

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

「がん登録からみたがん診療ガイドラインの普及効果に関する研究
－診療動向と治療成績の変化－」：肝癌領域

研究分担者 國土 典宏
東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科 教授
研究協力者 長谷川 潔
同 准教授

研究要旨

本研究は肝がんにおける臓器がん登録の体制の問題点を拾い上げ、その成果を肝癌診療ガイドラインへ結びつけ、ひいてはわが国の肝がん診療の質の向上と均てん化につなげることを目的とする。本年度はまず、肝がんにおける臓器がん登録に実態とガイドラインとの関わりについて明らかにした。班会議で提示された他臓器の実情と取り組みをふまえ、今後の研究計画を検討し、立案した。

A. 研究目的

肝がんにおける臓器がん登録の体制を検証して問題点を拾い上げるとともに、肝癌診療ガイドラインをどう評価するか、および改訂作業にどう反映していくかを検討し、わが国の肝がん診療の質の向上と均てん化をめざした新たな提案をすることを主たる目的とする。

B. 研究方法

- 1) まず、肝がんの臓器がん登録の現状をまとめ、2012/8/1の第2回班会議で報告した。
 - a) すなわち、肝がんでは日本肝癌研究会が主体となって、1960年代から40年以上の長期にわたり、がん登録が行われ、膨大なデータが蓄積されてきている。登録は2年に1回、施

設会員を対象に行われ、20,000例前後の新規症例と30,000例前後の追跡症例のデータが集められる。

- b) その都度レポートが作成され、英文・和文で国内外に情報発信を行っている。
 - c) さらに特定の重要なトピックについて、集積データを用いた解析が行われ、英文論文として発表されてきている。この結果は日本肝癌研究会で編纂される肝癌取扱い規約や肝癌診療ガイドライン（第2版以降は日本肝臓学会）に反映され、しかるのちに妥当性を検証し、修正を加えるといった一連の作業に臓器がん登録のデータが有機的に利用されている(i)。
- 2) さらに肝癌診療ガイドラインとの関わ

りについても、同第2回班会議で報告した。すなわち、肝がんの専門家（日本肝癌研究会と日本肝臓学会の会員）を対象としたガイドラインについてのアンケート調査、と肝がん診療の質を測る Quality Indicator (QI)の策定である。

- a) アンケート調査は肝癌診療ガイドライン第2版（2009年発刊）に対し、2011年8-9月に実施し、2012年6月の日本肝臓学会で発表しているが(1)、その概要をあらためて報告した。
- b) 肝がん診療の質を測る Quality Indicator (QI)の策定については、厚生労働省研究班（祖父江班）で2007年-2011年に国土分担研究者・長谷川研究協力者が担当したが、その経緯と概要を報告した。とくに策定した25個のQIについて、肝癌研究会の全国追跡調査結果を利用して、妥当性を検証した。実測に手間と時間がかかることが問題であり、実用性を考慮して、6個のQIに絞って、改訂を加えた。これらの成果は2009年肝癌研究会(2)や2011年日本消化器外科学会(3)などで公表し、英文論文(ii)にまとめたが、日常臨床で使用されるには至っていない。
- 3) 以上をまとめると、肝がん領域では・・・
 - a) 臓器がん登録は日本肝癌研究会の体制が確立されている。
 - b) 診療ガイドラインや取扱い規約への活用と validation が日常的に行われている。
 - c) Quality indicator も策定されているが、十分普及しているとは言えない。
- 4) 今後の分担研究計画については、班会議で

提示された他臓器の実情と取り組みもふまえて、

- a) 肝がん臓器がん登録と National Clinical Database (NCD) の関わりをどうするか？
- b) Quality indicator の実測を他施設でさらに進めるか？
- c) 追跡調査項目の工夫・修正するか？
- d) 現在改訂中の診療ガイドラインにどう反映させるか？

以上の4つの課題につき、検討することとした。

(倫理面への配慮)

アンケート調査と Quality Indicator の策定はすでに実施された研究の結果をまとめたものであり、倫理的な問題は存在しない。今後の課題として挙げた QI の実測を他施設でも行うこととすれば、それに応じて、プロトコルを作成し、倫理審査を受ける予定である。日本肝癌研究会の全国追跡調査にもとづく解析については匿名化データの利用であり、問題ない。

C. 研究結果

本研究計画は立案された段階であり、具体的な結果はこれからである。今後2年間でまとめ、報告する予定である。

D. 考察

本研究により、今後の我が国の肝がん診療の方向性を考察する上で、必要不可欠なデータをいかに得て、いかに利用し、いかに現場に反映させていくか、を明らかにされると期待される。

NCDとの関わりやQIの利用については

先行研究や並行研究が存在するので、関連研究班との連携が必要である。

E. 結論

他臓器の状況も参考にしながら、研究計画をbrush upし、データをえて、検討を進めていきたい。

F. 研究発表

論文発表：

- (i) 長谷川潔、青木琢、阪本良弘、菅原寧彦、國土典宏. Special Article 肝癌治療ガイドライン 特集 「肝癌診療の最前線-知っておきたい診断・治療の新情報-」 臨床雑誌『内科』 109(3): 370-379, 2012
- (ii) Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, and Sobue T, for the Liver Cancer Study Group of Japan. Demonstration of quality of care measurement using the Japanese Liver Cancer Registry. Hepatol Res 2011; 41: 1208-1215

学会発表：

- (1) 長谷川潔、國土典宏(東京大学肝胆膵外科、肝癌診療ガイドライン改訂委員会). 「肝癌診療ガイドライン第3版改訂にあたって：アンケート調査結果にもとづく改訂のポイント」. 第48回日本肝臓学会総会：ワークショップ14 肝癌診療ガイドラインの活用と改訂への提案. 2012/6/7：金沢
- (2) 長谷川潔、國土典宏、東尚弘、祖父

江友孝. 「肝癌診療における Quality Indicator の策定とその評価」. 第45回日本肝臓学会：特別企画2 肝癌診療の質をいかに客観的に評価するか?—Quality Indicator 策定の試み—. 2009/7/3：福岡

- (3) 長谷川潔、國土典宏、東尚弘、祖父江友孝. 「肝がん診療の客観的評価を目指した Quality indicator の策定と実測データによる改訂」. 第66回日本消化器外科学会：パネルディスカッション10 消化器がん診療の Quality indicator. 2011/7/14：名古屋

知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

<Special Article> 肝癌診療ガイドライン

長谷川 潔 青木 琢 阪本良弘
菅原寧彦 國土典宏*

要 目

- 現時点で肝細胞癌に対する治療法を示すガイドラインとして、わが国には「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」と「コンセンサスに基づく肝癌治療アルゴリズム」の2つが存在する。
- 前者は evidence based medicine (EBM) の手法に則って作成され、高い客観性と単純性・わかりやすさの点で優れている。後者は専門家のコンセンサスに基づき作成され、最新の知見と実臨床を反映している点が長所である。
- いずれも今では臨床現場に広く普及しているが、両者の特徴をよく理解し、適切に使い分けることが肝要である。

はじめに

肝細胞癌の多くは B 型肝炎や C 型肝炎と強い関連性を有し、癌の進行度以外に肝予備能や障害肝の状態が治療法や長期予後に強く影響する。また、他の消化器系悪性腫瘍で 3 大治療法とされる切除、化学療法、放射線治療の適用のされ方が大きく異なる点で特徴的である。すなわち肝移植を含む手術療法、経皮的局所療法、肝動脈塞栓療法のように 3 大治療法以外にも複数の有効性が確立された治療法が存在する。それゆえ肝細胞癌はその発生頻度の高さの割に、治療法の選択は容易ではない。担当医は複数の条件を同時に考慮し、個々の症例で最適な治療法を選択しなければなら

ない。このような複雑で難しい選択の過程を容易にする目的でいくつかのガイドラインが作成され、各々の状況に応じて、利用されている。

「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年版」¹⁾はこのようなガイドラインの中でもっとも早い時期に上梓されたもので、evidence based medicine (EBM) の手法が用いられた点で画期的であった。その中核をなす治療アルゴリズム (Fig. 1, 以下「科学的根拠アルゴリズム」とする)²⁾はシンプルで覚えやすいためか、広く普及し、標準診療の指針として評価を受けている。しかし、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」はエビデンスを重視するがゆえにエビデンスが確立さ

キーワード：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン、肝癌診療マニュアル、コンセンサスに基づく治療アルゴリズム、BCLC staging、APASL 治療アルゴリズム。

* K. Hasegawa (准教授), T. Aoki (講師), Y. Sakamoto (講師), Y. Sugawara (准教授), N. Kokudo (教授)：東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科。

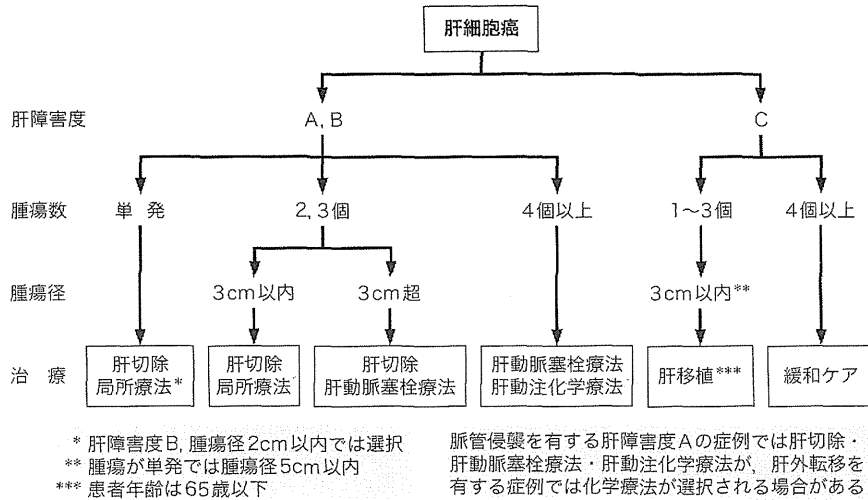


Fig. 1. 「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」の治療アルゴリズム [文献2]より引用]

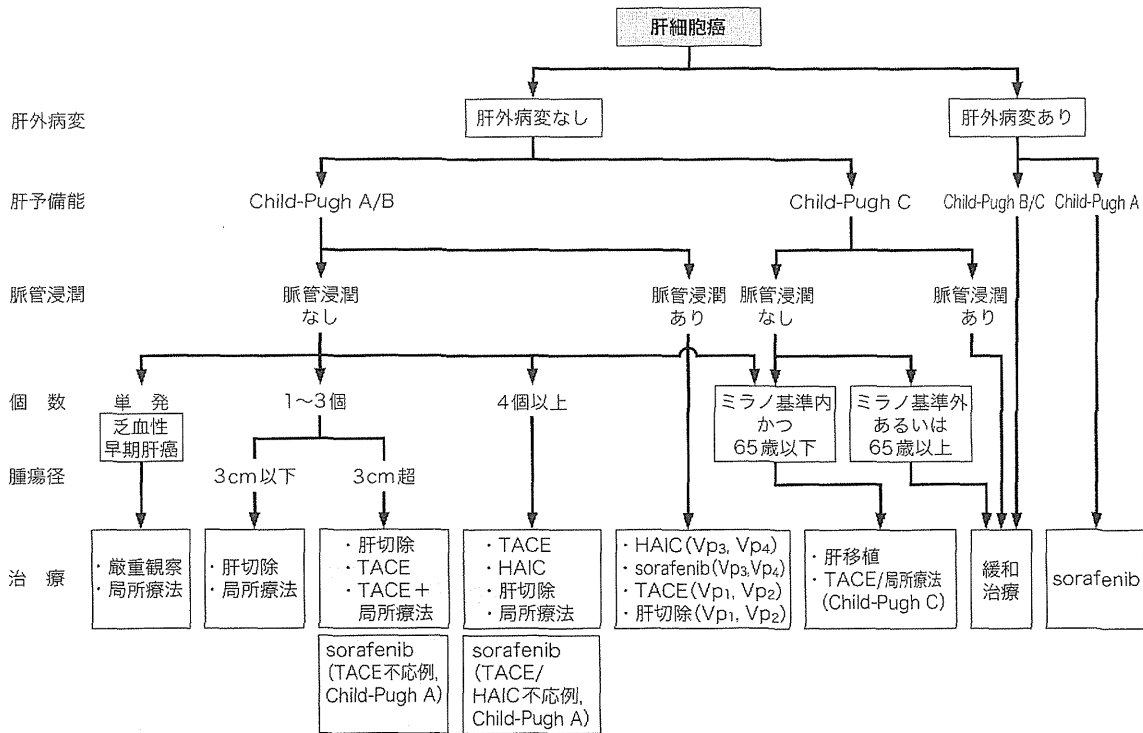


Fig. 2. コンセンサスに基づく肝癌治療アルゴリズム [文献3]より引用]

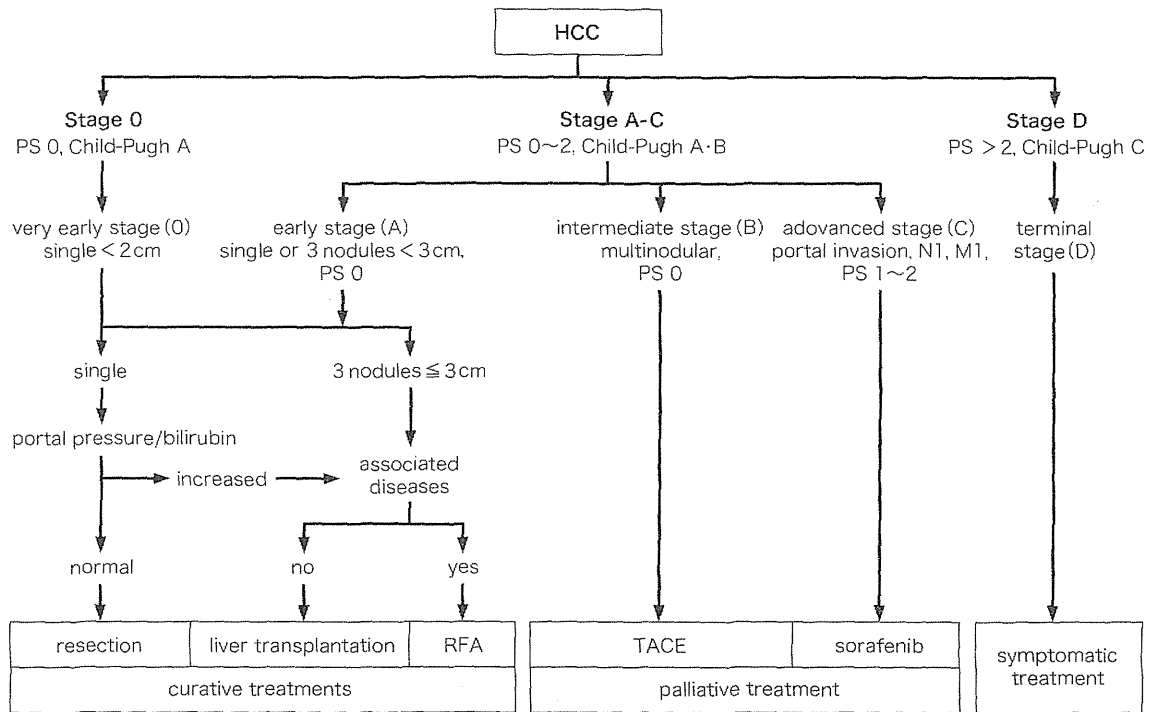


Fig. 3. BCLC staging

[文献4)より引用]

れていない領域では明確な指針を示すことができない。そのギャップを埋めるべく、コンセンサスに基づく手法で「肝癌診療マニュアル」³⁾がつけられ、「コンセンサスに基づく肝癌治療アルゴリズム」(Fig. 2, 以下「コンセンサスアルゴリズム」とする)が提唱された。この2つの「ガイドライン」と「マニュアル」はそれぞれ改訂され、今は第2版が出されている。

一方、海外に目を向けてみると、バルセロナグループ (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) グループ) が作成した staging (Fig. 3)⁴⁾がそのまま欧州と米国のガイドラインとして採用され、いわば世界標準といってよい状況である。これも一つの指針として意義があるが、そのまま日本の実臨床に適用するには問題がある。このほか、アジア太平洋肝臓学会 (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver : APASL) のガイドライン (Fig. 4)⁵⁾があげられるが、日本人研究者が作成に携

わったためか、比較的わが国の実臨床に近いものとして受け入れられやすい。

本稿では、肝細胞癌におけるガイドラインのうち、わが国で中心的な位置を占める「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」につき、とくに科学的根拠アルゴリズムの内容を概説する。それを踏まえ、「肝癌診療マニュアル」におけるコンセンサスアルゴリズムや BCLC staging, APASL 治療アルゴリズムとの違いや使い分けについて述べる。

「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」作成の実際について

「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」は初版・第2版ともに EBM の手法を遵守している。初版では 1966~2002 年に発表された合計 7,118 編もの論文のエビデンスレベルを評価し、取捨選択した。それと同時に、肝細胞癌の診療における疑問点を合計 58 の research question とし

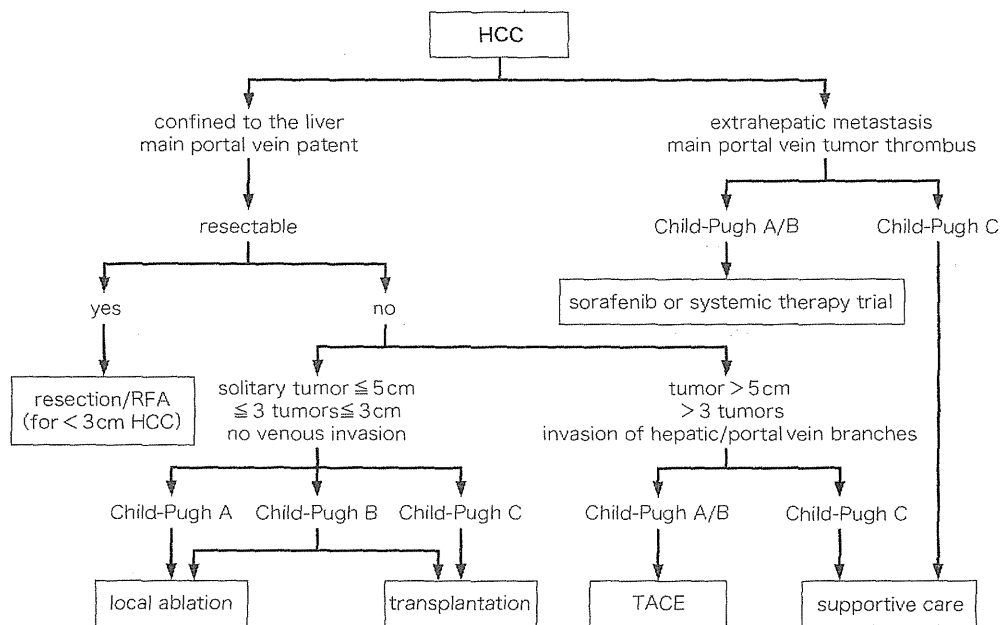


Fig. 4. APASL 治療アルゴリズム

[文献5)より引用]

て設定し、それぞれに対応するエビデンスを選択論文の中から抽出し、scientific statementとしてまとめた。さらに個々の research question に対する診断や治療面での対応について、「推奨」を作成し、エビデンスレベルをもとにその「推奨」や「根拠」の強さを判定し、グレードとして付記した。

第2版では research question を clinical question(CQ)に読み替えて、見直し・廃止・統合・新設を行ったところ、42件の research question が改訂、2件が初版のまま採用、7件が新規採用となり、最終的には合計51のCQが設定された。ガイドラインの根拠となる論文の取捨選択については、初版では論文を先に一次選択し、そこから絞り込んでいく段階で research question を設定したが、第2版では51のCQを確定させてから、それぞれに関連する論文を検索し、その評価を行った。第2版では2002年12月~2007年6月に発刊された論文を検索対象としたところ、論文数は2,950編となり、最終的に532編を採用した。このうち、初版に続いて採用された論文が282編、新規採用が250編だった。これらの論文内容

を初版と同様、各CQに対する「推奨」、scientific statement、グレードにまとめた。ただし、第2版の改訂作業では2007年7月以降の論文については、いかに重要であっても、推奨には含めず、付記程度にとどめた。

科学的根拠アルゴリズムについて○

科学的根拠アルゴリズム (Fig. 1) は、初版・第2版の「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」のエッセンスが集約されたともいえるもので、臨床現場でもっとも利用されている部分である。エビデンスに基づいた治療法が肝障害度、腫瘍数、腫瘍径の3つの因子により、簡便に選択できることを目指し、初版・第2版ともにシンプルで使いやすいという点を最重要視されて構築された。以下、その内容を具体的に述べる。

1. 肝障害度 A または B の場合

初版・第2版ともに、肝機能が肝障害度 A または B と良好で、かつ腫瘍が単発の場合、腫瘍径にかかわらず、原則として肝切除が第一選択とされている。日本肝癌研究会の全国追跡調査の結果、

肝切除の生存率が経皮的局所療法であるエタノール注入療法(PEI)よりも多くの条件下で有意に良好だった点を根拠としている⁶⁾。ただし、肝障害度 B、単発、腫瘍径 2 cm 以内の場合、肝切除と PEI の成績に有意差がなかったため、経皮的局所療法も推奨される。また、アルゴリズム内に腫瘍径の記載はされていないので注意が必要であるが、腫瘍径が 3 cm を超えると、一般的に局所療法では治療が困難となるため、肝切除が推奨される。ただし最近、局所療法は PEI ではなく、ほとんどがラジオ波焼灼療法(RFA)として行われるが、RFA と切除の比較に関する十分なエビデンスはないため、PEI との比較データをもとにした基準のままである。

腫瘍数が 2 または 3 個で腫瘍径が 3 cm 以内であれば肝切除または経皮的局所療法が推奨されるが、腫瘍径が 3 cm を超えると経皮的局所療法の代わりに肝動脈塞栓療法(TACE)が推奨される。

腫瘍数 4 個以上では肝切除が外れて、第一に TACE が、次に肝動注化学療法(HAIC)が推奨される。HAIC については、初版作成時には有力なエビデンスは存在しなかったにもかかわらず、わが国では広く普及していたため、アルゴリズムに取り入れられた経緯があった。第 2 版の改訂作業中でもその取り扱いについて、議論の対象となり、CQ32 では「肝動注化学療法は有用という十分な科学的根拠はない。(グレード C1)」とされたものの、アルゴリズムの中には選択肢の一つとして残された。

2. 肝障害度 C の場合

肝不全のリスクが高いため、積極的な治療は推奨されない点では第 2 版も初版と同様である。唯一肝機能の改善も同時に見込まれる肝移植が一定の条件下で推奨されている。肝移植の適応について、わが国の保険適用の条件になっているミラノ基準(腫瘍最大径 5 cm 以内単発または 3 cm 以内 3 個以内)⁷⁾が初版からアルゴリズムで採用された。第 2 版ではこれに年齢の制限(65 歳以下)が明記されている。ミラノ基準を超えるものは再発の

リスクが高いため、年齢、ドナーの問題などで移植に至らない場合を含め、緩和ケア(best supportive care)が推奨される。

3. 進行例の場合

肝外病変や腫瘍栓を伴う進行例については、予後不良であり、推奨できる治療法はない。初版では「脈管侵襲を有する肝障害度 A の症例では肝切除が、肝外病変を有する症例では化学療法が選択される場合がある」と、アルゴリズムの scientific statement に述べられていた。第 2 版ではこの記載がわかりづらい点を考慮し、治療アルゴリズムの中の注釈として含められた。

科学的根拠アルゴリズムの今後の展望

第 2 版が発刊されてから約 2 年を経過したが、2007 年 6 月までに公表された論文を根拠としているため、第 2 版の内容は発刊時にすでに一部古くなっているともいえる。2011 年 9 月に第 3 版の改訂委員会(委員長: 国土典宏)が発足し、2013 年の完成を目指して、現在改訂作業が進められている。第 3 版に盛り込まれるべきポイントも明らかになりつつあるが、いくつか具体的に挙げてみる。

レチノイドはビタミン A およびその類縁化合物の総称であるが、そのうち非環式レチノイド(ベレチノイン)は前癌状態とみなされるクローンの除去効果が以前から知られていた。Muto らはこれを初発肝細胞癌(HCC)治療後の患者に対して 1 年間投与し、長期予後の改善効果⁸⁾を報告した。その後しばらく、この結果は臨床応用されなかったが、C 型肝炎ウイルス陽性 HCC の治療後の症例を対象に、わが国で多施設共同治験が行われ、2010 年 6 月に再発抑制効果を示唆する結果が米国臨床腫瘍学会で報告された。比較的早期の HCC 治療後の再発抑制効果が期待されており、論文文化されれば、今後アルゴリズムに採用される可能性がある。

また、multikinase inhibitor の一つである sorafenib の進行 HCC に対する有効性が多施設共同

RCT⁹⁾により示されたことを受け、すでに根治的治療が不可能な進行 HCC の標準治療として、臨床現場では扱われており、当然第 3 版ではアルゴリズムの中に採用されるであろう。それと同時に既存の治療の上乗せ効果が期待されているが、中程度の進行度の HCC を対象とし、肝切除もしくは RFA 後の sorafenib 補助療法の有効性を検証する global RCT, STORM 試験 (Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma) が実施されている。すでに目標症例数の登録は終了し、経過観察中だが、最終解析結果が出れば、当然注目を集めるであろう。

スクリーニング体制が確立したわが国では、初発 HCC は比較的早期に発見されるが、それに対する治療法を選択する際、RFA と切除の長短所を十分に考慮する必要がある。RFA は低侵襲性で、肝切除よりも肝機能不良な症例も治療対象にできる点で優れているが、3 cm 以上の腫瘍への対応には熟練を要すること、腹膜播種の可能性、胆管や周辺臓器への熱の悪影響、などの問題がある。RFA の低侵襲性のみがクローズアップされる傾向にあるが、5 年以降の長期予後に関する客観的なデータはまだ少ない。これらを踏まえ、本邦で HCC に対する肝切除と RFA の有効性を客観的に比較検討する RCT, SURF trial (Surgery vs. Radiofrequency ablation for HCC) が進行中である¹⁰⁾。本研究では、腫瘍条件を 3 個以下 3 cm 以下、肉眼的脈管侵襲・肝外転移なし、肝機能条件を Child-Pugh score で 7 点以下 (A および B の一部が該当)、年齢 20～79 歳を主たる適格基準とし、初回治癒的肝切除あるいは RFA を行い、その長期予後を比較する (Fig. 5)。RCT 症例の総数 600 例を目標とし、全生存と無再発生存両方で 10% の差を検出しようとするデザインである。全国から 104 施設の参加を得て、2011 年 12 月末現在、155 例が登録されている。登録がなかなか進まない問題があり、第 3 版改訂にも間に合わないが、その結果は将来何らかの形でガイドラインに反映

されるであろう。

一方、2010 年 12 月に中国から同テーマの RCT の結果が報告され¹¹⁾、切除のほうが有意に良好な成績であった。ただし、比較的大きな腫瘍も対象にしていること、RFA の技術レベルに疑問があること、RFA 群で治療後早期に死亡が多く発生していること、など問題点も多く、この結果もそのまま本邦の臨床現場に適用できるかは定かではない。症例数も 230 例と十分とはいえない。第 3 版改訂の際、検討対象となるだろうが、どう解釈し、どのように取り入れるかは慎重に検討すべきである。

コンセンサスアルゴリズムについて○

上に述べた科学的根拠アルゴリズム (Fig. 1) の作成手法に鑑みれば、その長短所はおのずと明らかである。科学的根拠アルゴリズムは厳密に吟味されたエビデンスに基づくゆえ、専門家の思い込みに左右されず、客観性の高い治療方針が提示されている点が最大の長所であるが、その反面、エビデンス (= 論文) に乏しい治療法や最新の知見を十分には反映させることができない点が問題となる。そこで、コンセンサスアルゴリズム (Fig. 2) が提案されている。これは確固たるエビデンスがなくても、肝癌診療のエキスパートにおいて一定のコンセンサスが得られた概念・意見を反映させている。したがって、科学的根拠アルゴリズムの長短所を逆にすればコンセンサスアルゴリズムの長短所となる。以下、その内容を詳述する。

まず、コンセンサスアルゴリズムでは、科学的根拠アルゴリズムの肝予備能、腫瘍数、腫瘍径に加え、肝外病変の有無と脈管浸潤の 2 つが治療決定因子に加えられ、肝外病変や脈管浸潤を伴う進行例にも対応しなければならない臨床現場からの要求にも応えられるようになっている。肝予備能については、後者が肝障害度 (ICG 検査を含む) で評価するのに対し、前者では Child-Pugh 分類を採用している。ICG 検査が肝切除の適応や術式決定に必須とはいえ、RFA や TACE などの非手術

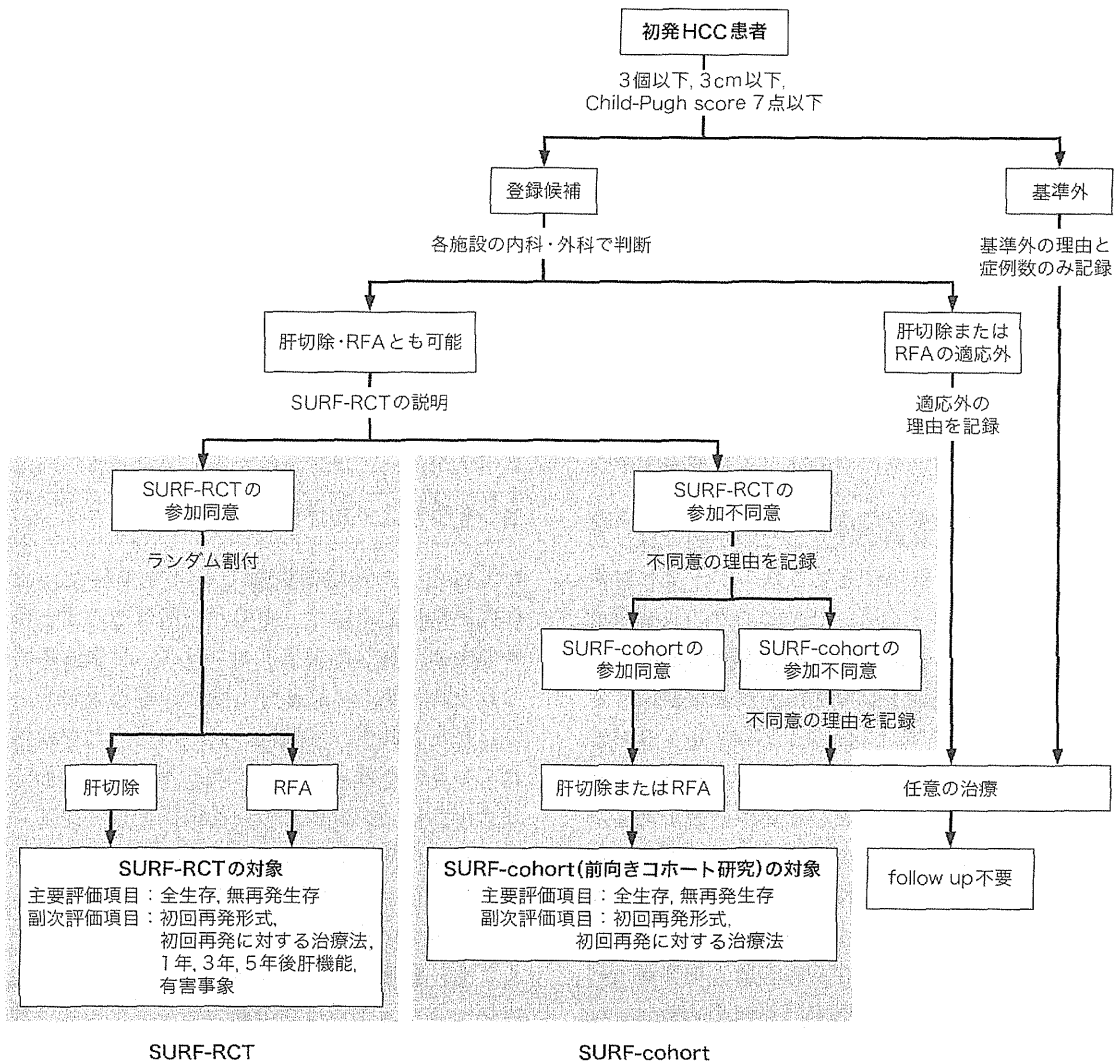


Fig. 5. SURF trial の全体像

療では必ずしも施行されていない点を反映したと考えられる。実際には肝障害度と Child-Pugh 分類はほぼ同じとみなし、これら2つのアルゴリズムを適用して大きな間違いは生じないといえるが、Child-Pugh A でも ICG 検査が不良の場合は手術が選択できない場合もあることに注意が必要である。

また、科学的根拠アルゴリズムでは、推奨治療法が2つまでに絞られていたのに対し、コンセンサスアルゴリズムでは有効性が認められた治療法

が最多で5つまで記載されており、より複雑な decision tree となっている。たとえば、第2版の科学的根拠アルゴリズムでは scientific statement 内の参考程度にとどめられた sorafenib をコンセンサスアルゴリズムでは採用し、本薬剤がすでに広く普及した現状を反映させている。ただし、sorafenib の適用には肝機能や他治療法不応などの条件が注釈に述べられており、専門外の医師にとってはわかりづらい点も否めない。

科学的根拠アルゴリズムでは肝障害度 C (=

Child-Pugh C)になると、肝移植と緩和ケアの2つの選択肢となり、事実上治療法が存在しないことになったが、コンセンサスアルゴリズムでは適応に関する注釈を付記したうえで、TACEと局所療法をあげている。肝機能条件が厳しくなっても何とか治療を継続しようとするわが国の臨床医の姿勢を考慮したものだが、注釈の「ただし、survival benefitに関するエビデンスはない。今後、prospectiveな臨床試験で検証していく必要がある」というコメントをみると、2つのアルゴリズムの方向性の根本的な違いが明確である。すなわち、科学的根拠アルゴリズムはシンプルで客観的に妥当性が高い知見を精選して構築しているが、コンセンサスアルゴリズムでは多少の複雑さやわかりにくさには目をつぶって、現場の細かい要求にも応えられるように工夫されているといえるだろう。ともに日本肝臓学会発刊であるがゆえに整合性を疑問視する見方もあるだろうが、もともと相反するコンセプトで作成されているためであり、2つのアルゴリズムは対立するものというより、互いの短所を補い合うものと考えべきである。実臨床では科学的根拠アルゴリズムは大まかな治療方針を決めるのに利用し、細かな疑問点の解消にはコンセンサスアルゴリズムを参照するという姿勢が妥当であろう。

BCLC staging について●

BCLC グループから 2001 年に提案されて以来、少しずつ改訂されながらも、この BCLC staging (Fig. 3) は欧州肝臓学会 (European Association for the Study of the Liver : EASL) や米国肝臓病学会 (American Association for the Study of Liver Diseases : AASLD) の推奨を受け、欧米中心に世界で広く利用されている⁴⁾。全体をみるに、治療法決定因子として、腫瘍径、腫瘍個数、Child-Pugh 分類の基本 3 因子に performance status, portal pressure, portal invasion, N 因子(リンパ節転移), M 因子(肝外転移)が加わって複雑な一方で、対応する治療法は 1 つに限定されている点特徴的である。

ある。

日本の科学的根拠アルゴリズム (Fig. 1) と比べると、肝切除と肝移植の扱いの違いが際立っている。BCLC staging で肝切除の適応は「単発、2 cm 以下、Child-Pugh A、門脈圧正常(血小板数 10 万以上かつ静脈瘤なしで読み変え可能)」と極端に限定され、わが国の肝臓外科の実臨床とは異なる。当科では自験例を用いて、Child-Pugh A であれば、多発症例でも切除後 5 年生存率は 58%、門脈圧亢進例(血小板数 10 万未満もしくは静脈瘤あり)では切除後 5 年生存率 56% と良好であることを示し、この極端に狭い切除適応基準に疑問を投げかけた¹²⁾。欧米の多くの肝臓外科医からも同調する意見はあるものの¹³⁾、国際学会などの discussion では、BCLC グループは、多発 vs 単発、あるいは門脈圧正常 vs 亢進における長期成績の比較において、それぞれ後者が有意にわるいという 1990 年代のスペインの少数例データを根拠にこの主張を続けている。しかし、単純に比較すれば、腫瘍条件がわるい多発例、あるいは肝機能条件がわるい門脈圧亢進例の予後のほうが下回るのは当然である。本来、ある治療法の適応は他治療との比較データも含めて決めるべきであろう。門脈圧亢進例の切除成績がたとえ門脈圧正常例のそれを下回っても、安全性が十分確保され、許容される程度の長期成績が得られ、かつ他治療にそれを凌駕するものがなければ、治療の適応は成立するはずである。最新の AASLD の治療アルゴリズムの update 版をみても「門脈圧亢進の有無で切除適応を決める BCLC staging の妥当性が日本のデータ¹²⁾でも示された」となれば曲解された形で記載されている⁴⁾。

また、脳死肝移植が日常的に行われる海外での社会事情を反映してか、3 個以下 3 cm 以下、Child-Pugh A or B において、移植が推奨されている点も注目し値する。Child-Pugh C では移植適応外という点には違和感を感じるが、本来ならば障害肝を腫瘍とともに除去できる肝移植はもっとも根治的治療法であり、この点では BCLC staging

のほうが理想的といえる。脳死肝移植が広く普及し、グラフト配分に関する社会的コンセンサスが得られれば、HCC に対する肝移植はわが国でももっと積極的に行われてよいと思われる。

APASL 治療アルゴリズムについて◎

APASL 治療アルゴリズムは、アジア地域の諸事情を考慮し、コンセンサスに基づく手法で作成され、2009 年に公表された⁵⁾。科学的根拠アルゴリズムと比べると、肝外病変と脈管侵襲の 2 因子を decision tree に加えている点、治療法で sorafenib を選択肢に入れているが、肝動注が外れている点が特徴的である。脈管侵襲については、decision tree の各段階で門脈本幹腫瘍栓の有無、肝静脈・門脈浸潤と若干表現を変えているところはわかりにくいかもしれない(Vp4 と Vp1-3 や Vv の違いを理解する必要がある)。また、切除適応を「resectability」(肝予備能も含まれていると思われる)の一言で決めており、各国の肝臓外科の状況からそう記載せざるをえなかったのかもしれないが、曖昧でわかりにくい問題点は否めない。門脈本幹腫瘍栓なし、肝内限局で切除可能であれば、切除適応あり、ということになる。

肝移植については、腫瘍条件としてミラノ基準と脈管侵襲なしをあげており、科学的根拠アルゴリズムと同じである。ただし、Child-Pugh B も対象に加えている点でより踏み込んだ適応基準となっている。局所療法と TACE の扱いについては、ほぼ同じである。

おわりに◎

HCC には有力な治療法が複数存在し、かつ腫瘍と肝機能の両方のバランスを考慮しなければならないため、高度な専門的判断が要求される。「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」は客観性に富むエビデンスを抽出し、根拠のない思い込みを排除するように構築されている。内容はシンプルでわかりやすさを旨とし、多忙な臨床現場において、複雑な判断の過程を患者に理解してもらう。

のに有用である。一方、最新の知見が取り入れられにくい、細かい疑問には答えられない弱点があり、それらは「コンセンサスに基づく肝癌治療アルゴリズム」によってカバーされることが期待される。両者は対立するものではなく、お互いの短所を補うように活用されるべきである。

また、本稿で詳しくは述べなかったが、患者用ガイドラインが残念ながらまだないことは今後の課題であろう。ただし、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のホームページで「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」の一部の内容がわかりやすく紹介されており、一般の方も自由に閲覧可能である (http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0018/5/0018_G0000118_CQ.html)。現時点ではこれを患者用ガイドラインの代用として、ご利用いただきたい。

文献◎

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年版, 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), 金原出版, 東京, 2005
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版, 日本肝臓学会(編), 金原出版, 東京, 2009
- 3) 肝癌診療マニュアル, 第 2 版, 日本肝臓学会(編), 医学書院, 東京, 2010
- 4) Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53: 1020, 2011
- 5) Omata M et al: Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 4: 439, 2010
- 6) Arii S et al: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan: the Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32: 1224, 2000
- 7) Mazzaferro V et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693, 1996
- 8) Muto Y 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* 334: 1561, 1996
- 9) Llovet JM et al. SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378, 2008
- 10) Hasegawa K et al: Surgery or ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg* 245: 489, 2007

- lar carcinoma? Ann Surg 247 : 557, 2008
- 11) Huang J et al : A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg 252 : 903, 2010
- 12) Ishizawa T et al : Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 134 : 1908, 2008
- 13) Torzilli G et al : Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification : results of a prospective analysis. Arch Surg 143 : 1082, 2008

Information

第12回 日本消化器関連学会週間

Japan Digestive Disease Week 2012 (JDDW 2012)

会期 2012年10月10日(水)～13日(土)

場所 神戸国際展示場・ポートピアホテル・神戸国際会議場

参加学会・会長

第54回 日本消化器病学会大会・会長：鈴木一幸(岩手医科大学)

第84回 日本消化器内視鏡学会総会・会長：高橋信一(杏林大学)

第16回 日本肝臓学会大会・会長：佐田通夫(久留米大学)

第10回 日本消化器外科学会大会・会長：山口明夫(福井大学)

第50回 日本消化器がん検診学会大会・会長：田中幸子(大阪府立成人病センター)

第43回 日本消化吸収学会総会・会長：白鳥敬子(東京女子医科大学)

演題申し込み

演題募集はホームページでの応募となります。

詳細は JDDW 2012 ホームページ(<http://www.jddw.jp/jddw2012/>), または各学会誌に掲載されます。演題応募規定をご覧ください。

※演題応募締切：応募期限 2012年3月22日(木), 正午

問合せ先 JDDW 事務局

〒104-0061 東京都中央区銀座8-9-13 K-18ビル9F

TEL : 03-3573-1254 / FAX : 03-3573-2198

Original Article

Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry

Takahiro Higashi,¹ Kiyoshi Hasegawa,^{2,13} Norihiro Kokudo,^{2,13} Masatoshi Makuuchi,^{3,13} Namiki Izumi,^{4,13} Takafumi Ichida,^{8,13} Masatoshi Kudo,^{9,13} Yonson Ku,^{10,13} Michiie Sakamoto,^{5,13} Osamu Nakashima,^{11,13} Osamu Matsui,^{12,13} Yutaka Matsuyama,^{6,13} Tomotaka Sobue⁷ and the Liver Cancer Study Group of Japan

Departments of ¹Health Policy/Public Health and ²Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, ³Japanese Red Cross Medical Center, ⁴Department of Gastroenterology, Musashino Red Cross Hospital, Musashino, ⁵Department of Pathology, Keio University School of Medicine, ⁶Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Tokyo, ⁷Division of Cancer Information and Statistics, Center for Cancer Control and Information Services, the National Cancer Center, Tokyo, ⁸Department of Gastroenterology, Juntendo University Shizuoka Hospital, Izunokuni, Shizuoka, ⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine, Sayama, Osaka, ¹⁰Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, ¹¹Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Kurume, ¹²Department of Radiology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, and ¹³Liver Cancer Study Group of Japan, Japan

Aim: Despite advances in medical therapy, studies have reported gaps between current evidence and actual practice in many areas of medicine. Process-of-care quality indicators (QIs) are tools to measure the evidence–practice gap. This study aims to examine the feasibility of applying QIs for liver cancer care to the national registry database operated by the Liver Cancer Study Group of Japan.

Methods: Prior research developed a set of process-of-care QIs developed on the basis of the Japanese Clinical Practice Guidelines for hepatocellular carcinoma. Each QI describes target patients and care processes indicated for such patients. Among the 25 developed QIs, six appeared scorable using the information contained in the dataset from the 17th Nationwide Survey of Primary Liver Cancer.

Results: In total, 16 187 patients were eligible for the six QIs for 34 599 times, among which the indicated care was provided 83.9% times. The scores ranged from 64.4% (surgical therapy in patients with HCC 3–5 cm in diameter) to 91.1% (indocyanine green checkup before surgical resection). The information was generally available to determine eligibility (78.3%–100%) and pass/fail (91.9%–99.9%) for the QIs.

Conclusions: Applying QIs to the liver cancer registry, the quality of hepatocellular carcinoma care can be measured. In future, providing feedback regarding the results to the participating society may improve the quality of liver cancer care nationwide.

Key words: cancer registry, hepatocellular carcinoma, quality indicators, quality of health care.

INTRODUCTION

LIVER CANCER IS the third leading cause of cancer deaths worldwide.¹ Eastern countries generally exhibit higher incidences of liver cancer, but many

Western countries have experienced a steady increase.^{2,3} Liver cancer is prevalent in Japan, and it was the fourth leading cause of cancer deaths in 2009.⁴ Despite recent advances in diagnostics and therapeutics, the 5-year survival rates based on population-based cancer registries remains relatively low at 23.1%.⁵

To improve survival, both medical therapeutic advances and their dissemination into clinical practice are necessary. To distribute current knowledge and facilitate clinical decision making for liver cancer treatment, the first evidence-based Clinical Practice

Correspondence: Dr Norihiro Kokudo, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan. Email: KOKUDO-2SU@h.u-tokyo.ac.jp
Received 14 May 2011; revision 21 July 2011; accepted 25 July 2011.

Guidelines for Hepatocellular Carcinoma in Japan were published in 2005 with financial support from the Ministry of Health, Labor, and Welfare.^{6,7} A follow-up survey of specialists and generalists involved in liver cancer care demonstrated successful outreach and acceptance of these guidelines among frontline practitioners of hepatocellular carcinoma (HCC) care.⁸

The next step in monitoring the effectiveness of the HCC clinical practice guidelines is the assessment of the quality of care. Although the quality of care can be assessed by structure, process, and outcome,⁹ an evaluation of the process best fits the context of guideline implementation. Quality assessments that examine the processes of care compare the actual care provided to the patient against the pre-specified standards of care. Although standards may not exist for all aspects of care, examining how well the standards are incorporated into daily practice in those areas that do exist can reveal aspects of quality and create a basis for improvement. In addition, gaps in the process quality highlight areas for the guideline committee to focus on in the next round of revisions. Accordingly, we developed a set of process quality indicators (QIs) that describe standards for HCC patient care.^{10,11} Although the QIs were designed to be implemented through the review of medical records, some QIs can be used on the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer – the liver cancer registry operated by the Liver Cancer Study Group of Japan. This provided a unique opportunity to pilot test the QIs and examine certain aspects of the quality of care of some liver cancer patients in Japan.

METHODS

Development of the QIs

THE QIS WERE developed using Japanese HCC guidelines, adopting the RAND/University of California, Los Angeles appropriateness methods.¹² Details of processes and results were previously reported in Japanese.¹¹ Briefly, we first created candidate QIs based on the recommendations of the Japanese HCC guidelines and the medical literature. Each QI described the care standards defining target patients and indicated the care processes. From a literature review, we summarized the rationale for each candidate QI.

Next a nine-member multidisciplinary panel was convened that consisted of two hepatobiliary surgeons, three hepatologists, a gastrointestinal surgeon, a general internist, and two interventional radiologists. The panel members were nationally recognized clinicians from

various practice settings, including the university and general hospital settings. The geographic distributions of the clinical practices were also taken into account.

The panel examined candidate QIs by following the modified Delphi process that consisted of two rounds of anonymous rating of the validity (scale of 1–9; 1 = definitely invalid, 9 = definitely valid) coupled with a face-to-face group discussion between rounds. During the process, the panel was allowed to modify the QIs. As per prior studies, QIs that had a median rating of 7 or higher and were rated 3 or lower by two or fewer panelists in the second ratings were accepted.^{12,13}

Liver cancer registry database

The Liver Cancer Study Group of Japan operates the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan, which is a cancer registry specifically for liver cancer.¹⁴ Biannually, it collects 178 data items from the newly treated primary liver cancer patients and 46 items for following the previously registered patients. Participation is voluntary and is estimated to cover approximately 20% of all primary liver cancer patients in Japan.¹⁵ We used data on patients receiving therapy for liver cancer at 645 participating institutions during 2002 and 2003. The data consisted of detailed clinical information and included the patients' baseline conditions, imaging findings, treatment modality, and pathological findings. Here, we have limited our analysis to HCC patients ≥ 20 years of age and have excluded patients who lacked age or diagnosis information.

Quality scores

The expert panel process resulted in 25 QIs,¹¹ which targeted a wide range of care processes including the pre-therapeutic evaluation, treatment choice, patient explanation of the treatment and results, and follow-ups. Of the 25 QIs, six could be scored using the information in the Liver Cancer Registry Database (Table 1). Patients were eligible for QIs if they met the criteria described in the denominator, and they were considered to have "passed" the QI if they received the care processes stated in the numerator. The quality score was calculated for each QI as the percentage of "passed" patients among those eligible. For example, the first QI in Table 1 was scored as the percentage of the patients whose alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence -2 (PIVKA-2) levels were measured before treatment (numerator) among those who were diagnosed with hepatocellular carcinoma (denominator). When necessary information was unavailable (i.e. either missing or coded as "unknown" in the dataset),

Table 1 Quality indicators (QIs) applied to the liver cancer registry, quality scores, and data completeness

Denominator (target patients)	Numerator (standard care processes)	n	Quality score (%)	Data availability (%)	
				Denominator	Numerator
Tumor marker before initiation of therapy					
Patients who were diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC)	AFP and PIVKA-2 levels were measured before treatment†	16 187	82.3%	100%	94.3%
ICG check-up before surgery					
Patients who underwent surgical resection of HCC for the first time	15-min ICG retention rate was measured before treatment†	4 802	91.1%	99.2%	94.6%
Local therapy for new HCC (≤3 cm)					
HCC patients with liver damage class A, having three or less tumors of 3 cm or smaller in diameter	Surgical resection or percutaneous local ablation therapy (PEI, MCT, or RFA) was performed.	3 934	76.9%	78.3%	99.5%
Surgical therapy for new HCC (3–5 cm)					
HCC patients with liver damage class A having a solitary tumor of 3–5 cm in diameter	Surgical resection was performed.	1 029	64.4%	78.3%	99.9%
TACE indication					
HCC patients with Stage IVa or earlier, Vp 0–2 and Child–Pugh class A or B, in whom surgery and percutaneous local ablation therapy were not possible (patients who did not receive surgery or percutaneous local ablation therapy within 3 months after diagnosis)	TACE was performed.	3 741	84.5%	82.0%	99.9%
Documentation of after surgical resection					
HCC patients who received surgical resection	Medical record (including pathological report) documented the degrees of vascular invasion‡ and tumor differentiation was postoperatively determined.	4 906	81.4%	99.5%	91.9%

†Timing of the measurement was uncertain because the date of the test was not present in the registry.

Whether surgical resection was the first-line therapy was unclear because the registry did not distinguish the first-line therapy from subsequent therapies. ‡Includes invasion to the portal vein (vp), hepatic vein (vv), hepatic artery (va), and bile duct (b).

HCC, hepatocellular carcinoma; ICG, indocyanine green; MCT, microwave coagulation therapy; PEI, percutaneous ethanol injection; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

we treated the patients as follows: if QI eligibility information (applicability to the denominator) was missing, we excluded the patients from the denominator; if the information needed to determine the “pass” or “fail” status (the numerator) was unavailable, we considered that the care was not provided, and thus, the patient was counted as “fail” on the QI.

To evaluate the feasibility of applying these QIs to the liver cancer registry, we examined the completeness of

the data to determine patient eligibility (the proportion of patients having all data items necessary to examine the denominator criteria [i.e. target patients]) and pass/fail (the proportion of patients having all necessary data items among all eligible patients) for QIs. Because the analysis revealed that the liver damage classification of the Liver Cancer Study Group¹⁶ was the most frequently missing information, we further evaluated the usability of Child–Pugh classification to substitute for the liver

damage classification by examining the agreement between the two classification systems among patients with both sets of data. Because the QIs that target treatment choice focused on patients with class A liver damage, we calculated the sensitivity and specificity of the Child–Pugh class A in predicting liver damage class A. All of the statistical analyses were performed using STATA 11.1 (College Station, TX, USA). The study protocol was approved by the institutional review board of the National Cancer Center of Japan.

RESULTS

Sample characteristics

IN TOTAL, 16 187 patients were included. Table 2 presents the sample characteristics. The mean age of patients was 67 years (71.6% male). Approximately 50% of patients had liver damage of class A and 50% had solitary tumors. Similar numbers of patients under-

Table 2 Sample characteristics

	n (%)
Age, mean (SD)	67 (SD = 9.4)
Male n (%)	11 592 (71.6%)
Liver damage class	
A	8089 (50.0%)
B	4439 (27.4%)
C	1058 (6.5%)
Unknown/No response	2601 (16.1%)
Child–Pugh class	
A	10 585 (65.4%)
B	3444 (21.3%)
C	867 (5.4%)
Unknown/No response	1291 (8.0%)
Number of tumors	
1	8970 (55.4%)
2	2727 (16.9%)
3	1198 (7.4%)
>3	3733 (15.7%)
Unknown/No response	757 (4.9%)
Tumor diameter (cm), mean (SD)	4.1 (4.0)
Primary treatment modality	
No treatment	1238 (7.7%)
Surgical resection, transplantation	4895 (30.2%)
Percutaneous local ablation	4733 (29.2%)
TACE	4423 (27.3%)
Systemic chemotherapy	718 (4.4%)
Other treatment	110 (0.7%)
No answer	70 (0.4%)

SD, standard deviation; TACE, transarterial chemoembolization.

Table 3 Cross-tabulation of Child–Pugh and Liver damage classes

CP	LD				Total
	A	B	C	Unknown	
A	7729	1813	35	1008	10 585
B	131	2445	290	578	3 444
C	6	56	693	112	867
Unknown	223	125	40	903	1 291
Total	8089	4439	1058	2601	16 187

CP, Child–Pugh classification; LD, liver damage.

went surgery, percutaneous local ablation, and transcatheter arterial chemoembolization (TACE).

Quality scores

On average, quality indicators had 5767 patients applicable, and overall the indicated care processes were provided 83.9% of the time. Table 1 presents quality scores and data completeness for each QI. The score was lowest for the QI “Surgical therapy in patients with HCC 3–5 cm in diameter” (64.4%) and highest for the QI “Indocyanine green (ICG) checkup before surgical resection” (91.1%). Although the availability of data for denominators ranged from 78.3% to 100%, information for numerators was available for more than 90% of patients for all QIs. QIs that use liver damage classification, tumor number, and tumor size were least commonly available for the denominator (78.3%). Liver damage classification, tumor number, and tumor size were missing or unknown for 2601 (16%), 757 (4.7%), and 1134 patients (7.0%), respectively.

Distribution of liver damage and the Child–Pugh classification

Table 3 presents the analysis of the concordance between Child–Pugh and liver damage classifications. These two classification systems agreed in 82.3% of patients for whom sufficient data were available. Child–Pugh A could predict liver damage class A with 98.3% sensitivity and 65.3% specificity.

DISCUSSION

WE HAVE DEMONSTRATED that certain aspects of the quality of care for patients with liver cancer can be measured using the liver cancer registry operated by the Liver Cancer Study Group of Japan. To our

knowledge, this was the first study to measure the quality of care for HCC. Standardizing the care process is challenging given the complexity of HCC care, as a range of treatment modalities from surgical resection to percutaneous and transcatheter therapy exists. The choice of treatment is influenced not only by the cancer stage but also by the baseline liver function. The QIs in this study, developed by the consensus of clinical experts, examined the actual care provided against the standards of pretherapeutic evaluation, the collection of pertinent tumor information, and treatment choice. The quality scores were high for most of the QIs, but there was also room for improvement. Although not all of the QIs developed were used for this analysis, we believe that the identification of a focus for improvement is an important initial step.

The information available in the registry was sufficiently complete for quality measurements to be made. Although information required to determine eligibility for QIs was occasionally missing, the information required to assign each QI a “pass” or “fail” status was generally available, which indicated little ambiguity in the scoring of the eligible patients. Among the missing information, the liver damage classification was the most frequently missing, presumably due to the lack of the ICG test. Although the liver damage classification was used for the QIs that focused on treatment choice in accordance with the Japanese Clinical Practice Guidelines, alternative criteria would be necessary to review actual practices. The comparison of the Child–Pugh class and liver damage class, however, revealed that the former underestimated the liver damage. For example, the Child–Pugh class A includes patients with more severe disease and is broader than liver damage class A. This result was expected, as the prothrombin criteria threshold is lower for the Child–Pugh classification.¹⁶ Furthermore, this is consistent with a previous report that reviewed the medical records of the HCC patients.¹⁷ If the Child–Pugh classification is used in place of the liver damage classification for the patients whose liver damage classification data are missing, the QIs targeting patients with liver damage class A would also include a broader group of the patients with liver damage class B or C. Thus, caution should be exercised when using these liver function classifications interchangeably.

For other types of cancer, we have a predecessor on using the national database for quality measurements and feedback. In the National Cancer Database, the Commission on Cancer of the American College of Surgeons measured six QIs (three for breast cancer and three for colorectal cancer) and provided feedback

regarding the scores of the individual participating facilities and the distribution of these scores among other facilities.¹⁸ This program is now developing the Rapid Quality Reporting System, in which the facilities submit and update the information continuously and the quality of care is monitored in real time. Our study indicates that the same service is theoretically possible in Japan using the liver cancer registry.

Some limitations must be considered when interpreting the results of the current study. First, the QIs that examined the appropriate documentation of vascular invasion and tumor differentiation were scored based on the availability of data in the dataset rather than on the actual medical records. This may underestimate or overestimate the quality scores for these QIs. Underestimation occurs when physicians keep appropriate documentation but fail to enter that information into the dataset, and overestimation occurs when physicians enter the information into the dataset but fail to document it in the medical record. Accordingly, caution must be exercised while interpreting these scores. Second, quality assessment requires the consideration of exceptional cases. For example, in some cases where a QI indicated surgery, surgery may not be appropriate due to compromised cardiac or respiratory functions. As the database does not contain information on the reasons why surgery was not performed, it is possible that patients who were appropriately excluded from surgery may be labeled as having received poor quality care. Hence, the results of the measurements of quality from the database should be regarded as starting points for discussions of quality and not as the final conclusions about quality. Third, the fact that the facilities participated in the registry voluntarily must be taken into account, as they are motivated and likely to be more specialized than the average Japanese hospitals. Therefore, the quality scores from these facilities may be higher than those provided by typical hospitals in Japan. Fourth, the QIs were based on the clinical practice guidelines issued in 2005,⁶ but our study was comprised of patients diagnosed in 2002 and 2003. Thus, the guidelines used may have already improved some of the aspects of care scored in this analysis, but our study has demonstrated that the Liver Cancer Registry Database can be a useful data source for analyzing quality of care. Finally, the timing of the evaluation and the start of treatment for each patient was uncertain. Although the QIs targeting pretherapeutic laboratory tests (tumor markers and ICG retention) require knowledge of whether these tests were performed before the treatment was initiated, the test dates were not available in the

registry. Thus, we assumed that the tests were performed before the start of the therapy and we therefore overestimated the quality scores.

Despite these limitations, we have demonstrated that the Liver Cancer Registry Database can be a tool for quality measurement. To date, cancer registries have primarily focused on clinical and epidemiological research, and the examination of the quality of care is a new area of research. Professional societies, however, have the responsibility to promote improved quality of patient care. Because the ultimate goal is to improve patient outcome, the role of these societies should not be limited to the discovery of new knowledge but should also include the monitoring of the extent to which the new knowledge is applied to patient care nationwide. This study serves as an initial step for the future growth of such activities.

ACKNOWLEDGMENT

THE STUDY WAS funded by a grant in aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. The authors thank Kenji Ikeda, MD, PhD (Toranomon Hospital), Takao Iwasaki, MD (Tohoku University Hospital), Yoshiaki Kajiyama, MD, PhD (Juntendo University), Shoji Kubo, MD, PhD (Osaka City University Hospital), Kiyoshi Matsueda, MD (Cancer Institute Hospital), Kyoji Moriya, MD, PhD (University of Tokyo Hospital), Yo Sasaki, MD PhD (Yao Hospital), Yoshito Takeuchi, MD, PhD (National Cancer Center Hospital), and Kaoru Yamada, MD (Sanraku Hospital) for their service in the expert panel to review candidate quality indicators.

REFERENCES

- 1 International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN. [Cited 10 Jan 2011.] Available from URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/liver.asp>
- 2 Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485–91.
- 3 Bosch FX, Ribes J, Diaz M *et al.* Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5–16.
- 4 National Cancer Center of Japan. *Cancer Information (Gan-joho) Services (Japanese)*. [Cited 10 Jan 2011.] Available from URL: <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- 5 Foundation for Promotion of Cancer Research. Cancer Statistics in Japan 2009. [Cited 10 Jan, 2011] Available from URL: <http://ganjoho.ncc.go.jp/data/public/statistics/backnumber/1isao000000068m-att/date06.pdf>
- 6 Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl 19): 119–21.
- 7 Makuuchi M, Kokudo N, Arii S *et al.* Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 37–51.
- 8 Kokudo N, Sasaki Y, Nakayama T *et al.* Dissemination of evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma among Japanese hepatologists, liver surgeons and primary care physicians. *Gut* 2007; 56: 1020–1.
- 9 Donabedian A. *The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment*. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1980.
- 10 Higashi T. Lessons learned in the development of process quality indicators for cancer care in Japan. *Biopsychosoc Med* 2010; 4: 14.
- 11 Research Group on the Development of Quality Indicators and the Measurement System for Cancer Care. *Quality Indicator (Japanese)*. [Cited 28 Jun 2011.] Available from URL: <http://qi.ncc.go.jp>
- 12 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD *et al.* The RAND/UCLA appropriateness method user's manual: RAND. 2001.
- 13 Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC *et al.* Acove quality indicators. *Ann Intern Med* 2001; 135: 653–67.
- 14 Ikai I, Arii S, Okazaki M *et al.* Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676–91.
- 15 Higashi T, Sobue T, Nishimoto H. Current status of site-specific cancer registries in Japan (in Japanese). *Geka-Chiryō* 2011; 2: 169–76.
- 16 Liver Cancer Study Group of Japan. *General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*, 2nd English edn. Tokyo: Kanehara & Co, 2003.
- 17 Omagari K, Ohba K, Kadokawa Y *et al.* Comparison of the grade evaluated by "Liver damage" of liver cancer study group of Japan and Child–Pugh classification in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2006; 34: 266–72.
- 18 Bilimoria KY, Stewart AK, Winchester DP *et al.* The national cancer data base: a powerful initiative to improve cancer care in the United States. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 683–90.

APPENDIX**The list of the quality indicators (QIs) approved by the expert panel**

	Denominator (target patients)	Numerator (standard care processes)
Pre-treatment work-up		
1	Patients who were diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC)	AFP and PIVKA-2 levels were measured before treatment
2	HCC patients who underwent surgical resection, percutaneous local ablation therapy and transarterial chemoembolization (TACE) therapy	Dynamic CT/MRI study was performed before treatment
3	Patients who were diagnosed with HCC and received treatment	The medical records documented the clinical stage (TNM or TNM factors) and liver function level (the Child–Pugh class or the liver damage class)
4	Patients who underwent surgical resection of HCC for the first time	15-min ICG retention rate was measured before treatment
Treatment choice of local therapy		
5	HCC patients with liver damage class A, having three or less tumors of 3 cm or smaller in diameter	Surgical resection or percutaneous local ablation therapy (PEI, MCT, or RFA) was performed.
6	HCC patients with liver damage class A having a solitary tumor of 3–5 cm in diameter	Surgical resection was performed.
7	HCC patients with liver damage class A or B and three or fewer tumors smaller than 3 cm who had surgical resection or percutaneous local ablation therapy	The advantages and disadvantages of each therapy were explained and documented in the medical records
8	HCC patients with liver damage class C who underwent surgical resection, percutaneous local ablation therapy or TACE	The risks and benefits of the treatments received were explained and documented in the medical records
9	HCC patients receiving percutaneous ethanol injection (PEI) as the initial treatment	Medical records documented the reasons why RFA was not performed
10	HCC patients with Stage IVa or earlier, Vp 0–2 and Child–Pugh class A or B, in whom surgery and percutaneous local ablation therapy were not possible (patients who did not receive surgery or percutaneous local ablation therapy within 3 months after diagnosis)	TACE was performed.
11	Recurrent HCC patients with liver damage class A and a solitary tumor of 3–5 cm in diameter	Surgical resection was performed, or the medical record documented the reasons for not performing surgery
12	Recurrent HCC patients with liver damage class A and solitary tumor of 3 cm or smaller in diameter	Surgical resection or percutaneous local ablation therapy (PEI, MCT or RFA) is performed or the medical record documents the reasons for not performing these therapy
13	Recurrent HCC patients with liver damage class A and two or three tumors of 3 cm or smaller in diameter	Surgical resection, percutaneous local ablation therapy (PEI, MCT or RFA), or TACE was performed, or the medical record documented the reason for not performing these therapies.
14	HCC patients who received TACE	Lipiodol was used in the procedure
15	HCC patients with liver damage class C who satisfied Milan criteria	The option of liver transplantation was explained and documented
Documentation and explanation		
16	HCC patients who underwent surgical resection	Medical record (including pathological report) documented the degrees of vascular invasion and tumor differentiation was postoperatively determined.
17	HCC patients who underwent surgical resection	The medical record documented the physician's judgment on the postoperative risk of recurrence
18	HCC patients who underwent surgical resection	The pathological findings after surgery were explained to patients and were documented in the medical record