Original

3 cm未満肝細胞癌に対する肝切除VS経皮的焼灼療法の検証

片桐 聡¹⁾²⁾ 山下 信吾¹⁾ 米田 五大¹⁾ 五十嵐悠一³⁾ 大森亜紀子¹⁾ 加藤 孝章¹⁾
 根本 慧¹⁾ 小寺 由人¹⁾ 有泉 俊一¹⁾ 江川 裕人¹⁾ 新井田達雄²⁾ 徳重 克年³⁾
 山本 雅一¹⁾

Verification of therapy for hepatocellular carcinoma of less than 3 cm
 -Hepatectomy versus percutaneous radio-frequency ablation therapy-

Satoshi Katagiri ^{1) 2)}, Shingo Yamashita ¹⁾, Godai Yoneda ¹⁾, Yuuichi Igarashi ³⁾, Akiko Oomori ¹⁾, Takaaki Kato ¹⁾, Akira Nemoto ¹⁾, Yoshihito Kotera ¹⁾, Shun-ichi Ariizumi ¹⁾, Hirohito Egawa ¹⁾, Tatsuo Araida ²⁾, Katsutoshi Tokushige ³⁾ and Masakazu Yamamoto ¹⁾

1) 東京女子医科大学 消化器・一般外科
 2) 東京女子医科大学附属八千代医療センター 外科診療部 消化器外科
 3) 東京女子医科大学 消化器内科

1) Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University
 2) Department of Surgery, Division of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center
 3) Department of Internal medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

Abstract

Aim: There is no definite view on initial treatment selection for hepatocellular carcinoma (HCC) less than 3 cm. In our institute, treatment results of local ablation therapy and clinicopathological examination of small HCC, "Less than 3 cm in diameter with simple nodule type or small nodular with indistinct margin in gloss type" was established as the therapeutic indication criteria of percutaneous radiofrequency ablation therapy (RFA). We have introduced it as a part of treatment strategy. This time, we compare the treatment results of RFA and hepatectomy after that and examined whether the therapeutic indication criteria of RFA in our institute was reasonable or not.

Method: The disease-free survival rate and survival rate of 81 patients in the percutaneous RFA and 180 cases in the hepatectomy were examined in 261 cases of initial solitary HCC, less than 3 cm in diameter from 1999 to 2008. RFA was performed under general anesthesia in 80 cases and Cool-tip was used in 66 cases.

Results: Significant difference was not found between gender, age, hepatitis virus, alcohol history, Child-Pugh, tumor diameter, platelets, AFP and PIVKA, but only the ICGR15 showed a significant difference between the RFA group: 28.2% and the hepatectomy group: 16.8%, respectively. The 5-year disease-free survival rate was 38.3% for the RFA group and 36.3 for the hepatectomy group. The 5-year survival rate was 71.8% in the RFA group and 81.3% in the hepatectomy group. No statistically significant difference was observed between the two groups.

Conclusion: The outcome of "Less than 3 cm in diameter with simple nodule type or small nodular with indistinct margin in gloss type" treatment in RFA was equivalent to that in the hepatectomy, and the treatment indication criteria established in our institute was reasonable.

Key words: 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma), 肝切除 (hepatectomy),
 ラジオ波焼灼療法 (radio-frequency ablation therapy)

Accepted on Sep. 30, 2017

東京女子医科大学附属八千代医療センター 外科診療部 消化器外科 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田477-96
 Department of Surgery, Division of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center
 Address: 477-96 Owada-Shinden Yachiyo-shi Chiba 276-8524 JAPAN

緒言

経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）は、低侵襲、簡便で肝部分切除と同等の効果があるとされ3cm以下の肝細胞癌（HCC）を中心に行われている。しかしながら3cm未満のHCCに対する肝切除と局所焼灼の初回治療選択については未だ一定した見解はなく、国内多施設共同無作為化比較試験（以下SURF trial）において前向き研究が現在進行中である¹⁾。われわれは1999年から、それまでの局所療法の治療成績と小肝癌の臨床病理学的検討から“3cm未満で肉眼型が境界不明瞭型または単純結節型”をRFAの適応基準として定め、HCCの治療戦略の一翼として導入してきた²⁻⁴⁾。今回、その後の経皮的RFAと肝切除術の治療成績を比較し、当院におけるRFA適応基準の妥当性について検証した。

I. HCCに対するRFA適応基準

1) 経皮的RFAの局所治療効果からの検討

1999年10月にRFAを導入し、2009年までに652結節のHCCに対して経皮的RFAを施行した。その局所治療効果は、完全焼灼91.0%、遺残4.1%、局所再発4.9%であった。腫瘍径別では、腫瘍径1.9cm以下は完全焼灼率が95.0%であったが3cmを超える腫瘍径では68.0%と低率であり、特に局所再発形態として、門脈一次分枝よりも中枢側に腫瘍栓を伴う症例を3cm以上焼灼例の9.4%に認めた（Table 1）。これらの結果により、腫瘍径からは3cm未満を経皮的RFAの適応とした。

2) 摘出標本の病理組織像からの検討

腫瘍径3cm未満の切除HCCにおける肉眼分類と組織学的門脈腫瘍栓、肝内転移保有率を病理組織学的に検討した。肉眼型は日本肝癌研究会、原発性肝癌取扱い規約の肉眼型をもとに分類した。単純結節周囲増殖型では腫瘍径3cm未満でも単純結節型と比較して高率に門脈腫瘍栓（21.7%）、肝内転移（45.7%）を認めた（Table 2）。よって3cm未満のHCCでも単純結節周囲増殖型は局所治療ではなく、すでに同一区域内に肝内転移をきたしているものと考え、区域単位の治療、系統的肝切除を行う必要があるとした。

3) 外科治療成績からの検討

1990～1994年に3cm以下で肝切除が行なわれ治癒切除となった192例の累積生存率を検討した。腫瘍径3cm未満では術式別の系統切除と部分切除の間に差は認めなかった（Figure 1）。しかしながら腫瘍径3cm未満で部分切除群73例の肉眼型別累積生存率では境界不明瞭型、単純結節型に差はないが単純結節周囲増殖型では有意に生存率が低率（30%）であった（Figure 2）。

以上からHCCに対するRFAの適応基準は“腫瘍径3cm未満で肉眼型が境界不明瞭型または単純結節型が予測されるもの”と定義した²⁻⁴⁾。

Table 1. Local therapy effects of percutaneous radio-frequency ablation therapy for HCC

(cited from literature 4)

Tumor size	n	Complete	Incomplete	Recurrence	(with Vp)
≤1.9cm	359	95.0	2.5	2.5	(0.6)
2~2.9cm	240	90.0	5.0	5.0	(1.3)
3cm<	53	68.0	11.2	20.8	(9.4)
	652	91.0	4.1	4.9	(1.5) (%)

n: Number, Vp: Portal vein invasion

Table 2. Gross type and pathological portal vein invasion, intrahepatic metastasis for small HCC less than 3cm in diameter

(cited from literature 4)

	SNIM	SN	SNEG	CM	IF
n	51	116	46	7	0
Portal vein invasion	0	11.2	21.7	57.1	-
Intrahepatic metastasis	0	4.3	45.7	0	- (%)

SNIM: Small nodular type with indistinct margin, SN: Simple nodular type, SNEG: Simple nodular type with extranodular growth, CM: Confluent multinodular type, IF: Infiltrative type, n: number

II. 対象および方法

1999年から2008年まで、当科で治療を施した直径3cm未満の初発単発HCC 261症例を対象とした。RFA群の81例と、肝切除群 180例の累積無再発生存率と累積生存率についてretrospectiveに検討した。RFAの治療適応基準は上記を遵守した。肝切除群に境界不明瞭型または単純結節型も含まれていた。また、RFAは全身麻酔下が80例で、66例にCool-tipを用いた。統計処理は、 χ^2 検定、Fisher の正確確率検定、Mann-Whitney U 検定を行い、 $p<0.05$ をもって統計学的有意差ありとした。表記はn 数(%), 平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。

III. 結果

RFAと肝切除と2群間において性別、年齢、肝炎ウイルス、アルコール歴、Child-Pugh、腫瘍径、血小板、AFP、PIVKAでは有意差は認めなかったが、ICGR15のみがRFA群：28.2%，肝切除群：16.8%で有意差を認めた (Table 3)。

治療成績は5年累積無再発生存率がRFA群：38.3%，肝切除群：36.3%で (Figure 3)，5年累積生存率がRFA群71.8%，肝切除群：81.3%であった (Figure 4)。双方とも2群間に統計的な有意差は認めなかった。

われわれが定義したRFAの適応基準“腫瘍径3cm未満で肉眼型が境界不明瞭型または単純結節型が予測されるもの”の妥当性は証明された。

IV. 考察

経皮的ラジオ波焼灼療法 (RFA) は、低侵襲、簡便で肝部分切除と同等の効果があるとされ3cm以下のHCCを中心に行われている。ラジオ波は電磁波の一つであり、460–480KHzの付近の高周波をラジオ波と呼ぶためこの名で呼称されている。RFAは内部通電加熱で、高周波電流が生体内の抵抗体を流れることによって発生するジュール熱を利用している。

HCCの局所治療は1980年代から1990年代前半までは経皮的エタノール注入療法 (Percutaneous ethanol injection：以下PEI) が中心的役割を果たしてきた⁵⁾。腫瘍径3cm以下、個数3個以内が治療適応とされていたが、液体注入療法のため腫瘍内で均一に拡散せず、治療期間

Figure 1. Cumulative survival rate of operation procedure for small HCC less than 3cm in diameter

Figure 2. Cumulative survival rate of partial hepatectomy by gross type for small HCC less than 3cm in diameter

Table 3. Background between 2 groups

	RFA n=81	HR n=180	P		RFA n=81	HR n=180	P
Male/Female	58/23	125/55	n.s	Tumor size	2.0±0.5	2.1±0.5	n.s
age	67±9.6	66.0±8.1	n.s	Platelet	12.0±6.5	13.8±6.0	n.s
HBV positive	11%	13%	n.s	ICGR15	28.2±17	16.8±10.3	0.0001
HCV positive	60%	66%	n.s	AFP (>100ng/ml)	10.3%	19.6%	n.s
Alcohol	8%	5%	n.s	PIVKA-II (>50ng/ml)	24.0%	34.2%	n.s
Child-pugh A	84%	84%	n.s	(Average ± SD cm)			
Child-pugh B	6%	6%	n.s	RFA: Radio-frequency ablation, HR: Hepatic resection, n: number, P: P-Value, n.s: not significant, HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus, ICGR15: Indocyanine green retention test 15 minutes			

も長期にわたるため年々減少していった。次世代としてマイクロ波凝固療法 (Microwave coagulation therapy : 以下MCT) が1990年代前半に登場した。PEIとは異なり内部誘電加熱法により組織を熱凝固させる効果から、腫瘍の隔壁や被膜の有無にかかわらず確実な壊死が得られた⁶⁾。しかしながら壊死範囲が狭いことが指摘されてきた。そして第3世代としてRFAが登場した。RFAはMCTと異なり内部通電加熱法により組織凝固壊死をおこし1回の穿刺焼灼で約3cmの壊死範囲が得られる。当初これには、複数本の電極針を有し物理的に壊死範囲を拡げる expandable needle type の RITA (RITA), RTC LeVeenTM needle (Boston Scientific) と、内部冷却式電極とパルス式通電で効果を高めるCool-tip RFA system (Covidien) に分けられていた。肝癌治療ガイドラインでもHCC穿刺局所療法の適応がある患者に対してはRFAが推奨されている⁷⁾。PEIとRFAの治療評価Randomized control trial (以下RCT) から、Lencioniら、Brunelloら

Figure 3. Disease-free cumulative survival rate

Figure 4. Cumulative survival rate

が有意差ないとしているが^{8,9)}、RFAが有用であるとしているものが多い¹⁰⁻¹²⁾。また、MCTとRFAではOhmotoらはRFAの有効性を示した¹³⁾。しかながら新たな次世代MCTが登場してきており、その有用性の比較は異なってくる可能性がある¹⁴⁾。

一方で3cm未満HCCに対する初回治療選択の肝切除と局所焼灼療法については未だ一定した見解はなく、SURF trial で前向き研究が現在進行中である¹⁾。われわれは1999年から、それまでの局所療法の治療成績と小肝癌の臨床病理学的検討から“3cm未満で肉眼型が境界不明瞭型または単純結節型”をRFAの適応基準として定め、HCCの治療戦略の一翼として導入してきた²⁻⁴⁾。一般的にはPEIの治療適応から腫瘍径3cm以下、個数3個以内をRFAの絶対的適応されてきており、肉眼型などの腫瘍の性格的な因子は含まれていない。2009年度版の科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムでは、局所療法を肝障害度A、Bの症例において、「腫瘍径が単発なら腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨され、ただし肝障害度Bの症例で腫瘍径が2cm以内ならば穿刺局所療法も選択される」「腫瘍個数が2個または3個で腫瘍径が3cm以下ならば肝切除または穿刺局所療法が推奨される。」となっている⁷⁾。実際に一回の焼灼で3cmの壊死範囲を得られることを考えれば、2cm以下の腫瘍であれば十分な根治性が得られる。Ariiら¹⁵⁾、Livraghiら¹⁶⁾も2cm以下のHCCには局所療法でいいとしている。しかしながら3cmのHCCに対しての局所治療においては見解の相違があり、当科でも腫瘍径3cm以上では局所治療効果において良好な結果は得られなかった。すでにRFA単独治療による局所制御効果はLivraghiらにより本邦導入時には報告されていた^{17,18)}。腫瘍径3cm以下で90%、3.1~5.0cmで60%、5cm超で24%であり、われわれの結果と近似していた。やはり腫瘍径3cm以上では完全焼灼は難しいと思われる。加えて、腫瘍の大きさのみならず、その性格を顕著に示しているものとして腫瘍肉眼型に注目してこの適応基準を定めた。本来、われわれは5cm以下のHCCでも周囲増殖型に対しては系統切除が部分切除よりも良好な成績であることを報告してきた¹⁹⁾。それを3cm以下HCCにも検証したところ5cm以下と同様な結果を得ることができたため、この適応基準を設定することが可能であった。

一方で、第19回全国原発性肝癌追跡調査報告においてその5年生存率は、腫瘍個数1個、腫瘍径2cm以下、肝障

害度AがRFA：73.6%，肝切除：77.5%であり，腫瘍個数1個，腫瘍径2－3cm，肝障害度AがRFA：68.0%，肝切除：72.7%であった²⁰⁾．RFAと肝切除の間に大きな差はない．RFAと肝切除の比較論文は数多く存在するが，retrospective studyが大半であり，腫瘍径は5cmまでの対象が多く，RFAと同時に肝動脈化学塞栓療法（TACE）を併用されているものもある．背景が一定しておらず，切除がよかったり差がなかったりと見解はさまざまである．腫瘍径3cm以下に限ったretrospective studyでは，Vivarelliら²¹⁾は切除の有意性を示したものの，Guglielmiら²²⁾はChild-pugh Bにおいて，Hiraokaら²³⁾はChild-pugh BおよびAにおいても生存率，無再発生存率ともに有意差がなかったと報告している．その中で肝切除とRFAのRCTが報告されており，Chenらは5cm以下，単発の180例で両群間に有意差はなかったと報告している²⁴⁾．ただしこの報告は観察期間が短い．一方でHuang

らはMilan criteria内の230例で肝切除が生存率，無再発生存率ともに良好であるとした．また腫瘍径3cm以下，単発の解析でも切除が良好と報告した²⁵⁾．ただしこの報告においてはRFAに多発例が多く，症例数が45：57例であり両群間の患者背景において異なっている部分が多い．われわれは腫瘍径のみならず腫瘍の性格である肉眼型を考慮したRFAの適応基準を作成し，今回はその妥当性について証明することができた．今後は現在進行中のSurf trialの結果を加味してさらなる適応基準を吟味していく必要がある．

V. 結語

われわれが定義したRFAの適応基準“腫瘍径3cm未満で肉眼型が境界不明瞭型または単純結節型が予測されるもの”の妥当性は証明された．

文 献

1) Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo, Shuichiro Shiina, Ryosuke Tateishi, Masatoshi Makuuchi: Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial) . Hapatology Res 40: 851-852, 2010
2) 片桐聡, 高崎健, 山本雅一, 大坪毅人, 桂川秀雄, 吉利賢治, 濱野美枝, 有泉俊一, 齋藤明子, 中野雅行. 経皮的ラジオ波焼灼療法後に広範囲門脈腫瘍栓を伴う局所再発を認めた肝細胞癌の1例. Liver cancer 9 (1) : 74-79, 2003
3) 片桐聡, 高崎健. 肝細胞癌に対する経皮的ラジオ波焼灼療法は有効な治療法となり得るか？ 外科治療 90 (1) : 87-88, 2004
4) 片桐聡, 高崎淳, 米田五大, 山本雅一, 齋藤明子: 最新のラジオ波治療. 外科74 (2) : 171-177, 2012
5) Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, Saisho H: Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. J Hepatol 43:458-464, 2005
6) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Itoh T, Shiro T, Kunieda K, Sato M, Uchiyama S, Inoue K: Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74:817-825, 1994
7) 肝癌診療ガイドライン2009年度版. 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編. 東京, 金原出版, 2009
8) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 228:235-240, 2003
9) Brunello F, Veltri A, Crucci P, Pagano E, Viccone G, Moretto P, Sacchetto P, Gandini G, Rizzetto M: Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Scand J Gastroenterology 43:727-735, 2008
10) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC: Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4cm. Gastroenterology 127: 1714-1723, 2004
11) Shiina S, Taratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: A randomized controlled trial of radio-frequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 129: 122-130,2005
12) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CC, Chen YC: Randomized 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 54:1151-1156, 2005
13) Ohmoto K, Yoshida N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S: Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. J. Gastroenterology and Hepatology 24: 223-227, 2009
14) Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L: Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. World J Hepatol 18: 1054-1063, 2015
15) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology 35:1734-1739, 2000
16) Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S: Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? Hepatology 47:82-89, 2008
17) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology 210:655-661, 1999
18) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS: Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology 214:761-768, 2000

- 19) Yamamoto M, Takasaki K, Ohtsubo T, Katsuragawa H, Fukuda C, Katagiri S: Effectiveness of systematized hepatectomy with Glisson's pedicle transection at the hepatic hilus for small nodular hepatocellular carcinoma: Retrospective analysis. *Surgery* 130: 443-448, 2001
- 20) 日本肝癌研究会編.第19回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会, 大阪, 2014
- 21) Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Gucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, Cavallari A: Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg* 40:102-107, 2004
- 22) Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Pachera S, Campagnaro T, D'Onofrio, Martone E, Nicoli P, Lacono C: Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 12:192-198, 2008;
- 23) Hiraoka A, Horiike N, Yamashita Y, Koizumi Y, Doi K, Yamamoto Y, Hasabe A, Ichikawa S, Yano M, Miyamoto Y, Ninomiya T, Otomi Y, Kokame M, Iwamura T, Ishimaru Y, Sogabe I, Kashiwara K, Nishiura S, Ootani H, Takamura K, Kawasaki H: Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3cm, along with report of complications. *Hepato-gastroenterology* 55:2171-2174, 2008
- 24) Chen MS, Li JQ, Zeng Y, Guo HP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 243: 321-328, 2006
- 25) Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y: A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 252: 903-912, 2010