



**Korean Multicenter Registry of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-Eluting Embolic Agents for Nodular Hepatocellular Carcinomas: Six-Month Outcome Analysis.**  
Lee M, Chung JW, Lee KH, et al.  
J Vasc Interv Radiol 28: 502-512, 2017.

#### 紹介の理由

韓国から nodular HCC に対する DCBead を用いた TACE (原文では DEE-TACE であるが、DEB-TACE と以下略) の前向き多施設共同試験の成績が発表された。これまでは欧米からの報告が多かったが、同じアジア圏内から選択的治療の成績が発表され、日本における DEB-TACE の参考になると思われるため今回紹介する。

#### 目的

Nodular HCC に対する DEB-TACE の有効性と安全性を評価する。

#### 対象と方法

前向き多施設共同, single arm 臨床試験 (NCT01332669) であり, 200 名, 5 施設が参加し, 期間は 2011 年 5 月から 2013 年 4 月であった。

適格基準は, 臨床上もしくは組織学的に診断された HCC で, 単発もしくは 2 個以上の計測可能な早期濃染が CT もしくは MRI で存在する事, CP score A5-6, B7, 根治治療適応外もしくは拒否例である。主な除外基準は, 脈管浸潤や胆管浸潤, 肝外転移, 50% 以上の腫瘍進展, 過去 1 年以内の TACE 歴 (手術は含まない), 胆管再建や内視鏡的胆道治療後である。

患者背景としては, 平均年齢は 61.4 歳 (34~86 歳) で, 17.8% が女性。背景肝は HBV 67.8%, HCV 17.1%, 非ウイルス性 11.8% であった。肝機能は CP score は A5 が 69.1%, A6 が 25%, B7 が 5.9%, ECOG performance status は PS0 が 75% であった。

腫瘍因子としては, 腫瘍個数が単発は 55.3%, 2 個以上は 44.7% でありミラノ基準内であったものが半数で

あった。最大腫瘍径は平均  $3.6\text{ cm} \pm 2.2$  であった。複数個ある場合は 2 個の target lesion を抽出した。結節毎の解析では, 腫瘍径は平均  $3.2\text{ cm} \pm 2.1$  で中央値  $2.5\text{ cm}$  ( $1.7 \sim 3.6\text{ cm}$ )。内訳は  $2\text{ cm}$  以下が 30.4%,  $2 \sim 5\text{ cm}$  が 54.6%,  $5\text{ cm}$  以上が 15% であった。BCLC stage は stage 0 が 7.2%, stage A 50.7%, stage B 17.1%, stage C 25% であり, 全体的には nodular HCC が多い患者群であった。

#### DEB-TACE の方法

DCBead  $100 \sim 300\ \mu\text{m}$  1 バイアルあたり  $70 \sim 75\text{ mg}$  doxorubicin を 2 時間以上含浸し, 生理食塩水と造影剤の混合液 (1:1) で  $20 \sim 50\text{ ml}$  に希釈して使用した。 $2.0 \sim 2.4\text{ Fr}$  マイクロカテーテルを可能な限り selective にすすめて, 1 バイアルあたり 20 分以上かけて注入した。選択レベルは lobar, segmental, subsegmental に分類した。塞栓の endpoint は near stasis (2-5 heartbeats) を目標とし, 2 バイアルで near stasis にならない場合は, 2~4 週後に 2 回目の治療をおこなった。塞栓の endpoint は complete stasis, near stasis, no stasis に分類した。1, 3, 6 ヶ月後にダイナミック CT もしくは MRI を撮影し, viable tumor がみられた場合は, 2~3 ヶ月ごとの DEB-TACE を推奨 (on-demand)。少なくとも 2 回以上 DEB-TACE で OR が得られない場合, 他の治療を許容した。

#### 評価項目

Primary endpoint ; 6 ヶ月後の tumor response

Secondary endpoint ; 安全性と overall survival

#### Data Analysis

治療効果判定は, 本試験に参加していない 3 名の中央判定によりおこなった。Overall tumor response は 1, 6 ヶ月後の CT もしくは MRI で mRECIST を用いておこなった。PR の場合は, 局所再発 (LTP), 肝内転移 (IDR), 脈管浸潤, 肝外転移に分類した。局所腫瘍効果については, target lesion ごとに 1 ヶ月後, 6 ヶ月後に評価した。生存率は, 30 日死亡率, 全生存, progression-free survival (PFS), LTP-free survival を評価した。

#### Safety

有害事象は CTCAE ver 4 で評価した。重篤な合併症は, 死亡に至ったすべての原因, 重篤な症状, 予期しない受診や 7 日以上入院期間とした。

#### Statistical Analysis

1 ヶ月後, 6 ヶ月後の治療効果は, 患者因子と手技的因子, 腫瘍サイズを  $\chi^2$  乗検定, Fisher 検定を用いて単変量と多変量解析した。PFS 率と LTP-free survival 率も同様に解析し, log-rank test を使用した Kaplan-Meier 生存解析, Cox proportional-hazards model を用いた解析もおこなった。また, 胆管障害のリスクファクターも検討した。p 値は 0.05 以下を有意とし, 多変量解析では 0.10 以下のものを用いて解析した。

## 結果

48人が中央判定で適格基準を満たしていないため除外され、152人について解析した。

## DEB-TACE

1回目の治療が152 sessions, 2回目61 sessions, 3回目12 sessions行われた(計225 sessions)。初回DEB-TACEの選択レベルは, subsegmentalが47.4%, segmentalが25.7%, lobarが27%であった。肝外枝からの治療は4.6%であった。Vascular lakeの残存に対して追加塞栓を17.8%でおこなった。塞栓のエンドポイントはcomplete stasisが63.8%, near-stasisが34.9%, no stasisが1.3%であった。

## 1ヵ月後の治療後評価

治療効果はCR 40.1%, PR 51.3%, SD 6.6%, PD 2%であり, OR 91.4%であった。PDの原因はIDRであった。CRに関係する因子は, 単発, 小さいサイズ, 早い病期, complete stasisであり, 多変量解析では, 腫瘍個数とサイズが独立した予測因子であった。PDの予測因子は腫瘍サイズであった。病変毎のpost hoc analysisでは, CR率は2cm以下と2~5cm以内の腫瘍が, 5cm以上の腫瘍よりも多かった。OR率は2~5cm以内の腫瘍が2cm以下のものよりも多かった。

## 6ヵ月後の治療後評価

プロトコル脱落は46名であり, 内訳はフォローアップ不能が10名, 他治療に変更が35名(conventional TACE 15名, RFA 12名, PEIT 2名, 肝切除3名, 肝移植2名, 動注1名), プロトコル中の死亡が1名であった。そのため, PDでプロトコルから脱落した15名をあわせた計121名で6ヵ月後の評価を行った。

治療効果は, CR 43%, PR 12.4%, SD 0.8%, PD 43.8%であり, OR 55.4%であった。PDの原因はLTPが60.4%で, IDRが22.6%, IDR+LTPが15.1%, LTP+脈管浸潤+肝外転移が1.9%であった。

多変量解析では, CRの予測因子は腫瘍個数とサイズであった( $P=.001$ ,  $P=.012$ )。ORの予測因子はCP score, 腫瘍個数, 腫瘍サイズであった( $P=.042$ ,  $P=.038$ ,  $P=.028$ )。PDの予測因子はCP score, 腫瘍個数, 腫瘍サイズであった( $P=.030$ ,  $P=.025$ ,  $P=.022$ )。結節毎の解析では, CRは2cm以下と2~5cm以内の腫瘍が, 5cm以上のものより高かった( $P=.014$ ,  $P<.001$ )。

初回のDEB-TACE後の30日以内の死亡はなかった。6ヵ月でのoverall survivalは97.4%であり, フォロー中に4例で死亡した。内訳は原因不明が1例, PDが1例であり, 残り2例はプロトコル終了後に肝移植と

conventional TACEに変更後に死亡した。6ヵ月累積PFS率は65%であった。PFSの独立した予後規定因子はCP score, 腫瘍個数, 腫瘍サイズであった( $P=0.020$ ,  $P=0.029$ ,  $P=0.01$ )。LTP free survivalの独立した予後因子はCP scoreのみであった。

## 安全性の評価

塞栓後症候群は, 初回に73%, 2回目で57.4%, 3回目で50%にみられた。腹痛, 嘔気嘔吐, 発熱がみられたが, 大部分はgrade 1か2程度の軽度のものであった。平均入院期間は2.47日 $\pm$ 1.5(1~9日)であった。ASTやALTの一過性の上昇がみられたが, 1ヵ月後には術前と同程度に回復していた。CP scoreは, 1ヵ月後で7点以上となった例は認めなかった。6ヵ月後では, 2名で7点以上となったが, PD例, 他治療に変更後であった。

重篤な合併症は7.2%で認められ, 遷延する塞栓後症候群, 胆管障害や腹水貯留であった。胆管拡張(区域枝より広範にみられるもの)は19.7%でみられたが, 大部分は無症状であり肝膿瘍は認めなかった。胆管障害のリスク解析では, CP scoreが良い, 非選択的治療, complete stasisが独立した因子であった。

## 結論

Nodular HCCに対するDEB-TACEは安全であり, 6ヵ月後のtumor responseと生存率は許容できる。

## コメント

これまでの報告されたDEB-TACEの成績は, 1ヵ月後のCR, OR, PDは43.8~51.5%, 89.9~100%, 0~6.7%で, 6ヵ月後のCR, OR, PDは22.4~52.2%, 51.6~73.2%, 9.7~34.3%であり, 本研究は過去と同程度である。局所制御についての解析が詳細にされており, 2~5cmの腫瘍の奏効率が高かった。2cm以下のものでは動脈血流が不十分であり, 5cm以上の腫瘍では残存腫瘍が多いことに起因していると考えられる。塞栓のエンドポイントは, 推奨されている5 cardiac beatsや枯れ枝状といったものよりも, complete stasisまで塞栓すると1ヵ月後のCR率が高いが, 6ヵ月後や多変量解析では塞栓のendpointが残らないところをみると, 1回の治療でのCR率をあげることはなかなか難しいと思われる。逆に非選択的にcomplete stasisまで治療した場合は, 胆管障害が起きやすい結果であり, 最適なendpointについては検討が必要である。治療成績については, JIVROSGでもDEB-TACEとLip-TACEのRCTであるPRESIDENT studyが進行中であり, 結果が待たれるところである。