエビデンスの例

1. Aのエビデンスと比較して，参照検査がすべての対象者に行われていない。
2. Aのエビデンスと比較して，指標検査陽性例のみに参照検査が行われている。
3. 複数の研究の結果に非一貫性がみられる。

C：弱いエビデンスの例

1. Bのエビデンスと比較して，患者集団がCQで想定された集団と異なる。
2. Bのエビデンスと比較して，真陽性結果がアウトカムに与える影響が少ない。
3. 感度のみが報告されている研究。

D：非常に弱いエビデンスの例

AからCを満たさないもの。

●予後（ベースラインリスク）に関するエビデンス

・目的とするアウトカム（発癌，死亡）を縦断的にみたコホート研究をAとしてスタート。
・研究に重大な限界（不適切な患者選択，不十分な経過観察，研究間の非一貫性，アウトカムの非直接性，サンプルサイズに起因する不精確さ，出版バイアスなど）が存在する場合，1ランクダウン。

A：強いエビデンスの例

1. 目的とするアウトカムに関して十分なイベント数を備えた縦断研究で，経過観察率が高く，患者選択基準が想定するシナリオに合致している。
2. 複数の一貫した結果を示している縦断研究のメタアナリシスで，研究に重大なバイアスが認められない。

B：中等度のエビデンスの例

1. 十分なイベント数を備えた縦断研究であるが，バイアス，非直接性，不精確さなどの点で限界を有している。
2. 目的とするアウトカムに対して複数の研究を統合したメタアナリシスがあるが，研究

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

デザイン上のバイアス，非一貫性，非直接性，不精確さ，出版バイアスが 1 つ存在する。

C：弱いエビデンスの例

1. イベント数が不十分な縦断研究。
2. イベント数が十分な縦断研究であるが，2 つ以上の限界を有している。
3. 複数の研究を統合したメタアナリシスがあるが，研究デザイン上のバイアス，非一貫性，非直接性，不精確さ，出版バイアスが 2 つ存在する。

D：非常に弱いエビデンスの例

A から C を満たさないもの。

■ 参考文献

1）小島原典子，中山健夫，森實敏夫 他編．Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017．公益財団法人日本医療機能評価機構，2017.
2）相原守夫．診療ガイドラインのための GRADE システム第 3 版．中外医学社，2018.

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第1章

診断およびサーベイランス

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

サーベイランスの有効性が示されるためには，早期発見が根治的な治療を受ける機会を増やし，予後の改善に寄与することが示される必要がある。肝細胞癌は高危険群の設定が容易な癌であり，本邦ではウイルス肝炎合併肝硬変患者を中心とする高危険群を対象に広くサーベイランスが行われてきた。一方で，肝発癌の高危険群はすなわち根治治療後の再発高危険群であり，早期発見，早期治療が必ずしも疾患の治癒に結びつかないという問題がある。

実際，超音波検査単独や超音波検査と腫瘍マーカーの併用によるサーベイランスが，肝細胞癌患者の予後改善をもたらすとのエビデンスは現時点でも不十分であり，主に倫理的な観点から今後もランダム化比較試験（RCT）が行われる可能性は低いと考えられている。

超音波検査と腫瘍マーカー検査は低侵襲な方法であるが，それでもサーベイランスの害として，検査コスト，通院のために仕事を休むことなどによる機会損失，偽陽性だった場合の造影 CT や腫瘍生検などのコスト，心理的負担などがあり，サーベイランスの益がこれらを上回る必要がある。サーベイランスの益の期待値は，発癌確率が高いほど，根治的治療を受けられる確率が高いほど大きくなるため，サーベイランスの対象の選定は慎重に行う必要がある。

2021 年版（第 5 版）では，サーベイランスの対象と方法について 2017 年版（第 4 版）を踏襲して検討した。第 4 版からの 4 年間に，C 型肝炎に対する直接型抗ウイルス薬が普及し，多くの C 型肝炎患者が持続的ウイルス陰性化（SVR）を達成するようになった。一方で過去 30 年にわたって，肥満を背景とする非 B 非 C 型肝癌が増加し，5 割に達しようとしている。肝癌の高危険群の変化に合わせてサーベイランスのあり方も変わっていくことが予想されるが，今後のエビデンスの蓄積を待つ必要がある。

腫瘍マーカーの利用法は，診断，サーベイランス，治療効果指標の 3 つに大別できると考えられる。画像診断の進歩によって，肝癌の確定診断における腫瘍マーカーの役割は小さくなっている。

サーベイランスにおいては，腹部超音波検査で腫瘍が検出されていない場合に，dynamic CT のようなより感度の高い検査を行うべきかどうかの判断に腫瘍マーカーが用いられる。そのような判断に適した腫瘍マーカーには，陽性尤度比〔陽性であった場合に検査後確率を上昇させる割合＝感度/(1－特異度)〕が大きいことが求められる。先述した C 型肝炎の SVR や B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤投与に伴って，アルファフェトプロテイン（AFP）のベースラインが下がり，新たにカットオフ値を低く設定する必要が生じている。今回，この問題を新たな CQ として取り上げた。

腫瘍マーカーの絶対値は，肝あるいは全身の腫瘍量の総量を代替していると考えることができる。治療前後の腫瘍マーカーを測定することによって，治療による腫瘍量の減少効果を客観的に評価することが可能である。以上，診断，サーベイランス，治療効果指標の観点から腫瘍マーカーについて検討を行った。

最終診断は病理組織学的検査に基づくのが原則であるが，焼灼療法や塞栓療法が行われる症例では，画像診断をもって確定診断としている。Dynamic CT あるいは dynamic MRI が必須であるが，乏血性の早期肝癌の診断や腫瘍の存在診断に有用である Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が役割を増している。また，腎機能低下例，肝機能低下例など通常の画像検査が行えない場合に推奨される代替画像検査，肝外転移の検索に用いるべき画像診断検査についても第 4 版を踏襲して検討を加えた。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズムの解説

1. サーベイランスの対象

サーベイランスを開始するかどうかの決定は，対象者のリスク評価から始まる。B 型慢性肝炎，C 型慢性肝炎，肝硬変のいずれかが存在すれば肝細胞癌の高危険群といえる。さらに，年齢，性別，糖尿病の有無，BMI，AST，ALT，血小板，飲酒量，HBV-DNA 量（B 型慢性肝炎患者）などの危険因子を勘案して検査間隔を決定する。なかでも B 型肝硬変，C 型肝硬変患者は，超高危険群に属する。なお，核酸アナログ製剤服用中の B 型慢性肝炎患者，抗 HCV 療法によって SVR を達成した C 型慢性肝炎患者では，発癌率の低下が認められるが，依然として少なからざる肝発癌リスクが存在するため，サーベイランスを継続する必要がある。

2. サーベイランスの方法

3〜6 カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし，腫瘍マーカー測定を併用する。肝硬変患者などの超高危険群では dynamic CT，細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の併用も考慮する。

サーベイランスの間隔について，間隔をより短くするほど理論的には腫瘍は小さく発見されるはずであるが，費用は上昇する。より精緻なサーベイランスによってもたらされる腫瘍径の差が臨床上意味のある差であるか，その差が増加する費用に見合うかどうかを勘案する必要がある。また，肝硬変の進展度，肥満度，背景肝疾患の違い，検査機器の性能などによって検出できる最小腫瘍径は異なる。ここでは，超高危険群に対しては，3〜4 カ月に 1 回の超音波検査，高危険群に対しては，6 カ月に 1 回の超音波検査を行うことを提案する。肝臓の萎縮，高度肥満，粗糙な肝実質など超音波検査によって肝細胞癌を小さくみつけることが困難であると考えられる例については，dynamic CT あるいは dynamic MRI（Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を含む）の併用も考える。

腫瘍マーカー検査については，AFP，AFP レクチン分画（AFP-L3 分画）および PIVKA-II を超高危険群では 3〜4 カ月に 1 回，高危険群では 6 カ月に 1 回測定することを推奨する。ただし，2021 年現在，上記超高危険群・高危険群に対する月 1 回の AFP および PIVKA-II 測定は保険収載となっているが，AFP-L3 分画の測定は，肝細胞癌が強く疑われる場合にのみ算定できるとされている。

3. 超音波検査で結節性病変を指摘

超音波検査で結節性病変が新たに指摘された場合，dynamic CT，細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI のいずれかを撮影し，鑑別診断を行う。CT 用造影剤，MRI 用造影剤の禁忌例では造影超音波が推奨される。超音波の描出不良などを理由にサーベイランスとして CT，MRI を撮影し，結節が検出される場合もある。

AFP の持続的上昇あるいは，200 ng/mL 以上の上昇，PIVKA-II の 40 mAU/mL 以上の上昇，AFP-L3 分画の 15%以上の上昇を認めた場合，超音波検査で腫瘍が検出できなくても，dynamic CT/MRI を撮影することを考慮する。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

4. 血流診断

多血化すなわち動脈血流が周囲肝実質に比較して増加することが，典型的肝細胞癌の特徴である。多血化は，dynamic CT，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を含む dynamic MRI の動脈相（早期相）で検出することができる。

(1) 早期増強効果あり

1) dynamic CT あるいは細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の場合

Dynamic CT，細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の動脈相で高吸収（高信号）域として描出され，門脈・平衡相で周囲肝実質と比較して相対的に低吸収（低信号）域（washout）として描出された場合，典型的肝細胞癌として治療方針決定に進む。

Dynamic CT および dynamic MRI の禁忌などでペルフルブタンマイクロバブル造影超音波を行った場合，後血管相（Kupffer 相）の造影欠損を washout と同様に扱うことも可能である。ただし，high-flow な海綿状血管腫は早期血管相で造影され，Kupffer 相で造影欠損を示す場合があり，肝細胞癌との鑑別が困難であるため，他の画像検査で除外する必要がある。

Dynamic CT，細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の門脈・平衡相で washout が認められない場合，1 cm 未満の病変かつ超音波で描出可能であれば，3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い，腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合，再度 dynamic CT あるいは dynamic MRI を撮影する。超音波で描出できない病変の場合，3 カ月毎に dynamic CT あるいは dynamic MRI で経過観察を行う。なお，画像診断で良性であることが確定した病変について経過観察は不要である。

Dynamic CT の門脈・平衡相で washout が認められない腫瘍径 1 cm 以上の結節の場合，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を行う。肝細胞癌の確定診断が得られれば，治療方針決定に進む。他の撮像法も含めて良悪性の鑑別が困難な場合，造影超音波，肝腫瘍生検を考慮する。

2) Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の場合

門脈相で周囲肝実質と比較して相対的に低信号域（washout）として描出された場合，典型的肝細胞癌として治療方針決定に進む。門脈相で washout が認められない場合，腫瘍径が 1 cm 未満の病変かつ超音波で描出可能であれば，3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い，腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合，再度 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を撮影する。超音波で描出できない病変の場合，3 カ月毎に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で経過観察を行う。腫瘍径が 1 cm 以上の場合，移行相/肝細胞相で低信号域として描出されていれば，海綿状血管腫は肝細胞相で低信号を示すので同時に施行される MRI の他の撮像法と併せて除外し，除外できた場合は肝細胞癌として治療方針決定に進む。血管腫を除外できない場合は，dynamic CT あるいは，細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI を撮影する。門脈相の washout，移行相/肝細胞相の低信号いずれも認められない場合は，通常のサーベイランスに戻す。

(2) 早期増強効果なし

1) dynamic CT あるいは細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の場合

Dynamic CT，細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の動脈相で高吸収（高信号）域として描出されない場合，腫瘍径 1.5 cm 未満かつ超音波で描出可能であれば，3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い，腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合，再度 dynamic CT あるいは

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

dynamic MRIを撮影する。超音波で描出されない病変の場合，dynamic CTあるいはdynamic MRIによる経過観察も考慮される。画像診断で良性であることが確定した病変について経過観察は不要である。

Dynamic CTあるいは細胞外液性Gd造影dynamic MRIの動脈相で高吸収（高信号）域として描出されず，かつ腫瘍径1.5 cm以上の場合，Gd-EOB-DTPA造影MRIを撮影する。

2）Gd-EOB-DTPA造影MRIの場合

Gd-EOB-DTPA造影MRIの動脈相で高信号域として描出されない場合，腫瘍径1.5 cm未満かつ超音波で描出可能であれば，3カ月毎に超音波検査で経過観察を行い，腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合，再度Gd-EOB-DTPA造影MRIを撮影する。超音波で描出されない病変の場合，Gd-EOB-DTPA造影MRIによる経過観察も考慮される。画像診断で良性であることが確定した病変について経過観察は不要である。

腫瘍径1.5 cm以上かつ肝細胞相で低信号の場合は，造影超音波，肝腫瘍生検などを考慮し，肝細胞癌の確定診断が得られれば，治療方針決定に進む。肝細胞相で低信号でない場合は，超音波で描出可能であれば，3カ月毎に超音波検査で経過観察を行い，腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合，再度Gd-EOB-DTPA造影MRIを撮影する。超音波で描出されない病変の場合，Gd-EOB-DTPA造影MRIによる経過観察も考慮される。

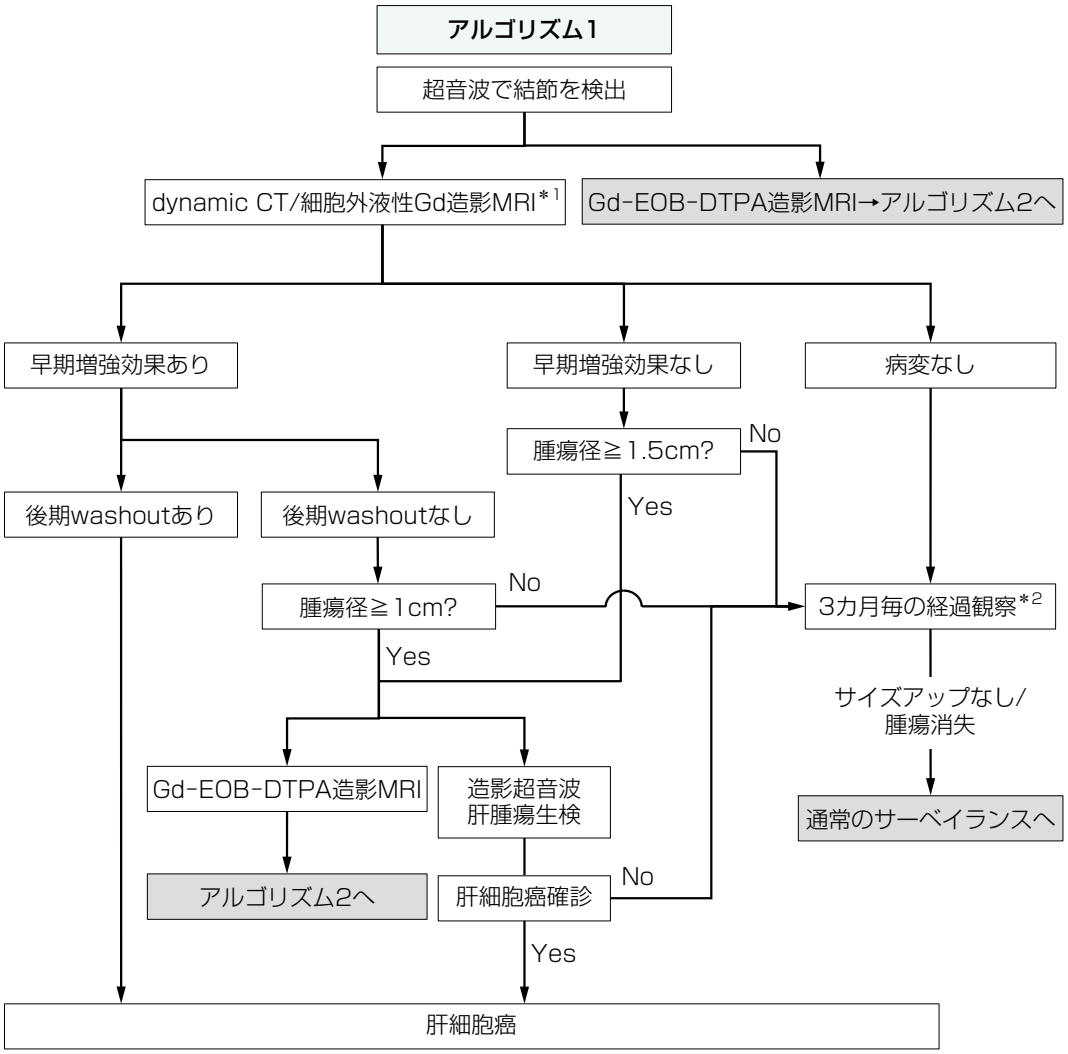
(3) 他の悪性腫瘍が疑われる場合

動脈相，門脈・平衡相の造影パターンから肝内胆管癌，転移性肝癌などが積極的に疑われる場合，おのおのの精査を行う。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● サーベイランス・診断アルゴリズム ●

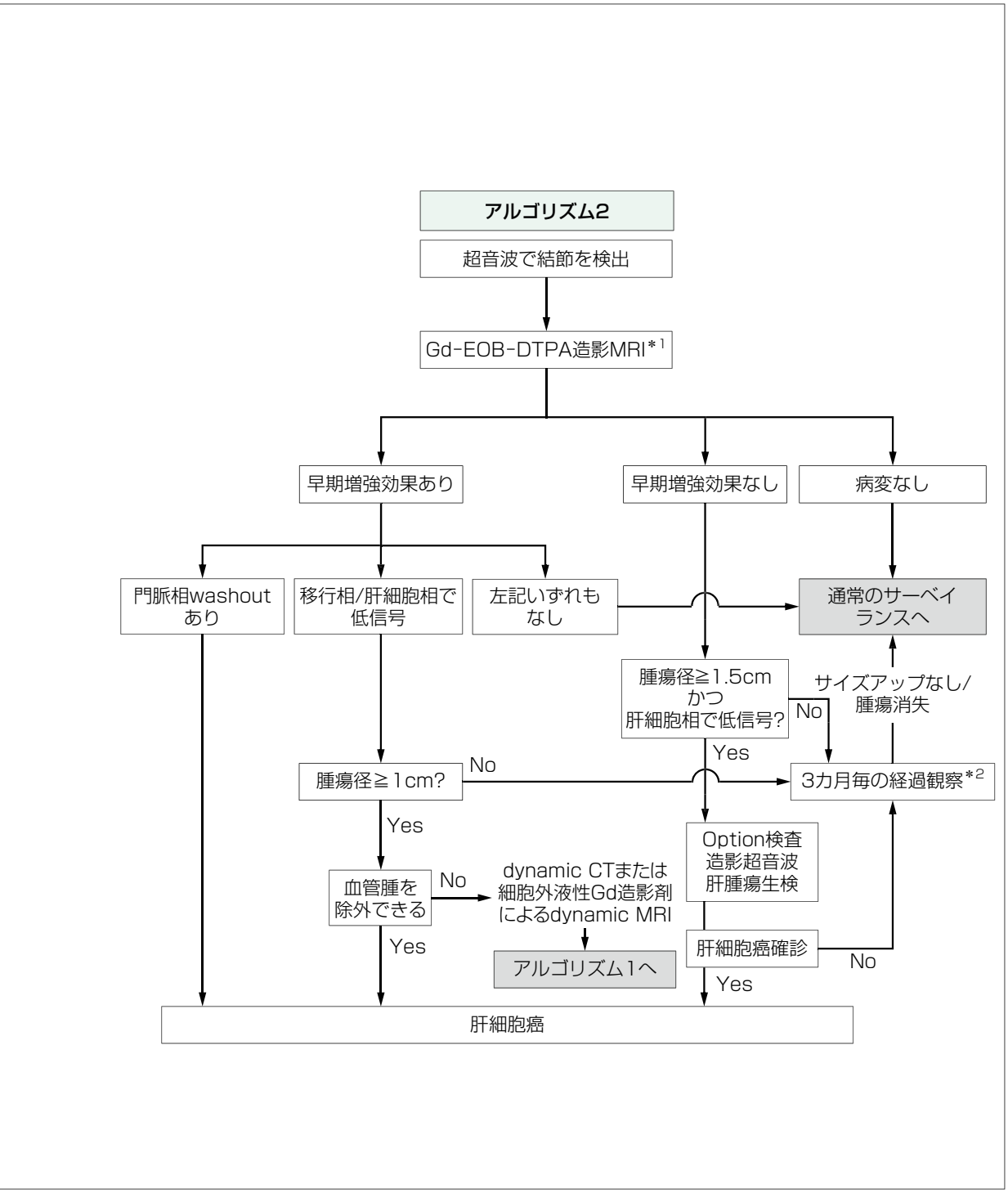
超高危険群（B型/C型肝硬変）
3～4カ月毎の超音波検査＋3～4カ月毎の腫瘍マーカー測定
6～12カ月毎のdynamic CT/MRI検査（option）
高危険群（B型/C型慢性肝炎，非ウイルス性肝硬変）
6カ月毎の超音波検査＋6カ月毎の腫瘍マーカー測定



*1：腫瘍マーカーの上昇，超音波の描出不良などを理由に超音波で結節の描出がなくても CT/MRI を撮影する場合もある。
*2：超音波で病変が描出されている場合，超音波での経過観察を行う。描出されていない場合は，dynamic CT/MRI での経過観察も考慮される。

公益社団法人日本医学放射線学会と一般社団法人日本肝臓学会が共同で作成。著作権は，一般社団法人日本肝臓学会が有する。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。



本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 1　サーベイランスは，どのような方法で行うか？

推　奨

1．C 型慢性肝疾患患者，B 型慢性肝疾患患者，および非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である。　（強い推奨，エビデンスの強さ B）

2．3〜6 カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし，腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群では Gd-EOB-DTPA を使用した MRI または dynamic CT の併用も考慮する。　（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

肝細胞癌は，地域集積性の著しい癌であり，B 型肝炎ウイルス（HBV）および C 型肝炎ウイルス（HCV）の関与と生活習慣の影響が大きいとされる。本邦においても肝細胞癌患者の約 70％は，B 型あるいは C 型慢性肝疾患患者である[1)]。ウイルス肝炎以外の肝細胞癌の危険因子は，肝硬変，男性，高齢，アルコール摂取，喫煙，肥満，脂肪肝，糖尿病などである。肝細胞癌サーベイランスの対象と方法について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

2017 年版（第 4 版）の CQ2 の内容を引き継ぎ，本 CQ は作成された。今回の改訂に際し，第 4 版検索対象期間以降 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，849 篇が抽出された。そのなかから「コホート研究のみ。横断研究は省く。危険因子について多変量 Cox 解析をしているもの，あるいは本 CQ に関連すると判断されたメタアナリシスおよび前向き試験を採用」という方針の下に一次選択で 136 篇，二次選択でそのなかから 7 篇を新たに採用とし，第 4 版の 9 篇と合わせて計 16 篇を採用した。

肝細胞癌サーベイランスに使用するモダリティについて，Singal らは肝硬変症例 446 例を対象に調査を行った。41 例が肝細胞癌と診断され，腹部超音波単独，AFP 単独，両者併用で，それぞれ感度 44％，66％，90％，特異度 92％，91％，83％と腹部超音波と AFP の併用により感度が上昇することを報告している[2)]。Chang らも肝硬変症例 1,597 例の肝癌サーベイランスにおいて AFP，腹部超音波単独よりも両者によるスクリーニングにより感度が向上（99.2％）することを報告している[3)]。また，AFP のカットオフ値に 1 年以内の最低の値から 2 倍以上の上昇を加えることにより特異度も 68.3％から 71.5％に向上した。早期の病期での検出能に関して，Tzartzeva らは肝硬変症例に関する 32 の研究を対象にメタアナリシスを行った。13,367 例の解析を行い，ミラノ基準内での検出に関して腹部超音波単独で 45％であったものが AFP の併用で 63％と感度が上昇することを報告している[4)]。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

画像検査のモダリティについて，Kim らは，肝硬変症例 407 例のサーベイランスを腹部超音波と Gd-EOB-DTPA を使用した MRI を同時に行うことで検出能の比較を行った。43 例が発癌し，感度は，MRI 86.0%，腹部超音波 27.9%で，偽陽性率も 3.0% vs. 5.6%と MRI で低かった[5]。Pocha らは 163 例の代償期肝硬変患者を対象に 6 カ月毎の腹部超音波と 1 年毎の造影 CT の有用性を比較すべく RCT を行い，年率 6.6%発癌している集団で，感度，特異度は腹部超音波群で 71.4%，97.5%，CT 群で 66.7%，94.4%と感度において 6 カ月毎の腹部超音波群が優れており，検査費用も腹部超音波群で低いことを報告している[6]。

定期的検査間隔の違いによる診断時腫瘍径の違いを検討した RCT が 2 篇報告されている。肝硬変症例を対象とした腹部超音波によるサーベイランスに関し 30 mm 以下での肝細胞癌発見率を主要評価項目とし，3 カ月と 6 カ月間隔の比較を行った試験では，主要評価項目に有意差は認めず，全生存率にも差はなかった[7]。4 カ月と 12 カ月間隔の比較を行った試験も報告されており，4 カ月間隔で 2 cm 以下の早期に検出された症例が多かったが，4 年間の生存率には有意差を認めなかった[8]。Han らは，400 例の肝細胞癌症例において発見時のサーベイランス間隔で予後の比較を行った。6 カ月以内のサーベイランスで発見された腫瘍の方が有意に小さく，lead-time bias を考慮しても有意に予後が良好であったと報告している[9]。

■ 解　説

肝細胞癌サーベイランスの有効性を示すためには，対象者をランダムにサーベイランスを行う群と行わない群の 2 群に割り付け，全死亡を比較する研究が必要である。しかし，現在までのところ対象者をクラスター単位にランダム割り付けした 2003 年および 2004 年の研究がそれぞれ 1 篇あるのみで[10,11]，以後この条件に合致する研究は発表されていない。発癌者のみを対象とし，発癌後の全死亡を比較する研究は多く報告されているが，lead-time bias の問題が生じる。Lead-time の推定は，自然経過での腫瘍の倍加時間とサーベイランスで発見された腫瘍と症状で発見された腫瘍における腫瘍径の差から計算されるが，採用されるパラメータの設定次第で計算結果が大きく異なる[12,13]。定期的な肝細胞癌に対するスクリーニングによって，早期に肝細胞癌が検出され，根治療法につながる[14]。また，予後改善効果をもたらす可能性があり[15]，この第 5 版からはサーベイランスは強く推奨されるとし，第 4 版の CQ1「サーベイランスは推奨されるか？」が本 CQ に統合された。

肝細胞癌サーベイランスにおいて超音波検査に AFP を追加することで，より多くの患者が dynamic CT あるいは MRI による精査を受けることとなるため，理論的に感度は上昇するはずであるが，一方で偽陽性例が増加することから費用対効果は低下する[16]。サーベイランスの間隔についても同様で，より短い間隔にするほど理論的には腫瘍は小さく発見されるはずであるが，費用は上昇する。よって，より精緻なサーベイランスによってもたらされる腫瘍径の差が臨床上意味のある差であるか，その差が増加するコストに見合うかどうかが問題となる。また，肝硬変の進展度，肥満度，背景肝疾患の違い，検査機器の性能などによって検出できる最小腫瘍径は異なる。検

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

査コストも国によって大きく異なり，したがって他国で行われた費用対効果分析をそのまま本邦に当てはめることも問題がある。

結果として，推奨は現状を追認する形になった。ただし，肝細胞癌の一般的倍加時間を考慮すると，3カ月未満のサーベイランス間隔が有効である可能性は理論的にも根拠に乏しい。また，Gd-EOB-DTPAを使用したMRI併用による感度・特異度の向上が示されたが，検査費用が腹部超音波の8〜9倍であることを考慮すると，この増分費用効果が予想される生存期間の延長分と見合う可能性も低いといわざるを得ない。以上，肝細胞癌サーベイランスは本邦で既に確立され，広く行われているため，従来からの方法を踏襲することとした。

投票結果

◉推奨文1「C型慢性肝疾患患者，B型慢性肝疾患患者，および非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である」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%（22名）	0%（0名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：22名（COIにて棄権：1名）

◉推奨文2「3〜6カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし，腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群ではGd-EOB-DTPAを使用したMRIまたはdynamic CTの併用も考慮する」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%（22名）	0%（0名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：22名（COIにて棄権：1名）

■ 参考文献

1) Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, et al. Report of the 21st Nationwide Follow-Up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2010-2011). Hepatol Res 2021; 51: 355-405. PMID: 33382910
2) Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21: 793-9. PMID: 22374994
3) Chang TS, Wu YC, Tung SY, Wei KL, Hsieh YY, Huang HC, et al. Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2015; 110: 836-44. PMID: 25869392
4) Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

meta-analysis. Gastroenterology 2018; 154: 1706–18.e1. PMID: 29425931
5) Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JL, Byun JH, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. JAMA Oncol 2017; 3: 456–63. PMID: 27657493
6) Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography--a randomised study. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 303–12. PMID: 23750991
7) Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. Hepatology 2011; 54: 1987–97. PMID: 22144108
8) Wang JH, Chang KC, Kee KM, Chen PF, Yen YH, Tseng PL, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. Am J Gastroenterol 2013; 108: 416–24. PMID: 23318478
9) Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 538–44. PMID: 23340065
10) Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. J Med Screen 2003; 10: 204–9. PMID: 14738659
11) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 417–22. PMID: 15042359
12) Khalaf N, Ying J, Mittal S, Temple S, Kanwal F, Davila J, et al. Natural history of untreated hepatocellular carcinoma in a US cohort and the role of cancer surveillance. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 273–81.e1. PMID: 27521507
13) Midorikawa Y, Takayama T, Shimada K, Nakayama H, Higaki T, Moriguchi M, et al. Marginal survival benefit in the treatment of early hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2013; 58: 306–11. PMID: 23063418
14) Mittal S, Kanwal F, Ying J, Chung R, Sada YH, Temple S, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. J Hepatol 2016; 65: 1148–54. PMID: 27476765
15) Choi DT, Kum HC, Park S, Ohsfeldt RL, Shen Y, Parikh ND, et al. Hepatocellular carcinoma screening is associated with increased survival of patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 976–87.e4. PMID: 30616961
16) Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, et al. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Hepatology 2017; 65: 1196–205. PMID: 27775821

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 2　肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？

推　奨

1．肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして，AFP，PIVKA-II，AFP-L3 分画を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

2．小肝細胞癌の診断においては 2 種以上の腫瘍マーカーを測定することを推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

本邦では，肝細胞癌の腫瘍マーカーとして AFP，PIVKA-II，AFP-L3 分画の 3 種が保険収載となっている。

診断目的の腫瘍マーカー測定は，確定診断に用いる場合と，サーベイランスにおいて次のプロセスへのトリガーとして用いる場合に分けられる。画像診断が発達した現在，肝細胞癌の腫瘍マーカーは確定診断に必須ではない。一方，サーベイランスに用いられる場合は，ある閾値を超えたときに検査後確率がどのように変化するかが重要であり，陽性尤度比〔positive likelihood ratio＝感度/(1－特異度)〕を指標にすることが望ましい。今回，肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーについて検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は，第 4 版の CQ3，CQ4 を統合して作成された。第 4 版の CQ3 と同じ検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，341 篇が抽出された。「感度，特異度の両方が報告されている。腫瘍径が層別化されているか限定されている。ゴールドスタンダード基準が明確」という方針の下に一次選択で 97 篇，二次選択で 9 篇を採用し，第 4 版にて採用された 11 篇と合わせ計 20 篇を採用した。

5 cm 以下の肝細胞癌を対象とした 17 篇の論文における感度，特異度，診断オッズ比，陽性尤度比を検討したシステマティックレビューでは，AFP の感度はカットオフ値 20 ng/mL で 49～71%，特異度は，49～86%，カットオフ値 200 ng/mL で感度 8～32%，特異度 76～100%であった[1)]。統合された診断オッズ比は，カットオフ値 20 ng/mL，200 ng/mL でそれぞれ 4.06，6.99，陽性尤度比はそれぞれ 2.45，5.85 であった。PIVKA-II の感度は，カットオフ値 40 mAU/mL で 15～54%，特異度は 95～99%，カットオフ値 100 mAU/mL で感度 7～56%，特異度 72～100%であった。統合された診断オッズ比は，カットオフ値 40 mAU/mL，100 mAU/mL でそれぞれ 21.31，6.70，陽性尤度比はそれぞれ 12.60，4.91 であった。AFP-L3 分画の感度は，カットオフ値 10%で 22～33%，特異度は 93～99%，カットオフ値 15%で感度 21～49%，特異度

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

94～100%であった。統合された診断オッズ比は，カットオフ値 10%，15%でそれぞれ 6.43，10.50，陽性尤度比はそれぞれ 4.89，13.10 であった。2 種類の腫瘍マーカーを組み合わせた場合の診断オッズ比は，6.29～59.81 と 1 種類の腫瘍マーカーのみと比較して向上していた。

C 型肝炎患者における AFP の診断能に関して検討したシステマティックレビューでは，5 篇の論文を採用し，20 ng/mL をカットオフ値とした場合の感度は 41～65%，特異度は 80～94%，陽性尤度比 3.1～6.8，陰性尤度比 0.4～0.6 と報告している[2]。

一方，より最近行われたシステマティックレビューでは，49 篇の論文を採用し，AFP の感度 59%〔95%信頼区間（CI）：54～63%〕，特異度 86%（95%CI：82～89%），PIVKA-II の感度 63%（95%CI：58～67%），特異度 91%（95%CI：88～93%），AFP，PIVKA-II の ROC 曲線下面積をそれぞれ 0.83，0.77 と報告している[3]。ただし，対象を腫瘍径 3 cm 以下，腫瘍数 3 個以下に限った場合は，AFP の感度 48%（95%CI：39～57%），特異度 89%（95%CI：79～95%），PIVKA-II の感度 45%（95%CI：35～57%），95%（95%CI：91～97%），AFP，PIVKA-II およびそれらを組み合わせた場合の ROC 曲線下面積はそれぞれ 0.68，0.84，0.83 であり，組み合わせによる診断能の向上は認められなかった。

734 例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたコホート研究において，平均観察期間 374.5 日中に 29 例に肝発癌を認めた[4]。AFP のカットオフ値を 20 ng/mL とした場合の感度は 61.2%，特異度は 78.3%，PIVKA-II のカットオフ値を 60 mAU/mL とした場合の感度は 41.4%，特異度は 90.9%であった。AFP のカットオフ値を 40 ng/mL，PIVKA-II のカットオフ値を 80 mAU/mL とし組み合わせた場合の感度は 65.5%，特異度は 85.5%であった。1,377 例の肝細胞癌患者と 355 例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたケースコントロール研究において，3 cm 未満の腫瘍に関して AFP のカットオフ値を 20 ng/mL，100 ng/mL，200 ng/mL とした場合の感度はそれぞれ 55%，23%，14%であり，特異度はそれぞれ 94%，99%，100%であった。同様に PIVKA-II のカットオフ値を 40 mAU/mL，100 mAU/mL とした場合の感度はそれぞれ 41%，21%，特異度は 97%，100%であった。AFP のカットオフ値を 20 ng/mL，PIVKA-II のカットオフ値を 40 mAU/mL とし組み合わせた場合の感度は 82%，特異度は 91%であった[5]。AFP および PIVKA-II の ROC 曲線下面積は，それぞれ 0.887，0.812 であり，腫瘍径で層別化して検討したところ，3 cm 未満の診断能に関しては AFP の方が有意に優れており，5 cm 超の診断能に関しては PIVKA-II の方が有意に優れていた。372 例の C 型肝硬変患者を対象としたコホート研究において，2 年の経過観察中に 34 例に肝発癌がみられた。AFP 20 ng/mL，AFP-L3 分画 10%，PIVKA-II 7.5 ng/mL のカットオフ値で，感度はそれぞれ 61%，36.5%，39.2%，特異度はそれぞれ 71.1%，91.6%，89.6%であった。AFP（カットオフ値 20 ng/mL），AFP-L3 分画（カットオフ値 10%），PIVKA-II（カットオフ値 7.5 ng/mL）の 3 つを組み合わせた場合，感度は 77%まで上昇した[6]。B 型慢性肝炎患者において 106 例の肝細胞癌群と 100 例の対照群を検討した研究では，AFP 20 ng/mL，PIVKA-II 40 mAU/mL のカットオ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

フ値で，感度はそれぞれ 57.5%，51.9%，特異度は 88.0%，97.0%であった[7]。2,830 例の慢性肝疾患患者が参加した肝細胞癌サーベイランスにおいて，肝発癌が認められた 104 例と傾向スコアによってマッチさせた対照 104 例を対象とした研究では，高感度 AFP-L3 分画のカットオフ値を 7%，10%，15%とした際の感度はそれぞれ 39.4%，16.3%，11.5%であり，特異度はそれぞれ 77.0%，96%，100%であった。AFP のカットオフ値を 20 ng/mL，200 ng/mL とした際の感度は 41.4%，12.5%，特異度は 90.4%，99.0%，PIVKA-II のカットオフ値を 40 mAU/mL とした場合の感度は 34.6%，特異度は 94.0%であった[8]。過去に行われた 3 つの RCT を含む 4 つの前向き研究の 689 例のうち，肝発癌が認められた 42 例とマッチさせた対照 168 例を対象とした研究では，AFP のカットオフ値を 5 ng/mL，AFP-L3 分画のカットオフ値を 4%としたときの組み合わせの感度は 79%，特異度は 87%であり，さらに腹部超音波検査単独，腹部超音波検査＋AFP，腹部超音波検査＋AFP＋AFP-L3 分画それぞれの感度は 48.6%，88.6%，94.3%と，腹部超音波検査に AFP，AFP-L3 分画を加えることで感度が上昇した[9]。

■ 解　説

ベイズの定理によると検査後オッズは，検査前オッズ×尤度比で表される。肝細胞癌のリスクが最も高い群の年率発癌率が高々 10%であることを考えると，年 2 回のサーベイランス検査で肝細胞癌が検出される検査前確率はおおよそ 5%，検査前オッズは 19 分の 1 となる。腹部超音波検査の結果が陰性であった場合は，検査後オッズは，少なくとも 40 分の 1 程度まで低下するため，腫瘍マーカーが陽性であった場合に肝細胞癌が存在する確率を 10%以上にするためには，陽性尤度比 5 以上が必要である。これは特異度 95%で感度 25%以上，特異度 90%で感度 50%以上に相当する。すなわち，カットオフ値を高めに設定して陽性尤度比を高くしない限り，不必要な確認検査が増加し，費用対効果が低下する。慢性活動性肝炎を合併している患者では AFP の特異度は低いため，少なくともカットオフ値を 100 ng/mL 以上に設定する必要がある。AFP-L3 分画や PIVKA-II は小肝細胞癌における感度が AFP に劣るが，特異度が高いために，陽性尤度比は AFP よりも優れている。近年，核酸アナログ製剤投与下の B 型慢性肝炎患者および抗ウイルス療法によって SVR を達成した C 型慢性肝炎患者において，AFP の特異度が向上するという報告がある[10-12]。今後これらの患者群において，新たなカットオフ値を設定すべきと考えられる。

次に，小肝細胞癌において 2 つの腫瘍マーカーを測定することは，特異度の低下は最小限に抑えつつ，感度を向上させる。2 つ以上の腫瘍マーカーを組み合わせる場合，通常それぞれのカットオフ値を「どちらか片方が」超えた場合を陽性とする。そのため，組み合わせる腫瘍マーカーの数が増加するに従って無条件に感度も上昇するが，当然のことながら特異度は低下する。陽性尤度比は感度/(1－特異度）で表されるため，特異度の低下の影響の方が大きく，サーベイランスの場合は，不要な確認検査の増加，診断確定に用いた場合は，陽性でも検査後確率がさほど上昇しないという結果をもたらす。特異度の低下を避けるためには，単独で用いるよりも高いカットオフ値

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

を採用する必要があり，特に特異度の低い AFP のカットオフ値は，20 ng/mL よりも高く設定する必要がある。また，組み合わせる腫瘍マーカーは相補的であることが望ましく，その点では AFP と PIVKA-II は相関が低いために理想的な組み合わせといえる。

新たに採用した論文のうち 2 篇はメタアナリシスの論文で，1 篇は腹部超音波検査単独より腹部超音波検査に AFP を加えることで感度が上昇すること[13]，もう 1 篇は PIVKA-II の方が AFP よりも腫瘍サイズ，人種，病因によらず診断精度に優れていることが示された[14]。

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして本邦で最後に認可された AFP-L3 分画の登場から 20 年以上が経過した。グリピカン 3，ゴルジプロテイン 73，オステオポンチン，各種マイクロ RNA[15]，さらに centromere protein F（CENP-F）[16]や cytoskeleton-associated protein 4（CKAP4）[17]，MFG-E8[18]，HCC-ART スコア[19]，γ-GT/AST 比[20]など各種スコアについて多数の報告がなされたが，今回の検討でもいまだ実用に耐えうるものは見出せなかった。以上，本邦の肝癌診断において保険収載となっている 3 種の腫瘍マーカーの役割は既に確立されている。

投票結果

◉推奨文 1「肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして，AFP，PIVKA-II，AFP-L3 分画を推奨する」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%（22 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：22 名（COI にて棄権：1 名）

◉推奨文 2「小肝細胞癌の診断においては 2 種以上の腫瘍マーカーを測定することを推奨する」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%（21 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：21 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1）Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol Int 2008; 2: 17-30. PMID: 19669276

2）Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann Intern Med 2003; 139: 46-50. PMID: 12834318

3）Li C, Zhang Z, Zhang P, Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

α-fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol Res 2014; 44: E11–25. PMID: 23834468

4) Ishii M, Gama H, Chida N, Ueno Y, Shinzawa H, Takagi T, et al. Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. South Tohoku District Study Group. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1036–40. PMID: 10763956
5) Nakamura S, Nouso K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2038–43. PMID: 16848811
6) Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Venook AP, Reddy KR, Satomura S, et al. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 104–13. PMID: 18849011
7) Yoon YJ, Han KH, Kim DY. Role of serum prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II in the early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 861–6. PMID: 19391065
8) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2014; 49: 555–63. PMID: 24057163
9) Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal assessment of three Serum biomarkers to detect very early-stage hepatocellular carcinoma. Hepatology 2019; 69: 1983–94. PMID: 30153338
10) Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AOS, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. Hepatology 2014; 59: 986–95. PMID: 24123097
11) Kim GA, Seock CH, Park JW, An J, Lee KS, Yang JE, et al. Reappraisal of serum alpha-foetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. Liver Int 2015; 35: 232–9. PMID: 24576055
12) Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, et al. Serum alpha-fetoprotein has high specificity for the early detection of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients. Medicine（Baltimore）2015; 94: e901. PMID: 26061310
13) Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2018; 154: 1706–18.e1. PMID: 29425931
14) Xing H, Zheng YJ, Han J, Zhang H, Li ZL, Lau WY, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2018; 17: 487–95. PMID: 30257796
15) Sun Q, Li J, Jin B, Wang T, Gu J. Evaluation of miR-331-3p and miR-23b-3p as serum biomarkers for hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma at early stage. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2020; 44: 21–8. PMID: 31053500
16) Li S, Li X, Xu A, Zhang B, He X, Chen H, et al. Screening and clinical evaluation of dominant peptides of centromere protein F antigen for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Mol Med Rep 2018; 17: 4720–28. PMID: 29328419
17) Wang Y, Yu W, He M, Huang Y, Wang M, Zhu J. Serum cytoskeleton-associated protein 4 as a biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Onco Targets Ther 2018; 12: 359–64. PMID: 30643433
18) Shimagaki T, Yoshio S, Kawai H, Sakamoto Y, Doi H, Matsuda M, et al. Serum milk fat globule-EGF factor 8（MFG-E8）as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. Sci Rep 2019; 9: 15788. PMID: 31673081

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

19) Attallah AM, Omran MM, Attallah AA, Abdelrazek MA, Farid K, El-Dosoky I. Simplified HCC-ART score for highly sensitive detection of small-sized and early-stage hepatocellular carcinoma in the widely used Okuda, CLIP, and BCLC staging systems. Int J Clin Oncol 2017; 22: 332-9. PMID: 27864623

20) Wang Q, Chen Q, Zhang X, Lu XL, Du Q, Zhu T, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyltransferase/aspartate aminotransferase ratio, protein induced by vitamin K absence or antagonist II, and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2019; 25: 5515-29. PMID: 31576097

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 3　腫瘍マーカーの測定は，肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？

推　奨

治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において，治療後にその腫瘍マーカーを測定することは，治療効果判定の指標として有用である。　（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

肝移植および肝切除では，目的とした腫瘍が完全に摘除されたかは病理学的に評価可能であるのに対して，穿刺局所療法，肝動脈化学塞栓療法（TACE），薬物療法，放射線治療では，治療効果判定は画像検査によって行われる。また，肝移植・肝切除においても肝外・切除範囲外の遺残癌の評価には，画像検査が用いられる。画像による治療効果判定は，治療の影響による変化のため（AP シャント，リピオドール集積など），困難な場合も少なくない。腫瘍マーカーによる治療効果判定が，画像による効果判定を補完しうるかについて検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は，第 4 版の CQ5 と同一である。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，522 篇が抽出された。「治療効果判定に腫瘍マーカーを使用しているもののみを採用」という方針の下に一次選択で 9 篇を選択，二次選択で 4 篇を採用し，第 4 版の 8 篇と合わせて計 12 篇を採用した。

根治的穿刺局所療法〔ラジオ波焼灼療法（RFA），70.7%〕が施行された 416 例を対象とした研究では，AFP，PIVKA-II，AFP-L3 分画の 3 種のマーカーのうち，治療後の AFP および AFP-L3 分画高値（＞100 ng/mL/＞15%）が再発を予測する独立した因子であった[1)]。RFA で治療された 54 例（治療機会 72 回）を対象とした研究では，AFP の半減期 7 日未満の減少は，画像診断による効果判定と独立した無再発生存の予測因子であった[2)]。肝切除が施行された 714 例の肝細胞癌患者を対象として行われた研究において AFP，PIVKA-II のカットオフ値をそれぞれ 20 ng/mL，40 mAU/mL とした際の切除後の陰転化率は，それぞれ 80.3%，99.6%であった。治療前の AFP，PIVKA-II は 6 カ月以内の再発に関連していたが，2 年以降の再発には関連していなかった[3)]。同様に 165 例の肝切除症例を対象とした研究では，再発症例で AFP が正常化しない症例が有意に多かった。多変量解析の結果，術後最低 AFP 値が有意に再発と関連していた[4)]。また 841 例の肝切除症例を対象とした同様の研究で，1 週間以内の AFP 低下は無再発生存および全生存の独立した危険因子であった[5)]。術前 AFP 高値（＞400 ng/mL）であった 280 例の肝切除症例を対象とした研究では，術後 3 カ月以内

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

の AFP 正常化が無再発生存および全生存の独立した危険因子であった[6]。

RFA が施行された肝細胞癌患者 146 例を対象とした検討では，無再発にもかかわらず AFP が上昇していた症例では AFP は ALT と相関していた。再発もなく AFP も上昇していない症例では ALT も正常であった。カットオフ値を 20 ng/mL とした際の治療前 AFP 陽性例の再発時陽性率は 72.2%であったのに対して，治療前 AFP 陰性例の治療後陽性率は，12.2%であった[7]。

TACE あるいは放射線塞栓療法（transarterial radioembolization；TARE）を受けた 125 例を対象とした研究では，AFP の 50%以上の減少は，画像による効果判定とともに独立した予後予測因子であった[8]。TACE を受けた 376 例（術前 AFP＞20 ng/mL，BCLC Stage B）を対象とした同様の研究では，20%以上の AFP 減少が全生存の独立した予後予測因子であった[9]。また，術前 AFP 高値（＞400 ng/mL）で TACE を行った 147 症例を対象とした研究では，30%以上の AFP 減少は独立した予後予測因子で，画像上 progressive disease と判定されたなかでも良好な予後を示した[10]。

分子標的治療薬を含む薬物療法を施行された 72 例を対象とした研究では，AFP の 20%以上の減少で定義された AFP responder は，画像上 stable disease と判定されたなかでも良好な予後を示した[11]。全身化学療法あるいは分子標的治療を受けた 107 例を対象とした同様の検討では，50%以上の AFP 減少は，良好な予後と関連していた[12]。

■ 解　説

サーベイランスにおいてしばしば問題となることであるが，AFP は背景肝の肝炎の活動性と有意に相関している。そのため，画像上根治的に治療できたと思われる症例において AFP が陰転化しない場合の多くは背景肝由来の AFP を測定していると想定される。一方，AFP-L3 分画や PIVKA-II のように背景肝の影響を受けにくいため特異度の高い腫瘍マーカーの場合は，治療後の測定値が高い場合に腫瘍の遺残が強く疑われる。

腫瘍の進展度に関して，腫瘍の生物学的悪性度と腫瘍マーカー産生の有無は有意に関連しているとされ，また同一の腫瘍であれば，腫瘍量と腫瘍マーカー値は比例関係にあるため，より進行した肝細胞癌において腫瘍マーカー値の治療効果判定における有用性が高まることが予想される。以上，本邦の肝癌診療において保険収載となっている 3 種の腫瘍マーカーの役割は既に確立されている。

なお，腫瘍マーカー測定が治療効果判定において真に有効であるためには，腫瘍マーカー値が CT などの画像検査のタイミング決定や治療法変更などの臨床判断に用いられることが必要であるが，今回の文献検索の範囲ではそのような研究は見出せなかった。

投票結果

◉推奨文「治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において，治療後にその腫瘍マーカーを測定することは，治療効果判定の指標として有効である」について委員による投票の結果，強い推奨となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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%（22名）	0%（0名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：22名（COIにて棄権：1名）

■ 参考文献

1) Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. Hepatology 2006; 44: 1518–27. PMID: 17133456
2) Tsai MC, Wang JH, Hung CH, Kee KM, Yen YH, Lee CM, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 605–12. PMID: 20074164
3) Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, et al. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Ann Surg Oncol 2009; 16: 2795–804. PMID: 19669841
4) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, et al. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Oncol Rep 2010; 24: 521–8. PMID: 20596642
5) Li XL, Zhu XD, Cai H, Li Y, Zhou J, Fan J, et al. Postoperative α-fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis. Surgery 2019; 165: 1161–7. PMID: 30846192
6) Shen JY, Li C, Wen TF, Yan LN, Li B, Wang WT, et al. Alpha fetoprotein changes predict hepatocellular carcinoma survival beyond the Milan criteria after hepatectomy. J Surg Res 2017; 209: 102–11. PMID: 28032546
7) Siripongsakun S, Wei SH, Lin S, Chen J, Raman SS, Sayre J, et al. Evaluation of alpha-fetoprotein in detecting hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 157–64. PMID: 24354994
8) Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. J Clin Oncol 2009; 27: 5734–42. PMID: 19805671
9) Liu G, Ouyang Q, Xia F, Fan G, Yu J, Zhang C, et al. Alpha-fetoprotein response following transarterial chemoembolization indicates improved survival for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. HPB（Oxford）2019; 21: 107–13. PMID: 30017783
10) Zhang YQ, Jiang LJ, Wen J, Liu DM, Huang GH, Wang Y, et al. Comparison of α-Fetoprotein Criteria and Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for the Prediction of Overall Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Transarterial Chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2018; 29: 1654–61. PMID: 30396842
11) Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, Cheng AL. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer 2010; 116: 4590–6. PMID: 20572033
12) Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. Oncologist 2009; 14: 717–25. PMID: 19581525

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 4 背景肝疾患の状態に応じて，AFP のカットオフ値を変える必要があるか？

推　奨

肝炎制御下において，AFP のカットオフ値を従来よりも下げることにより，検査感度は上昇する。（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

診断目的の腫瘍マーカー測定は，確定診断に用いる場合と，サーベイランスにおいて次のプロセスへのトリガーとして用いる場合に分けられる。画像診断が発達した現在，肝細胞癌の腫瘍マーカー測定は確定診断に必須ではない。一方，サーベイランスに用いられる場合は，ある閾値を超えたときに検査後確率がどのように変化するかが重要であり，陽性尤度比〔positive likelihood ratio＝感度/(1－特異度)〕を指標にすることが望ましい。

以前より AFP は肝細胞癌の腫瘍マーカーとして広く用いられてきたが，その測定値は，肝癌だけでなく背景肝の肝炎の活動性の影響を受ける。近年の B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤や C 型肝炎に対する直接型抗ウイルス薬（DAA）により，多くの症例で肝炎は制御可能となった。そこで，背景肝の状態に応じた AFP の最適カットオフ値について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は今回の改訂で新設されたものである。2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について，新たに設定した検索式を用いて検索し，115 篇が抽出された。「B 型肝炎の核酸アナログ製剤投与下あるいは C 型肝炎の SVR における AFP の感度・特異度を論じた論文を採用」という方針の下に一次選択にて 3 篇を選択し，二次選択においては一次選択された 3 篇を採用した。

エンテカビル内服中で発癌サーベイランスに則り定期画像検査を行った B 型肝炎患者 1,531 例を対象とした前向き-後ろ向きコホート研究では，57 例の発癌が認められ，肝癌診断時の AFP の ROC 曲線下面積は 0.85（95%CI：0.73～0.98）であり，従来の AFP カットオフ値 20 μg/L を用いると，感度 38.6%，特異度 98.9%であった。6 μg/L とより低いカットオフ値を用いると，感度は 80.7%に上昇する一方，特異度 80.4%に低下した。エンテカビル治療中の肝癌診断において，AFP は特異度が高く，従来のカットオフ値よりも低い 6 μg/L を用いると，感度を上げることができると結論づけられている[1)]。

ラミブジンまたはエンテカビルを投与された B 型肝炎患者 256 例を対象とした前向きコホート研究では，AFP は投与前に比して投与後有意に低下していた。35 例の発

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

癌が認められ，AFP はカットオフ値を 10 ng/mL に設定すると，感度 45.7%，特異度 97.3%と，核酸アナログ製剤投与前の AFP の特異度 64.4%に比して特異度は上昇していた[2]。

インターフェロンによる SVR 達成後の発癌患者 29 例（腫瘍径 3 cm，腫瘍数 3 個以下），SVR 達成後の非発癌患者 58 例，SVR 非達成発癌患者 29 例（3 cm，3 個以下），SVR 非達成非発癌 C 型肝炎患者 58 例を対象としたマッチド・ケースコントロール研究では，C 型肝炎ウイルス持続陽性者群における肝癌診断において，AFP の ROC 曲線下面積は 0.83，最適カットオフ値は 17 ng/mL で感度は 51.7%（95%CI：32.5～70.6），特異度は 93.1%（95%CI：83.3～98.1）であった。一方，SVR 後発癌では ROC 曲線下面積は 0.86，カットオフ値 5 ng/mL で，感度は 75.9%（95%CI：56.5～89.7），特異度は 89.0%（95%CI：81.0～97.1），カットオフ値 17 ng/mL では，感度 24.1%（95%CI：10.3～43.5），特異度 100%（95%CI：90.9～100）であった[3]。

■ 解　説

サーベイランスにおいてしばしば問題となることであるが，AFP は背景肝の肝炎の活動性と有意に関連している。そのため，AFP は偽陽性も多く，肝癌の診断精度は十分とはいえなかった。しかし，抗ウイルス薬により活動性肝炎が制御された状態では，非癌組織から分泌される AFP は低下するため，従来の AFP のカットオフ値では特異度が高くなる一方で，感度は低くなる。カットオフ値を従来よりも下げることで，感度の上昇が見込める。

採用された上記 3 篇の論文では，いずれも肝炎制御下においては従来のカットオフ値では AFP は特異度が高く，2 篇ではカットオフ値を従来よりも下げることで感度を上昇させることができるという結果であった[1,3]。従来のカットオフ値を用いると陽性尤度比は最大化するものの，感度が著しく低下するため，カットオフ値を下げることで感度を上昇させることはサーベイランスにおいて妥当と考えられる。

投票結果

◉推奨文「肝炎制御下において，AFP のカットオフ値を従来よりも下げることにより，検査感度は上昇する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
14.3%（3 名）	85.7%（18 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：21 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1）Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AOS, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. Hepatology 2014; 59: 986-95. PMID: 24123097

2）Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, Yasunaka T, Nishino K, Moriya A, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine. Hepatol Res 2011; 41: 405–16. PMID: 21435126

3) Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, et al. Serum alpha-fetoprotein has high specificity for the early detection of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients. Medicine（Baltimore）2015; 94: e901. PMID: 26061310

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 5　肝細胞癌の高危険群において，典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？

推　奨

典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT，dynamic MRI，造影超音波検査のいずれかが勧められる。ただしいずれも施行可能であるなら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を推奨する。　（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

肝細胞癌の多くは，dynamic CT あるいは dynamic MRI の動脈相において濃染を示し，門脈相あるいは平衡相にて washout を示す。このように画像上，典型的な造影パターンを呈するものを典型的肝細胞癌という。肝硬変患者で 1〜2 cm の結節が超音波検査で検出されたとき，造影剤を用いた超音波，CT，MRI のうち 1 つが肝細胞癌に典型的な造影パターンを示せば診断可能である。

本 CQ では典型的肝細胞癌の診断における，各モダリティの診断能について検討する。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ6 を踏襲している。2016 年以降にエビデンスレベルの高いメタアナリシスやシステマティックレビューが発表されたため，第 4 版で採用された論文はメタアナリシスに含まれないエビデンスを補完するものにとどめて引き続き採用した。第 4 版検索対象期間以降 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，429 篇より一次選択で 24 篇を選択した。二次選択で採用された 9 篇のうち詳細が明らかでない 1 篇を除いた 8 篇と，第 4 版の 46 篇のうち必要と思われた 11 篇を合わせて 19 篇を採用した。

肝細胞癌診断に関して Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT の診断能比較を行ったメタアナリシスによると，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は CT よりも有意に高い感度（0.85 vs. 0.68）を示し，特異度は両者に差がみられなかった（0.94 vs. 0.93）。ROC 解析では MRI の診断能は CT よりも有意に高かった（ROC 曲線下面積 0.79 vs. 0.46）[1]。

肝細胞癌診断に関して，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI，dynamic CT，dynamic MRI の診断能を比較したメタアナリシスによると，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と造影 CT の推定感度はそれぞれ 0.881（95%CI：0.766〜0.944）と 0.713（95%CI：0.577〜0.819），推定特異度はそれぞれ 0.926（95%CI：0.829〜0.97）と 0.918（95%CI：0.829〜0.963）であった。この差は統計的に有意ではなかった。ただし，小さな病変を有する患者を含む研究に限定すると，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は造影 CT よりも優れており，推定感度は 0.919（95%CI：0.834〜0.962）と 0.637（95%CI：0.565〜0.704），推定特異度

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

は 0.936（95%CI：0.882～0.966）と 0.971（95%CI：0.937～0.987）であった。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic MRI の比較に関する検討では，推定感度は 0.907（95% CI：0.870～0.934）と 0.820（95%CI：0.776～0.857），推定特異度は 0.929（95%CI：0.877～0.961）と 0.934（95%CI：0.881～0.964）であり，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の方が優れていた[2]。

2 cm 以下の小肝細胞癌を対象とした場合の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT の診断能を比較したメタアナリシスでは，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は CT と比較して感度が有意に高かった（0.96 vs. 0.65；p＜0.01）が，特異度では有意差を認めなかった（0.94 vs. 0.98；p＞0.05）。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT のサマリー ROC 曲線下面積は 0.97 と 0.85 であり，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の方が総合診断能は優れていた[3]。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT の肝細胞癌検出感度を比較したメタアナリシスでは，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と造影 CT の肝細胞癌検出感度は 0.86（95% CI：0.76～0.93）と 0.70（95%CI：0.58～0.80）で，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有意に高い値であった（p＜0.05）。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と造影 CT の感度は病変が小さくなるにつれて低下したが，すべてのサイズ群において MRI の感度は CT の感度よりも高かった[4]。

以上の結果はそれ以前のメタアナリシスの結果と矛盾しない[5,6]。また，肝細胞癌のステージングあるいは治療方針の決定においても MRI は有用である[7-9]。

また，超常磁性酸化鉄（SPIO）造影剤を用いた MRI と dynamic CT との比較でも MRI が優れるとの結果であるが[10-12]，これは 1 cm 以下の小さな肝細胞癌の検出が優れることによる[13]。

小型肝細胞癌の診断に対する造影超音波検査の有効性を検討したメタアナリシスによると，造影超音波の診断感度は 0.86（95%CI：0.79～0.91），特異度は 0.87（95%CI：0.75～0.94），陽性尤度比は 7.06（95%CI：1.64～30.36），陰性尤度比は 0.20（95%CI：0.14～0.28）であった。診断オッズ比は 33.71（95%CI：20.34～55.88），ROC 曲線下面積は 0.93（95%CI：0.90～0.95）であった[14]。

造影超音波の肝細胞癌スクリーニングの有用性について非造影超音波を対照として比較した前向き RCT において，初回発見時の平均肝細胞癌サイズは，造影超音波群（13.0±4.1 mm；28 例）が非造影超音波群（16.7±4.1 mm；26 例）に比べて有意に小さかった（p＝0.011）[15]。

造影超音波と dynamic CT の小肝細胞癌診断能を比較したメタアナリシスによると，造影超音波と dynamic CT の感度は 0.75（95%CI：0.70～0.80）と 0.74（95%CI：0.68～0.78），特異度は 0.91（95%CI：0.87～0.94）と 0.92（95%CI：0.89～0.95），サマリー ROC 曲線下面積は 0.91 と 0.89 であり，両者の間に有意な統計結果は認められなかった（Z＝0.23，p＝0.82）[16]。

TACE 後の残存または再発肝細胞癌の診断における造影 MRI の有用性を検討したメタアナリシスでは，造影 MRI の感度，特異度，陽性尤度比，陰性尤度比，診断オッ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ズ比，およびROC曲線下面積は，91%（95%CI：87～96%），93%（95%CI：85～97%），12.22（95%CI：5.62～26.57），0.09（95%CI：0.05～0.18），126.99（95%CI：34.76～436.99），0.97（95%CI：0.95～0.98）であった[17]。

■ 解　説

典型的肝細胞癌診断における dynamic CT の果たす役割は大きい。現在，ほとんどの施設に multi-detector-row CT が普及しており，MRI と比べて安定した画質が得られ，検査時間も短いなどの優位性もある。1回のスキャンが数秒と短く，呼吸停止ができない症例においても画質の劣化が少ない。診断能も小病変以外ではMRIと遜色がない。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は小病変を含めた肝細胞癌診断に優れた診断能を示す。一方で MRI は装置の導入，維持にコストがかかる。また1件あたりの検査時間も長いため，施設によっては肝細胞癌の高リスク症例を全例MRIで検査することは難しいと考えられる。また，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は感度の高い検査であるが，臨床においては全体が早期に濃染する小さな血管腫や多血性の腫瘤形成型肝内胆管癌などとの鑑別に留意する必要がある。

SPIO 造影剤は陰性造影剤であり，dynamic 撮像ができないなど肝細胞癌の診断における意義は限定的である。腎機能が低下した症例ではヨード造影剤やガドリニウム（Gd）造影剤の使用を避ける必要があるため，SPIO 造影剤を用いて MRI を行うことを考慮してもよい。

造影超音波は CT，MRI に比べると客観性に劣るが，血流動態と肝網内系機能を評価することが可能であり，特に第二世代の造影剤が使用できるようになってからは優れた診断能が得られるようになっている。またペルフルブタンマイクロバブルは腎機能障害の有無にかかわらず使用でき，重篤なアナフィラキシー様反応の頻度もヨード造影剤や Gd 造影剤よりも少ない[18]。メタアナリシスの結果では造影超音波の肝細胞癌診断能は dynamic CT と比較しても遜色なく，肝細胞癌の診断に用いる画像検査として推奨できる。ただし肥満患者などでは深部の病変は描出が難しいこともあるため注意が必要である[19]。

肝細胞癌の診断を目的として血管造影が行われることは少なくなっており，今回は検討の対象から外した。経動脈性門脈造影下 CT（CTAP）および肝動脈造影下 CT（CTHA）を含む血管造影は典型的肝細胞癌の診断において非常に有用な検査ではあるが，肝動脈あるいは上腸間膜動脈への選択的カテーテル挿入が必要であるため他の検査法と比較して侵襲的である。他の検査法で診断がつかない場合や，TACE など治療手技と併せて施行される場合に限るべきである。

結論として，造影超音波，dynamic CT，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI のいずれの検査法も典型的肝細胞癌の診断に十分有用であり，施設の状況や患者の状態に応じて適切なものを選択することが求められる。ただ，小肝細胞癌に関してはGd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能は dynamic CT や造影超音波よりも優れているため，施行可能であるならばGd-EOB-DTPA 造影 MRI を優先して考慮するべきである。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文「典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT, dynamic MRI, 造影超音波検査のいずれかが勧められる。ただしいずれも施行可能であるなら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 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
91.7%（22 名）	8.3%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

■ 参考文献

1) Li J, Wang J, Lei L, Yuan G, He S. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. Eur Radiol 2019; 29: 6519-28. PMID: 31250172
2) Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoxetic acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging 2017; 45: 281-90. PMID: 27299482
3) Liu X, Jiang H, Chen J, Zhou Y, Huang Z, Song B. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Liver Transpl 2017; 23: 1505-18. PMID: 28886231
4) Guo J, Seo Y, Ren S, Hong S, Lee D, Kim S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. Abdom Radiol（NY）2016; 41: 1960-72. PMID: 27318936
5) Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhu J, et al. Is liver-specific gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging a reliable tool for detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease? Dig Dis Sci 2013; 58: 3313-25. PMID: 23884757
6) Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. Radiology 2015; 275: 97-109. PMID: 25559230
7) Yoo SH, Choi JY, Jang JW, Bae SH, Yoon SK, Dong Kim DG, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative treatment for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2013; 20: 2893-900. PMID: 2364993123649931
8) Cha DI, Lee MW, Kim YK, Kim SH, Park HJ, Rhim H, et al. Assessing patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: Is liver 3 tesla MR with gadoxetic acid necessary in addition to liver CT? J Magn Reson Imaging 2014; 39: 842-52. PMID: 24115384
9) Choi SH, Byun JH, Kwon HJ, Ha HI, Lee SJ, Kim SY, et al. The usefulness of gadoxetic acid-enhanced dynamic magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma: toward improved staging. Ann Surg Oncol 2015; 22: 819-25. PMID: 25201507
10) Kim SH, Choi D, Kim SH, Lim JH, Lee WJ, Kim MJ, et al. Ferucarbotran-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 1069-76. PMID: 15788575
11) Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee JM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16-detector row CT. Radiology 2006; 238: 531-41. PMID: 16371577
12) Hori M, Murakami T, Kim T, Tsuda K, Takahashi S, Okada A, et al. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma: comparison of SPIO-enhanced MRI with dynamic helical CT. J Com-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

put Assist Tomogr 2002; 26: 701–10. PMID: 12439302
13) Kim SJ, Kim SH, Lee J, Chang S, Kim YS, Kim SH, et al. Ferucarbotran-enhanced 3.0-T magnetic resonance imaging using parallel imaging technique compared with triple-phase multidetector row computed tomography for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. J Comput Assist Tomogr 2008; 32: 379–85. PMID: 18520541
14) Deng H, Shi H, Lei J, Hu Y, Li G, Wang C. A meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound for small hepatocellular carcinoma diagnosis. J Cancer Res Ther 2016; 12（Suppl）: C274–6. PMID: 28230035
15) Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, Hirooka M, Imai Y, Aso K, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial. Liver Cancer 2019; 8: 271–80. PMID: 31602370
16) Huang J, Chen W, Yao S. Assessing diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in detecting small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Medicine（Baltimore）2017; 96: e7555. PMID: 28746202
17) Liu HF, Zou LQ, Lu XR, Sheng Y, Wang Q, Ding JL, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in detecting residual or recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging 2020; 52: 1019–28. PMID: 31675170
18) Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? Radiology 2010; 257: 24–39. PMID: 20851938
19) Mandai M, Koda M, Matono T, Nagahara T, Sugihara T, Ueki M, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT. Br J Radiol 2011; 84: 499–507. PMID: 20959373

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 6 慢性肝疾患患者において，造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変にどのように対応するか？

推　奨

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。

（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

慢性肝疾患患者における造影 CT などの細胞外液性造影検査において，動脈相で濃染して門脈相から平衡相にかけて washout を呈する病変をみた場合には，典型的な肝細胞癌の画像所見といえる。しかしながら，肝細胞癌でも washout がはっきりと認められない場合があり，血管腫や多血性偽病変との鑑別が問題となる。動脈相で濃染して Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を呈する 1 cm 以下の結節 52 病変（悪性 30 病変，良性 22 病変）を対象とした検討では[1]，肝細胞癌の 16.7%（5/30），良性の 50%（11/22）が門脈相における washout を認めなかった。つまり，多血性を示し，washout がみられず，かつ肝細胞相で低信号を示す微小病変（1 cm 以下）16 結節中，11 結節が良性，5 結節が肝細胞癌であり両者が混在する。この CQ では動脈相濃染を示す頻度が高い良性病変として血管腫と多血性偽病変を取り上げ，肝細胞癌との鑑別に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有用であるかを考察する。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は，第 4 版の CQ7「Dynamic CT/MRI で典型的所見を示さない肝結節の精査は，何 cm 以上から行うのが望ましいか？」を引き継ぎ，より Question を明確にするために表現を修正した。第 4 版の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，584 篇が抽出された。そのうち，「肝多血性結節の診断能について病理もしくは臨床経過を reference として検討しているもの」27 篇を一次選択した。二次選択ではそのうち 10 篇を採用した。その後，Question をさらに明確にするため，CQ を「肝細胞癌と血管腫や多血性偽病変などの良性の多血性病変の鑑別について Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が推奨されるかどうか」に修正した。採用した 10 篇のうち 7 篇は対象が CQ で想定された血管腫・多血性偽病変ではないため除外した。CQ に合致する 6 篇をハンドサーチで追加し，最終的に計 9 篇を採用した。改訂委員会における voting にて意見が分かれ，その原因として本 CQ が造影 CT または細胞外液性造影 MRI のいずれかの施行後を想定していることによる複雑さが挙げられたため，造影 CT に限定する CQ 文へ変更した。

● 多血性偽病変との鑑別で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行することは推奨されるか？

慢性肝疾患患者は動脈-門脈短絡（AP シャント）の発達やアルコール多飲者にみら

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

れる過形成結節などにより，造影CTなどの細胞外液性造影検査で多血性偽病変がしばしば観察される。これらは病理学的に診断が確定することは少なく，臨床的には多血性偽病変と一括りに扱うのが妥当と考えられる。肝細胞癌と多血性偽病変の画像所見や鑑別についてGd-EOB-DTPA造影MRIを用いて直接比較したRCTはみつからなかった。したがって，両者の鑑別について検討された後ろ向き観察研究を以下にまとめる。

アルコール性肝硬変患者における多血性過形成結節28病変と3 cm以下の多血性肝細胞癌29病変を対象とした検討では，結節径16 mm以下，拡散強調像で低～等信号，門脈相と移行相のいずれかあるいは両方でwashoutを認めない，の3項目が多血性過形成結節を予測する独立した因子であり，これら3項目のうち2項目を認めた場合の多血性過形成結節の診断能は感度92.9%(26/28)，特異度75.9%(22/29)，正診率84.2%(48/57)であり，3項目すべて認めた場合には感度60.7%(17/28)，特異度100%(29/29)，正診率80.7%(46/57)であった[2]。

血管腫（11病変）とAPシャント（15病変）を含む良性結節28病変（非特異的な良性結節2病変を含む）と肝細胞癌111病変を対象とした検討では，Gd-EOB-DTPA造影MRIによる肝細胞癌の診断能は読影者1が感度95%(107/111)，特異度96%(27/28)で読影者2が感度95%(106/111)，特異度96%(27/28)だった。一方，dynamic CTによる肝細胞癌の診断能は読影者1が感度84%(95/111)，特異度100%(28/28)で読影者2が感度89%(99/111)，特異度100%(28/28)だった。読影者1ではGd-EOB-DTPA造影MRIはdynamic CTより感度が高かった(p=0.005)。読影者2の感度(p=0.052)および読影者1，2の特異度（いずれもp=0.317）には有意差を認めなかった[3]。

結節状の形態を呈する多血性偽病変32病変（平均11.5 mm）と多血性肝細胞癌123病変（平均16.4 mm）を対象とした検討では，肝細胞癌は偽病変に比して有意にサイズが大きい，T2強調像/拡散強調像で高信号を呈する割合が多い，肝細胞相で低信号を呈する割合が多いという結果だった（p<0.0001）。肝細胞相における病変と肝実質の信号比は肝細胞癌の方が有意に低く，0.84をカットオフ値とした場合，感度91%(112/123)，特異度91%(29/32)だった。また，拡散強調像高信号を肝細胞癌と多血性偽病変の診断基準にした場合，感度67%(83/123)，特異度100%(32/32)だった[4]。

2 cm以下の多血性偽病変53病変と肝細胞癌44病変を対象とした検討では，2名の評価者による独立した5段階評価でGd-EOB-DTPA造影MRI（動脈相での濃染と肝細胞相での低信号が診断基準）とdynamic CT（動脈相での濃染と平衡相での低信号が診断基準）の診断能を比較すると，Gd-EOB-DTPA造影MRIの方がdynamic CTよりも感度が高く，特異度には有意差を認めなかった〔読影者1（Gd-EOB-DTPA造影MRI vs. CT)：感度93.9%(31/33) vs. 54.5%(18/33)(p=0.001)，特異度92.6%(25/27) vs. 96.3%(26/27)，読影者2：感度90.9%(30/33) vs. 54.5%(18/33)(p=0.0018)，特異度92.6%(25/27) vs. 96.3%(26/27)〕。Az値には有意差を認めなかった〔読影者1：0.975 vs. 0.892（p=0.069），読影者2：0.966 vs. 0.888（p=0.106)〕[5]。肝切除や焼灼

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

療法後の再発肝細胞癌 42 病変と多血性偽病変 11 病変を対象とした Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の検討（動脈相で濃染して washout を認めない病変が対象）では，肝細胞相低信号と拡散強調像高信号の組み合わせが両者の鑑別に有用だった。感度（54.8%）と陰性的中率（34.5%）は低かったが，特異度（90.9%）と陽性的中率（95.8%）が高いという結果だった[6]。

● 血管腫との鑑別で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行することは推奨されるか？

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI では肝細胞癌以外の病変でも動脈相に強い濃染を示し，移行相から肝細胞相にかけて周囲肝と比較して低信号を呈する，いわゆる pseudo-washout appearance を呈することがあり，造影早期に結節全体が強い濃染を示す high-flow 血管腫は小肝細胞癌との鑑別が問題となることが多い。しかしながら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた血管腫と肝細胞癌の鑑別能を前向きに検討した RCT はこれまでに行われていない。したがって，両者の鑑別について検討された後ろ向き観察研究を以下にまとめる。

Nam らによる Gd-EOB-DTPA 造影 MRI にて pseudo-washout appearance を示す病変径 20 mm 未満の high-flow 血管腫 43 例 50 結節と多血性小肝細胞癌 62 例 113 結節を対象とした検討では，high-flow 血管腫は多血性小肝細胞癌と比較して拡散強調像から求められた apparent diffusion coefficient（ADC）および T2 強調像から求められた contrast-to-noise ratio（CNR）が有意に高いことが示されている。ADC を用いた両者の鑑別能は ROC 曲線下面積で 0.995（95%CI：0.969～1.000，感度 98%，特異度 97.3%）であり，T2 強調像の CNR を用いた鑑別能，ROC 曲線下面積で 0.915（95% CI：0.861～0.953）と比較して有意に優れたことが報告されている。一方，定性的な視覚評価においても拡散強調像を用いた両者の鑑別能は高く（ROC 曲線下面積 0.988～0.999，感度 90～94%，特異度 98.2～100%），読影者間の一致度も高いとされている（κ 値 0.80）[7]。

同様に Choi らによる病変径 20 mm 以上の血管腫 20 結節，肝細胞癌 91 結節，肝内胆管癌 27 結節，混合型肝癌 9 結節，転移性肝癌 9 結節，その他 5 結節の計 161 例 161 結節を対象とした intravoxel incoherent motion（IVIM）と diffusion-weighted imaging を併用した Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による検討では，血管腫と肝悪性腫瘍との間で ADC と IVIM における molecular diffusion coefficient（D_{slow}）が有意に異なっており，両者の鑑別能は ROC 曲線下面積で ADC が 0.907（95%CI：0.850～0.948，感度 90.0%，特異度 80.9%），D_{slow} が 0.933（95%CI：0.882～0.967，感度 95.0%，特異度 83.8%）であったことが報告されている。一方，肝悪性腫瘍の間では ADC, D_{slow} に有意差は認められなかった[8]。

一方，細胞外液性 Gd 造影剤を用いた MRI 所見を後ろ向きに解析した研究によると，動脈相濃染を認めるが washout がみられない非典型的肝細胞癌においては拡散強調像高信号と被膜様濃染が肝細胞癌と非肝細胞癌の鑑別に有用であった[9]。

■ 解　説

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による肝細胞癌と多血性偽病変の鑑別に関する検討はい

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

まだ十分になされてはいないが，多血性を示すものの washout がみられない病変は肝細胞癌よりも良性の頻度が高く，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は高い診断能を有しているようである。両者の鑑別を目的とした場合に，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が造影 CT より優れているという報告はあるが，他のモダリティ（造影腹部超音波検査，細胞外液性造影 MRI など）と比較して非劣性もしくは優れているという明確な根拠はこれまでに示されておらず，今後の検討課題と考えられる。

肝細胞癌と血管腫との鑑別に関するモダリティ間の診断能比較はいまだ十分になされていないが，拡散強調像所見を併用することができる MRI は臨床的に有用といえるかもしれない。両者の鑑別を目的とした場合に，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能を他のモダリティ（造影腹部超音波検査，細胞外液性造影 MRI など）の診断能と直接比較した検討はないが，おそらくは動脈相の増強効果が強く平衡相も評価できる細胞外液性造影 MRI の方が Gd-EOB-DTPA 造影 MRI より優れると考えられる。

以上を踏まえ，造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変に対して，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を追加施行することは推奨できる。

投票結果

◉推奨文「Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
28.0%（7 名）	72.0%（18 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：25 名

■ 参考文献

1) Park CJ, An C, Park S, Choi JY, Kim MJ. Management of subcentimetre arterially enhancing and hepatobiliary hypointense lesions on gadoxetic acid-enhanced MRI in patients at risk for HCC. Eur Radiol 2018; 28: 1476-84. PMID: 29063251
2) Kim SS, Kim SH, Song KD, Choi SY, Heo NH. Value of gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in the differentiation of hypervascular hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: a retrospective case-control study. J Magn Reson Imaging 2020; 51: 70-80. PMID: 31062483
3) Chen N, Motosugi U, Morisaka H, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, et al. Added value of a gadoxetic acid-enhanced hepatocyte-phase image to the LI-RADS system for diagnosing hepatocellular carcinoma. Magn Reson Med Sci 2016; 15: 49-59. PMID: 26104079
4) Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Muhi A, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Radiology 2010; 256: 151-8. PMID: 20574092
5) Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or = 2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. Invest Radiol 2010; 45: 96-103. PMID: 20057319
6) Rimola J, Forner A, Sapena V, Llarch N, Darnell A, Díaz A, et al. Performance of gadoxetic acid

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

MRI and diffusion-weighted imaging for the diagnosis of early recurrence of hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2020; 30: 186–94. PMID: 31372783

7) Nam SJ, Yu JS, Cho ES, Kim JH, Chung JJ. High-flow haemangiomas versus hypervascular hepatocellular carcinoma showing "pseudo-washout" on gadoxetic acid-enhanced hepatic MRI: value of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of small lesions. Clin Radiol 2017; 72: 247–54. PMID: 27789027

8) Choi IY, Lee SS, Sung YS, Cheong H, Lee H, Byun JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for characterizing focal hepatic lesions: Correlation with lesion enhancement. J Magn Reson Imaging 2017; 45: 1589–98. PMID: 27664970

9) Coty JB, Paisant A, Esvan M, Lonjon J, Seror O, Rode A, et al. A proposal for a useful algorithm to diagnose small hepatocellular carcinoma on MRI. Eur J Gastroenterol Hepatol 2020; 32: 74–9 PMID: 31211723

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 7　慢性肝疾患患者の非多血性病変にどのように対応するか？

a. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨されるか？

推　奨

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ B）

b. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？

推　奨

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI（または dynamic CT）を用いた経過観察を推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

慢性肝疾患患者における造影検査で動脈相では多血性を示さず，ペルフルブタンマイクロバブル造影超音波あるいは Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で正常な肝細胞機能を有さない結節が検出されることが増え，肝細胞癌の前駆病変が含まれることが知られてきた。

非多血性の病変の多血化（癌化）に関する報告は 2011 年の Kumada らの後ろ向き検討[1]以来多くなされてきたが，この病変の呼称は文献によって異なり定まっていない。このうち Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示すものは検出されやすく，かつ肝細胞相の造影機序から癌化リスクが示唆されるため，LI-RADS HBA Working Group により“HBP hypointense nodule without APHE”が提唱された[2]。本邦では，早期濃染を認めない病変は「乏血性病変」とも呼ばれることがある。これらの病変には癌の多段階発育のなかにあって多血性・乏血性の境界域にあるものが相当数含まれるであろうこと，早期濃染の検出能がモダリティによって異なることを考慮すると“非多血性病変”が妥当と考えられる。

多血性肝細胞癌に非多血性肝細胞性結節が併存した場合は，併存しない場合に比べて治療後の予後が悪いことが示されている[3–5]。多血性肝細胞癌治療前に，併存する非多血性病変の鑑別を行うことは必要であると考えられる。

慢性肝疾患患者には肝細胞癌のスクリーニングを目的とした定期的な画像検査が推奨されている。このため，慢性肝疾患患者の肝内に発見された非多血性の病変が経過観察なしに放置されるケースは想定し難い。次に，非多血性病変が発見され次第生検および/または治療を行うべきか否かについて，その効果を検証した RCT はみつから

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

なかった。このため，経過観察推奨の根拠にはガイドラインなどにおける専門家のコンセンサスならびに非多血化病変が多血化（癌化）する頻度およびその関連因子を探索した観察研究を用いた。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は，第 4 版の CQ8「肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において，診断能が高い検査は何か？」を引き継ぎ，より Question を明確にするために表現を修正した。第 4 版と同様の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，642 篇が抽出された。

そのうち，一次選択で 21 篇，二次選択で 16 篇を採用したが，対象例が少数であるものなど 5 篇は除外とした。ハンドサーチで 11 篇の文献が追加され，最終的に 22 篇の文献を採用して以下の考察を行った。

1）CQ7a：慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨されるか？

■ サイエンティフィックステートメント

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示す非多血性結節のうち進行肝細胞癌が 44%，早期肝細胞癌が 20%，高度異型性結節が 27.5%，低度異形成結節および再生結節が 8%である[6]。選択バイアスがあるが明らかに治療対象とするべき進行肝細胞癌が含まれることに注意が必要である。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示す非多血性結節の診断能については，多くの研究において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で検出できた結節を対象としており，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で検出できなかった結節の診断能についての十分なエビデンスはない。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で検出した非多血性結節のうち，造影 CT でも検出できるのは 35%である[7]。造影 CT の非多血性結節の検出率は相対的に低いため，非多血性結節の検出に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は有用であるといえる。各モダリティの肝細胞癌（2 cm 以下）の診断能は造影 CT が 53%，造影超音波が 68%，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が 77%，CT 下血管造影が 88%である[8]。CT および MRI で非多血性とされた肝細胞癌のうち，33%が造影超音波で多血性と診断されている[9]など，1 つのモダリティで非多血性と診断されても別モダリティで再検査すると多血性として描出される結節がある。非多血性の診断は複数のモダリティを用いることが望ましいといえる。また，T2 強調像や拡散強調像で高信号を示す所見が異形結節と肝細胞癌の鑑別に有用との報告もあり，一般に MRI を施行する意義はあると思われる[10]。また SPIO 造影後の信号強度が，非多血性結節の多血化リスクを層別化するのに有用との報告もある[11]。

■ 解　説

以上より，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による非多血性結節の検出の意義，予後への寄与についてはいまだ不明確ではある。しかし，非多血性結節の検出は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で優れる傾向にあり，慢性肝疾患患者の肝内肝細胞性病変のマッピ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ングに Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨される。注意すべきは，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示す非多血性結節には，その後多血化する早期肝細胞癌や異形成結節だけでなく進行肝細胞癌も含まれていることである。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行することは推奨されるが，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI でも診断がつかない場合もあり，他モダリティや組織診断を合わせて慎重に鑑別を進める必要がある。

投票結果

◉CQ7a 推奨文「Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する」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
88.0%（22 名）	12.0%（3 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：25 名

2）CQ7b：慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？

■ サイエンティフィックステートメント

非多血化病変が多血化（癌化）する頻度について，Suh らによる前向きあるいは後ろ向き観察研究をまとめたメタアナリシスの結果では，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で検出した非多血性病変の多血化率は 1 年で 18%，2 年で 25%，3 年で 30%であった[12]。

多血化の関連因子に関する既報のほとんどは，後ろ向き観察研究である。対象文献で前向きに評価したものは 2 篇あり，拡散強調像[13]，造影超音波検査[9]の診断的付加価値の検証が主目的で，前項の通りである。

先述の Suh らのメタアナリシス[12]において，多血化に最も強く関連する因子は発見時の大きさ（9〜10 mm 以上）であった。

文献ごとにみると，非多血性病変の全体を対象とした検討，背景肝や MRI の信号パターンによりさらに限定して対象とした検討が混在している。リスク上昇因子としては病変の大きさ[14-16]のほか，T2 強調像および拡散強調像で高信号を呈すること[13,16]，肝細胞癌の既往[14,17]，T1 強調像で高信号を呈すること[17]などが，またリスク低下因子としては Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で高信号を呈すること[15]が報告されている。このうち 3 篇の概要を以下に示す。

肝細胞相で高信号を呈する 633 個の非多血性病変を対象とした検討[15]では既報よりも多血化の頻度は低く 1 年で患者ベース 4%（95%CI：1.74〜9.55%），病変ベース 0.4%（95%CI：0.20〜0.95%）であった。多変量解析すると唯一の多血化関連因子は初発時の病変の大きさ（連続値）であった。10 mm で分けると未多血化期間に有意差があり（p＝0.0022），1 年間の累積多血化率は 10 mm 未満の病変 0.10%（95%CI：0.02〜0.57%），10 mm 以上の病変は 1.31%（95%CI：0.56〜3.07%）であった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

T2 強調像で高信号を呈さない 60 例 114 個の非多血性病変を対象とした後ろ向きの検討[14]では，肝細胞癌に転化したのは 21 例 27 病変（観察期間中央値 503 日，203～1,521 日），肝細胞癌に転化しなかったのは 47 例 87 病変（観察期間中央値 949 日，103～2,541 日）であった。T1 強調像で高信号（ハザード比：2.693，95%CI：1.157～6.264，p＝0.021），肝細胞癌の既往歴（ハザード比：2.64，p＝0.021），が多血化と関連していた。

T2 強調像で高信号を呈さず，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を呈する 97 例 222 個の非多血性病変を対象とした Yang らの後ろ向き検討[17]では，多変量解析にて初発時の肝細胞癌の既往歴（ハザード比：3.493，95%CI：1.335～9.138，p＝0.011），T1 強調像で高信号（ハザード比：2.778，95%CI：1.172～6.589，p＝0.020），拡散強調像で高信号（ハザード比：19.917，95%CI：7.050～56.271，p＜0.001）が有意に多血化と関連していた。また ROC 解析にて増大率（体積倍加時間の逆数）のカットオフ値は 0.72×10^{-3}/日であった。

補足的情報として，非多血性病変を有する患者の予後や肝臓内の他部位の肝細胞癌発生リスクに関する報告が散見される。対象文献では以下がある。

Gyoda ら[7] の肝切除例を対象とした後ろ向き検討では，非多血性病変の 52.2%は初回肝切除後 3 年目に古典的肝細胞癌に進展していた。また，非多血性結節と異なる部位の古典的肝細胞癌ならびに非多血性結節の 1 年後，3 年後の累積発生率は非多血性結節あり群 36 例（古典的肝細胞癌は各 32.8%と 67.1%；非多血性結節は 14.3%と 27.5%），なし群 75 例（同じく古典的肝細胞癌は 19.9%と 43.4%；非多血性結節は 4.8%と 18.1%）で有意差がなかった（古典的肝細胞癌は p＝0.097；非多血性結節は p＝0.280）。このことより，肝切除時に主腫瘍と一緒に非多血性病変も切除すべきかどうかは不明と結論している。次に，HCV 陽性患者の非多血性病変について 12，18，24 カ月後の累積多血化率は DAA 治療あり（各 11.8%，24.2%，25.2%）・なし（9.1%，15.2%，24.9%）で有意差はなかった（p＝0.617）[18]。比較的進行した症例が対象のため選択バイアスが懸念される。

■ 解　説

非多血性病変への対応方針について，肝生検について述べた総説によると[19]，CT，MRI などで典型的な造影効果を示さない肝病変に対して 2011 年の米国肝臓病学会（AASLD）のガイドラインなどは生検を勧めていたが[20,21]，侵襲性やサンプリングエラーの可能性を考慮し，近年のガイドラインにおいて生検の適用は縮小傾向にある。2017 年の AASLD ガイドライン[22]では，肝硬変症例において典型的な造影効果を示さない 1～2 cm 大の結節が肝細胞癌である可能性は低いものの，2 つめの画像検査を行うか経過観察を行う必要があるとしている。

経過観察にどの程度の期間，また検査間隔が必要か検討するため，今回の対象文献における観察期間を集計した。Suh らのメタアナリシスで対象となった 16 篇の中央値は 186～886 日，その他の原著論文について非多血性病変の観察期間の代表値（中央値：7 篇，平均値：3 篇）は 167～997 日である。上述の T2 強調像で高信号を呈さな

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

い非多血性病変の検討[17]は対象を平均997日（137日～1,804日）経過観察したものである。著者のYangらは，3年間で多血化した病変は3個のみで，いずれも多血化の関連因子を有していたことから，それらの因子がない病変は3年間観察すれば癌化のリスクは低いと考察した。

非多血性病変を経過観察するための画像検査の至適間隔についてエビデンスはなくAASLDのガイドライン[20]にも記載がない。本ガイドラインの第4版では3カ月後ごとに超音波または造影CT/MRIで経過観察することとされていた。

以上をまとめると，非多血性病変の3年間累積多血化率は30%であるため放置すべきではないと考えられる。ただし，非多血性病変に対する生検と治療の是非について明確なエビデンスはない。近年の専門家の意見によると，初発時に生検を行うことは，その侵襲性と得られる利益のバランスを考慮すると望ましくなく，2つめの造影検査を加えるか画像検査による経過観察を行うこととされている。第4版を踏襲すれば3カ月後ごとに超音波または造影CT/MRIで経過観察することになるが，多血化を捉えるという観点ではCT/MRIが有利であり，施設の事情が許すならばGd-EOB-DTPA造影MRIが望ましいだろう。

投票結果

◉CQ7b推奨文「Gd-EOB-DTPA造影MRI（またはdynamic CT）を用いた経過観察を推奨する」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
88.0%（22名）	12.0%（3名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：25名

■ 参考文献

1) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, et al. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. AJR Am J Roentgenol 2011; 197: 58-63. PMID: 21701011

2) Motosugi U, Murakami T, Lee JM, Fowler KJ, Heiken JP, Sirlin CB. Recommendation for terminology: Nodules without arterial phase hyperenhancement and with hepatobiliary phase hypointensity in chronic liver disease. J Magn Reson Imaging 2018; 48: 1169-71. PMID: 30347132

3) Ogasawara S, Chiba T, Motoyama T, Kanogawa N, Saito T, Shinozaki Y, et al. Prognostic significance of concurrent hypovascular and hypervascular nodules in patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One 2016; 11: e0163119. PMID: 27649084

4) Inoue M, Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Wakamatsu T, Kobayashi K, et al. Presence of non-hypervascular hypointense nodules on Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 908-15. PMID: 27787908

5) Matsuda M, Ichikawa S, Matsuda M, Amemiya H, Ichikawa D, Onishi H, et al. Hepatobiliary phase hypointense nodule without arterial phase hyperenhancement as a risk factor for late recurrence（>1 year）of hepatocellular carcinoma after surgery. Clin Radiol 2019; 74: 975.e1-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

975.e9. PMID: 31540704
6) Joo I, Kim SY, Kang TW, Kim YK, Park BJ, Lee YJ, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatobiliary phase hypointense nodules without arterial phase hyperenhancement at gadoxetic acid-enhanced MRI: a multicenter study. Radiology 2020; 296: 335-45. PMID: 32484414
7) Gyoda Y, Imamura H, Ichida H, Yoshimoto J, Ishizaki Y, Kuwatsuru R, et al. Significance of hypovascular lesions on dynamic computed tomography and/or gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34: 1242-8. PMID: 30345571
8) Mita K, Kim SR, Kudo M, Imoto S, Nakajima T, Ando K, et al. Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. World J Gastroenterol 2010; 16: 4187-92. PMID: 20806437
9) Kang HJ, Kim JH, Joo I, Han JK. Additional value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) on arterial phase non-hyperenhancement observations (≥2 cm) of CT/MRI for high-risk patients: focusing on the CT/MRI LI-RADS categories LR-3 and LR-4. Abdom Radiol (NY) 2020; 45: 55-63. PMID: 31332503
10) Shin SK, Kim YS, Choi SJ, Shim YS, Jung DH, Kwon OS, et al. Characterization of small (≤3 cm) hepatic lesions with atypical enhancement feature and hypointensity in hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in cirrhosis: A STARD-compliant article. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e7278. PMID: 28723741
11) Tanaka Y, Nakazawa T, Inoue T, Yamane K, Kubota K, Uojima H, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging is useful in predicting malignant potential of vascular transformation of hypointense hypovascular nodules on gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. Hepatol Res 2017; 47: 1118-26. PMID: 27943555
12) Suh CH, Kim KW, Pyo J, Lee J, Kim SY, Park SH. Hypervascular transformation of hypovascular hypointense nodules in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-Enhanced MRI: a systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2017; 209: 781-9. PMID: 28742376
13) Briani C, Di Pietropaolo M, Marignani M, Carbonetti F, Begini P, David V, et al. Non-hypervascular hypointense nodules at gadoxetic acid MRI: hepatocellular carcinoma risk assessment with emphasis on the role of diffusion-weighted imaging. J Gastrointest Cancer 2018; 49: 302-10. PMID: 28547117
14) Kim YS, Song JS, Lee HK, Han YM. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase without T2 hyperintensity on gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with chronic liver disease: long-term outcomes and risk factors for hypervascular transformation. Eur Radiol 2016; 26: 3728-36. PMID: 26670318
15) Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Ichikawa S, Morisaka H, Enomoto N, et al. Outcome of hypovascular hepatic nodules with positive uptake of gadoxetic acid in patients with cirrhosis. Eur Radiol 2017; 27: 518-25. PMID: 27255397
16) Cho YK, Kim JW, Kim MY, Cho HJ. Non-hypervascular hypointense nodules on hepatocyte phase gadoxetic acid-enhanced MR images: transformation of MR hepatobiliary hypointense nodules into hypervascular hepatocellular carcinomas. Gut Liver 2018; 12: 79-85. PMID: 28798287
17) Yang HJ, Song JS, Choi EJ, Choi H, Yang JD, Moon WS. Hypovascular hypointense nodules in hepatobiliary phase without T2 hyperintensity: long-term outcomes and added value of DWI in predicting hypervascular transformation. Clin Imaging 2018; 50: 123-9. PMID: 29353716
18) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita T, et al. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study. Liver Int 2019; 39: 448-54. PMID: 30312003
19) Russo FP, Imondi A, Lynch EN, Farinati F. When and how should we perform a biopsy for HCC in patients with liver cirrhosis in 2018? A review. Dig Liver Dis 2018; 50: 640-6. PMID: 29636240
20) Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2016; 150: 835–53. PMID: 26795574
21) 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
22) Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2018; 67: 358–80. PMID: 28130846

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 8 腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には，どの検査法が有用か？

推　奨

1．腎機能低下患者における造影 CT や造影 MRI は，eGFR が 30～60 mL/min/1.73 m^2 では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI，30 mL/min/1.73 m^2 未満では SPIO 造影 MRI，透析患者では SPIO 造影 MRI や dynamic CT の施行を考慮する。
（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

2．腎機能が低下し造影 CT や造影 MRI が施行できない患者において，拡散強調像を含めた非造影 MRI やペルフルブタンマイクロバブル造影を含めた超音波は，安全に施行でき，有用である。（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

腎機能低下患者においてヨード造影剤や Gd 造影剤は使用が制限され，肝機能低下患者において肝特異性造影剤の増強効果が低下するため，腎機能や肝機能が低下した患者においては検査の制限や診断能の低下が懸念される。今回，これらの患者に対する肝腫瘍の診断に有用な検査について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版の CQ9 を基に本 CQ は作成された。今回の改訂に際し，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 30 日に発表された肝細胞癌の画像診断に関する文献のうち腎機能障害もしくは肝機能障害患者について述べているもの，または肝腎障害があっても施行可能な検査について述べられているものを検索し 735 篇が抽出された。そのなかから「腎機能または肝機能障害を前提とした診断が主眼の文献，または肝腎障害があっても施行可能な検査についての診断能を数値まで算出しているものを選択する」という方針の下に一次選択で 13 篇，二次選択でそのなかから 5 篇を新たに採用した。第 4 版で採用されていた 14 篇と合わせて計 19 篇を採用した。

拡散強調像は造影 MRI を凌駕することはできないものの，一定の有用性が示されている[1–6]。また拡散強調像を含めた非造影 MRI による肝細胞癌のスクリーニングプロトコルについても有用とする報告がなされている[7–9]。

超音波用造影剤であるペルフルブタンマイクロバブルや肝特異性 MRI 造影剤である SPIO は，腎機能に影響を与えず，腎機能低下による副作用増加も知られていない（各添付文書参照）。また，ペルフルブタンマイクロバブルによる造影超音波検査が非造影超音波に比較して肝細胞癌の早期発見と確定診断に有用であることが示されている[10]。

透析患者における Gd-EOB-DTPA のクリアランスは有意に低下するうえに，肝実

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

質の増強効果も低下する[11]ため，投与は勧められない。腎機能低下患者においてdynamic CTやdynamic MRIの施行を考慮する際，適切な造影剤や検査法の選択を推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate；eGFR）に応じて検討した研究は不十分である。

肝機能低下患者におけるGd-EOB-DTPA造影MRIは，一定の有用性が示されている[12]ものの，肝細胞相における増強効果が低下し[13-16]，肝機能が悪いほど診断能が低下する[12,17]。肝機能低下患者ではSPIOのいわゆるKupffer相の増強効果も低下し[18]，造影超音波の解釈も難しくなる[19]。肝機能低下患者では，拡散強調像による肝細胞癌診断能も低下する[12]。Child-Pugh分類Cに相当するような肝機能低下患者における，検査や造影剤の適切な選択に関する研究は不十分であり，暫定的な推奨も困難である。

■ 解　説

腎機能低下患者にヨード造影剤やGd造影剤がもたらすリスクの各論は本ガイドラインの目的から外れるので，他のガイドラインを引用するにとどめる。eGFRが60 mL/min/1.73 m^2未満の腎機能低下患者においてはヨード造影剤投与による造影剤腎症のリスクが上昇する〔「Contrast Media Safety Guidelines 10.0」（http://www.esur.org/esur-guidelines/）〕。糖尿病・脱水・うっ血性心不全・痛風・70歳以上・NSAIDs服用中などの危険因子が加わると，リスクがさらに高まると考えられている。

腎機能低下患者においては，Gd造影剤による腎性全身性線維症（nephrogenic systemic fibrosis；NSF）発症リスクが上昇する〔「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン」（http://www.radiology.jp/content/files/649.pdf）〕。このため，透析患者，eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満の慢性腎臓病，急性腎不全の患者では，原則として細胞外液性Gd造影剤およびGd-EOB-DTPAを投与しない。利益とリスクを検討したうえで，やむを得ずGd造影剤を使用しなければならない場合には，NSF発症報告の多いガドジアミド水和物やガドペンテト酸ジメグルミンを避ける。

腎機能低下患者において，肝臓精査目的のdynamic CTないしdynamic MRIの施行を考慮する際，適切な造影剤や検査法の選択をeGFRに応じて検討した研究は不十分である。このため，本ガイドラインにおける推奨は暫定的なものにとどまる。eGFRが30～60 mL/min/1.73 m^2では，NSF発症リスクがあまり高くないことを勘案して，診断能の高いGd-EOB-DTPA造影MRIを推奨する。eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満ではNSF発症リスクが高まるので，Gd-EOB-DTPA造影MRIとSPIO造影MRIのいずれを推奨すべきか判断が難しいが，前述の日本医学放射線学会/日本腎臓学会からのガイドラインでGd造影剤投与については慎重に検討することとの記載があることや，Gd-EOB-DTPAの添付文書に「本剤の投与を避け」との記載があること，頻回投与の可能性が高いことを勘案し，SPIO造影MRIを推奨する。透析患者では，Gd造影剤を避け，SPIO造影MRIないしdynamic CTを施設の事情で選択することを推奨する。

造影超音波は腎機能不良の場合でも安全に施行可能であり有用な検査であるが，検

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

査者依存の要素があり，病変位置によっては観察困難になることもある。またSPIO造影MRIについても施設の事情により施行困難な場合もあると考えられるため，dynamic CTやdynamic MRIが施行できない場合は個別の事情によって非造影MRIを含めて施行可能な検査から選択して施行することを推奨する。

肝機能低下患者においてGd-EOB-DTPA造影MRIは一定の有用性が示されているが，肝細胞相における経時的な肝実質増強効果の上昇が観察されにくく，Child-Pugh分類C相当やインドシアニングリーン（ICG）-R15が高値の場合はその傾向が強いと報告されている[14,16]。

投票結果

◉推奨文1「腎機能低下患者における造影CTや造影MRIは，eGFRが30～60 mL/min/1.73 m^2ではGd-EOB-DTPA造影MRI，30 mL/min/1.73 m^2未満ではSPIO造影MRI，透析患者ではSPIO造影MRIやdynamic CTの施行を考慮する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
13.6%（3名）	86.4%（19名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：22名（COIにて棄権：1名）

◉推奨文2「腎機能が低下し造影CTや造影MRIが施行できない患者において，拡散強調像を含めた非造影MRIやペルフルブタンマイクロバブル造影を含めた超音波は，安全に施行でき，有用である」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
72.7%（16名）	27.3%（6名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：22名（COIにて棄権：1名）

■ 参考文献

1) Hardie AD, Kizziah MK, Rissing MS. Can the patient with cirrhosis be imaged for hepatocellular carcinoma without gadolinium?: Comparison of combined T2-weighted, T2*-weighted, and diffusion-weighted MRI with gadolinium-enhanced MRI using liver explantation standard. J Comput Assist Tomogr 2011; 35: 711-5. PMID: 22082541
2) Park MJ, Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim YS, Kim SH, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. Radiology 2012; 264: 761-70. PMID: 22843769
3) Park MS, Kim S, Patel J, Hajdu CH, Do RKG, Mannelli L, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. Hepatology 2012; 56: 140-8. PMID: 22370974
4) Vandecaveye V, De Keyzer F, Verslype C, de Beeck KO, Komuta M, Topal B, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2009; 19: 2456-66. PMID: 19440718

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

5) Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Lin J, Ji Y. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. J Magn Reson Imaging 2009; 29: 341-9. PMID: 19161186
6) McNamara MM, Thomas JV, Alexander LF, Little MD, Bolus DN, Li YE, et al. Diffusion-weighted MRI as a screening tool for hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: correlation with explant data-a pilot study. Abdom Radiol (NY) 2018; 43: 2686-92. PMID: 29500648
7) Chan MV, McDonald SJ, Ong YY, Mastrocostas K, Ho E, Huo YR, et al. HCC screening: assessment of an abbreviated non-contrast MRI protocol. Eur Radiol Exp 2019; 3: 49. PMID: 31853685
8) Kim JS, Lee JK, Baek SY, Yun HI. Diagnostic performance of a minimized protocol of non-contrast MRI for hepatocellular carcinoma surveillance. Abdom Radiol (NY) 2020; 45: 211-9. PMID: 31650374
9) Han S, Choi JI, Park MY, Choi MH, Rha SE, Lee YJ. The diagnostic performance of liver MRI without intravenous contrast for detecting hepatocellular carcinoma: a case-controlled feasibility study. Korean J Radiol 2018; 19: 568-77. PMID: 29962863
10) Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, Hirooka M, Imai Y, Aso K, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial. Liver Cancer 2019; 8: 271-80. PMID: 31602370
11) Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, Breuer J. Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment. Invest Radiol 2011; 46: 556-66. PMID: 21623212
12) Kim AY, Kim YK, Lee MW, Park MJ, Hwang J, Lee MH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI with respect to the severity of liver cirrhosis. Acta Radiol 2012; 53: 830-8. PMID: 22847903
13) Liang M, Zhao J, Xie B, Li C, Yin X, Cheng L, et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: The need for different delay times of the hepatobiliary phase in patients with different liver function. Eur J Radiol 2016; 85: 546-52. PMID: 26860666
14) Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Kitamura T, et al. Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: which biological markers of the liver function affect the enhancement? J Magn Reson Imaging 2009; 30: 1042-6. PMID: 19856436
15) Nakamura S, Awai K, Utsunomiya D, Namimoto T, Nakaura T, Morita K, et al. Chronological evaluation of liver enhancement in patients with chronic liver disease at Gd-EOB-DTPA-enhanced 3-T MR imaging: does liver function correlate with enhancement? Jpn J Radiol 2012; 30: 25-33. PMID: 22160649
16) Tamada T, Ito K, Higaki A, Yoshida K, Kanki A, Sato T, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: evaluation of hepatic enhancement effects in normal and cirrhotic livers. Eur J Radiol 2011; 80: e311-6. PMID: 21315529
17) Hwang J, Kim YK, Kim JM, Lee WJ, Choi D, Hong SS. Pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma by gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Liver Transpl 2014; 20: 1436-46. PMID: 25103727
18) Chung YE, Park MS, Kim MS, Kim E, Park J, Song HT, et al. Quantification of superparamagnetic iron oxide-mediated signal intensity change in patients with liver cirrhosis using T2 and T2*mapping: a preliminary report. J Magn Reson Imaging 2010; 31: 1379-86. PMID: 20512890
19) Sporea I, Martie A, Bota S, Sirli R, Popescu A, Dănila M. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. J Gastrointestin Liver Dis 2014; 23: 57-63. PMID: 24689098

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 9 肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィー，FDG-PET は必要か？

推　奨

1. 肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して胸部 CT，FDG-PET を施行することを推奨する。（弱い推奨，エビデンスの強さ C）
2. 骨シンチグラフィーの施行は FDG-PET が施行できない状況であれば考慮してもよい。（弱い推奨，エビデンスの強さ C）
3. 神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して，脳転移検索目的に頭部 CT または MRI を考慮してもよい。（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

肝細胞癌に対する局所的な治療の適応において，肝外転移の有無は重要である。肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者について，頻度の高い転移先を肝内病変の治療の前に検索することは有用と考えられる。本 CQ ではどのような患者にどのような方法で肝外転移を検索することが有用か検討する。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ10 と同じ CQ である。今回の改訂では，肝細胞癌の転移またはステージングの画像診断に関する文献を 2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 30 日までの範囲で検索し，365 篇が抽出された。そのなかから「肝細胞癌治療前の遠隔転移の診断能について論じられている文献」を選択する方針の下に一次選択で 16 篇，二次選択で 4 篇を採用した。第 4 版で採用されている 21 篇と合わせて計 25 篇を採用した。

肝細胞癌の肝外転移の頻度は初発時点で 1.0～2.3% と低いと考えられているが[1,2]，無症状の肝外転移が 15.4% に認められるとした海外からの報告もある[3]。治療後の経過観察中に肝外転移が出現する頻度は 21～24% と報告されている[4,5]。転移先別の頻度は，肺が 6～29%，リンパ節が 5～20%，骨が 2～10%，副腎が 1～10%，脳が 0.2～0.6% である[2,5–7]。肝外転移の危険因子として，肝内病変の進行，門脈腫瘍栓，PIVKA-II≧300 mAU/mL，AFP＞100 ng/mL，血小板数≦$130\times10^3/\mu$L，食道静脈瘤のないこと，ウイルス肝炎，が報告されている[6,8,9]。

5 cm 以下単発や 3 cm 以下・3 個以下の肝細胞癌について，転移検索目的に胸部 CT や骨シンチグラフィーを施行しても新たな転移がみつかることは稀で，むしろ偽陽性による損失が問題となる[10–12]。後ろ向き研究ではあるが，CT による肺転移検出の陽性予測値は 5.0% であり，無症候性の早期肝細胞癌で AFP が正常範囲の患者では肺転移や骨転移の検索を省略可能であるとの報告もある[13]。

肝細胞癌の骨転移は一般に溶骨性で，転移先のおよそ半数は椎体である[1]。肝細胞

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

癌骨転移の全身検索には，骨シンチグラフィー[14]およびFDG-PET[15-19]が有用である。肝細胞癌骨転移は骨シンチグラフィーでは偽陰性率が比較的高く[12,20]，骨転移検索に関してはFDG-PETが骨シンチグラフィーに対して感度，特異度とも優れている[17,18]。

肺転移の検出に関しては胸部CTがFDG-PETよりも検出率が高いと報告されている[18]。

FDG-PETは，その他の肝外転移の全身検索にも有用である[21]が，脳転移の感度は低い[15,16]。FDG-PETによる肝細胞癌の病期診断では9.8%に肝外転移が発見されたと報告されている[22]。再発肝細胞癌に対するFDG-PETによる肝外転移検索で感度76.6%，特異度98.0%としたメタアナリシスが報告されている[23]。

また，FDG-PETによる肝内病変へのFDG集積は肝細胞癌の独立した予後予測因子であるとの報告もある[24]。

肝細胞癌の脳転移は頻度が低い[2,5,6,25]うえに，ほとんどの脳転移は肺転移を合併する[1]。

■ 解　説

肺転移の検索方法としては，胸部CTが標準的に用いられている。腹部dynamic CTに加えて胸部CTを施行すれば，肝内病変の評価に加えて頻度の高い肝外転移のほとんどをカバーすることができる。

肝細胞癌骨転移の全身検索において骨シンチグラフィーは有用だが，肝細胞癌骨転移はときに低集積となる欠点も知られている。FDG-PETは肝細胞癌骨転移の診断において骨シンチグラフィーよりも優れていることが示され，さらにPET/CTのCT情報による骨折や圧迫骨折の情報も評価可能である。また，骨転移以外の肝外転移の検出も可能であるためFDG-PETが施行可能な状況であれば骨シンチグラフィーよりも優先されると考えられる。FDG-PETは骨転移を含めた肝細胞癌肝外転移の診断能に優れており，腹部病変や肺転移だけでは説明のつかない腫瘍マーカー上昇をみた場合に積極的に施行することは妥当であろう。

ただし，FDG-PETは高額な撮像機器および半減期の短い放射性核種を必要とするため現状では施行可能な施設が限られており，FDG-PETの施行が難しい場合には骨シンチグラフィーが代替検査として考慮される。

以上より，肝細胞癌の病期診断において胸部CT，骨シンチグラフィー，FDG-PETは有用であると考えられるため，肝外転移を検索する必要がある場合にはこれらの検査が有用であると考えられる。ただし大規模なRCTやメタアナリシスによるエビデンスの構築が十分ではないものの肝外転移の有病率自体が低く，画像診断による転移の陽性的中率も高くないとする報告もあるため[13]，新規肝細胞癌症例に対する肝外転移検索はAFPや血管浸潤，多発病変，有症状例など危険因子のない症例においては省略してもよいと考えられる。

また，脳転移検索の有用性に関するエビデンスも乏しい状況であるが，有症状の場合や肺など他臓器転移の状況からリスクの高い症例については脳転移検索が通常行われているという本邦の実情がある。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

以上により改訂委員会では，肝外転移検索において胸部 CT，FDG-PET，頭部 CT/MRI，FDG-PET が利用できない場合の骨シンチグラフィーの施行においていずれも投票による賛成多数で弱く推奨することに決定した。

投票結果

◉推奨文 1「肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して胸部 CT，FDG-PET を施行することを推奨する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
9.1%（2 名）	90.9%（20 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：22 名（COI にて棄権：1 名）

◉推奨文 2「骨シンチグラフィーの施行は FDG-PET が施行できない状況であれば考慮してもよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
0%（0 名）	100%（22 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：22 名（COI にて棄権：1 名）

◉推奨文 3「神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して，脳転移検索目的に頭部 CT または MRI を考慮してもよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
0%（0 名）	100%（21 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：21 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1）Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 1781–7. PMID: 16246200

2）Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. Cancer 2011; 117: 4475–83. PMID: 21437884

3）Yi J, Gwak GY, Sinn DH, Kim YJ, Kim HN, Choi MS, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. Hepatogastroenterology 2013; 60: 328–32. PMID: 23241421

4）Senthilinathan S, Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Mulcahy MF, Riaz A, et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. Hepatology 2012; 55: 1432–42. PMID: 22109811

5）工藤正俊，有井滋樹，猪飼伊和夫，小俣政男，神代正道，坂元亨宇，他．第 18 回全国原発性肝癌

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

追跡調査報告（2004～2005）（日本肝癌研究会追跡調査委員会）（解説）. 肝臓 2010; 51: 460–84.
6) Bae HM, Lee JH, Yoon JH, Kim YJ, Heo DS, Lee HS. Protein induced by vitamin K absence or antagonist–II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation. BMC Cancer 2011; 11: 435. PMID: 21985636
7) Leong PW, Pua U, Lim KS. Routine staging using chest computed tomography in workup of treatment–naïve hepatocellular carcinoma prior to locoregional therapy: is there a need? Ann Acad Med Singap 2017; 46: 282–6. PMID: 28821892.
8) Addario L, Tritto G, Cavaglià E, Amodio F, Giannelli E, Di Costanzo GG. Preserved liver function, portal thrombosis and absence of oesophageal varices are risk factors for metastasis of hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis 2011; 43: 319–24. PMID: 20952262
9) Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. Liver Int 2008; 28: 1256–63. PMID: 18710423
10) Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, Facciuto M, Cho K, Reich D, et al. A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma. Ann Surg 2005; 241: 622–8. PMID: 15798464
11) Jin YJ, Lee HC, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, et al. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 1324–9. PMID: 22322236
12) Chen CY, Wu K, Lin WH, Lan TY, Wang SY, Sun JS, et al. High false negative rate of Tc–99m MDP whole–body bone scintigraphy in detecting skeletal metastases for patients with hepatoma. J Formos Med Assoc 2012; 111: 140–6. PMID: 22423667
13) Abdel–Rahman O, Cheung WY. Population–based assessment of the national comprehensive cancer network recommendations for baseline imaging of hepatocellular carcinoma. Med Oncol 2019; 36: 26. PMID: 30707324
14) Lee KH, Park JM, Yoon JK, Koh KC, Paik SW, Kim BT. Bone scintigraphy of skeletal metastasis in hepatoma patients treated by TAE. Hepatogastroenterology 2003; 50: 1983–6. PMID: 14696448
15) Kim YK, Lee KW, Cho SY, Han SS, Kim SH, Kim SK, et al. Usefulness 18F–FDG positron emission tomography/computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients. Liver Transpl 2010; 16: 767–72. PMID: 20517911
16) Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, Kanno T, Nakamura F, Futatsubashi M, et al. 18F–FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2004; 39: 961–8. PMID: 15549449
17) Seo HJ, Kim GM, Kim JH, Kang WJ, Choi HJ. 18F–FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma: detection of bone metastasis and prediction of prognosis. Nucl Med Commun 2015; 36: 226–33. PMID: 25460306
18) Lee JE, Jang JY, Jeong SW, Lee SH, Kim SG, Cha SW, et al. Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. World J Gastroenterol 2012; 18: 2979–87. PMID: 22736922
19) Kawamura E, Shiomi S, Kotani K, Kawabe J, Hagihara A, Fujii H, et al. Positioning of 18F–fluorodeoxyglucose–positron emission tomography imaging in the management algorithm of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 1722–7. PMID: 24730671
20) Kutaiba N, Ardalan Z, Patwala K, Lau E, Goodwin M, Gow P. Value of bone scans in work–up of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplant. Transplant Direct. 2018; 4: e408. PMID: 30584589
21) Park JW, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi JI, et al. A prospective evaluation of 18F–FDG and 11C–acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. J Nucl Med 2008; 49: 1912–21. PMID: 18997056
22) Cho Y, Lee DH, Lee YB, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, et al. Does 18F–FDG positron emission tomography–computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? PLoS

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

One 2014; 9: e105679. PMID: 25153834
23) Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2012; 81: 2417-22. PMID: 21899970
24) Hyun SH, Eo JS, Lee JW, Choi JY, Lee KH, Na SJ, et al. Prognostic value of ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and A hepatocellular carcinomas: a multicenter retrospective cohort study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 1638-45. PMID: 26936852
25) Chen SF, Tsai NW, Lui CC, Lu CH, Huang CR, Chuang YC, et al. Hepatocellular carcinoma presenting as nervous system involvement. Eur J Neurol 2007; 14: 408-12. PMID: 17388989

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第2章

治療アルゴリズム

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

本ガイドラインで最も多く引用され，臨床的に汎用されてきたのが「治療アルゴリズム」である。2005年版（初版）で肝障害度，腫瘍数，腫瘍径の3因子を基に設定され，最新のエビデンスを採用し治療方法が決められてきた。幕内雅敏初代班長の統括の下，治療法は最大2個までの方針が示され，本邦における肝癌治療の実情に即したものが採択された。初版の基となったエビデンスはわずか3篇（Arii らの肝切除と経皮的局所療法，Llovet らの経肝動脈塞栓療法，Mazzaferro らの肝移植）の論文であったが，版を重ねるごとにエビデンスが追加された。

過去には，本ガイドラインにおいて作成された「治療アルゴリズム」の他，本邦の専門家の意見を基に内科的治療の実情をより反映して作成された「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」が2007年に日本肝臓学会編『肝癌診療マニュアル』に掲載され，そのアルゴリズムは2015年の『肝癌診療マニュアル』第3版まで改訂されてきた。本ガイドラインの前版である2017年版（第4版）における最大の変更点は，本ガイドラインのエビデンスに基づく「治療アルゴリズム」と「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」を一本化し，またアルゴリズムの各治療推奨の基礎となるCQが設定されたことである。また，エビデンスの質と推奨の強さを評価するための国際的な基準であるGRADEシステムの考え方・方式を取り入れ，改訂委員会の議論内容が本文に反映された。

アルゴリズムの内容では，2009年版（第2版）で脈管侵襲，肝外転移がある場合の治療方法が付記され，2013年版（第3版）で治療に優先順位が加えられた。第4版より，肝外転移，脈管侵襲の有無がアルゴリズムの治療選択の因子として追加され，また肝移植の適応としてミラノ基準内と記載された。また，本ガイドラインにおいて重要なエビデンスは随時追加されるという原則に則り，2020年に刊行された2017年版補訂版（第4版補訂版）において，肝細胞癌に対する肝移植の適応基準に5-5-500基準が追加された。

今回の改訂では，アルゴリズム作成の原則は第4版に準じて論文ベースのエビデンス，実臨床で得られたコンセンサスにGRADEシステムを取り入れ，CQ10～15の推奨文が決定された。各CQの推奨文を基に，初版からの原則に従って第二選択までの推奨治療がアルゴリズムに記載された。エビデンスとなる文献は，第4版の検索期間に続く形で，2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文について検索され，検索対象期間の後に発表された論文も，重要なエビデンスは適宜ハンドサーチで追加された。

2021年版（第5版）治療アルゴリズムは肝予備能，肝外転移，脈管侵襲，腫瘍数，腫瘍径の5因子に基づいて推奨治療が選択されている。本治療アルゴリズムが多くの臨床家に使用され，新しい重要なエビデンスを適宜取り入れながら，さらにより良い形に発展していくことが望まれる。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝細胞癌治療アルゴリズムの解説

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

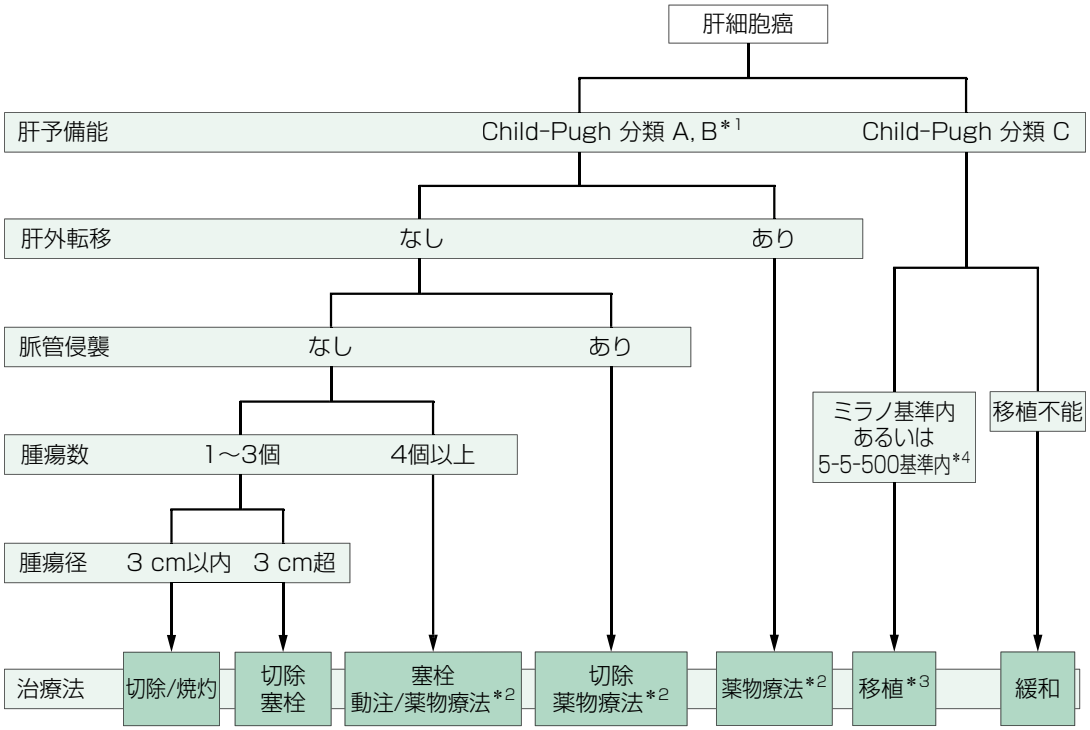
Child-Pugh 分類 A または B の症例においては，肝外転移および脈管侵襲を認めない場合は以下の①～③に示す治療が推奨される。①腫瘍数 1～3 個，腫瘍径 3 cm 以内ならば肝切除または焼灼療法が選択される。（**CQ10** 参照）。②腫瘍数 1～3 個で腫瘍径が 3 cm 超ならば第一選択として肝切除，第二選択として塞栓療法が推奨される（**CQ10, 11** 参照）。③腫瘍数が 4 個以上ならば第一選択として塞栓療法，第二選択として肝動注化学療法または薬物療法が推奨される（**CQ12** 参照）。

次に，Child-Pugh 分類 A で肝外転移がある場合は薬物療法が推奨される（**CQ14** 参照）。肝外転移がなく脈管侵襲を伴う場合，切除可能であれば肝切除が，切除不能であれば薬物療法が選択される。また，肝切除と薬物療法に引き続き，塞栓療法，肝動注化学療法も推奨されるが，第二選択までを記載する治療アルゴリズムの原則に則って，今回はアルゴリズムには記載されないこととなった（**CQ15** 参照）。

Child-Pugh 分類 C の症例においては，ミラノ基準内（腫瘍数が 3 個以下で腫瘍径が 3 cm 以内および腫瘍が 1 個ならば腫瘍径が 5 cm 以内）あるいは 5-5-500 基準内〔遠隔転移や脈管侵襲なし，腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつアルファフェトプロテイン（AFP）500 ng/mL 以下〕で，患者年齢が 65 歳以下ならば肝移植が推奨される（**CQ13** 参照）。一方，Child-Pugh 分類 C で移植不能ならば緩和ケアが推奨される。なお，移植不能とは腫瘍条件や肝機能条件が不適当なだけではなく，適切なドナーが得られず移植が実施できない場合も含める。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● 治療アルゴリズム ●



治療法について，2段になっているものは上段が優先される。スラッシュはどちらも等しく推奨される。
*1：肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨
*2：Child-Pugh 分類 A のみ
*3：患者年齢は 65 歳以下
*4：遠隔転移や脈管侵襲なし，腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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３cm 以内では，肝切除または焼灼療法を推奨する。３cm 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。

■ サイエンティ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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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）とも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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 11　2，3個肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？

推　奨

腫瘍径3 cm以内では肝切除または焼灼療法を推奨する。3 cm超では第一選択として肝切除，第二選択として塞栓療法を推奨する。　（強い推奨，エビデンスの強さA）

■ 背　景

2個および3個の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。

■ サイエンティ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，CQ10と同じ肝切除，焼灼療法，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。RCTやメタアナリシスなどエビデンス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，5篇を二次選択として採用した。

また，第4版で採用された9篇のうち，2篇を非採用とし，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3篇追加し，計15篇を採用した。

CQ10と同様にChild-Pugh分類A（および一部B）で脈管侵襲，肝外転移のない症例が根治的治療の対象となる。

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

一方で，RFAの治療適応は3 cm以下，3個以下とする報告が多い。Murakamiらは3 cm以下，3個以下あるいは5 cm以下単発の肝細胞癌患者に対してRFAあるいはTACEで治療された症例について局所再発率はRFAが有意に優れていたと報告している[5]。

CQ10でも検討された2，3個までを含む肝細胞癌に対する肝切除とRFAを比較したRCTにおいて[6–9]，一部の論文で結果は異なるものもあるが，背景やデザインに問題のある研究を除くと，肝切除とRFAに差はみられなかった[7–9]（CQ10参照）。これらのRCTのほとんどで，2，3個肝細胞癌におけるサブグループ解析はなされていなかったが，唯一本邦のSURF試験において多発腫瘍におけるサブグループ解析が施行

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

されており，3 cm 以内の 2，3 個肝細胞癌においては単発同様に，無再発生存期間および全生存期間とも差はないと報告されている[8,9]。

Llovet らは Child-Pugh 分類 A，B 症例の多発肝細胞癌に対して TACE を用いた RCT を実施し有効性を示している[10]。

また，本 CQ でも新たに放射線治療についての論文が採用となった。肝切除と RFA の比較と同様に，対象を 2，3 個に限った文献や，前向き，後ろ向き比較研究の 2，3 個を対象としたサブグループ解析の報告はないが，適応を 2 個以内，3 個以内とした陽子線治療と TACE[11]，陽子線治療と RFA の比較[12]で陽子線治療の非劣性ならびに低率な局所再発率が，体幹部定位放射線治療（SBRT）と RFA の比較[13,14]で予後に差がなく局所制御率は SBRT が勝ると報告されている（CQ10 参照）。

■ 解　説

3 cm 以下の小型肝細胞癌における治療では，複数の RCT で肝切除と RFA の結果に差はないと報告されている。これらの RCT は単発を多く含む報告がほとんどであり，2，3 個肝細胞癌におけるサブグループ解析はなされていなかった。唯一，本邦の SURF 試験において多発腫瘍におけるサブグループ解析が施行され，3 cm 以下の 2，3 個肝細胞癌においては単発同様に，無再発生存期間および全生存期間とも差はないと報告されている[8,9]。単発も含む RCT の結果の外挿と SURF 試験のサブグループ解析の結果も踏まえ，3 cm 以下の 2，3 個肝細胞癌においては肝切除と RFA が同等とされた。RCT 以外の論文においては，Cucchetti らの平均治療効果という手法を用いた観察研究において，切除が RFA や TACE より予後良好な可能性を示したが，2 cm 以下の肝細胞癌では切除と RFA の差は少なくなり，2 cm を超える，ないしミラノ基準までの複数腫瘍の場合には切除の予後延長効果は大きくなると報告している。一方で，2 個以上の複数腫瘍では TACE が行われることが多いが，切除できた場合の TACE に対する予後延長効果は大きくなると報告されている[15]。

RFA の治療適応は 3 cm 以下，3 個以下とする報告が多い。Murakami らは 3 cm 以下，3 個以下あるいは 5 cm 以下単発の肝細胞癌患者に対して RFA あるいは TACE で治療された症例について局所再発率は RFA が有意に低率であったと報告している。しかし，2 cm 以下の肝細胞癌に対しては RFA が有意に優れていたが 2 cm を超えると差は認めなかった[5]。穿刺局所療法はエタノール注入療法が主流であった頃から，適応を 3 cm・3 個以下とする論文が大多数であり，また，多くの RFA の電極針の焼灼範囲が直径 3 cm 程度とされていることも考慮して，第 4 版から引き続き，3 cm 以下，3 個以下を RFA の適応としている（CQ28 参照）。

一方で，3 cm を超える比較的大きな肝細胞癌において，局所コントロールに優れる治療は肝切除であり，有効な治療法として実臨床で長く実践されているため，他治療との直接比較試験はない。切除と RFA を比較した RCT において，適応をミラノ基準の 5 cm までとするものもあるが，実際には 3 cm を超える症例は少なく，前述のように 3 cm を超える肝細胞癌の治療の第一選択は肝切除とされた。

切除困難な症例に対しては，Llovet らの Child-Pugh 分類 A，B 症例の多発肝細胞

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

癌に対して TACE を用いた RCT のエビデンスを基に[10]，TACE が推奨される。

CQ10 でも検討された放射線治療について，2，3 個の肝細胞癌に限った報告はないが，対象として 3 個以下まで含む報告であり，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（CQ10 参照）。

以上より，現時点で得られるエビデンスを基に，第 4 版に引き続き，2，3 個肝細胞癌において，腫瘍径 3 cm 以内では肝切除または焼灼療法を，3 cm 超では第一選択として肝切除，第二選択として塞栓療法を推奨することとなった。本 CQ の推奨において，複数の RCT ならびにメタアナリシスが存在することから，エビデンスレベルは高いと判断された。

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，第二選択として塞栓療法を推奨する」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%（20 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：20 名（COI にて棄権：3 名）

■ 参考文献

1) Lee NH, Chau GY, Lui WY, King KL, Tsay SH, Wu CW. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter. Br J Surg 1998; 85: 1654–7. PMID: 9876069
2) Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. J Am Coll Surg 2002; 194: 592–602. PMID: 12022599
3) Liau KH, Ruo L, Shia J, Padela A, Gonen M, Jarnagin WR, et al. Outcome of partial hepatectomy for large（>10 cm）hepatocellular carcinoma. Cancer 2005; 104: 1948–55. PMID: 16196045
4) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, 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
5) Murakami T, Ishimaru H, Sakamoto I, Uetani M, Matsuoka Y, Daikoku M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: rate and risk factors for local recurrence. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30: 696–704. PMID: 17497071
6) 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
7) 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
8) 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.

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

9) 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 vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma（SURF trial）: analysis of overall survival. J Clin Oncol 2021; 39（Suppl 15）: abstr 4033.
10) Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, 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
11) 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
12) 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
13) 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
14) 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
15) 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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 12　4個以上肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？

推　奨

第一選択として塞栓療法を推奨する。第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法を推奨する。　**（強い推奨，エビデンスの強さ B）**

■ 背　景

いくつかのアルゴリズムで多発肝細胞癌に対する推奨治療が示されており，本ガイドライン第4版発行後に新たな知見も散見される。これまでのエビデンスを基にどのような治療法が有効であるか検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

第4版のCQ13の内容を引き継ぎ，本CQは作成された。2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文について検索し，後ろ向き研究であれば多施設共同研究以上，それ以外は前向き試験以上に限る，既存のアルゴリズムで推奨されている治療との比較に限る，という条件の下に多発肝細胞癌に対する治療成績を含む654篇のなかから22篇を一次選択し，二次選択でBCLC Stage Bが解析ないしサブグループ解析されている2篇を採用，第4版で採用された5篇と合わせて計7篇を採用した。

BCLC Stage Bは大きさを問わず4個以上あるいは3 cm以上の複数個の肝細胞癌で脈管侵襲や遠隔転移がないものと定義される。したがって厳密に言えば4個未満であっても3 cm以上の大きな肝細胞癌はBCLC Stage Bに入ってきてしまうことには留意しなければならない。また，4個以上の肝細胞癌ではあるが，脈管侵襲を伴うもの，肝外転移を伴うものはそれぞれCQ15，CQ14が担当するものとし，本CQでは脈管侵襲を伴わず，肝外転移を伴わない肝内限局多発肝細胞癌（4個以上）の治療法を検討した。

腫瘍数と肝切除後の成績を検討した報告では，複数個切除で長期成績は低下するが，肝予備能と切除範囲を適切に判断することで安全に肝切除を施行できる[1]。しかし，腫瘍数に基づく切除限界に関する厳格なエビデンスは見当たらず，一般的に局所治療で推奨されている3個以下を肝切除適応としている。したがって4個以上の場合は肝切除，RFA以外の治療法が推奨される。第4版で記載のあった通り，Llovetら[2]，Takayasuら[3]，Nousoら[4]の報告およびSHARP試験の結果[5]からTACE，肝動注化学療法，ソラフェニブがそれぞれ対症療法あるいは未治療群と比較して，有効性が示されている。本CQに即した4個以上肝細胞癌の症例に限定して厳密にこれらの治療法を比較した研究は見当たらなかった。

Kudoらは切除不能肝細胞癌におけるソラフェニブのTACE上乗せ効果を検討する

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

目的で多施設共同試験を行った[6]。切除不能肝細胞癌 156 例をランダムに TACE＋ソラフェニブ群（80 例），TACE 単独群（76 例）に割り付け，無増悪期間，全生存期間を比較した。この検討では TACE＋ソラフェニブ群において有意に長い無増悪期間を示すことが明らかになったが，BCLC Stage B に限定したサブグループ解析〔TACE＋ソラフェニブ群（44 例），TACE 単独群（34 例）〕においてもハザード比は 0.45〔95% 信頼区間（CI）：0.26～0.78〕であり，ソラフェニブ上乗せ効果があったことを示している。

■ 解　説

多発肝細胞癌に対して肝切除，化学療法併用肝切除，TACE などが有効という報告は散見されるがいずれも少数のケースレポートであったり対照群の設定が不明確であったりする。腫瘍数に基づいた治療限界に関するエビデンスレベルの高い報告はいまだ見当たらない。今回の改訂では BCLC Stage B が解析ないしサブグループ解析されている 1 篇の論文を新たに採用した。BCLC Stage B は 4 個以上あるいは 3 cm 以上複数の肝細胞癌で脈管侵襲や遠隔転移がないものと定義される。したがって 4 個未満であっても 3 cm 以上の大きな肝細胞癌は BCLC Stage B に含まれるため，必ずしも CQ と一致していないことには留意する必要がある。

なお，一般的に肝切除や RFA では 3 個以下が妥当な治療限界と認識されているが，2018 年に Hyun らは，BCLC Stage B あるいは C の肝細胞癌担癌患者における肝切除の有用性について TACE と比較した 18 篇の論文のメタアナリシスを行い，TACE と比べて肝切除が 5 年生存率において優れていることを示した[7]。しかし BCLC Stage B の多くが 4 個未満の肝細胞癌を対象としているため，この論文をもって 4 個以上の肝細胞癌に対して肝切除が妥当とは結論づけられない。

したがって，第 4 版に引き続き，多数症例を層別化した比較試験により腫瘍数が 4 個以上ならば TACE/肝動脈塞栓療法（TAE）を第一選択とするのが妥当と考えられる。また，TACE/TAE 不応の症例では全身薬物療法や局所薬物療法としての肝動注化学療法を採用するのが適当である。TACE/TAE と分子標的治療薬併用の有用性については今後さらなるエビデンスの追加が待たれる。

以上から，4 個以上肝細胞癌に対しては第一選択として TACE/TAE を推奨し，第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法を推奨した。いずれの治療法も臨床的に汎用され十分なコンセンサスが得られており強い推奨とした。一方，肝外転移を有する場合や門脈腫瘍栓を有する場合には，これらの治療法は妥当とはいえず，他の CQ を参照されたい。

投票結果

◉推奨文「第一選択として塞栓療法を推奨する。第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法を推奨する」について委員による投票の結果，強い推奨となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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
94.7%（18名）	5.3%（1名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：19名

参考文献

1) 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
2) Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734–9. PMID: 12049862
3) Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. J Hepatol 2012; 56: 886–92. PMID: 22173160
4) Nouso K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. Br J Cancer 2013; 109: 1904–7. PMID: 24008659
5) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
6) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation（TACE）plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. Gut 2020; 69: 1492–501. PMID: 31801872
7) Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Lee CU, Jung YK, Seo YS, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of high-quality studies. Hepatology. 2018; 68: 977–93. PMID: 29543988

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 13 肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？

推　奨

肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌は，ミラノ基準内あるいは 5-5-500 基準内*であれば肝移植を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ B）

*遠隔転移や脈管侵襲なし，腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下

■ 背　景

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

■ サイエンティフィックステートメント

2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに報告された肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）または末期肝硬変に合併した肝細胞癌の治療成績を含む論文 580 篇のなかから 1 篇を一次選択し，最終的にこの論文が二次選択でも採用された。第 4 版補訂版に採用されていた 5 篇にこの論文を加え，計 6 篇を採用した。

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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

植症例の検討において，遠隔転移や脈管侵襲を認めない腫瘍径5 cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下（5-5-500基準）の症例においてミラノ基準と同等の低い再発率，高い生存率を保ちながら適応となる患者を最大数にできることが2019年に報告された[5]。

■ 解 説

肝細胞癌に対する肝移植は，腫瘍進行度がミラノ基準内であれば良好な予後が期待できる。欧米での肝細胞癌に対する移植は，背景肝の状態を問わないため，代償期肝硬変の患者が一定数含まれた報告である。しかし，非代償性肝硬変に合併した肝細胞癌に対する本邦の移植成績も欧米からの報告と同様に良好であり，肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌は，ミラノ基準内であれば肝移植が推奨されると結論した。なお，肝移植は限られた数のドナー肝を用いるため社会的・倫理的側面からレシピエントには適応年齢の上限が設けられることが一般的であり，本邦の脳死肝移植では65歳を上限としている。

肝移植の適応に関して，バイオマーカーを加えるべきかどうかの議論がなされてきたが，日本肝移植研究会（現日本肝移植学会）による本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植965例の検討において，腫瘍径を5 cmに固定，腫瘍数とAFP，PIVKA-IIを変動させ，ミラノ基準[1]で達成された5年再発率10%未満，5年生存率70%以上を担保しつつ組み入れ患者が最大になる基準が検討され，5-5-500基準（遠隔転移や脈管侵襲なし，腫瘍径5 cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下）が生体肝移植の拡大適応として提唱された[5]（CQ26参照）。

その他の既存の治療については，肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に対して安全に行いうるかどうか，また予後に貢献できるかどうかが問題となる。肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に対する肝切除は，まとまった報告がなく，一般に適応外として取り扱われていると考えられる。穿刺局所療法のなかでPEIに関しては，治療後短期の生存曲線は肝移植を若干上回るものの，最終的な予後は肝移植と比較して不良であった。この結果からは，短期的な治療安全性は問題ないものの，長期的な治療効果には乏しいと判断した。近年，穿刺局所療法の主体となっている焼灼療法に関するまとまった報告は，今回の検索範囲では認められなかった。塞栓療法の長期生存に関する報告はなかったが，今回検索した論文の結果から，肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に対する施行は合併症のリスクが高いと判断した。分子標的治療薬に関する報告は限られたものしか認められなかった。

以上から，肝移植以外の治療を肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に推奨するだけの根拠は得られなかった。また，本邦の全国原発性肝癌追跡調査報告に登録されたChild-Pugh分類C肝細胞癌を用いた後ろ向きコホート研究で，緩和ケアと比較して穿刺局所療法あるいはTACEを行った群の生存率が良いことが，コホート全体および傾向スコアでマッチさせたChild-Pughスコア12点以下のコホートで報告された[6]。このように，無治療と比較して，肝移植以外の何らかの治療を行った場合に予後改善効果を認めたとする報告もあり，これらを根拠に肝障害度C（Child-Pugh分類C）に

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

おいて，肝移植以外の治療選択肢をガイドラインとして示すべきという意見もあった。改訂委員会内で慎重に検討したところ，治療による合併症の頻度や治療関連死など安全性に関するデータが十分示されていないため，移植以外の積極的な治療を推奨するまでには至らないと判断した。肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の移植以外の治療については，症例と治療方法を慎重に選択する必要がある。

投票結果

◉推奨文「肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌は，ミラノ基準内あるいは 5-5-500 基準内であれば肝移植を推奨する」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
87.5%（21 名）	12.5%（3 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1）Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334: 693–9. PMID: 8594428

2）Todo S, Furukawa H; Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. Ann Surg 2004; 240: 451–9. PMID: 15319716

3）Andriulli A, de Sio I, Solmi L, De Carlis L, Troisi R, Grasso A, et al. Survival of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection or liver transplantation. Liver Transpl 2004; 10: 1355–63. PMID: 15497162

4）Garwood ER, Fidelman N, Hoch SE, Kerlan RK Jr, Yao FY. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. Liver Transpl 2013; 19: 164–73. PMID: 23008091

5）Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, et al. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5–5–500 rule—a retrospective study. Transpl Int 2019; 32: 356–68. PMID: 30556935

6）Kitai S, Kudo M, Nishida N, Izumi N, Sakamoto M, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of locoregional treatment for hepatocellular carcinoma with advanced liver cirrhosis. Liver Cancer 2016; 5: 175–89. PMID: 27493893

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 14 肝細胞癌の肝外転移に対し，推奨できる治療法は何か？

推 奨

肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対しては薬物療法を推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背 景

肝外転移を伴う肝細胞癌は一般には肝内病変も進行していることが多い。このような進行肝細胞癌に対する治療方針は CQ38 で検討されているが，肝内病変が制御可能かつ肝外転移に局所治療を検討しうるような状況もしばしば認められる。本 CQ では主にこのような場合における局所治療を念頭に肝外転移（肺転移，副腎転移，リンパ節転移，播種）に対する有効な治療方針を検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版での検索に加えて 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の肝外転移，肺転移，リンパ節転移，副腎転移，播種についての英文論文のうち，治療に関するもので，放射線治療ないし interventional radiology（IVR），化学療法，切除，塞栓療法，TACE，RFA，凍結融解療法，high-intensity focused ultrasound（HIFU）を主題とする論文 111 篇を抽出，そのうち症例報告ならびに症例数 5 例以下の論文，システマティックレビューではないレビューを除く 12 篇を一次選択し内容を検討した。二次選択として，肺転移，リンパ節転移，播種の切除に関する論文については症例数 30 例以上，副腎転移については比較的症例数が少ないため 20 例以上のものを選択したうえで，ガイドラインで扱うのに十分なデータであるかを検討し，肝外病変を有する進行肝細胞癌に対する全身薬物療法に関する文献，ならびに肝外病変の治療が明確に述べられていない文献を除き，5 篇を採用した。さらに薬物療法の第 III 相試験の結果を報告した 7 篇をハンドサーチにて採用し，今回 12 篇を採用した。第 4 版までの採用論文 17 篇と合わせて最終的に 29 篇を採用した。

肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する標準治療は，CQ38 で検討されている薬物療法であり，現時点で肝細胞癌の一次薬物療法としてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法，ソラフェニブ，レンバチニブが，ソラフェニブ後の二次薬物療法としてレゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブのエビデンスが報告されている。これらの報告の症例選択基準には肝外転移を含んでおり，サブグループ解析では肝外転移を有するサブグループにも薬物療法の効果の一貫性が示されている[1–7]。本 CQ は第 4 版の CQ15-2 を踏襲し肝外転移に対する局所治療に焦点を当てて検討した。

肝外転移のなかで肺転移の報告が最も多く 10 篇報告されており，いずれも後ろ向き

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

研究で1篇のRFAの報告以外は肺病変の外科切除の報告であった[8–18]。肝移植後の肺転移治療を除くと，切除後の5年生存率は27.5～66.9%と報告されている[8–12,14–18]。肝切除後の肺転移に対する切除群と非切除群を傾向スコアでマッチングした各群7例を比較し，切除群の予後が良好であったと報告されている[17]。肝移植後の肺転移切除も報告されており，切除後の2年生存率30.6%と悪いが，非切除は2年生存率0%であり，切除で長期予後が得られる可能性が述べられている[13]。また，肺切除と異なり一般的な治療ではないが，32例の肝細胞癌肺転移患者にRFAを施行し生存期間中央値37.7カ月，気胸などの合併症率25%との報告もあった[14]。

副腎転移の治療に関しては少数だが肝内病変がコントロールされていれば切除の方が他治療より予後良好であるとの報告[19]，肝移植後の再発も含めた異時性の副腎転移26例に対して副腎摘出を行い，長期予後を得る可能性があるとの報告がある[20]。

リンパ節転移に関しては，非切除と比べ切除が[21]，ないしは肝内病変のみに対してTACEを行った群に比べリンパ節転移に対してもTACEを行った群の方が予後良好である[22]と報告されている。日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告における112例のリンパ節転移切除症例では，5年生存率が29.5%であったと報告されている[23]。CTガイド下RFA治療群と非治療群46例ずつを比較し，6カ月，1年生存率がRFA群でより高かったと報告されている[24]。

播種の治療については，2篇の論文が採用され，肝機能が保たれている場合には播種切除が非切除と比べ予後が良好であること[25]，播種切除後39%の5年生存率が得られ，肝内病変がないもしくは良好にコントロールされている場合は播種切除の意義があると報告されている[26]。

その他の局所治療としては，多発肺転移および副腎・リンパ節転移に対する強度変調放射線治療の一つであるhelical tomotherapyの緩和治療効果が報告されている[27]。

これらの肝外転移の局所治療の報告には，肝内病変のコントロールが重要であることを述べた報告が多く[10,19,26]，また肝外転移を有する肝細胞癌342例の報告でも，予後を規定するのはperformance status（PS）と肝内病変の脈管侵襲であるとされている[28]。肝外病変を切除した85例の検討では全生存期間が27.2カ月と長期生存がみられ，多変量解析で3個以上の切除が予後不良であったと報告されている[29]。

■ 解　説

本CQは，肝細胞癌の肝外病変の治療に焦点を当てて文献を検討したが，この分野においては対象が非常に限られてしまうため，肝外病変だけを対象としたRCTやメタアナリシスはなく，検索・検討できたのは後ろ向き研究の結果のみであり，エビデンスレベルの高い論文はない。近年，進行肝細胞癌に対する薬物療法の生存期間延長効果のエビデンスが多く集積されており，これらの生存期間延長効果を示した報告での肝外転移を有する症例のサブグループ解析では生存期間延長効果の一貫性が示されている。このことから肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対して薬物療法を推奨した。

第4版では，肝内病変が良好にコントロールされている場合に限り，肝細胞癌肝外転移（肺転移，副腎転移，リンパ節転移，播種）治療の一つの選択肢として，複数の

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

後ろ向き研究の結果を基に,「肝内病変がない，もしくは良好にコントロールされている場合には，肺転移，副腎転移，リンパ節転移，播種病変に対して局所療法（切除を含む）が選択されることがある」と弱く推奨した。第4版の発刊以降，薬物療法としてソラフェニブ，レゴラフェニブに加えて，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法，レンバチニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブによる薬物療法のエビデンスが新たに加わり，複数の薬物療法が選択可能となっている。一方，肝外病変に対する局所治療については前述のように後ろ向きの検討のみで高いエビデンスレベルではない。これらから今回肝外病変に対する局所治療に関しては推奨として記載しないことについて改訂委員会で議論された。第4版の推奨が有効な薬物療法があまりなかった時期の推奨であること，肝外病変に対するRFAなどは本邦で行われていないこと，癌腫によらず局所のみが問題となる場合は局所治療を行うことが一般的な治療となっていることなどの意見があり，削除するかどうかについて投票を行い，過半数の同意を得て，最終的に記載しないことになった。

今回，推奨には肝外病変に対する局所治療を記載しないことになったが，肝外病変に対する切除を含む局所治療を否定するものではなく，サイエンティフィックステートメントに記載があるように後ろ向き研究ではあるが，肝外病変に対する局所治療の有効性の報告がある。

投票結果

◉推奨文「肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対しては薬物療法を推奨する」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%（19名）	0%（0名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：19名（COIにて棄権：2名）

■ 参考文献

1) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894–905. PMID: 32402160
2) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
3) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
4) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
5) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
6) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 282-96. PMID: 30665869

7) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54-63. PMID: 29972759

8) Kuo SW, Chang YL, Huang PM, Hsu HH, Chen JS, Lee JM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 992-7. PMID: 17151787

9) Han KN, Kim YT, Yoon JH, Suh KS, Song JY, Kang CH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. Lung Cancer 2010; 70: 295-300. PMID: 20353879

10) Lee CY, Bae MK, Park IK, Kim DJ, Lee JG, Choi JS, et al. Surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma: analysis of prognosis in relation to primary control. J Surg Oncol 2010; 101: 239-43. PMID: 20127898

11) Yoon YS, Kim HK, Kim J, Choi YS, Shim YM, Paik SW, et al. Long-term survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2010; 17: 2795-801. PMID: 20517683

12) Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, Nagayama K, Ueno K, Murakawa T, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41: 376-82. PMID: 21727012

13) Hwang S, Kim YH, Kim DK, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, et al. Resection of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma following liver transplantation. World J Surg 2012; 36: 1592-602. PMID: 22411088

14) Hiraki T, Yamakado K, Ikeda O, Matsuoka T, Kaminou T, Yamagami T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study in Japan. J Vasc Interv Radiol 2011; 22: 741-8. PMID: 21531575

15) Kow AW, Kwon CH, Song S, Kim JM, Joh JW. Clinicopathological factors and long-term outcome comparing between lung and peritoneal metastasectomy after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a tertiary institution. Surgery 2015; 157: 645-53. PMID: 25794626

16) Takahashi Y, Ikeda N, Nakajima J, Sawabata N, Chida M, Horio H, et al. Prognostic analysis of surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. World J Surg 2016; 40: 2178-85. PMID: 27255943

17) Hu Z, Li W, Huang P, Zhou Z, Xu J, Xu K, et al. Therapeutic significance and indications of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma following liver resection. Int J Surg 2017; 48: 23-31. PMID: 28987561

18) Wang L, Ye G, Zhan C, Sun F, Lin Z, Jiang W, et al. Clinical factors predictive of a better prognosis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. Ann Thorac Surg 2019; 108: 1685-91. PMID: 31445050

19) Park JS, Yoon DS, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Chi HS, et al. What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? J Surg Oncol 2007; 96: 32-6. PMID: 17345596

20) Ha TY, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, Moon DB, et al. Resection of metachronous adrenal metastasis after liver resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. Dig Surg 2014; 31: 428-35. PMID: 25573138

21) Tomimaru Y, Wada H, Eguchi H, Tomokuni A, Hama N, Kawamoto K, et al. Clinical significance of surgical resection of metastatic lymph nodes from hepatocellular carcinoma. Surg Today 2015; 45: 1112-20. PMID: 25205550

22) Wu H, Liu S, Zheng J, Ji G, Han J, Xie Y. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 2015; 112: 372-6. PMID: 26368066

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

23) Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Impact of histologically confirmed lymph node metastases on patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: report of a Japanese nationwide survey. Ann Surg 2014; 259: 166–70. PMID: 23532111
24) Pan T, Xie QK, Lv N, Li XS, Mu LW, Wu PH, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation for lymph node oligometastases from hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis. Radiology 2017; 282: 259–70. PMID: 27399327
25) Lin CC, Liang HP, Lee HS, Huang GT, Yang PM, Ho MC, et al. Clinical manifestations and survival of hepatocellular carcinoma patients with peritoneal metastasis. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 815–20. PMID: 19655437
26) Takemura N, Hasegawa K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, et al. Surgical resection of peritoneal or thoracoabdominal wall implants from hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2014; 101: 1017–22. PMID: 24828028
27) Jang JW, Kay CS, You CR, Kim CW, Bae SH, Choi JY, et al. Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 412–8. PMID: 18963538
28) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. Cancer 2011; 117: 4475–83. PMID: 21437884
29) Berger Y, Spivack JH, Heskel M, Aycart SN, Labow DM, Sarpel U. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. J Surg Oncol 2016; 114: 469–74. PMID: 27334650

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 15 脈管侵襲陽性肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？

推　奨

1．切除可能例では肝切除を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ B）
2．切除不能例では全身薬物療法を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ B）
3．肝切除，全身薬物療法が適応とならない場合には肝動注化学療法，塞栓療法を考慮する。（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

第 4 版より新たに設定した CQ であり，脈管侵襲陽性肝細胞癌，特に頻度の高い門脈腫瘍栓症例を中心に有効な治療法を検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版では，1982 年 1 月から 2016 年 6 月までに報告された論文のなかから門脈腫瘍栓，外科切除，化学療法，治療アルゴリズム，treatment allocation をキーワードとして検索し，脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する治療に関する論文を 12 篇採用した。今回，第 4 版に準じた検索式にて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに報告された論文を 87 篇抽出し，一次選択にて 26 篇を選択した。二次選択でこれらのなかから結果が明確でないもの，症例数の少ないものを除外し，本邦の医療の実状に即するもの 3 篇を新たに採用した。検索式にて検索されなかったが他 CQ で採用された当該治療に関するものをハンドサーチとして 10 篇加え，最終的に 13 篇を新たに採用，第 4 版の 12 篇と合わせて計 25 篇を採用した。

肝切除，全身薬物療法，肝動注化学療法，TACE，放射線治療による脈管侵襲陽性症例に対する治療成績を順に示す。

門脈腫瘍栓症例に対する肝切除の 5 年生存率は 10〜38％と報告され，外科治療により一定の延命効果が得られている[1,2]。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用いた門脈腫瘍栓症例の肝切除群（2,093 例）と他治療群（4,381 例）を後ろ向きに解析し，背景を傾向スコアでマッチさせた 1,058 例での比較検討[3]では，肝切除群は Child-Pugh 分類 A で有意に予後良好であり，腫瘍栓が門脈一次分枝に限局していれば肝切除は効果的であると報告している。肝切除にドキソルビシンを用いた肝灌流療法を組み合わせた治療も試みられている[4]が，その効果は限定的であった。また肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌についても，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用いた大規模コホート研究の結果[5]が公表された。Child-Pugh 分類 A の肝機能で下大静脈腫瘍栓合併例を除く肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌 1,021 例で，切除群（540 例）と他治療群（481 例）の生存期間を比較すると，中央値で 4.47 年/1.58 年

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

と切除群が有意に良好で，背景を傾向スコアでマッチさせた解析でも有意差がみられた。

分子標的治療薬，免疫チェックポイント阻害薬による全身薬物療法の第 III 相試験の治療成績は，脈管侵襲陽性に対するサブグループ解析として主に報告されている。一次治療薬であるソラフェニブの SHARP 試験のサブグループ解析[6]によると，脈管侵襲陽性例においてソラフェニブ群（108 例）とプラセボ群（123 例）の比較にて，ソラフェニブ群で 3.2 カ月の予後延長効果（ハザード比：0.68，95%CI：0.49〜0.93）が示されている。アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の第 III 相試験（IMbrave150 試験）のサブグループ解析[7]では，ソラフェニブ群と比較し，併用療法群で予後延長効果（ハザード比：0.53，95%CI：0.37〜0.76）が示された。一方，レンバチニブの第 III 相試験（REFLECT 試験）のサブグループ解析[8]ではソラフェニブ群と比較し，レンバチニブの生存期間のハザード比は 0.908（95%CI：0.783〜1.054）にとどまった。二次治療薬であるレゴラフェニブの第 III 相試験（RESORCE 試験）における脈管侵襲陽性例のサブグループ解析[9]では，レゴラフェニブ群における生存期間のハザード比は 0.67（95%CI：0.46〜0.98）と良好であった。一方，ラムシルマブ[10]，カボザンチニブ[11]の第 III 相試験におけるサブグループ解析では，予後延長効果を示すには至らなかった。

肝動注化学療法の門脈腫瘍栓症例に対する検討では，背景を傾向スコアでマッチさせた後ろ向きの検討[12]にて，5-FU とシスプラチンを用いた肝動注化学療法は対症療法と比較して予後延長効果（生存期間中央値：肝動注化学療法群 7.9 カ月，対症療法群 3.1 カ月）があることを報告している。5-FU とシスプラチンを用いた肝動注化学療法におけるインターフェロン α の併用[13]に関してはまだ評価が定まっていない。脈管侵襲陽性症例に対する肝動注化学療法（110 例）とソラフェニブ（39 例）の治療成績を後ろ向きに検討した報告[14]では，TACE 不応に至っていない症例では肝動注化学療法群の生存期間中央値は 13.4 カ月と，ソラフェニブ群の 6.0 カ月より有意に予後が良好であった。2020 年以降に発表された本邦の 1,000 例を超える 2 つの後ろ向き多施設研究[15,16]では，背景を傾向スコアでマッチさせた肝外病変のない脈管侵襲陽性症例を伴うコホートにおいて，肝動注化学療法群の全生存期間は 10.1〜15.0 カ月と，ソラフェニブ群の 7.9〜9.1 カ月と比較し予後が有意に良好であった。またソラフェニブへの肝動注化学療法の上乗せ効果を検討した第 III 相試験[17]では，ソラフェニブ単独治療群と比較し，FOLFOX による肝動注化学療法併用群は，ソラフェニブ単独群と比較し予後延長効果（生存期間中央値：肝動注化学療法併用群 13.37 カ月，単独群 7.13 カ月，ハザード比：0.35（95%CI：0.26〜0.48，p＜0.001）を示した。

TACE では，脈管侵襲陽性症例に対する TACE（84 例）と対症療法（80 例）の前向き試験（非ランダム化）による長期成績比較[18]にて，1 年生存率は 30.9% vs. 9.2% と TACE の有効性が報告されている。

放射線治療による門脈腫瘍栓症例への治療成績は，3 次元原体照射（3D-CRT），体幹部定位放射線治療（SBRT），選択内部放射線療法（SIRT）の治療法を比較した 37

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

篇 2,513 例のメタアナリシス[19]がある。3D-CRT，SBRT，SIRT の治療間で生存期間に有意差はなかったが，SBRT の奏功率が有意に高かったと報告している。^{90}Yttrium を用いた SIRT とソラフェニブを比較した第 III 相試験[20]では，脈管侵襲陽性症例に対する SIRT 149 例とソラフェニブ 128 例のサブグループ解析にて両治療の生存期間に有意差は認めなかった（ハザード比：1.19，95%CI：0.92〜1.54，p＝0.49）。SIRT とソラフェニブを比較した 6 篇のメタアナリシス[21]の結果でも，門脈腫瘍栓症例に対する両治療の生存期間に有意差はみられなかった（ハザード比：1.00，95%CI：0.83〜1.19，p＝0.96）が，脈管侵襲陽性症例（門脈腫瘍栓 and/or 肝静脈腫瘍栓）を対象とした RCT[22]において，通常分割照射＋TACE 群でソラフェニブ群と比較して治療後 12 週間時点での無増悪生存率（86.7% vs. 34.3%，p＜0.001），治療後 24 週間時点での奏効率（33.2% vs. 2.2%，p＜0.001），生存期間中央値（55.0 週 vs. 43.0 週，p＝0.04）がそれぞれ有意に良好であったとの報告もある。

■ 解　説

進行肝細胞癌では門脈内へ進展しやすく門脈腫瘍栓は最も重要な予後規定因子である。術前画像診断可能な門脈腫瘍栓は一般に Vp_2，Vp_3，Vp_4 であり，そのような肝細胞癌に対する効果的治療法に関するエビデンスレベルの高い報告は乏しく，少数の経験から試験的治療まで多岐にわたり散見される。すなわち肝機能，腫瘍条件，脈管侵襲の程度に応じて，個別に治療戦略が立てられているのが現状である。すべての治療法を総合的に比較検討した研究はない。したがって，現在報告されている治療法のなかから，対症療法やソラフェニブなどを対照として比較検討されたエビデンスレベルの高い治療法で，本邦で施行されている治療法を採用するのが妥当と考えられる。

推奨で示した 4 つの治療法は脈管侵襲の進行度によっては禁忌といえる場合もある。たとえば推奨する治療選択の一つに挙げてはいるが，Vp_3，Vp_4 に対する塞栓療法は肝梗塞や肝膿瘍のリスクがあり，慎重に行うべきである。Vp_2 に限局した単発肝癌は良い手術適応であり，Vp_3 でも比較的肝機能が保たれていて（Child-Pugh 分類 A），肉眼的に切除可能であれば，良好な成績が報告されており，肝切除を第一に考慮してもよい場合がある。多発例で広範囲に脈管侵襲が存在するなど，切除の適応外となる場合は肝動注化学療法や全身薬物療法も考慮される。全身薬物療法は優れた試験デザインでの検討が複数報告されており，肝切除適応外の脈管侵襲陽性症例の治療法として推奨できる。肝動注化学療法は後ろ向きの検討が主体であるが，傾向スコアでマッチさせた大規模コホート研究にて対症療法[12]やソラフェニブ[15,16]と比較し予後が良好であることが示された。

一方，海外を中心に ^{90}Yttrium を用いた放射線治療の有効性[23]，3D-CRT による延命効果[24]，^{90}Yttrium による塞栓療法の有効性[25]など放射線治療に関する報告も増えてきた。^{90}Yttrium を用いた治療は本邦で施行できないという現実的な問題があり，またソラフェニブに対する優越性を証明できなかったことから，SIRT を Vp 陽性の治療として推奨するエビデンスは乏しいと判断した。3D-CRT や SBRT は本邦でも使用可能であり，脈管侵襲陽性症例に対する治療の選択肢となりうるが，放射線治療以外

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

の治療法と比較したエビデンスは乏しい。TACEと放射線治療との併用がソラフェニブより予後が良好とするエビデンス[22]が新たに示されたが，この試験で行われたTACEはシスプラチンの肝動注化学療法が主体であり，本邦の実臨床であまり行われていないプロトコールであった。以上より放射線治療を本CQの推奨治療として新たに採用するか検討したが，今回は新たに含めないとの意見が過半数となったため，解説に記載するにとどめ，現在進行中のRCTの結果を待つことにした。

今回の推奨決定会議では本CQの推奨に関して多数の意見が出され，他のCQに比して長時間を割き，徹底的に議論がなされた。第4版の推奨では「塞栓療法，肝切除，肝動注化学療法または分子標的治療薬が推奨される。(強い推奨)」とすべての治療法を並記していたが，今回の改訂では各治療法の推奨を評価することになった。サイエンティフィックステートメントで記載したエビデンスを踏まえ，投票が行われた。

投票結果

◉推奨文1「切除可能例では肝切除を推奨する」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
95.7%（22名）	4.3%（1名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：23名（COIにて棄権：1名）

◉推奨文2「切除不能例では全身薬物療法を推奨する」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%（21名）	0%（0名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：21名（COIにて棄権：3名）

◉推奨文3「肝切除，全身薬物療法が適応とならない場合には肝動注化学療法，塞栓療法を考慮する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
4.3%（1名）	95.7%（22名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：23名（COIにて棄権：1名）

＊＊＊

なお，脈管侵襲とは門脈腫瘍栓のことを意味することが多く，肝静脈腫瘍栓や胆管腫瘍栓に限定した治療成績に関するまとまった報告は極めて限定的であった。肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌については，門脈腫瘍栓同様，比較的肝機能が保たれ，かつ肉眼

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

的に切除可能であれば肝切除の適応を考慮してよい。他治療において十分なエビデンスを有する報告はなく，肝静脈腫瘍栓に特化した推奨には今回の改訂でも至らなかった。

■ 参考文献

1) Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. Surgery 2005; 137: 403–10. PMID: 15800485
2) Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East–West study group. Ann Surg 2013; 257: 929–37. PMID: 23426336
3) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. J Hepatol 2016; 65: 938–43. PMID: 27266618
4) Ku Y, Iwasaki T, Tominaga M, Fukumoto T, Takahashi T, Kido M, et al. Reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for multiple advanced hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2004; 239: 53–60. PMID: 14685100
5) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. Hepatology 2017; 66: 510–7. PMID: 28437844
6) Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol 2012; 57: 821–9. PMID: 22727733
7) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894–905. PMID: 32402160
8) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
9) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
10) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 282–96. PMID: 30665869
11) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54–63. PMID: 29972759
12) Nouso K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. Br J Cancer 2013; 109: 1904–7. PMID: 24008659
13) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. Cancer 2006; 106: 1990–7. PMID: 16565970
14) Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, et al. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembo-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

lization refractory status. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33: 1780–6. PMID: 29645345
15) Ueshima K, Ogasawara S, Ikeda M, Yasui Y, Terashima T, Yamashita T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2020; 9: 583–95. PMID: 33083282
16) Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Ueshima K, Nomura T, Kuzuya T, et al. Survival benefit of hepatic arterial infusion chemotherapy over sorafenib in the treatment of locally progressed hepatocellular carcinoma. Cancers (Basel) 2021; 13: 646. PMID: 33562793
17) He M, Li Q, Zou R, Shen J, Fang W, Tan G, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019; 5: 953–60. PMID: 31070690
18) Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. Ann Surg Oncol 2011; 18: 413–20. PMID: 20839057
19) Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. Radiother Oncol 2018; 129: 112–22. PMID: 29233562
20) Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1624–36. PMID: 29107679
21) Zou J, Zhu W, Meng H, Luo P, Zhang J. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy versus sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 13: 271–9. PMID: 30791765
22) Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018; 4: 661–9. PMID: 29543938
23) Kokabi N, Camacho JC, Xing M, El-Rayes BF, Spivey JR, Knechtle SJ, et al. Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. Cancer 2015; 121: 2164–74. PMID: 25847227
24) Nakazawa T, Adachi S, Kitano M, Isobe Y, Kokubu S, Hidaka H, et al. Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. Oncology 2007; 73: 90–7. PMID: 18337620
25) Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. Hepatology 2011; 54: 868–78. PMID: 21618574

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第３章

予　防

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

肝細胞癌は正常肝にみられることは少なく，慢性肝疾患を背景として発生することが多い。本邦では2015年以降，C型肝炎ウイルス（HCV）による新規発生肝細胞癌は50%以下に減少し，非B非C型（非ウイルス性）の肝細胞癌が30〜40%まで増加している。発癌メカニズムとして肝炎ウイルスによる発癌では免疫を介した炎症の持続，それらに関連した遺伝子変異や細胞内シグナル伝達の変化，さらにB型肝炎ウイルス（HBV）ではウイルスそのものの関与も示唆されている。非B非C型肝細胞癌ではTNF-α，IL-6などの炎症性サイトカイン，インスリン抵抗性や抗インスリン血症に関連したシグナル伝達系の活性化が発癌に関与することが想定されている。

肝炎ウイルスによる発癌に対する介入方法としては抗ウイルス療法が挙げられ，近年最も進歩が著しいのはHCVに対する抗ウイルス療法である。8〜12週間の直接型抗ウイルス薬（DAA）の内服によって，ほぼすべての感染者で持続的ウイルス陰性化（SVR）が得られる。SVRは肝発癌のみならず慢性C型肝疾患患者の全生存における重要な因子であることが多くの研究で証明されている。

HBV感染に関して，核酸アナログ製剤治療群と無治療群の比較では核酸アナログ製剤治療群の有意な発癌抑制効果が示されているが，薬剤ごとの発癌抑制効果については明確なエビデンスはなく，今後の長期観察例での検討が期待される。また免疫寛容期のB型肝炎患者において発癌抑制や全生存期間延長を目的とした核酸アナログ製剤投与を強く推奨するエビデンスはない。今後B型肝炎ウイルス表面抗原（HBs抗原）陰性化を達成しうる薬剤が登場することにより，HBVに対する発癌抑制を目的とした抗ウイルス療法の新時代の到来が期待されている。

最も介入方法の同定が困難な非B非C型肝細胞癌については，肝発癌が死亡の代替指標となるような集団を同定することが求められる。一方で実際の検討では，ウイルス性肝疾患も含めた検討も多く，CQ18では2017年版（第4版）と同様にウイルス性・非ウイルス性を問わない，抗ウイルス療法以外の慢性肝疾患からの肝発癌予防という視点で考察した。介入方法としては薬剤・食事・生活習慣などのさまざまな方法の検討を行い，特定の対象における研究については推奨に含めず解説に記載した。

HCV-SVR後の肝発癌については，高齢・男性・肝線維化進展あり・血小板低値・アルブミン低値などの危険因子が既にエビデンスレベルの高い複数の研究で証明されており，リスクに応じた定期的なサーベイランスをSVR獲得後も継続することが重要である。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 16 B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？

推　奨

HBV-DNA陽性B型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤を推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さB）

■ 背　景

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与やインターフェロン投与は，HBVの増殖を抑制し，肝の炎症を沈静化させる。抗ウイルス療法が肝発癌予防として推奨される治療かを検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ17を基に作成された。第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し，267篇が抽出された。「発癌をエンドポイントとしたランダム化比較試験（RCT）もしくは対照群を伴う非ランダム化比較試験を採用する」という方針の下に，一次選択で46篇，二次選択で25篇が採用された。第4版にて採用された17篇と合わせ計42篇を採用した。

B型慢性肝炎・肝硬変に対する核酸アナログ製剤投与は，1つのメタアナリシスにおいて78%発癌リスクを減少させ〔リスク比：0.22，95%信頼区間（CI）：0.10～0.50〕[1]，また後ろ向きコホート研究では，核酸アナログ製剤（ラミブジン，エンテカビル，テノホビル）を内服することでB型肝炎患者は対照群に比べ累積発癌率が低下した[2-13]。なお，テノホビルに関する文献はすべてテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）のエビデンスであり，テノホビルアラフェナミド（TAF）による報告は今回の検索範囲には認めなかった。

現在，本邦で第一選択とされている核酸アナログ製剤はエンテカビル，テノホビルであり，Yokosukaらの報告[14]ではエンテカビルの3年間での耐性ウイルス出現は3.3%，96週時点でHBV-DNA抑制（HBV-DNA＜400 copies/mL）は83%と，ウイルス増殖抑制に有効である。

核酸アナログ製剤投与による肝発癌抑制効果を示したRCTは，現在までにラミブジンを使用したもの1篇のみが報告されている[15]。メタアナリシスについてもラミブジンについての1篇のみであり，第4版に引き続き採用した[1]。ただし，ラミブジンは現在本邦では耐性の問題から第一選択とはなっていない。エンテカビルはWongらによる1,870例の後ろ向きコホート研究[5]において肝硬変例に限って発癌を抑制した（リスク比：0.55，95%CI：0.31～0.99）と報告され，2021年版（第5版）の検索範囲でも1,818例の肝硬変例を対象とした研究で発癌抑制効果を示した（ハザード比：0.40，

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

95%CI：0.28～0.57)[11]。これに対しHosakaらは傾向スコアマッチング研究において核酸アナログ製剤による肝硬変に限定されない発癌抑制効果が得られた（ハザード比：0.37，95%CI：0.09～0.55，p＝0.03）としている[3]。テノホビルは，B型肝硬変無治療291例とテノホビル内服797例との比較で有意に発癌を抑制し(調整ハザード比：0.46，95%CI：0.29～0.75，p＜0.01)[13]，別の傾向スコアマッチング研究においても肝硬変・慢性肝炎それぞれの群において有意に発癌率を低下させた[12]。日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインでは①組織学的進展度，②ALT値，③HBV-DNA量を核酸アナログ製剤投与基準としており，必ずしもすべての対象に発癌予防のみを目的として核酸アナログ製剤が投与されるとは限らないが，発癌抑制の観点からも上記基準に沿った核酸アナログ製剤投与が推奨される。

また，免疫寛容期のB型肝炎患者について核酸アナログ製剤が発癌を抑制するかどうかという点からの論文も複数報告されている。免疫寛容期への核酸アナログ製剤投与を肯定する報告として，ALT＜40の免疫寛容期においても核酸アナログ製剤投与が発癌を抑制するという報告[16]や，ALT正常の免疫寛容期の患者はウイルスが核酸アナログ製剤で持続的に抑制されているB型慢性肝炎患者よりも発癌率が高い（10年：12.7% vs. 6.1%；p＝0.001[17]，5年：2.7% vs. 1.1%；p＜0.001[18]）といった報告がある。一方で，ウイルス抑制状態の活動性肝炎と免疫寛容期のB型肝炎は発癌リスクに差がない[19]，核酸アナログ製剤投与例の方が免疫寛容期の患者と比して発癌率が高い（ハザード比：3.44，95%CI：1.82～6.52，p＜0.017)[20]という報告があり，これらの研究からは免疫寛容期への核酸アナログ製剤投与は否定される。いずれも後ろ向き研究のため，現時点では免疫寛容期のB型肝炎に対する核酸アナログ製剤投与を推奨する強いエビデンスはないといえる。

核酸アナログ製剤の薬剤ごとによる発癌抑制効果の比較では，エンテカビルとラミブジンの間に有意差なしとする後ろ向きコホート研究[21–23]があり，今回の検索範囲では1篇のRCTにおいて，エンテカビルとその他の核酸アナログ製剤（アデフォビル，ラミブジン，エムトリシタビン）を比較し発癌リスクに有意差は認めなかったと報告された[24]。しかし，この報告はcross overや核酸アナログ製剤2剤併用も含んでいることに注意が必要である。エンテカビルとテノホビルの比較では，メタアナリシス1篇[25]および4篇の後ろ向きコホート研究[26–29]でテノホビル群がエンテカビル群と比較して発癌率が低率であったと報告された一方で，5篇の後ろ向きコホート研究[30–34]ではテノホビル群とエンテカビル群の発癌率は同等であった。

核酸アナログ製剤投与は上記の通り発癌予防に有効であるが，投与例においても少なからず肝発癌がみられ，肝細胞癌サーベイランスは核酸アナログ製剤投与例においても重要である。核酸アナログ製剤投与患者における発癌リスクとしてHBs抗原陰性化[35,36]，アドヒアランスが良好であること[37]が発癌低リスクとなる要因として報告されている。

■ 解 説

インターフェロンについては4つのメタアナリシスが報告されており，インター

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

フェロン群が核酸アナログ製剤群と比較して発癌率が有意に低下するとするマッチング研究が抽出されたものの[38]，普遍的な発癌抑制効果は認められていないため推奨には含めなかった。Miyake らは，B 型慢性肝炎におけるインターフェロンは発癌抑制効果を認める（リスク差：−5.0%，95%CI：−9.4〜−0.5%，p＝0.028）がインターフェロンによる治療効果は人種や HBe 抗原の状態により異なり，特にアジア人の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎で発癌抑制効果が高いことを報告した[39]。Sung ら（リスク比：0.66，95%CI：0.48〜0.89）[1]，Yang ら（リスク比：0.59，95%CI：0.43〜0.81）[40]のメタアナリシスにおいてもインターフェロンは有意に発癌を抑制することが報告されている。今回の検索範囲ではペグインターフェロンとエンテカビルの発癌抑制効果に有意差はなかったとする前向きコホート研究[41]，インターフェロンがエンテカビルと比較して有意に発癌を抑制したという後ろ向きコホート研究[42]が報告された。インターフェロンについては，肝硬変例は対象とならない点，発癌抑制効果のエビデンスがいまだ十分とはいえない点に留意する必要がある。

B 型慢性肝炎の抗ウイルス療法は第 4 版から引き続き核酸アナログ製剤投与による発癌抑制のエビデンスが積み重ねられており，長期投与例のアドヒアランスや HBs 抗原レスポンス別の発癌リスクなどエビデンスが蓄積しつつある。

投票結果

◉推奨文「HBV-DNA 陽性 B 型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤を推奨する」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
91.3%（21 名）	8.7%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名

■ 参考文献

1) Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1067-77. PMID: 18657133

2) Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. J Hepatol 2010; 53: 118-25. PMID: 20471129

3) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezak H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 2013; 58: 98-107. PMID: 23213040

4) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Effect of nucleos(t)-ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis. J Hepatol 2013; 58: 427-33. PMID: 23123221

5) Wong GLH, Chan HLY, Mak CWH, Lee SKY, Ip ZMY, Lam ATH, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. Hepatology 2013; 58: 1537-47. PMID: 23389810

6) Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 1262-9. PMID: 25312649
7) Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, Li J, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 885-93. PMID: 24107395
8) Chen YC, Peng CY, Jeng WJ, Chien RN, Liaw YF. Clinical outcomes after interruption of entecavir therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 1182-91. PMID: 26381928
9) Kim WR, Loomba R, Berg T, Schall REA, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Cancer 2015; 121: 3631-8. PMID: 26177866
10) Wang JP, Kao FY, Wu CY, Hung YP, ChaoY, Chou YJ, et al. Nucleos(t)ide analogues associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients: a population-based cohort study. Cancer 2015; 121: 1446-55. PMID: 25537961
11) Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. Liver Int 2016; 36: 1755-64. PMID: 27634134
12) Nguyen MH, Yang HI, Le A, Henry L, Nguyen N, Lee MH, et al. Reduced incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir-a propensity score-matched study. J Infect Dis 2019; 219: 10-8. PMID: 29982737
13) Liu K, Choi J, Le A, Yip TCF, Wong VWS, Chan SL, et al. Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma, decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50: 1037-48. PMID: 31524304
14) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2010; 52: 791-9. PMID: 20409606
15) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004; 351: 1521-31. PMID: 15470215
16) Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e antigen-positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study. J Infect Dis 2017; 216: 1407-14. PMID: 29029102
17) Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. Gut 2018; 67: 945-52. PMID: 29055908
18) Lee HW, Kim SU, Park JY, Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, et al. Prognosis of untreated minimally active chronic hepatitis B patients in comparison with virological responders by antivirals. Clin Transl Gastroenterol 2019; 10: e00036. PMID: 31107725
19) Kim HS, Baatarkhuu O, Lee HW, Park YJ, Kim DY, Ahn SH, et al. Fibrosis-matched outcomes between chronic hepatitis B patients with drug-induced virological response and inactive carriers. Liver Int 2019; 39: 81-9. PMID: 30280461
20) Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, et al. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. J Viral Hepat 2018; 25: 1161-71. PMID: 29741286
21) Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. Gastroenterology 2014; 147: 152-61. PMID: 24583062
22) Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Nikolopoulou G, Raptopoulou-Gigi M, Gogos C, et al. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet. Greece cohort. J Viral Hepat 2015; 22: 120-7. PMID: 25040685

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

23) Kim HS, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, Song KJ, et al. Association between level of fibrosis, rather than antiviral regimen, and outcomes of patients with chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 1647–56.e6. PMID: 27305847
24) Hou JL, Zhao W, Lee C, Hann HW, Peng CY, Tanwandee T, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 457–67. e21. PMID: 31306800
25) Zhang Z, Zhou Y, Yang J, Hu K, Huang Y. The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: a meta analysis. BMC Cancer 2019; 19: 511. PMID: 31142283
26) Zhang P, Liu Q, Yuan M, Wang L. Tenofovir disoproxil fumarate reduce incidence of HCC development in CHB-patients with compensated cirrhosis. Infect Agent Cancer 2018; 13: 30. PMID: 30181772
27) Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim YS. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study. JAMA Oncol 2019; 5: 30–6. PMID: 30267080
28) Li M, Lv T, Wu S, Wei W, Wu X, Ou X, et al. Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta-analysis. Hepatol Int 2020; 14: 105–14. PMID: 31898210
29) Yip TC, Wong VW, Chan HL, Tse YK, Lui GC, Wong GL. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. Gastroenterology 2020; 158: 215–25.e6. PMID: 31574268
30) Tsai MC, Chen CH, Hu TH, Lu SN, Lee CM, Wang JH, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs. J Formos Med Assoc 2017; 116: 512–21. PMID: 27720344
31) Kim BG, Park NH, Lee SB, Lee H, Lee BU, Park JH, et al. Mortality, liver transplantation and hepatic complications in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir. J Viral Hepat 2018; 25: 1565–75. PMID: 29998592
32) Kim SU, Seo YS, Lee HA, Kim MN, Lee YR, Lee HW, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naive chronic hepatitis B in South Korea. J Hepatol 2019; 71: 456–64. PMID: 30959156
33) Lee SW, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH, Nam HC, Sung PS, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naive patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis. Gut 2020; 69: 1301–8. PMID: 31672838
34) Wu IT, Hu TH, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2017; 23: 464–9. PMID: 28189857
35) Kuang XJ, Jia RR, Huo RR, Yu JJ, Wang JJ, Xiang BD, et al. Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. J Viral Hepat 2018; 25: 1026–37. PMID: 29624821
36) Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KLY, Lui GCY, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. J Hepatol 2019; 70: 361–70. PMID: 30367899
37) Shin JW, Jung SW, Lee SB, Lee BU, Park BR, Park EJ, et al. Medication nonadherence increases hepatocellular carcinoma, cirrhotic complications, and mortality in chronic hepatitis B patients treated with entecavir. Am J Gastroenterol 2018; 113: 998–1008. PMID: 29880971
38) Liang KH, Hsu CW, Chang ML, Chen YC, Lai MW, Yeh CT. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. J Infect Dis 2016; 213: 966–74. PMID: 26582959
39) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Gastroenterol

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

2009; 44: 470–5. PMID: 19308310
40) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, Xia HM, Shen L, Zhang N. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Viral Hepat 2009; 16: 265–71. PMID: 19220736
41) Li SY, Li H, Xiong YL, Liu F, Peng ML, Zhang DZ, et al. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A five-year observational cohort study. J Viral Hepat 2017; 24（Suppl 1）: 12–20. PMID: 29082649
42) Ren P, Cao Z, Mo R, Liu Y, Chen L, Li Z, et al. Interferon-based treatment is superior to nucleos(t)ide analog in reducing HBV-related hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients at high risk. Expert Opin Biol Ther 2018; 18: 1085–94. PMID: 30182763

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 17 C型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？

推　奨

C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌予防にHCV排除を目的とした抗ウイルス療法を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さB）

■ 背　景

C型慢性肝炎・肝硬変は，本邦における肝細胞癌の最大の高危険群である。抗ウイルス療法によるHCV排除がC型慢性肝疾患からの肝発癌を減少させるかを検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ18を基に作成された。2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し，462篇が抽出された。「発癌または生存をエンドポイントとした検討を採用する」という方針の下に，一次選択で26篇，二次選択で15篇が採用された。現在，C型肝疾患に対する治療は，インターフェロン（IFN）フリーのDAAが日本および海外のガイドラインにおいて推奨されている。二次選択で採用された論文のうちIFN-based治療は4篇，IFN-basedまたはDAA治療が5篇，DAA治療は6篇であった。第4版にて採用された14篇と合わせ，計29篇を採用した。

インターフェロン療法は，C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変からの発癌リスクを減少させる。3つのメタアナリシスにおいてC型慢性肝炎・代償性C型肝硬変に対するインターフェロン療法は，有意に発癌リスクを減少させた[1–3]。抗ウイルス療法後にウイルス陰性化が得られたSVR例と非SVR例を比較した報告では，いずれもSVR例において有意に発癌率が低下することが報告されている[4–18]。Darvishianら[18]は46,666例を対象としたコホート研究において，肝発癌のリスクはウイルス自然消失群（spontaneously cleared HCV）と比べ，IFN治療不成功群ではハザード比14.52（95%CI：9.83～21.47），非治療群ではハザード比5.85（95%CI：4.07～8.41），IFN治療後ウイルス陰性持続群（SVR）ではハザード比2.49（95%CI：1.52～4.06）であると報告した。

DAA治療は，C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変からの発癌リスクを減少させる。Carratら[19]は9,895例（DAA治療7,344例・非治療2,551例）を対象とした多施設共同前向き研究で年齢・性別・肝線維化進展などを調整した最終結果としてDAA治療は発癌（ハザード比：0.66，95%CI：0.46～0.93）およびすべての原因による死亡（ハザード比：0.48，95%CI：0.33～0.70）のリスクを有意に低下させたと報告した。Singerら[20]はDAA治療を施行した30,183例をIFN治療12,948例および非治療137,502例と比較し，年齢・性別・肝線維化進展などの因子を調整するとDAA治療群は非治療群

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

およびIFN治療群に比して有意に発癌リスクが低下したことを示した（調整ハザード比：0.84，95%CI：0.73～0.96および調整ハザード比：0.69，95%CI：0.59～0.81）。その他3篇[21-23]でもDAA治療でSVRが得られた症例での発癌率低下が示された。Cheungら[24]はDAA治療が施行された非代償性C型肝硬変406例を非治療261例と前向きに比較し，6カ月後の発癌率はDAA治療群・非治療群でともに4.2%であり差は認められなかったことを報告した。

IFN-basedまたはDAA治療を施行した症例を検討した5篇において，Liら[25]はIFN治療3,534例・DAA治療5,834例を非治療8,468例と比較し，治療群においてDAA治療はIFN治療と比較し発癌率は同等であり（ハザード比：1.07，95%CI：0.55～2.08），また治療群（DAAおよびIFN）は非治療群と比較して有意に肝発癌率が低値であったことを報告した。国内の研究ではNagataら[26]がIFN-based治療1,145例・DAA治療752例について発癌率はDAA治療とIFN-based治療で有意差を認めないことを示した。Toyodaら[27]はSVRを達成したDAA治療1,086例とIFN治療1,533例を比較し，発癌率はDAA-SVR群で6.23%，IFN-SVR群で3.01%であり，抗ウイルス療法前の年齢・血小板数・AFP・肝線維化進展（F3-4）から算出される肝癌リスクスコアの低値例は有意にIFN-SVR群に多いことを報告した（84.1% vs. 55.6% p<0.0001）。その他2篇[28,29]でも抗ウイルス療法（DAAおよびIFN）を施行しSVRを得ることにより発癌率が低下すること，SVRとは独立して肝線維化進展・年齢・アルブミン値・血小板数などが発癌と関連することが示された。

■ 解 説

第4版と同様に「HCV排除を目的とした抗ウイルス療法」について強い推奨とした。第4版ではDAA治療の肝発癌抑制効果について，十分なエビデンスはないと記載されているが，その後の大規模なコホート研究でDAA治療によるHCV排除がC型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌を予防することが示された。一方DAA治療では90%以上の症例でSVRが得られるものの，DAA治療例はIFN-based治療と比べ高齢・肝線維化進展例が多く，SVR後の発癌について十分に注意することが必要である。今回採用された論文の多くで抗ウイルス療法開始時に高齢・男性・肝線維化進展あり（F3およびF4）・血小板低下・アルブミン低下などの因子がある場合はSVRが得られた後も定期的に肝癌スクリーニング検査を継続することが推奨されている。またDAA治療ではSVRを得ることが重要であり，DAA治療不成功例ではより慎重な肝癌スクリーニングおよびSVRを目指した再治療の検討が必要である。なお非代償性C型肝硬変患者についてはDAA治療が発癌を抑制するというエビデンスは現時点ではない。

投票結果

◉推奨文「C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌予防にHCV排除を目的とした抗ウイルス療法を推奨する」について委員による投票の結果，強い推奨となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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%（23 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名

■ 参考文献

1) Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. Int J Cancer 2010; 127: 989–96. PMID: 19957327
2) Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Li JS, Ma JL, Ge YS. Effects of interferon treatment on development and progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2011; 129: 1254–64. PMID: 21710498
3) Messori A, Badiani B, Trippoli S. Achieving sustained virological response in hepatitis C reduces the long-term risk of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis employing relative and absolute outcome measures. Clin Drug Investig 2015; 35: 843–50. PMID: 26446006
4) Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 291–9. PMID: 21793911
5) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, et al. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. J Hepatol 2012; 56: 602–8. PMID: 22027574
6) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, et al. α-fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatology 2013; 58: 1253–62. PMID: 23564522
7) Dohmen K, Kawano A, Takahashi K, Shigematsu H, Tanaka H, Haruno M, et al. The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hepatogastroenterology 2013; 60: 2034–8. PMID: 24719946
8) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. J Gastroenterol 2013; 48: 535–43. PMID: 22976932
9) Hsu CS, Huang CJ, Kao JH, Lin HH, Chao YC, Fan YC, et al. Interferon-based therapy decreases risks of hepatocellular carcinoma and complications of cirrhosis in chronic hepatitis C patients. PloS One 2013; 8: e70458. PMID: 23894660
10) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. J Hepatol 2013; 58: 495–501. PMID: 23099187
11) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat 2014; 21: 357–65. PMID: 24716638
12) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, et al. Post-treatment levels of α-fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1186–95. PMID: 24321207
13) Moon JC, Kim SH, Kim IH, Lee CH, Kim SW, Lee SO, et al. Disease progression in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy. Gut Liver 2015; 9: 395–404. PMID: 25473072
14) Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Trauner M, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 521–31. PMID: 25616017
15) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 687–94. PMID: 27577675
16) Lee SH, Jin YJ, Shin JY, Lee JW. Assessment of hepatocellular carcinoma risk based on peg-interferon plus ribavirin treatment experience in this new era of highly effective oral antiviral drugs. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e5321. PMID: 28072684
17) Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. J Hepatol 2017; 66: 504–13. PMID: 27818234
18) Darvishian M, Janjua NZ, Chong M, Cook D, Samji H, Butt ZA, et al. Estimating the impact of early hepatitis C virus clearance on hepatocellular carcinoma risk. J Viral Hepat 2018; 25: 1481–92. PMID: 30047609
19) Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. Lancet 2019; 393: 1453–64. PMID: 30765123
20) Singer AW, Reddy KR, Telep LE, Osinusi AO, Brainard DM, Buti M, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 1278–87. PMID: 29516535
21) Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chemello L, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. J Hepatol 2018; 69: 345–52. PMID: 29551707
22) Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. Gastroenterology 2018; 155: 411–21.e4. PMID: 29655836
23) Lusivika-Nzinga C, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Pol S, Carrat F. The dynamic effect of direct-acting antiviral treatments on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2019; 26: 1489–92. PMID: 31386252
24) Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016; 65: 741–7. PMID: 27388925
25) Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Re VL3rd, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. Hepatology 2018; 67: 2244–53. PMID: 29205416
26) Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, et al. Effect of interferon-based and-free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. J Hepatol 2017; 67: 933–9. PMID: 28627363
27) Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, et al. Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan. J Viral Hepat 2017; 24: 472–6. PMID: 27983762
28) Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. J Hepatol 2018; 69: 1088–98. PMID: 30138686
29) Lee YB, Nam JY, Lee JH, Chang Y, Cho H, Cho YY, et al. Differential effect of HCV eradication and fibrosis grade on hepatocellular carcinoma and all-cause mortality. Sci Rep 2018; 8: 13651. PMID: 30209336

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 18 ウイルス性・非ウイルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌予防法として推奨できるのは何か？

推　奨

コーヒー摂取は，肝発癌リスクを減少させる可能性がある。

（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

本 CQ は第 4 版の CQ19 を基に作成された。近年，非 B 非 C 型肝疾患からの発癌が増加しており，これら非ウイルス肝炎に対する肝発癌予防法にも注目が集まっている。しかし実際の検討では，ウイルス性肝疾患も含めた検討も多く，本 CQ では「ウイルス性・非ウイルス性」を問わない肝発癌予防として有効な方法を検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

「肝発癌予防」をキーワードに 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までの間に報告された文献を検索し，246 篇が抽出された。一次選択で 18 篇を選択し，二次選択にて 13 篇を採用した。第 4 版で採用された 10 篇と合わせて，計 23 篇を採用した。

コーヒー摂取に関する横断研究では，1 日あたり 600 mL 以上のコーヒー摂取例において肝発癌リスクが低下している（リスク比：0.25，95%CI：0.011～0.62）ことが報告されている[1]。さらに今回採用した 2 篇のメタアナリシスにおいてもコーヒー摂取による肝発癌リスク低下が示唆されている[2,3]。これらのメタアナリシスにおいて肝発癌リスク比は，Bravi らの報告でコーヒー 1 日 1 杯 0.85（95%CI：0.81～0.90），Kennedy らの報告で 1 日 2 杯 0.65（95%CI：0.59～0.72）とされている。

大規模疫学調査研究において，多価不飽和脂肪酸の摂取は用量依存的に肝発癌リスクを低減することが報告された[4]。この報告では，高用量摂取群から低用量摂取群まで 5 群に分けた比較を行い，最低用量 9.6 g/日に比較して最高用量 70.6 g/日であり，多価不飽和脂肪酸は用量依存性に肝発癌リスクと関連した〔最も高用量群のハザード比：0.64（95%CI：0.42～0.96），最も低用量群を 1，p＝0.03〕。なお，この報告ではエイコサペンタエン酸（EPA）摂取量で 5 群に分けても同様〔最も高用量群のハザード比：0.56（95%CI：0.36～0.85）〕であると報告しており，多価不飽和脂肪酸のうち EPA の優位性を示している。しかし，HBV・HCV 感染で調整を行った後は同様の傾向は得られたものの有意差はなかった。類似の食習慣に関する報告として，欧州から地中海食と肝発癌の関連が報告されており，地中海食のスコアが高いほど発癌リスクが低下することが示された[5]。

■ 解　説

コーヒー摂取については肝細胞癌に限定しない発癌率の減少を論じた疫学研究が複

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

数報告されており，コーヒー摂取に関する肝発癌リスクについての横断研究とメタアナリシスを採用した。

その他の肝発癌予防法として，糖尿病例に対するメトホルミン[6–10]・脂質異常症に対するスタチン[11–14]の有用性が報告されている。このうち5篇は台湾のナショナルデータベースを用いた疫学研究であった。メトホルミン・スタチンいずれの報告も，肝発癌リスクを低減するとの結果であり，メタアナリシスにおいても同様の結果が報告されている[15,16]。糖尿病症例や脂質異常症を有する症例に限定されるが，これらの投薬治療が肝発癌リスクを低下させる可能性がある。また，Kawaguchi らは分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA）内服群と非内服群の前向き比較試験を行った[17]。BCAA 内服群と非内服群にはアルブミン・アンモニア・総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比（BTR）・Child－Pugh スコア・フェリチンに有意差があったものの，共変量による調整後の多変量解析で，BCAA 内服は肝発癌（リスク比：0.45，95％CI：0.24～0.88，p＝0.019），全死亡（リスク比：0.009，95％CI：0.0002～0.365，p＝0.015）に有意に関与していた（Fine and Gray analysis）と結論づけている。今回，運動についてのコホート研究を1篇採用した。これによると，10歳代から中等度以上の運動を継続すると肝発癌リスクが低下することが示唆されているが，運動を行う年代によっては効果がみられず，今のところその効果は限定的と考えられる[18]。アスピリンに関しては複数の報告があり，肝発癌リスクの低下が示唆されている[19–21]。また，三環系抗うつ薬[22]，アンギオテンシン変換酵素阻害薬・受容体拮抗薬[23]についても報告があるが，肝発癌リスクの低下効果は示されていない。

非ウイルス性肝癌はウイルス性肝癌と異なり，背景肝疾患に対する介入方法が明確ではない。今後は非ウイルス性肝癌の中心を占める非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に対する治療で，発癌予防効果が得られるかどうかという点についての前向き検証が期待される。

本CQは対象を限定しない肝発癌予防法に関するCQであり，改訂委員会での討議の結果，コーヒー摂取を推奨の対象とした。比較対照試験ではなく疫学研究が根拠となっていることからエビデンスの強さは，C（弱）と判断した。コーヒー摂取については今回新たに2つのメタアナリシスのエビデンスが加わったのに対し，第4版では推奨の対象としていた多価不飽和脂肪酸については新たなエビデンスの追加はなく1篇の疫学研究のみのままであったため，今回は推奨の対象としなかった。メトホルミン，スタチン，BCAA，アスピリンについては対象を限定した検討であったため，前回同様，推奨には含めなかった。運動についても，前述の通り効果は限定的と考えられたため推奨には含めなかった。

投票結果

◉推奨文「コーヒー摂取は，肝発癌リスクを減少させる可能性がある」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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
0%（0 名）	100%（23 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名

■ 参考文献

1) Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr 2015; 102: 1498–508. PMID: 26561631
2) Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer Prev 2017; 26: 368–77. PMID: 27111112
3) Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. BMJ Open 2017; 7: e013739. PMID: 28490552
4) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2012; 142: 1468–75. PMID: 22342990
5) Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2014; 60: 606–11. PMID: 24240052
6) Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2012; 107: 46–52. PMID: 22085817
7) Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, Chen TT, Lin JT, Wu MS, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. Gut 2013; 62: 606–15. PMID: 22773548
8) Chen HH, Lin MC, Muo CH, Yeh SY, Sung FC, Kao CH. Combination therapy of metformin and statin may decrease hepatocellular carcinoma among diabetic patients in Asia. Medicine（Baltimore）2015; 94: e1013. PMID: 26091447
9) Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. Liver Int 2018; 38: 2018–27. PMID: 29956875
10) Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, Hackstadt AJ, McGowan LED, Hung AM, et al. Metformin use and incidence cancer risk: evidence for a selective protective effect against liver cancer. Cancer Causes Control 2018; 29: 823–32. PMID: 30022336
11) Lai SW, Liao KF, Lai HC, Muo CH, Sung FC, Chen PC. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. Eur J Epidemiol 2013; 28: 485–92. PMID: 23681775
12) Björkhem-Bergman L, Backheden M, Söderberg Löfdal K. Statin treatment reduces the risk of hepatocellular carcinoma but not colon cancer–results from a nationwide case-control study in Sweden. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23: 1101–6. PMID: 25074765
13) McGlynn KA, Divine GW, Sahasrabuddhe VV, Engel LS, VanSlooten A, Wells K, et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma in a U. S. population. Cancer Epidemiol 2014; 38: 523–7. PMID: 25113938
14) Simon TG, Bonilla H, Yan P, Chung RT, Butt AA. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: Results from ERCHIVES. Hepatology 2016; 64: 47–57. PMID: 26891205
15) Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, Zheng JN, Cheng Z, Zou TT, et al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. Sci Rep 2016; 6: 33743. PMID: 27642100

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

16) Zheng YX, Zhou PC, Zhou RR, Fan XG. The benefit of statins in chronic hepatitis C patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017; 29: 759-66. PMID: 28240613
17) Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1012-8.e1. PMID: 24036055
18) Arem H, Loftfield E, Saint-Maurice PF, Freedman ND, Matthews CE. Physical activity across the lifespan and liver cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. Cancer Med 2018; 7: 1450-7. PMID: 29533015
19) Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, Yu SH, Lin JT, Wu MS, et al. Association of daily aspirin therapy with risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. JAMA Intern Med 2019; 179: 633-40. PMID: 30882847
20) Hwang IC, Chang J, Kim K, Park SM. Aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma in a national cohort study of Korean adults. Sci Rep 2018; 8: 4968. PMID: 29563592
21) Lee M, Chung GE, Lee JH, Oh S, Nam JY, Chang Y, et al. Antiplatelet therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment. Hepatology 2017; 66: 1556-69. PMID: 28617992
22) Chen JY, Ren Y, Yan P, Belina ME, Chung RT, Butt AA. Tricyclic antidepressant use and the risk of fibrosis progression in hepatitis C-infected persons: Results from ERCHIVES. J Viral Hepat 2018; 25: 825-33. PMID: 29478294
23) Ho CM, Lee CH, Lee MC, Zhang JF, Wang JY, Hu RH, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: a nationwide high-risk cohort study. BMC Cancer 2018; 18: 401. PMID: 29631561

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第４章

手　術

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

肝切除は肝癌に対して最も根治的な治療である。この領域でのトピックスは肝切除を受ける高齢肝癌患者の増加と，腹腔鏡下肝切除の安全性の向上と普及，および周術期管理法に関するエビデンスの増加である。

近年，高齢肝癌患者に対する肝切除の治療成績が多く発表され，肝切除の適応に関する CQ に年齢の因子が加わった。さらに破裂肝癌の成績も蓄積されるようになったため，破裂肝癌に対する内容も加わった。

2016 年から血行再建や胆道再建を伴わないすべての肝切除術式が腹腔鏡下肝切除の適応となった。しかし，手術難度が上昇すると，術後合併症や死亡率が上昇することや，高難度手術が行われている施設が限られている現状がある。これらを勘案し，今回の改訂では従来の推奨内容に加えて，高難度手術には慎重に取り組む重要性を強調する内容を加えた。

肝切除手技や周術期管理についてのエビデンスが増加したため，出血制御策や腹腔ドレーンの個々の項目に対する CQ から，肝切除の手術手技と周術期管理の CQ に変更した。その際，hanging maneuver，予防抗菌薬の内容が加わった。一方，予後予測因子自体は推奨する医療行為ではなく，CQ としてはなじまないことから，予後予測因子に関する CQ は削除した。

本邦の肝細胞癌に対する肝移植の適応規準が，従来の非代償性肝硬変を伴うミラノ基準から，非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつアルファフェトプロテイン（AFP）500 ng/mL（5-5-500 基準）に拡大した。しかし，対象が限られている本邦では肝移植前の肝細胞癌に対する治療が予後を改善する十分なエビデンスはないのが現状である。

なお，今回の改訂では，前回の改訂からこれまでの，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文について検索し，新たな CQ の内容については 2020 年 1 月 31 日までの論文について検索した。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 19 肝切除はどのような患者に行うのが適切か？

推　奨

1．肝切除が行われるべき患者は，肝臓に腫瘍が限局しており，腫瘍径にかかわらず個数が３個以下である場合が望ましい。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい。
（強い推奨，エビデンスの強さ B）

2．高齢は肝切除の制限因子とはならない。（強い推奨，エビデンスの強さ B）

3．急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる。
（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

2013 年版（第 3 版）までは CQ「腫瘍条件からみた肝切除の適応は？」であったが，2017 年版（第 4 版）からは高齢，肝機能や performance status などの観点を取り入れるため，本 CQ 文に変更となった。

■ サイエンティフィックステートメント

前回の改訂よりこれまでの 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，892 篇が抽出され，これらより 19 篇が一次選択された。そのなかからエビデンスレベルの高い論文や重要論文計 13 篇を二次選択した。また，前回採用された 15 篇中，重要論文 11 篇を引用し，ハンドサーチで 2 篇追加した（計 26 篇）。

肝切除の適応のうち，肝細胞癌の進展度については日本肝癌研究会の提唱する原発性肝癌取扱い規約に記載されている腫瘍の大きさ，個数，脈管侵襲，およびその程度に従って記載する。

腫瘍径については 10 cm 以上の腫瘍に対する肝切除後 5 年生存率は 20～30％程度と報告されている。この成績を他の治療法（経動脈的治療や化学療法）や自然経過と比較した検討はないが，推定される自然経過よりも明らかに優れていることから，腫瘍の大きさに適応の制限はないと考えられる。しかし，肝切除術後早期に再発する症例も少なくない。Lim ら[1]は，10 cm 以上の肝癌切除後の 1 年以内の再発危険因子として，術前総ビリルビン高値，血小板数低値と門脈腫瘍栓陽性を挙げており，慎重な症例選択も重要である。

腫瘍数については，単発症例が複数個症例よりも切除後成績は良好であるが，複数個でも多中心発生例[2]，2 個までで同じ区域に存在する症例[3,4]，4 個以上で門脈侵襲はない症例[5,6]などでは切除後の治療成績が良好であったとの報告もある。しかし，腫瘍数の上限についてのエビデンスレベルの高い報告はない現在，肝切除も局所治療と考えると，ラジオ波焼灼療法（RFA）などで受け入れられている 3 個までが良い適応と

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

なる。

門脈侵襲は肝細胞癌の最も強力な予後予測因子であることは多くの研究から明らかになっている。このなかで，腫瘍栓の門脈内の伸展に伴い予後は不良となるが，門脈一次分枝までにとどまる場合（Vp_3 まで）の術後5年生存率は10～40%と報告されている。日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査報告の検討でも，Vp_3 までは肝切除の治療成績は非手術例のそれよりも良好であった[7]。門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌には薬物療法が選択肢の一つとなるが，Vp_3 症例に対する薬物療法の長期予後が明らかでない現在，手術適応となると考えられる。門脈本幹まで腫瘍栓が伸展している場合（Vp_4）は，予後不良で一般的には手術適応外とされるが，その程度が軽度である場合には切除成績が Vp_3 症例と同等であり，手術適応であるとする報告もある[8]。また根治術後に肝動注化学療法を行うことで予後が延長したとの報告もある[9]。

門脈侵襲の他にも肝細胞癌は肝静脈や胆管内に進展し，腫瘍栓を形成することがあり，一般に予後不良と報告されている。しかし，下大静脈腫瘍栓を有する症例においても安全に施行可能な症例が少なくなく，根治切除後の生存期間の中央値が18カ月との報告[10,11]がある。

胆管内腫瘍栓併存例は，脈管侵襲や低分化型の頻度が高く，肝切除後に早期に高率に再発がみられるため，肝切除に否定的な報告[12]が多いが，門脈侵襲を伴わない症例や根治切除可能な症例では，長期生存例を得られることもある[13,14]。報告例の成績が一定ではなく，今後の検討が必要である。

一般的に高齢者は非高齢者に比べ肝切除後合併症の頻度が上昇する報告が多い。本邦における大規模コホート研究では，肝切除後合併症および在院死は70歳代までは増加していくものの，70歳代と80歳以上では合併症および在院死に差はみられなかった[15]。全国原発性肝癌追跡調査報告の解析によると，高齢者は非高齢者よりも肝切除後の予後が不良であり，他病死が多い特徴があった[16]。しかし，他の治療と比較し，肝切除の無再発生存率および全生存率が良好であった[17]。

破裂肝細胞癌に対しては止血による全身状態の安定が重要であるが，肝動脈塞栓療法（TAE）による止血効果は53～100%と良好である。また，TAE後二期的手術は，一期的手術と比較して30日死亡率も低く，在院死の頻度が低い[18,19]。さらに，肝切除施行例の生存率はTAEよりも良好である。非破裂例に比較して長期予後は悪いものの，長期予後は非破裂例と同様に破裂因子を除く腫瘍因子に影響されたことが報告されており[20]，『原発性肝癌取扱い規約第6版補訂版』[21]においても，肝細胞癌破裂でT因子は変更しないと記載されている。しかし，Child-Pugh分類B症例では注意を要する[19]。

■ 解 説

複数の肝細胞癌がみられる場合，主腫瘍と肝内転移，多中心性発癌，およびその両者の場合がある。これらの病態によっても同じ個数の症例でも治療成績は異なると考えられる。肝切除も局所治療ではあるものの，主腫瘍と肝内転移の場合，肝細胞癌の経門脈性転移と関連し，部分切除に比較して系統的肝切除の優位性と関連する。一方，

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

多中心性発癌の場合，背景肝の発癌ポテンシャルと関連し，穿刺局所療法と同様の適応基準となる。また，個数が増加してくると，肝動脈化学塞栓療法（TACE）に適応が移行していくと考えられる。腫瘍数に関して，Yang ら[22]は多発症例に対する肝切除後の予後予測式を提唱しており，多発症例に対する肝切除の適応をより層別化して検討する必要がある。

年齢に関しては DPC 制度のデータベースを用いた大規模コホート研究（69 歳以下 13,908 例，70～79 歳 10,805 例，80～84 歳 2,011 例，85 歳以上 370 例）で，加齢とともに脳血管障害，呼吸器疾患，認知症の割合が増加していたが，肝切除後合併症および在院死は 70 歳代までは増加していくが，70 歳代と 80 歳以上の群では差は認められなかった[15]。本邦では適応を考慮しつつ，肝切除が安全に行われている結果と考えられる。日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査報告（75 歳以上，肝切除 2,020 例，RFA 1,888 例，マイクロ波凝固療法 193 例，TACE 2,389 例）の検討では，肝切除後 3 年無再発生存率 39.6%，5 年全生存率は 67.3%と他の治療よりも良好であった。なお，全生存率は肝切除と RFA で差はなかったが，3 cm 以下に限れば肝切除が良好であった[17]。したがって年齢は必ずしも適応制限とはならず，高齢者に対しても肝切除を考慮してよいと考えられる。しかし，加齢に伴う ADL 低下，身体的・社会的・精神心理的な衰退，いわゆる performance status，サルコペニアやフレイルが肝切除後の合併症や退院後の自立生活に影響することが報告されており[23–25]，肝切除の適応決定においては総合的な老年機能評価が重要であると考えられる。

肝細胞癌が破裂した際の腹腔内出血に対しては，緊急 TAE が有効である。止血後，全身状態の把握と癌の進展状況などを精査して肝切除を行う二期的肝切除は，一期的肝切除に比べ，切除率が高く（21～56% vs. 13～31%），在院死が低い（0～9% vs. 17～100%）ことが報告されている[18]。全国原発性肝癌追跡調査報告（破裂 1,160 例，非破裂 48,548 例）の検討[20]において，破裂例での破裂因子を除いた取扱い規約の癌進行度（Stage）と非破裂の Stage を比較したところ，破裂 Stage II は非破裂 Stage III と IVA の間（その 2 つの非破裂群とは有意差あり），破裂 Stage III は非破裂 Stage IVA と差はなし，破裂 Stage IVA は非破裂 Stage IVA と IVB の間（その 2 つの非破裂群とは有意差あり），破裂 Stage IVB は非破裂 IVB より予後不良（$p = 0.081$）であった。すなわち，非破裂例に比較して長期予後は悪いものの，非破裂例と同様に破裂因子を除く腫瘍因子に影響され，破裂例であっても破裂因子を除いた Stage が低い症例では長期予後が期待されることが判明した。また，治療後の成績は肝切除症例の 3 年/5 年生存率は 48.6%/33.9%と TACE（14.1%/6.0%）よりも良好であった。したがって，TAE などで急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる。ただし，Child-Pugh 分類 B では注意を要する[19]。

肝切除は肝障害度 A あるいは Child-Pugh 分類 A 症例を適応とするのが望ましいが，肝機能不良例でも経皮的治療や TACE が難しく，肝切除が必要となる症例がみられる。Child-Pugh 分類 B に対する肝切除に関する多数例での研究はこれまでみられなかったが，2020 年に東洋 9 施設，西洋 5 施設での Child-Pugh 分類 B の肝細胞癌切

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

除253例の解析結果が報告された[26]。その結果，90日以内術後合併症は108例（42.7%）に，90日以内死亡は11例（4.3%）に認められ，5年生存率は47%と不良であった。一方，併存疾患がなく，腹腔鏡下での小範囲肝切除であれば合併症の頻度が低く，初発，単発および3 cm以下肝細胞癌が長期予後良好因子であった。したがって，適応を考慮すれば，Child-Pugh分類Bであっても肝切除によって良好な予後が期待される。しかし，Child-Pugh分類Bの肝切除例の検討は少なく，具体的な推奨文を作成するに至らなかった。

投票結果

◉推奨文1「肝切除が行われるべき患者は，肝臓に腫瘍が限局しており，腫瘍径にかかわらず個数が3個以下である場合が望ましい。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい」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
95.5%（21名）	4.5%（1名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：22名（COIにて棄権：2名）

◉推奨文2「高齢は肝切除の制限因子とはならない」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
90.9%（20名）	9.1%（2名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：22名（COIにて棄権：1名）

◉推奨文3「急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
4.3%（1名）	95.7%（22名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：23名（COIにて棄権：1名）

■ 参考文献

1）Lim C, Compagnon P, Sebagh M, Salloum C, Calderaro J, Luciani A, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. HPB（Oxford）2015; 17: 611-23. PMID: 25980326
2）Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Shuto T, Kuroki T, Minamitani S, et al. Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. Jpn J Cancer Res 1998; 89: 419-26. PMID: 9617348
3）Jiang L, Yan L, Wen T, Li B, Zeng Y, Yang J, et al. Comparison of outcomes of hepatic resection

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients with multifocal tumors meeting the Barcelona-Clinic Liver Cancer Stage A Classification. J Am Coll Surg 2015; 221: 951–61. PMID: 26362135

4) Goh BK, Chow PK, Teo JY, Wong JS, Chan CY, Cheow PC, et al. Number of nodules, Child-Pugh status, margin positivity, and microvascular invasion, but not tumor size, are prognostic factors of survival after liver resection for multifocal hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 2014; 18: 1477–85. PMID: 24855028

5) Nojiri K, Tanaka K, Takeda K, Ueda M, Matsuyama R, Taniguchi K, et al. The efficacy of liver resection for multinodular hepatocellular carcinoma. Anticancer Res 2014; 34: 2421–6. PMID: 24778054

6) Kim H, Ahn SW, Hong SK, Yoon KC, Kim HS, Choi YR, et al. Survival benefit of liver resection for Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2017; 104: 1045–52. PMID: 28480964

7) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. J Hepatol 2016; 65: 938–43. PMID: 27266618

8) Kojima H, Hatano E, Taura K, Seo S, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal vein. Dig Surg 2015; 32: 413–20. PMID: 26316188

9) Hatano E, Uemoto S, Yamaue H, Yamamoto M. Significance of hepatic resection and adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the first branch of portal vein and the main portal trunk: a project study for hepatic surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 395–402. PMID: 30091239

10) Li AJ, Zhou WP, Lin C, Lang XL, Wang ZG, Yang XY, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: a new classification for surgical guidance. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013; 12: 263–9. PMID: 23742771

11) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al.; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. Hepatology 2017; 66: 510–7. PMID: 28437844

12) Qiao W, Yu F, Wu L, Li B, Zhou Y. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombus: a systematic review. BMC Gastroenterol 2016; 16: 11. PMID: 26822229

13) Kasai Y, Hatano E, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: surgical outcomes and the prognostic impact of concomitant major vascular invasion. World J Surg 2015; 39; 1485–93. PMID: 25651961

14) Kim DS, Kim BW, Hatano E, Hwang S, Hasegawa K, Kudo A, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A Korea-Japan multicenter study. Ann Surg 2020; 271: 913–21. PMID: 30216223

15) Okinaga H, Yasunaga H, Hasegawa K, Fushimi K, Kokudo N. Short-term outcomes following hepatectomy in elderly patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 10,805 septuagenarians and 2,381 octo- and nonagenarians in Japan. Liver Cancer 2018; 7: 55–64. PMID: 29662833

16) Kaibori M, Yoshii K, Yokota I, Hasegawa K, Nagashima F, Kubo S, et al. Impact of advanced age on survival in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey. Ann Surg 2019; 269: 692–9. PMID: 28922205

17) Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, Ogawa A, Kubo S, Tateishi R, et al. Treatment optimization for hepatocellular carcinoma in elderly patients in a Japanese Nationwide Cohort. Ann Surg 2019; 270: 121–30. PMID: 29608544

18) Lai EC, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Arch Surg 2006; 141: 191–8. PMID: 16490898

19) Tanaka S, Kaibori M, Ueno M, Wada H, Hirokawa F, Nakai T, et al. Surgical outcomes for the

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ruptured hepatocellular carcinoma: multicenter analysis with a case-controlled study. J Gastrointest Surg 2016; 20: 2021-34. PMID: 27718151

20) Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey. Ann Surg 2014; 259: 532-42. PMID: 23478524

21) 日本肝癌研究会編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版. 金原出版, 東京, 2019, p26.

22) Yang P, Qiu J, Li J, Wu D, Wan X, Lau WY, et al. Nomograms for pre- and postoperative prediction of long-term survival for patients who underwent hepatectomy for multiple hepatocellular carcinomas. Ann Surg 2016; 263: 778-86. PMID: 26135698

23) Kishida N, Hibi T, Itano O, Okabayashi K, Shinoda M, Kitago M, et al. Validation of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2015; 22: 3094-101. PMID: 25582743

24) Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Muscle steatosis is an independent predictor of postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg 2016; 40: 1959-68. PMID: 27071610

25) Tanaka S, Iida H, Ueno M, Hirokawa F, Nomi T, Nakai T, et al. Preoperative risk assessment for loss of independence following hepatic resection in elderly patients: a prospective multicenter study. Ann Surg 2021; 274: e253-61. PMID: 31460876

26) Berardi G, Morise Z, Sposito C, Igarashi K, Panetta V, Simonelli I, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. J Hepatol 2020; 72: 75-84. PMID: 31499131

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 20 肝切除前肝機能の適切な評価法は？

推　奨

一般肝機能検査に加えICG 15分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は，これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である。

（強い推奨，エビデンスの強さB）

■ 背　景

第4版のCQ21「肝切除前肝機能の適切な評価法は？」を引き継ぐかたちでエビデンスレベルの高い新たな指標の探索を含め，今回も同様のCQが設定された。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し，第4版と同様の検索式を用いて，2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し，162篇が抽出された。そのなかから，肝切除前の肝機能評価として有用性が示されている論文を絞り込み，一次選択では6篇，二次選択では3篇を新たに採用し，第4版の23篇に追加して計26篇を採用した。

術前肝機能評価としての肝予備能分類として，従来からChild分類*および，その変法であるChild-Pugh分類*が世界的に汎用されている。特に腹水は門脈圧亢進症の指標とされ，コントロール不良であれば手術適応とはならない。欧米では，従来からChild-Pugh分類のB，C症例は手術適応としないのが一般的で，Child-Pugh分類Aの症例でも門脈圧亢進症を併存する場合は肝切除の適応外とする基準を採用している。なお，この基準は欧米の肝癌診療ガイドラインに採用されている[1]。一方で，門脈圧亢進症は2区域以上の肝切除の禁忌とはならないとの欧米からの報告[2]や，門脈圧亢進症を有する症例でも，ある程度縮小した肝切除術式を選択すれば術後合併症の増加は認めず適応禁忌ではないとの本邦の報告がある[3]。

主な肝切除の定量的な術前肝機能評価法としてインドシアニングリーン（ICG）負荷試験，^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィーが挙げられる。ICG負荷試験に関する検討では，術後死亡の予測因子として有用であるとする報告がこれまで数多くなされている[4,5]。ICG 15分停滞率は，日本肝癌研究会による肝障害度評価の際の一因子[6]として採用されており，術前肝機能評価法の標準的な検査となっている。

手術適応基準としてYamanakaらは，ICG 15分停滞率，肝切除量，年齢から構成

＊：Child分類と一般にいわれているものは，もともとはChild-Turcotte分類が正式な名称である。また，PughがChild-Turcotte分類を改訂したものは，Child-Turcotte-Pugh分類（CTP分類）が正式な名称であるが，本書では『原発性肝癌取扱い規約』との統一を図るため，Child-Pugh分類という名称を用いることとした。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

される肝不全の prediction score を考案し[7]，術後死亡を正確に予測しえたと報告している[8]。また Takasaki らは，ICG 負荷試験の値ごとに異なる許容肝切除量を設定した基準を提唱し[9]，基準内の肝切除術後の肝不全と死亡は 2%および 0%であったのに対して，基準外の肝切除では，これらはそれぞれ 23%および 1%であったと，その有用性を報告している[10]。本邦で広く使用されている幕内基準[11]は腹水，血清総ビリルビン値，ICG 15 分停滞率から肝切除の適応・非適応，さらには切除許容範囲を明示しており，この基準を遵守した 1,056 例の肝切除では手術死亡 0%と報告されている[12]。

Kokudo らは，血清アルブミン値，ICG 15 分停滞率を用いた Albumin-Indocyanine Green Evaluation（ALICE）grade が，肝切除術後の生存率や術後肝不全の発生予測に有用であることを報告した[13]。この ALICE grade は，肝切除後の転帰を予測するうえで Child-Pugh 分類より優れており，門脈圧亢進症の有無と組み合わせることで，より有用な肝機能評価分類となる可能性がある[14,15]。

^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィーについては，組織学的肝障害の評価において ICG 15 分停滞率よりも優れているとの報告[16]や，単純な術後残肝容積評価よりも ^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィーから算出した機能的残肝容積の評価が背景肝障害を伴う症例の術後合併症，手術関連死亡の予測に有用であるとの報告がある[17]。しかしながら ^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィーは核種の使用による施設制限があり一般化していない。

手術適応を決定する際の術前肝機能評価法としては，血液検査を含め日常臨床上得られる Child-Pugh 分類などの情報に加え，定量的な検査法として ICG 負荷試験に関する報告が多い。実際の肝切除に際しては，こうした評価から推定される肝障害の程度と，肝切除の範囲（肝切除量）のバランスから適応を決定するのが妥当と考えられ，本邦を中心に肝予備能と許容肝切除量の関係を示した基準が提案されている。

■ 解 説

ガラクトース負荷試験，アミノ酸クリアランス試験，アミノピリン呼気試験は第 3 版まではサイエンティフィックステートメントにその有用性について言及されていたが，現在は行われておらず，前回改訂時より記載していない。

その他の指標として，門脈圧亢進症の指標とされる血小板数が術後の合併症や肝不全，術後死亡を予測する危険因子であるとの報告がある[18]。肝切除量にかかわらず血小板数は術後肝不全の予測に有用であり，特に小範囲切除（切除肝重量＜100 g）の場合では ICG 15 分停滞率よりも有用な予測因子であるとの Tomimaru らの報告がある[19]。

閉塞肝静脈圧から肝静脈圧を減じた肝静脈圧格差（hepatic venous pressure gradient；HVPG）の術前測定は，侵襲的ではあるが，術後肝不全予測に有用であるとの報告が散見される[20,21]。しかしながら，実臨床として術前肝機能評価として HVPG を測定している施設はほとんどない。

近年，肝切除前に肝硬度を測定し，肝硬度と予後との関係を検討した報告が散見され，多くは術前肝硬度測定が術後合併症や術後肝不全の予測に有用であるという内容

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

の報告である[22–24]。肝硬度測定に関しては，今後術前肝機能評価として有用となる可能性がある。

本邦の肝癌切除術の手術死亡が3%以下である[25,26]状況において，術後死亡を評価項目として肝機能からみた適応基準を評価・検証することは実務的・倫理的には現実的ではない。施設の経験症例数（hospital volume）による在院死亡率の差もあり，high-volume hospitalの死亡率1.55%に対しlow-volume hospitalでは4.04%と高い結果を報告しており，施設の経験値も手術適応を考慮する際には加味する必要が考えられる[26]。

今回，検索論文のなかにエビデンスレベルの高い新たな肝機能指標はなかったため，第4版の推奨内容をそのまま採用した。現在でも最も広く行われている肝切除前肝機能評価法はICG 15分停滞率であることに関して，改訂委員会で議論した。

投票結果

◉推奨文「一般肝機能検査に加えICG 15分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は，これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である」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
75.0%（15名）	25.0%（5名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：20名（COIにて棄権：1名）

■ 参考文献

1）Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53: 1020–2. PMID: 21374666
2）Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? Ann Surg 2009; 250: 922–8. PMID: 19855258
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）Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Br J Surg 1997; 84: 1255–9. PMID: 9313707
5）Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. Arch Surg 1995; 130: 198–203. PMID: 7848092
6）Liver Cancer Study Group of Japan. The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, 4th Japanese ed, Tokyo, Kanehara-Shuppan, 2000.
7）Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, Tanaka N. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. Ann Surg 1984; 200: 658–63. PMID: 6486915
8）Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Kawamura E, et al. A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer. Further refinement based on 10 years of use. Ann Surg 1994; 219: 342–6. PMID: 8161258
9）Takasaki K, Kobayashi S, Suzuki S, Muto H, Marada M, Yamana Y, et al. Predetermining postoperative hepatic function for hepatectomies. Int Surg 1980; 65: 309–13. PMID: 7228556

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

10) Ariizumi S, Yamamoto M, Takasaki K. Right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an indocyanine green retention rate at 15 minutes of 10% or higher. Dig Surg 2009; 26: 135–42. PMID: 19262066
11) Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol 1993; 9: 298–304. PMID: 8210909
12) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. Arch Surg 2003; 138: 1198–206. PMID: 14609867
13) Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, Uldry E, Shirata C, Yamaguchi T, et al. Assessment of preoperative liver function in patients with hepatocellular carcinoma—the albumin-indocyanine green evaluation（ALICE）grade. PLoS One 2016; 11: e0159530. PMID: 27434062
14) Russolillo N, Forchino F, Conci S, Mele C, Langella S, Ruzzenente A, et al. Validation of the albumin-indocyanine green evaluation model in patients with resected hepatocellular carcinoma and comparison with the albumin-bilirubin score. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2019; 26: 51–7. PMID: 30537424
15) Shirata C, Kokudo T, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, et al. Albumin-Indocyanine Green Evaluation（ALICE）grade combined with portal hypertension to predict post-hepatectomy liver failure. Hepatol Res 2019; 49: 942–9. PMID: 30849786
16) Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Inoue T, Matsui Y, Kamiyama Y. Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin（^{99m}Tc-GSA）liver scintigraphy. Hepatology 1997; 25: 426–9. PMID: 9021958
17) Hayashi H, Beppu T, Okabe H, Kuroki H, Nakagawa S, Imai K, et al. Functional assessment versus conventional volumetric assessment in the prediction of operative outcomes after major hepatectomy. Surgery 2015; 157: 20–6. PMID: 25482462
18) Maithel SK, Kneuertz PJ, Kooby DA, Scoggins CR, Weber SM, Martin RC 2nd, et al. Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional analysis. J Am Coll Surg 2011; 212: 638–48; discussion 648–50. PMID: 21463803
19) Tomimaru Y, Eguchi H, Gotoh K, Kawamoto K, Wada H, Asaoka T, et al. Platelet count is more useful for predicting posthepatectomy liver failure at surgery for hepatocellular carcinoma than indocyanine green clearance test. J Surg Oncol 2016; 113: 565–9. PMID: 26751258
20) 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
21) Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2016; 64: 79–86. PMID: 26325538
22) Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2012; 256: 706–12; discussion 712–3. PMID: 23095613
23) Wong JS, Wong GL, Chan AW, Wong VW, Cheung YS, Chong CN, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. Ann Surg 2013; 257: 922–8. PMID: 23001077
24) Nishio T, Taura K, Koyama Y, Tanabe K, Yamamoto G, Okuda Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. Surgery 2016; 159: 399–408. PMID: 26209567
25) Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, et al. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. Hepatol Res 2007; 37: 676–91. PMID: 17617112
26) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, et al. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. J Gastroenterol 2012; 47: 1125–33. PMID: 22426637

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 21 安全で合理的な手術術式とは？

推　奨

小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては，小範囲の系統的切除，あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては 2 区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される。　（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

第 4 版の CQ22「安全で合理的な手術術式とは？」を引き継ぐかたちでエビデンスレベルの高い新たな指標の探索を含め，今回も同様の CQ が設定された。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，661 篇が抽出された。そのなかから，手術術式あるいは術中操作について安全性，合理性が示されている論文を絞り込み，一次選択では 13 篇，二次選択では 5 篇を新たに採用し，第 4 版の 26 篇から残した 25 篇と合わせて計 30 篇を採用した。

肝細胞癌の多くは，慢性肝疾患を背景としているため，許容肝切除量は正常肝の場合に比べて少なくならざるを得ず，拡大肝切除は施行できない場合が多い。これを鑑み，肝部分切除（腫瘍核出術を含む）による肝細胞癌の肝切除方法が提唱された[1]。また，肝硬変症例では肝臓が硬く，肝表からの触診では腫瘍が同定できないことが多いため，術中超音波を使用して，肝内の腫瘍の位置を同定しながら肝切除を行う方法が考案され行われてきた[2]。

肝細胞癌では，経門脈的に腫瘍が肝内転移することが知られており，理論的な根治の観点からは，当該の門脈支配領域を超音波ガイド下に色素で染色して系統的に切除することが望ましい[3]。動脈-門脈（AP）シャントや門脈腫瘍栓の存在などにより担癌領域の門脈に対する穿刺・染色が不可能な場合に，隣接する領域を染色（counter-staining）することにより担癌領域を同定して切除する方法[4]も考案された。また，担癌領域の門脈・動脈・胆管枝を含むグリソン鞘を一括して処理してこの領域を同定し，系統切除を行う方法も考案・施行されている[5,6]。

肝切除後の予後においては，系統的切除の方が非系統的切除より良好であるとされてきた。最近の報告でも系統的切除の方が予後を改善するという内容の論文がある[7–14]一方，系統的切除と非系統的切除を傾向スコアを用いてマッチさせた 2 群で比較すると，累積生存率，無再発生存率には差がないという報告もある[15–17]。非系統的切除の場合は，切除断端陰性（切除マージン＞0 mm）の方が予後は良好であった[18]。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

今回の改訂でも，術式や切除断端による予後の差に関しては言及しなかった。

■ 解 説

肝切除は，他の臓器の手術に比べて，切除する肝区域，領域の大きさにより，その術式は多岐にわたり，また，内部の構造が直接見えない実質を術中超音波を駆使しながら切除するという，技術的に高度な手術が多い。しかしながら，肝切除術の死亡率，出血量は過去20～30年間で大きく減少しており，手術の技術が確立され安定してきたことを示している。

肝実質を可能な限り温存する術式として，下大静脈に直接流入するS6の肝静脈枝（下右肝静脈）が存在する場合にはこの領域を温存しかつ右肝静脈を根部で処理をする肝切除術[19]，あるいはS2を温存してS3/4を切除する術式[20]も報告され行われてきている。

尾状葉は肝門板の背側に存在し，ここに存在する腫瘍に対しては通常は腹側の肝実質とともに拡大肝切除をする方法が採用されてきたが，大半の肝細胞癌症例では肝障害を伴うため，この方法は採用できない。これに対して，counterstaining法を駆使して背側から尾状葉を単独切除する高位背方切除[21,22]や前方から中肝静脈に沿って肝離断を行い単独切除する経肝前方切除[23]が考案されてきた。

右肝切除を施行する際には右肝を脱転した後に肝切除を行うのが通例であるが，腫瘍が大きい場合には脱転を行うことが困難な場合が多い。このような場合に前方（腹側）からの肝切除を先行させる方法（前方アプローチ）も提唱され，通常の脱転先行の方法よりも短期・長期成績とも良好であったと報告されている[24,25]。また，肝臓の深部は肝静脈からの出血のコントロールが困難であるが，下大静脈前面の肝裏面にテープを通して肝を挙上させながら肝切離を行う方法が考案され，広く応用されている[26]。さらにこの方法を，前方アプローチによる右肝切除と組み合わせる術式の有効性も主張されている[27]。

肝細胞癌は，進展するにつれて主要門脈枝に腫瘍栓を形成することが多い。このような場合に，腫瘍栓を含む門脈を合併切除して当該の肝領域を切除するのが通例であったが[28,29]，この方法は拡大肝切除あるいは全肝切除（理論上の）を必要とし障害肝での施行は困難であることが多い。これに対して門脈内壁から腫瘍栓のみを除去する肝切除の方法も報告され，通常の方法と長期成績に差がなかったとその有効性が主張されている[30]。

安全で合理的な手術術式に関して新たな知見を検索したが，検索論文のなかにエビデンスレベルの高い手術術式の報告はなかったため，第4版のCQに対する推奨内容をそのまま採用した。肝細胞癌に対する拡大切除の意義は少なく，肝機能，腫瘍径を考慮したうえで治癒切除が可能であれば小範囲切除が妥当とする現状を踏まえて投票が行われた。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文「小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては，小範囲の系統的切除，あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては 2 区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される」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
91.3%（21 名）	8.7%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：2 名）

■ 参考文献

1）Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T, Furuta T, Sugimachi K, Inokuchi K. Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann Surg 1984; 199: 51–6. PMID: 6318677

2）Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. Ultrasound Med Biol 1983;(Suppl 2): 493–7. PMID: 6100712

3）Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. Surg Gynecol Obstet 1985; 161: 346–50. PMID: 2996162

4）Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Kosuge T, Takayasu K, Yamazaki S, et al. A new method for mapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique. Surgery 1991; 109: 226–9. PMID: 1846986

5）Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, Saito A, Yamamoto M, Hanyu F. Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. Int Surg 1990; 75: 73–7. PMID: 2166006

6）Yamamoto M, Katagiri S, Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y. Glissonean pedicle transection method for liver surgery（with video）. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 3–8. PMID: 21938411

7）Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2012; 19: 3697–705. PMID: 22722807

8）Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B. Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2011; 396: 1109–17. PMID: 21476060

9）Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2016; 64: 594–600. PMID: 26505120

10）Kishi Y, Hasegawa K, Kaneko J, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, et al. Resection of segment VIII for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2012; 99: 1105–12. PMID: 22696436

11）Lim C, Ishizawa T, Miyata A, Mise Y, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Surgical indications and procedures for resection of hepatic malignancies confined to segment VII. Ann Surg 2016; 263: 529–37. PMID: 25563884

12）Feng X, Su Y, Zheng S, Xia F, Ma K, Yan J, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. HPB（Oxford）2017; 19: 667–74. PMID: 28499749

13）Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, Ntanasis-Stathopoulos I, Shah KN, Felekouras E, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2018; 44: 927–38. PMID: 29751946

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

14) Huang X, Lu S. A Meta-analysis comparing the effect of anatomical resection vs. non-anatomical resection on the long-term outcomes for patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. HPB（Oxford）2017; 19: 843-9. PMID: 28739076
15) Cucchetti A, Qiao GL, Cescon M, Li J, Xia Y, Ercolani G, et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. Surgery 2014; 155: 512-21. PMID: 24439747
16) Hirokawa F, Kubo S, Nagano H, Nakai T, Kaibori M, Hayashi M, et al. Do patients with small solitary hepatocellular carcinomas without macroscopically vascular invasion require anatomic resection? Propensity score analysis. Surgery 2015; 157: 27-36. PMID: 25482463
17) Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2015; 102: 776-84. PMID: 25847111
18) Aoki T, Kubota K, Hasegawa K, Kubo S, Izumi N, Kokudo N, et al. Significance of the surgical hepatic resection margin in patients with a single hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2020; 107: 113-20. PMID: 31654406
19) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K. Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein. Surg Gynecol Obstet 1987; 164: 68-72. PMID: 3026059
20) Kawasaki S, Makuuchi M, Harada H, Takayama T, Kosuge T. A new alternative hepatectomy method for resection of segments 3 and 4 of the liver. Surg Gynecol Obstet 1992; 175: 267-9. PMID: 1325075
21) Takayama T, Tanaka T, Higaki T, Katou K, Teshima Y, Makuuchi M. High dorsal resection of the liver. J Am Coll Surg 1994; 179: 72-5. PMID: 8019729
22) Midorikawa Y, Takayama T. Caudate lobectomy（segmentectomy 1）（with video）. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 48-53. PMID: 21947603
23) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Takayama T, Makuuchi M. Anterior transhepatic approach for isolated resection of the caudate lobe of the liver. World J Surg 1999; 23: 97-101. PMID: 9841771
24) Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. Ann Surg 2006; 244: 194-203. PMID: 16858181
25) Tang JX, Li JJ, Weng RH, Liang ZM, Jiang N. Anterior vs conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2017; 23: 7917-29. PMID: 29209133
26) Ogata S, Belghiti J, Varma D, Sommacale D, Maeda A, Dondero F, et al. Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy: a single-center experience. Ann Surg 2007; 245: 31-5. PMID: 17197962
27) Wu TJ, Wang F, Lin YS, Chan KM, Yu MC, Lee WC. Right hepatectomy by the anterior method with liver hanging versus conventional approach for large hepatocellular carcinomas. Br J Surg 2010; 97: 1070-8. PMID: 20632274
28) Wu CC, Hsieh SR, Chen JT, Ho WL, Lin MC, Yeh DC, et al. An appraisal of liver and portal vein resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi extending to portal bifurcation. Arch Surg 2000; 135: 1273-9. PMID: 11074879
29) Matsumoto T, Kubota K, Aoki T, Iso Y, Kato M, Shimoda M. Clinical impact of anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma with pathologically proven portal vein invasion. World J Surg 2016; 40: 402-11. PMID: 26306893
30) Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? Surgery 2009; 145: 9-19. PMID: 19081470

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 22 腹腔鏡下肝切除の手術適応は？

推　奨

1．肝部分切除や肝外側区域切除が可能な肝前下領域（S2，3，4，5，6）の末梢に存在する 5 cm 以下の単発腫瘍が良い適応である。

（強い推奨，エビデンスの強さ B）

2．高難度症例への適応は手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定する。

（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

腹腔鏡下肝切除は 2010 年 4 月に部分切除と外側区域切除が保険収載となり，2016 年 4 月からは血行再建や胆道再建を伴わないすべての肝切除術式が保険収載された。肝臓内視鏡外科研究会による前向き登録（2015 年 10 月～2017 年 12 月）では拡大術式での在院死の死亡率は 30 日 0.22%（2/891），90 日 0.67%（6/891）と低く，さまざまな術式でのエビデンスが報告されるようになったため，今回，腹腔鏡下肝切除の推奨適応について改訂することとなった。

■ サイエンティフィックステートメント

今回は 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までの 263 篇の論文中 13 篇が一次選択された。そのなかから近年増えてきている拡大肝切除，再肝切除などに関するエビデンスレベルの高い論文 9 篇を二次選択した。そして前回採用された論文のうち重要論文 12 篇およびハンドサーチによる 1 篇を加えた計 22 篇を採用した。

腹腔鏡下肝切除と開腹下肝切除の比較において，腹腔鏡下肝切除では拡大視効果と気腹圧による肝静脈からの出血量低減効果があり，開腹下肝切除に比較して術中出血量が少ないと報告されている[1-3]。また，肝硬変などの慢性肝疾患を併存することが多い肝細胞癌症例に対する腹腔鏡下肝切除において，開腹下肝切除と比較して，術中出血量，輸血率，腹水などの術後合併症率が低く，在院日数が短いことが報告されている[4-7]。肝細胞癌に対する長期成績は開腹下肝切除と同等との報告が多く[8-11]，肝表面に存在する小型肝細胞癌に対しては RFA と比較して局所制御能が優れていると報告[12]されている。近年では major hepatectomy[13,14]，再肝切除[15,16]および巨大肝癌[17]に対する腹腔鏡下肝切除に関する報告が増え，いずれも腹腔鏡下肝切除が開腹下肝切除よりも術中出血量や術後合併症が少なく，術後在院日数が短いとの結果であった。一方，これらの腹腔鏡下肝切除では手術難易度が術中成績（Conversion，手術時間，出血量）および術後成績（重症合併症，在院死）に影響することが報告されている[18]。National Clinical Database（NCD）登録症例（2011～2017 年）の検討でも，年間に 10

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

例を超える腹腔鏡下肝切除を行う施設は54施設（2011年）から255施設（2017年）に増え，50例を超える施設も1施設（2011年）から14施設（2017年）に増加し，腹腔鏡下肝切除は確実に普及している。区域切除以上の難度の高い手術の在院死は2011年の3.6%から2017年の1.0%に減少しているものの，これらの手術を多く行っている施設は限られていた[19]。

■ 解 説

腹腔鏡下肝切除は1991年，Reichらが報告して以来，種々の手術機器の進歩に伴い各国で行われるようになった。本邦においては2005年に高度先進医療として認可され，2010年に肝部分切除術と肝外側区域切除術が，さらに2016年には血行再建や胆道再建を伴わないすべての肝切除術式が保険収載された。しかし，腹腔鏡下肝切除は，特に広範囲肝切除において完全に確立した手術手技ではなく，そのリスクも完全には否定できない。部分切除，外側区域切除，亜区域切除後の在院死亡率は0.5%と低く，区域切除以上でも在院死亡率は2011年の3.6%から2017年の1.0%と減少しているものの，区域切除以上の手術を数多く行っている施設は限られている[19]。したがって，腹腔鏡下肝切除は十分な開腹下肝切除と高難度の内視鏡手術の経験を有するチームのある施設において行われるべき手術である。肝部分切除や肝外側区域切除を超える術式の施行にあたっては，十分な腹腔鏡下肝切除の経験とlearning curveを踏まえて，術前の難易度評価[20]などを考慮しつつ適応を拡げることが必要である[21,22]。これらを勘案して，肝前下領域（segment 2〜6）の末梢に存在する5 cm以下の単発腫瘍が腹腔鏡下肝部分切除や肝外側区域切除の良い適応であり，高難度症例に対する腹腔鏡下肝切除の適応は，手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定することを強く推奨することとした。なおNCDへの前向き登録が義務づけられている。

投票結果

◉推奨文1「肝部分切除や肝外側区域切除が可能な肝前下領域（S2，3，4，5，6）の末梢に存在する5 cm以下の単発腫瘍が良い適応である」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：2名）

◉推奨文2「高難度症例への適応は手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定する」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：2名）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

■ 参考文献

1) Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2012; 18: 6657-68. PMID: 23236242
2) Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2013; 20: 1203-15. PMID: 23099728
3) Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015; 22: 721-7. PMID: 26096910
4) Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2014; 20: 8274-81. PMID: 25009403
5) Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015; 22: 342-52. PMID: 25663288
6) Kanazawa A, Tsukamoto T, Shimizu S, Kodai S, Yamazoe S, Yamamoto S, et al. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. Surg Endosc 2013; 27: 2592-7. PMID: 23392977
7) Jiang S, Wang Z, Ou M, Pang Q, Fan D, Cui P. Laparoscopic versus open hepatectomy in short- and long-term outcomes of the hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2019; 29: 643-54. PMID: 30702362
8) Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, Xu DH, Li B. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 2011; 56: 1937-43. PMID: 21259071
9) Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Hepatol Res 2012; 42: 51-9. PMID: 21988222
10) Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. J Hepatol 2015; 63: 643-50. PMID: 25872167
11) Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscarà C, Scotti M, et al. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2016; 103: 871-80. PMID: 27029597
12) Ito T, Tanaka S, Iwai S, Takemura S, Hagihara A, Uchida-Kobayashi S, et al. Outcomes of laparoscopic hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located at the liver surface: A case-control study with propensity score matching. Hepatol Res 2016; 46: 565-74. PMID: 26386248
13) Wang ZY, Chen QL, Sun LL, He SP, Luo XF, Huang LS, et al. Laparoscopic versus open major liver resection for hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of comparative cohort studies. BMC Cancer 2019; 19: 1047. PMID: 31694596
14) Takahara T, Wakabayashi G, Konno H, Gotoh M, Yamaue H, Yanaga K, et al. Comparison of laparoscopic major hepatectomy with propensity score matched open cases from the National Clinical Database in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23: 721-34. PMID: 27685870
15) Morise Z, Aldrighetti L, Belli G, Ratti F, Belli A, Cherqui D, et al. Laparoscopic repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicentre propensity score-based study. Br J Surg 2020; 107: 889-95. PMID: 31994182
16) Peng Y, Liu F, Wei Y, Li B. Outcomes of laparoscopic repeat liver resection for recurrent liver

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

cancer: a system review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e17533. PMID: 31593128
17) Xiang L, Li J, Chen J, Wang X, Guo P, Fan Y, et al. Prospective cohort study of laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2016; 103: 1895–901. PMID: 27716899
18) Tanaka S, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, et al. Validation of a difficulty scoring system for laparoscopic liver resection: a multicenter analysis by the Endoscopic Liver Surgery Study Group in Japan. J Am Coll Surg 2017; 225: 249–58.e1. PMID: 28408311
19) Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, Nitta H, Otsuka Y, Miyata H, et al. Safe dissemination of laparoscopic liver resection in 27,146 cases between 2011 and 2017 from the National Clinical Database of Japan. Ann Surg 2020 (Epub ahead of print). PMID: 32209896
20) Ban D, Tanabe M, Ito H, Otsuka Y, Nitta H, Abe Y, et al. A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; 21: 745–53. PMID: 25242563
21) Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. Ann Surg 2015; 261: 619–29. PMID: 25742461
22) Cheung TT, Han HS, She WH, Chen KH, Chow PKH, Yoong BK, et al. The Asia Pacific consensus statement on laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: a report from the 7th Asia-Pacific primary liver cancer expert meeting held in Hong Kong. Live Cancer 2019; 7: 28–39. PMID: 29662831

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 23 肝切離を安全に行うための手術手技は何か？

推　奨

1．肝流入血流遮断は肝切離中出血量減少に有効である。
（強い推奨，エビデンスの強さ B）

2．中心静脈圧（CVP）低下は肝切離中出血量減少に有効である。
（強い推奨，エビデンスの強さ A）

3．開腹下片肝切除において hanging maneuver は肝切離中出血量減少に有効である。
（弱い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

これまでは「肝流入血流遮断や中心静脈圧低下は，肝切離中出血量を減少させるか？」という出血量減少に限った CQ であり，肝流入血流遮断および中心静脈圧（CVP）低下が肝切離中出血量減少に有効であることを推奨してきた。今回，肝切離中の手術手技に関する内容全般に変更することとし，「肝切離を安全に行うための手術手技は何か？」との CQ に改訂することにした。

■ サイエンティフィックステートメント

今回 2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，541 篇が抽出され，これらより 34 篇が一次選択された。そのなかから，エビデンスレベルの高い論文や重要論文計 6 篇を二次選択し，第 4 版から選択したエビデンスレベルの高い 10 篇，hanging maneuver の解説のためにハンドサーチで 2 篇追加し，計 18 篇を採用した。

肝流入血流遮断に関するランダム化比較試験（RCT）によって，間欠的肝流入血流遮断法（Pringle 法）は，肝機能に影響を与えずに肝切離中出血量を減少させることが示されている[1,2]。また，片葉流入血流遮断法の有効性を示す報告[3,4]や，15 分間と 30 分間の Pringle 法では protease inhibitor の投与により肝機能に対する影響に差がないとの報告[5]がみられる。一方，近年の手術手技や器具の進歩で，Pringle 法で術中出血量に差がみられなかったとの報告もみられるようになっている[6]。

肝下部下大静脈（IVC）遮断や薬剤などを用いて肝切離中の CVP を低下させることにより，出血量が減少することが RCT を含むメタアナリシスによって示されている[7–9]。その際，2.1～3.0 mmHg が CVP 圧として適切であること[10]や薬剤などによる CVP 低下法より IVC 遮断が有効であったことも示されている[11]。ただし，CVP 低下によっても出血量が減少しなかったとの報告[12]もある。なお，IVC 遮断により肺塞栓が発症したとの報告もあり，注意を要する。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

また下大静脈前面にテーピングを行い牽引しながら肝を切離する hanging maneuver[13]は巨大腫瘍や片肝切除などで多用されているが，今回メタアナリシス（15篇：開腹下片肝切除，1篇：開腹下尾状葉切除）により，手術時間短縮，出血量減少および術後合併症の頻度も低下した報告がみられた[14]。

■ 解 説

肝切離中の出血を減少させるために Pringle 法が広く行われており，その安全性も確認されている。近年の肝切離手技や機器の進歩により出血量自体が大幅に減少したことなどから，Pringle 法活用の有無によっても術中出血量に差がみられなかったとの報告や，Pringle 法をルーチンに行うことに否定的な論文も散見された[6]。したがって，肝切離において Pringle 法は必須ではないものの，一方でその安全性，有用性を減弱させるようなエビデンスはなく，改訂委員会で議論した結果，今回も強く推奨することとした。切除範囲が片葉内に限局される場合は，片葉流入血流遮断法も勧められる。

Pringle 下の肝切離中の出血の多くは肝静脈由来であるため，出血量低下や輸血回避における CVP 低下の有用性は示されており，肝機能や術後短期成績への影響も少ないと報告されている。これらの報告を踏まえて，CVP 低下は強い推奨とした。しかし，長期成績への影響についての検討はみられず，肝切除部位などによる CVP 低下法の適応についての検討も必要である。

Hanging maneuver は 2001 年に Belghiti ら[13]が報告した肝切離時に用いる方法である。横隔膜に浸潤した巨大腫瘍に対し右肝切除を行った際に，右葉を脱転せず，肝下部下大静脈前面から中・右肝静脈流入部にテープを通し肝表面に誘導し，吊り上げながら肝切離を行い下大静脈に到達後，右肝静脈および短肝静脈の処理ののちに肝右葉実質と冠状間膜および右三角間膜の間を剝離する方法で，腫瘍近傍の脈管損傷のリスクを減らすことを目的としている。その後，hanging maneuver がドナー右肝切除や巨大肝細胞癌症例を対象に普及してきた。最近のメタアナリシス[14]は RCT 2篇，後ろ向き研究 14 篇（エビデンスレベル 1b 2篇，2a 5篇，2b 8篇，3a 1篇）によるものであり，エビデンスレベルは高いものの，転移性肝癌やドナー手術を対象に含む報告もみられることから弱い推奨とした。腹腔鏡下肝切除においてもシステマティックレビューが 1 篇みられるものの[15]，症例数が少なく，対照（hanging maneuver なし）がない報告であり，十分な評価ができなかったため，今回は開腹下片肝切除時のみの推奨とした。

また肝静脈合流部や肝静脈浸潤の肝腫瘍に対する肝切除での肝静脈遮断は Pringle 法のみに比べて術中出血量が少なかったとの RCT 1篇（80 例 vs. 80 例）がみられたが[16]，この手法の適応などについては今後検討が必要である。

術後胆汁漏予防に肝切離後に胆嚢管から総胆管に留置したカテーテルを用いて色素などを注入して胆汁漏の有無を確認する bile leak test が有用でなかったとの RCT[17]がみられたが，総胆管と交通のない離断型胆汁漏が含まれている可能性がある。また，テスト施行 51 例中 21 例（41%）において，テスト施行時に検出された胆汁漏を修復

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

し，術後胆汁漏は 3 例（6%）のみであったと報告されている。一方，胆汁漏のリスクが高い central hepatectomy（中央 2 区域切除，前区域切除，内側区域切除，それらに近い術式）において bile leak test で胆汁漏が確認された症例（42 例）において修復（＋減圧チューブ留置）した結果，胆汁漏が 10 例に減少したとの前向き観察研究[18]があることから，bile leak test とその対処により術後胆汁漏が防げる症例はあると考えられる。なお，bile leak test は肝門部が露出する術式などでは確認する意義はあると考えられるものの，総胆管と交通のない胆汁漏の検出には無効であることには留意すべきである。

投票結果

◉推奨文 1「肝流入血流遮断は肝切離中出血量減少に有効である」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
95.0%（19 名）	5.0%（1 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：20 名（COI にて棄権：1 名）

◉推奨文 2「中心静脈圧（CVP）低下は肝切離中出血量減少に有効である」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%（20 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：20 名（COI にて棄権：1 名）

◉推奨文 3「開腹下片肝切除において hanging maneuver は肝切離中出血量減少に有効である」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
0%（0 名）	100%（20 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：20 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1）Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL. Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. Ann Surg 1997; 226: 704–11; discussion 711–3. PMID: 9409569
2）Scatton O, Zalinski S, Jegou D, Compagnon P, Lesurtel M, Belghiti J, et al. Randomized clinical trial of ischaemic preconditioning in major liver resection with intermittent Pringle manoeuvre. Br J Surg 2011; 98: 1236–43. PMID: 21809337
3）Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

occlusion during resection of the liver. Surg Gynecol Obstet 1987; 164: 155–8. PMID: 3810429
4) Fu SY, Lau WY, Li GG, Tang QH, Li AJ, Pan ZY, et al. A prospective randomized controlled trial to compare Pringle maneuver, hemihepatic vascular inflow occlusion, and main portal vein inflow occlusion in partial hepatectomy. Am J Surg 2011; 201: 62–9. PMID: 20409520
5) Kim YI, Fujita S, Hwang YJ, Chun JM, Song KE, Chun BY. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. Hepatogastroenterology 2007; 54: 2055–60. PMID: 18251159
6) Moggia E, Rouse B, Simillis C, Li T, Vaughan J, Davidson BR, et al. Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 10: CD010683. PMID: 27797116
7) Fancellu A, Petrucciani N, Melis M, Porcu A, Feo CF, Zorcolo L, et al. Usefulness of Infra-hepatic Inferior Vena Cava Clamping During Liver Resection: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Gastrointest Surg 2018; 22: 941–51. PMID: 29508216
8) Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. World J Gastroenterol 2014; 20: 303–9. PMID: 24415886
9) Hughes MJ, Ventham NT, Harrison EM, Wigmore SJ. Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2015; 17: 863–71. PMID: 26292655
10) Lin CX, Guo Y, Lau WY, Zhang GY, Huang YT, He WZ, et al. Optimal central venous pressure during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013; 12: 520–4. PMID: 24103283
11) Zhu P, Lau WY, Chen YF, Zhang BX, Huang ZY, Zhang ZW, et al. Randomized clinical trial comparing infrahepatic inferior vena cava clamping with low central venous pressure in complex liver resections involving the Pringle manoeuvre. Br J Surg 2012; 99: 781–8. PMID: 22389136
12) Kato M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Sawada T. Effect of infra-hepatic inferior vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: a prospective, randomized, controlled study. World J Surg 2008; 32: 1082–7. PMID: 18246387
13) Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg 2001; 193: 109–11. PMID: 11442247
14) Li H, Zhu B, Huang J, Chen X, Wang J, Wu H. Liver hanging maneuver versus conventional approach for open hepatectomy: a meta-analysis. HPB (Oxford) 2019; 21: 802–9. PMID: 30606685
15) Rhaiem R, Piardi T, Kellil T, Cagniet A, Chetboun M, Kianmanesh R, et al. The liver hanging maneuver in laparoscopic liver resection: a systematic review. Surg Today 2018; 48: 18–24. PMID: 28365891
16) Si-Yuan F, Yee LW, Yuan Y, Sheng-Xian Y, Zheng-Guang W, Gang H, et al. Pringle manoeuvre versus selective hepatic vascular exclusion in partial hepatectomy for tumours adjacent to the hepatocaval junction: a randomized comparative study. Int J Surg 2014; 12: 768–73. PMID: 24907420
17) Ijichi M, Takayama T, Toyoda H, Sano K, Kubota K, Makuuchi M. Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. Arch Surg 2000; 135: 1395–400. PMID: 11115338
18) Ishii T, Hatano E, Furuyama H, Manaka D, Terajima H, Uemoto S. Preventive measures for postoperative bile leakage after central hepatectomy: A multicenter, prospective, observational study of 101 patients. World J Surg 2016; 40: 1720–8. PMID: 26902629

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 24 肝切除の周術期管理として有用なものは何か？

推　奨

1．待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は，出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

2．肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後 24 時間までを推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

第 4 版までは「肝切除において腹腔ドレーン留置は必要か？」という CQ であったが，今回の改訂では腹腔ドレーン留置だけではなく，周術期管理に有用な方法に関する CQ に変更することとなった。

■ サイエンティフィックステートメント

2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，624 篇が抽出され，一次選択で 16 篇を選択，そのなかから周術期管理，術後合併症への影響を観点に入れたエビデンスレベルの高い論文や重要論文 10 篇を二次選択した。また第 4 版のエビデンスレベルが高い 12 篇およびハンドサーチ 1 篇と合わせて計 23 篇を採用した。

待機的肝切除の際の腹腔ドレーン留置と非留置の RCT によると，ルーチンのドレーン留置は不必要であるか，禁忌であるとの報告がある。ドレーン留置により，ドレーン関連合併症，創部合併症，敗血症や感染性液体貯留の頻度が高くなり，在院日数が有意に増加する[1–4]ことが理由として挙げられている。一方，門脈圧亢進症を伴う肝硬変症例においては腹腔ドレーン留置により，術後腹水に関連した合併症が減少し，在院日数が短くなるため，ドレーン留置を勧める報告もある[5]。また，出血や胆汁漏のリスクの高い症例を除いた症例においては腹腔ドレーンを留置すべきではないとの報告がみられる[6]。さらに，ドレーン非留置例において重篤な病態に陥ることがある遅発性胆汁漏症例がみられたとの報告もある[7]。ドレーン留置による胆汁漏や腹腔内液体貯留に対する治療上の有用性[8,9]，ドレーン排液中のビリルビン濃度モニタリングによる胆汁漏予測の可能性[9,10]に関する報告や，胆道再建症例や主要グリソン鞘露出例，術中胆汁漏確認例など胆汁漏の高危険群に限っての留置を勧める報告もある[11]。また，生体肝移植ドナー肝切除では，腹腔ドレナージは必須でないとの報告がある[12]。

手術部位感染（SSI）予防抗菌薬の投与期間に関して，術前から術中投与（術後投与なし）群と術前から術後 3 日間投与群を，および術前から術後 6 時間投与群（1 日群）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

とさらに2日間投与した3日群を比較したRCTにおいて，いずれもSSIの頻度に差はみられなかった[13,14]。また，開腹下肝切除例，腹腔鏡下肝切除例各々の群で比較してもSSIおよび遠隔部位感染の頻度に差はみられず，予防抗菌薬は24時間までの投与が適切であると報告されている[15]。

■ 解 説

肝切除は他の腹腔臓器の手術と異なり，慢性肝障害を伴っていることが多く，出血，胆汁漏や難治性腹水に留意する必要がある。待機的肝切除の際のドレーン留置の是非については，1990年代からRCTが施行されているが，症例数が少ないことや評価法に問題がみられる報告があり，併存する肝障害の程度や切除術式を考慮した検証が必要である。健康人に施行される生体肝移植ドナー手術にはより慎重な対応が求められ，また近年増加している腹腔鏡下肝切除においても，ドレーン留置の是非を検討する必要がある。これらを勘案し，待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は，出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定することを強く推奨することとした。

CDC（Center for Disease Control and Prevention，米国疾病管理予防センター）の手術部位感染予防のガイドラインでは，「もしドレーンが必要なら，閉鎖式ドレーンを使用し，できるだけ早期に抜去する」ことが推奨されている[16]。ドレーンの抜去時期に関して，排液の性状などに問題がなければ，術後2日ないし3日以内の抜去が望ましいとの報告がみられる[9,17,18]。

予防抗菌薬投与に関するRCTは，フロモキセフ1 gを術前から術中投与群（術後投与なし）95例と術前から術後3日間投与群95例の比較で，SSIはそれぞれ7.5%，13.8%（$p=0.235$）であり，遠隔感染はそれぞれ2.1%，8.5%（$p=0.100$）であったとの報告がみられる[13]。また，フロモキセフ1 gを術後6時間まで投与した（1日群）232例とさらに2日間まで投与した（3日群）235例との比較（非劣性試験）では，SSIはそれぞれ9.5%，9.8%（非劣性 $p=0.001$）であり，遠隔部位感染はそれぞれ6.9%，9.4%（非劣性 $p<0.001$）[14]と報告されている。また後ろ向き研究であるが，アプローチ別（開腹下，腹腔鏡下）に術後24時間までの投与群と術後3日間の投与群を，傾向スコアマッチングを用いて比較・検討した結果においても，SSIおよび遠隔部位感染に差はみられなかった[15]。これらの結果から，肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後24時間までとすることを強く推奨することとした。

近年，ERAS（enhanced recovery after surgery，術後早期回復プログラム）が肝切除症例にも導入され，RCT，メタアナリシスの結果，術後早期回復のみならず合併症の頻度を減少させたと報告されている[19–22]。そのなかで疼痛管理は重要な因子であり，IV-PCA（intravenous patient-controlled analgesia，経静脈的自己調節鎮痛法）は硬膜外麻酔に対し非劣性であったとの報告がある[23]。ERASは医療費の削減にもつながるため，今後，本邦でも普及すると考えられるものの，ERASを実施するためには麻酔科医やコメディカルとの連携や協力が必要であることや，現時点ではERASの内容に施設間での相違がみられることから，今回は推奨文に取り上げなかった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文 1「待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は，出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定する」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
91.3%（21 名）	8.7%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

◉推奨文 2「肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後 24 時間までを推奨する」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
91.3%（21 名）	8.7%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1) Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. Ann Surg 1993; 218: 748–53. PMID: 8257225
2) Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wong Y, Ng IO, Lam CM, et al. Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. Ann Surg 2004; 239: 194–201. PMID: 14745327
3) Sun HC, Qin LX, Lu L, Wang L, Ye QH, Ren N, et al. Randomized clinical trial of the effects of abdominal drainage after elective hepatectomy using the crushing clamp method. Br J Surg 2006; 93: 422–6. PMID: 16491462
4) Kim YI, Fujita S, Hwang VJ, Nagase Y. Comparison of abdominal drainage and no-drainage after elective hepatectomy: a randomized study. Hepatogastroenterology 2014; 61: 707–11. PMID: 26176061
5) Fuster J, Llovet JM, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Fondevila C, Vilana R, et al. Abdominal drainage after liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a randomized controlled study. Hepatogastroenterology 2004; 51: 536–40. PMID: 15086197
6) Arita J, Sakamaki K, Saiura A, Konishi M, Sakamoto Y, Hashimoto M, et al. Drain placement after uncomplicated hepatic resection increases severe postoperative complication rate: a Japanese multi-institutional randomized controlled trial (ND-trial). Ann Surg 2021; 273: 224–31. PMID: 33064385
7) Kaibori M, Shimizu J, Hayashi M, Nakai T, Ishizaki M, Matsui K, et al. Late-onset bile leakage after hepatic resection. Surgery 2015; 157: 37–44. PMID: 25262215
8) Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010; 17: 186–92. PMID: 19727544
9) Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Takeda K, Endo I. The effectiveness and appropriate management of abdominal drains in patients undergoing elective liver resection: a retrospective analysis and prospective case series. Surg Today 2013; 43: 372–80. PMID: 22797963
10) Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, Gendarini A, et al. Bilirubin level fluctuation in drain discharge after hepatectomies justifies long-term drain maintenance. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1206–10. PMID: 16001662

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

11) Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Re-evaluation of the necessity of prophylactic drainage after liver resection. Am Surg 2011; 77: 539-44. PMID: 21679584
12) Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Yong BH, Wong J. Safety of donor right hepatectomy without abdominal drainage: a prospective evaluation in 100 consecutive liver donors. Liver Transpl 2005; 11: 314-9. PMID: 15719390
13) Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. Am J Surg 2013; 206: 8-15. PMID: 23706259
14) Takayama T, Aramaki O, Shibata T, Oka M, Itamoto T, Shimada M, et al. Antimicrobial prophylaxis for 1 day versus 3 days in liver cancer surgery: a randomized controlled non-inferiority trial. Surg Today 2019; 49: 859-69. PMID: 31030266
15) Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Amano R, Kimura K, Nishioka T, et al. Giving short-term prophylactic antibiotics in patients undergoing open and laparoscopic hepatic resection. Ann Gastroenterol Surg 2019; 3: 506-14. PMID: 31549010
16) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 250-78; quiz 279-80. PMID: 10219875
17) Mitsuka Y, Yamazaki S, Yoshida N, Masamichi M, Higaki T, Takayama T. Prospective validation of optimal drain management "the 3×3 rule" after liver resection. World J Surg 2016; 40: 2213-20. PMID: 27138885
18) Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Kawaguchi C, Yoshikawa T, Ishioka K, et al. The safety of the early removal of prophylactic drainage after liver resection based solely on predetermined criteria: a propensity score analysis. HPB (Oxford) 2017; 19: 359-64. PMID: 28117230
19) Noba L, Rodgers S, Chandler C, Balfour A, Hariharan D, Yip VS. Enhanced recovery after surgery (ERAS) reduces hospital costs and improve clinical outcomes in liver surgery: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg 2020; 24: 918-32. PMID: 31900738
20) Liang X, Ying H, Wang H, Xu H, Liu M, Zhou H, et al. Enhanced recovery care versus traditional care after laparoscopic liver resections: a randomized controlled trial. Surg Endosc 2018; 32: 2746-57. PMID: 29234943
21) Wang C, Zheng G, Zhang W, Zhang F, Lv S, Wang A, et al. Enhanced recovery after surgery programs for liver resection: a meta-analysis. J Gastrointest Surg 2017; 21: 472-86. PMID: 28101720
22) Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Iida H, Yoshii K, Asano H, et al. Effects of implementing an "enhanced recovery after surgery" program on patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma. Surg Today 2017; 47: 42-51. PMID: 27165267
23) Hausken J, Fretland ÅA, Edwin B, Andersen MH, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al. Intravenous patient-controlled analgesia versus thoracic epidural analgesia after open liver surgery: a prospective, randomized, controlled, noninferiority trial. Ann Surg 2019; 270: 193-9. PMID: 30676382

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 25 肝切除の術前療法は有用か？

推　奨

肝細胞癌の予後改善を目的とした術前療法は推奨しない。

（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

第 4 版の CQ28「肝切除前に補助療法を行うか？」を引き継いだ CQ となっている。第 4 版でも肝切除後の予後改善を目的とした術前補助化学療法として推奨できるものはなかった。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，262 篇が抽出された。そのなかから，肝切除前の補助療法の有用性を検討した論文を絞り込み，一次選択では 4 篇，二次選択では 1 篇を新たに採用し，第 4 版からの 16 篇と合わせて計 17 篇を採用した。

全身化学療法を術前補助化学療法として施行し，その有効性を検証したエビデンスレベルの高い報告はほとんど認めない。術前補助化学療法として TAE/TACE を施行した場合，単回では肝機能の低下もわずかで合併症罹患率も低く，腫瘍壊死や縮小効果により，進行肝細胞癌で切除率を向上させる可能性はあるが，予後改善効果については一定の見解は得られていない（文献 1～4：有効，文献 5～15：無効）[1–15]。術前肝動注化学療法についても，再発抑制や生存率の改善に対する有効性は認められていない[16]。

また Li らは，門脈本幹に腫瘍栓を有する肝細胞癌に対する術前放射線治療の有効性を検討し，術前放射線治療施行群で肝切除後の再発率および肝細胞癌関連死亡率は低く，門脈本幹に腫瘍栓を有する進行肝細胞癌に対する放射線治療＋肝切除の可能性を報告している[17]。

■ 解　説

TAE/TACE を術前補助化学療法として有効とする論文のほとんどが 2000 年前後までに発表されているが，エビデンスレベルの高い論文は少ない。一方，無効とする論文には，2000 年以降のエビデンスを伴った RCT やメタアナリシスが含まれており，一定の見解は得られていないものの術前補助化学療法としては推奨しなかった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文「肝細胞癌の予後改善を目的とした術前療法は推奨しない」について委員による投票の結果，行わないことに対する弱い推奨となった。

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
0%（0名）	0%（0名）	100%（24名）	0%（0名）

投票総数：24名

■ 参考文献

1) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. Ann Surg 2001; 233: 379–84. PMID: 11224626
2) Choi SB, Kim KS, Park YN, Choi JS, Lee WJ, Seong J, et al. The efficacy of hepatic resection after neoadjuvant transarterial chemoembolization（TACE）and radiation therapy in hepatocellular carcinoma greater than 5 cm in size. J Korean Med Sci 2009; 24: 242–7. PMID: 19399265
3) Zhang Z, Liu Q, He J, Yang J, Yang G, Wu M. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Cancer 2000; 89: 2606–12. PMID: 11135222
4) Di Carlo V, Ferrari G, Castoldi R, De Nardi P, Bergamo C, Taccagni G, et al. Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Hepatogastroenterology 1998; 45: 1950–4. PMID: 9951846
5) Kang JY, Choi MS, Kim SJ, Kil JS, Lee JH, Koh KC, et al. Long-term outcome of preoperative transarterial chemoembolization and hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2010; 16: 383–8. PMID: 21415582
6) Paye F, Jagot P, Vilgrain V, Farges O, Borie D, Belghiti J. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study. Arch Surg 1998; 133: 767–72. PMID: 9688007
7) Harada T, Matsuo K, Inoue T, Tamesue S, Inoue T, Nakamura H. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? Ann Surg 1996; 224: 4–9. PMID: 8678616
8) Choi GH, Kim DH, Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, et al. Is preoperative transarterial chemoembolization needed for a resectable hepatocellular carcinoma? World J Surg 2007; 31: 2370–7. PMID: 17912587
9) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. Jpn J Cancer Res 1996: 87: 206–11. PMID: 8609071
10) Zhou WP, Lai EC, Li AJ, Fu SY, Zhou JP, Pan ZY, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2009; 249: 195–202. PMID: 19212170
11) Wang X, Li J, Peng Y, Dai Y, Xu W. Influence of preoperative transarterial chemoembolization on the prognosis for patients with resectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. Hepatogastroenterology 2011; 58: 869–74. PMID: 21830407
12) Shi HY, Wang SN, Wang SC, Chuang SC, Chen CM, Lee KT. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors. J Surg Oncol 2014; 109: 487–93. PMID: 24293372
13) Zhou Y, Zhang X, Wu L, Ye F, Su X, Shi L, et al. Meta-analysis: preoperative transcatheter arterial chemoembolization does not improve prognosis of patients with resectable hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol 2013; 13: 51. PMID: 23509884

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

14）Jianyong L, Jinjing Z, Wentao W, Lunan Y, Qiao Z, Bo L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: a single center analysis. Ann Hepatol 2014; 13: 394–402. PMID: 24927610
15）Si T, Chen Y, Ma D, Gong X, Yang K, Guan R, et al. Preoperative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma in Asia area: a meta–analysis of random controlled trials. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 1512–9. PMID: 27598831
16）Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, Kirzin S, Fallik D, Pruvot FR, et al. Meta–analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1247–61. PMID: 12755838
17）Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. HPB（Oxford）2016; 18: 549–56. PMID: 27317960

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 26 肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？

推 奨

非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下（5-5-500 基準）の肝細胞癌に対し肝移植を考慮する。（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背 景

肝細胞癌に対する肝移植は，腫瘍そのものの摘出と同時に発癌母地となっている肝硬変を治療することが可能な，理論的に優れた治療法である。しかし，肝移植が臨床応用された初期の症例では，肝細胞癌に対する肝移植は高率に移植後再発を来し，その移植成績は不良であり，積極的な移植適応疾患から除外されていた。1996 年に Mazzaferro らは，術前画像検査における肝細胞癌の大きさと病変数に一定の基準（脈管侵襲と肝外転移なし，単発では腫瘍径 5 cm 以下，多発では腫瘍数 3 個以下で腫瘍径が 3 cm 以下）を設けることで，肝細胞癌を合併していない患者と同等の移植成績が得られることを明らかにした[1]。この基準はミラノ基準と呼ばれ，現在では肝細胞癌における移植適応のゴールドスタンダードとなっている。本邦でも肝細胞癌合併非代償性肝硬変は，ミラノ基準に合致した症例に限り肝移植が保険認可を受けていた。ミラノ基準は，肝細胞癌の大きさと病変数という単純な要素を評価することにより，その生物学的悪性度が類推できることを示した点で，臨床的に有用な基準であった。しかし一方で，肝画像診断機器や造影剤などが進歩した現在の臨床現場において，1990 年代と同様の基準をそのまま当てはめてよいかという問題点や，ミラノ基準が脳死肝移植を対象とした基準であること，腫瘍径と腫瘍数にバイオマーカーなど別の因子を組み合わせることによりさらに予後予測精度の高い移植適応基準を作成できるのではないかという期待から，肝細胞癌に対する新しい移植適応基準が模索されてきた。

■ サイエンティフィックステートメント

検索式を用い，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に公表された 646 篇を抽出した。術前に評価可能な因子を用いた基準である点と，ミラノ基準との比較成績が記載されているという観点から，一次選択で 11 篇を選択し，二次選択で最終的に 3 篇を採用した。また，2017 年版補訂版（第 4 版補訂版）に採用されていた 17 篇から 15 篇を採用し，計 17 篇を採用した（1 篇は第 4 版補訂版と重複）。

ミラノ基準同様に腫瘍径と腫瘍数に基づいた基準として，6.5 cm 以下単発もしくは 3 cm 以下 3 個以下で腫瘍径の和が 8 cm 以下（UCSF 基準）[2]，最大径 5 cm 以下かつ腫瘍数 5 個以内（Tokyo 基準）[3]，最大径 7 cm 以下かつ腫瘍数 7 個以内（up-to seven

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

基準)[4]，6 cm 以下単発もしくは 5 cm 以下 3 個以下で腫瘍径の和が 9 cm 以下[5]などの拡大基準で，ミラノ基準と同等の移植成績が報告されていた。また，腫瘍径と腫瘍数以外の因子として，AFP や PIVKA-II が肝移植後の予後予測因子となることから[6-10]，腫瘍径と腫瘍数に AFP あるいは PIVKA-II を組み合わせた移植適応基準が報告されていた。特に，AFP を組み入れた適応基準は海外を中心に多数の報告があり，ミラノ基準と比較した予後予測能の向上が示されていた[11-16]。また，本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植症例の検討において，遠隔転移や脈管侵襲を認めない腫瘍径 5 cm 以下，腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下（5-5-500 基準）の症例においてミラノ基準と同等の低い再発率，高い生存率を保ちながら適応となる患者を最大数にできることが 2019 年に報告された[17]。

■ 解　説

肝細胞癌に対する移植成績を左右する最も重要な要因は，移植後の肝細胞癌再発である。このため，移植後再発リスクの高い症例を移植適応から除外することが必要となる。現在のゴールドスタンダードとなっているミラノ基準は，一定の腫瘍径と腫瘍数の肝細胞癌を対象とすれば，良好な移植成績が得られることを明らかにした点で重要である。しかし，20 年前の基準を現在の画像診断に用いることで，本来移植可能な症例が適応外となってしまっている可能性も考えられる。このため，基準となる腫瘍最大径と腫瘍数に関して複数の拡大基準が報告され，ミラノ基準と遜色のない成績が報告されている。これらの結果を総合すると，ミラノ基準に用いられた 5 cm 以下単発もしくは 3 cm 以下 3 個以下の基準をある程度まで拡大しても，同等の移植成績が得られる可能性は高い。しかし，どの程度まで腫瘍径と腫瘍数を拡大できるかについては，報告により相違があり，いまだに意見は一致していない。一方では，いずれの報告でも対照となっているミラノ基準の移植成績は良好であり，その有用性が改めて確認されている。このような点を踏まえて，現時点での最大腫瘍径と腫瘍数に関する移植適応基準としてはミラノ基準が推奨されると結論した。

術前の AFP や PIVKA-II は肝移植の予後規定因子として多数の報告がある。このため，これら腫瘍マーカーを腫瘍径や腫瘍数と組み合わせることにより，さらに精度の高い移植適応基準の作成が試みられている。特に AFP に関しては，腫瘍径や腫瘍数との組み合わせにより，ミラノ基準と比較して予後予測能が向上することが，前向き試験を含めて複数報告され，その有用性に期待がもたれる。ただし，各報告における移植適応として用いる AFP のカットオフ値の決定方法は一律ではなく，一致した基準値もない。また，PIVKA-II に関しては，欧米で測定している国が少ないためか，本邦からの報告が大部分で，AFP に関する報告と比較して数がやや少ない。以上の結果から，AFP もしくは PIVKA-II を移植基準に加えることで精度の高い移植適応基準を作成しうる可能性はあるものの，当初はガイドラインに加えるには時期尚早と判断された。しかし，日本肝移植研究会（現日本肝移植学会）による本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植 965 例の検討において，腫瘍径を 5 cm に固定したうえで腫瘍数と AFP，PIVKA-II を変動させ，ミラノ基準[1]で達成された 5 年再発率 10% 未満，5 年

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

生存率70%以上を担保しつつ組み入れ患者が最大になる基準が検討され，5-5-500基準（遠隔転移や脈管侵襲を認めない腫瘍径5 cm以下，腫瘍数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下）が提唱された[17]。バイオマーカーとしてPIVKA-IIも検討されたが，AFPを基準にした方が組み入れる患者数が多くなったため，AFPが採用された。また，ミラノ基準内かつ5-5-500基準外の患者は少数ながら存在するが，これを非適応とすることは現実的ではないため，ミラノ基準内ないし5-5-500基準内が適応とされた。本基準は2019年8月1日，脳死肝移植におけるレシピエント選択基準に追加された。

なお，欧米での肝細胞癌肝移植適応は，背景肝の状態にかかわらず腫瘍進行度のみで決定される。一方，本邦では肝細胞癌に対する治療として肝切除や焼灼療法，塞栓療法などが広く施行されている反面，脳死ドナー数は依然として少なく，肝移植は主に生体ドナーを用いて行われている。このような本邦の臨床現場の実情を考えた場合，非代償性肝硬変を伴い肝移植以外に有効な治療を施行し得ない症例を適応とすることが妥当と考えられ，第4版補訂版に引き続き非代償性肝硬変をガイドラインの文言として取り入れた。

投票結果

◉推奨文「非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径5 cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下（5-5-500基準）の肝細胞癌に対し肝移植を考慮する」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
87.5%（21名）	12.5%（3名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：24名（COIにて棄権：1名）

■ 参考文献

1) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334: 693-9. PMID: 8594428
2) Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. Am J Transplant 2007; 7: 2587-96. PMID: 17868066
3) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. Dig Dis 2007; 25: 310-2. PMID: 17960065
4) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009; 10: 35-43. PMID: 19058754
5) Guiteau JJ, Cotton RT, Washburn WK, Harper A, O'Mahony CA, Sebastian A, et al. An early regional experience with expansion of Milan Criteria for liver transplant recipients. Am J Transplant 2010; 10: 2092-8. PMID: 20883543
6) Figueras J, Ibañez L, Ramos E, Jaurrieta E, Ortiz-de-Urbina J, Pardo F, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

multicenter study. Liver Transpl 2001; 7: 877–83. PMID: 11679986
7) Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. Ann Surg 2004; 240: 451–9; discussion 459–61. PMID: 15319716
8) Shimada M, Yonemura Y, Ijichi H, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a special reference to a preoperative des-gamma-carboxy prothrombin value. Transplant Proc 2005; 37: 1177–9. PMID: 15848661
9) Todo S, Furukawa H, Tada M. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2007; 13（Suppl 2）: S48–54. PMID: 17969069
10) Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2013; 19: 634–45. PMID: 23536495
11) Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2008; 14: 1107–15. PMID: 18668667
12) Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. Hepatology 2009; 49: 832–8. PMID: 19152426
13) Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. Hepatology 2015; 62: 158–65. PMID: 25777590
14) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Gastroenterology 2012; 143: 986–94. PMID: 22750200
15) Sasaki K, Firl DJ, Hashimoto K, Fujiki M, Diago-Uso T, Quintini C, et al. Development and validation of the HALT-HCC score to predict mortality in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 595–603. PMID: 28546007
16) Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2018; 154: 128–39. PMID: 28989060
17) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, et al.; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule – a retrospective study. Transpl Int 2019; 32: 356–68. PMID: 30556935

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 27 肝移植前の治療は移植後の予後を改善するか？

推 奨

肝移植が予定されている肝細胞癌に対する治療は推奨しない。

（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背 景

移植前の肝細胞癌に対し移植以外の何らかの治療を加えることは，待機中の腫瘍進行による待機リストからの脱落抑止，あるいは移植後再発率低下という2つの効果が期待され，患者予後の改善につながる可能性がある。また，適応基準を超えた進行度の肝細胞癌に対し移植前治療を行い，適応内まで進行度を下げた（ダウンステージング）後に移植した場合にも適応基準内と同等の移植成績が得られるのであれば，肝移植の適応が広がる可能性もある。

■ サイエンティフィックステートメント

検索式を用い，2016年7月1日から2020年1月31日までに公表された240篇を抽出した。一次選択で7篇を選択し，二次選択で最終的に1篇を採用した。この論文を，第4版に採用されていた2篇に加えて，計3篇を採用した。

適応基準内の腫瘍進行度（ステージ）の肝細胞癌に対する移植前治療として穿刺局所療法やTACE/TAEなどの治療を行う試みが複数報告されているが，移植前治療を行わなかった症例と比較して待機脱落率や移植後再発率の低下を明らかにしたエビデンスレベルの高い報告は認められなかった。一方，適応基準外の進行度の肝細胞癌に対するダウンステージングを前向きに検討したYaoらの報告では[1,2]，単発で腫瘍径8 cm以下，2〜3病変で各腫瘍径5 cm以下，もしくは4〜5病変で各腫瘍径3 cm以下かつ腫瘍径の総和が8 cm以下の症例を対象に穿刺局所療法やTACE/TAEなどの方法でダウンステージングを行った結果，65.3%の患者がミラノ基準内へのダウンステージングに成功した。ダウンステージング後肝移植を受けた症例と，同時期にミラノ基準内で移植を受けた症例の移植成績を比較した結果，全生存率および無再発生存率ともに両群間に差は認められなかった。また，ダウンステージングを企図した患者全体と，ミラノ基準内で待機登録した患者全体の生存にも差は認められなかった。全米臓器分配ネットワーク（United Network for Organ Sharing；UNOS）データベースの後ろ向き解析でも，このダウンステージングプロトコルに則り移植を受けた患者の成績は，ミラノ基準内患者の移植成績と差は認められていない。一方で，対象に制限を設けずダウンステージングを行い成功した患者では，ミラノ基準内患者と比較して移植成績が低下することが報告されている[3]。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

■ 解　説

適応基準内の腫瘍進行度（ステージ）の肝細胞癌に対する移植前治療により，待機脱落率や移植後再発率が低下し，最終的な患者の生命予後改善効果が得られるかについては明確な結論は得られていない。一方，適応基準外進行度の肝細胞癌に対するダウンステージングに関しては，前向きの検討でダウンステージングの適応，成功率，患者生存が示され，肝移植まで完遂した症例ばかりでなく（per protocol 解析），ダウンステージングを企図した患者全体の生存率も対照群と同等であった（intention-to-treat 解析）。この結果は，①ミラノ基準外であるものの一定の腫瘍進行度の範囲にとどまる肝細胞癌であれば，既存の治療により一定数をミラノ基準内にダウンステージングすることが可能である，②ダウンステージング成功例ではミラノ基準内の症例と同等の移植成績が期待できる，③ダウンステージングを企図すること自体が患者の予後を短くするものではない，という事実を示している。すなわち，ダウンステージング後の肝移植は，肝細胞癌に対する治療戦略として成立しうると考えることができる。また，このダウンステージングプロトコルによる移植成績の妥当性は全米データの後ろ向き解析でも確認されている。一方で，これらの報告を解釈するにあたっては，対象患者が本邦の実状と異なることに注意が必要である。報告施設のある米国では，肝移植は主に脳死ドナー肝を用いて行われ，肝細胞癌は背景肝の状態にかかわらず，腫瘍進行度のみで移植適応が決定される。これらの報告でも，対象患者の半数以上は Child-Pugh 分類 A の代償性肝硬変の患者，もしくは Model for End-Stage Liver Disease（MELD）スコア 15 点以下である。一方，脳死ドナーの不足している本邦では，肝移植は主に生体ドナー肝で行われ，肝細胞癌の移植適応はミラノ基準内もしくは 5-5-500 基準内かつ非代償性肝硬変を伴っている症例である。この点から，非代償性肝硬変を伴う本邦の肝細胞癌患者を対象として，同様の移植前治療が安全かつ効果的に行いうるか否かについては不明であり，待機脱落が問題となる症例も少ない。

以上の考察から，本邦において移植前治療が肝細胞癌の予後を改善すると結論する十分なエビデンスはないと結論した。

投票結果

◉推奨文「肝移植が予定されている肝細胞癌に対する治療は推奨しない」について委員による投票の結果，行わないことに対する弱い推奨となった。

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
0%（0 名）	0%（0 名）	87.5%（21 名）	12.5%（3 名）

投票総数：24 名

■ 参考文献

1）Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, Davern TJ 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

to-treat analysis. Hepatology 2008; 48: 819–27. PMID: 18688876
2) Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. Hepatology 2015; 61: 1968–77. PMID: 25689978
3) Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. Hepatology 2020; 71: 943–54. PMID: 31344273

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第5章

穿刺局所療法

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

肝細胞癌に対する穿刺局所療法は，超音波診断装置の発達により導入された治療法であり，1983年に始まった「経皮的エタノール注入療法」が始まりであるといわれている。その後，1996年に「経皮的マイクロ波凝固療法」に続き，2004年に「経皮的ラジオ波焼灼療法」が保険収載され，現在では本邦における穿刺局所療法の主役となっている。穿刺局所療法の特徴としては，外科切除とともに肝細胞癌の根治的治療であることと，比較的侵襲が少なく，近年増加傾向である高齢の症例や外科切除が困難な肝予備能の低下症例に対しても治療が可能なことが挙げられる。

今回の改訂において，2017年版（第4版）から新たに追加されたCQはなく，旧版のCQ36「穿刺局所療法の治療効果予測因子は何か？」を削除し，新版では，CQ28「穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？」，CQ29「各穿刺局所療法の選択は，どのように行うのが適切か？」，CQ30「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？」，CQ31「造影超音波やfusion imagingは局所療法の治療ガイドとして有用か？」，CQ32「穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？」の計5つのCQとした。

CQ28では第4版での検討に用いられた10篇に新たに2篇を加え，計12篇を用いて，穿刺局所療法の適応について腫瘍条件と症例の背景から検討を行い，推奨は前回と同様とした。CQ29では今回新たに6篇を採用し，前回の検討に用いたものと合わせて23篇で各穿刺局所療法の治療成績や合併症を比較検討し，推奨は「穿刺局所療法としてRFAを推奨する」とし，前回弱い推奨であった「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」は削除した。CQ30では今回2篇を加え，前回の検討で用いた16篇から1篇を除外し計17編で検討した結果，推奨は前回と同様の結果となった。CQ31では新たに採用した8篇と前回用いた11篇を合わせて19篇で治療に用いるガイドの有用性を検討し，推奨は前回と同様となった。最後のCQ32では，造影CT・造影MRI・造影超音波検査を比較した2篇と，前回用いた9編で検討した結果，やはり前回と同様の推奨となった。

今回の改訂では，ほぼ第4版の推奨と同様の結果となった。これにより，穿刺局所療法は今後治療に用いる画像診断装置の進化に伴い治療精度は向上していくことが期待できるものの，既に現段階で確立された治療法として，一般診療に根付いていると解釈できるのではないだろうか。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 28 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 個以下の場合に推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

穿刺局所療法の歴史は経皮的エタノール注入療法（PEI）から始まり，簡便で低侵襲であることから小型肝癌の治療を容易にした画期的な治療法であった。また，PEI から派生した治療として熱湯注入療法（PHoT）や経皮的酢酸注入（PAI）がある。しかし，これらの治療では腫瘍内隔壁や被膜外浸潤を有する症例には治療効果が十分でないとの問題があった。そのため，均一な凝固壊死が誘導できる穿刺局所療法が登場することとなり，経皮的マイクロ波凝固療法（PMCT）は 1996 年に，ラジオ波焼灼療法（RFA）は 2004 年にそれぞれ保険収載された。

穿刺局所療法の適応について，腫瘍条件と症例背景の観点から検討を行った。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は 2017 年版（第 4 版）の CQ31 の引き継ぎであるため，第 4 版の検索に 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文を追加検索した。検索式により 285 篇が抽出され，「アウトカムを生存率もしくは合併症とする研究において，腫瘍径，腫瘍数，脈管侵襲，肝外転移，症例背景（肝機能など）を治療適応について論じる論文を採用する」との方針から 40 篇を一次選択とし，さらに内容を検証して 20 篇を二次選択とした。さらに「高いエビデンスレベル」「症例数の多さ」「研究デザインの質の高さ」という基準から最終的に 2 篇を採用した。ただし，今回の改訂から「治療法の比較はアルゴリズムの章でまとめて扱う方針」になることから，第 4 版での 10 篇を合わせた計 12 篇[1–12]を採用した。

Hasegawa 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ベースより，2 個および 3 個の肝癌を 2 cm 未満，2～3 cm に分類し，さらに肝障害度 A，B 別の 8 群間で予後を比較したところ，RFA 群では無再発生存率に差を認めなかったと報告した[1)]。「Child-Pugh 分類 A，単発の 2 cm 以下」と条件を限定すると，より良好な RFA の治療成績（5 年生存率：60～74%）が得られるとの報告がある[1,2)]。

4 個以上の多発肝癌に対して穿刺局所療法が有効とする報告は散見されるが，腫瘍数に基づいた治療限界を検証しているエビデンスレベルの高い報告は見当たらない。

Child-Pugh 分類 C（Child-Pugh スコア 10～11）の肝細胞癌に関する後ろ向きコホート研究にて緩和ケアと穿刺局所療法を比較したところ，全生存期間の中央値が，4.0 カ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

月〔95％信頼区間（CI）：2.9～5.1 カ月〕と 26.0 カ月（95％CI：22.4～29.6 カ月）で有意差を認めた（p＜0.0001）[3]。

■ 解　説

「腫瘍条件」における適応に関して，かつて穿刺局所療法の中心的治療法であった PEI の時代から治療対象の条件が「3 cm 以下，3 個以下」とする論文が大多数であり，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ていた。一方，現在の標準治療である RFA で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，穿刺回数の増加や広範な焼灼は合併症のリスクになる。肝動脈化学塞栓療法（TACE）を併用することで焼灼範囲の拡大は得られるものの，「3 cm 超」と適応を拡大するに足るエビデンスは抽出されていない。また，一部の電極針では長軸の焼灼径として 3 cm 超を謳うものもあるが，多くの RFA 電極針の焼灼範囲が直径 3 cm 程度とされていることも考慮して，穿刺局所療法の適応は第 4 版から引き続き「3 cm 以下，3 個以下」を踏襲する。

CQ13「肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？」でも取り上げているように，本邦の全国原発性肝癌追跡調査報告に登録された Child-Pugh 分類 C 症例の後ろ向きコホート研究から，穿刺局所療法および TACE による予後の改善効果が報告された[3]。これを受け，改訂委員会では Child-Pugh 分類 C における治療法選択の拡大を慎重に検討したが，合併症の頻度や治療関連死など安全性に関するデータが十分に示されていないことから，肝移植以外の治療を推奨するには至らないとの判断になった。

「腫瘍径」「腫瘍個数」「肝機能（肝予備能）」以外で治療適応に影響を及ぼしうる要因として「侵襲性」を挙げることができる。RFA と肝切除の治療比較を行った多くの研究[4-11]では，RFA 群で少ない合併症と短い在院日数を報告している。また，「腫瘍部位」「手術歴（胆管空腸吻合，内視鏡的乳頭切開術）」に関しては，本邦のリアルワールドデータ[12]から RFA 実施の妨げに必ずしもなっていない実情が伺える。

本邦から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を目的として SURF 試験*が実施された。SURF 試験は，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 の有効性を検証したランダム化比較試験（RCT）である。全国 49 施設から最終的に外科切除群 150 例，RFA 群 151 例で検討がなされ，外科切除と RFA の 3 年無再発生存率について有意差を認めず（49.8％ vs. 47.7％，p＝0.793），周術期死亡も認めなかった[13]。ただし，全生存期間は観察期間中のため発表されておらず，その報告が待たれる。また，外科切除と穿刺局所療法の治療目的は「局所コントロールを得る」という意味では同じであるが，穿刺局所療法では腫瘍径が大きくなるほどに焼灼マージンを十分に確保することが難しくなることもあり，腫瘍条件，症例背景，術者自身の技量を鑑みて治療適応を考慮する必要がある。

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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文「穿刺局所療法は 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 個以下の場合に推奨する」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
91.3%（21 名）	8.7%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo 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
2) Zhang EL, Yang F, Wu ZB, Yue CS, He TY, Li KY, 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
3) Kitai S, Kudo M, Nishida N, Izumi N, Sakamoto M, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of locoregional treatment for hepatocellular carcinoma with advanced liver cirrhosis. Liver Cancer 2016; 5: 175–89. PMID: 27493893
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) 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
8) Qi X, Tang Y, An D, Bai M, Shi X, Wang J, 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
9) 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
10) Ni JY, Xu LF, Sun HL, Zhou JX, Chen YT, Luo JH. Percutaneous ablation therapy versus surgical resection in the treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 21,494 patients. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139: 2021–33. PMID: 24072235
11) 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
12) Maeda M, Saeki I, Sakaida I, Aikata H, Araki Y, Ogawa C, et al. Complications after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study involving 9,411 Japanese patients. Liver Cancer 2020; 9: 50–62. PMID: 32071909
13) 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.

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 29　各穿刺局所療法の選択は，どのように行うのが適切か？

推　奨

穿刺局所療法として RFA を推奨する。　（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

穿刺局所療法は 1980 年代の PEI から始まり 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。そして，RFA の成績および治療効率のさらなる向上を目指して，バイポーラ方式，可変型電極針といった新しい治療デバイスも臨床使用されている。また，穿刺局所療法の新規機器として登場した次世代マイクロ波アブレーションについて，従来のマイクロ波凝固療法（MCT）と区別して「microwave ablation（MWA）」と呼称される機会が増えている。一方，凍結融解壊死療法（cryoablation），不可逆電気穿孔法（irreversible electroporation；IRE）といった治療システム（本邦ではいずれも肝癌で未承認）も穿刺局所療法に含まれる。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ32 の引き継ぎであるため，第 4 版の検索に 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文を追加検索した。ただし，改訂委員会での討議により本 CQ で「開腹および腹腔鏡下焼灼療法」も扱う方針となった。検索式より抽出された 136 篇から 17 篇を一次選択とし，さらに「エビデンスレベル」「研究デザイン」の観点から 6 篇を二次選択とした。そして，第 4 版で採用された 19 篇のうち 17 篇（cryoablation に関する 2 篇を削除）を合わせて計 23 篇を採用した。

●RFA と PEI の治療比較

RCT 5 篇[1–5]とこれらを含んだメタアナリシス 6 篇[6–11]が報告されている。うち出版年の新しい 2 篇のメタアナリシスの結果を示す。Shen ら[10]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[11]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 であったと報告している。

●RFA と MCT の治療比較

RCT 2 篇を新たに採用した。Vietti ら[12]の 152 例を対象とした RCT では，2 年局所再発率に有意差は認めなかったものの RFA でやや高かった。（オッズ比：1.62，95% CI：0.66～3.94，p＝0.27）。観察期間は短いが 2 年生存率に有意差はなく，また合併症も差は認めなかった。Yu ら[13]の 203 例を対象とした RCT でも同様に局所再発，生存と合併症において有意差を認めなかったと報告されている。一方，Facciorusso ら[14]の

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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かった（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）と報告されている。

●合併症について

Bertotら[15]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%（95%CI：0.10～0.24%），0.15%（95%CI：0.08～0.23%），0.23%（95%CI：0.0～0.58%）であった。重篤な合併症の発生は全体で3.29%（95%CI：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%（95%CI：3.3～5.1%），MCT 4.6%（95%CI：0.7～11.8%），PEI 2.7%（95%CI：0.28～7.4%）であった。また，Germaniら[9]のメタアナリシスでは，RFAとPEIの合併症の頻度に差はなかった（オッズ比：1.21，95%CI：0.89～1.63，p＝0.22）。一方，Shenら[10]の報告によるとPEIと比較し有意差はなかったが，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有利な点である。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[6–11]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[9,10]。ただし，今回の検索でも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，この件に関しては今後の検討課題である。RFAとMCTの治療比較では，新たにRCT 2篇が報告され[12,13]，それ以前に報告されたメタアナリシス1篇[14]と合わせても治療効果に差を認めない。しかし，本邦で2017年より保険収載となったMWAでは冷却効果（heat sink effect）が少ないために，その原理から短時間で球状に近い焼灼を期待できる。そのため，MWAでより広範囲の焼灼が得られる可能性はあるものの，RFAとの比較において十分なエビデンスは示されていない。さらに，長期予後も含めた考証が必要であることから，現時点ではRFAを第一選択として推奨する。

RFAの開腹下/腹腔鏡下アプローチについて単施設後ろ向きであるが検討された論文が報告されている。腹腔鏡下RFAが経皮的RFAより治療成績が優れるとする報告もあるが[16]，開腹下/腹腔鏡下RFAと経皮的RFAの間に有意差はないと報告するものが多い[17,18]。また，システマティックレビューでも開腹下，腹腔鏡下，経皮的RFAにおいて合併症頻度で差がない[19]ことを考慮すると，経皮的穿刺経路が難しい症例で

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

は開腹下/腹腔鏡下 RFA は有効な選択肢といえる。

合併症については，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と報告されている[6,9,10]。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こりやすい[20]。また，消化管穿孔に限ると PEI と比べて RFA に多く報告されており[17]，特に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まる[21]。そのため，本邦から報告される多くの後ろ向き研究[20,22,23]では，このような条件において人工腹水下 RFA や PEI を行うことで経過が良好であった症例を報告している。

投票結果

◉推奨文「穿刺局所療法として RFA 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%（23 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, 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

2) 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

3) Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2005; 129: 122-30. PMID: 16012942

4) 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

5) Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocelullar carcinoma: a meta-analysis. J Hepatol 2010; 52: 380-8. PMID: 20149473
10) Shen A, Zhang H, Tang C, Chen Y, Wang Y, Zhang 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
11) Yang B, Zan RY, Wang SY, Li XL, Wei ML, Guo WH, 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
12) Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, Cercueil JP, Aubé C, Digklia A, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 317-25. PMID: 29503247
13) Yu J, Yu XL, Han ZY, Cheng ZG, Liu FY, Zhai HY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. Gut 2017; 66: 1172-3. PMID: 27884919
14) 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
15) 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
16) Eun HS, Lee BS, Kwon IS, Yun GY, Lee ES, Joo JS, et al. Advantages of laparoscopic radiofrequency ablation over percutaneous radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 2017; 62: 2586-600. PMID: 28744835
17) Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Dig Endosc 2009; 21: 67-72. PMID: 19691776
18) Wong J, Lee KF, Yu SC, Lee PSF, Cheung YS, Chong CN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumours: the long-term results. HPB (Oxford) 2013; 15: 595-601. PMID: 23458320
19) Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. Br J Surg 2002; 89: 1206-22. PMID: 12296886
20) Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. Hepatology 2006; 43: 1101-8. PMID: 16628706
21) 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
22) 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
23) Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sugioka Y, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 759-64. PMID: 21054516

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 30　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，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

焼灼療法前に TACE を行う意義は，血流による cooling effect を減弱させ焼灼範囲の拡大を得ることである。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。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ33 の引き継ぎであるため，第 4 版の検索に 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文を追加検索した。検索式より抽出された 177 篇から 7 篇を一次選択とし，さらに穿刺局所療法 vs. TACE＋穿刺局所療法の比較試験（RCT，non-RCT）の 2 篇を二次選択として採用した。なお，第 4 版で採用された 16 篇からメタアナリシス 1 編を「比較的古い年代，雑多な治療法比較，少ない症例数」を理由に不採用とし，計 17 編を採用した。

●焼灼範囲について

Kitamoto らの報告[1]では，TACE＋RFA 群では 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]の報告によれば，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

TACE＋RFA と RFA 単独を比較した研究[3-10]を**表 1** に示す。患者背景が異なるものの，TACE＋RFA が RFA 単独と比べて有意に生存率が良好であったとする報告が 6 篇と，差を認めなかったとする報告が 2 編であった。また，7 篇のメタアナリシス[11-17]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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

表 1　肝細胞癌に対する TACE＋RFA と RFA 単独の比較

著者/発行年	研究デザイン	症例数（TACE＋RFA/RFA）	腫瘍条件	3 年生存率（%）	5 年生存率（%）	p 値
Shibata[3]/2009	NRCT	46/43	1〜2 個，腫瘍径 3 cm 以下	84.5 vs. 84.5	74.0 vs. 72.7（4 年）	0.515
Peng[4]/2010	NRCT	120/120	・単発，腫瘍径 7 cm 以下 ・2〜3 個，腫瘍径 3 cm 以下	75 vs. 64	50 vs. 42	0.045
Kim[5]/2012	NRCT	82/213	単発，腫瘍径 2〜3 cm	72 vs. 73	63 vs. 53	0.545
Peng[6]/2012	RCT	69/70	・TACE 後再発 ・1〜3 個，腫瘍径 5 cm 以下	69 vs. 47	46 vs. 36	0.037
Peng[7]/2013	RCT	94/95	1〜3 個，腫瘍径 7 cm 未満	66.6 vs. 59	61.8 vs. 45（4 年）	0.002
Song[8]/2016	NRCT	87/43	ミラノ基準以内	77 vs. 30	66 vs. 18	0.041
Tamai[9]/2017	NRCT	56/27	単発，腫瘍径 3 cm 以下	NA	NA	0.001
Chu[10]/2019	NRCT（傾向スコア解析）	109/115	単発，腫瘍径 3.1〜5 cm	57.8 vs. 35.2	41.8 vs. 11.9	＜0.001

NRCT：非ランダム化比較試験，NA：not available

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%，p＝0.012）が有意に少なかった。

TACE＋RFA と RFA 単独の比較では TACE＋RFA が生存に寄与することを支持する論文が多い。Jiang ら[15]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 に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。

投票結果

◉推奨文「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」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
4.3%（1 名）	91.3%（21 名）	4.3%（1 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名

■ 参考文献

1）Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, Watanabe C, Sumioka M, Satoh O, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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) 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
4) Peng ZW, Chen MS, Liang HH, Gao HJ, Zhang YJ, Li JQ, 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
5) Kim JW, Kim JH, Won HJ, Shin YM, Yoon HK, Sung KB, 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
6) 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
7) Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, 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
8) Song MJ, Bae SH, Lee JS, Lee SW, Song DS, You CR, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma. Korean J Intern Med 2016; 31: 242–52. PMID: 26874512
9) Tamai T, Oshige A, Tabu K, Tabu E, Ijyuin S, Sakae H, et al. Utility of percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transarterial chemoembolization for early hepatocellular carcinoma. Oncol Lett 2017; 14: 3199–206. PMID: 28927066
10) Chu HH, Kim JH, Yoon HK, Ko HK, Gwon DI, Kim PN, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for medium-sized hepatocellular carcinoma: a propensity-score analysis. J Vasc Interv Radiol 2019; 30: 1533–43. PMID: 31471190
11) 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
12) 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
13) 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
14) Gu L, Liu H, Fan L, Lv Y, Cui Z, Luo Y, 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
15) 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
16) Liu Z, Gao F, Yang G, Singh S, Lu M, Zhang T, 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
17) 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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 31 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，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

穿刺局所療法は超音波ガイドで行われるがゆえに，超音波画像で病変を明瞭に描出できるかどうかが治療成功を左右する。さらに，局所再発を未然に防ぐために，治療では腫瘍だけでなく焼灼マージンを含めた焼灼範囲の確保が求められる。そのため，腫瘍の境界を正しく把握することは焼灼マージンを想定するうえで重要である。しかし，①腫瘍自体の境界が不明瞭（被膜形成が不十分など），②複数の大きな再生結節に小肝癌が紛れている（肝硬変を背景にして），③治療域に接する小肝癌が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や同定が困難である。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 ガイドが行われており，これらの治療ガイドの有用性について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ34 の引き継ぎであるため，第 4 版の検索に 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文を追加検索した。検索式より抽出された 68 篇から一次選択として 20 篇を選択し，二次選択で造影超音波ガイド・fusion imaging ガイド治療について比較を行っている 8 篇を採用した。そして，第 4 版で採用された 12 篇のうち 1 篇を除いた 11 篇と合わせ，計 19 篇を採用した。

●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，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，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 例と比較し有意に少ないセッション数で治療を完遂できた（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，fusion imaging 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 CT/MRI fusion imaging での病変指摘における陽性的中率

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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CT/MRI 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，CT/MRI fusion imaging，両者の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。

Maら[7]は，BモードによるRFAと比較して，CT/MRI-CEUS fusion imagingを用いた場合には手技成功率・局所再発率・無再発生存率・全生存期間のいずれも有意に向上したと報告し，またJuら[8]は，30 mm以上あるいは脈管近傍などの難易度の高い症例で組み合わせガイドが特に有用であると述べている。

●Fusion imagingガイドの新たな応用

US-US overlay fusionは焼灼直後の焼灼範囲をリアルタイムに把握できる治療支援技術であり[9]，US-US overlay fusionと従来治療法とを比較したところ，5 mm以上のsafety marginの確保率が有意に高く（89.3% vs. 47.0%，p＜0.01），局所再発率は有意に低いことが示された（0.8% vs. 6.0%，p＝0.022）[10]。

Huangら[11]は造影超音波，CT/MRI fusion imaging，3-D US-CEUS fusion imagingの3群間でRCTを行い，fusion imaging群で局所再発率が低い傾向（ただし，有意差なし）にあること，難易度の高い部位や多発例で特にfusion imagingが有用であることを報告している。

■ 解　説

超音波造影剤ペルフルブタンマイクロバブルにより，①どの時相でも連続観察ができる安定的な病変の描出，②Kupffer相での欠損像をターゲットにできる視認性の向上がもたらされた[12,13]。さらに，defect re-perfusion imaging[14]の活用はBモード描出不良の肝細胞癌の局在および質的診断を向上させ，造影超音波ガイドをより効果的にさせている。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ことに留意が必要である。

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[15-18]。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（アクティブ・トラッカー，位置センサー内蔵プローブなど）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から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。

造影超音波とfusion imagingを併用した治療報告[6]では，「Bモードで不明瞭であることに加えて，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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

が厳しいにもかか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[19]，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。

上記ガイドの目的は「(描出不良な肝細胞癌の) ターゲティング」であるが，焼灼範囲の「モニタリング」として新たな fusion imaging の応用が提唱されている。US-US overlay fusion とは，焼灼療法前後の超音波画像の重ね合わせから，焼灼高エコー域に腫瘍像が投影されることで ablative margin を可視化する画像技術である[9,10]。治療中に ablative margin を評価しながら焼灼を進められることから，US-US overlay fusion の治療応用はより精度の高い焼灼療法（precise ablation）に寄与するものとして期待される。

以上から第 4 版と同様に造影超音波や fusion imaging は治療ガイドとして有用と判断できる。今回の検索により RCT の 1 篇が加わったが CT/MRI-CEUS，3D US-CEUS，CEUS の各ガイドを比較して有意差がないというものであった。また，その他のエビデンスについて多くが後ろ向き研究で，症例数も百数十以下であることからエビデンスの強さを B とした。なお，これら造影超音波や fusion imaging は使用する超音波装置に依存する技術であり，造影感度や fusion 技術については機種間に違いがあることに留意する必要がある。

投票結果

◉推奨文「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」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
8.7%（2 名）	91.3%（21 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1) Minami Y, Kudo M, Hatanaka K, Kitai S, Inoue T, Hagiwara S, 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, Yoshida H, Goto E, Sugioka Y, 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, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, 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, Kang TW, Song KD, Choi SY, et al. Radiofrequency ablation of very-early-stage hepatocellular carcinoma inconspicuous on fusion imaging with B-mode US: value

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

of fusion imaging with contrast-enhanced US. Clin Mol Hepatol 2014; 20: 61-70. PMID: 24757660

6) Minami T, Minami Y, Chishina H, Arizumi T, Takita M, Kitai S, 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) Ma QP, Xu EJ, Zeng QJ, Su ZZ, Tan L, Chen JX, et al. Intraprocedural computed tomography/magnetic resonance-contrast-enhanced ultrasound fusion imaging improved thermal ablation effect of hepatocellular carcinoma: Comparison with conventional ultrasound. Hepatol Res 2019; 49: 799-809. PMID: 30907477

8) Ju JX, Zeng QJ, Xu EJ, He XQ, Tan L, Huang QN, et al. Intraprocedural contrast-enhanced ultrasound-CT/MR fusion imaging assessment in HCC thermal ablation to reduce local tumor progression: compared with routine contrast-enhanced ultrasound. Int J Hyperthermia 2019; 36: 785-93. PMID: 31431086

9) Minami Y, Minami T, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, et al. Ultrasound-ultrasound image overlay fusion improves real-time control of radiofrequency ablation margin in the treatment of hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2018; 28: 1986-93. PMID: 29196855

10) Minami Y, Minami T, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K,et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Clinical value of ultrasound-ultrasound overlay fusion for optimal ablation and local controllability. Hepatol Res 2020; 50: 67-74. PMID: 31301213

11) Huang Q, Zeng Q, Long Y, Tan L, Zheng R, Xu E, et al. Fusion imaging techniques and contrast-enhanced ultrasound for thermal ablation of hepatocellular carcinoma—A prospective randomized controlled trial. Int J Hyperthermia 2019; 36: 1207-15. PMID: 31813295

12) Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okugawa H, Okabe S, Yoshikawa M, 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

13) Yan SY, Zhang Y, Sun C, Cao HX, Li GM, Wang YQ, et al. Comparison of real-time contrast-enhanced ultrasonography and standard ultrasonography in liver cancer microwave ablation. Exp Ther Med 2016; 12: 1345-8. PMID: 27602065

14) Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. Oncology 2010; 78 (Suppl 1): 40-5. PMID: 20616583

15) Minami Y, Kudo M, Chung H, Inoue T, Takahashi S, Hatanaka K, 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

16) Hirooka M, Iuchi H, Kumagi T, Shigematsu S, Hiraoka A, Uehara 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

17) Makino Y, Imai Y, Ohama H, Igura T, Kogita S, Sawai Y, 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

18) Liu Z, Wang X, Xing L, Pan Y, Huang S. The application comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in radiofrequency ablation treatment for hepatocellular carcinoma. Cancer Biother Radiopharm 2019; 34: 621-5. PMID: 31809215

19) Bo XW, Xu HX, Wang D, Guo LH, Sun LP, Li XL, et al. Fusion imaging of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT or MRI before radiofrequency ablation for liver cancers. Br J Radiol 2016; 89: 20160379. PMID: 27626506

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 32 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，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

固形癌の治療効果判定基準として RECIST[1]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 modified RECIST[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 RECICL[5]として発表されている。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。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ35 の引き継ぎであるため，第 4 版の検索に 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文を追加検索した。検索式より抽出された 310 篇から 5 篇を一次選択し，さらに CT と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI，造影超音波を比較した論文の 2 篇を二次選択で採用した。第 4 版の 9 篇と合わせて計 11 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（42 例）評価について Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT を比較したところ，Gd-EOB-DTPA 造影 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，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有意に dynamic CT と比べて良好であったと報告している（$p<0.05$）。

Imai ら[8]は，根治的 RFA 後の再発病変のサーベイランス（97 例）において，3〜4 カ月おきに造影 CT と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の双方を行って多血性再発病変の検出精度を比較した。観察期間の中央値は 385（86〜1,141）日であった。48 例に認められた 66 個の再発病変のうち，造影 CT は 26 例（54.2％），34 病変（51.5％）を検出し

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

た一方，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は 44 例（91.7%），59 病変（89.4%）を検出し，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有意に dynamic CT と比べて良好であったと報告している（$p<0.001$）。

●造影超音波

Kudo らの報告[9]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[10]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。

Kong ら[11]は，RFA 後に造影 CT と造影超音波双方を用いて治療効果を検討した（60 例）。その結果，RFA 後 1 カ月ならびに 3 カ月の時点における焼灼領域は，造影 CT と造影超音波との間で差はなく，かつ良好な相関を認めた（$r^2=0.617$）。

■ 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，推奨決定会議の投票の結果に基づき，引き続き「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。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性に関しては，Granata ら[7]によって遺残病変の検出には dynamic CT より Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が優れていること，Imai ら[8]によってより長期にわたる RFA 後の再発病変のサーベイランスにおいても dynamic CT より Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が優れていることが示されている。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（Gd）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 mL/min/1.73 m^2 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[10]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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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。一方で Kong ら[11]は，RFA 後 1 カ月，3 カ月における焼灼範囲の検討においては，造影超音波は造影 CT と比較して差がなかったと報告している。

投票結果

◉推奨文「穿刺局所療法の効果判定には，dynamic CT/MRI 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
91.3%（21 名）	8.7%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, 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, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, 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，上嶋一臣，久保正二，坂元亨宇，田中正俊，猪飼伊和夫，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, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al.; Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan). Response evaluation criteria in cancer of the liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). Hepatol Res 2010; 40: 686–92. PMID: 20633194
6) Koda M, Tokunaga S, Miyoshi K, Kishina M, Fujise Y, Kato J, 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, Setola SV, di Castelguidone EDL, Catalano O, 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) Imai Y, Katayama K, Hori M, Yakushijin T, Fujimoto K, Itoh T, et al. Prospective comparison of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with dynamic CT for detecting recurrence of HCC after radiofrequency ablation. Liver Cancer 2017; 6: 349–59. PMID: 29234638
9) Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. Oncology 2010; 78 (Suppl 1): 40–5. PMID: 20616583
10) Zhou P, Kudo M, Minami Y, Chung H, Inoue T, Fukunaga T, 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
11) Kong S, Yue X, Kong S, Ren Y. Application of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT in diagnosis of liver cancer and evaluation of radiofrequency ablation. Oncol Lett 2018; 16: 2434–8. PMID: 30013634

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第6章

肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

肝癌診療ガイドラインの肝動脈化学塞栓療法（TACE）は，2009年版（第2版），2013年版（第3版），2017年版（第4版）と版を重ねるにつれ少しずつ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。2017年の第4版では，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。

2021年版（第5版）では新設されたCQはなく，第4版のCQ39「再塞栓療法の時期を決定する因子は何か？」が削除され残りの5つのCQは第4版から引き継ぐかたちとなっている。

CQ33「TACE/TAEはどのような患者に行うのが適切か？」については推奨に第4版と大きな変更はないが，エビデンスの追加により具体的な条件が加わった代わりにBCLCステージングシステムの記載を削除した。

CQ34「塞栓療法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？」，CQ35「TACEの効果判定に有用な画像診断は何か？」についてはそれぞれいくつかの新しいエビデンスの追加はあったものの，推奨は第4版と同様である。CQ35については第4版同様，dynamic MRIにはGd-EOB-DTPAによる造影MRIも含まれていることに留意されたい。

CQ36「塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？」については第4版CQ41を引き継いだCQであるが，第4版では「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)」としていたものを第5版では「塞栓療法と分子標的治療薬の併用は，行うことを考慮してもよい。(弱い推奨)」と推奨が変更されている。これは第4版の時点よりも主にソラフェニブとTACE/肝動脈塞栓療法（TAE）の併用療法に関するエビデンスが蓄積され，全生存期間延長を示すことはできなかったものの無再発生存期間を延長した報告もみられたこと，今後さらに両治療の併用による有効性を検討する研究が行われうることへの期待から「行うことを考慮してもよい」との推奨を採択した。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ37「どのような場合に TACE 不応と考えるか？」については推奨の内容自体は第 4 版の CQ42 とほぼ同様である。ただし第 4 版の時点に比較すると不応の条件について検証が進んだエビデンスが新たに採用されている（CQ37：文献 26 OPTIMIS 試験）。一方で OPTIMIS 試験は非介入の傾向スコアマッチングを用いた試験であるため，推奨決定会議では依然弱い推奨にとどめるべきであるとの結論に至った。

TACE/TAE に関するエビデンスは強固に検証されているものも少なくないが，比較的新しい治療である分子標的治療薬との併用や，分子標的治療への移行を意識した TACE 不応の概念についてはまさに現在エビデンスの構築が進行している段階であり，第 4 版や第 5 版では弱い推奨とせざるを得なかったところがある。今後発表される結果によってはより具体的な条件の追加や推奨度が強まることが期待される。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 33　TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か？

推　奨

1．腫瘍個数 4 個以上もしくは 1〜3 個で腫瘍径が 3 cm 超，Child-Pugh 分類 A〜B で，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する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

2．門脈腫瘍栓を有する多血性肝細胞癌のうち，手術不能症例に対する治療法として考慮してよい。（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

本ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて，TACE/TAE は手術療法，ラジオ波焼灼療法（RFA），薬物療法に並ぶ有効な治療選択肢と位置づけられている。一般に TACE/TAE の治療対象となるのは肝動脈造影像で腫瘍濃染を有する多血性肝細胞癌であり，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が含まれるが，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した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 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，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，557 篇が抽出された。そのなかから「TACE/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 20 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 4 篇を新たに採用した。さらに 2016 年 7 月以降に発表された 4 篇をハンドサーチにて加え，第 4 版で採用された 16 篇のなかから継続採用された 10 篇と合わせて，最終的に 18 篇を採用した。

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に対する TACE/TAE は欧米を含め標準的な治療法となっている[1,2]。2000 年代に進行肝細胞癌に対する TACE/TAE は予後向上に寄与するとのランダム化比較試験（RCT）が 2 篇報告された[3,4]。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，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いえる。Cammà らのメタアナリシスでも[5]，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）と報告された。Lencioni らのシステマティックレビューでは[6]，リピオドールエマルジョンとゼラチンスポンジを用いた Lip-TACE の生存期間中央値は 19.4 カ月，1・3・5 年生存率は 70.3・40.4・32.4％

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

であった。また有害事象は悪寒，発熱，腹痛，悪心，嘔吐などの塞栓後症候群（47.7%）や肝機能増悪（52%）の頻度が高かったが，肝不全は 1.0%，死亡率は 0.6%であった。

本邦からは Takayasu らにより，肝切除不能肝細胞癌に対する Lip-TACE の予後向上に寄与する因子に関する，日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告の大規模な前向きコホート研究が 2 篇報告された[7,8]。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 5 年生存率は 25%であり，②同治療法による独立した予後予測因子は，i）肝障害度，ii）Stage 分類，iii）アルファフェトプロテイン（AFP）（401 ng/mL 以上 or 未満）であった。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，②同治療法による独立した予後予測因子は肝障害度，Stage 分類，AFP に加え，PIVKA-II が加わった。

脈管内腫瘍栓を有する症例は禁忌とする報告があるものの[2]，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が報告されている[9,10]。また門脈腫瘍栓を伴う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存在する[11]。1・3・5 年生存率は全体で 29・4・1%であり best supportive care（BSC）と比較して良好で，治療後肝不全の頻度は 1%であった。また門脈一次分枝までにとどまる場合には 5 年生存率は 6%で，門脈本幹に進展する場合（0%）と比較して良好であった（p＜0.001）。

■ 解　説

TACE/TAE の治療対象となる肝細胞癌は肝動脈造影像で腫瘍濃染を有する多血性肝細胞癌であり，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が含まれる[1,2]。海外で広く使われる BCLC ステージングシステムにおける TACE/TAE の適応は，Child-Pugh 分類の A～B，performance status（PS）0 の Stage B（intermediate stage）のみとされる[2]。これは第 4 版のガイドラインにおける Child-Pugh 分類 A もしくは B で腫瘍個数 4 個以上（大きさを問わない）もしくは 1～3 個で腫瘍径が 3 cm を超える肝細胞癌とほぼ同様である。一方，2005 年以降均質な対象症例に対して行われた適応拡大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，Child-Pugh 分類 C の肝機能不良例や肝外転移症例における TACE/TAE は勧められない[12]。

現行のガイドラインにおける TACE/TAE の適応基準は腫瘍因子，肝予備能とも広い範囲を含む。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いる[13-15]。このような観点から，TACE/TAE の適応基準内であっても最大限の効果が得られにくい病態，すなわち TACE 不適の概念が提唱されているが[16,17]，その妥当性についてはエビデンスがまだ十分であるとはいえないため，推奨文には加えていない。

脈管内腫瘍栓を伴う肝細胞癌には TACE/TAE に加えて肝切除や薬物療法が適応となる。薬物療法との比較でエビデンスレベルの高い論文が存在しない点，肝切除との

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

比較を行ったメタアナリシスでTACEは肝切除に生存率で劣る点[18]に鑑み，手術不能な門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対するTACE/TAEの有用性については弱い推奨とした。

投票結果

◉推奨文1「腫瘍個数4個以上もしくは1〜3個で腫瘍径が3 cm超，Child-Pugh分類A〜Bで，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
95.8%（23名）	4.2%（1名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：24名

◉推奨文2「門脈腫瘍栓を有する多血性肝細胞癌のうち，手術不能症例に対する治療法として考慮してよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
0%（0名）	92.0%（23名）	8.0%（2名）	0%（0名）

投票総数：25名

■ 参考文献

1) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993; 188: 79–83. PMID: 8390073
2) Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 68: 723–50. PMID: 29624699
3) Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35: 1164–71. PMID: 11981766
4) Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, 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
5) Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002; 224: 47–54. PMID: 12091661
6) Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. Hepatology 2016; 64: 106–16. PMID: 26765068
7) Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. Gastroenterology 2006; 131: 461–9. PMID: 16890600
8) Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. J Hepatol 2012; 56: 886–92. PMID: 22173160

9) Jang JW, Bae SH, Choi JY, Oh HJ, Kim MS, Lee SY, 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

10) Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. Radiology 2012; 263: 590–9. PMID: 22438359

11) Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. HPB（Oxford）2017; 19: 659–66. PMID: 28552299

12) Ikeda M, Kudo M, Aikata H, Nagamatsu H, Ishii H, Yokosuka O, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial. J Gastroenterol 2018; 53: 281–90. PMID: 28766016

13) Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, 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

14) Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, 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

15) Han G, Berhane S, Toyoda H, Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, et al. Prediction of survival among patients receiving transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a response-based approach. Hepatology 2020; 72: 198–212. PMID: 31698504

16) Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang YH, Lin SM, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements. Liver Cancer 2020; 9: 245–60. PMID: 32647629

17) 日本肝臓学会編．肝癌診療マニュアル第 4 版．医学書院，東京，2020.

18) Liang L, Chen TH, Li C, Xing H, Han J, Wang MD, et al. A systematic review comparing outcomes of surgical resection and non-surgical treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. HPB（Oxford）2018; 20: 1119–29. PMID: 30056066

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 34　塞栓療法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

塞栓療法においては，抗癌剤を混合したリピオドール®（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）と多孔性ゼラチン粒を使用した 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）を推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

本ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて，塞栓療法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。

なお，本稿において TAE とはリピオドール® やゼラチンスポンジ細片，多孔性ゼラチン粒や球状塞栓物質などの塞栓物質を用いて肝細胞癌の栄養血管や血洞を塞栓する治療法，TACE とは前出の塞栓物質を使用する際に抗癌剤を同時に用いる治療法とする。また，cTACE とは抗癌剤を混合したリ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 を指す。また，球状塞栓物質が 2014 年に保険収載となり，薬剤溶出性球状塞栓物質（drug-eluting beads；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）が可能となっている。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ38 を引き継いだ CQ である。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，269 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 35 篇を選択した。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 8 篇を採用，ハンドサーチにて選択した 1 篇を加え，第 4 版の 47 篇から 16 篇を削除し計 40 篇を採用した。

●塞栓物質の選択

1）リピオドール® および多孔性ゼラチン粒

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® は

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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® を使用するのが一般的であった[1]。

リピオドール® とゼラチンスポンジ細片を併用した TAE でゼラチンスポンジ細片のみを使用した TAE と比べ生存率が有意に良好という報告がなされている[2,3]。

なお，2006 年に，ある程度規格化された無菌の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®）が保険収載となり，現在はゼラチンスポンジ細片に替えて多孔性ゼラチン粒が用いられている。ゼラチンスポンジ細片と多孔性ゼラチン粒の間には治療効果や副作用の発現率は大差がないという報告がある[4]。

2）球状塞栓物質

DEB は塞栓物質であるビーズに薬剤をあらかじめ含浸させ，塞栓後に周囲に徐放する性質を利用する。そのため抗癌剤が腫瘍内に高濃度に残存し，末梢血に流出しないため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[5]。

DEB-TACE と bland TAE の比較試験では，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る[6]。

また，cTACE と DEB-TACE の比較試験では全生存期間に関しては差がないとする後ろ向き研究が多い[7–17]が，完全奏効率に関しては cTACE が有意に高いという前向き研究がある[18]。

有害事象の面では cTACE の方が血中に放出される抗癌剤量が多いとされ[19]，DEB-TACE と比較して cTACE において腹痛や発熱などの塞栓後症候群の出現は有意に高い[8,9,12,14,20]。一方，胆管障害の発生は DEB-TACE で多い[12]という結果が得られている。

ビーズのサイズと治療効果の関係の検討では，ディーシービーズ® において，100～300 μm と 300～500 μm の比較では奏効率に差はないものの，小径の 100～300 μm で塞栓後症候群が少なかった[21]と報告されている。さらに小径の 75～150 μm と 100～300 μm 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されている[22]。一方，ヘパスフィア® 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 μm とより小径の 30～60 μm の粒子間の治療効果の比較はなされていない[19]。

なお，欧州における DEB-TACE と cTACE の間のコスト面の比較では，両者に明らかな差はみられていない[23]。

● TACE で使用する薬剤の選択

2 種類の異なる抗癌剤（エピルビシン vs. ドキソルビシン）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 RCT では[24]，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。

低用量シスプラチンとドキソルビシンを用いたリ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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

は，前者が後者に比して有意に良好であった（$p<0.05$）[25]との報告がある。切除不能進行肝細胞癌に対する動注用シスプラチン製剤を用いたシスプラチン・リピオドールサスペンジョンの肝動注化学療法の有用性に関する報告[26,27]もみられるが，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ジョンによるTACEとドキソルビシン・リピオドールサスペンジョンによる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[28,29]と有意差はないとする報告[30]がある。

シスプラチン・リピオドールサスペンジ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[26]。

親油性でリピオドール® に懸濁しやすいプラチナ製剤であるミリプラチンを使用したTACEとエピルビシンを使用したTACEを比較した前向き検討では両者の全生存期間に有意差はみられなかったが，ミリプラチンでは副作用の発生頻度が低いという結果が得られている[31]。

■ 解　説

リピオドール® 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[32,33]。また，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収載となり，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。肝細胞癌に対してはbland beadsによるbland TAEよりもDEBを用いたDEB-TACEが一般的である。

TACEとTAEの比較に関して，2002年の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結果は得られていない。その原因として，対象となるTACEは，ほぼ全肝に施行されたため非癌部肝組織の障害が大きく関与した可能性が挙げられる[34]。本邦では選択的あるいは超選択的cTACEの施行が主流であり，過去の全肝TACEを基にしたメタアナリシスの結果をそのまま適用することはできず，現状に即した検討が必要である。

なお，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 ^{90}Yttriumを利用した球状塞栓物質を用いた塞栓療法は放射線塞栓療法（transarterial radioembolization；TARE）と呼ばれ，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として主に欧米で確立しつつある[35]。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ている。

本邦ではリピオドール® を使用した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。さらに実臨床においては，比較的小型の肝細胞癌に対して根治目的の塞栓療法の場合はcTACEを，巨大な肝細胞癌に対する塞栓療法ではDEB-TACEを行うなど両者は排他的ではなく症例

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

に応じて使い分けられる場合も多い。したがって塞栓療法で使用する塞栓物質についてはリピオドール® と DEB の間に優劣がない状況として，両者のいずれかを塞栓物質として用いることを推奨とした。

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[24,33,36–40]など，さまざまな薬剤が使用されてきた。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が 2004 年から，リピオドール® 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，それら薬剤の違いによる TACE の有効性の差は確認されていないこと[31]，また，安全性の違いについてのエビデンスレベルの高い報告がなされていないことから，抗癌剤は併用すべきであるが現時点では推奨すべき特定の抗癌剤はない状態である。

改訂委員会では上記に基づき投票を行い，cTACE あるいは DEB-TACE を行うことを強く推奨することが採択された。使用する抗癌剤については推奨すべき特定のものがないため，協議により第 5 版では推奨文としては掲載しないことにした。

投票結果

◉推奨文「塞栓療法においては，抗癌剤を混合したリピオドール®（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）と多孔性ゼラチン粒を使用した 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）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%（24 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

■ 参考文献

1) Satake M, Uchida H, Arai Y, Anai H, Sakaguchi H, Nagata T, 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

2) Nakao N, Uchida H, Kamino K, Nishimura Y, Ohishi H, Takayasu Y, et al. Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 1994; 17: 76–80. PMID: 8013027

3) Takayasu K, Arii S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, 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

4) 山田龍作，澤田　敏，打田日出夫，隈崎達夫，平松京一，石井裕正，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．癌と化療 2005; 32: 1431–6.

5) van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresect-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

able hepatocellular carcinoma. Onkologie 2011; 34: 368–76. PMID: 21734423
6) Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. 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
7) Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, 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
8) Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. Conventional versus Doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2011; 22: 1545–52. PMID: 21849247
9) Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2014; 111: 255–64. PMID: 24937669
10) Duan F, Wang EQ, Lam MG, Abdelmaksoud MH, Louie JD, Hwang GL, 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
11) Gorodetski B, Chapiro J, Schernthaner R, Duran R, Lin M, Lee H, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: conventional versus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization. Eur Radiol 2017; 27: 526–35. PMID: 27277261
12) Lee YK, Jung KS, Kim DY, Choi JY, Kim BK, Kim SU, et al. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Emphasis on the impact of tumor size. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 487–96. PMID: 27503585
13) Liu YS, Lin CY, Chuang MT, Lin CY, Tsai YS, Wang CK, et al. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol 2018; 18: 124. PMID: 30075752
14) Lee IJ, Lee JH, Lee YB, Kim YJ, Yoon JH, Yin YH, et al. Effectiveness of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A patients. Ther Adv Med Oncol 2019; 11: 1758835919866072. PMID: 31447948
15) Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. Eur Radiol 2017; 27: 1431–9. PMID: 27436016
16) Wen P, Chen SD, Wang JR, Zeng YH. Comparison of treatment response and survival profiles between drug-eluting bead transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients: a prospective cohort study. Oncol Res 2019; 27: 583–92. PMID: 31053181
17) Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, 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
18) Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T, Sugawara S, Kodama Y, Aramaki T, et al. A prospective randomized controlled trial of selective transarterial chemoembolization using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol for hepatocellular carcinoma: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study. J Clin Oncol 2020; 38 (Suppl 15): abstr 4518.
19) Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Kelekis A, Charokopakis A, Bouma E, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30–60 μm. Safety and efficacy study. Cardiovasc Intervent Radiol 2014; 37: 165–75. PMID: 24263774
20) Zhang ZS, Li HZ, Ma C, Xiao YD. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

for infiltrative hepatocellular carcinoma: a comparison of efficacy and safety. BMC Cancer 2019; 19: 1162. PMID: 31783814

21) Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S, Bhargava P, Vo NJ, Vaidya 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

22) Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, Zhu AX, Goyal L, Ganguli S. Safety and efficacy of 70–150 μm and 100–300 μm drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2015; 26: 516–22. PMID: 25704226

23) Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, Mosconi C, Renzulli M, Pinna AD, 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

24) Kawai S, Tani M, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Monden M, 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

25) Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Ito K, 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

26) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, 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

27) Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Nakachi K, 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

28) Kasai K, Ushio A, Sawara K, Miyamoto Y, Kasai Y, Oikawa 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

29) 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

30) Sahara S, Kawai N, Sato M, Minamiguchi H, Nakai M, Takasaka I, 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

31) Ikeda M, Kudo M, Aikata H, Nagamatsu H, Ishii H, Yokosuka O, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial. J Gastroenterol 2018; 53: 281–90. PMID: 28766016

32) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993; 188: 79–83. PMID: 8390073

33) Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, Okuda S, Sasaki Y, Imaoka S, 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

34) Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002; 224: 47–54. PMID: 12091661

35) El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, Shaker MK, Dechêne A, Abdella H, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? Liver Int

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

2015; 35: 627–35. PMID: 25040497
36) Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, Sakaguchi H, Hirohashi S, Nishimura Y, 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
37) Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. Cancer 1994; 74: 16–24. PMID: 7516263
38) Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, Fujita M, Kawamoto S, Ishiguro S, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. Cancer 1987; 60: 1194–203. PMID: 2441837
39) Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, Iwata R, Furukawa H, Muramatsu Y, 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
40) Sahara S, Kawai N, Sato M, Tanaka T, Ikoma A, Nakata K, 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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 35 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 を推奨する。　（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 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。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，381 篇が抽出された。そのなかから「TACE の効果判定の方法自体を検討している文献を優先する。TACE 自体の治療効果を検討した大規模前向き試験も，その試験で用いられている効果判定法を参考にするため選択してよい」という方針の下に一次選択で 29 篇，二次選択で 8 篇を新たに採用し，第 4 版の 20 篇と合わせて計 28 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® 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[1]。腫瘍内のリピオドール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集積の区別が困難になり，さらにリピオドール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[2]。Dual-energy CT を用いたヨードマップによりリピオドール® 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が[3]，dual-energy CT の治療効果判定に関する新たな文献は追加されなかった。また，CT での評価方法でも，qEASL は RECIST，modified RECIST，EASL 基準よりも TACE 後の治療効果判定として生存率と再発の検出感度が高いとの報告もある[4]。

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[5]，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[6]。今回の改訂でも，造影超音波による TACE 治療効果判定の報告では，残存腫瘍の診断能において造影 CT より優れるという報告が引き続き積み重ねられている[7–9]。ただし造影 CT は造影超音波よりも残存病変同定の特異度が優れているとの報告もある[7]。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，腫瘍の辺縁に沿ってみられる

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

造影剤貯留がTACE治療効果と関連があること[10]，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[11]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今回の改訂においても確認できなかった。薬剤溶出性球状塞栓物質を用いたTACE（DEB-TACE）後の治療効果判定にperfusion CTを使用した2篇では，有用な評価perfusion CTパラメータが示されているが，他画像と比較した検討ではない[12,13]。

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[14,15]。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[16]，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[17]。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[18]。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[19]。今回新たに採用した13篇のメタアナリシスでは，dynamic MRIはTACE後治療効果判定に有用としているものの，他の画像診断方法との比較は行われていない[20]。

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[21]，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[22]。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[23]，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[24]，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[25,26]。

FDG-PETを用いたTACE治療効果判定が第3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[27]，リピオドール®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[28]。

■ 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。特に，近年の薬物療法の進歩により，TACE不応後の複数の治療選択肢が存在している現状では，TACE治療効果の評価はますます重要性が増していると考えられる。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。リピオドール集積に対するdual-energy CTの有用性については現在でも検討中である。MRIにおいてリピオドール®による病変描出の妨げはなく，造影剤を用いる

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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。病変の血流診断ばかりでなく，MRI での拡散強調像，ADC での評価が，TACE 後残存，再発病変の評価に有用との報告もある。加えて，TACE をはじめとして，肝細胞癌の診療において頻回の画像検査が必要であり，放射線被曝の観点からも MRI での評価が求められてくると考えられ，今後のさらなる検討が必要である。造影超音波検査は，放射線被曝の観点と治療効果判定が造影 CT よりも優れていることからも有用であるが，術者の技量に評価能が左右され検査の客観性の観点からは，補助的な運用が現実的である。コーンビーム CT による 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推奨する。

投票結果

◉推奨文「Dynamic CT もしくは dynamic MRI 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%（24 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

■ 参考文献

1) Choi BI, Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST, 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, Chung JW, Lee JY, Park JH, 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, Song SY, Kim J, Heo JN, 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) Zhao Y, Duran R, Bai W, Sahu S, Wang W, Kabus S, et al. Which criteria applied in multi-phasic CT can predict early tumor response in patients with hepatocellular carcinoma treated using conventional TACE: RECIST, mRECIST, EASL or qEASL? Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41: 433–42. PMID: 29086058
5) Liu M, Lin MX, Lu MD, Xu ZF, Zheng KG, Wang W, 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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

6) Takizawa K, Numata K, Morimoto M, Kondo M, Nozaki A, Moriya S, 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
7) Zhong J, Su Z, Zhang Y, Zhang H, Lin P, Tang X, et al. Contrast-enhanced ultrasonography versus contrast-enhanced computed tomography for assessment of residual tumor from hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: a meta-analysis. J Ultrasound Med 2018; 37: 1881-90. PMID: 29380404
8) Paul SB, Dhamija E, Gamanagatti SR, Sreenivas V, Yadav DP, Jain S, et al. Evaluation of tumor response to intra-arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison of contrast-enhanced ultrasound with multiphase computed tomography. Diagn Interv Imaging 2017; 98: 253-60. PMID: 27692674
9) Tai CJ, Huang MT, Wu CH, Tai CJ, Shi YC, Chang CC, et al. Contrast-enhanced ultrasound and computed tomography assessment of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemo-embolization: a systematic review. J Gastrointestin Liver Dis 2016; 25: 499-507. PMID: 27981306
10) Suk Oh J, Jong Chun H, Gil Choi B, Giu 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
11) Syha R, Grözinger G, Grosse U, Maurer M, Zender L, Horger M, 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
12) Marquez HP, Karalli A, Haubenreisser H, Mathew RP, Alkadhi H, Brismar TB, et al. Computed tomography perfusion imaging for monitoring transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol 2017; 91: 160-7. PMID: 28629564
13) Tamandl D, Waneck F, Sieghart W, Unterhumer S, Kölblinger C, Baltzer P, et al. Early response evaluation using CT-perfusion one day after transarterial chemoembolization for HCC predicts treatment response and long-term disease control. Eur J Radiol 2017; 90: 73-80. PMID: 28583650
14) Ito K, Honjo K, Fujita T, Matsui M, Awaya H, Matsumoto 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
15) 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
16) 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
17) 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
18) Kubota K, Hisa N, Nishikawa T, Fujiwara Y, Murata Y, Itoh S, 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
19) 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:

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

1396–404. PMID: 20688534
20) Liu HF, Zou LQ, Lu XR, Sheng Y, Wang Q, Ding JL, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in detecting residual or recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging 2020; 52: 1019–28. PMID: 31675170
21) 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
22) Kubota K, Yamanishi T, Itoh S, Murata Y, Miyatake K, Yasunami H, 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
23) 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
24) 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 diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging data. Radiology 2011; 260: 752–61. PMID: 21771960
25) 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
26) Liu Z, Fan JM, He C, Li ZF, Xu YS, Li Z, et al. Utility of diffusion weighted imaging with the quantitative apparent diffusion coefficient in diagnosing residual or recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a meta-analysis. Cancer Imaging 2020; 20: 3. PMID: 31907050
27) Ma W, Jia J, Wang S, Bai W, Yi J, Bai M, 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
28) 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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 36 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薬の併用は，行うことを考慮してもよい。

（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

この 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，局所治療との併用療法の成績も報告されてきたなかで，第 4 版で新規に作成された CQ である。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，252 篇が抽出された。そのなかから「塞栓療法と分子標的治療の併用と非併用，複数の分子標的治療薬との併用療法の治療効果比較を行っている original study を選択する。本邦で実行可能な治療法を優先する」という方針の下に一次選択で 54 篇，二次選択で 15 篇を採用した。第 4 版の 15 篇から残した 11 篇と合わせて計 26 篇を採用した。

TACE とソラフェニブの併用療法の成績はこれまで数多く報告されている。前向き研究としては，単アーム第 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[1]。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[2]。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[3-5]。

RCT としては，Lencioni らが 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 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[6]。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[7]。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とされた[8]。その後も切除不能例に対して，欧米より DEB-TACE と

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ソラフェニブ（プラセボ対象）併用療法の第 III 相試験が報告されたが，やはり無増悪期間の有意な延長を示すことができなかった[9]。しかし，近年本邦からの cTACE とソラフェニブ併用療法の第 II 相試験で，併用療法群が cTACE 単独治療群に対して無増悪期間の有意な延長を得ることができ，初めてソラフェニブの上乗せ効果が示された。この要因として，TACE による治療継続が困難な状態になるまでは，試験治療を継続可能とした点が挙げられている[10]。

一方，本来の分子標的治療薬の適応とされる BCLC Stage C（advanced stage）に対しては，TACE とソラフェニブの併用療法の有効性を示唆する後ろ向きコホート研究の報告があり[11–13]，その後本邦から単アーム第 II 相試験が報告され，安全性に問題はなく有効性が期待される結果であった[14]。大規模コホート研究でも，TACE とソラフェニブの併用療法がソラフェニブ単独治療よりも有意に生存期間を延長したと報告された[15]。しかし cTACE とソラフェニブの併用療法とソラフェニブ単独治療の RCT が報告され，併用療法群で無増悪期間は延長したが，生存期間の有意な延長は認めなかったという結果であった[16]。

TACE とソラフェニブの併用療法が有用である因子としては，門脈腫瘍栓を有する症例，治療開始後のソラフェニブ関連の皮膚障害や高血圧などが挙げられている[17–21]。他の分子標的治療薬との併用療法では，cTACE とソラフェニブまたはスニチニブの併用療法の比較試験があり，cTACE とソラフェニブの併用療法群が生存期間で上回り，忍容性も高かった[22]。

■ 解　説

TACE 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アームの第 II 相試験相当である。RCT では無増悪期間を延長するとした報告はあるが，ソラフェニブ単独治療に対する併用療法の生存期間の延長を示した報告はなく[6–10,16]，RCT を含んだメタアナリシスでも同様の結論である[23–26]。また他の分子標的治療薬との併用療法の有効性を示した前向き研究の報告もない。しかし，今後有効性を示唆する報告が新たに出てくる可能性も考慮して，塞栓療法（TACE）と分子標的治療薬の併用について投票が行われた。

投票結果

◉推奨文「塞栓療法と分子標的治療薬の併用は，行うことを考慮してもよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
9.1%（2 名）	90.9%（20 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：22 名（COI にて棄権：2 名）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

■ 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, Yoon JH, Yang J, Wang J, 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, Schott E, Wege H, Bitzer 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, Kim HY, An S, Choi JI, 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, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, 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, Conteduca 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, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer 2011; 47: 2117-27. PMID: 21664811
9) Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 565-75. PMID: 28648803
10) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. Gut 2020; 69: 1492-501. PMID: 31801872
11) Choi GH, Shim JH, Kim MJ, Ryu MH, Ryoo BY, Kang YK, 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, Meng X, Zhou B, Huang W, 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, Lu L, Fu S, Yang J, 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) Sato Y, Nishiofuku H, Yasumoto T, Nakatsuka A, Matsuo K, Kodama Y, et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Sorafenib Combined with Transarterial Chemoembolization for Advanced Stage Hepatocellular Carcinomas (Barcelona Clinic Liver Cancer Stage C): STAB Study. J Vasc Interv Radiol 2018; 29: 1061-7. PMID: 29934260
15) Kok VC, Chen YC, Chen YY, Su YC, Ku MC, Kuo JT, et al. Sorafenib with transarterial chemo-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

embolization achieves improved survival vs. sorafenib alone in advanced hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based cohort study. Cancers (Basel) 2019; 11: 985. PMID: 31311148

16) Park JW, Kim YJ, Kim DY, Bae SH, Paik SW, Lee YJ, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. J Hepatol 2019; 70: 684–91. PMID: 30529387

17) Zhong BY, Ni CF, Chen L, Zhu HD, Teng GJ. Early sorafenib-related biomarkers for combination treatment with transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. Radiology 2017; 284: 583–92. PMID: 28263701

18) Zhao Y, Li H, Bai W, Liu J, Lv W, Sahu S, et al. Early sorafenib-related adverse events predict therapy response of TACE plus sorafenib: A multicenter clinical study of 606 HCC patients. Int J Cancer 2016; 139: 928–37. PMID: 27038145

19) Peng Z, Chen S, Xiao H, Wang Y, Li J, Mei J, et al. Microvascular invasion as a predictor of response to treatment with sorafenib and transarterial chemoembolization for recurrent intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Radiology 2019; 292: 237–47. PMID: 31135299

20) Zhang X, Wang K, Wang M, Yang G, Ye X, Wu M, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017; 8: 29416–27. PMID: 28177886

21) Yuan J, Yin X, Tang B, Ma H, Zhang L, Li L, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib in treatment of HBV background hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score matching study. Biomed Res Int 2019; 2019: 2141859. PMID: 31467872

22) Xu Q, Huang Y, Shi H, Song Q, Xu Y. Sunitinib versus sorafenib plus transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma patients. J BUON 2018; 23: 193–9. PMID: 29552783

23) Jin PP, Shao SY, Wu WT, Zhao XY, Huang BF, Fu QH, et al. Combination of transarterial chemoembolization and sorafenib improves outcomes of unresectable hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2018; 48: 1058–69. PMID: 30272196

24) Zeng J, Lv L, Mei ZC. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus sorafenib for early or intermediate stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 688–97. PMID: 27339594

25) Cai R, Song R, Pang P, Yan Y, Liao Y, Zhou C, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib versus transcatheter arterial chemoembolization alone to treat advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. BMC Cancer 2017; 17: 714. PMID: 29110700

26) Li J, Liu W, Zhu W, Wu Y, Wu B. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization and sorafenib for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized, double-blind controlled trials. Oncotarget 2017; 8: 59601–8. PMID: 28938663

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 37　どのような場合に TACE 不応と考えるか？

推　奨

以下の 3 条件のいずれかを満たした場合を TACE 不応と考える。

①2 回の適切な 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，エビデンスの強さ C）

■ 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。適切な TACE は，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 TACE を追加しても腫瘍制御の困難や，肝機能の悪化を来す症例を経験する。2009 年から分子標的治療薬が導入された。TACE 不応後症例に対し，TACE を繰り返すよりも分子標的治療に切り替えた方が予後延長に貢献する報告がある。近年，複数の分子標的治療薬が，肝細胞癌に対して保険収載され，TACE 不応後の複数の治療の選択肢が示された。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。

■ サイエンティフィックステートメント

「hepatocellular carcinoma」「TACE・embolization」「refractory・failure」をキーワードとして，第 5 版では，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，112 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用する」方針の下に一次選択で 21 篇，二次選択で 14 篇を採用した。加えてハンドサーチにて 5 篇を採用し，第 4 版の 11 篇と合わせて計 30 篇を採用した。

2012 年および 2014 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[1,2]。①薬剤変更や選択血管の再検討を考慮した TACE 施行 1〜3 カ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）が残存する場合が 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が 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。

TACE 不応の判断時期に関する明確なエビデンスはないが，TACE 後 5 カ月以内での再発症例では全生存期間不良で，TACE 後 5 カ月以内の再発症例では，TACE 以外

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

の治療を選択すべきとの報告もある[3,4]。また，外科切除後の肝細胞癌症例では，6カ月以内の2回以上TACEは，予後不良因子であり，TACE不応に関与しているとの報告もある[5]。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[6]もあり，2回のTACEで，栄養動脈の再検討や薬剤変更によって効果が異なることが想定されることから，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[7]。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[8–10]。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，肝予備能の維持や進行肝細胞癌に至るまでの時間を延ばすことができ，予後の延長が得られるという報告や[8,9]，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ある[10,11]。

また，TACE不応患者では5-FU肝動注化学療法よりソラフェニブが有用との報告もあり[12,13]，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[14,15]。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[8,9]。ソラフェニブ治療の他にも，TACEに用いる薬剤をエピルビシンからプラチナ製剤へ変更したり[16]，塞栓物質を球状塞栓物質に変更したりすることで[17]良好な奏効率が得られるとの報告もあるが，DEB-TACE不応患者でもソラフェニブが有効との報告もある[18]。TACE不応後のソラフェニブ治療効果に関する文献では，ChE levels≧220 U/L症例ではソラフェニブ≧400 mg治療が継続可能となるとの報告[19]やソラフェニブ治療後に門脈侵襲を来す症例では予後不良であるとの報告[20]もあり，適切な薬物療法の選択が必要と考えられる。

TACE不応にはHIF-1αやVEGF，C-Metが関与するとの文献や[21,22]，IL-8，miR-122術前値[23]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文献もある[24,25]。

■ 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決定されたものであったが，このTACE不応の定義が前向き試験（OPTIMIS試験）にて検証された[26]。しかしながら，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，OPTIMIS試験は前向きであるが，非介入の症例蓄積での解析であること，今回の改訂における採用文献にRCTはないことから，弱い推奨と決定された。

TACE不応になれば薬物療法に速やかに切り替えるべきであることは，世界のコンセンサスが得られているものの，現在のTACE不応の基準までTACEを継続すると肝予備能低下のため薬物療法への移行が不可能となる症例が少なからず存在する。TACE不応後の薬物療法の選択肢が複数ある現状では，肝予備能を可能な限り温存した，より一層の適切なTACEが求められる。すなわち，血管造影装置などに装備され

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

た栄養血管同定のための支援ソフトおよび，細径マイクロカテーテルを使用した超選択的 TACE（ultra selective-TACE）や治療域の血行動態を変更および塞栓物質の圧入が可能なマイクロバルーンカテーテルを用いた balloon occluded-TACE（B-TACE）を，個々の症例さらには個々の病変に対して，肝予備能を可能な限り温存して適切に選択することが必要である。

また，近年，TACE により Child-Pugh 分類 B になりやすい病態や TACE の効果が期待できない病態すなわち，「TACE 不適」症例に TACE を施行することは避けるべきであることが，専門家のコンセンサスとして提唱された[27,28]。「TACE 不適」の病態は，①TACE 不応になりやすい病態：up-to-seven 基準外のような腫瘍のサイズ，個数の基準，②肝予備能が低下しやすい病態：up-to-seven 基準外，albumin-bilirubin（ALBI）grade 2 以下の病態，③TACE の効果が期待できない病態：単純結節周囲増殖型，多結節癒合型，塊状型，浸潤型，びまん型など腫瘍被膜がなく微小脈管侵襲を高頻度に伴う腫瘍形態，低分化型肝癌などの結節自体の表現型と提唱されている。TACE 不適の病態は TACE 禁忌ということではなく，TACE 不適の病態にレンバチニブなどの奏効率の高い薬物療法を先行させたり，薬物療法と TACE を組み合わせることにより，肝予備能を保ちながら腫瘍制御を行っていくべきであるとのエキスパートオピニオンが提唱されている[29,30]。

今後は，TACE 不応後の適切な時期に薬物療法へ移行するためにも，適切な TACE と TACE 不応の判定が求められ，薬物療法移行後も，薬物療法継続が困難な症例や薬物療法の効果が不十分な症例では，適切な TACE を追加していくことも考慮すべきである。

投票結果

◉推奨文「以下の 3 条件のいずれかを満たした場合を TACE 不応と考える。①2 回の適切な 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」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
9.1%（2 名）	86.4%（19 名）	4.5%（1 名）	0%（0 名）

投票総数：22 名（COI にて棄権：2 名）

■ 参考文献

1) Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, 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, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, 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

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

3) Izumoto H, Hiraoka A, Ishimaru Y, Murakami T, Kitahata S, Ueki H, et al. Validation of newly proposed time to transarterial chemoembolization progression in intermediate-stage hepatocellular carcinoma cases. Oncology 2017; 93 (Suppl 1): 120-6. PMID: 29258105
4) Furuta M, Moriguchi M, Okuda K, Kataoka S, Mizuno N, Takemura M, et al. Impact of insufficient response with an increase in tumor number in predicting transcatheter arterial chemoembolization refractoriness for hepatocellular carcinoma. Dig Dis 2018; 36: 385-94. PMID: 29969764
5) Jeon MY, Kim HS, Lim TS, Han DH, Kim BK, Park JY, et al. Refractoriness to transarterial chemoembolization in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection. PLoS One 2019; 14: e0214613. PMID: 30947275
6) Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N, Hines-Peralta A, Liapi E, Hong K, 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
7) Piscaglia F, Ogasawara S. Patient selection for transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: importance of benefit/risk assessment. Liver Cancer 2018; 7: 104-19. PMID: 29662837
8) Arizumi T, Ueshima K, Chishina H, Kono M, Takita M, Kitai S, 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
9) Arizumi T, Ueshima K, Minami T, Kono M, Chishina H, Takita M, 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
10) Ohki T, Sato K, Yamagami M, Ito D, Yamada T, Kawanishi K, 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
11) Wu J, Li A, Yang J, Lu Y, Li J. Efficacy and safety of TACE in combination with sorafenib for the treatment of TACE-refractory advanced hepatocellular carcinoma in Chinese patients: a retrospective study. Onco Targets Ther 2017; 10: 2761-8. PMID: 28603426
12) Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Morio K, Kobayashi T, Hiramatsu A, et al. Comparison of outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. Anticancer Res 2016; 36: 3523-9. PMID: 27354618
13) Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, et al. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33: 1780-6. PMID: 29645345
14) Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: latest advances. Cancers (Basel) 2018; 10: 412. PMID: 30380773
15) Ogasawara S, Ooka Y, Koroki K, Maruta S, Kanzaki H, Kanayama K, et al. Switching to systemic therapy after locoregional treatment failure: Definition and best timing. Clin Mol Hepatol 2020; 26: 155-62. PMID: 31937081
16) 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
17) Song DS, Choi JY, Yoo SH, Kim HY, Song MJ, Bae SH, et al. DC bead transarterial chemoembolization is effective in hepatocellular carcinoma refractory to conventional transarteral chemoembolization: a pilot study. Gut Liver 2013; 7: 89-95. PMID: 23424047
18) Klompenhouwer EG, Dresen RC, Verslype C, Laenen A, De Hertogh G, Deroose CM, et al. Safety and efficacy of transarterial radioembolisation in patients with intermediate or advanced stage

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

hepatocellular carcinoma refractory to chemoembolisation. Cardiovasc Intervent Radiol 2017; 40: 1882–90. PMID: 28685382

19) Takaki S, Fukuhara T, Mori N, Tsuji K. High cholinesterase predicts tolerance to sorafenib treatment and improved prognosis in patients with transarterial chemoembolization refractory intermediate stage hepatocellular carcinoma. Mol Clin Oncol 2020; 12: 60–8. PMID: 31814977

20) Lee S, Kang JH, Kim DY, Ahn SH, Park JY, Kim BK, et al. Prognostic factors of sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients with failure of transarterial chemoembolization. Hepatol Int 2017; 11: 292–9. PMID: 28324324

21) Liu K, Min XL, Peng J, Yang K, Yang L, Zhang XM. The changes of HIF-1α and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma. J Clin Med Res 2016; 8: 297–302. PMID: 26985249

22) Kajihara J, Tomimaru Y, Eguchi H, Yamada D, Wada H, Tomokuni A, 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

23) Kim SS, Nam JS, Cho HJ, Won JH, Kim JW, Ji JH, et al. Plasma micoRNA-122 as a predictive marker for treatment response following transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 199–207. PMID: 27194671

24) Kim SS, Cho HJ, Won JH, Bae JI, Kang DR, Lee JD, 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

25) Hiraoka A, Michitaka K, Kumada T, Izumi N, Kadoya M, Kokudo N, et al. Prediction of prognosis of intermediate-stage HCC patients: validation of the tumor marker score in a nationwide database in Japan. Liver Cancer 2019; 8: 403–11. PMID: 31768348

26) Peck-Radosavljevic M, Kudo M, Raoul JL, Lee HC, Decaens T, Heo J, et al. Outcomes of patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE): global OPTIMIS final analysis. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl 15): abstr 4018.

27) Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang YH, Lin SM, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements. Liver Cancer 2020; 9: 245–60. PMID: 32647629

28) 日本肝臓学会編. 肝癌診療マニュアル第4版. 医学書院, 東京, 2020.

29) Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, Kobayashi Y, Okubo S, Tominaga L, et al. Lenvatinib-transarterial chemoembolization sequential therapy as an effective treatment at progression during lenvatinib therapy for advanced hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2020; 9: 756–70. PMID: 33442544

30) 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 (Suppl 1): 158–91. PMID: 32430997

本PDFの無断複製は, 著作権法上での例外 (個人利用) を除き禁じられています。

第7章

薬物療法

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

肝細胞癌に対する薬物療法の最初のエビデンスは，2008年に報告されたソラフェニブとプラセボを比較した二重盲検ランダム化比較試験（RCT）のSHARP試験で，ソラフェニブがプラセボと比較して生命予後を改善することが示されたことである。この結果からソラフェニブが進行肝細胞癌に対する一次薬物療法の標準的治療となり，2009年5月から本邦で保険収載となった。

その後，ソラフェニブを対照とした一次薬物療法の開発試験が多く行われたが，ソラフェニブに対して優越性または非劣性を示すことができた薬物療法はなかった。ようやく2017年にレンバチニブがソラフェニブに対して非劣性を示したことが報告され，2018年3月に保険収載となった。さらに2019年に免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブと血管新生阻害薬であるベバシズマブとの併用療法がソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示したと報告され，2020年9月に保険収載となった。現在，免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用療法の効果を検討する複数の第III相試験が進行中である。

また，ソラフェニブ治療後の二次薬物療法の開発試験も進められ，2017年にソラフェニブにて進行のあった症例に対して，レゴラフェニブが生存期間延長を示したと報告され，2017年6月より保険収載となった。さらに，ラムシルマブがソラフェニブ治療後の二次薬物療法として，アルファフェトプロテイン（AFP）400 ng/mL以上の症例に対して行ったRCTにて生存期間延長を示したと報告され，2019年6月に保険収載になった。カボザンチニブもソラフェニブ治療後の二次薬物療法として，プラセボを対照としたRCTにて生存期間延長を示し，2020年11月に保険収載となった。

このように現在，一次薬物療法としてソラフェニブ，レンバチニブ，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を用いることができ，二次薬物療法としてレゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブを用いることができるようになった。

一方，本邦では以前から肝内進行例に対して肝動注化学療法が行われてきている。現在複数の全身薬物療法が登場し，肝動注化学療法による治療は減りつつあるものの，主要脈管侵襲例を中心に実臨床では依然として行われている。

今回の改訂ではCQを見直し，2017年版（第4版）のCQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」は，CQ39「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？」とCQ40「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？」に分けた。第4版のCQ45「薬物療法の治療効果予測因子は何か？」とCQ47「薬物療法の副作用とその対策は何か？」は削除した。また薬物療法の適応として，CQ38「薬物療法は，どのような患者に行うのが適切か？」を新たに追加した。さらに前述のように複数の薬物療法が使用可能となっていることより，今回「薬物療法アルゴリズム」を作成した。

今回の改訂では，2020年1月31日までの英文論文に対して，各CQに設定した検索式により該当した論文についてGuideline Managerを用いWeb上で独立した2名により評価し一次選択を行い，一次選択論文についてアブストラクトを評価し二次選択を行った。意見の不一致については議論のうえ解決した。これまでと同様，塞栓を含む治療，手術前後の薬物療法，第I相第II相レベルの開発中の薬剤や既に使用されなくなった薬剤を用いたものは除外し，さらに抗腫瘍効果判定があいまいなものも除外した。記載不十分やデータ抽出の重複のあるシステマティックレビューも除外

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

した。

また，検索期限の 2020 年 1 月 31 日以降に報告された大規模 RCT の結果に関する論文，および検索式にて検索されなかった重要論文または学会報告についてハンドサーチにて追加した。一次選択以降の論文については Abstract Table にまとめた。

エビデンスレベルについては，エビデンステーブルを基に改訂委員会にて議論し決定した。推奨は担当者で推奨案を作成し，推奨決定会議にてエビデンスレベルを評価した後に議論し決定し，推奨度については voting にて決定した。

今回新たに作成した薬物療法アルゴリズムは薬物療法担当者で草案を作成し，改訂委員でメールを中心に議論し最終案を作成し，改訂委員会にて議論し voting にて決定した。

肝細胞癌に対する薬物療法の開発試験が現在も多く行われている。次の改訂までにいくつかの新しいエビデンスが発表され，これらの薬剤が保険収載されることが予想される。これらの新規薬剤に関しては，第 4 版と同様に学会発表や論文発表された時点ではなく，保険収載となった時点で，速やかにエビデンスを評価し推奨に正式に反映し，日本肝臓学会ホームページにて公開していく方針である。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

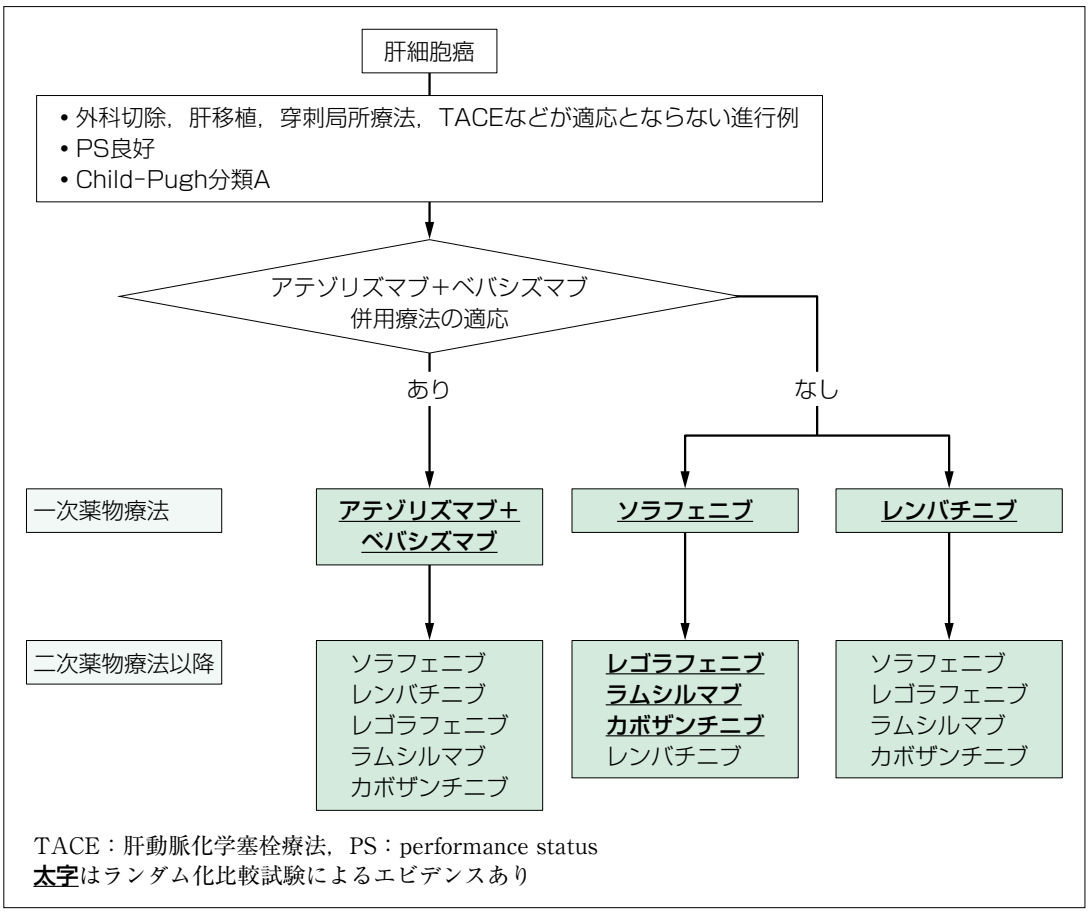
肝細胞癌薬物療法アルゴリズムの解説

肝細胞癌に対する薬物療法が進歩し，本邦でも既に6つの薬物療法が保険収載されていることから，今回薬物療法のアルゴリズムを作成した。CQ38で推奨された薬物療法の対象症例に対して，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の適応の有無を判断し，適応がある場合は一次薬物療法としてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を行うことを推奨し，自己免疫疾患などの併存疾患のために適応がない場合はソラフェニブまたはレンバチニブを推奨する。二次薬物療法以降に関しては，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法後のエビデンスはないものの，ソラフェニブ，レンバチニブ，レゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブによる治療が考慮される。ソラフェニブ後の二次薬物療法以降としてはレゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブのエビデンスがあり，これらの治療が推奨される。エビデンスはないものの本邦ではレンバチニブによる治療も考慮される。レンバチニブ後の二次薬物療法以降についてエビデンスはないものの，ソラフェニブ，レゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブが考慮される。

改訂委員会では，アルゴリズムにはエビデンスのあるもののみを記載すべきという意見や，その場合実臨床でアルゴリズムを使用する際にエビデンスがないものは使用できないなどの誤解を招くのではないかという意見があった。しっかりとしたエビデンスがない薬剤についてはしっかりと記載すべきという意見があり，エビデンスのない薬剤に関しては，保険収載となっているため，使用を妨げるものではないことを付記すべきという意見もあった。最終的にエビデンスがある薬剤については太字と下線で示すことになった。このアルゴリズムに対して改訂委員会で投票を行い，過半数の賛成で承認となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● 薬物療法アルゴリズム ●



TACE：肝動脈化学塞栓療法，PS：performance status
太字はランダム化比較試験によるエビデンスあり

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 38　薬物療法は，どのような患者に行うのが適切か？

推　奨

薬物療法は，外科切除や肝移植，穿刺局所療法，TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で，PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行うことを推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し，最終的には外科切除や肝移植，穿刺局所療法，肝動脈化学塞栓療法（TACE）の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような場合に全身薬物療法が行われるが，癌の進行とともに全身状態が悪化していたり，臓器機能が低下していたりすることが多いため，薬物代謝および有害事象の観点から投与に際しては患者の全身状態（performance status；PS）や臓器機能を考慮する必要がある。本 CQ では，薬物療法の適応について推奨を検討する。

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版における CQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」に，治療適応を含め，各薬剤の推奨に関する記載がされていたが，近年の薬物療法の発達に伴い，保険収載された薬剤が増加し，複雑化してきているため，2021 年版（第 5 版）においては，本 CQ である CQ38「薬物療法は，どのような患者に行うのが適切か？」，CQ39「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？」，CQ40「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？」の 3 つのパートに分割することとなった。

新たに設定した CQ であるため，2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について設定した検索式を用いて 363 篇が抽出された。一次選択にて 25 篇を選択し，二次選択にて 6 篇を採用し，ハンドサーチにて 1 篇を追加し，最終的に計 7 篇を採用した。

本 CQ については各種薬剤の治験（第 III 相試験）の組み入れ条件が参考となる。以下，各薬剤の治験組み入れ条件を示す。

一次薬物療法としてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法とソラフェニブを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は，全身療法未治療で，測定可能病変を有する切除不能または転移性肝細胞癌で，Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった[1)]。

一次薬物療法としてレンバチニブとソラフェニブを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は，切除不能肝細胞癌で，Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

0 または 1 の症例であった[2]。

一次薬物療法としてソラフェニブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は，薬物療法歴のない切除不能肝細胞癌で，Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった[3,4]。

二次薬物療法としてレゴラフェニブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は，切除，穿刺局所療法，塞栓療法対象外の進行肝細胞癌で，また，ソラフェニブに忍容性があり，ソラフェニブ治療の効果が画像診断上進行と診断された Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった[5]。

二次薬物療法としてラムシルマブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は，ソラフェニブ治療にて進行またはソラフェニブに不耐となった AFP 400 ng/mL 以上の切除不能肝細胞癌で，Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった[6]。

二次あるいは三次薬物療法としてカボザンチニブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は，前治療歴（過去にソラフェニブ治療を含む計 2 剤までの全身療法を許容）のある切除不能肝細胞癌で，Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった[7]。

以上，現在保険収載されている薬物療法の開発試験における組み入れ条件として，1）切除不能肝細胞癌であること，2）肝予備能が Child-Pugh 分類 A であること，3）ECOG performance status が 0 か 1 であること，の 3 条件が共通している。

■ 解　説

薬物療法の開発においては，有効性，安全性を確認するために，対象に対する条件設定が必要となる。肝細胞癌に対する薬物療法のターゲットは，切除などの局所治療が対象となる腫瘍状態に対する再発あるいは増悪抑制を目的とするものと，局所治療では治療困難な腫瘍状態に対するものに大別される。現在までにこれらを対象とした薬物療法の開発が数多く行われているが，保険収載に至っているものは後者のみであり，補助化学療法は確立していない。すなわち現在，保険収載されている薬剤の開発対象（治験の組み入れ条件）は，「切除不能肝細胞癌」であり，またこれら薬物の開発治験（第 III 相試験）の組み入れ条件が，ECOG performance status が 0 か 1，かつ肝予備能が Child-Pugh 分類 A であったことから，本 CQ に対する推奨は，「外科切除や肝移植，穿刺局所療法，TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で，PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例」とした。言いかえれば，この条件においてのみ有効性，安全性が確認されている。すなわち，この条件で有効性および安全性が担保されているということになる。

エビデンスの強さに関しては，本条件と別条件を比較した第 III 相試験が存在しないため，エビデンスレベルを決定することは難しいが，今回適応について採用した各種薬物療法の論文が第 III 相試験である RCT であることから，エビデンスの強さ A とした。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文「薬物療法は，外科切除や肝移植，穿刺局所療法，TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で，PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行うことを推奨する」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%（20 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：20 名（COI にて棄権：4 名）

＊＊＊

改訂委員会では「TACE などが適応とならない」状況は少ないので，必要ではないのではないかという意見があったが，治験の選択基準で「TACE などが適応とならない」は条件に入っていることが多いため，対象患者の条件として組み込んだ。

■ 参考文献

1) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894–905. PMID: 32402160
2) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
4) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
5) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment（RESORCE）: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
6) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations（REACH-2）: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 282–96. PMID: 30665869
7) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54–63. PMID: 29972759

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 39 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？

推　奨

1. 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）
2. 自己免疫性疾患などの併存疾患のためこの治療が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し，最終的に外科切除や肝移植，穿刺局所療法，TACE の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような切除不能肝細胞癌に対して分子標的治療薬であるソラフェニブの有効性が 2008 年に報告された。この報告は薬物療法とプラセボを比較した最初の報告である。その後，レゴラフェニブ，レンバチニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブ，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法が肝細胞癌の薬物療法として有効性を示した。一次薬物療法として何を推奨すべきか検討する。

■ サイエンティフィックステートメント

第 5 版では，第 4 版の CQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」を一次薬物療法と二次薬物療法に分割し CQ39，CQ40 とした。これらの CQ に対する検索式については第 4 版の検索式を変更し，CQ39 と CQ40 に関する論文を併せて検索した。2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について 124 篇が抽出された。そのなかから，RCT を中心に一次選択で 11 篇を選択し，二次選択でこれらから 9 篇を新たに採用した。これらのうち 6 篇は既に 2017 年版補訂版（第 4 版補訂版）で採用された論文と重複しており，新規追加は 3 篇であった。さらに重要論文として，学会報告 1 篇を採用し，第 5 版では新たに計 4 篇を採用した。第 4 版補訂版で採用されている 20 篇からサブグループ解析など 3 篇を削除し 17 篇を採用し，CQ39，CQ40 として合わせて最終的に 21 篇を採用した。このなかから一次薬物療法に関連する 11 篇を CQ39 に採用した。

ソラフェニブは，外科切除や肝移植，穿刺局所療法，TACE が適応とならない症例のうち，performance status（PS）が良好で，肝機能が Child-Pugh 分類 A の症例を対象として，プラセボと比較して有意に生存期間延長を示した[1,2]。また，システマティックレビューにおいてもソラフェニブの効果と安全性が報告された[3]。

一次薬物療法として，ソラフェニブを対照としてスニチニブ，brivanib，linifanib を比較する RCT が行われたが，いずれも優越性または非劣性を示す有意な結果はみら

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

れなかった[4–6]。ソラフェニブに対するエルロチニブの併用効果を検討するRCTが行われたが，有意な生存期間延長を示さなかった[7]。レンバチニブは，ソラフェニブを対照としてRCTが行われ，生存期間延長における非劣性を示した[8]。ソラフェニブに対するドキソルビシンの併用効果を検討するRCTが行われたが，有意な生存期間延長を示さなかった[9]。ニボルマブはソラフェニブを対象としてRCTが行われたが，有意な生存期間延長を示さなかった[10]。アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法は，ソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示した[11]。

■ 解　説

近年の肝細胞癌に対する薬物療法の開発は目覚ましく，一次薬物療法としては第4版の発刊以降レンバチニブ，ソラフェニブ＋ドキソルビシン併用療法，ニボルマブ，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の4篇のRCTの報告がある。このように多くのRCTの報告が出てきたことより，第4版で採用されたソラフェニブのサブグループ解析などの3篇はエビデンスレベルが高くないために今回は削除した。

ソラフェニブは2008年にSHARP試験としてプラセボと比較して生存期間延長を示し，その後2009年にAsia-Pacific試験として同じく生存期間延長を示した[1,2]。その後既報のシステマティックレビューでもソラフェニブの有効性が示されており[3]，切除不能肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性に関して十分にエビデンスレベルの高い報告がある。本邦では2009年5月から切除不能肝細胞癌に対して保険収載となった。

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性の報告をきっかけに，ソラフェニブを対照として，スニチニブ，brivanib，linifanibといった分子標的治療薬，ソラフェニブ＋エルロチニブ併用療法，ソラフェニブ＋ドキソルビシン併用療法が検討されたが，いずれのRCTも主要評価項目である生存期間延長における優越性または非劣性を示すことができなかった[4–7,9]。

レンバチニブは，ソラフェニブと比較して主要評価項目である生存期間延長における非劣性を示し[8]，2018年3月に切除不能肝細胞癌に対して保険収載となった。このため，一次薬物療法としてソラフェニブに加えて，レンバチニブによる治療も用いることができるようになった。

がん薬物療法として，免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療開発が盛んに行われている。肝細胞癌の一次薬物療法として免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが検討されたが，ソラフェニブを対照として行われたRCTでは生存期間延長を示さなかった[10]。その後免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブと血管新生阻害薬であるベバシズマブとの併用療法は，ソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示し[11]，2020年9月に切除不能肝細胞癌に対して保険収載となった。これまでの一次薬物療法としてソラフェニブまたはレンバチニブが用いられてきたが，ソラフェニブと比較してアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法が有意な生存期間延長を示していること，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法をレンバチニブと直接比較するRCTは行われていないが，レンバチニブはソラフェニブに対して生存期間延長の優越性を示すことができず非劣性のみしか示すことができていないこと

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

から，一次薬物療法としてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を推奨した。

ただし，自己免疫疾患などの併存症のためアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法による治療が適さないと判断されるような症例に対しては，これまで用いられてきたソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨した。

投票結果

◉推奨文 1「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を推奨する」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%（19 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：19 名（COI にて棄権：4 名）

◉推奨文 2「自己免疫性疾患などの併存疾患のためこの治療が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する」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%（19 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：19 名（COI にて棄権：4 名）

■ 参考文献

1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
3) Shen A, Tang C, Wang Y, Chen Y, Yan X, Zhang C, et al. A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 871–80. PMID: 24100749
4) Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2013; 31: 4067–75. PMID: 24081937
5) Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RTP, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. J Clin Oncol 2013; 31: 3517–24. PMID: 23980084
6) Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33: 172–9. PMID: 25488963
7) Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2015; 33: 559–66. PMID: 25547503

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

8) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163-73. PMID: 29433850
9) Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, Kaubisch A, Niedzwiecki D, Posey J, et al. Assessment of treatment with sorafenib plus doxorubicin vs sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: phase 3 CALGB 80802 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019; 5: 1582-8. PMID: 31486832
10) Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng A, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol. 2019; 30 (Suppl 5): V874-5.(abstr 6572)
11) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux MD, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894-905. PMID: 32402160

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 40 切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？

推　奨

二次薬物療法として，ソラフェニブ治療後画像進行を認め，Child-Pugh 分類 A でソラフェニブに忍容性を示した症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。また，ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した，Child-Pugh 分類 A で AFP 400 ng/mL 以上の症例にラムシルマブによる治療を推奨する。ソラフェニブによる治療歴を有し，全身薬物療法後に増悪した Child-Pugh 分類 A の症例にカボザンチニブによる治療を推奨する。（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し，最終的に外科切除や肝移植，穿刺局所療法，TACE の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような切除不能肝細胞癌に対して分子標的治療薬であるソラフェニブの有効性が 2008 年に報告された。その後，レゴラフェニブ，レンバチニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブ，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法が肝細胞癌の薬物療法として有効性を示した。二次薬物療法として何を推奨すべきか検討する。

■ サイエンティフィックステートメント

第 5 版では，第 4 版の CQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」を一次薬物療法と二次薬物療法に分割し CQ39，CQ40 とした。これらの CQ に対する検索式については第 4 版の検索式を変更し，CQ39 と CQ40 に関する論文を併せて検索した。2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について 124 篇が抽出された。そのなかから，RCT を中心に一次選択で 11 篇を選択し，二次選択でこれらから 9 篇を新たに採用した。これらのうち 6 篇は既に第 4 版補訂版で採用された論文と重複しており，新規追加は 3 篇であった。さらに重要論文として，学会報告 1 篇を採用し，第 5 版では新たに計 4 篇を採用した。第 4 版補訂版で採用されている 20 篇からサブグループ解析など 3 篇を削除し 17 篇を採用し，CQ39，CQ40 として合わせて最終的に 21 篇を採用した。このなかから二次薬物療法に関連する 10 篇[1–10]を CQ40 に採用した。

二次薬物療法として，ソラフェニブ治療後の症例に対して，プラセボを対照として brivanib，エベロリムス，tivantinib，S-1 を比較する RCT が行われたが，いずれも生存期間延長を示さなかった[1–4]。レゴラフェニブは，ソラフェニブ治療後画像進行を認め，ソラフェニブに忍容性のある（治療終了前 28 日間で 20 日以上の期間 1 日 400 mg 以上の内服が可能）Child-Pugh 分類 A の症例に対するプラセボを対照とした RCT に

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

おいて，有意に生存期間延長を示した[5]。ラムシルマブは，ソラフェニブ治療後の症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間を延長しなかったが[6]，サブグループ解析にてAFP高値（400 ng/mL以上）の症例において生存期間延長を認めた。この結果の検証のため，一次薬物療法としてソラフェニブ治療後の症例で，AFP高値（400 ng/mL以上）かつChild-Pugh分類Aの症例を対象にプラセボを対照としたRCTが行われ，ラムシルマブは生存期間延長を示した[7]。カボザンチニブは，ソラフェニブ治療歴を有し，全身薬物療法後に増悪したChild-Pugh分類Aの症例にプラセボを対照として行われたRCTにおいて，生存期間延長を示した[8]。ADI-PEG 20（pegylated arginine deiminase）は二次薬物療法以降の症例にプラセボを対照として行われたRCTにおいて，生存期間延長を認めなかった[9]。ペムブロリズマブはソラフェニブ治療後の症例を対象にプラセボを対照として行われたRCTにおいて，生存期間延長を認めなかった[10]。

■ 解　説

近年の肝細胞癌に対する薬物療法の開発は目覚ましく，二次薬物療法としては第4版の発刊以降ラムシルマブ，カボザンチニブ，ADI-PEG 20，ペムブロリズマブの4篇のRCTの報告がある。

ソラフェニブ治療後の二次薬物療法では分子標的治療薬brivanib，エベロリムス，殺細胞性抗癌薬のS-1がプラセボと比較検討されたが，主要評価項目である生存期間における優越性を示すことができなかった[1–3]。Tivantinibは，肝細胞癌腫瘍組織中のMET高発現症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間を延長しなかった[4]。

レゴラフェニブは，ソラフェニブ治療後画像進行を認め，ソラフェニブに忍容性のある（治療終了前28日間で20日以上の期間1日400 mg以上の内服が可能）Child-Pugh分類Aの症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて，二次薬物療法として初めて生存期間延長を示した[5]。本邦では2017年6月からがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対して保険収載となった。

ラムシルマブは，ソラフェニブ治療後，画像進行だけでなく副作用による中止を含む症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示さなかったが[6]，AFP 400 ng/mL以上の症例に対して行ったRCTにて生存期間延長を示した[7]。本邦では2019年6月にがん化学療法後に増悪したAFP 400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌に保険収載となった。

カボザンチニブは，ソラフェニブ治療歴を有し，全身薬物療法後に増悪したChild-Pugh分類Aの症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示した。この試験では27%の症例がソラフェニブ以外の1剤の全身療法歴があり，三次薬物療法としてカボザンチニブによる治療を受けていた[8]。本邦では2020年11月からがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対して保険収載となった。

ADI-PEG 20はソラフェニブ以外の全身薬物療法も含む1剤以上の全身療法後の症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示さなかった[9]。ペム

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ブロリズマブはソラフェニブ治療後の症例を対象にプラセボを対照としてRCTが行われ，主要評価項目である全生存と無増悪生存期間はプラセボと比較して延長を示していたが，事前に統計学的に設定した有意基準を達成せず，有効性を示さなかった[10]。

このように二次薬物療法として生存期間延長を示すことができた治療は，レゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブの3剤による治療である。これらの治療はいずれも一次薬物療法としてソラフェニブ治療後の症例に対して行われたRCTであり，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法やレンバチニブ治療後の症例に対して行われた結果ではない。

海外のガイドラインでは，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法後の治療としてソラフェニブまたはレンバチニブを記載しているガイドラインもあるが，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法後やレンバチニブ後の二次薬物療法について推奨できるエビデンスレベルが十分に高い報告はないため，ガイドラインとして，これらの治療後の二次薬物療法として推奨できる治療法は現時点ではない。ソラフェニブ後の二次薬物療法としてレゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブをそれぞれのRCTの症例選択条件を付記し推奨した。

投票結果

◉推奨文「二次薬物療法として，ソラフェニブ治療後画像進行を認め，Child-Pugh分類Aでソラフェニブに忍容性を示した症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。また，ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した，Child-Pugh分類AでAFP 400 ng/mL以上の症例にラムシルマブによる治療を推奨する。ソラフェニブによる治療歴を有し，全身薬物療法後に増悪したChild-Pugh分類Aの症例にカボザンチニブによる治療を推奨する」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：5名）

＊＊＊

今回の推奨は，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法後やレンバチニブ後の二次薬物療法を否定しているのではなく，実臨床ではアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法やレンバチニブが一次薬物療法として行われた場合は，一次薬物療法で用いられた薬剤以外の治療が二次薬物療法として選択されるものと思われる。しかし，一次薬物療法として，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法またはレンバチニブを用いた後の二次薬物療法の選択の根拠となるべき十分なエビデンスがまだ報告されていないことから，推奨として取り上げなかった。今後はこれらの一次薬物療法後の二次治療選択に関わるエビデンスの報告に期待する。

近年，臓器横断的ゲノム診療が進み，本邦では2018年12月からがん化学療法後に

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

増悪した進行・再発の microsatellite instability（MSI）-High を有する固形癌に対して標準的な治療が困難な場合に限りペムブロリズマブが保険収載となっている。また，2019 年 6 月からは neurotrophic receptor tyrosine kinase（NTRK）融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対してエヌトレクチニブが保険収載となっている。これらの臓器横断的ゲノム診療について改訂委員会で検討した結果，MSI-High を有する固形癌に対するペムブロリズマブについては，肝細胞癌が治験患者に含まれていないこと，肝細胞癌患者では MSI-High は極めて低頻度であること[11]，一次薬物療法としてペムブロリズマブと同じ経路に作用する抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブが使用できることから，推奨文に掲載するものではないと判断した。NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対するエヌトレクチニブについても，肝細胞癌が治験患者に含まれていないこと[12]，肝細胞癌患者では NTRK 融合遺伝子は極めて低頻度であること[13]から，同様に推奨文は掲載しないこととした。ただし腫瘍組織や血液を用いたがん遺伝子パネル検査などでこれらの遺伝子異常などがみられ，標準的な治療が困難な場合は治療の選択肢となりうる。

■ 参考文献

1）Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. J Clin Oncol 2013; 31: 3509-16. PMID: 23980090

2）Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang YK, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 57-67. PMID: 25058218

3）Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma（METIV-HCC）: a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. Lancet Oncol 2018; 19: 682-93. PMID: 29625879

4）Kudo M, Moriguchi M, Numata K, Hidaka H, Tanaka H, Ikeda M, et al. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma（S-CUBE）: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 407-17. PMID: 28497756

5）Bruix J, Qin S, Merle P, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment（RESORCE）: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56-66. PMID: 27932229

6）Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib（REACH）: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 859-70. PMID: 26095784

7）Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Kudo M. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of α-fetoprotein. Lancet Oncol 2019; 20: e191. PMID: 30942178

8）Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54-63. PMID: 29972759

9）Abou-Alfa GK, Qin S, Ryoo BY, Lu SN, Yen CJ, Feng YH, et al. Phase III randomized study of

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

second line ADI-PEG 20 plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2018; 29: 1402-8. PMID: 29659672
10) Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2020; 38: 193-202. PMID: 31790344
11) Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; 357: 409-13. PMID: 28596308
12) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020; 21: 271-82. PMID: 31838007
13) Choi S, Park S, Cho YA, Park CK, Ha SY. Clinical significance of Trk receptor expression as a new therapeutic target in hepatocellular carcinoma. Pathol Oncol Res 2020; 26: 2587-95. PMID: 32623639

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 41　切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？

推　奨

外科切除，肝移植，穿刺局所療法，TACE の適応とならない肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では，肝動注化学療法を行ってよい。　（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

肝動注化学療法は，その手技の特殊性はあるものの，国内では多数例を対象に実施されてきた。高濃度の抗癌剤を肝細胞癌に直接投与することが可能であり，また結果として全身の抗癌剤の濃度も低く抑えられ，全身への副作用の頻度は低くなると考えられている。切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の推奨について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

新たに設定した検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日の期間で 63 篇を抽出した。まず一次選択で 28 篇を選択した。次に，肝動注化学療法を 50 例以上施行した試験結果を中心に，二次選択で 9 篇を採用した。さらに，2020 年 2 月以降に発表された 2 篇をハンドサーチで加え，最終的に 11 篇を新たに採用した。また第 4 版までの採用論文 26 篇のうち，第 4 版 CQ44 のサイエンティフィックステートメントで引用されている 7 篇も引き続き採用し，付表のみで採用していた論文は不採用とし，最終的に 18 篇を採用した。

インターフェロン全身投与とシスプラチン肝動注化学療法を併用したインターフェロン・シスプラチン併用肝動注化学療法群を，シスプラチン単独肝動注化学療法群，best supportive care（BSC）群と比較した小規模の RCT[1]で，インターフェロン・シスプラチン併用肝動注化学療法群の生存期間中央値は，シスプラチン単独肝動注化学療法群，BSC に比較して有意に延長がみられた。インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法の成績をヒストリカルコントロールと比較した報告[2]では，生存率の有意な改善がみられた。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ベースに登録された初発肝細胞癌症例を対象とした検討にて，5-FU とシスプラチンを用いた肝動注化学療法施行群と BSC 群を比較した傾向スコアマッチング法を用いた解析[3]では，BSC に比較して肝動注化学療法施行群では予後が良好（ハザード比：0.60，$p<0.0001$）であり，4 結節以上，または門脈腫瘍栓例でも同様に肝動注化学療法施行群では予後が良好であった。

進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した後ろ向きの解析では，ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の奏効率は良好であった[4,5]（特に，TACE に感受性がありかつ脈管侵襲陽性の場合[6]）。進行肝細胞癌に対す

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

る肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較したメタアナリシスでは，ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法が治療効果は高く，予後も良好であった[7]。進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した傾向スコアマッチング法を用いた後ろ向きの解析では，2015年までの検討[8,9]では予後に有意差を認めなかったものの，2016年以降に発表されたより大規模なコホートに対する検討ではソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が予後は良好であることが示された[10]（特に，肝外病変がない場合[11]，肝外病変がないかつ脈管侵襲陽性の場合[12]）。

一方，進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において，シスプラチンを用いた肝動注化学療法の上乗せ効果を検証した第II相試験[13]では，ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用は生存期間延長を示したものの，5-FUとシスプラチンを用いた肝動注化学療法の上乗せ効果を検証した第III相試験では，ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法は有意な生存期間延長を示せなかった[14]。門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において，FOLFOXを用いた肝動注化学療法の上乗せ効果を検証した第III相試験では，ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法の方が予後は良好であった[15]。

他に，肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績を比較した後ろ向きの解析では，肺転移を伴う症例と比較して肺以外の転移を伴う症例が予後は良好であった[16]。また，進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績を肝予備能別に比較した後ろ向きの解析[17,18]では，Child-Pughスコア8または9以上の症例と比較して，それ未満の肝予備能良好例の予後が良好であった。

■ 解　説

今回採用した11篇の論文の特徴は，進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した解析がほとんどであったことである。すなわち，9篇が肝動注化学療法に対してソラフェニブ治療を対照とした論文であり，そのうち，単純に肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した論文が7篇，ソラフェニブ単独治療とソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法を比較した論文が2篇（RCT）であった。9篇のうち8篇の論文において，ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が良好な成績が得られた。

第4版の解説において，「肝動注化学療法の予後改善を証明するにはソラフェニブなどの分子標的治療薬との質の高い比較試験が望ましいが，現実的には難しく，行われていない」とされていたが，そのような比較が困難な状況のなか，今回RCTが2篇採用された。その2篇はいずれも進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において肝動注化学療法の上乗せ効果を検証したものであり，一つは「門脈腫瘍栓を伴う場合，ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法が予後は良好であった」というものであり，もう一つは「ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法は有意な生存期間延長を示せなかった」というものであった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

一方，単純に肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した論文によくある特徴としては，肝外病変がない場合または脈管侵襲陽性の場合において，ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が予後は良好であることが挙げられる。

これらの結果を踏まえると，ソラフェニブ治療に対して肝動注化学療法の優越性を証明できなかったRCTが存在するうえに，ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が良好な成績が得られた報告では，「門脈腫瘍栓を伴う」「肝外病変がない」「脈管侵襲陽性」などの「条件」が付くことが多かった。このことを反映し，第4版の推奨では「肝内病変進行肝細胞癌では，肝動注化学療法を行ってよい（弱い推奨）」であったものを，今回の改訂では「肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では，肝動注化学療法を行ってよい」へと変更し，推奨の強さについて改訂委員会での投票となった。

投票結果

◉推奨文「外科切除，肝移植，穿刺局所療法，TACEの適応とならない肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では，肝動注化学療法を行ってよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
15.0%（3名）	85.0%（17名）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：20名（COIにて棄権：3名）

■ 参考文献

1) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. Cancer 2000; 88: 1986-91. PMID: 10813709
2) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. Cancer 2006; 106: 1990-7. PMID: 16565970
3) Nouso K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. Br J Cancer 2013; 109: 1904-7. PMID: 24008659
4) Sung PS, Yang K, Bae SH, Oh JS, Chun HJ, Nam HC, et al. Reduction of intrahepatic tumour by hepatic arterial infusion chemotherapy prolongs survival in hepatocellular carcinoma. Anticancer Res 2019; 39: 3909-16. PMID: 31262920
5) Kang MK, Park JG, Lee HJ. Comparison of clinical outcomes between sorafenib and hepatic artery infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: A STROBE-compliant article. Medicine（Baltimore）2018; 97: e0611. PMID: 29703062
6) Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, et al. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33: 1780-6. PMID: 29645345

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

7) Zhuang BW, Li W, Xie XH, Hu HT, Lu MD, Xie XY. Sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2019; 49: 845–55. PMID: 31063184
8) Fukubayashi K, Tanaka M, Izumi K, Watanabe T, Fujie S, Kawasaki T, et al. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a comparative study using the propensity score matching method. Cancer Med 2015; 4: 1214–23. PMID: 26044168
9) Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Kogame M, Matsui T, Okano N, et al. Comparison of sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. Hepatogastroenterology 2014; 61: 885–91. PMID: 26158136
10) Lyu N, Kong Y, Mu L, Lin Y, Li J, Liu Y, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 60–9. PMID: 29471013
11) Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Ueshima K, Nomura T, Kuzuya T, et al. Survival benefit of hepatic arterial infusion chemotherapy over sorafenib in the treatment of locally progressed hepatocellular carcinoma. Cancers（Basel）2021; 13: 646. PMID: 33562793
12) Ueshima K, Ogasawara S, Ikeda M, Yasui Y, Terashima T, Yamashita T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2020; 9: 583–95. PMID: 33083282
13) Ikeda M, Shimizu S, Sato T, Morimoto M, Kojima Y, Inaba Y, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. Ann Oncol 2016; 27: 2090–6. PMID: 27573564
14) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma（SILIUS）: a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 424–32. PMID: 29631810
15) He M, Li Q, Zou R, Shen JX, Fang WQ, Tan GS, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019; 5: 953–60. PMID: 31070690
16) Lyu N, Kong Y, Pan T, Mu L, Li S, Liu Y, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in hepatocellular cancer with extrahepatic spread. J Vasc Interv Radiol 2019; 30: 349–57.e2. PMID: 30819477
17) Miyaki D, Aikata H, Honda Y, Naeshiro N, Nakahara T, Tanaka M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh classification. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 1850–7. PMID: 23020312
18) Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, et al. Response to chemotherapy improves hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. Cancer Sci 2016; 107: 1263–9. PMID: 27315783

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 42　薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？

推　奨

薬物療法の治療効果判定においては，RECIST または modified RECIST を用いることを推奨する。　（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

一般的な薬物療法の治療効果判定には，一方向での腫瘍の縮小を評価した RECIST[1,2]が汎用されている。しかし，肝細胞癌は多血性であり，腫瘍内血流の低下も治療効果として捉えることもあり，肝細胞癌に特有の modified RECIST[3]も用いられている。肝細胞癌に対してこれまでに報告された効果判定基準を踏まえ，有効性が証明されたアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法[4]，ソラフェニブ[5,6]，レンバチニブ[7]，レゴラフェニブ[8]，ラムシルマブ[9]，カボザンチニブ[10]の計 6 レジメンの RCT で用いられた治療効果判定方法を勘案したうえで，推奨される治療効果判定を検討する。

■ サイエンティフィックステートメント

第 5 版では，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し 52 編が抽出された。そのなかから，RCT を中心に一次選択で 15 篇を選択し，二次選択でこれらから 5 篇を新たに採用した。第 4 版で採用された論文を再評価し，このなかより RCT を 2 篇追加した。さらに重要論文として，ハンドサーチで RCT を 1 篇と効果判定方法に関する論文を 7 篇採用し，第 5 版では計 15 篇を採用した。なお，第 4 版で採用された後ろ向きの検討である論文は採用しなかった。

一般的な薬物療法の治療効果判定には，RECIST version 1.1[2]が最も汎用されている基準である。1 臓器あたり最大 2 病変で，一方向での腫瘍の縮小を評価した基準で，腫瘍内の血流の低下は考慮しない。肝細胞癌においては，腫瘍内血流の消失も考慮した modified RECIST[3]，EASL 基準[11]，RECICL[12]，Choi 基準[13]などが用いられている。また，近年，免疫チェックポイント阻害薬の登場に伴い，がんの増悪の確定も考慮した iRECIST[14]も登場した。肝細胞癌の薬物療法の効果判定基準として，有効性が証明された上記 6 レジメンの RCT[4–10]，全 7 試験において使用された効果判定方法を**表 1** に示す。

全 7 試験で，RECIST での治療効果判定は行われていた。また，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法，レンバチニブ，レゴラフェニブの 3 試験では modified RECIST による治療効果判定も行われていた。

■ 解　説

肝細胞癌の標準治療として，ソラフェニブが登場した際には，腫瘍縮小が得られに

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

表 1　切除不能肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果判定方法

抗癌剤/レジメン	効果判定法 1	効果判定法 2	試験名	文献
ソラフェニブ	RECISTv1.0	—	SHARP	5
ソラフェニブ	RECISTv1.0	—	Asia-Pacific	6
レンバチニブ	modified RECIST	RECISTv1.1	REFLECT	7
アテゾリズマブ+ベバシズマブ	RECISTv1.1	modified RECIST	IMbrave150	4
レゴラフェニブ	modified RECIST	RECISTv1.1	RESORCE	8
ラムシルマブ	RECISTv1.1	—	REACH-2	9
カボザンチニブ	RECISTv1.1	—	CELESTIAL	10

くいこともあり，腫瘍内の血流の低下を評価することの重要性も指摘された[15]。特に，レンバチニブは腫瘍濃染の消失が高率に認められ，治療効果として評価すべきとの意見も多く，modified RECIST も使用されるようになり[7]，第 4 版では腫瘍内血流を考慮した基準を用いることを推奨した。しかし，近年のアテゾリズマブ + ベバシズマブ併用療法[4]に代表される複合免疫療法の登場で，肝細胞癌においても腫瘍の縮小が期待できるようになり，腫瘍内血流の消失を評価せず，腫瘍縮小のみを評価する RECIST で十分との意見もある。RECIST は測定が簡便であり，測定者間の差も認めにくいことから，試験間での比較も容易になる。また，肝細胞癌の薬物療法は，今後も腫瘍縮小は期待できるようになると思われ，RECIST または modified RECIST による治療効果判定を用いることを推奨することした。

投票結果

◉推奨文「薬物療法の治療効果判定においては，RECIST または modified RECIST を用いることを推奨する」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
95.5%（21 名）	4.5%（1 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：22 名（COI にて棄権：3 名）

■ 参考文献

1）Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-16. PMID: 10655437

2）Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47. PMID: 19097774

3）Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30: 52-60. PMID: 20175033

4）Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894-905. PMID: 32402160

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

5) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
6) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
7) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
8) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
9) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 282–96. PMID: 30665869
10) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54–63. PMID: 29972759
11) Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al.; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001; 35: 421–30. PMID: 11592607
12) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). Hepatol Res 2010; 40: 686–92. PMID: 20633194
13) Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol 2007; 25: 1753–9. PMID: 17470865
14) Seymour L, Bogaerts J, PerroneA, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017; 18: e143–52. PMID: 28271869
15) Lencioni R, Montal R, Torres F, Park JW, Decaens T, Raoul JL, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. J Hepatol 2017; 66: 1166–72. PMID: 28131794

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第8章

放射線治療

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

放射線治療は侵襲性が低く，高齢や合併症をもった患者にも負担なく適応できる特徴があり，現在多くの悪性腫瘍に対する根治的治療として選択されるとともに，腫瘍による症状の緩和を目的とした治療としても広く用いられている。

X 線透視を治療計画に用いた 2 次元照射法が一般に行われていた 1970 年代頃までは，肝細胞癌に対する放射線治療はあまり行われてこなかった。当時の技術では，肝内の腫瘍に正確に狙いをつけることが困難であったため，病巣よりも広い範囲を照射せざるを得ず，根治を目指した高線量を照射すると肝障害のリスクが懸念されたためである。

1980 年代頃から行われるようになった 3 次元原体照射法では，CT 画像を用いて肝内の腫瘍を 3 次元的に同定することが可能となり，不必要に照射される正常肝体積が大きく減少した。同時に線量体積ヒストグラムを用いた肝障害リスクの定量的な評価・予測が可能となった。このため脈管侵襲陽性肝細胞癌など，他の治療が適応困難な症例を主な対象として放射線治療が行われるようになった。しかし，放射線治療のみで局所の治癒を目指すことは，この段階でもまだ困難であった。

近年，コンピュータの進歩による治療計画アルゴリズムの改良，腫瘍の形状に合わせ線量集中性を高める強度変調放射線治療（IMRT）の開発，3 次元画像による画像誘導の高精度化，時間軸を考慮した呼吸性移動への対策などの技術が進み，これに治療装置の技術革新が並走することで，変化する腫瘍の位置を正確に捉え，根治を目的とした線量を病巣に投与しつつ，周囲の正常組織への線量を低減することが可能となった。治療技術としては，従来の通常分割照射（1 回 2 Gy 前後の線量）よりも 1 回あたり大線量の放射線を短期間で精密に照射する体幹部定位放射線治療（SBRT）や粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）などが開発され，本邦でもさまざまな疾患・病態に対して利用されている。肝細胞癌に対しては，線量分布と肝障害のバランスの観点から，根治的治療として主に SBRT と粒子線治療が用いられている。

前回の改訂では，肝細胞癌治療における放射線治療として，局所の治癒を目指した治療強度の高いモダリティとしての SBRT および粒子線治療と，手術や肝動脈化学塞栓療法（TACE）などに対する補助療法としての 3 次元原体照射法（通常分割照射）に区分して記載した。今回のシステマティックレビューの新たな特徴として，SBRT および粒子線治療について，穿刺局所療法や TACE などの他の標準療法とのランダム化比較試験（RCT）の結果や傾向スコアによる比較論文が公表されるようになった点が挙げられる。いずれも，既存の標準治療と比べて劣性であるという報告はなく，同等性もしくは一部のエンドポイントでは優越性が示されている。今後さらに多くのエビデンスの蓄積が期待されるため，SBRT と粒子線治療の高精度放射線治療については，2017 年版（第 4 版）から引き続き CQ として掲載した。一方で線量強度が弱いため制御率がやや落ちる 3 次元原体照射法に関する報告は，局所の治癒を目的とした放射線治療としての SBRT や粒子線治療に置き換えられつつあるためかなり減少しており，改訂委員会での議論の結果，今回の改訂では CQ から取り下げることとした。

また，転移性腫瘍に対する放射線治療は，原発臓器にかかわらず一般に実施されており，肝細胞癌に特異的なエビデンスは少ないが，本ガイドラインが広く一般の臨床医に利用されることを踏まえ，骨転移および脳転移についての CQ を第 4 版に引き続き掲載した。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

さらに，肝細胞癌の放射線治療後の腫瘍の縮小には一定の時間がかかること，縮小の速度にもばらつきがあることが臨床的に知られていることから，他の治療法の効果判定とは異なった考え方が必要と考えられたため，放射線治療後の効果判定の方法について新規 CQ として取り上げることとした。

今回のシステマティックレビューにおいて，根治的な意味をもつ放射線治療と他の標準療法との RCT の結果や傾向スコアによる比較論文が公表されるようになった点から，本分野での放射線治療のエビデンスは構築されつつあると考えられる。現時点で薬物療法と放射線治療の併用などの臨床試験も進んでおり，今後さらに肝細胞癌に対する放射線治療の役割が明らかになることが期待される。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 43　体幹部定位放射線治療はどのような患者に行うのが適切か？

推　奨

1〜3 個の肝細胞癌において，脈管侵襲の有無にかかわらず，切除・穿刺局所療法が施行困難な，Child-Pugh 分類 A〜B 7 点，腫瘍径が 5 cm 以下の場合，体幹部定位放射線治療を行ってよい。　（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

体幹部定位放射線治療（SBRT）は限局した標的腫瘍に対し従来の通常分割照射よりも 1 回あたり大線量の放射線を短期間で精密に照射する方法であり，従来の通常分割放射線治療より局所制御の向上と周囲臓器の有害事象の低減を可能にする。また，肝細胞癌に対して手術・穿刺局所療法が医学的な理由（手術：耐術能がないなど，穿刺局所療法：標的腫瘍が大血管・胆管・横隔膜に近接している，標的腫瘍が超音波で描出できないなど）で施行困難な場合においても，SBRT は施行可能である[1)]。これらの利点から，SBRT は肝細胞癌に対する局所治療として近年普及してきている。本項ではどのような肝細胞癌患者に SBRT を行うのが適切かについて検討した。また，本項は SBRT の適応に関するものではあるが，本ガイドラインを SBRT 施行の際の参考とすることを考慮して線量分割・処方方法についても記載した。

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版の CQ48 を引き継いで本 CQ は作成された。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された 235 篇を抽出した。まず，一次選択で 50 篇を選択した。次に，文献本文の内容を検討し，肝細胞癌に対して SBRT を用いた治療成績に関する第 I〜II 相試験 3 篇とメタアナリシス 1 篇の計 4 篇を二次選択で採用した。また，第 4 版で採用された文献のうち第 I〜II 相試験に関する 5 篇を採用し，脈管侵襲陽性肝細胞癌に対してソラフェニブと通常分割＋TACE を比較した RCT 1 篇をハンドサーチで追加し計 10 篇[2–11)]を採用した。

採用した 8 篇の第 I〜II 相試験の報告[2–9)]から以下の知見が得られた。

試験内の肝細胞癌全患者を対象に 2 年以上の治療成績を報告した文献において，2/3 年局所制御率が 94.6〜97%/90〜96.3%，2/3 年全生存率が 68.7〜84%/66.7〜76%とそれぞれ報告された[2–4,6,9)]。

肝細胞癌の個数について，3 篇で単発肝細胞癌のみを治療対象とし[2,3,9)]，2 篇で 1〜3・4 個の少数個の肝細胞癌を治療対象としていた[5,8)]。残りの 3 篇では適格基準に肝細胞癌の個数に制限を設けていなかった[4,6,7)]が，そのうち SBRT を施行した肝細胞癌の個数を報告しているものでは，2 個ないし 3 個までの肝細胞癌を治療していた[4,6)]。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

治療対象患者の手術・穿刺局所療法の可否について，7篇で手術・穿刺局所療法が医学的な理由により困難と判断された患者をSBRTの治療対象とし[2-8]，残りの1篇では手術・穿刺局所療法が医学的な理由で困難と判断された，あるいはそれらの治療法を拒否した患者を対象としていた[9]。

肝機能について，2篇でChild-Pugh分類Aのみを治療対象としていた[2,7]。残りの6篇ではChild-Pugh分類A～Bを治療対象としており[3-6,8,9]，そのうち5篇ではChild-Pugh分類A～B 7点を治療対象としていた[4-6,8,9]。Child-Pugh分類AまたはA～B 7点を治療対象とし，試験内の全患者を対象に有害事象について検討した報告では，Grade 3以上の肝胆道系酵素の上昇は1.7～28.6%であり[2,4-7,9]，SBRT前と比較したSBRT後のChild-Pughスコアの2点以上の上昇は1.7～34.3%であった[2,4,5,9]。

肝細胞癌の腫瘍径について，4篇で腫瘍径が4～6 cmまでの肝細胞癌のみを治療対象とし[2,3,8,9]，残りの4篇で腫瘍径が10～15 cmまで，あるいはサイズに制限を設けず大きな肝細胞癌も治療対象としていた[4-7]。また，腫瘍径の総和について，複数個の肝細胞癌をSBRTの治療対象とした5篇のうち，1篇が1～3個までを治療対象として腫瘍径の総和に6 cm以下の制限を設けていた[8]。残りの4篇では腫瘍径の総和に制限を設けていなかった[4-7]。

SBRTの線量分割，線量処方方法ならびにそれに伴う標的腫瘍の線量不均一性は報告によってさまざまであった[2-9]。総線量は24～60 Gy，1回線量は4～20 Gy，分割回数は3～6回であった[2-9]。

1篇の脈管侵襲陽性（門脈腫瘍栓and/or肝静脈腫瘍栓）の肝細胞癌を対象としたRCTにおいて，通常分割照射＋TACE群でソラフェニブ群と比較して治療後12週間時点での無増悪生存率（86.7% vs. 34.3%，$p<0.001$），治療後24週間時点での奏効率（33.2% vs. 2.2%，$p<0.001$），生存期間中央値（55.0週 vs. 43.0週，$p=0.04$）がそれぞれ有意に良好であったと報告された[10]。

1篇の脈管侵襲陽性（門脈腫瘍栓）を伴う肝細胞癌に対する前向き・後ろ向きの報告（SBRT群は後ろ向きの報告のみ）を対象としたメタアナリシスにおいて，SBRT群で通常分割照射±TACE群と比較して奏効率が有意に高かったと報告された（70.7% vs. 51.3%，$p=0.031$）[11]。

■ 解　説

SBRTの肝細胞癌に対する治療効果として，複数の前向き試験で高い局所制御率（2/3年：94.6～97%/90～96.3%），と高い生存率（2/3年：68.7～84%/66.7～76%）が報告されている[2-4,6,9]。前向き試験のほとんどが手術・穿刺局所療法が施行困難と判断された患者を治療対象としたうえでの治療成績であり[2-8]，SBRTは手術・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌患者に対して有効な局所治療であると考えられる。また，SBRTの前向き試験の多くで局所未治療の肝細胞癌に加えTACE不応例やラジオ波焼灼療法（RFA），TACE，手術などの局所治療後再発例も治療対象として高い局所制御率を報告しており[3-8]，局所未治療の肝細胞癌に加え，他の局所治療後不応・再発した肝細胞癌もSBRTの良い治療対象であると考えられる。肝細胞癌に対するSBRT

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

と放射線治療以外の局所治療，化学療法，ならびに経過観察と治療成績を比較した RCT は今日まで報告されていない。SBRT と RFA の治療成績について肝機能を調整因子としたうえで傾向スコア分析を用いて後ろ向きに比較した研究において，SBRT は RFA と比較して局所制御が有意に良好で全生存が同等であると報告され[12,13]，SBRT が RFA に匹敵する効果を有する可能性が示唆されている。腫瘍径が 2〜3 cm 以上の肝細胞癌に対しては，SBRT が RFA と比較して局所制御が良好である可能性が複数の傾向スコア分析を用いた後ろ向きの報告から示唆されている[13,14]。また，SBRT と TACE の治療成績について傾向スコア分析を用いて後ろ向きに比較した研究から，SBRT が TACE と比較して局所制御[15–18]ならびに全生存[15,17,19]が有意に良好であったとの報告があり，SBRT は TACE と比較してより有効な局所治療である可能性が示唆されている。

SBRT の適応となる肝細胞癌の個数について厳密な規定はない。今日までに報告されている前向き試験のうち多くが複数個の病変に対し SBRT を施行していた[4–8]。そのうち最も多いもので 4 個までを治療対象としていた[5]ことに，本ガイドラインの治療アルゴリズムとの整合性を加味して，1〜3 個の肝細胞癌を SBRT の適応として推奨することとした。

肝細胞癌に対する SBRT の有害事象の一つに肝機能低下があり，SBRT の適応を検討する際には肝機能に留意する必要がある。これまで報告された前向き試験の多くで Child-Pugh 分類 A〜B 7 点を治療対象とし，有害事象として肝機能低下が比較的低い重症度・頻度で報告されている[2,4–7,9]。そのため，Child-Pugh 分類 A〜B 7 点では肝機能低下を考慮した適切な線量制約の下であれば SBRT を安全で有効な局所治療として施行可能であると考えられるため，SBRT の適応として推奨することとした。その他，消化管に高線量が照射された場合に消化管の出血・潰瘍・穿孔が生じることがあるため[1,20]，SBRT の可否や線量分割を検討する際には標的腫瘍と消化管の距離・位置関係に留意する必要がある。

SBRT の治療対象となる肝細胞癌のサイズについても厳密な規定はなく，海外で行われた前向き試験では腫瘍径が 10 cm を超えるような大きな肝細胞癌に対しても SBRT を施行していた[4–7]。しかし，本邦から報告された前向き試験においては腫瘍径 4〜5 cm 以下の肝細胞癌を治療対象としていた[3,9]ことに加え，本邦では腫瘍径が 5 cm 以下の肝細胞癌が SBRT の保険適用となることから，腫瘍径が 5 cm 以下の肝細胞癌を SBRT の適応として推奨することとした。SBRT を施行する肝細胞癌の個数ならびに腫瘍サイズが大きくなるほど正常肝への照射線量が増加することには十分注意する必要がある。正常肝への照射線量を考慮した適切な線量制約の下で SBRT を施行することが重要である。

肝細胞癌に対する SBRT の線量分割，線量処方法は前述のようにさまざまであり，現時点で強く推奨されるものはない。線量分割について，本邦から Takeda らが報告した単施設第 II 相試験[3]では 35〜40 Gy/5 回を，Kimura らが報告した多施設第 II 相試験である STRSPH 試験[9]において 40 Gy/5 回をそれぞれ用いていた。線量処方法に

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ついては両者とも計画的腫瘍体積の 95%が処方線量でカバーされるようにし，前者では最大線量の60～80%を，後者では70%をそれぞれ計画的腫瘍体積の辺縁にフィットさせる等線量曲線への処方を用いていた。本邦で肝細胞癌に対して SBRT を施行する際にはこれらの線量分割ならびに線量処方法が参考になると考えられる。

脈管侵襲陽性肝細胞癌に対しては以前より放射線治療として通常分割照射あるいは通常分割照射と TACE を組み合わせた治療（通常分割照射±TACE）が行われることがあり，複数の前向き試験の結果が報告されている[10,21–23]。そのうち，Yoon らが脈管侵襲陽性（門脈腫瘍栓 and/or 肝静脈腫瘍栓）の肝細胞癌を対象とした RCT において，通常分割照射＋TACE 群でソラフェニブ群と比較して無増悪生存率，生存期間中央値，奏効率がそれぞれ有意に良好であったと報告した[10]。また，Koo らが下大静脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌を対象とした前向き試験で，通常分割照射＋TACE 群でヒストリカルコントロールの TACE 群と比較して奏効率（42.9% vs. 13.8%，p＜0.01），無増悪生存率（71.4% vs. 37.9%，p＜0.01），全生存期間（中央値：11.7 カ月 vs. 4.7 カ月，p＜0.01）がそれぞれ有意に良好であったと報告した[21]。以上より，脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して放射線を用いた治療が有効である可能性が示唆されている。

近年，脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する SBRT の治療成績が後ろ向きに複数報告されている[24,25]。Rim らが門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する前向き・後ろ向きの報告を対象としたメタアナリシスにおいて，SBRT 群で通常分割照射±TACE 群と比較して奏効率が有意に高かったと報告し（70.7% vs. 51.3%，p＝0.031）[11]，脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して SBRT が通常分割照射±TACE と比較してより有効である可能性が示唆されている。

前述のように SBRT の肝細胞癌に対する高い治療効果が報告されているものの，肝細胞癌に対する SBRT が他の局所治療，薬物療法，経過観察と比較して臨床成績を改善することを示した RCT がこれまで報告されていないことも背景に推奨が議論された。

投票結果

◉推奨文「1～3 個の肝細胞癌において，脈管侵襲の有無にかかわらず，切除・穿刺局所療法が施行困難な，Child-Pugh 分類 A～B 7 点，腫瘍径が 5 cm 以下の場合，体幹部定位放射線治療を行ってよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
8.7%（2 名）	91.3%（21 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1）Ohri N, Dawson LA, Krishnan S, Seong J, Cheng JC, Sarin SK, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: new Indications and directions for future study. J Natl Cancer Inst 2016; 108:

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

djw133. PMID: 27377923
2) Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, Laurent V, Boleslawski E, Cattan S, et al. Curative irradiation treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase 2 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 107: 116-25. PMID: 32001057
3) Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. Cancer 2016; 122: 2041-9. PMID: 27062278
4) Jang WI, Bae SH, Kim MS, Han CJ, Park SC, Kim SB, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. Cancer 2020; 126: 363-72. PMID: 31747476
5) Weiner AA, Olsen J, Ma D, Dyk P, DeWees T, Myerson RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies—Report of a phase I/II institutional study. Radiother Oncol 2016; 121: 79-85. PMID: 27566894
6) Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. Cancer 2012; 118: 5424-31. PMID: 22570179
7) Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2013; 31: 1631-9. PMID: 23547075
8) Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, Perkins SM, Althouse S, Maluccio M, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. Pract Radiat Oncol 2015; 5: e443-9. PMID: 25899219
9) Kimura T, Takeda A, Sanuki N, Ariyoshi K, Yamaguchi T, Imagumbai T, et al. Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for previously untreated solitary primary hepatocellular carcinoma: The STRSPH study. Hepatol Res 2021; 51: 461-71. PMID: 33217113
10) Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018; 4: 661-9. PMID: 29543938
11) Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. Radiother Oncol 2018; 129: 112-22. PMID: 29233562
12) 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
13) Kim N, Cheng J, Jung I, Liang JD, 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
14) Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2016; 34: 452-9. PMID: 26628466
15) Jun BG, Kim SG, Kim YD, Cheon GJ, Han KH, Yoo JJ, et al. Combined therapy of transarterial chemoembolization and stereotactic body radiation therapy versus transarterial chemoembolization for≤5 cm hepatocellular carcinoma: Propensity score matching analysis. PLoS One 2018; 13: e0206381. PMID: 30379885
16) Bettinger D, Gkika E, Schultheiss M, Glaser N, Lange S, Maruschke L, et al. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. BMC Cancer 2018; 18: 807. PMID: 30092781
17) Shen PC, Chang WC, Lo CH, Yang JF, Lee MS, Dai YH, et al. Comparison of stereotactic body

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

radiation therapy and transarterial chemoembolization for unresectable medium-sized hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 105: 307–18. PMID: 31175903

18) Su TS, Liang P, Zhou Y, Huang Y, Cheng T, Qu S, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. transarterial chemoembolization in inoperable Barcelona Clinic Liver Cancer stage a hepatocellular carcinoma: a retrospective, propensity-matched analysis. Front Oncol 2020; 10: 347. PMID: 32266136

19) Wong TC, Chiang CL, Lee AS, Lee VH, Yeung CS, Ho CH, et al. Better survival after stereotactic body radiation therapy following transarterial chemoembolization in nonresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis. Surg Oncol 2019; 28: 228–35. PMID: 30851906

20) Sanuki N, Takeda A, Kunieda E. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2014; 20: 3100–11. PMID: 24696597

21) Koo JE, Kim JH, Lim YS, Park SJ, Won HJ, Sung KB, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78: 180–7. PMID: 19926229

22) Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 113–9. PMID: 12909223

23) Shirai S, Sato M, Suwa K, Kishi K, Shimono C, Kawai N, et al. Single photon emission computed tomography-based three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 824–31. PMID: 18755560

24) Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. J Radiat Res 2016; 57: 512–23. PMID: 27053259

25) Shui Y, Yu W, Ren X, Guo Y, Xu J, Ma T, et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis. Radiat Oncol 2018; 13: 188. PMID: 30253783

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 44　粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？

推　奨

肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して，粒子線治療〔陽子線治療，重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい。　（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

荷電粒子線は有限の飛程をもち，その線量集中性に優れる物理学的特性から，X 線と比較して肝機能を温存しつつ病巣に高線量を照射することが容易である。肝細胞癌に対する粒子線治療は局所治療の新たな選択肢として期待されているが，腫瘍背景や患者背景からどのような患者に対して有効性が期待できるか検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版 CQ49 を引き継いで作成された。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された文献を検索し，78 篇が抽出された。そのなかから「無再発生存期間もしくは全生存期間を評価項目とした RCT あるいは non-RCT を採用する」という方針の下に一次選択で 24 篇，二次選択で 17 篇，二次選択以降に公表された RCT 1 篇をハンドサーチで追加し，第 4 版の 18 篇と合わせて 36 篇を採用した。

RCT は 2 篇が抽出された。1 篇はミラノ基準もしくは UCSF 基準で肝移植の適応とされる症例に対して陽子線治療と TACE を比較した第 III 相試験で，69 症例の中間解析において陽子線治療群〔70.2 Gy（RBE）/15 回/3 週間〕と TACE 群で 2 年生存率に差は認めなかったが，2 年局所制御率は陽子線治療群 88%，TACE 群 45%と陽子線治療が良好であった。また，有害事象による治療後 30 日以内の合計入院日数は，陽子線治療群 24 日，TACE 群 113 日であり，陽子線治療群で有意な入院期間の短縮が報告されている[1)]。もう 1 篇は 3 cm 以下，2 病変以下の再発肝細胞癌を対象として陽子線治療と RFA を比較した第 III 相試験で，主要評価項目の局所無増悪生存率は陽子線治療群で 92.8%，RFA 群で 83.2%と陽子線治療群で有意に良好で，陽子線治療の RFA に対する非劣性が示されている[2)]。

前向き単群試験は陽子線治療については 6 つの，重粒子線治療については 3 つの研究が抽出された[3–10)]。ほとんどの報告で手術および穿刺局所療法の適応が困難なもの（拒否例を含む）を治療対象としていた。局所制御率は陽子線治療では 2 年で 88～96%，5 年で 87.8～90.2%[3–7,11)]，重粒子線治療では 3 年 81～95%，5 年 90～95%と報告されている[8–10)]。局所効果の線量依存性については陽子線治療第 I 相試験において 60 Gy（RBE）/20 回，66 Gy（RBE）/22 回，72 Gy（RBE）/24 回と線量を増加するにつ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

れ有意に腫瘍の完全奏効率が高くなったとの報告がある[11]。全生存率に関しては，陽子線治療では 2 年で 59～66%，3 年で 33%，5 年で 38.7～42.3%[1,5–7,11]，重粒子線治療では 3 年で 50%，5 年で 25～36.3%であった[8–10]。単一施設における陽子線治療と重粒子線治療の比較では，局所制御，全生存率ともに有意差を認めなかったとの報告がある[12]。X 線治療との比較では，傾向スコアを用いた研究やメタアナリシスなどが 3 篇あり，粒子線治療で肝障害が少なく，有意に予後が良好であることが示されている[13–15]。

後ろ向きではあるが，脈管侵襲陽性肝細胞癌に対しては有効性を示唆する多数の報告があり，門脈腫瘍栓症例の生存期間中央値が 13.2～22 カ月[16–18]，未治療の脈管侵襲陽性肝細胞癌症例の 5 年生存率が 34%[19]，単発の下大静脈腫瘍栓症例で 2 年生存率が 64%[20]との報告がある。

有害事象としては肝不全，消化管障害，肋骨骨折，肺臓炎などが認められており，Grade 3 以上の有害事象の頻度は 3.2～8.1%と報告されている[8–10,21–31]。肝機能については治療前後で有意な悪化を認めなかったとの複数の報告がある[3,5,10,11,30]。腫瘍径の大きいものや肝門部や消化管に近接した病変に対しても線量や照射範囲の調整により安全に治療が可能であることが報告されており，病変の局在による予後の差はないとされる[21,30,32,33]。重粒子線治療では高齢者でも急性期の有害事象なく治療でき，サルコペニア合併患者において明らかな治療成績の悪化はないことが報告されている[34,35]。予後予測因子としては，インドシアニングリーン（ICG）15 分停滞率が特に Child-Pugh 分類 A の症例について有用であることが示されている[36]。

■ 解　説

肝細胞癌に対する粒子線治療は 1980 年代から行われている。これまで治療施設が限られていたことからエビデンスは限られていたが，近年，世界的な治療施設数の増加に伴って RCT や前向き研究により良好な局所制御効果が確認されるようになってきている（**表 1**）。

2 篇の RCT で，切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対して陽子線治療は TACE よりも高い局所効果を有し入院期間を短縮できること，小径肝細胞癌に対する局所効果において RFA に対して非劣性であることが示されている。他の治療法との関係についてはより高いレベルでの研究が必要であるが，切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対しては現時点で一定の有効性が示されており，有害事象も少ないことから治療対象として推奨してよいと判断した。

また多くの後ろ向き観察研究から，TACE の適応となりにくい脈管侵襲陽性肝細胞癌や巨大肝細胞癌，高齢者などの脆弱性を有する症例に対する有用性も報告されており，他の治療手段が限られる場合には粒子線治療はこれらの病態における治療選択肢として有用な可能性がある。いずれも X 線治療と比べて高線量が投与されているが，有害事象は低率であることが報告されている。

陽子線治療と重粒子線治療は物理的な線量分布や生物学的効果，それに基づく総線量や分割回数などの設定に若干の差異があるものの，現時点で肝細胞癌に対しては両者の治療成績や適応となる病態に明らかな違いはない。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

表 1　肝細胞癌に対する粒子線治療の前向き試験の結果

	研究方法	患者数	治療方法・線量分割	局所制御	生存	晩期有害事象
陽子線						
Bush ら[1]	RCT	33	70.2 Gy（RBE）/15 回	88%（2 年）	MST 30 カ月 PFS 48%（2 年） OS 59%（2 年）	重篤な障害は稀 2 例が肝不全による入院
Kim ら[2]	RCT	80	66 Gy（RBE）/10 回	LPFS 92.8%（2 年） 85.8%（3 年） 83.0%（4 年）	91.7%（2 年） 80.8%（3 年） 75.4%（4 年）	G3 以上の有害事象なし
Bush ら[3]	第 II 相	76	63 Gy（RBE）/15 回	60/76 例	PFS 中央値 36 カ月	5/76 例に G2 有害事象 血液検査上，有意な肝機能低下なし
Hong ら[4]	第 II 相	49	58.05〜67.5 Gy（RBE）/15 回	94.8%（2 年）	MST 49.9 カ月	4 例の G3 有害事象
Fukumitsu ら[5]	第 II 相	51	66 Gy（RBE）/10 回	87.8%（5 年）	38.7%（5 年）	3 例の肋骨骨折と 1 例の G3 放射線肺臓炎 8 例が CP クラス悪化
Kawashima ら[6]	第 II 相	30	76 Gy（RBE）/20 回	96%（2 年）	66%（2 年）	8 例の肝不全 ICG R15＜20%の 9 例には肝不全発生なし
Kim ら[11]	第 I 相	27	60 Gy（RBE）/20 回〜72 Gy（RBE）/24 回	71.4%〜83.3%（3 年）	42.3%（5 年）	G2 以上の晩期有害事象なし CP スコアの 1 点悪化が 4 例
Hong ら[7]	第 I 相	15	45〜75 Gy（RBE）/15 回	1/15 例に辺縁再発	33%（3 年）	1 例の G1 消化管出血 1 例の G5 消化管穿孔
重粒子線						
Kato ら[8]	第 I/II 相	24	49.5〜79.5 Gy（RBE）/15 回	81%（3 年）	25%（5 年）	重篤な肝障害なし CP スコア 2 点を超える悪化なし
Tsujii ら[9]	第 I/II 相 第 II 相	82 44	48〜70 Gy（RBE）/4〜12 回 52.8 Gy（RBE）/4 回	87%（3 年） 95%（3 年）	26%（5 年） 35%（5 年）	（記載なし） （記載なし）
Kasuya ら[10]	第 I/II 相	124	52.8〜69.6 Gy（RBE）/4，8，12 回	91.4%（3 年） 90.0%（5 年）	50.0%（3 年） 25.0%（5 年）	血液以外の G3 以上 4 例

MST：生存期間中央値，PFS：無増悪生存率/期間，OS：全生存率，LPFS：局所無増悪生存率，CP：Child-Pugh

以上より，肝細胞癌に対する粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）は低侵襲で高い局所効果を有し，標準的な局所治療が適さない肝細胞癌に対して有効な治療選択肢と考えられる。本邦では 2016 年から日本放射線腫瘍学会が国内の治療法を統一し，主に先進医療として実施されている。

投票結果

◉推奨文「肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して，粒子線治療〔陽子線治療，重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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
8.7%（2 名）	91.3%（21 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1) 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
2) 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
3) Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. Cancer 2011; 117: 3053–9. PMID: 21264826
4) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-institutional phase II study of high-Dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016; 34: 460–8. PMID: 26668346
5) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 831–6. PMID: 19304408
6) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23: 1839–46. PMID: 15774777
7) Hong TS, DeLaney TF, Mamon HJ, Willett CG, Yeap BY, Niemierko A, et al. A prospective feasibility study of respiratory-gated proton beam therapy for liver tumors. Pract Radiat Oncol 2014; 4: 316–22. PMID: 25194100
8) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, Mizoe J, Kamada T, Tsuji H, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 1468–76. PMID: 15275734
9) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. J Radiat Res 2007; 48（Suppl A）: A1–13. PMID: 17513896
10) Kasuya G, Kato H, Yasuda S, Tsuji H, Yamada S, Haruyama Y, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: combined analyses of 2 prospective trials. Cancer 2017; 123: 3955–65. PMID: 28662297
11) Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Cancer Res Treat 2015; 47: 34–45. PMID: 25381830
12) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. Cancer 2011; 117: 4890–904. PMID: 21495022
13) Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2015; 114: 289–95. PMID: 25497556
14) Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. Protons versus photons for unresectable hepatocellular carcinoma: liver decompensation and overall survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 105: 64–72. PMID: 30684667

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

15) Hasan S, Abel S, Verma V, Webster P, Arscott WT, Wegner RE, et al. Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation. J Gastrointest Oncol 2019; 10: 999–1009. PMID: 31602338
16) Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Strahlenther Onkol 2014; 190: 806–14. PMID: 24589917
17) Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. Strahlenther Onkol 2009; 185: 782–8. PMID: 20013087
18) Kim DY, Park JW, Kim TH, Kim BH, Moon SH, Kim SS, et al. Risk-adapted simultaneous integrated boost-proton beam therapy (SIB-PBT) for advanced hepatocellular carcinoma with tumour vascular thrombosis. Radiother Oncol 2017; 122: 122–9. PMID: 28034460
19) Fukuda K, Okumura T, Abei M, Fukumitsu N, Ishige K, Mizumoto M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. Cancer Sci 2017; 108: 497–503. PMID: 28012214
20) Sekino Y, Okumura T, Fukumitsu N, Iizumi T, Numajiri H, Mizumoto M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. J Cancer Res Clin Oncol 2020; 146: 711–20. PMID: 31776663
21) Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis. Radiother Oncol 2010; 96: 231–5. PMID: 20579756
22) Abei M, Okumura T, Fukuda K, Hashimoto T, Araki M, Ishige K, et al. A phase I study on combined therapy with proton-beam radiotherapy and in situ tumor vaccination for locally advanced recurrent hepatocellular carcinoma. Radiat Oncol 2013; 8: 239. PMID: 24131485
23) Sorin Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fujiyama S, Kobayashi M, Hosaka T, et al. Effectiveness of particle radiotherapy in various stages of hepatocellular carcinoma: a pilot study. Liver Cancer 2018; 7: 323–34. PMID: 30488022
24) Chadha AS, Gunther JR, Hsieh CE, Aliru M, Mahadevan LS, Venkatesulu BP, et al. Proton beam therapy outcomes for localized unresectable hepatocellular carcinoma. Radiother Oncol 2019; 133: 54–61. PMID: 30935582
25) 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
26) Spychalski P, Kobiela J, Antoszewska M, Błażyńska-Spychalska A, Jereczek-Fossa BA, Høyer M. Patient specific outcomes of charged particle therapy for hepatocellular carcinoma—A systematic review and quantitative analysis. Radiother Oncol 2019; 132: 127–34. PMID: 30825961
27) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Radiother Oncol 2017; 123: 240–5. PMID: 28366501
28) Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, Kokudo N, Sakurai H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. Int J Clin Oncol 2018; 23: 423–33. PMID: 28871342
29) Shibuya K, Ohno T, Terashima K, Toyama S, Yasuda S, Tsuji H, et al. Short-course carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A multi-institutional retrospective study. Liver Int 2018; 38: 2239–47. PMID: 30240527
30) Shibuya K, Ohno T, Katoh H, Okamoto M, Shiba S, Koyama Y, et al. A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger. Radiother Oncol 2019; 132: 230–5. PMID: 30366726
31) Yasuda S, Kato H, Imada H, Isozaki Y, Kasuya G, Makishima H, et al. Long-term results of high-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

dose 2-fraction carbon ion radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Adv Radiat Oncol 2020; 5: 196–203. PMID: 32280819

32) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 1039–45. PMID: 20888707

33) Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 460–6. PMID: 19427743

34) Shiba S, Abe T, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Shimada H, et al. Carbon ion radiotherapy for 80 years or older patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2017; 17: 721. PMID: 29115938

35) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Okamoto M, Abe T, et al. No deterioration in clinical outcomes of carbon ion radiotherapy for sarcopenia patients with hepatocellular carcinoma. Anticancer Res 2018; 38: 3579–86. PMID: 29848713

36) Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Association between pretreatment retention rate of indocyanine green 15 min after administration and life prognosis in patients with HCC treated by proton beam therapy. Radiother Oncol 2014; 113: 54–9. PMID: 25248924

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 45　肝細胞癌の骨転移・脳転移の症状緩和目的に放射線治療は推奨されるか？

推　奨

1．骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うことを推奨する。
（強い推奨，エビデンスの強さ A）

2．脳転移に対して放射線治療を行うことを推奨する。
（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■ 背　景

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

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版の CQ15-1 を引き継いで本 CQ は作成された。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日の文献を検索したところ，303 篇が抽出された。これらのなかからタイトルおよびアブストラクトに基づいて 57 篇を一次選択し，その後，一次選択した文献の本文の内容を検討した。肝細胞癌の骨転移もしくは脳転移に対する放射線治療成績に関する文献を後ろ向き研究を含めて選択し，また，原発臓器を限定しない骨転移もしくは脳転移を対象とした RCT，RCT を主体とした文献を対象としたシステマティックレビューおよびメタアナリシスを選択した結果，31 篇が二次選択され，第 4 版以前で採用された 19 篇と合わせて計 50 篇を採用した。

肝細胞癌のみの骨転移を対象としたエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていないが，他臓器原発の癌からの骨転移患者を対象にした RCT およびそれらの研究を対象としたメタアナリシスから，骨転移による疼痛緩和に対する放射線治療の有効性は一貫して示されている[1–4]。しかし，これらの RCT に肝細胞癌症例が含まれているものはほとんどない。肝細胞癌の骨転移症例に放射線治療を行った後ろ向きの解析でも，疼痛緩和の効果は報告されているものの[5–9]，他臓器の癌からの骨転移に対する放射線治療と比較して，治療効果が低い傾向や高線量投与での有効性を指摘する報告も複数あり[10–15]，一般的な骨転移とは異なる線量分割法での放射線治療が望ましい可能性も示唆されている。一般的に骨転移を有する肝細胞癌症例の予後が不良であることから[16,17]，治療期間の短い 8 Gy 単回照射も行われている[18–25]。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

転移性脳腫瘍についても，肝細胞癌のみを対象としたエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていない。他臓器原発の癌からの脳転移患者を対象にしたRCTおよびメタアナリシスに基づき，全脳照射および定位放射線治療（SRT）を適切に組み合わせた治療が標準治療として確立している[26–41]。肝細胞癌の脳転移症例を対象にした文献は後ろ向きの解析のみしかみられないものの，放射線治療を行うことによって無治療の場合よりも生存期間が延長するとの報告が複数みられる[42–46]。なお，近年全身治療の進歩によって肝細胞癌に多数の分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が用いられるようになったが，それらと脳転移への放射線治療を併用することは安全性を損なわないという報告がある[47]。

■ 解　説

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

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

また近年の放射線治療技術の進歩に伴い，1回高線量を照射することで局所の治療効果を高めるSBRTが可能となった。遠隔転移病変に対して局所治療を行うことの予後改善効果には議論があるが，他病変が制御されているいわゆるオリゴ転移の症例に対するSBRTは本邦でも2020年度から保険収載されたため，検討の余地がある。通常分割照射と比較しても除痛効果が高かったという報告もある一方で[48]，SBRT後の骨密度の低下や骨折の増加の報告もあり慎重な適応判断が求められる[49,50]。

なお，骨転移，脳転移とも肝細胞癌症例が含まれるRCTがほとんどないため，エビデンスの強さはBが妥当ではないかとの意見も出たが，癌種を問わず行われたRCT結果と矛盾する結果を報告している肝細胞癌症例に対する後ろ向き研究があるわけではないことから，議論の結果，エビデンスの強さはAにしてよいと最終的に判断した。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文 1「骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うことを推奨する」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
91.7%（22 名）	8.3%（2 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

◉推奨文 2「脳転移に対して放射線治療を行うことを推奨する」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
87.5%（21 名）	12.5%（3 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

■ 参考文献

1) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T.; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 594-605. PMID: 12573746
2) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001793. PMID: 10796822
3) Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012; 24: 112-24. PMID: 22130630
4) Chow R, Hoskin P, Chan S, Mesci A, Hollenberg D, Lam H, et al. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: A systematic review. Radiother Oncol 2017; 122: 323-31. PMID: 28089482
5) Choi C, Seong J. Predictive factors of palliative radiotherapy response and survival in patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. Gut Liver 2015; 9: 94-102. PMID: 25071067
6) Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N, Fukushima S, Saito T. Radiation therapy and palliative care prolongs the survival of hepatocellular carcinoma patients with bone metastases. Intern Med 2016; 55: 1077-83. PMID: 27150858
7) Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. External beam radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma: multiple fractions compared with an 8-Gy single fraction. Nagoya J Med Sci 2014; 76: 91-9. PMID: 25129995
8) Habermehl D, Haase K, Rieken S, Debus J, Combs SE. Defining the role of palliative radiotherapy in bone metastasis from primary liver cancer: an analysis of survival and treatment efficacy. Tumori 2011; 97: 609-13. PMID: 22158492
9) Choi J, Lee EJ, Yang SH, Im YR, Seong J. A prospective Phase II study for the efficacy of radiotherapy in combination with zoledronic acid in treating painful bone metastases from gastrointestinal cancers. J Radiat Res 2019; 60: 242-8. PMID: 30445597
10) Nakamura N, Igaki H, Yamashita H, Shiraishi K, Tago M, Sasano N, et al. A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma (HCC). Jpn J Clin

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

Oncol 2007; 37: 38–43. PMID: 17142252
11) Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, Matuda T, Kurosaki H, Tanaka S, et al. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2167–71. PMID: 9820391
12) Choi Y, Kim J, Lee I, Seong J. Dose escalation using helical tomotherapy improves local control in spine metastases from primary hepatic malignancies. Liver Int 2014; 34: 462–8. PMID: 23859251
13) Choi SH, Chang JS, Jeong YH, Lee Y, Yun M, Seong J. FDG–PET predicts outcomes of treated bone metastasis following palliative radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int 2014; 34: 1118–25. PMID: 24528941
14) Kim T, Cha HJ, Kim JW, Seong J, Lee IJ. High dose and compartmental target volume may improve patient outcome after radiotherapy for pelvic bone metastases from hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2016; 7: 53921–9. PMID: 27259272
15) Jung IH, Yoon SM, Kwak J, Park JH, Song SY, Lee SW, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2017; 8: 15182–92. PMID: 28146433
16) Bhatia R, Ravulapati S, Befeler A, Dombrowski J, Gadani S, Poddar N. Hepatocellular carcinoma with bone metastases: incidence, prognostic significance, and management–single-center experience. J Gastrointest Cancer 2017; 48: 321–5. PMID: 28891006
17) Park J, Yoon SM. Radiotherapy for mandibular metastases from hepatocellular carcinoma: a single institutional experience. Radiat Oncol J 2019; 37: 286–92. PMID: 31918467
18) Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 2017; 7: 4–12. PMID: 27663933
19) Westhoff PG, Verdam MGE, Oort FJ, Jobsen JJ, van Vulpen M, Leer JWH, et al.; Dutch Bone Metastasis Study Group. Course of quality of life after radiation therapy for painful bone metastases: a detailed analysis from the Dutch Bone Metastasis Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 95: 1391–8. PMID: 27315664
20) Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, et al. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med 2017; 6: 125–42. PMID: 28249544
21) Rich SE, Chow R, Raman S, Zeng KL, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. Radiother Oncol 2018; 126: 547–57. PMID: 29397209
22) Nguyen QN, Chun SG, Chow E, Komaki R, Liao Z, Zacharia R, et al. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction radiotherapy for pain relief in patients with predominantly nonspine bone metastases: a randomized phase 2 trial. JAMA Oncol 2019; 5: 872–8. PMID: 31021390
23) Chow R, Hoskin P, Schild SE, Raman S, Im J, Zhang D, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. Radiother Oncol 2019; 141: 56–61. PMID: 31445837
24) Spencer K, Velikova G, Henry A, Westhoff P, Hall PT, van der Linden YM. Net pain relief after palliative radiation therapy for painful bone metastases: a useful measure to reflect response duration? A further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 105: 559–66. PMID: 31344434
25) Pin Y, Paix A, Le Fèvre C, Antoni D, Blondet C, Noël G. A systematic review of palliative bone radiotherapy based on pain relief and retreatment rates. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 123: 132–7. PMID: 29482774
26) Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971; 111: 334–6. PMID: 5541678
27) Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2010;(6): CD006121. PMID: 20556764
28) Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. Cancer 2012; 118: 2486-93. PMID: 21887683
29) Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91: 710-7. PMID: 25752382
30) Chang UK, Kim MS, Han CJ, Lee DH. Clinical result of stereotactic radiosurgery for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: comparison with conventional radiation therapy. J Neurooncol 2014; 119: 141-8. PMID: 24803002
31) Ammirati M, Nahed BV, Andrews D, Chen CC, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on treatment options for adults with multiple metastatic brain tumors. Neurosurgery 2019; 84: E180-2. PMID: 30629219
32) Gaspar LE, Prabhu RS, Hdeib A, McCracken DJ, Lasker GF, McDermott MW, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of whole brain radiation therapy in adults with newly diagnosed metastatic brain tumors. Neurosurgery 2019; 84: E159-62. PMID: 30629211
33) Graber JJ, Cobbs CS, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the use of stereotactic radiosurgery in the treatment of adults with metastatic brain tumors. Neurosurgery 2019; 84: E168-70. PMID: 30629225
34) Khan M, Lin J, Liao G, Li R, Wang B, Xie G, et al. Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis. Tumour Biol 2017; 39: 1010428317702903. PMID: 28675121
35) Chao ST, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of limited (1-4) brain metasteses: systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guideline. Neurosurgery 2018; 83: 345-53. PMID: 29126142
36) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 401-9. PMID: 27458945
37) Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, et al. Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504): a phase III, noninferiority, randomized controlled trial. J Clin Oncol 2018; 36: 3282-9. PMID: 29924704
38) Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9: CD006121. PMID: 28945270
39) Kępka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, Olszyna-Serementa M, Michalski W, Sprawka A, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. Radiother Oncol 2016; 121: 217-24. PMID: 27793446
40) Churilla TM, Handorf E, Collette S, Collette L, Dong Y, Aizer AA, et al. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001. Ann Oncol 2017; 28: 2588-94. PMID: 28961826
41) Schimmel WCM, Gehring K, Eekers DBP, Hanssens PEJ, Sitskoorn MM. Cognitive effects of stereotactic radiosurgery in adult patients with brain metastases: a systematic review. Adv Radiat Oncol 2018; 3: 568-81. PMID: 30370357

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

42) Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, Shin SJ, Kim SH, Kim JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. J Neurooncol 2009; 91: 307–13. PMID: 18949445
43) Park TY, Na YC, Lee WH, Kim JH, Chang WS, Jung HH, et al. Treatment options of metastatic brain tumors from hepatocellular carcinoma: surgical resection vs. gamma knife radiosurgery vs. whole brain radiation therapy. Brain Tumor Res Treat 2013; 1: 78–84. PMID: 24904896
44) Yamakawa Y, Moriguchi M, Aramaki T, Mitsuya K, Asakura K, Sawada A, et al. Brain metastasis from hepatocellular carcinoma: The impact of radiotherapy on control of intracranial hemorrhage. Hepatol Res 2015; 45: 1071–5. PMID: 25470452
45) Ogino A, Hirai T, Serizawa T, Yoshino A. Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery. Acta Neurochir (Wien) 2018; 160: 997–1003. PMID: 29500607
46) Nam HC, Sung PS, Song DS, Kwon JH, Nam SW, Yoon DJ, et al. Control of intracranial disease is associated with improved survival in patients with brain metastasis from hepatocellular carcinoma. Int J Clin Oncol 2019; 24: 666–76. PMID: 30788672
47) Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. Ann Oncol 2017; 28: 2962–76. PMID: 29045524
48) Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Bruckner T, Bostel T, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. Radiother Oncol 2018; 128: 274–82. PMID: 29843899
49) Yoo GS, Park HC, Yu JI, Lim DH, Cho WK, Lee E, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: its oncologic outcomes and risk of vertebral compression fracture. Oncotarget 2017; 8: 72860–71. PMID: 29069831
50) Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Hees K, Bruckner T, et al. Local response and pathologic fractures following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for spinal metastases—a randomized controlled trial. BMC Cancer 2018; 18: 859. PMID: 30170568

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 46　放射線治療後の治療効果判定はどのようにするか？

推　奨

放射線治療後の治療効果判定は，dynamic CT/MRI を用い，6 カ月以上治療病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御とする。　（強い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

固形癌の治療効果判定基準として，腫瘍の縮小を評価した RECIST1.1[1]が広く用いられている。一方，典型的に多血性の形態をとる肝細胞癌においては，治療が行われても必ずしも腫瘍の縮小を伴わない。このため，腫瘍の壊死効果を評価に取り入れた modified RECIST[2]，RECICL[3]などが用いられている。しかし，肝細胞癌に対する放射線治療では，治療後も画像上は腫瘤が残存し，縮小率や縮小速度にばらつきが大きいため，既存の治療効果判定基準で正しく効果判定を行うことは難しく，誤って治療不応と判断されることが懸念される。今回，放射線治療後の効果判定基準について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は 2021 年版（第 5 版）で新たに追加されたものであるため，2010 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに報告された「放射線治療後の治療効果についての研究」または「放射線治療の有効性についての前向き試験」についての論文を検索し，抽出された 440 篇から一次選択として関連性の高い 33 篇を選択した。さらに二次選択として，治療効果の画像評価方法について検討した 4 篇と，治療効果の判定方法について記載のある前向き試験（対象症例が 20 例以上）9 篇を採用し，ハンドサーチにより重要と思われるものを 2 篇追加し，計 15 篇[4–18]を採用した。

●放射線治療後の治療効果についての研究

Kimura ら[4]は，肝細胞癌に対する SBRT 後の 59 例 67 病変の経時的な画像変化を dynamic CT を用いて評価した。このうち約 3 割で治療後 3 カ月後も早期濃染が残存していたが，治療後 6 カ月後には大半で血流低下を認めた。Sanuki ら[5]も，早期濃染のある肝細胞癌 42 例へ SBRT を実施し，dynamic CT 上で modified RECIST にて治療効果を評価したところ，完全奏功率が治療後 3，6，12 カ月でそれぞれ 24%，67%，71% と経時的に増加し，早期濃染が 2 年以上残存する例も認めた。Mendiratta-Lala ら[6]は SBRT 後に肝移植を行った 6 例と腫瘍マーカーが正常化した 4 例を dynamic MRI または CT にて評価した。その結果，病理学的または血清学的に腫瘍が制御されていても，画像上の早期濃染は治療後 12 カ月後も残存し，血流残存は生存腫瘍の残存を示すわけではないと報告している。また，同グループが 62 例 67 病変を dynamic

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

MRI にて画像追跡した結果[7]，治療後 3〜6 カ月後の modified RECIST による評価では完全奏効が 25%，不変が 75%となっており，治療後 12 カ月後に 58%で早期濃染の残存を認めた。

●放射線治療の有効性についての前向き試験

前述の検索条件と採用基準に基づき論文を抽出したところ，結果的に SBRT および粒子線治療に関するものに絞られた[8–16]。いずれの研究も評価には dynamic CT/MRI が用いられ，効果判定基準は 4 篇で RECIST，5 篇で modified RECIST が使用されていた。ただし，これらの試験で「奏効率」をエンドポイントとしていたのは 1 篇のみであり，他はすべて，治療病巣の無増悪を局所制御と判断し，「局所制御率」を算出していた。

■ 解　説

放射線治療は腫瘍細胞障害（細胞分裂能の障害とそれに引き続く細胞死）をもたらすことで効果を発揮するため，必ずしも焼灼療法や塞栓療法のように治療後早期に壊死や血流低下を伴わない。今回採用した放射線治療後の治療効果判定についての研究はいずれも，腫瘍血流が 1〜2 年と長期に残存することや，腫瘍縮小の観察に長期間を要することを示している。このため，早期濃染の有無による効果判定は困難であり，放射線治療後の治療効果判定は，治療病巣の増大がない（無増悪）ことを「局所制御」とすることが望ましい。この場合は，RECIST や modified RECIST などのいずれの評価方法を用いるかは結果に影響しないと考えられる。また，「奏効率」を評価する場合は，判定時期に注意が必要である。複数の報告より，最大効果が得られるまでに少なくとも 6 カ月程度を要すると考えられるため，治療後の経時的変化の特徴を理解して十分な期間を設定することが望ましい。画像評価のタイミングは，3〜4 カ月毎の dynamic CT もしくは MRI が望ましく（CQ47 参照），治療病巣に明らかな増大があった場合は局所再発と判断される。

評価モダリティについては dynamic CT/MRI を基本とするが，治療効果の判断が腫瘍血流の変化に依存しない拡散強調 MRI の有用性も報告されており[17,18]，今後の検討課題である。

投票結果

◉推奨文「放射線治療後の治療効果判定は，dynamic CT/MRI を用い，6 カ月以上治療病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御とする」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
95.5%（21 名）	4.5%（1 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：22 名（COI にて棄権：1 名）

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

■ 参考文献

1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, 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) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30: 52–60. PMID: 20175033
3) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al.; Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan). Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). Hepatol Res 2010; 40: 686–92. PMID: 20633194
4) Kimura T, Takahashi S, Kenjo M, Nishibuchi I, Takahashi I, Takeuchi Y, et al. Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: How should we evaluate treatment effects? Hepatol Res 2013; 43: 717–27. PMID: 23356835
5) Sanuki N, Takeda A, Mizuno T, Oku Y, Eriguchi T, Iwabuchi S, et al. Tumor response on CT following hypofractionated stereotactic ablative body radiotherapy for small hypervascular hepatocellular carcinoma with cirrhosis. AJR Am J Roentgenol 2013; 201: W812–20. PMID: 24261388
6) Mendiratta-Lala M, Gu E, Owen D, Cuneo KC, Bazzi L, Lawrence TS, et al. Imaging findings within the first 12 months of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 102: 1063–9. PMID: 29029891
7) Mendiratta-Lala M, Masch W, Shankar PR, Hartman HE, Davenport MS, Schipper MJ, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy: long term imaging follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 103: 169–79. PMID: 30213751
8) Choi C, Koom WS, Kim TH, Yoon SM, Kim JH, Lee HS, et al. A prospective phase 2 multicenter study for the efficacy of radiation therapy following incomplete transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 201; 90: 1051–60. PMID: 25303890
9) Jang WI, Bae SH, Kim MS, Han CJ, Park SC, Kim SB, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. Cancer 2020; 126: 363–72. PMID: 31747476
10) Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, Laurent V, Boleslawski E, Cattan S, et al. Curative irradiation treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase 2 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 107: 116–25. PMID: 32001057
11) Kasuya G, Kato H, Yasuda S, Tsuji H, Yamada S, Haruyama Y, et al.; Liver Cancer Working Group. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials. Cancer 2017; 123: 3955–65. PMID: 28662297
12) 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
13) Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. Cancer 2016; 122: 2041–9. PMID: 27062278
14) Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, Perkins SM, Althouse S, Maluccio M, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy. Pract Radiat Oncol

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

2015; 5: e443–9. PMID: 25899219
15) Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2013; 31: 1631–9. PMID: 23547075
16) Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. Cancer 2011; 117: 3053–9. PMID: 21264826
17) Oldrini G, Huertas A, Renard-Oldrini S, Taste-George H, Vogin G, Laurent V, et al. Tumor response assessment by MRI following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. PLoS One 2017; 12: e0176118. PMID: 28441447
18) Yu JI, Park HC, Lim DH, Choi Y, Jung SH, Pai SW k, et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 89: 814–21. PMID: 24969795

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

第９章

治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

● はじめに

肝細胞癌の治療は非常に進歩したとはいえ，根治的に治療が行われた後であっても，再発率は依然高く，未解決の問題点である。一方，再発しても，初発と同様の治療法選択が可能であり，治療効果も一定以上期待できる点が他の癌腫にはない特徴といえる。すなわち肝細胞癌の治療を考えるうえで，再発に対する治療戦略は初発同様に重要であり，この点は本ガイドライン発刊以降変わっていない。

2005年版（初版）および2009年版（第2版）は，再発治療に関するエビデンスが十分でなかったため，基本的に初発肝細胞癌を対象に策定されてきた。再発治療に関するclinical question（以下CQ，初版ではresearch questionに相当）は，手術を扱う第3章における「再発肝細胞癌に対する有効な治療は？」のみで，これに対する推奨（第2版）は「再発肝細胞癌に対しては，初回肝細胞癌に対するのと同じ基準で治療方針を決定することが推奨される。すなわち肝切除が標準治療であり，特に肝機能良好例（非硬変肝症例またはChild分類のA症例）における単発症例では再切除が推奨される」（推奨グレードB）となっていた。

しかし，再発に対する診療に関するエビデンスの蓄積を受け，初回根治治療後の対応についても，ガイドラインとしてまとめることになり，2013年版（第3版）ではこれらを一括して「第8章 治療後のサーベイランス，再発予防，再発治療」として扱われた。根治治療法として，肝切除，穿刺局所療法，肝移植を選び，それぞれ治療後の経過観察（再発を拾い上げるサーベイランス），再発予防法，再発時の治療法選択の3つの命題を掲げた。すなわち，計9つのCQを新設し，いずれも2007年6月以前の論文まで対象を広げて検討した。検討の過程でいくつかの理由により，これら9つのCQは統廃合され，第3版では最終的に6つとなった。

2017年版（第4版）ではこれら6つのCQにつき，第3版以降に新たなエビデンスが得られたか，検討を加えた。根治治療後の経過観察法については，強いエビデンスの追加はなく，第3版とほぼ同じ内容となった。根治治療後の再発予防については，殺細胞性抗癌薬の意義がほぼ否定され，またSorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma（STORM）試験により分子標的治療薬の再発予防効果も否定されたことから，積極的な抗腫瘍治療は推奨されない。一方，第3版発刊時にはインターフェロンが主たる役割を担っていたウイルス肝炎の治療は，直接型抗ウイルス薬（DAA）の登場により，長足の進歩を遂げた。DAAによる肝炎コントロールにより，直接肝細胞癌の再発を抑えられるかどうかはまだ十分なエビデンスがないものの，少なくとも肝機能の維持・改善を介した間接的な予後改善効果が期待されている。肝移植後の再発予防に関しては，mTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬による術後管理の有効性を示唆する報告が出たため，それを反映させた推奨となった。再発に対する治療選択については，第3版で切除と穿刺局所療法でCQを分けていたのを，結局は初回治療と同じstrategyで適応を検討するという点では同じということでCQを1つにまとめた。移植後再発については，第3版で切除可能であれば切除を，という推奨であったが，分子標的治療薬を使用した報告が出たことを反映し，切除不能であれば分子標的治療薬を考慮，という微修正となった。

今回，2021年版（第5版）では第4版の5つのCQのなかに肝移植の経過観察についてのCQがなかったため，新たにCQ50「肝移植後，どのように経過観察するか？」を加えた。さらに前半

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

（CQ47，48，49）を「肝切除後・穿刺局所療法後」に関する CQ とし，後半（CQ50，51，52）を「肝移植後」に関する CQ に並べ替えた。今回も第 4 版同様にエビデンスレベルの高い報告は少なく，「肝切除後・穿刺局所療法後」に関する CQ47，48，49 と「肝移植後」に関する CQ51 について推奨文はほぼ同じ内容となった。新たに作られた CQ50「肝移植後，どのように経過観察するか？」について，二次選択での採用は 1 篇のみでかつエビデンスレベルの高い論文は存在しなかったが，改訂委員会では「初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察」の重要性に関して異論はなく，「強い推奨」となった。また，CQ52「肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？」では，肝移植後の肝細胞癌再発症例に対する mTOR 阻害薬の有用性を示す報告がみられたことから，第 4 版の推奨文に追記することとなった。

本章で扱った 6 つの CQ はいずれもいまだエビデンスが十分とはいえない状況だが，第 4 版発刊時から比べると，少しずつながら考慮に値するデータが出始めている。今後のさらなるエビデンスの蓄積を待って，次回改訂につなげたい。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 47　肝切除後・穿刺局所療法後，どのように経過観察するか？

推　奨

初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する。　（強い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

肝細胞癌は根治的治療を行っても高率に再発を認めることから，肝切除後・穿刺局所療法後の経過観察および再発後の治療の選択が重要である。

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版の CQ51 に基づいて本 CQ は作成された。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，356 篇が抽出された。そのなかから「経過観察のプロトコールと再発病変の詳細（サイズ，個数，門脈侵襲の有無）が記載されているコホート研究あるいはランダム化比較試験（RCT）を採用する」という方針の下に一次選択で 14 篇，二次選択で 9 篇を新たに採用し，第 4 版の 12 篇と合わせて計 21 篇を採用した。初発時の肝細胞癌サーベイランスと異なり，肝切除後や穿刺局所療法後の再発を検知する高い感度，特異度を有する単独の検査方法やその間隔を比較検討したエビデンスレベルの高い論文は存在しなかった[1–21]。

■ 解　説

肝細胞癌発症の超高危険群である C 型肝硬変患者の発癌率が年率約 8%[1]であるのに対し，肝細胞癌の肝切除後の再発率は年率 10%以上で 5 年後には 70〜80%に達する。また，穿刺局所療法後，超音波検査と dynamic CT を 4 カ月間隔で行った報告[2]では，肝細胞癌累積再発率は 1 年 18.6%，5 年 72.0%である。肝切除後ならびに穿刺局所療法後の再発の早期発見が予後を改善するというエビデンスは十分ではないが，肝切除あるいは穿刺局所療法の長期予後を報告した論文では，再発に対する再肝切除，繰り返す穿刺局所療法の施行が通常記載されていることを考慮すると，根治治療の機会をもたらす点では，治療後の経過観察は初発時のサーベイランスと同様に重要であると考えられる。したがって，治療後には最低でも超高危険群に準じた厳密な経過観察が必要である。

本ガイドラインのサーベイランスアルゴリズムでは，肝細胞癌発症の超高危険群に対して 3〜6 カ月間隔の超音波検査と腫瘍マーカー測定を軸に，dynamic CT/MRI を併用した定期的スクリーニングを推奨している。ラジオ波焼灼療法（RFA）3，6，12，24 カ月後に超音波検査を用いた経過観察法[3]では，肝細胞癌再発の 78%が検出可

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

能であったとの報告がある。また，造影超音波検査はRFA後の肝内再発に対して造影CTに比べて正診率は劣るとの報告[4]があるものの，造影超音波検査による経過観察はCT/MRIの施行回数を減らせる可能性があるとの報告[5]がある。したがって，治療後の経過観察法の一案として3〜4カ月毎の腫瘍マーカー測定，ならびに（造影）超音波検査のみならずdynamic CT，dynamic MRI（Gd-EOB-DTPA造影MRI含む）の併用による画像検査を提案する。

術前の肝細胞癌のstageや背景肝の線維化といった危険因子により術後再発率の上昇が予測されるが，根治的焼灼療法を行った患者のうち術前リスクが高かった症例（3 cm以下多発または3〜5 cm単発）は経過観察の間隔が短い方（＜4カ月毎）が長い方（4〜6カ月毎）より有意に全生存期間が良好で，術前リスクが低かった症例（3 cm以下単発）では変わらなかったとする報告[6]や，肝切除または焼灼療法を行った患者のうちで年齢とPT-INRを考慮したリスクスコアが高リスクの症例は3カ月毎の経過観察の方が6カ月毎の経過観察よりも有意に全生存期間が良好で，低リスクの症例では差がなかった[7]とする報告がある。一方，術前の腫瘍サイズ・腫瘍個数・微小脈管侵襲などを考慮したリスクによらず，治癒切除後2〜4カ月毎に経過観察を行った症例と4〜6カ月毎に経過観察を行った症例で，全生存期間の違いがなかったとする報告[8]もあり，検査コストや放射線被曝なども考慮すると，前述以上の厳密なスクリーニングは非現実的と考える。

肝外再発も早期発見により治療の選択肢を拡大し予後を改善する可能性を有するが，臨床症状を認めない場合，肝臓以外の再発に対しどのような画像検査をどれくらいの頻度で行うかの推奨はない。四肢の疼痛や神経症状などの臨床症状を認めた場合，また腫瘍マーカーが再上昇したにもかかわらず肝臓に再発を認めない場合は肝外転移を疑い，CT/MRIやFDG-PET，骨シンチグラフィーなどを考慮する。

米国肝臓病学会（AASLD），欧州肝臓学会（EASL）のガイドラインでも局所治療後の再発に対する経過観察法に関する記載があるが，その根拠となる論文は示されていない。AASLDのガイドラインでは，肝切除後は少なくとも3〜6カ月毎の画像検査とアルファフェトプロテイン（AFP）測定（最初の1年間さらに間隔を短くすることを考慮），穿刺局所療法後は少なくとも最初の1年間は3カ月毎でその後少なくとも6カ月毎のCTまたはMRIを実施すべきと記載されている。またEASLでは，根治切除後の経過観察の間隔を最初の1年間は3〜4カ月間隔で行う案が提案されている。

長期の経過観察に関しては，肝切除治療後5年目以降に再発した患者のうち，6カ月毎にCTを行っていた患者は12カ月毎にCTを行っていた患者に比べ，再発時の腫瘍の大きさが有意に小さかった（1.1 cm vs. 3 cm，$p=0.045$）との報告[9]がある。また，術後2年以降に再発した患者のうち画像診断とAFPによる定期的（6カ月以内毎）な経過観察を受けていた患者は受けていなかった患者に比べて治癒可能な治療を行えた割合が有意に高く生存が有意に長かったとの報告[10]や，治癒切除後10年以上生存した症例では10年未満であった症例よりも定期経過観察（6カ月以内毎）を受けていた症例が有意に多く，定期経過観察は10年以上の生存に関連する独立した予後予測

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

因子であったとの報告[11]があることから，長期無再発例においても最長6カ月までの間隔で経過観察を行うことが推奨される。

したがって，肝切除後・穿刺局所療法後は初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査を併用する経過観察法が強く推奨される。

肝切除後・穿刺局所療法後の再発リスクを予測するマーカーについてエビデンスレベルの高い論文は存在しないが，治療後にAFPやAFP-L3分画が低下しないこと（non-response）が再発予測因子になることを示した報告が散見されており[12-15]，このような集団には慎重な経過観察が必要であると考えられる。

推奨決定会議では，肝切除後・穿刺局所療法後の経過観察法に研究目的を限定したエビデンスレベルの高い論文はないものの，肝細胞癌に対する根治治療後の再発率が極めて高いことを考慮すると，少なくとも初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた考え方を取ることが望ましいと考えられること，初発時の超高危険群に対するサーベイランスに対するエビデンスの強さがBであることを考慮すると，本CQでは対象集団が異なるためエビデンスの強さをCとすることが決定されたうえで，投票が行われた。

投票結果

◉推奨文「初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する」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
78.3%（18人）	21.7%（5人）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：23名

■ 参考文献

1) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med 1999; 131: 174-81. PMID: 10428733

2) Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. Hepatology 2006; 44: 1518-27. PMID: 17133456

3) Eisele RM, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Neuhaus P. Role of B-mode ultrasound screening in detection of local tumor recurrence in the first year after radiofrequency ablation in the liver. Cancer Detect Prev 2007; 31: 316-22. PMID: 17935909

4) Zheng SG, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Liu GJ, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in follow-up assessment after ablation for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013; 19: 855-65. PMID: 23430451

5) Catalano O, Izzo F, Vallone P, Sandomenico F, Albino V, Nunziata A, et al. Integrating contrast-enhanced sonography in the follow-up algorithm of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: single cancer center experience. Acta Radiol 2015; 56: 133-42. PMID: 24523360

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

6) Liu W, Zheng Y, Zou R, Shen J, He W, Yang Z, et al. Impact of follow-up interval on patients with hepatocellular carcinoma after curative ablation. BMC Cancer 2018; 18: 1186. PMID: 30497418
7) Lee M, Chang Y, Oh S, Cho YY, Jung DE, Kim HH, et al. Assessment of the surveillance interval at 1 year after curative treatment in hepatocellular carcinoma: risk stratification. Gut Liver 2018; 12: 571–82. PMID: 29730905
8) He W, Zheng Y, Zou R, Shen J, Yang J, Qiu J, et al. Long- versus short-interval follow-up after resection of hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. Cancer Commun (Lond) 2018; 38: 26. PMID: 29784036
9) Ahn SH, Kim SH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. The optimal follow-up period in patients with above 5-year disease-free survival after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. J Korean Surg Soc 2013; 85: 269–74. PMID: 24368984
10) Xu XF, Xing H, Han J, Li ZL, Lau WY, Zhou YH, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter study from China. JAMA Surg 2019; 154: 209–17. PMID: 30422241
11) Li ZL, Yan WT, Zhang J, Zhao YJ, Lau WY, Mao XH, et al. Identification of actual 10-year survival after hepatectomy of HBV-related hepatocellular carcinoma: a multicenter study. J Gastrointest Surg 2019; 23: 288–96. PMID: 30334177
12) Zhang XF, Yin ZF, Wang K, Zhang ZQ, Qian HH, Shi LH. Changes of serum alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein-L3 after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: prognostic significance. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2012; 11: 618–23. PMID: 23232633
13) Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, et al. Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment. Dig Dis Sci 2013; 58: 2406–12. PMID: 23595518
14) Kim YI, Kim HS, Park JW. Higher ratio of serum alpha-fetoprotein could predict outcomes in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma and normal alanine aminotransferase. PLoS One 2016; 11: e0157299. PMID: 27304617
15) Yu SJ, Kwon JH, Kim W, Yoon JH, Lee JM, Lee JY, et al. Initial alpha-fetoprotein response predicts prognosis in hepatitis B-related solitary HCC patients after radiofrequency ablation. J Clin Gastroenterol 2018; 52: e18–26. PMID: 28795996
16) Wang XY, Chen D, Zhang XS, Chen ZF, Hu AB. Value of ^{18}F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy or radiofrequency ablation: a comparative study with contrast-enhanced ultrasound. J Dig Dis 2013; 14: 433–8. PMID: 23615075
17) Liu D, Fong DY, Chan AC, Poon RT, Khong PL. Hepatocellular carcinoma: surveillance CT schedule after hepatectomy based on risk stratification. Radiology 2015; 274: 133–40. PMID: 25162308
18) Boas FE, Do B, Louie JD, Kothary N, Hwang GL, Kuo WT, et al. Optimal imaging surveillance schedules after liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2015; 26: 69–73. PMID: 25446423
19) Li ZL, Wu H, Wei YP, Zhong Q, Song JC, Yu JJ, et al. Impact of surveillance in chronic hepatitis B patients on long-term outcomes after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 2020; 24: 1987–95. PMID: 31388886
20) Min JH, Kim YK, Choi SY, Kang TW, Jeong WK, Kim K, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection: Non-contrast liver MR imaging with diffusion-weighted imaging versus gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Br J Radiol 2018; 91: 20180177. PMID: 29927634
21) Kim JH, Min YW, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. The utility of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the surveillance for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e5666. PMID: 28002336

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 48　肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？

推　奨

ウイルス肝炎に起因する肝細胞癌において，肝切除後や穿刺局所療法後の抗ウイルス療法は，再発抑制や生存率の向上に寄与する可能性がある。

（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

肝細胞癌は，局所根治的に治療が行われても高率に再発を来す。再発を抑制することによって生存率の改善が期待される。有効な再発予防策について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ28 と CQ52 を統合して作成された。新たに設定した検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，211 篇が抽出された。そのなかから「RCT あるいは RCT のみのメタアナリシスを採用する」という方針の下に一次選択で 32 篇，二次選択で 4 篇を新たに採用した。第 4 版の 38 篇から残した 36 篇と合わせて計 40 篇を採用した。

根治肝切除後の術後補助化学療法（殺細胞性）については，いくつかの RCT が報告され，1 篇のみ無再発生存改善効果を示しているが[1]，その他は否定的な評価であり，逆に肝機能を悪化させて予後不良になるとの報告もある[2–4]。同じく肝切除に限定した術後補助療法として，経肝動脈的治療〔肝動注化学療法や肝動脈化学塞栓療法（TACE）など〕を評価する RCT がみられるが，無再発生存では有意差を認めるものの累積生存では差がなかったとする結果が多い[3,5,6]。近年 B 型肝炎ウイルス（HBV）陽性切除例の RCT において術後 TACE 施行例は有意に無再発生存（ハザード比：0.68）および 3 年生存（ハザード比：0.59）が良好であると報告された[7]。補助的な経肝動脈的治療のメタアナリシスが行われ累積生存率改善効果も報告しているが，投与薬剤や方法がすべて異なっており慎重な評価が必要である[8]。特殊な例では，門脈腫瘍栓合併例では術後の経門脈的治療や TACE が有効であったとする報告が認められる[9]。

インターフェロン療法（α もしくは β）は，HBV 陽性や C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性肝細胞癌の肝切除や穿刺局所療法後の補助療法として，再発抑制や生存率の改善がいくつかの RCT によって示されてきた[10–13]。一方，生存率の改善や再発抑制効果が一定のサブグループのみにとどまったとの報告もある[14,15]。少数例の RCT の結果を統合するメタアナリシスの結果が 3 篇報告されており[16–18]，いずれもインターフェロン α の有効性を支持している。HBV 陽性患者について R0 切除例における RCT では

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

アデフォビル投与が無再発生存，累積生存向上に寄与した[19]ことが以前より報告されている。根治切除後の核酸アナログ製剤治療は低 HBV-DNA 例においても無再発生存（p＝0.016）および累積生存（p＝0.004）向上に寄与した[20]。根治切除・焼灼療法後早期に核酸アナログ製剤＋ペグインターフェロンα 48 週投与を行った群（early combination）は 1 年後のペグインターフェロン併用群（late combination）・核酸アナログ製剤単独投与群・核酸アナログ製剤非投与群と比較し，B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）減少率，全生存期間，無再発生存期間が有意に良好であったことが 447 例の RCT で報告された[21]。

分子標的治療の補助療法への応用が期待されるなか，世界 202 施設，1,114 例の患者を対象に肝細胞癌に対する肝切除あるいは穿刺局所療法後のソラフェニブ内服の再発抑制効果を検討した大規模 RCT（STORM 試験）の結果が 2015 年に報告されたが，主要評価項目である無再発生存期間中央値が 33.3 カ月 vs. 33.7 カ月で効果は示されず，累積生存でも有意差はなかった[22]。

根治治療後再発予防としての養子免疫療法[23]により再発が抑制されたとの報告があるが，生存率を有意に改善するまでには至っていない。また，acyclic retinoid により無再発生存も累積生存も改善したとの 1996 年の報告[24]を受けて 401 例の患者を peretinoin 300 mg/日投与群，600 mg/日投与群，プラセボ群の 3 群に分けた RCT が報告され，peretinoin 600 mg 群とプラセボ群との間に無再発生存で有意差を認めた[25]。現在 HBV 陽性肝癌根治療法後の第 III 相試験が進行中である。治療後補助療法としてのビタミン K については 4 篇の RCT があるが，有効性は否定的である[26-28]。ビタミンアナログ製剤として，acyclic retinoid とビタミン K を統合解析したメタアナリシスが 1 篇あるが，前者で有効，後者で無効という結果であった[29]。分岐鎖アミノ酸製剤単独の長期投与の生存率の改善効果は明らかではない[30]。分岐鎖アミノ酸製剤＋ACE（angiotensin converting enzyme）阻害薬併用療法による再発抑制効果を示す 1 篇の RCT が報告されたが，治療群の患者数が少数であった[31]。COX2（cyclooxygenase 2）阻害薬であるメロキシカム内服による再発抑制効果が RCT で示されたが，累積生存率は不変であった[32]。この他，^{125}I 密封小線源療法を 3 cm 以下の小肝細胞癌の治療後に用いることで無再発生存も生存も改善することを示した 2 篇の RCT が報告された[33,34]。さらに術後補助療法としての漢方薬（Cinobufacini＋Jiedu 顆粒）[35]，サイトカイン誘導キラー細胞[36]，^{131}I 標識 metuximab[37]，Huaier 顆粒[38]の使用が無再発生存，生存ともに改善することを示す RCT が各々 1 篇ずつ報告されたが単報である。肝切除術前 TACE[39]と肝切除に伴うリンパ節郭清[40]の予後改善効果を検討する RCT が各々 1 篇ずつ報告され，いずれも無再発生存・生存ともに改善効果を認めなかった。

■ 解　説

肝細胞癌に対し切除あるいは穿刺局所療法が根治的に行えた場合でも再発率は極めて高く，再発予防が長期生存には重要である。以前より，HBV や HCV 関連の肝細胞癌では抗ウイルス療法が試されてきた。術後インターフェロン療法は，HBV 陽性肝細胞癌，HCV 陽性肝細胞癌においていくつかの RCT で肯定，否定さまざまな結果が報

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

告されてきたが，3 篇のメタアナリシスすべてで肝切除後あるいは穿刺局所療法後のインターフェロン治療が無再発生存あるいは累積生存の延長に寄与することが示されており，重要視せざるを得ない。ただし，これらメタアナリシスでも RCT だけでなく前向きコホート研究の結果が含まれているものがあり[18,19]，第 4 版を踏襲し，弱い推奨とした。HCV 陽性肝癌根治療法後の DAA 治療は RCT が倫理的に困難であるため「RCT あるいは RCT のみのメタアナリシスを採用する」という方針での採用論文は存在しなかった。HBV 陽性肝癌根治療法後の核酸アナログ製剤についてはアデフォビルの他に 2 篇 RCT が報告されエビデンスレベルは高いが，術後早期にペグインターフェロンを併用するかについては続報が待たれる。

肝切除に限った（穿刺局所療法を含まない）文献検索を行うと，術後補助療法については，TACE などの経肝動脈的治療を含めて複数の RCT が報告されているが，投与経路・方法にかかわらず標準的なプロトコールは確立しておらず，有効とするプロトコールのさらなる検証が必要である。切除・穿刺局所療法・TACE 後の免疫チェックポイント阻害薬の再発予防効果については現在複数の臨床試験が進行中であり，今後の報告が注目されている。

ビタミン K，養子免疫療法，acyclic retinoid，COX2 阻害薬，分岐鎖アミノ酸製剤，^{125}I 密封小線源療法，Huaier 顆粒などについて RCT がみられたが，結果が否定的であったり単報であったりしたために推奨文には反映しなかった。術前補助療法については推奨されるものは存在しなかった。

投票結果

◉推奨文「ウイルス肝炎に起因する肝細胞癌において，肝切除後や穿刺局所療法後の抗ウイルス療法は，再発抑制や生存率の向上に寄与する可能性がある」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
28.6%（6 人）	71.4%（15 人）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：21 名（COI にて棄権：3 名）

■ 参考文献

1）Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. Ann Surg Oncol 2010; 17: 3137–44. PMID: 20602260

2）Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, Kohno H, Nagasue N. Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials. Cancer 2001; 91: 2378–85. PMID: 11413528

3）Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Arch Surg 1998; 133: 183–8. PMID: 9484732

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

4) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, Matsuyama Y, Imamura H, Sano K, et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. Hepatology 2006; 44: 891–5. PMID: 17006925
5) Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, Ii T, Yagi M, Matsui O, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994; 20: 295–301. PMID: 8045490
6) Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, Yamanoi A, Uchida M, Ono T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). Hepatogastroenterology 1996; 43: 1405–9. PMID: 8975939
7) Wang Z, Ren Z, Chen Y, Hu J, Yang G, Yu L, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study. Clin Cancer Res 2018; 24: 2074–81. PMID: 29420221
8) Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, Kirzin S, Fallik D, Pruvot FR, et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1247–61. PMID: 12755838
9) Peng BG, He Q, Li JP, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. Am J Surg 2009; 198: 313–8. PMID: 19285298
10) Sun HC, Tang ZY, Wang L, Qin LX, Ma ZC, Ye QH, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 458–65. PMID: 16557381
11) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Kinoshita H. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. Br J Surg 2002; 89: 418–22. PMID: 11952580
12) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, Tai DI, Sheen IS, Lin DY, et al. Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. Cancer 2004; 100: 376–82. PMID: 14716774
13) Chen LT, Chen MF, Li LA, Lee PH, Jeng LB, Lin DY, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. Ann Surg 2012; 255: 8–17. PMID: 22104564
14) Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lam CM, Poon RTP, Ng IOL, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2007; 245: 831–42. PMID: 17522506
15) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al.; HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. Hepatology 2006; 44: 1543–54. PMID: 17133492
16) Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Ge YS. Effects of interferon alpha treatment on recurrence and survival after complete resection or ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2009; 124: 2982–8. PMID: 19296539
17) Singal AK, Freeman DH Jr, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 851–8. PMID: 20659285
18) Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. J Hepatol 2010; 52: 889–94. PMID: 20395009
19) Huang G, Lau WY, Wang ZG, Pan ZY, Yuan SX, Shen F, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Ann Surg 2015; 261: 56–66. PMID: 25072444
20) Huang G, Li PP, Lau WY, Pan ZY, Zhao LH, Wang ZG, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

trial. Ann Surg 2018; 268: 943–54. PMID: 29521740
21) Qi W, Zhang Q, Xu Y, Wang X, Yu F, Zhang Y, et al. Peg-interferon and nucleos(t)ide analogue combination at inception of antiviral therapy improves both anti-HBV efficacy and long-term survival among HBV DNA-positive hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy/ablation. J Viral Hepat 2020; 27: 387–96. PMID: 31755220
22) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al.; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1344–54. PMID: 26361969
23) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 802–7. PMID: 11022927
24) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1561–7. PMID: 8628336
25) Okita K, Izumi N, Matsui O, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, et al.; Peretinoin Study Group. Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Gastroenterol 2015; 50: 191–202. PMID: 24728665
26) Hotta N, Ayada M, Sato K, Ishikawa T, Okumura A, Matsumoto E, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2007; 54: 2073–7. PMID: 18251162
27) Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Suzuki H, Yanagisawa M, Nakajima H, et al. Preventive effects of vitamin K on recurrent disease in patients with hepatocellular carcinoma arising from hepatitis C viral infection. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 518–22. PMID: 17376044
28) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2011; 54: 532–40. PMID: 21574174
29) Chu KJ, Lai EC, Yao XP, Zhang HW, Lau WY, Fu XH, et al. Vitamin analogues in chemoprevention of hepatocellular carcinoma after resection or ablation--a systematic review and meta-analysis. Asian J Surg 2010; 33: 120–6. PMID: 21163409
30) The San-in Group of Liver Surgery. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. Br J Surg 1997; 84: 1525–31. PMID: 9393270
31) Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Yamazaki M, et al. Combination of branched-chain amino acids and angiotensin-converting enzyme inhibitor suppresses the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma: a randomized control trial. Oncol Rep 2011; 26: 1547–53. PMID: 21874260
32) Takami Y, Eguchi S, Tateishi M, Ryu T, Mikagi K, Wada Y, et al. A randomised controlled trial of meloxicam, a Cox-2 inhibitor, to prevent hepatocellular carcinoma recurrence after initial curative treatment. Hepatol Int 2016; 10: 799–806. PMID: 26846471
33) Chen K, Xia Y, Wang H, Xiao F, Xiang G, Shen F. Adjuvant iodine-125 brachytherapy for hepatocellular carcinoma after complete hepatectomy: a randomized controlled trial. PLoS One 2013; 8: e57397. PMID: 23468980
34) Chen K, Chen G, Wang H, Li H, Xiao J, Duan X, et al. Increased survival in hepatocellular carcinoma with iodine-125 implantation plus radiofrequency ablation: a prospective randomized controlled trial. J Hepatol 2014; 61: 1304–11. PMID: 25064436
35) Zhai XF, Chen Z, Li B, Shen F, Fan J, Zhou WP, et al. Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. J Integr Med 2013; 11: 90–100. PMID: 23506690
36) Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2015; 148: 1383–91.e6. PMID: 25747273

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

37) Bian H, Zheng JS, Nan G, Li R, Chen C, Hu CX, et al. Randomized trial of [^{131}I] metuximab in treatment of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation. J Natl Cancer Inst 2014; 106: dju239. PMID: 25210200
38) Chen Q, Shu C, Laurence AD, Chen Y, Peng BG, Zhen ZJ, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial. Gut 2018; 67: 2006–16. PMID: 29802174
39) Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, Ikeda H, Nakahashi Y, Hirohara J, et al. A prospective randomized controlled trial of preoperative whole-liver chemolipiodolization for hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 2012; 57: 1404–12. PMID: 22271410
40) Wu X, Li B, Qiu J, Shen J, Zheng Y, Li Q, et al. Hepatectomy versus hepatectomy with lymphadenectomy in hepatocellular carcinoma: a prospective, randomized controlled clinical trial. J Clin Gastroenterol 2015; 49: 520–8. PMID: 25564411

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 49　肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する有効な治療法は何か？

推　奨

肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する治療は，初回治療時の治療アルゴリズムに準ずることを推奨する。　（強い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

肝細胞癌に対する肝切除後の治療成績について，1980 年代に比べ 1990 年代の累積生存率は著明な改善を認めるものの，切除後の無再発生存率には差はないことから，初回治療後の再発治療の進歩が長期予後の改善に寄与するとされる[1)]。

■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版の CQ54 に基づいて本 CQ は作成された。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し，403 篇が抽出された。そのなかから「エンドポイントを無再発生存率か全生存率に設定したコントロール群を伴う RCT あるいは non-RCT を採用する」という方針の下に一次選択で 38 篇，二次選択で 13 篇を新たに採用した。第 3 版（CQ55，CQ56）で採用された 16 篇のうち 9 篇と第 4 版の二次選択の 13 篇のうち 12 篇を採用し，計 34 篇を採用した。

今回の二次選択 13 篇の内訳は，RCT 1 篇，non-RCT 10 篇（バイアスを適切に調整した報告は 6 篇），メタアナリシスは 2 篇で前回に比べサンプル数が多い報告が多くみられた。しかし，今回 RFA 後再発治療に関する論文はみられず，第 4 版で採用した論文をそのまま採用した。肝外再発に関しては，肝外転移に関する CQ14 があるため，第 4 版で採用した肝外病変に対する治療に関する文献 1 篇を除外した。

肝細胞癌に対する肝切除後，おおよそ 2 年で 50%，5 年で 80%の症例に再発を認めるとされている。肝細胞癌に対する肝切除後再発の特徴は肝内再発の頻度が高いことであり，初回再発の 90%以上が肝内再発で，またそのほとんどが肝単独再発であるとされる。肝切除後の肝再発については，転移によるものに加え，切除後の残存肝からの新しい肝細胞癌の発生（異時多中心性再発）が寄与するとされている。異時多中心性再発に対する治療方針は，理論的には初発時のそれと同じになる（背景肝の発癌リスクの経時的な変化がないと仮定した場合）。しかし，日常の臨床病理学的な検討からは，これらと肝内転移による再発の鑑別は困難であるため，初発の肝細胞癌に対する治療方針とどのように異なる態度をとるべきかが問題となる。

肝単独再発に対して治療群と未治療群，あるいは肝切除と他の治療を比較した検討は後ろ向きのコホート研究にとどまり，したがって各治療の適応症例の選択というバ

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

イアスがかかっている。これらの背景因子を考慮して多変量解析を行った報告はいくつかあり，いずれも再切除が非切除に対する独立した予後良好因子であったとしている[2,3]が，出版バイアスの可能性については考慮が必要である。再発肝細胞癌に対する再肝切除症例の予後予測因子の検討についての数十篇の報告（後ろ向きのコホート研究，または治療前後の比較のみ）があるが，再肝切除後の生存予後は同じ施設の初発肝細胞癌に対する切除後のそれとほぼ同等である。初回切除から再肝切除までの期間がこれらの比較では無視されていることを考慮すると，再肝切除後の良好な結果は再切除症例の選択バイアスを反映したものと考えられる。おそらく，初発時と同様の適応基準により症例選択をすることにより，事実上，異時多中心性発生による再発症例に対して選択的に切除を施行していると考えられる。切除後の予後予測因子としては，初回切除時と同様に脈管侵襲の有無が共通して挙げられており，また初回切除から再発までの期間（1年未満と以上で区分）が予後予測因子となっているとする報告が多いのも，前述の推測の傍証と考えられる。

肝細胞癌治療後の肝内再発に対する治療として，主に肝切除，RFA，TACE，肝移植，薬物療法などが挙げられ，それぞれの治療成績を比較した多くの報告があった。今回RCTは1篇のみで，ミラノ基準内の肝細胞癌に肝切除を繰り返した場合とRFAを繰り返した場合の累積生存と無再発生存は同等であるとの報告であった[4]。TACEに関して，初発肝細胞癌と再発肝細胞癌にTACEを施行した場合，患者背景の傾向スコアマッチング後の成績は同等であったことより初発肝細胞癌に対するTACE治療ガイドラインは再発肝細胞癌にも適用されうるとの報告があった[5]。

●肝切除後再発肝細胞癌

肝切除後の再発肝細胞癌（肝単独再発）に対する治療を比較した報告が散見される。再切除例と非切除治療例の成績の比較では，再切除群が予後良好と報告されている[2,3,6]。ただし，再発例のうち実際に切除の適応となった症例は11～30%程度にとどまる。再肝切除後の予後予測因子としては初回肝切除時と同様に，脈管侵襲，残肝機能，腫瘍数が挙げられているが[2,3,6–9]，さらに再発までの期間が短いと予後不良であると一貫して報告されている[2,3,6,8,9]。肝切除後の再発肝細胞癌に対する治療法と予後との関係を報告した論文は2篇みられ，2篇とも再発に対する治療法自体が予後予測因子であると報告している[10,11]。肝切除後再発肝細胞癌に対するRFAの検討はいくつかあり，予後予測因子の検討では腫瘍径やAFP，また再肝切除症例と同様に初回切除から再発までの期間により予後が左右されるとするものが多い[12]。肝切除後再発肝細胞癌に対して肝切除とRFAを比較した場合，同等の成績であるとの報告がある[13,14]。肝切除とTACE（TACE＋RFA）を比較した論文は4篇あり，3個までの肝内再発は肝切除がTACEより成績は良い[15]との報告や，メタアナリシスで切除はTACEより予後が良い[16]との報告があった。また，Yagiらは年齢，腫瘍サイズ，腫瘍数からなる予測スコアを使用すると，スコア0の患者は肝切除を，スコア2/3の患者はTACEを治療すべきで，スコア1の患者は肝機能に応じて治療法を決定すべきと報告した[17]。腫瘍径5 cm以下の再発肝細胞癌について肝切除とTACE＋RFAを比較した場合，同等

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

の成績であったとの報告もある[18]。一方，肝切除，RFA，および TACE を比較した場合，肝切除および RFA は同等の成績で TACE はそれらより劣るとの報告があった[11,19]。また，ソラフェニブ群とソラフェニブ＋TACE-RFA 群を比較した場合，ソラフェニブ＋TACE-RFA 群の方が生存期間を延長させたとの報告があった[20]。一方，TACE 群と TACE＋ソラフェニブ群を比較した場合，肝切除後の BCLC intermediate stage 再発のなかでも微小脈管侵襲ありの症例や進行再発癌（門脈腫瘍栓や肝外転移を伴う）では TACE＋ソラフェニブ群の方が成績が良かったとの報告があった[21]。

●穿刺局所療法後再発肝細胞癌

穿刺局所療法後の再発肝細胞癌に関して Rossi らが，肝細胞癌に RFA を繰り返した 696 例について検討したところ，初回治療の 3 年および 5 年再発率は 70.8%，81.7%（年率について，局所再発 6.2%，他部位再発 35%）であった。3 年および 5 年の全生存率と無病生存率は，それぞれ 67.0%，40.1%および 68.0%，38.0%であった[22]。Portolani らが，Group 1：穿刺局所療法〔経皮的エタノール注入（PEI）：24 例，RFA：12 例〕後再発に肝切除（36 例），Group 2：肝切除後再発で再切除（26 例），Group 3：肝切除後再発で穿刺局所療法（31 例）について検討したところ，1，3，5 年生存率についてグループ間で有意差はなかった（Group 1：92%，73%，43%，Group 2：95%，73%，31%，Group 3：96%，78%，41%）[23]。Okuwaki らによると，肝細胞癌に RFA を行った 115 例の他部位再発は 59 例（51.3%）に認め，他部位再発後における 1，3，5 年生存率はそれぞれ 92.7%，55.4%，43.7%であった。また，他部位再発に対して RFA を行った群では TACE を行った群に比べて有意に生存率が高かった（3 年生存率：77.2% vs. 28.5%）[24]。穿刺局所療法後の再発に対する治療法として外科治療（移植を含む）と穿刺局所療法が比較検討された報告が 2 篇みられた[25,26]。Imai らは，RFA 後の再発肝細胞癌に対して肝切除と RFA を比較したところ，無病生存率，累積生存率ともに有意な差を認めず，局所再発に対して一部の症例では切除が推奨されるが，RFA も許容範囲内の長期予後であった[25]。Xie らは，RFA 後の再発肝細胞癌に対して外科切除（移植を含む）と RFA を比較したところ，無病生存率，累積生存率ともに有意な差を認めず，RFA 後局所再発に対しては RFA が第一選択で適応外であれば切除を検討すべきと結論づけている[26]。いずれの論文でも，穿刺局所療法は外科切除と同等の成績を示した。

●肝切除または穿刺局所療法後再発肝細胞癌

肝細胞癌に対して肝切除もしくは RFA 後の肝内再発をまとめて報告した論文は 3 篇みられた。Eisele らは肝内再発に対して RFA と再肝切除を行った 2 群を比較し，予後に差はないと報告した[27]。Chan らは肝移植，肝切除，RFA を行った 3 群を比較し，移植または肝切除が予後良好で肝切除が不可能であれば肝移植が有用であると報告した[28]。Ma らは肝切除もしくは RFA 後の肝内再発に対してサルベージ肝移植は再切除に比べて無病生存期間，全生存期間が優れており，再切除後の再発では移植不可能な再発が多く，適切な時期にサルベージ肝移植を行うことが重要と報告した[29]。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

●穿刺局所療法または TACE 後再発肝細胞癌

今回，RFA または TACE 後の再発についての報告が 1 篇あった。Orimo らは，RFA または TACE 後の肝内再発に対して肝切除を行った場合と未治療の肝細胞癌に対して肝切除をした場合で長期と短期の治療成績は同等であったことから，RFA または TACE 後の肝内再発に対して肝切除は容認できると報告した[30]。

●再発肝細胞癌に対する肝移植

肝移植における脳死肝ドナーの圧倒的な不足という事情を鑑みて，初発肝細胞癌に対しては肝切除を行い，その後の経過中に再発を認め腫瘍が移植の適応基準内（ミラノ基準）の場合に移植を行うという方針も主張されており，サルベージ肝移植と呼ばれている。しかし，この方針の是非は，初発の肝細胞癌に対して肝切除と肝移植の双方が適応であった場合に，最初から肝移植を行うか，初回は肝切除を行うかという議論であり，他項に譲った。一方，再発時の腫瘍条件が肝移植適応基準内であった症例に対しての肝移植の是非は議論すべき問題である。再発肝細胞癌に対して肝移植と肝切除を比較した報告は 3 篇（2 篇のメタアナリシスを含む）ある。再発肝細胞癌に対する肝移植は肝切除と比較して全生存期間は同等で手術関連合併症は肝切除よりも劣っているが，無病生存期間の面では利点があると報告している[31–33]。肝切除後の再発肝細胞癌に対して肝切除，肝移植，RFA，TACE，薬物療法を比較した場合，肝切除と肝移植は同等の成績であったと報告されている[34]。全体的な生存率とドナー不足の現状を考えると，依然として肝切除は再発肝細胞癌の重要なオプションであるといえる。

●肝外再発

肝外再発に関しては，肝外転移に関する CQ14 を参照されたい。

■ 解　説

前述のサイエンティフィックステートメントで検討した肝切除後・穿刺局所療法後の再発肝細胞癌治療におけるエビデンスは，いずれも初回肝細胞癌の治療アルゴリズムに大きく逸脱する報告はなく，肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する治療は初回肝細胞癌の治療アルゴリズムに準するべきであると考えられた。ただし，初回治療直後の早期再発など再発時期によっては治療アルゴリズムを逸脱することも考慮してもよい。

推奨決定会議では，「推奨文に対するエビデンスの総括」について，再発肝癌に対して治療アルゴリズムに準じて行うことが再発の抑制と生存期間の延長につながるかどうかの報告がなく，関連する RCT とメタアナリシスが少ないことから「エビデンスの強さ C」であるが，治療アルゴリズムに準じた場合の不利益が少なく日常臨床では再発時に治療アルゴリズムに準ずることが多いことを考慮して投票が行われた。

投票結果

◉推奨文「肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する治療は，初回治療時の治療アルゴリズムに準ずることを推奨する」について委員による投票の結果，強い推奨となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

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
95.7%（22人）	4.3%（1人）	0%（0名）	0%（0名）

投票総数：23名

■ 参考文献

1) Taura K, Ikai I, Hatano E, Fujii H, Uyama N, Shimahara Y. Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old. Ann Surg 2006; 244: 265–73. PMID: 16858190
2) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. Ann Surg 1999; 229: 216–22. PMID: 10024103
3) Chen WT, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 414–20. PMID: 15063895
4) Xia Y, Li J, Liu G, Wang K, Qian G, Lu Z, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020; 6: 255–63. PMID: 31774468
5) Kim DS, Lim TS, Jeon MY, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Transarterial chemoembolization in treatment-naïve and recurrent hepatocellular carcinoma: a propensity-matched outcome analysis. Dig Dis Sci 2019; 64: 3660–8. PMID: 31187326
6) Yoh T, Seo S, Taura K, Iguchi K, Ogiso S, Fukumitsu K, et al. Surgery for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Achieving Long-term Survival. Ann Surg 2021; 273: 792–9. PMID: 31058698
7) Shimada M, Takenaka K, Taguchi K, Fujiwara Y, Gion T, Kajiyama K, et al. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1998; 227: 80–5. PMID: 9445114
8) Roayaie S, Bassi D, Tarchi P, Labow D, Schwartz M. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular cancer: a Western experience. J Hepatol 2011; 55: 346–50. PMID: 21147184
9) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003; 238: 703–10. PMID: 14578733
10) Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. Ann Surg 2015; 261: 947–55. PMID: 25010665
11) Wang K, Liu G, Li J, Yan Z, Xia Y, Wan X, et al. Early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy treated with re-hepatectomy, ablation or chemoembolization: a prospective cohort study. Eur J Surg Oncol 2015; 41: 236–42. PMID: 25434327
12) Yang W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Gao W, Wang YB, et al. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence. AJR Am J Roentgenol 2006; 186（5 Suppl）: S275–83. PMID: 16632688
13) Chan ACY, Poon RTP, Cheung TT, Chok KSH, Chan SC, Fan ST, et al. Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. World J Surg 2012; 36: 151–6. PMID: 22030561
14) Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kim YS, Lee WJ, et al. Repeated hepatic resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: a propensity score matching study. Radiology 2015; 275: 599–608. PMID: 25559235
15) Midorikawa Y, Takayama T, Moriguchi M, Yagi R, Yamagishi S, Nakayama H, et al. Liver resection versus embolization for recurrent hepatocellular carcinoma. World J Surg 2020; 44: 232–40.

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

PMID: 31605170
16) Wang DY, Liu L, Qi XS, Su CP, Chen X, Liu X, et al. Hepatic re-resection versus transarterial chemoembolization for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after initial resection: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16: 5573-8. PMID: 26225712
17) Yagi R, Midorikawa Y, Moriguchi M, Nakayama H, Aramaki O, Yamazaki S, et al. Liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma to improve survivability: a proposal of indication criteria. Surgery 2018; 163: 1250-6. PMID: 29452700
18) Peng Z, Wei M, Chen S, Lin M, Jiang C, Mei J, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation versus hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma after initial surgery: a propensity score matching study. Eur Radiol 2018; 28: 3522-31. PMID: 29536241
19) Ho CM, Lee PH, Shau WY, Ho MC, Wu YM, Hu RH. Survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after primary hepatectomy: comparative effectiveness of treatment modalities. Surgery 2012; 151: 700-9. PMID: 22284764
20) Peng Z, Chen S, Wei M, Lin M, Jiang C, Mei J, et al. Advanced recurrent hepatocellular carcinoma: treatment with sorafenib alone or in combination with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation. Radiology 2018; 287: 705-14. PMID: 29390197
21) Peng Z, Chen S, Xiao H, Wang Y, Li J, Mei J, et al. Microvascular invasion as a predictor of response to treatment with sorafenib and transarterial chemoembolization for recurrent intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Radiology 2019; 292: 237-47. PMID: 31135299
22) Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. Hepatology 2011; 53: 136-47. PMID: 20967759
23) Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A, Grazioli L, Frassi E, Gheza F, et al. Sequential multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma: the role of surgery as rescue therapy for failure of percutaneous ablation therapies. J Surg Oncol 2009; 100: 580-4. PMID: 19697354
24) Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, Hidaka H, Tanaka Y, Takada J, et al. Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2747-53. PMID: 19603009
25) Imai K, Beppu T, Chikamoto A, Mima K, Okabe H, Hayashi H, et al. Salvage treatment for local recurrence of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy. Hepatol Res 2014; 44: E335-45. PMID: 24552247
26) Xie X, Jiang C, Peng Z, Liu B, Hu W, Wang Y, et al. Local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment choice and outcome. J Gastrointest Surg 2015; 19: 1466-75. PMID: 26014717
27) Eisele RM, Chopra SS, Lock JF, Glanemann M. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma confined to the liver with repeated resection and radiofrequency ablation: a single center experience. Technol Health Care 2013; 21: 9-18. PMID: 23358055
28) Chan AC, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Chiu DW, Poon RTP, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation? Liver Transpl 2013; 19: 411-9. PMID: 23447460
29) Ma KW, Chok KSH, She WH, Chan ACY, Cheung TT, Dai WC, et al. Defining optimal surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis. Liver Transpl 2018; 24: 1062-9. PMID: 29451360
30) Orimo T, Kamiyama T, Yokoo H, Wakayama K, Shimada S, Einama T, et al. Salvage hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation and/or transcatheter arterial chemoembolization: a propensity score-matched analysis. Dig Surg 2018; 35: 427-34. PMID: 28903105
31) Kostakis ID, Machairas N, Prodromidou A, Stamopoulos P, Garoufalia Z, Fouzas I, et al. Comparison between salvage liver transplantation and repeat liver resection for recurrent hepato-

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

cellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Transplant Proc 2019; 51: 433-6. PMID: 30879559

32) Wang HL, Mo DC, Zhong JH, Ma L, Wu FX, Xiang BD, et al. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage liver transplantation or curative locoregional therapy. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e14498. PMID: 30813151

33) Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, Bhangui P, Salloum C, Gavara CG, et al. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: an intent-to-treat analysis. Liver Transpl 2017; 23: 1553-63. PMID: 28945955

34) Tranchart H, Chirica M, Sepulveda A, Massault PP, Conti F, Scatton O, et al. Long-term outcomes following aggressive management of recurrent hepatocellular carcinoma after upfront liver resection. World J Surg 2012; 36: 2684-91. PMID: 22851144

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 50 肝移植後，どのように経過観察するか？

推　奨

肝切除後・穿刺局所療法後と同様，初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

肝細胞癌に対して肝移植を行っても一定の確率で再発を認めることから，肝移植後の経過観察および再発後の治療の選択が重要である。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は今回の改訂に際し，第 5 版で新設されたものである。「肝細胞癌」「肝移植」「サーベイランス」をキーワードとして，2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに報告された論文について検索し，341 篇が抽出された。そのなかから「経過観察の画像診断の方法について述べたものを採用する」という方針の下に一次選択で 7 篇，二次選択で 1 篇[1]を採用した。肝移植後の至適経過観察法に関するエビデンスレベルの高い論文は存在しなかったが，経過観察の重要性に関しては異論がなく，改訂委員会で協議の結果「肝癌再発の経過観察のプロトコールと再発率が記載されている観察研究あるいは RCT」を追加することとなった。肝移植後肝癌再発に対する予防，治療に関する CQ51，CQ52 の採用論文のなかから上記を満たす文献を 11 篇[2–12]追加し，さらにそのうちの 1 篇[12]に引用されていた経過観察のプロトコールに関する後ろ向き観察研究を 1 篇[13]追加して，最終的に計 13 篇を採用した。

肝移植が臨床応用された初期においては，肝細胞癌に対する肝移植は高率に移植後再発を来していたことからその移植成績は不良であったが，ミラノ基準をはじめとした肝細胞癌に対する移植適応基準を設けることにより，肝細胞癌を合併していない患者と同等の移植成績が得られている。一方で，肝移植後の累積肝癌再発率は 12.5〜21.4％と報告[1–13]され決して少なくない。また，経過観察法に関しても術後早期に関しては少なくとも 3〜6 カ月間隔の画像検査，腫瘍マーカーを軸になされている[1–13]ことが多いが，定まったものはない。

Liu[1]らの単施設後ろ向き研究では，125 例の肝細胞癌患者（ミラノ基準外 37 例：29.6％を含む）に対して肝移植を施行し，胸腹部 CT あるいは胸部 CT と腹部 MRI 画像を術後 3 カ月毎に 5 年間，それ以降は 6 カ月毎に実施することの有用性を検討した。平均 84.3 カ月の観察期間において 24 例（19.2％）の再発を認め，2 年以内に 14 例（11.2％），3〜5 年までに 9 例（7.2％），5 年以降に 1 例（0.8％）再発を認めた。Frailty

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

model を用いて解析したところ，3〜12 カ月間隔のサーベイランスでは，無再発生存期間に差は認められなかったとしている。また，24 例の再発例のうち，1 例を除くすべての症例で追加治療が行われたが，再発後の生存期間中央値は 14 カ月であった。本報告では，画像撮影回数を減らしてもサーベイランスの利益を損なうことはなく，検査に伴う患者負担の軽減につながると結論しているが，少なくない再発率と再発後の予後が不良であることを考慮すると，解釈には注意を要する。また，Hwang[13] らの単施設後ろ向き研究では，肝細胞癌に対して生体肝移植を行った 334 症例において，移植後 5 年間は 1〜3 カ月毎の腫瘍マーカー測定，3〜6 カ月毎の腹部骨盤部 dynamic CT と胸部 X 線，追加検査として 4〜12 カ月毎の胸部単純 CT を行い，5 年目以降も定期的に採血，画像検査を用いた経過観察を行ったところ，周術期死亡 16 例を除いた 318 例における肝癌再発は平均 77 カ月の観察期間において 68 例（21.4%）であったと報告している。また，このうちミラノ基準内肝細胞癌に対する肝移植後では 243 例中 36 例に再発が認められ，3 年以内の再発が 30 例と多かったが 3 年以降でも散発的に 6 例に再発を認めた。一方，ミラノ基準外肝細胞癌においては全例 3 年以内の再発であり，このうち Asan 基準内（腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍個数 6 個以内）では 33 例中 3 例に，Asan 基準外では 42 例中 29 例に再発を認め，Asan 基準外では有意に再発率が高かったとしている。再発リスクに応じた経過観察法を提唱するとともに，ハイリスク症例における術後 3 年間の綿密な経過観察の重要性ならびにミラノ基準内であっても長期的な経過観察の必要性を指摘している。

■ 解　説

肝移植後再発の早期発見が予後を改善するというエビデンスは乏しいが，限局した再発巣であれば切除も考慮されることや全身薬物療法による治療機会が得られる点において，移植後の経過観察は他の肝細胞癌の根治治療後と同様に重要であると考えられる。米国の NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでは，移植後 2 年間は 3〜6 カ月間隔での AFP 測定ならびに CT，MRI を，それ以後は 6〜12 カ月間隔で経過観察を行うことが提唱されているが，その根拠となる論文は示されていない。

肝移植後の経過観察法に関するエビデンスは少なく，改訂委員会では弱く推奨するのか，強く推奨するのかで議論が分かれた。移植後の再発率は 2 割程度で移植の適応基準を遵守すれば再発率は低く，また，移植後 1 年を過ぎればさらに再発は少なくなること，再発パターンとして肝外転移が多いことについて議論となったが，最終的には，NCCN のガイドラインにおいても肝移植後 2 年間は 3〜6 カ月毎の画像による経過観察が推奨されていること，肝移植の場合は再発時の治療法は異なることもあるが，同じ肝細胞癌を扱っており再発を発見する方法論は同じと考えられることより，肝切除や穿刺局所療法で得られたエビデンスを外挿することに問題がないことを確認し，投票となった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

投票結果

◉推奨文「肝切除後・穿刺局所療法後と同様，初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する」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%（25 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：25 名

＊＊＊

肝移植後にも肝切除後・穿刺局所療法後と同様，最低でも超高危険群に準じた厳密な経過観察が必要である。

■ 参考文献

1) Liu D, Chan AC, Fong DY, Lo CM, Khong PL. Evidence-based surveillance imaging schedule after liver transplantation for hepatocellular carcinoma recurrence. Transplantation 2017; 101: 107-11. PMID: 28009758
2) Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, Barba GL, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. Liver Transpl 2005; 11: 497-503. PMID: 15838913
3) Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Gaudio MD, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. Ann Surg 2008; 248: 857-62. PMID: 18948815
4) Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplantation 2010; 89: 227-31. PMID: 20098287
5) Kohli V, Singhal A, Elliott L, Jalil S. Antiviral therapy for recurrent hepatitis C reduces recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. Transpl Int 2012; 25: 192-200. PMID: 22151471
6) Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, García-Caparrós C, O'Beirne J, Poyato-González A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2013; 59: 1193-9. PMID: 23867318
7) Kornberg A, Witt U, Kornberg J, Friess H, Thrum K. Treating ischaemia-reperfusion injury with prostaglandin E1 reduces the risk of early hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 1101-10. PMID: 26282466
8) Zhang Q, Chen H, Li Q, Zang Y, Chen X, Zou W, et al. Combination adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a preliminary open-label study. Invest New Drugs 2011; 29: 1360-9. PMID: 21809025
9) Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. Transplantation 2016; 100: 116-25. PMID: 26555945
10) Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, Ferrín G, Álamo JM, Ayllón MD, et al. Impact of early initiated everolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Transplantation 2018; 102: 2056-64. PMID: 29757893
11) Xu SL, Zhang YC, Wang GY, Yang Q, Liu B, Zhang J, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Res

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 674–81. PMID: 27825633
12) Jung DH, Tak E, Hwang S, Song GW, Ahn CS, Kim KH, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence. Liver Transpl 2018; 24: 932–45. PMID: 29710388
13) Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Ha TY, Song GW, et al. Risk-based long-term screening for hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation. Transplant Proc 2013; 45: 3076–84. PMID: 24157040

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 51 肝移植後の有効な再発予防法は何か？

推　奨

肝移植後の mTOR 阻害薬による管理は肝細胞癌の再発を抑制する。

（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

第 4 版の CQ53 と同様の CQ である。肝細胞癌合併肝硬変肝不全に対する肝移植後の問題点の一つは肝細胞癌の再発である。肝移植後の免疫抑制は拒絶反応の予防のため必須であるが，同時に腫瘍の進展に寄与する可能性がある。以下のステートメントは肝移植後の免疫抑制薬の管理の違いによって再発が予防されるか，という観点で論じた。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までの間に発表された論文について検索し，108 篇が抽出された。そのなかから 11 篇が一次選択され，そこから 1 篇の RCT，1 篇のメタアナリシス，2 篇の後ろ向きコホートの計 4 篇を採用した。また，第 4 版で選択されていた 14 篇をそのまま採用とし計 18 篇を採用した。

近年，免疫抑制と抗腫瘍効果を併せ持つ mTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬による肝細胞癌に対する肝移植後の管理についての報告が蓄積されている。2005 年頃より，mTOR 阻害薬が肝移植後の肝細胞癌再発率低下に寄与する可能性を示唆する観察研究[1–4]が報告されるようになった一方で，一部では否定的な報告も認められた[5]。近年，Geissler ら[6]は mTOR 阻害薬であるシロリムス（SRL）の使用について多施設共同 RCT を行い，肝移植 525 例について SRL 使用群 261 例，未使用群 264 例の移植後 3 年無再発生存率はそれぞれ 80.6%，72.3%，5 年生存率はそれぞれ 79.4%，70.3%と有意差を認めた。ただし全期間での無再発生存率，全生存率には差を認めなかった。またミラノ基準外の症例では 1 年生存率のみそれぞれ 97.2%，90.0%と有意差を認めた。さらに Jeng ら[7]は，同じく mTOR 阻害薬であるエベロリムス（EVR）使用群と未使用群の安全性と有効性を検証した多施設共同 RCT を行い，このうち移植前より肝細胞癌を有していた EVR 使用群 56 例と未使用群 62 例とのサブグループ解析において，術後 12 カ月時点の肝癌再発は EVR 使用群では認められなかったが未使用群で 8.1%に認めたと報告している。

上記に加え，SRL 使用と肝移植後肝細胞癌再発に関するメタアナリシスでは，SRL 使用例は非使用例に比べ 1 年〔オッズ比：4.53，95%信頼区間（CI）：2.31～8.89〕，3

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

年（オッズ比：1.97，95%CI：1.29～3.00），5 年（オッズ比：2.47，95%CI：1.72～3.55）の生存率が改善され，さらに SRL 使用例は非使用例に比べ再発率が減じられる（オッズ比：0.42，95%CI：0.21～0.83）としている。また，SRL 使用の有無による急性細胞性拒絶や肝動脈血栓症などの移植後合併症の差はないとしている[8]。同様のメタアナリシスでも SRL 使用例はカルシニューリン阻害薬（CNI）使用例に比べ再発率（オッズ比：0.30，95%CI：0.16～0.55），再発関連死亡（オッズ比：0.29，95%CI：0.12～0.70），全死亡（オッズ比：0.35，95%CI：0.20～0.61）は有意に低かった[9]。さらに近年のメタアナリシスで，SRL と EVR を含む mTOR 阻害薬を肝移植後 6 カ月以内に投与開始された症例では，mTOR 阻害薬使用例で拒絶反応を増加させることなく 1 年（オッズ比：1.09，95%CI：1.01～1.18），3 年（オッズ比：1.1，95%CI：1.01～1.21）の無再発生存率と，1 年（オッズ比：1.07，95%CI：1.02～1.12），3 年（オッズ比：1.1，95%CI：1.02～1.19），5 年（オッズ比：1.18，95%CI：1.08～1.29）の生存率が改善されたとの報告がある[10]。

一方，CNI については以前から使用量と再発の関連について報告がある。Vivarelli らはシクロスポリン A（CyA）を基にした免疫抑制を行った脳死肝移植 70 例（7 例で再発）について後ろ向きに検討を加え，ミラノ基準内外，病理学的脈管侵襲の有無，肝細胞癌の組織学的分化度などの因子を含めて検討を行ったところ，多変量解析で CyA に対する曝露が高い場合，再発の可能性が上昇すると報告した。曝露量は，測定ポイントにおける CyA の血中濃度と結果時間から台形公式（trapezoidal rule）により，血中濃度の時間曲線下面積（area under the blood concentration time curve；AUC）を求め，経過観察時間で除したものと本報告中では定義されている[11]。同グループは，CyA（79 例）とタクロリムス（Tac）（60 例）を合わせた後報にて，CyA 220 ng/mL そして Tac 10 ng/mL を閾値とした同様の解析を行い，CNI に対する過度の曝露が再発率と関連があるとしている[12]。血中濃度の測定方法は統一され，諸因子を含めた多変量解析がなされているものの他病死は除外されており，拒絶反応に関する詳述はない。Rodríguez-Perálvarez らはミラノ基準内における 5 年再発率は CNI 高用量曝露（Tac 平均トラフ＞10 ng/mL もしくは CyA 平均トラフ＞300 ng/mL）36 例は 22.0%であり，低用量曝露 106 例の 7.0%と比べ有意に高率であったと報告している[13]。

■ 解　説

第 3 版では，CNI に対する過度の曝露が肝移植後の再発と関連するという結果を基に推奨文が作成され，第 4 版では mTOR 阻害薬の有無による RCT の結果から SRL の有用性が示され推奨文を変更し，今回は mTOR 阻害薬の有用性を支持するエビデンスが追加された。

免疫抑制薬は移植後の拒絶反応を抑制するために必須である。免疫抑制薬の種類の選択，維持レベルの血中濃度の調整は病態に応じて行われている。また，終生におよぶ免疫抑制による感染症のリスクや，腎機能障害などの副作用の蓄積を極力避けるため，過度の投与は回避するのが通常である。しかし再発を抑制する意図で過度に低用

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

量での投与を試み，拒絶反応により移植片を失ってしまっては元も子もないため，濃度の調節のみに再発抑制効果を期待する戦略は好ましいとはいえない。mTOR 阻害薬は免疫抑制，抗癌作用の両者を併せ持つため肝細胞癌に対する肝移植後の管理としてはより可能性のある薬剤である。殺細胞性抗癌薬を用いた肝細胞癌に対する肝移植後の術後補助療法の RCT，システマティックレビューでその有用性も報告されていたが，本邦では肝細胞癌に対する術後補助療法のエビデンスもなく今回の推奨文には反映しなかった[14,15]。また，HBV 関連肝細胞癌に対する肝移植後のステロイド投与のない免疫抑制薬レジメン[16]，HCV 関連肝細胞癌に対する肝移植後のインターフェロン治療[17]，周術期のプロスタグランディン E1 使用[18]についても報告があったが，いずれも後ろ向きの検討であり単一施設からの報告であったため，推奨文には反映しなかった。今回，有用性が示された mTOR 阻害薬であるが，本邦で保険収載されたのは 2018 年 2 月であり，まだ長期の使用経験がないことも考慮して投票が行われた。

投票結果

◉推奨文「肝移植後の mTOR 阻害薬による管理は肝細胞癌の再発を抑制する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
4.2%（1 名）	91.7%（22 名）	4.2%（1 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

■ 参考文献

1) Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AMJ, Gutfreund K, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. Transplantation 2007; 83: 1162-8. PMID: 17496530
2) Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplantation 2010; 89: 227-31. PMID: 20098287
3) Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2010; 51: 1237-43. PMID: 20187107
4) Álamo JM, Bernal C, Marín LM, Suárez G, Serrano J, Barrera L, et al. Antitumor efficacy of mammalian target of rapamycin inhibitor therapy in liver transplant recipients with oncological disease: a case-control study. Transplant Proc 2012; 44: 2089-92. PMID: 22974919
5) Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, Ferrín G, Álamo JM, Ayllón MD, et al. Impact of early initiated everolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Transplantation 2018; 102: 2056-64. PMID: 29757893
6) Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. Transplantation 2016; 100: 116-25. PMID: 26555945
7) Jeng LB, Lee SG, Soin AS, Lee WC, Suh KS, Joo DJ, et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. Am J Transplant 2018; 18: 1435-46. PMID: 29237235

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

8) Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Liver Transpl 2012; 18: 62-9. PMID: 21964956
9) Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 411-9. PMID: 23278125
10) Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2019; 49: 1260-73. PMID: 30989721
11) Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, Barba GL, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. Liver Transpl 2005; 11: 497-503. PMID: 15838913
12) Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Gaudio MD, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. Ann Surg 2008; 248: 857-62. PMID: 18948815
13) Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, García-Caparrós C, O'Beirne J, Poyato-González A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2013; 59: 1193-9. PMID: 23867318
14) Zhang Q, Chen H, Li Q, Zang Y, Chen X, Zou W, et al. Combination adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a preliminary open-label study. Invest New Drugs 2011; 29: 1360-9. PMID: 21809025
15) Lin HS, Wan RH, Gao LH, Li JF, Shan RF, Shi J. Adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2015; 14: 236-45. PMID: 26063023
16) Wei Q, Xu X, Wang C, Zhuang R, Zhuang L, Zhou L, et al. Efficacy and safety of a steroid-free immunosuppressive regimen after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Gut Liver 2016; 10: 604-10. PMID: 27074818
17) Kohli V, Singhal A, Elliott L, Jalil S. Antiviral therapy for recurrent hepatitis C reduces recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. Transpl Int 2012; 25: 192-200. PMID: 22151471
18) Kornberg A, Witt U, Kornberg J, Friess H, Thrum K. Treating ischaemia-reperfusion injury with prostaglandin E1 reduces the risk of early hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 1101-10. PMID: 26282466

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

CQ 52 肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？

推　奨

1．肝移植後の再発に対しては可能であれば再発病巣の切除を，不可能であれば薬物療法を考慮する。（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

2．mTOR 阻害薬非使用例においては投与を考慮する。（弱い推奨，エビデンスの強さ C）

■ 背　景

第 4 版の CQ55 と同様の CQ である。肝細胞癌合併肝硬変肝不全に対する肝移植後の再発は一定の確率で存在するがその治療法について示されたものはない。再発時の患者の状態と再発部位で治療方針が決定される。以下のステートメントは肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か，という観点で論じた。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて，2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までの間に発表された論文について検索し，108 篇が抽出された。そのなかから 11 篇を一次選択し，最終的に第 4 版で採用となっている 2 篇のメタアナリシスと，再発後の分子標的治療薬投与に関する 2 篇の後ろ向き研究の計 4 篇を採用した[1–4]。

de'Angelis らのメタアナリシスでは，肝移植後の再発肝細胞癌に対する治療法の安全性と有効性について 61 篇の研究について解析されている[1]。移植後の肝細胞癌の平均再発率は 16%，移植から再発までの期間の中央値は 13 カ月（2 カ月～132 カ月），67%が肝外再発で，再発後の生存期間中央値は 12.97 カ月であった。肝内外の限局した再発に対する切除 27 例の生存期間中央値は 42 カ月で，重篤な術後合併症もなく，術後死亡もなかったとしている。また，切除の対象とならない全身性の転移に対してソラフェニブ単剤で治療された 76 例もしくは mTOR 阻害薬が併用された 68 例の生存期間中央値はそれぞれ 12.1 カ月，18.2 カ月であった。主な副作用は，消化器症状，手足症候群，高血圧，倦怠感などで，副作用のため 42.1%は減量が必要とされ 9.6%は治療が中断されている。ソラフェニブと mTOR 阻害薬の併用についての 23 件の研究のうち 6 件は重篤な副作用が出現したと報告しており 4 例が死亡していた。他の治療による生存期間中央値は TACE（40 例）で 11.2 カ月，全身化学療法（35 例）で 5.79 カ月，best supportive care（54 例）で 3.3 カ月と報告している。

Mancuso らのメタアナリシスでは，移植後の再発肝細胞癌に対するソラフェニブの安全性と生存について 17 件の研究が選択され解析されている[2]。移植から再発までの期間は中央値で 13.6 カ月（7 カ月～38.1 カ月），肝内再発，肝内外再発，肝外再発は中央値でそれぞれ 14.5%，26.2%，56.8%であった。ソラフェニブの Grade 3 以上の副作

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

用発生頻度（中央値）は倦怠感 16.1%，消化管毒性 18%，皮膚障害 22.5%で，心血管系は 0%であった。副作用のため，42.8%は減量が必要とされ，31.9%は中断されていた。113 例は mTOR 阻害薬と併用されており，2 例（1.8%）が消化管出血で死亡しているため，その併用に対しては注意を喚起している。生存について記載のあった 8 件で解析された 1 年生存率は 63%（18〜90%）と報告している。

上記のメタアナリシスの後に Xu ら[3]は，肝細胞癌合併肝硬変に対する生体肝移植後に免疫抑制薬として mTOR 阻害薬であるシロリムスを使用しなかった症例において，肝癌再発後にシロリムス投与に変更した症例では変更しなかった症例よりも再発後の生存期間が優位に延長（中央値：12 カ月 vs. 8 カ月，p＝0.039）したと報告している。また Jung ら[4]は，肝移植後の肝細胞癌再発症例に対するソラフェニブと mTOR 阻害薬の有用性を，両剤の使用の有無で 4 群（両剤投与なし：139 例，mTOR 阻害薬のみ：16 例，ソラフェニブのみ：54 例，両剤投与あり：23 例）に分けて比較検討を行い，再発後生存期間はソラフェニブ投与の有無では差は認められなかった（ハザード比：1.25，95%CI：0.91〜1.73，p＝0.18）が，mTOR 阻害薬投与では有意に改善し（ハザード比：2.25，95%CI：1.58〜2.92，p＜0.001），また mTOR 阻害薬投与群におけるソラフェニブ投与の有無では再発後生存期間に差はなかった（p＝0.26）と報告している。

■ 解　説

肝移植は，癌病巣のみならず癌発生の母地である病的肝を含めた全肝を摘出した後に同所性に置換する。その後に認められる再発病巣は，既に血中に存在していた癌細胞の播種性の病変であると考えられている。ただし肝内再発はその播種性病変の一環か，グラフトにおける肝炎の再燃，肝硬変への進行に伴う *de novo* 発癌の可能性も否定しえない。近年，肝移植後の再発に対する治療報告も蓄積しつつあるが，RCT や大規模前向き研究はない。以上より，今回の採用論文は，前回採用された後ろ向き報告をまとめたメタアナリシスに加え，mTOR 阻害薬使用と肝癌再発後の予後に言及した後ろ向き研究 2 篇を追加し，「弱い推奨」とした。

治療別にみると肝内もしくは肝外の孤立性病変に対する切除成績が最も優れていたが，再発形式，再発部位，患者背景など相応のバイアスを考慮し，推奨文では「可能であれば」と付記した。肝内転移巣に対しては TACE の治療報告が多く，また近年では RFA の報告も蓄積しつつある。いずれも重篤な合併症の報告はないが，肝移植における胆道再建法は，胆管胆管吻合のみならず胆管空腸吻合が行われている症例も少なくないことより，TACE，RFA は胆管炎や肝膿瘍などの重篤な合併症を招く可能性も否定できないため，その点を考慮し推奨とはしなかった。

転移が全身に広がっている場合，殺細胞性抗癌薬による全身化学療法よりも分子標的治療薬であるソラフェニブの方が生存期間中央値が良好であったが，副作用のために減量もしくは中止せざるを得ない症例も報告されている。また，免疫抑制薬として mTOR 阻害薬を併用した場合の生存期間中央値は良好との報告もあり，mTOR 阻害薬非使用例においては mTOR 阻害薬併用への変更も考慮してよいと考えられる。しかし，ソラフェニブと mTOR 阻害薬の併用に関する安全性ならびに有効性は確立し

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ておらず，有害事象による死亡例の報告もあり注意を要する。ソラフェニブ以外の分子標的治療薬に関してはレゴラフェニブに関する観察研究が 1 篇報告されていたが，対照群のない単アーム研究であり今回は採用とはしなかった[5]。免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブの臓器移植歴のある患者への使用は，臨床試験上の除外基準となっていたこと，また腎移植歴のある患者に対して類薬を投与した際に移植臓器拒絶反応の発現が報告され医薬品リスク管理計画（RMP）に重要な潜在的リスクと記載されていることから，注意が必要である。いずれにせよ，進行肝細胞癌に対する新規薬物療法の出現により，肝移植後再発肝癌における使用に関しても今後の症例の蓄積と予後の検討が必要である。

投票結果

◉推奨文 1「肝移植後の再発に対しては可能であれば再発病巣の切除を，不可能であれば薬物療法を考慮する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
4.2%（1 名）	95.8%（23 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

◉推奨文 2「mTOR 阻害薬非使用例においては投与を考慮する」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

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
0%（0 名）	100%（24 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：24 名

■ 参考文献

1) de'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a systematic review. World J Gastroenterol 2015; 21: 11185–98. PMID: 26494973
2) Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, Perricone G, Enea M, Galvano A, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2015; 47: 324–30. PMID: 25641331
3) Xu SL, Zhang YC, Wang GY, Yang Q, Liu B, Zhang J, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 674–81. PMID: 27825633
4) Jung DH, Tak E, Hwang S, Song GW, Ahn CS, Kim KH, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence. Liver Transpl 2018; 24: 932–45. PMID: 29710388
5) Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, Sanduzzi-Zamparelli M, Bhoori S, Amaddeo G, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Am J Transplant 2019; 19: 3176–84. PMID: 31365177

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝癌診療ガイドライン 2021 年版の外部評価

佐野圭二*，伊佐山浩通**，國分茂博***，
坂巻顕太郎†，杉原健一††，原留弘樹†††

目　的

今回の第 5 版改訂においても，第 4 版（2017 年）までのガイドライン公表の際と同じく外部評価を行った。平成 14 年度に公益財団法人日本医療機能評価機構が開始した EBM 普及推進事業〔Minds（マインズ）：Medical Information Network Distribution Service〕がガイドラインについて 2014 年に定めた「診療上の重要度の高い医療行為について，エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価，益と害のバランスなどを考慮し，最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで，患者と医療者の意思決定を支援する文書」[1]という定義に照らし合わせて今回の内容を客観的かつ多角的に評価し，ガイドラインにフィードバックさせることが目的である。ただし今回も第 4 版に対する外部評価の際と同じくガイドライン公表直前に行われることとなり，次回改訂の参考とされることを目的とした。

評価方法

外部評価委員として，今回のガイドライン改訂に携わっていない肝臓専門評価者（肝癌専門医）3 名（内科，外科，放射線科各 1 名），専門外評価者（肝癌診療を専門としないが臨床ガイドラインに精通する医師）として 2 名（内科，外科各 1 名）と生物統計専門家 1 名の計 6 名が選任された。その 6 名によって独立した評価を行い，その評価を集積して解析した。

今回も診療ガイドラインを評価するツールとして，第 4 版と同様 AGREE II[2]を用いて評価した（**表 1**）。AGREE II においては領域別に質問が分類されており各質問項目について 7 段階で評価する。AGREE II の領域は，「対象と目的（3 項目）」「利害関係者の参加（3 項目）」「作成の厳格さ（8 項目）」「提示の明確さ（3 項目）」「適用可能性（4 項目）」「編集の独立性（2 項目）」の 6 領域（計 23 項目）に分けられている。各項目は，総合評価の最後の質問を除いて，「全くあてはまらない（1 点）」から「強くあてはまる（7 点）」までの 7 段階で評価される。そして最後に総合評価として 2 つの質問があり，この 2 つの質問のうち 1 つはガイドライン全体の質を「低い（1 点）」から「高い（7 点）」までの 7 段階で評価し，最後に「推奨する」「推奨する（条件付き）」「推奨しない」の 3 段階で推奨度を評価する（**表 1**）。各項目の評価点から各領域の満点を 100％とした獲得点数をパーセンテージに変換したスコア（領域別スコア，scaled domain score）を計算し，そのスコアを基にガイドラインの優れている領域と劣っている領域を，各項目に記載欄が設けられているコメントとと

* Keiji Sano，帝京大学医学部外科学講座　教授
** Hiroyuki Isayama，順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学　教授
*** Shigehiro Kokubu，新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター　センター長
† Kentaro Sakamaki，横浜市立大学データサイエンス推進センター 特任准教授
†† Kenichi Sugihara，東京医科歯科大学　名誉教授
††† Hiroki Haradome，北里大学放射線診断科　教授

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

もに評価した。

今回の外部評価において，評価ツールも評価者も第 4 版と同一である点から，今回の評価と以前の評価を比較し，さらに特記すべきと考えられる変化に関して記載を加えた。

結　果

領域ごと，項目ごとの得点と領域別スコアを**表 1** に示す。各領域での専門外評価者の評価は，肝臓専門評価者と比較して，領域 4「提示の明確さ」，領域 5「適用可能性」でそれぞれ 16%，20%ずつ低かった（**表 1**）。評価者全体の領域別スコアを検討すると，領域 2「利害関係者の参加（64%）」と領域 5「適用可能性（53%）」が低評価であったが，総じて第 4 版よりも改善している印象であった（**図 1**）。

項目ごとの評価として，評価者全員で特に評価が低かった（スコア率 60%以下）項目は 4 つあり，第 4 版の 6 項目に比較すると減少した。領域 2「利害関係者の参加」においては項目 5「対象集団（患者，一般市民など）の価値観や希望が調べられた」が 19%と第 4 版よりもさらに低く評価された。第 4 版同様ガイドライン改訂委員に患者代表が選ばれておらず，加えて日本肝臓学会総会での公聴会，日本肝臓学会ホームページ上でのパブリックコメント募集のいずれもが会員対象であったため，患者の声がいまだ反映できていない状況が改善されていないと判断されたことがその理由である。領域 3「作成の厳密さ」では，項目 11「推奨の作成にあたって健康上の利益，副作用，リスクが考慮されている」の評価が肝臓専門評価者（67%）と専門外評価者（44%）で分かれたが，特に専門外評価者から「利益の記載に比して合併症・副作用の記載に乏しい CQ が多い」と指摘された。領域 5「適用可能性」では 4 項目のうち 2 項目で低評価であった。まず項目 18「ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている（56%）」と項目 20「推奨の適用に対する潜在的な資源の影響が考慮されている（33%）」では，第 4 版同様移植医療，分子標的治療薬，粒子線治療など高度・高額医療において治療可能施設の充足度やコストベネフィット・保険適用に関する記載が不十分であると評価された。

第 4 版と比較して高評価であった項目として，まず領域 1 の項目 1「ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている」と項目 3「ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者，一般市民など）が具体的に記載されている」がある。いずれも今回巻頭の「総論」に明記されていることが評価された。また領域 3「作成の厳密さ」の項目 7「エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている（78%）」と項目 8「エビデンスの選択基準が明確に記載されている（86%）」の評価は第 4 版と比較して評価が上がった。これは巻頭の「改訂作業の実際（各論）」に文献検索式についての記載が復活したこと（項目 7），そして Abstract Table を用いたエビデンス評価の方法が詳細に記載されていること（項目 8）を反映していると思われる。しかし評価者より今回使用した文献の検索エンジン（PubMed や Cochrane など）を記載すべきと指摘があった。領域 5「適用可能性」の項目 21「ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている（61%）」においても評価が上がった。第 4 版では全項目中最低評価であったが，今回「総論」に「出版後のガイドラインのモニタリング」との項目を立てて論じられ高評価となった。しかし専門外評価者からは「モニタリング・監査を具体的にどのように行うかに関する記載がない」などまだ不十分との評価（44%）であった。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

表1　AGREE II での各項目におけるスコア率

Domain（領域）		Item（項目）	評価項目［日本語暫定訳］
1 Scope and Purpose（対象と目的）	1	The overall objective(s) of the guideline is(are) specifically described.	ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。
	2	The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。
	3	The population(patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者，一般市民など）が具体的に記載されている。
2 Stakeholder Involvement（利害関係者の参加）	4	The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	ガイドライン作成グループには，関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。
	5	The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	対象集団（患者，一般市民など）の価値観や希望が調べられた。
	6	The target users of the guideline are clearly defined.	ガイドラインの利用者が明確に定義されている。
3 Rigour of Development（作成の厳密さ）	7	Systematic methods were used to search for evidence.	エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。
	8	The criteria for selecting the evidence are clearly described.	エビデンスの選択基準が明確に記載されている。
	9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	エビデンス総体（body of evidence）の強固さと限界が明確に記載されている。
	10	The methods for formulating the recommendations are clearly described.	推奨を作成する方法が明確に記載されている。
	11	The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	推奨の作成にあたって，健康上の利益，副作用，リスクが考慮されている。
	12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。
	13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	ガイドラインの公表に先立って，専門家による外部評価がなされている。
	14	A procedure for updating the guideline is provided.	ガイドラインの改訂手続きが示されている。
4 Clarity of Presentation（提示の明確さ）	15	The recommendations are specific and unambiguous.	推奨が具体的であり，曖昧でない。
	16	The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	患者の状態や健康上の問題に応じて，異なる選択肢が明確に示されている。
	17	Key recommendations are easily identifiable.	重要な推奨が容易に見つけられる。
5 Applicability（適用可能性）	18	The guideline describes facilitators and barriers to its application.	ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。
	19	The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。
	20	The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	推奨の適用に対する，潜在的な資源の影響が考慮されている。
	21	The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。
6 Editorial Independence（編集の独立性）	22	The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	資金提供者の見解が，ガイドラインの内容に影響していない。
	23	Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され，適切な対応がなされている。
7 Overall Guideline Assessment（ガイドライン全体の評価）	1	Rate the overall quality of this guideline.	このガイドラインの全体の質を評価する。
	2	I would recommend this guideline for use.	このガイドラインの使用を推奨する。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝臓専門			専門外			全体			参考
得点	率	領域別スコア	得点	率	領域別スコア	得点	率	領域別スコア（第 5 版）	第 4 版の領域別スコア
20	94%	85%	20	94%	89%	40	94%	87%	71%
17	78%		19	89%		36	83%		
18	83%		18	83%		36	83%		
18	83%	67%	17	78%	61%	35	81%	64%	72%
7	22%		6	17%		13	19%		
20	94%		19	89%		39	92%		
17	78%	80%	17	78%	78%	34	78%	79%	77%
17	78%		20	94%		37	86%		
15	67%		16	72%		31	69%		
19	89%		19	89%		38	89%		
15	67%		11	44%		26	56%		
17	78%		19	89%		36	83%		
19	89%		17	78%		36	83%		
20	94%		18	83%		38	89%		
18	83%	85%	15	67%	69%	33	75%	77%	80%
18	83%		15	67%		33	75%		
19	89%		16	72%		35	81%		
14	61%	63%	12	50%	43%	26	56%	53%	43%
17	78%		11	44%		28	61%		
9	33%		9	33%		18	33%		
17	78%		11	44%		28	61%		
20	94%	94%	20	94%	92%	40	94%	93%	76%
20	94%		19	89%		39	92%		
18	83%		18	83%		36	83%		

Yes	3		Yes	3		Yes	6	
Yes with modification	0		Yes with modification	0		Yes with modification	0	
No	0		No	0		No	0	

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

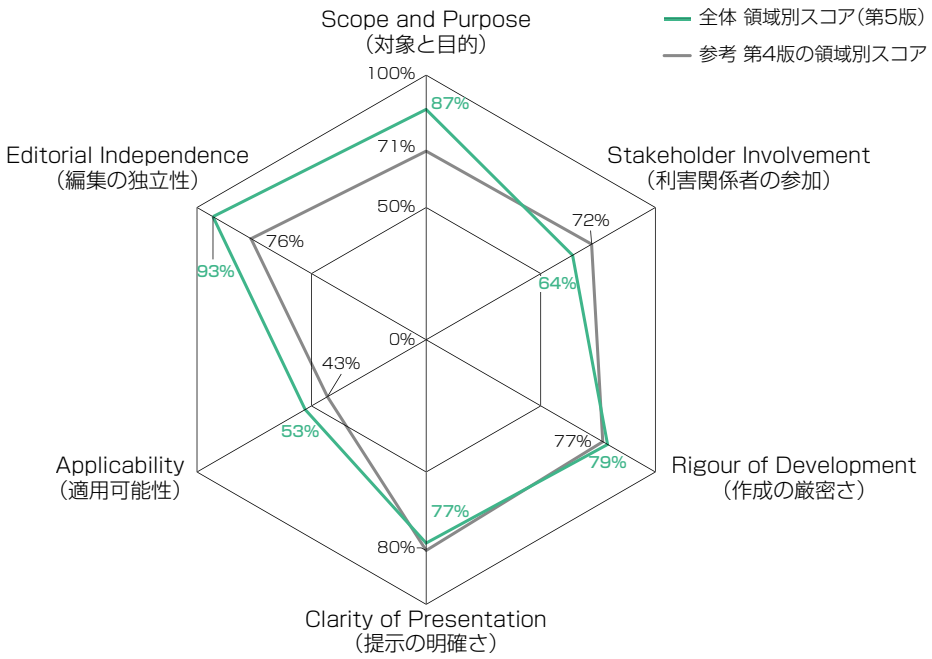


図 1　領域別スコア

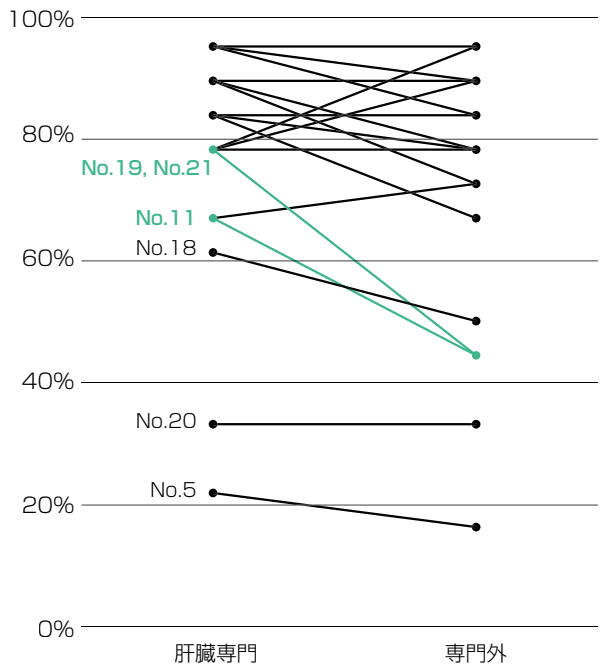


図 2　肝臓専門評価者と専門外評価者による各項目別スコアの相違
緑線：肝臓専門評価者と専門外評価者の評価が 20%以上乖離したもの

肝臓専門評価者と専門外評価者を比較してその評価が20%以上乖離したものは，前述の領域3「作成の厳密さ」の項目 11「推奨の作成にあたって健康上の利益，副作用，リスクが考慮されている」，領域 5「適用可能性」の項目 21「ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている」

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

に加えて，領域 5「適用可能性」の項目 19「どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している」の 3 項目であったが，いずれも専門外評価者の方が低評価であった（**図 2**）。項目 19 に関して特に専門外評価者から，誰でも理解できるよう教育ツール，患者向け解説サイドリーダー（Web 上で公開，パンフレット作成など），アプリなどを用意すべきとの意見が出された。総じて専門医向けに作成されていて，専門外の医師・患者にとって記述が不足している印象がもたれた。

その他，特筆すべきコメントを列挙する。まずガイドラインの題名であるが，「総論」で記載されているように肝内胆管癌の診療ガイドラインが上梓されたこともあり，このガイドラインもはっきりと「肝細胞癌診療ガイドライン」と変更すべきとの意見で一致した。

今回項目 6 でガイドラインの利用者を「肝癌診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての臨床医」と規定しているが，チーム医療を基本とし，またインフォームドコンセントのもと患者自身が治療法を選択する現在の医療において，ガイドラインの対象を他の医療関係者はもとより患者・一般市民も含めるべきとの意見でも一致した。さらに項目 4 に関連して，ガイドラインの作成グループに緩和ケア・看護師・患者などからも選出すべきだとの意見が出された。また項目 16 において，特に年齢に代表されるような患者の状況を加味した治療法の選択についての記載が委員から求められた。

全体的には各 CQ のサイエンティフィックステートメントで推奨の根拠となった主なエビデンスの具体的な統計学的数値を記載してほしいとの意見や，アルゴリズムは CQ の結果を総括したものであるべきはずが「治療アルゴリズム」と章が作成されてアルゴリズムに関する CQ が設定され，さらにその後の治療法別の CQ においても一部重複した CQ が設定されている（移植の適応に関する CQ：CQ13 と CQ26，など），などの指摘があった。その他に細かい点であるが，文言の統一（特に検査に関する文言）がなされていないことも指摘された。

全体評価としては，「ガイドライン全体の質」のスコア率は 83％と第 4 版での 75％を上回っており，「推奨するかどうか」の質問には，全員「推奨する」で，「推奨する（条件付き）」や「推奨しない」の評価はなかった。

まとめ

今回，肝癌診療ガイドライン 2021 年版の外部評価を AGREE II に基づいて行った。次のガイドライン改訂の際に参考にしてもらいたいと考える提案を列挙する。

・ガイドラインの題名を「肝細胞癌診療ガイドライン」と変更する
・ガイドラインの対象集団を臨床医だけでなく患者含め一般市民にまで広げるとともに，そのような人にも Web 上でのサイドリーダー・パンフレット・アプリなどを用いてわかりやすく解説する
・ガイドライン改訂委員につき，緩和ケア・看護師・患者などからも選出する
・当ガイドラインのモニタリング・監査の方法を具体的に決めておく
・各 CQ の推奨文を導き出したエビデンスにつき，より詳細にサイエンティフィックステートメントで説明する
・ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因（コストなど），施設資源・医療経済の観点

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

（特に移植医療・分子標的治療薬・粒子線治療などにおいて）の検討をさらに加える

引用文献

1）森實敏夫，吉田雅博，小島原典子 編．Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014，東京，医学書院，2014.
2）Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. J Clin Epidemiol. 2010; 63: 1308–11. PMID: 20656455

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

資　料

略語一覧

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	米国肝臓病学会
AFP	alpha-fetoprotein	アルファフェトプロテイン
AFP-L3 分画	alpha-fetoprotein isoform, lectin affinity	AFP レクチン分画
BCLC group	Barcelona Clinic Liver Cancer group	—
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン, 臨床疑問
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTAP	CT during arterial portography	経動脈性門脈造影下 CT
CTHA	CT during hepatic arteriography	肝動脈造影下 CT
DAA	direct acting antiviral	直接型抗ウイルス薬
DEB	drug-eluting beads	薬剤溶出性球状塞栓物質
EASL	European Association for the Study of the Liver	欧州肝臓学会
EBM	evidence based medicine	科学的根拠に基づく医療
FDG	^{18}F-fluorodeoxyglucose	^{18}F-フルオロデオキシグルコース
Gd	gadolinium	ガドリニウム
Gd-EOB-DTPA	gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid	(肝細胞特異性 MRI 造影剤)
HBe 抗原	hepatitis B e antigen	B 型肝炎ウイルス e 抗原
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
ICG	indocyanine green	インドシアニングリーン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮像法
NASH	nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
PAI	percutaneous acetic acid injection	経皮的酢酸注入
PEI	percutaneous ethanol injection	経皮的エタノール注入
PET	positron emission tomography	陽電子放出形 CT
PIVKA-II	protein induced by vitamin K absence or antagonist-II	—
PMCT	percutaneous microwave coagulation therapy	経皮的マイクロ波凝固療法
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RECICL	Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver	(肝癌治療効果判定基準)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	(固形がんの効果判定規準)
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼療法
SBRT	stereotactic body radiotherapy	体幹部定位放射線治療
SPIO	superparamagnetic iron oxide	超常磁性酸化鉄
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	肝動脈化学塞栓療法
TAE	transcatheter arterial embolization	肝動脈塞栓療法

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

和文索引

あ

アテゾリズマブ　206, 213
アルゴリズム　25, 75, 208

い

インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法　222
インターフェロン療法　111, 262
異時多中心性再発　268

え

エビデンスレベル　16
　――の定義　20
エピルビシン　185
エンテカビル　105

か

カットオフ値　34
カボザンチニブ　206, 217
下大静脈腫瘍栓　122
外部評価　286
核酸アナログ製剤　104, 105
確定診断　24
肝移植　75, 89
　――，再発　279, 283
　――，適応基準　150
肝外側区域切除　135
肝外転移　67, 75, 92
肝機能評価　127
肝梗塞　99
肝硬度　128
肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズム　25
肝細胞癌治療アルゴリズム　75
肝細胞癌薬物療法アルゴリズム　208
肝腫瘍生検　26
肝障害度　89, 127
肝静脈圧格差　128
肝静脈腫瘍栓　97
肝切除　77, 82, 121
肝切離中出血量　139
肝動注化学療法　86, 222
肝動脈化学塞栓療法　→TACE 参照
肝動脈塞栓療法　→TAE 参照
肝膿瘍　99
肝発癌予防　105, 111, 115
肝部分切除　131, 135
肝予備能　75
肝流入血流遮断　139
間欠的肝流入血流遮断法　139
感度　34
緩和ケア　75

き

機能的残肝容積　128
喫煙　30
球状塞栓物質　184
強度変調放射線治療　230
局所再発　160, 162

く

グリソン鞘一括処理　131

け

系統的切除　131
経過観察　256
　――，肝移植後　275
　――，肝切除後　258
　――，穿刺局所療法後　258
経皮的エタノール注入療法　159
経皮的酢酸注入　159
経皮的マイクロ波凝固療法　159
経門脈性転移　122

こ

コーヒー摂取　115
抗ウイルス療法　105, 111
高位背方切除　132
高危険群　25
骨シンチグラフィー　67
骨転移　67, 244

さ

サーベイランス　24, 256
サルベージ肝移植　270
再肝切除　269
再発治療　256
　――，肝移植後　283
　――，肝切除後　268
　――，穿刺局所療法後　268
再発予防　256
　――，肝移植後　279
　――，肝切除後　262
　――，穿刺局所療法後　262
在院日数　143

し

シクロスポリン　280
シスプラチン　186
シロリムス　279
ジェルパート　185
持続的ウイルス陰性化　104
手術　127
腫瘍径　75, 121
腫瘍数　75, 121
腫瘍栓　122
腫瘍内血流　226
腫瘍濃染　180
腫瘍マーカー　24, 30, 40
重粒子線治療　238
出血量　139
術前補助化学療法　147
術前放射線治療　147
術中超音波　131
焼灼マージン　169
焼灼療法　77, 82
診断オッズ比　34
腎機能低下患者　63
腎性全身性線維症　64, 174

す

スクリーニング　30
スタチン　116
推奨の強さ　16

せ

生体ドナー　152
穿刺局所療法　158
線量体積ヒストグラム　230
全脳照射　245

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

そ

ソラフェニブ　206, 213
創部合併症　143
造影超音波　46, 169

た

タクロリムス　280
ダウンステージング　154
多価不飽和脂肪酸　115
多血性肝細胞癌　180
多孔性ゼラチン粒　184
体幹部定位放射線治療　230, 232
待機的肝切除　143
単発肝細胞癌　77
炭素イオン線治療　238
胆管内腫瘍栓　122
胆汁漏　143

ち

治療効果判定　40
　――，TACE　191
　――，穿刺局所療法　173
　――，薬物療法　226
中心静脈圧　139
中等度のエビデンス　20, 21
超音波ガイド　169
超音波検査　24, 30
超高危険群　25
直接型抗ウイルス薬　104

つ

強いエビデンス　20, 21

て

テノホビル　105
定位放射線治療　245
典型的肝細胞癌　46

と

ドキソルビシン　185
ドレーン　143
凍結融解壊死療法　162
透析患者　63
疼痛緩和　244
動脈相　51
特異度　34

ね

年齢　75

の

脳死ドナー　152
脳転移　67, 244

は

破裂肝細胞癌　121
播種　92
肺転移　67, 92
敗血症　143

ひ

ビタミン K　263
非代償性肝硬変　90, 150

ふ

部分切除　131
副腎転移　92
腹腔鏡下肝切除　135
腹腔ドレーン　143
分岐鎖アミノ酸製剤　116, 263
分子標的治療薬　213

へ

ベイズの定理　36
ベバシズマブ　206, 213
ペルフルブタンマイクロバブル　26, 170
平衡相　51
片葉流入血流遮断法　139

ほ

補助療法　147
放射線塞栓療法　186
放射線治療　230

ま

幕内基準　128
慢性肝疾患　36

み

ミラノ基準　74, 89, 150, 154
ミリプラチン　186
脈管侵襲　75, 97, 121
脈管内腫瘍栓　181

め

メトホルミン　116
免疫チェックポイント阻害薬　206

も

門脈圧亢進症　77, 127
門脈合併切除　132
門脈腫瘍栓　97, 181
門脈侵襲　121
門脈相　51

や

薬物療法　206

よ

予後（ベースラインリスク）に関するエビデンス　21
予後改善効果　147
陽子線治療　238
陽性尤度比　34
弱いエビデンス　20, 21, 22

ら

ラジオ波焼灼療法　→RFA 参照
ラミブジン　105
ラムシルマブ　206, 217

り

リピオドール　184
リンパ節転移　92
利益相反　13
粒子線治療　230, 238

れ

レゴラフェニブ　206, 217
レンバチニブ　206, 213

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

欧文索引

A

Abstract Table　18
AFP　24, 25, 30, 34, 40
AFP-L3 分画　25, 34
AGREE II　286

B

B 型肝炎ウイルス　→HBV 参照
B 型肝硬変　105
B 型慢性肝炎　105
BCLC ステージングシステム　181

C

C 型肝炎ウイルス　→HCV 参照
C 型肝硬変　111
C 型慢性肝炎　111
Child-Pugh 分類　75, 89, 127, 159
Choi 基準　226
COI　13
conventional TACE（cTACE）　184
cooling effect　166
counterstaining 法　132
CVP　139

D

DAA　104
DEB-TACE　184
Delphi 法　16
drug-eluting beads（DEB）　184
dual-energy CT　191
dynamic CT　25, 30, 46, 173, 191
dynamic MRI　25, 46, 191

E

EASL 基準　226
eGFR　64
evidence based medicine（EBM）　15

F

FDG-PET　67, 192
fusion imaging　169

G

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI　25, 46, 56
GRADE システム　15

H

HBP hypointense nodule without APHE　56
HBV　30, 104, 105
HCV　30, 104, 111
hospital volume　129

I

ICG 15 分停滞率　127
ICG 負荷試験　128

L

lead-time bias　31
learning curve　136

M

modified RECIST　173, 226
mTOR 阻害薬　279
multi-detector-row CT　48

P

PAI　159
PEI　159
performance status　121
PET/CT　68
PIVKA-II　25, 34
PMCT　159
Pringle 法　139

R

RECICL　173, 226
RECIST　226
RFA　82, 159, 162
——, 併用　166

S

SBRT　230, 232
SPIO 造影剤　47
STORM 試験　263
SURF 試験　78, 160
SVR　104

T

TACE　82, 86, 147, 178
——不応　200
——不適　202
——, 併用　166
TAE　147, 178
TARE　186

W

washout　51
Web-based Guideline 作成システム　16

数字

5-5-500 基準　75, 89, 150
^{90}Yttrium　99, 186
^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィー　128

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

肝癌診療ガイドライン 2021 年版

2005 年 2 月 28 日　第 1 版（2005 年版）発行
2009 年 11 月 24 日　第 2 版（2009 年版）発行
2013 年 10 月 15 日　第 3 版（2013 年版）発行
2017 年 10 月 20 日　第 4 版（2017 年版）発行
2020 年 2 月 20 日　第 4 版補訂版（2017 年版補訂版）発行
2021 年 10 月 25 日　第 5 版（2021 年版）第 1 刷発行
2022 年 6 月 10 日　第 3 刷発行

編　者　一般社団法人 日本肝臓学会

発行者　福村　直樹

発行所　金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-31-14
電話　編集（03）3811-7162
　　営業（03）3811-7184
FAX　（03）3813-0288
振替口座　00120-4-151494
http://www.kanehara-shuppan.co.jp/

© 日本肝臓学会，2005，2021
検印省略

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-20440-8　印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY ＜出版者著作権管理機構 委託出版物＞

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は，そのつど事前に，出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088，FAX 03-5244-5089，e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。
乱丁，落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。

WEB アンケートにご協力ください

読者アンケート（所要時間約３分）にご協力いただいた方の中から抽選で毎月10名の方に図書カード1,000円分を贈呈いたします。
アンケート回答はこちらから ➡
https://forms.gle/U6Pa7JzJGfrvaDof8

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

定評ある 金原出版の診療ガイドライン

2022.1

食道癌診療ガイドライン
日本食道学会／編　2017年版
◆B5判 148頁　◆定価3,080円（本体2,800円+税10%）

胃癌治療ガイドライン
日本胃癌学会／編　医師用 2021年7月改訂【第6版】
◆B5判 164頁　◆定価1,650円（本体1,500円+税10%）

大腸癌治療ガイドライン
大腸癌研究会／編　医師用 2022年版
◆B5判 160頁　◆定価1,870円（本体1,700円+税10%）

遺伝性大腸癌診療ガイドライン
大腸癌研究会／編　2020年版
◆B5判 152頁　◆定価1,980円（本体1,800円+税10%）

十二指腸癌診療ガイドライン
十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会／編　2021年版
◆B5判 120頁　◆定価3,300円（本体3,000円+税10%）

肝癌診療ガイドライン
日本肝臓学会／編　2021年版
◆B5判 320頁　◆定価4,180円（本体3,800円+税10%）

肝内胆管癌診療ガイドライン
日本肝癌研究会／編　2021年版
◆B5判 88頁　◆定価3,300円（本体3,000円+税10%）

膵癌診療ガイドライン
日本膵臓学会
膵癌診療ガイドライン改訂委員会／編　2019年版
◆B5判 328頁　◆定価3,740円（本体3,400円+税10%）

頭頸部癌診療ガイドライン
日本頭頸部癌学会／編　2018年版
◆B5判 192頁　◆定価3,520円（本体3,200円+税10%）

肺癌診療ガイドライン
悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む
日本肺癌学会／編　2020年版
◆B5判 496頁　◆定価4,950円（本体4,500円+税10%）

乳癌診療ガイドライン
日本乳癌学会／編　2018年版

①治療編　◆B5判 400頁　◆定価5,500円（本体5,000円+税10%）

②疫学・診断編　◆B5判 320頁　◆定価4,400円（本体4,000円+税10%）

子宮頸癌治療ガイドライン
日本婦人科腫瘍学会／編　2017年版
◆B5判 224頁　◆定価3,520円（本体3,200円+税10%）

子宮体がん治療ガイドライン
日本婦人科腫瘍学会／編　2018年版
◆B5判 264頁　◆定価3,740円（本体3,400円+税10%）

卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン
日本婦人科腫瘍学会／編　2020年版
◆B5判 224頁　◆定価3,740円（本体3,400円+税10%）

腹膜播種診療ガイドライン
日本腹膜播種研究会／編　2021年版
◆B5判 212頁　◆定価3,300円（本体3,000円+税10%）

脳腫瘍診療ガイドライン
1 成人脳腫瘍編　2 小児脳腫瘍編
日本脳腫瘍学会／編　2019年版
◆B5判 208頁　◆定価4,180円（本体3,800円+税10%）

がん免疫療法ガイドライン
日本臨床腫瘍学会／編　第2版
◆B5判 162頁　◆定価2,420円（本体2,200円+税10%）

造血器腫瘍診療ガイドライン
日本血液学会／編　2018年版補訂版
◆B5判 428頁　◆定価5,500円（本体5,000円+税10%）

WHOガイドライン
成人・青年における薬物療法・放射線治療によるがん疼痛マネジメント
木澤 義之・塩川 満・鈴木 勉／監訳
◆B5判 132頁　◆定価2,640円（本体2,400円+税10%）

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン
日本緩和医療学会／編　2020年版
◆B5判 200頁　◆定価2,860円（本体2,600円+税10%）

がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン
2019年版
日本がん看護学会・日本臨床腫瘍学会・日本臨床腫瘍薬学会／編
◆B5判 180頁　◆定価2,420円（本体2,200円+税10%）

金原出版　〒113-0034 東京都文京区湯島2-31-14　TEL03-3811-7184（営業部直通）FAX03-3813-0288
本の詳細、ご注文等はこちらから https://www.kanehara-shuppan.co.jp/

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

ISBN978-4-307-20440-8
C3047 ¥3800E

定価4,180円
（本体3,800円＋税10%）





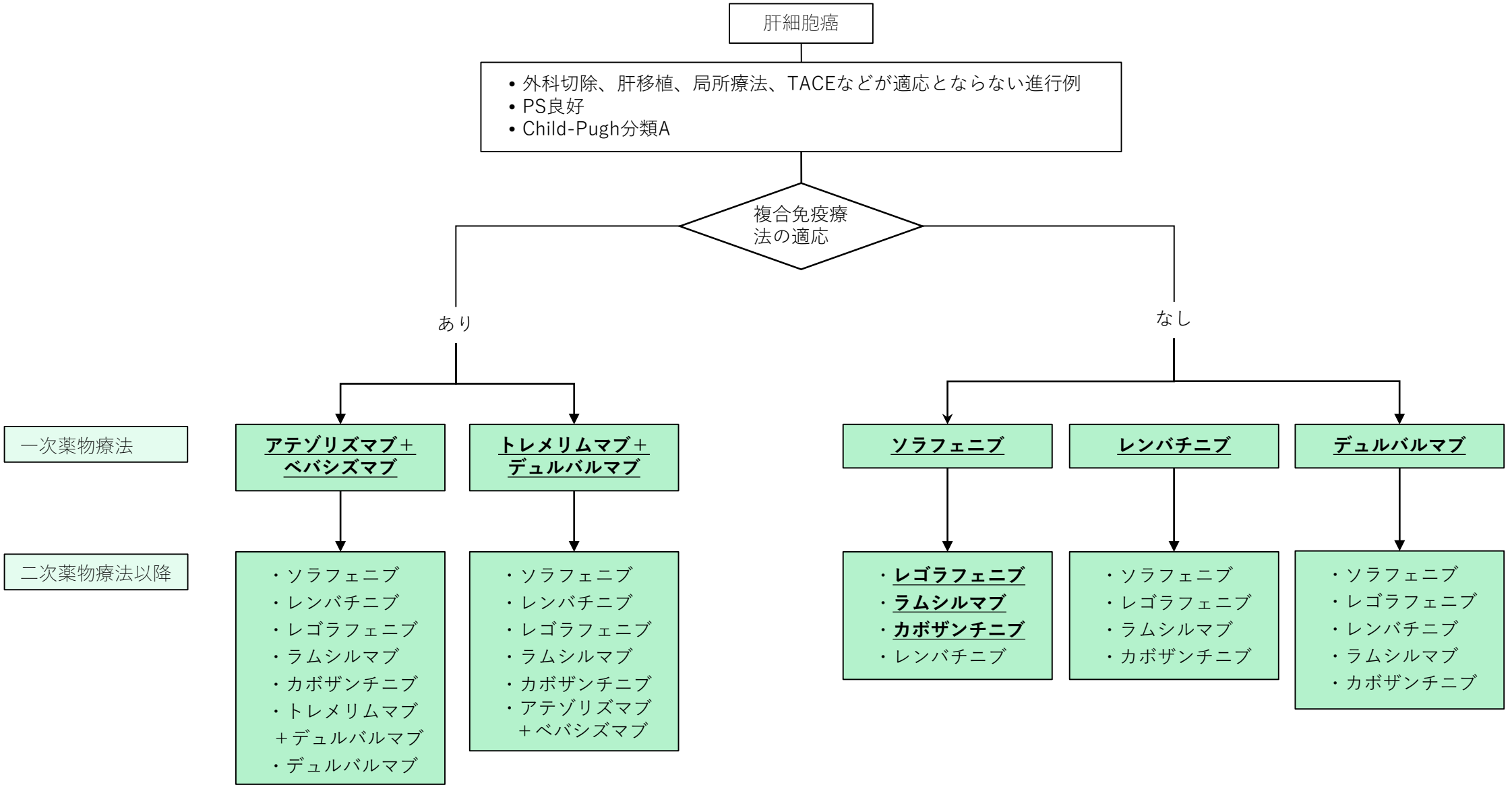


肝癌
診療ガイドライン

2021年版

本PDFの無断複製は，著作権法上での例外（個人利用）を除き禁じられています。

薬物療法アルゴリズム



下線はランダム化比較試験によるエビデンスあり

肝細胞癌薬物療法アルゴリズムの解説

肝細胞癌に対する薬物療法が進歩し，本邦でも既に 6 つの薬物療法が保険収載されていることから，今回薬物療法のアルゴリズムを作製した。CQ38 で推奨された薬物療法の対象症例に対して，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の適応の有無を判断し，適応がある場合は一次薬物療法としてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を行うことを推奨し，自己免疫疾患などの併存疾患のために適応がない場合はソラフェニブまたはレンバチニブを推奨する。二次薬物療法以降に関しては，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法後はエビデンスはないものの，ソラフェニブ，レンバチニブ，レゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブによる治療が考慮される。ソラフェニブ後の二次薬物療法以降としてはレゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブのエビデンスがあり，これらの治療が推奨される。エビデンスはないものの本邦ではレンバチニブによる治療も考慮される。レンバチニブ後の二次薬物療法以降についてはエビデンスはないものの，ソラフェニブ，レゴラフェニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブが考慮される。

委員会では，アルゴリズムにはエビデンスのあるもののみを記載すべきという意見やその場合実臨床でアルゴリズムを使用する際にエビデンスがないものは使用できないなどの誤解を招くのではないかという意見があった。しっかりとしたエビデンスがない薬剤についてはしっかりと記載すべきという意見があり，エビデンスのない薬剤に関しては，保険適用となっているため，使用を妨げるものではないことを付記すべきという意見もあった。最終的にエビデンスがある薬剤については太字と下線で示すことになった。このアルゴリズムに対して委員会で投票を行い，過半数の賛成で承認となった。

＜2023 年 4 月追記＞

2022 年 12 月にデュルバルマブ単剤、2023 年 3 月にトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法が保険適用となったため、CQ39 および薬物療法アルゴリズムの改訂作業を行った。

一次薬物療法に推奨された二つの複合免疫療法の使い分けについては、直接比較ではないもののアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法とトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法の効果を示したいずれの試験も対照治療をソラフェニブとしており、組み入れ基準も似通っていることから、その結果はある程度比較可能であろうという前提のもと、ソラフェニブに対する全生存のハザード比や奏効率においてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法のほうが良好なこと、トレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法に免疫関連有害事象の頻度や全身ステロイド使用割合が高いことなどを勘案し、一次薬物療法としてはまずはアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を検討し、消化管出血のリスクなどによりベバシズマブの使用が適さない場合に、トレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法を推奨すべきではないかという専門家の意見があった。委員会を 2 回開催して議論したが、これらは別の試験であり直接比較ではないので優劣はつけられないという意見、ある程度の比較妥当性はあるものの、統計学的有意差がでないのではないかという意見、免疫関連有害事象に限る

とトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法のほうが頻度は高いものの有害事象全体では Grade 3 以上も含め、両併用療法に差がないという意見があった。ガイドラインの在り方として、このような専門家の意見を積極的に反映し、非専門家に対してより明確な推奨を示すべきという意見があった一方、多少あいまいさは残るが、既存のエビデンスから確実に言える点を中心に推奨に盛り込むべき、という意見もあった。

最終的には今回のマイナー改訂においては 2021 年度版のガイドラインの作成方針に従って、既存のエビデンスから確実に言える点から判断することになり、専門家の意見をより強く反映させるべきか、という問題については次の大改訂の際に改めて協議することになった。上記方針を確認したのち一次薬物療法として、「まずはアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を検討し、ベバシズマブ投与が適さない場合にトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法とする案」と「一次薬物療法にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法またはトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法を並列に推奨する案」に対して委員会で投票を行い，過半数の賛成（4 票 対 17 票　[COI のため棄権 5 票]）で後者が承認となった。二次治療としては 2 つの複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブまたはデュルバルマブによる治療を推奨することになった。

委員会ではアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法とトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法の違いを解説に明記することになったので、下表にそれぞれの試験で報告された結果を比較する [1-3]。

	IMbrave150 試験		HIMALAYA 試験	
治療法	アテゾリズマブ＋ベバシズマブ	ソラフェニブ	トレメリムマブ＋デュルバルマブ	ソラフェニブ
対象	切除不能肝細胞癌（Vp4 を含む）		切除不能肝細胞癌（Vp4 を除く）	
肝予備能	Child-Pugh 分類 A		Child-Pugh 分類 A	
症例数	336	165	393	389
生存期間中央値	19.2 ヵ月	13.4 ヵ月	16.4 ヵ月	13.8 ヵ月
ハザード比	0.65		0.78	
無増悪生存期間中央値	6.9 ヵ月	4.3 ヵ月	3.8 ヵ月	4.1 ヵ月
ハザード比	0.65		0.90	
奏効率	30%	11%	20.1%	5.1%
腫瘍制御率	74%	55%	60.1%	60.7%
PD 率	19%	25%	39.9%	39.3%
免疫関連有害事象に対する全身ステロイド使用割合	12.2%	－	20.1%*	1.9%*

*プレドニゾロン 40mg/日以上の高用量ステロイド使用

■ 参考文献

1） Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020; 382:1894—905. PMID: 32402160

2） Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med Evidence. 2022; 1: DOI:https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070

3） Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022;76 :862-73.

CQ39　切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？

推　奨

切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法またはトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法を推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ A）

複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブまたはデュルバルマブによる治療を推奨する。

（強い推奨，エビデンスの強さ A）

■　背　景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し，最終的に外科切除や肝移植，局所療法，肝動脈化学塞栓療法（TACE）の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような切除不能肝細胞癌に対して分子標的治療薬であるソラフェニブの有効性が 2008 年に報告された。この報告は薬物療法とプラセボを比較した最初の報告である。その後，レゴラフェニブ，レンバチニブ，ラムシルマブ，カボザンチニブ，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法が肝細胞癌の薬物療法として有効性を示した。一次薬物療法として何を推奨すべきか検討する。

■　サイエンティフィックステートメント

第 5 版では，第 4 版の CQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」を一次治療と二次治療に分割し CQ39, 40 とした。これらの CQ に対する検索式については第 4 版の検索式を変更し，CQ39 と CQ40 に関する論文を併せて検索した。2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について 124 篇が抽出された。そのなかから，ランダム化比較試験（RCT）を中心に一次選択で 11 篇を選択し，二次選択でこれらから 9 篇を新たに採用した。これらのうち 6 篇はすでに第 4 版補訂版 Web 改訂版で採用された論文と重複しており，新規追加は 3 篇であった。さらに重要論文として，学会報告 1 篇を採用し，第 5 版では新たに計 4 篇を採用した。第 4 版補訂版 Web 改訂版で採用されている 20 篇から

サブグループ解析など 3 篇を削除し 17 篇を採用し, CQ39, CQ40 として併せて最終的に 21 篇を採用した。この中から一次薬物療法に関連する 11 篇を CQ40 に採用した。

ソラフェニブは，外科切除や肝移植，局所療法，TACE が適応とならない症例のうち，performance status（PS）が良好で，肝機能が Child-Pugh 分類 A の症例を対象として，プラセボと比較して有意に生存期間延長を示した [1,2]。また，システマティックレビューにおいてもソラフェニブの効果と安全性が報告された [3]。

一次治療として，ソラフェニブを対照としてスニチニブ，brivanib，linifanib を比較する RCT が行われたが，いずれも優越性または非劣性を示す有意な結果はみられなかった [4-6]。ソラフェニブに対するエルロチニブの併用効果を検討する RCT が行われたが，有意な生存期間延長を示さなかった [7]。レンバチニブは，ソラフェニブを対照として RCT が行われ，生存期間延長における非劣性を示した [8]。ソラフェニブに対するドキソルビシンの併用効果を検討する RCT が行われたが，有意な延長効果を示さなかった [9]。ニボルマブはソラフェニブを対象として RCT が行われたが，有意な生存期間延長を示さなかった [10]。アテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法は，ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示した [11]。トレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法は、ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示した [12]。デュルバルマブ単剤療法はソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長における非劣性を示した [12]。

■　解　説

近年の肝細胞癌に対する薬物療法の開発は目覚ましく，一次薬物療法としては第 4 版からレンバチニブ，ドキソルビシン併用ソラフェニブ，ニボルマブ，アテゾリズマブの 4 篇の RCT の報告がある。このように多くの RCT の報告が出てきたことより，今回第 3 版で採択されたソラフェニブのサブグループ解析などの 3 篇はエビデンスレベルが高くないために削除した。

ソラフェニブは 2008 年に SHARP 試験としてプラセボと比較して生存期間延長を示し，その後 2009 年に Asia-Pacific 試験として同じく生存期間延長を示した [1,2]。その後既報のシステマティックレビューでもソラフェニブの有効性が示されており [3]，切除不能肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性に関して十分に高いエビデンスがある。本邦では 2009 年 5 月から切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性の報告をきっかけに，ソラフェニブを対照として，スニチニブ，brivanib，linifanib といった分子標的治療薬，ソラフェニブ＋エルロチニブ併用療法，ソラフェニブ＋ドキソルビシン併用療法が検討されたが，いずれの RCT も主要評価項目である生存期間に対する優位性または非劣性を示すことができなかった [4-7,9]。

レンバチニブは，ソラフェニブと比較して主要評価項目である生存期間延長に対する非劣性を示し [8]，2018 年 3 月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。このため，

一次治療としてソラフェニブに加えて，レンバチニブによる治療も用いることができるようになった。

がん薬物療法として，免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療開発が盛んに行われている。肝細胞癌の一次薬物療法として免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが検討されたが，ソラフェニブを対照として行われた RCT では生存期間延長効果を示さなかった [10]。その後免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブと血管新生阻害薬であるベバシズマブとの併用療法は，ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示し [11]，2020 年 9 月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。これまでの一次薬物療法としてソラフェニブまたはレンバチニブが用いられてきたが，ソラフェニブと比較してアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法が有意な生存期間延長を示していること，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法をレンバチニブと直接比較する RCT は行われていないが，レンバチニブはソラフェニブに対して生存期間延長の優越性を示すことができず非劣性のみしか示すことが出来ていないことから，一次薬物療法としてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を推奨した。

ただし，自己免疫疾患などの併存症のためアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法による治療が適さないと判断されるような症例に対しては，これまで用いられてきたソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨した。

免疫チェックポイント阻害薬同志を併用したトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法は，ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示し [12]、2022 年 12 月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。デュルバルマブ単剤療法は，ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長に対して非劣性を示し [12]、2022 年 12 月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。このことより、切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法に加えて、トレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法を推奨した。

デュルバルマブ単剤療法はソラフェニブに対して生存期間延長の優越性を示すことができず非劣性のみしか示すことが出来ていないことより、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法またトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法、これら二つの複合免疫療法が適さない場合に推奨した。

推奨文 1「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法またはトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法を推奨する。」について委員による投票の結果，強い推奨となった。

【投票の結果】投票総数　21 名、COI にて棄権 5 名
・行うことを強く推奨する　95.2%（20 名）
・行うことを弱く推奨する　4.8%（1 名）

推奨文 2「複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブまたはデュルバルマブによる治療を推奨する」について委員による投票の結果，強い推奨となった。

【投票の結果】投票総数　21 名、COI にて棄権 5 名
・行うことを強く推奨する　90.5%（19 名）
・行うことを弱く推奨する　 9.5%（2 名）

■ 参考文献

1） Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378—90. PMID: 18650514

2） Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia—Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double—blind, placebo—controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25—34. PMID: 19095497

3） Shen A, Tang C, Wang Y, et al. A systematic review of sorafenib in Child—Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 871—80. PMID: 24100749

4） Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2013; 31: 4067—75. PMID: 24081937

5） Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first—line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK—FL study. J Clin Oncol 2013; 31: 3517—24. PMID: 23980084

6） Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33: 172—9. PMID: 25488963

7） Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double — blind, placebo — controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2015; 33: 559—66. PMID: 25547503

8） Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first—line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non—inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163—73. PMID: 29433850

9） Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, et al. Assessment of Treatment with Sorafenib Plus

Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019; 5: 1582-8. PMID: 31486832

10） Yau T, Park JW, Finn RS, et al: CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab（NIVO）vs sorafenib（SOR）as first-line（1L）treatment in patients （pts） with advanced hepatocellular carcinoma （aHCC）. Ann Oncol. 2019; 30; （suppl 5; abstr 6572）

11） Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020; 382:1894—905. PMID: 32402160

12） Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durmalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med Evidence. 2022; 1: DOI:https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070

13） Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022;76 :862-73.

※79ページの記載を一部変更（2022年5月改訂）

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３cm 以内では，肝切除または焼灼療法を推奨する。３cm 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。

■ サイエンティ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）とも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

CQ 44　粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？

推　奨

肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して，粒子線治療〔陽子線治療，重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい。　（弱い推奨，エビデンスの強さ B）

■ 背　景

荷電粒子線は有限の飛程をもち，その線量集中性に優れる物理学的特性から，X 線と比較して肝機能を温存しつつ病巣に高線量を照射することが容易である。肝細胞癌に対する粒子線治療は局所治療の新たな選択肢として期待されているが，腫瘍背景や患者背景からどのような患者に対して有効性が期待できるか検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版 CQ49 を引き継いで作成された。今回の改訂に際し，第 4 版と同様の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された文献を検索し，78 篇が抽出された。そのなかから「無再発生存期間もしくは全生存期間を評価項目とした RCT あるいは non-RCT を採用する」という方針の下に一次選択で 24 篇，二次選択で 17 篇，二次選択以降に公表された RCT 1 篇をハンドサーチで追加し，第 4 版の 18 篇と合わせて 36 篇を採用した。

RCT は 2 篇が抽出された。1 篇はミラノ基準もしくは UCSF 基準で肝移植の適応とされる症例に対して陽子線治療と TACE を比較した第 III 相試験で，69 症例の中間解析において陽子線治療群〔70.2 Gy（RBE）/15 回/3 週間〕と TACE 群で 2 年生存率に差は認めなかったが，2 年局所制御率は陽子線治療群 88%，TACE 群 45%と陽子線治療が良好であった。また，有害事象による治療後 30 日以内の合計入院日数は，陽子線治療群 24 日，TACE 群 113 日であり，陽子線治療群で有意な入院期間の短縮が報告されている[1)]。もう 1 篇は 3 cm 以下，2 病変以下の再発肝細胞癌を対象として陽子線治療と RFA を比較した第 III 相試験で，主要評価項目の局所無増悪生存率は陽子線治療群で 92.8%，RFA 群で 83.2%と陽子線治療群で有意に良好で，陽子線治療の RFA に対する非劣性が示されている[2)]。

前向き単群試験は陽子線治療については 6 つの，重粒子線治療については 3 つの研究が抽出された[3–10)]。ほとんどの報告で手術および穿刺局所療法の適応が困難なもの（拒否例を含む）を治療対象としていた。局所制御率は陽子線治療では 2 年で 88～96%，5 年で 87.8～90.2%[3–7,11)]，重粒子線治療では 3 年 81～95%，5 年 90～95%と報告されている[8–10)]。局所効果の線量依存性については陽子線治療第 I 相試験において 60 Gy（RBE）/20 回，66 Gy（RBE）/22 回，72 Gy（RBE）/24 回と線量を増加するにつ

れ有意に腫瘍の完全奏効率が高くなったとの報告がある[11]。全生存率に関しては，陽子線治療では2年で59～66%，3年で33%，5年で38.7～42.3%[1,5-7,11]，重粒子線治療では3年で50%，5年で25～36.3%であった[8-10]。単一施設における陽子線治療と重粒子線治療の比較では，局所制御，全生存率ともに有意差を認めなかったとの報告がある[12]。X線治療との比較では，傾向スコアを用いた研究やメタアナリシスなどが3篇あり，粒子線治療で肝障害が少なく，有意に予後が良好であることが示されている[13-15]。

後ろ向きではあるが，脈管侵襲陽性肝細胞癌に対しては有効性を示唆する多数の報告があり，門脈腫瘍栓症例の生存期間中央値が13.2～22カ月[16-18]，未治療の脈管侵襲陽性肝細胞癌症例の5年生存率が34%[19]，単発の下大静脈腫瘍栓症例で2年生存率が64%[20]との報告がある。

有害事象としては肝不全，消化管障害，肋骨骨折，肺臓炎などが認められており，Grade 3以上の有害事象の頻度は3.2～8.1%と報告されている[8-10,21-31]。肝機能については治療前後で有意な悪化を認めなかったとの複数の報告がある[3,5,10,11,30]。腫瘍径の大きいものや肝門部や消化管に近接した病変に対しても線量や照射範囲の調整により安全に治療が可能であることが報告されており，病変の局在による予後の差はないとされる[21,30,32,33]。重粒子線治療では高齢者でも急性期の有害事象なく治療でき，サルコペニア合併患者において明らかな治療成績の悪化はないことが報告されている[34,35]。予後予測因子としては，インドシアニングリーン（ICG）15分停滞率が特にChild-Pugh分類Aの症例について有用であることが示されている[36]。

■ 解　説

肝細胞癌に対する粒子線治療は1980年代から行われている。これまで治療施設が限られていたことからエビデンスは限られていたが，近年，世界的な治療施設数の増加に伴ってRCTや前向き研究により良好な局所制御効果が確認されるようになってきている（**表1**）。

2篇のRCTで，切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対して陽子線治療はTACEよりも高い局所効果を有し入院期間を短縮できること，小径肝細胞癌に対する局所効果においてRFAに対して非劣性であることが示されている。他の治療法との関係についてはより高いレベルでの研究が必要であるが，切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対しては現時点で一定の有効性が示されており，有害事象も少ないことから治療対象として推奨してよいと判断した。

また多くの後ろ向き観察研究から，TACEの適応となりにくい脈管侵襲陽性肝細胞癌や巨大肝細胞癌，高齢者などの脆弱性を有する症例に対する有用性も報告されており，他の治療手段が限られる場合には粒子線治療はこれらの病態における治療選択肢として有用な可能性がある。いずれもX線治療と比べて高線量が投与されているが，有害事象は低率であることが報告されている。

陽子線治療と重粒子線治療は物理的な線量分布や生物学的効果，それに基づく総線量や分割回数などの設定に若干の差異があるものの，現時点で肝細胞癌に対しては両者の治療成績や適応となる病態に明らかな違いはない。

表 1 肝細胞癌に対する粒子線治療の前向き試験の結果

	研究方法	患者数	治療方法・線量分割	局所制御	生存	晩期有害事象
陽子線						
Bush ら[1]	RCT	33	70.2 Gy（RBE）/15 回	88%（2 年）	MST 30 カ月 PFS 48%（2 年） OS 59%（2 年）	重篤な障害は稀 2 例が肝不全による入院
Kim ら[2]	RCT	80	66 Gy（RBE）/10 回	LPFS 92.8%（2 年） 85.8%（3 年） 83.0%（4 年）	91.7%（2 年） 80.8%（3 年） 75.4%（4 年）	G3 以上の有害事象なし
Bush ら[3]	第 II 相	76	63 Gy（RBE）/15 回	60/76 例	PFS 中央値 36 カ月	5/76 例に G2 有害事象 血液検査上，有意な肝機能低下なし
Hong ら[4]	第 II 相	49	58.05〜67.5 Gy（RBE）/15 回	94.8%（2 年）	MST 49.9 カ月	4 例の G3 有害事象
Fukumitsu ら[5]	第 II 相	51	66 Gy（RBE）/10 回	87.8%（5 年）	38.7%（5 年）	3 例の肋骨骨折と 1 例の G3 放射線肺臓炎 8 例が CP クラス悪化
Kawashima ら[6]	第 II 相	30	76 Gy（RBE）/20 回	96%（2 年）	66%（2 年）	8 例の肝不全 ICG R15＜20%の 9 例には肝不全発生なし
Kim ら[11]	第 I 相	27	60 Gy（RBE）/20 回〜72 Gy（RBE）/24 回	71.4%〜83.3%（3 年）	42.3%（5 年）	G2 以上の晩期有害事象なし CP スコアの 1 点悪化が 4 例
Hong ら[7]	第 I 相	15	45〜75 Gy（RBE）/15 回	1/15 例に辺縁再発	33%（3 年）	1 例の G1 消化管出血 1 例の G5 消化管穿孔
重粒子線						
Kato ら[8]	第 I/II 相	24	49.5〜79.5 Gy（RBE）/15 回	81%（3 年）	25%（5 年）	重篤な肝障害なし CP スコア 2 点を超える悪化なし
Tsujii ら[9]	第 I/II 相 第 II 相	82 44	48〜70 Gy（RBE）/4〜12 回 52.8 Gy（RBE）/4 回	87%（3 年） 95%（3 年）	26%（5 年） 35%（5 年）	（記載なし） （記載なし）
Kasuya ら[10]	第 I/II 相	124	52.8〜69.6 Gy（RBE）/4，8，12 回	91.4%（3 年） 90.0%（5 年）	50.0%（3 年） 25.0%（5 年）	血液以外の G3 以上 4 例

MST：生存期間中央値，PFS：無増悪生存率/期間，OS：全生存率，LPFS：局所無増悪生存率，CP：Child-Pugh

以上より，肝細胞癌に対する粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）は低侵襲で高い局所効果を有し，標準的な局所治療が適さない肝細胞癌に対して有効な治療選択肢と考えられる。~~本邦では 2016 年から日本放射線腫瘍学会が国内の治療法を統一し，主に先進医療として実施されている。~~

投票結果

◉推奨文「肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して，粒子線治療〔陽子線治療，重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

本邦では，手術による根治的な治療が困難な肝細胞癌（長径4cm以上のものに限る）について，2022年4月から保険収載された。

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
8.7%（2 名）	91.3%（21 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：23 名（COI にて棄権：1 名）

■ 参考文献

1) 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
2) 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
3) Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. Cancer 2011; 117: 3053–9. PMID: 21264826
4) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-institutional phase II study of high-Dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016; 34: 460–8. PMID: 26668346
5) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 831–6. PMID: 19304408
6) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23: 1839–46. PMID: 15774777
7) Hong TS, DeLaney TF, Mamon HJ, Willett CG, Yeap BY, Niemierko A, et al. A prospective feasibility study of respiratory-gated proton beam therapy for liver tumors. Pract Radiat Oncol 2014; 4: 316–22. PMID: 25194100
8) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, Mizoe J, Kamada T, Tsuji H, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 1468–76. PMID: 15275734
9) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. J Radiat Res 2007; 48（Suppl A）: A1–13. PMID: 17513896
10) Kasuya G, Kato H, Yasuda S, Tsuji H, Yamada S, Haruyama Y, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: combined analyses of 2 prospective trials. Cancer 2017; 123: 3955–65. PMID: 28662297
11) Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Cancer Res Treat 2015; 47: 34–45. PMID: 25381830
12) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. Cancer 2011; 117: 4890–904. PMID: 21495022
13) Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2015; 114: 289–95. PMID: 25497556
14) Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. Protons versus photons for unresectable hepatocellular carcinoma: liver decompensation and overall survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 105: 64–72. PMID: 30684667

15) Hasan S, Abel S, Verma V, Webster P, Arscott WT, Wegner RE, et al. Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation. J Gastrointest Oncol 2019; 10: 999–1009. PMID: 31602338
16) Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Strahlenther Onkol 2014; 190: 806–14. PMID: 24589917
17) Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. Strahlenther Onkol 2009; 185: 782–8. PMID: 20013087
18) Kim DY, Park JW, Kim TH, Kim BH, Moon SH, Kim SS, et al. Risk-adapted simultaneous integrated boost-proton beam therapy (SIB-PBT) for advanced hepatocellular carcinoma with tumour vascular thrombosis. Radiother Oncol 2017; 122: 122–9. PMID: 28034460
19) Fukuda K, Okumura T, Abei M, Fukumitsu N, Ishige K, Mizumoto M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. Cancer Sci 2017; 108: 497–503. PMID: 28012214
20) Sekino Y, Okumura T, Fukumitsu N, Iizumi T, Numajiri H, Mizumoto M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. J Cancer Res Clin Oncol 2020; 146: 711–20. PMID: 31776663
21) Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis. Radiother Oncol 2010; 96: 231–5. PMID: 20579756
22) Abei M, Okumura T, Fukuda K, Hashimoto T, Araki M, Ishige K, et al. A phase I study on combined therapy with proton-beam radiotherapy and in situ tumor vaccination for locally advanced recurrent hepatocellular carcinoma. Radiat Oncol 2013; 8: 239. PMID: 24131485
23) Sorin Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fujiyama S, Kobayashi M, Hosaka T, et al. Effectiveness of particle radiotherapy in various stages of hepatocellular carcinoma: a pilot study. Liver Cancer 2018; 7: 323–34. PMID: 30488022
24) Chadha AS, Gunther JR, Hsieh CE, Aliru M, Mahadevan LS, Venkatesulu BP, et al. Proton beam therapy outcomes for localized unresectable hepatocellular carcinoma. Radiother Oncol 2019; 133: 54–61. PMID: 30935582
25) 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
26) Spychalski P, Kobiela J, Antoszewska M, Błażyńska-Spychalska A, Jereczek-Fossa BA, Høyer M. Patient specific outcomes of charged particle therapy for hepatocellular carcinoma—A systematic review and quantitative analysis. Radiother Oncol 2019; 132: 127–34. PMID: 30825961
27) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Radiother Oncol 2017; 123: 240–5. PMID: 28366501
28) Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, Kokudo N, Sakurai H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. Int J Clin Oncol 2018; 23: 423–33. PMID: 28871342
29) Shibuya K, Ohno T, Terashima K, Toyama S, Yasuda S, Tsuji H, et al. Short-course carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A multi-institutional retrospective study. Liver Int 2018; 38: 2239–47. PMID: 30240527
30) Shibuya K, Ohno T, Katoh H, Okamoto M, Shiba S, Koyama Y, et al. A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger. Radiother Oncol 2019; 132: 230–5. PMID: 30366726
31) Yasuda S, Kato H, Imada H, Isozaki Y, Kasuya G, Makishima H, et al. Long-term results of high-

dose 2-fraction carbon ion radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Adv Radiat Oncol 2020; 5: 196–203. PMID: 32280819

32) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 1039–45. PMID: 20888707

33) Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 460–6. PMID: 19427743

34) Shiba S, Abe T, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Shimada H, et al. Carbon ion radiotherapy for 80 years or older patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2017; 17: 721. PMID: 29115938

35) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Okamoto M, Abe T, et al. No deterioration in clinical outcomes of carbon ion radiotherapy for sarcopenia patients with hepatocellular carcinoma. Anticancer Res 2018; 38: 3579–86. PMID: 29848713

36) Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Association between pretreatment retention rate of indocyanine green 15 min after administration and life prognosis in patients with HCC treated by proton beam therapy. Radiother Oncol 2014; 113: 54–9. PMID: 25248924

Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma
2021 Version
JSH HCC Guidelines 2021

Compiled by the Japan Society of Hepatology

KANEHARA & Co., LTD.
Unauthorized reproduction of the PDF file is prohibited, except for “reproduction for private use” as stipulated in the Copyright Act.

List of Clinical Questions and Recommendations in the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma
Background to the Guidelines
Chapter 1: Surveillance and Diagnosis
Chapter 2: Treatment Algorithm
Chapter 3: Prevention
Chapter 4: Surgery
Chapter 5: Percutaneous Ablation
Chapter 6: Transcatheter Arterial Chemoembolization and Transcatheter Arterial Embolization
Chapter 7: Drug Therapy
Chapter 8: Radiation Therapy
Chapter 9: Post-treatment Surveillance and Prevention and Treatment of Recurrent HCC

General Affairs Committee for the Guidelines
Committee Chair

Hiroshi Yotsuyanagi (Board member), Professor, Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Committee Members

Nobuyuki Enomoto (Managing Director), Professor, First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

Takuya Genda, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Juntendo University Shizuoka Hospital

Tetsuo Takehara (Director), Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine

Naoki Hiramatsu, Hospital Vice Director and Chair of the Department of Gastroenterology, Osaka Rosai Hospital

Satoshi Mochida (Vice Director), Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

Masashi Yoneda, Professor, (Division of Gastroenterology and Hepatology), Department of Internal Medicine, Aichi Medical University

Observers

Masayuki Kurosaki [Board member, Observer for hepatitis B/hepatitis C], Hospital Vice Director, Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital

Katsutoshi Tokushige [Observer for nonalcoholic steatohepatitis], Professor, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

Kiyoshi Hasegawa [Observer for hepatocellular carcinoma], Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Hitoshi Yoshiji [Board member, Observer for cirrhosis], Professor, Department of Gastroenterology, Nara Medical University

Revision Committee of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma

Committee Chair

Kiyoshi Hasegawa, Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Vice Chair

Ryosuke Tateishi, Senior Assistant Professor, Department of Gastroenterology, The University of Tokyo

Committee Members

Surgeons

Masaki Kaibori, Professor, Department of Hepatic Surgery, Kansai Medical University

Shoji Kubo, Professor, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

Mitsuo Shimada, Professor, Department of Surgery, Tokushima University Graduate School of Medicine

Nobuyuki Takemura, Department Head, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

Hiroaki Nagano, Professor, Department of Gastroenterological, Breast, and Endocrine Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Etsuro Hatano, Professor, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University~~Etsuo Hatano, Professor, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Kyoto University~~

Hepatologists

Hiroshi Aikata, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Metabolism, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University

Hiroko Iijima, Professor, Division of Gastroenterology and Hepatology (Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease), Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Kazuomi Ueshima, Senior Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine

Kazuyoshi Ohkawa, Chief Chair, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Osaka International Cancer Institute

Masatoshi Kudo, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine

Takuya Genda, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Juntendo University Shizuoka Hospital

Kaoru Tsuchiya, Department Chair, Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital

Takuji Torimura, Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University

Tatsuya Yamashita, Associate Professor, Advanced Preventive Medical Sciences Research Center, Kanazawa University

Medical Oncologists

Masafumi Ikeda, Department Chair, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East

Junji Furuse, Professor, Department of Medical Oncology, Kyorin University Faculty of Medicine

Radiologists

Masaaki Akahane, Professor, Department of Radiology, International University of Health and Welfare

Satoshi Kobayashi, Professor, Department of Quantum Medical Imaging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

Hideyuki Sakurai, Professor, Department of Radiation Oncology, Tsukuba University School of Medicine

Atsuya Takeda, Center Director, Radiation Oncology Center, Ofuna Chuo Hospital

Takamichi Murakami, Professor, Department of Radiology, Kobe University Graduate School of Medicine

Utaroh Motosugi, Department of Radiology, Kofu Kyoritsu Hospital

Takeyuki Watadani, Associate Professor, Department of Radiology, The University of Tokyo Hospital

Clinical Statistician (advisor)

Yutaka Matsuyama, Professor, Department of Biostatistics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Expert Advisors

Surgeons

Kyoji Ito, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

Satoru Imura, Chief Physician, Department of Surgery, Takamatsu Municipal Hospital

Takashi Kokudo, Assistant Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Shogo Tanaka, Senior Assistant Professor, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

Yukio Tokumitsu, Assistant Professor, Department of Gastroenterological, Breast, and Endocrine Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Ikuo Nakamura, Senior Assistant Professor, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Hyogo College of Medicine

Kosuke Matsui, Senior Assistant Professor, Department of Hepatic Surgery, Kansai Medical University

Hepatologists

Yoshinari Asaoka, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

Kuniaki Arai, Senior Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital

Wataru Okamoto, Associate Professor, Cancer Treatment Center, Hiroshima University Hospital

Ryotaro Sakamori, Senior Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine

Hironori Tsuzura, Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Juntendo University Shizuoka Hospital

Masahito Nakano, Assistant Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University

Takashi Nishimura, Senior Assistant Professor, Division of Gastroenterology

and Hepatology (Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease), Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Atsushi Hiraoka, Chief Chair, Department of Gastroenterology, Ehime Prefectural Central Hospital

Yasunori Minami, Senior Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine

Yutaka Yasui, Department Vice Chair, Department of Gastroenterology, Musashino Red Cross Hospital

Radiologists

Hiroshi Igaki, Department Chair, Department of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital

~~Hiroshi Igaki, Department Chair, Department of Radiology, National Cancer Center Hospital~~

Keitaro Sofue, Senior Assistant Professor, Department of Radiology/IVR, Kobe University Hospital

Masakazu Hirakawa, Associate Professor, Department of Radiology, Kyushu University Beppu Hospital

Toshihiro Furuta, Senior Assistant Professor, Department of Radiology, Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Masashi Mizumoto, Associate Professor, Department of Radiation Oncology, Tsukuba University School of Medicine

Tetsuya Minami, Professor, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Kanazawa Medical University

Working Collaborators

Surgeons

Yoshikuni Kawaguchi, Assistant Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Yoshitaro Shindo, Assistant Professor, Department of Gastroenterological, Breast, and Endocrine Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Hepatologists

Tomoko Aoki, Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine

Koji Uchino, Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Medical

Center

Toshifumi Tada, Department Chair, Department of Hepatology, Japanese Red Cross Society Himeji Hospital

Takeshi Terashima, Associate Professor, Advanced Preventive Medical Sciences Research Center, Kanazawa University

Takuma Nakatsuka, Assistant Professor, Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital

Tatsuya Minami, Assistant Professor, Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital

Radiologists

Koji Inaba, Department of Radiology, National Cancer Center Hospital

Takahisa Eriguchi, Radiation Oncology Center, Ofuna Chuo Hospital

Yuichi Kibe, Medical Staff, Department of Radiology, Kanto Rosai Hospital

Shigeru Kiryu, Senior Professor, Department of Radiology, International University of Health and Welfare

Kazuto Kozaka, Associate Professor, Department of Radiology, Kanazawa University Hospital

Yozo Sato, Department Vice Chair, Ultrasound/IVR Department, Cancer Institute Hospital

Naoko Sanuki, Department Vice Chair, Department of Radiology, Yokkaichi Municipal Hospital

Kei Shibuya, Senior Assistant Professor, Department of Radiology, Gunma University Hospital

Masashi Shimohira, Associate Professor, Department of Radiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Ryosuke Takenaka, Assistant Professor, Department of Radiology, The University of Tokyo Hospital

Masakatsu Tsurusaki, Professor, Department of Radiology, Kindai University Faculty of Medicine

Hiroyuki Morisaka, Senior Assistant Professor, Department of Radiology, University of Yamanashi

Koichiro Yamakado, Senior Professor, Department of Radiology, Hyogo College of Medicine

Akira Yamada, Associate Professor, Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine

External Review Panel for the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma

Committee Chair

Keiji Sano, Professor, Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

Committee Members

Hiroyuki Isayama, Professor, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Juntendo University

Shigehiro Kokubu, Center Director, Institute for Liver Disease Minimal Invasive Treatment, Shin-Yurigaoka General Hospital

Kentaro Sakamaki, Associate Professor, Center for Data Science, Yokohama City University

Kenichi Sugihara, Professor Emeritus, Tokyo Medical and Dental University

Hiroki Haradome, Professor, Department of Diagnostic Radiology, Kitasato University School of Medicine

(Contributors are listed by last name in the order of the Japanese 50-character *kana* syllabary)

Office of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma
The Japan Society of Hepatology, General Incorporated Association
Kashiwaya 2 Building 5F, 3-28-10 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

Preface to the 2021 Version

Since the first edition of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma was published in 2005, major revisions have been made approximately every 4 years, and this is the fifth edition. In addition, the revised and expanded fourth edition was released in February 2020, because the graft allocation criteria in deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma (HCC) were changed and the treatment algorithm was also modified in August 2019 and two drugs were newly covered by the National Health Insurance system almost at the same time. At this point of time, the major revision was also ongoing, and after one year and eight months' work, the 2021 Version (fifth edition) was eventually published.

In this revision, several substantial changes and modifications were made. As readers know, drug therapy for HCC has recently advanced remarkably, and although only two drugs were covered by the National Health Insurance system when the fourth edition was

published (in October 2017), a total of 6 regimens, 3 regimens for first-line therapy and 3 regimens for second-line therapy, are currently covered by the National Health Insurance system. Based on this, a new “HCC drug therapy algorithm” to complement the conventional treatment algorithm was developed. Since I know those days when there was no or at most one effective drug, I feel that I am living in a completely different age. Although the algorithm may seem still simpler than other drug therapy algorithms for malignant tumors, I would like to expect that the results of ongoing clinical studies may further increase effective options, necessitating the revision of the “HCC drug therapy algorithm”.

Although no major changes were made in the framework of the “treatment algorithm”, in this version, priorities were always given to recommended treatments, and treatments with the first and second priorities were included in the algorithm (if there were two or more treatments with the same priority, all of them were included). The treatment algorithm had tended to be complicated reflecting the demands of clinical practice and advances in each treatment, but we returned somewhat to the principle since the first edition: “simple and easy to understand”. In addition, based on the results of the randomized controlled trial (RCT) comparing resection and radiofrequency ablation (RFA) for early-stage HCC (SURF trial), resection and RFA are equally recommended for patients with up to 3 tumors and tumor diameter ≤ 3 cm in the revised Guidelines. It appears that this is a settlement of the long-standing debate.

In the 2021 version, careful consideration was given to avoid inconsistency between the “surveillance and diagnostic algorithm” and “the Japanese Imaging Guideline 2021” of the Japan Radiological Society. We invited committee members responsible for the liver area of “the Japanese Imaging Guideline 2021” to our Revision Committee to have sufficient discussion. At first, we thought that it would be inevitable that disagreements between the two societies after thorough discussion would result in somewhat different algorithms; however, the same algorithm was published in both guidelines. I think that this is extraordinary in that collaborative work between two different societies went well and that this is good in that confusion in clinical practice could be avoided. In addition, although somewhat complex problems arose such as copyright, the Japan Society of Hepatology (JSH) and Japan Radiological Society had positive discussions and reached agreement without significant confusion. We deeply thank the executives of both societies.

As in the second to fourth revisions, the latest revision was funded entirely by the JSH, despite the limited budget available. Furthermore, most meetings (19 of a total of 22 meetings) had to be held online due to the coronavirus disease 2019 (COVID19) pandemic. Meetings of approximately one hour were held every one or two weeks, but

the meeting style was new and we were just groping our way. However, a relatively high proportion of members attended the meetings, and the costs could be reduced; therefore, I think that the web meetings were sufficiently advantageous. I would like to wait and see how the meeting style will be assessed in the future. We sincerely thank the Revision Committee members, expert advisors, and working collaborators for volunteering to take time from their already busy clinical schedules to complete this latest in-depth revision process. We are extremely grateful to the Directors, especially Dr. Tetsuo Takehara, Director General of the JSH, and Dr. Hiroshi Yotsuyanagi, Chair of the General Affairs Committee for the Guidelines, as well as the Secretary General Yuji Nakakita for their considerable understanding of and cooperation with the revision process. We also thank Mr. Kazuya Sunouchi of Kanehara Co., Ltd. for his support in editing and revising the Guidelines.

October 2021
Kiyoshi Hasegawa
Chair, Revision Committee for the 2021 Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma (Fifth Edition)
Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Preface to the revised and expanded 2017 Version

Since the first edition of the Guidelines was published in 2005, major revisions have been made approximately every 4 years, with the latest revision made in October 2017 as the fourth revision. However, the treatment, particularly drug therapy, of hepatocellular carcinoma has advanced rapidly in recent years, and the revision of the guidelines every 4 years seems to fail to catch up with changes in daily clinical practice. Therefore, the General Affairs Committee for the Guidelines of the JSH led the change in the policy to revise the Guidelines in real time when significant findings are reported, and this Revision Committee was also established as a new permanent organization in June 2019.
First, the Revision Committee discussed how to deal with the 5-5-500 criteria, which were added to the recipient selection criteria for deceased donor liver transplantation for HCC on August 1, 2019, and molecular targeted therapy, which was recently covered by the National Health Insurance system (CQ14, 29, 43). The details are described in the revised Guidelines, and as a result of the discussion particularly on the former issue, the Committee concluded that the treatment algorithm, which could be said to be the essence

of the Guidelines, needed to be modified.
Although revision for the fifth edition was already started, it still took time to complete the revision at that time, and partial revision on the JSH website was the usual procedure; however, considering the relatively high importance of the revision including the modification of the algorithm, the Committee concluded that the revised and expanded version should also be published in a book form. We would be delighted if the revised and expanded version would be helpful in future clinical practice.

February 2020
Kiyoshi Hasegawa
Chair, Revision Committee of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma
Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Preface to the 2017 Version

Since the first edition of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma (hereinafter, the Guidelines) was compiled in 2005 with the support of a Ministry of Health, Labour and Welfare project for establishing clinical practice guidelines, the Japan Society of Hepatology (JSH) has revised Guidelines every 4 years by updating the clinical evidence for each treatment, with the second and third editions published in 2009 and 2013, respectively. The Guidelines were developed according to the principles of evidence-based medicine (EBM), and today they are widely used for the treatment of liver cancer in Japan. With the passing of 4 more years, the time has come to publish the fourth edition (2017 version) supported by the latest clinical evidence.
This 2017 version introduces evidence- and consensus-based standards of care related to the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in Japan and is intended for use by hepatologists involved in managing patients with liver cancer (especially HCC) and by specialist physicians in other fields. This latest revision of the Guidelines began in October 2015 in accordance with the revision policy set out by the Revision Committee, established by the JSH Planning and Public Relations Committee. The Revision Committee comprises mostly JSH members, who are experts in the field of liver cancer treatment and include 7 surgeons, 7 hepatologists, 5 radiologists, and 1 clinical statistician. In addition, 20 expert advisors were enlisted to assist the committee members, and 16 working collaborators were engaged to share the workload.

As in the first, second, and third editions, the fourth edition adheres to the fundamental principles of EBM. It also incorporates in part the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system for rating clinical guidelines in order to bridge the gap between evidence and consensus and to formulate recommendations in a theoretical and systematic manner. Academic articles published before June 2016 (including Epub articles) were systematically screened using the online database search engines PubMed and MEDLINE, and a total of 17,699 articles were extracted. The number of articles was reduced to 2,548 after the first elimination process and further reduced to 553 after evidence levels and the quality of content were evaluated. The Guidelines are based on these 553 articles and, on an exceptional basis, certain articles published after July 2016 reporting evidence that is considered important and likely to have a major impact on daily clinical practice.

All versions of the clinical practice guidelines to date were created with a treatment algorithm based strictly on scientific evidence at its core and with an emphasis on simplicity and usability. However, the existence of a second JSH treatment algorithm for HCC has created some confusion and has even attracted criticism overseas. Back in 2007, the JSH published a consensus-based treatment algorithm for HCC, which more closely reflected actual hepatology treatment strategies, and revisions were published in 2010 and 2015. The treatment algorithm in the latest 2015 Consensus-Based Clinical Practice Manual for Hepatocellular Carcinoma (third edition) was to serve as the so-called "evidence-based treatment algorithm" of the present 2017 Clinical Practice Guidelines for Liver Cancer. To address the controversy over having two treatment algorithms for HCC, the JSH Planning Public Relations Committee tasked the Revision Committee with resolving the double standard in this 2017 revision of the evidence-based guidelines. This led to the creation of a new treatment algorithm that is based on both evidence and consensus in this fourth edition of the Guidelines.

The Revision Committee met 4 times before July 7, 2017 to discuss and decide the strength of recommendations for individual Clinical Questions, and the first draft of the Guidelines was made available to the public on the official JSH website until July 21 to allow for comments. At the same time, a public hearing was held at the 53rd Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan in Tokyo. Comments from JSH members and comments from the public hearing were used to revise the first draft, and the final version was then evaluated by the External Review Panel before being published as the 2017 version. We plan to have the Guidelines translated into English in the near future, and in a couple of years we will start the revision process, including collating evidence published after July 2016, in the preparation for the fifth edition.

As in the second and third revisions, the latest revision was funded entirely by the JSH, despite the limited budget available. We sincerely thank the Revision Committee members, expert advisors, and working collaborators for volunteering to take time from their already busy clinical schedules to complete this latest in-depth revision process. We are extremely grateful to the Directors, especially Dr. Kazuhiko Koike, Director General of the JSH, and Dr. Satoshi Mochida, Chair of the Planning and Public Relations Committee, as well as the former Secretary General (presently Advisor) Haruki Hakomori and the current Secretary General Takaharu Mikami for their considerable understanding of and cooperation with the revision process. We also thank Ms. Misako Kaji, Ms. Yuka Yonetani, and Ms. Mariko Itsumi of the EBM Center at the International Medical Information Center (General Incorporated Foundation) for their efforts in the literature search and other tasks; Ms. Mayumi Ito, a secretary in the Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, University of Tokyo Graduate School of Medicine, for collating and storing references; and Mr. Kazuya Sunouchi, Mr. Takashi Mori, and Ms. Mamiko Yoshida of Kanehara Co., Ltd. for their support in editing and revising the Guidelines.

October 2017

Norihiro Kokudo
Chair, Revision Committee for the 2017 Clinical Practice Guidelines for Liver Cancer (Fourth Edition)
President, National Center for Global Health and Medicine
Kiyoshi Hasegawa
Vice Chair, Revision Committee for the 2017 Clinical Practice Guidelines for Liver Cancer (Fourth edition)
Associate Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division and Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Preface to the 2013 Version

The first edition of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma (2005 version) was created with the assistance of the clinical guideline assistance program of the Ministry of Health, Labour and Welfare. The reviews were favorable for Japan's first evidence-based clinical practice guidelines, and the guidelines were adopted broadly for

the treatment of liver cancer.

These guidelines were revised by the Japan Society of Hepatology (JSH), leading to the publication of the second edition (2009 version) and the ever-increasing use of these guidelines.

Clinical practice guidelines that are created using evidence-based medicine (EBM) generally need to be revised every 3 to 4 years to accommodate new evidence. Revisions for the third edition (2013 version) were initiated by the JSH in September 2011. The Revision Committee comprises mostly JSH members, who are experts in the field of liver cancer treatment and include seven surgeons, five hepatologists, four radiologists, one clinical statistician, and one medical economist. Because the workload has increased compared with that during preparation of the first and second editions, we have further recruited the assistance of 15 expert advisors, and the actual work has been allocated amongst 17 working collaborators.

The topics of investigation include the prevention of hepatocellular carcinoma, diagnosis and surveillance, surgery, percutaneous ablation, transcatheter arterial chemoembolization (TACE), chemotherapy, and radiation therapy. New chapters have been added for post-treatment surveillance, prevention of recurrence, and treatment of recurrent cancer. The 51 Clinical Questions (CQs) of the second edition were re-examined, and questions have been removed, integrated, or newly introduced, resulting in 57 CQs in the third edition. Seventeen CQs remain unchanged, 21 have been revised, and 19 are newly included. Each revision committee member, expert advisor, and working collaborator was assigned to work according to his/her specialty.

In principle, the guidelines have been created with respect to EBM methodology, similar to those in the first and second editions. The personal opinions of experts were eliminated as much as possible, and efforts were made to achieve evidence-based consensus. Literature searches, which are the basis for evidence collection, were centered around the MEDLINE and PubMed databases.

For the second edition, databases were searched up to June 2007, and for this edition, the range of searches has been extended to December 2011 in order to include more evidence. In recent years, the online release of reports has nearly always preceded publication; therefore, we also included articles published electronically [Epub (sic)] up until December 2011. A total of 6,750 articles were obtained in search results and were narrowed down to 1,648 during the primary selection process.

Once the level of evidence and content were evaluated, 596 articles were accepted. Of these, 245 were also included in the first and second editions; therefore, 351 new articles have been incorporated into the third edition. Therefore, the systemization and

reproducibility of the search results are now guaranteed for the third edition as well, and the search queries have also been published.

Diagnostic (surveillance) and treatment algorithms occupy a major portion of the guidelines, and survey studies conducted for revision purposes have clearly shown that they are used most often in actual care. During the revision process, feedback on revisions accumulated since the release of the second edition were considered, new evidence was incorporated into active discussions, and the focus was primarily on the maintenance of simplicity and ease-of-use.

A total of eight revision committee meetings were held until April 2013, and a draft was completed that same month. The contents were released on the JSH website from May to June to generate public comments, which were used to make any corrections.

A public hearing was held concurrently during the 49th Annual Meeting of the JSH (held in Tokyo), and the content was finalized after some debate. There are plans to provide independent assessments by an external evaluation committee. Revisions for the fourth edition will also begin within 2 – 3 years, and evidence from January 2012 onwards will be incorporated in that edition.

As in the previous revision, these revised guidelines were funded from the limited budget of the JSH. We offer our heartfelt appreciation to the revision committee members, expert advisors, and working collaborators who worked without pay and were able to complete this monumental task while busily treating their regular patients. We are particularly thankful for the guidance of our special members, Dr. Shigeki Arii, Dr. Masatoshi Okazaki, and Dr. Masatoshi Makuuchi. We also offer our deepest gratitude to Dr. Kazuhiko Koike, Director General of the JSH, as well as the other Directors and the Secretary General Haruki Hakomori for their considerable understanding of and cooperation with the revision of these guidelines. Finally, we thank the EBM Center at The International Medical Information Center (General Incorporated Foundation) and Mr. Satoshi Watanabe, Ms. Kyoko Sugimoto, Ms. Mayumi Morizane, Mr. Takashi Mori, and Ms. Mamiko Yoshida of Kanehara Co., Ltd. for their support.

September 2013

Norihiro Kokudo, and Kiyoshi Hasegawa
Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division/Artificial Organ and Transplantation Division,
Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

Preface to the 2009 Version

As part of the FY2002–2003 support program for developing clinical practice guidelines, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) organized a research group (Group Leader, Masatoshi Makuuchi) that developed the first edition the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma (HCC) in June 2004. After being made publicly available by the Liver Cancer Study Group of Japan, the Guidelines were published in February 2005 as the first Japanese evidence-based clinical practice guidelines. They are now widely used for the treatment of liver cancer.

In principle, clinical practice guidelines compiled with an evidence-based medicine (EBM) approach should be revised every 3-4 years to keep the evidence up to date. In line with this, the Japan Society of Hepatology (JSH) started a project to revise the original 2005 version of the Guidelines in November 2006. The Revision Committee comprised mostly JSH members, who are experts in the field of liver cancer treatment and included 6 surgeons, 4 hepatologists, 4 radiologists, and 1 clinical statistician. Eleven of these 15 JSH members have served as committee members since the first edition. For the current edition, we also included 2 new committee members, a nurse and a radiologist. We also requested cooperation from 7 expert advisors to complete certain tasks.

The topics we investigated were the prevention of HCC, diagnosis and surveillance, surgery, chemotherapy, transcatheter arterial embolization, and percutaneous ablation, with a new chapter on radiation therapy included in this edition. The 57 Research Questions (RQs) in the first edition were re-examined, and questions have been removed, integrated, or newly introduced, resulting in 51 Clinical Questions (CQs) in this second edition. Two CQs remain unchanged, 42 have been revised, and 7 are newly included. Revision Committee members and expert advisors were assigned to work according to their specialty. Medical specialty members were asked to observe all review processes and comment on the processes from their point of view.

As in the first edition, the Guidelines comply with the fundamental principles of EBM, eliminating the personal opinions of specialists and achieving evidence-based consensus as far as possible. Also, as in the first edition, articles were primarily extracted using the MEDLINE database, and it is these articles that provide the foundation for evidence collection. To collect the latest evidence, the year of publication was extended from November 2002 in the first edition to June 2007 in this edition. However, to address the newly included CQs, articles published before 2002 were also searched. In the first edition, search queries created for individual guideline sections were used in the first screening and RQs were complied in the second screening. However, in the current edition, all CQs

were developed first, before conducting the literature search for each CQ. A total of 2,950 articles were extracted. This was reduced to 576 after the first screening process and was eventually narrowed down to 532 after examining levels of evidence and the quality of content. Of these 532 articles, 282 are already covered in the first edition and 250 are newly included, which demonstrates the systematicity and reproducibility of the literature search between the first and second editions, despite the different search methods used. For this reason, any evidence reported in articles published after July 2007 was included only as additional information in the Explanation section and not in the Recommendations section, no matter how important the evidence was considered to be.

Diagnostic (surveillance) and treatment algorithms are at the heart of the Guidelines. They are also the most useful part of the Guidelines, according to questionnaire data. We revised the Guidelines with an emphasis on simplicity and usability, while taking into account various opinions expressed at conferences after the first edition was published, incorporating new evidence, and actively encouraging discussions.

Eight revision committee meetings in total were held before March 2009, and the first draft was produced in April. Comments to improve the draft were received from JSH members, who reviewed it online in May and June, and subsequently from the public. The content of the Guidelines was finalized after extensive discussion at the 45th Annual Meeting of the JSH held in Kobe. The Guidelines are currently being translated into English, and the English version is scheduled to be published in Hepatology Research, the official journal of the JSH, in early 2010. The revised Guidelines are also currently being assessed by the External Review Panel. The revision of this second edition is planned to start in 2-3 years in preparation for the third edition, which will incorporate evidence reported after July 2007.

Unlike the development process, the revision of the guidelines was not supported by a grant-in-aid from the MHLW and was therefore funded solely by the JSH with a limited budget. Under these circumstances, the Revision Committee members, expert advisors, and working collaborators worked without pay, brought their own lunches, and completed this monumental task while busy treating their regular patients. We truly appreciate the effort they put into this revision. We are grateful to the Directors, especially Dr. Michio Imawari and Dr. Norio Hayashi, the current and former Directors General of the JSH, as well as the Secretary General Haruki Hakomori for their considerable understanding of and cooperation with the revision of these guidelines. We also thank Ms. Miwako Okabe, Ms. Takako Hata, Ms. Atsuko Hiraishi, and Mr. Hiromichi Suzuki of the EBM Center at the International Medical Information Center (General Incorporated Foundation) as well as Ms. Mamiko Yoshida and Ms. Wakako Fujita of Kanehara Co., Ltd. for their efforts

in the literature search and other tasks.

August 2009

Masatoshi Makuuchi
Japanese Red Cross Medical Center
Norihiro Kokudo
Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division/Artificial Organ and Transplantation Division,
Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Preface to the 2005 Version

To compile evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma (HCC), the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) established a research group (Group Leader, Masatoshi Makuuchi) as part of the FY2002-2003 support program for developing clinical practice guidelines.

Clinical practice guidelines are statements generated systematically to help physicians make the most appropriate decisions under specific clinical circumstances. Patients with HCC are entitled to the best care, which has been tailored to individual needs and selected from among several potent treatment modalities such as surgery, percutaneous ablation, and embolization based on the progression of HCC as well as the severity of liver damage. To achieve this, the Clinical Practice Guidelines for HCC were established as Japan's first clinical practice guidelines, by incorporating the concept of evidence-based medicine (EBM) with international standards of clinical practice.

HCC was selected from among the various primary liver cancers as the main subject of the Guidelines, and a research group comprising mostly permanent executive members of the Liver Cancer Study Group of Japan was established to cover different clinical practices and modalities such as prevention, diagnostic imaging, tumor markers, surgery, percutaneous ablation, and chemotherapy. Research group members were assigned roles according to their specialty, conducting literature searches and reviewing articles to accumulate evidence. To build a solid scientific foundation, articles were extracted using MEDLINE as the primary database (1966-2002). Evaluating levels of evidence was the major means of narrowing down 7,118 articles extracted automatically by simple online searches. For the first screening process, a method needed to be established to assess level of evidence, the basis of EBM, in the field of HCC and to ensure that research group

members involved in collecting the evidence had the same understanding and followed the same rules and standards. Accordingly, Yutaka Matsuyama, a clinical epidemiologist and Assistant Professor at Kyoto University (currently at The University of Tokyo), was invited to serve as an expert advisor to develop criteria for the research group to assess the level of evidence for HCC (Table 1a)*. However, because the criteria were not suitable for evaluating articles on diagnostic and test modalities, new criteria were developed for that specific purpose as well (Table 1b)*.

For the second screening process, an evidence rating scale was used to evaluate levels of evidence in each article, further narrowing down the number of articles to 100 in each guidelines section. Research group members working on the same task discussed problems and questions about the assessment method and tried to select articles in the same manner as far as possible. In the field of HCC, there are much greater numbers of non-randomized prospective or retrospective cohort studies, which correspond to evidence level 2, and non-controlled pre-post intervention studies, which correspond to evidence level 4, than randomized controlled trials (RCTs), which correspond to evidence level 1a or 1b. Therefore, articles with the same levels of evidence were ranked based on the number of patients, follow-up period, and dropout rates to decide for inclusion/exclusion, which amounted to subclassification of the levels of evidence. The ranking data were used as inclusion criteria for the second screening process (Table 1c)*. These steps created an immense workload because of the need to read not only the abstract, but also the main body of the articles in detail. Research questions (RQs) about clinical practice also had to be kept in mind during the second screening process. Research group members working on the same task developed RQs for use in the second screening process by fully utilizing the specialized knowledge of individual members, as if to compile a review article about clinical practice for HCC. Finally, the number of articles was narrowed down to approximately 100 in each section, leading to the generation of evidence lists (abstract tables).

The evidence for each RQ is also summarized as a Scientific Statement, and the Recommendations section describes which diagnostic modality and treatment method should be used. A system for grading recommendations was developed specifically for HCC (Table 2a)*. When the conclusions arrived at from the corresponding Scientific Statements were scientific facts rather than recommendations, the strength of evidence was rated to address the RQ (Table 2b)*. Lists of RQs and Scientific Statements from individual members were evaluated and scrutinized to formulate recommendations.

Immediately after the Guidelines were compiled, the External Review Panel was set up to evaluate the validity, dissemination, and potential application of the Guidelines. The

results of the evaluation are included at the end of the Guidelines. We hope that the Guidelines will be evaluated further by many specialists from the JSH and the Liver Cancer Study Group of Japan, facilitating the widespread adoption of the Guidelines. It is our firm belief that the Guidelines will contribute greatly to the diagnosis and treatment of HCC into the future. However, the Guidelines are not intended to alter the decision-making process of physicians in daily clinical practice or to discount their experience. While using the Guidelines as reference material, physicians should select the most appropriate treatment for each patient based on their own skills and patient preferences.
The JSH will revise the Guidelines every 3-4 years. We close with our sincere thanks to the research group members and working collaborators for taking on enormous workloads and enthusiastically engaging in dialogue to establish the Guidelines despite their busy clinical schedules. We are also grateful to the External Review Panel for their important contributions.

February 2005

Masatoshi Makuuchi
Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division and Artificial Organ and Transplantation Division,
Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

* Table 1a-c and Table 2a,b are not included in the 2021 version.

Conflict of Interest Disclosure in the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma 2021 Version

<Conflicts of interest (COI) to be disclosed> Give specific company/organization names and fiscal years (2018-2020) for each applicable category, and enter “not applicable”, if not applicable.

Self-reported COI (in accordance with the Japanese Association of Medical Sciences “Guidance on Criteria for Qualification to Practice Guideline”)

1. Serving as a board member or advisor at a company or profit-oriented organization and compensation
   Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year
   Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000
2. Ownership of company stock and profit from the stock (profit from the stock during the last 1 year)
   Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year
   Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000
3. Patent royalties from a company or profit-oriented organization
   Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year
   Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000
4. Honoraria such as *per diem* and lecture fees from a company or profit-oriented organization for attending (presenting or advising) at meetings
   Minimum amount: JPY 500,000/company/year
   Category: (1) ≥JPY 500,000, (2) ≥JPY 1,000,000, (3) ≥JPY 2,000,000
5. Fees for writing booklets, articles on round table talks, etc. from a company or profit-oriented organization
   Minimum amount: JPY 500,000/company/year
   Category: (1) ≥JPY 500,000, (2) ≥JPY 1,000,000, (3) ≥JPY 2,000,000
6. Research funding (industry-university joint research, commissioned research, clinical trials, etc.) from a company or profit-oriented organization
   Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year
   Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 10,000,000, (3) ≥JPY 20,000,000
7. Scholarships (incentives) from a company or profit-oriented organization
   Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year
   Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000
8. Department or division endowed by a company, etc.
   Belonging to a department or division endowed by a company, etc. with an actual endowment of ≥JPY 1,000,000

9. Other compensation (such as travel expenses and gifts not directly related to research) Minimum amount: JPY 50,000/company/year Category: (1) ≥JPY 50,000, (2) ≥JPY 200,000, (3) ≥JPY 500,000

1

Chair
Vice Chair
Committee members
Surgeons
Hepatologists

2

Name (affiliation)
Kiyoshi Hasegawa
(The University of Tokyo)
Ryosuke Tateishi
(The University of Tokyo)
Masaki Kaibori
(Kansai Medical University)
Shoji Kubo
(Osaka City University)
Mitsuo Shimada
(Tokushima University)
Nobuyuki Takemura
(Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine)
Hiroaki Nagano
(Yamaguchi University)
Etsuo Hatano
(Kyoto University)
Hiroshi Aikata
(Hiroshima University)
Hiroko Iijima
(Hyogo College of Medicine)
Kazuomi Ueshima
(Kinki University)

Kazuyoshi Ohkawa
(Osaka International Cancer Institute)

3
Disclosed item 1 (Compensation as a board member)
Disclosed item 6 (Research funding)
Not applicable
(2) Nipro (2020)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Nippon Shokubai (2020, 2019), Helix Japan (2020)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Ono Pharmaceutical (2019, 2018), Taiho Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Tsumura (2020, 2019, 2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(3) Cytlimic (2020, 2019, 2018), Toyo Kohan (2020, 2019), NEC (2019, 2018)
(1) Toyo Kohan (2018), NEC (2020)
Not applicable
(1) Tsumura (2020, 2019), Panasonic (2020, 2019)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Canon Medical Systems (2020, 2019), GE Healthcare Japan (2020)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Towa Pharmaceutical (2020)

4
Disclosed item 2 (Stock ownership)
Disclosed item 7 (Scholarships)

Not applicable
(1) Taiho Pharmaceutical (2020, 2019, 2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Astellas Pharma (2019, 2018), Taiho Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Chugai Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Novartis Pharma (2019), MSD (2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Taiho Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Eli Lilly Japan (2019), MSD (2019, 2018)
Not applicable
(1) Eisai (2020, 2019)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Abbvie (2020, 2019), Otsuka Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Sumitomo Dainippon Pharma (2019), EA Pharma (2019)
Not applicable

5
Disclosed item 3 (Patent royalties)
Disclosed item 8 (Endowed chair)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Nipro (2020, 2019, 2018)
Not applicable

6

Disclosed item 4 (Lecture fees)
Disclosed item 9 (Other compensation)
(1) Chugai Pharmaceutical (2020), Bayer Yakuhin (2018), MSD (2019)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Eisai (2020, 2019), Merck (2018)
Not applicable
(3) Eisai (2020)
(2) Eisai (2019, 2018), Bayer Yakuhin (2018)
(1) Eli Lilly Japan (2020), Bayer Yakuhin (2019)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(3) Eisai (2020, 2019, 2018)
(2) Eli Lilly Japan (2020), Bayer Yakuhin (2018)
(1) Eli Lilly Japan (2019)
Not applicable

7
Disclosed item 5 (Manuscript fees)
Not applicable

8
To be continued

9
Hepatologists
Medical Oncologists

10
Name (affiliation)
Masatoshi Kudo
(Kinki University)
Takuya Genda
(Juntendo University)
Kaoru Tsuchiya
(Musashino Red Cross Hospital)
Takuji Torimura
(Kurume University)
Tatsuya Yamashita
(Kanazawa University)
Masafumi Ikeda
(National Cancer Center Hospital East)

11
Disclosed item 1 (Compensation as a board member)
Disclosed item 6 (Research funding)
Not applicable
(2) Ono Pharmaceutical (2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Gilead Sciences (2018), Kowa (2018), Bristol Myers Squibb (2019)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(3) AstraZeneca (2020), Ono Pharmaceutical [commissioned research] (2018), Ono Pharmaceutical [clinical trial] (2019), J-Pharma (2020), Merck Biopharma (2020), Merus. N.V. (2020)

(2) Eisai (2018), J-Pharma (2019), CMIC (2018), Chugai Pharmaceutical (2020), Bristol Myers Squibb (2019), MSD (2020, 2019)
(1) AstraZeneca (2019, 2018), Eisai (2020, 2019), Ono Pharmaceutical [commissioned research] (2020, 2019), Ono Pharmaceutical [clinical trial] (2020, 2018), Chiome Bioscience (2020), J-Pharma (2018), CMIC (2019), Takeda Pharmaceutical (2019), Chugai Pharmaceutical (2019, 2018), Eli Lilly Japan (2020), Novartis Pharma (2018), Bayer Yakuhin (2019, 2018), Pfizer (2019), Bristol Myers Squibb (2020, 2018), Merck Serono (2018), Merck Biopharma (2019), Yakult Honsha (2019, 2018), ASLAN Pharmaceuticals (2018), Delta-Fly Pharma (2020), EP-CRSU (2020)

12
Disclosed item 2 (Stock ownership)
Disclosed item 7 (Scholarships)
Not applicable
(2) Eisai (2019)
(1) Abbvie (2020, 2019), Eisai (2020, 2018), Otsuka Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Gilead Sciences (2019, 2018), Sumitomo Dainippon Pharma (2019), Taiho Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Takeda Pharmaceutical (2019, 2018), Chugai Pharmaceutical (2020), EA Pharma (2020, 2019, 2018)
Not applicable
(1) Abbvie (2020, 2019, 2018), Otsuka Pharmaceutical (2018), Mitsubishi Tanabe Pharma (2018), JIMRO (2020, 2019, 2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Abbvie (2020, 2019, 2018), Eisai (2020, 2019), Gilead Sciences (2018), Takeda Pharmaceutical (2018), EA Pharma (2020, 2019)
Not applicable

13
Disclosed item 3 (Patent royalties)
Disclosed item 8 (Endowed chair)
Not applicable

14
Disclosed item 4 (Lecture fees)

Disclosed item 9 (Other compensation)
(3) Eisai (2020, 2019, 2018)
(2) Chugai Pharmaceutical (2020), Eli Lilly Japan (2020, 2019), Bayer Yakuhin (2019, 2018)
(1) EA Pharma (2018), MSD (2019, 2018)
Not applicable
(2) Abbvie (2018)
(1) Abbvie (2019), Gilead Sciences (2019)
Not applicable
(1) Eisai (2020, 2019, 2018), Chugai Pharmaceutical (2020), Eli Lilly Japan (2020), Bayer Yakuhin (2020, 2019, 2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(2) Eisai (2019, 2018), Eli Lilly Japan (2020)
(1) Eisai (2020), Chugai Pharmaceutical (2020), Eli Lilly Japan (2019), Bayer Yakuhin (2019, 2018), MSD (2019)
Not applicable
(1) Eisai (2019), Chugai Pharmaceutical (2020), Eli Lilly Japan (2020, 2019), Novartis Pharma (2019, 2018), Bayer Yakuhin (2019, 2018)

15
Disclosed item 5 (Manuscript fees)
Not applicable

16
Medical Oncologists
Radiologists
Clinical Statistician
External Review Panel Committee Chair
External Review Panel Committee Members

17
Name (affiliation)
Junji Furuse
(Kyorin University)

Masaaki Akahane
(International University of Health and Welfare)
Satoshi Kobayashi
(Kanazawa University)
Hideyuki Sakurai
(Tsukuba University)
Atsuya Takeda
(Ofuna Chuo Hospital)
Takamichi Murakami
(Kobe University)
Utaroh Motosugi
(Kofu Kyoritsu Hospital)
Takeyuki Watadani
(The University of Tokyo)
Yutaka Matsuyama
(The University of Tokyo)
Keiji Sano
(Teikyo University)
Hiroyuki Isayama
(Juntendo University)
Shigehiro Kokubu
(Shin-Yurigaoka General Hospital)
Kentaro Sakamaki
(Yokohama City University)
Kenichi Sugihara
(Tokyo Medical and Dental University)
Hiroki Haradome
(Kitasato University)

18
Disclosed item 1 (Compensation as a board member)
Disclosed item 6 (Research funding)
Not applicable
(1) Astellas Pharma (2020), AstraZeneca (2020, 2018), Ono Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), J-Pharma (2020, 2019), Sumitomo Dainippon Pharma (2018), Taiho Pharmaceutical (2020), Merck Biopharma (2020, 2019), Yakult Honsha (2018), MSD

(2020, 2019, 2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(3) Hitachi, Ltd. Healthcare Business Unit (2020, 2019, 2018)
(1) Shonai Create Industrial (2020), Tateyama Machine (2019, 2018), Harmonize (2019, 2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(2) Canon Medical Systems (2020), GE Healthcare Japan (2020, 2019)
(1) Philips Japan (2020), HACARUS (2020)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(3) Ajinomoto (2019, 2018), Thermo Fisher Diagnostics (2018)
(1) Ajinomoto (2020), Hitachi (2020), Boston Scientific Japan (2020)
Not applicable

19
Disclosed item 2 (Stock ownership)
Disclosed item 7 (Scholarships)
Not applicable
(1) Eisai (2019), Ono Pharmaceutical (2020), Daiichi Sankyo (2018), Taiho Pharmaceutical (2020, 2019)
Not applicable
Not applicable
Not applicable

Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Varian Medical Systems (2020, 2019, 2018)
Not applicable
(2) Siemens Healthcare (2020, 2018)
(1) Eisai (2018), Guerbet Japan (2020, 2019, 2018), Tanaka Dengyo Syoukai (2020), Terumo (2019), Nihon Medi-Physics (2020, 2019), Fuji Pharma (2018), FUJIFILM Toyama Chemical (2020), FUJIFILM Medical (2019), FUJIFILM RI Pharma (2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Zenjinkai (2019), EPS Holdings (2019, 2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Gadelius Medical (2020, 2019), Taiho Pharmaceutical (2020, 2019, 2018), Boston Scientific Japan (2020, 2019), Yakult Honsha (2018)
Not applicable

20
Disclosed item 3 (Patent royalties)
Disclosed item 8 (Endowed chair)
Not applicable

21
Disclosed item 4 (Lecture fees)
Disclosed item 9 (Other compensation)
(3) Eisai (2018)
(2) Eisai (2019), Ono Pharmaceutical (2019), Taiho Pharmaceutical (2018), Bayer Yakuhin (2019, 2018)
(1) Eisai (2020), Ono Pharmaceutical (2020, 2018), Teijin Pharma (2018), Eli Lilly Japan (2019), Novartis Pharma (2018), Bayer Yakuhin (2020), FUJIFILM (2019, 2018), Yakult

Honsha (2020, 2018), MSD (2019)
Not applicable

22
(1) Nihon Pharmaceutical (2018)
Not applicable
Not applicable
Not applicable
(1) Taiho Pharmaceutical (2020, 2019)

23
Disclosed item 5 (Manuscript fees)
Not applicable

Search queries/Abstract Table (posted on the JSH website: https://www.jsh.or.jp/medical/)

Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma
List of Clinical Questions and Recommendations

24
Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma, List of Clinical Questions and Recommendations
Chapter
CQ No.

25
Recommendations
Strength of recommendation
Strength of evidence
Page

Background to the Guidelines

General Statement

1. Purpose

The main purpose of the 2021 version (fifth edition) of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma (hereinafter, the Guidelines or the fifth edition) is to increase the general level of care for liver cancer in Japan while eliminating regional and between-hospital differences (equal accessibility) and eventually to improve overall survival and quality of life in patients with liver cancer. Based on evidence and consensus, the Guidelines present a roadmap of standard surveillance as well as diagnostic and treatment modalities as practiced in Japan. Because around 90% of cases of primary liver cancer in Japan are HCC, the term “liver cancer” as used in the Guidelines refers to HCC. For intrahepatic cholangiocarcinoma, which is the second most common primary liver cancer in Japan, see the 2021 version of the Clinical Practice Guidelines for Intrahepatic Cholangiocarcinoma (compiled by the Liver Cancer Study Group of Japan) that have been developed separately.

2. Application

The Guidelines were compiled on the basis of and with cognizance of scientific evidence collected through systematic literature searches and with consensus from experts in liver cancer treatment who are familiar with the clinical situation and the National Health Insurance system in Japan. As such, the Guidelines are a practical tool in the treatment of HCC in the daily clinical setting. Specifically, they are a useful reference when planning surveillance, diagnostic, and treatment strategies for individual liver cancers and for obtaining informed consent from patients and their family.

It should be noted, however, that the scope of the Guidelines is to clarify the indications for establishing treatment strategies for HCC, not to regulate treatment strategies and methods that are not described in the Guidelines or to limit physicians’ discretion. When considering the recommendations, readers should also keep in mind that they were formulated based on the understanding that diagnostic and treatment strategies are affected by clinical conditions and situations specific to individual patients, institutions, and communities.

It should also be noted that the Guidelines were not developed for use as reference material in medical malpractice cases. The JSH takes responsibility for the content of the Guidelines. However, attending physicians, and not the JSH or the Revision Committee of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma (hereinafter, the Revision Committee), shall be liable for the treatment outcomes of individual patients.

3. Target

In principle, the target audience of the Guidelines is all clinicians, including hepatologists and physicians in other fields, who manage patients with liver cancer.

4. Future revisions

In principle, major revision of the Guidelines occurs every 4 years. The major revision is led by the permanent Revision Committee, formed in accordance with the policy created by the General Affairs Committee for the Clinical Practice Guidelines that was established by the JSH. However, when reports appear of new findings that potentially have a substantial impact on daily clinical practice, minor revision will occur, as required, at the discretion of the Revision Committee.

5. Open access

The Guidelines are published as a book and are available free of charge from the JSH website in order to promote their use in liver cancer treatment across Japan.

6. Concise commentaries for lay readers

For lay readers, concise commentaries on the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma are provided by the Medical Information Network Distribution Service (MINDS) at https://minds.jcqhc.or.jp/n/pub/2/pub0018/G0000118.

7. Funding

The entire development process of the fifth edition of the Guidelines was funded solely by the JSH, with no support from companies or organizations.

8. Conflicts of interest

After the first committee meeting was held (on July 5, 2019), all committee members and expert advisors submitted a COI disclosure form to the JSH office, and the General Affairs Committee for the Guidelines reviewed the disclosure forms and officially appointed committee members and expert advisors. Before the publication of the fifth edition (April 2021), the committee members and expert advisors again submitted a COI disclosure form, which is disclosed in the Guidelines (see page xiv). COI, voting rights and the scope of disclosure were determined as follows after review by the General Affairs Committee for the Guidelines.

(1) Committee members falling into category (3) for each item in the Japanese Association of Medical Sciences COI rules (Table 1)[1)] were regarded as having financial COI and gave up their voting rights in the relevant Clinical Questions (CQs).
(2) Academic COI were also considered. All authors (including co-authors) of articles cited as references in each CQ were regarded as having academic COI.
(3) Regarding the scope of disclosure of COI, COI are listed for each member from the fifth edition on.

Table 1. The minimum amount requiring disclosure and categories for self-reported COI by participants in the development of the Guidelines

1. Serving as a board member or advisor at a company or profit-oriented organization and compensation Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000
2. Ownership of company stock and profit from the stock (profit from the stock during the last 1 year) Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000
3. Patent royalties from a company or profit-oriented organization Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000
4. Honoraria such as *per diem* and lecture fees from a company or profit-oriented organization for attending (presenting or advising) at meetings Minimum amount: JPY 500,000/company/year Category: (1) ≥JPY 500,000, (2) ≥JPY 1,000,000, (3) ≥JPY 2,000,000
5. Fees for writing booklets, articles on round table talks, etc. from a company or profit-oriented organization Minimum amount: JPY 500,000/company/year Category: (1) ≥JPY 500,000, (2) ≥JPY 1,000,000, (3) ≥JPY 2,000,000
6. Research funding (industry-university joint research, commissioned research, clinical trials, etc.) from a company or profit-oriented organization Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 10,000,000, (3) ≥JPY 20,000,000
7. Scholarships (incentives) from a company or profit-oriented organization Minimum amount: JPY 1,000,000/company/year Category: (1) ≥JPY 1,000,000, (2) ≥JPY 5,000,000, (3) ≥JPY 10,000,000

8. Department or division endowed by a company, etc.
Belonging to a department or division endowed by a company, etc. with an actual endowment of ≥JPY 1,000,000
9. Other compensation (such as travel expenses and gifts not directly related to research)
Minimum amount: JPY 50,000/company/year
Category: (1) ≥JPY 50,000, (2) ≥JPY 200,000, (3) ≥JPY 500,000

(Cited from the Japanese Association of Medical Sciences "Guidance on Criteria for Qualification to Practice Guideline" 2017 [1].)

9. Monitoring of the Guidelines after publication

The prevalence of the Guidelines was assessed using quality indicators and the 17th follow-up survey of primary liver cancer in Japan (Liver Cancer Study Group of Japan) for some recommendations included in the 2005 version (the first edition) of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma [2]. In addition, a questionnaire survey of medical institutions registered with the National Clinical Database assessed the impact of adherence to the Guidelines on mortality after hepatectomy for HCC [3].

We would like to continue to assess the prevalence of the Guidelines, changes in treatment and impact on improving prognosis using data from follow-up surveys of primary liver cancer in Japan (Liver Cancer Study Group of Japan) after publication of the fifth edition.

References

1) The Japanese Association of Medical Sciences. Guidance on Criteria for Qualification to Practice Guideline.

Steps in the revision process

1. Developing the Guidelines

(1) General Affairs Committee: After compiling the 2005 version (first edition) of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma with support from a Ministry of Health, Labour and Welfare project for establishing clinical practice guidelines, the JSH took over the revision of the Guidelines and published the 2009 version (the second edition) and the 2013 version (the third edition) to account for new evidence. For the 2017 version (fourth edition), the Planning and Public Relations Committee established for the first time the General Affairs Committee for the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma, which is superior to the Revision Committee. For the fifth edition, the General Affairs Committee for the Clinical Practice Guidelines that controls

all JSH guidelines (see page iii) was newly established and decided membership of the Revision Committee and the revision policy.

(2) Basic policy: As in the first to fourth editions, the fifth edition ensures the objectivity and reproducibility of medical care in accordance with the fundamental principles of evidence-based medicine (EBM). In addition to relying on the evidence collected, the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system for rating clinical guidelines was also incorporated, in part, into the fourth edition of the Guidelines in order to strike a balance between benefit and harm for patients and to manage social circumstances, and the fifth edition follows the policy of the fourth edition.

(3) Revision process: The first meeting of the Revision Committee was held by temporary members in July 2019 to start revision. Major revision for the fifth edition, which was planned to be published in 2021, was made in parallel with on-demand revision to include drug therapies newly covered by the National Health Insurance system. The meeting of the General Affairs Committee for the Guidelines (see page iii) held on August 30, 2019 determined the requirements for committee members, Committee Chair and Vice Chair and finalized the composition of the Revision Committee. The Revision Committee comprises a total of 27 members, mostly JSH members who are experts in the field of liver cancer treatment, including 7 surgeons, 10 hepatologists, 7 radiologists, and 1 clinical statistician, as well as 2 medical oncologists (medical oncologists were newly participated in the committee in the fifth edition) (see pages iii-iv). In addition, 23 expert advisors have been enlisted to assist committee members, and 22 working collaborators have been engaged to share the workload (see pages iv-v).

(4) Principles of guideline development: In the second meeting of the Revision Committee, the revision steps for the fifth edition and other minor strategies were finalized, and members were assigned to chapters. As in the fourth edition, the revision process complied with the fundamental principles of EBM, although the GRADE system was incorporated in part to bridge the gap between evidence and consensus and to help formulate recommendations in a theoretical and systematic manner.

(5) Examination of CQs: CQs used in the fifth edition were determined based on the CQs in the fourth edition from the third meeting of the Revision Committee on. All the CQs about prognostic factors used in each chapter of the first to fourth editions were deleted in the fifth edition, because there were no prognostic factors with a high level of evidence in any chapter. In addition, after considering whether differences in surveillance or treatment selection according to performance status (PS) or age should be described in the Guidelines, the Revision Committee decided not to adopt CQs related to PS or age in

the fifth edition, because it tends to be reported that treatment is effective even in patients with poor PS or elderly patients (so-called selection bias or publication bias) and creation of CQs and recommendations related to PS or age based on previous reports may lead to the conclusion that treatment is recommended regardless of PS or age. Some of the 55 CQs in the fourth edition were removed or integrated and new CQs were introduced, eventually resulting in 52 CQs in the fifth edition: 41 CQs with no or minor revisions, 6 with relatively major revisions, and 5 newly introduced.

(6) Order of presentation: As in the fourth edition, 9 chapters in total were created: surveillance and diagnosis, treatment algorithm, prevention, surgery, percutaneous ablation, transcatheter arterial chemoembolization and transcatheter arterial embolization, drug therapy, radiation therapy, and post-treatment surveillance and prevention and treatment of recurrent HCC.

(7) Web-based guideline development system: Unlike in previous revisions, outsourcing was not used in the revision for the fifth edition, but the guideline development system created using the fiscal year 2019 Health and Labour Administration Promotion Research Project Grant (Research Project to Overcome Hepatitis and Other Diseases) “Research for the Development of Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Severe Cirrhosis” (Principal investigator: Kazuhiko Koike) was used. This system has the following advantages: 1) the selection of articles, which takes the longest time in guideline development, can be performed efficiently, 2) inconsistent selection of articles between reviewers can be resolved in real time, and 3) the office can distribute portable document format (PDF) files of articles in the second screening. Furthermore, the system allowed a reduction in outsourcing costs.

(8) Levels of evidence and strength of recommendations: As in the first to fourth editions, the fifth edition Guidelines adhere to the fundamental principles of EBM, but the fifth edition did not evaluate the levels of evidence in individual articles, and the Committee determined the level of the overall evidence for each CQ (Figure 1) [1)]. The evaluation criteria for levels of evidence are shown in Note [2)] (see page 20). Also, as in the fourth edition, the GRADE system was incorporated, in part, to bridge the gap between evidence and consensus, and the fifth edition adopted secret voting using the Delphi method. The methods (definition of voting rights, restrictions on the exercise of voting rights according to COI, and voting procedures) were drafted by the Revision Committee and reviewed and approved by the General Affairs Committee for the Guidelines (for details, see below). Discussions made during meetings to finalize the recommendations were integrated into the Explanation section of each CQ as much as possible.

First committee meeting: July 5, 2019 (Hotel Chinzanso Tokyo)
Second committee meeting: October 15, 2019 (Office of the Japan Surgical Society)
Third committee meeting: January 14, 2020 (Office of the Japan Surgical Society)
Fourth to 22nd committee meetings (Web meetings): June 5, July 30, September 1, October 15, December 10, 2020, January 7, 21, February 4, 17, March 3, 11, 18, 24, April 1, 8, 14, 22, 28, May 28, 2021

2. Searching the literature and screening

(1) First, two members were assigned to one CQ as chief and assistant researchers. The chief researcher was responsible for the CQ and the assistant researcher contributed to the objectivity of the CQ and prevented omissions.

(2) Several key words were selected, and then committee members and expert advisors developed search queries for individual CQs. The chief and assistant researchers then prepared a list of articles for inclusion in the Guidelines in advance. When all of the listed articles appeared among the articles extracted using particular search queries, the validity of the search formulation was considered verified. When some of the listed articles did not appear among the articles extracted, the search query was duly modified.

(3) The systematic literature search included articles appearing as electronic publications (Epub) before the end of January 2021. From February 2021 onward, articles reporting important evidence were evaluated separately and evidence was incorporated into the Guidelines on an exceptional basis only when it was deemed to have a considerable impact on daily clinical practice. In addition to articles, abstracts presented at major conferences such as the American Society of Clinical Oncology (ASCO) were included in searches. When a treatment with validity verified overseas is impractical to implement in Japan, the treatment is described in the Guidelines with no recommendations made (as in the fourth edition).

(4) Under the support of the working collaborators, the chief and assistant researchers performed the first screening of the extracted articles independently and then compared screening results, adjusting overage or shortage before finally selecting articles.

(5) The chief and assistant researchers verified the content of articles that passed the first screening before independently performing a second screening process. They then compared the second screening results and adjusted overage or shortage before selecting qualified articles.

(6) The chief and assistant researchers carefully read the articles that passed the second screening and created a table of abstracts (Figure 2) as instructed by the Revision Committee. Then, to facilitate their final decision-making process, they recorded in the

abstract table the strength of recommendation and rationale for selection of each article to be included in the Explanation section.

1. CQ
2. Draft recommendation
3. Views and preferences about the recommendation in the guideline development group (on the assumption of a series of views for each outcome considered)
4. Summary of evidence on the CQ (strength of the overall evidence on all severe outcomes)
A (strong)　B (moderate)　C (weak)　D (very weak)
5. Outcome measures to determine the strength of recommendation (the following items are comprehensively assessed.)

26A
Factors affecting the determination of the strength of recommendation
Strong overall evidence on all outcomes
The stronger the overall evidence, the higher the likelihood that a “strong” recommendation is warranted.
Conversely, the weaker the overall evidence, the higher the likelihood that a “weak” recommendation is warranted.
Certainty of the balance between benefits and harms (not including costs)
The greater the difference between desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
The lower the net benefits or the more sever the adverse events, the lower the certainty of the benefits and the higher the likelihood that a “weak” recommendation is warranted.

26B
Judgment
Yes
No

27
Explanation

Factors to consider when determining the strength of recommendation
Views and preferences of patients, certainty of (or differences in) the burden

Whether the net benefits are well worth the costs or resources
Select “Yes”, if clearly applicable; otherwise, select “No”, even if uncertain.
Figure 1 Evidence evaluation table
(Cited from the Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development 2017, edited by Noriko Kojimahara, et al.[1])

3. Formulating the recommendations
(1) The chief and assistant researchers created the proposed recommendation for a well-established CQ in the abstract table.
(2) The CQ to be reviewed and the proposed recommendation for the CQ were distributed before the meeting to solve problems by email discussion to some extent.
(3) The Committee Chair and Vice Chair determined which members must give up their voting rights due to COI in advance. The members who gave up their voting rights also participated in the discussion before voting.
(4) First, the chief and assistant researchers assigned to the CQ explained how they created the proposed recommendation.
(5) Furthermore, before voting, the committee achieved consensus on the summary of the overall evidence and outcome measures to determine the strength of recommendation in the evidence evaluation table.
(6) Based on the above consensus, the committee fully discussed how to consider the strength of recommendation before voting in accordance with the Delphi method. All members were informed of the basic policy of the Guidelines that “no recommendation” is one of the options but should be avoided as much as possible.
(7) The first vote (secret vote using the Google form, the Committee Chair and Vice Chair also participated in the vote) was taken. Each member selected one of the following levels of recommendation: strong recommendation for use, weak recommendation for use, weak recommendation against use, and strong recommendation against use. The level that received 70% of the valid votes (excluding the votes of the members who gave up their voting rights) was adopted as the opinion of the entire committee. If no level received 70% of the valid votes, the voting results (number and proportion of votes for each level) were presented, and the revoting process was initiated.
(8) After a full discussion of selected problems, the second vote (secret vote, the Committee Chair and Vice Chair also participated in the vote) was taken. If no level received 70% of the valid votes, the voting results were presented, and the revoting process was initiated.
(9) After a full discussion of selected problems again, the third vote (secret vote, the

Committee Chair and Vice Chair also participated in the vote) was taken. If no level received 70% of the valid votes once again, “no recommendation” was adopted.
(10) Only members approved by the General Affairs Committee for the Guidelines had voting rights, in principle, and members with COI voluntarily gave up their voting rights considering not only financial COI, but also academic COI (all authors of a reference cited in each CQ were defined as having academic COI). When a committee member was absent from a meeting, an expert advisor appointed by the member was allowed to exercise voting rights on behalf of the member. The expert advisor also submitted his/her COI disclosure form, but when the expert advisor exercised voting rights on behalf of the member, COI of the member were applied to the expert advisor.
(11) The abstract table (Figure 2) was presented to committee members and expert advisors at a meeting to assess the level of the overall evidence and the balance between benefits and harms (Figure 1). Then, the strength of recommendation was determined for the draft recommendation according to the above procedure after the wording was modified as required.
(12) Handling of treatment options in the treatment algorithm: Unlike in the previous editions, in the fifth edition, the method for determining treatment options in the treatment algorithm was specified in advance. The above 4 categories of strength of recommendation were used to evaluate the efficacy of each treatment in the relevant CQ. Regarding treatment options listed in the treatment algorithm, two options with the strongest and second strongest recommendations were selected, considering the evidence and other socioeconomic factors in each tumor/liver function condition. Two options with equally strongest or second strongest recommendation are connected by a slash.

28
CQ (No.): CQ name:
Chief researcher name: Assistant researcher name: Names of other collaborators:
Recommendation:

29
Adoption or non-adoption
Reason for non-adoption (simple explanation)
Authors
Year of publication
Digital object identifier (doi)
PubMed identifier (PMID)

Study design
Purpose
Subjects
Number of cases
Intervention
Control
Outcome
Conclusion
Comments
Publication information, if no bibliographic information is available

30
Adoption
Non-adoption

Figure 2 Abstract Table

4. Preparing the Guidelines

(1) The chief and assistant researchers recorded discussions made in the meetings in minutes and incorporated them as far as possible when finalizing the recommendations for the Explanation section.

(2) The following sections were established to maintain consistency in the content of the Guidelines. The definition or aim of each section is as follows:

Background section: Briefly describes the target populations of the treatment mentioned in each CQ.

Scientific Statement section: Briefly summarizes the literature search process, criteria used in the first and second screenings and the screening results, and contents of the selected articles. The Guidelines basically show the original sentences in each article without any interpretation, objectively stating facts only.

Explanation section: Contains the interpretation of the chief and assistant researchers assigned to each CQ. Detailed explanations are included to clarify why the articles have been included and whether the recommendation is for or against the treatment mentioned in the CQ. Also, this section presents discussions held in the meeting for finalizing recommendations and may state inconclusive recommendations and excluded articles. The voting results at the meeting for finalizing recommendations are included at the end of the section.

5. Holding a public hearing

A public hearing session (Session Chairs: Katsutoshi Tokushige, Professor, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University; Naoki Hiramatsu, Hospital Vice Director and Chair of the Department of Gastroenterology, Osaka Rosai Hospital; Hitoshi Yoshiji, Professor, Department of Gastroenterology, Nara Medical University; Kiyoshi Hasegawa [Chair of the Revision Committee], Professor, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo) was held at the 57th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology on June 18, 2021.

6. Inviting public comment

Between June 7 and July 5, 2021, the JSH posted the draft Guidelines containing the diagnostic and treatment algorithms, recommendation for each CQ, and the full text on the JSH website to invite public comment. In addition, the JSH and Liver Cancer Study Group of Japan mailed the information to the directors and councilors of the JSH and the permanent executive members and other members of the Liver Cancer Study Group of Japan, respectively.

7. Evaluating the Guidelines

The External Review Panel led by the Chair Keiji Sano (Professor, Department of Surgery, Teikyo University) evaluated the Guidelines (see page v).

Note: Definitions of evidence levels [2)]

Evidence on survival/recurrence/oncogenesis

Evidence level started with B for a randomized controlled trial (RCT), C for a non-randomized study (NRS), and D for an uncontrolled cohort study.

Evidence level was upgraded to A for a multicenter RCT with sufficient sample size, represented by a phase III clinical trial.

Evidence level was upgraded to A for multiple high-quality RCTs with a sufficient total sample size and consistent results.

Evidence level was upgraded to B for multiple NRSs with appropriate adjustment for confounders, a sufficient total sample size and consistent results.

Evidence level was upgraded by one for an NRS with appropriate adjustment for confounders and a sufficient sample size showing high efficacy.

Evidence level was downgraded by one for indirect outcomes (e.g., recurrence is the only

available outcome) when survival desirable.
A: Examples of strong evidence
1. Results of a phase III RCT of sufficient scale and quality
2. Multiple RCTs with a sufficient total sample size and consistent results, but not meeting the criterion 1 (phase II studies or studies without calculation of the number of cases)
B: Examples of moderate evidence
1. A meta-analysis of RCTs showing significant, but poorly consistent, efficacy
2. Regarding indirect outcomes, a meta-analysis of RCTs showing consistent significant efficacy
3. Multiple NRSs with appropriate adjustment for bias and consistent results
C: Examples of weak evidence
1. Only one non-high-quality RCT showing significant results
2. Regarding indirect outcomes, a meta-analysis of RCTs showing significant, but poorly consistent, results
3. Multiple NRSs without appropriate adjustment for bias and with consistent results
D: An example of very weak evidence
Evidence not meeting A-C

Evidence on diagnosis
Evidence level started with A for the sensitivity and specificity of the index test reported based on valid reference standards in appropriate patients.
Evidence level was downgraded by one, if the reference test was not applied to all patients without exception.
Evidence level was downgraded by one, if the reference standards were not ideal, but alternative to other indicators.
Evidence level was downgraded by one, if the target population was different from the population to whom the guideline is meant to apply in the CQ.
Evidence level was downgraded by one, if true positive results had little impact on important outcomes for patients (e.g., impact of the diagnosis of early cancer on survival).
A: Examples of strong evidence
1. The index test and reference test performed in all appropriately selected subjects, with reported sensitivity and specificity
2. Two or more studies meeting the above criterion, with consistent results
B: Examples of moderate evidence
1. The reference test not performed in all subjects, unlike in A
2. The reference test performed only in subjects positive for the index test, unlike in A

3. Inconsistent results among studies
C: Examples of weak evidence
1. The patient population different from the population to whom the guideline is meant to apply in the CQ, unlike in B
2. Less impact of true positive results on outcomes compared with B
3. Studies reporting only sensitivity
D: An example of very weak evidence
Evidence not meeting A-C

Evidence on prognosis (baseline risk)
Evidence level started with A for a cohort study longitudinally assessing target outcomes (oncogenesis, death).
Evidence level was downgraded by one, if the study had a major limitation (such as inappropriate patient selection, insufficient follow-up, inconsistency between studies, indirect outcomes, inaccuracy due to sample size, or publication bias).
A: Examples of strong evidence.
1. A longitudinal study with a sufficient number of events for the target outcome in which a high proportion of patients were followed up and the patient selection criteria were consistent with the assumed scenario
2. A meta-analysis of longitudinal studies with consistent results and without significant bias
B: Examples of moderate evidence
1. A longitudinal study with a sufficient number of events but with limitations such as bias, indirectness and inaccuracy
2. A meta-analysis of multiple studies on the target outcome, with one of the following limitations: study design bias, inconsistency, indirectness, inaccuracy, and publication bias
C: Examples of weak evidence
1. A longitudinal study with an insufficient number of events
2. A longitudinal study with a sufficient number of events but with at least two limitations
3. A meta-analysis of multiple studies, with two of the following limitations: study design bias, inconsistency, indirectness, inaccuracy, and publication bias
D: An example of very weak evidence
Evidence not meeting A-C

References

1) Kojimahara N, Nakayama T, Morizane T, et al., edited. Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development 2017. Japan Council for Quality Health Care 2017 (Japanese)
2) Aihara M. Grade System for Clinical Practice Guideline 3rd Edition. Chugai-Igakusha 2018 (Japanese)

Chapter 1
Surveillance and Diagnosis

● Introduction

The efficacy of surveillance is demonstrated by increased likelihood of early detection and curative therapy, thereby improving prognosis. Because it is relatively easy to predict patients at high risk of HCC, surveillance has been widely performed for high-risk patients in Japan, especially those with viral hepatitis accompanied by cirrhosis. However, patients at high risk of liver cancer are also at high risk of recurrent cancer after curative therapy, suggesting that early detection and early treatment do not necessarily lead to complete cure.

Indeed, even today, there is insufficient evidence that surveillance with ultrasonography (US) alone or a combination of US and tumor markers improves the prognosis of HCC patients, and it is unlikely from a mainly ethical standpoint that randomized controlled trials (RCTs) will be conducted in the future.

US and tumor marker testing are minimally invasive procedures. However, the surveillance may have harms, such as screening costs, the loss of opportunity due to taking a day-off from work due to a hospital visit, costs of contrast enhanced CT and tumor biopsy in the case of a false-positive result, and psychological burden. The benefits of the surveillance need to exceed these harms.

The expected value of surveillance benefits increases as the probability of carcinogenesis increases and as the probability of being eligible for curative treatment increases. Therefore, the target population of surveillance needs to be selected carefully.

In the 2021 version (fifth edition), the target population and method of surveillance were reviewed as a continuation of the 2017 version (fourth edition). In 4 years since the publication of the 4th version, direct antiviral drugs for hepatitis C virus have become widespread, and many hepatitis C patients have achieved a sustained virologic response (SVR). On the other hand, over the past 30 years, non-HBV and non-HCV related hepatocellular carcinoma (HCC), associated with the presence of obesity, has increased, and its prevalence is about to reach 50% of HCC patients. The approach to the surveillance is expected to change as the high-risk group of HCC changes, but it is necessary to wait for the accumulation of evidence in the future.

Tumor markers are useful indicators of the effects of the surveillance, diagnosis, and treatment. As diagnostic imaging technology continues to advance, the role that tumor

markers play in the diagnosis of liver cancer continues to reduce.
When abdominal US reveals no obvious tumor, tumor marker testing is used to decide whether to repeat surveillance using a more sensitive imaging modality such as dynamic computed tomography (CT). Tumor markers used in such cases should have large positive likelihood ratios, because positive ratios, which are calculated using the equation Sensitivity / (1 – Specificity), suggest that post-test probability is high. With the achievement of SVR for hepatitis C and the use of nucleos(t)ide analogues for hepatitis B as were mentioned above, the baseline level of alpha-fetoprotein (AFP) has decreased. Therefore, establishing a new AFP cut-off level is now needed. In this version, this issue is included as a new CQ.

Absolute tumor marker levels are thought to reflect the total number of tumors in the liver or the entire body. Therefore, pretreatment measurement of tumor marker levels enables tumor reduction after treatment to be objectively estimated. In summary, we investigated tumor markers from the perspective of surveillance, diagnosis, and treatment effects.
In principle, definitive diagnosis is made based on histopathological findings. However, for patients scheduled to undergo percutaneous ablation and embolization, a definitive diagnosis is made based on imaging findings. Evaluation using dynamic CT or dynamic MRI is required. However, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, which is useful for the diagnosis of early-stage hypovascular HCCs and the diagnosis of tumor presence, is playing an increasing role. Also, we reviewed alternative imaging tests recommended when regular imaging is contraindicated (e.g., in patients with decreased kidney or liver function) and reviewed diagnostic imaging tests recommended for extrahepatic metastasis, as a continuation of the fourth edition.

Explanation of the surveillance and diagnostic algorithm for HCC
1. Target population of surveillance
The decision to start surveillance begins with risk assessment. Patients are considered at high risk for HCC when any of the following three conditions are present: cirrhosis, chronic hepatitis B, or chronic hepatitis C. The surveillance interval is determined based on the involvement of other factors such as age, sex, diabetes, body mass index, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), platelet count, daily alcohol consumption, and hepatitis B virus (HBV) DNA levels (in patients with hepatitis B). Among high-risk patients, those with cirrhosis type B and C are considered an extremely high-risk group. Although the incidence of HCC decreases in patients with

chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogue treatment and in patients with chronic hepatitis C who achieved SVR after anti-hepatitis C virus (HCV) therapy, these patients should remain under surveillance because the risk of developing liver cancer is still relatively high.

2. Surveillance method

The core of surveillance is screening with abdominal US as the primary measure and tumor marker testing, which is repeated every 3-6 months. This regular screening method may be combined with dynamic CT, extracellular contrast-enhanced dynamic MRI or Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in extremely high-risk patients such as those with cirrhosis.

Theoretically, as the surveillance interval shortens, the chance of detecting tumors in the early stage increases, but the cost of surveillance also increases. It is therefore important to investigate whether exhaustive surveillance makes a clinically significant difference in tumor size and whether the difference is worth the increased cost of surveillance. Furthermore, the smallest tumor size detectable on surveillance depends on various factors such as the severity of cirrhosis, obesity, and background liver disease as well as the accuracy of the screening device. Therefore, the current version of the Guidelines recommends screening with US every 6 months in high-risk patients and every 3-4 months in extremely high-risk patients. Concomitant use of dynamic CT or dynamic MRI (including Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI) should be considered for patients with pathological conditions that make the detection of small HCC by US difficult, such as liver shrinkage, severe obesity, and coarse liver parenchyma.

For tumor marker testing, screening with AFP, PIVKA-II, and AFP lectin fraction (AFP-L3 fraction) is recommended every 6 months in high-risk patients and every 3-4 months in extremely high-risk patients. However, it should be noted that, as of 2021, the National Health Insurance system covers tumor marker testing with AFP and PIVKA-II every month in high-risk and extremely high-risk patients, whereas it covers testing with AFP-L3 fraction only when there is a high index of suspicion for HCC.

3. US findings of nodular lesions

When US findings suggest new nodular lesions, dynamic CT, dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents, or Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is done for differential diagnosis. Contrast-enhanced US is recommended in patients for whom contrast agents for CT/MRI are contraindicated. In some cases, surveillance CT/MRI is performed to detect new nodules because of the difficulty with whole liver scanning by

US.
Even when no tumor is detected on US, it is important to consider using dynamic CT/MRI in the following cases: persistent elevation of AFP, ≥ 200 ng/mL of AFP, ≥ 40 mAU/mL of PIVKA-II, or ≥ 15% increase in AFP-L3 fraction.

4. Assessment of hemodynamics
In contrast-enhanced imaging, typical HCC is characterized by hypervascular changes, demonstrating increased arterial blood flow in HCC compared with the surrounding liver parenchyma. Hypervascular changes are observed in the arterial (or early) phase of dynamic CT and dynamic MRI (including Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI).

(1) Early phase contrast enhancement
1) In dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents
Treatment strategies for HCC should be used for lesions that are visualized as high-attenuation areas (hyperdense or hyperintense signals) in the arterial phase of dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents and as low-attenuation areas (hypodense or hypointense signals; i.e., washout) in the portal/equilibrium phase of dynamic MRI compared with the surrounding liver parenchyma.

When performing contrast-enhanced US with perfluorobutane microbubbles in patients for whom dynamic CT/MRI is contraindicated, contrast defects in the post-vascular (Kupffer) phase may be observed as washouts. However, it is sometimes difficult to differentiate HCC from high-flow cavernous hemangioma because the latter shows contrast enhancement in the early vascular phase and appears as a contrast defect in the Kupffer phase, necessitating exclusion based on other images.

Lesions < 1 cm not visualized as washouts in the portal/equilibrium phase of dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents will require screening with US every 3 months, provided that the lesions are detectable on US. Dynamic CT/MRI is resumed on observing tumor enlargement or tumor marker elevation.
Lesions not visualized on US may be followed up by performing dynamic CT/MRI every 3 months. It is not necessary to follow up lesions definitively diagnosed as benign tumors on diagnostic imaging.
Nodules with a tumor diameter ≥ 1 cm not visualized as washouts in the portal/equilibrium phase of dynamic CT should be imaged with Gd-EOB-DTPA-

enhanced MRI. An appropriate treatment strategy should be selected for nodules definitively diagnosed as HCC. When Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and other imaging modalities do not clearly show whether nodules are benign or malignant, it may be necessary to perform contrast-enhanced US or liver biopsy.

2) In Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI
Treatment strategies for HCC should be used for lesions visualized as hypointense signals (washout) in the portal phase, compared with the surrounding liver parenchyma. Lesions < 1 cm in tumor diameter not visualized as washouts in the portal phase will require screening with US every 3 months, provided that the lesions are detectable on US. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is resumed on observing tumor enlargement or tumor marker elevation. Lesions not visualized on US may be followed up by performing Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI every 3 months. For lesions ≥ 1 cm in tumor diameter visualized as hypointense signals in the transitional or hepatobiliary phase, since cavernous hemangioma is visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase, other MR images should be examined before excluding the possibility. If the possibility of hemangioma is excluded, treatment strategies for HCC should be used. If the possibility of hemangioma cannot be excluded, evaluation using dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents is required. If neither washouts in the portal phase nor hypointense signals in the transitional or hepatobiliary phase is observed, return to the regular surveillance.

(2) Absence of early phase contrast enhancement
1) In dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents
Lesions < 1.5 cm not visualized as high-attenuation areas (hyperdense or hyperintense signals) in the arterial phase of dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents, respectively, will require screening with US every 3 months, provided that the lesions are detectable on US. Dynamic CT/MRI is resumed when tumor enlargement or tumor marker elevation is observed. Lesions not visualized on US may be followed up with dynamic CT/MRI. It is not necessary to follow up lesions that are definitively diagnosed as benign tumors on diagnostic imaging.
Lesions ≥ 1.5 cm not visualized as high-attenuation areas (hyperdense or hyperintense signals) in the arterial phase of dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents, respectively, will require evaluation using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI.

2) In Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI
Lesions < 1.5 cm not visualized as hyperintense signals in the arterial phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI will require screening with US every 3 months, provided that the lesions are detectable on US. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is resumed when tumor enlargement or tumor marker elevation is observed. Lesions not visualized on US may be followed up with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. It is not necessary to follow up lesions that are definitively diagnosed as benign tumors on diagnostic imaging.
For lesions ≥ 1.5 cm visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase, evaluation using contrast-enhanced US, liver biopsy, etc. should be considered. An appropriate treatment strategy should be selected for lesions definitively diagnosed as HCC. Lesions not visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase will require screening with US every 3 months, provided that the lesions are detectable on US. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is resumed when tumor enlargement or tumor marker elevation is observed. Lesions not visualized on US may be followed up with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI.

(3) Findings suggestive of other malignant tumors
Further examination is required of lesions most likely to be intrahepatic cholangiocarcinoma or metastatic liver cancer based on the patterns of contrast enhancement during the arterial and portal/equilibrium phase.

31
Surveillance Algorithm - Diagnostic Algorithm
Extremely High-Risk Group (Cirrhosis Type B and C)
Ultrasound every 3-4 months + Tumor marker every 3-4 months
Dynamic CT/MRI every 6-12 months (optional)
High-risk group (chronic hepatitis B/C, nonviral cirrhosis)
Ultrasound every 6 months + Tumor marker every 6 months
Algorithm 1
Nodule detected by ultrasound

32
Dynamic CT/MRI using extracellular Gd-based contrast agents[*1]
Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI → Algorithm 2

33

Early-phase contrast enhancement
Delayed phase washout

34
No delayed phase washout
Tumor diameter ≥1 cm?

35
No early-phase contrast enhancement
Tumor diameter ≥ 1.5 cm?

36
No lesions
Follow-up every 3 months[*2]
No increase in size / tumor disappearance
Regular surveillance

37
Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI
Algorithm 2.

38
Contrast-enhanced US
Liver biopsy
Definitive diagnosis of hepatocellular carcinoma

39
Hepatocellular carcinoma

*1: Dynamic CT/MRI are used for some patients if the nodule(s) are not visualized on US because of poor visualization and/or the tumor marker(s) are elevated.
*2: Lesions detectable on US are followed up using US. Lesions undetectable on US may be followed up with dynamic CT/MRI.

Created jointly by the Japan Radiological Society and the Japan Society of Hepatology.
The copyright is owned by the Japanese Society of Hepatology.

40
Algorithm 2
Nodule detected by ultrasound
Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[*1]

41
Early-phase contrast enhancement
No early-phase contrast enhancement
No lesions

42
Portal phase washout
Hypointense signals in the transitional or hepatobiliary phase
None of the left

43
Tumor diameter ≥ 1 cm?
Hemangiomas can be excluded.

44
Dynamic CT or dynamic MRI using extracellular Gd-based contrast agents
Algorithm 1

Hepatocellular carcinoma

45
Tumor diameter ≥ 1.5cm
with
Hypointense signals in the hepatobiliary phase?

46
Optional examinations
Contrast-enhanced US
Liver biopsy

Definitive diagnosis of hepatocellular carcinoma

47
Regular surveillance
No increase in size/ tumor disappearance
Follow-up every 3 months[*2]

CQ1
What methods are used in surveillance?

Recommendations
1. Patients with chronic hepatitis C or B liver disease or nonviral cirrhosis should undergo regular HCC surveillance. (Strong recommendation, Evidence Level B)
2. The regular HCC surveillance should comprise abdominal US as the primary measure and tumor marker testing every 3-6 months. Additionally, MRI using Gd-EOB-DTPA, or dynamic CT, may be performed in extremely high-risk patients such as those with cirrhosis. (Strong recommendation, Evidence Level B)

■ Background
HCC exhibits substantial regional clustering mostly due to the involvement of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) and the influence of lifestyle habits. In Japan, approximately 70% of patients with HCC have chronic hepatitis B or C liver disease[1]. Aside from viral hepatitis, risk factors for HCC include cirrhosis, male sex, older age, alcohol consumption, smoking, obesity, fatty liver, and diabetes. Here, we reviewed the targets and methods of surveillance for HCC.

■ Scientific Statement
This CQ was established as a continuation of CQ2 in the fourth edition (2017 version). In the current revision, a literature search conducted for articles published in the period from July 1, 2016 and January 31, 2020 (i.e., after the literature search period for the fourth edition) extracted 849 articles. This was narrowed down to 136 articles in the first screening and to 7 articles in the second screening based on the following inclusion criteria: prospective cohort studies only, except for cross-sectional studies, performing a multivariate Cox analysis for risk factors or a meta-analysis related to this CQ. A total of 16 articles, including the 9 articles from the fourth edition, are thus cited for CQ1.

Singal et al. investigated the most appropriate modality for HCC surveillance in 446 patients with cirrhosis. Among 41 patients diagnosed with HCC by abdominal US alone, AFP testing alone, or a combination of abdominal US and AFP, sensitivities were 44%, 66%, and 90% and specificity was 92%, 91%, and 83%, respectively, indicating that surveillance with abdominal US and AFP testing had better sensitivity[2]. Likewise, Chang et al. reported that surveillance with abdominal US and AFP testing improved sensitivity (99.2%) for detecting liver cancer among 1,597 patients with cirrhosis, compared with surveillance with abdominal US or AFP testing alone[3]. Also, specificity increased from 68.3% to 71.5% when the cutoff AFP level was increased by multiplying the nadir from the previous year by 2-fold or more. Regarding detectability in the early disease stage, Tzartzeva et al. conducted meta-analysis of 32 studies on liver cirrhosis patients. In 13,367 patients analyzed, the detection sensitivity of HCC meeting the Milan criteria by abdominal US alone was 45%, but increased to 63% when it was combined with AFP testing[4].

Regarding imaging modalities, Kim et al. compared the detectability in a surveillance where abdominal US and Gd-EOB-DTPA MRI were performed at the same time in 407 patients with cirrhosis. Of these, 43 patients developed cancer. The sensitivity was 86.0% with MRI and 27.9% with abdominal US, and the false-positive rates were 3.0 and 5.0%, respectively, being lower with MRI[5]. In an RCT of 163 patients with compensated cirrhosis who had a 6.6% incidence of cancer per year, Pocha et al. compared the utility of abdominal US every 6 months and contrast-enhanced CT every 12 months and found that the sensitivity and specificity of abdominal US were 71.4% and 97.5%, respectively, while those of contrast-enhanced CT were 66.7% and 94.4%, respectively, indicating superior sensitivity of abdominal US every 6 months. Abdominal US is also less costly[6].

Two RCTs have investigated the difference in tumor diameter (at the time of diagnosis) attributable to the difference in the regular surveillance interval. The first RCT involved US surveillance every 3 or 6 months in patients with cirrhosis, but no significant difference was observed in overall survival rate or in the detection rate of HCC $\leq$ 30 mm, which was the primary endpoint of the study[7]. In the second RCT, the detection rate of early-stage HCC ($\leq$ 2 cm) was higher among patients who underwent surveillance every 4 months than whose who underwent surveillance every 12 months, with no significant difference in 4-year survival rates[8]. Han et al. compared 400 patients with HCC based on the surveillance interval at the time of diagnosis and reported significantly smaller tumor size and significantly improved prognosis (after adjusting for lead-time bias) when the interval was < 6 months[9].

■ Explanation

The efficacy of surveillance is demonstrated by studies that compare all deaths after randomly allocating participants to 2 groups with and without surveillance.

However, only 2 previous studies have randomly allocated clusters of patients, one in 2003 and another in 2004[10,11], and none more recently. There have been many studies comparing all deaths exclusively only among cancer patients after the diagnosis of cancer, but these studies have problems associated with lead time. Lead time is estimated based on tumor doubling time in the natural course of a particular cancer and on the difference in tumor diameter between cancers detected through surveillance and those detected based on symptoms, but depending on the parameters used, estimated values may vary substantially[12,13]. Regular surveillance for HCC contributes to early detection and curative treatment of HCC[14], likely improving prognosis[15]. Therefore, it has been decided to strongly recommend the surveillance from this fifth edition onwards, and the QC1 “Is surveillance recommended?” in the fourth edition was combined with this CQ.

Theoretically, the addition of AFP testing increases the sensitivity of HCC surveillance because it increases the number of patients who subsequently undergo further examination with dynamic CT/MRI. However, due to a concurrent increase in false-positive rates, the cost-effectiveness of this combined surveillance decreases[16].

Similarly, shorter interval surveillance theoretically detects smaller tumors, but it costs more. Therefore, the question is whether exhaustive surveillance makes a clinically significant difference in terms of tumor size and whether the difference cancels out the increased surveillance costs. In addition, the smallest tumor size detectable by surveillance depends on various factors including the severity of cirrhosis, obesity, and background liver disease as well as the performance of the modality used. Also, because surveillance costs vary considerably among countries, it is impractical to apply data from cost-benefit analyses carried out overseas to the situation in Japan.

As a result, it was decided to continue with the existing recommendation. However, when the typical doubling time of HCC is considered, there is insufficient rationale for the hypothesis that the most effective surveillance interval is < 3 months. Also, because Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI examination costs 8-9 times more than abdominal US surveillance in Japan, it seems unlikely that the additional medical cost is worth the extended survival expected.

Therefore, we decided to maintain the existing HCC surveillance method, which is well established and widely used across Japan.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Patients with chronic hepatitis C or B liver disease or nonviral cirrhosis should undergo regular HCC surveillance”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (22 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “The regular HCC surveillance should comprise abdominal US as the primary measure and tumor marker testing every 3-6 months. Additionally, MRI using Gd-EOB-DTPA, or dynamic CT, may be performed in extremely high-risk patients such as those with cirrhosis”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (22 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ2.

What tumor markers are useful for diagnosing HCC?

Recommendations

1. It is recommended to measure AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 fraction as useful tumor markers for auxiliary diagnosis of HCC. (Strong recommendation, evidence level A)
2. It is recommended to measure 2 or more types of tumor markers when diagnosing small HCCs. (Strong recommendation, Evidence Level A)

■ Background

In Japan, measurement of the following 3 tumor markers for HCC is covered by the National Health Insurance system: AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 fraction. For diagnostic purposes, tumor marker measurements are used to obtain a definitive diagnosis or as the trigger for the next process during surveillance. Because of current developments in imaging diagnostics, tumor marker testing for HCC is not a requirement for definitive diagnosis. On the other hand, if a certain threshold level is exceeded during surveillance, it is important to determine how the post-test probability changes; therefore, it is recommended that the positive likelihood ratio [= Sensitivity/ (1-Specificity)] be used as an indicator. Here, we reviewed tumor markers that are useful for auxiliary diagnosis of HCC.

■ Scientific Statement

This CQ was established by combining CQ3 and CQ4 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used for CQ3 in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 341 articles. This was narrowed down to 97 articles in the first screening and to 9 articles in the second screening based on the following inclusion criteria: studies that reported both sensitivity and specificity, stratified or limited by tumor size, and have defined benchmark criteria. A total of 20 articles, including the 11 articles from the fourth edition, are thus cited for CQ2.

A systematic review was conducted using 17 studies that examined HCC lesions ≤ 5 cm in terms of sensitivity, specificity, the diagnostic odds ratio, and the positive likelihood ratio[1]. At a cut-off level of 20 ng/mL, the AFP sensitivity and specificity were 49-71% and 49-86%, respectively, while at a cut-off level of 200 ng/mL, they were 8-32% and 76-100%, respectively[1]. The integrated diagnostic odds ratios were 4.06 and 6.99 at cut-off levels of 20 and 200 ng/mL, respectively, and the positive likelihood ratios were 2.45 and 5.85, respectively. At a cut-off level of 40 mAU/mL, the PIVKA-II sensitivity and specificity were 15-54% and 95-99%, respectively, while at a cut-off level of 100 mAU/mL, they were 7-56% and 72-100%, respectively. The integrated diagnostic odds ratios at cut-off levels of 40 and 100 mAU/mL were 21.31 and 6.70, respectively, and the positive likelihood ratios were 12.60 and 4.91, respectively.

The AFP-L3 fraction sensitivity and specificity at a cut-off level of 10% were 22-33% and 93-99%, respectively, while at a cut-off level of 15%, they were 21-49% and 94-100%, respectively. The integrated diagnostic odds ratios at cut-off levels of 10 and

15% were 6.43 and 10.50, respectively, and the positive likelihood ratios were 4.89 and 13.10, respectively. When two tumor markers were used in combination, the diagnostic OR was 6.29-59.81, which was higher than the value obtained from using each tumor marker alone.

In a systematic review of 5 studies that investigated the diagnostic accuracy of AFP in patients with hepatitis C, sensitivity was 41-65%, specificity 80-94%, positive likelihood ratio 3.1-6.8, and negative likelihood ratio 0.4-0.6 at a cut-off level of 20 ng/mL[2].
In a more recent systematic review of 49 studies, the sensitivity and specificity of AFP were 59% (95% confidence interval [CI]: 54-63%) and 86% (95% CI: 82-89%) and those of PIVKA-II were 63% (95% CI: 58-67%) and 91% (95% CI: 88-93%), respectively. The area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve was 0.83 for AFP and 0.77 for PIVKA-II[3]. However, when the number and size of tumors were specified to ≤ 3 tumors and ≤ 3 cm, the sensitivity and specificity of AFP were 48% (95% CI: 39-57%) and 89% (95% CI: 79-95%) and those of PIVKA-II were 45% (95% CI: 35-57%) and 95% (95% CI: 91-97%), respectively. The AUROC was 0.68 for AFP, 0.84 for PIVKA-II and 0.83 for their combination, showing that diagnostic accuracy was unchanged by using markers in combination.

In a cohort study of 734 patients with chronic hepatitis or cirrhosis, HCC developed in 29 patients during the mean observation period of 374.5 days[4]. In the analysis with a cut-off level of AFP set at 20 ng/mL, sensitivity and specificity were 61.2% and 78.3%, respectively. In the analysis with a cut-off level of PIVKA-II set at 60 mAU/mL, sensitivity and specificity were 41.4% and 90.9%, respectively. When analyzed by combining an AFP cut-off level of 40 ng/mL and a PIVKA-II cut-off level of 80 mAU/mL, sensitivity and specificity were 65.5% and 85.5%, respectively.
In a case-control study of 1,377 HCC patients and 355 patients with chronic hepatitis or cirrhosis, when tumors < 3 cm were analyzed at AFP cut-off levels of 20, 100 and 200 ng/mL, sensitivities were 55%, 23% and 14%, respectively, and specificities were 94%, 99% and 100%, respectively. In the same manner, analyzed at PIVKA-II cut-off levels of 40 and 100 mAU/mL, sensitivities were 41% and 21%, respectively, and specificities were 97% and 100%, respectively. When AFP and PIVKA-II cut-off levels (20 ng/mL and 40 mAU/mL, respectively) were used in combination, sensitivity and specificity were 82% and 91%, respectively[5]. The AUROC was 0.887 for AFP and 0.812 for PIVKA-II. I. Stratification by tumor diameter revealed that the diagnostic accuracy of

AFP was significantly higher for tumors < 3 cm, whereas the diagnostic accuracy of PIVKA-II was significantly higher for tumors > 5 cm. In a cohort study of 372 patients with HCV-related cirrhosis, liver cancer developed in 34 patients during the 2-year follow-up period. At AFP, AFP-L3 fraction and PIVKA-II cut-off levels of 20 ng/mL, 10% and 7.5 ng/mL, respectively, sensitivities were 61%, 36.5% and 39.2%, respectively, and specificities were 71.1%, 91.6% and 89.6%, respectively.

When the cut-off levels of the 3 markers were used in combination (AFP:20 ng/mL, AFP-L3 fraction: 10%, and PIVKA-II: 7.5 ng/mL), sensitivity increased up to 77%[6]. In a study comparing patients with chronic hepatitis B with HCC (n = 106) and without HCC (n = 100), the sensitivities of AFP (at a cut-off level of 20 ng/mL) and PIVKA-II (at a cut-off level of 40 mAU/mL) were 57.5% and 51.9%, respectively, and their specificities were 88.0% and 97.0%, respectively[7]. In a surveillance study of 2,830 patients with chronic liver disease, which compared 104 liver cancer patients with 104 controls selected based on the propensity score matching method, when the cut-off levels of the highly sensitive AFP-L3 fraction were set at 7%, 10% and 15%, sensitivities were 39.4%, 16.3% and 11.5%, respectively, and specificities were 77.0%, 96% and 100%, respectively. When the cut-off levels of AFP were set at 20 and 200 ng/mL, sensitivities were 41.4% and 12.5%, respectively, and specificities were 90.4% and 99.0%, respectively. When the cut-off level of PIVKA-II was set at 40 mAU/mL, sensitivity was 34.6%, and specificity was 94.0%[8]. Of 689 patients in 4 prospective studies previously conducted, including 3 RCTs, 42 patients who developed liver cancer were compared with 168 matched control patients. When the cut-off levels of AFP (5 ng/mL) and AFP-L3 (4%) were combined, sensitivity was 79% and specificity was 87%. Sensitivities with abdominal US alone, abdominal US combined with AFP, and abdominal US combined with AFP and AFP-L3 fraction were 48.6%, 88.6% and 94.3%. Thus, sensitivity increased by combining abdominal US with AFP and AFP-L3 fraction[9].

■ Explanation

In Bayes' theorem, post-test odds are calculated by multiplying pre-test odds by a likelihood ratio. Because the incidence of HCC is only 10% per year in extremely high-risk patients, the pretest probability of detecting HCC in biannual surveillance is approximately 5% and the pre-test odds are one-nineteenth. When abdominal US findings are negative, post-test odds decrease to below one-fortieth. So, to bring the probability of having HCC ≥ 10% when the results of tumor marker testing are positive,

the positive likelihood ratio should be at least 5. This means a sensitivity of ≥ 25% at a specificity of 95% and a sensitivity of ≥ 50% at a specificity of 90%, suggesting that the number of unnecessary confirmatory tests increases and the cost-benefit ratio decreases unless cut-off levels and positive likelihood ratios are set high. Because the specificity of AFP is low in patients with chronic active hepatitis, it is necessary to set the cut-off levels at ≥ 100 ng/mL. Compared with AFP, AFP-L3 fraction and PIVKA-II have excellent positive likelihood ratios because of high specificity, even though their sensitivity for small HCC is inferior to that of AFP. Recent studies have reported that the specificity of AFP increases in patients with chronic hepatitis B who are receiving nucleos(t)ide analogue treatment and in patients with chronic hepatitis C who have achieved SVR after antiviral therapy[10-12]. Further study is needed to establish new cut-off levels in these patient groups.

In the surveillance of small HCCs, the use of two types of tumor markers improves sensitivity while minimizing loss of specificity. When measuring 2 or more tumor markers in combination, the result of the tumor marker testing is normally determined to be positive when the level of one of the markers surpasses the cut-off level. Therefore, as the number of tumor markers used in one test increases, sensitivity increases, while specificity inevitably declines. Because the positive likelihood ratio is defined by the equation Sensitivity / (1 - Specificity), specificity loss has a greater impact, which increases the use of unnecessary confirmatory tests in the case of surveillance or leads to only a negligible increase in post-test probability, even when positive, in the case of definitive diagnosis. To avoid loss of specificity, the cut-off levels of tumor markers used in combination should be set higher than the cut-off levels when used alone. It is especially important to set the cut-off level of AFP above 20 ng/mL because of low specificity. It is also desirable to combine tumor markers that are complementary to each other. From this standpoint, the combination of AFP and PIVKA-II is ideal because of their low association, which suggests the complementary roles of AFP and PIVKA-II for HCC diagnosis.

Two of the newly adopted articles reported meta-analyses. One of them has shown that a higher sensitivity is achieved by combining AFP to abdominal US rather than the use of abdominal US alone[13]. The other has shown that PIVKA-II is superior to AFP in terms of diagnostic accuracy, regardless of tumor size, race and etiology[14].

In more than 20 years since AFP-L3 fraction was approved as a tumor marker for HCC in Japan (and was the last approved), many new tumor markers have been reported about the evaluation of various scores, including glypican-3, Golgi protein 73, osteopontin, microRNAs[15], centromere protein F (CENP-F)[16], cytoskeleton-associated

protein 4 (CKAP4)[17], MFG-E8[18], HCC-ART score[19] and γ-GT/AST ratio[20]. However, none of these seem to be clinical applicable at this point. As described above, the use of the three types of tumor markers is currently approved in the diagnosis of HCC in Japan and covered by the National Health Insurance system, with their roles being widely accepted.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “It is recommended to measure AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 fraction as useful tumor markers for auxiliary diagnosis of HCC”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (22 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “It is recommended to measure 2 or more types of tumor markers when diagnosing small HCCs”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (21 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 21 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ3.
Are tumor markers effective indicators of treatment response in patients with HCC?

Recommendation

Post-treatment tumor marker levels are effective indicators of clinical response in patients with high tumor marker levels prior to treatment. (Strong recommendation, Evidence Level B)

■ Background

While the completeness of tumor resection can be evaluated by pathological examination after liver transplantation and hepatectomy, imaging is used to assess clinical response after percutaneous ablation, transcatheter arterial chemoembolization (TACE), systemic chemotherapy, and radiation therapy. Even after liver transplantation and hepatectomy, imaging is used to assess for residual tumor outside the resection margins and the liver. However, imaging-based assessment of clinical tumor response is often problematic due to treatment-related changes such as arterioportal (AP) shunt and lipiodol accumulation. Here, we reviewed the possibility of using tumor markers to supplement imaging-based assessment of clinical tumor response.

■ Scientific Statement

This CQ is identical to CQ5 in the fourth edition. In the current revision, a literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 522 articles. This was narrowed down to 9 articles in the first screening and to 4 articles in the second screening based on the following inclusion criteria: studies that used tumor markers to evaluate clinical tumor response. A total of 12 articles, including the 8 articles from the fourth edition, are thus cited for CQ3.

A previous study investigating whether AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 fraction predicted treatment outcome in 416 patients who underwent curative percutaneous ablation (radiofrequency ablation [RFA], 70.7%) revealed that high post-treatment levels of AFP (> 100 ng/mL) and AFP-L3 fraction (> 15%) were independent factors predicting tumor recurrence[1]. In a study of 54 patients with HCC treated with RFA (a total of 72 treatment sessions), a decrease in AFP levels in less than 7 days (i.e., the half-life of AFP) was a predictive factor for recurrence-free survival independent of treatment outcome assessed by diagnostic imaging[2]. In a study of 714 HCC patients who underwent hepatectomy, post-hepatectomy normalization rates of tumor markers were 80.3% with AFP and 99.6% with PIVKA-II when the cutoff level was set at 20 ng/mL and 40 mAU/mL, respectively. The pre-treatment levels of AFP and PIVKA-II were correlated with recurrence in ≤ 6 months but not after 2 years[3]. In another study of 165 patients who underwent hepatectomy, non-AFP normalization was likely to be observed

especially in recurrent HCCs. Multivariate analysis revealed an association between HCC recurrence and the lowest AFP levels observed after surgery[4]. In addition, in a similar study of 841 patients who underwent hepatectomy, decrease in AFP within 1 week was an independent predictive factor for recurrence-free and overall survival[5]. In a study of 280 with high preoperative AFP levels (> 400 ng/mL) who underwent hepatectomy, AFP normalization within 3 months after surgery is an independent risk factor for recurrence-free and overall survival[6].

A study of 146 HCC patients treated with RFA reported an association between the levels of AFP and alanine transaminase (ALT) in patients with elevated AFP levels despite no tumor recurrence. In contrast, patients without elevated AFP levels and HCC recurrence had normal ALT levels. At the cut-off level of 20 ng/mL, AFP elevation after RFA at HCC recurrence was found in 72.2% in patients with pre-treatment AFP elevation compared with 12.2% in patients with pre-treatment normalized AFP[7]. In a study of 125 patients who underwent TACE or transarterial radioembolization, a decrease of ≥ 50% in AFP levels was also another independent prognostic factor in addition to imaging-based assessment of treatment outcome[8]. A similar study of 376 patients (preoperative AFP > 20 ng/mL, BCLC Stage B) who underwent TACE reported a decrease of ≥ 20% in AFP levels as an independent prognostic factor for overall survival[9]. In a study of 147 patients with high preoperative AFP levels (> 400 ng/mL) who underwent TACE, a decrease of ≥ 30% in AFP levels was found to be an independent prognostic factor, and good prognosis was observed even in patients showing progressive disease on imaging[10]. In a study of 72 patients who underwent systemic chemotherapy (including molecular-targeted therapy), prognosis was particularly favorable in patients who had stable disease determined based on imaging findings and were AFP responders (i.e., had a 20% or more reduction in AFP levels), compared with patients who had stable disease and were non-AFP responders[11]. Similarly, a study of 107 patients who received systemic chemotherapy or molecular-targeted therapy showed an association between favorable prognosis and a ≥ 50% decrease in AFP levels[12].

■ Explanation

Disease severity, especially for hepatitis, in the background liver is significantly correlated with AFP levels and this often presents problems in HCC surveillance. When AFP test results remain positive in patients with complete response on imaging, it may suggest AFP elevation related to inflammation in the background liver. When using AFP-L3 fraction or PIVKA-II, however, both of which are highly specific tumor

markers and are less susceptible to disease activity in the background liver, persistently positive test results strongly indicate the presence of residual tumor.
From the perspective of tumor progression, there is a significant correlation between tumor differentiation and tumor marker production. A linear correlation between tumor size and tumor marker levels can be observed in general, and thus tumor marker levels can be useful indicators of response in advanced HCC. As described above, the use of the three types of tumor markers is currently approved in the diagnosis of HCC in Japan and covered by the National Health Insurance system, with their roles being widely accepted.
To be truly valuable in the assessment of clinical tumor response, tumor marker testing should be incorporated into clinical decision-making processes (e.g., deciding when to perform imaging tests or to change treatment modalities). However, no articles reporting this issue could be found in the current literature search.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Post-treatment tumor marker levels are effective indicators of clinical response in patients with high tumor marker levels prior to treatment)”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (22 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ4
Is it necessary to change the cut-off level of AFP depending on background liver disease conditions?

Recommendation
Analytical sensitivity increases by lowering the cut-off level of AFP from the

conventional level in patients with suppressed hepatitis activity. (Weak recommendation, Evidence Level C)

■ Background

For diagnostic purposes, tumor marker measurements are used to obtain a definitive diagnosis or as the trigger for the next process during surveillance. Because of current developments in imaging diagnostics, tumor marker testing for HCC is not a requirement for definitive diagnosis. On the other hand, if a certain threshold level is exceeded during surveillance, it is important to determine how the post-test probability changes; therefore, it is recommended that the positive likelihood ratio [= Sensitivity/ (1-Specificity)] be used as an indicator.

Conventionally, AFP has been widely used as a tumor marker for HCC. However, AFP levels are susceptible to the activity of not only HCC but also hepatitis in the background liver. In many cases, suppression of hepatitis has become possible due to the recent introduction of nucleos(t)ide analogue treatment for hepatitis B and direct antiviral agents (DAA) for hepatitis C. Therefore, we examined the optimal cut-off level of AFP depending on background liver conditions.

■ Scientific Statement

This CQ was newly established in the current revision. A literature search conducted with a publication date between January 1, 2000 and January 31, 2020, using a newly created search query, extracted 115 articles. This was narrowed down to 3 articles in the first screening, all of which were also selected in the second screening based on the following inclusion criteria: studies reporting the sensitivity and specificity of AFP in patients with hepatitis B on nucleos(t)ide analogue treatment or patients with hepatitis C who achieved SVR. Thus, a total of 3 articles are cited for CQ4.

In a retrospective-prospective cohort study of 1,531 entecavir-treated patients under regular HCC surveillance, 57 patients developed HCC. The AUROC of AFP at the time of HCC diagnosis was 0.85 (95% CI: 0.73-0.98). Using the conventional AFP cut-off level (20 μg/L), sensitivity and specificity were 38.6% and 98.9%, respectively. Adopting the lower cut-off level (6 μg/L) of AFP, sensitivity was increased to 80.7%, whereas specificity was decreased to 80.4%. The study concluded that AFP has a high sensitivity for the diagnosis of HCC in entecavir-treated patients, and that adopting a lower cut-off level (6 μg/L) of AFP from the conventional level would significantly increase sensitivity[1].

A prospective cohort study of 256 hepatitis B patients treated with lamivudine or entecavir showed a significant decrease in AFP after treatment compared with pre-treatment levels. HCC developed in 35 patients. Using an AFP cut-off level of 10 ng/mL, sensitivity and specificity were 45.7 and 97.3%, respectively, showing an increase in AFP specificity from 64.4% obtained before the nucleos(t)ide analogue treatment[2].

A matched case-control study has been reported in 29 patients (≤ 3 tumors and ≤ 3 cm in tumor diameter) who developed HCC after achieving SVR with interferon, 58 patients without HCC after SVR, 29 non-SVR patients (≤ 3 tumors and ≤ 3 cm in tumor diameter) with HCC, and 58 non-SVR hepatitis C patients without HCC. In the diagnosis of HCC in patients without hepatitis C virus eradication, the AUROC of AFP was 0.83, and the sensitivity and specificity at the optimal cut-off level of 17 ng/mL were 51.7% (95% CI: 32.5-70.6) and 93.1% (95% CI: 83.3-98.1), respectively. On the other hand, in patients who developed HCC after achieving SVR, the AUROC was 0.86, and the sensitivity and specificity at the cut-off level of 5 ng/mL were 75.9% (95% CI: 56.5-89.7) and 89.0% (95% CI: 81.0-97.1), respectively, and sensitivity and specificity at the cut-off level of 17 ng/mL were 24.1% (95% CI: 10.3-43.5) and 100% (95% CI: 90.9-100), respectively[3].

■ Explanation

Disease severity, especially for hepatitis, in the background liver is significantly correlated with AFP levels and this often presents problems in HCC surveillance. Therefore, the use of AFP often causes false-positive results, making its diagnostic accuracy for HCC inadequate. However, in patients with suppressed hepatitis activity due to anti-viral treatment, since they have decreased AFP secretion from non-cancerous tissues, specificity increases at the conventional AFP cut-off level, whereas sensitivity decreases. By lowering the cut-off level from the conventional level, sensitivity is expected to increase.

All the above three articles cited for CQ4 reported that the AFP specificity was high at the conventional cut-off level in patients with suppressed hepatitis. Two articles of them reported that sensitivity would increase by lowering the cut-off level from the conventional level[1,3]. Although the use of the conventional cut-off level can maximize the positive likelihood ratio, sensitivity decreases markedly. Therefore, increasing the sensitivity by lowering the cut-off level is considered appropriate in the surveillance.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Analytical sensitivity increases by lowering the cut-off level of AFP from the conventional level in patients with suppressed hepatitis activity”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
14.3% (3 members)	85.7% (18 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 21 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ5

What imaging modalities help to accurately diagnose typical HCC in high-risk patients?

Recommendation

Dynamic CT, dynamic MRI, and contrast-enhanced US are recommended when diagnosing typical HCC. However, if all these are feasible, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

Most HCCs demonstrate contrast enhancement in the arterial phase of dynamic CT/MRI, and are detected as washouts in the portal/equilibrium phase of dynamic CT/MRI. As such, HCCs with this typical contrast enhancement pattern on images are termed typical HCC. When US findings show nodules 1-2 cm in patients with cirrhosis, contrast-enhanced US, CT, or MRI is performed to make a diagnosis of HCC based on the typical contrast enhancement pattern.

Here, we reviewed the diagnostic accuracy of individual imaging modalities in making a diagnosis of typical HCC.

■ Scientific Statement

This CQ was established as a continuation of CQ6 in the fourth edition. Meta-analysis and systematic review results with high quality evidence have been published since

2016. Therefore, for CQ5, the articles adopted for the fourth edition were narrowed down to those that can supplement evidence not included in the meta-analyses. A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 (i.e., after the literature search period for the fourth edition), extracted 429 articles. This was narrowed down to 24 articles in the first screening and to 9 articles in the second screening. Of the 9 articles selected in the second screening, 1 article was excluded due to unclear details. Thus, a total of 19 articles, including the 8 articles from the second screening and 11 articles considered necessary among the 46 articles cited in the fourth edition, are cited for CQ5.

Regarding the diagnosis of HCC, according to a meta-analysis comparing diagnostic accuracy between Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and dynamic CT, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI showed significantly higher sensitivity than CT (0.85 vs. 0.68), whereas no difference was observed in specificity between them (0.94 vs. 0.93). ROC analysis showed that MRI had significantly higher diagnostic accuracy than CT (AUROC: 0.79 vs. 0.46)[1].

Regarding the diagnosis of HCC, according to a meta-analysis comparing diagnostic accuracy among Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, dynamic CT and dynamic MRI, the estimated sensitivities of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and contrast-enhanced CT were 0.881 (95% CI: 0.766-0.944) and 0.713 (95% CI: 0.577-0.819), respectively, and the estimated specificities were 0.926 (95% CI: 0.829-0.97) and 0.918 (95% CI: 0.829-0.963), respectively. These differences were not statistically significant. However, when the analysis limited to studies that included patients with small lesions, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was superior to contrast-enhanced CT, with the estimated sensitivities of 0.919 (95% CI: 0.834-0.962) vs. 0.637 (95% CI: 0.565-0.704) and estimated specificities of 0.936 (95% CI: 0.882-0.966) vs. 0.971(95% CI: 0.937-0.987). In the analysis comparing Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and dynamic MRI, the estimated sensitivities were 0.907 (95% CI: 0.870-0.934) and 0.820 (95% CI: 0.776-0.857), respectively, and estimated specificities were 0.929 (95% CI: 0.877-0.961) and 0.934(95% CI: 0.881-0.964), respectively. Thus, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was found to be superior[2].

In a meta-analysis comparing diagnostic accuracy for small HCCs ≤ 2 cm between Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and dynamic CT, the sensitivity of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was significantly higher than CT (0.96 vs. 0.65; $p < 0.01$), whereas their specificities showed no significant difference (0.94 vs. 0.98; $p > 0.05$). The summary AUROCs of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and dynamic CT were 0.97 and 0.85, respectively, showing that Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was superior in terms of

overall diagnostic accuracy[3].

In a meta-analysis comparing HCC detection sensitivity between Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and dynamic CT, the HCC detection sensitivity was 0.86 (95% CI: 0.76-0.93) for Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and 0.70 (95% CI: 0.58-0.80) for contrast-enhanced CT, showing a significant higher value for Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI ($p < 0.05$). Although the sensitivities of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and contrast-enhanced CT decreased as the lesion size decreased, the sensitivity of MRI showed higher sensitivity for lesions of all size than CT[4].

The above results are consistent with the results of previous meta-analyses[5,6].

Furthermore, MRI was also useful for staging HCC and planning treatment[7-9].

In addition, studies comparing superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI and dynamic CT also reported the superiority of the MRI[10-12]. This is because SPIO-enhanced MRI is superior at detecting small HCCs ≤ 1 cm[13].

According to a meta-analysis assessing the efficacy of contrast-enhanced US in the diagnosis of small HCCs, the diagnostic sensitivity and specificity of contrast-enhanced US were 0.86 (95% CI: 0.79-0.91) and 0.87 (95% CI: 0.75-0.94), respectively, with the positive and negative likelihood ratios being 7.06 (95% CI: 1.64-30.36) and 0.20 (95% CI: 0.14-0.28), respectively. The diagnostic odds ratio was 33.71 (95% CI: 20.34-55.88), and the AUROC was 0.93 (95% CI: 0.90-0.95)[14].

In a prospective RCT evaluating the usefulness of HCC screening with contrast-enhanced US, using unenhanced US as the reference, the mean size of HCC at the first detection was significantly smaller in the contrast-enhanced US group (13.0±4.1 mm; 28 patients) than in the unenhanced US group (16.7±4.1 mm: 26 patients) ($p = 0.011$)[15].

According to a meta-analysis comparing diagnostic accuracy in detecting small HCCs between contrast-enhanced US and dynamic CT, the sensitivities of contrast-enhanced US and dynamic CT were 0.75 (95% CI: 0.70-0.80) and 0.74 (95% CI: 0.68-0.78), respectively, and their specificities were 0.91 (95% CI: 0.87-0.94) and 0.92 (95% CI: 0.89-0.95), respectively. Their summary AUROCs were 0.91 and 0.89, respectively. There were no statistically significant differences between contrast-enhanced US and dynamic CT ($Z = 0.23$, $p = 0.82$)[16].

According to a meta-analysis investigating the diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in diagnosing residual or recurrent HCC after TACE, the sensitivity and specificity of contrast-enhanced MRI were 91% (95% CI: 87-96%) and 93% (95% CI: 85- 97%), respectively, with the positive and negative likelihood ratios being12.22 (95% CI: 5.62-26.57) and 0.09 (95% CI: 0.05-0.18), respectively. The diagnostic odds ratio was 126.99 (95% CI: 34.76-436.99), and the AUROC was 0.97 (95% CI: 0.95-0.98)[17].

■ Explanation

Dynamic CT plays a major role in diagnosing typical HCC. Today, most institutions use multi-detector-row CT scanners to perform dynamic CT, rapidly generating clear images compared with MRI. Because one scan takes only a few seconds, the quality of CT images remains high even in patients who cannot breath-hold for the required period of time. In addition, the diagnostic accuracy of CT for non-small HCCs is not inferior to MRI.

Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI has excellent diagnostic accuracy in diagnosing HCC, including small lesions. However, the high costs of incorporating and maintaining MRI scanners and the long scan time required mean it may be impractical for some institutions to screen all patients at high risk for HCC using MRI. It is also important to keep in mind that despite the high sensitivity of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC, differential diagnosis may be necessary for lesions that show similar early phase contrast enhancement, such as small hemangioma and mass-forming hypervascular intrahepatic cholangiocarcinoma, in clinical settings.

SPIO contrast agents are negative contrast agents, and have limited clinical applications in diagnosing HCC, such as when dynamic imaging is not feasible. SPIO-enhanced MRI may be a viable choice for patients with decreased kidney function for whom iodinated contrast agents and Gd-based agents are contraindicated.

Even though CT and MRI are more objective modalities, contrast-enhanced US enables the hemodynamics and reticuloendothelial system of the liver to be examined and it has excellent diagnostic accuracy when second-generation contrast agents are used. Perfluorobutane microbubbles is used in patients with or without decreased kidney function and is associated with far fewer cases of severe anaphylactoid reactions compared with iodinated contrast agents and Gd-based contrast agents[18]. A meta-analysis has shown that contrast-enhanced US is not inferior to dynamic CT in terms of diagnostic accuracy, and can be recommended as an imaging test for diagnosing HCC. However, it should be noted that deep lesions may be difficult to visualize in obese patients, etc.[19].

Today, angiography is less frequently performed for the purpose of diagnosing HCC, and is therefore excluded from the evaluation in the current version. Angiography, including CT during arterial portography (CTAP) and CT during hepatic arteriography (CTHA), is an extremely useful diagnostic modality for typical HCC, but it is invasive compared with other imaging modalities because of the catheterization of the hepatic

artery or superior mesenteric artery. Therefore, angiography should be limited to cases where no diagnosis can be made by other tests, or should be used in combination with other therapeutic techniques such as TACE.
In conclusion, contrast-enhanced US, dynamic CT, and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI are all useful imaging modalities for typical HCC. It is important to choose the most appropriate of these based on the condition of individual patients and institutional circumstances. However, for small HCCs, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is superior to dynamic CT and contrast-enhanced US in terms of diagnostic accuracy. Therefore, for eligible patients, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI should be prioritized.

Voting results

For Recommendation “Dynamic CT, dynamic MRI, and contrast-enhanced US are recommended when diagnosing typical HCC. However, if all these are feasible, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended”, voting was performed by the committee members. As a result, it was graded as Strong Recommendation.

◎ Regarding the statement of recommendation “Dynamic CT, dynamic MRI, and contrast-enhanced US are recommended when diagnosing typical HCC. However, if all these are feasible, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.7% (22 members)	8.3% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

■ References

CQ6

How to deal with lesions appearing hypervascular, but showing no washout, on contrast-enhanced CT in patients with chronic liver disease?

Recommendation

Further examination by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended. (Weak

recommendation, Evidence Level B)

■ Background

In extracellular contrast-enhanced imaging test, such as contrast-enhanced CT, in patients with chronic liver disease, a lesion showing washout in the portal and equilibrium phases, detected by contrast enhancement in the arterial phase, is the typical imaging feature of HCC. However, some HCCs do not show clear washout, and differentiation from hemangiomas and hypervascular pseudolesions is an issue. According to a study in 52 nodules ≤ 1 cm (30 malignant and 22 benign lesions) that were enhanced in the arterial phase and visualized as hypointense signals in the Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI hepatobiliary phase[1], no washout was observed in 16.7% (5 of 30) of HCCs and 50% (11 of 22) of benign lesions. In other words, the 16 subcentimeter (≤ 1 cm) hypervascular nodules without washout, visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase consisted of both benign (11 nodules) and HCC (5 nodules). This CQ takes up hemangiomas and hypervascular pseudolesions as benign lesions that are often enhanced in the arterial phase, and discusses whether Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is useful for differentiation from HCC.

■ Scientific Statement

This CQ was established as a continuation of CQ7 “What size (cm) of liver nodules showing atypical HCC enhancement pattern on dynamic CT/MRI warrants further examination?” in the fourth edition, using modified expression to clarify the question. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 584 articles. This was narrowed down to 27 articles in the first screening and to 10 articles in the second screening based on the following inclusion criteria: studies that investigating the diagnostic accuracy for hypervascular hepatic nodules, using pathology and/or clinical course as reference. Thereafter, to further clarify the question, the CQ was revised to “Is Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI recommended for differentiation of HCC from benign hypervascular lesions, such as hemangiomas and hypervascular pseudolesions.” Of the 10 articles selected, 7 article was excluded because their target diseases were not those (hemangiomas and hypervascular pseudolesions) considered for the CQ. Eventually, a total of 9 articles, including 6 new hand-searched articles, are cited for CQ6. The voting of the Revision Committee members resulted in disagreement. The cause was the complexity of this CQ, because the question is about another modality to be used after either contrast-enhanced CT or extracellular contrast-enhanced MRI. Therefore, the CQ

was modified to limit to contrast-enhanced CT.

□Is Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI recommended for differentiation from hypervascular pseudolesions?

In patients with chronic liver disease, hypervascular pseudolesions may be observed on extracellular contrast-enhanced imaging test, such as contrast-enhanced CT, mainly due to arterial-portal shunt (AP shunt) formation and hyperplastic nodules seen in excessive alcohol consumers. Patients with these lesions rarely have a definitive pathological diagnosis. Therefore, it is considered appropriate to classify these lesions as hypervascular pseudolesions. No RCT was found on the direct comparison of the imaging features of HCC and hypervascular pseudolesions as well as their differentiation, using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Therefore, retrospective observational studies investigating their differentiation are summarized below.
A study in patients with alcoholic liver cirrhosis examined 28 hypervascular hyperplastic nodules and 29 hypervascular HCCs ≤ 3 cm. Nodular diameter ≤ 16 cm, hypointense to isointense signals on diffusion-weighted images, and absence of washout in one or both of the portal and transitional phases were identified as independent factors predicting hypervascular hyperplastic nodules. Regarding the diagnostic accuracy for hypervascular hyperplastic nodules in patients with 2 of these 3 factors, sensitivity and specificity were 92.9% (26 of 28) and 75.9% (22 of 29), respectively, with the diagnostic accuracy of 84.2% (48 of 57). In patients with all the 3 factors, sensitivity and specificity were 60.7% (17 of 28) and 100% (29 of 29), respectively, with the diagnostic accuracy of 80.7% (46 of 57)[2].

In a study conducted on 28 benign nodules (including 2 nonspecific benign nodules), including hemangioma (11 lesions) and AP shunt (15 lesions) and 111 HCCs, the diagnostic accuracy of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC was evaluated by 2 readers: Sensitivity and specificity were 95% (107 of 111) and 96% (27 of 28), respectively, by Reader 1, and were 95% (106 of 111) and 96% (27 of 28), respectively, by Reader 2. On the other hand, regarding the diagnostic accuracy of dynamic CT, sensitivity and specificity were 84% (95 of 111) and 100% (28 of 28), respectively, by Reader 1, and were 89% (99 of 111) and 100% (28 of 28), respectively, by Reader 2. Evaluated by Reader 1, the sensitivity of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was higher than that of dynamic CT ($p = 0.005$). No significant differences were observed in the sensitivity ($p = 0.052$) evaluated by Reader 2 and the specificities by Readers 1 and 2 (p

= 0.317 for both)[3].

A study on 32 nodular hypervascular pseudolesions (mean: 11.5 mm) and 123 hypervascular HCCs (mean: 16.4 mm) revealed that HCCs, compared with pseudolesions, were significantly greater in size, and showed a higher proportion of hyperintense areas on T2-weighted or diffusion-weighted images and a higher proportion of hypointense areas on the hepatobiliary phase ($p < 0.0001$). The hepatobiliary-phase signal intensity ratio of lesion to parenchyma was significantly lower in HCC. At a cut-off level of 0.84, sensitivity and specificity were 91% (112 of 123) and 91% (29/32), respectively. When the visibility on diffusion-weighted images was used for discriminating HCC from hypervascular pseudolesions, the sensitivity and specificity were 67% (83 of 123) and 100% (32 of 32), respectively[4].

In a study conducted on 53 hypervascular pseudolesions (≤ 2 cm) and 44 HCCs (≤ 2 cm), diagnostic accuracy rated by 2 readers independently, using a 5-point rating scale, was compared between Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI (diagnostic criteria: contrast enhancement in the arterial phase and hypointense signals in the hepatobiliary phase) and dynamic CT (diagnostic criteria: contrast enhancement in the arterial phase and hypointense signals in the equilibrium phase). Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI had higher sensitivity than dynamic CT, and there was no significant difference in specificity: By Reader 1, the sensitivity of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. CT was 93.9% (31 of 33) vs. 54.5% (18 of 33) ($p = 0.001$), and their specificity was 92.6% (25 of 27) vs. 96.3% (26 of 27). By Reader 2, their sensitivity was 90.9% (30 of 33) vs. 54.5% (18 of 33) ($p = 0.0018$), and their specificity was 92.6% (25 of 27) vs. 96.3% (26 of 27). There was no significant difference in Az: By Reader 1, 0.975 vs. 0.892 ($p = 0.069$); By Reader 2, 0.966 vs. 0.888 ($p = 0.106$)[5]. In a study of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI on 42 recurrent HCCs after hepatectomy or RFA and 11 hypervascular pseudolesions (contrast enhancement in the arterial phase, without washout), combining findings of hypointense signals in the hepatobiliary phase and hyperintense signals on diffusion-weighted images was useful for differentiation of these lesions. Although the sensitivity of 54.8% and the negative predictive value of 34.5% were low, high specificity (90.9%) and positive predictive value (95.8%) were obtained[6].

□Is the use of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI recommended for differentiation from hemangioma?

In Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, so-called pseudo-washout appearance may occur:

that is, non-HCC lesions are visualized with strong contrast enhancement in the arterial phase, exhibiting hypointense signals compared with the surrounding liver parenchyma in the transitional and hepatobiliary phases. Therefore, for high-flow hemangioma, which shows strong contrast enhancement in the whole nodule in the early phase of contrast-enhanced imaging, differentiation from small HCC is often difficult. However, no RCT has been conducted to prospectively examine the accuracy of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in differentiating between hemangioma and HCC. Therefore, retrospective observational studies investigating their differentiation are summarized below.

Nam et al. reported a study on 50 nodules (< 20 mm in diameter) from 43 patients with high-flow hemangioma showing pseudo-washout appearance on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and 113 nodules (< 20 mm in diameter) from 62 patients with hypervascular small HCC. They reported that high-flow hemangioma, compared with hypervascular small HCC, showed a significantly higher apparent diffusion coefficient (ADC) obtained by diffusion-weighted imaging and a significantly higher contrast-to-noise ratio (CNR) obtained by T2-weighted imaging. Regarding the accuracy with the use of ADC in differentiating between them, the AUROC was 0.995 (95% CI: 0.969-1.000, sensitivity: 98%, specificity: 97.3%). Regarding the differentiation accuracy of the use of CNR by T2-weighted imaging, the AUROC was 0.915 (95% CI: 0.861-0.953). Thus, the differentiation accuracy with the use of ADC was reported to be significantly superior to CNR. On the other hand, also in qualitative visual evaluation, the accuracy of diffusion-weighted imaging in differentiating between them was also reported to be high (AUROC: 0.988- 0.999, sensitivity: 90-94%, specificity: 98.2-100%), with a high concordance rate between readers (K-value: 0.80)[7].

Likewise, Choi et al. reported a study on a total of 161 lesions ≥ 20 mm (hemangioma: 20 nodules, 91 HCCs, intrahepatic cholangiocarcinoma: 27 nodules, mixed hepatocellular cholangiocarcinoma: 9 nodules, metastatic HCC: 9 nodules, others: 5 nodules) from 161 patients, examined by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI combined with intravoxel incoherent motion (IVIM) and diffusion-weighted imaging. The ADC and the molecular diffusion coefficient (D_{slow}) were reported to be significantly different between hemangioma and malignant hepatic tumors. Regarding the differential accuracy between them, the AUROC was 0.907 (95% CI: 0.850-0.948, sensitivity: 90.0%, specificity: 80.9%) with ADC, and was 0.933 (95% CI: 0.882-0.967, sensitivity: 95.0%, specificity: 83.8%) with D_{slow}. On the other hand, among the malignant hepatic tumors, there were no significant differences with ADC and D_{slow}[8].

On the other hand, according to a retrospective study analyzing findings from MRI using extracellular Gd-based contrast agents, hyperintense signals on diffusion-weighted images and capsule-like enhancement were useful for differentiation between HCC and non-HCC in non-typical HCC with contrast enhancement in the arterial phase and without washout[9].

■ Explanation

The differentiation between HCC and hypervascular pseudolesions by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI has not been adequately studied yet. However, it appears that hypervascular lesions without washout are more likely to be benign than malignant (HCC). Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI has been reported to have high differential accuracy. There are studies reporting that Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is superior to contrast-enhanced CT when used for differentiating between HCC and hypervascular pseudolesions. However, no clear evidence has been shown that Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is non-inferior or superior to other modalities (contrast-enhanced abdominal US, extracellular contrast-enhanced MRI, etc.). Therefore, establishing such evidence is a future challenge.

There have been no adequate studies comparing the diagnostic accuracy of modalities used for differentiating between HCC and hemangioma. However, MRI, which can combine findings from diffusion-weighted imaging, may be useful clinically. There has been no study directly comparing the diagnostic accuracy between Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and other modalities (contrast-enhanced abdominal US, extracellular contrast-enhanced MRI, etc.) in terms of differentiation of HCC from hemangioma. However, extracellular contrast-enhanced MRI is probably superior to Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, because it can provide strong contrast enhancement in the arterial phase, allowing the evaluation of the equilibrium phase.
Based on the above, it is recommended to additionally perform Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for lesions that appear hypervascular, without washout, on contrast-enhanced CT.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Further examination by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
28.0% (7 members)	72.0% (18 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 25 members

■ References

CQ7

How to deal with non-hypervascular lesions in patients with chronic liver disease?

a. Is Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI recommended for diagnosis of non-hypervascular lesions in patients with chronic liver disease?

Recommendation

Further examination by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

b. Is regular follow-up recommended for diagnosis of non-hypervascular lesions in patients with chronic liver disease?

Recommendation

Follow-up using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI (or dynamic CT) is recommended. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

There have been an increasing number of cases of patients with chronic liver disease showing no hypervascularization on contrast-enhanced imaging test but showing nodules that no longer have normal hepatocyte function on perfluorobutane microbubble-enhanced US or Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Thus, the presence of HCC precursor lesions in these patients has become known.

There have been many studies reporting hypervascularization (canceration) of non-hypervascular lesions since the retrospective study by Kumada et al.[1] in 2011. However, the term for this lesion has not been established, varying from literature to literature. Of these, those showing hypointense signals in the Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI hepatobiliary phase are easy to detect, and the uptake mechanism of the hepatobiliary

contrast agent suggests the risk of canceration. Therefore, “HBP hypointense nodule without APHE” was proposed by LI-RADS HBA Working Group[2]. In Japan, lesions without contrast enhancement are sometimes called “hypovascular lesions”. These lesions are considered to include a large portion of lesions presenting with boundary features between hypo- and hyper- vascular lesions during multistage hepatocarcinogenesis. The detectability of early-phase contrast enhancement varies depending on the imaging modality. Taken together these, an appropriate term may be “non-hypervascular lesion”.
It has been demonstrated that prognosis after treatment is worse in patients with non-hypervascular HCC nodules coexisting with hypervascular HCC than in those without coexisting non-hypervascular nodules[3-5]. It is considered necessary to differentiate coexisting non-hypervascular lesions before the treatment of hypervascular HCC.
For patients with chronic liver disease, regular imaging test for the purpose of screening HCC is recommended. Therefore, it is unlikely that a non-hypervascular lesion found in the liver of a patient with chronic liver disease is left without follow-up. Second, no RCTs were found that verified the effect of biopsy and / or treatment as soon as non-hypertensive lesions were discovered. For this reason, as the evidence for the recommendation of follow-up, we used expert consensus from the guidelines and other observational studies exploring the frequency and related factors of hypervascularization (canceration) of non-hypervascular lesions.

■ Scientific Statement
This CQ was established as a continuation of CQ8 “What imaging modalities help to accurately diagnose early-stage HCC in patients with cirrhosis?” in the fourth edition, using modified expression to clarify the question. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 642 articles.
This was narrowed down to 21 articles in the first screening and to 16 articles in the second screening, but 5 of them were excluded because of a small sample size, etc. Eventually, a total of 22 articles, including 11 new hand-searched articles, are cited for CQ7, and the following points are discussed.

1) CQ7a: Is Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI recommended for diagnosis of non-hypervascular lesions in patients with chronic liver disease?

■ Scientific Statement

Of non-hypervascular nodules visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, advanced HCC accounted for 44%, early-stage HCC for 20%, high-grade dysplastic nodules for 27.5%, and low-grade dysplastic nodules and regeneration nodules for 8% each[6]. Although there was a selection bias, advanced HCC which should be definitely treated is included. This should be kept in mind.

Regarding the diagnostic accuracy of non-hypervascular nodules visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, many studies were conducted using nodules that were detected in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Therefore, there has not been sufficient evidence on the diagnostic accuracy for nodules not detected in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. It has been reported that, of non-hypervascular nodules visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, those detected also by contrast-enhanced CT accounted for 35%[7]. Since the detection rate of non-vascular nodules by contrast-enhanced CT is relatively low, it can be said that Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is useful for the detection of non-vascular nodules. The diagnostic accuracy of individual imaging modalities in making a diagnosis of HCC was 53% by contrast-enhanced CT, 68% by contrast-enhanced US, 77% by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and 88% by CT arterioportal angiography[8]. Thirty-three % of HCC appearing as non-hypervascular areas on CT or MRI were diagnosed as hypervascular HCC by contrast-enhanced US[9]. Thus, there are nodules that are diagnosed as non-hypervascular HCC by one imaging modality but visualized as hypervascular areas when re-tested by another imaging modality. Therefore, it is desirable to diagnose non-hypervascular lesions using multiple imaging modalities. In addition, there is a study reporting that findings of hyperintense signals on T2-weighted or diffusion-weighted images are useful in differentiating between dysplastic nodules and HCC. The study indicated the significance of performing MRI in general[10]. Moreover, it has also been reported that the signal intensity on SPIO-enhanced imaging is useful for stratifying the risk of hypervascularization of non-hypervascular nodules[11].

■ Explanation

Taken together, the significance of detecting non-hypervascular nodules by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and its contribution to prognosis are still unclear. However, the detection of non-hypervascular nodules tends to be superior with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, and therefore the use of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended for mapping hepatocellular lesions in the liver in patients with chronic

liver disease. However, it should be kept in mind that non-hypervascular nodules visualized as hypointense signals in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI include not only lesions that may be hypervascularized later on, such as early-stage HCC and dysplastic nodules, but also advanced HCC. It is recommended to perform Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, but it may not be possible to make a diagnosis even with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Therefore, it is necessary to carefully proceed with differentiation by combining other imaging modalities and histological diagnosis.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Further examination by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
88.0% (22 members)	12.0% (3 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 25 members

2) CQ7b: Is regular follow-up recommended for diagnosis of non-hypervascular lesions in patients with chronic liver disease?

■ Scientific Statement

Regarding the frequency of hypervascularization (canceration) of non-hypervascular lesions, Suh et al. reported the results of a meta-analysis summarizing prospective or retrospective observational studies. According to the report, the rate of hypervascularization of non-hypervascular lesions detected in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was 18% at 1 year, 25% at 2 years and 30% at 3 years[12].

Most of previously reported studies on factors related to hypervascularization were retrospective observational studies. Among the applicable published articles, there were 2 prospective evaluation studies. Their primary objectives were the verification of the additive diagnostic value of diffusion-weighted imaging[13] and contrast-enhanced US[9], as described in the previous section.

In the above-described meta-analysis by Suh et al.[12], the most significant factor for

hypervascularization was the size (≥ 9-10 mm) at the time of discovery.
Those published articles are roughly classified into studies targeting all non-hypertensive lesions and studies limiting patient populations according to the background liver conditions and MRI signal patterns. These studies have reported that factors increasing the risk include the size of the lesion[14-16], the presence of hyperintense signals on T2-weighted and diffusion-weighted images[13,16], previous history of HCC[14,17], and the presence of hyperintense signals on T1-weighted images[17]. In addition, the presence of hyperintense signals in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI has been reported as a factor reducing the risk[15]. Three of these studies are summarized below.
A study conducted on 633 non-hypervascular lesions visualized as hyperintense signals in the hepatobiliary phase reported lower incidence rates of hypervascularization than those reported by previous studies[15]: The patient-based and lesion-based incidence rates at 1 year were 4% (95% CI: 1.74-9.55%) and 0.4% (95% CI: 0.20-0.95%), respectively. In multivariate analysis, the only factor related to hypervascularization was the size (continuous value) of the new-onset lesion. Examined in 10 mm-intervals, a significant difference was observed in the time to hypervascular transformation ($p = 0.0022$). The 1-year cumulative hypervascularization rate was 0.10% (95% CI: 0.02- 0.57%) for lesions < 10 mm and 1.31% (95% CI: 0.56-3.07%) for lesions ≥ 10 mm.
In a retrospective study in 60 patients on 114 non-hypervascular lesions not visualized as hyperintense signals on T2-weighted images[14], 27 lesions (median observation period: 503 days, 203 - 1,521 days) in 21 patients were transformed into HCC, and 87 lesions (median observation period: 949 days, 103 - 2,541 days) in 47 patients were not transformed into HCC. The study reported that hyperintense signals (hazard ratio: 2.693, 95% CI: 1.157- 6.264, $p = 0.021$) on T1-weighted images and previous history of HCC (hazard ratio: 2.64, $p = 0.021$) were related to hypervascularization.
Yang et al.[17] conducted a retrospective study in 97 patients on 222 non-hypervascular lesions without hyperintense signals on T2-weighted images and with hypointense signals in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Multivariate analysis revealed that previous history of HCC at the initial onset (hazard ratio: 3.493, 95% CI: 1.335-9.138, $p = 0.011$), hyperintense signals (hazard ratio: 2.778, 95% CI: 1.172-6.589, $p = 0.020$) on T1-weighted images, and hyperintense signals (hazard ratio: 19.917, 95% CI: 7.050-56.271, $p < 0.001$) on diffusion-weighted images were significantly related to hypervascularization. In addition, ROC analysis revealed the cut-off level for the growth rate (the reciprocal of the volume doubling time) was 0.72×10^{-3}/day.

As supplementary information, there are some reports on the prognosis of patients with non-hypervascular lesions and the risk of developing HCC in other areas of the liver. The applicable published articles include the following:

A retrospective study by Gyoda et al.[7] in patients who had undergone hepatectomy showed that 52.2% of non-hypervascular lesions were transformed to classical HCC by 3 years after the first hepatectomy. In addition, the cumulative 1- and 3- year incidence rates of classical HCC or non-hypervascular nodules occurring in sites other than non-hypervascular nodules were 32.8% and 67.1%, respectively, for classical HCC and 14.3% and 27.5% respectively, for non-hypervascular nodules in the group with non-hypervascular nodules (36 patients), whereas the rates were 19.9% and 43.4% respectively, for classical HCC and 4.8% and 18.1%, respectively, for non-hypervascular nodules in the group without non-hypervascular nodules (75 patients). Thus, there were no significant differences between the two groups ($p = 0.097$ for classical HCC, $p = 0.280$ for non-hypervascular nodules). They concluded that these results made it unclear whether non-hypervascular nodules should be resected together with the primary tumor at the time of hepatectomy. Next, in non-hypervascular nodules in HCV-positive patients, there were no significant differences in the cumulative hypervascularization rates after 12, 18 and 24 months between patients with DAA treatment (11.8, 24.2 and 25.2%, respectively) and without DAA treatment (9.1, 15.2 and 24.9%, respectively) ($p = 0.617$)[18]. There is concern about selection bias because the target population is relatively advanced cases.

■ Explanation

Regarding the policy for dealing with non-hypervascular lesions, a review article[19] on liver biopsy reported that, for hepatic lesions without typical contrast enhancement on CT, MRI, etc., the 2011 American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) guidelines, etc. recommended biopsy[20,21]. According to the report, however, the recent guidelines tend to reduce the use of biopsy, taking into account the invasiveness and the possibility of sampling error. The 2017 AASLD guidelines[22] make it necessary to perform the secondary imaging test or follow-up observation for patients with cirrhosis, although a 1 to 2 cm-sized nodule that does not show the typical contrast enhancement is unlikely to be HCC.

In order to assess how long the follow-up period should be and how frequent testing should be performed, the observation periods set in published articles applicable this time were summarized. The median period of the 16 articles included in the meta-

analysis by Suh et al. was 186-886 days, and the representative values of the observation period of non-hypervascular lesions (median obtained from 7 articles, mean from 3 articles) in other original articles were 167-997 days. In a study conducted in the above-mentioned population, that is, patients with non-hypervascular lesions not visualized as hyperintense signals on T2-weighted images[17], the clinical course of the patients was observed for the mean period of 997 days (137 - 1,804 days). The author, Yang et al., found that hypervascularization occurred in only 3 lesions during the 3-year observation period, and that all these cases had factors related to hypervascularization. Therefore, they considered that lesions without those factors, if observed for 3 years, can be said to be less likely to become cancerous.

There is no evidence of the optimal interval between imaging tests for follow-up of non-hypervascular lesions, and there is no description even in the AASLD guidelines[20]. The 4th edition of the Guidelines requires follow-up by US or contrast-enhanced CT / MRI every 3 months.

Summarizing the above, non-hypervascular lesions should not be left untreated because their 3-year cumulative hypervascularization rate is 30%. However, there is no clear evidence of the pros and cons of biopsy and treatment for non-hypertensive lesions. According to a recent expert opinion, performing a biopsy at the first onset is not desirable, taking into account the balance between its invasiveness and the benefits obtained, and either a second contrast-enhanced imaging test or follow-up observation with an imaging test should be added. If the 4th edition is followed, follow-up will be performed by US or contrast-enhanced CT / MRI every 3 months. However, CT / MRI is advantageous from the viewpoint of detecting hypervascularization. Therefore, if circumstances of the facility allow, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI would be preferable.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Follow-up using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI (or dynamic CT) is recommended”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
88.0% (22 members)	12.0% (3 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 25

■ References

CQ8

What imaging modalities effectively detect liver cancer in patients with decreased kidney or liver function?

Recommendations

1. Contrast-enhanced CT or MRI may be performed in patients with decreased kidney function in accordance with the following criteria: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30-60 mL/min/1.73 m^2, SPIO-enhanced MRI with eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2, and SPIO-enhanced MRI or dynamic CT when undergoing dialysis. (Weak recommendation, Evidence Level B)

2. Noncontrast-enhanced MRI (including diffusion-weighted MRI) and US (including perfluorobutane microbubbles-enhanced US) are safe and effective in patients with decreased kidney function for whom contrast-enhanced CT or MRI is contraindicated. (Strong recommendation, Evidence Level B)

■ Background

There are limited options for testing and diagnostic imaging in patients with decreased kidney or liver function, because the use of iodinated contrast agents and Gd-based contrast agents is contraindicated for patients with decreased kidney function and the enhancement effect of hepatobiliary-specific contrast agents decreases in patients with liver dysfunction. Here, we reviewed imaging modalities useful for the diagnosis of liver tumors in this group of patients.

■ Scientific Statement

This CQ was established based on CQ9 in the fourth edition. In the current revision, a literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 735 articles about imaging diagnosis of HCC, reporting about patients with decreased kidney or liver function, or about imaging tests that can be performed even for patients with decreased liver function. This was narrowed down to 13 articles in the first screening and to 5 articles after the second screening based on the following inclusion criteria: studies that focus on diagnosis, even in the presence of

decreased kidney or liver function, or studies where the value of diagnostic accuracy of imaging tests that can be performed even in the presence of decreased liver or kidney function was calculated. A total of 19 articles, including the 14 articles from the fourth edition, are thus cited for CQ8.

Diffusion-weighted imaging does not outweigh contrast-enhanced MRI, but it is useful in certain aspects[1-6]. In addition, it has been reported that a screening protocol for HCC by noncontrast-enhanced MRI, including diffusion-weighted imaging, is also useful[7-9].

The US contrast agent, perfluorobutane microbubbles, and liver-specific MRI contrast agent, SPIO, do not adversely affect kidney function and their side effects are not amplified in patients with decreased kidney function (as stated in the package inserts). Moreover, it has been shown that the contrast enhanced US with perfluorobutane microbubbles, is more useful than unenhanced US for the early detection and definitive diagnosis of HCC[10].

Administration of Gd-EOB-DTPA for patients on dialysis is not recommended because these patients show reduced contrast enhancement of the liver parenchyma and significantly reduced clearance of the agent[11]. To date, only a few studies have investigated the appropriate combinations of contrast agents and imaging methods when performing dynamic CT/MRI in patients with various levels of estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Some utility of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI has been shown in patients with decreased liver function[12], but the contrast enhancement of tissues decreases in the hepatobiliary phase[13-16] and diagnostic accuracy decreases as liver function deteriorates[12,17]. In addition, patients with decreased liver function show decreased contrast enhancement in the Kupffer phase of SPIO-enhanced MRI[18] and the interpretation of contrast-enhanced US becomes difficult[19]. Also, the diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging for HCC is decreased in this group of patients with decreased liver function[12]. To date, only a few studies have investigated the appropriate combinations of contrast agents and imaging methods in patients with decreased liver function regarded as Child-Pugh C, preventing us from making even a tentative recommendation for such cases.

■ Explanation

When explaining the risks associated with the use of iodinated contrast agents and Gd-based contrast agents in patients with decreased kidney function, we need to cite other guidelines because it is outside the scope of the current Guidelines. In patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2, iodinated contrast agents are associated with the risk of

contrast nephropathy (Contrast Media Safety Guidelines 10.0; http://www.esur.org/esur-guidelines/), and the risk is thought to further increase in the presence of other risk factors such as diabetes, dehydration, congestive heart failure, gout, age ≥ 70 years, and administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Gd-based contrast agents are associated with nephrogenic systemic fibrosis (NSF) in patients with decreased kidney function (see guidelines on the administration of Gd-based contrast agents in patients with reduced kidney function; http://www.radiology.jp/content/files/649.pdf). Therefore, in principle, extracellular Gd-based contrast agents and Gd-EOB-DTPA are contraindicated in patients undergoing dialysis, patients with chronic kidney disease (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2), and patients with acute kidney failure. However, when the use of Gd-based contrast agents is inevitable even after weighing benefits and risks, gadodiamide hydrate and gadopentetate dimeglumine should be avoided because of the high incidence of NSF.

Only a few studies have investigated the appropriate combinations of contrast agents and imaging methods when performing dynamic CT/MRI for the thorough examination of patients with decreased kidney function and variable ranges of eGFR. For this reason, only a tentative recommendation is made in the Guidelines: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is recommended based on the assumption that patients with eGFR 30-60 mL/min/1.73 m^2 have a relatively small risk of NSF. In contrast, the risk of NSF increases in patients with eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2, so it was difficult to decide whether Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI or SPIO-enhanced MRI was to be recommended. However, the above-mentioned guidelines of the Japan Radiological Society and the Japan Society of Hepatology state that the use of Gd-based contrast agents should be carefully considered. In addition, the package insert of Gd-EOB-DTPA states “Avoid using this agent”, and the need for frequent administration is highly likely. Taking all these into account, SPIO-enhanced MRI is recommended. Gd-based contrast agents are contraindicated for patients undergoing dialysis. Each institution may choose SPIO-enhanced MRI or dynamic CT depending on its circumstances.

Contrast-enhanced US is a useful test that can be safely performed even for patients with reduced kidney function. However, it involves examiner-dependent factors. In addition, observation may be difficult, depending on the location of the lesion. Moreover, SPIO-enhanced MRI may be difficult to perform due to the circumstances of the facility. Therefore, if dynamic CT/MRI is not feasible, it is recommended to perform a test selected from feasible tests, including non-contrast-enhanced MRI, depending on individual circumstances.

Although some utility of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI has been shown in patients

with decreased liver function, the liver parenchyma does not show a clear time-dependent increase in contrast enhancement during the hepatobiliary phase, especially in patients with Child-Pugh C liver function and high indocyanine green (ICG)-R15 rates[14,16].

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Contrast-enhanced CT or MRI may be performed in patients with decreased kidney function in accordance with the following criteria: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30-60 mL/min/1.73 m^2, SPIO-enhanced MRI with eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2, and SPIO-enhanced MRI or dynamic CT when undergoing dialysis”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
13.6% (3 members)	86.4% (19 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “Noncontrast-enhanced MRA (including diffusion-weighted MRI) and US (including perfluorobutane microbubbles-enhanced US) are safe and effective in patients with decreased kidney function for whom contrast-enhanced CT or MRI is contraindicated”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
72.7% (16 members)	27.3% (6 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ9

Are head MRI, thoracic CT, bone scintigraphy, and FDG-PET required for staging HCC?

Recommendations

1. Thoracic CT and FDG-PET are recommended for HCC patients with risk factors for extrahepatic metastasis. (Weak recommendation, Evidence Level C)
2. Bone scintigraphy may be performed when the patient's condition is unfavorable for FDG-PET. (Weak recommendation, Evidence Level C)
3. Head CT/MRI may be used as a screening modality for brain metastasis in HCC patients with neurological findings or lung metastasis. (Weak recommendation, Evidence Level C)

■ Background

The presence or absence of extrahepatic metastasis is an important indication to consider when selecting locoregional therapy for HCC. Therefore, HCC patients with risk factors for extrahepatic metastasis should undergo examination of anatomical sites with a high propensity for metastasis before starting treatment for intrahepatic lesions. Here, we reviewed previous studies that investigated the association between different groups of patients and different imaging modalities for extrahepatic metastasis.

■ Scientific Statement

This CQ is the same as CQ10 in the fourth edition. In the current revision, a literature search conducted with a publication date between January 1, 2000 and January 30, 2020 extracted 365 articles about metastasis of HCC or imaging diagnosis for staging HCC. This was narrowed down to 16 articles in the first screening and to 4 articles after the second screening based on the following inclusion criteria: studies discussing diagnostic accuracy in distant metastasis before treatment of HCC. A total of 25 articles, including the 21 articles from the fourth edition, are cited for CQ9.

The frequency of occurrence of extrahepatic metastasis is thought to be low, at around 1.0-2.3%, in patients with new onset HCC[1,2]. However, one study has shown that 15.4% of HCC patients have asymptomatic extrahepatic metastasis[3]. The frequency of extrahepatic metastasis that appears during follow-up after treatment of intrahepatic lesions is 21-24%[4,5]. The frequency of metastasis by site is 6-29% in the lungs, 5-20% in lymph nodes, 2-10% in bones, 1-10% in the adrenal glands, and 0.2-0.6% in the brain[2,5-7]. The risk factors that have been reported for extrahepatic metastasis are progression of intrahepatic lesions, portal vein tumor thrombus, PIVKA-II ≥ 300

mAU/mL, AFP > 100 ng/mL, platelet count ≤ 13 × 10^4/μL, the absence of esophageal varices, and viral hepatitis[6,8,9].

Thoracic CT and bone scintigraphy for screening metastasis seldom detect new metastatic lesions in patients with solitary HCC ≤ 5 cm or 3 or less HCCs ≤ 3 cm, but what is worse is the loss associated with false-positive results[10-12]. A study, although retrospective, has reported that the positive predictive value for detecting lung metastasis by CT is 5.0%, and that the omission of the screening for lung and bone metastases may be reasonable to consider for patients with asymptomatic early-stage HCC with AFP in the normal range[13].

Bone metastasis from HCC is primarily osteolytic, and approximately 50% of bone metastases occur in the vertebral bodies[1]. Bone scintigraphy[14] and FDG-PET[15-19] are useful whole-body screening modalities for bone metastasis in HCC patients. Bone scintigraphy has a relatively high false-negative rate[12,20], and FDG-PET is superior to bone scintigraphy in terms of sensitivity and specificity for bone metastasis[17,18].

The detection rate of lung metastasis is higher with thoracic CT than with FDG-PET[18]. FDG-PET is also useful in detecting other extrahepatic metastasis[21], but sensitivity for brain metastasis is reported to be low[15,16.] One study reported that FDG-PET for staging HCC detected extrahepatic metastasis in 9.8% of the patients[22]. A meta-analysis has revealed that the sensitivity and specificity of FDG-PET for extrahepatic metastasis was 76.6% and 98.0%, respectively[23].

The accumulation of FDG in intrahepatic lesions during FDG-PET is an independent prognostic factor for HCC[24].

HCC rarely causes brain metastasis[2,5,6,25], and most cases of brain metastasis are accompanied by lung metastases in patients with HCC[1].

■ Explanation

Thoracic CT is the standard screening modality for lung metastasis. Combined abdominal dynamic CT and thoracic CT is used for examining intrahepatic lesions as well as detecting the majority of common extrahepatic metastases.

Bone scintigraphy is useful for whole-body screening, but it does not always demonstrate increased radiotracer accumulation in bone metastasis from HCC. Compared with bone scintigraphy, FDG-PET is an excellent diagnostic imaging modality for bone metastasis from HCC and it even allows for information related to bone fracture, such as compression fracture, to be evaluated from CT images generated in PET/CT. Because FDG-PET also detects extrahepatic metastasis other than bone metastasis, institutions equipped for FDG-PET may prefer it over bone scintigraphy. FDG-PET has excellent diagnostic accuracy for extrahepatic metastasis from HCC,

such as bone metastasis, so proactive use of FDG-PET is reasonable when the abdominal lesion and lung metastasis do not fully explain elevated tumor marker levels. However, given that only a limited number of institutions are performing FDG-PET imaging at present due to high system costs and the need for a radionuclide with a short half-life, bone scintigraphy may be performed as an alternative to FDG-PET.
Based on these findings, it is considered that thoracic CT, bone scintigraphy, and FDG-PET are useful for staging HCC and are therefore also useful for screening extrahepatic metastasis. However, although evidence reported by large-scale RCTs and meta-analyses is insufficient, it has been reported that the prevalence of extrahepatic metastasis itself is low[13]. According to the report, the positive predictive value of metastasis by diagnostic imaging is also not high. Therefore, the omission of the screening for extrahepatic metastasis in patients with new-onset HCC may be reasonable to consider if they do not have risk factors, such as AFP, vascular invasion, multiple lesions and presence of symptoms.
There is also insufficient evidence to support their utility for screening brain metastasis. However, in Japan, these modalities are commonly used for screening brain metastasis in patients with neurological symptoms and those at high risk of brain metastasis based on existing metastasis to other organs such as the lungs.
Consequently, the Revision Committee has decided by majority vote on a weak recommendation in performing bone scintigraphy when thoracic CT, FDG-PET, head CT/MRI and FDG-PET are not available for screening extrahepatic metastasis.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Thoracic CT and FDG-PET are recommended for HCC patients with risk factors for extrahepatic metastasis”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
9.1% (2 members)	90.9% (20 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “Bone scintigraphy may be performed when the patient's condition is unfavorable for FDG-PET”, its adoption

was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
0% (0 members)	100% (22 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 3 “Head CT/MRI may be used as a screening modality for brain metastasis in HCC patients with neurological findings or lung metastasis”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
0% (0 members)	100% (21 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

References

5)
Kudo M, Arii S, Ikai I, Omata M, Kojiro M, Sakamoto M, et al. The 18th National Follow-up Survey Report on Primary Hepatic Cancer (2004-2005) (The Follow-up Survey Committee of the Liver Cancer Study Group of Japan) (Detailed Information). Acta Hepatologica Japonica 2010; 51: 460-84.

Chapter 2
Treatment Algorithm

● Introduction

The “Treatment algorithm” has been the most cited aspect of the Guidelines. It is also frequently used in actual clinical settings. It was developed for use in the 2005 version (the first edition) of the Guidelines, with liver damage, tumor number, and tumor size as 3 core factors, and has been used to determine treatment strategy because it incorporates the latest evidence. Developed under the guidance of the first Group Leader, Masatoshi Makuuchi, the algorithm recommended up to 2 treatment modalities that closely reflected actual hepatology treatment strategies in clinical practice in Japan. Only 3 articles were used as sources of evidence in the first edition (hepatectomy and percutaneous ablation by Arii et al., transcatheter arterial embolization (TAE) by Llovet et al., and liver transplantation by Mazzaferro et al.). However, evidence has been added with each revision of the Guidelines.

In the past, the “Treatment algorithm” compiled in the Guidelines, and the “consensus-based treatment algorithm”, which more closely reflected actual hepatology treatment strategies, published by incorporating the opinions of exerts in Japan were compiled on the “Clinical Practice Manual for Hepatocellular Carcinoma” edited by the Japan Society of Hepatology in 2007. The algorithm has been revised up to the 3rd edition of the “Clinical Practice Manual for Hepatocellular Carcinoma” published in 2015. The biggest changes in the 2017 version (fourth edition), which is the previous version of the Guidelines, were the merger of the evidence-based “treatment algorithm” of the Guidelines with the “consensus-based treatment algorithm”, and the establishment of the CQ system, which serves as the basis for each treatment recommendation of the algorithm. In addition, by incorporating the concept and methods of the GRADE system, which is an international standard for grading the quality of evidence and the strength of recommendations, it was decided to reflect the contents of discussions at the Revision Committee meetings in the text.

The algorithm itself was modified in the 2009 version (second edition) by introducing treatments for HCC with accompanying vascular invasion and extrahepatic metastasis and in the 2013 version (third edition) by ranking treatments. From the fourth edition, the presence or absence of extrahepatic metastasis and vascular invasion were added as factors for treatment selection of the algorithm, and it was described as being within the Milan criteria as an indication for liver transplantation. Also, in accordance with the principle that important evidence would be incorporated as needed in the Guidelines,

the 5-5-500 rule has been included in the eligibility criteria for liver transplantation in patients with HCC in the 2017 revised version (4th revised edition) published in 2020. In the latest revision of the current Guidelines, the principles of algorithm development incorporated literature-based evidence, consensus reached through clinical practice, and their grading system, according to the fourth edition. As a result, the recommendations for CQ10 to 15 were determined. Based on the recommendation for each CQ, recommended treatment up to the second choice was described in the algorithm according to the principle from the first edition. Evidence literature was searched for articles with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020, following the search period of the fourth edition, including articles published after the search period. Important evidence was added by hand-searching as appropriate.
The treatment algorithm in this 2021 version (fifth edition) recommends treatments based on the combination of 5 core factors: hepatic functional reserve, extrahepatic metastasis, vascular invasion, tumor number, and tumor size. It is desirable that this treatment algorithm is refined through the use of large numbers of clinicians, while incorporating new important evidence as needed.

Explanation of the treatment algorithm for HCC
The treatment algorithm for HCC was established based on the 5 core factors of hepatic functional reserve, extrahepatic metastasis, vascular invasion, tumor number, and tumor size. Hepatic functional reserve is evaluated based on the Child-Pugh classification. When hepatectomy is being considered, the final decision is made based on liver damage grade, which includes consideration of indocyanine green (ICG) test results. Extrahepatic metastasis, vascular invasion, tumor number, and tumor size are assessed based on pre-treatment diagnostic imaging findings.
Three treatments shown below are recommended for HCC patients with Child-Pugh A/B liver function without extrahepatic metastasis or vascular invasion. (1) Hepatectomy or RFA is recommended for up to 3 tumors ≤ 3 cm (see CQ10). (2) Hepatectomy is recommended as first-line therapy and TACE as second-line therapy for up to 3 HCCs > 3 cm (see CQ10 and 11). (3) TACE is recommended as first-line therapy and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) or drug therapy as second-line therapy for ≥ 4 tumors (see CQ12).
Drug therapy is recommended for HCC patients with Child-Pugh A liver function and extrahepatic metastasis (see CQ14). In HCC patients with vascular invasion and no extrahepatic metastasis, hepatectomy is recommended for resectable cases, and drug therapy is recommended for unresectable cases. In addition, after hepatectomy and drug

therapy, TACE and HAIC are also recommended. However, in accordance with the principle of the treatment algorithm, requiring the specification of treatment up to the second-line, it was decided not to specify this information in the present algorithm (see CQ15).
Liver transplantation is recommended for HCC within the Milan criteria (solitary HCC lesion ≤ 5 cm or up to 3 HCCs ≤ 3 cm), or HCC within the 5-5-500 rule [tumor diameter ≤ 5 cm, ≤ 5 tumors and alpha fetoprotein (AFP) ≤ 500 ng/mL, with no distant metastasis or vascular invasion], in Child-Pugh C patients aged ≤ 65 years (see CQ13). When transplantation is not indicated, palliative care is recommended for patients with HCC and Child-Pugh C liver function. Untransplantable cases include incompatible tumor conditions or liver function as well as lack of a matching donor.

48. Treatment algorithm HCC
49. Hepatic functional reserve Child-Pugh A/B[*1] Child-Pugh C
50. Extrahepatic metastasis No Yes
51. Vascular invasion No Yes
52. Tumor number (n) 1-3 ≥ 4
53. Tumor size ≤ 3 cm > 3 cm
54. Within Millan Criteria or within 5-5-500 rule[*4] Not transplantable
55.Treatment
Resection / RFA Resection TA(C)E TA(C)E HAIC / DT[*2]
Resection / DT[*2] DT[*2] Transplantation[*3] Palliative care

Abbreviations; RFA: radiofrequency ablation, TA(C)E: transcatheter arterial (chemo) embolization, HAIC: hepatic arterial infusion chemo therapy, DT: drug therapy

For treatment modalities of the upper and lower layers, the upper one should be prioritized. Treatment modalities separated by slashes are equally recommended.
*1: Assessment based on liver damage is recommended in the case of hepatectomy.
*2: Patients with Child-Pugh A only.
*3: Patients age ≤ 65 years.
*4: Tumor diameter ≤ 5 cm, ≤ 5 tumors and AFP ≤ 500 ng/mL, with no distant metastasis or vascular invasion.

CQ10 What treatment modalities are recommended for solitary HCC?

Recommendation

For HCC ≤ 3 cm, hepatectomy or RFA is recommended. For HCC > 3 cm, hepatectomy is recommended as first-line therapy. (Strong Recommendation, Evidence Level A).

■ Background

Regarding recommend treatment modalities for solitary HCC, we investigated the efficacy of treatment modalities by reviewing previous evidence.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 (after the search for the fourth edition) and January 31, 2020 and the keywords “hepatectomy”, “RFA”, “transcatheter arterial chemoembolization (TACE)”, “radiation therapy,” “tumor number and size”, and “prognosis” extracted 1,149 articles about HCC. This was narrowed down to 49 articles in the first screening. Then, in the second screening, the contents of these articles were reviewed. Since there were a great number of reports on the treatment of HCC to select high-evidence articles, focus was placed on randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses, including multicenter studies and articles that have important implications for each treatment. As a result, 10 articles were selected in the second screening.

From the 10 articles cited for the fourth edition, 4 articles were excluded, and 1 article with updated information was included. In addition, 5 new hand-searched articles containing important information although published after January 31, 2020, were included. Thus, a total of 22 articles are cited for CQ10.

In patients with HCC and good hepatic functional reserve, those with no distant metastasis or vascular invasion are candidates for curative therapy. Patients with poor liver function are eligible for transplantation or palliative care. Hepatectomy is excluded from the treatment options for patients with Child-Pugh B/C liver function and portal hypertension in the United States and Europe[1]; the BCLC staging system recommends treatment other than hepatectomy[2]. In Japan, Ishizawa et al. have performed small liver resections safely in patients with portal hypertension[3].

Regarding HCC treatment, 8 RCTs[4-12] have compared the outcomes of hepatectomy and radiofrequency ablation (RFA). Previous studies reviewed had problems associated with study design or background factors, and therefore were not adopted as evidence up to the fourth edition. However, in the current revision, an RCT conducted in Hong Kong and a Japanese RCT (SURF trial) have been newly included, demonstrating there is no difference in prognosis after treatment between hepatectomy and RFA. Ng et al.

conducted an RCT designed to show the superiority of RFA to hepatectomy in patients with HCC within the Milan criteria. They compared the prognosis after hepatectomy (109 patients) and RFA (109 patients). The results showed no statistically significant difference in the prognosis after hepatectomy and RFA, in either overall survival ($p = 0.531$) or recurrence-free survival ($p = 0.072$). Thus, no superiority of RFA over hepatectomy was demonstrated[9]. On the other hand, Izumi, Kudo, et al. conducted RCTs in Japan, designed to show the superiority of RFA to hepatectomy in patients with ≤ 3 HCC ≤ 3 cm. They compared the prognosis after hepatectomy (150 patients) and RFA (152 patients). The results showed no statistically significant difference in either overall survival ($p = 0.838$) or recurrence-free survival ($p = 0.793$). Thus, no superiority of RFA over hepatectomy was demonstrated[11,12].

In the current revision, articles on radiation therapy were newly cited for CQ10. Bush et al. conducted an RCT comparing the prognosis after proton beam therapy (33 patients) and TACE (36 patients). Their interim analysis reported that there was no difference in short-term survival between proton beam therapy and radiation therapy, but the incidence rates of local recurrence and adverse events were lower with proton beam therapy[13]. Kim et al. conducted an RCT comparing the prognosis between proton beam therapy (72 patients) and RFA (72 patients), and reported non-inferiority of proton beam therapy over RFA[14]. In addition, 2 studies compared stereotactic body radiation therapy (SBRT) and RFA using a propensity score matching for factors including liver function. These studies reported that there was no difference in prognosis, and that local control rate was superior with SBRT[15,16].

■ Explanation

When selecting a treatment strategy for HCC, hepatic functional reserve is evaluated based on the Child-Pugh classification, and when hepatectomy is being considered, a final decision is made based on liver damage grade, which includes ICGR15. The Guidelines recommend hepatectomy for patients with good liver function. However, treatment strategies for patients with portal hypertension (presence of esophageal varices and platelet count ≤ $10 \times 10^4/\mu L$) vary between Japan and the United States/ Europe. The BCLC staging system used in the United States and Europe recommends avoiding hepatectomy and instead selecting liver transplantation or RFA for patients with portal hypertension[17]. In Japan, hepatectomy is performed safely by combining pre-hepatectomy endoscopic treatment of esophageal varices and systematic segmentectomy, etc.

Eight RCTs comparing hepatectomy and RFA[4-12] and one meta-analysis[18] of RCTs were cited for CQ10, and their contents were reviewed. The previous studies reviewed in the fourth edition had problems associated with study design or background factors, did not reflect actual clinical situations in Japan, and therefore were not adopted as evidence. An RCT meta-analysis by Yu et al. cited newly for CQ 10 in the current edition reported that the long-term recurrence-free survival favored hepatectomy. However, the majority of the articles analyzed by Yu et al. were those not selected in the review for the fourth edition, and therefore were not reflected on the recommendations[18]. Of the newly adopted three RCT articles published in 2016 onwards, one study conducted by Lee et al. reported that recurrence-free survival favored hepatectomy. However, the number of patients enrolled in the study was 68, far below the target sample size of 217 patients. Therefore, the article was not adopted as the evidence for treatment recommendations[10]. Ng et al. conducted an RCT which was designed to show a 20% superiority of RFA to hepatectomy in 3-year recurrence free survival rate in patients with HCC within the Milan criteria. The study was conducted on 109 patients for each of the hepatectomy and RFA groups. However, the 3-year recurrence free survival rate was 50.9% with hepatectomy and 46.6% with RFA ($p = 0.072$), showing no statistically significant difference between the two groups[9]. The results from the SURF trial, which was an RCT comparing hepatectomy and RFA in Japan, were presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) by Izumi et al. in 2019[11], followed by Kudo et al. in 2021[12]. The SURF trial was designed to show a 10% superiority of hepatectomy to RFA in either overall survival rate or recurrence-free survival rate. However, the 3-year recurrence-free survival rate was 49.8% with hepatectomy and 47.7% with RFA ($p = 0.793$), and the 5-year recurrence-free survival rate was 74.6% with hepatectomy and 70.4% with RFA ($p = 0.838$), showing no significant differences. Based on these results, it has been concluded for CQ10 that hepatectomy and RFA are equally effective. On the other hand, hepatectomy requires general anesthesia, a long hospitalization period, and may cause many complications. Therefore, it was discussed whether RFA should be recommended as first-line therapy, in consideration of its non-invasiveness. However, in consideration of the facts that there is no difference between the two treatment modalities and that the SURF trial is an important Japanese RCT, but conducted with a sample size, only a half of the target sample size of 600 patients, evidence has not been established to overturn the recommendation from the fourth edition: hepatectomy as first-line therapy and RFA as second-line therapy. Thus, it was agreed to recommend that hepatectomy and RFA are equally effective.

Articles comparing hepatectomy and RFA in non-RCT settings included a Korean registry study by Lee et al. They analyzed solitary HCCs of 3 to 5 cm in size in patients with matched background factors, and reported that RFA demonstrated better prognosis than TACE and was comparable to heparectomy[19]. Cucchetti et al. suggested the possibility that prognosis was better with hepatectomy than with RFA and TACE in an observational study using a method estimating the average treatment effect. However, there was little difference between hepatectomy and RFA in patients with tumors ≤ 2 cm[20]. Takayasu et al. retrospectively evaluated data from the National Follow-up Survey Report on Primary Hepatic Cancer of the Liver Cancer Study Group of Japan. They reported that there were no differences in overall survival rate among hepatectomy, RFA and percutaneous ethanol injection (PEI) in the treatment of solitary hypovascular HCC ≤ 2 cm in patients with matched background factors. In addition, they reported the recurrence-free survival rate to be better with hepatectomy than in other two groups[21]. None of these studies reached the RCTs in term of the level of evidence and therefore were included as evidence for the preparation of recommendations.

Radiation therapy was also newly investigated in the current revision. Radiation therapy is a minimally invasive treatment that allows patients to be treated in an outpatient setting for a short period of time, and may often be indicated for patients with tumors in areas where percutaneous ablation is not feasible or patients ineligible for surgical treatment. In studies conducted by Hara et al.[15] and Kim et al.[16] in patients with matched background factors, SBRT compared with RFA was reported to be comparable in prognosis and to show a higher local control rate. Shiba et al. conducted a study comparing heavy-ion (carbon-ion) radiotherapy and TACE in patients with matched background factors. They reported that heavy-ion radiotherapy was superior both in survival rate and local control rate[22]. Bush et al. conducted an RCT comparing prognosis between proton beam therapy (33 patients) and TACE (36 patients). Their interim analysis results showed that there was no difference in short-term survival between proton beam therapy and TACE, and that the incidence rates of local recurrence and adverse events were low[13]. In addition, Kim et al. conducted an RCT comparing prognosis between proton beam therapy (72 patients) and RFA (72 patients), and showed non-inferiority of proton beam therapy over RFA[14]. However, the number of high-evidence articles reporting direct comparison with other treatment modalities is limited for particle radiotherapy, compared with hepatectomy and RFA. Therefore, it has been concluded that the evidence is insufficient to recommend radiation therapy. However, radiation therapy can be an option for patients ineligible for other locoregional therapies.

Voting results:

◎ Regarding the statement of recommendation “For HCC ≤ 3 cm, hepatectomy or RFA is recommended. For HCC > 3 cm, hepatectomy is recommended as first-line therapy”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (18 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 18 members (abstention because of COI: 4 members)

■ References

CQ11 What treatment modalities are recommended for 2 or 3 HCCs?

Recommendation

Hepatectomy or percutaneous ablation is recommended for HCCs ≤ 3 cm. For HCCs > 3 cm, hepatectomy is recommended as first-line therapy and embolization as second-line therapy (Strong Recommendation, Evidence Level A).

■ Background

Regarding recommend treatment modalities for 2 or 3 HCCs, we investigated the efficacy of treatment modalities by reviewing previous evidence.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 (i.e., after the search for the fourth edition) and January 31, 2020 and the same keywords used for CQ10 (hepatectomy, RFA, TACE, radiation therapy, tumor number and size, and prognosis) extracted 1,149 articles. This was narrowed down to 49 articles in the first screening. Then, in the second screening, the contents of these articles were reviewed to select mainly high-evidence articles, such as RCTs and meta-analyses, including multicenter studies and articles that have important implications for each treatment. As a result, 5 articles were selected in the second screening.

From the 9 articles cited for the fourth edition, 2 articles were excluded. In addition, 3 new hand-searched articles which were not selected with the search words or which contained important information although published after January 31, 2020, were included. Thus, a total of 15 articles were cited for CQ11.

As in CQ10, patients with Child-Pugh A (and partly B) liver function with no vascular invasion or extrahepatic metastasis are eligible for curative therapy.

Hepatectomy for HCC ≥ 10 cm has a 5-year survival rate of 20-30%, suggesting that tumor size does not limit the indications[1-3]. A study comparing the outcomes of hepatectomy for solitary and 2 or more HCCs showed that the former has a better long-term prognosis, but the study did not find any contraindication for hepatectomy for multiple HCCs[4].

Many studies have used “up to 3 HCCs ≤ 3 cm” as an indication for RFA. Murakami et al. showed that RFA had a significantly lower local recurrence rate in patients with solitary HCC ≤ 5 cm or up to 3 HCCs ≤ 3 cm compared with TACE[5].

In RCTs[6-9] comparing hepatectomy and RFA in ≤ 2 HCCs or ≤ 3 HCCs, as reviewed also in CQ10, there was no difference between hepatectomy and RFA[7-9], excluding studies that had problems associated with study design or background factors, although some articles reported different results (see CQ10). In most of these RCTs, no sub-analysis of patients with 2 or 3 HCCs was performed. Only the Japanese SURF trial carried out sub-analyses of patients with multiple tumors. It has been reported that, in 2 or 3 HCCs ≤ 3 cm, as seen for solitary HCC, there are no differences between hepatectomy and RFA in either recurrence-free survival or overall survival[8,9].

Llovet et al. showed the efficacy of TACE in an RCT in patients who had multiple HCCs with Child-Pugh A/B liver function[10].

Also for CQ11, newly selected articles included those reporting radiation therapy. As in the comparison between hepatectomy and RFA, there are no studies where the number of HCCs was limited to 2 or 3, and no prospective or retrospective comparative studies performing sub-analysis of 2 or 3 HCCs. However, a study[11] comparing proton therapy and TACE by limiting the indication to patients with ≤ 2 HCCs or ≤ 3 HCCs, and a study[12] comparing proton therapy and RFA reported non-inferiority of proton therapy and a low incidence rate of local recurrence. In addition, studies[13,14] comparing stereotactic body radiation therapy (SBRT) and RFA reported that there was no difference in prognosis between SBRT and RFA, and that SBRT showed a higher local control rate (see CQ10).

■ Explanation

Regarding treatment of small HCC (≤ 3 cm), multiple RCTs have reported that there is no difference in the outcomes of hepatectomy and RFA. Most of these RCTs included many cases of solitary HCC, and therefore no sub-analysis for 2 to 3 HCCs was performed. Only the Japanese SURF trial carried out sub-analyses of patients with multiple tumors. It has been reported that, in 2 or 3 HCCs ≤ 3 cm, as seen for solitary HCC, there are no differences between hepatectomy and RFA in either recurrence-free survival or overall survival[8,9]. Also based on extrapolation of RCT results, including solitary HCC, and sub-analysis results in the SURF trial, it has been concluded that hepatectomy and RFA are equivalent for treatment of 2 or 3 HCCs ≤ 3 cm. Of articles reporting non-RCT studies, an observational study by Cucchetti et al. suggested the possibility that prognosis was better with hepatectomy than with RFA and TACE, using a method estimating the average treatment effect. They have reported that there is little difference between hepatectomy and RFA in patients with HCC ≤ 2 cm, and that hepatectomy can improve prognosis more than TACE in patients with HCC > 2 cm or with multiple tumors within the Milan criteria. On the other hand, it has been reported that, although TACE is commonly performed in many cases of multiple tumors (≥ 2 HCCs), patients with successful resection have better prognosis in comparison with TACE[15].

Many studies have used “up to 3 HCCs ≤ 3 cm” as an indication for RFA. Murakami et al. showed that RFA had a significantly lower local recurrence rate in patients with solitary HCC ≤ 5 cm or up to 3 HCCs ≤ 3 cm compared with TACE. However, although RFA was significantly superior for HCC ≤ 2 cm, but there was no difference for HCC > 2 cm[5]. The majority of studies have reported “up to 3 HCCs ≤ 3 cm” as an indication for percutaneous ablation since the time when percutaneous ethanol injection (PEI) was regarded as the mainstay of percutaneous ablation. In addition, the area of ablation with the electrode of most RFA systems is set at around 3 cm in diameter. Taking also into account this, “up to 3 HCCs ≤ 3 cm” is specified for RFA, as the same indication from the fourth edition (see CQ28).

On the other hand, an excellent treatment for local management of relatively large HCCs > 3 cm is hepatectomy. Since it has been used for a long period of time in clinical practice as an effective treatment, there is no study directly comparing it with other treatment modalities. In an RCT comparing hepatectomy and RFA, an indication was set to be HCCs up to 5 cm, which is the Milan criteria. However, in reality, the number of patients with HCCs > 3 cm is limited. Taken together, as mentioned above, hepatectomy is indicated as first-line therapy for HCCs > 3 cm.

Based on the evidence from the RCT conducted by Llovet et al.[10] using TACE in patients who had multiple HCCs with Child-Pugh A/B liver function, TACE is recommended in patients with HCCs difficult to resect.
Regarding the radiation therapy also reviewed in CQ10, there are no studies where study patients were limited to those with 2 or 3 HCCs, but there are studies where patients with ≤ 3 HCCs were included. Based on these articles, radiation therapy can be an option for patients ineligible for other locoregional therapies (see CQ10).
Thus, based on the evidence obtained at present, it has been decided to recommend the same treatment modalities from the fourth edition for 2 to 3 HCCs: that is, the first-line therapy to be recommended is hepatectomy or percutaneous ablation for HCCs ≤ 3 cm and hepatectomy for HCCs > 3 cm, and the second-line therapy to be recommended is embolization. This recommendation for CQ11, supported by multiple RCTs and meta-analyses, is concluded to have high-quality evidence.

Voting results:

◎ Regarding the statement of recommendation "Hepatectomy or percutaneous ablation is recommended for HCCs ≤ 3 cm. For HCCs > 3 cm, hepatectomy is recommended as first-line therapy and embolization as second-line therapy", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (20 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 20 members (abstention because of COI: 3 members)

■ References

CQ12 What treatment modalities are recommended for 4 or more HCCs?

Recommendation
Embolization is recommended as first-line therapy. HAIC or systemic drug therapy is recommended as second-line therapy. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

Several algorithms recommend treatment modalities for multiple HCCs. Novel findings were also reported after the publication of the fourth edition of the Guidelines. Here, we investigated the efficacy of treatment modalities by reviewing previous evidence.

■ Scientific Statement

This CQ was established as a continuation of CQ13 in the fourth edition. A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 (after the search for the fourth edition) and January 31, 2020 extracted 654 articles about treatment outcomes for multiple HCCs. The search was based on the following inclusion criteria: limited to prospective studies, except for retrospective studies with at least multicenter trial to receive an upper level of evidence, where comparison is made with treatment recommended by existing algorithms. The 654 articles were narrowed down to 22 in the first screening. Then, in the second screening, 2 articles reporting analyses or sub-analyses of BCLC Stage B were newly selected. As a result, a total of 7 articles, including the 5 articles from the fourth edition, are cited for CQ12.

BCLC Stage B is defined as multiple HCCs (4 or more HCCs of any size; or multiple HCCs ≥ 3 cm) with no vascular invasion or distant metastasis. Therefore, it should be noted that, strictly speaking, even if the number of tumors is less than 4, large HCCs of ≥ 3 cm are classified as BCLC Stage B. In addition, since 4 or more HCCs with vascular invasion and with extrahepatic metastasis are presented in CQ15 and CQ14, respectively, this CQ reviewed the treatment modalities for multiple intrahepatic HCCs (4 or more HCCs) with no vascular invasion or extrahepatic metastasis.

A study that investigated an association between tumor number and the outcome of hepatectomy showed poor long-term prognosis for the resection of multiple HCCs. However, hepatectomy could be performed safely with proper assessment of hepatic functional reserve and adequate resectional volume[1]. Because there is lack of clear evidence for limiting resection by tumor number, however, “up to 3 HCCs”, a conventional recommendation for locoregional therapy, is applied as an indication for hepatectomy. Therefore, the Guidelines recommend treatment modalities other than hepatectomy and RFA for 4 or more HCCs. As described in the fourth edition, studies by Llovet et al.[2], Takayasu et al.[3] and Nouso et al.[4] and the SHAPP study[5] have demonstrated the efficacy of TACE, HAIC and sorafenib in comparison with each symptomatic treatment or untreated groups. By limiting the study patients to those with 4 or more HCCs, as specified in CQ12, no studies were found where these treatment modalities were strictly compared.

Kudo et al. conducted a multicenter study[6] with the objective of assessing clinical benefit by adding sorafenib to TACE in patients with unresectable HCC[6]. In the study, 156 patients with unresectable HCC were randomly allocated to either a TACE plus sorafenib group (80 patients) or a TACE alone group (76 patients), and progression-free survival and overall survival were compared between the groups. This study revealed a significant prolongation of progression-free survival in the TACE plus sorafenib group. However, also the sub-analysis [TACE plus sorafenib group (44 patients) vs. TACE alone group (34 patients)] showed a hazard ratio of 0.45 [95% confidence interval (CI): 0.26 - 0.78], demonstrating the clinical benefit of add-on sorafenib therapy.

■ Explanation

Previous studies have reported the validity of hepatectomy, combination therapy with hepatectomy and chemotherapy, and TACE in patients with multiple HCCs. However, these were either case reports of a small number of patients or had undefined control groups. To date, no studies have shown high-quality evidence for limiting treatment by tumor number. In the current revision, an article reporting analyses or sub-analyses of BCLC Stage B was newly selected. BCLC Stage B is defined as multiple HCCs (4 or more HCCs of any size; or multiple HCCs ≥ 3 cm) with no vascular invasion or distant metastasis. Therefore, it should be noted that, even if the number of tumors is less than 4, large HCCs of ≥ 3 cm are classified as BCLC Stage B, which is not necessarily consistent with the classification in this CQ.

In general, “up to 3 HCCs” is considered the limit in hepatectomy and RFA. However, in 2018, Hyun et al. conducted a meta-analysis of 18 articles that compared hepatectomy and TACE in usefulness in BCLC Stage B or C HCC patients. They showed the superiority of hepatectomy over TACE in 5-year survival rate[7]. However, in the meta-analysis, the majority of BCLC Stage B HCCs were < 4 HCCs. Therefore, the evidence from this article is insufficient to conclude that hepatectomy is appropriate for 4 or more HCCs.

Based on the results from the stratification study with a large sample size, as adopted in the fourth edition, it is appropriate to perform TACE/ transcatheter arterial embolization (TAE) as first-line therapy in patients with 4 or more HCCs. In the case of TACE/TAE failure, systemic drug therapy and HAIC as local drug therapy are good options. Regarding the usefulness of combination therapy with TACE/TAE and molecular-targeted therapy, further study is needed to accumulate more evidence.

Based on these findings, for 4 or more HCCs, TACE/TAE is recommended as first-line therapy, and HAIC or systemic drug therapy is recommended as second-line therapy. All

these treatment modalities have been clinically widely used and gained sufficient consensus and therefore have been decided to be strongly recommended. On the other hand, for HCCs with extrahepatic metastasis or portal vein tumor thrombus, these treatment modalities cannot be considered appropriate. Therefore, those who seek information on such cases should refer to other CQs.

Voting results:

◎ Regarding the statement of recommendation “Embolization is recommended as first-line therapy. HAIC or systemic drug therapy is recommended as second-line therapy”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
94.7% (18 members)	5.3% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 19 members

■ References

CQ13 What treatment modalities are recommended for HCC in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function)?

Recommendation
Liver transplantation is recommended for HCC in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function), provided that the pathological condition is within the Milan criteria or within the 5-5-500 rule*. (Strong Recommendation, Evidence Level B).

*Tumor diameter ≤ 5 cm, ≤ 5 tumors and AFP ≤ 500 ng/mL, with no distant metastasis or vascular invasion.

■ Background
Cirrhosis with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function) is end-stage liver disease with poor prognosis and a low tolerability to treatment. For these reasons,

regardless of comorbidity with HCC, only liver transplantation is thought to contribute to prognosis. However, in actual clinical situations, minimally invasive modalities that have advanced rapidly in recent years are often used to treat HCC in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function). Here, we investigated treatment modalities that can be recommended for patients with HCC and liver damage grade C (Child-Pugh C liver function).

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 580 articles about the outcome of treatment for HCC in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function) or end-stage cirrhosis. This was narrowed down to 1 article in the first screening. This article was eventually selected also in the second screening. As a result, a total of 6 articles, including the 5 articles from the fourth revised edition, are cited for CQ13.

Mazzaferro et al. performed liver transplantation in patients with HCC within the Milan criteria (solitary HCC ≤ 5 cm or up to 3 HCCs ≤ 3 cm with no vascular invasion or extrahepatic metastasis)[1]. After transplantation,15 patients with Child-Pugh C liver function had 1-year, 3-year, and 4-year survival rates of 93%, 93%, and 80%, respectively, and 1-year, 3-year, and 4-year recurrence-free survival rates of 93%, 86%, and 86%, respectively. These rates were comparable to those of patients with Child-Pugh A/B liver function. Similarly, in a review of living donor liver transplantation performed at multiple institutions in Japan, the post-transplantation survival rates of 156 patients with Child-Pugh C liver function were 75.1% and 68.7% after 1 and 3 years, respectively, and the recurrence rates were 9.9% and 16.1% after 1 and 3 years, respectively[2]. Again, these rates were comparable to those obtained in patients with Child-Pugh A/B liver function. However, in a prospective multicenter study of percutaneous ethanol injection (PEI) and liver transplantation for HCC within the Milan criteria, the mean survival period in patients with Child-Pugh C liver function were 95.3 months after liver transplantation and 31.5 months after PEI; recurrence-free survival was 139.0 months after liver transplantation and 34.8 months after PEI, indicating that treatment outcomes were better with liver transplantation[3]. Also, in a retrospective study of 443 patients with HCC, the risk of mortality or emergency liver transplantation and the incidence of irreversible liver damage within 6 weeks of embolization were 5.4 times and 59 times higher, respectively, in patients with Child-Pugh C liver function than in patients with Child-Pugh A liver function[4]. In addition, in 2019, a study conducted in patients who underwent living-donor liver transplantation (LDLT) for

HCC in Japan reported criteria enabling the maximal enrollment of LDLT candidates in patients within the 5-5-500 rule (tumor diameter ≤ 5 cm, ≤ 5 tumors and AFP ≤ 500 ng/mL, with no distant metastasis or vascular invasion), while securing the low recurrence rate and high survival rate comparable to those in patients within the Milan criteria[5].

■ Explanation

Patients with HCC are expected to have good prognosis after liver transplantation when HCC is within the Milan criteria. In the United States and Europe, liver transplantation is indicated for HCC regardless of the background liver, and therefore studies there include a certain proportion of patients with compensated cirrhosis. However, outcomes for liver transplantation for HCC accompanied by decompensated cirrhosis in Japan are as good as those for liver transplantation in the United States and Europe, suggesting that it is reasonable to recommend liver transplantation as a good choice for patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function), provided that HCC is within the Milan criteria.

For liver transplantation, because the number of donor livers is limited, the upper age limit for recipients is generally set up from the social and ethical point of view. The upper age limit for deceased donor liver transplantation in Japan is 65 years.

Regarding the eligibility criteria for liver transplantation, it has been discussed whether biomarkers should be included. In a study conducted by the Japanese Liver Transplantation Society in 965 patients who underwent LDLT for HCC in Japan, the criteria enabling the maximal enrollment of LDLT candidates while securing the outcomes (5-year recurrence rate of < 10% and 5-year survival rate of ≥ 70%) achieved with patients within the Milan criteria were investigated. In this investigation, various combinations of tumor numbers and AFP/PIVKA-II levels were examined, while the maximal tumor diameter was maintained at 5 cm[1]. As a result, the 5-5-500 rule (tumor diameter ≤ 5 cm, ≤ 5 tumors and AFP ≤ 500 ng/mL, with no distant metastasis or vascular invasion) was proposed as expanded LDLT criteria[5] (see CQ26).

The question associated with other existing treatment modalities for HCC is whether they are performed safely and contribute to prognosis in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function). Very few studies have investigated the validity of hepatectomy for HCC in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function), suggesting that hepatectomy is normally not indicated for this group of patients. In terms of percutaneous ablation, PEI had a slightly better short-term survival curve but poorer prognosis compared with liver transplantation. This suggests that the

long-term treatment outcome of PEI is poor despite the robust short-term safety of the treatment. The most recent literature search did not extract a comprehensive report on percutaneous ablation, which is currently the mainstay of percutaneous ablation. Also, there were no reports on long-term survival following embolization for HCC. However, it was concluded from findings of studies extracted in the literature search that embolization is associated with a high risk of complications in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function). In addition, the most recent literature search extracted only a limited number of reports on molecular-targeted therapy. Consequently, there is insufficient evidence to recommend treatment other than liver transplantation for patients with HCC and liver damage grade C (Child-Pugh C liver function). In addition, a retrospective cohort study in patients with Child-Pugh C liver function, registered in the National Follow-up Survey Report on Primary Hepatic Cancer in Japan, reported a higher survival rate in patients receiving percutaneous ablation or TACE than in those receiving palliative care. The higher survival rate was observed in both the entire cohort and in propensity score-matched patients with Child-Pugh ≤ 12[6].

Thus, there were comments suggesting that, in addition to liver transplantation, other treatment options be included in the Guidelines because some studies reported improved prognosis in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function) with treatments other than liver transplantation, compared with untreated patients. After careful consideration, the Revision Committee has concluded that these studies have not provided sufficient data on safety, such as the frequency of treatment-related complications and treatment-related mortality, and the evidence is insufficient to recommend other treatment options than transplantation. Therefore, careful attention should be given to individual patients and treatment modalities when selecting treatment other than transplantation for patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function).

Voting results:

◎ Regarding the statement of recommendation “Liver transplantation is recommended for HCC in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function), provided that the pathological condition is within the Milan criteria or within the 5-5-500 rule*”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly	Weakly	Weakly	Strongly

recommended to adopt	recommended to adopt	recommended not to adopt	recommended not to adopt
87.5% (21 members)	12.5% (3 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ14 What treatment modalities are recommended against extrahepatic metastasis from HCC?

Recommendation
Drug therapy is recommended for advanced HCC accompanied by extrahepatic metastasis. (Strong Recommendation, Evidence Level A).

■ Background
HCC accompanied by extrahepatic metastasis is often associated with intrahepatic lesions in the advanced stage. The treatment strategy for this group of patients will be reviewed under CQ38, but we often encounter situations where it is possible to suppress intrahepatic lesions and administer locoregional therapy for extrahepatic metastasis. Considering locoregional therapy under such circumstances, treatment strategies that are effective for extrahepatic metastasis (e.g., lung, adrenal, and lymph node metastasis and dissemination) were reviewed for CQ14.

■ Scientific Statement
A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 111 English articles that reported extrahepatic metastasis from HCC, and lung, lymph node or adrenal metastasis and dissemination and contained the following in the title: radiation therapy, interventional radiology (IVR), chemotherapy, resection, embolization, TACE, RFA, cryotherapy, or high-intensity focused ultrasound (HIFU). This was narrowed down to 12 articles in the first screening to extract case reports, studies with a sample size of ≤ 5 patients, and reviews that were not systematic reviews. The contents of the 12 articles were reviewed, and the following 5 articles were selected in the second screening: a sample size of ≥ 30 patients for studies on the resection of lung or lymph node metastasis and dissemination, or a sample size of 20 patients for studies on adrenal metastasis, which occurs a relatively small number of

patients, ensuring that data are sufficiently large to be handled in the Guidelines. Excluded were articles about systemic drug therapy in patients with advanced HCC accompanied by extrahepatic lesions, and articles not clearly specifying treatment for extrahepatic lesions. As a result, in this revision, 12 articles were newly selected, including 7 hand-searched articles reporting the results from the Phase III study of drug therapy. Eventually, a total of 29 articles, including the 17 articles cited in the fourth edition, are cited for CQ14.

Drug therapy is the standard treatment for advanced HCC accompanied by extrahepatic metastasis, as described in CQ38. The first-line drug therapy for HCC at present is reported to be atezolizumab plus bevacizumab combination therapy, sorafenib and lenvatinib. As the second-line drug therapy after sorafenib, evidence has been reported for the use of regorafenib, ramucirumab and cabozantinib. These studies included the presence of extrahepatic metastasis in the patient inclusion criteria, and showed consistent efficacy of drug therapy by sub-analyses also in subgroups of patients with extrahepatic metastasis[1-7].

Therefore, this CQ14 focuses on locoregional therapy for extrahepatic metastasis, as a continuation of CQ15-2 in the fourth version.

The most commonly reported extrahepatic metastasis was lung metastasis, in 10 articles, all of which were retrospectively conducted. Except for one article reporting RFA, the remaining articles reported surgical resection of the lung lesions[8-18]. Excluding one study that examined patients who underwent treatment for lung metastasis after liver transplantation, the 5-year survival rate of the patients was reported to be 27.5% to 66.9%[8-12,14-18]. Better prognosis was reported for the resection group by a study where patients who underwent and did not undergo resection of lung metastasis after hepatectomy were compared between groups of 7 patients each matched based on propensity scores[17]. In addition, pulmonary metastasis after liver transplantation was reported. The 2-year survival rate was reported to be poor (30.6%) in patients who underwent pulmonary metastasectomy and 0% in patients who did not undergo it, suggesting that resection improves long-term prognosis[13]. Another study that involved RFA (which is not a common treatment like lung resection) for lung metastasis from HCC in 32 patients with lung metastasis from HCC reported a median survival of 37.7 months and a rate of complications, such as pneumothorax, of 25%[14].

Although the number of studies on adrenal metastasis from HCC is small, better prognosis was reported with resection than with other treatment modalities when intrahepatic lesions had been controlled[19]. In addition, the possible improvement of

long-term prognosis by adrenalectomy was shown in 26 patients with metachronous adrenal metastases, including recurrence after liver transplantation[20].
In patients with lymph node metastasis from HCC, prognosis was better with metastasectomy than without metastasectomy[21], and with TACE for not only lymph node metastasis but also intrahepatic lesions than with TACE for intrahepatic lesions only[22]. In the National Follow-up Survey Report on Primary Hepatic Cancer conducted by the Liver Cancer Study Group of Japan, 112 patients who underwent lymph node metastasectomy had a 5-year survival rate of 29.5%[23]. Another study comparing CT-guided RFA and non-RFA groups in 46 patients each reported that 6-month and 1-year survival rates were higher in the RFA group[24].
Two articles about the treatment of dissemination are cited for CQ14, one of which reports that prognosis is better with resection than without resection in patients with preserved liver function[25]. The other article reports that resection has a 5-year survival rate of 39% and is clinically significant when intrahepatic lesions are absent or well controlled[26].
Among other locoregional therapies, helical tomotherapy (a form of intensity-modulated radiation therapy for multiple lung, adrenal, or lymph node metastases) provides palliative benefit[27].
Many studies that involved the use of locoregional therapy for extrahepatic metastasis have shown the importance of managing intrahepatic lesions[10,19,26], and in another study, performance status (PS) and vascular invasion (for intrahepatic lesions) were prognostic factors among 342 patients with HCC and extrahepatic metastasis[28]. A study in 85 patients who underwent resection of extrahepatic lesions demonstrated long-term overall survival (27.2 months), and also reported poor prognosis by multivariate analysis in patients who underwent resection of ≥ 3 tumors[29].

■ Explanation
Articles cited for this CQ focus on the treatment of extrahepatic lesions that accompany HCC. Largely due to the difficulty finding appropriate controls in this field, the literature search for CQ14 included only retrospective studies with relatively low evidence levels, and no RCTs or meta-analyses for extrahepatic lesions only. In recent years, articles presenting evidence that drug therapy improves survival in patients with advanced HCC have been accumulating. In these reports demonstrating prolonged survival, consistent prolonged survival has been shown by sub-analysis of patients with extrahepatic metastasis. Based on these findings, it has been decided to recommend drug therapy for advanced HCC accompanied by extrahepatic metastasis.

In the fourth edition, based on the results of several retrospective studies, locoregional therapies (including resection) are recommended, although weakly, as treatment options for extrahepatic metastasis from HCC (lung, adrenal, and lymph node metastasis and dissemination). The recommendation states that “locoregional therapies (including resection) may be selected for lung, adrenal, and lymph node metastasis and dissemination, provided that intrahepatic lesions are absent or well controlled.” Since the issuance of the fourth edition, new evidence for the use of atezolizumab plus bevacizumab combination therapy, lenvatinib, ramucirumab and cabozantinib has been added to the drug therapy with sorafenib or regorafenib. Thus, it has become possible to select multiple drug therapies. On the other hand, for locoregional therapies for extrahepatic lesions, as described above, which have been evaluated only in retrospective studies, there has been no high-level evidence. Based on these findings, the Revision Committee discussed about the deletion of locoregional treatment from the recommendation for extrahepatic lesions in this revision. Opinions at the committee meeting included that the recommendation in the fourth edition was made when there were not many effective drug therapies, that some procedures (including RFA) have not been performed for extrahepatic lesions in Japan, and that locoregional therapies have become common treatment for patients in whom the only problem lies in the local area, regardless of cancer type. The Committee members voted on whether to delete it. As a result, with the consent of the majority, it was finally decided not to list it.
In this revision, it has been decided not to include the locoregional therapies for the treatment of extrahepatic lesions. However, it does not intend to rule out locoregional therapies, including resection, from the treatment modalities for extrahepatic lesions. As described in the Scientific Statement section, there are studies, although retrospective, reporting the effectiveness of locoregional therapies for extrahepatic lesions.

Voting results:

◎ Regarding the statement of recommendation “Drug therapy is recommended for advanced HCC accompanied by extrahepatic metastasis”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (19 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 19 members (abstention because of COI: 2 members)

■ References

CQ15 What treatment modalities are recommended for HCC accompanied by vascular invasion?

Recommendations
1. If resectable, hepatectomy is recommended (Strong Recommendation, Evidence Level B)
2. If unresectable, systemic drug therapy is recommended. (Strong Recommendation, Evidence Level B)
3. If not eligible for hepatectomy and systemic drug therapy, HAIC and embolization may be performed. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background
This CQ was newly established in the fourth edition, to investigate effective treatment modalities for HCC with vascular invasion, especially focusing on patients with portal vein tumor thrombus, which has a particularly high incidence.

■ Scientific Statement
In the fourth edition, the literature search conducted with a publication date between January 1982 and July 2016 and the keywords “portal vain tumor thrombus”, “surgical resection”, “chemotherapy”, “treatment algorithm”, and “treatment allocation” extracted 12 articles about the treatment of HCC accompanied by vascular invasion.
In the current revision, a literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 87 articles. This was narrowed down to 26 articles in the first screening. In the second screening, articles with unclear results and with a small sample size were excluded, and 3 articles that reflect the current state of medical care in Japan were newly selected. Eventually, a total of 25 articles are cited for CQ15, consisting of 12 articles from the fourth edition and 13 newly selected articles, ten of which are new hand-searched articles that were not detected by the search query but are cited for another CQ about the treatment modalities of CQ15.

The treatment outcomes of hepatic resection, systemic drug therapy, HAIC, TACE, and radiation therapy in patients with HCC accompanied by vascular invasion are described below in this order.

The 5-year survival of patients with portal vein tumor thrombus who underwent hepatectomy were reported to be 10-38%, indicating that surgery prolongs life to some extent[1,2]. In a retrospective study using data from the National Follow-up Survey Report on Primary Hepatic Cancer conducted by the Liver Cancer Study Group of Japan, patients with HCC accompanied by portal vein tumor thrombus were divided into the hepatectomy group (2,093 patients) and other treatment group (4,381 patients). Compared in patients matched for background based on propensity scores (1,058 patients), prognosis was significantly better in patients with Child-Pugh A liver function in the hepatectomy group, suggesting that hepatectomy is an effective therapeutic procedure when the locations of tumor thrombi are limited to the right and left portal veins (first branches of the portal vein)[3]. In another study, combination therapy of hepatectomy and hepatic perfusion therapy with doxorubicin was attempted[4]. However, the results were inconclusive. A large-scale cohort study of patients with HCC accompanied by hepatic vein tumor thrombus was conducted using the data from the National Follow-up Survey Report on Primary Hepatic Cancer conducted by the Liver Cancer Study Group of Japan[5]. The published results have shown that the median survival of Child-Pugh A patients with HCC accompanied by hepatic vein tumor thrombus without inferior vena cava tumor thrombus (1,021 patients) was significantly longer in the resection group (4.47 years, 540 patients) than in the other treatment group (1.58 years, 481 patients). The difference remained significant in an analysis performed in patients matched for background based on propensity scores.

The treatment outcomes have been reported from Phase III studies of systemic drug therapy using molecular-targeted drugs and immune checkpoint inhibitors, mostly from sub-analyses of patients with HCC accompanied by vascular invasion. According to sub-analyses of the SHARP trial of sorafenib, which is a first-line therapy drug, sorafenib (108 patients) compared with placebo (123 patients) improved survival by 3.2 months in patients with HCC accompanied by vascular invasion (hazard ratio: 0.68, 95% CI: 0.49-0.93)[6]. The sub-analyses of a Phase III study (IMbrave150 trial) of atezolizumab plus bevacizumab combination therapy[7] demonstrated that the combination therapy compared with sorafenib improved prognosis (hazard ratio: 0.53, 95% CI: 0.37-0.76). On the other hand, the sub-analyses of a Phase III study (REFLECT trial) of lenvatinib[8] showed that the hazard ratio for survival remained at 0.908 (95% CI: 0.783-1.054) with lenvatinib compared with sorafenib. The sub-

analyses of patients with HCC accompanied by vascular invasion in a Phase III study (RESORCE trial) of regorafenib, which is second-line therapy,[9] showed that regorafenib improved survival with a hazard ratio of 0.67(95% CI: 0.46-0.98). On the other hand, the sub-analyses of the Phase III studies of ramucirumab[10] and cabozantinib[11] showed no improvement in survival.

In a retrospective study[12] of HAIC in portal vein tumor thrombus patients matched for background based on propensity scores[12], HAIC using 5-FU and cisplatin improved survival compared with the symptomatic treatment (median survival: 7.9 months with HAIC and 3.1 months with symptomatic treatment). Regarding the use of interferon α in combination with HAIC using 5-FU and cisplatin[13], results have been inconclusive. In a retrospective study of treatment outcomes of HAIC (110 patients) and sorafenib (39 patients) in patients with HCC accompanied by vascular invasion[14], the median survival in patients who had not developed unresponsiveness to TACE was 13.4 months in the HAIC group, showing a significant improvement in prognosis compared with the sorafenib group (6.0 months). In two retrospective multicenter studies[15,16] in Japan that were conducted in more than 1,000 patients and published after 2020, the overall survival was significantly improved in the HAIC group (10.1-15.0 months) compared with the sorafenib group (7.9-9.1 months) in the cohort of patients with HCC accompanied by vascular invasion without extrahepatic lesions who were matched for background based on propensity scores. In addition, in a Phase III study assessing clinical benefit by adding sorafenib to HAIC[17], FOLFOX combined with HAIC, compared with sorafenib alone, improved prognosis (median survival: 13.37 months for HAIC, 7.13 months for sorafenib alone; hazard ratio: 0.35 [95% CI: 0.26-0.48, $p < 0.001$]).

For TACE, a prospective study (non-randomized) reported long-term outcomes of TACE (84 patients) and symptomatic treatment (80 patients) in patients with HCC accompanied by vascular invasion[18]. The study reported the effectiveness of TACE in one-year survival rate (30.9% vs. 9.2%).

Treatment outcomes of radiation therapy in patients with portal vein tumor thrombus are reported by a meta-analysis of 37 studies in 2,513 patients. The meta-analysis compared treatment modalities: three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), stereotactic body radiotherapy (SBRT) and selective internal radiotherapy (SIRT)[19]. The meta-analysis reported that, although there was no significant difference in survival among 3D-CRT, SBRT and SIRT, the response rate to SBRT was significantly higher. In a Phase III study where SIRT using Yttrium-90 was compared with sorafenib, sub-analysis of patients with HCC accompanied by vascular invasion receiving SIRT (149

patients) and sorafenib (128 patients) showed no significant difference in survival between the two treatment modalities (hazard ratio: 1.19, 95% CI: 0.92-1.54, p = 0.49)[20]. Also in a meta-analysis of 6 studies comparing SIRT and sorafenib showed no significant difference in survival between the two treatment modalities in patients with portal vein tumor thrombus (hazard ratio: 1.00, 95% CI: 0.83-1.19, p = 0.96)[21]. However, according to an RCT in patients with HCC accompanied by vascular invasion (portal vein tumor thrombus and/ or hepatic vein tumor thrombus), conventional external beam radiotherapy plus TACE, compared with sorafenib alone, yielded a higher progression-free survival rate at 12 weeks after treatment (86.7% vs. 34.3%, p < 0.001), and higher response rate and median survival at 24 weeks after treatment (33.2% vs. 2.2%, p < 0.001) (55.0 vs. 43.0 weeks, p = 0.04)[22].

■ Explanation

Because advanced HCC tends to invade the portal vein, the most critical prognostic factor is portal vein tumor thrombus. The portal vein tumor thrombi that are normally detectable on preoperative diagnostic imaging are the portal vein invasion categories Vp2, Vp3, and Vp4. However, a small number of cases or experimental treatments have been studied so far regarding HCC accompanied by Vp2, Vp3, or Vp4 tumor thrombus, and thus high-quality evidence about the efficacy of treatment modalities for HCC accompanied by Vp2, Vp3, or Vp4 tumor thrombus is scant. This means that, at present, treatment strategy is individualized based on liver function, tumor condition, and severity of vascular invasion. There has been no study that comprehensively compared all treatment modalities. Therefore, it is considered appropriate to recommend treatment modalities that are applicable in Japan and supported by high levels of evidence, such as data from studies using symptomatic therapy and sorafenib as controls, among the treatment modalities reported in recent articles.

Under CQ15, 4 types of treatment modalities are recommended. These treatments should be contraindicated depending on the extent of progression of vascular invasion. For example, embolization (one of the recommended treatment options) for Vp3 and Vp4 tumor thrombus should be performed carefully because of the risk of liver abscess and hepatic infarction. Solitary HCC with Vp2 tumor thrombus is a good indication for surgery, because compared with other treatment modalities, surgery yields superior outcomes in HCC patients with Vp3 tumor thrombus and relatively good liver function (Child-Pugh A) provided that macroscopically complete resection is achieved; thus, hepatectomy may be considered as first-line therapy in some cases. HAIC and systemic drug therapy may be considered for patients with multiple HCCs and extensive vascular

invasion who are not therefore eligible for resection. Multiple well-designs studies evaluating systemic drug therapy have been reported. Therefore, systemic drug therapy can be recommended as a treatment modality for patients with HCC accompanied by vascular invasion who are not eligible for hepatectomy. Although most studies of HAIC were conducted retrospectively, a large-scale cohort study in patients matched based on propensity scores showed an improvement in prognosis with HAIC, compared with symptomatic therapy[12] and sorafenib[15,16].

There have been an increasing number of studies on radiation therapy conducted overseas mostly, showing such as the utility of radiation therapy using Yttrium-90[23], the life-prolonging effect of 3D-CRT[24] and the utility of embolization using Yttrium-90[25]. However, the real issue is that therapies using Yttrium-90 are currently not practiced in Japan. In addition, the superiority of the therapies using Yttrium-90 over sorafenib has not been proven. Therefore, it was determined that the evidence was scant to recommend SIRT for Vp-positive patients. 3D-CRT and SBRT are also available in Japan, and can be a treatment option for patients with HCC accompanied by vascular invasion. However, these treatment modalities are poorly supported by evidence from comparison with non-radiation therapies. Although new evidence has shown that prognosis is better with combined use of radiation therapy than with sorafenib[22], the TACE performed in the study was mainly HAIC with cisplatin. In addition, the protocol is less used in clinical practice in Japan. Based on these findings, we examined whether radiation therapy should be newly adopted as the recommended treatment for CQ 15. However, the majority of voters agreed not to newly include radiation therapy in this revision. Therefore, it has been decided to provide the information about radiation therapy in the Explanation section, and this will be discussed after obtaining the results of RCTs currently ongoing.

In the meetings for finalizing recommendations for CQ 15, committee members had differing opinions and therefore longer time was needed for in-depth discussion than for other CQs. The recommendation in the fourth edition listed all treatment modalities, stating that “Embolization, hepatectomy, HAIC, and molecular-targeted therapy are recommended” under Strong Recommendation. However, in the current revision, the recommendation of each treatment modality was evaluated. Based on the evidence described in the Scientific Statement section, voting was performed.

Voting results:

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “If resectable, hepatectomy is

recommended", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
95.7% (22 members)	4.3% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 "If unresectable, systemic drug therapy is recommended", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (21 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 21 members (abstention because of COI: 3 members)

◎ Regarding the statement of recommendation 3 "If not eligible for hepatectomy and systemic drug therapy, HAIC and embolization may be performed", its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
4.3% (1 member)	95.7% (22 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

Vascular invasion generally implies portal vein tumor thrombus. The literature search extracted a very limited number of articles on treatment outcomes only for hepatic vein tumor thrombus or bile duct tumor thrombus. However, hepatectomy may be indicated for HCC accompanied by hepatic vein tumor thrombus in patients with relatively good liver function and macroscopically resectable lesions, as in portal vein tumor thrombus. Due to the lack of other treatment modalities with high-quality evidence, the current Guidelines are still unable to make recommendations specific to hepatic vein tumor thrombus.

■ References

Chapter 3
Prevention

Introduction

HCC rarely occurs in the otherwise healthy liver but occurs frequently in the presence of chronic liver disease. In Japan, since 2015, the incidence of new-onset HCC associated with hepatitis C virus (HCV) has been reduced to less than 50%, whereas the incidence of non-B non-C (nonviral) HCC has increased to 30-40%. As the mechanism of HCC development, it has been suggested that hepatitis virus-associated carcinogenesis is caused by the persistence of immunity-mediated inflammation, relevant gene mutations and changes in intracellular signal transduction, and, in hepatitis B virus (HBV), the involvement of the virus itself. In non-B non-C HCC, carcinogenesis is considered to involve the activation of inflammatory cytokines (e.g., TNF-α and IL-6) and of the signal transduction system associated with insulin resistance and hyperinsulinemia.

Interventions for hepatitis virus-related HCC include antiviral therapy. The most notable recent advance is the development of antiviral therapy against HCV. Sustained virologic response (SVR) is achieved in almost all patients after 8- to 12-week administration of direct acting antivirals (DAA). Many studies have demonstrated that SVR is an important factor not only involved in the development of HCC, but also in overall survival for patients with chronic type C liver disease.

Regarding HBV infection, a significant effect of nucleos(t)ide analogue treatment on the prevention of HCC has been shown in comparison with untreated patients. However, there has been no clear evidence on the effect of each drug on the prevention of HCC development. Therefore, in the future, studies are needed to follow up patients over a long period of time. In addition, there is no evidence for strongly recommending nucleos(t)ide analogues, aiming to prevent HCC and prolong overall survival, for hepatitis B patients in the immune-tolerance phase. In the future, if drugs that can achieve seroclearance of hepatitis B virus surface antigen (HBs antigen) are introduced, a new era with new antiviral treatment aiming to prevent HBV-associated HCC is expected to come.

For non-B non-C HCC for which interventions are most difficult to find, identification of population in which HCC development can become an alternative indicator of death is required. On the other hand, because many studies include patients with viral liver disease, we discussed CQ18 from the standpoint of preventive measures for developing HCC from chronic liver disease, either viral or nonviral, as in the 2017 version (fourth

edition). Interventions were examined by various methods, including medications, diet and lifestyle habits. The results from studies conducted in special populations are described in the Explanation section, but not included in recommendations.

Regarding the development of HCC after HCV-SVR, risk factors have been proved by multiple studies supported by high levels of evidence. These factors include being elderly and male, presence of advanced liver fibrosis, low platelet counts and low albumin levels. Regular surveillance according to the level of risk is important also after achievement of SVR.

CQ16 What treatment modalities are recommended as preventive measures against liver cancer associated with chronic hepatitis B liver disease?

Recommendation
Nucleos(t)ide analogues are recommended as a preventive measure against liver cancer in patients with HBV-DNA positive chronic hepatitis type B and cirrhosis. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background
Treatment with nucleos(t)ide analogues and interferon suppresses the growth of HBV and reduces liver inflammation in patients with chronic hepatitis B liver disease. Here, we investigated the validity of antiviral therapy to be recommended as a preventive measure against liver cancer.

■ Scientific Statement
This CQ was established based on CQ17 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 267 articles. This was narrowed down to 46 articles in the first screening and to 25 articles in the second screening based on the following inclusion criteria: randomized comparative studies (RCTs) or non-randomized, comparative, controlled studies, using the development of HCC as the primary endpoint. A total of 42 articles, including 17 articles from the fourth edition, are cited for CQ16.
A meta-analysis showed that nucleos(t)ide analogues reduce the risk of developing HCC by 78% in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis (risk ratio: 0.22, 95% CI: 0.10-0.50)[1]. A retrospective cohort study found that oral administration of nucleos(t)ide

analogues (lamivudine, entecavir, and tenofbvir) reduced the cumulative incidence of HCC among patients with hepatitis B compared with controls[2-13]. The most recent literature search extracted all the tenofovir-related articles as evidence for tenofovir disoproxil fumarate (TDF), not for tenofovir alafenamide (TAF).

Entecavir and tenofovir are currently first-choice nucleos(t)ide analogues in Japan. Yokosuka et al. reported the incidence of resistant virus was 3.3% during 3-year administration of entecavir, and at week 96 of treatment, the level of HBV-DNA was < 400 copies/mL in 83% of the patients, demonstrating that entecavir effectively suppresses viral growth[14].

To date, only one RCT that involved the use of lamivudine has shown that nucleos(t)ide analogues prevent HCC[15]. Similarly, only one meta-analysis evaluated the effect of lamivudine[1], and this article is cited in the current Guidelines, as it was in the fourth edition. However, due to the issue of drug resistance, lamivudine is currently not a drug of first choice in Japan. Regarding entecavir, Wong et al. conducted a retrospective cohort study in 1,870 patients, and reported that entecavir suppressed the incidence of HCC only in patients with cirrhosis (risk ratio: 0.55, 95% CI: 0.31-0.99)[5]. Also a study detected by the literature search for the 2021 version (fifth edition) demonstrated the effect of entecavir on the prevention of HCC in 1, 818 patients with cirrhosis (risk ratio: 0.40, 95% CI: 0.28-0.57)[11]. In contrast, a propensity score matching study by Hosaka et al. showed that nucleos(t)ide analogue treatment prevented HCC in both patient groups with and without cirrhosis (hazard ratio: 0.37, 95% CI: 0.09-0.55, $p = 0.03$)[3]. Comparison in hepatitis B patients with cirrhosis between 797 tenofovir-treated patients and 291 untreated patients showed that tenofovir significantly prevented the development of HCC (adjusted hazard ratio: 0.46, 95% CI: 0.29-0.75, $p < 0.01$)[13]. In addition, another propensity score matching study showed a significant decrease in the incidence of HCC in both cirrhosis patients and chronic hepatitis patients[12]. The JSH Clinical Practice Guidelines for Chronic Hepatitis B currently recommends anti-therapy with nucleos(t)ide analogues depending on (1) histological stage, (2) ALT level, and (3) HBV-DNA level. This suggests that nucleos(t)ide analogues are not always administered to hepatitis B patients only for the purpose of preventing HCC. However, it is recommended to use nucleos(t)ide analogues in accordance with the above criteria, also from the standpoint of HCC prevention.

Also for hepatitis B patients in the immune-tolerance phase, multiple studies were conducted from the viewpoint of whether nucleos(t)ide analogues can prevent HCC. Studies showing positive results for the use of nucleos(t)ide analogues include: a study reporting that nucleos(t)ide analogue treatment prevented HCC even in patients with

ALT < 40 in the immune-tolerance phase[16]; a study reporting that patients with normal ALT in the immune-tolerance phase had a higher incidence of HCC than chronic hepatitis B achieving a sustained virologic response (SVR) with nucleos(t)ide analogues (10 years:12.7% vs. 6.1%, p = 0.001[17]; 5 years: 2.7% vs. 1.1%, p < 0.001[18]). On the other hand, there were studies denying the use of nucleos(t)ide analogues in patients in the immune-tolerance phase. These studies reported that there was no difference in the risk of HCC development between active hepatitis patients led to SVR and hepatitis B patients in the immune-tolerance phase[19]; the incidence of HCC was higher in patients receiving nucleos(t)ide analogues than in patients in the immune-tolerance phase (hazard ratio: 3.44, 95% CI: 1.82-6.52, p < 0.017)[20]. These studies were conducted retrospectively. Therefore, it can be said that there is no strong evidence at present for recommending the use of nucleos(t)ide analogues for hepatitis B patients in the immune-tolerance phase.

Comparison in the effect of nucleos(t)ide analogues on the prevention of HCC was reported by retrospective cohort studies[21-23]. They reported that there was no significant difference between entecavir and lamivudine. The most resent literature search detected an RCT reporting no significant differences in the risk of HCC development between entecavir and other nucleos(t)ide analogues (adefovir, lamivudine and emtricitabine)[24]. However, it should be noted that this study involved a cross-over design and combined use of 2 nucleos(t)ide analogues. Among studies comparing between entecavir and tenofovir, 1 meta-analysis[25] and 4 retrospective cohort studies[26-29] showed that: the incidence of HCC was lower in patients receiving tenofovir than in those receiving entecavir. On the other hand, 5 retrospective cohort studies showed that the incidence of HCC was comparable between patients receiving tenofovir and those receiving entecavir[30-34].

As indicated above, nucleos(t)ide analogue treatment effectively prevented the development of HCC. However, because HCC does occur despite this therapy, it is important to perform surveillance for HCC even in patients undergoing nucleos(t)ide analogue treatment. Seroclearance of HBs antigen[35,36] was reported as a risk of HCC development in patients undergoing nucleos(t)ide analogue treatment. Good treatment adherence is reported as a factor contributing to lower the risk of HCC development[37].

■ Explanation

Four meta-analyses of the effect of interferon therapy have been reported. The most recent literature search extracted a matching study showing a significant decrease in the incidence of HCC in patients receiving interferon therapy than in those receiving

nucleos(t)ide analogue treatment[38]. However, interferon therapy was not included in the recommendation due to the lack of definite HCC preventive effect. Miyake et al. have reported that interferon therapy prevents HCC in patients with chronic hepatitis B (risk difference: -5.0%, 95% CI: -9.4 to 0.5; p = 0.028), but response to interferon therapy varies by race or HBe-Ag status. For example, the response to interferon therapy is particularly high among Asians with HBe-Ag-positive chronic hepatitis B[39]. Sung et al. (risk ratio: 0.66, 95% CI: 0.48-0.89)[1] and Yang et al. (risk ratio: 0.59, 95% CI: 0.43-0.81)[40] have also reported meta-analysis results, showing that interferon therapy significantly prevents HCC. The most recent literature search extracted a prospective cohort study[41] and a retrospective cohort study[42]. The former reported no significant difference in the effects of peginterferon and entecavir on the prevention of HCC. The latter reported a significant effect of interferon compared with entecavir on the prevention of HCC. It should be noted that cirrhosis is not an indication for interferon therapy and that there is currently insufficient evidence to support the effect of interferon therapy on the prevention of HCC.

Regarding antiviral therapy in chronic hepatitis B, since the publication of the fourth edition, more evidence has been accumulated for HCC prevention by nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients, mainly from the standpoint of the risk of HCC development by adherence to long-term medications and by HBs antigen seroclearance status.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Nucleos(t)ide analogues are recommended as a preventive measure against liver cancer in patients with type B hepatitis positive for hepatitis B virus DNA and cirrhosis”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.3% (21 members)	8.7% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members

References

CQ17 What treatment modalities are recommended as preventive measures against liver

cancer associated with chronic hepatitis C liver disease?

Recommendation
Antiviral therapy for the eradication of hepatitis C virus (HCV) is recommended as a preventive measure against liver cancer in patients with chronic hepatitis C and compensated cirrhosis type C. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background
Patients with chronic hepatitis C and cirrhosis are at the highest risk of HCC in Japan. Here, we investigated whether the eradication of HCV reduces the development of HCC in patients with chronic hepatitis C liver disease.

■ Scientific Statement
This CQ was established based on CQ18 in the fourth edition. A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 462 articles. This was narrowed down to 26 articles in the first screening and 15 articles in the second screening based on the following inclusion criterion: studies with the incidence of HCC or survival as the primary endpoint. Currently, interferon (IFN)-free DAA is recommended for treatment of type C liver disease in Japanese and overseas guidelines. Of the articles selected in the second screening, 4 articles were about IFN-based treatment, 5 articles about IFN-based or DAA therapy, and 6 articles about DAA therapy. A total of 29 articles, including the 14 articles from the fourth edition, are cited for CQ17.
Interferon therapy significantly decreases the risk of HCC in patients with chronic hepatitis C and compensated cirrhosis type C. Three meta-analyses reported that interferon therapy in patients with chronic hepatitis C and compensated cirrhosis type C significantly reduced the risk of HCC development[1-3]. All the studies comparing patients who achieved sustained virologic response (SVR) after antiviral therapy and non-SVR patients have reported that the incidence of HCC is significantly lower in SVR patients[4-18]. Darvishian et al. investigated the risk of HCC development in 46,666 patients in a cohort study. They reported that, compared with patients with spontaneous HCV clearance, the hazard ratio was 14.52 (95% CI: 9.83-21.47) in patients unresponsive to INF, 5.85 (95% CI: 4.07-8.41) in patients not treated with IFN, and 2.49 (95% CI:1.52-4.06) in patients achieving SVR after IFN therapy.
DAA therapy decreases the risk of HCC in patients with chronic hepatitis C and compensated cirrhosis type C. Carrat et al. conducted a multicenter prospective study in

9,895 patients (7,344 treated with DAA and 2,551 untreated patients). In the final results, when adjusting for age, sex, extent of liver fibrosis, etc., they showed that DAA therapy significantly decreased the risk of HCC development (hazard ratio: 0.66, 95% CI: 0.46-0.93) and the risk of all-cause mortality (hazard ratio: 0.48, 95% CI: 0.33-0.70)[19]. Singer et al.[20] compared 30,183 DAA-treated patients, 12,948 IFN-treated patients, and 137,502 untreated patients. When adjusting for factors, such as age, sex, and the extent of liver fibrosis, the risk of HCC development reduced significantly in DAA-treated patients compared with untreated and IFN-treated patients (adjusted hazard ratio: 0.84 [95% CI: 0.73-0.96] vs. 0.69 [95% CI: 0.59-0.81]). In addition, other 3 articles[21-23] also showed a decrease in the incidence of HCC in DAA-treated patients after achieving SVR. Cheung et al.[24] conducted a prospective study in patients with decompensated cirrhosis type C to compare 406 DAA-treated patients and 261 untreated patients. They reported that the incidence of HCC after 6 months was 4.2% in both DAA-treated and untreated groups, showing no difference.

There were 5 articles evaluating patients receiving IFN-based therapy or DAA therapy. Li et al.[25] evaluated 3,534 IFN-treated patients and 5,834 DAA-treated patients, in comparison with 8,468 untreated patients. They reported that, in treated patients, the incidence of HCC was similar between the IFN and DAA groups (hazard ratio:1.07, 95% CI: 0.55-2.08), and that the incidence of HCC development was significantly lower in treated patients (with DAA or IFN) than in untreated patients. A Japanese study by Nagata et al. showed that there was no significant difference in the incidence of HCC between 752 patients receiving DAA therapy and 1,145 patients receiving IFN-based therapy[26]. Toyoda et al. compared 1,086 DAA-treated patients who achieved SVR and 1,533 IFN-treated patients. They reported that the incidence of HCC was 6.23% in the DAA-SVR group and 3.01% in the IFN-SVR group, and that the IFN-SVR group had significantly greater number of patients with low HCC risk scores calculated from the age, platelet counts, AFP and the extent of liver fibrosis (F3-4) before antiviral therapy (84.1% vs. 55.6% $p < 0.0001$)[27]. Remaining 2 articles[28,29] also showed that the incidence of HCC was lower in patients who achieved SVR after antiviral therapy (with DAA or IFN), and that the extent of liver fibrosis, age, albumin level, platelet count, etc., are associated with the development of HCC, being independent of SVR status.

■ Explanation

The current Guidelines strongly recommends antiviral therapy for the eradication of HCV, as in the fourth edition. The fourth edition stated that there is no sufficient evidence to confirm the effect of DAA therapy on the prevention of HCC development.

However, thereafter, a large-scale cohort study has shown that the eradication of HCV by DAA therapy prevents the development of HCC in patients with chronic hepatitis C/ decompensated cirrhosis type C. On the other hand, although SVR is achieved in ≥ 90% of DAA-treated patients, the majority of DAA-treated patients are more elderly and have more advanced liver fibrosis than patients receiving IFN-based therapy. Therefore, it is necessary to pay sufficient attention to the development of HCC after SVR. In the majority of articles cited for CQ 17 in the current edition recommended the continuation of regular HCC surveillance also in patients who achieved SVR, if they are elderly and male, have advanced liver fibrosis (F3 or F4), low platelet counts and low albumin levels, etc. In addition, it is important to achieve SVR for patients receiving DAA therapy. For patients unresponsive to DAA therapy, more careful HCC surveillance and treatment rechallenge aiming at SVR needs to be considered. For decompensated cirrhosis type C, there is no evidence at present that DAA therapy prevents the development of HCC.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Antiviral therapy for the eradication of hepatitis C virus is recommended as a preventive measure against liver cancer in patients with chronic hepatitis C and compensated cirrhosis type C”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (23 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members

References

CQ18 What preventive measures are recommended for liver cancer associated with viral or nonviral chronic liver disease?

Recommendation

Coffee consumption may decrease the risk of liver cancer. (Weak Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

This CQ was established based on CQ19 in the fourth edition. In recent years, the incidence of HCC has been increasing in patients with non-B and non-C hepatitis, drawing attention to the prevention of HCC associated with nonviral hepatitis. However, because many studies include patients with viral liver disease, we investigated preventive measures for the development of HCC for both viral and nonviral chronic liver disease in this CQ.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 246 articles. This was narrowed down to 18 articles in the first screening and to 13 articles in the second screening, using the keyword “prevention of HCC”. A total of 23 articles, including the 10 articles from the fourth edition, are cited for CQ18.

A cross-sectional study has shown the association between daily intake of ≥ 600 mL coffee and a lower risk of HCC development (risk ratio, 0.25; 95% CI, 0.011-0.62)[1]. Moreover, 2 meta-analyses cited newly for CQ18 in the current edition also suggested a decrease in the risk of HCC development[2,3]. These meta-analyses have reported that the risk ratio for HCC development is 0.85 (95% CI: 0.81-0.90) with the consumption of 1 cup of coffee per day by Bravi et al., and 0.65 (95% CI: 0.59-0.72) with the consumption of 2 cups of coffee per day by Kennedy et al.

In a large-scale study, intake of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) reduced the incidence of HCC in a dose-dependent manner[4]. The study, which divided participants into 5 groups based on administration of different amounts of PUFAs (the lowest, 9.6 g/day, which was set at 1 in analysis; the highest, 70.6 g/day), demonstrated dose-dependent prevention of HCC by PUFAs (highest group: hazard ratio: 0.64, 95% CI: 0.42-0.96, p = 0.03). In the same study, when the participants were divided into 5 groups according to the intake of eicosapentaenoic acid (EPA), similar results were obtained (highest group: hazard ratio: 0.56, 95% CI, 0.36-0.85). These results shows the significance of EPA compared with different PUFAs. However, when adjusting for HBV/HCV infection, there was no significant difference between EPA and other PUFAs, although a similar trend was obtained. Another study of dietary habit (in this case, the Mediterranean diet) was published in Europe and showed an association between higher adherence scores and lower incidence of HCC[5].

■ Explanation

Several epidemiological studies have reported the association between coffee intake and a lower incidence of HCC as well as other cancers. A cross-sectional study and meta analyses that reported an association between coffee intake and risk of HCC are included in the current edition.

Also, multiple studies have reported the utility of metformin[6-10] for the treatment of diabetes and statins[11-14] for the treatment of dyslipidemia as preventive measures for HCC. Five of these articles were epidemiological studies that used the Taiwan National Health Insurance Research Database. The results of all these studies of metformin and statins showed a reduction in the risk of HCC development. There are meta-analyses reporting similar results[15,16]. Although application is limited to patients with diabetes or dyslipidemia, the administration of metformin and statins is likely to decrease the risk of HCC development. Furthermore, Kawaguchi et al. performed a prospective multicenter study of branched-chain amino acids (BCAA) to compare BCAA and no-BCAA groups[17]. Significant differences were observed between the BCAA and no-BCAA groups in the levels of albumin, ammonium, molar ratio of total branched-chain amino acids to tyrosine (BTR), Child-Pugh score, and ferritin. However, multivariate Cox regression analysis and Fine-Gray model analysis revealed that BCAA intake was significantly correlated with the incidence of HCC (risk ratio: 0.45, 95% CI: 0.24-0.88, $p = 0.019$) and all deaths (risk ratio: 0.009, 95% CI: 0.0002-0.365, $p = 0.015$). One article reporting a cohort study about physical activity is cited for CQ18 in the current edition. The study suggested a decrease in the risk of HCC development in people with sustained physical activity of at least moderate intensity from teenage years. However, no effects of physical activity were found in people at certain ages. Therefore, at present, the effects of physical activity are considered limited[18]. For aspirin, there are several reports suggesting its effect on the reduction of the risk of HCC development[19-21]. In addition, there are also reports about tricyclic antidepressants[22] and angiotensin-converting enzyme inhibitors/ receptor antagonists[23], their effects on the reduction of the risk of HCC development have not been demonstrated.

In patients with nonviral HCC, unlike viral HCC, interventions for background liver disease conditions are not clearly defined. In the future, prospective studies are needed to investigate whether treatment modalities for nonalcoholic steatohepatitis (NASH), the major cause of nonviral liver disease, can prevent the development of HCC.

After careful consideration, the Revision Committee decided to recommend the consumption of coffee for CQ18, which was a CQ about the prevention of HCC development in any individuals. The evidence level was rated as C (weak) because the

evidence was gathered from epidemiological studies, but not from comparative or controlled studies. For the consumption of coffee, evidence from two meta-analyses has been newly added to the CQ18 in the current edition, whereas there is no additional evidence to the consumption of PUFAs, which was recommended in the fourth edition. Thus, with the evidence still limited to one article from an epidemiological study, PUFAs was not recommended in the current edition. Metformin, statin, BCAA, and aspirin are not recommended for CQ18 in the current edition, as in the previous edition. Also physical activity is not recommended as described above, because its effects are considered limited.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Coffee consumption may decrease the risk of liver cancer”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
0% (0 members)	100% (23 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members

References

Chapter 4
Surgery

● Introduction

Hepatectomy is the most curative treatment for liver cancer. The topics in this field include an increase in the number of elderly patients with liver cancer undergoing hepatectomy, improved safety and spread of laparoscopic hepatectomy, and an increase in the scientific evidence for perioperative management methods.

In recent years, numerous reports were published concerning the outcome of hepatectomy in elderly patients with liver cancer, and age was adopted as an additional factor for the CQ related to indications for hepatectomy. Furthermore, following accumulation of treatment outcome data on ruptured liver cancer, the features of ruptured liver cancer were also adopted as factors for such CQ.

Since 2016, all procedures of hepatectomy not accompanied by revascularization or biliary tract reconstruction have been deemed indicated for laparoscopic hepatectomy. However, it is known that the incidence of postoperative complications and the mortality rate rise as the technical difficulty in operation gets higher and that the number of medical facilities providing high-difficulty operations is limited. With these borne in mind, the present revision adds a statement emphasizing the importance of carefulness in performing high-difficulty operations to the conventional recommendations.

For a reason of increase in the evidence available concerning hepatectomy procedures and perioperative management, the conventional CQs about blood loss-reducing measures and abdominal drainage are replaced with CQs about operative procedures for hepatectomy and perioperative management. In this connection, the hanging maneuver and prophylactic antimicrobial agents are added to the new CQs. Meanwhile, the CQ about prognosis-predicting factors has been deleted because such factors themselves are not recommendable clinical practices and are hence not suitable as CQ.

The scope of HCC indicated for hepatectomy in Japan has been expanded from cases within the Milan criteria accompanied by decompensated cirrhosis to cases within Milan criteria accompanied by decompensated cirrhosis or cases outside Milan criteria but up to 5 HCCs $\leq$ 5 cm and alpha-fetoprotein (AFT) 500 ng/mL (5-5-500 rule). In Japan, however, there is insufficient scientific evidence to support that HCC treatment prior to liver transplantation improves the prognosis after liver transplantation, because the number of patients undergoing such treatment is quite limited.

A literature search for pre-established CQs was conducted by setting a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020, whereas a literature search for newly

established CQs was conducted by targeting all articles published by January 31, 2020.

CQ19 Which patients are eligible for hepatectomy?

Recommendation

1. It is desirable to perform hepatectomy in patients with up to 3 tumors located solely in the liver, regardless of tumor size. Tumor invasion up to the first branches of the portal vein may be an indication for surgery. (Strong Recommendation, Evidence Level B)
2. Advanced age is not a limiting factor for hepatectomy. (Strong Recommendation, Evidence Level B)
3. Ruptured HCC having overcome the acute stage may be indicated for hepatectomy. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

The CQ “What are the indications for liver resection in terms of tumor condition?” was used up until the third edition (2013 version). Since the fourth edition (2017 version), the wording of this CQ has been changed into the current one to incorporate viewpoints such as advanced age, liver function and performance status.

■ Scientific Statement

A literature search conducted after the previous revision, covering the period from July 1, 2016 to January 31, 2020 in terms of the publication date, extracted 892 articles. This was narrowed down to 19 in the first screening, from which 13 articles with high-quality evidence and clinical importance were extracted in the second screening. With the addition of 11 clinically important articles selected from the 15 articles adopted during the previous revision and 2 other articles extracted by means of hand search, a total of 26 articles are cited for CQ19 in the current edition.

In arguing about the indications for hepatectomy, the staging of HCC is performed based on the tumor number and size, presence/absence of vascular invasion and its severity described in the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer (hereinafter simply called “the General Rules”) issued by the Liver Cancer Study Group of Japan.

The 5-year survival rate after hepatectomy has been reported to be approximately 20-30% in patients with a tumor ≥ 10 cm. Although no study has compared 5-year survival rates between hepatectomy and other treatment modalities (such as percutaneous treatments and chemotherapy) or the natural course, tumor size is unlikely to limit the indication for

hepatectomy because the results are clearly better than the presumed natural course. However, it is not uncommon that liver cancer recurs soon after hepatectomy. Lim et al. have proposed the high preoperative levels of total bilirubin, low platelet counts, and portal vein tumor thrombus as the risk factors for recurrence within 1 year of the resection of liver cancer ≥ 10 cm, suggesting the importance of carefully selecting patients[1].

With regard to tumor number, resection outcomes are better for 2 or more HCCs (multiple HCCs) than for solitary HCC, and there are also reports that among cases of multiple HCCs the outcomes are better for multicentric multiple HCCs[2], 2 HCCs affecting the same segment[3,4] and 4 or more HCCs without portal invasion[5,6]. However, because high-quality evidence about the upper limit of tumor number is lacking, up to 3 HCCs, which is a well-accepted indication for RFA and some other procedures, may also be a good indication for hepatectomy when hepatectomy is defined as locoregional therapy.

Many studies have clearly shown that portal venous invasion is the most influential prognostic factor for HCC. In general, prognosis worsens as tumor thrombus advances within the portal vein, but 5-year survival rates are approximately 10-40% in patients with remnant tumor thrombus within the first branches of the portal vein (i.e., up to Vp_3 tumor thrombus). Also in the nationwide follow-up survey of primary liver cancer by the Liver Cancer Study Group of Japan, the hepatectomy outcomes were better for up to Vp_3 tumor thrombus as compared to unoperated cases[7]. Drug therapy is one of the alternatives for HCC accompanied by portal vein tumor thrombus. However, surgery may be indicated because the long-term outcomes of drug therapy for HCC with Vp_3 tumor thrombus are currently unknown. In patients with tumor thrombus in the main portal vein (Vp_4 tumor thrombus), surgery is contraindicated because of its association with poor prognosis. However, there is a report that surgery may be indicated for mild tumor thrombosis because the outcomes of resection in cases of mild Vp_4 tumor thrombus differ little from those in Vp_3 cases[8]. It has been additionally reported that the survival was longer in patients having underdone intrahepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection[9].

In addition to the portal vein, HCC occasionally invades the hepatic veins and bile duct, forming tumor thrombus and usually resulting in poor prognosis. However, even in patients with HCC accompanied by inferior vena cava tumor thrombus, hepatectomy could be often performed safely, with the median survival being 18 months after curative resection[10,11].

The indication for hepatectomy is often reported negatively in cases of HCC accompanied by bile duct tumor thrombus due to its frequent association with vascular invasion and poorly differentiated HCC as well as a high rate of recurrence soon after the procedure[12].

Still, hepatectomy for HCC without portal vein invasion or in patients indicated for curative resection sometimes yields long-term survivors[13,14]. Due to inconsistent study results, further study is needed to clarify the outcomes of hepatectomy.

Many reports demonstrate that the incidence of complications following hepatectomy is generally higher in elderly patients than in younger patients. According to a large-scale cohort study in Japan, complications following hepatectomy and in-hospital deaths after hepatectomy increased with age until 79, while there was no difference in complications or in-hospital deaths between patients in their 70s and those in their 80s[15]. According to the analysis given in the report from the nationwide follow-up survey of primary liver cancer, elderly patients were poor in terms of prognosis after hepatectomy, characterized by a high death rate from other illnesses, as compared to younger patients[16]. However, the recurrence-free survival rate and the overall survival rate after hepatectomy were higher than those following treatment with the other methods[17].

Stabilization of the systemic condition by means of hemostasis is essential in the management of ruptured HCC. Transcatheter arterial embolization (TAE) has a high effect in achieving hemostasis (53-100%). The 30-day death rate and the in-hospital death rate are lower following post-TAE two-stage operation than following one-stage operation[18,19]. Furthermore, the survival rate is higher for patients undergoing hepatectomy than for those undergoing TAE alone. Although the long-term prognosis is poorer for ruptured HCC than for non-ruptured HCC, there is a report that the long-term prognosis was affected by tumor factors other than rupture-related factors, as is the case with non-ruptured HCC[20]. The “General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, the 6th Edition, Revised Version”[21] also states that the T factor is not altered by rupture of HCC. However, care needs to be taken in Child-Pugh B cases[19].

■ Explanation

Patients with multiple HCCs may have primary HCC plus intrahepatic metastasis, multicentric HCCs, or both. Depending on the combination, treatment outcome varies among patients with the same number of HCCs. Although hepatectomy is a locoregional therapy, the superiority of systemic hepatectomy over partial resection is associated with the route of invasion through the portal venous system in patients with HCC and intrahepatic metastasis. As for multicentric HCCs, in addition to considering the oncogenic potential of the background liver, the eligibility criteria for locoregional therapy are used. However, the indication is thought to shift toward transcatheter arterial chemoembolization (TACE) as the number of tumors increases. In terms of tumor number, Yang et al. developed a nomogram for the prediction of long-term survival after

hepatectomy for multiple HCCs, suggesting the importance of stratifying the indication for hepatectomy in patients with multiple HCCs[22].

With regard to age, a large-scale cohort study using the database from the DPC (diagnosis procedure combination) system (13,908 cases aged 69 and under, 10,805 cases aged 70-79, 2,011 cases aged 80-84 and 370 cases aged 85 and over) revealed an increase of cerebrovascular disease, respiratory disease and dementia with aging as well as an increase of post-hepatectomy complications and in-hospital deaths with aging until 79, but there was no difference in terms of post-hepatectomy complications or in-hospital deaths between patients in their 70s and those aged 80 and over[15]. These results are considered to reflect that in Japan hepatectomy has been conducted safely based on consideration of indications of individual cases. According to the report from the nationwide follow-up survey of primary liver cancer by the Liver Cancer Study Group of Japan (patients aged ≥ 75; hepatectomy in 2,020 cases, RFA in 1,888 cases, microwave coagulation therapy in 193 cases, TACE in 2,389 cases), the 3-year recurrence-free survival rate (39.6%) and the 5-year overall survival rate (67.3%) after hepatectomy were higher than those after treatment with the other methods. The overall survival rate did not differ between the hepatectomy group and the RFA group, but it was higher in the hepatectomy group when analysis was confined to cases with the tumor size not exceeding 3 cm[17]. It seems therefore rational to say that age does not always limit the indications for hepatectomy and that hepatectomy deserves consideration also in elderly patients. It has, however, been reported that the post-hepatectomy complications and the capability of patients to lead daily living without assistance are affected by the aging-related reduction of ADL and physical/social/psychomental decline as well as by the so-called performance status, sarcopenia and frailty[23-25], suggesting that comprehensive evaluation of functions during senility is essential when judging the indication of elderly patients for hepatectomy.

Emergency TAE is valid as a means of coping with intraperitoneal hemorrhage arising from rupture of HCC. Two-stage hepatectomy, by which hepatectomy is conducted after hemostasis and subsequent detailed evaluation of the systemic condition, cancer progression, etc., has been reported to have a higher success rate (21-56% vs. 13-31%) and a lower in-hospital death rate (0-9% vs. 17-100%) than one-stage hepatectomy[18]. A nationwide follow-up survey of primary liver cancer (1,160 ruptured cases and 48,548 non-ruptured cases)[20] designed to compare the prognosis according to the tumor stage of ruptured cases (stage defined in the General Rules, ignoring the rupture factors) and the stage of non-ruptured cases yielded the following findings: (1) the prognosis for the ruptured Stage II group was intermediate between the non-ruptured Stage III group and

the non-ruptured IVA group (a significant difference between the latter two groups); (2) the prognosis did not differ between the ruptured Stage III group and the non-ruptured Stage IVA group; (3) the prognosis for the ruptured Stage IVA group was intermediate between the non-ruptured Stage IVA group and the non-ruptured IVB group (a significant difference between the latter two groups); and (4) the prognosis for the ruptured Stage IVB group was poorer than that for the non-ruptured IVB group ($p = 0.081$). Thus, long-term prognosis was poor for ruptured HCC as compared to non-ruptured HCC, but tumor factors (excluding rupture factors) were shown to affect the long-term prognosis for ruptured HCC, as is the case with non-ruptured HCC, and long survival can be expected also in cases of ruptured HCC if the tumor stage (ignoring the rupture factors) is low. Furthermore, in analysis of the outcome of hepatectomy in ruptured HCC cases, the 3-/5-year survival rates were 48.6%/33.9%, higher than those after TACE (14.1%/6.0%). Taken together, these results indicate that ruptured HCC, having overcome the acute stage by means of TAE, etc., may be indicated for hepatectomy. However, care needs to be taken of Child-Pugh B cases[19].

It is desirable to confine the indications for hepatectomy to patients with liver damage grade A or Child-Pugh A liver function. However, hepatectomy is sometimes needed also in cases with poor liver function because of difficulty in percutaneous therapy or TACE. In the past, there was no report of large-scale study on hepatectomy for Child-Pugh B cases. In 2020, however, the results of hepatectomy analyzed in 253 HCC cases at 9 facilities of Oriental countries and 5 facilities of Western countries were reported[26]. According to that report, 108 patients (42.7%) developed postoperative complications within 90 days of the operation and 11 patients (4.3%) died within 90 days, with the 5-year survival rate being as low as 47%. On the other hand, the incidence of complications was low in patients free of comorbidity and having undergone narrow hepatectomy with laparoscopic guide, and factors associated with favorable long-term prognosis of HCC were identified to be initial onset, solitary tumor and tumor size not exceeding 3 cm. Therefore, if indications of individual cases are judged appropriately, favorable prognosis by means of hepatectomy may be expected even in Child-Pugh B cases. However, since few studies have been published concerning hepatectomy for Child-Pugh B cases, no concrete statement of recommendation can be made in the current edition.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “It is desirable to perform hepatectomy in patients with up to 3 tumors located solely in the liver, regardless of tumor size. Tumor invasion up to the first branches of the portal vein may be

an indication for surgery", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
95.5% (21 members)	4.5% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 2 members)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 "Advanced age is not a limiting factor for hepatectomy", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
90.9% (20 members)	9.1% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 3 "Ruptured HCC having overcome the acute stage may be indicated for hepatectomy", its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
4.3% (1 member)	95.7% (22 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

21) Liver Cancer Study Group of Japan (edt.). The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, 6th Japanese edition, revised version, Tokyo, Kanehara-Shuppan, 2019, p26

CQ20 What tests effectively evaluate liver function prior to hepatectomy?

Recommendation

It is recommended that the indocyanine green retention rate at 15 minutes (ICGR15) be measured in addition to regular liver function tests. It is appropriate to decide the

indications for surgery based on the test results and estimated liver resection volume. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

This CQ was established as a continuation of CQ21 “What tests effectively evaluate liver function prior to hepatectomy?” in the fourth edition, after a literature search for new indicators with high-quality evidence.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 162 articles. This was narrowed down to 6 in the first screening and to 3 in the second screening based on the inclusion criterion of studies showing the utility of assessing liver function prior to hepatectomy. A total of 26 articles, including the 23 articles in the fourth edition, are cited for CQ20.

The Child classification system* and the modified version, the Child-Pugh classification system*, are commonly used worldwide to classify hepatic functional reserve in the preoperative assessment of liver function. In particular, surgery is not indicated when ascites, which is an indicator for portal hypertension, is uncontrollable. In general, surgery is not indicated in patients with Child-Pugh B/C liver function in the United States or Europe. Even in patients with Child-Pugh A liver function, hepatectomy is contraindicated if portal hypertension is present. The criteria are described in the Clinical Practice Guidelines for Liver Cancer published in the United States and Europe[1]. Despite the criteria, portal hypertension was not considered a contraindication for hepatectomy involving 2 or more segments in a study conducted in Europe[2]. Similarly, a Japanese study showed that portal hypertension is not a contraindication for hepatectomy, because the risk of postoperative complications does not increase when relatively minimal hepatectomy is selected[3].

The ICG test and hepatobiliary scintigraphy with technetium-99m galactosyl serum albumin (^{99m}Tc-GSA) are the major quantification methods for assessing liver function prior to hepatectomy. Many studies have shown the ICG test is a useful predictive factor of postoperative mortality[4,5]. The ICGR15 is defined as a diagnostic factor for liver damage in the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer published by The Liver Cancer Study Group of Japan[6], and the ICG test is a standard test for preoperative assessment of liver function.

Yamanaka et al. established eligibility criteria for surgery based on ICGR15, the extent

of hepatectomy, and age-based prediction scores for liver failure[7] and accurately predicted postoperative mortality[8]. Takasaki et al. also proposed novel criteria that set different maximum allowable resection volumes for different ICG rates[9]. They reported the incidence of postoperative liver failure and mortality after hepatectomy performed according to the criteria were 2% and 0%, respectively, but were 23% and 1% after hepatectomy performed without regard for the criteria, demonstrating the utility of the criteria[10]. Furthermore, criteria established by Makuuchi et al. and in common use in Japan clearly define the indications and contraindications for hepatectomy (determined based on ascites, total serum bilirubin values, and ICGR15) and acceptable resection volume[11]. Mortality was 0% when hepatectomy was performed in 1,056 patients in accordance with the criteria[12].

Kokudo et al. reported the utility of the Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade based on serum albumin values and ICGR15 in predicting the survival rate after hepatectomy and the onset of postoperative liver failure[13]. The ALICE grade is superior over the Child-Pugh classification system in terms of hepatectomy outcome predictability and, if combined with presence/absence of portal hypertension, may serve as a more useful means of liver function evaluation and classification[14,15].

Previous studies have reported that hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-GSA was superior to ICGR15 in the histological assessment of liver damage[16], and hepatic functional reserve calculated based on hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-GSA was a useful predictor of postoperative complications and surgery-related deaths in patients with background liver disease, compared with simple postoperative assessments[17]. However, hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-GSA is not a popular assessment tool in many institutions because of limitations on the use of the radionuclide generator ^{99m}Tc.

The methods often used in studies to assess liver function before selecting surgery are routine clinical examination, hematological testing to calculate Child-Pugh scores, and the quantitative ICG test. When actually resecting the liver, it may be best to determine the indication for hepatectomy based on a balance between the area of hepatectomy (liver resection volume) and the severity of liver damage diagnosed based on findings from the above tests. Many studies have proposed criteria specifying the relationship between hepatic functional reserve and maximum allowable resection volume, especially those conducted in Japan.

* The official name of the Child classification system is the Child-Turcotte classification system. The official name of the modified version by Pugh is the Child-Turcotte-Pugh (CTP) classification system. However, the “Child-Pugh classification system” is used in

the Guidelines to maintain consistency with the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer.

■ Explanation

The utility of the galactose tolerance test, amino acid clearance test, and aminopyrine breath test was described up until the third edition but is not included in the fourth and current editions of the Guidelines because these tests are not usually used now.

Among other indicators, platelet count, a known indicator of portal hypertension, was shown to be a risk factor predicting postoperative complications, liver failure, and death[18]. Regardless of resection volume, platelet count effectively predicts postoperative liver failure. As shown by Tomimaru et al., platelet count is a better predictive factor than ICGR15, especially in small-scale liver resection (resection volume < 100 g)[19].

Previous studies have reported that the preoperative measurement of hepatic venous pressure gradient (HVPG), i.e., the pressure gradient between the wedged hepatic venous pressure and free hepatic venous pressure is a useful, albeit invasive, predictor of postoperative liver failure[20,21]. However, in reality, hardly any medical institutions measure HVPG in the preoperative assessment of liver function.

Several recent studies measured liver stiffness before hepatectomy and investigated the relationship between liver stiffness and prognosis, mostly reporting that preoperative liver stiffness is a useful predictor of postoperative complications and liver failure[22-24]. Liver stiffness may be valuable in assessing preoperative liver function.

Because mortality from liver resection is ≤ 3% in Japan[25,26], it is not realistic practically or ethically to evaluate and verify eligibility criteria from the perspective of liver function with postoperative mortality serving as an endpoint. Partly because of the difference in the number of deaths due to different hospital volumes, the in-hospital mortality rate is 1.55% in high-volume hospitals and as high as 4.04% in low-volume hospitals, which suggests that it is important to account for the institution's experience when determining the indication for surgery[26].

Because the literature search did not extract any articles with high-quality evidence about novel indicators of liver function, the recommendation made in the fourth edition remains in use in the current Guidelines. At the Revision Committee, there was a debate over whether the ICGR15 is still the most common preoperative liver function test.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "It is recommended that the indocyanine green retention rate at 15 minutes (ICGR15) be measured in addition

to regular liver function tests. It is appropriate to decide the indications for surgery based on the test results and estimated liver resection volume", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
75.0% (15 members)	25.0% (5 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 20 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ21 What procedures are considered safe and reasonable for liver resection?

Recommendation

Anatomical resection of a small area or partial hepatectomy as a cytoreductive surgery (especially in patients with poor liver function) is recommended for small HCCs (≤ 5 cm), and extended resection involving 2 or more segments (including hemi-hepatectomy) is recommended for large HCCs. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

This CQ, similar to CQ22 in the fourth edition "What procedures are considered safe and reasonable for liver resection?", has been adopted for the current edition through the steps including a literature search exploring new indicators with high-quality evidence.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 661 articles. This was narrowed down to 13 articles in the first screening and to 5 articles in the second screening based on the following inclusion criteria: studies that showed the safety and rationale of surgical procedures and intraoperative maneuvers. A total of 30 articles, including 25 of the 26 articles in the fourth edition, are cited for CQ21.

Because many HCCs occur in association with chronic disease in the background liver, the maximum allowable volume of resection is often inevitably reduced, making it very difficult to perform extended hepatectomy. Because of this, partial liver resection (including tumor enucleation) was proposed for HCC resection[1]. Also, because liver

stiffness in patients with cirrhosis often makes identifying tumors on abdominal palpation difficult, a surgical procedure guided by intraoperative US was developed for hepatectomy that can identify the location of the tumors[2].

HCC is known to spread to other areas of the liver via the portal vein. Therefore, in theory, to achieve a radical cure, it is desirable to dye the liver segments supplied by the corresponding branches of the portal vein and perform anatomical resection of HCC under US guidance[3]. When the injection of dye into the corresponding branches is prevented by pathological conditions such as AP shunt and portal vein tumor thrombus, the counterstaining method can be used to stain the area adjacent to the cancer so that the cancerous area can be identified and resected[4]. Methods known as the "Glissonean pedicle approach" have also been developed to perform anatomical resection of HCC after identifying and collectively handling the Glisson's sheath surrounding the portal vein, hepatic artery, and bile duct running through the area affected by cancer[5,6].

Prognosis is thought to be better after anatomical resection than after non-anatomical resection, and this is supported by the findings of recent studies[7-14]. However, other studies have shown no significant difference in cumulative survival rates and recurrence-free survival rates when anatomical and non-anatomical resections were compared in 2 groups of patients matched by propensity score[15-17]. The prognosis after non-anatomical resection was more favorable in cases where the surgical margin was negative (surgical margin > 0 mm)[18]. Therefore, the difference in prognosis depending on operative procedure or resection stump is not mentioned in the current Guidelines.

■ Explanation

Surgical procedures for resecting the liver vary widely compared with those for resecting other organs. In the liver, the procedure depends on which liver segments are to be resected and how large the resection area will be. Liver resection often requires sophisticated techniques such as intraoperative US-guided resection, where US is used to guide the resection procedure without actually looking at the structures within the liver parenchyma. Nonetheless, the surgical techniques appear to be fully established given that hepatectomy-related mortality and intraoperative blood loss have decreased dramatically over the last 20-30 years.

Two hepatectomy procedures have been developed to spare the liver parenchyma as much as possible. One entails resecting the root of the right hepatic vein, if the inferior right hepatic vein (the branch of the hepatic vein in S6 that directly flows into the inferior vena cava) is present, thereby preserving this segment[19]. The other involves resecting S3/4 while preserving S2[20].

Conventionally, extended hepatectomy is performed for tumors in the caudate lobe located on the dorsal side of the hilar plate, thereby simultaneously resecting the liver parenchyma on the ventral side as a rule. However, extended hepatectomy is contraindicated for most patients with HCC because of liver damage. These patients undergo high dorsal resection, in conjunction with the counterstaining method, to identify and resect only the caudate lobe from the dorsal side[21,22], or the anterior transhepatic approach is used to excise only the caudal lobe after transecting the liver from the anterior side along with the middle hepatic vein[23].

The right hemi-liver is generally resected after mobilization of the liver, but large tumors often make hepatic mobilization difficult. In such cases, right hepatectomy via the anterior (ventral) approach (without prior mobilization) produces better short- and long-term outcomes than right hepatectomy via the conventional approach (with prior mobilization)[24,25]. Also, it is difficult to manage bleeding from the hepatic vein located deep inside the liver. In such cases, hepatectomy is performed while lifting the liver with a tape placed in the space between the posterior aspect of the liver and the inferior vena cava[26]. This procedure has recently become more common, but in one study it was combined with the anterior approach to improve the efficacy of right hepatectomy[27].

HCC often causes tumor thrombosis in the major branches of the portal vein during its clinical course. In patients with HCC accompanied by tumor thrombus, HCC is resected along with the portal vein containing the tumor thrombus and the liver segment supplied by the corresponding portal vein, thus requiring extended hepatectomy or total hepatectomy (theoretically)[28,29], but both are difficult to perform in patients with liver damage. In a special hepatectomy procedure developed as an alternative, only the tumor thrombus from the interior wall of the portal vein is excised. The long-term outcome was comparable to the outcome of the conventional procedure, demonstrating efficacy[30].

A literature search was conducted to gain new insights into safe and practical surgical procedures, but it did not extract articles with high-quality evidence. Therefore, the current edition of the Guidelines uses, with no modification, the corresponding CQ and recommendation in the fourth edition. In patients with HCC, the clinical significance of extended resection is low, and when curative resection is possible in terms of liver function and tumor size, minimal resection is more practical in actual clinical settings. Voting at the Revision Committee was made on the basis of this view.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Anatomical resection of a small area or partial hepatectomy as a cytoreductive surgery (especially in patients with

poor liver function) is recommended for small HCCs (≤ 5 cm), and extended resection involving 2 or more segments (including hemi-hepatectomy) is recommended for large HCCs", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.3% (21 members)	8.7% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 2 members)

■ References

CQ22 What are the indications for laparoscopic hepatectomy?

Recommendation

1. Solitary HCC measuring ≤ 5 cm at the periphery of the anterior section (S2, 3, 4, 5, 6), where it is possible to perform partial hepatectomy and lateral segmentectomy, is a good indication for laparoscopic hepatectomy. (Strong Recommendation, Evidence Level B)
2. The indication in highly difficult cases should be judged with consideration of difficulty in operation, institution's experience, etc. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

In April 2010, the coverage of laparoscopic hepatectomy by the National Health Insurance system in Japan was approved for partial hepatectomy and lateral segmentectomy. In April 2016, all procedures of laparoscopic hepatectomy without being accompanied by revascularization or biliary tract reconstruction began to be covered by the same system. According to the prospective registry of the Endoscopic Liver Surgery Study Group (October 2015 to December 2017), the in-hospital mortality following extended hepatectomy under laparoscopic guide was low, 0.22% (2/891) at 30 days and 0.67% (6/891) at 90 days. Evidence for diverse procedures of laparoscopic hepatectomy has been reported to date. The current Guidelines thus revise the previous recommendation about indications for laparoscopic hepatectomy.

■ Scientific Statement

Of the 263 articles about laparoscopic hepatectomy published between July 1, 2016 and

January 31, 2020 identified by the literature search, 13 were extracted in the first screening. From these articles, 9 articles with high-quality evidence for the recently increasing extended hepatectomy, re-hepatectomy, etc. were extracted in the second screening. These 9 articles plus 12 clinically important articles adopted in the preceding revision and 1 article extracted by means of hand search (22 articles in total) are quoted in the current edition.

Compared with open hepatectomy, laparoscopic hepatectomy provides a magnifying effect and decreases bleeding from the hepatic vein thanks to the intra-abdominal pressure used for abdominal insufflation, thereby suppressing intraoperative blood loss[1–3]. In addition, laparoscopic hepatectomy for HCC, which is often associated with chronic liver disease such as cirrhosis, has been reported to result in less intraoperative blood loss, less need of blood transfusion, less frequent postoperative complications such as ascites, and earlier discharge from the hospital compared with open hepatectomy[4–7]. While the long-term prognosis of patients with HCC is often comparable between laparoscopic and open hepatectomy[8-11], laparoscopic hepatectomy is superior to RFA as a locoregional therapy for small superficial HCCs[12]. In recent years, reports have been increasing about laparoscope-guided procedures for major hepatectomy[13,14], re-hepatectomy[15,16] and resection of giant liver cancer[17], all revealing less intraoperative blood loss, less frequent postoperative complications and earlier discharge from hospital with laparoscopic hepatectomy than with open hepatectomy. Meanwhile, there is a report that the technical difficulty of these procedures of laparoscopic hepatectomy determines the intraoperative parameters (conversion, operation time, volume of blood loss) and postoperative outcomes (severe complication, in-hospital mortality)[18]. Also in the analysis of the data from the National Clinical Database (BCD) Registry (2011-2017), laparoscopic hepatectomy has been spreading definitely, with the number of institutions applying this procedure to more than 10 cases per year having increased from 54 (2011) to 255 (2017) and the number of institutions applying it to more than 50 cases per year having increased from 1 (2011) to 14 (2017). The in-hospital mortality following segmentectomy or more difficult procedures under laparoscopic guide decreased from 3.6% in 2011 to 1.0% in 2017, although only a limited number of institutions applied these procedures frequently[19].

■ Explanation

Since first reported by Reich et al. in 1991 laparoscopic hepatectomy is now widely performed in the world under the influence from advances in surgical devices. In Japan, laparoscopic hepatectomy was authorized as an advanced medical treatment under the National Health Insurance (NHI) system in 2005. The NHI system began to cover partial

hepatectomy and lateral segmentectomy in 2010 and all procedures of laparoscopic hepatectomy not accompanied by revascularization or biliary tract reconstruction in 2016. However, laparoscopic hepatectomy is not a fully established surgical technique, especially when performed in extensive resection, and its risks cannot be fully ruled out. Although the in-hospital mortality following partial hepatectomy, lateral segmentectomy and subsegmental hepatectomy under laparoscopic guide is as low as 0.5% and the in-hospital mortality following segmental or more extensive hepatectomy under laparoscopic guide also decreased from 3.6% in 2011 to 1.0% in 2017, the number of institutions positively applying the laparoscopic procedure for segmental or more extensive hepatectomy is limited[19]. Therefore, only institutions having medical teams with sufficient experience in open hepatectomy and advanced endoscopic procedures should perform laparoscopic hepatectomy. The indications of laparoscopic procedure for partial hepatectomy or hepatectomy more extensive than lateral segmentectomy should be expanded with consideration of preoperative difficulty assesment[20], etc. on the basis of sufficient experience with laparoscopic hepatectomy and the learning curve[21,22]. With these borne in mind, the Revision Committee has decided to strongly recommend that laparoscopic hepatectomy (partial hepatectomy and lateral segmentectomy) is indicated well for solitary HCC ≤ 5 cm located in the periphery of the anterior section (S2, 3, 4, 5, 6) and that the indication of highly difficult cases for laparoscopic hepatectomy be judged with consideration of technical difficulty, institution's experience (case volume), etc. Surgeons planning to perform laparoscopic hepatectomy are required to register preoperatively with the National Clinical Database.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 "Solitary HCC measuring ≤ 5 cm at the periphery of the anterior section (S2, 3, 4, 5, 6), where it is possible to perform partial hepatectomy and lateral segmentectomy, is a good indication for laparoscopic hepatectomy", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (18 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 18 members (abstention because of COI: 2 members)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 "The indication in highly difficult

cases should be judged with consideration of difficulty in operation, institution's experience, etc.", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (18 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 18 members (abstention because of COI: 2 members)

■ References

CQ23 What procedures are considered safe for hepatectomy?

Recommendation

1. Hepatic vascular occlusion minimizes blood loss during hepatectomy. (Strong Recommendation, Evidence Level B)
2. Lowering of the central venous pressure (CVP) minimizes blood loss during hepatectomy. (Strong Recommendation, Evidence Level A)
3. Hanging maneuver minimizes blood loss during open hemi-hepatectomy. (Weak Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

In the preceding edition, the CQ "Does hepatic vascular occlusion or lowering of the central venous pressure reduce blood loss during hepatectomy?" concerned only the suppression of blood loss. The recommendation based on such a CQ stated that hepatic vascular occlusion and lowering of the CVP minimize blood loss during hepatectomy. During the current revision, the statements about the operative procedure for hepatectomy were modified extensively, and the above-cited CQ has been changed into "What procedures are considered safe for hepatectomy?".

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between January 1, 2000 and January 31, 2020 extracted 541 articles. This was narrowed down to 34 in the first screening, from which 6 articles with high-quality evidence and clinical importance were extracted in the second screening. A total of 18 articles, including 10 articles with high-

quality evidence from the fourth edition and 2 additional articles extracted by hand search for explanation about the hanging maneuver, are cited in the current edition.

An RCT on hepatic vascular occlusion showed that intermittent hepatic vascular occlusion, known as the Pringle maneuver, reduced blood loss in hepatectomy without affecting liver function[1,2]. Other studies also reported the efficacy of hemi-hepatic vascular occlusion[3,4] and no difference in adverse effects of the Pringle maneuver on liver function between the maneuver lasting for 15 minutes and that lasting for 30 minutes, when used in combination with protease inhibitors[5]. Following recent advances in operative procedures and devices, it has also been reported that the intraoperative blood loss does not differ between the procedure using the Pringle maneuver and the procedure without it[6].

Also, several meta-analyses, including RCTs, have reported that blood loss is minimized when the central venous pressure is lowered by clamping the inferior vena cava (IVC) below the liver or administering drugs during hepatectomy[7–9]. The optimum range of central venous pressure was 2.1-3 mmHg[10], and clamping of the IVC was more effective than drug-induced lowering of the central venous pressure[11]. However, lowering central venous pressure does not always reduce blood loss[12]. Also, caution must be exercised when clamping the IVC because of the possibility of pulmonary embolism.

The hanging maneuver, by which the liver is hung by a tape applied onto the anterior plane of inferior vena cava during hepatectomy, has been often used for resection of giant tumors, hemi-hepatectomy, etc.[13]. The current meta-analysis (15 articles: open hemi-hepatectomy, 1 article: open caudate lobectomy) identified an article reporting reduction of the operation time, the volume blood loss and the incidence of postoperative complications with this manuever[14].

■ Explanation

The Pringle maneuver is commonly used to minimize blood loss during hepatectomy, and its safety has been verified. Because of the substantial reduction in blood loss achieved in recent years due to advances in surgical skills and devices, the volume of intraoperative blood loss did not differ depending on application of the Pringle maneuver, and some reports were not in favor of routinely using the Pringle maneuver[6]. However, because these reports suggesting that the Pringle maneuver is thus not indispensable for hepatectomy lacked evidence for the safety and utility of this maneuver, the Revision Committee has decided to recommend it for hepatic vascular occlusion as strongly as before. Hemi-hepatic vascular occlusion is also recommended for unilateral hepatectomy.

In hepatectomy with the Pringle maneuver, bleeding mostly originates from the hepatic

veins. For this reason, lowering the central venous pressure has been shown to be useful in minimizing the blood loss as well as the risk of requiring blood transfusion, without greatly affecting postoperative liver function or short-term prognosis. Therefore, based on these reports, the Revision Committee strongly recommends lowering the central venous pressure. However, because no previous studies have reported long-term outcomes of the procedure, further study is needed to determine the indications of CVP lowering based on the site of hepatectomy and other factors.

The hanging maneuver is a technique employed during hepatectomy reported in 2001 by Belghiti et al.[13]. With this technique, the right lobe is not mobilized during right hepatectomy for treatment of a giant tumor having invaded the diaphragm. Instead, a tape is passed from the anterior plane of inferior vena cava below the liver into the middle and right hepatic vein entry points. The tape thus exposed on the liver surface is lifted during hepatectomy. After arrival at the inferior vena cava, manipulation is made on the right hepatic vein and the short hepatic vein, followed by dissection between the right hepatic lobe parenchyma and the coronary and right triangular ligaments. This maneuver is aimed at minimizing the risk for injury of vessels near the tumor. This maneuver has spread for use during donor right hepatectomy or resection of giant HCC. A recent meta-analysis[14] covered 2 RCTs and 14 retrospective studies (evidence level 1b in 2 articles, 2a in 5 articles, 2b in 8 articles and 3a in 1 article). The Revision Committee has decided to recommend this maneuver weakly because some articles included cases of metastatic liver cancer and donor surgery although the evidence level was high on the whole. Also concerning this maneuver during laparoscopic hepatectomy, one systematic review was extracted[15], but its sample size was small and no control group (without hanging maneuver) had been incorporated, thus making sufficient evaluation difficult. For this reason, the current edition recommends this maneuver only for open hemi-hepatectomy.

There is an RCT reporting that the blood loss during hepatectomy in cases of liver tumors located at the hepatic vein junction or having invaded the hepatic vein was smaller with the Pringle maneuver + hepatic vein occlusion than with the Pringle maneuver alone (80 cases vs. 80 cases)[16]. Further discussion is needed about the indications for this procedure.

Another RCT[17] demonstrated absence of utility in the bile leak test designed to check for bile leakage by injection a dye through a catheter inserted from the cystic duct to the common bile duct after hepatectomy for the purpose of preventing postoperative bile leakage. However, it cannot be ruled out that the study included some cases of bile leakage due to bile duct division having no communication with the common bile duct. In 21 (41%) of the 51 cases having received this test, the bile leakage was repaired soon after detection by the test and only 3 cases (6%) had postoperative bile leakage. Meanwhile,

there is a prospective observational study[18] demonstrating that the number of cases with postoperative bile leakage decreased to 10 cases as a result of repair (+ decompression tube insertion) of the bile leakage detected by the bile leak test in 42 cases during central hepatectomy with a high risk for bile leakage (resection of central two segments, anterior segments, medial segments or the like). This suggests that there are cases where postoperative bile leakage can be prevented by the bile leak test and the countermeasures based on the test findings. Although the bile leak test deserves to be tried during operative procedures causing the hepatic hilus to be exposed, care is needed about its ineffectiveness as a means of detecting bile leakage without communication with the common bile duct.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Hepatic vascular occlusion minimizes blood loss during hepatectomy”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
95.0% (19 members)	5.0% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 20 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “Lowering of the central venous pressure (CVP) minimizes blood loss during hepatectomy”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (20 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 20 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 3 “Hanging maneuver minimizes blood loss during open hemi-hepatectomy”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
0% (0 members)	100% (20	0% (0 members)	0% (0 members)

	members)		

Total voters: 20 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ24 What are useful in perioperative management for hepatectomy?

Recommendation

1. Whether or not to perform abdominal drainage for elective hepatectomy is decided with consideration of the risk factors such as hemorrhage and bile leakage. (Strong Recommendation, Evidence Level A)
2. Prophylactic use of antimicrobial agents for prevention of surgical site infection after hepatectomy is recommended to be continued until 24 hours after surgery. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

The CQ “Is routine abdominal drainage necessary after hepatectomy?” in the fourth and earlier editions has been replaced in the current edition with a CQ concerning not only abdominal drainage but also methods useful for perioperative management.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between January 1, 2000 and January 31, 2020 extracted 624 articles. This was narrowed down to 16 in the first screening, from which 10 articles including perioperative management and influences on postoperative complications with high-quality evidence and clinical importance were extracted in the second screening. A total of 23 articles, including 12 articles from the fourth edition with high-quality evidence and 1 hand-searched article, are cited for CQ24. An RCT that evaluated the utility of abdominal drains after elective hepatectomy showed that routine drain placement is unnecessary or contraindicated. This is largely because drain placement increases the incidence of drain- and surgical wound-related complications, sepsis, or fluid retention caused by infection, which significantly extends hospital stay[1-4]. In contrast, a study that involved patients with HCC associated with cirrhosis and portal hypertension showed that abdominal drain placement decreases the incidence of postoperative complications related to ascites and shortens hospital stay, and thus recommends abdominal drainage[5]. It has also been reported that abdominal drain

placement should be avoided unless the risk for hemorrhage or bile leakage is high[6]. Some investigators reported a case without drain placement having developed delayed bile leakage, having the potential of following a serious course[7]. Other studies have also reported the clinical utility of drain placement in the treatment of bile leakage and intraperitoneal fluid pooling[8,9], the possible prediction of bile leakage by monitoring bilirubin levels in drain effluent[9,10], and the recommended use of drains only in patients at high risk of bile leakage, such as patients undergoing biliary tract reconstruction and those with exposed major Glisson's sheath or with intraoperative detection of bile leakage[11]. On the other hand, abdominal drainage is reported not to be essential in hepatectomy for living donor liver transplantation[12].

Regarding the duration of prophylactic use of antimicrobial agents for prevention of surgical site infection (SSI), no difference in the incidence of SSI was noted in an RCT comparing the group treated before and during surgery (without postoperative treatment) with the group treated from a preoperative day to the third postoperative day or in another RCT comparing the group treated from a preoperative hour to the sixth postoperative hour (one-day treatment) with the group treated from a preoperative day to the second postoperative day (3-day treatment)[13,14]. When these comparisons were made also in patients undergoing open hepatectomy and those receiving laparoscopic hepatectomy, there was no difference in the incidence of SSI or distant site infection depending on the duration of prophylactic medication, allowing a statement that the optimal duration of prophylactic use of antimicrobial agents is up to 24 hours[15].

■ Explanation

Unlike surgery on other intraperitoneal organs, hepatectomy is often performed on cases complicated by chronic liver disease, thus requiring adequate care of hemorrhage, bile leakage and intractable ascites. RCTs have been conducted since the 1990s to examine the appropriateness of drainage for elective hepatectomy, but when interpreting the results from those studies, it is essential to consider the extent of accompanying liver disease and the procedure used for resection because some of these RCTs involved problems with adequacy of sample size and evaluation methods. More carefulness is required for donor surgery which is performed on healthy individuals serving as the living donors for liver transplantation. Appropriateness of drainage needs to be discussed also for laparoscopic hepatectomy which has been performed on an increasing number of patients recently. With these borne in mind, the current edition strongly recommends that a decision as to abdominal drainage for elective hepatectomy be made with consideration of the risk factors such as hemorrhage and bile leakage.

The Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection published by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States recommends, if necessary, using closed suction drains and removing them as early as possible[16]. Regarding the timing for drain withdrawal, there are reports stating that withdrawal is desirable within 2 or 3 days of surgery unless any problem is found in the property of drain effluent, etc.[9,17.18].

In an RCT on prophylactic use of antimicrobial agents, the incidence of SSI was 7.5% vs. 13.8% (p = 0.235) and that of distant site infection was 2.1% vs. 8.5% (p = 0.100) when the group treated with flomoxef 1 g before and during surgery (without postoperative treatment; n = 95) was compared with the group treated with the same drug from a preoperative day to the third postoperative day (n = 95)[13]. In another study (non-inferiority study) comparing the group treated with flomoxef 1 g until 6 hours after surgery (one-day treatment, n = 232) with the group treated with the same drug until 6 hours plus 2 days after surgery (3-day treatment, n = 235), the incidence of SSI was 9.5% vs. 9.8% (non-inferiority p = 0.001) and the incidence of distant site infection was 6.9% vs. 9.4% (non-inferiority p < 0.001)[14]. There was no difference in the incidence of SSI or distant site infection also in a retrospective study by means of trend score matching for comparison and evaluation of the group treated until the 24th postoperative hour and the group treated until the third postoperative day subdivided by the approach (open or laparoscopic)[15]. On the basis of these results, the current edition strongly recommends continuation of prophylactic use of antimicrobial agents for prevention of surgical site infection until 24 hours after hepatectomy.

The ERAS (enhanced recovery after surgery) was recently introduced for patients undergoing hepatectomy, and success in achieving early recovery after surgery as well as reduction in the incidence of complications has been shown by RCTs and meta-analyses[19-22]. In this connection, pain control is a critical factor, and there is a report showing non-inferiority of IV-PCA (intravenous patient-controlled analgesia) to epidural anesthesia[23]. ERAS can reduce medical expenses and is expected to spread from now on also in Japan, but the current edition does not adopt it as a recommendation because linkage and cooperation to/of anesthesiologists and affiliated healthcare professionals are needed for implementation of ERA and because the design of ERAS varies among institutions at present.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Whether or not to perform abdominal drainage for elective hepatectomy is decided with consideration of the

risk factors such as hemorrhage and bile leakage", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.3% (21 members)	8.7% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

◎ Regarding the statement of recommendation 2 "Prophylactic use of antimicrobial agents for prevention of surgical site infection after hepatectomy is recommended to be continued until 24 hours after surgery", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.3% (21 members)	8.7% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ25 Is preoperative therapy useful in hepatectomy?

Recommendations

Preoperative therapy aimed at improving the prognosis of HCC is not recommended. (Weak Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

CQ28 "Is neoadjuvant therapy necessary in hepatectomy?" in the fourth edition has been changed into this CQ. The fourth edition did not recommend any preoperative adjuvant chemotherapy aimed at improving the prognosis after hepatectomy.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 262 articles. This was narrowed down to 4 in the first screening, from which 1 article was extracted in the

second screening based on the criterion of studies that reviewed the utility of neoadjuvant therapy for hepatectomy. A total of 17 articles, including the 16 from the fourth edition, are cited for CQ25 in the current edition.

Very few studies that evaluated the efficacy of systemic chemotherapy as neoadjuvant therapy have provided high-quality evidence. The resection rate after single TACE or TAE improves when either procedure is performed as neoadjuvant chemotherapy for advanced HCC, because TACE or TAE leads to tumor necrosis and shrinkage, without severely affecting liver function or precipitating many complications. However, no consensus has been reached on whether TACE or TAE has a beneficial effect on prognosis (References 1-4, beneficial; References 5-15, not beneficial)[1-15]. It is also unclear whether preoperative TAI effectively suppresses recurrence and improves survival[16].

Also, Li et al. investigated the efficacy of preoperative radiation therapy in patients with HCC and tumor thrombus in the main portal vein and found that preoperative radiation therapy decreased the incidence of recurrence and the number of HCC-related deaths after hepatectomy. This suggests the utility of radiation therapy + hepatectomy in patients with advanced HCC and portal vein tumor thrombus[17].

■ Explanation

Most studies that reported utility of TACE/TAE as neoadjuvant chemotherapy were published in or around the early 2000s, and only a few offered high-quality evidence. Reports providing negative views about the effectiveness of TACE/TAE include those based on RCTs and meta-analyses offering the evidence in and after 2000. Although there is no consensus over the utility of TACE or TAE, neither is recommended as neoadjuvant chemotherapy here.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Preoperative therapy aimed at improving the prognosis of HCC is not recommended”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Such therapy is strongly recommended	Such therapy is weakly recommended	The statement is weakly recommended	The statement is strongly recommended
0% (0 members)	0% (0 members)	100% (24 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

■ References

CQ26 What are the eligibility criteria for liver transplantation in patients with HCC?

Recommendation

Hepatectomy is considered for HCC within the Milan criteria accompanied by decompensated cirrhosis or HCC outside Milan criteria but up to 5 HCCs ≤ 5 cm and alpha-fetoprotein (AFT) 500 ng/mL (5-5-500 rule). (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

Theoretically, liver transplantation is an excellent treatment modality for patients with HCC and cirrhosis because it simultaneously eliminates HCC and cirrhosis, a major cause of HCC. However, historically, HCC was excluded from the indications for liver transplantation because of frequent recurrence and poor prognosis after transplantation. In 1996, Mazzaferro et al. demonstrated improved outcomes of liver transplantation in patients with HCC comparable to those observed in patients without HCC, achieved using criteria they developed based on the relationship between size and number of tumors seen on preoperative imaging: a solitary tumor ≤ 5 cm or up to 3 tumors ≤ 3 cm without vascular invasion or extrahepatic metastasis[1]. Today, these so-called Milan criteria are the accepted gold standard for liver transplantation in patients with HCC. In Japan, the National Health Insurance system covers liver transplantation only for those patients with HCC within the Milan criteria and decompensated cirrhosis. The clinical significance of the Milan criteria is that the biological malignancy of HCCs is analogized through the evaluation of simple elements, namely, the size and number of HCC. However, whether these criteria developed in the 1990s should continue to be used today in the face of technological advances in diagnostic imaging modalities and contrast agents for liver lesions, whether the Milan criteria, which are designed to be used for brain-dead donor liver transplantation, can be applied, and whether the addition of other factors would provide eligibility criteria with greater prognostic accuracy are the questions that need to be addressed. To this end, studies are currently underway to establish novel eligibility criteria for liver transplantation in patients with HCC.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with the existing search query and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 646 articles. This was narrowed

down to 11 articles in the first screening by extracting studies that included preoperatively assessed factors in the criteria for liver transplantation and studies that reported outcomes relative to those based on the Milan criteria. This was further reduced to 3 articles in the second screening. After selecting 15 articles from the 17 articles used in the 2017 revised version (revised version of the fourth edition), a total of 17 articles are cited for CQ26 (one article overlapping with the revised fourth edition).

As with the Milan criteria, many criteria for liver transplantation are based on tumor size and number and have outcomes comparable to those using the Milan criteria: the University of California San Francisco (UCSF) criteria (solitary tumor ≤ 6.5 cm or up to 3 tumors ≤ 3 cm each and ≤ 8 cm in total)[2]; the Tokyo criteria (up to 5 tumors ≤ 5 cm each)[3]; the up-to-seven criteria (up to 7 tumors ≤ 7cm each)[4]; and an expansion of the Milan criteria that consists of a solitary tumor ≤ 6 cm or up to 3 tumors ≤ 5 cm each and ≤ 9 cm in total[5]. Besides tumor size and number, serum AFP and PIVKA-II values are also predictors of post-transplantation prognosis[6–10]. Accordingly, novel eligibility criteria for liver transplantation have been established by combining tumor size and number with AFP or PIVKA-II values. Many reports are available particularly on the eligibility criteria incorporating AFP, primarily from overseas, demonstrating higher capabilities of predicting the transplantation outcome as compared to the Milan criteria[11-16]. In a study of HCC patients having undergone living donor liver transplantation in Japan, reported in 2019, application of the eligibility criteria consisting of absence of distant metastasis and vascular invasion, up to 5 tumors ≤ 5 cm each and AFP ≤ 500 ng/mL (5-5-500 rule) allowed maximization of eligible patients while preserving low recurrence rate and high survival rate comparable to those with the Milan criteria[17].

■ Explanation

The factor that most influences prognosis after liver transplantation for HCC is recurrence. Therefore, it is necessary to exclude patients at high risk of recurrence in the indications for liver transplantation. The clinical significance of the Milan criteria, the current gold standard, is that they ensure good liver transplantation outcomes by selecting patients with a certain size and number of HCCs more amenable to the procedure. However, the application of the criteria established 20 years ago to today's diagnostic imaging may result in excluding patients who are actually eligible for liver transplantation. For this reason, several studies have reported expansion of the Milan criteria in terms of the size and number of tumors, generating outcomes comparable to those of liver transplantation performed according to the original criteria. Together, the findings of these studies suggest that moderate expansion of the Milan criteria (a solitary HCC ≤ 5 cm or up to 3

HCCs ≤ 3 cm) does not make a significant difference to liver transplantation outcomes. However, no consensus has been reached in terms of how far tumor size and number can be expanded. On the contrary, the utility of the Milan criteria has been confirmed because of good transplantation outcomes in many studies that used the criteria as controls. From these findings, it is recommended that tumor size and number specified in the Milan serve as the eligibility criteria for liver transplantation for now.

Many studies have reported preoperative AFP and PIVKA-II values as prognostic factors in liver transplantation. Therefore, by combining these tumor markers with tumor size and number, studies that are currently underway are seeking to establish novel eligibility criteria with greater accuracy. In particular, several studies including prospective studies reported that AFP values combined with tumor size and number improved prognostic accuracy over that with the Milan criteria, although the utility has yet to be verified. It should be noted that these studies used various methods to determine the AFP cutoff value, and there is no consensus about standard cutoff values. As for PIVKA-II values, most reports are from Japan presumably because PIVKA-II measurement is not common in the United States and Europe. Consequently, there are slightly less reports on PIVKA-II than on AFP. Based on these findings, the Revision Committee has decided that it is premature to include AFP and PIVKA-II in the current Guidelines even though the addition of AFP and PIVKA-II can improve the accuracy of eligibility criteria for liver transplantation. However, the Japanese Liver Transplantation Society carried out a study of 965 HCC patients having undergone living donor liver transplantation in Japan, exploring criteria which could maximize the number of eligible patients while assuring the 5-year recurrence rate < 10% and the 5-year survival rate ≥ 70% achieved with the Milan criteria[1]. On the basis of the results from that study, the 5-5-500 rule (absence of distant metastasis and vascular invasion, up to 5 tumors ≤ 5 cm each and AFP ≤ 500 ng/mL) was proposed[17]. During that study, adoption of PIVKA-II was also considered, but AFP was finally adopted instead of PIVKA-II because the number of eligible patients was increased by its adoption. There are a small number of patients who satisfy the Milan criteria but do not satisfy the 5-5-500 rule. Because excluding these patients from the indications is not realistic, patients either satisfying the Milan criteria or the 5-5-500 rule were deemed eligible. This set of criteria was added to the recipient selection criteria for brain-dead donor liver transplantation.

In the United States and Europe, the indications for liver transplantation in patients with HCC are decided based on the disease stage regardless of the pathological condition of the background liver. In Japan, despite the frequent use of locoregional treatments such as hepatectomy, percutaneous ablation, and embolization for HCC, the number of brain-

dead donors remains low and liver transplantation is performed using living donors. When this clinical reality in Japan is taken into consideration, it makes sense to define patients with decompensated cirrhosis for whom liver transplantation is the only valid treatment choice as eligible for liver transplantation. Accordingly, decompensated cirrhosis is incorporated into the recommendation in the current edition, as in the revised fourth edition.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Hepatectomy is considered for HCC within the Milan criteria accompanied by decompensated cirrhosis or HCC outside Milan criteria but up to 5 HCCs ≤ 5 cm and alpha-fetoprotein (AFT) 500 ng/mL (5-5-500 rule)”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
87.5% (21 members)	12.5% (3 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ27 Does treatment of HCC prior to liver transplantation improve prognosis after transplantation?

Recommendation

No prior treatment is recommended for HCC planned for liver transplantation. (Weak Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

Applying some treatment other than transplantation to HCC before liver transplantation is expected to manifest two effects (suppressing the dropout from the waiting list due to tumor progression and lowering of the post-transplant recurrence rate), possibly leading to better prognosis. Furthermore, the indications for liver transplantation could be expanded if it is possible to obtain comparable transplantation outcomes after HCC is downstaged to the point where transplantation is normally indicated, by first using other

methods to treat HCC that is beyond the eligibility criteria.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with the existing search query and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 240 articles. This was narrowed down to 7 in the first screening and then to 1 in the second screening. This article and 2 articles from the fourth edition (3 articles in total) are cited for CQ27 in the current edition. Reports have been made about multiple attempts of applying pre-transplant treatment (e.g., puncture-based locoregional therapy and TACE/TAE) to HCC at eligible stages, but there is no report with high-quality evidence having succeeded in demonstrating a lower waiting list dropout rate or post-transplant recurrence rate as compared to patients without pre-transplant treatment. Meanwhile, Yao et al. conducted a study designed to prospectively evaluate downstaging of HCC at stages beyond the eligible range[1,2], reporting that HCCs were downstaged to within the Milan criteria in 65.3% of patients with a solitary nodule ≤ 8 cm, 2-3 nodules ≤ 5 cm each, or 4-5 nodules ≤ 3 cm each and ≤ 8 cm in total. No significant difference in liver transplantation outcomes was observed between patients having undergone liver transplantation after downstaging and those within the Milan criteria having undergone the transplantation during the same period. There was also no significant difference in transplantation wait-list survival rate between patients planned to undergo downstaging and those within the Milan criteria. Also in the retrospective analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database, the outcome of transplantation applied in accordance with such a downstaging protocol did not differ from the transplantation outcome in patients within the Milan criteria. Meanwhile, the transplantation outcome has been reported to be less favorable in patients having successfully undergone downstaging without using any eligibility criteria than in patients within the Milan criteria[3].

■ Explanation

No definite conclusion has yet been reached as to whether or not pre-transplant treatment of HCC at eligible stages can lower the wait-list dropout rate and the post-transplant recurrence rate, eventually improving the survival of patients. Regarding downstaging of HCC from beyond the eligible stages, a prospective study reported on indications for downstaging, success rates, and survival rates. The survival rate comparable to the control group was recorded not only in patients having completed the planned treatment until liver transplantation (per protocol analysis) but also in the entire group of patients for whom downstaging had been planned (intention-to-treat analysis). These findings suggest

that: (1) it is possible to downstage a certain number of HCCs from beyond to within the Milan criteria with an existing treatment method if they are within a limited range of stage; (2) comparable transplantation outcomes can be expected between successfully downstaged HCCs and HCCs within the Milan criteria; and (3) the downstaging plan itself does not adversely affect prognosis. In other words, downstaging prior to liver transplantation can be regarded as a treatment strategy for HCC. The validity of the outcomes of transplantation applied with such a downstaging protocol has been endorsed also in retrospective analysis of data from across the USA. However, when these reports are interpreted, it should be noted that the characteristics of the patients in these studies differ from those of patients encountered in daily clinical practice in Japan. In the United States where the studies were conducted, liver transplantation primarily uses the brain-dead donor liver, and the indications for liver transplantation in patients with HCC are decided solely on the basis of tumor stage, regardless of the condition of the background liver. Also in the reports cited above, ≥ 50% of the patients were Child-Pugh A cases with compensated cirrhosis or had Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score ≤ 15. In Japan, however, brain-dead donors for liver transplantation are scarce and liver transplantation primarily uses the living donor liver, with the indications of HCC for transplantation being confined to cases within Milan criteria or cases with decompensated cirrhosis satisfying the 5-5-500 rule. It is thus unclear at present whether pre-transplant treatment like the one mentioned above can be applied safely and effectively to HCC patients with decompensated cirrhosis in Japan. The number of cases where possible dropout from the waiting list raises a concern is also smaller in Japan.
Accordingly, the Revision Committee has concluded that the evidence available is not sufficient enough to allow a definite statement that pre-transplant treatment can improve the prognosis of HCC after liver transplantation.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “No prior treatment is recommended for HCC planned for liver transplantation”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Such treatment is strongly recommended	Such treatment is weakly recommended	The statement is weakly recommended	The statement is strongly recommended
0% (0 members)	0% (0 members)	87.5% (21 members)	12.5% (3 members)

Total voters: 24 members

■ References

Chapter 5
Percutaneous Ablation

● Introduction

Percutaneous ablation (puncture-based locoregional therapy) for HCC is a treatment technique introduced following advances in the ultrasonic diagnostic devices, reportedly beginning with “percutaneous ethanol injection therapy” in 1983. Later, “percutaneous microwave coagulation therapy” was covered by the national health insurance (NHI) in Japan in 1996 and “percutaneous radiofrequency ablation” in 2004. These techniques now play a central role in percutaneous ablation in Japan. Percutaneous ablation can be characterized by its capability of curatively treating HCC, relatively low invasiveness and applicability to recently increasing elderly patients and patients with poor hepatic reserves difficult for surgical resection.

In the current edition, no new CQ regarding percutaneous ablation has been added to the CQs of the fourth edition (2017 version). CQ 36 in the fourth edition “What factors predict treatment response to percutaneous ablation?” has been deleted, and 5 CQs have been adopted for the current edition, including CQ28 “Which patients are eligible for percutaneous ablation?”, CQ29 “How should suitable ablation therapy be chosen?”, CQ30 “Can the combination of percutaneous ablation and TACE improve the survival of HCC patients?”, CQ31 “Is contrast-enhanced US or fusion imaging useful for image-guided percutaneous ablation?” and CQ32 “What imaging modalities are useful for assessing treatment response to percutaneous ablation?”.

With regard to CQ28, the indications for percutaneous ablation were discussed from the tumor features and background of individual cases using 12 articles in total (10 articles used in the fourth edition and 2 articles newly adopted), resulting in the recommendation similar to that in the fourth edition. With regard to CQ29, the treatment outcomes and complications following different ablation therapies were compared using 23 articles (6 newly adopted and the others used in the fourth edition), resulting a recommendation “RFA is recommended as percutaneous ablation”, while deleting the preceding edition’s recommendation “RFA and PI with artificial ascites are options for patients at higher risk of gastrointestinal perforation.” With regard to CQ30, the discussion using 17 articles (15 of the 16 articles used in the fourth edition and 2 newly adopted articles) resulted in a recommendation akin to that in the fourth edition. With regard to CQ31, the utility of guides used for treatment was discussed using 19 articles (11 articles used in the fourth edition and 8 newly adopted articles), resulting in a recommendation similar to the previous one. Also regarding CQ32, the discussion using 2 newly adopted articles

pertaining to comparison among contrast-enhanced CT/CRI/US and 9 articles used in the fourth edition resulted in a recommendation similar to the previous one.
Thus, the recommendations in the current edition differ little from those in the preceding edition. This may be interpreted as indicating that percutaneous ablation has been deeply adopted during clinical practice as an established treatment technique, although the accuracy of treatment with this technique is expected to be improved further following advances from now on in the apparatus for diagnostic imaging.

CQ28 Which patients are eligible for percutaneous ablation?

Recommendation
Percutaneous ablation is indicated for patients with Child–Pugh class A or B liver function, up to 3 tumors, and tumor diameter ≤ 3 cm. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background
Historically, percutaneous ablation began with percutaneous ethanol injection (PEI) introduced as an epoch-making treatment method simple, less invasive and thus easy in treating small HCCs. Percutaneous hot saline injection therapy (PHoT) and percutaneous acetic acid injection (PAI) are derivatives of PEI. Treatment with these techniques, however, involved a problem with insufficient responses from cases having a spectrum within the tumor or extracapsular invasion. For this reason, new techniques of percutaneous ablation enabling induction of homogeneous coagulation and necrosis were later introduced. Thus, percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT) and radiofrequency ablation (RFA) began to be covered by the national health insurance (NHI) system in 1996 and 2004, respectively.
During the current revision, the indications for percutaneous ablation were discussed from the viewpoints of tumor's features and patient's background.

■ Scientific Statement
This CQ is a continuation of CQ31 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 285 articles. This was narrowed down to 40 articles in the first screening based on the criteria: Adopting articles dealing with indications for treatment from the aspects of tumor size, tumor number, vascular invasion, extrahepatic

metastasis and patient's background (liver function, etc.) in studies setting the survival rate or the complication as an outcome. From these 40 articles, 20 were extracted by further evaluation of their content in the second screening. Then, 2 articles were finally adopted using the criteria: high-evidence level, large sample size, and high-quality study design. Complying with the "Policy of describing comparison among different treatment methods collectively in the Chapter of Treatment Algorithm" adopted from the current revision, these 2 articles plus 10 articles from the fourth edition (12 articles in total) are cited for CQ28[1-12].

Using the database from the nationwide follow-up survey of primary liver cancer by the Liver Cancer Study Group of Japan, Hasegawa et al. compared the survival among 8 groups of patients with 2 or 3 HCCs divided by tumor size (< 2 cm or 2-3 cm) and liver function class (A or B), reporting that the recurrence-free survival rate following RFA did not differ between any two of these groups[1]. Another report demonstrated that the outcome of RFA was better (five-year survival rate: 60-74%) when analysis was confined to cases "Child-Pugh class A liver function and single tumor ≤ 2 cm)[1,2].

Several reports demonstrated effectiveness of percutaneous ablation in the treatment of multiple HCCs (4 or more), but there is no published report with high-quality evidence analyzing the limit of treatment based on tumor number.

In a retrospective cohort study of HCC patients with Child-Pugh class C liver function (Child-Pugh score 10-11), the median overall survival differed significantly ($p < 0.0001$) between the palliative care group (4.0 months, 95% confidence interval (CI): 2.9-5.1 months) and the percutaneous ablation group (26.0 months, 95% CI: 22.4-29.6 months)[3].

■ Explanation

As far as "tumor features" for indications are concerned, "up to 3 HCCs ≤ 3 cm" has been adopted as the feature eligible for percutaneous ablation in most of the articles published since the years when PEI served as a central role for this kind of therapy. It has additionally been reported that the local recurrence rate after PEI is high in cases of HCCs > 3 cm. With RFA, now serving as the standard technique, the area of ablation can be theoretically expanded by increasing the number of therapy sessions, but RFA is associated with complications when the number of therapy sessions is increased or the area of ablation is expanded. Combining RFA with TACE can expand the area of ablation, but sufficient evidence justifying the expansion of indications to "HCC > 3 cm" is not available. Also, because the area of ablation is about 3 cm with most RFA electrodes (although some electrodes are provided for use in ablation for more than 3 cm in terms of major axis), the Revision Committee has decided to continue using "up to 3 HCCs ≤ 3

cm" as the indication for percutaneous ablation including RFA.

As referred to also in CQ13 "What treatment modalities are recommended for HCC in patients with liver damage grade C (Child-Pugh C liver function)?", percutaneous ablation and TACE were reported to have survival-improving effects in a retrospective cohort study of patients with Child-Pugh C liver function registered with the nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan[3]. In view of such a report, the Revision Committee carefully considered whether or not to expand the range of treatment methods selected for patients with Child-Pugh C liver function, reaching a judgment that it is premature to recommend any method of treatment other than liver transplantation in the absence of sufficient data on safety (e.g., about the frequency of complications and treatment-related death).

"Invasiveness" is an additional factor possibly affecting the indications for treatment other than HCC size, number of HCCs, and liver function (hepatic reserve). Many studies comparing RFA with hepatectomy reported less complications and shorter hospital stay in the RFA group[4-11]. As far as "HCC-affected site" and "history of surgery (choledochojejunostomy and endoscopic papillotomy)" are concerned, the real-world data in Japan[12] suggest that these factors do not always suppress application of RFA.

In Japan, SURF Study* was carried out to establish the evidence serving as the rationale for selection of treatment methods for primary HCC. It was a randomized controlled trial (RCT) designed to evaluate the efficacy of hepatectomy and RFA in initial-onset HCC patients satisfying the criteria: favorable liver function (Child-Pugh score ≤ 7), and up to 3 HCCs. The study finally analyzed 150 surgically resected cases and 151 cases treated by RFA at nationwide 49 facilities, demonstrating no significant difference in 3-year recurrence-free survival rate between the surgical resection group and the RFA group (49.8% vs. 47.7%, $p = 0.793$) and no perioperative death in any of the two groups[13]. The overall survival in that study, still under follow-up and not yet been reported, is now being waited for. Both surgical resection and percutaneous ablation have the same goal of "achieving locoregional control." With percutaneous ablation, however, ensuring a sufficient margin of ablation sometimes becomes more difficult as the HCC size increases, thus indicating the necessity of considering tumor features, patient background and surgeon's skill when assessing the indications for percutaneous ablation.

*SURF-RCT, Surgery vs. RFA for Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (official name, Efficacy of Surgery vs. Radiofrequency Ablation on Primary Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Randomized Control Trial).

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Percutaneous ablation is indicated for patients with Child–Pugh class A or B liver function, up to 3 tumors, and tumor diameter ≤ 3 cm”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.3% (21 members)	8.7% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ29 How should suitable ablation therapy be chosen?

Recommendation

RFA is recommended as percutaneous ablation. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

The history of percutaneous ablation began with PEI in the 1980s. After the introduction of other types of locoregional therapy such as percutaneous acetic acid injection (PAI) and PMCT, percutaneous ablation is currently positioned as a representative technique of percutaneous ablation. To improve the outcome of RFA and the efficiency of treatment further, new devices such as bipolar RFA devices and electrodes with adjustable tip length have also been introduced for clinical use. Regarding next-generation microwave ablation, which was introduced as a new means of percutaneous ablation, the term “microwave ablation (MWA)” is now used frequently for distinction from the conventional microwave coagulation therapy (MCT). Treatment systems such as cryoablation and irreversible electrophoresis (IRE), both not yet approved for HCC in Japan, are also classified as percutaneous ablation.

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ32 in the fourth edition. A literature search was conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1,

2016 and January 31, 2020. As a result of discussion at the Revision Committee, a policy to include also “open and laparoscopic ablation” into this CQ was adopted. From the 136 articles thus extracted, 17 were adopted in the first screening. This was narrowed down to 6 in the second screening from the viewpoints of “evidence level” and “study design.” A total of 23 articles, including 17 of the 19 articles from the fourth edition (excluding the 2 articles on cryoablation), are cited for CQ29.

・Comparison of RFA and PEI

Five RCTs[1-5] and 6 meta-analyses covering these RCTs as well[6-11] have been reported. Here, the results of two meta-analyses reported recently are cited. Shen et al. reported better survival and local recurrence rates with RFA than with PEI[10]. Yang et al., in a review of 3 European studies, 4 Asian studies, and 1 African study, reported significantly better survival and local recurrence rates after RFA only in the Asian study[11].

・Comparison of RFA and MCT

Two RCTs were newly adopted. In the RCT by Vietti et al., involving 152 patients, the 2-year recurrence rate was slightly higher in the RFA group than in the MCT group although the difference was not statistically significant (odds ratio, 1.62; 95% CI, 0.66-3.94; p = 0.27)[12]. Although the follow-up period was short, the 2-year survival rate did not differ significantly, and the incidence of complications did not differ between the two groups, either. Also in the RCT of 203 cases by Yu et al., there was no significant difference in terms of local recurrence, survival, or complications between the two therapies[13]. The meta-analysis conducted by Facciorusso et al. revealed no significant difference in the complete ablation rate between RFA and MCT (OR, 1.12; 95% CI, 0.67-1.88; p = 0.67) or in the local recurrence rate (OR, 1.01; 95% CI, 0.53-1.87; p = 0.98)[14]. However, the local recurrence rate was significantly better after MCT than after RFA in patients with relatively large nodules (hazard ratio, 0.46; 95% CI, 0.24-0.89; p = 0.02). Also, the 3-year survival rate did not differ significantly (OR, 0.95; 95% CI, 0.58-1.57; p = 0.85) but tended to be higher after RFA. The number of major complications were slightly, but not significantly, higher after MCT (OR, 1.63; 95% CI, 0.88-3.03; p = 0.12).

・Complications

In the meta-analysis by Bertot et al., the overall mortality after percutaneous ablation was 0.16% (95% CI: 0.10-0.24), and the mortality by treatment modality was 0.16% (0.10-0.24) for RFA, 0.15% (0.08-0.23) for MCT, and 0.23% (0.0-0.58) for PEI[15]. The incidence of severe complications after percutaneous ablation was 3.29% (95%CI, 2.43-4.28%), and the rate by treatment modality was 4.1% (3.3-5.1) for RFA, 4.6% (0.7-11.8) for MCT, and 2.7% (0.28-7.4) for PEI. The incidence of complications did not differ significantly between RFA and PEI in a meta-analysis by Germani et al. (OR, 1.21; 95% CI, 0.89-1.63;

p = 0.22)[9], but it tended to increase after RFA in a meta-analysis by Shen et al. (hazard ratio, 2.04; 95% CI, 0.81-5.15; p = 0.059)[10].

■ Explanation

During PEI, the fibrous capsule and septa inside HCC prevent ethanol from dispersing throughout the HCC and therefore the ability of PEI to achieve radical cure diminishes as the size of tumor increases. In contrast, one of the advantages of MCT and RFA is to induce necrosis in lesions as well as in surrounding tissues where satellite nodules are present. The literature search extracted many articles suggesting the superiority of RFA to PEI in terms of survival and local recurrence rates[6-11]. Also, subgroup analysis showed that treatment outcomes tend to differ more in patients with HCC $\geq$ 2 cm[9,10]. Because the most recent literature search did not extract any studies that compared treatment outcomes between different RFA devices, further study is needed to address this issue in the future. Regarding comparison between RFA and MCT, two new RCTs have been reported[12,13], but there was no difference in outcome between them in none of these RCTs or the meta-analysis reported before[14]. With MWA, which began to be covered by the NHI in 2017, the heat sink effect is small and ablation in an approximately spherical form is expected with this technique in view of its design. MWA thus has the potential of achieving more extensive ablation, but no sufficient evidence is available concerning its efficacy in comparison to RFA. Considering these findings and the necessity of further evaluation, including long-term prognosis, about MWA, the current edition recommends RFA as the first-choice technique for percutaneous ablation.

Mono-center retrospective studies on open/laparoscopic RFA have been reported. Some of them demonstrated superiority of laparoscopic RFA over percutaneous RFA in terms of outcomes[16], while many others revealed no significant difference in outcome between them[17,18]. Considering that a systematic review also revealed no difference in the incidence of complications among any of open, laparoscopic and percutaneous RFA[19], open or laparoscopic RFA may be viewed as a valid alternative for cases where the percutaneous approach to ablation is difficult.

As for complications, no significant difference in the overall incidence of complications was observed between the different modalities of percutaneous ablations (RFA, MCT, and PEI)[6,9,10]. However, complications often occur in the vicinity of the porta hepatis and in areas of the liver adjacent to other organs[20]. In particular, gastrointestinal perforation occurs more often after RFA than after PEI[17], and patients with postoperative adhesions are at high risk of gastrointestinal perforation[21]. Therefore, there are many retrospective studies in Japan reporting cases having followed favorable courses after RFA with

artificial ascites or PEI applied under these conditions[20,22,23].

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “RFA is recommended as percutaneous ablation”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (23 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ30 Can the combination of percutaneous ablation and TACE improve the survival of HCC patients?

Recommendation

It is expected that combination therapy with percutaneous ablation and TACE can improve survival in patients with relatively large tumors. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

The significance of performing TACE prior to ablation lies in that it can expand the area of ablation through diminishing the cooling effect of blood. Here, we investigated the possibility of improving survival by combining percutaneous ablation with TACE in HCC patients.

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ33 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 177 articles. This was narrowed down to 7 in the first screening, from which 2 studies reporting comparison of cutaneous ablation vs. TACE + percutaneous ablation (RCT, non-RCT) were extracted in the second screening. A total of 17 articles, which include 15 of the 16 articles from the fourth edition (excluding

one meta-analysis for a reason of “a study conducted relatively many years ago, involving comparison of miscellaneous treatment methods with a small sample size”) are cited for CQ30.

・Area of ablation

Kitamoto et al. showed a significantly larger area of ablation after combination therapy with TACE + RFA (maximum and minimum diameter 39.9 and 32.3 mm) than after RFA monotherapy (34.6 and 26.0 mm, respectively; $p < 0.05$)[1].

Morimoto et al. also reported that the area of ablation was significantly larger after combination therapy with TACE + RFA (mean maximum and minimum diameter 50 and 41 mm) than after RFA monotherapy (58 and 50 mm, respectively; $p = 0.012$)[2].

・Survival rate

Table 1 shows studies comparing the outcomes of combination therapy with TACE + RFA and RFA monotherapy[3-10]. Despite diverse patient characteristics, combination therapy with TACE + RFA showed a significantly higher survival rate in 6 studies and no significant difference in 2 studies, each compared to the RFA monotherapy. Seven meta-analyses also showed a significantly better survival rate after combination therapy with TACE + RFA[11-17].

■ Explanation

In previous studies, the timing of TACE varied widely from on the same day as ablation to within 2 months of ablation, but TACE performed within 1 month of ablation has been adopted most frequently in Japanese studies.

There is a general agreement in previous studies that the area of ablation increases when TACE is performed prior to RFA. Therefore, TACE is expected to decrease the number of treatments and the local recurrence rate through expansion of the ablation area. For example, the study by Morimoto et al. found significantly fewer therapy sessions were needed and the local recurrence rate was lower after combination therapy with TACE + RFA than after RFA monotherapy (TACE + RFA vs. RFA: 1.1vs.1.4 times, $p < 0.01$; 6% vs. 39%, $p = 0.012$; respectively)[2].

Many of published papers support contribution of the combination TACE + RFA to longer survival when compared to RFA monotherapy. For example, the meta-analysis by Jiang et al. (involving 8 RCTs and 11 retrospective cohort studies) revealed marked superiority of TACE + RFA in terms of the odds ratio for one-year survival rate (2.14; 95%CI, 1.57-2.91; $p < 0.001$), the odds ratio for 3-year survival rate (1.98; 95%CI, 1.28-3.07; $p = 0.001$) and the odds ratio for 5-year survival rate (2.70; 95%CI, 1.42-5.14; $p < 0.001$)[15].

In addition, some subgroup analyses disclosed that contribution to longer survival was

greater in cases of larger HCC size. The current edition thus adopts the recommendation "It is expected that combination therapy with percutaneous ablation and TACE can improve survival in patients with relatively large tumors."

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "It is expected that combination therapy with percutaneous ablation and TACE can improve survival in patients with relatively large tumors", its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
4.3% (1 member)	91.3% (21 members)	4.3% (1 member)	0% (0 members)

Total voters: 23 members

(56)

Comparison of combination therapy with TACE + RFA and RFA monotherapy in patients with HCC

Author/Year of Publication Study Design No. of Cases (TRACE + RFA/RFA) Tumor Features 3-Year Survival Rate (%) 5-Year Survival Rate (%) p value

(57)

NRCT (trend score matching)

(58)

1-2 HCCs ≤ 3 cm

1 HCC ≤ 7 cm

2-3 HCCs ≤ 3cm

1 HCC 2-3 cm

Recurrence after TACE

1-3 HCCs ≤ 5 cm

1-3 HCCs < 7 cm

Within the Milan criteria

1 HCC ≤ 3 cm

1 HCC 3.1-5 cm

(59)
74.0 vs. 72.7 (4-year)
50 vs. 42
63 vs. 53
46 vs. 36
61.6 vs 45 (4-year)

(60)
NRCT: non-randomized controlled trial　NA: not available

■ References

CQ31 Is contrast-enhanced US or fusion imaging useful for image-guided percutaneous ablation?

Recommendation
Contrast-enhanced US and/or fusion imaging are useful for image-guided percutaneous ablation in patients with HCCs that are difficult to visualize on B-mode US. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background
Percutaneous ablation is performed under ultrasound guide. Therefore, achieving successful treatment requires clear visualization of the entire HCC in US-guided percutaneous ablation. Furthermore, to prevent local tumor recurrence, a sufficient area of ablation needs to be ensured, covering not only the tumor but also appropriate ablation margins. To this end, it is crucial to accurately define liver-tumor boundaries before setting ablation margins. However, it may be difficult to visualize or identify liver nodules on B-mode US when there is (1) a poorly defined liver-tumor boundary (due to poor encapsulation, etc.), (2) a small liver lesion hidden behind large regenerative nodules, and (3) a locally recurrent tumor isoechoic to the area necrotized in past ablative treatment. To visualize and treat tumors that are poorly defined on B mode, contrast-enhanced US guidance and fusion imaging guidance have been developed for percutaneous ablation. Here, we investigated the utility of these imaging guidance techniques.

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ34 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between January July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 68 articles. This was narrowed down to 20 articles in the first screening, from which 8 articles that compared the outcomes of treatment with US or fusion imaging guidance were extracted in the second screening. A total of 19 articles, which include 11 of the 12 articles from the fourth edition, are cited for CQ31.

・US guidance

Minami et al. performed RFA under the guidance of US in 108 patients with liver nodules that were poorly visualized on B-mode US and reported a mean number of therapy sessions of 1.1 ± 0.3[1].

Masuzaki et al. also performed RFA under the guidance of US in 291 patients and found significantly fewer therapy sessions were needed compared with well-matched controls ($n = 2,261$; 1.33 vs. 1.49; $p = 0.0019$)[2].

・Fusion imaging guidance

Minami et al. have shown that HCCs poorly defined on B-mode US are treated more effectively in RFA guided by fusion imaging than in RFA guided by B-mode US (mean therapy sessions, 1.1 vs. 1.3 times; $p = 0.021$)[3].

Lee et al. reported that the positive predictive value of CT/MRI fusion imaging (90.5%) was significantly higher than that of B-mode US (78.8%; $p = 0.0003$)[4].

・Combination of contrast-enhanced US and fusion imaging

Min et al. successfully treated 92.0% of poorly defined HCCs on B-mode US by combining contrast-enhanced US and CT/MRI fusion imaging[5].

Minami et al. observed no significant difference in the 3-year local recurrence rate after RFA guided by contrast-enhanced US, fusion imaging, or their combination (4.9%, 7.2%, and 5.9%, respectively)[6].

Ma et al. reported significant improvement in all of treatment success rate, local recurrence rate, recurrence-free survival rate and overall survival following RFA guided by CT/MRI-CEUS fusion imaging than following RFA guided by B-mode US[7]. Ju et al. reported the guidance with this combination was particularly useful for HCCs with treatment-difficult features (size $\geq$ 30 mm, located near the vessels, etc.)[8].

・New application of fusion imaging

US-US overlay fusion is a treatment supportive technique enabling real-time assessment of the area of ablation immediately after ablation[9]. The percentage of cases with a 5 mm or more safety margin secured was significantly higher and the local recurrence rate was significantly lower following US-US overlay fusion than following treatment with the

existing technique (89.3% vs. 47.0%, $p < 0.01$; 0.8% vs. 6.0%, $p = 0.022$)[10].
Huang et al. conducted an RCT with three guidance modalities (contrast-enhanced US, CT/MRI fusion imaging and 3-D US-CEUS fusion imaging), reporting a tendency for lower local recurrence rate in the fusion imaging groups (although no significant difference) and utility of fusion imaging particularly in cases of HCC located at highly difficult sites and cases of multiple HCCs[11].

■ Explanation
The US contrast agent perfluorobutane microbubbles (i) enables continuous observation and stable visualization of lesions throughout different phases, and (ii) improves recognition of lesions by targeting defects in the post-vascular phase (Kupffer imaging)[12,13]. Utilization of defect re-perfusion imaging improves localization and qualitative diagnosis of HCCs ill-defined on B-mode US and makes the US guidance more effective[14]. However, it may be still difficult to visualize lesions located deep in the liver or in the liver with advanced cirrhosis.
Fusion imaging technology displays multiplanar reconstruction images in real time similar to B-mode images, by synchronizing the coordinate system of pre-existing volume data from CT or MRI and the coordinate system of volume data generated by using a US probe mounted an electromagnetic tracking sensor[15-18]. One of the merits of fusion imaging is the ability to display reference images in contrast-enhanced US even under difficult conditions. Furthermore, technological advances in imaging devices (Active Tracker for automatic fusion between US and CT images, position sensor-built-in probes, etc.) have contributed to the improved accuracy in image adjustment and the reduced labor-intensiveness. However, it should be kept in mind that even fusion imaging does not always produce images that completely match the real image of the liver, because of displacement by respiratory excursion and liver contortions.
In the study of treatment using a combination of contrast-enhanced US and fusion imaging, the local recurrence rate after RFA guided by two imaging modalities was comparable with that for other treatments despite the much more challenging cases of HCCs, which were poorly defined on B-mode US and poorly identified on contrast-enhanced US or fusion imaging[6]. Contrast-enhanced US and fusion imaging should not be viewed as competing imaging systems[19]. What is important in the treatment of HCC is to achieve local control by using them in combination or selecting one that is appropriate to the tumor conditions or patient characteristics.
Although the guidance mentioned above is aimed at “targeting (the poorly identified HCCs)," “monitoring” of the area of ablation has recently been proposed as a new purpose

of applying fusion imaging. US-US overlay fusion is an imaging technique allowing visualization of the ablation margin by providing projection of the tumor image into the hyperechoic ablative area through overlapping of the images before/after ablation[9,10]. This technique allows ablation to be implemented while assessing the ablation margin, and application of US-US overlay fusion is expected to contribute to more precise ablation.
Contrast-enhanced US and fusion imaging are thus judged to provide useful means of treatment guidance, as stated in the fourth edition. The literature search during the current revision identified another RCT to be cited, which reported absence of significant difference among any of three guidance techniques (CT/MRI-CEUS, 3D US-CEUS and CEUS). Many of the other pieces of evidence were based on the retrospective studies whose sample did not exceed a hundred and some dozens of cases. So, the evidence level of the recommendation for the current edition was set at B. It needs to be borne in mind that contrast-enhanced US and fusion imaging are techniques relying on ultrasound devices and that the contrast sensitivity and the way of fusion vary among different devices.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Contrast-enhanced US and/or fusion imaging are useful for image-guided percutaneous ablation in patients with HCCs that are difficult to visualize on B-mode US”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
8.7% (2 members)	91.3% (21 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ32 What imaging modalities are useful for assessing treatment response to percutaneous ablation?

Recommendation

Dynamic CT or dynamic MRI is recommended for assessing treatment response to percutaneous ablation. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)[1] is commonly used for the assessment of response in solid tumors. However, accurate assessment of response based on the RECIST is difficult in percutaneous ablation for HCC, due to the presence of residual tumor even after curative treatment. Therefore, to evaluate treatment outcomes in HCC, RECIST was modified in the United States and Europe to incorporate the effect of tumor necrosis into the evaluation (the modified version is designated mRECIST)[2,3]. In Japan, the Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (2015 version)[4] was published as RECICL[5]. Here, we investigated diagnostic imaging modalities that are useful in assessing the treatment outcome of percutaneous ablation.

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ35 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 310 articles. This was narrowed down to 5 in the first screening, from which 2 articles comparing CT with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI or contrast-enhanced US were extracted in the second screening. A total of 11 articles, including the 9 articles from the fourth edition, are cited for CQ32.

・Simple MRI

Koda et al. reported that ablation margins were visualized as high-intensity rims on T1WI MRI in 86% of nodules after RFA[6]. Also, analysis of the ablation margins showed a good correlation between simple MRI and dynamic CT (κ coefficient = 0.716).

・Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI (EOB-MRI)

Granata et al. compared the diagnostic accuracy of EOB-MRI and dynamic CT against pathology-proven post-RFA residual tumors (n = 42)[7]. They found that at 1 month after RFA, EOB-MRI had a sensitivity of 92%, specificity of 97%, positive predictive value of 92%, and negative predictive value of 97%, showing the superiority of EOB-MRI over dynamic CT ($p < 0.05$).

In a surveillance of recurrent lesions after curative RFA (n = 97), Imai et al. compared the accuracy in detecting hypervascular recurrent lesions between contrast-enhanced CT and EOB-MRI each conducted at intervals of 3-4 months[8]. The median observation period was 385 (86-1,141) days. Of the 66 recurrent lesions found in 48 patients, 34 lesions (51.5%) in 26 patients (54.2%) were detected by contrast-enhanced CT, while 59 lesions (89.4%) in 44 patients (91.7%) were detected by EOB-MRI, thus indicating significant superiority of EOB-MRI over dynamic CT ($p < 0.001$).

・Contrast-enhanced US

According to Kudo et al., defect reperfusion imaging is capable of detecting residual HCC easily, allowing even the small nodules not detectable by contrast-enhanced CT to be diagnosed as HCC[9].

Zhou et al. investigated chronological changes in post-RFA tumor margins on B-mode images and reported the detection rate of tumor margins was 65.2% at 1 day after RFA, 54.3% at 3 days, 43.5% at 4 days, and 39.1% at 5 days[10].

Kong et al. evaluated the response to RFA using both contrast-enhanced CT and contrast-enhanced US (n = 60). At 1 month and 3 months after RFA, the area of ablation on contrast-enhanced CT did not differ from that on contrast-enhanced US, and a high correlation was noted between them ($r^2 = 0.617$)[11].

■ Explanation

Dynamic CT/MRI is recommended as the standard imaging modality for assessing treatment response to percutaneous ablation because objectivity is required when assessing imaging findings such as ablation margins and because it is necessary to examine many nodules. The recommendation level continues to be “strong” on the basis of the voting results at the recommendation deciding meeting because there has been no major change in the evidence available. Dynamic CT can be positioned as the standard imaging modality, considering its adoption as a gold standard in many past studies and its widespread distribution in Japan. Regarding the utility of EOB-MRI, Granata et al. reported the superiority of EOB-MRI over dynamic CT for detecting residual tumors[7], and Imai et al. demonstrated, in a long-term surveillance of post-RFA recurrent lesions, superiority of EOB-MRI over dynamic CT[8]. However, since the sample size was small in these studies, further study is needed to accumulate more evidence.

Angiographic findings are absolutely necessary for the assessment of treatment response to percutaneous ablation. However, contrast-enhanced CT/MRI are contraindicated in patients with kidney failure and allergic disorder such as iodine allergy and asthma. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF), a severe late-onset complication of Gd-based contrast agents used in MRI, is of particular importance in patients with kidney failure because renal dysfunction is a risk factor for NSF. In principle, an eGFR of < 30 mL/min/1.73 m^2 is a contraindication for medical examinations using contrast agents. Simple MRI and contrast-enhanced US may be viable alternatives. Simple MRI clearly visualizes many tumors and ablation margins owing to its high contrast resolution. Contrast-enhanced US has a low risk of complications associated with contrast agents and has excellent spatial, contrast, and time resolution. Accordingly, CT and MRI often

detect small lesions that are indistinguishable on contrast-enhanced US due to the partial volume effect. Furthermore, as reported by Zhou et al., ablation margins become unclear over time on B-mode US[10]. Approximately, one-third of tumor margins were ill-defined on the day after RFA, showing the limitation of B-mode US, even if combined with contrast-enhanced US, in the assessment of ablation margins. King et al., on the other hand, reported that the ablation margins did not differ between contrast-enhanced US and contrast-enhanced CT at 1 or 3 months after RFA[11].

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Dynamic CT or dynamic MRI is recommended for assessing treatment response to percutaneous ablation”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.3% (21 members)	8.7% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

4) Kudo M, Ueshima K, Kubo S, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. Criteria for Assessing the Response of Liver Cancer to Treatment (2015 Revised Version). Acta hepatologica Japonica 2015; 56: 116-21.

Chapter 6:
Transcatheter Arterial Chemoembolization and Transcatheter Arterial Embolization

● Introduction

CQs related to TACE have gradually evolved since the second edition (2009 version) and the third edition (2013 version) of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma. Seven CQs related to TACE were included in the second edition: CQ41 “Who are eligible for TACE/TAE?”, CQ42 “What embolic agents are needed for TACE/TAE?”, CQ43 “Which vessels should be (chemically) embolized in TACE/TAE?”, CQ44 “Is it essential to inject an iodized oil (Lipiodol) and emulsions containing anticancer drugs in TACE?”, CQ45 “What anticancer drugs should be used to in Lipiodol emulsion (a mixture of Lipiodol and anticancer drugs)?”, CQ46 “When should repeat TACE/TAE be scheduled?” and CQ47 “Is combining TACE/TAE with other treatment modalities effective?”. Of these, CQ41 was used without any modification as CQ37 in the third edition (2013 version), whereas CQ42 through CQ45 were integrated to create CQ38 “What type of embolic material or anticancer agent should be used for TACE/TAE?”. Also, CQ46 became CQ39 “How should repeat TACE/TAE be scheduled?”, and CQ47 “Is it effective to combine TACE/TAE with other treatment modalities (RFA, surgery, and arterial infusion)?” was deleted from Chapter 5 and was incorporated into another treatment modality in a different chapter. A new CQ was created in the third edition and was designated CQ40 “What types of diagnostic imaging techniques are useful for evaluation of the treatment effects of TACE?”. The CQ37 through CQ40 in the third edition remained in use in the fourth edition although the wording was slightly changed to CQ37 “Which patients are eligible for TACE or TAE?”, CQ38 “What is the most appropriate method for selecting embolic agents and anticancer drugs for TACE or TAE?”, CQ39 “What factors determine the timing of re-embolization?” and CQ40 “What imaging modalities are useful for assessing treatment response to TACE?”. Also, 2 newly created CQs were designated CQ41 “Is it appropriate to combine embolization and molecular-targeted therapy?” and CQ42 “What are the clinical features of TACE failure?”

In the current fifth edition (2021 version), no new CQ has been adopted, CQ39 in the fourth edition “What factors determine the timing of re-embolization?” has been deleted, and the remaining 5 CQs in the fourth edition have been left unchanged.

With regard to CQ33 “Which patients are eligible for TACE or TAE?” in the current edition, the recommendation differs little from that in the fourth edition, but more concrete conditions have been added to the recommendation on the basis of the

subsequently collected additional evidence, while deleting the description about the BCLC staging system.

With regard to CQ34 “What is the most appropriate method for selecting embolic agents and anticancer drugs for TACE or TAE?” and CQ35 “What imaging modalities are useful for assessing treatment response to TACE?”, several new pieces of evidence have been added to each of them, but the recommendations remain unchanged from the fourth edition. Regarding CQ35, care needs to be taken of the fact that dynamic MRI encompasses also contrast-enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA, similar to the suggestion given in the fourth edition.

CQ36 “Is it appropriate to combine embolization and molecular-targeted therapy?” in the current edition is equal to CQ41 in the fourth edition. However, the recommendation about this CQ has been changed from “Combination therapy with embolization and molecular-targeted drugs is not recommended because of insufficient scientific evidence to verify that combination therapy improves survival. (Weak Recommendation)” in the fourth edition to “Combination therapy with embolization and molecular-targeted drugs deserves consideration. (Weak Recommendation)” in the fifth edition. The phrase “deserves recommendation” has been adopted for recommendation about CQ39 for the following reasons: (1) More scientific evidence is now available for the therapy combining primarily sorafenib with TACE/transcatheter arterial embolization (TAE) than at the time of publication of the fourth edition, including also reports demonstrating extended progression-free survival (although unable to show overall survival extension); and (2) further research for evaluation of the efficacy of this kind of combination is expected from now on.

The recommendation in the current edition about CQ37 “What are the clinical features of TACE failure?” is almost the same as CQ42 in the fourth edition. However, new evidence based on more advanced verification of the conditions for failure, as compared to the evidence in the fourth edition, has been adopted in the current edition (CQ37: Reference 26, OPTIMIS Study). At the meeting for finalizing recommendations, the Revision Committee decided that the recommendation be kept “Weak” for the time being because OPTMIS Study was a non-interventional study using propensity score matching.

Although not a few pieces of evidence for TACE/TAE have been firmly verified, establishment of the evidence is now under way concerning combination with molecular-targeted drugs (a relatively new concept of treatment) or the concept “TACE failure” involving the awareness of switching to molecular-targeted treatment. These circumstances had some effects in forcing weak recommendations, instead of stronger recommendations, in the fourth and fifth editions. Addition of more concrete conditions

to the recommendations based on the data/findings collected from now on is expected to allow stronger recommendations.

CQ33 Which patients are eligible for TACE or TAE?

Recommendations

1. TACE or TAE is recommended for patients with Child-Pugh A/B hypervascular HCCs (4 or more lesions, or 1-3 lesions > 3 cm) that are inoperable and are not indications for percutaneous ablation. (Strong Recommendation, Evidence Level A)
2. TACE or TAE may be considered for patients with inoperable hypervascular HCC accompanied by portal vein tumor thrombus. (Weak Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

In the treatment algorithm of the current Guidelines, TACE/TAE is positioned as a valid alternative for treatment comparable to surgical therapy, RFA and drug therapy. In principle, hypervascular HCCs with hyperintense signals on hepatic arteriographic images are indications for TACE/TAE, such as classic HCCs (moderately and poorly differentiated HCCs) or part of early-stage HCCs. However, treatment should be selected based on staging, which includes patient factors as well as tumor factors. Here, the selection criteria for TACE/TAE in current clinical practice are discussed.

■ Scientific Statement

This CQ is a slight modification of CQ37 adopted in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 557 articles. This was narrowed down to 20 in the first screening based on the inclusion criteria of studies that discussed the indications for TACE/TAE. The 20 articles were further narrowed down to 4 in the second screening to extract studies with high-quality evidence. Furthermore, 4 articles published in and after July 2016 were extracted by hand search, and 10 of the 16 articles used in the fourth edition were adopted. In total, 18 articles are cited for CQ33.

TACE/TAE is currently the standard treatment modality in the United States and Europe[1,2]. Two RCTs conducted in the early 2000s have shown that TACE/TAE improves the prognosis of advanced HCC[3,4]. Both RCTs were characterized by the exclusion of Okuda stage III and Child-Pugh C and by chemoembolization that is minimally invasive to non-

cancerous liver tissue and is performed under selective catheterization of specific hepatic segmental arteries nourishing the HCC lesions. This is similar to how the study of TACE/TAE was conducted in Japan. Also, in a meta-analysis of 18 studies, Cammà et al. showed that the overall 2-year mortality rate was significantly lower in the TACE/TAE group than in the non-treatment group (OR, 0.54; 95% CI, 0.33-0.89; p = 0.015)[5]. According to a systematic review by Lencioni et al., the median survival after Lip-TACE (TACE with the use of Lipiodol emulsion and gelatin sponge) was 19.4 months, with the survival rates at 1, 3 and 5 years being 70.3, 40.4 and 32.4%, respectively[6]. As adverse events, post-embolization syndrome involving chill, fever, abdominal pain, vomiting, etc. (4.77%) and exacerbation of liver function (52%) were seen frequently, while the incidence of hepatic failure and death was low (1.0% and 0.6%, respectively).

In Japan, Takayasu et al. reported the results of two large-scale prospective cohort studies designed to determine factors affecting the prognosis of unresectable HCC after Lip-TACE conducted within the framework of the nationwide follow-up survey of primary liver cancer by the Liver Cancer Study Group of Japan[7,8]. The first study examined 8,510 patients between 1994-2001 and showed (1) a 5-year survival rate of 25%, indicating that Lip-TACE is a safe treatment modality for unresectable HCC, and (2) three independent prognostic factors, i.e. (i) liver damage grade, (ii) tumor stage, and (iii) serum AFP level (≥ or < 401 ng/mL). The second study examined 4,966 patients between 2000-2005 and reported (1) a 5-year survival rate of 34%, which was higher than in previous studies, and (2) the addition of PIVKA-II to the list of independent prognostic factors (liver damage grade, stage, and serum AFP levels).

Although the presence of intravascular tumor thrombus is often regarded as a contraindication[2], there have been some cases of long-term survival after combination therapy with TACE/TAE and other treatment modalities, even though the patients had mild liver failure and highly advanced lesions (e.g., HCC with intravascular tumor thrombus or giant HCC ≥ 10 cm)[9,10]. In addition, several meta-analyses showed that TACE/TAE improves prognosis in patients with advanced HCC[11]. The survival rates at 1, 3 and 5 years were 29, 4 and 1%, respectively, in total of these studies, higher than the rates after the best supportive care (BSC), and the incidence of liver failure after TACE/TAE was 1%. The five-year survival rate was 6% in cases where the tumor had not invaded beyond the primary portal vein branch, higher than the rate (0%) in cases with tumor invasion of the portal vein trunk (p < 0.001).

■ Explanation

TACE/TAE is indicated for hypervascular HCCs with hyperintense signals on hepatic

arteriographic images, including classic HCCs (moderately and poorly differentiated HCCs) and part of early-stage HCCs[1,2]. If the BCLC staging system, used in many countries overseas, is applied, the indications for TACE/TAE are confined to Child-Pugh A/B performance status (PS) 0 HCCs at Stage B (intermediate stage)[2]. These cases are approximately equivalent to Child-Pugh A/B HCCs (≥ 4 tumors of any size or 1-3 tumors > 3 cm). Because no article with high-quality evidence has been published since 2005 concerning expansion of the indications for TACE/TAE on the basis of analysis of patients with homogeneous features, TACE/TAE it not recommendable for cases with poor liver function (Child-Pugh C) or extrahepatic metastasis[12].

The criteria for indications of TACE/TAE in the current guidelines involve tumor factors and indicators of hepatic reserves each of which has a wide eligible range. To enable more concrete determination of the indications for TACE/TAE, several attempts of subgrouping have been reported[13-15]. From this point of view, a proposal has been made about the condition unlikely to manifest maximum responses to TACE/TAE even when it is within the eligible range, i.e., the proposal of the concept "TACE failure"[16,17]. The recommendations in the current edition do not refer to this concept because its validity has not yet been endorsed by sufficient evidence.

In addition to TACE/TAE, hepatectomy and drug therapy are indicated for HCCs with intravascular tumor thrombus. In the current edition, TACE/TAE for unresectable HCCs with portal vein tumor thrombosis is recommended weakly, considering that no article with high-quality evidence is available concerning the comparison of TACE/TAE with drug therapy and because the survival rate after TACE was lower than that after hepatectomy in a meta-analysis comparing TACE/TAE with hepatectomy[18].

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 "TACE or TAE is recommended for patients with Child-Pugh A/B hypervascular HCCs (4 or more lesions, or 1-3 lesions > 3 cm) that are inoperable and are not indications for percutaneous ablation", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
95.8% (23 members)	4.2% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “TACE or TAE may be considered for patients with inoperable hypervascular HCC accompanied by portal vein tumor thrombus”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
0% (0 members)	92.0 (23 members)	8.0% (2 members)	0% (0 members)

Total voters: 25 members

■ References

17) Japan Society of Hepatology (edt.). Liver Cancer Management Manual 4th Edition, Tokyo: IGAKU-SHOIN Ltd, 2020 (Japanese)

CQ34 What is the most appropriate method for selecting embolic agents and anticancer drugs for embolization therapy?

Recommendation

Conventional TACE (cTACE) with Lipiodol® (ethiodized oil) and porous gelatin particles or TACE with drug-eluting beads (DEB-TACE) is recommended. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

The treatment algorithm in the Guidelines specifies embolization therapy as the treatment for unresectable HCC. Once embolization therapy is selected for the treatment of patients with HCC, usually they undergo the treatment multiple times over a relatively long period. So a certain proportion of patients with HCC finally undergo embolization therapy during their period of follow-up observation. Various types of embolic agents and anticancer drugs are available for embolization therapy, and the combinations are even more diverse. With this in mind, here we reviewed the optimal ways to select embolic agents and anticancer drugs.

In the Guidelines, TAE indicates the method of treatment intended to embolize the vessels and blood sinuses nourishing the HCCs with the use of embolic agents such as Lipiodol®,

small pieces of gelatin sponge, porous gelatin particles and embolic beads. TACE denotes the treatment method using anticancer drugs simultaneously with the afore-mentioned embolic agents. cTACE indicates TACE using anticancer drug-combined Lipiodol emulsion and porous gelatin particles. Since embolic beads began to be covered by the National Health Insurance system in Japan (NHI) in 2014, it is now possible to apply TACE (DEB-TACE) using drug-eluting beads (DEB) or TAE using embolic beads alone (bland TAE).

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ38 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 269 articles. This was narrowed down to 35 articles in the first screening based on the following inclusion criteria: studies that compared the outcomes of treatment with or without embolic agents or anticancer drugs or compared treatment response to different anticancer drugs. The 35 articles were further narrowed down to 8 in the second screening by excluding case studies as well as prospective studies with ≤ 30 patients. Adding one article extracted by hand search and 31 of the 47 articles from the fourth edition, a total of 40 articles are cited for CQ34.

●Selection of embolic agents

1) Lipiodol® and porous gelatin particles

A questionnaire survey conducted in 2008 showed that Lipiodol® was used in ≥ 90% of TACE cases in Japan[1].

Significantly better survival rates have been reported after TAE with Lipiodol® and small pieces of gelatin sponge as compared to TAE using small pieces of gelatin sponge alone[2,3].

In 2006, porous gelatin particles serving as a somewhat standardized aseptic spherical embolic agent (particle size 1 mm and 2 mm: Gelpart®) began to be covered by the NHI. At present, porous gelatin particles are used instead of small pieces of gelatin sponge. There is a report that the response to treatment and the incidence of adverse reactions differ little between small pieces of gelatin sponge and porous gelatin particles[4].

2) Spherical embolic agents

The DEB, prepared by pre-immersing beads (an embolic agent) in drug(s), releases the drug(s) into the surrounding tissues after embolization. A short-term study demonstrated high levels of anticancer drug(s) remaining in the tumor, without outflow into peripheral blood, thus making DEB a highly effective means of treatment less likely to cause systemic adverse reactions to the anticancer drug(s) used[5].

A study that compared DEB-TACE and bland TACE revealed a significantly higher rate

of tumor necrosis after DEB-TACE than after bland TAE[6].

Although the overall survival did not differ significantly between cTACE and DEB-TACE in many retrospective studies[7-17], there is a prospective study demonstrating a significantly higher complete response rate to cTACE[18].

With regard to adverse events, the level of anticancer drugs released into blood was higher following cTACE[19], and the incidence of post-embolization syndrome such as abdominal pain and fever was significantly higher following cTACE than following DEB-TACE[8,9,12,14,20]. On the other hand, bile duct disorders occurred more frequently following DEB-TACE[12].

In analysis of the relationship between the size of beads and the response to treatment, the response rate to TACE with DC Beads® did not differ between sizes 100-300 μm and 300-500 μm, while the incidence of post-embolization syndrome was lower in the smaller size group (100-300 μm)[21]. A comparison of the DC Beads® 100-300 μm with the smaller DC Beads® 75-150 μm showed the smaller bead was associated with a higher incidence of biliary complications, with no significant difference in response rates[22]. HepaSphere® microspheres are associated with less frequent leakage of anticancer drugs into systemic blood compared with cTACE, but there is no study comparing conventional beads (50-100 μm) with smaller microspheres (30-60 μm)[19].

In Europe, the cost for DEB-TACE did not differ markedly from that for cTACE[23].

●Selection of drugs for TACE

In an RCT, patients underwent embolization with small pieces of gelatin sponge after administration of epirubicin or doxorubicin in Lipiodol emulsion[24]. There was no significant difference in drug side effects between the two groups. The survival rate among low-risk patients was better in the doxorubicin group ($p = 0.018$) although this parameter among all patients did not differ between the epirubicin group and the doxorubicin group.

Other studies reported significantly better survival rates in patients who underwent embolization (using small pieces of gelatin sponge) after the administration of low-dose cisplatin in Lipiodol emulsion, compared with doxorubicin-Lipiodol emulsion (cisplatin 31% vs. doxorubicin 50%, $p < 0.05$)[25] and the beneficial effects of HAIC with fine cisplatin powder in Lipiodol suspension for patients with unresectable advanced HCC[26,27]. However, none showed high-quality evidence.

When TACE using cisplatin-Lipiodol suspension was compared with TACE using doxorubicin-Lipiodol suspension, some studies reported significantly higher responses to the former[28,29] while another study reported no significant difference[30].

A superior response to TACE with the addition of embolization using cisplatin-Lipiodol

suspension and gelatin sponge such as porous gelatin particles was reported over that to HAIC without embolization[26].

In a prospective study comparing TACE using miriplatin (a lipophilic platinum compound that is easily suspended in Lipiodol®) with TACE using epirubicin, the overall survival did not differ significantly between the two groups, but the incidence of adverse reactions was lower in the group using miriplatin[31].

■ Explanation

Because Lipiodol® is trapped and retained in the tumor vessels and sinusoids, the Lipiodol emulsion containing anticancer drug(s) plays the role of a carrier for the drug delivery system[32,33]. In Japan, spherical embolic agents began to be covered by the NHI as specific insurance-covered healthcare materials early in 2014. At present, 3 products of spherical embolic agents are available for use. Spherical embolic agents without the drug-releasing potential are called bland beads, while drug-releasing spherical embolic agents are called DEB. DEB-TACE, i.e. TACE with DEB, is more frequently used for HCCs than bland TACE (TACE with bland beads).

With regard to comparison between TACE and TAE, the meta-analysis in 2002 failed to prove superiority of TACE over TAE in terms of survival rate of advanced HCC patients. This result may be closely related to the hazardous effects of TACE (applied to approximately entire liver) on the tumor-free liver tissues[34]. In Japan, selective or super-selective cTACE is predominantly used at present, making it impossible to apply directly the results of meta-analysis of the past data from previously predominant entire-liver TACE. Thus, meta-analysis of TACE outcomes needs to be carried out in a manner reflecting the current way of TACE.

The embolization therapy using spherical embolic agents made of the β-emitting radionuclide yttrium-90 is called transarterial radioembolization (TARE) and is being established as a new embolization therapy with a combination of embolizing effects and in-tumor irradiation primarily in Europe and the USA[35], although this has not yet been approved in Japan. Its efficacy was comparable to cTACE, but particularly high responses to this therapy are expected in less hypervascular HCCs and advanced HCCs with vascular invasion.

In Japan, cTACE using Lipiodol® is predominant, while DEB-TACE is predominant in Europe and the USA. No evident difference in efficacy has been shown between these two therapies. During clinical practice, one of these two therapies is often selected in a manner tailored to the features of individual patients, rather than one of them is selected in an exclusive manner. With this borne in mind, the present edition recommends using

either Lipiodol® or DEB as an embolic agent on the ground that there is no consensus over superiority/inferiority between these two agents when used for embolization therapy. Diverse anticancer drugs have been used in the form of Lipiodol emulsion, including epirubicin, doxorubicin, mitomycin C, cisplatin and neocarzinostatin[24,33,36-40]. In addition, cisplatin for intraarterial infusion with improved water solubility began to be used in 2024, followed by marketing of miriplatin (a platinum preparation easy to suspend in Lipiodol®) in 2010. However, no difference in response has been reported between any two of these drugs used for TACE[31], and no report with high-quality evidence is available concerning differences in safety among these drugs. At present, therefore, there is no specific anticancer drug deserving recommendation for use in TACE although it is sure that TACE should use anticancer drug(s).

The voting at the Revision Committee after the above-mentioned discussions adopted a strong recommendation of applying cTACE or DEB-TCE. The recommendation in this edition does not cite any anticancer drug because no specific drug to be recommended has been identified.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Conventional TACE (cTACE) with Lipiodol® (ethyl esters of iodized fatty acids of poppy seed oil) and porous gelatin particles or TACE with drug-eluting beads (DEB-TACE) is recommended”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (24 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

■ References

4) Yamada R, Sawada S, Uchida H, Kumazaki T, Hiramatsu K, Ishii H, et al. A clinical trial on porous gelatin particles for transcatheter arterial embolization (YM670). Jpn. J. Cancer Chemother. 2005; 32: 1431-6.

CQ35 What imaging modalities are useful for assessing treatment response to TACE?

Recommendation

Dynamic CT and dynamic MRI are recommended as useful imaging modalities for assessing treatment response to TACE. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

Various modalities have been used to assess the effect of TACE, so it is important to elucidate which diagnostic imaging modalities are supported by high-quality evidence and are therefore strongly recommended. Here, we reviewed diagnostic imaging modalities useful for assessing the effect of TACE.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 381 articles. This was narrowed down to 29 in the first screening and to 8 in the second screening under the criteria “laying emphasis on studies of modalities for assessing the response to TACE and permitting selection of large-scale studies on the response to TACE so that the response assessment modalities employed in such studies may be used as reference information.” A total of 28 articles, including 20 from fourth edition, are cited for CQ35.

It is generally agreed that CT is the first imaging modality of choice for TACE. In Lipiodol CT, response to TACE is evaluated based on the pattern of Lipiodol® accumulation. For example, necrosis was observed in 98% of the lesion when Lipiodol® accumulation was virtually complete, whereas 64% was necrotized when the accumulation was incomplete[1]. Incomplete intratumoral Lipiodol® accumulation makes it difficult to distinguish inhomogeneous Lipiodol® accumulation from the enhancement by contrast agents. It also makes it challenging to diagnose neoplastic changes on the basis of contrast-enhancement when intratumoral hemodynamics is affected by the accumulation of Lipiodol®[2]. A study published after release of the third edition of the Guidelines attempted creation of an iodine map by using dual-energy CT to allow for visualization of recurrent HCC after TACE in patients with Lipiodol® accumulation[3]. However, no new article regarding dual-energy CT as a means of treatment response assessment was adopted during the current revision. Regarding assessment with CT, qEASL has been reported as more sensitive in judging survival rates and detecting recurrence during assessment of treatment response as compared with RECIST, modified RECIST and EASL criteria[4].

The diagnostic accuracy of contrast-enhanced US was superior to contrast-enhanced CT in detecting residual tumor after TACE[5], and contrast-enhanced US performed 1 day after TACE was more sensitive than contrast-enhanced CT performed 1 month after TACE in

detecting residual HCC[6]. Also during the current revision, additional reports showing superiority of contrast-enhanced US to contrast-enhanced CT in detecting residual tumor after TACE were collected[7-9]. However, there was also a report showing higher specificity of contrast-enhanced CT than contrast-enhanced US in identifying residual tumors[7]. Cone-beam CT performed during TACE shows an association between marginal contrast saturation and treatment response to TACE[10] and parenchymal blood volume estimated on cone-beam CT images allows for the assessment of residual HCC[11]. However, no comprehensive reports of treatment response to TACE have been published to date. Two studies using perfusion CT for assessing the response to TACE with drug-eluting spherical embolic agents (DEB-TACE) revealed useful perfusion CT parameters, but these studies involved no comparison with other imaging modalities[12,13].

The utility of dynamic MRI in assessing the post-TACE treatment response was first reported in the mid 1990s[14,15]. Compared with dynamic MRI, dynamic CT tended to underestimate residual lesions[16], and histopathological findings from resection specimens obtained at the time of transplantation showed the superiority of MRI to CT in sensitivity and specificity[17]. Dynamic MRI was also superior to Lipiodol CT and power Doppler US in sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy[18]. In another study, the area of contrast enhancement on dynamic MRI at 1 month after TACE correlated strongly with the site of recurrence detected 6 months after TACE, suggesting that tumor recurrence can be predicted with dynamic MRI[19]. In the meta-analysis of 13 articles newly adopted during the current revision, dynamic MRI was shown to be useful in assessing the post-TACE response, although there was no comparison with other imaging modalities[20].

In a study that used histopathologic findings of the explanted liver as reference, dynamic contrast-enhanced subtraction MRI was superior to diffusion-weighted MRI in assessing tumor necrosis[21], whereas no significant difference was found between diffusion-weighted MRI and Lipiodol CT in predicting post-TACE recurrence[22]. The addition of diffusion-weighted imaging to dynamic MRI improves its sensitivity for post-TACE recurrence of HCC, but this in turns decreases its specificity, resulting in no difference in diagnostic accuracy in total of these changes[23]. To date, no studies have verified the significant utility of diffusion-weighted imaging. Previous studies evaluated treatment response to TACE using the apparent diffusion coefficient (ADC), a parameter of diffusion-weighted imaging, and found that ADC was useful in assessing treatment response soon after TACE[24] and that patients with low ADC levels before and after TACE responded poorly to TACE[25,26].

A study published after the release of the third edition reported a correlation between survival period and the assessment of treatment response on FDG-PET soon after TACE[27].

Also, FDG-PET was more useful than CT in assessing residual lesions after TACE in patients with high levels of Lipiodol® accumulation[28].

■ Explanation

Assessment of response to TACE involves not only assessing the therapeutic effect on the lesion, but also establishing the treatment strategy. Following recent advances in drug therapy, multiple alternatives are now available for treatment after TACE failure, and evaluation of the response to TACE has been becoming increasingly more important. AFP is a marker for HCC, but many patients do not have elevated AFP levels at the time of recurrence after TACE and imaging findings are therefore clearly crucial for the assessment of clinical response. Although dynamic CT is commonly used to assess the therapeutic effect of TACE, it is sometimes difficult to evaluate local recurrence due to the high attenuation due to Lipiodol® accumulation and the beam hardening effect it causes. Studies on the usefulness of dual-energy CT for Lipiodol® accumulation are now under way. In MRI, Lipiodol® does not interfere with the visualization of lesions, and the residual lesions are visualized as hyperintense signals by contrast agents. Also, high-speed 3D MRI generates thin slices comparable to those generated by CT, which in turn allows for the capture of minute contrast enhancements without being affected by partial volume effect. Not only the hemodynamic assessment of lesions, but also diffusion-weighted MRI and evaluation with the ADC map are reported to be useful in assessing the lesions remaining or recurring after TACE. Furthermore, treatment of HCC with TACE and other techniques will need multiple sessions of diagnostic imaging, and evaluation by MRI will become more desirable from the viewpoint of reducing exposure to radiation. So, further studies are needed on evaluation by MRI. Contrast-enhanced US is useful because it is superior to contrast-enhanced CT in terms of less radiation exposure and better assessment of treatment response. However, because its diagnostic capability can vary greatly depending on the examiner's skill, it is realistic to use contrast-enhanced US as an auxiliary modality from the viewpoint of ensuring objectivity of assessment. Prediction of the final therapeutic effect based on the cone-beam CT assessments made immediately after TACE will be an option for assessing tumor response to TACE.

From the viewpoint of examination costs and time, it is not realistic to assess treatment response with MRI in all cases. CT-based assessment of treatment response does have clinical merits. As a result, in the Guidelines the Revision Committee strongly recommends both dynamic CT and dynamic MRI as modalities to assess the therapeutic effect of TACE.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Dynamic CT and dynamic MRI are recommended as useful imaging modalities for assessing treatment response to TACE”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (24 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

■ References

CQ36 Is it appropriate to combine embolization and molecular-targeted therapy?

Recommendation

Combination therapy with embolization and molecular-targeted drugs deserves consideration. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

This CQ was established in the fourth edition because of the widespread use of molecular-targeted therapy with sorafenib and reports of positive outcomes when used in combination with locoregional therapy.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 252 articles. This was narrowed down to 54 in the first screening and to 15 in the second screening based on the inclusion criteria “Selection of original studies comparing the responses to embolization therapy applied independently or in combination with molecular-targeted drug therapy (either one molecular-targeted drug or multiple molecular-targeted drugs), with priority given to the studies using treatment methods feasible in Japan.” A total of 26 articles, including 11 of the 15 articles from fourth edition, are cited for CQ36.

Many studies have reported the effects of TACE and sorafenib combination therapy in recent years. In 2011, a single-arm phase II trial of DEB-TACE and sorafenib in patients

with unresectable HCC showed that the combination is well tolerated and safe, but the study included only a small number of patients[1]. Chao et al. performed a multicenter phase II study of combination therapy with cTACE and sorafenib in patients with unresectable HCC and reported a 3-year survival of 86.1%[2]. Other phase II studies also showed acceptable safety and promising efficacy of combination therapy with DEB-TACE/cTACE and sorafenib[3–5].

Lencioni et al. conducted a placebo-controlled phase II RCT of combination therapy with DEB-TACE and sorafenib (the Sorafenib or Placebo in Combination with TACE for Intermediate Stage HCC Study: SPACE Study) in patients with BCLC stage B HCC (intermediate stage), but sorafenib did not improve the time to progression (TTP) in a clinically significant manner compared with DEB-TACE alone[6]. In contrast, a single-center placebo-controlled RCT of combination therapy with cTACE and sorafenib in patients with similar pathological conditions (HCV-related intermediate-stage HCC) demonstrated significant improvement in TTP after the combination therapy[7]. In a placebo-controlled phase III study of sorafenib after TACE in Japanese and Korean patients with unresectable HCC, sorafenib administered after cTACE had no significant effect on TTP, but the result might have been affected by the study design (e.g., the timing of sorafenib administration after TACE)[8]. Later, a placebo-controlled phase III study of combination therapy with DEB-TACE and sorafenib was reported from Europe/USA but it failed to show significant improvement in TTP[9]. However, a recent phase II study of combination therapy with cTACE and sorafenib in Japan demonstrated significant improvement in TTP as compared to the cTACE monotherapy group, thus endorsing the add-on effect of sorafenib for the first time. One factor pointed out to have enabled such a result is the study design which permitted the protocol treatment to be continued until treatment with TACE became difficult to continue[10].

Some retrospective cohort studies suggested the efficacy of combination therapy with TACE and sorafenib in patients with BCLC stage C HCC (advanced stage), which is normally the indication for conventional molecular-targeted therapy[11-13], followed by the report of a single-arm phase II study in Japan demonstrating that this therapy had no safety problem and was promising as an effective therapy[1]A large-scale cohort study also reported significantly longer survival after the combination therapy than after sorafenib monotherapy[15]. However, an RCT comparing combined cTACE + sorafenib therapy with sorafenib monotherapy failed to demonstrate significant improvement in survival despite longer TTP in the combination therapy group[16].

Factors reported to determine the utility of combined TACE + sorafenib therapy include the presence of portal vein tumor thrombus and the onset of sorafenib-related skin

disorders, hypertension or other comorbidities after the start of treatment[17-21]. Another study of the combination therapy with molecular-targeted drugs involved comparison of the outcomes of cTACE with or without sorafenib or sunitinib, demonstrating longer survival and higher tolerability in the cTACE + sorafenib therapy group[22].

■ Explanation

Combination therapy with TACE and sorafenib is unquestionably safe and tolerated. Many studies have suggested its efficacy, but these are mostly retrospective cohort studies or single-arm phase II studies. Although several RCTs demonstrated extension of TTP, no study reported longer survival after TACE + sorafenib therapy than after sorafenib monotherapy[6-10,16], and the same can be said of meta-analyses involving RCTs[23-26]. Still more, there is no prospective study demonstrating the efficacy of TACE combined with other molecular-targeted drugs. However, in view of the possibility for publication of new reports suggesting the efficacy of this kind of combination therapy, voting was made about adoption of this recommendation on combination therapy with embolization (TACE) and molecular-targeted drugs.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Combination therapy with embolization and molecular-targeted drugs deserves consideration”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
9.1% (2 members)	90.9% (20 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 2 members)

■ References

CQ37 What are the clinical features of TACE failure?

Recommendation

HCC is considered unresponsive to TACE when any one of the following 3 conditions is met: (1) unsatisfactory improvement of the primary lesions or the appearance of new

intrahepatic lesions after 2 TACE sessions, (2) vascular invasion or extrahepatic metastasis, or (3) persistently elevated levels of tumor markers. (Weak Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

TACE is recommended for multiple HCCs where one measures > 3 cm or there are 4 or more HCCs in patients with Child-Pugh A/B liver function without vascular invasion. TACE is a valid treatment modality and improves prognosis. However, when repeated for recurrent tumors, TACE may not achieve effective control or may even exacerbate liver dysfunction. Since the introduction of molecular-targeted therapy in 2009, there have been reports of improved prognosis in cases of TACE failure following molecular-targeted therapy rather than repeat TACE. Furthermore, multiple molecular-targeted drugs for use in the treatment of HCC recently began to be covered by the NHI in Japan. Therefore, a clear definition of TACE failure is essential for determining the appropriate timing to switch to second-line therapy.

■ Scientific Statement

In the fifth edition, a literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 and the keywords “hepatocellular carcinoma”, “TACE/embolization”, and “refractory/failure” extracted 112 articles. This was narrowed down to 21 articles in the first screening and 14 articles in the second screening based on the following inclusion criteria: studies that defined TACE failure, those that evaluated treatment modalities and prognosis after diagnosis of TACE failure, and those that discussed factors predictive of TACE failure. A total of 30 articles, including 5 articles extracted by hand search and 11 articles from the fourth edition, are cited for CQ37.

In 2012 and 2014, the following definition of HCC unresponsive to TACE was proposed by expert consensus in Japan[1,2]: (1) 2 or more consecutive insufficient responses of the treated tumor (viable lesion > 50%) or 2 or more consecutive increases in the number of intrahepatic tumors when assessing treatment response with CT or MRI at 1-3 months after adequately performing TACE with changed chemotherapeutic agents and/or reviewed feeding artery; (2) appearance of vascular invasion; (3) appearance of distant metastasis; or (4) persistently elevated levels of tumor markers immediately after TACE even when a slight transient decrease is observed.

There is no clear scientific evidence for the timing of diagnosing TACE failure. However, it has been shown that the overall survival is poor in cases where HCC has recurred within 5 months of TACE and that treatment methods other than TACE should be selected upon

recurrence within 5 months of TACE[3,4]. Another study reported that 2 or more TACE sessions within 6 months is considered to be a poor prognostic factor and associated with TACE failure in patients with HCC who underwent curative resection[5]. There is a report that even if the first TACE is unsuccessful, prognosis improves if HCC responds favorably to the second TACE[6]. If the feeding artery is reviewed or the drug used is changed during 2 sessions of TACE, the response to TACE can differ. Therefore, it is reasonable to make a diagnosis of TACE failure based on treatment response after 2 or more TACE sessions[7]. Some studies repeated TACE after TACE failure based on this assumption and overall survival improved from 11.5 months to 15.3 months[8-10]. These studies, although retrospective in nature, also reported better prognosis (through preservation of hepatic reserves and extension of the time to progression of HCC) with sorafenib after TACE failure than with repeated TACE[8,9] or with TACE and sorafenib combination therapy than with TACE alone[10,11].

After TACE failure, sorafenib therapy was more useful than intraarterial infusion chemotherapy with 5-FU[12,13], and the possibility for improved prognosis by switching to an appropriate second-line therapy has been suggested[14,15]. In studies evaluating sorafenib versus repeated TACE after TACE failure, median survival increased from 24.7 months to 25.4 months in patients who were treated with sorafenib after becoming unresponsive to TACE[8,9]. Treatment response also improved when, instead of applying sorafenib therapy, the anticancer drug used for TACE was changed from epirubicin to a platinum-based drug[16] or when spherical embolic agents were used for embolization[17]. At the same time, effectiveness of sorafenib has been reported also in cases of DEB-TACE failure[18]. The articles on the response of TACE failure cases to sorafenib include a report that sorafenib therapy at dose level ≥ 400 mg can be continued if ChE level is ≥ 220 U/L[19] and a report that prognosis is poor if portal vein invasion is noted after sorafenib therapy[20]. These reports suggest the importance of selecting appropriate drug therapy in individual cases.

Recent studies have shown that hypoxia-inducible factor (HIF)-1α, VEGF, and C-Met are involved in TACE failure[21,22]. There are also reports that preoperative levels of biomarkers such as interleukin-8 (IL-8) and miR-122[23] were used to predict TACE failure[24,25].

■ Explanation

The definition of TACE failure that is currently in use was proposed following expert consensus. Its validity was verified in a prospective study (OPTIMIS Study)[26]. At the meeting for finalizing recommendations, the Revision Committee decided on a weak

recommendation of the definition because, despite some validity of the definition of TACE failure currently in use, the OPTMIS Study was designed for prospective but non-interventional analysis through case accumulation and because the articles adopted for the current revision included no RCT.

Although there is global consensus over the necessity of immediately switching TACE to drug therapy if TACE failure is diagnosed, it is not uncommon that the reduction in hepatic reserves makes switching to drug therapy difficult if TACE is continued until the current criteria for TACE failure are met. Because multiple alternatives are now available for drug therapy after TACE failure, it is desirable to apply TACE in a more appropriate manner than before, preserving the hepatic reserves as far as possible. Specifically, it is required to select ultra-selective TACE (using the supportive software for identification of the feeding artery installed in the angiograph or the like and employing a small-diameter microcatheter) or balloon-occluded TACE (B-TACE; using a micro-balloon catheter capable of changing the hemodynamics of the area to be treated or injecting the embolic agent) tailored to the features of individual cases or lesions, while preserving the hepatic reserves as far as possible.

Based on expert consensus, it was recently proposed to avoid application of TACE to "TACE ineligible" cases (patient who are likely to have Child–Pugh B liver condition after TACE or those in whom response to TACE cannot be expected)[27,28]. The "TACE ineligible" conditions include: (1) conditions likely to fail in responding to TACE (tumor size/number not satisfying the up-to-seven criteria or the like), (2) conditions likely to result in reduced hepatic reserves (not satisfying the up-to-seven criteria, albumin-bilirubin [ALBI] grade 2 or lower), and (3) conditions not expected to respond to TACE (capsule-free tumor forms often accompanied by microvascular invasion such as proliferative single nodular type, confluent multinodular type, massive type, infiltrative type and diffuse type as well as nodular expression forms such as poorly differentiated HCC). According to expert opinions, the TACE ineligible conditions are not TACE contraindications but should be controlled while preserving the hepatic reserves by applying drug therapy with lenvatinib, etc. (drugs to which a high response rate is expected) prior to TACE or by a combination of drug therapy and TACE[29,30].

What is desired from now on is to apply TACE and judge TACE failure appropriately so that TACE can be switched to drug therapy at an appropriate timing after TACE failure. Also after switching to drug therapy, appropriate addition of TACE should be considered if drug therapy is continued or the response to drug therapy is poor.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “HCC is considered unresponsive to TACE when any one of the following 3 conditions is met: (1) unsatisfactory improvement of the primary lesions or the appearance of new intrahepatic lesions after 2 TACE sessions, (2) vascular invasion or extrahepatic metastasis, or (3) persistently elevated levels of tumor markers”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
9.1% (2 members)	86.4% (19 members)	4.5% (1 member)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 2 members)

■ References

28) Japan Society of Hepatology (edt.). Liver Cancer Management Manual 4th Edition, Tokyo: IGAKU-SHOIN Ltd, 2020 (Japanese)

Chapter 7:
Drug Therapy

● Introduction

The first evidence for drug therapy for HCC was yielded from the SHARP Study (a double-blind RCT comparing sorafenib with placebo) reported in 2008, demonstrating better survival in the sorafenib group compared to the placebo group. Following this finding, sorafenib was adopted as the standard drug for first-line drug therapy for advanced HCC and began to be covered by the National Health Insurance system (NHI) in Japan in May 2009.

Later, numerous studies for developing other first-line drug therapies were carried out, with sorafenib serving as the control. Still, none of those therapies was shown to be either superior or non-inferior to sorafenib. In 2017, however, non-inferiority of lenvatinib to sorafenib was reported, resulting in coverage of lenvatinib under the NHI in March 2018. In 2019, combination therapy with atezolizumab (an immune checkpoint inhibitor) and bevacizumab (vascular endothelial growth factor inhibitor) was shown to have extended patients' survival compared to the sorafenib group in RCT, resulting in coverage of this combination therapy under NHI in September 2020. Multiple phase III trials designed to evaluate the efficacy of combination therapies involving immune checkpoint inhibitors are under way.

Studies for developing second-line drug therapy after sorafenib therapy have also been carried out. In 2017, regorafenib was reported to have extended the survival of patients with PD (progressive disease) in response to preceding sorafenib therapy, resulting in this drug coverage under NHI in June 2017. In addition, ramucirumab, used for second-line drug therapy after sorafenib therapy, was reported to have extended the survival of patients with alpha-fetoprotein (AFP) $\geq$ 400 ng/mL in an RCT, resulting in NHI coverage in June 2019. Cabozantinib was additionally shown in a placebo-controlled RCT of post-sorafenib second-line drug therapy to have extended the survival of patients, resulting in NHI coverage in November 2020.

Thus, sorafenib, lenvatinib, and atezolizumab + bevacizumab are now available in first-line drug therapy. And regorafenib, ramucirumab, and cabozantinib can be used for second-line drug therapy.

In Japan, intrahepatic progression has conventionally been treated with hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC). Although HAIC is now applied less frequently than before in the presence of multiple systemic drug therapies, it is still used during clinical practice primarily for cases with tumor invasion of major vessels.

During the current revision, CQs were reviewed. CQ43 “Is molecular-targeted therapy recommended for unresectable advanced HCC?” in the fourth edition (2017 version) has been divided into CQ39 “What drugs are recommended as first-line drug therapy for unresectable advanced HCC?” and CD40 “What drugs are recommended as second-line and subsequent drug therapies for unresectable advanced HCC?”. CQ45 “What factors predict treatment response to drug therapy?” and CQ47 “How should the side effects of drug therapy be managed?” in the fourth edition have been deleted. As a CQ related to indications for drug therapy, CQ38 “Which patients are eligible for drug therapy?” has been newly adopted. Still more, considering the availability of multiple drug therapies mentioned above, “Algorithm for drug therapy” has been added to the current edition.

In the current revision process, 2 committee members independently performed a literature search of English articles published by January 31, 2020, using the search query developed for each CQ. The first screening was conducted through Web-based evaluation with the use of Guideline Manager, and the articles thus extracted were subjected to the second screening based on evaluation of their abstracts. Disagreements were resolved by discussion. As in previous editions, studies were excluded that reported treatment involving embolization or perioperative drug therapy and studies equivalent to a phase I or II clinical study that used drugs still in development or no longer in use. Also excluded were studies that described indeterminate antitumor effects and systematic reviews with insufficient or redundant data. Articles describing the results of a large-scale RCT published after January 31, 2020 and critical articles or conference reports not extracted with the search query were added by hand search. The articles after the first screening are summarized in Abstract Table.

The evidence level was decided through discussion at the Revision Committee on the basis of the Evidence Table. Recommendations were drafted by the staff in charge and adopted through discussions after evaluation of the evidence level at the recommendation finalizing meetings. The strength of recommendation was decided by voting.

The algorithm for drug therapy newly prepared for the current edition was drafted by the staff in charge of drug therapy, followed by preparation of the final draft through discussions among the Revision Committee members primarily via Email and by subsequent discussions and voting at the Revision Committee meeting.

A number of studies for developing drug therapy for HCC are now underway. Several new evidences are expected to be yielded from these studies before the next revision of the Guidelines, accompanied by coverage of some of these drugs in the NHI. These new drugs will be evaluated as to their evidence, reflected into the recommendations and made public in the JSH webpage soon after they are approved for NHI coverage, rather than

when they are presented at professional society meetings or published in journals, similar to the way adopted after publication of the fourth edition.

Explanation of Algorithm for Anti-HCC Drug Therapy

With the advance in drug therapies for HCC, six drug therapies have already been covered by the NHI in Japan, and we have created the algorithm for drug therapy. When dealing with patients eligible for the drug therapy recommended in CQ38, it is recommended to judge the presence or absence of indication for the combination therapy with atezolizumab and bevacizumab and, if judged “present,” to apply this combination therapy as the first-line drug therapy. For patients not indicated for the therapy because of comorbidity (e.g., autoimmune disease), treatment with sorafenib or lenvatinib is recommended. About second-line and subsequent drug therapies, treatment with sorafenib, lenvatinib, regorafenib, ramucirumab, and cabozantinib deserve consideration. However, evidence supporting the use of these drugs after the combination therapy with atezolizumab plus bevacizumab is unavailable. As second-line and subsequent therapies after sorafenib therapy, evidence supporting the use of regorafenib, ramucirumab, and cabozantinib is available, allowing us to recommend using these drugs. In Japan, treatment with lenvatinib also deserves consideration, although evidence is not available. Regarding second-line and subsequent drug therapies after lenvatinib therapy, treatment with sorafenib, regorafenib, ramucirumab, and cabozantinib deserve consideration, although evidence supporting their use is not available.

Some members of the Revision Committee voiced a view that the algorithm should include only the drugs for which evidence is available or that if the algorithm is prepared under such a policy, clinicians using this algorithm may misunderstand that drugs not supported by evidence cannot be used. There were also opinions that sufficient descriptions would be needed on the drugs without sufficient supportive evidence. The algorithm should add a comment of not intending to discourage the use of drugs without evidence as long as they are covered under the NHI. As a result of these discussions, it was decided to mark the drugs supported by evidence with solid fonts and underlines. The thus prepared algorithm was adopted by a majority of the votes at the Revision Committee.

(61)

Algorithm for Drug Therapy

Hepatocellular Carcinoma

- Advanced HCC not indicated for surgical resection, liver transplantation, percutaneous ablation, TACE, etc.
- Good performance status (PS)
- Child-Pugh A liver function

Indication for combination therapy with atezolizumab and bevacizumab

(62)

Present Absent

(63)

First-line drug therapy

Second-line and subsequent drug therapies

(64)

Atezolizumab + Bevacizumab

Sorafenib

Lenvatinib

Regorafenib

Ramucirumab

Cabozantinib

(65)

Sorafenib

Regorafenib

Ramucirumab

Cabozantinib

Lenvatinib

(66)

Lenvatinib

Sorafenib

Regorafenib

Ramucirumab

Cabozantinib

(67)

TACE: transcatheter arterial chemoembolization, PS: performance status

Solid font and underlines indicates the availability of evidence from randomized controlled trials

CQ38 Which patients are eligible for drug therapy?

Recommendation

Drug therapy is recommended for patients with advanced HCC not indicated for surgical resection, liver transplantation, percutaneous ablation, TACE, etc., but with good PS and hepatic reserves (Child-Pugh A liver function). (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

HCC tends to repeatedly recur at high rates and often progresses to advanced disease without clear indications for surgical resection, liver transplantation, percutaneous ablation, or TACE. Systemic drug therapy is applied to such cases. When applying such therapy, however, the patient's performance status (PS) and organ function need to be taken into consideration from the viewpoints of drug metabolism and adverse events, because poor systemic condition and/or compromised organ function prevails in patients with advanced HCC. Here, recommendation related to the indications for drug therapy was reviewed.

■ Scientific Statement

Under the section of CQ43 in the fourth edition "Is molecular-targeted therapy recommended for unresectable advanced HCC?", recommendation of each drug was described, including the indications of such therapy. Following subsequent advances in drug therapy, the number of drugs covered by the NHI has increased, making the therapy more complicated. In the fifth edition (2021 version), the CQ has been divided into three parts: CQ38 "Which patients are eligible for drug therapy?", CQ39 "What drugs are recommended as first-line drug therapy for unresectable advanced HCC?" and CD40 "What drugs are recommended as second-line and subsequent drug therapies for unresectable advanced HCC?".

On the thus adopted new CQ39, a literature search setting the publication date between January 1, 2000 and January 31, 2020 extracted 363 articles. This was narrowed down to 25 articles in the first screening and 6 articles in the second screening. A total of 7 articles, including one article extracted by hand search, are cited here for CQ38.

The eligibility criteria for the clinical trials (phase III trials) of various drugs deserve reference when discussion over this CQ. The eligibility criteria adopted in the clinical trials on each drug are cited below.

In a phase III trial comparing combined atezolizumab plus bevacizumab therapy with sorafenib therapy as the first-line drug therapy, the eligibility criteria were systemic

therapy naïve patients, unresectable or metastatic HCC having measurable lesion(s), Child-Pugh A liver function, and ECOG performance status 0 or 1[1].

In another phase III trial, comparing lenvatinib with sorafenib used for first-line drug therapy, unresectable HCC, Child-Pugh A liver function, and ECOG performance status 0 or 1 were eligibility criteria[2].

In two other phase III trials comparing sorafenib with placebo used for first-line drug therapy, drug-therapy naïve unresectable HCC, Child-Pugh A liver function, and ECOG performance status 0 or 1 were eligibility criteria[3,4].

In a phase III trial comparing regorafenib with placebo used for second-line drug therapy, advanced HCC not indicated for resection, percutaneous ablation and embolization, tolerability with sorafenib, response "PD (progressive disease)" to sorafenib rated by diagnostic imaging, Child-Pugh A liver function, and ECOG performance status 0 or 1 were eligibility criteria[5].

In another phase III trial comparing ramucirumab with placebo used for second-line drug therapy, response "PD" or intolerability to/with sorafenib, AFP ≥ 400 ng/mL, unresectable HCC, Child-Pugh A liver function, and ECOG performance status 0 or 1 were eligibility criteria[6].

In the phase III trial comparing cabozantinib with placebo used for second-line or third-line drug therapy, unresectable HCC with prior treatment (prior systemic therapy with up to 2 drugs, including sorafenib, is acceptable), Child-Pugh A liver function, and ECOG performance status 0 or 1 were eligibility criteria[7].

Thus, all of the trials conducted to develop the drug therapies (adopted by the NHI to date) were common in terms of three eligibility criteria: 1) unresectable HCC, 2) hepatic reserves equivalent to Child-Pugh A, and 3) ECOG performance status 0 or 1.

■ Explanation

So that the efficacy and safety of new drug therapy under development may be verified, an appropriate setting of the criteria for eligible subjects is essential. The target of drug therapy for HCC can be roughly divided into 1) suppression of recurrence or exacerbation of tumors eligible for locoregional therapy such as resection, and 2) control of tumors difficult to treat with locoregional therapy. Numerous attempts to develop drug therapies with these targets have been made to date. Still, the drug therapies targeting only the latter have come to be covered by the NHI in Japan, and no adjuvant chemotherapy to be combined with such drug therapies has yet been established. Namely, the drugs currently covered by the NHI were developed by trials setting the targets (eligibility criteria) as "unresectable HCC."

Furthermore, two additional criteria (ECOG performance status 0 or 1, and hepatic reserves equivalent to Child-Pugh A) were adopted as eligibility criteria for the clinical trials (phase III trials) on these drugs. The recommendation on CQ38 has thus been set as "Drug therapy is recommended for patients with advanced HCC not indicated for surgical resection, liver transplantation, percutaneous ablation, TACE, etc. but having good PS and good hepatic reserves (Child-Pugh A liver function)." In other words, the efficacy and safety of drug therapy have been verified, i.e., assured, only under the conditions specified here.

It is difficult to determine the evidence level for this recommendation in the absence of phase III clinical trial comparing this set of conditions with another set. However, considering that the articles on various drug therapies adopted during discussions over indications of drug therapy were phase III RCTs, the evidence level was set as A.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "Drug therapy is recommended for patients with advanced HCC not indicated for surgical resection, liver transplantation, percutaneous ablation, TACE, etc. but having good PS and good hepatic reserves (Child-Pugh A liver function)", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (20 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 20 members (abstention because of COI: 4 members)

During the Revision Committee meeting, there was a voice that referring to "TACE, etc." might be unnecessary because situations "not indicated for TACE, etc." are rare. However, considering that many of the past clinical trials adopted "not indicated for TACE, etc." as one of the eligibility criteria, we decided to incorporate this into the conditions for this recommendation.

■ References

CQ39 What drugs are recommended as first-line drug therapy for unresectable advanced

ICC?

Recommendations

1. Combination treatment with atezolizumab plus bevacizumab is recommended as first-line drug therapy for unresectable advanced HCC. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

2. Treatment with sorafenib or lenvatinib is recommended if atezolizumab plus bevacizumab is not indicated because of comorbidity such as autoimmune disease. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

HCC often repeats recurrence, eventually leading to advanced HCC not indicated for surgical resection, liver transplantation, percutaneous ablation, and TACE. The effectiveness of sorafenib, a molecular-targeted drug, against such unresectable HCC was reported in 2008. It was the first report on drug therapy compared with placebo. Later, regorafenib, lenvatinib, ramucirumab, cabozantinib, and atezolizumab + bevacizumab were shown to be effective as drug therapy for HCC. Here, what drugs are recommendable for first-line drug therapy were reviewed.

■ Scientific Statement

CQ43 in the fourth edition, “Is molecular-targeted therapy recommended for unresectable advanced HCC?” has been divided in the current edition into CQ39 and CD40, corresponding to first-line drug therapy and second-line drug therapy, respectively. The literature search query employed in the fourth edition was modified to simultaneously allow the search for articles related to CQ39 and CQ40. A literature search conducted with this query and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 124 articles. This was narrowed down to 11 in the first screening, focusing on RCT, and then to 9 in the second screening. Of these 9 articles, 6 had already been adopted in the revised fourth edition (revised 2017 version), and the remaining 3 were newly added articles. In addition, one report at a professional society meeting was adopted as a critical article. In total, 4 articles were newly adopted for the current edition. These 4 articles plus 17 of the 20 articles from the revised fourth edition (excluding 3 articles on sub-group analysis, etc.) were adopted for Q39 + CQ40 (21 articles in total). Of these articles, 11 articles on first-line drug therapy were adopted for CQ39.

Sorafenib significantly improved the survival, as compared to the placebo group, when used in patients with good performance status (PS) and Child-Pugh A liver function among the patients not indicated for surgical resection, liver transplantation, percutaneous

ablation and TACE[1,2]. The efficacy and safety of sorafenib were endorsed also in a systematic review[3].

RCTs comparing sorafenib with sunitinib, brivanib or linifanib used for first-line drug therapy failed to demonstrate superiority or non-inferiority of sorafenib to any of these drugs[4-6]. An RCT, designed to evaluate the effect of adding erlotinib to the sorafenib therapy, did not significantly improve survival[7]. Lenvatinib was compared to sorafenib as a control in an RCT, demonstrating non-inferiority in terms of survival prolongation[8]. Another RCT, evaluating the effect of adding doxorubicin to the sorafenib therapy, failed to demonstrate significant improvement in survival, either[9]. Nivolumab did not significantly improve survival in an RCT adopting sorafenib as a control[10]. Combination treatment with atezolizumab and bevacizumab prolonged the survival as compared to the sorafenib group in an RCT[11].

■ Explanation

There have recently been remarkable advances in the development of drug therapies for HCC. After publication of the fourth edition of the Guidelines, 4 RCTs on first-line drug therapy have been reported, dealing with lenvatinib, sorafenib + doxorubicin, nivolumab and atezolizumab + bevacizumab. In the presence of these numerous RCT reports, the 3 articles adopted in the fourth edition, dealing with sub-group analysis of sorafenib, etc., have been deleted from the current edition because they did not provide high-quality evidence.

Sorafenib was shown in 2008 to improve the survival as compared to the placebo group (SHARP Study) and in 2009 to improve the survival (Asia-Pacific Study)[1,2]. The effectiveness of sorafenib was shown also in a subsequent systematic review mentioned above[3]. Thus, reports with high-quality evidence are available concerning the efficacy of sorafenib against unresectable HCC. In Japan, the use of this drug for unresectable HCC began to be covered by the NHI in May 2009.

The reports on effectiveness of sorafenib against advanced HCC triggered subsequent attempts of evaluating molecular-targeted drugs (sunitinib, brivanib and linifanib), sorafenib + erlotinib and sorafenib + doxorubicin in comparison to sorafenib monotherapy. However, none of these RCTs demonstrated superiority or non-inferiority to sorafenib monotherapy in terms of survival extension (a primary endpoint)[4-7,9].

Lenvatinib, on the other hand, was shown to be non-inferior to sorafenib in terms of survival extension (a primary endpoint)[8] and its use for unresectable HCC began to be covered by the NHI in March 2018. As a result, it is now possible in Japan to use not only sorafenib but also lenvatinib for first-line drug therapy.

Now, development of new regimens of anti-cancer drug therapy using immune checkpoint inhibitors is active. Nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, was evaluated as a means of first-line drug therapy for HCC, but it did not improve the survival in comparison to the sorafenib therapy group in an RCT[10]. Later, the combination treatment with atezolizumab (an immune checkpoint inhibitor) and bevacizumab (a neovascularization inhibitor) extended the survival in comparison to sorafenib in an RCT[11], allowing this combination treatment for unresectable HCC to be covered by the NHI in September 2020. Conventionally, sorafenib or lenvatinib has been used for first-line drug therapy. However, considering that combined atezolizumab + bevacizumab therapy has been shown to extend the survival significantly as compared to sorafenib and that lenvatinib has been shown to be non-inferior, rather than superior, to sorafenib (although no RCT directly comparing combined atezolizumab + bevacizumab therapy with lenvatinib has been conducted), it was decided to recommend combined atezolizumab + bevacizumab for first-line drug therapy in the current edition.
However, for cases judged as ineligible for this combination treatment because of comorbidity (e.g., autoimmune disease), the conventionally used sorafenib or lenvatinib is recommended.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Combination treatment with atezolizumab and bevacizumab is recommended as first-line drug therapy for unresectable advanced HCC”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (19 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 19 members (abstention because of COI: 4 members)

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “Treatment with sorafenib or lenvatinib is recommended if the above-cited therapy is not indicated because of comorbidity such as autoimmune disease”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly	Weakly	Weakly	Strongly

recommended to adopt	recommended to adopt	recommended not to adopt	recommended not to adopt
100% (19 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 19 members (abstention because of COI: 4 members)

■ References

CQ40 What drugs are recommended as second-line and subsequent drug therapies for unresectable advanced HCC?

Recommendation

In cases shown by radiological progression as progressive disease after sorafenib therapy but tolerable with sorafenib (Child-Pugh A liver function), treatment with regorafenib is recommended. Ramucirumab is recommended for cases with Child-Pugh A liver function and AFP ≥ 400 ng/mL who were shown by diagnostic imaging as PD after sorafenib therapy or those where sorafenib was discontinued due to side effects. Cabozantinib is recommended for cases with Child-Pugh A liver function having a history of sorafenib treatment and rated as PD after systemic drug therapy. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

HCC often repeats recurrence, eventually leading to advanced HCC not indicated for surgical resection, liver transplantation, percutaneous ablation and TACE. Effectiveness of sorafenib, a molecular-targeted drug, against such unresectable HCC was reported in 2008. Later, regorafenib, lenvatinib, ramucirumab, cabozantinib and atezolizumab + bevacizumab were shown to be effective as drug therapy for HCC. Here, what are recommendable for second-line drug therapy were reviewed.

■ Scientific Statement

CQ43 in the fourth edition “Is molecular-targeted therapy recommended for unresectable advanced HCC?” has been divided in the current edition into CQ39 and CD40, corresponding to first-line drug therapy and second-line drug therapy, respectively. The literature search query employed in the fourth edition was modified to allow search for articles related to CQ39 and CQ40 simultaneously. A literature search conducted with this

query and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 124 articles. This was narrowed down to 11 in the first screening, focusing on RCT, and then to 9 in the second screening. Of these 9 articles, 6 had already been adopted in the revised fourth edition, and the remaining 3 were newly added articles. In addition, one report at a professional society meeting was adopted as a critical article. In total, 4 articles were newly adopted for the current edition. These 4 articles plus 17 of the 20 articles from the revised fourth edition (excluding 3 articles on sub-group analysis, etc.) were adopted for Q39 + CQ40 (21 articles in total). Of these articles, 10 articles[1-10] on second-line drug therapy were adopted or CQ40.

RCTs using brivanib, everolimus, tivantinib, or S-1 compared with placebo as second-line drug therapy after progression or intolerant to sorafenib have been conducted, but all failed to demonstrate survival extension.[1-4]. In a placebo-controlled RCT, regorafenib was shown to significantly extend the survival of sorafenib-tolerable patients with Child-Pugh A liver function rated as PD by diagnostic imaging after sorafenib therapy (cases able to orally take 100 mg or more sorafenib per day for 20 days or longer during the 28-day period before completion of treatment)[5]. Ramucirumab failed to extend the survival of patients after sorafenib treatment in a placebo-controlled RCT[6], but sub-group analysis of the data from that study revealed survival extension in patients with high AFP levels (≥ 400 ng/mL). To endorse this result, a placebo-controlled RCT was carried out in patients after first-line drug therapy with sorafenib having high AFP (≥ 400 ng/mL) and Child-Pugh A liver function, revealing that the survival was extended by ramucirumab[7]. Cabozantinib was shown to extend the survival of patients having a history of sorafenib treatment, rated as PD after systemic drug therapy and classified as Child-Pugh A liver function in a placebo-controlled RCT[8]. ADI-PEG 20 (pegylated arginine deiminase) did not extend the survival of patients having undergone second-line or subsequent drug therapies in a placebo-controlled RCT[9]. Pembrolizumab did not extend survival in a placebo-controlled RCT involving patients after sorafenib treatment[10].

■ Explanation

There have recently been remarkable advances in the development of drug therapies for HCC. After publication of the fourth edition of the Guidelines, 4 RCTs on second-line drug therapy have been reported, dealing with ramucirumab, cabozantinib, ADI-PEG 20 and pembrolizumab.

Second-line drug therapy after sorafenib treatment, using a molecular-targeted drug (brivanib or everolimus) or a cytotoxic anti-cancer drug (S-1), was evaluated in comparison to placebo, but failed to be shown as superior in terms of survival (the primary

endpoint)[1-3]. Tivantinib failed to extend survival of HCC patients with high tumor tissue MET expression in a placebo-controlled RCT[4].

In a placebo-controlled RCT, regorafenib was shown to extend the survival of sorafenib-tolerable patients with Child-Pugh A liver function rated as PD by diagnostic imaging after sorafenib therapy (cases able to orally take 400 mg or more sorafenib per day for 20 days or longer during the 28-day period before completion of treatment)[5]. This was the first report of survival extension by means of second-line drug therapy. In June 2017, regorafenib was covered by the NHI for use in treatment of unresectable HCC having exacerbated after anti-cancer chemotherapy.

Ramucirumab failed to extend the survival of patients after sorafenib treatment in a placebo-controlled RCT, involving patients having prematurely quitted the sorafenib therapy for a reason of adverse evets as well as patients rated by diagnostic imaging as PD after sorafenib therapy[6], but an RCT involving patients with high AFP levels (≥ 400 ng/mL) revealed extended survival after ramucirumab treatment[7]. This drug began to be covered by the NHI in June 2019 for use in the treatment of unresectable HCC having exacerbated after anti-cancer chemotherapy and AFP ≥ 400 ng/mL.

Cabozantinib was shown to extend the survival of patients having a history of sorafenib treatment, having progressed after systemic drug therapy and classified as Child-Pugh A liver function in a placebo-controlled RCT. Of all patients enrolled to that study, 27% had received systemic therapy with one drug other than sorafenib and undergone therapy with cabozantinib as third-line drug therapy[8]. In Japan, this drug began to be covered by the NHI in November 2020 with indications of unresectable HCC having exacerbated after anti-cancer chemotherapy.

In a placebo-controlled RCT, ADI-PEG 20 did not extend the survival of patients having previously undergone systemic therapy with one or more drugs (including systemic therapy with drug(s) other than sorafenib)[9]. Pembrolizumab extended the overall survival and the progression-free survival (both the primary endpoints) of patients after preceding sorafenib treatment in a placebo-controlled RCT, but the extent of survival extension was not large enough to satisfy the preset statistical significance level, thus failing to demonstrate effectiveness[10].

Thus, survival extension has been achieved by second-line drug therapy using one of the three drugs (regorafenib, ramucirumab and cabozantinib). The second-line drug therapy using these drugs was evaluated in RCTs involving patients having received the first-line drug therapy with sorafenib, instead of the first-line combined drug therapy with atezolizumab + bevacizumab or the first-line monotherapy with lenvatinib.

Some of the overseas guidelines describe sorafenib or lenvatinib as a means of treatment

succeeding to combined atezolizumab + bevacizumab therapy. However, in the absence of reports with evidence levels high enough to be recommended as second-line drug therapy after combined atezolizumab + bevacizumab therapy or lenvatinib monotherapy, no regimen is now unconditionally recommendable as the second-line drug therapy after such first-line drug therapies. Thus, the current edition recommends regorafenib, ramucirumab and cabozantinib as a possible means of second-line drug therapy after sorafenib therapy for patients satisfying the eligibility criteria employed in the corresponding RCTs.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "In cases shown by diagnostic imaging as PD (progressive disease) after sorafenib therapy but tolerable with sorafenib (Child-Pugh A liver function), treatment with regorafenib is recommended. Ramucirumab is recommended for cases with Child-Pugh A liver function and AFP ≥ 400 ng/mL who were shown by diagnostic imaging as PD after sorafenib therapy or those where sorafenib was discontinued due to side effects. Cabozantinib is recommended for cases with Child-Pugh A liver function having a history of sorafenib treatment and rated as PD after systemic drug therapy", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (18 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 18 members (abstention because of COI: 5 members)

This recommendation does not intend to deny second-line drug therapy after combined atezolizumab + bevacizumab or lenvatinib monotherapy. If either combined atezolizumab + bevacizumab or lenvatinib monotherapy has been applied as first-line drug therapy during clinical practice, drugs other than those used in the first-line drug therapy are likely to be selected for the second-line drug therapy. However, since there is no sufficient evidence serving as the rationale for selecting drugs for the second-line drug therapy after the first-line therapy using atezolizumab + bevacizumab or lenvatinib alone, no drug is definitely recommended for the second-line drug therapy in the current edition. We expect evidence related to the selection of drugs for second-line drug therapy after first-line drug

therapy is reported.

In recent years, organ-agnostic genomic-based treatment has advanced, allowing pembrolizumab to be covered by the NHI in December 2018 for use in the treatment of standard therapy-refractory advanced/recurrent solid cancers with microsatellite instability (MSI)-high that have exacerbated after anti-cancer therapy. In June 2019, entrectinib also began to be covered by the NHI for use in the treatment of neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion-positive advanced/recurrent solid cancers. Through discussions during the Revision Committee meetings, it was decided to avoid referring to such organ-agnostic genomic-based treatment in the recommendation because: 1) HCC patients had not been included in the subjects of the clinical trials on pembrolizumab used for treatment of MSI-high solid cancers; 2) MSI-high is quite rare among HCC patients[11]; and 3) atezolizumab, which is an anti-PD-L1 antibody acting on the same pathway as pembrolizumab, is available for use. The recommendation also avoided referring to the use of entrectinib for treatment of NTRK gene fusion-positive advanced/recurrent solid cancers because HCC patients had not been included in the subjects of the clinical trials concerned[12] and because NTRK gene fusion is quite rare among HCC patients[13]. However, this drug may serve as an alternative treatment in cases where these genetic anomalies are detected by the gene panel test with tumor tissue or blood, and standard therapy is difficult to apply.

■ References

CQ41 Is HAIC recommended for unresectable advanced HCC?

Recommendation

HAIC may be performed for advanced HCC accompanied by multiple intrahepatic lesions or vascular invasion, which are not indications for surgical resection, liver transplantation, locoregional therapy, and TACE. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

Despite the need for specific skills, many patients have been treated by HAIC in Japan. It allows highly concentrated anticancer drugs to be administered directly into the HCCs, preventing the systemic administration of a high concentration of drugs and thus suppressing the incidence of adverse effects. Here, we reviewed the recommendation of

HAIC for unresectable advanced HCC.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a newly created search query and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 63 articles. This was narrowed down to 28 in the first screening. Nine articles that each reported ≥ 50 HAIC cases were extracted in the second screening. In addition, 2 articles were hand-searched from those published after February 2020. With the inclusion of 7 articles (quoted in the Scientific Statement for CQ44 in the fourth edition) from the 26 articles adopted until the fourth edition, excluding those adopted only for the appendix tables of the fourth edition, a total of 18 articles are cited here for CQ41.

In a small-scale RCT, combination therapy with systemic administration of interferon and cisplatin arterial infusion significantly improved median overall survival compared with cisplatin arterial infusion chemotherapy or BSC alone[1]. Combination therapy with interferon and 5-FU arterial infusion also significantly improved overall survival compared with historical controls[2]. In a study using data from primary HCC cases recorded in the database from the nationwide follow-up survey of primary liver cancer by the Liver Cancer Study Group of Japan, treatment outcomes were compared between HAIC with 5-FU and cisplatin and BSC in two groups of patients matched by propensity score[3]. Compared with BSC, HAIC had a good treatment outcome (hazard ratio 0.60; $p < 0.0001$) even in patients with 4 or more nodules or portal vein tumor thrombus[3].

In a retrospective cohort study of HAIC and sorafenib in HCC patients, the response rate to HAIC was higher than that to sorafenib[4,5] (particularly higher in cases sensitive to TACE and vascular invasion positive[6]). In a meta-analysis comparing the outcomes of HAIC and sorafenib in advanced HCC cases, HAIC was more effective and resulted in better prognosis as compared to sorafenib[7]. In a retrospective analysis of the outcomes of HAIC and sorafenib therapy for advanced HCC cases matched by propensity score, there was no significant difference in prognosis between the two therapies in the studies conducted until 2015[8.9], while HAIC resulted in better prognosis than sorafenib in larger-scale cohort studies reported after 2016[10]. (particularly better in cases free of extrahepatic lesions[11] and cases free of extrahepatic lesions and vascular invasion positive[12]).

In a phase II trial designed to evaluate the add-on effect of HAIC with cisplatin in advanced HCC patients receiving sorafenib therapy, survival was longer following sorafenib + HAIC than following sorafenib monotherapy[13]. However, in a phase III trial evaluating the add-on effect of HAIC using 5-FU and cisplatin, there was no significant improvement in survival in the sorafenib + HAIC group as compared to the sorafenib

monotherapy group[14]. In another phase III trial evaluating the add-on effect of HAIC using FOLFOX in patients with advanced HCC accompanied by portal vein tumor thrombus, the prognosis was better in the sorafenib + HAIC group than in the sorafenib alone group[15].

Other than these studies, a retrospective analysis comparing the outcomes of HAIC in patients with HCC accompanied by extrahepatic metastasis revealed better prognosis in cases with non-pulmonary metastasis than in cases with pulmonary metastasis[16]. In another retrospective analysis comparing the outcomes of HAIC in HCC patients by hepatic reserves, the prognosis was better in cases Child-Pugh score lower than 8 than in cases with the score ≥ 8 or 9[17,18].

■ Explanation

Eleven articles adopted in the current edition mostly reported analyses of the outcomes of HAIC and sorafenib therapy for advanced HCC cases. To be specific, 9 articles were trials adopting sorafenib as a control in comparison to HAIC. Seven of them simply compared outcomes of HAIC with sorafenib therapy, and the remaining 2 articles (RCTs) compared sorafenib + HAIC as with sorafenib monotherapy. Eight of the 9 articles demonstrated better outcomes of HAIC as compared to sorafenib therapy.

The Explanation in the fourth edition states: “To verify the prognostic benefits of HAIC, it is desirable to conduct high-quality comparative studies that use molecular-targeted drugs like sorafenib as a control, but the difficulty associated with this means that there have been no such studies carried out as yet.” Facing difficulty in carrying out such a comparison, the Revision Committee adopted 2 RCTs. Both were designed to evaluate the add-on effect of HAIC in advanced HCC patients receiving sorafenib therapy. One of them reported: “In cases accompanied by portal vein tumor thrombus, the prognosis was better after sorafenib + HAIC than after sorafenib monotherapy.” The other showed: "The survival was not significantly improved by sorafenib + HAIC as compared to sorafenib monotherapy.”

The articles simply comparing HAIC with sorafenib therapy often report that the prognosis of patients free of extrahepatic lesions or vascular invasion positive is better following HAIC than following treatment with sorafenib alone.

Some RCTs, however, failed to demonstrate superiority of HAIC to sorafenib therapy. Still more, the reports demonstrating better outcomes of HAIC as compared to sorafenib monotherapy often limited applicability of this finding to patients satisfying “conditions” such as “accompanied by portal vein tumor thrombus,” “free of extrahepatic lesions” and “vascular invasion positive.” Reflecting this fact, the current revision modified the

recommendation in the fourth edition “HAIC may be performed for advanced HCC accompanied by progressive intrahepatic lesions ---” (Weak Recommendation) into “HAIC may be performed for advanced HCC accompanied by multiple intrahepatic lesions or vascular invasion ---.” The decision as to the strength of recommendation was assigned to voting by the Revision Committee members.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “HAIC may be performed for advanced HCC accompanied by multiple intrahepatic lesions or vascular invasion, which are not indications for surgical resection, liver transplantation, locoregional therapy and TACE”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
15.0% (3 members)	85.0% (17 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 20 members (abstention because of COI: 3 members)

■ References

CQ42 How should tumor response to drug therapy be assessed?

Recommendation

Tumor response to drug therapy should be assessed using RECIST or modified RECIST. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

RECIST, which assesses tumor shrinkage in one direction, is often used to evaluate treatment response to conventional chemotherapy[1,2]. However, typical HCC is hypervascular, and the response of HCC to treatment is sometimes expressed as reduction in intratumoral blood flow. So, modified RECIST (mRECIST) specific to HCC has also been used[3]. Here, we investigated the recommendation for assessing the response of HCC to drug therapy, taking into consideration the methods employed in RCTs for assessing the response of 6 efficacy-endorsed drug therapy regimens, i.e., combined atezolizumab

+ bevacizumab[4], sorafenib[5,6], lenvatinib[7], regorafenib[8], ramucirumab[9,] and cabozantinib[10].

■ Scientific Statement

A literature search conducted with a publication date between July 1, 2016 and January 1, 2020 extracted 52 articles. This was narrowed down to 15 in the first screening, focusing on RCTs. This was narrowed further to 5 articles in the second screening. Two RCTs were additionally adopted by review of the articles adopted in the fourth edition. With the addition of one RCT and 7 articles on methods for response evaluation extracted by hand search, a total of 15 articles are cited for CQ42. The articles involving retrospective analysis adopted in the fourth edition were excluded from the current edition. Among the criteria for assessment of response to drug therapy in general, RECIST1.1 is currently the most commonly used[2]. This set of criteria is designed to evaluate tumor shrinkage in one direction, covering 2 lesions at maximum per organ, without considering intratumoral blood flow reduction. However, the criteria used more often to determine the tumor response of HCC are the mRECIST[3], EASL[11], RECICL[12], and Choi criteria[13], which evaluate decreases in intratumoral blood flow as well. Recently, iRECIST, which also considers a definite assessment of cancer progression, has also begun to be used following the clinical introduction of immune checkpoint inhibitors[14]. Table 1 lists the methods employed for assessing HCC response to 6 efficacy-endorsed drug therapy regimens in 7 RCTs[4-10].

In all of these 7 studies, RECIST was used for response assessment. In the 3 studies on combined atezolizumab + bevacizumab, lenvatinib and regorafenib, mRECIST was additionally employed.

■ Explanation

When sorafenib was clinically introduced as standard therapy for HCC, the importance of assessing reduction in intratumoral blood flow was also pointed out, partly because tumor shrinkage is difficult to achieve with this type of cancer[15]. Among others, lenvatinib treatment often leads to the disappearance of high intensity of the tumor, and there arose many voices recommending a check for this change in the evaluation of HCC response to this drug. As a result, mRECIST also began to be used[7]. The fourth edition recommended using criteria that consider the intratumoral blood flow. However, following the recent clinical introduction of combined immunotherapy such as atezolizumab + bevacizumab therapy[4], tumor shrinkage can be expected even in cases of HCC, resulting in a voice that RECIST solely assessing tumor shrinkage without considering the disappearance of intratumoral blood flow will suffice. RECIST requires

only simple measurement, which is less likely to cause inter-examiner errors, and thus allows easy comparison among different studies. We can also expect tumor shrinkage from drug therapy for HCC. With this in mind, the use of RECIST or mRECIST for assessing response to drug therapy is recommended.

Table 1. Methods for assessment of the response of unresectable HCC to drug therapy (68)
Anti-cancer drug/Regimen
Method 1
Method 2
Study
Reference
(69)
Sorafenib
Sorafenib
Lenvatinib
Atezolizumab + Bevacizumab
Regorafenib
Ramucirumab
Cabozantinib

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Treatment response to drug therapy should be assessed using RECIST or modified RECIST”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
95.5% (21 members)	4.5% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 3 members)

■ References

Chapter 8:
Radiation Therapy

● Introduction

Radiotherapy can be characterized by minimal invasiveness and stress-less adaptability even for elderly patients and patients with complications. It is currently selected as a means of radical treatment for many types of malignant neoplasm and is used extensively also for treatment aimed at alleviating the tumor-caused symptoms.

Until around the 1970s when two-dimensional irradiation using fluoroscopy for treatment planning had prevailed, radiotherapy for HCC had been applied seldom. This was because precise targeting of the intrahepatic tumor was difficult with the technology in those days, forcing irradiation to a wider area of the lesions and posing a concern over the risk of liver damage arising from high-dose curative irradiation.

Three-dimensional conformation radiotherapy began to be applied around the 1980s. With this technique, the tumor within the liver can be identified three-dimensionally by CT scan, thus contributing to marked decrease of the intact liver volume exposed to unnecessary irradiation. It simultaneously enabled quantitative evaluation and prediction of the risk for hepatopathy with the use of dose volume histograms. As a result, radiotherapy began to be applied, with major targets set at cases difficult to treat with other treatment methods (e.g., vascular invasion-positive HCC). However, it was still difficult in those days to attempt complete local control by radiotherapy alone.

In recent years, advances in computer technology have enabled improvements in treatment planning algorithms, accompanied by development of intensity modulated radiotherapy (IMRT; enabling dose concentration tailored to the tumor morphology), high-precision guiding with 3-dimensional images and timeline-based countermeasures against respiration-caused bodily movements during radiotherapy. These improvements, combined with technological innovations related to medical devices, have enabled reducing the radiation dose to surrounding intact tissues while precisely identifying the changing tumor location and applying a curative dose to the lesions. New techniques of radiation developed include stereotactic body radiation therapy (SBRT) which can precisely apply radiation at a single dose higher than that of conventional fractionated radiotherapy (2 Gy/dose) as well as particle radiotherapy (proton beam therapy, heavy-ion radiotherapy). These new techniques have been utilized for various diseases and conditions also in Japan. For radical treatment of HCC, SBRT and particle radiotherapy are predominantly used from the viewpoint of a balance between dose distribution and liver damage.

In the previous edition, radiotherapy for HCC was divided into two categories, i.e., SBRT/particle radiotherapy as high-intensity modalities aimed at complete local control and three-dimensional conformation radiotherapy (ordinary fractionated radiotherapy) as auxiliary therapy for patients receiving surgery, TACE or the like. A new feature of the systematic review during the current revision lies in that there were data from RCTs comparing SBRT or particle radiotherapy with other standard therapies (percutaneous ablation, TACE, etc.) and the articles dealing with such comparison based on propensity score. None of these studies or reports demonstrated inferiority of SBRT or particle radiotherapy to existing standard therapies, and they were shown to be comparable (superior in some endpoints) to the standard therapies. Considering these findings and the expectation of further evidence accumulated from now on, the high-precision radiotherapy by means of SBRT or particle radiotherapy is adopted in a CQ, in continuation from the fourth edition (2017 version). Meanwhile, three-dimensional conformation radiotherapy, which is slightly lower in control rate because of lower dose intensity, has been deleted from the CQ in the current edition after discussions at the Revision Committee, in view of the fact that the number of reports on this modality has decreased considerably under the trend of its replacement by SBRT and particle radiotherapy aimed at complete local control.

Radiotherapy for metastatic tumors has been usually applied regardless of the primary site of tumor. Although there is little evidence specific to HCC, the CQ on bone metastasis and brain metastasis is adopted in a CQ, in continuation from the fourth edition, in view of the fact that the Guidelines will be utilized by a broad range of clinicians.

It is clinically known that certain time is taken until tumor shrinkage is achieved after radiotherapy for HCC and that the speed of shrinkage varies among individual cases. So, a new CQ about the method for response assessment after radiotherapy has been adopted, based on the awareness that an idea/view differing from that for other treatment methods seems necessary for radiotherapy.

The systematic review during the current revision revealed the availability of data from RCTs comparing radiotherapy aimed at radical treatment with other standard therapies as well as abstracts showing such a comparison based on propensity score. This suggests that the evidence for radiotherapy in this field is being established. Clinical studies on combination of drug therapy and radiotherapy and so on are now under way, allowing us to expect that the roles of radiotherapy in the treatment of HCC will be further clarified from now on.

CQ43 Which patients are eligible for stereotactic body radiotherapy?

Recommendation

Stereotactic body radiotherapy may be performed in patients with 1-3 HCCs difficult to treat with resection or percutaneous ablation, Child-Pugh A/B (score 7) liver function and tumor diameter ≤ 5 cm, regardless of presence/absence of vascular invasion. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a radiation therapy method that precisely delivers a high dose per fraction to a localized target tumor in a small number of fractions. It can achieve higher local control and reduce the adverse events in the surrounding organs as compared to conventional fractionated radiotherapy. SBRT is also applicable to HCC cases difficult to undergo surgery or percutaneous ablation for medical reasons (surgery: e.g., intolerable, percutaneous ablation: e.g., target tumor too close to the large vessel, bile duct or diaphragm, target tumor invisible on ultrasonography)[1]. Because of these advantages, SBRT has recently been becoming popular as a mean of local treatment of HCC. In this CQ, which HCC patients are eligible for SBRT were reviewed. Although this CQ pertains to the indications for SBRT, the methods for dose fractionation and prescription for SBRT are also described, with the expectation that the Guidelines are referred to by clinicians when performing SBRT.

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ48 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 235 articles. This was narrowed down to 50 in the first screening. Then, the content of each article was examined, and 4 articles were extracted in the second screening (3 articles of phase I or II trials on SBRT for HCC and 1 article of a meta-analysis). With the addition of 5 articles on phase I or II trials from the fourth edition and one article on RCT comparing sorafenib with conventional fractionated radiotherapy with TACE for HCC with vascular invasion extracted by hand search, a total of 10 articles[2-11] are cited for CQ43.

Eight articles on phase I or II trials[2-9] among these 10 articles yielded the following findings.

The 2-/3-year local control rate was 94.6-97%/90-96.3%, and the 2-/3-year overall survival rate was 68.7-84%/66.7-76%[2-4,6,9], respectively, in the articles reporting 2-year

or longer outcomes in all patients with HCC who underwent SBRT.

With regard to the number of tumors eligible for SBRT, only patients with solitary HCC were treated in 3 articles[2,3,9], and patients with 1 to 3 or 4 HCCs were treated in 2 articles[5,8]. The remaining 3 articles imposed no restriction on the number of HCCs[4,6,7] , and 2 of them reported the number of HCC treated with SBRT, with up to 2 or 3 HCCs treated[4,6].

With regard to eligibility for surgery or percutaneous ablation, 7 articles applied SBRT to patients judged difficult to receive surgery or percutaneous ablation for medical reasons[2-8], and the remaining article applied SBRT to patients judged difficult to receive surgery or percutaneous ablation for medical reasons or having refused to receive these treatment methods[9].

With regard to liver function, 2 articles applied SBRT only to patients with Child-Pugh A liver function[2,7]. The remaining 6 articles applied it to patients with Child-Pugh A or B liver function[3-6,8,9,] including 5 articles which applied SBRT to patients with Child-Pugh A or B (score 7) liver function[4-6,8,9]. Grade 3 or higher elevation of hepatobiliary enzymes was 1.7-28.6%[2,4-7,9] , and an increase of Child-Pugh score by 2 or more after SBRT was 1.7-34.3% [2,4,5,9]in the reports of SBRT applied to patients with Child-Pugh A or A/B (score 7) and involving analysis of adverse events in all patients enrolled.

With regard to the tumor size, 4 articles applied SBRT only to HCCs not exceeding 4-6 cm[2,3,8,9] and the remaining 4 articles applied it to HCCs not exceeding 10-15 cm or without imposing any size restriction (applicable also to giant HCCs)[4-7]. With regard to the total of tumor diameters in individual patients, one of the 5 articles applying SBRT to multiple HCCs imposed a restriction of 1-3 HCCs with the total diameter not exceeding 6 cm[8]. The remaining 4 articles imposed no restriction on the total of tumor diameters[4-7].

Total dose, dose per fraction, and dose prescription methods of SBRT varied among reports[2-9]. The total dose was 24-60 Gy, the dose per fraction was 4-20 Gy, and the number of fractions was 3-6[2-9].

In a RCT involving HCC patients with vascular invasion (portal vein tumor thrombus and/or hepatic vein tumor thrombus), the conventional fractionated radiotherapy with TACE group showed significantly higher progression-free survival rate at 12 weeks after treatment (86.7% vs. 34.3%, $p < 0.001$), response rate at 24 weeks after treatment (33.2% vs. 2.2%, $p < 0.001$), and median overall survival (55.0 weeks vs. 43.0 weeks, $p = 0.04$) as compared to the sorafenib group[10].

A meta-analysis of prospective and retrospective reports on vascular invasion (portal vein tumor thrombus) positive HCC patients (only retrospective reports for the SBRT group) revealed a significantly higher response rate in the SBRT group than in the conventional fractionated radiotherapy with/without TACE group (70.7% vs. 51.3%, $p = 0.031$)[11].

■ Explanation

Regarding the outcome of HCC treatment with SBRT, multiple prospective studies revealed a high local control rate (at 2/3 years: 94.6-97%/90-96.3%) and a high overall survival rate (at 2/3 years: 68.7-84%/66.7-76%)[2-4,6,9]. In most of these prospective studies, SBRT was applied to patients judged difficult to receive surgery or percutaneous ablation[2-8], suggesting that SBRT provides a valid means of local treatment for those patients. Furthermore, many of the prospective studies reported a high local control rate with SBRT applied not only to local treatment-naïve HCC cases but also to TACE refractory cases and cases of recurrence after local therapy with radiofrequency ablation (RFA), TACE, surgery, etc.[3-8]. This suggests that SBRT is indicated well also in cases refractory or recurrent after local therapy as salvage therapy. There is no published RCT reporting outcomes comparing SBRT with local treatments other than radiotherapy, chemotherapy, and observation. In studies involving retrospective comparison of the outcome of SBRT and RFA using propensity score matching, with the BCLC-factor serving as a matching factor, SBRT was reported to achieve significantly better local control and similar survival compared to RFA[12,13]. These results suggest that SBRT is comparable to RFA in terms of efficacy. Regarding HCC with tumor diameter ≥ 2-3 cm, better local control with SBRT than with RFA has been suggested by multiple retrospective propensity score-matched analyses[13,14]. Furthermore, retrospective analyses of the outcome of SBRT and TACE with propensity score matching revealed significantly better local control[15-18] and overall survival[15,17,19] with SBRT than with TACE, suggesting that SBRT is more effective as a means of local treatment for HCC than TACE.

No strict criteria have been established for the number of HCC tumors that are indicated for SBRT. SBRT was applied to cases with multiple lesions in many of the prospective studies,[4-8]. The majority of those studies limited the number of tumors to four or less. The largest number of tumors treated in those studies was up to four.[5]. Considering the number of HCC tumors in the prospective studies and the consistency with the Guidelines' treatment algorithm, the Revision Committee decided to recommend cases of 1-3 HCCs as an indication of SBRT.

Since liver dysfunction is one of the adverse events arising from SBRT, the liver function should be taken into account when considering the indication for SBRT. Most prospective studies have treated HCC patients with Child-Pugh A/B (score 7) and reported liver dysfunction after SBRT with low severity and frequency[2,4-7,9]. Therefore, the Revision Committee decided to recommend Child-Pugh A/B (score 7) as the liver function requirement for performing SBRT safely. In addition, because high-dose irradiation to the

gastrointestinal tract may cause bleeding, ulceration, or perforation[1,20], the distance between the target tumor and the gastrointestinal tract should be taken into account when considering whether SBRT can be performed and the dose fractionation.

There are no strict criteria also on the HCC size indicated for SBRT. In some prospective studies, SBRT was applied even to giant HCC with size over 10 cm[4-7]. In the prospective studies reported from Japan, on the other hand, SBRT was applied to HCC with tumor diameter not exceeding 4-5 cm[3,9]. Bearing in mind this finding and the NHI's coverage of SBRT in Japan (covering only HCC with diameter not exceeding 5 cm), the Revision Committee decided to recommend HCC with tumor diameter not exceeding 5 cm as an indication for SBRT. As the number and tumor size of HCC treated with SBRT increase, the irradiation dose to the normal liver tends to be higher. Therefore, it is essential to perform SBRT under appropriate dose constraints that consider the dose to the normal liver.

There is no strongly recommended dose fractionation or dose prescription method for SBRT for HCC. From Japan, Takeda et al. reported a single-center phase II study of SBRT in 35-40 Gy/5 fractions for HCC[3], and Kimura et al. reported a multicenter phase II study of SBRT in 40 Gy/5 fractions (STRSPH study)[9], respectively. Dose prescription in both studies was designed to cover 95% of the planning target volume (PTV) at the prescribed dose, fitting the isodose line of 60-80% (the former study) or 70% (the latter study) of the maximum dose to the PTV periphery.

Conventional fractionated irradiation with/without TACE for HCC with vascular invasion has been performed, and results of several prospective studies have been reported[10,21-23]. Yoon et al. reported the results of an RCT that conventional fractionated irradiation with TACE achieved significantly better progression-free survival, median survival, and response rates than sorafenib for HCC with vascular invasion (portal vein tumor thrombus and/or hepatic vein tumor thrombus)[10]. Koo et al. reported in a prospective study that conventional fractionated irradiation with TACE achieved significantly better response rate (42.9% vs. 13.8%, $p<0.01$), progression-free survival rate (71.4% vs. 37.9%, $p<0.01$), and overall survival (median: 11.7 months vs. 4.7 months, $p<0.01$) than the historical control TACE group for HCC with inferior vena cava tumor thrombus.[21]. These findings suggest that radiotherapy may play a durable role in treating HCC with vascular invasion.

Recently, several retrospective studies of SBRT for HCC with vascular invasion have been reported[24,25]. Rim et al. conducted a meta-analysis of prospective and retrospective reports on HCC with portal vein tumor thrombus, reporting a significantly higher response rate in the SBRT group than in the conventional fractionated radiotherapy with

TACE group (70.7% vs. 51.3%, p = 0.031)[11] suggesting that SBRT more effective than conventional fractionated radiotherapy with TACE.
The Revision Committee discussed the recommendation for CQ43, considering that while SBRT has been reported to be highly effective for HCC, no RCTs have been reported to date showing that SBRT for HCC improves clinical outcomes compared to other local treatments, chemotherapy, or observation.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "Stereotactic body radiotherapy may be performed in patients with 1-3 HCCs difficult to treat with resection or percutaneous ablation, Child-Pugh A/B (score 7) liver function and tumor diameter ≤ 5 cm, regardless of presence/absence of vascular invasion", its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
8.7% (2 members)	91.3% (21 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ44 Which patients are eligible for particle radiotherapyy (proton beam therapy and heavy-ion radiotherapy)?

Recommendation
Particle radiotherapy (proton beam therapy and heavy-ion [carbon ion] radiotherapy) may be performed for HCCs that are not indicated for hepatectomy or percutaneous ablation. (Weak Recommendation, Evidence Level B)

■ Background
Charged particle beams have finite ranges, and because dose concentration is one of the physicochemical properties, compared with X-rays, charged particles deliver higher doses of radiation while also preserving liver function. Particle radiotherapy is now expected to provide a new alternative for locoregional treatment of HCC. Here, patients

likely to respond to this therapy were reviewed from the viewpoint of tumor features and patient background.

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ49 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query similar to the one used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 78 articles. This was narrowed down to 24 articles in the first screening and to 17 in the second screening based on the following inclusion criteria: RCTs or non-RCTs with recurrence-free survival or overall survival as the primary endpoint. With the addition of 1 RCT made public after the second screening and extracted by hand search and 18 articles from the fourth edition, a total of 36 articles are cited for CQ44.

Two RCTs were extracted. One of these articles describes a phase III RCT of proton beam therapy (70.2 Gy [relative biological effectiveness; RBE] in 15 fractions over 3 weeks) and TACE in 69 patients who had a clinical or pathologic diagnosis of HCC and met either the Milan criteria or University of California San Francisco (UCSF) transplant criteria. Interim analysis results showed a significantly higher 2-year local control rate in the proton beam therapy (88%) than in the TACE group (45%), even though there was no intergroup difference in the 2-year survival rate. Total days of hospitalization due to adverse events within 30 days of proton beam therapy or TACE was 24 and 113 days, respectively, indicating significantly fewer hospital days with proton beam therapy[1]. The other RCT was a phase III trial comparing proton beam therapy with RFA in patients with recurrent HCC (size $\leq$ 3 cm, tumor number $\leq$ 2). The local progression-free survival rate (a primary endpoint) was significantly higher in the proton beam therapy group (92.8%) than in the RFA group (83.2%), indicating non-inferiority of proton beam therapy to RFA[2].

The literature search extracted 9 prospective single-arm studies (six reporting the utility of proton beam therapy and 3 pertaining to heavy-ion radiotherapy)[3-10]. Most of these studies involved patients difficult to receive surgery or percutaneous ablation (including patients refusing such therapy). Proton beam therapy had a 2-year local control rate of 88-96% and a 5-year local control rate of 87.8-90.2%[3-7,11]. For heavy-ion radiotherapy, the 3- and 5-year local control rates were 81-95% and 90-95%, respectively[8-10]. A phase I study of proton beam therapy demonstrated the dose-dependency of local effect: the complete tumor response rate significantly improved as the radiation dose increased from 60 Gy (RBE) in 20 fractions to 66 Gy (RBE) in 22 fractions and then 72 Gy (RBE) in 24 fractions[11]. The overall survival rate after proton beam therapy was 59-66% at 2 years, 33% at 3 years, and 38.7-42.3% at 5 years[1,5-7,11], while the same parameter after heavy-

ion radiotherapy was 50% at 3 years and 25-36.3% at 5 years[8-10]. A single-center comparative study of proton beam therapy and heavy-ion radiotherapy reported no significant difference in local control rate or overall survival rate[12]. Three studies (using propensity sore, meta-analysis, etc.) reported comparison with X-ray therapy, demonstrating that particle radiotherapy caused less liver damage and improved the prognosis significantly[13-15].

Some retrospective studies suggested effectiveness against HCC with major vascular invasion, with the median survival of 13.2-22 months in cases with portal vein tumor thrombus[16-18], a 5-year survival rate of 34% in treatment-naïve HCC cases with major vascular invasion[19] and a 2-year survival rate of 64% in single HCC cases with inferior vena cava tumor thrombus[20].

As adverse events, hepatic failure, gastrointestinal disorders, rib fracture, pneumonitis, etc. have been reported. The incidence of Grade 3 or severer adverse events has been reported to be 3.2-8.1%[8-10,21-31]. According to multiple reports, liver function did not significantly exacerbate after this kind of therapy from the pre-treatment level[3,5,10,11,30]. Also in cases of HCC with a large diameter or located near the porta hepatis or the digestive tract, particle radiotherapy was safely administrated through adjustment of dose and field of irradiation, indicating no difference in prognosis depending on the location of lesions[21,30,32,33]. It has been reported that heavy ion radiotherapy was safely applicable also to elderly patients without causing acute adverse events, and there is no apparent deterioration in outcomes in patients with HCC complicated by sarcopenia[34,35]. Indocyanine green retention rate at 15 minutes (ICGR15) is an effective predictor of prognosis specifically in Child-Pugh A patients[36].

■ Explanation

Particle radiotherapy has been used to treat HCC since the 1980s. In the past, evidence for this therapy was limited because of a small number of institutions providing this therapy. In recent years, under the global trend of increase in the number of institutions providing this therapy, further better local control effects of particle radiotherapy have been endorsed by RCTs and prospective studies (Table 1).

Two RCTs demonstrated that proton beam therapy shortened the hospital stay period of HCC patients difficult to treat with resection or percutaneous ablation through manifestation of higher local control than TACE and that the therapy was non-inferior to RFA in terms of local effects on small-size HCC. Although studies at higher evidence levels are needed about the relationship of this therapy to other treatment methods, particle radiotherapy has been so far shown to have certain efficacy against HCC difficult

to treat with resection or percutaneous ablation. On the basis of such a finding and the low incidence of adverse events, the Revision Committee judged this therapy as recommendable.

Furthermore, usefulness of this kind of therapy in cases unlikely to be eligible for TACE (e.g., vascular invasion positive HCC and giant HCC) and vulnerable patients (e.g., elderly patients) has been shown in many retrospective observational studies, suggesting that particle radiotherapy may provide a valid alternative of treatment for these conditions to which availability of other curative treatment methods is limited. In all of these studies, Although the radiation dose of particle radiotherapy was higher than that adopted for X-ray radiotherapy in previous reports, , the incidence of adverse events was low.

Proton beam therapy differs from heavy-ion radiotherapy in terms of physical dose distribution, biological effects and the settings based on such parameters/features (e.g., total dose, number of fractions), but there is no evident difference between these two therapies in terms of the outcome of HCC treatment or the eligible conditions.

Table 1　Outcomes of prospective studies using particle therapy for HCC

(70)

Study design

Patients (n)

Dose per fraction (f)

Local control rate

Survival

Late adverse events

(71)

Proton therapy

Bush et al.[1]

Kim et al.[2]

Bush et al.[3]

Hong et al.[4]

Fukumitsu et al.[5]

Kawashima et al.[6]

Kim et al.[11]

Hong et al.[7]

Heavy particle therapy

Kato et al.[8]

Tsujii et al.[9]

Kasuya et al.[10]
(72)
Phase II clinical study
Phase I clinical study
Phase I clinical study
Phase I/II clinical study
Phase I/II clinical study
Phase II clinical study
Phase I/II clinical study
(73)
70.2 Gy (RBE)/15 f
66 Gy (RBE)/10 f
63 Gy (RBE)/15 f
58.05-67.5 Gy (RBE)/15 f
66 Gy (RBE)/10 f
76 Gy (RBE)/20 f
60 Gy (RBE)/20 f to 72 Gy (RBE)/24 f
45-75 Gy (RBE)/15 f
49.5-79.5 Gy (RBE)/15 f
48-70 Gy (RBE)/4-12 f
52.8 Gy (RBE)/4 f
52.8-69.6 Gy (RBE)/4, 8, 12 f
(74)
88% (2 years)
LPFS
92.8% (2 years)
85.8% (3 years)
83.0% (4 years)
60 of 76 patients
94.8% (2 years)
87.8% (5 years)
96% (2 years)
71.4-83.3% (3 years)
1 of 15 patients had recurrence at the margin
81% (3 years)
87% (3 years)

95% (3 years)
91.4% (3 years)
90.0% (5 years)
(75)
MST 30 months
PFS 48% (2 years)
OS 59% (2 years)

91.7% (2 years)
80.8% (3 years)
75.4% (4 years)

Median PFS 36 months

MST 49.9 months

38.7% (5 years)

66% (2 years)

42.3% (5 years)

33% (3 years)

25% (5 years)

26% (5 years)
35% (5 years)

50.0% (3 years)
25.0% (5 years)
(76)
Severe adverse events were rare; 2 patients were admitted for liver failure
None had ≥ Grade 3 adverse events
5 (of 76) patients had Grade 2 hematologic adverse events; none had significantly decreased liver function

4 patients had Grade 3 adverse events
3 patients had rib fracture; 1 patient had Grade 3 radiation pneumonitis; 8 patients had worsened CP class
8 patients had liver failure; no incidence of liver failure in 9 patients with ICGR15 < 20%
None had ≥ Grade 2 late adverse events; 4 patients had a decrease in CP score by 1 point
1 patient had Grade 1 gastrointestinal bleeding; 1 patient had Grade 5 gastrointestinal perforation
None had severe liver damage; none had a decrease in CP score by ≥ 2 points
(not listed)
(not listed)
4 patients had ≥ G3 non-hematological adverse events
(77)
MST, median survival time; PFS, progression free survival (rate/duration); OS, overall survival; LPFS, local progression-free survival rate; CP, Child-Pugh

Particle radiotherapy (proton beam therapy, heavy-ion radiotherapy) may thus be viewed as a minimally invasive treatment with high local effects applicable to HCC not indicated for standard locoregional therapy. Particle radiotherapy for unresectable HCC over 4 cm was approved for coverage by National Health Insurance system in Japan since 2022.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Particle radiotherapy (proton beam therapy and heavy-ion [carbon ion] radiotherapy) may be performed for HCCs that are not indicated for hepatectomy or percutaneous ablation”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
8.7% (2 members)	91.3% (21 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

CQ45 Is radiotherapy recommended for management of the symptoms of bone/brain metastasis from HCC?

Recommendation

1. Radiotherapy is recommended for management of the pain arising from bone metastasis. (Strong Recommendation, Evidence Level A)
2. Radiotherapy is recommended for patients with brain metastasis from HCC. (Strong Recommendation, Evidence Level A)

■ Background

There are many reports of RCTs where radiation therapy was administered for bone or brain metastasis without limiting the primary organ, suggesting that radiation therapy is the standard treatment. As far as solid tumors are concerned, there is no evidence to change the strategy of radiation therapy according to the primary organ or histological type. Here, we investigated the need for establishing treatment strategies specific to HCC.

■ Scientific Statement

This CQ is a continuation of CQ15-1 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query similar to the one used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 303 articles. This was narrowed down to 57 based on the article titles and abstracts in the first screening. Then, in the second screening, the content of these 57 articles was reviewed carefully to select 31 articles, including retrospective studies that evaluated radiation therapy for bone and brain metastasis from HCC as well as RCTs and systematic reviews/meta-analyses (primarily involving RCTs) of bone and brain metastasis of unknown primary. With the addition of 19 articles from the fourth edition, a total of 50 articles are cited for CQ45.

No clinical studies have reported high-quality evidence for performing radiation therapy for bone metastasis solely from HCC. However, RCTs and a meta-analysis of bone metastasis from organs other than the liver have consistently reported the efficacy of radiation therapy in managing the pain associated with bone metastasis[1-4], although few of these RCTs included HCC cases. Whereas some retrospective studies have shown the beneficial effect of radiation therapy on pain management in bone metastasis from HCC[5-9], others have reported lower treatment efficacy and the need for higher radiation doses compared with radiation therapy for bone metastasis from other organs[10-15]. This suggests that radiotherapy with a different dose fractionation scheme may be appropriate for bone

metastases from HCC from that for bone metastases from other organs. Because the prognosis is usually poor in HCC patients having bone metastasis[16,17], single-dose 8Gy irradiation with a short treatment period has also been attempted[18-25].
Similarly, no clinical studies have reported high-quality evidence for performing radiation therapy for brain metastasis solely from HCC. However, the appropriate combination of whole brain radiotherapy and stereotactic radiotherapy has been established as the standard based on the findings from RCTs and a meta-analysis of patients with brain metastasis in general[26-41]. Even though brain metastasis from HCC has been investigated only in retrospective studies, some studies have shown that radiation therapy extends survival compared with no treatment[42-46]. Following advances in systemic treatment techniques, molecular-targeted drugs and immune checkpoint inhibitors have recently begun to be used, and there is a report that the safety is not reduced by the use of these drugs in combination with radiotherapy for brain metastasis[47].

■ Explanation
Important points to note about distant metastasis are the management and prevention of local tumor-associated symptoms. Particularly in patients with brain metastasis, suppression of tumor growth is directly associated with survival and therefore establishing a proper treatment strategy is extremely important. There are consistent results from many RCTs that evaluated radiation therapy for bone or brain metastasis without limiting the primary organ. Generally, there is insufficient evidence to change the indications for radiation therapy or the dose-fractionation scheme according to the organs of primary site or histological type. As far as this point is concerned, treatment strategy has been established based on sufficient evidence. However, as stated in the Scientific Statement section, patients with distant metastasis from HCC were seldom involved in high-quality studies, suggesting that these findings may not be applicable to distant metastasis from HCC.
Only a few retrospective studies have analyzed bone or brain metastasis from HCC, and therefore evidence is limited; however, none have refuted the significance of radiation therapy. This suggests that indications for radiation therapy may be established using the criteria for bone and brain metastasis from organs other than the liver. However, compared with bone and brain metastasis from other organs, the outcomes of radiation therapy for bone and brain metastasis from HCC are generally poor, prompting some studies to propose the use of intensified radiation therapy. Yet there have been no reports of the superiority of radiation therapy dose fractionation scheme to date.
Following recent advances in radiotherapy techniques, it is now possible to apply SBRT

by which local anti-tumor effects of radiotherapy can be elevated by a high single dose. Although it is still controversial whether or not locoregional treatment of distant metastasis can improve the prognosis, SBRT deserves consideration because its use in patients with oligo-metastasis (cases where other lesions remain controlled) began to be covered by the NHI in 2020. Careful judgment of its indication is essential in individual cases because some studies demonstrated bone density reduction and increase of fracture following SBRT[49,50] despite a report that SBRT manifested a higher pain-relieving effect than ordinary fractionated radiotherapy[48].

At the Revision Committee meetings, there was a voice that the evidence level for radiotherapy should be B because few RCTs had been reported concerning bone metastasis or brain metastasis from HCC. However, in the absence of a retrospective study of HCC cases demonstrating an outcome contradicting the results of RCTs carried out regardless of the type of cancers, the Revision Committee adopted evidence level A after discussions.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Radiotherapy is recommended for management of the pain arising from bone metastasis”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
91.7% (22 members)	8.3% (2 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

◎ Regarding the statement of recommendation 2 “Radiotherapy is recommended for patients with brain metastasis from HCC”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
87.5% (21 members)	12.5% (3 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

■ References

CQ46 How should treatment response to radiotherapy be assessed?

Recommendation

Dynamic CT or dynamic MRI is recommended when assessing treatment response to radiotherapy, thereby defining local control as no increase in the size or in early enhancement of the treated lesion for 6 months or longer. (Strong Recommendation, Evidence Level B)

■ Background

RECIST1.1, designed to evaluate tumor shrinkage, has been widely used as the criteria for the assessment of the treatment response of solid tumors[1]. On the other hand, HCC, which is typically hyper-vascularized, does not necessarily show tumor shrinkage. For this reason, modified RECIST[2] and RECICL[3] which incorporate the tumor-necrotizing effect into evaluation have been used. However, when radiotherapy is applied to HCC, the tumor tends to remain on radiological evaluation after treatment, and the extent and speed of tumor shrinkage vary greatly, making it difficult to correctly assess the response to treatment with the existing criteria, and there is a concern for erroneous judgment as "treatment failure." Here, the criteria for assessment of response to radiotherapy were reviewed.

■ Scientific Statement

This CQ has been newly adopted in the fifth edition (2021 version). A literature search conducted with a publication date between January 1, 2010 and January 31, 2020 extracted 440 articles on "evaluation of the response to radiotherapy" or "prospective evaluation of the efficacy of radiotherapy." This was narrowed down to 33 in the first screening, focusing on articles closely related to these topics. Then, in the second screening, 4 articles dealing with the methods for assessment of treatment response using diagnostic imaging as well as 9 articles on prospective studies (involving 20 or more cases) specifying the methods for assessing the treatment response were adopted. With the addition of 2 important articles extracted by hand searching, a total of 15 articles[4-18] are cited for CQ46.

• Studies on response to radiotherapy

Kimura et al. chronologically evaluated changes on dynamic CT findings in 59 patients

(67 lesions) with HCC following SBRT. In approximately 30% of these cases, early enhancement remained to be seen also at 3 months after treatment, but decrease in blood flow was noted in most cases at 6 months[4]. Sanuki et al. also reported that when the response to SBRT in 42 HCC cases with early enhancement was assessed by dynamic CT using modified RECIST, the complete response rate increased over time (24%, 67% and 71% at 3, 6 and 12 months, respectively) and early enhancement persisted for 2 years or longer in some cases[5]. Mendiratta-Lala et al. evaluated the response after SBRT on dynamic MRI or CT in 6 patients who underwent liver transplantation and 4 patients with normalized tumor markers, reporting that early enhancement on diagnostic images remain even at 12 months after treatment despite pathological or serological control of the tumor, and that persistent blood flow did not necessarily indicate residual viable tumor[6]. In addition, the same group followed 62 patients with 67 lesions by MRI and reported that 25% of these patients showed complete response and 75% remained unchanged when assessed with modified RECIST at 3-6 months after treatment and that early intensity enhancement remained in 58% of the patients 12 months after treatement[7].

• Prospective studies on efficacy of radiotherapy

Literature search with the above-mentioned criteria extracted only articles on SBRT or particle therapy[8-16]. All of these articles used dynamic CT or MRI for assessment. RECIST served as the criteria for response assessment in 4 articles, and modified RECIST served in 5 articles. Only one of these articles set the “response rate” as an endpoint. The other articles calculated “local control rate” on the basis of the view that the absence of progression in treated lesions indicated local control.

■ Explanation

Because radiotherapy manifests its efficacy through inducing tumor cell damage (impairment of cell mitotic activity and subsequent cell death), necrosis and hypoperfusion do not necessarily occur soon after this therapy, unlike those changes seen after ablation or embolization. All of the articles employed in this revision to determine treatment efficacy after radiotherapy indicated that the tumor blood flow remained as long as 1 to 2 years, and that a long period of time was required to observe tumor shrinkage. For these reasons, it is difficult to assess the treatment response based on early enhancement, and it is desirable to define “local control” as absence of size increase (no progression) of the treated lesions when assessing the response to radiotherapy. When making assessment in this way, selection of criteria (RECIST, modified RECIST, etc.) is unlikely to affect the outcome. When “response rate” is evaluated, care needs to be taken of the timing for response evaluation. In view of the several reports suggesting that it

takes at least about 6 months to manifest the maximum response, and therefore it is desirable to set a sufficient period of time , based on an understanding of the features regarding the changes over time after treatment. The timing of imaging evaluation should be dynamic CT or MRI at intervals of 3-4 months (cf. CQ47). If there is a marked enlargement of the treated lesions, it is considered to be a “local recurrence” .
While dynamic CT or MRI is the basic evaluation modality for assessment, the usefulness of diffusion-weighted MRI not dependent on changes in tumor blood flow has also been reported[17,18], and is a subject for further studies.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “Dynamic CT or dynamic MRI is recommended when assessing treatment response to radiotherapy, thereby defining local control as no increase in the size or in early enhancement of the treated lesion for 6 months or longer.”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
95.5% (21 members)	4.5% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 22 members (abstention because of COI: 1 member)

■ References

Chapter 9:
Post-treatment Surveillance and Prevention and Treatment of Recurrent HCC

● Introduction

Despite immense advances made in therapeutic tools for HCC, the high rate of HCC recurrence even after curative therapy remains challenging for hepatologists to solve. On the other hand, a merit of HCC treatment is that the same treatment modality may be selected for the treatment of both primary and recurrent HCC and can be expected to produce some therapeutic effect. This is not the case with the treatment of other types of cancer. In other words, when treating HCC, the strategies used for recurrent HCC are as important as those used for primary HCC, and this point has been consistently emphasized since the first edition of the Guidelines.

Due to insufficient scientific evidence about the treatment of recurrent HCC, primary HCC was the key focus of the 2005 and 2009 versions of the Guidelines (first and second editions, respectively). “What is the most effective treatment for recurrent HCC?” in Chapter 3 on Surgery was the only CQ related to the treatment of recurrent HCC (“RQ” was used instead of CQ in the first edition), and the recommendation (second edition) was: “It is recommended that the treatment strategy for recurrent HCC is developed using the same criteria used for primary HCC. In other words, hepatectomy is the standard treatment modality for recurrent HCC, and repeat hepatectomy is recommended especially for patients with solitary HCC and good liver function (those with non-cirrhotic livers and Child-Pugh A liver function) (recommendation grade B)”.

However, with evidence growing on the treatment for recurrent HCC, the Revision Committee decided to create CQs related to clinical management following initial curative therapy. As a result, Chapter 8 “Post-treatment Surveillance, Prevention, and Treatment of Recurrence” was established in the 2013 version of the Guidelines (third edition). In the 2013 version, hepatectomy, percutaneous ablation, and liver transplantation were selected as curative treatment modalities, and three propositional CQs were established for each to address post-treatment follow-up (surveillance for recurrent HCC), preventive measures against recurrence, and the selection of treatment modalities for recurrent HCC. Thus, 9 CQs were newly established for the 2013 version, and a literature search of articles published even before June 2007 was conducted for these. Then, for several reasons, the 9 CQs were merged to generate 6 CQs for the third edition.

For the 2017 version (fourth edition), additional evidence for the 6 CQs was searched for in the literature that became available after the third edition was published. No additional

high-quality evidence was extracted for follow-up procedures after curative therapy. Therefore, the contents of the CQs remain similar to those in the third edition. The clinical significance of the use of cytotoxic anticancer drugs as a preventive measure against recurrence after curative therapy was almost completely refuted and the role of molecular targeted therapy in preventing recurrence of HCC was also refuted in the STORM (Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma) study. Accordingly, anticancer drug therapy is not actively recommended. In contrast, the introduction of DAAs means there has been steady progress in viral hepatitis treatment, which was primarily performed with interferon therapy at the time the third edition was published. Presently, there is insufficient evidence that DAAs directly prevent the recurrence of HCC through the management of hepatitis, but DAA use is at least expected to improve prognosis indirectly through maintenance and improvement of liver function. As for the prevention of recurrence after liver transplantation, the recommendation reflects study findings of effective postoperative management with mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors. In the third edition, CQs related to treatment options for recurrent HCC were separated for resection and percutaneous ablation groups. However, because these treatment modalities have one thing in common—that is, primary and recurrent HCCs are treated under almost identical treatment strategies—the CQs were merged into a single CQ in the fourth edition. As for the recurrence of HCC after transplantation, the third edition recommended resection whenever possible; the recommendation was modified slightly in the fourth edition to introduce molecular targeted therapy for unresectable HCC, in order to reflect the publication of studies using molecular targeted drugs.

In the 2021 version (fifth edition), CQ50 “How should patients be followed up after liver transplantation?” was newly established, because none of the 5 CQs in the fourth edition were about follow-up after liver transplantation. Furthermore, the order of CQs was rearranged: the first half of the CQs (CQ47, 48, and 49) are related to “after hepatectomy and percutaneous ablation” and the second half of the CQs (CQ50, 51, and 52) are related to “after liver transplantation”. As in the fourth edition, literature searches extracted only a small number of studies showing high-quality evidence; therefore, recommendations for CQ47, 48, and 49 related to “after hepatectomy and percutaneous ablation” and CQ51 related to “after liver transplantation” were almost unchanged from the fourth edition. As for the newly created CQ50 “How should patients be followed up after liver transplantation?”, although the second screening extracted only 1 article and did not extract any articles with high-quality evidence, the Revision Committee had no objection to the importance of “as in surveillance of extremely high-risk patients at onset, follow-

up with tumor marker tests and imaging-based screening" and decided to grade the recommendation "strong". In addition, in CQ52 "What treatment modalities are effective against recurrence after liver transplantation?", studies have shown the utility of mTOR inhibitors in patients with recurrent HCC after liver transplantation, and a new recommendation for the use of mTOR inhibitors was added to the recommendation in the fourth edition.

None of the 6 CQs in this chapter are supported by sufficient evidence. However, the quality of data has improved gradually since the fourth edition was published, and more evidence is expected to become available before the next revision.

CQ47 How should patients be followed up after hepatectomy and percutaneous ablation?

Recommendation

It is recommended that follow-up with tumor marker tests and imaging-based screening according to the surveillance for primary HCC in extremely high-risk patients. (Strong Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

Because of the high recurrence rate even after curative therapy, it is important to follow-up HCC carefully after hepatectomy or percutaneous ablation and select the most appropriate treatment modality after recurrence.

■ Scientific Statement

This CQ was established based on CQ51 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 356 articles. This was narrowed down to 14 in the first screening and to 9 in the second screening based on the following inclusion criteria: cohort studies or RCTs that described follow-up protocols and details of recurrent HCC (size, number, presence or absence of portal vein invasion). Along with the 12 articles from the fourth edition, a total of 21 articles are cited for CQ47 in the current edition. Unlike the surveillance of primary HCC, there is no literature with high-quality evidence that showed the optimal test methods and interval to detect recurrence after hepatectomy or percutaneous ablation. [1-21].

■ Explanation

The incidence of primary HCC is approximately 8% in patients with cirrhosis type C[1], who are at extremely high risk of developing HCC, whereas the recurrence rate of HCC after hepatectomy is ≥ 10% annually and increases to 70-80% over 5 years. In addition, a study that involved US and dynamic CT at 4-month intervals after percutaneous ablation showed a cumulative HCC recurrence rate of 18.6% at 1 year and 72.0% at 5 years[2]. There is currently insufficient evidence that the early detection of recurrence after hepatectomy or percutaneous ablation improves prognosis, but reports of long-term outcomes after these procedures consistently mention the implementation of repeat hepatectomy and percutaneous ablation. From the perspective of curative therapy, this suggests that post-treatment follow-up is as important as surveillance for primary HCC. Therefore, post-treatment follow-up should be strict enough to apply to the extremely high-risk group.

The surveillance algorithm proposed in the current Guidelines recommends regular screening with US and tumor markers every 3-6 months as the core surveillance protocol for patients at extremely high risk of developing HCC, with the addition of dynamic CT/MRI. In a previous study, US-based follow-up screening at 3, 6, 12, and 24 months after RFA detected 78% of cases of HCC recurrence[3]. Even though the diagnostic accuracy of contrast-enhanced US for intrahepatic recurrence after RFA is low compared with that of contrast-enhanced CT[4], follow-up screening with contrast-enhanced US may reduce the number of screenings with CT/MRI[5]. Therefore, a post-treatment follow-up protocol is recommended that consists of tumor marker testing every 3-4 months and screening with US (contrast-enhanced US) as well as dynamic CT or dynamic MRI (including Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI).

The rate of postoperative recurrence depends on risk factors such as the preoperative stage of HCC and the severity of fibrosis in the background liver. In patients with high preoperative risk (multiple HCCs ≤ 3 cm or solitary HCC measuring 3-5 cm) who underwent curative percutaneous ablation, overall survival was significantly better in the group with short follow-up intervals (< every 4 months) than in the group with long follow-up intervals (every 4-6 months), while overall survival was not different according to the follow-up interval in patients with low preoperative risk (solitary HCC ≤ 3 cm) who underwent curative percutaneous ablation[6]. In patients at high risk based on age and prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) who underwent hepatectomy or percutaneous ablation, the group with a follow-up interval of 3 months had significantly better overall survival than the group with a follow-up interval of 6 months, while overall survival was not different according to the follow-up interval in patients at low risk[7]. On the other hand, there was no difference in overall survival between patients

followed up every 2-4 months after curative resection and those followed up every 4-6 months, regardless of the level of risk based on preoperative tumor size, number, and microvascular invasion[8]. In consideration of screening cost and radiation exposure, it is impracticable to develop a screening program more rigorous than that described above.

In patients with extrahepatic recurrence, early detection can offer more treatment options, which in turn can improve prognosis. However, for patients without clinical symptoms, there is no recommendation as to which imaging modality to use at what frequency for extrahepatic tumor recurrence. CT, MRI, FDG-PET, and bone scintigraphy are considered when patients have clinical symptoms of extrahepatic metastasis such as pain in the extremities and neurological symptoms or when no intrahepatic recurrence is observed after tumor marker levels become elevated again.

The AASLD and EASL Guidelines describe methods used in follow-up surveillance for HCC recurrence after locoregional therapy, without citing references. The AASLD Guidelines state that imaging and AFP measurement should be performed after hepatectomy at least every 3-6 months (shorter intervals are considered during the first 1 year) and that CT or MRI should be performed after percutaneous ablation at least every 3 months during the first 1 year and at least every 6 months thereafter. The EASL Guidelines propose follow-up every 3-4 months during the first 1 year after curative resection.

In a long-term follow-up study of patients with ≥ 5-years of relapse-free survival after hepatectomy, recurrent tumors were significantly smaller on detection in patients who underwent CT-based screening every 6 months than those who underwent screening every 12 months (1.1 cm vs. 3 cm, respectively; $p = 0.045$)[9]. In addition, in patients who developed HCC recurrence ≥ 2 years after surgery, the percentage of patients who underwent potentially curative treatment was significantly higher and survival was significantly longer in the group that underwent regular (6-monthly) follow-up with imaging and AFP than in the group that did not[10]. The percentage of patients who received regular follow-up (≤ every 6 months) was significantly higher in the group that survived ≥ 10 years after curative resection than in the group that survived < 10 years, indicating that regular follow-up is an independent prognostic factor associated with ≥ 10-year survival[11]. Therefore, follow-up at ≤ 6-month intervals is recommended even in long-term recurrence-free patients.

In summary, follow-up consisting of imaging and tumor marker testing is recommended after hepatectomy or percutaneous ablation, according to the surveillance for primary HCC in extremely high-risk patients.

Although the literature search did not extract any articles with high-quality evidence

about markers that predict the risk of recurrence after hepatectomy or percutaneous ablation, some studies have shown that no decrease (non-response) in AFP or AFP-L3 fraction after treatment predicts recurrence[12-15], suggesting that non-response patients require careful follow-up.

In the meeting for finalizing recommendations, the Revision Committee decided that at least follow-up as in surveillance of extremely high-risk patients at onset is desirable considering the extremely high recurrence rate after curative treatment of HCC although the literature search did not extract any studies with high-quality evidence about follow-up procedures after hepatectomy or percutaneous ablation. The Revision Committee also decided to rate the strength of evidence C considering that the strength of evidence on the surveillance for primary HCC in extremely high-risk patients is rated B and that the target population is different in this CQ, and then took a vote.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "It is recommended that follow-up with tumor marker tests and imaging-based screening according to the surveillance for primary HCC in extremely high-risk patients", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
78.3% (18 members)	21.7% (5 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members

References

CQ48 What methods are effective for preventing recurrence after hepatectomy and percutaneous ablation?

Recommendation

In patients with HCC associated with viral hepatitis, antiviral therapy may effectively suppress recurrence and improve survival after hepatectomy or percutaneous ablation.
(Weak Recommendation, Evidence Level B)

Background

HCC has a high recurrence rate even after curative locoregional therapy. Survival is expected to improve through the prevention of recurrence. Here, we investigated the most effective preventive measures against recurrence.

Scientific Statement

This CQ was established by combining CQ28 and CQ52 in the fourth edition. A literature search conducted with a newly created search query and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 211 articles. This was narrowed down to 32 in the first screening and to 4 in the second screening based on the following inclusion criteria: RCT or meta-analysis exclusively of RCTs. A total of 40 articles, including 36 of the 38 articles from the fourth edition, are cited for CQ48.

Several RCTs evaluated postoperative adjuvant (cytotoxic) chemotherapy after curative hepatectomy, but only one reported improved recurrence-free survival[1]; the other RCTs had negative outcomes or reported poor prognosis due to worsening of liver function[2-4]. Similarly, RCTs that evaluated the effect of hepatic transarterial therapy, such as TAI and TACE, as postoperative adjuvant therapy specific to hepatectomy, mostly showed a significant improvement in recurrence-free survival but not in cumulative survival[3,5,6]. A recent RCT of patients after resection of HBV-positive HCC showed that postoperative TACE significantly improved recurrence-free survival (hazard ratio, 0.68) and 3-year survival rate (hazard ratio, 0.59)[7]. Improved cumulative survival was reported in a meta-analysis of hepatic transarterial adjuvant therapy, but differences in drug dosages and administration methods means the results should be interpreted with care[8]. As a special case, postoperative transportal therapy and TACE were effective in patients with HCC accompanied by portal vein tumor thrombus[9].

Some RCTs showed that interferon (α or β) therapy as adjuvant therapy after hepatectomy or percutaneous ablation effectively suppressed recurrence or improved survival in patients with HBV- or HCV-positive HCC[10-13], although these beneficial effects were observed in only a particular subgroup of patients in other studies[14,15]. Three meta-analyses of a small number of RCTs have all verified the efficacy of interferon α[16-18]. An RCT of HBV-positive patients who underwent R0 resection showed that adefovir improves recurrence-free survival and cumulative survival[19]. Treatment with nucleos(t)ide analogues after curative resection improved recurrence-free survival ($p = 0.016$) and cumulative survival ($p = 0.004$) even in patients with low HBV-DNA levels[20]. An RCT of 447 patients showed that the reduction rate of hepatitis B virus surface antigen

(HBs antigen), overall survival and recurrence-free survival were significantly better in the group that received a nucleos(t)ide analogue + peginterferon α for 48 weeks early after curative resection or percutaneous ablation (early combination group) than in the group that additionally received peginterferon α after 1 year of nucleos(t)ide analogue treatment (later combination group), nucleos(t)ide analogue monotherapy group and non-nucleos(t)ide analogue treatment group[21].

The application of molecular-targeted therapy as adjuvant therapy is expected. However, in 2015 the STORM study (a large-scale RCT of sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of HCC recurrence after hepatectomy or percutaneous ablation in 1,114 patients treated at 202 institutions worldwide) reported no significant difference in the median recurrence-free survival, which was the primary endpoint of the study, between the sorafenib group (33.3 months) and placebo group (33.7 months)[22]. Cumulative survival also did not differ significantly.

In a randomized trial, adoptive immunotherapy administered to prevent recurrence after curative therapy suppressed recurrence but failed to significantly improve survival[23]. In addition, after a 1996 report of significantly improved recurrence-free and cumulative survival with the administration of acyclic retinoids[24], an RCT was conducted with 401 patients divided into 3 groups to receive 300 mg/day peretinoin, 600 mg/day peretinoin, or placebo. The results showed the recurrence-free survival rate differed significantly between the 600 mg peretinoin and placebo groups[25]. At present, a phase III study of patients after curative treatment of HBV-positive HCC is ongoing. The results of 4 RCTs found no benefit of vitamin K administration as post-treatment adjuvant therapy[26-28]. A meta-analysis of acyclic retinoid and vitamin K showed a positive effect and no effect, respectively, as a vitamin analogue[29]. Whether survival is improved by long-term administration of branched-chain amino acids is currently unclear[30]. One RCT showed that combination therapy with branched-chain amino acids and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors suppresses recurrence, but the number of patients was small[31]. Another RCT showed suppression of recurrence with the cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam, but there was no significant change in the cumulative survival rate[32]. In addition, 2 RCTs showed improved recurrence-free survival and overall survival with adjuvant iodine-125 brachytherapy in patients with small HCC (≤ 3 cm)[33,34]. Furthermore, recurrence-free survival and overall survival were both improved in RCTs administering *Kampo* (Cinobufacini + Jiedu granules)[35], cytokine-induced killer cells[36], iodine-131-labeled metuximab[37], or Huaier granule[38] as postoperative adjuvant therapy. In contrast, no improvement in recurrence-free survival or overall survival was observed in an RCT of pre-hepatectomy TACE[39] or lymph node dissection accompanying hepatectomy[40].

■ Explanation

The extremely high HCC recurrence rate after curative resection or percutaneous ablation emphasizes the importance of preventing recurrence for long-term survival. Conventionally, antiviral therapy is performed in patients with HCC associated with HBV and HCV. RCTs of postoperative interferon therapy for HBV- or HCV-positive HCC have reported various findings, both positive and negative. In contrast, 3 meta-analyses reported improved recurrence-free survival or cumulative survival with interferon therapy performed after hepatectomy or percutaneous ablation, emphasizing its relevance. However, because some of the meta-analyses included results of prospective cohort studies as well as RCTs[18,19], the Revision Committee has decided to grade the recommendation weak as in the fourth edition. Because it is ethically difficult to conduct an RCT of DAA therapy in patients after curative treatment of HCV-positive HCC, no articles were extracted based on the inclusion criteria "RCT or meta-analysis exclusively of RCTs". Although 2 RCTs on the administration of nucleos(t)ide analogues other than adefovir in patients after curative treatment of HBV-positive HCC showed high-quality evidence, more studies are required to determine whether peginterferon should be additionally used early after surgery.

A literature search of articles related exclusively to hepatectomy (excluding percutaneous ablation therapies) extracted several RCTs on postoperative adjuvant therapies (including hepatic transarterial therapy such as TACE). However, because standard protocols have not yet been established irrespective of the route or procedure of administration, further studies are needed. Currently, clinical studies are ongoing to determine whether immune checkpoint inhibitors prevent recurrence after hepatectomy, percutaneous ablation, and TACE, and the results are awaited with interest.

RCTs individually evaluated the efficacy of vitamin K, adoptive immunotherapy, acyclic retinoid, COX2 inhibitors, branched chain amino acids, iodine-125 brachytherapy, and Huaier granule, but these treatments are not recommended because of either negative findings or the small number of RCTs conducted to date. No recommendable preoperative adjuvant therapies were identified.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "In patients with HCC associated with viral hepatitis, antiviral therapy may effectively suppress recurrence and improve survival after hepatectomy or percutaneous ablation", its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
28.6% (6 members)	71.4% (15 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 21 members (abstention because of COI: 3 members)

References

CQ49 What treatment modalities are effective against recurrence after hepatectomy and percutaneous ablation?

Recommendation

The treatment algorithm used for primary HCC is recommended for the treatment of recurrent HCC after hepatectomy or percutaneous ablation.

(Strong Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

With regard to the treatment response of HCC to hepatectomy, remarkable improvement was seen in the cumulative survival rate in the 1990s compared with the 1980s, but no significant improvement was seen in the recurrence-free survival rate after resection. This suggests that technological advances made in therapeutic modalities for recurrent HCC after the treatment of primary HCC contribute to improved long-term prognosis[1].

■ Scientific Statement

This CQ was established based on CQ54 in the fourth edition. A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 403 articles. This was narrowed down to 38 in the first screening and to 13 in the second screening based on the following inclusion criteria: RCTs or non-RCTs with experimental, placebo, and no-treatment (control) groups and recurrence-free survival or overall survival as the primary endpoint. Along with 9 of the 16 articles in the third edition (CQ55, CQ56) and 12 of the 13 articles selected in the second screening in the fourth edition, a total of 34 articles are cited for CQ49 in the current edition.

The 13 articles selected in the second screening in the current edition consist of 1 RCT, 10 non-RCTs (6 with appropriate adjustment for bias), and 2 meta-analyses, and many studies had large sample sizes compared with the fourth edition. However, the literature search did not extract any articles on the treatment of recurrent HCC after RFA, and the articles used in the fourth edition are cited for CQ49 in the current edition. One article on the treatment of extrahepatic lesions cited in the fourth edition was excluded because CQ14 on extrahepatic metastasis covers extrahepatic recurrence.

The rate of recurrence is said to be around 50% and 80% at 2 years and 5 years after hepatectomy for HCC, respectively. The first recurrence after hepatectomy for HCC is characterized by a high frequency of intrahepatic lesions (≥ 90%), most of which are solitary HCCs. Intrahepatic recurrence after hepatectomy is attributable to intrahepatic metastasis or to new HCCs arising from the remnant liver after resection (i.e., metachronous multicentric recurrence). The treatment strategy for metachronous multicentric recurrence is theoretically the same as that for primary HCC, provided there is no change over time in the risk of HCC in the background liver. However, because of the difficulty differentiating metachronous multicentric recurrence from intrahepatic metastasis based on clinicopathologic test results in daily clinical practice, the challenge is to distinguish the extent to which the treatment strategy for primary HCC should be modified.

Comparison of the outcome of treatment with that of no treatment in patients with intrahepatic solitary recurrence and comparison of the outcome of hepatectomy with that of other treatment modalities has only been done in retrospective cohort studies thus far, which suggests some selection bias exists in these studies. Accordingly, there is a bias in selecting cases indicated for each treatment modality. Some of these retrospective cohort studies performed multivariate analysis and found that, compared with no resection, repeat hepatectomy is an independent prognostic factor for survival[2,3]; however, it may be necessary to account for potential publication bias here. Prognostic factors in cases of repeat hepatectomy for recurrent HCC have been investigated in several dozen retrospective cohort studies or perioperative comparative effectiveness studies, and survival after repeat hepatectomy was comparable to that after resection for primary HCC at the same institution. If we assume that time from first resection to repeat hepatectomy was ignored in the comparisons, the favorable outcomes after repeat hepatectomy are thought to reflect selection bias among patients who underwent repeat hepatectomy. It is highly likely that resection is selectively performed in patients with recurrent HCC which is in fact due to metachronous multicentric occurrence, because patients are selected based on the eligibility criteria used for patients with primary HCC. The fact that time

from the first resection to recurrence (< 1 year or ≥ 1 year) and vascular invasion, as with the first resection, are prognostic factors in many studies of repeat hepatectomy seems to offer supporting evidence of the assumption mentioned above.

Main treatment modalities for intrahepatic recurrence after treatment of HCC include hepatectomy, RFA, TACE, liver transplantation, and drug therapy, and many studies have compared the outcomes of the treatment modalities. The literature search extracted only 1 RCT reporting that cumulative survival and recurrence-free survival are comparable between repeat hepatectomy and repeat RFA for HCC within the Milan criteria[4]. The outcomes of TACE for primary HCC and for recurrent HCC were comparable after propensity score matching of patient characteristics, suggesting that TACE clinical practice guidelines for primary HCC could be applicable to recurrent HCC[5].

Recurrent HCC after hepatectomy

Some studies have compared treatment modalities for recurrent HCC (intrahepatic solitary recurrence) after hepatectomy. Compared with no resection, repeat resection improved prognosis[2,3,6]. However, the proportion of patients with recurrence for whom surgery was indicated was only about 11-30%. Prognostic factors after repeat hepatectomy are the same as those for hepatectomy for primary HCC, namely vascular invasion, residual liver function, and number of tumors[2,3,6-9], although an association between short recurrence-free survival and poor prognosis has been consistently reported[2,3,6,8,9]. Two articles concerning the association between prognosis and treatment modalities for HCC recurrence after hepatectomy both reported that treatment modalities for HCC recurrence are prognostic factors[10,11]. Several studies have investigated the outcomes of RFA for recurrent HCC after hepatectomy, mostly reporting that prognosis depends on tumor diameter, AFP levels, and time from first resection to recurrence, as in the case of repeat hepatectomy[12]. Studies that compared hepatectomy and RFA for HCC recurrence after hepatectomy revealed comparable results between the 2 treatment modalities[13,14]. Four studies have compared the outcomes of hepatectomy and TACE (TACE + RFA): one study reported better outcomes with hepatectomy than with TACE in patients with up to 3 intrahepatic recurrent tumors[15], and a meta-analysis reported better outcomes with hepatectomy than with TACE[16]. Yagi et al. proposed indication criteria using a prediction scoring system based on age and tumor size and number: hepatectomy should be performed in patients with score 0, TACE should be performed in patients with score 2/3, and treatment modality should be determined according to liver function in patients with score 1[17]. A study that compared hepatectomy and TACE + RFA for recurrent HCC ≤ 5 cm revealed comparable results between the 2 treatment modalities[18].

On the other hand, studies that compared hepatectomy, RFA and TACE reported comparable results between hepatectomy and RFA and inferiority of TACE to hepatectomy and RFA[11,19]. A comparison of sorafenib with sorafenib + TACE-RFA showed that sorafenib + TACE-RFA can prolong survival time when compared with that achieved with sorafenib monotherapy[20]. A comparison of TACE with TACE + sorafenib revealed better outcomes with TACE + sorafenib in patients with BCLC intermediate stage recurrent HCC with microvascular invasion after hepatectomy and those with advanced-stage recurrent HCC (accompanied by portal vein tumor thrombus or extrahepatic metastasis)[21].

Recurrent HCC after percutaneous ablation

Rossi et al. examined 696 patients who repeatedly underwent RFA for recurrent HCC after percutaneous ablation and found that the cumulative incidence of first recurrence at 3 years and 5 years was 70.8% and 81.7%, respectively (yearly rate: local recurrence rate of 6.2% and nonlocal recurrence rate of 35%)[22]. In addition, overall survival was 67.0% and 40.1% at 3 years and 5 years, respectively, and disease-free survival was 68.0% and 38.0%, respectively.

Portolani et al. compared 36 patients who underwent hepatectomy for recurrence after percutaneous ablation (Group 1: PEI, n = 24; RFA, n = 12), 26 patients who underwent re-resection after hepatectomy (Group 2), and 31 patients who underwent percutaneous ablation after hepatectomy (Group 3) and found no significant differences in 1-year, 3-year, or 5-year overall survival (Group 1: 92%, 73%, and 43%; Group 2: 95%, 73%, and 31%; Group 3: 96%, 78%, and 41%, respectively)[23]. According to Okuwaki et al., nonlocal recurrence occurred in 51.3% (59/115 patients) who underwent RFA for HCC, and their 1-year, 3-year, and 5-year overall survival rates were 92.7%, 55.4%, and 43.7%, respectively[24]. Overall **s**urvival was also significantly improved in patients who underwent RFA for nonlocal recurrence compared with those who underwent TACE (3-year survival rate, 77.2% vs. 28.5%, respectively).

Two studies have compared surgery (including transplantation) and percutaneous ablation for recurrent HCC after percutaneous ablation[25,26]. Imai et al. found no significant difference in disease-free survival or cumulative overall survival between hepatectomy and RFA for recurrent HCC after RFA[25]. Although resection was recommended for local recurrence in some patients, long-term prognosis after RFA was also within the permissible range. Xie et al. found no significant difference in disease-free survival or overall survival between surgical resection (including transplantation) and RFA for recurrent HCC after RFA[26]. They concluded that RFA should be the first treatment

modality of choice for local recurrence after RFA, but in the case of contraindication, resection should be considered. Both studies showed that the outcomes of percutaneous ablation and surgical resection were comparable.

Recurrent HCC after hepatectomy or percutaneous ablation

The literature search extracted 3 articles that summarized cases of intrahepatic recurrence after hepatectomy or RFA for HCC. Eisele et al. found no difference in prognosis between RFA and re-hepatectomy for intrahepatic recurrence[27]. Chan et al. reported that prognosis was better after liver transplantation and hepatectomy than after RFA, and that liver transplantation is a valid choice when hepatectomy is not feasible[28]. Ma et al. reported that disease-free survival and overall survival were better after salvage liver transplantation than after re-resection for intrahepatic recurrence after hepatectomy or RFA[29]. They emphasized the importance of timely salvage liver transplantation because of the high rate of non-transplantable recurrence after re-resection.

Recurrent HCC after percutaneous ablation or TACE

The latest literature search extracted 1 article on recurrence after RFA or TACE. Orimo et al. found comparable short- and long-term outcomes of hepatectomy between patients with intrahepatic recurrence after RFA or TACE and HCC patients without preoperative treatment and concluded that hepatectomy is acceptable for patients with intrahepatic recurrence after RFA or TACE[30].

Liver transplantation for recurrent HCC

The overwhelming lack of deceased donors in liver transplantation has led to a novel transplantation method—salvage liver transplantation—being proposed to promote hepatectomy for primary HCC and liver transplantation for recurrent HCC within the eligibility criteria for transplantation (the Milan criteria). However, the ethical dilemma with this proposal is related to the discussion of whether hepatectomy or liver transplantation should be performed from the outset in patients with primary HCC who are eligible for both methods. This is discussed in another section. It is essential though to discuss here the pros and cons of liver transplantation for recurrent HCC that meets the eligibility criteria. The literature search extracted 3 studies (including 2 meta-analyses) that compared liver transplantation and hepatectomy for recurrent HCC. Liver transplantation for recurrent HCC was comparable to hepatectomy in overall survival, inferior in surgery-related complications, and superior in disease-free survival[31-33]. A study that compared hepatectomy, liver transplantation, RFA, TACE, and drug therapy in

patients with recurrent HCC after hepatectomy has reported comparable outcomes between hepatectomy and liver transplantation[34]. Considering the current overall survival rates and lack of donors, hepatectomy still remains an important treatment option for recurrent HCC.

Extrahepatic recurrence

For extrahepatic recurrence, see CQ14 on extrahepatic metastasis.

■ Explanation

The evidence about the treatment of recurrent HCC after hepatectomy or percutaneous ablation reviewed in the above Scientific Statement section includes no reports on treatment modalities significantly inconsistent with the treatment algorithm used for primary HCC, suggesting that the treatment algorithm used for primary HCC should be used for the treatment of recurrent HCC after hepatectomy or percutaneous ablation. However, treatment different from the treatment algorithm may be considered depending on the time to recurrence (e.g., early recurrence immediately after treatment of primary HCC).

In the meeting for finalizing recommendations, the Revision Committee decided to rate the strength of "the overall evidence on the recommendation" "C" because there are no reports on whether the treatment algorithm used for primary HCC suppresses recurrence or prolongs survival when used for recurrent HCC and because there are few relevant RCTs and meta-analyses; however, the treatment algorithm has few disadvantages and is often used for the treatment of recurrent HCC in daily clinical practice. Considering the above, the committee members casted their votes.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation "The treatment algorithm used for primary HCC is recommended for the treatment of recurrent HCC after hepatectomy or percutaneous ablation", its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
95.7% (22 members)	4.3% (1 member)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 23 members

References

CQ50 How should patients be followed up after liver transplantation?

Recommendation
As in follow-up after hepatectomy or percutaneous ablation, follow-up with tumor marker tests and imaging-based screening used for surveillance of extremely high-risk patients at onset are recommended.
(Strong Recommendation, Evidence Level C)

■ Background
Because HCC recurs at a certain rate even after liver transplantation, it is important to follow-up HCC carefully after liver transplantation and select the most appropriate treatment modality after recurrence.

■ Scientific Statement
This CQ was newly established in the fifth edition. A literature search conducted with a publication date between January 1, 2000 and January 31, 2020 and the keywords “hepatocellular carcinoma”, “liver transplantation”, and “surveillance” extracted 341 articles. This was narrowed down to 7 in the first screening and to 1[1] in the second screening based on the following inclusion criteria: studies that described imaging modalities for follow-up. Although the literature search did not extract any articles with high-quality evidence about the optimal method of follow-up after liver transplantation, the importance of follow-up was uncontroversial, and the Revision Committee decided to add “observational studies or RCTs that described follow-up protocols to detect recurrent HCC and recurrence rate” to the inclusion criteria. Of the articles cited for CQ51 or CQ52 on the prevention or treatment of recurrent HCC after liver transplantation, respectively, 11[2-12] met the above criteria. Along with the 11 articles and a retrospective observational study on a follow-up protocol[13] cited in one of the articles[12], a total of 13 articles are cited for CQ50.
In the early days of clinical application of liver transplantation, the results of liver transplantation for HCC were poor because of frequent recurrence. However, establishment of eligibility criteria for liver transplantation in patients with HCC such as

the Milan criteria resulted in transplantation outcomes comparable to those in patients without HCC. On the other hand, the cumulative HCC recurrence rate after liver transplantation is not low (12.5-21.4%)[1-13]. In addition, screening with imaging and tumor markers at least every 3-6-months is often used as the core follow-up method early after surgery[1-13], but there is no standard protocol.

A single-center retrospective study by Liu et al. evaluated the utility of the follow-up protocol (chest and abdominal CT or chest CT + abdominal MRI every 3 months for 5 years after surgery, and every 6 months thereafter) in 125 HCC patients (including 37 [29.6%] with HCC beyond the Milan criteria) who underwent liver transplantation[1]. During a mean follow-up of 84.3 months, 24 patients (19.2%) had recurrence: 14 (11.2%) had recurrence within 2 years, 9 (7.2%) had recurrence 3-5 years after surgery, and 1 (0.8%) had recurrence after 5 years. Frailty model analysis revealed no difference in recurrence-free survival between 3-month interval surveillance and up to 12-month interval surveillance. In addition, all but one of the 24 patients with recurrent HCC received additional treatment, and the median survival after recurrence was 14 months. They concluded that less frequent imaging surveillance reduces the burden on patients associated with imaging without compromising surveillance benefits. However, considering the high recurrence rate and poor prognosis after recurrence, the results should be interpreted with care.

In a single-center retrospective study by Hwang et al., 334 patients who underwent living donor liver transplantation for HCC were followed up with tumor marker measurements every 1-3 months, abdominal and pelvic dynamic CT + chest radiography every 3-6 months and, as an additional test, plain chest CT every 4-12 months for 5 years after liver transplantation and with regular blood tests and imaging thereafter[13]. The results showed that 68 of the 318 patients (excluding 16 who died perioperatively) had HCC recurrence (21.4%) during a mean follow-up of 77 months. In addition, 36 of 243 patients who underwent liver transplantation for HCC within the Milan criteria had recurrence: most of them (30 patients) had recurrence within 3 years and thereafter only 6 sporadic recurrences were observed. On the other hand, all recurrences occurred within 3 years in patients with HCC beyond the Milan criteria; and among these patients, 3 of 33 within the Asan criteria (up to 6 tumors $\leq$ 5 cm each) had recurrence, while 29 of 42 beyond the Asan criteria had recurrence, with a significantly higher recurrence rate in patients beyond the Asan criteria. They proposed a risk-based screening protocol for HCC recurrence and emphasized the importance of careful follow-up for 3 years after surgery in high-risk patients and the necessity of long-term follow-up even in patients within the Milan criteria.

■ Explanation

Although there is insufficient evidence that early detection of recurrence after liver transplantation improves prognosis, follow-up after liver transplantation is as important as that after other curative treatment modalities for HCC, because resection could be considered and an opportunity for systemic drug therapy may be available in cases of localized recurrence. The United States National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines propose follow-up with AFP measurement, CT, and MRI every 3-6 months for 2 years after liver transplantation and every 6-12 months thereafter, without citing references.

There is insufficient evidence about follow-up procedures after liver transplantation, and there was some debate as to whether the recommendation should be rated strong or weak in the Revision Committee. The Revision Committee took into account the following points: the recurrence rate after liver transplantation is approximately 20%; adherence to the eligibility criteria for liver transplantation lowers the recurrence rate; the recurrence rate decreases further 1 year after liver transplantation; and extrahepatic metastasis is a common recurrence pattern. The Revision Committee eventually concluded that evidence obtained from patients who underwent hepatectomy or percutaneous ablation can be extrapolated to follow-up after liver transplantation, because the NCCN guidelines recommend follow-up with imaging every 3-6 months for 2 years after liver transplantation and because the same methodology is used to detect recurrent HCC after liver transplantation and after hepatectomy or percutaneous ablation, although treatment modalities for recurrent HCC after liver transplantation may be different from those after hepatectomy or percutaneous ablation; and then took a vote.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “As in follow-up after hepatectomy or percutaneous ablation, follow-up with tumor marker tests and imaging-based screening used for surveillance of extremely high-risk patients at onset are recommended”, its adoption was strongly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
100% (25 members)	0% (0 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 25 members

As in follow-up after hepatectomy or percutaneous ablation, follow-up after liver transplantation should be strict enough to apply to the extremely high-risk group.

References

CQ 51 What methods are effective for preventing recurrence after liver transplantation?

Recommendation
After liver transplantation, management with mTOR inhibitors suppresses the recurrence of HCC.
(Weak Recommendation, Evidence Level C)

■ Background
This CQ corresponds to CQ53 in the fourth edition. One of the problems associated with liver transplantation in patients with HCC accompanied by cirrhosis and liver failure is the recurrence of HCC. Although immunosuppressants are essential for preventing rejection after liver transplantation, they may contribute to tumor progression. Here, we reviewed the effect of different post-transplantation management of immunosuppressants on the prevention of recurrence.

■ Scientific Statement
A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 108 articles. This was narrowed down to 11 in the first screening, from which 1 RCT, 1 meta-analysis, and 2 retrospective cohort studies (4 articles in total) were extracted. Along with the 14 articles from the fourth edition, a total of 18 articles are cited for CQ51 in the current edition.
A number of articles have recently reported on the utility of mTOR inhibitors with immunosuppressive and anticancer effects in the management of HCC recurrence after liver transplantation. Since around 2005, observational studies have suggested the possibility that mTOR inhibitors may reduce the recurrence rate of HCC after liver transplantation[1-4], but some studies do not support the possibility[5]. Geissler et al. conducted a multicenter collaborative RCT of the mTOR inhibitor sirolimus in 525 patients after liver transplantation[6]. In the sirolimus (n = 261) and non-sirolimus (n = 264)

groups, the 3-year recurrence-free survival rate after transplantation was 80.6% and 72.3%, respectively, and the 5-year recurrence-free survival rate was 79.4% and 70.3%, respectively, with statistically significant differences. However, there was no significant difference in recurrence-free survival or overall survival over the entire study period. Only the 1-year survival rate differed significantly (97.2% and 90.0%, respectively) in patients with HCC beyond the Milan criteria. Jeng et al. conducted a multicenter collaborative RCT to evaluate the safety and efficacy of the mTOR inhibitor everolimus[7]. A subgroup analysis of patients who had HCC before liver transplantation reveled that none of the 56 patients who received everolimus had HCC recurrence at 12 months after surgery, while that 8.1% of the 62 patients who did not receive everolimus had HCC recurrence.

In addition, a meta-analysis of the suppressive effect of sirolimus on HCC recurrence after liver transplantation revealed the sirolimus group had improved survival at 1 year (OR, 4.53; 95% CI, 2.31-8.89), 3 years (OR, 1.97; 95% CI, 1.29-3.00), and 5 years (OR, 2.47; 95% CI, 1.72-3.55) and reduced recurrence (OR, 0.42; 95% CI, 0.21-0.83) compared with the no-sirolimus group[8]. There was also no significant difference in post-transplantation complications, such as acute cellular rejection and hepatic artery thrombosis, between the 2 groups. A similar meta-analysis also revealed that sirolimus administration significantly reduced recurrence (OR, 0.30; 95% CI, 0.16-0.55), recurrence-related deaths (OR, 0.29; 95% CI, 0.12-0.70), and all deaths (OR, 0.35; 95% CI, 0.20-0.61) compared with calcineurin inhibitor (CNI) administration[9]. Furthermore, a recent meta-analysis reported that initiation of treatment with mTOR inhibitors including sirolimus and everolimus within 6 months of liver transplantation improves recurrence-free survival at 1-year (OR, 1.09; 95% CI, 1.01-1.08) and 3-years (OR, 1.1; 95% CI, 1.01-1.21) and overall survival at 1-year (OR, 1.07; 95% CI, 1.02-1.12), 3-years (OR, 1.1; 95% CI, 1.02-1.19), and 5-years (OR, 1.18; 95% CI, 1.08-1.29), with no significant increase in rejection[10].

On the other hand, CNI dosage and the association between CNI and recurrence have long been investigated. Vivarelli et al. retrospectively investigated 70 patients (7 had recurrence) who had undergone deceased donor liver transplantation and subsequent immunosuppression mainly with cyclosporine A (CyA), examining various factors such as within/beyond the Milan criteria, histological vascular invasion, and histological differentiation in HCC[11]. Based on multivariate analysis results, they concluded that exposure to high levels of CyA increases the possibility of recurrence. For each patient, they used the trapezoidal rule to calculate the area under the curve (AUC) of the CyA blood concentration versus the time course (CyA-AUC), and then calculated mean CyA

exposure by dividing the CyA-AUC by the time of exposure to CyA. In their subsequent study including patients treated with CyA (n = 79) and tacrolimus (n = 60), the same analyses using the cut-off values of 220 ng/mL for CyA and 10 ng/mL for tacrolimus revealed that overexposure to CNIs was associated with the rate of HCC recurrence[12]. Measurements of drug concentration in blood were consistent, and the multivariate analysis included various factors. However, death from other diseases was excluded, and there were no descriptions related to rejections. In a study by Rodríguez-Perálvarez et al., the mean 5-year recurrence rate was 22.0% in 36 patients with HCC within the Milan criteria who were exposed to high-dose CNIs (mean trough concentrations, > 10 ng/mL tacrolimus and > 300 ng/mL CyA), which was significantly higher than the rate of 7.0% in 106 patients exposed to low-dose CNIs[13].

■ Explanation

The recommendation in the third edition of the Guidelines was made based on reports that overexposure to CNIs is associated with recurrence of HCC after liver transplantation, and the recommendation was modified in the fourth edition because the utility of sirolimus had been verified by the RCT of mTOR inhibitors. Evidence supporting the utility of mTOR inhibitors was added to the current edition.

Immunosuppressants are absolutely necessary to prevent transplant rejection. Determining the type of immunosuppressant to choose and the blood concentration to maintain depend on the patient's pathological condition. It is common to avoid overdosing drugs so as to maximally prevent infection and side effects (e.g., kidney failure) attributable to lifelong immunosuppressants. However, this would amount to failing to see the wood for the trees if the transplanted organ were to be rejected merely because extremely low-dose immunosuppressants were used solely to prevent recurrence. Therefore, adjusting drug concentrations to suppress recurrence it is not a recommended strategy. Because mTOR inhibitors function as immunosuppressive anticancer drugs, they have potential as maintenance drugs after liver transplantation for HCC. Both an RCT[14] and a systematic review[15] have reported the utility of postoperative adjuvant therapy with cytotoxic anticancer drugs after liver transplantation for HCC, but the current Guidelines do not reflect this finding because of the lack of evidence on postoperative adjuvant therapy for HCC in Japan. Also, the current Guidelines do not reflect reports on a steroid-free immunosuppressive regimen after liver transplantation for HBV-related HCC[16] or interferon therapy[17] and perioperative administration of prostaglandin E1[18] after liver transplantation for HCV-related HCC because they were from retrospective single-center studies. Although the utility of mTOR inhibitors has been verified, they were covered by

the National Health Insurance system in February 2018 and therefore there is no long-term clinical experience. Considering the above, the committee members casted their votes.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation “After liver transplantation, management with mTOR inhibitors suppresses the recurrence of HCC”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
4.2% (1 member)	91.7% (22 members)	4.2% (1 member)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

References

CQ52 What treatment modalities are effective against recurrence after liver transplantation?

Recommendation

1. Recurrent HCC after transplantation may be resected if resectable or treated with drug therapy if unresectable.
(Weak Recommendation, Evidence Level C)
2. mTOR inhibitors may be administered to patients not receiving mTOR inhibitors.
(Weak Recommendation, Evidence Level C)

■ Background

This CQ corresponds to CQ55 in the fourth edition. HCC recurs at a certain rate after liver transplantation in patients with HCC, cirrhosis, and liver failure, but no treatment has been developed to address this problem. In general, treatment strategies are determined based on the patient’s condition at recurrence and the site of recurrence. Here, we discuss treatment modalities that are effective against recurrence after liver transplantation.

■ Scientific Statement

A literature search conducted with the search query used in the fourth edition and a publication date between July 1, 2016 and January 31, 2020 extracted 108 articles. This was narrowed down to 11 in the first screening, from which 2 retrospective studies on the administration of molecular-targeted drugs after recurrence were selected. Along with the 2 meta-analyses from the fourth edition, a total of 4 articles are cited for CQ52 in the current edition[1-4].

de'Angelis et al. performed a meta-analysis of 61 studies to search for and identify safe and effective treatment modalities for patients with recurrent HCC after liver transplantation[1]. The mean recurrence rate after liver transplantation for HCC was 16%, and the median time from transplantation to recurrence was 13 months (range, 2-132 months). The incidence of extrahepatic recurrence was 67%, and the median survival time after recurrence was 12.97 months. After resection, 27 patients with localized extrahepatic or intrahepatic recurrence had a median survival of 42 months, with no severe postoperative complications or postoperative death. In patients with systemic metastasis for whom resection was not indicated, the median survival was 12.1 months in 76 patients treated with sorafenib alone and 18.2 months in 68 patients treated with mTOR inhibitors. Major drug side effects were digestive symptoms, hand-foot syndrome, hypertension, and malaise, and adverse drug reactions resulted in dose reduction and therapy discontinuation in 42.1% and 9.6% of patients, respectively. Of 23 patients who received combination therapy with sorafenib and mTOR inhibitors, 6 had severe side effects and 4 died. In patients receiving other treatment modalities, the median survival was 11.2 months with TACE (n = 40), 5.79 months with systemic chemotherapy (n = 35), and 3.3 months with best supportive care (n = 54).

Mancuso et al. performed a meta-analysis of 17 studies to evaluate the safety and survival benefit of sorafenib for recurrent HCC after liver transplantation[2]. The median time from transplantation to recurrence was 13.6 months (range, 7-38.1 months), and the median frequency of intrahepatic recurrence, intra-/extrahepatic recurrence, and extrahepatic recurrence was 14.5%, 26.2%, and 56.8%, respectively. In patients treated with sorafenib, the median frequency of ≥ Grade 3 side effects was 16.1% for malaise, 18% for gastrointestinal toxicity, 22.5% for skin lesions, and 0% for cardiac events. Adverse drug reactions resulted in dose reduction and therapy discontinuation in 42.8% and 31.9% of patients, respectively. Because 2 of 113 patients who received combination therapy with mTOR inhibitors died (1.8%), caution must be observed when combining the two drugs. Survival status was listed only in 8 patients, whose mean 1-year survival rate was 63%

(18-90%).

After the publication of the above meta-analyses, Xu et al. reported that in patients who did not receive the mTOR inhibitor sirolimus as an immunosuppressant after living donor liver transplantation for HCC associated with cirrhosis, survival after HCC recurrence was significantly prolonged in the group that was switched to sirolimus after recurrence compared with the group that was not switched (median survival, 12 vs. 8 months; $p = 0.039$)[3]. In addition, Jung et al. evaluated the utility of sorafenib and mTOR inhibitors in patients with recurrent HCC after liver transplantation divided into 4 groups (139 who did not receive sorafenib or mTOR inhibitors, 16 who received mTOR inhibitors alone, 54 who received sorafenib alone, and 23 who received both sorafenib and mTOR inhibitors)[4]. Post-recurrence survival did not differ between patients receiving and not receiving sorafenib (hazard ratio, 1.25; 95% CI, 0.91-1.73; $p = 0.18$), while mTOR inhibitor administration significantly improved post-recurrence survival (hazard ratio, 2.25; 95% CI, 1.58-2.92; $p < 0.001$). In addition, there was no difference in post-recurrence survival between mTOR inhibitor subgroups receiving and not receiving sorafenib ($p = 0.26$).

■ Explanation

Liver transplantation involves the removal of neoplastic lesions as well as the background liver with chronic disease that is the underlying cause of the neoplastic changes, and the placement of the donor liver at the resection site. Any lesions occurring after liver transplantation are thought to be caused by disseminated cancer cells already circulating in blood. However, it is unclear whether intrahepatic recurrence is due to circulating disseminated lesions, hepatitis newly induced by grafts, or de novo malignant transformation accompanying the progression of cirrhosis. An increasing number of studies are reporting the treatment of recurrent HCC after liver transplantation, but none has been an RCT or large-scale prospective study to date. Therefore, the Revision Committee has decided to cite the meta-analyses of retrospective studies used in the fourth edition and 2 new retrospective studies that investigated the effect of mTOR inhibitors on prognosis after HCC recurrence, and to grade the recommendation “weak”. Comparison by treatment revealed that resection was the most effective treatment for intra-/extrahepatic solitary lesions, but due to relatively large bias associated with the type and site of recurrence and patient background, the phrase “if resectable” was added to the recommendation. Many studies have investigated TACE for the treatment of intrahepatic metastasis, and evidence is also accumulating about the treatment outcomes of RFA. Neither TACE nor RFA is associated with severe complications. However, given the

frequent need for not only duct-to-duct biliary anastomosis but also choledochojejunostomy in biliary reconstruction after liver transplantation, TACE and RFA may induce severe complications such as cholangitis and liver abscess. Therefore, TACE and RFA are not recommended in the current Guidelines.
In patients with completely disseminated metastases throughout the body, the molecular-targeted drug sorafenib extended the median survival time compared with systemic chemotherapy with cytotoxic anticancer drugs, but it was also associated with dose reduction and discontinuation of therapy due to adverse drug reactions. Also, combination therapy with the immunosuppressant mTOR inhibitors improves the median survival time. Therefore, switching to combination therapy with mTOR inhibitors may be considered for patients not receiving mTOR inhibitors. However, the safety and efficacy of combination therapy with sorafenib and mTOR inhibitors have not been established, and adverse events associated with the combination therapy include death; therefore, caution must be exercised when using the combination therapy. As for molecular-targeted drugs other than sorafenib, an observational study of regorafenib was reported; however, it was an uncontrolled single-arm study, and regorafenib is not recommended in the current edition[5]. Caution should be exercised when the immune checkpoint inhibitor atezolizumab is used in patients with a history of organ transplantation, because these patients were excluded from clinical studies, and because transplant rejection was observed in patients with a history of renal transplantation who received a similar drug, resulting in the categorization of transplant rejection as an important potential risk in the risk management plan (RMP). Because of the emergence of new drug therapies for advanced HCC, further study is needed to accumulate more evidence on the use of these drug therapies in patients with recurrent HCC after liver transplantation and to evaluate the prognosis.

Voting results

◎ Regarding the statement of recommendation 1 “Recurrent HCC after transplantation may be resected if resectable or treated with drug therapy if unresectable”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
4.2% (1 member)	95.8% (23	0% (0 members)	0% (0 members)

	members)		

Total voters: 24 members

Regarding the statement of recommendation 2 “mTOR inhibitors may be administered to patients not receiving mTOR inhibitors”, its adoption was weakly recommended by voting of committee members.

Strongly recommended to adopt	Weakly recommended to adopt	Weakly recommended not to adopt	Strongly recommended not to adopt
0% (0 members)	100% (24 members)	0% (0 members)	0% (0 members)

Total voters: 24 members

References

External Review of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma 2021

Keiji Sano*, Hiroyuki Isayama**, Shigehiro Kokubu***, Kentaro Sakamaki†, Kenichi Sugihara††, Hiroki Haradome†††

Purpose

As in the first to fourth editions, this fifth edition of the Guidelines was reviewed externally before publication. In 2002, the Japan Council for Quality Health Care launched the Medical Information Network Distribution Service (MINDS) project to promote the development of EBM guidelines. In 2014, the MINDS project defined clinical practice guidelines as follows: a document that assists the decision-making process of patients and healthcare professionals for highly important medical procedures, presenting systematic reviews of clinical evidence and grading recommendations to achieve the best treatment outcome and emphasizing the importance of the balance between benefit and harm for patients[1]. In light of the above definition, the role of the External Review Panel is to objectively assess the current edition of the Guidelines from various perspectives and to feedback the findings to the Guidelines. However, as in the fourth edition, the fifth edition of the Guidelines was externally reviewed immediately before publication with the expectation that the results summarized will serve as references for the next revision.

78

*Keiji Sano, Professor, Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

**Hiroyuki Isayama, Professor, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Juntendo University

***Shigehiro Kokubu, Center Director, Institute for Liver Disease Minimal Invasive Treatment, Shin-Yurigaoka General Hospital

†Kentaro Sakamaki, Associate Professor, Center for Data Science, Yokohama City University

††Kenichi Sugihara, Professor Emeritus, Tokyo Medical and Dental University

†††Hiroki Haradome, Professor, Department of Diagnostic Radiology, Kitasato University School of Medicine

Assessment methods

The External Review Panel consisted of 3 hepatologists (specialists in internal medicine, surgery, and radiology) who were not involved in this revision of the Guidelines, 2 non-

hepatologists (specialists in internal medicine and surgery) with expertise in developing clinical guidelines, and 1 biostatistician. The 6 appraisers independently rated the Guidelines and the scores were combined and analyzed.

As for the fourth edition, the current Guidelines was externally reviewed using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II)[2] (Table 1). The AGREE II questionnaire categorizes items by domain and uses a 7-point rating scale. The AGREE II consists of 6 domains (a total of 23 items): Scope and Purpose (3 items), Stakeholder Involvement (3 items), Rigour of Development (8 items), Clarity of Presentation (3 items), Applicability (4 items), and Editorial Independence (2 items). Except for the last 2 items in the Overall Guideline Assessment domain, each item uses a 7-point rating scale, ranging from Strongly Disagree (1 point) to Strongly Agree (7 points). One of the two items in the Overall Guideline Assessment domain at the end of the questionnaire rates the overall quality of the guidelines on a 7-point rating scale, ranging from low (1 point) to high (7 points), and the other item on the level of recommendation (i.e., "I would recommend this guideline for use") is answered by selecting a response from the options "Yes", "Yes, with modifications", and "No" (Table 1). The total score for each domain is calculated from the individual item scores, and the maximum and minimum possible scores in each domain are also calculated. Then, scaled domain score (%) is calculated by dividing (Obtained score – Minimum possible score) by (Maximum possible score – Minimum possible score) and multiplying by 100. Scaled domain scores and comments from the appraisers, which are given in the space below each questionnaire item, are combined to reveal superior and inferior aspects of the Guidelines.

Because the fourth edition and the current fifth edition were reviewed externally by the same appraisers using the same assessment tool, the reviews of the fourth and the current editions were compared, and appreciable changes are mentioned in the Guidelines.

Results

Table 1 shows the scores for individual items and domains. Scores for Domain 4. "Clarity of Presentation" and Domain 5. "Applicability" by non-hepatologists were lower by 16% and 20%, respectively, compared with scores by hepatologists (Table 1). Analysis of the domain scores by all appraisers revealed that although Domain 2. "Stakeholder Involvement" (64%) and Domain 5. "Applicability" (53%) were poorly rated, the scores generally improved from the fourth edition (Figure 1).

Analysis of the individual item scores revealed that the number of items rated particularly poorly (score percentage, ≤ 60%) by all appraisers was 4, which decreased from 6 in the fourth edition. In Domain 2. "Stakeholder Involvement", Item 5. "The views and

preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought" was rated lower (19%) than in the fourth edition. This is because the Revision Committee did not include patient representatives as in the fourth edition and because the public hearing held during the Annual Meeting of the JSH and the call for public comments on the JSH webpage targeted JSH members, resulting in failure to improve the situation in which the Guidelines cannot reflect patients' opinions and comments. In Domain 3. "Rigour of Development", Item 11. "The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations" was scored differently by hepatologists (67%) and non-hepatologists (44%), and in particular a non-hepatologist commented that "complications and side effects are poorly described compared with benefits in many CQs". In Domain 5. "Applicability", 2 of the 4 items were rated poorly. Item 18. "The guideline describes facilitators and barriers to its application" (56%) and Item 20. "The potential resource implications of applying the recommendations have been considered" (33%) were rated poorly as in the fourth edition because the Guidelines did not provide sufficient information about the percentage of medical institutions that can provide advanced and costly medical care such as liver transplantation, molecular-targeted therapy, and particle therapy or about National Health Insurance coverage status and cost-benefit of such medical care.

Compared with the fourth edition, Item 1. "The overall objective (s) of the guideline is (are) specifically described" and Item 3. "The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described" in Domain 1 were rated higher in the current edition, because both were described in General Statement at the beginning of the Guidelines. In addition, Item 7. "Systematic methods were used to search for evidence" (78%) and Item 8. "The criteria for selecting the evidence are clearly described" (86%) in Domain 3. "Rigour of Development" were rated higher compared with the fourth edition. This seems to reflect the fact that literature search queries were summarized, as in the third edition, in "Steps in the revision process" at the beginning of the Guidelines (Item 7) and the method for evaluating evidence using Abstract Table was described in detail (Item 8). However, appraisers commented that literature search engines (e.g., PubMed and Cochrane) used in the current edition should be described. The score for Item 21. "The guideline presents monitoring and/or auditing criteria" (61%) in Domain 5. "Applicability" also increased. Although Item 21 had the lowest score among all items in the fourth edition, it had a high score in the current edition, because the "Monitoring of the Guidelines after publication" section was established in General Statement. However, non-hepatologists rated Item 21 poorly (44%) and commented that "it is not specifically described how the Guidelines are monitored and audited".

79
Table 1. Scores and percentages for the different AGREE II items
80
Hepatologists
Non- hepatologists
Overall
Reference
81
Points
Rate of agreement
Score by domain
Points
Rate of agreement
Score by domain
Points
Rate of agreement
Score by domain (fifth edition)
Score by domain in the fourth edition
82
Overall, Score by domain (fifth edition)
Reference, Score by domain in the fourth edition
83
Figure 1. Score by domain
84
Hepatologists
Non-hepatologists
Figure 2. AGREE II items scored differently by hepatologists and non-hepatologists
Green lines indicate items with ≥ 20% difference in scores.

Item scores differed ≥ 20% between hepatologists and non-hepatologists for 3 items: Item 19, “The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice” in Domain 5. “Applicability”, in addition to the above-mentioned Item 11. “The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations” in Domain 3. “Rigour of Development” and Item 21. “The guideline presents monitoring and/or auditing criteria” in Domain 5. “Applicability”. All the 3 items

were rated lower by non-hepatologists (Figure 2). In relation to Item 19, particularly non-hepatologists expressed the opinion that an educational tool, side reader for patients (e.g., publication on the website or pamphlet) or application should be developed so that everyone can understand how to put the recommendations into practice. The appraisers had the impression that because the Guidelines were generally developed for hepatologists, description is insufficient for non-hepatologists and patients.

Other noteworthy comments are as follows. First, there was a consensus that the title of the Guidelines should be changed to the "Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma", because the Clinical Practice Guidelines for Intrahepatic Cholangiocarcinoma were compiled as described in General Statement.

In relation to Item 6, although the target users of the Guidelines are defined as "all clinicians, including hepatologists and physicians in other fields, who manage patients with liver cancer" in the current edition, there was a consensus that the target users should include not only other medical personnel but also patients and the general public, because team medicine is essential and patients select treatment modalities by themselves after informed consent in the current health care. In relation to Item 4, there was a comment that the guideline development group should include palliative care specialists, nurses, and patients. In Item 16, a member requested that the Guidelines describe how to take into account the patient condition such as age in selecting treatment modalities.

There were the following general comments: Specific statistical values for the main evidence on which the recommendations were based should be described in the Scientific Statement section for each CQ; and although the algorithm should be developed by summarizing the results of CQs, the "treatment algorithm" chapter was first created in which CQs about the algorithm were established, and some subsequent CQs for individual treatment modalities overlap with the CQs about the algorithm (e.g., CQs about indications for liver transplantation: CQ13 and CQ26). Also, although it is a detail, there was a comment that wording was not standardized (particularly wording of examinations).

In the Overall Guideline Assessment domain, Item 1. "Rate the overall quality of this guideline" had a score of 83%, which was higher than 75% in the fourth edition. Item 2. "I would recommend this guideline for use" was answered "Yes" by all the appraisers, and none answered "Yes, with modifications" or "No".

Summary

The 2021 version of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma was externally reviewed based on the AGREE II tool. Suggestions thought to be valuable for

the next revision process are listed below.

The title of the Guidelines is changed to the “Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma”.

The target users of the Guidelines should include not only clinicians but also patients and the general public, and an easy-to-understand explanation should be given to patients and the general public using a side reader on the website, pamphlet or application.

The Revision Committee of the Guidelines should include palliative care specialists, nurses, and patients.

It should be specified in advance how to monitor and audit the Guidelines.

The evidence from which the recommendations were derived should be explained in more detail in the Scientific Statement section.

Facilitators and barriers (cost, etc.) to the application of the Guidelines (e.g., in liver transplantation, molecular-targeted therapy, and particle therapy) need to be further discussed from the perspective of facility resources and health economics.

References

1) Toshio Morizane, Masahiro Yoshida, Noriko Kojimahara, edited. Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development 2014. Tokyo: IGAKU-SHOIN Ltd, 2014 (Japanese)

Contents

Guideline development group
Preface
Level of evidence
Grade of recommendation
Summaries of recommendation
Surveillance algorithm for hepatocellular carcinoma(Figure 1)
Treatment algorithm for hepatocellular carcinoma(Figure 2, 3)

Chapter 1 Prevention
Introduction
Section 1. Interferon therapy
RQ1 Does interferon therapy reduce the risk of development of liver cancer in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis?
RQ2 Does interferon therapy reduce the risk of development of liver cancer in patients with chronic hepatitis C?
RQ3 Does interferon therapy reduce the risk of development of cancer in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis?
RQ4 Does interferon therapy reduce the risk of developing cancer from chronic hepatitis B?
Section 2. Liver- supportive therapy
RQ5 Does Sho-saiko-to reduce the risk of developing cancer in patients with chronic hepatitis or cirrhosis?
RQ6 Does intravenous administration of glycyrrhizin reduce the risk of development of liver cancer in patients with chronic hepatitis C or liver cirrhosis?

Chapter 2 Diagnosis and surveillance
Section 1. Surveillance
Introduction
RQ7 What are the risk factors for hepatocellular carcinoma?
RQ8 Does regular screening of patients with risk factors for hepatocellular carcinoma improve the overall prognosis of hepatocellular carcinoma?
RQ9 Does hepatocellular carcinoma surveillance by measurement of serum alpha-fetoprotein alone improve the prognosis of patients with chronic hepatitis B?
RQ10 How should regular screening of patients with risk fators for hepatocellular carcinoma be performed?
RQ11 How often should regular screening of patients with risk factors for hepatocellular carcinoma be performed?

Section 2. Tumor markers
RQ12 Is measurement of two or more tumor markers useful for the diagnosis of hepatocellular carcinoma?
RQ13 Is measurement of tumor maker levels useful for monitoring patients after the treatment of hepatocellular carcinoma?
Section 3. Diagnostic imaging
RQ14 Which is the most appropriate diagnostic imaging method for hepatocellular carcinoma prior to treatment?
RQ15 Is angiography necessary for the diagnosis of hepatocellular carcinoma?
RQ16 Is use of contrast medium necessary for diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma? If so, how should the contrast be used?
RQ17 Compared to other examination methods, are nuclear medicine techniques, such as FDG-PET, more useful for diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma?
RQ18 Is a needle biopsy necessary for a definitive diagnosis of hepatocellular carcinoma?
RQ19 Is B-mode ultrasonography useful for the diagnosis of hepatocellular carcinoma?
RQ20 Are doppler ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography, and CO2 ultrasonographic angiography useful for the qualitative diagnosis of hepatocellular carcinoma?

Chapter 3 Surgery
Section 1. Indications for surgery, surgical procedures, and treatment for recurrence
RQ21 What is the most appropriate measure of liver function prior to hepatectomy?
RQ22 What is the most effective treatment for small hepatocellular carcinomas?
RQ23 Is major resection necessary for the treatment of noncirrhotic liver cancer?
RQ24 What are the most effective treatment methods for recurrent hepatocellular carcinoma?
Section 2. Prognostic factors
RQ25 What are the prognostic factors after hepatectomy in cases of hepatocellular carcinoma?
RQ26 Does the width of the surgical margin affect the prognosis?
RQ27 Does systematized hepatic resection contribute to the prognosis in cases of hepatocellular carcinoma?
Section 3. Perioperative management
RQ28 How should blood products (red blood cell transfusion, frozen plasma, etc.) be used during the perioperative period?
RQ29 How can we reduce the amount of bleeding during hepatic resection?

Section 4. Adjuvant therapy
RQ30 Does preoperative adjuvant therapy improve the prognosis after hepatic resection in cases of hepatocellular carcinoma?
RQ31 Does postoperative adjuvant therapy improve the prognosis after hepatic resection for hepatocellular carcinoma?
Section 5. Liver transplantation
RQ32 Is TAE prior to liver transplantation beneficial?
RQ33 What are the prognostic factors after liver transplantation?
RQ34 Is liver transplantation (whole liver transplant from a brain-dead donor) more advantageous than hepatectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma?
RQ35 How does the recurrence pattern after liver transplantation differ from that after hepatectomy? How should recurrence be treated?

Chapter 4 Chemotherapy
RQ36 What are the indications of chemotherapy in cased of hepatocellular carcinoma?
RQ37 Is hepatic arterial infusion chemotherapy more useful than systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma?
RQ38 Which are the effective chemotherapeutic drugs for hepatocellular carcinoma?
RQ39 Is combination therapy with chemotherapeutic agents and interferon useful?
RQ40 Is oral chemotherapy effective for the treatment of hepatocellular carcinoma?
RQ41 Is hormone therapy effective?
RQ42 Is single-drug therapy with interferon useful?
RQ43 What are the prognostic factors and predictive factors of the outcome of chemotherapy?

Chapter 5 Transcatheter Arterial Chemo-embolization [TA(C)E]
RQ44 What kinds of patients are suitable candidates for TA(C)E?
RQ45 Which is the blood vessel that must be embolized in TA(C)E?
RQ46 Is the injection of an emulsion of lipiodol and anti-cancer drug (lipiodolization) necessary for transcatheter arterial chemoembolization?
RQ47 What are the anti-cancer drugs that must be used to make an emulsion of lipiodol and anti-cancer drugs (lipiodol emulsion)?
RQ48 Under what circumstances should TA(C)E be repeated?
RQ49 Is a combination of TA(C)E and other treatment methods effective?
RQ50 Is TA(C)E indicated in patients with small hepatocellular carcinomas?

Chapter 6　Ablation

RQ51　What kinds of patients are suitable candidates for PEI?

RQ52　What kinds of patients are suitable candidates for PMCT?

RQ53　What kinds of patients are suitble candidates for RFA?

RQ54　Is the rate of local recurrence after PEI higher than that after RFA or PMCT?

RQ55　Is the incidence of complications after RFA or PMCT higher than that after PEI?

RQ56　Does combination of PEI and TA(C)E improve patients' outcome?

RQ57　Is RFA under occlusion of hepatic artery or after TA(C)E associated with a better outcome?

RQ58　Is RFA associated with a better patient outcome than PEI?

Search strategy/formula